



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112889** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
C08F 210/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2016 11157	(72) Винахідник(и):	Толмачов Андрій Олексійович (UA)
(22) Дата подання заявки:	07.11.2016	(73) Власник(и):	Толмачов Андрій Олексійович,
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	26.12.2016		вул. Остапа Вишні, 5, кв. 22, м. Київ, 01103 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.12.2016, Бюл.№ 24	(74) Представник:	Оцалюк Валентин Михайлович, реєстр. №359

(54) СПОСІБ О-ДИФЛУОРОМЕТИЛУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ АЛІФАТИЧНИХ СПИРТІВ

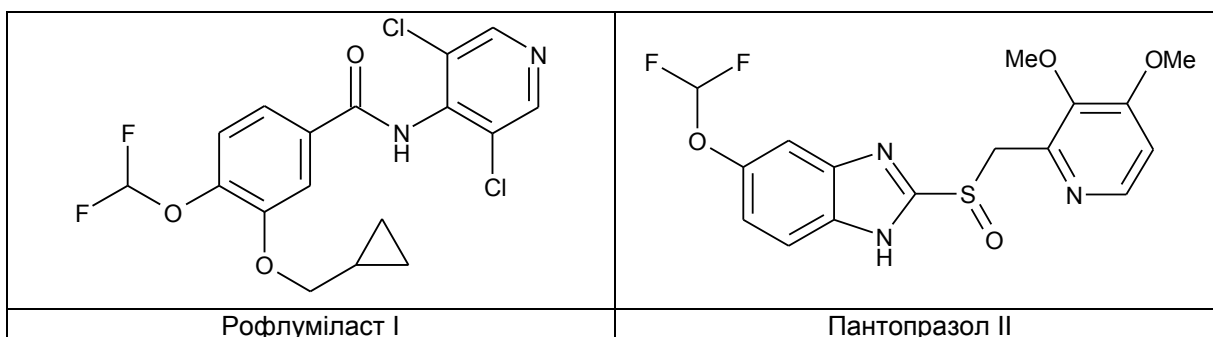
(57) Реферат:

Спосіб О-дифлуорометилування функціоналізованих аліфатичних спиртів. Функціоналізований аліфатичний спирт обробляють дифлуорометильованим агентом ($\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$) в присутності солі Cu (I) в органічному розчиннику при м'якому нагріванні.

UA 112889 U

Корисна модель стосується галузі органічної хімії, а саме способу О-дифлуорометилювання функціоналізованих аліфатичних спиртів, що знайдуть застосування як цінні вихідні сполуки для синтезу різноманітних біологічно активних сполук.

Ізостеричні заміщення атомів водню флуором або введення флуорвмісних функціональних груп в складні органічні молекули є добре налагодженими стратегіями в області медицини і науки для проектування і оптимізації біологічно активних молекул, а також в галузі матеріалознавства для розробки нових функціональних матеріалів. Атом флуору схожий за розміром з воднем, і це є основною причиною того, що біологічні об'єкти, такі як мікроорганізми і ферменти, в певних умовах не визнають різницю між натуральним субстратом і його флуоромодифікованим аналогом, отриманим за допомогою заміни певного СН-зв'язку на CF-зв'язок. Це явище часто розглядається як міміка гідрогену фтором. Проте, C-F зв'язок в порівнянні з C-H має більш сильну енергію зв'язку, що призводить до підвищеної стабільності C-F зв'язку. Ці структурні зміни є основними причинами змін в метаболічних шляхах флуорованих сполук і, зокрема, збільшення стабільності в природних умовах до різних ферментів. Наприклад, введення флуору в ароматичному ядрі, є добре відомою стратегією для підвищення стабільності сполук в розробці відносно до ферментів цитохрому С клітин печінки, що різко змінює кліренс і довговічність ліків в природних умовах. 27 з 150 відомих по всьому світу ліків, що найбільше продавалися 2013 року, є флуорвмісними сполуками.

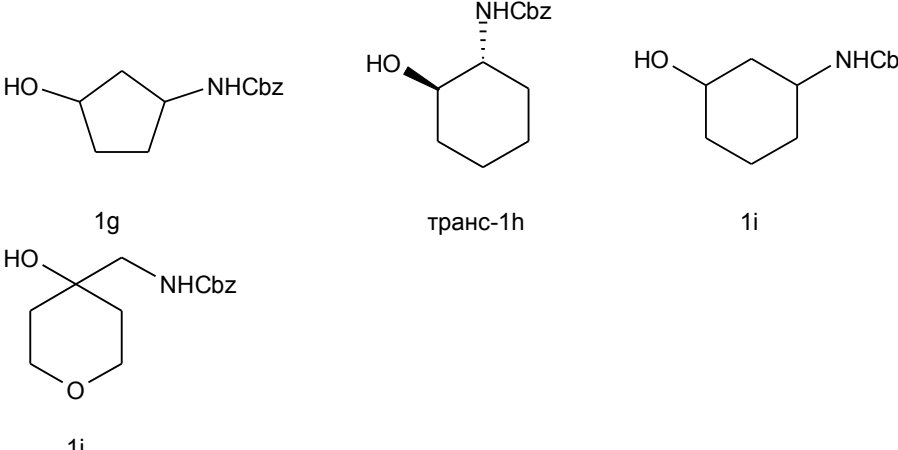
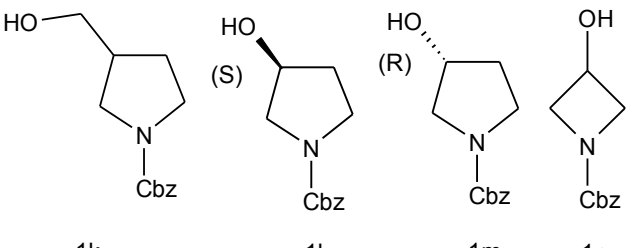
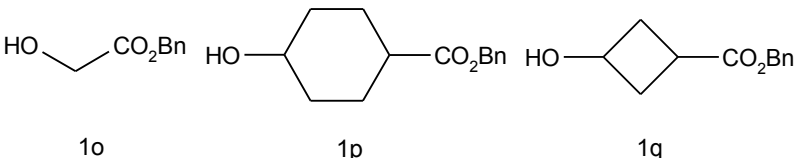
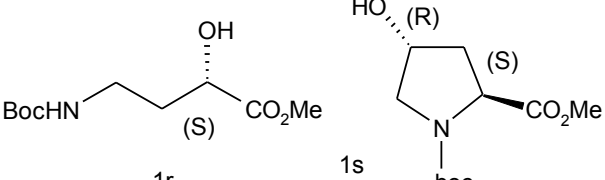


Ефекти, пов'язані зі стереоелектронними взаємодіями атома флуору з іншими атомами флуору або флуорвмісними групами, а також з різними полярними або зарядженими функціональними групами, в тому числі, кисень і азот, зазвичай використовуються в фармацевтичній хімії і в каталізі для розробки ліків, каталізаторів і/або каталітичних фрагментів з покращеними властивостями - з відредагрованою ефективністю і продуктивністю. У медичній хімії, проте, саме ці інструменти забезпечують "тонке налаштування" біологічних і фізико-хімічних профілів сполук в розробці. У цьому контексті були розглянуті кілька модифікацій флуору в природі і їх фармакологічно відповідні структури.

Таблиця 1

Спирти	 1a 1b
Первинні аміни	 1c, 1d 1e транс-1f

Таблица 1

	 <p>1g транс-1h 1i</p> <p>1j</p>
Вторинні аміни	 <p>1k 1l 1m 1n</p>
Кислоти	 <p>1o 1p 1q</p>
Амінокислоти	 <p>1r 1s</p>

Як продовження нашої програми у галузі медичної хімії, присвяченої флуоруванню біологічно активних каркасів, ми провели дане дослідження з метою синтезу OCF_2H -вмісних складних органічних молекул. Наш вибір цієї групи не випадковий - він був обумовлений ключовою роллю, яку ця функціональна група грає як фармакофор в існуючих препаратах; наприклад, такі відомі лікарські засоби, як Рофлюміласт I і Пентапрозол II містять цю групу. Крім того, група OCF_2H є загальнопоширеним структурним елементом, знайденим в численних лікарських засобах і біологічно активних сполуках, включаючи інгібітори ферментів, анти-ВІЛ агенти і протимікробні засоби. Загалом, ця група представлена кількома OCF_2H -заміщеними молекулами, включаючи нуклеозиди, що має помітний вплив на конформаційні переваги нуклеозидів і подвійну спіраль ДНК. На додаток до цього, функціональні можливості OCF_2R , як правило, використовуються для стереоконтролю профілю обертання в органічних молекулах різних типів. Підвищений інтерес до дифлуорометильних груп можна також пояснити тим, що він діє як біоізомер спиртів і тіолів. Це робить групи OCF_2R і, зокрема, OCF_2H , бажаними фармакофорами і цінними інструментами для модулювання властивостей органічних молекул.

Аналізуючи ліки, що містять OCF_2H та в даний час доступні на ринку, а також ліки-кандидати в клінічних і преклінічних дослідженнях, спостерігається відсутність у аліфатичних молекулах фрагмента OCF_2H . У світлі останніх тенденцій в області медичної хімії, які пов'язані з проектуванням архітектурно більш складних молекул з більшою об'ємністю (3D-форми), за допомогою формального насичення ароматичних попередників, функціоналізовані OCF_2H аліфатичні будівельні блоки з високим ступенем насичення більше бажані для виявлення ліків.

Дефіцит OCF_2H аліфатичних структурних елементів є результатом слабкорозвинених синтетичних методик, що дозволяють отримати такі каркаси.

Що стосується шляхів синтезу, відомих на сьогоднішній день для синтезу органічних сполук з групою OCF_2H , існують чотири основні стратегії. А саме, (I) О-дифлуорометилювання фенолів і спиртів з використанням різних джерел дифлуоркарбену; (II) С-О реакція сполучення з використанням хімічного еквівалента $[\text{OCF}_2\text{H}]$ -синтону; (III) перетворення CO і CS груп; 13 (IV) нуклеофільний обмін інших галогенів на флуор в ONaH_2H групах. Що стосується стратегії (I), існує цілий ряд джерел дифлуорокарбену; наприклад такі хімічні реагенти, як $\text{HalCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$; $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{TMS}$; $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$; TMSCF_2R ($\text{R}=\text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$); $(\text{Et}_2\text{O})_2\text{POCF}_2\text{Br}$; $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{CF}_2\text{H}$ і т.д. Проте, $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$ через його високу ефективність, низьку ціну і синтетичну доступність часто вважається оптимальним реагентом для О-дифлуорометилювання, зокрема, для великомасштабного синтезу. Незважаючи на різноманітність стратегій, відомих на сьогоднішній день, найбільш часто використовуваний синтетичний шлях в напрямку дифлуорметиллових етерів зі спиртів вимагає використання озоноруйнуючого HCF_2Cl , так званого фреону-22. Менш шкідливий для навколишнього середовища препаративні методи, однак, часто вимагають підвищених температур, є несумісними з багатьма функціональними групами і ефективні тільки на структурно простих субстратах. Через вищезазначені обмеження використовуваних в даний час методик, розробки нових, простих і швидких методів для перетворення функціональних спиртів в дифлуорметиллові етери, мають значну зацікавленість з боку науки.

Відповідно, об'єктом корисної моделі є спосіб О-дифлуорометилювання функціоналізованих аліфатичних спиртів, в якому функціоналізований аліфатичний спирт обробляють дифлуорометильованим агентом ($\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$) в присутності солі Cu (I) в органічному розчиннику при м'якому нагріванні.

Як сіль міді може бути використана CuI або CuBr . Як розчинник може бути використаний ацетонітрил.

Як функціоналізований аліфатичний спирт може бути використаний спирт формули (I):

HO-R ,

де

R являє собою C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_6 - C_{10} арил або C_2 - C_9 гетероарил, кожен з яких може бути заміщений, принаймні, одним C_1 - C_6 алкілом, C_3 - C_{10} циклоалкілом, C_6 - C_{10} арилом, C_2 -етероарилом, $-\text{CN}$, NO_2 , OR^1 , NHR^2 , $-\text{SC}_1$ - C_6 алкілу, $-\text{SOC}_1$ - C_6 алкілом, $-\text{SO}_2\text{C}_1$ - C_6 алкілом, $-\text{NSO}_2\text{C}_1$ - C_6 алкілом, $-\text{NHC}_1$ - C_6 алкілом, $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 алкіль, $-\text{NHCOOC}_1$ - C_6 алкілом, $-\text{NHCONHC}_1$ - C_6 алкілом, $-\text{CONHC}_1$ - C_6 алкілом, $-\text{COC}_1$ - C_6 алкілом, $-\text{COOC}_1$ - C_6 алкілом;

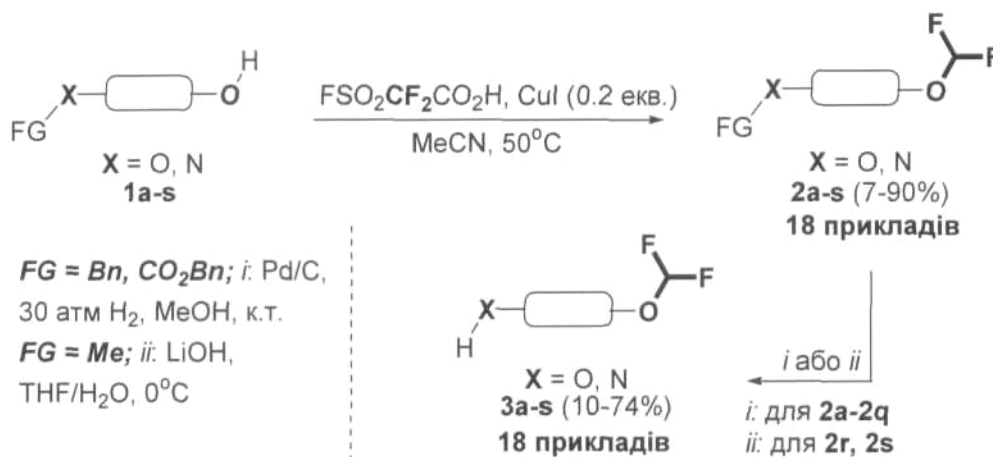
R^1 являє собою гідроксизахисну групу, таку як Bn або C_1 - C_6 алкіл;

R^2 являє собою амінозахисну групу, таку як Cbz або Boc.

