

**Національний університет "Чернігівський колегіум"
імені Т.Г.Шевченка**

Природничо-математичний факультет
Кафедра хімії, технологій та фармації

Кваліфікаційна робота
освітній ступінь: магістра

на тему:

**«Синтез похідних на основі
3-заміщених-1-ціаноазетидинів»**

Виконала:

студентка 6 курсу, 62 групи
спеціальності 102 Хімія

Балика Анастасія Володимирівна

Наукові керівники:

хімік-технолог ТОВ НВК «Укроргсинтез»

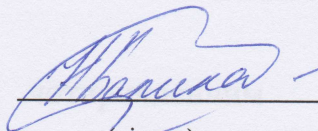
Макей О.П.

доцент кафедри хімії, технологій та
фармації, кандидат фармацевтичних наук

Янченко В. О.

Роботу подано до розгляду « 05 » грудня 2024 року.

Студент (ка)



Балика А.В.

(підпис)

(прізвище та ініціали)

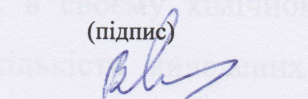
Наукові керівники



Макей О.П.

(підпис)

(прізвище та ініціали)

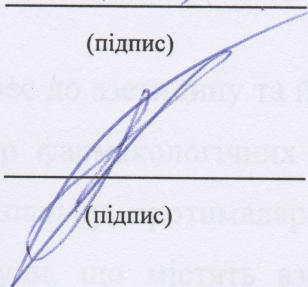


Янченко В.О.

(підпис)

(прізвище та ініціали)

Рецензент



Ходаченко О.М.

(підпис)

(прізвище та ініціали)

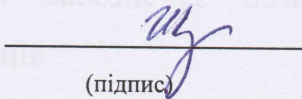
Кваліфікаційна робота розглянута на засіданні кафедри хімії,
технологій та фармації

(назва кафедри)

протокол № 7 від « 11 » грудня 2024 року.

Студент (ка) допускається до захисту даної роботи в екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри



Курмакова І.М.

(підпис)

(прізвище та ініціали)

РЕФЕРАТ

Азетидин є чотиричленним полярним гетероциклом, який характеризується високою енергією кільцевої деформації. Як наслідок, демонструє складність в своєму хімічному синтезі та біосинтезі, що може пояснити обмежену кількість виявлених дотепер природних молекул, що містять азетидин.

На сьогодні інтерес до азетидину та його похідних зростає, оскільки вони мають широкий спектр фармакологічних властивостей: протитуберкульозну, протисудомну, протизапальну, протималярійну, має вплив на серцево-судинну систему тощо. Молекули, що містять азетидинове кільце, помітно активні проти вірусу грипу А H2N2 і можуть діяти як агенти проти ВІЛ-1, ВПГ-1 і ВПГ-2.

Мета роботи полягає у дослідженні методів синтезу 3-заміщених-1-ціаноазетидинів та виявленні оптимальних умов їх отримання.

Для виконання поставленої мети виникли завдання:

1. Проаналізувати сучасні підходи щодо методів синтезу азетидину та його похідних, охарактеризувати хімічні властивості.
2. З'ясувати на основі аналізу інформаційних даних, які види фармакологічних властивостей притаманні похідним азетидину.
3. Здійснити синтез 3-заміщених-1-ціаноазетидинів та їх похідних, виявити оптимальні умови отримання.

Висновки:

1. На основі даних літературних джерел загальними стратегіями, що використовуються для синтезу азетидинів, є реакції циклізації, відновлення β -лактамних циклів та реакції [2+2] циклоприєднання між імінами та алкенами. Реакція Патерно-Бючі забезпечує безпосередню можливість отримання конденсованих азетидинів.

Хімічні властивості азетидину є схожими з його найближчими аналогами – азиридином та піролідіном, значним чином впливає електронне та стеричне

оточення молекули та умов реакції. У науковій роботі також представлено приклади реакцій розширення та розкриття азетидинового кільця. Реакції розкриття циклу азетидину відіграють важливу роль для ідентифікації продуктів розпаду його похідних. У свою чергу реакції розширення азетидинового ядра останнім часом привертають значну увагу для синтезу різноманітних гетероциклічних сполук.

2. Похідні азетидину володіють значною кількістю фармакологічних властивостей, зокрема, протипухлинною, антибактеріальною, протималарійною, протизапальною, антидіабетичною, протівірусною, антиоксидантною, анальгетичною, можуть виступати як антагоністи дофаміну. Також є дані, щодо лікування розладів ЦНС, таких як шизофренія, хвороба Альцгеймера, депресія, психоз, тривога тощо. В інформаційних джерелах наявні приклади лікарських препаратів, що вже існують на фармацевтичному ринку та тих, що проходять стадію доклінічних та клінічних розробок.

3. У ході виконання магістерської роботи нами було успішно синтезовано ряд нових похідних, неописаних в наукових публікаціях. З'ясовано, що оптимальним варіантом для отримання 3-заміщених азетидин-1-карбонітрилів є реакція на основі бромоціану та неорганічних основ. Також був проведений успішний синтез ряду похідних, що супроводжувався як модифікацією карбонітрильного фрагменту, так і замісників у третьому положенні азетидинового ядра.

Однак у випадку 3-аміно- та 3-оксопохідних азетидину не вдалося підібрати оптимальні умови перетворень та отримати очікувані продукти синтезу у індивідуальному аналітичному вигляді. Зокрема, ускладнення мали місце при отриманні тетразолів, оскільки у процесі хімічних реакцій азетидиновий цикл зазнавав деструкції.

ЗМІСТ

РЕФЕРАТ	3
ЗМІСТ	5
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	6
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПІДХОДИ СИНТЕЗУ АЗЕТИДИНУ	10
1.1. Синтез неконденсованих систем.....	10
1.2. Синтез конденсованих систем	15
РОЗДІЛ 2. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АЗЕТИДИНУ	19
2.1. Розширення циклу азетидину	19
2.2. Реакції розкриття кільця азетидинів	20
РОЗДІЛ 3. ТЕРАПЕВТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОЛЕКУЛ, ЩО МІСТЯТЬ ГЕТЕРОЦИКЛ АЗЕТИДИНУ	26
3.1. Антимікробна активність похідних азетидину	29
3.2. Похідні азетидину при ураженнях ЦНС.....	30
3.3. Регуляція ліпідного обміну та антидіабетична дія	31
РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ НА ОСНОВІ 3-ЗАМІЩЕНИХ-1- ЦІАНОАЗЕТИДИНІВ.....	34
4.1. Синтез 3-заміщених-1-ціаноазетидинів	35
4.2. Методики синтезу	47
ВИСНОВКИ.....	52
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	54
ДОДАТКИ.....	58

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Ac	Ацетил
Al, alkyl	Алкіл
Ar, aryl	Арил
BOC, БОК	Третбутоксикарбоніл
Cbz	Бензилоксикарбоніл
DBU	Дізабіциклоундецен
DCM	Дихлорометан
Et	Етил
Me	Метил
MW	Мікрохвильове опромінення
Bn	Бензил
OMs	Мезил
OTf	Трифлат
OTs	Тозил
Ph	Феніл
THF	Тетрагідрофуран
Zn(OTf) ₂	Трифлат цинку
(EtO) ₂ MeSiH	Діетоксиметилсилан
DMCO	Диметилсульфоксид
DMFA, DMF	Диметилформамід
PMR	Протонно-магнітний резонанс
MTBE	Метилтретбутиловий етер

ВСТУП

Гетероциклічні сполуки, що містять атоми нітрогену та сульфур, вже багато років залишаються об'єктом пильної уваги дослідників у сфері органічного синтезу. Нітрогеновмісні гетероцикли зустрічаються більш ніж у 75% ліків, схвалених FDA, та в препаратах, що нині доступні на ринку [14,15]. Очікується, що фармацевтичні засоби на основі нітрогеновмісних циклів внесуть вагомий вклад у розвиток медичної хімії впродовж наступного десятиліття.

Насичені гетероцикли, що містять атом нітрогену, зокрема азетидин, піролідин та піперидин, є ключовими структурними елементами у складі лікарських засобів, біологічно активних молекул і природних сполук. Їх синтез та модифікація продовжують бути пріоритетними напрямками в синтетичній хімії.

Протягом тривалого часу азетидини та β -лактами (2-азетидинони) розглядалися як важливі субстрати в органічній хімії для створення біологічно активних молекул завдяки можливості функціоналізації в різних положеннях кільця. Це зробило їх об'єктом інтенсивних досліджень серед хіміків-органіків.

Азетидин — це чотиричленний полярний гетероцикл (вторинний амін), який характеризується високою енергією кільцевої напруги. Через цю напругу його хімічний і біосинтетичний синтез є складним, що частково пояснює рідкісність природних сполук, які містять азетидинове кільце. Механізми біосинтезу природних азетидинів залишаються недостатньо дослідженими.

У наш час інтерес до азетидину та його похідних стрімко зростає через їхню широку фармакологічну активність. Зазначається, що похідні азетидину проявляють протимікробну, протитуберкульозну, протисудомну, протизапальну, а також протималарійну, протипухлинну, протівірусну, антиоксидантну та кардіопротекторну дію. Вони використовуються для лікування захворювань центральної нервової системи, таких як хвороба

Альцгеймера, шизофренія, депресія, психоз і тривожні розлади. Молекули з азетидиновим кільцем виявляють активність проти вірусу грипу А H2N2, а також можуть слугувати ефективними агентами проти ВІЛ-1, ВПГ-1 і ВПГ-2 [4,14].

Актуальністю теми магістерської роботи є широке використання похідних азетидину завдяки їх фармакологічним властивостям. Також вони, як важливий клас насичених чотиричленних азагетероциклів, є не тільки сировиною, проміжними продуктами, хіральними допоміжними речовинами та каталізаторами в органічному синтезі, але й важливими активними структурними одиницями амінокислот, алкалоїдів, природних і синтетичних біологічних і медичних активних сполук. Тому синтез та вивчення нових похідних азетидину є важливим питанням сьогодення.

Мета роботи полягає у дослідженні методів синтезу 3-заміщених-1-ціаноазетидинів та виявленні оптимальних умов їх отримання.

Для виконання поставленої мети виникли **завдання**:

1. Проаналізувати сучасні підходи щодо методів синтезу азетидину та його похідних, охарактеризувати хімічні властивості.
2. З'ясувати на основі аналізу інформаційних даних, які види фармакологічних властивостей притаманні похідним азетидину.
3. Здійснити синтез 3-заміщених-1-ціаноазетидинів та їх похідних, виявити оптимальні умови отримання.

Об'єкт дослідження: синтез 3-заміщених-1-ціаноазетидинів.

Предмет дослідження: особливості синтезу 3-заміщених-1-ціаноазетидинів.

Методи дослідження: органічний синтез, метод ядерного магнітного резонансу, хромато-мас-аналіз, метод рідинної хроматографії.

Наукова новизна. У ході експериментальних досліджень було здійснено синтез похідних на основі 3-заміщених-1-ціаноазетидинів, які не було описано у інформаційних джерелах.

Апробація результатів дослідження. За результатами досліджень було опубліковано тези у матеріалах X Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених м. Ніжин, 25 травня 2024 року (Додаток А).

Також опубліковано тези у матеріалах Всеукраїнської науково-практичної конференції «Крок у науку: дослідження у галузі природничо-математичних дисциплін та методик їх навчання», м. Чернігів, 2024 року (Додаток Б).

Унікальність представленої роботи становить 95 % (див. Додаток В).

РОЗДІЛ 1

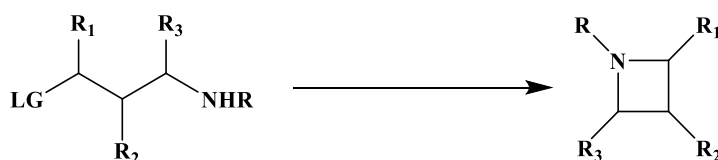
СУЧАСНІ ПІДХОДИ СИНТЕЗУ АЗЕТИДИНУ

Першим природним продуктом, що містить азетидинове кільце, виявленим у 1955 році, стала L-азетидин-2-карбонова кислота. Ця сполука є антагоністом проліну, який впливає на структуру білків, і була виділена з рослини *Convallaria majalis* (конвалії звичайної). Крім того, було ідентифіковано кілька аналогів алкалоїдів азетидину, виділених із морських організмів. Ці сполуки мають структурну подібність до сфінгозину [8,18].

Відсутність ефективних методів для синтезу та функціональності азетидинів є основною причиною обмеженої доступності молекул, що містять азетидин. Тому розробка та вдосконалення надійних препаративних методів синтезу справді має велике значення. За останні кілька десятиліть було зареєстровано ряд синтетичних методів для створення азетидинів.

1.1. Синтез неконденсованих систем

Загалом, азетидини вважаються «найскладнішими для синтезу» [6]. Загальними стратегіями, що використовуються для синтезу азетидинів, є реакції циклізації через нуклеофільне заміщення, відновлення β-лактамного кільця та реакція [2+2] циклоприєднання між імінами та алкенами (схема 1.1).