Розробка способу почалася з підготовки захищених субстратів 1a-s. Для даного проекту були вибрані О-захищені аліфатичні діоли 1a, b; N-захищені аміноспирти 1c-n; карбоксилзахищені гідроксикислоти 1m-q, а також N- і карбоксилзахищені амінокислоти, що мають вільну гідроксильну групу 1r, s (Таблиця 1). Спосіб, який описується в даній заявці є продовженням методології для нефункціоналізованих спиртів, розроблених Ченом (Chen, Q-Y.; Wu, S-W. J. Fluorine Chem. 1989, 44, 433-440.), що в нашому випадку охоплює функціоналізовані аліфатичні спирти і приводить до підвищення ефективності реакції і загальних виходів. В рамках поточної програми досліджень були розроблені різні бібліотеки складних OCF_2H -вмісних органічних сполук, проте тут, як найбільш істотні, ми показуємо тільки з 18 прикладів (Таблиця 3).

З набором вихідних сполук 1a-s (Таблиця 1) увага була приділена оптимізації стандартних умов реакції, що застосовується для цього перетворення (Схема 1, Таблиця 2). Варто відзначити, що умови запропоновані Ченом вимагають від 2- до 3-кратного надлишку спирту разом з підвищеними температурами, і, на нашу думку, не можуть бути використані для приготування кількох грамів структурно різних OCF_2H сполук. У той же час, в багатьох синтетичних методах, які відомі на сьогоднішній день, використовують сильні основи для дифлуоркарбенового синтезу. Ці методи, як правило, демонструють низьку функціональну толерантність функціональних груп і не можуть бути використані для функціоналізації складних органічних молекул на пізніх стадіях синтезу.

Схема 1. Синтетична схема для одержання OCF_2H -заміщених проміжних продуктів і кінцевих продуктів з незахищеними функціональними групами.



Недавні дослідження продемонстрували, що перехідні метали дозволяють перенесення карбенових фрагментів за допомогою утворення відповідних карбенових комплексів. Крім того, наявність таких аддуктів і їх стійкість були доведені спектроскопічно поряд з хімічними перетвореннями вищезгаданих комплексів. Дифлуорокарбенові комплекси перехідних металів є менш вивченими, проте їх існування як проміжних продуктів було доведене в декількох каталітичних процесах. Це, зокрема, спонукало нас розпочати випробування реакцій, в яких застосовують солі Cu (I), які, як відомо, здатні утворювати карбенові комплекси. З іншого боку, недавній прогрес у застосуванні CuCF₃ як проміжного реагенту для каталітичного трифлуорметилування, а також дифлуорометилування вивів нас на думку, що О-дифлуорометилування також може слідувати іншим можливим механістичним маршрутом, а саме через утворення одного виду металевих CF₃ елементів. Оскільки ми не були впевнені щодо механізму реакції, яким впливам вона піддається в розроблених і випробуваних умовах реакції, ми вирішили розглянути обидва можливих шляхи, згаданих вище. Відповідно, ми вибрали набір перехідних металів, здатних до утворення металевих карбенових комплексів і кількох сполук металів із CF₃-групою.

Таблица 2



№	Каталізатор/розчинник	T	Час	Вихід (%) ^b
1	CuBr (0,2 екв)/C ₆ H ₆	60 °C	45 хв	сліди
2	CuBr (0,2 екв)/C ₆ H ₆	60 °C	3 год.	сліди
3	CuBr (0,2 екв)/C ₆ H ₆	100 °C	3 год.	сліди
4	CuBr (0,2 екв)/MeCN	60 °C	2 год.	5 ^c
5	CuI (0,2 екв)/C ₆ H ₆	50 °C	1 год.	17 ^c
6	CuI (0,2 екв)/C ₆ H ₆	90 °C	2 год.	12 ^c
7	CuI (0,2 екв)/MeCN	50 °C	2 год.	67 (75 ^c)
8	CuI (0,2 екв)/MeCN	80 °C	2 год.	60 (69 ^c)
9	CuI (0,2 екв)/MeCN	50 °C	45 хв	73 (82 ^c)
10	CuI (0,1 екв)/MeCN	50 °C	45 хв	58 ^c
11	CuI (0,3 екв)/MeCN	50 °C	45 хв	81 ^c
12	NiBr ₂ (0,2 екв)/MeCN	60 °C	1 год.	15 ^c
13	NiI ₂ (0,2 екв)/MeCN	60 °C	1 год.	19 ^c
14	Cu(OAc) ₂ (0,2 екв)/MeCN	60 °C	1 год.	-
15	Cu(OTf) ₂ (0,2 екв)/MeCN	60 °C	1 год.	25 ^c
16	Rh ₂ (OAc) ₄ (0,1 екв)/C ₆ H ₆	60 °C	3 год.	45 ^c
17	Rh ₂ (O ₂ CCF ₃) ₄ (0,1 екв)/C ₆ H ₆	60 °C	3 год.	38 ^c

^a Оптимізація умов реакції проводили за шкалою 10 ммоль; 1,5 еквівалента $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$.

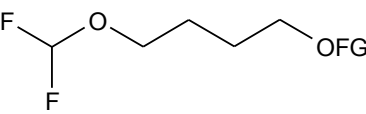
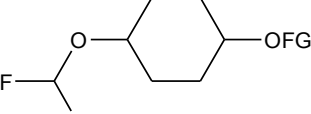
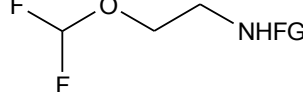
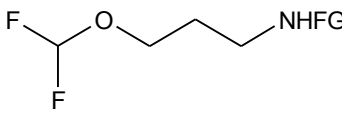
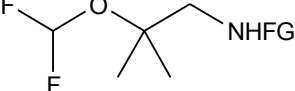
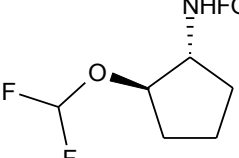
^b Виходи.

^c ГХ/МС виявлені виходи.

Речовина 1a була вибрана як модельна сполука. Після вибору оптимальних речовин для реакції - зміни розчинників, кількості і типу перехідних металів, температури і часу реакції - були розроблені оптимальні умови (Таблиця 2, запис 9). В основному були зосереджені на дослідженні CuBr і CuI як каталізаторів, що дозволяють введення групи CF_2H . Спочатку, досліджувався CuBr (Таблиця 2, записи 1-4); на жаль, спостерігали утворення цільового продукту, але в невеликій кількості. Кращий результат отримували за рахунок використання комбінації CuBr з MeCN як розчинника. У цих умовах продукт 2a був виявлений за допомогою ГХ/МС з виходом 5 %. Крім того, система $\text{CuI}/\text{C}_6\text{H}_6$ кардинально поліпшила ситуацію, забезпечуючи бажаний продукт з 17 % ГХ/МС-виходом (Таблиця 2, запис 5). Проте, ці результати були недостатні, щоб застосовувати цю хімію в таких умовах реакції. Вирішальним поліпшенням з точки зору прибутковості виявилось використання MeCN як розчинника, що дозволило збільшити ГХ/МС-вихід до 75 % (Таблиця 2, запис 7). Наступні важливі параметри при оптимізації умов реакції були спостереження по часу і температурі. Під час проведення дослідів зіткнулися з проблемою теплової нестійкості продукту 2a при Cu -каталізі (таблиця 2, запис 8). Це спостереження спонукало зменшити час реакції до 45 хв, а температуру реакції до 50 °C. Нарешті, були досягнуті умови синтезу відповідного дифлуорметилового етеру 2a з 82 % ГХ/МС-виходом і 73 % виділеного продукту (Схема 1, Таблиця 2). Кращий вихід отримано з використанням 1,5 еквівалента агента дифлуорометилювання ($\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$) і 0,2 еквівалентів CuI , в MeCN як середовища при температурі 50 °C (Таблиця 2, запис 9). Крім того, збільшення кількості CuI до 0,3 еквівалентів не збільшувало ефективність реакції. Проте, коли використали 0,1 еквівалент CuI , ГХ/МС-вихід значно знизився (запис 10). У той же час, інші перехідні метали, такі як Ni (II) солі (Таблиця 2, запис 12, 13) і Cu (II) (Таблиця 2, запис 14, 15), не були схильні до каталізу реакції достатнім чином. Навпаки, Rh (II) солі, відомі раніше для сприяння формуванню металокомплексів карбенів, продемонстрували перспективні результати при застосуванні в основній реакції (Таблиця 2, запис 16, 17). Проте, через низьку доступність і високу загальну вартість каталізаторів на основі Rh , виключили цей варіант для подальшої оптимізації умов реакції, базуючись на меті грам-масштабного виробництва бажаних OCF_2H -заміщених речовин.

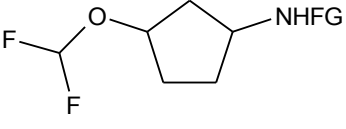
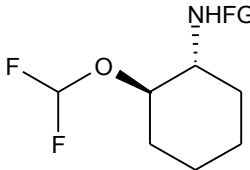
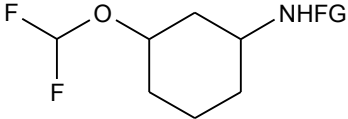
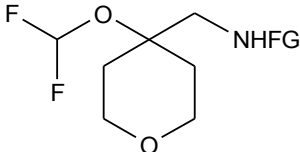
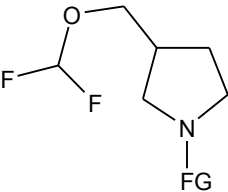
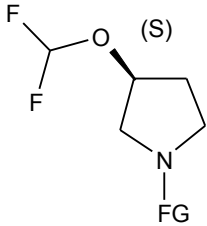
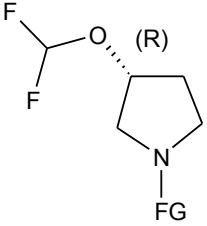
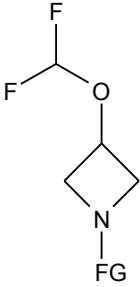
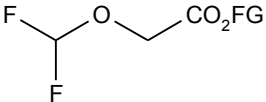
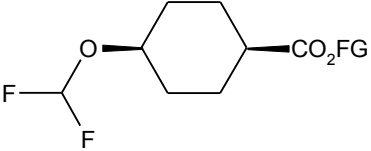
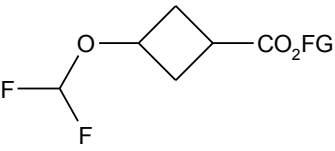
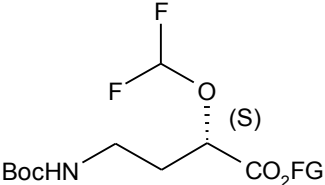
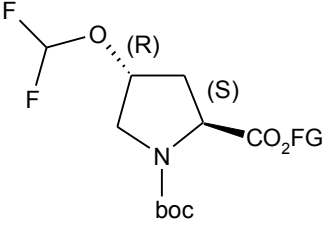
Таблиця 3

 OCF_2H - проміжні продукти

 <p>2a: FG=Bn (73 %) 3a: FG=H (74 %, 54 %*)</p>	 <p>2b: FG=Bn (73 %) 3b: FG=H (65 %, 47 %*)</p>	 <p>2c: FG=Cbz (86 %) 3c: FG=H (10 %, 9 %*)</p>
 <p>2d: FG=Cbz (86 %) 3d: FG=H (73 %, 63 %*)</p>	 <p>2e: FG=Cbz (7 %) 3e: FG=H (25 %, 2 %*)</p>	 <p>транс-2f. FG=Cbz (67 %) транс-3f. FG=H (71 %, 47 %*)</p>

Таблиця 3

OCF₂H - проміжні продукти

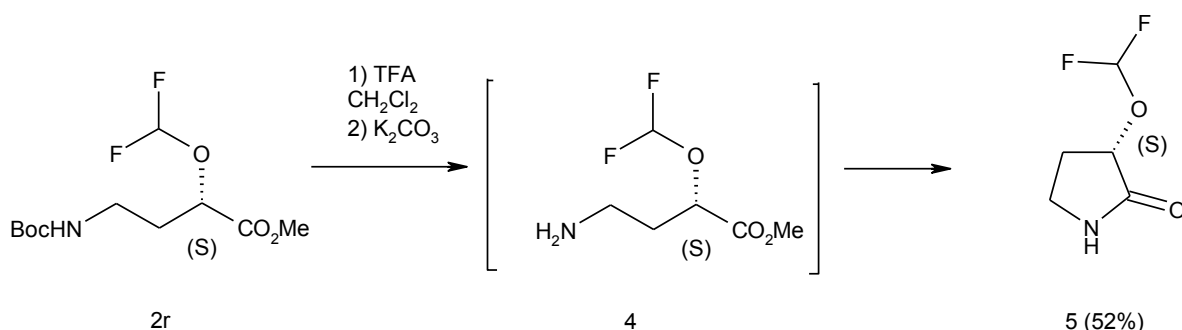
 <p>2g: FG=Cbz (83 %) 3g: FG=H (67 %, 55 %*)</p>	 <p>транс-2h: FG=Cbz (79 %) транс-3h: FG=H (72 %, 57 %*)</p>	 <p>2i: FG=Cbz (90 %) 3i: FG=H (74 %, 67 %*)</p>
 <p>2j: FG=Cbz(13 %) 3j: FG=H (43 %, 6 %*)</p>	 <p>2k: FG=Cbz (80 %) 3k: FG=H (69 %, 55 %*)</p>	 <p>2l: FG=Cbz (85 %) 3l: FG=H (55 %, 47 %*)</p>
 <p>2m: FG=Cbz (82 %) 3m: FG=H (63 %, 52 %*)</p>	 <p>2n: FG=Cbz (87 %) 3n: FG=H (53 %, 46 %*)</p>	 <p>2o: FG=Bn(81 %) 3o: FG=H (64 %, 52 %*)</p>
 <p>2p: FG=Bn (73 %) цис-3p: FG=H (60 %, 44 %*)</p>	 <p>2q: FG=Bn (74 %) 3q: FG=H (57 %, 42 %*)</p>	 <p>2r: FG=Me (80 %) 3r: FG=H (58 %, 46 %*)</p>
<p>* загальні виходи після двох стадій</p>	 <p>2s: FG=Me(84 %) 3s: FG=H (61 %, 51 %*)</p>	

Оптимізувавши умови реакції, ми звернули свою увагу на оцінку загальності розробленого синтетичного протоколу. Було виявлено, що О-захищений діол 1b в зазначених вище умовах реакції, можна швидко перетворити на відповідну захищену проміжну сполуку 2b (Таблиця 3). Ті ж результати були отримані і для різних N-захищених аміноспиртів 1с-п і карбоксилзахищених гідроксикислот 1о-q (Таблиці 1 і 3). На щастя, розроблені умови реакції виявилися такими, що дозволили синтез відповідних дифлуорметильових етерів 2а-q, які містять різні функціональні групи. З результатів, підсумованих в Таблиці 3, видно, що описана CuI-каталізована реакція

дифлуорометилування виявилася досить загальною. Отримані сполуки були або дуже в'язкі масла або рідини; таким чином, очищення здійснювалося за допомогою перегонки у вакуумі або препаративної колонкової хроматографії на силікагелі. У разі сполук 2e, 2j та 3с ми спостерігали падіння виходу. Для 2e і 2j, швидше за все, це може бути пов'язано зі стеричною об'ємністю відповідних субстратів 1e, 1j. Досить низький вихід аміну 3с може бути пояснений його високою леткістю. При масштабному отриманні сполук 2d, 2l, 2m, 2r та 2s кількість $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$ може бути зменшена до 1,2-1,3 еквівалентів без видимої втрати виходу.