1.1

1.2

LG = X, OMs, OTf, OTs

R = alkyl, aryl, OBn

Схема 1.1

Для синтезу азетидину з алкілдігалогенідів, таких як 1,3-дихлоропропан або дитозилати, і первинних амінів, таких як анілін, описано [23] просту та ефективну циклоконденсацію у водному середовищі за присутності K_2CO_3 як основи в умовах мікрохвильового опромінення (схема 1.2).

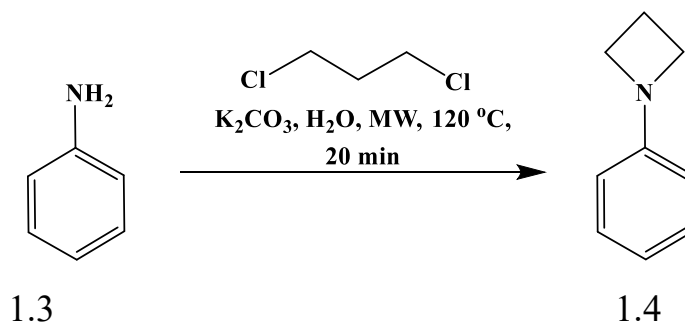


Схема 1.2

Цей метод має більш екологічний підхід до синтезу різноманітних гетероциклів, включаючи заміщені азетидини.

Незважаючи на те, що їх дуже важко синтезувати, гетероциклізація ядром азетидину можна отримувати за допомогою найбільш ефективного та простого методу шляхом відновлення β -лактамів. У літературних джерелах [1] повідомляється про синтез похідних азетидину шляхом відновлення β -лактамів за допомогою $Zn(OTf)_2$ та $(EtO)_2MeSiH$.

Було встановлено, що оптимізоване співвідношення компонента становить $(3R,4S)$ -4-((S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1-(4-метоксифеніл)-3-феноксіазе-тидин-2-он (**1.5**)/ $(EtO)_2MeSiH/Zn(OTf)_2 = 1:3:0,1$, що дає продукт $(2R,3S)$ -2-((S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1-(4-метоксифеніл)-3-феноксіазетидин **1.6** з виходом 61% (схема 1.3).

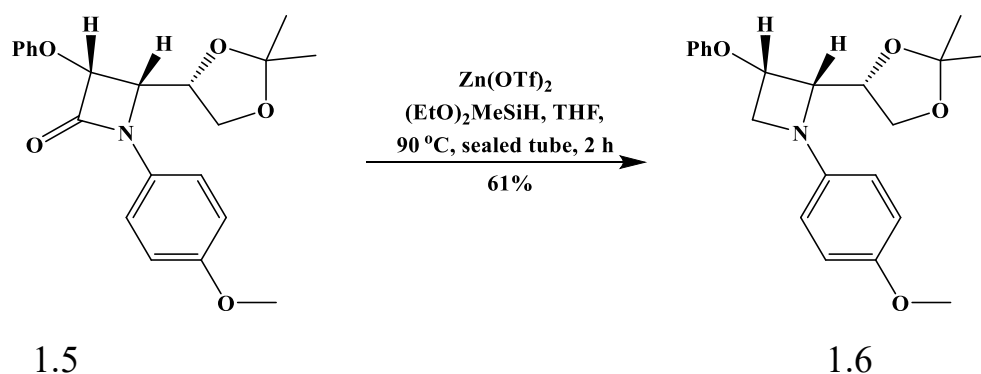


Схема 1.3

Утворення продукту не спостерігалось, коли використовували Zn(OAc)_2 замість Zn(OTf)_2 . Це може бути пов'язано зі здатністю Zn(OTf)_2 активувати гідросилан і координуватися з атомом оксигену, що запобігає розкриттю чотиричленного кільця.

3-заміщені азетидини відіграють важливу роль у різних перспективних терапевтичних молекулах. У літературних джерелах [24] описано просте, надійне нуклеофільне приєднання з синхронним скороченням кільця 3-бромо-1-тозилпіролідін-2-ону до утворення α -карбонільованих N-сульфонілазетидинів в присутності K_2CO_3 як основи. Різні нуклеофіли були ефективно перетворені в похідні азетидину. Легкодоступні та дешеві похідні N-сульфоніл-2-піролідінону були селективно монобромовані з хорошими виходами для отримання попередників α -бромпіролідінону (схема 1.4).

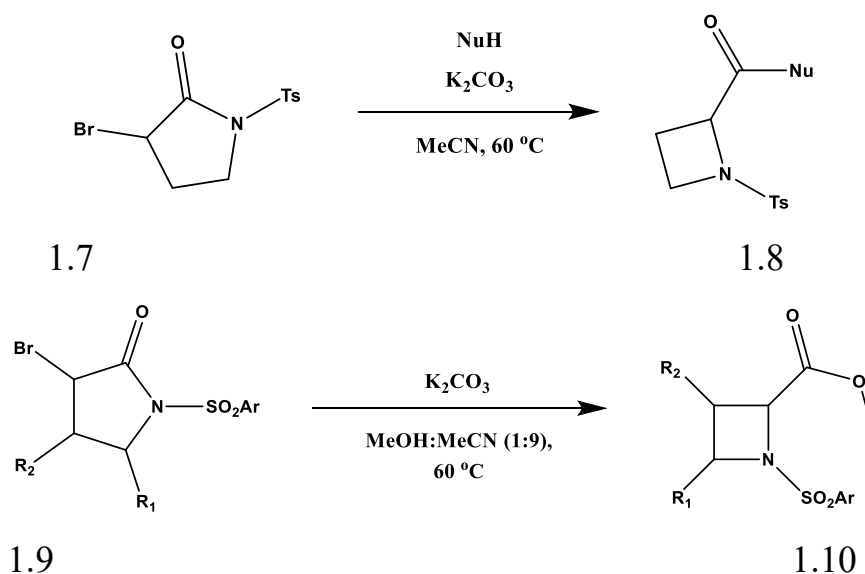


Схема 1.4

Авторами [15] було досліджено реакцію синтезу N-тозилзованого азетидину **1.13** (метил-2-феніл-1-тозилазетидин-2-карбоксилат). Реакція аміноестеру **1.11** (метил-2-(4-метилфенілсульфонамідо)-2-фенілацетату) з (2-брометил)дифенілсульфоній трифлатом **1.12** проводилась у дихлорометані з використанням DBU як основи (схема 1.5) зі зворотним холодильником. Такі умови знижують час реакції і збільшують вихід.

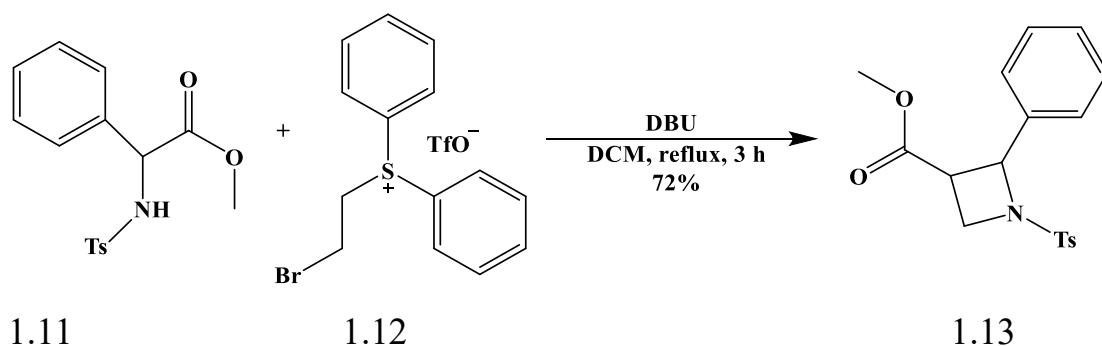


Схема 1.5

Менший вихід спостерігався, коли використовувався розчинник MeCN з більш високою температурою кипіння. Інші основи були не такими ефективними, як DBU.

У роботі [8] зазначається про ініційовану йодом циклізацію гомоаліламінів із стереоселективним отриманням функціоналізованих похідних 2-(йодометил)-азетидину з високим виходом, як показано на схемі 1.6.

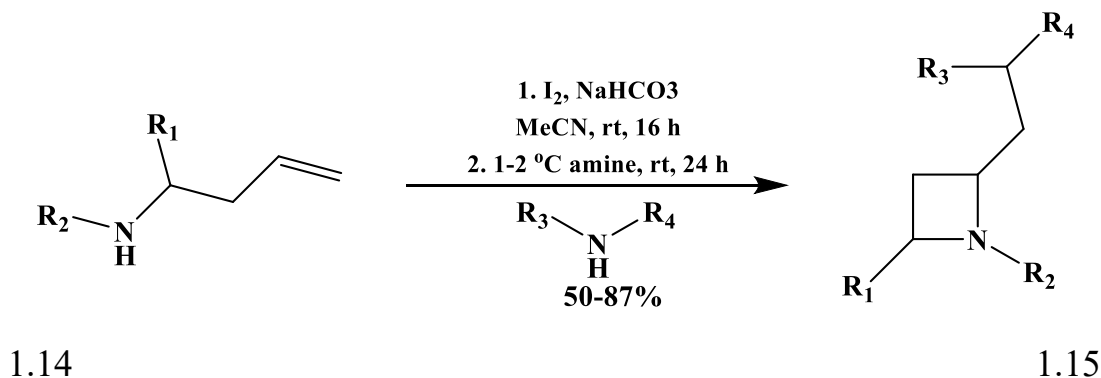


Схема 1.6

Загальний метод прямого алкілювання металоорганічними реагентами з використанням $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ як каталізатора для швидкого синтезу біс-функціоналізованих азетидинів показано на загальній схемі 1.7 [27].

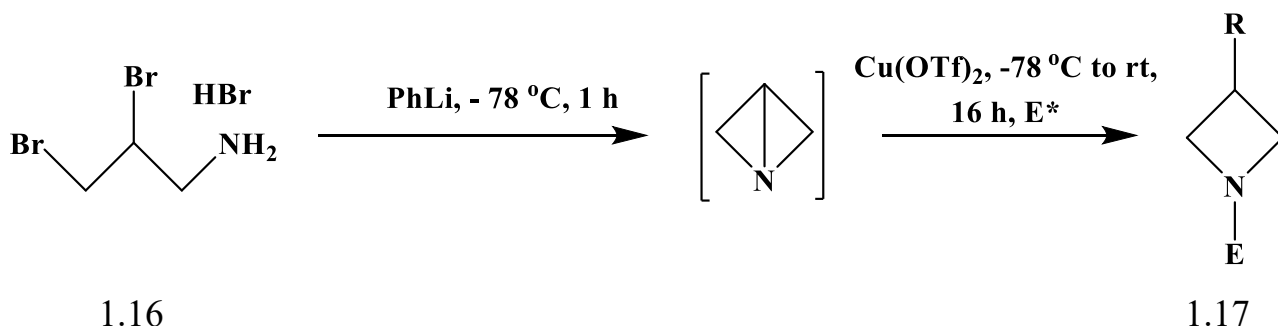


Схема 1.7

Цей метод дозволяє отримати азетидини з алкільними, алільними, вініловими та бензильними групами. З високим виходом було синтезовано понад 30 молекул. Переваги реакції полягають у тому, що вона проста, дає високоцінні продукти, толерантна для різних функціональних груп, а також може бути застосовна до спіроциклів.

Інший підхід утворення 3-заміщених азетидинів досягається перехресним сполученням типу Сузукі-Міяури між алкільодидами та арилорганічними похідними бору. Для цього процесу потрібен купрумвмісний каталізатор, але активація алкільного електрофілу базується на здатності α -аміноалкільних радикалів до перенесення атомів галогену перетворювати вторинні алкільодиди у відповідні алкільні радикали, які потім з'єднуються з формами боронату (схема 1.8) [27,32].

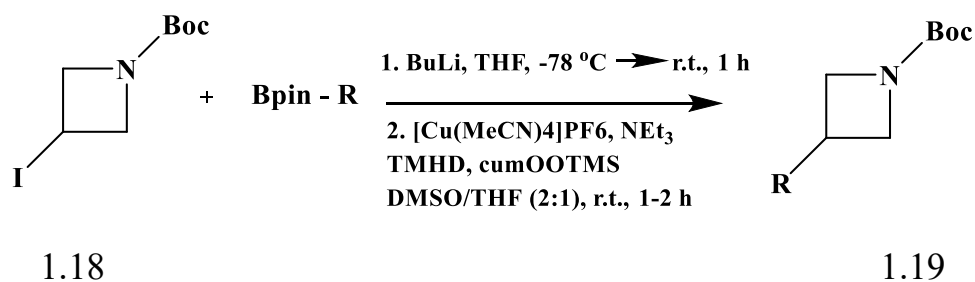


Схема 1.8

Простий синтез різних 1,3-дизаміщених азетидинів був здійснений шляхом алкілування первинних амінів за допомогою генерованих *in situ* біс-трифлатів 2-заміщених-1,3-пропандіолів (схема 1.9) [26].