Видалення конкретної захисної групи було досягнуто відповідно стандартних умов реакції, які зазвичай використовуються в таких випадках (Схема 1). Наприклад, залишки Bn і CO_2Bn , присутні в сполуках 2a-2q, були легко видалені з відповідних ефірів і амідів за допомогою каталітичного гідрування під високим тиском. Реакцію проводили в метанолі, з використанням 5 %-Pd/C як каталізатора при 30 атм H_2 при кімнатній температурі. Таку реакцію можна легко масштабувати у грамову- і декаграмову шкалу без подальшої оптимізації. Слід зазначити, що м'якість розробленої методології дозволила синтез енантімерно чистих сполук, 3l і 3m від відповідних (S) і (R) прекурсорів без будь-яких помітних рацемізацій.

Схема 2. Наступні хімічні процеси: Синтез (S)-3-(дифлуорметокси)піролідин-2-ону 5 за допомогою циклізації з основою-протомором (8)-метил 4-аміно-2-(дифлуорметокси)-бутаноатом 4.



У світлі цих результатів, ми очікували, що така реакція може бути також застосована для диверсифікації біологічно активних сполук на пізніх стадіях синтезу, наприклад, гідроксилвмісних амінокислот. Через наше зацікавлення в флуор-модифікованих природних і напівприродних продуктах, таких як амінокислоти і нуклеозиди, для цього дослідження були вибрані дві моделі амінокислот; а саме (4R)-4-гідрокси-L-пролін та (2S)-2-гідрокси GABA ((2S)-4-аміно-2-гідроксибутанова кислота). Слідуючи відомим способам синтезу, ці сполуки були перетворені в захищені похідні 1r і 1s, які були придатні для подальшої CF_2 -функціоналізації (Таблиця 1). Використовуючи оптимальні умови, відповідні сполуки були успішно перетворені в проміжні структури 2r і 2s з хорошими виходами (80 % і 84 % відповідно). Подальше омилення цих етерів амінокислот розчином LiOH в THF давало N-Бос-захищений (4R)-4-(дифлуорметокси)-L-пролін 3r і N-трет-Бос-захищений (2S)-4-аміно-2-(дифлуорметокси)-бутанову кислоту 3s з 61 % і 58 %-вим виходом відповідно. Бос- і трет-Бос захисні групи на функціональній аміногрупі не були видалені, оскільки відповідно до планів нашого фактичного дослідження ці будівельні блоки будуть використовуватися в подальшому для синтезу пептидів. Спроби включення синтезованого OCF_2H -аналога L-проліну в оліго- і поліпептидні зв'язки в даний час проводяться в наших лабораторіях.

Для того, щоб проілюструвати подальшу хімічну взаємодію, була зроблена синтетична трансформація 2r. Циклізація захищеного (2S)-2-гідрокси GABA була досягнута шляхом обробки зазначені сполуки за допомогою TFA з подальшою основою нейтралізацією K_2CO_3 , яка призвела до фармакологічно релевантного (3S)-3-(дифлуорметокси)піролідин-2-ону 5 з 52 % виходом у вигляді чистого (3)-енантіомера (Схема 2). Рацемізація в ході реакції виявлена не була. У той же час, для того, щоб позбавитись від двох додаткових стадій, пов'язаних із захистом і зняттям захисту, ми помітили, що треба дослідити субстрати, що містять незахищені аміногрупи, наприклад гідроксилвмісні амінокислоти. На жаль, ці спроби зазнали невдачі, відповідні реакції призвели до утворення суміші неідентифікованих продуктів, що супроводжується утворенням смоли.

Для підтвердження будови отриманих структурних каркасів 2, 3 і 5 ми в основному використовували ЯМР. Характерні особливості OCF_2H -продуктів в ^1H і ^{13}C спектрів ЯМР - рівність відповідних $J_{\text{C-F}}$, $J_{\text{F-H}}$ констант зв'язку в ^1H - і в ^{19}F - спектрів ЯМР. Для структур з хіральним карбоном в безпосередній близькості до групи OCF_2H ми спостерігали

діастереотопізм двох гемінальних атомів флуору з характерними спіновими будовами та спареними частками. Хімічні зсуви функції OCF_2H відповідають раніше повідомленим даним.

Таким чином, був розроблений простий спосіб О-дифлуорометилування різних функціональних спиртів $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$, який на даний момент є оптимальним реагентом дифлуорометилування. Сульфат-каталізовані реакції поліфункціональних спиртів забезпечують відповідні дифлуорометилі етери із виходами від помірних до високих. Крім того, цей спосіб відрізняється застосованістю до широкого кола субстратів, в тому числі аліфатичних спиртів, які мають додаткові захищені OH , NH_2 , або групи CO_2H , не ставлячи під загрозу його ефективність і масштабованість. У міру вирішення такої задачі, ми бачимо розширення розробленого протоколу по синтезу інших OCF_2H -модифікованих амінокислот, а також подальше отримання OCF_2H -аналогів ряду фармакологічно відповідних пептидів.

Експериментальна частина

Розчинники очищали відповідно до стандартних процедур. Колонкову хроматографію проводили з використанням Kieselgel Merck 60 (230-400 mesh) як нерухокої фази. ^1H -, ^{19}F -, ^{13}C -ЯМР-спектри реєстрували при 499,9, 470,3 і 124,9 МГц. Хімічні зсуви наведені в м.ч. відносно тетраметилсилану TMS (^1H , ^{13}C) або CFCl_3 (^{19}F) як внутрішні стандарти.

((4-(дифлуорометокси)бутокс)метил)бензен (2a).

Сполуку 1a (15 г, 0,083 моль, 1 екв.) розчиняли в 200 мл ацетонітрилу, до розчину додавали йодид міді (3,16 г, 0,017 моль, 0,2 екв). Суміш нагрівали до 50°C і розчин 2-флуорсульфоніл-2,2-дифлуороцтової кислоти (22,3 г, 0,125 моль, 1,5 екв) в 100 мл ацетонітрилу додавали по краплях протягом 45 хвилин. Реакційну суміш нагрівали протягом ще 30 хв при 50°C . Потім ацетонітрil випарювали, залишок розчиняли в EtOAc і тверду фазу відфільтровували. Етилацетатний розчин концентрували у вакуумі з отриманням продукту 2a. Вихід = 73 % (14 г).

Продукт являв собою прозору безбарвну рідину.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ =1,71-1,74 (м, 4H, CH_2), 3,20, 3,49 (с, 2H, CH_2), 3,85, 4,18 (т, 2H, ^3J =5,4 Гц, CH_2), 4,49 (с, 2H, CH_2Ph), 6,16 (т, 1H, $^2\text{J}_{\text{H-F}}$ =75,3 Гц, CF_2H), 7,27-7,32 (м, 5H, Ph).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ =-842 (д, 2F, ^2J =76,0 Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125,7 МГц, CDCl_3): δ =25,9, 26,0 (CH_2), 63,4 (т, J =5,9 Гц, $\text{CH}_2\text{OCF}_2\text{H}$), 69,5 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 72,8 (CH_2Ph), 116,1 (т, $^1\text{J}_{\text{C-F}}$ =259,0 Гц, CF_2H), 127,4, 127,5, 128,3 (C_{Ph}), 138,5 (C_{Ph}).

Елементний аналіз для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_2$: С, 62,60; Н, 7,00 визначено: С, 62,74; Н, 7,07.

4-(Дифлуорометокси)бутан-1-ол (3a).

Сполуку 2a (14 г, 0,061 моль, 1 екв) розчиняли в 100 мл метанолу і додавали до неї 1,5 г 5 % - Pd/C. Суміш перемішували при 30 атм H_2 протягом 96 годин при кімнатній температурі. Потім відфільтровували Pd/C і отриману суміш концентрували у вакуумі, отримуючи сполуку 3a. Вихід = 74 % (6,3 г).

Продукт являв собою бліду рідину. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ =1,60-1,73 (м, 4H, CH_2), 2,78 (ш с, 1H, OH), 3,63 (т, 2H, ^3J =6,8 Гц, CH_2), 3,85 (т, 2H, ^3J =6,7 Гц, CH_2), 6,17 (т, 1H, $^2\text{J}_{\text{H-F}}$ =73,3 Гц, CF_2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ =-84,5 (д, 2F, $^2\text{J}_{\text{H-F}}$ =75,1 Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ =25,1, 29,3, 62,1 (CH_2), 63,0 (т, J =5,5 Гц, $\text{CH}_2\text{OCF}_2\text{H}$), 115,7 (т, $^1\text{J}_{\text{C-F}}$ =256,3 Гц, CF_2H).

Елементний аналіз для $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_2$: С, 42,86; Н, 7,19. Визначено: С, 42,72; Н, 7,22.

((4-(Дифлуорометокси)циклогексил)окси)метил)бензен (2b) (суміш діастереомерів).

Сполуку 1b (28,8 г, 0,14 моль, 1 екв) розчиняли в 300 мл ацетонітрилу і додавали до неї йодид міді (5,3 г, 0,028 моль, 0,2 екв). Суміш нагрівали до 50°C , і в 100 мл ацетонітрилу додавали по краплях протягом 45 хвилин розчин 2-флуорсульфоніл-2,2-дифлуороцтової кислоти (37,3 г, 0,21 моль, 1,5 екв). Реакційну суміш нагрівали протягом ще 30 хв при 50°C . Потім ацетонітрil випарювали, залишок розчиняли в EtOAc і нерозчинну тверду речовину відфільтровували. Отриманий в результаті розчин EtOAc випарювали, а неочищений 2b очищали за допомогою колонкової хроматографії (EtOAc: гексан -1: 6, R_f =0,65). Вихід = 73 % (27,6 г).

Продукт являв собою прозоре безбарвне масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) (суміш діастереомерів): δ =1,15-1,19 (м, 2H, $\text{CH}_{2\text{циклогексил}}$), 1,69-1,72 (м, 2H, $\text{CH}_{2\text{циклогексил}}$), 1,95-1,99 (м, 2H, $\text{CH}_{2\text{циклогексил}}$), 2,07-2,14 (м, 2H, $\text{CH}_{2\text{циклогексил}}$), 3,50-3,53 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{циклогексил}}$), 4,20-4,25 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{циклогексил}}$), 4,58 (с, 2H, CH_2Ph), 6,27 (дт, 1H, $^2\text{J}_{\text{H-F}}$ =75,6 Гц, J =9,0 Гц, CF_2H), 7,33-7,34 (м, 1H, Ph), 7,39-7,40 (м, 4H, Ph).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ =-81,1 (т, 2F, $^2\text{J}_{\text{H-F}}$ =77,0 Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6) (суміш діастереомерів): δ =27,4, 28,2, 28,4, 29,4 (CH_2), 69,3, 69,7 (CH), 74,3, 75,0 (CH_2Ph), 117,7 (дт, $^1\text{J}_{\text{C-F}}$ =258,5 Гц, J =12,2 Гц, CF_2H), 127,6, 127,7, 128,6 (CH_{Ph}), 139,6, 139,6 (д, J =14,0 Гц, C_{Ph}).

Елементний аналіз для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_2$: С, 65,61; Н, 7,08. Визначено: С, 65,43; Н, 7,11.

5 4-(Дифлуорометокси)циклогексанол (3b) (Суміш діастереомерів).

Сполуку 2b (25,5 г, 0,1 моль) розчиняли у 200 мл метанолу та додавали 3,5 г 5 %-Pd/C. Одержану суміш перемішували за кімнатної температури під 30 атм. H_2 протягом 96 годин. Потім Pd/C відфільтровували, і метанол відганяли на роторному випаровувачі. Неочищену суміш продуктів переганяли під вакуумом (1 Торр, 54 °С) і отримували 10,7 г сполуки 3b (вихід 64,7 %).

10 Продукт являв собою безбарвну речовину. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) (суміш діастереомерів): δ =1,25-1,71 (м, 4H, $\text{CH}_{2\text{циклогексил}}$), 1,75 (с, 1H, OH), 1,90-2,02 (м, 4H, $\text{CH}_{2\text{циклогексил}}$), 3,73-3,75 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{циклогексил}}$), 4,18 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{циклогексил}}$), 6,22(дт, 1H, $^2\text{J}_{\text{H-F}}$ =75,9Гц, J =7,8Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125 МГц, CDCl_3) (суміш діастереомерів): δ =28,2, 29,3, 29,8, 31,5, 35,1, 68,2, 72,6 (циклогексил), 115,9 (т, $^1\text{J}_{\text{C-F}}$ =259,6 Гц, CF_2H).

15 Елементний аналіз для $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_2$: С, 50,60; Н, 7,28. Визначено: С, 50,39; Н, 7,25.

Бензил-(2-(дифлуорометокси)етил)карбамат(2с).