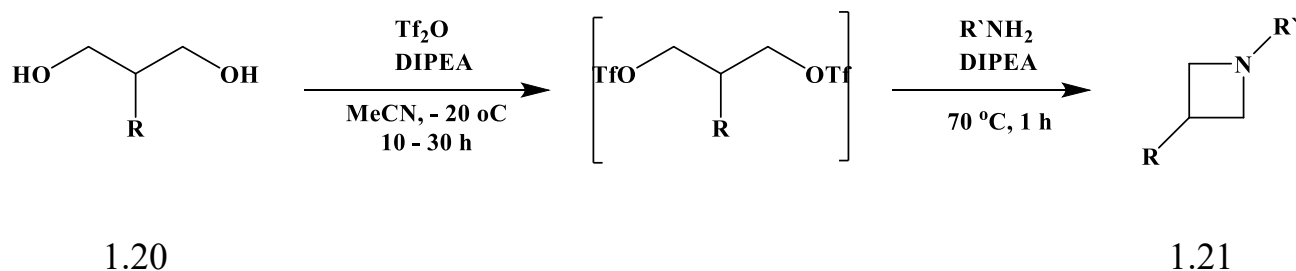


Схема 1.9

Циклічний сульфат пропан-1,3-діолу зазнає розкриття кільця різними алкіл-, циклоалкіл- та ароматичними амінами з утворенням цвіттеріонних амоній сульфатів. Останні, за винятком сульфату, який містить алільну групу на атомі нітрогену, піддаються циклізації під час мікрохвильового опромінення у водному калій гідроксиді, що призводить до утворення N-заміщених азетидинів із хорошим виходом (схема 1.10) [26].

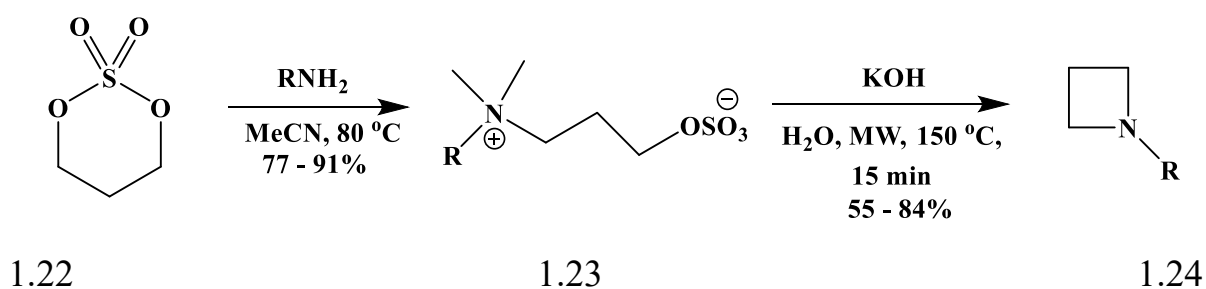


Схема 1.10

1.2. Синтез конденсованих систем

Піролідин **1.25** (суміш *цис*- і *транс*-) вводили в реакцію з метансульфонілхлоридом у присутності ТЕА, що дозволило отримати *транс*-

димезилат **1.26** (78%), очищений за допомогою ВЕРХ (силікагель, 4:1 CH_2Cl_2 - EtOAc).

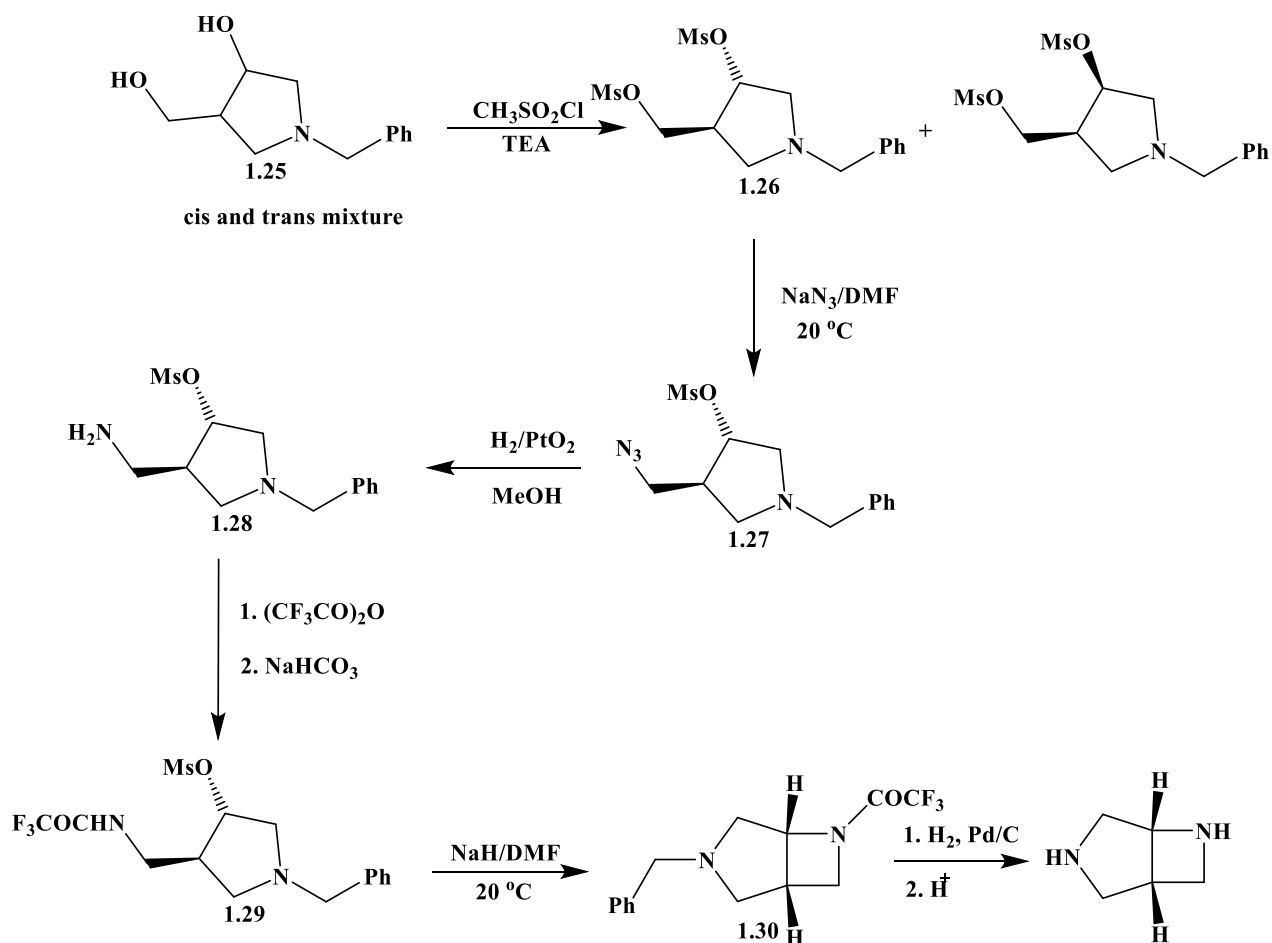


Схема 1.11

Обробка **1.26** еквімолярною кількістю натрій азиду в ДМФА при кімнатній температурі приводить до утворення моноазиду **1.28**. Відновлення **1.27** на PtO_2 в атмосфері водню з подальшою обробкою трифлуорооцтовим ангідридом дозволяє отримати сполуку **1.29** (60% від **1.27**). Циклізація **1.29** у DMF за присутності NaNH при кімнатній температурі дала *цис*-діамін **1.30** з виходом 97%, який відновили до конденсованої піролідиназетидинової системи (схема 1.11) [26].

Реакція аза-Патерно-Бючі, [2+2] бузується на циклоприєднанні між імінами та алкенами, і, можливо, забезпечує найбільш прямий підхід до синтезу функціоналізованих азетидинів.

Недоліком даного процесу є наявність конкуруючих шляхів реакції через фотохімічне збудження субстратів, що обмежувало синтетичну корисність цих перетворень. Авторами повідомляється про вдосконалення аза-реакції Патерно–Бючі, яка подолала існуючі обмеження та стала м'яким рішенням для прямого утворення функціоналізованих азетидинів із вихідних сполук, що містять імін та алкен (схема 1.12) [3].

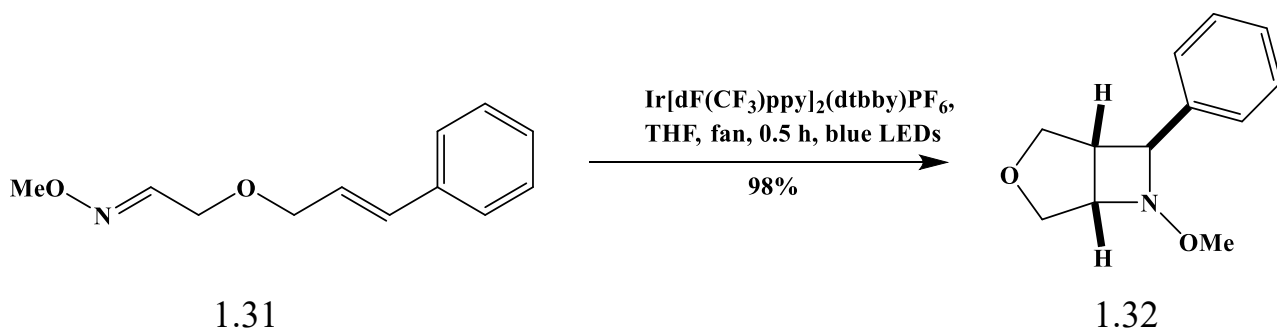


Схема 1.12

Також [4] повідомляється про ініційовану видимим світлом міжмолекулярну аза-реакцію Патерно–Бючі для синтезу високофункціональних азетидинів (схема 1.13). Цей метод простий в реалізації, вимагає лише м'яких умов і має широкий спектр застосування. Він дозволяє синтезувати високофункціональні азетидини з легкодоступних прекурсорів з використанням комерційно доступного каталізатора на основі іридію.

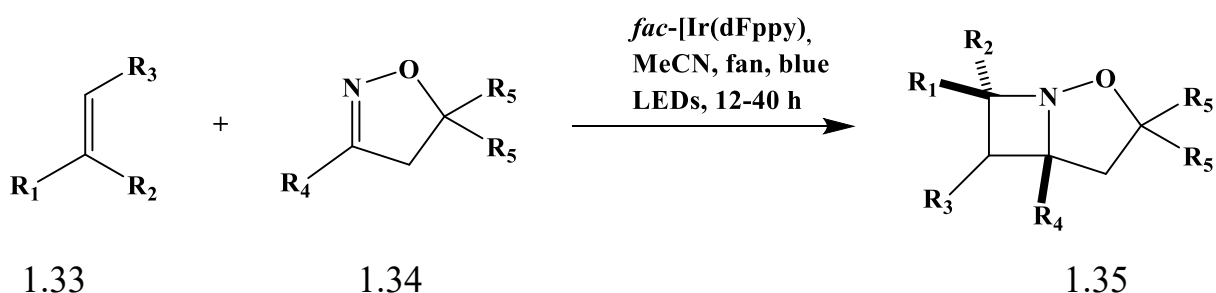
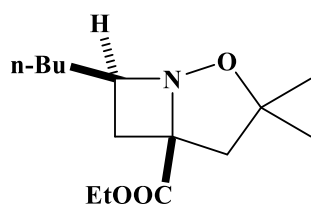
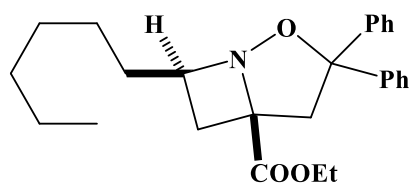


Схема 1.13

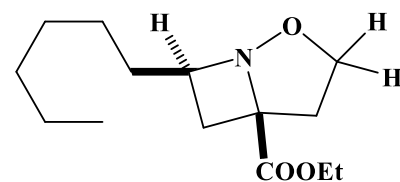
На рис. 1.1 зображено деякі синтезовані молекули, отримані цим методом.



1.36



1.37



1.38

Рис. 1.1. Приклади деяких синтезованих молекул, отриманих згідно схеми 1.13.

РОЗДІЛ 2

ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АЗЕТИДИНУ

Азетидинове кільце володіє унікальною реакційною здатністю. Його хімічні властивості можуть нагадувати його нижчий гомолог азиридин або вищий гомолог піролідін, залежно від електронного та стеричного оточення молекули та умов реакції.

Реакції розкриття кільця азетидинів були використані як ключові в синтезі кількох важливих сполук. А реакції розширення циклу останнім часом привертають значну увагу дослідників для синтезу різноманітних гетероциклічних сполук.

2.1. Розширення циклу азетидину

Нагрівання (2*S*,3*R*)-1-аліл-3-(бензилокси)-2-(2-хлорпропан-2-іл)азетидину **2.1** у MeCN привело до утворення (3*S*,4*R*)-1-аліл-4-(бензилокси)-3-хлоро(2,2)диметилпіролідін **2.2** з помірним виходом (схема 2.1) [7].