20 Сполуку 1с (6г, 0,0307 моль, 1 екв.) розчиняли у 60 мл ацетонітрилу та додавали CuI (1,15 г, 0,006 моль, 0,2 екв.). Реакційну суміш нагрівали до 50 °С, після чого по краплях додавали розчин 2-флуоросульфоніл-2,2-дифлуорооцтової кислоти (8,2 г, 0,046 моль, 1,5 екв) у 10 мл ацетонітрилу протягом 30 хвилин. Потім суміш перемішували ще 30 хвилин за 50 °С, після чого ацетонітрил упарювали під вакуумом. Залишок розчиняли у етилацетаті та відфільтровували тверду фазу. Ацетонітрил упарювали і одержували неочищену суміш, яку розділяли за допомогою колонкової хроматографії (гексан: EtOAc-4:1, R_f =0,65). Вихід = 86 % (6,35 г).

25 Продукт - прозора безбарвна густа олія. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ =3,40 (ш с, 2H, CH_2), 3,86 (м, 2H, CH_2), 5,07 (с, 2H, CH_2Ph), 5,32 (ш с, 1H, NH), 6,15 (т, 1H, $^2\text{J}_{\text{H-F}}$ =71,4 Гц, CF_2H), 7,31(с, 5H, Ph).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ = -84,6 (д, 2F, $^2\text{J}_{\text{H-F}}$ =79,6 Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125,7 МГц, CDCl_3): δ =40,2, 62,5 (CH_2), 66,9 (CH_2Ph), 115,8 (т, $^1\text{J}_{\text{C-F}}$ =260,0 Гц, CF_2H), 127,9, 128,0, 128,4 (CH_{Ph}), 136,3 (C_{Ph}), 156,3 (C=O).

30 Елементний аналіз для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_3$: С, 53,88; Н, 5,34; N, 5,71. Визначено: С, 54,00; Н, 5,40; N, 5,65.

2-(Дифлуорометокси)етиламін (3с).

35 Сполуку 2с (6,35 г, 0,026 моль, 1 екв.) розчиняли у 65 мл метанолу і додавали до розчину 0,6 г 5 %-Pd/C. Одержану суміш перемішували за кімнатної температури під 30 атм. H_2 протягом 96 годин. Потім Pd/C відфільтровували і метанол відганяли на роторному випаровувачі. Неочищену суміш продуктів переганяли під вакуумом (18 Торр, 35 °С) і отримували 0,29 г сполуки 3с (вихід 10 %). Основна причина низького виходу - леткість продукту 3с.

40 Продукт являв собою прозору безбарвну рідину. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ =1,22 (с, 2H, NH_2), 2,85 (т, 2H, ^3J =5,0 Гц, CH_2NH_2), 3,78 (т, 2H, ^3J =5,0 Гц, CH_2O), 6,17 (т, 1H, $^2\text{J}_{\text{H-F}}$ =76,3Гц, CF_2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ =-74,1 (д, 2F, $^2\text{J}_{\text{H-F}}$ =74,7 Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ =40,8, 65,5 (CH_2), 115,7 (т, $^1\text{J}_{\text{C-F}}$ =258,8 Гц, CF_2H).

45 Елементний аналіз для $\text{C}_3\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}$: С, 32,43; Н, 6,35; N, 12,61. Визначено: С, 32,22; Н, 6,28; N, 12,50.

Бензил-(3-(дифлуорометокси)пропіл)карбамат(2а).

50 Сполуку 1 d (60 г, 0,287 моль, 1 екв.) розчиняли у 600 мл ацетонітрилу та додавали CuI (10,95 г, 0,058 моль, 0,2 екв.). Реакційну суміш нагрівали до 50 °С, після чого по краплях додавали розчин 2-флуоросульфоніл-2,2-дифлуорооцтової кислоти (61,3 г, 0,344 моль, 1,5 екв) у 100 мл ацетонітрилу протягом 45 хвилин. Потім суміш перемішували ще 30 хвилин за 50 °С, після чого ацетонітрил упарювали під вакуумом. Залишок розчиняли у етилацетаті та відфільтровували тверду фазу. Ацетонітрил упарювали і одержували неочищену суміш, яку розділяли за допомогою колонкової хроматографії (гексан: EtOAc-4: 1, R_f =0,65). Вихід = 86 % (63 г).

55 Продукт являв собою прозору безбарвну густу олію. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ =1,85-1,87 (м, 2H, CH_2), 3,31 (ш с, 2H, CH_2), 3,91 (м, 2H, CH_2), 4,99 (ш с, 1H, NH), 5,10 (с, 2H, CH_2Ph), 6,20 (т, 1H, $^2\text{J}_{\text{H-F}}$ =72,4 Гц, CF_2H), 7,36 (с, 5H, Ph).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ =-81,8 (дд, F, $^2\text{J}_{\text{H-F}}$ =76,8 Гц, CF_2H), -81,0 (дд, F, $^2\text{J}_{\text{H-F}}$ =76,8 Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125,7 МГц, CDCl_3): $\delta=29,4$, 38,00, 61,4 (CH_2), 66,8 (CH_2Ph), 116,2 (т, $^1\text{J}_{\text{C-F}}=261,3$ Гц, CF_2H), 128,2, 128,6 (CH_{Ph}), 136,7 (C_{Ph}), 156,7 (C=O).

Елементний аналіз для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3$: С, 55,59; Н, 5,83; N, 5,40. Визначено: С, 55,75; Н, 5,87; N, 5,31.

5 3-(Дифлуорорметокси)пропан-1-амін (3d).

Сполуку 2d (63 г, 0,243 моль, 1 екв.) розчиняли у 300 мл метанолу і додавали до розчину 5 г 5 %-Pd/C. Одержану суміш перемішували за кімнатної температури під 30 атм. H_2 протягом 96 годин. Потім Pd/C відфільтровували і метанол відганяли на роторному випаровувачі. Неочищену суміш продуктів переганяли під вакуумом (18 Торр, 43 °С) і отримували 22,1 г

10 сполуки 3d (вихід 72,6 %).

Продукт являв собою прозору безбарвну рідину. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta=1,42$ (с, 2H, NH_2), 1,77 (квінт, 2H, $\text{V}=6,5$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2,81 (т, 2H, $^3\text{J}=7,0$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 3,92 (т, 2H, $^3\text{J}=6,0$ Гц, CH_2O), 6,18 (т, 1H, $^2\text{J}_{\text{H-F}}=75,2$ Гц, CF_2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): $\delta=-84,6$ (д, 2F, $^2\text{J}_{\text{H-F}}=76,1$ Гц, CF_2H).

15 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3): $\delta=32,6$, 38,6, 61,4 (CH_2), 116,0 (т, $^1\text{J}_{\text{C-F}}=272,0$ Гц, CF_2H).

Елементний аналіз для $\text{C}_4\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}$: С, 38,40; Н, 7,25; N, 11,19. Визначений: С, 38,55; Н, 7,19; N, 11,13.

Бензил-(2-гідрокси-2-метилпропіл)карбамат (1е).

20 До перемішувального розчину аміноспирту (49,6 г, 0,557 моль, 1 екв.) та карбонату калію (153,8 г, 1,115 моль, 2 екв.) у суміші ТГФ-вода (800:400, мл:мл) при температурі 0 °С по краплинах додавали бензил хлороформіат (94,95 г, 0,557 моль, 1 екв.). Після цього реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. По закінченні реакції, ТГФ упарювали на роторному випаровувачі, а залишок екстрагували тричі за допомогою

25 дихлорометану. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, і після фільтрування випарювали на роторному випаровувачі. Неочищену суміш продуктів розділяли за допомогою колонкової хроматографії (етлацетат-петролейний ефір 1:3). Вихід - 71,9 % (89,3 г).

Продукт являв собою прозору жовтувату олію. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta=1,19$ (с, 6H, 2x CH_3), 2,66 (с, 1H, OH), 3,17 (с, 2H, NHCH_2), 5,09 (ш с, 2H, CH_2Ph), 5,45 (с, 1H, NHCH_2), 7,33 (ш с, 5H, Ph).

30 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125 МГц, CDCl_3): $\delta=27,1$ (CH_3), 51,8, 67,0 (CH_2), 71,0 (C), 128,2, 128,3, 128,6 (CH_{Ph}), 136,6 (C_{Ph}), 157,5 (C=O).

Елементний аналіз для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: С, 64,55; Н, 7,67; N, 6,27; O, 21,50. Визначено: С, 64,34; Н, 7,79; N, 6,18.

Бензил-(2-(дифлуорорметокси)-2-метилпропіл)карбамат (2е).

35 Сполуку 1е (89,3 г, 0,4 моль, 1 екв.) розчиняли у 750 мл ацетонітрилу та додавали CuI (15,25 г, 0,08 моль, 0,2 екв.). Реакційну суміш нагрівали до 50 °С, після чого по краплях додавали розчин 2-флуоросульфоніл-2,2-дифлуорооцтової кислоти (106,85 г, 0,6 моль, 1,5 екв.) у 200 мл ацетонітрилу протягом 45 хвилин. Потім суміш перемішували ще 30 хвилин за 50 °С, після чого ацетонітрил упарювали під вакуумом. Залишок розчиняли у етилацетаті та відфільтровували

40 тверду фазу. Ацетонітрил упарювали і одержували неочищену суміш, яку розділяли за допомогою колонкової хроматографії (гексан: EtOAc - 3: 1, $R_f=0,6$). Вихід = 6,8 % (7,4 г).

Продукт являв собою прозору безбарвну рідину. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta=1,34$ (с, 6H, 2x CH_3), 3,32 (д, 2H, $^3\text{J}=6,7$ Гц, NHCH_2), 5,10 (ш с, 3H, CH_2Ph , NHCH_2), 6,25 (т, 1H, $^2\text{J}_{\text{H-F}}=76,4$ Гц, CF_2H), 7,34 (ш с, 5H, Ph).

45 ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): $\delta = -79,3$ (д, 2F, $^2\text{J}_{\text{H-F}}=76,5$ Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125 МГц, CDCl_3): $\delta=24,0$ (Me), 50,3 (C), 67,0 (CH_2Ph), 80,3 (CH_2N), 115,6 (т, $^1\text{J}_{\text{C-F}}=250,8$ Гц, CF_2H), 128,2, 128,3, 128,7 (CH_{Ph}), 136,6 (C_{Ph}), 157,0 (C=O).

Елементний аналіз для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_3$: С, 57,14; Н, 6,27; N, 5,13. Визначено: С, 56,98; Н, 6,30; N, 5,20.

50 2-(Дифлуорорметокси)-2-метилпропан-1-амін (3е).

Сполуку 2е (7,4 г, 0,027 моль, 1 екв.) розчиняли у 100 мл метанолу і додавали до розчину 1 г 5 %-Pd/C. Одержану суміш перемішували за кімнатної температури під 30 атм. H_2 протягом 48 годин. Потім Pd/C відфільтровували і метанол відганяли на роторному випаровувачі. Неочищену суміш продуктів переганяли під вакуумом (18 Торр, 32 °С) і отримували 0,95 г

55 сполуки 3е (вихід 25,2 %).

Продукт являв собою прозору безбарвну рідину. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta=1,33$ (с, 6H, 2x CH_3), 1,37 (с, 2H, CH_2), 2,73 (с, 2H, NH_2), 6,35 (т, 1H, $^2\text{J}_{\text{H-F}}=75,9$ Гц, CF_2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): $\delta = -76,9$ (д, 2F, $^2\text{J}_{\text{H-F}}=77,1$ Гц, CF_2H).

60 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125 МГц, CDCl_3): $\delta=23,6$ (CH_3), 51,6 (CH_2), 80,3 (C), 115,1 (т, $^1\text{J}_{\text{C-F}}=250,0$ Гц, CF_2H).

Елементний аналіз для $C_5H_{11}F_2NO$: С, 43,16; Н, 7,97; N, 10,07. Визначено: С, 43,08; Н, 8,02; N, 10,01.

Бензил-транс-2-(Дифлуорометокси)циклопентил)карбамат (2f).

Сполуку 1f (41,6 г, 0,177 моль, 1 екв.) розчиняли у 400 мл ацетонітрилу та додавали CuI (6,7 г, 0,035 моль, 0,2 екв.). Реакційну суміш нагрівали до $50\text{ }^{\circ}C$, після чого по краплях додавали розчин 2-флуоросульфоніл-2,2-дифлуорооцтової кислоти (47,2 г, 0,265 моль, 1,5 екв.) у 200 мл ацетонітрилу протягом 45 хвилин. Потім суміш перемішували ще 30 хвилин за $50\text{ }^{\circ}C$, після чого ацетонітрил упарювали під вакуумом. Залишок розчиняли у етилацетаті та відфільтровували тверду фазу. Ацетонітрил упарювали і одержували неочищену суміш, яку розділяли за допомогою колонкової хроматографії (гексан: $EtOAc$ -2: 1, $R_f=0,6$). Вихід = 67 % (33,6 г).

Продукт являв собою прозору безбарвну густу олію. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): $\delta=1,49-2,03$ (м, 6H, $CH_{2\text{циклопентил}}$), 3,97 (ш с, 1H, $CH_{\text{циклопентил}}$), 4,39 (ш с, 1H, $CH_{\text{циклопентил}}$), 5,10 (ш с, 3H, CH_2Ph і NH), 6,32 (т, 1H, $^2J_{H-F}=75,2$ Гц, CF_2H), 7,34 (ш с, 5H, Ph).

^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$): $\delta = -81,7$ (м, 2F, CF_2H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$): $\delta=29,3$, 30,1, 53,1, 57,3, 66,3 (циклопентил), 80,1 (CH_2Ph), 116,0 (т, $^1J_{C-F}=255,9$ Гц, CF_2H), 127,7, 127,8, 128,1 (CH_{Ph}), 136,0 (C_{Ph}), 155,6 ($C=O$).

Елементний аналіз для $C_{14}H_{17}F_2NO_3$: С, 58,94; Н, 6,01; N, 4,91. Визначено: С, 58,81; Н, 6,05; N, 4,82.

транс-2-(Дифлуорометокси)циклопентанамін (3f).

Сполуку 2f (33,6 г, 0,1177 моль, 1 екв.) розчиняли у 300 мл метанолу і додавали до розчину 4 г 5%-Pd/C. Одержану суміш перемішували за кімнатної температури під 30 атм. H_2 протягом 36 годин. Потім Pd/C відфільтровували і метанол відганяли на ротаторному випаровувачі. Неочищену суміш продуктів переганяли під вакуумом (18 Торр, $67\text{ }^{\circ}C$) і отримували 12,6 г сполуки 3f (вихід 71 %).

Продукт являв собою прозору безбарвну рідину. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): $\delta=1,21-1,27$ (м, 3H, NH_2 , $CH_{2\text{циклопентил}}$), 1,60-1,66 (м, 3H, NH_2 , $CH_{2\text{циклопентил}}$), 1,88-1,98 (м, 2H, $CH_{2\text{циклопентил}}$), 3,16-3,20 (м, 1H, $CH_{\text{циклопентил}}$), 4,01-4,03 (м, 1H, $CH_{\text{циклопентил}}$), 6,16 (т, 1H, $^2J_{H-F}=76,3$ Гц, CF_2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$): $\delta = -81,5$ (дд, F, $^2J_{F-F}=164,6$ Гц, $^2J_{H-F}=75,4$ Гц, CF_2H), -80,9 (дд, F, $^2J_{F-F}=160,4$ Гц, $^2J_{H-F}=76,0$ Гц, CF_2H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$): $\delta=19,8$, 30,0, 31,3 ($CH_{2\text{циклопентил}}$), 57,5, 83,5 ($CH_{\text{циклопентил}}$), 115,8 (т, $^1J_{C-F}=257,7$ Гц, CF_2H).

Елементний аналіз для $C_6H_{11}F_2NO$: С, 47,68; Н, 7,34; N, 9,27. Визначено: С, 47,80; Н, 7,38; N, 9,30.

Бензил-(3-(дифлуорометокси)циклопентил)карбамат (2g) (суміш діастереомерів).

Сполуку 1g (35,7г, 0,152 моль, 1 екв.) розчиняли у 350 мл ацетонітрилу та додавали CuI (5,8 г, 0,03 моль, 0,2 екв.). Реакційну суміш нагрівали до $50\text{ }^{\circ}C$, після чого по краплях додавали розчин 2-флуоросульфоніл-2,2-дифлуорооцтової кислоти (40,5 г, 0,03 моль, 1,5 екв.) у 100 мл ацетонітрилу протягом 45 хвилин. Потім суміш перемішували ще 30 хвилин за $50\text{ }^{\circ}C$, після чого ацетонітрил упарювали під вакуумом. Залишок розчиняли у етилацетаті та відфільтровували тверду фазу. Ацетонітрил упарювали і одержували неочищену суміш, яку розділяли за допомогою колонкової хроматографії (гексан: $EtOAc$ -2: 1, $R_f=0,6$). Вихід = 83 % (36 г).

Продукт являв собою прозору безбарвну олію. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) (суміш діастереомерів): $\delta=1,66-1,93$ (м, 2H, $CH_{2\text{циклопентил}}$), 1,96-2,21 (м, 4H, $CH_{2\text{циклопентил}}$), 4,20 (ш с, 1H, $CH_{\text{циклопентил}}$), 4,68 (м, 1H, $CH_{\text{циклопентил}}$), 5,05 (ш с, 1H, NH), 5,10 (с, 2H, CH_2Ph), 6,18 (дт, 1H, $^2J_{H-F}=74,6$ Гц, $J=6,7$ Гц, CF_2H), 7,33-7,36 (м, 5H, Ph).

^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$): $\delta = -82,4 - -81,9$ (м, 2F, CF_2H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) (суміш діастереомерів): $\delta=31,1$, 31,5, 40,1, 50,5, 53,0, 60,0, 66,3 (циклопентил), 115,6 (т, $^1J_{C-F}=259,6$ Гц, CF_2H), 127,8, 128,2, 136,1 (CH_{Ph}), 144,5 (C_{Ph}), 155,3 ($C=O$).

Елементний аналіз для $C_{14}H_{17}F_2NO_3$: С, 58,94; Н, 6,01; N, 4,91. Визначено: С, 58,81; Н, 6,06; N, 4,87.

3-(Дифлуорометокси)циклопентиламін (3g) (суміш діастереомерів).

Сполуку 2g (36г, 0,1261 моль, 1 екв.) розчиняли у 300 мл метанолу і додавали до розчину 4 г 5%-Pd/C. Одержану суміш перемішували за кімнатної температури під 30 атм. H_2 протягом 36 годин. Потім Pd/C відфільтровували і метанол відганяли на ротаторному випаровувачі. Неочищену суміш продуктів переганяли під вакуумом (18 Торр, $65\text{ }^{\circ}C$) і отримували 12,7 г сполуки 3g (вихід 66,6 %).

Продукт являв собою прозору безбарвну олію. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) (суміш діастереомерів): $\delta=1,24$ (с, 2H, NH_2), 1,42-1,69 (м, 2H, $CH_{2\text{циклопентил}}$), 1,75-1,87 (м, 2H, $CH_{2\text{циклопентил}}$), 1,91-2,15 (м, 2H, $CH_{2\text{циклопентил}}$), 3,24, 3,48 (квінтет, 1H, $^3J=6,0$ Гц, $CH_{\text{циклопентил}}$), 4,50-64 (м, 1H, $CH_{\text{циклопентил}}$), 6,10 (дт, 1H, $^2J_{H-F}=75,7$ Гц, $J=13,7$ Гц, CF_2H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ = -82,2, -81,7 (м, 2F, CF₂H).

¹³C{¹H} ЯМР (125 МГц, CDCl₃) (суміш діастереомерів): δ=31,2, 31,5, 33,2, 33,8, 42,7, 42,8, 50,5, 51,1, 76,1, 76,2 (циклопентил), 115,8 (т, ¹J_{C-F}=258,1 Гц, J=12,8 Гц, CF₂H).

Елементний аналіз для C₆H₁₁F₂NO: С, 47,68; Н, 7,34; N, 9,27. Визначено: С, 47,81; Н, 7,40; N, 9,23.

Бензил-(транс-2-(дифлуорометокси)циклогексил)карбамат(2b).

Сполуку 1h (39 г, 0,156 моль, 1 екв.) розчиняли у 350 мл ацетонітрилу та додавали CuI (6г, 0,032 моль, 0,2 екв.). Реакційну суміш нагрівали до 50 °С, після чого по краплях додавали розчин 2-флуоросульфоніл-2,2-дифлуорооцтової кислоти (41,8 г, 0,235 моль, 1,5 екв) у 100 мл ацетонітрилу протягом 45 хвилин. Потім суміш перемішували ще 30 хвилин за 50 °С, після чого ацетонітрал упарювали під вакуумом. Залишок розчиняли у етилацетаті та відфільтровували тверду фазу. Ацетонітрал упарювали і одержували неочищену суміш, яку розділяли за допомогою колонкової хроматографії (гексан: EtOAc-2: 1, R_f=0,6). Вихід = 78,6 % (36,8 г).

Продукт являв собою прозору безбарвну густу олію. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ=1,28-1,75 (м, 6H, CH₂циклогексил), 2,04-2,08 (м, 2H, CH₂циклогексил), 3,56 (ш с, 1H, CH₂циклогексил), 3,92 (м, 1H, CH₂циклогексил), 4,97 (ш с, 1H, NH), 5,11 (с, 2H, CH₂Ph), 6,22 (т, 1H, ²J_{H-F}=74,6 Гц, CF₂H), 7,30-7,34 (м, 5H, Ph).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ = -81,0 (м, 2F, CF₂H).

¹³C{¹H} ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ=23,5, 31,2, 31,9, 53,3 (CH₂циклогексил), 60,0, 66,2 (CH₂циклогексил), 75,6 (CH₂Ph), 115,6 (т, ¹J_{C-F}=257,3 Гц, CF₂H), 127,6, 128,1 (CH_{Ph}), 136,3 (C_{Ph}), 155,7 (C=O).

Елементний аналіз для C₁₅H₁₉F₂NO₃: С, 60,19; Н, 6,40; N, 4,68. Визначено: С, 60,23; Н, 6,35; N, 4,60.

транс-2-(Дифлуорометокси)циклогексанамін (3h).

Сполуку 2h (30 г, 0,1 моль, 1 екв.) розчиняли у 300 мл метанолу і додавали до розчину 4 г 5 %-Pd/C. Одержану суміш перемішували за кімнатної температури під 30 атм. Н₂ протягом 36 годин. Потім Pd/C відфільтровували, і метанол відганяли на роторному випаровувачі. Неочищену суміш продуктів переганяли під вакуумом (18 Торр, 75 °С) і отримували 12 г сполуки 3h (вихід 72,5 %).

Продукт являв собою прозору безбарвну рідину. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ=0,96-1,14 (м, 4H, NH₂, CH₂циклогексил), 1,19-1,25 (м, 4H, CH₂циклогексил), 1,49-1,57 (м, 2H, CH₂циклогексил), 1,73-1,87 (м, 2H, CH₂циклогексил), 2,47-2,53 (м, 1H, CH₂циклогексил), 3,43-3,48 (м, 1H, CH₂циклогексил), 6,14 (т, 1H, ²J_{H-F}=75,0 Гц, CF₂H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ = -80,7 (дд, F, ²J_{F-F}=161,0 Гц, ²J_{H-F}=70,0 Гц, CF₂H), -79,0 (дд, 2F, ²J_{F-F}=155,0 Гц, ²J_{H-F}=75,0 Гц, CF₂H).

¹³C{¹H} ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ=23,7, 23,8, 31,3, 33,0 (CH₂циклогексил), 53,6, 81,5 (CH₂циклогексил), 116,1 (т, ¹J_{C-F}=258,9 Гц, CF₂H).

Елементний аналіз для C₇H₁₃F₂NO: С, 50,90; Н, 7,93; N, 8,48. Визначено: С, 50,79; Н, 7,96; N, 8,53.

Бензил-(3-(дифлуорометокси)циклогексил)карбамат (2i) (Суміш діастереомерів).

Сполуку 1i (49,8 г, 0,2 моль, 1 екв.) розчиняли у 450 мл ацетонітрилу та додавали CuI (7,6 г, 0,04 моль, 0,2 екв.). Реакційну суміш нагрівали до 50 °С, після чого по краплях додавали розчин 2-флуоросульфоніл-2,2-дифлуорооцтової кислоти (53,4 г, 0,3 моль, 1,5 екв) у 100 мл ацетонітрилу протягом 45 хвилин. Потім суміш перемішували ще 30 хвилин за 50 °С, після чого ацетонітрал упарювали під вакуумом. Залишок розчиняли у етилацетаті та відфільтровували тверду фазу. Ацетонітрал упарювали і одержували неочищену суміш, яку розділяли за допомогою колонкової хроматографії (гексан: EtOAc-2: 1, R_f=0,6). Вихід = 90,3 % (54г).

Продукт являв собою прозору безбарвну густу олію. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) (суміш діастереомерів): δ=1,16-2,26 (м, 6H, CH₂циклогексил), 3,62, 3,90 (ш с, 1H, CH₂циклогексил), 4,11, 4,48 (м, 1H, CH₂циклогексил), 5,01-5,18 (м, 3H, CH₂циклогексил, NH), 5,26 (с, 2H, CH₂Ph), 6,20 (дт, 1H, ²J_{H-F}=75,3 Гц, J=5,4 Гц, CF₂H), 7,31-7,34 (м, 5H, Ph).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ = -81,8 (д, F, ²J=74,0 Гц, CF₂H), -81,0 (д, F, ²J=74,0 Гц, CF₂H).

¹³C{¹H} ЯМР (125 МГц, CDCl₃) (суміш діастереомерів): δ=18,9, 20,2, 30,3, 31,5, 37,3, 38,7, 45,5, 47,8 (CH₂циклогексил), 53,1, 66,1 (CH₂циклогексил), 70,5, 72,3 (CH₂Ph), 115,9 (дт, ¹J_{C-F}=258,1 Гц, J=10,6 Гц, CF₂H), 127,7, 128,1 (CH_{Ph}), 136,3 (C_{Ph}), 155,2 (C=O).

Елементний аналіз для C₁₅H₁₉F₂NO₃: С, 60,09; Н, 6,40; N, 4,68. Визначено: С, 60,22; Н, 6,42; N, 4,76.

3-(Дифлуорометокси)циклогексанамін (3i) (Суміш діастереомерів).

Сполуку 2h (30 г, 0,1 моль, 1 екв.) розчиняли у 300 мл метанолу і додавали до розчину 4 г 5 %-Pd/C. Одержану суміш перемішували за кімнатної температури під 30 атм. Н₂ протягом 36 годин. Потім Pd/C відфільтровували і метанол відганяли на роторному випаровувачі.

Неочищену суміш продуктів переганяли під вакуумом (18 Торр, 77 °C) і отримували 12,3 г сполуки 3h (вихід 74,3 %).

Продукт являв собою прозору безбарвну рідину ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) (суміш діастереомерів): $\delta=0,97\text{--}1,46$ (м, 4H, $\text{CH}_{2\text{циклогексил}}$), 1,52 (с, 2H, NH_2), 1,49–1,57 (м, 2H, $\text{CH}_{2\text{циклопентил}}$), 1,62–2,18 (м, 2H, $\text{CH}_{2\text{циклогексил}}$), 2,68–3,11 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{циклогексил}}$), 4,02–4,49 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{циклогексил}}$), 6,19 (дт, 1H, $^2J_{\text{H-F}}=76,0$ Гц, $J=4,6$ Гц, CF_2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): $\delta = -81,4 - -81,0$ (м, 2F, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3) (суміш діастереомерів): $\delta=19,2, 21,7, 30,8, 32,2, 35,1, 35,3, 40,8, 43,2, 45,4, 49,0, 71,6, 73,0$ (циклогексил), 116,1, 116,4 (т, $^1J_{\text{H-F}}=253,4$ Гц, CF_2H).

Елементний аналіз для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3$: С, 60,19; Н, 6,40; F, 12,69; N, 4,68. Визначено: С, 60,15; Н, 6,42; F, 12,65; N, 4,65.

Бензил-((4-гідрокситетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)карбамат(1j).

До перемішаного розчину аміноспирту (31,5 г, 0,516 моль, 2екв.) та карбонату калію (66,4 г, 0,481 моль, 1,9 екв.) у суміші ТГФ-вода (400:200, мл:мл) при температурі 0 °C по краплинно додавали бензил хлороформіат (43 г, 0,252 моль, 1 екв.). Після цього реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. По закінченні реакції, ТГФ упарювали на роторному випаровувачі, а залишок екстрагували тричі за допомогою дихлорометану. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і після фільтрування випарювали на роторному випаровувачі. Неочищену суміш продуктів розділяли за допомогою колонкової хроматографії (етлацетат-петролейний ефір 1:3). Вихід - 75,1 % (47,85 г).