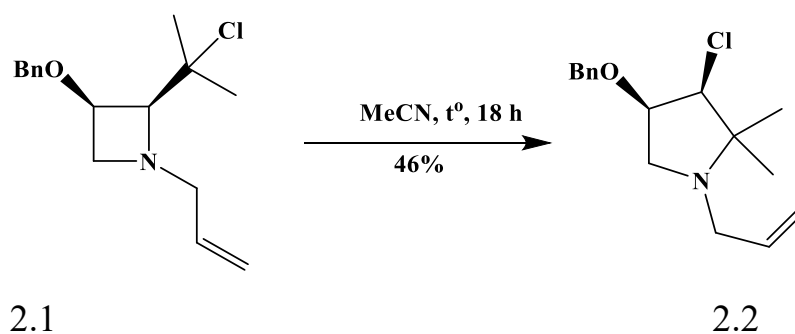


Схема 2.1

Додавання кількох нуклеофілів (NaOH, KCN, NaN₃) до (2*S*,3*R*)-1-аліл-3-(бензилокси)-2-(2-хлоропропан-2-іл)азетидину **2.1** у диметилсульфоксиді (ДМСО) дало 3,4-дизаміщені піролідини з помірними виходами. Хоча вихід

(44–52%) є помірним, він є прийнятним, оскільки забезпечує швидкий доступ до стереоізомерів піролідинів за одну стадію.

Здатність вводити нуклеофіли, відмінні від броміду, була перевірена шляхом додавання NaOH, KCN і NaN₃ до (2*R*,3*R*)-1-аліл-3-(бензилокси)-2-(1-бromo-2-метилпропан-2-іл)азетидину **2.3** у ДМСО, що привело до утворення відповідних 4-заміщених піперидинів з високим виходом (схема 2.2) [5].

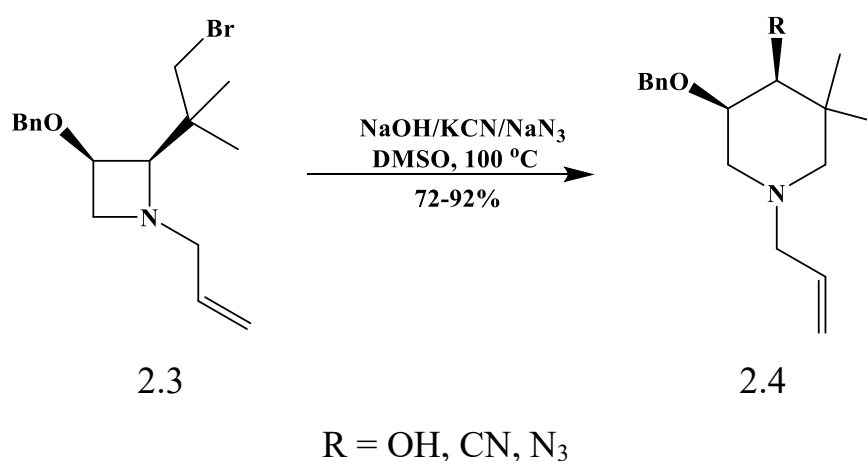


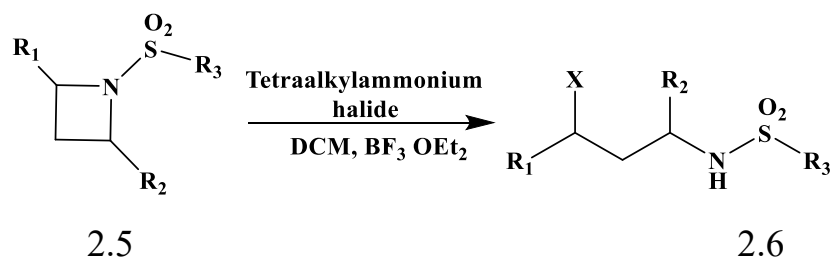
Схема 2.2

2.2. Реакції розкриття кільця азетидинів

Розкриття кільця азетидинів не таке поширене, як для нижчих гомологів азиридинів. Це можна пояснити більшою стабільністю азетидинового кільця порівняно з азиридиновим кільцем.

Проте в останні роки були опубліковані деякі корисні реакції розкриття циклу азетидинів та їх застосування в гетероциклічному синтезі. Високорегіоселективне VF₃·OEt₂-індуковане розкриття кільця типу S_N2 N-сульфонілазетидинів **2.5** з галогенідами тетраалкіламонію в розчині дихлорометану призводить до утворення 1,3-галогеноамінів **2.6** із гарним виходом [26].

Механізм розкриття кільця через шлях S_N2 (схема 2.3) було підтверджено утворенням хіральних галогеноамінів із високими діастерео- та енантіомерними співвідношеннями.