Продукт являє білу тверду речовину, $T_{\text{пл}} = 143\text{--}146$ °C. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta=1,48\text{--}1,51$ (м, 2H, CH_2 тетрагідропіран), 1,59–1,64 (м, 2H, CH_2 тетрагідропіран), 2,72 (с, 1H, OH), 3,21 (ш с, 2H, CH_2 тетрагідропіран), 3,72 (ш с, 4H, CH_2 тетрагідропіран), 5,09 (с, 2H, CH_2Ph), 5,41 (ш с, 1H, NH), 7,34 (с, 5H, Ph).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125 МГц, CDCl_3): $\delta=35,5, 51,3, 63,7, 67,2$ (тетрагідропіран), 69,2 (CH_2Ph), 128,2, 128,4, 128,7 (CH_{Ph}), 136,4 (C_{Ph}), 157,7 (C=O).

Елементний аналіз для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: С, 63,38; Н, 7,22; N, 5,28. Визначено: С, 63,22; Н, 7,27; N, 5,25.

Бензил-((4-(дифлуорометокси)тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)карбамат (2j).

Сполуку 1j (47,85 г, 0,18 моль, 1 екв.) розчиняли у 450 мл ацетонітрилу та додавали CuI (6,9 г, 0,036 моль, 0,2 екв.). Реакційну суміш нагрівали до 50 °C, після чого по краплях додавали розчин 2-флуоросульфоніл-2,2-дифлуорооцтової кислоти (48,3 г, 0,271 моль, 1,5 екв.) у 100 мл ацетонітрилу протягом 45 хвилин. Потім суміш перемішували ще 30 хвилин за 50 °C, після чого ацетонітрил упарювали під вакуумом. Залишок розчиняли у етилацетаті та відфільтровували тверду фазу. Ацетонітрил упарювали і одержували неочищену суміш, яку розділяли за допомогою колонкової хроматографії (гексан: EtOAc -2:1, $R_f=0,65$). Вихід =12,8 % (7,3 г).

Продукт являв собою прозору безбарвну густу олію. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta=1,70\text{--}1,83$ (м, 4H, CH_2 тетрагідропіран), 3,44–3,46 (м, 2H, CH_2 тетрагідропіран), 3,74 (ш с, 4H, NHCH_2 , CH_2 тетрагідропіран), 5,11 (с, 2H, CH_2Ph), 5,23 (ш с, 1H, NH), 6,36 (т, 1H, $^2J_{\text{H-F}}=76,0$ Гц, CF_2H), 7,35 (с, 5H, Ph).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): $\delta = -77,6$ (д, 2F, $^2J_{\text{H-F}}=77,7$ Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125 МГц, CDCl_3): $\delta=33,3, 47,6, 63,3, 67,3$ (тетрагідропіран), 78,8 (CH_2Ph), 114,7 (т, $^1J_{\text{C-F}}=264,6$ Гц, CF_2H), 127,7, 127,8, 128,2 (CH_{Ph}), 135,8 (C_{Ph}), 156,4 (C=O).

Елементний аналіз для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_4$: С, 57,14; Н, 6,07; N, 4,44. Визначено: С, 57,01; Н, 6,13; N, 4,41.

(4-(Дифлуорометокси)тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанамін (3j).

Сполуку 2j (7,3 г, 0,232 моль, 1 екв.) розчиняли у 100 мл метанолу і додавали до розчину 1 г 5 %-Pd/C. Одержану суміш перемішували за кімнатної температури під 30 атм. H_2 протягом 48 годин. Потім Pd/C відфільтровували і метанол відганяли на роторному випаровувачі. Неочищену суміш продуктів переганяли під вакуумом (18 Торр, 44 °C) і отримували 1,8 г сполуки 3h (вихід 42,9 %).

Продукт являв собою прозору безбарвну рідину ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta=1,24$ (м, 2H, NH_2), 1,64–1,86 (м, 4H, CH_2 тетрагідропіран), 2,87 (с, 2H, NH_2CH_2), 3,74–3,76 (м, 4H, CH_2 тетрагідропіран), 6,54 (т, 1H, $^2J=77,8$ Гц, CF_2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): $\delta = -77,2$ (д, 2F, $^2J_{\text{H-F}}=84,7$ Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3): $\delta=33,2, 49,3$ (CH_2 тетрагідропіран), 63,1 ($\text{C}_{\text{тетрагідропіран}}$), 79,4 (CH_2NH_2), 115,2 (т, $^1J_{\text{C-F}}=231,2$ Гц, CF_2H).

Елементний аналіз для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2$: С, 46,40; Н, 7,23; N, 7,73. Визначено: С, 46,53; Н, 7,27; N, 7,68.

Бензил-3-((дифлуорометокси)метил)піролідін-1-карбоксилат (2k).

Сполуку 1k (40г, 0,17 моль, 1 екв.) розчиняли в 400 мл ацетонітрилу і до неї додавали йодид міді (6,5 г, 0,034 моль, 0,2 екв.). Суміш нагрівали до 50 °C і в 100 мл ацетонітрилу додавали по

краплях протягом 45 хвилин розчин 2-флуорсульфонілової-2,2-дифлуороцтової кислоти (45,4 г, 0,2549 моль, 1,5 екв). Реакційну суміш нагрівали протягом ще 30 хв при 50 °С. Далі, ацетонітрил випарювали, залишок розчиняли в EtOAc і відфільтровували нерозчинну тверду речовину. Отриманий в результаті розчин EtOAc випарювали, а неочищений 2к очищали за допомогою колонкової хроматографії (гексан: EtOAc-7: 1, $R_f=0,6$). Вихід = 80 % (39 г).

Продукт являв собою прозоре густе масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta=1,67$ (м, 1H, $\text{CH}_{2\text{піролідін}}$), 1,99 (ш с, 1H, пік під сигналом Me-групи від етилацетату, $\text{CH}_{2\text{піролідін}}$), 2,48 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{піролідін}}$), 3,14-3,37 (м, 2H, $\text{CH}_{2\text{піролідін}}$), 3,49-3,81 (м, 4H, OCH_2 , $\text{CH}_{2\text{піролідін}}$), 5,08 (с, 2H, CH_2Ph), 6,16 (т, 1H, $^2J_{\text{H-F}}=74,7$ Гц, CF_2H), 7,28-7,33 (м, 5H, Ph).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): $\delta = -85,0$ (д, F, $^2J_{\text{H-F}}=74,2$ Гц, CF_2H), -84,9 (д, F, $^2J_{\text{H-F}}=74,2$ Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125,7 МГц, CDCl_3): $\delta=27,5$, 28,3, 37,6, 38,5, 45,2, 45,6, 48,5, 48,9 (піролідін), 63,3 (CH_2O), 66,9 (CH_2Ph), 115,9 (т, $^1J_{\text{C-F}}=262,3$ Гц, CF_2H), 128,0, 128,1, 128,6 (CH_{Ph}), 137,1 (C_{Ph}), 154,9 (C=O).

Елементний аналіз для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_3$: С, 58,99; Н, 6,01; N, 4,91. Визначено: С, 58,93; Н, 6,07; N, 4,83.

3-((Дифлуорометокси)метил)піролідін (3к).

Сполуку 2к (30 г, 0,105 моль, 1 екв) розчиняли в 150 мл метанолу і додавали до нього 3 г 5 %-Pd/C %. Суміш перемішували при 30 атм H_2 протягом 36 год. при кімнатній температурі. Після завершення реакції Pd/C відфільтровували і реакційну суміш концентрували у вакуумі. Продукт 3к очищали перегонкою під вакуумом (18 Торр, 57 °С). Вихід -68,6 % (10,9 г).

Продукт являв собою прозору безбарвну рідину. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta=1,15$ -1,20 (м, 1H, $\text{CH}_{2\text{піролідін}}$), 1,61-1,70 (м, 1H, $\text{CH}_{2\text{піролідін}}$), 1,75 (с, 1H, NH), 2,11-2,18 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{піролідін}}$), 2,41-2,45 (м, 1H, $\text{CH}_{2\text{піролідін}}$), 2,59-2,80 (м, 3H, $\text{CH}_{2\text{піролідін}}$), 3,46-3,56 (м, 2H, OCH_2), 5,95 (т, 1H, $^2J_{\text{H-F}}=75,1$ Гц, CF_2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): $\delta = -84,5$ (д, 2F, $^2J_{\text{H-F}}=77,0$ Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125 МГц, CDCl_3): $\delta=28,4$, 37,8, 46,2, 49,5 (CH_2), 65,5 (т, $J=4,7$ Гц, CH), 115,4 (т, $^1J_{\text{C-F}}=258,8$ Гц, CF_2H).

Елементний аналіз для $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}$: С, 47,68; Н, 7,34; N, 9,27. Визначено: С, 47,81; Н, 7,29; N, 9,21.

(5)-бензил 3-(дифлуорометокси)піролідін-1-карбоксилат (2l).

Сполуку 1l (50 г, 0,226 моль, 1 екв) розчиняли в 400 мл ацетонітрилу і додавали до неї йодид міді (8,6 г, 0,045 моль, 0,2 екв). Суміш нагрівали до 50 °С і додавали по краплях протягом 45 хвилин розчин 2-флуорсульфоніл-2,2-дифлуороцтової кислоти (52,3 г, 0,294 моль, 1,3 екв) в 100 мл ацетонітрилу. Реакційну суміш нагрівали протягом ще 30 хв при 50 °С. Далі, ацетонітрил випарювали, залишок розчиняли в EtOAc і нерозчинні тверді речовини відфільтровували. Отриманий в результаті розчин EtOAc випарювали, а неочищений 2l очищали за допомогою колонкової хроматографії (гексан: EtOAc-7: 1, $R_f=0,6$). Вихід = 84,8 % (52 г).

Продукт являв собою прозоре безбарвне масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , Етил ацетат всередині): $\delta=2,06$ (ш с, 2H, $\text{CH}_{2\text{піролідін}}$), 3,50-3,58 (м, 4H, $\text{CH}_{2\text{піролідін}}$), 4,79 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{піролідін}}$), 5,11 (с, 2H, CH_2Ph), 6,20 (т, 1H, $^2J_{\text{H-F}}=74,8$ Гц, CF_2H), 7,28-7,34 (м, 5H, Ph).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): $\delta = -83,1$ (д, 2F, $^2J_{\text{H-F}}=72,5$ Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125,7 МГц, CDCl_3): $\delta=31,6$, 32,4, 43,6, 44,0, 52,0, 52,3 ($\text{CH}_{2\text{піролідін}}$), 66,9 (CH_2Ph), 72,5, 73,1 ($\text{CH}_{\text{піролідін}}$), 115,8 (т, $^1J_{\text{C-F}}=273,0$ Гц, CF_2H), 127,9, 128,0, 128,5 (CH_{Ph}), 136,8 (C_{Ph}), 154,8 (C=O).

Елементний аналіз для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3$: С, 57,56; Н, 5,57; N, 5,16. Визначено: С, 57,70; Н, 5,61; N, 5,11.

(5)-3-(біфлуорометокси)піролідін (3l).

Сполуку 2l (52 г, 0,192 моль, 1 екв) розчиняли в 300 мл метанолу і до нього додавали 5 г 5 %-Pd/C. Суміш перемішували при 30 атм H_2 протягом 36 год. при кімнатній температурі. Потім Pd/C відфільтровували і реакційну суміш концентрували у вакуумі. Продукт 3l очищали перегонкою під вакуумом (18 Торр, 51 °С). Вихід = 55,2 % (14,5 г).

Продукт являв собою прозору безбарвну рідину. $[\alpha]_D = -9,03$ (EtOH, $c=72,925$ ммоль/л). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta=1,87$ -2,00 (м, 3H, NH, $\text{CH}_{2\text{піролідін}}$), 2,81-3,11 (м, 4H, $\text{CH}_{2\text{піролідін}}$), 4,71 (ш с, 1H, $\text{CH}_{\text{піролідін}}$), 6,17 (т, 1H, $^2J_{\text{H-F}}=74,6$ Гц, CF_2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): $\delta = -82,1$ (д, 2F, $^2J_{\text{H-F}}=74,1$ Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3): $\delta=33,6$, 45,5, 54,0 ($\text{CH}_{2\text{піролідін}}$), 75,8 ($\text{CH}_{\text{піролідін}}$), 116,0 (т, $^1J_{\text{C-F}}=258,4$ Гц, CF_2H).

Елементний аналіз для $\text{C}_5\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}$: С, 43,79; Н, 6,62; N, 10,21. Визначено: С, 43,65; Н, 6,65; N, 10,15.

(R)-бензил 3-(дифлуорометокси)піролідин-1-карбоксилат (2m).

Сполуку 1m (40 г, 0,181 моль, 1 екв) розчиняли в 400 мл ацетонітрилу і додавали до неї йодид міді (6,9 г, 0,036 моль, 0,2 екв). Суміш нагрівали до 50 °C і додавали по краплях протягом 45 хвилин розчин 2-флуорсульфоніл-2,2-дифлуороцтової кислоти (41,9 г, 0,235 моль, 1,3 екв) в 100 мл ацетонітрилу. Реакційну суміш нагрівали протягом ще 30 хв при 50 °C. Потім ацетонітрил випарювали, залишок розчиняли в EtOAc, а нерозчинні тверді речовини фільтрували. Отриманий в результаті розчин EtOAc випарювали, а неочищений 2m очищали за допомогою колонкової хроматографії (гексан: EtOAc-7: 1, Rf=0,6). Вихід = 82,6 % (40,5 г).

Продукт являв собою прозоре безбарвне масло. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): δ =2,08 (ш с, 2H, $\text{CH}_{2\text{піролідин}}$), 3,55-3,57 (м, 4H, $\text{CH}_{2\text{піролідин}}$), 4,79 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{піролідин}}$), 5,12 (с, 2H, CH_2Ph), 6,21 (т, 1H, $^2J_{\text{H-F}}=74,4$ Гц, CF_2H), 7,29-7,35 (м, 5H, Ph).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ = -83,0 (д, 2F, $^2J_{\text{H-F}}=74,5$ Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ =31,2, 31,9, 43,2, 43,5, 51,5, 51,9 ($\text{CH}_{2\text{піролідин}}$), 66,5, 72,2 ($\text{CH}_{\text{піролідин}}$), 72,9 (CH_2Ph), 115,5 (т, $^1J_{\text{C-F}}=261,9$ Гц, CF_2H), 127,5, 128,1 (CH_{Ph}), 136,4 (C_{Ph}), 155,3 (C=O).

Елементний аналіз для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_3$: C, 57,56; H, 5,57; N, 5,16. Визначено: C, 57,41; H, 5,52; N, 5,13.

(R)-3-(Дифлуорометокси)піролідин (3m).

Сполуку 2m (40,5 г, 0,149 моль, 1 екв) розчиняли в 300 мл метанолу і до неї додавали 5 г 5 % - Pd/C. Суміш перемішували при 30 атм H_2 протягом 36 год. при кімнатній температурі. Потім Pd/C відфільтровували і отриману суміш концентрували у вакуумі. Продукт 3m очищали перегонкою під вакуумом (18 Торр, 51 °C). Вихід = 63,5 % (13 г).

Продукт являв собою прозору безбарвну рідину. $[\alpha]_D$ = +6,31 (EtOH, $c=72,925$ mmol/L). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ =1,95-2,05 (м, 2H, $\text{CH}_{2\text{піролідин}}$), 2,92-3,14 (м, 3H, $\text{CH}_{2\text{піролідин}}$, $\text{CH}_{\text{піролідин}}$), 3,43 (с, 2H, $\text{CH}_{2\text{піролідин}}$), 4,75 (с, 1H, NH), 6,20 (т, 1H, $^2J_{\text{H-F}}=74,4$ Гц, CF_2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ = -82,3 (д, 2F, $^2J_{\text{H-F}}=74,5$ Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ =33,3, 45,1, 53,5 (CH_2), 75,4 (CH), 116,0 (т, $^1J_{\text{C-F}}=295,8$ Гц, CF_2H).

Елементний аналіз для $\text{C}_5\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}$: C, 43,79; H, 6,62; N, 10,21. Визначено: C, 43,72; H, 6,70; N, 10,15.

Бензил 3-(дифлуорометокси)азетидин-1-карбоксилат (2n).

Сполуку 1n (44,7г, 0,218 моль, 1 екв) розчиняли в 400 мл ацетонітрилу і додавали до неї йодид міді (8,2 г, 0,043 моль, 0,2 екв). Суміш нагрівали до 50 °C, і додавали по краплях протягом 45 хвилин розчин 2-флуорсульфоніл-2,2-дифлуороцтової кислоти (57,65 г, 0,324 моль, 1,5 екв) в 100 мл ацетонітрилу. Реакційну суміш нагрівали протягом ще 30 хв при 50 °C. Потім ацетонітрил випарювали, залишок розчиняли в EtOAc і нерозчинну тверду речовину відфільтровували. Після цього отриманий розчин етилацетату випарювали і неочищений 2n очищали за допомогою колонкової хроматографії (гексан: EtOAc-7: 1, Rf=0,6). Вихід = 86,5 % (48 г).

Продукт являв собою прозоре жовтувате масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ =4,06-4,09 (м, 2H, $\text{CH}_{2\text{азетидин}}$), 4,26-4,31 (м, 2H, $\text{CH}_{2\text{азетидин}}$), 4,93-4,94 (м, 1H, $\text{CH}_{\text{азетидин}}$), 5,11 (с, 2H, CH_2Ph), 6,24 (т, 1H, $^2J_{\text{H-F}}=73,0$ Гц, CF_2H), 7,36 (ш с, 5H, Ph).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ = -84,9 (д, 2F, $^2J_{\text{H-F}}=74,9$ Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ =56,8 (CH_2), 62,1 (т, 66,3 J=6,5 Гц, CH_2), 66,8 (CH), 115,3 (т, $^1J_{\text{C-F}}=260,6$ Гц, CF_2H), 127,9, 128,0, 128,4 (CH_{Ph}), 136,3 (C_{Ph}), 156,1 (C=O).

Елементний аналіз для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_3$: C, 56,03; H, 5,09; N, 5,45. Визначено: C, 55,89; H, 5,16; N, 5,39.

3-(Дифлуорометокси)азетидин (3n).

Сполуку 2n (48 г, 0,187 моль, 1 екв) розчиняли в 300 мл метанолу і до неї додавали 5 г 5 % - Pd/C. Суміш перемішували при 30 атм H_2 протягом 36 год. при кімнатній температурі. Потім Pd/C відфільтровували і реакційну суміш концентрували у вакуумі. Продукт 3n очищали перегонкою під вакуумом (18 Торр, 47 °C). Вихід = 53,5 % (12,3 г).

Продукт являв собою прозору безбарвну рідину. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ =2,08 (с, 1H, NH), 3,70-3,71 (м, 4H, $\text{CH}_{2\text{азетидин}}$), 4,91 (квінтет, 1H, $^3J=7,0$ Гц, $\text{CH}_{\text{азетидин}}$), 6,21 (т, 1H, $^2J_{\text{H-F}}=73,9$ Гц, CF_2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ = -84,1 (д, 2F, $^2J_{\text{H-F}}=74,4$ Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125 МГц, CDCl_3): δ =54,3 (CH_2), 66,3 (CH), 115,4 (т, $^1J_{\text{C-F}}=261,1$ Гц, CF_2H).

Елементний аналіз для $\text{C}_4\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}$: C, 39,03; H, 5,73; N, 11,38. Визначено: C, 39,11; H, 5,79; N, 11,34.

Бензил 2-(дифлуорометокси)ацетат (2o).

Сполуку 1о (50,15 г, 0,302 моль, 1 екв) розчиняли в 500 мл ацетонітрилу і додавали до неї йодид міді (11,5 г, 0,06 моль, 0,2 екв). Суміш нагрівали до 50 °С і додавали по краплях протягом 45 хвилин розчин 2-флуорсульфоніл-2,2-дифлуороцтової кислоти (80,65 г, 0,453 моль, 1,5 екв) в 100 мл ацетонітрилу. Реакційну суміш нагрівали протягом ще 30 хв при 50 °С. Потім ацетонітрил випарювали, залишок розчиняли в EtOAc і тверду фазу відфільтровували. Отриманий в результаті розчин EtOAc випарювали і неочищений 2о очищали за допомогою колонкової хроматографії (гексан: EtOAc-1: 7, Rf=0,7). Вихід = 81,2 % (53 г).

Продукт являв собою прозору безбарвну рідину. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=4,44 (с, 2H, CH₂CO), 5,21 (с, 2H, CH₂Ph), 6,34 (т, 1H, ²J_{H-F}=73,9 Гц, CF₂H), 7,36 (ш с, 5H, Ph).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ = -86,6 (д, 2F, ²J_{H-F}=73,6 Гц, CF₂H).

¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ=59,9, 67,3 (CH₂), 115,3 (т, ¹J_{C-F}=272,0 Гц, CF₂H), 128,5, 128,8 (CH_{Ph}), 134,9 (C_{Ph}), 167,6 (C=O).

Елементний аналіз для C₁₀H₁₀F₂O₃: С, 55,56; Н, 4,66; F, 17,58. Визначено: С, 55,67; Н, 4,71; F, 17,52.

2-(Дифлуорометокси)оцтова кислота (3о).

Сполуку 2о (53 г, 0,245 моль, 1 екв) розчиняли в 300 мл метанолу і додавали до неї 7 г 5 % - Pd/C. Суміш перемішували при 30 атм H₂ протягом 72 год. при кімнатній температурі. Після завершення реакції Pd/C відфільтровували і реакційну суміш концентрували у вакуумі. Продукт 3о розчиняли в конц. розчині бікарбонату натрію і отриманий розчин тричі промивали EtOAc. Потім розчин обережно підкислювали концентрованим розчином соляної та лимонної кислоти і тричі екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали двічі насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, отримуючи продукт 3о. Вихід = 64,1 % (19,8 г).

Продукт являв собою тверду речовину білого кольору. Тпл. = 46-48 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=4,51 (с, 2H, CH₂), 6,36 (т, 1H, ²J_{H-F}=75,9 Гц, CF₂H), 10,62 (ш с, 1H, COOH).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ = -86,8 (д, 2F, ²J_{H-F}=87,9 Гц, CF₂H).

¹³C{¹H} ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ=59,1 (CH₂), 115,2 (т, ¹J_{C-F}=285,6 Гц, CF₂H), 173,7 (C=O).

Елементний аналіз для C₃H₄F₂O₃: С, 28,58; Н, 3,20. Визначено: С, 28,52; Н, 3,10.

1,4-бензил 4-(дифлуорометокси)циклогексанкарбоксилат (2р) (Суміш діастереомерів).

Сполуку 1р (у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів, 7: 3) (42 г, 0,179 моль, 1 екв) розчиняли в 500 мл ацетонітрилу і додавали до неї йодид міді (6,85 г, 0,36 моль, 0,2 екв). Суміш нагрівали до 50 °С і додавали по краплях протягом 45 хвилин розчин 2-флуорсульфоніл-2,2-дифлуороцтової кислоти (47,9 г, 0,269 моль, 1,5 екв) в 100 мл ацетонітрилу. Реакційну суміш нагрівали протягом ще 30 хв при 50 °С. Потім ацетонітрил випарювали, залишок розчиняли в EtOAc і нерозчинні тверді речовини відфільтровували. Отриманий в результаті розчин EtOAc випарювали і неочищений 2р очищали за допомогою колонкової хроматографії (гексан: EtOAc-1: 7, Rf=0,6). Вихід = 73,4 % (37,4 г).

Продукт являв собою прозоре безбарвне густе масло. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,47-2,42 (м, 8H, CH₂циклогексил), 4,06, 4,33 (с, 1H, CH₂циклогексил), 5,10 (ш с, 1H, CH₂циклогексил), 5,26 (с, 2H, CH₂Ph), 6,21 (т, 1H, ²J_{H-F}=73,9 Гц, CF₂H), 7,34 (ш с, 5H, Ph).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ = -83,6 (д, 2F, ²J_{H-F}=73,7 Гц, CF₂H), -83,1 (д, 2F, ²J_{H-F}=73,7 Гц, CF₂H).

¹³C NMR{¹H} (100 МГц, DMSO-d₆) (Суміш діастереомерів): δ=14,0, 22,1, 23,2, 26,3, 29,3, 31,3, 40,8 (циклогексил), 65,5 (CHCO), 74,3 (CH₂Ph), 117,2 (т, ¹J_{C-F}=253,0 Гц, CF₂H), 117,4 (т, ¹J_{C-F}=253,0 Гц, CF₂H), 127,8, 128,0, 128,5 (CH_{Ph}), 136,3, 136,4 (C_{Ph}), 174,2, 174,2 (C=O).

Елементний аналіз для C₁₅H₁₈F₂O₃: С, 63,37; Н, 6,38. Визначено: С, 63,22; Н, 6,43.

1,4-цис-(дифлуорометокси)циклогексанкарбонова кислота (3р).

Сполуку 2р (30 г, 0,106 моль, 1 екв) розчиняли в 300 мл метанолу і додавали 6,5 г 5 % -Pd/C. Суміш перемішували при 30 атм H₂ протягом 72 год. при кімнатній температурі. Потім Pd/C відфільтровували і реакційну суміш концентрували у вакуумі. Сирий продукт розчиняли в конц. розчині бікарбонату натрію і отриманий розчин тричі промивали EtOAc. Потім розчин обережно підкислювали концентрованим розчином соляної та лимонної кислоти і тричі екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали двічі насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі і перекристалізували з петролейного ефіру - етилацетат (10: 1) з отриманням продукту 3р. Вихід = 60 % (12,3 г). Сполуку 3р отримували у вигляді чистого цис-ізомеру.

Продукт являв собою тверду речовину білого кольору. Тпл. = 117-119 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ=1,45-1,61 (м, 4H, CH₂циклогексил), 2,07-2,10 (м, 4H, CH₂циклогексил), 2,32-2,37 (м, 1H, CH₂циклогексил), 4,09 (ш с, 1H, CH₂циклогексил), 6,23 (т, 1H, ²J_{H-F}=74,6 Гц, CF₂H), 11,0 (ш с, 1H, COOH).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ = -81,2 (д, 2F, ²J_{H-F}=76,4 Гц, CF₂H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3): $\delta=28,3, 31,6$ ($\text{CH}_{2\text{циклогексил}}$), $41,4, 73,0$ ($\text{CH}_{\text{циклогексил}}$), $116,2$ (т, $^1\text{J}_{\text{C-F}}=258,4$ Гц, CF_2H), $181,6$ (CO_2H).

Елементний аналіз для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_3$: С, 49,48; Н, 6,23; F, 19,57. Визначено: С, 49,33; Н, 6,19.

Бензил 3-(дифлуорометокси)циклобутанкарбоксилат (2q) (Суміш діастереомерів).

5 Сполуку 1q (12,2 г, 0,059 моль, 1 екв) розчиняли в 200 мл ацетонітрилу і додавали до неї йодид міді (2,25 г, 0,012 моль, 0,2 екв). Суміш нагрівали до 50°C і додавали по краплях протягом 45 хвилин розчин 2-флуорсульфоніл-2,2-дифлуороцтової кислоти (15,8 г, 0,089 моль, 1,5 екв) в 100 мл ацетонітрилу. Реакційну суміш нагрівали протягом ще 30 хв при 50°C . Потім ацетонітрил випарювали, залишок розчиняли в EtOAc і нерозчинну тверду речовину відфільтровували. Отриманий в результаті розчин EtOAc випарювали і неочищений 2q очищали за допомогою колонкової хроматографії (гексан: EtOAc-1: 7, Rf=0,6). Вихід = 73,9 % (11,2 г).

10 Продукт являв собою прозоре безбарвне масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) (Суміш діастереомерів): $\delta=2,40\text{--}2,47$ (м, 2H, $\text{CH}_{2\text{циклобутил}}$), $2,57\text{--}2,59$ (м, 2H, $\text{CH}_{2\text{циклобутил}}$), $2,71\text{--}2,75$ (м, 1H, $\text{CH}_{\text{циклобутил}}$), $4,51\text{--}4,57$ (м, 1H, $\text{CH}_{\text{циклобутил}}$), $5,11$ (с, 2H, CH_2Ph), $6,13$ (т, 1H, $^2\text{J}_{\text{H-F}}=74,0$ Гц, CF_2H), $7,34$ (ш с, 5H, Ph).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): $\delta = -83,6$ (д, 2F, $^2\text{J}_{\text{H-F}}=72,0$ Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125,7 МГц, CDCl_3): $\delta=29,9, 34,4, 63,9$ (циклобутил), $66,7$ (CH_2Ph), $115,7$ (т, $^1\text{J}_{\text{C-F}}=259,8$ Гц, CF_2H), $128,3, 128,4, 128,7$ (CH_{Ph}), $136,0$ (C_{Ph}), $173,7$ (C=O).

Елементний аналіз для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{O}_3$: С, 60,93; Н, 5,51. Визначено: С, 61,03; Н, 5,45.

20 3-(Дифлуорометокси)циклобутанкарбонова кислота (3q) (Суміш діастереомерів).

Сполуку 2q (3,5 г, 0,014 моль, 1 екв) розчиняли в 100 мл метанолу і додавали до неї 0,9 г 5 % Pd/C. Суміш перемішували при 30 атм H_2 протягом 36 год. при кімнатній температурі. Потім Pd/C відфільтровували і реакційну суміш концентрували у вакуумі. Продукт 3q розчиняли в конц. розчині бікарбонату натрію і отриманий розчин тричі промивали EtOAc. Потім розчин обережно підкислювали розчином концентрованої соляної кислоти та лимонної кислоти і тричі екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали двічі насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі з отриманням продукту 3q. Вихід = 57,3 % (1,3 г).

30 Продукт являв собою прозоре безбарвне масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) (Суміш діастереомерів): $\delta=2,43\text{--}2,48$ (м, 2H, $\text{CH}_{2\text{циклобутил}}$), $2,61\text{--}2,63$ (м, 2H, $\text{CH}_{2\text{циклобутил}}$), $2,71\text{--}2,76$ (м, 1H, $\text{CH}_{\text{циклобутил}}$), $4,55\text{--}4,59$ (м, 1H, $\text{CH}_{\text{циклобутил}}$), $6,15$ (т, 1H, $^2\text{J}_{\text{H-F}}=74,0$ Гц, CF_2H), $12,0$ (с, 1H, COOH).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): $\delta = -83,9$ (д, 2F, $^2\text{J}_{\text{H-F}}=71,6$ Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125 МГц, CDCl_3): $\delta=29,3, 31,6, 33,7, 63,1$ (т, J=5,6 Гц), $115,1$ (т, $^1\text{J}_{\text{C-F}}=261,2$ Гц, CF_2H), $181,1$ (CO_2H).

35 Елементний аналіз для $\text{C}_6\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_3$: С, 43,38; Н, 4,85. Визначено: С, 43,49; Н, 4,91.

Терт-бутил (S-3-(метоксикарбоніл)-3-(дифлуорометокси)пропілкарбамат (2r).

40 Сполуку 1r (3,2 г, 0,014 моль, 1 екв) розчиняли в 50 мл ацетонітрилу і додавали до неї йодид міді (0,5 г, 0,0026 моль, 0,2 екв). Суміш нагрівали до 50°C і додавали по краплях протягом 30 хвилин розчин 2-флуорсульфоніл-2,2-дифлуороцтової кислоти (2,95 г, 0,017 моль, 1,2 екв) в 20 мл ацетонітрилу. Реакційну суміш нагрівали протягом ще 30 хв при 50°C . Потім ацетонітрил випарювали, залишок розчиняли в EtOAc і нерозчинні тверді речовини відфільтровували. Отриманий в результаті розчин EtOAc випарювали і неочищений 2r очищали за допомогою колонкової хроматографії (гексан: EtOAc-3: 1, Rf=0,65). Вихід = 79,8 % (3,1 г).

45 Продукт являв собою прозоре безбарвне масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta=1,45$ (с, 9H, t-Bu), $1,99\text{--}2,08$ (м, 2H, CH_2), $3,27$ (ш с, 2H, CH_2), $3,79$ (с, 3H, OMe), $4,65\text{--}4,68$ (м, 2H, NH, CH), $6,36$ (т, 1H, $^2\text{J}_{\text{H-F}}=74,6$ Гц, CF_2H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): $\delta = -85,0$ (дд, F, $^2\text{J}_{\text{F-F}}=160,2$ Гц, $^2\text{J}_{\text{H-F}}=73,4$ Гц, CF_2H), $-83,9$ (дд, F, $^2\text{J}_{\text{F-F}}=158,5$ Гц, $^2\text{J}_{\text{H-F}}=71,8$ Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3): $\delta=27,7, 28,4$ (t-Bu), $32,4, 52,6, 69,8, 80,0, 115,5$ (т, $^1\text{J}_{\text{C-F}}=272,0$ Гц, CF_2H), $155,8, 170,7$ (C=O).

50 Елементний аналіз для $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_5$: С, 46,64; Н, 6,76; N, 4,94. Визначено: С, 46,78; Н, 6,70; N, 5,02.

(2S)-2-(дифлуорометокси)-4-[[[1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]-бутанова кислота (3r).

55 Сполуку 2r (1 г, 0,0035 моль, 1 екв) розчиняли в 20 мл THF і додавали відразу розчин $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,178 г, 0,0042 моль, 1,2 екв) в 5 мл води при 0°C . Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 4 год. Потім реакційну суміш розбавляли 25 мл етилацетату і 20 мл води. Органічний шар відокремлювали, двічі промивали 20 мл води. Об'єднаний водний розчин промивали один раз 25 мл EtOAc, обережно підкислювали 20 мл конц. розчину лимонної кислоти і тричі екстрагували 30 мл EtOAc. Об'єднаний органічний шар

промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі з отриманням сполуки 3г. Вихід = 57,9 % (0,55 г).

Продукт являв собою тверду речовину білого кольору. Тпл. = 96-99 °С, $[\alpha]_D = -21,3$ (MeOH, $c = 37,14$ ммоль/л). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 1,37$ (с, 9H, t-Bu), 1,76-1,91 (м, 2H, CH₂), 3,01 (ш с, 2H, CH₂), 4,50-4,52 (м, 1H, CH), 6,70 (т, 1H, $^2J_{\text{H-F}} = 76,0$ Гц, CF₂H), 6,87 (ш с, 1H, NH), 13,20 (ш с, 1H, COOH).

^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6): $\delta = -82,3$ (д, 2F, $^2J_{\text{H-F}} = 75,5$ Гц, CF₂H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125 МГц, DMSO- d_6): $\delta = 28,2$ (t-Bu), 32,0, 36,0, 71,5, 77,7, 116,9 (т, $^1J_{\text{C-F}} = 280,5$ Гц, CF₂H), 155,6, 171,3 (C=O).

Елементний аналіз для C₁₀H₁₇F₂NO₅: С, 44,61; Н, 6,36; N, 5,20. Визначено: С, 44,72; Н, 6,30; N, 5,17.

(2S,4R)-1-терт-бутил 2-метил 4-(дифлуорометокси)піролідін-1,2-дикарбоксилат (2s).

Сполуку 1s (7,5 г, 0,031 моль, 1 екв) розчиняли в 100 мл ацетонітрилу і додавали до неї йодид міді (1,18г, 0,0062 моль, 0,2 екв). Суміш нагрівали до 50 °С і додавали по краплях протягом 30 хвилин розчин 2-флуорсульфоніл-2,2-дифлуороцтової кислоти (6,6 г, 0,037 моль, 1,2 екв) в 30 мл ацетонітрилу. Реакційну суміш витримували протягом ще 30 хвилин при 50 °С. Потім ацетонітрil випарювали, залишок розчиняли в EtOAc і нерозчинні тверді речовини відфільтровували. Отриманий в результаті розчин EtOAc випарювали і неочищений 2s очищали за допомогою колонкової хроматографії (гексан: EtOAc-1: 4, Rf=0,7). Вихід = 84,2 % (7,4 г).

Продукт являв собою прозоре безбарвне масло. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 1,46$ (с, 3H, t-Bu), 1,51 (с, 6H, t-Bu), 2,21-2,26 (м, 1H, CH₂піролідін), 2,45-2,50 (м, 1H, CH₂піролідін), 3,59-3,78 (м, 2H, CH₂піролідін), 3,79 (с, 3H, OMe), 4,39-4,50 (м, 1H, CHпіролідін), 4,90 (с, 1H, CHпіролідін), 6,28 (т, 1H, $^2J_{\text{H-F}} = 74,8$ Гц, CF₂H).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): $\delta = -84,0$ - $-82,8$ (м, 2F, CF₂H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125 МГц, CDCl₃): $\delta = 28,2$, 28,3 (t-Bu), 36,2, 37,2, 52,1, 52,3, 71,2, 71,9, 80,5 (піролідін), 115,6 (т, $^1J_{\text{C-F}} = 262,8$ Гц, CF₂H), 153,4, 154,1, 172,6 (C=O).

Елементний аналіз для C₁₂H₁₉F₂NO₅: С, 48,83; Н, 6,49; N, 4,74. Визначено: С, 48,68; Н, 6,45; N, 4,69.

(2S,4R)-1-(терт-бутоксикарбоніл)-4-(дифлуорометокси)піролідін-2-карбоксилова кислота (3s).

Сполуку 2s (2,75 г, 0,0093 моль, 1 екв) розчиняли в 40 мл THF і додавали відразу розчин LiOH·H₂O (0,47 г, 0,0112 моль, 1,2 екв) в 10 мл води при 0 °С. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 4 год. Потім реакційну суміш розбавляли 75 мл етилацетату і 40 мл води. Органічний шар відокремлювали, двічі промивали 20 мл води. Об'єднаний водний розчин промивали один раз 50 мл EtOAc, обережно підкислювали 35 мл конц. розчину лимонної кислоти і тричі екстрагували 40 мл EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі і отримували цільову сполуку 3s. Вихід = 61,1 % (1,6 г).

Продукт являв собою тверду речовину білого кольору. Тпл. = 70-75 °С, $[\alpha]_D = -36,6$ (EtOH, $c = 35,55$ ммоль/л). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): $\delta = 1,14$ (с, 3H, t-Bu), 1,45 (с, 6H, t-Bu), 2,23-2,47 (м, 2H, CH₂піролідін), 3,56-3,68 (м, 2H, CH₂піролідін), 4,35-4,42 (м, 1H, CHпіролідін), 4,83 (с, 1H, CHпіролідін), 6,21 (т, 1H, $^2J_{\text{H-F}} = 73,5$ Гц, CF₂H), 8,70 (ш с, 1H, COOH).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): $\delta = -84,0$ - $-82,9$ (м, 2F, CF₂H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (125 МГц, CDCl₃): $\delta = 28,2$, 28,3 (t-Bu), 35,5, 37,2, 52,1, 52,5, 71,2, 71,5, 81,0, 81,8 (піролідін), 115,6 (т, $^1J_{\text{C-F}} = 262,6$ Гц, CF₂H), 153,6, 155,7, 177,8 (C=O).

Елементний аналіз для C₁₁H₁₇F₂NO₅: С, 46,97; Н, 6,09; N, 4,98. Визначено: С, 47,09; Н, 6,15; N, 4,91.

(S)-3-(дифлуорометокси)піролідін-2-он (5).

Сполуку 2г (1,5 г, 0,0053 моль, 1 екв) розчиняли в 5 мл DCM і охолоджували до 0 °С за допомогою бані з льодом. Потім відразу додавали трифлуороцтову кислоту (5 мл, 0,0653 моль, 12,3 екв). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0 °С і потім додавали конц. розчин карбонату калію для лужного середовища. Отриману суспензію тричі екстрагували 30 мл EtOAc. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (гексан: EtOAc-5: 1), отримуючи сполуку 5. Вихід = 52,5 % (0,42 г).

Продукт являв собою тверду речовину білого кольору. Тпл. = 57-61 °С, $[\alpha]_D = -72,9$ (MeOH, $c = 66,18$ ммоль/л). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): $\delta = 2,16$ -2,53 (м, 2H, CH₂), 3,28-3,45 (м, 2H, CH₂), 4,67 (т, 1H, $^3J = 8,1$ Гц, CH), 6,48 (т, 1H, $^2J_{\text{H-F}} = 75,8$ Гц, CF₂H), 7,50 (ш с, 1H, NH).

^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): $\delta = -84,3$ (дд, F, $^2J_{\text{H-F}}=158,5$ Гц, $^2J_{\text{H-F}}=75,7$ Гц, CF_2H), $-83,4$ (дд, F, $^2J_{\text{F-F}}=158,5$ Гц, $^2J_{\text{H-F}}=73,5$ Гц, CF_2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (100 МГц, CDCl_3): $\delta=28,7$, $38,8$ (CH_2), $70,8$ (CH), $115,8$ (т, $^1J_{\text{C-F}}=258,4$ Гц, CF_2H), $173,7$ (C=O).

5 Елементний аналіз для $\text{C}_5\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_2$: С, 39,74; Н, 4,67; N, 9,27. Визначено: С, 39,80; Н, 4,71; N, 9,33.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 1. Спосіб О-дифлуорометилування функціоналізованих аліфатичних спиртів, який **відрізняється** тим, що функціоналізований аліфатичний спирт обробляють дифлуорометильованим агентом ($\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$) в приступності солі Cu (I) в органічному розчиннику при м'якому нагріванні.
- 15 2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як сіль міді використовують CuI або CuBr та як розчинник використовують ацетонітрил.
3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як аліфатичний спирт може бути використаний спирт формули (I):
 HO-R ,
 де
- 20 R являє собою $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкіл, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил або $\text{C}_2\text{-C}_9$ гетероарил, кожен з яких може бути заміщений принаймні одним $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілом, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкілом, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арилом, $\text{C}_2\text{-C}_9$ гетероарилом, $-\text{CN}$, NO_2 , OR^1 , NHR^2 , $-\text{SC}_1\text{-C}_6$ алкілом, $-\text{SOC}_1\text{-C}_6$ алкілом, $-\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілом, $-\text{NSO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілом, $-\text{NHC}_1\text{-C}_6$ алкілом, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})_2$, $-\text{NHCOOC}_1\text{-C}_6$ алкілом, $-\text{NHCONHC}_1\text{-C}_6$ алкілом, $-\text{CONHC}_1\text{-C}_6$ алкілом, $-\text{COC}_1\text{-C}_6$ алкілом, $-\text{COOC}_1\text{-C}_6$ алкілом;
- 25 R^1 являє собою гідроксизахисну групу, таку як Bn або $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл;
 R^2 являє собою амінозахисну групу, таку як Cbz або Boc.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601