Yield: up to 99%

er: up to >99:1

dr: up to >98:2

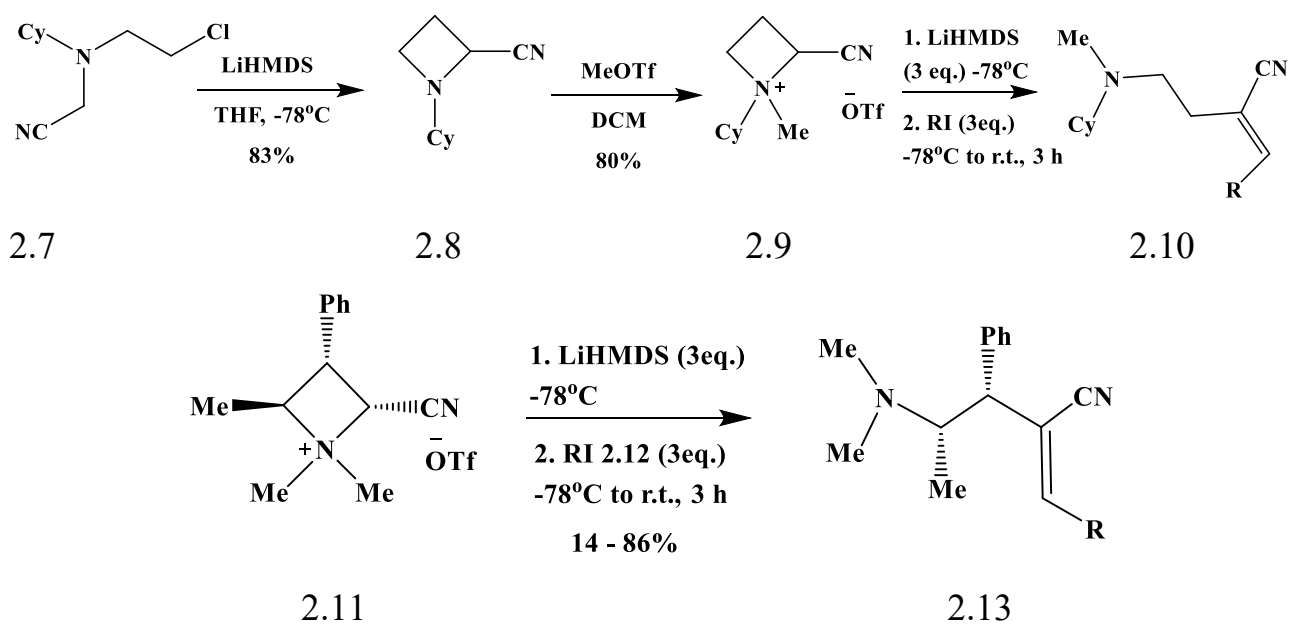
R1 = Ar, Bn,

R2 = H, Et, allyl, but-1-enyl, n-Pr, n-Bu, -(CH₂)₃, -(CH₂)₄

R3 = 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-t-BuC₆H₄

Схема 2.3

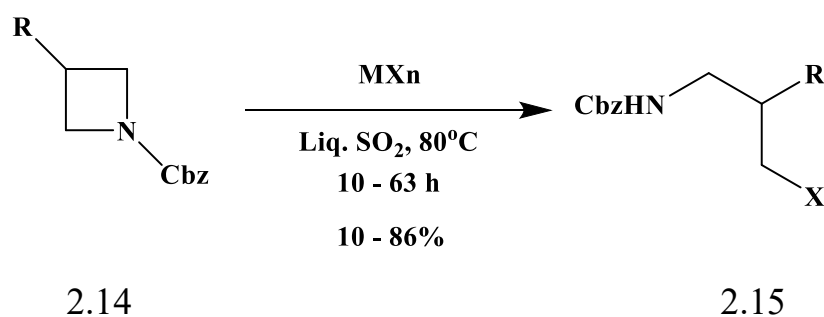
Повідомляється [26] також про розкриття кільця азетидину з утворенням заміщених α,β -ненасичених нітрilів **2.10**, що несуть аміноетильний бічний ланцюг. 2-Ціаноазетидин **2.8**, отриманий шляхом аніонного замикання кільця β -хлороаміну **2.7**, метилують за допомогою метилтрифлуорметансульфонату (MeOTf) з утворенням метилазетидинію трифлату **2.9** (схема 2.4). Трифлат азетидинію реагує в одnoreакційній двостадійній послідовності, що включає генерування іліду азетидинію, його алкілування галогенідом і, нарешті, регіоселективне елімінування за Гофманом продукту, алкілованого іона азетидинію. Обсяг цієї послідовності залежить як від стеричних перешкод навколо реакційноздатного центру, наприклад, у вихідній солі азетидинію **2.11**, так і від природи реагуючого галогеніду **2.12**, що забезпечує низький або відмінний вихід продукту **2.13**.



2.12 = MeBr, BnBr, allylBr, cinnamyl bromide, prenyl bromide, propargyl bromide

Схема 2.4

Реакції захищених карбаматом азетидинів **2.14** з галогенідами або псевдогалогенідами металів I та II груп у рідкому сульфур діоксиді призводять до ефективного розкриття циклу азетидинів. Сульфур(IV) оксид, як високополярний розчинник, діє як м'яка кислота Льюїса, а також прискорює утворення продукту **2.15** (схема 2.5) [26]. Відмічається, що магній хлорид гексагідрат забезпечує низькі виходи (10%–13%) з усіма трьома субстратами азетидину.



R = OMe, OBn, Bn

MXn = MgCl₂*6H₂O, LiBr, MgBr₂*6H₂O, LiI

Схема 2.5

Це відкриття свідчить про те, що малі гетероцикли, захищені карбаматом, можна використовувати замість відповідних сульфаніламідів, активність яких добре відома в реакціях розкриття кільця.

Повідомляється [26, 27] про розкриття циклу азетидину в багатокомпонентному сполученні без перехідних металів, що включає N-бензил-2-фенілазетидин **2.16**, арини з субстратів **2.17** і карбонові кислоти **2.18**, що дозволяє отримати N-арил- γ -аміноестери **2.19** з гарними виходами (схема 2.6).

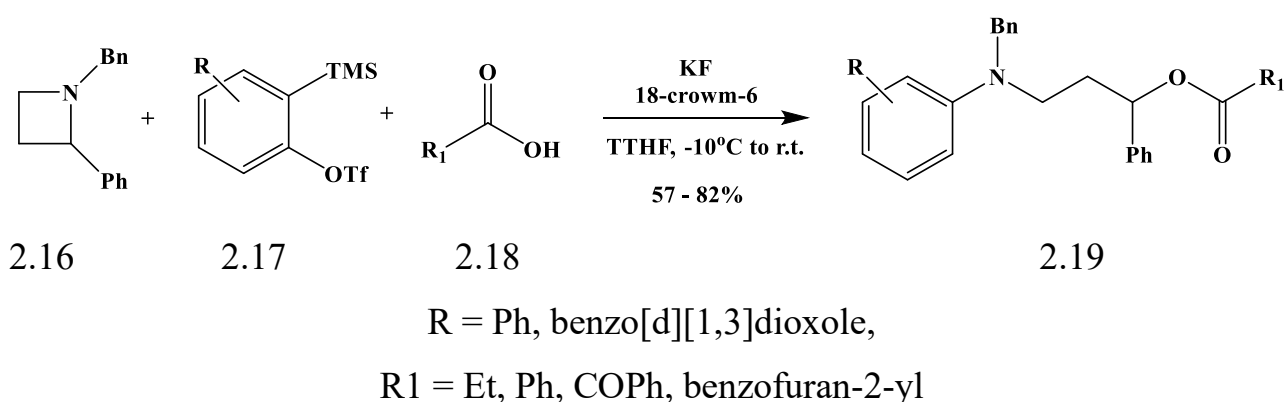


Схема 2.6

Реакції відбуваються в м'яких умовах і призводять до утворення нового зв'язку карбон–нітроген та карбон–оксиген. Реакція добре проходить з ароматичними, гетероароматичними та аліфатичними карбоновими кислотами. Крім того, α -кетокислота та 4,5-дизаміщені симетричні арини піддаються плавному сполученню з використанням азетидину як нуклеофільного тригера. Використання фенолу як замітника кислоти в цій реакції призводить до утворення феноксипохідного.

Реакція фон Брауна (реакція бромоціану з третинними амінами) була застосована до серії функціоналізованих N-алкілзаміщених азетидинів, що призводить до розщеплення кільця.

Наприклад, розщеплення N-бензилазетидинів **2.20** призводить до утворення 3-бромо-N-алкілціанамідів **2.21** - **2.22** із високими виходами зі

змінною регіоселективністю (схема 2.7). Хороший рівень регіоселективності досягається шляхом атаки бромід-аніону на незаміщений атом карбону азетидинового кільця, який є моно- або дизаміщеним у положенні С-2, що відповідає загальним правилам реакції S_N2 [26].

Однак субстрати, що містять нітрильний замісник, дають низьку регіоселективність, швидше за все, через малий розмір нітрильної групи.

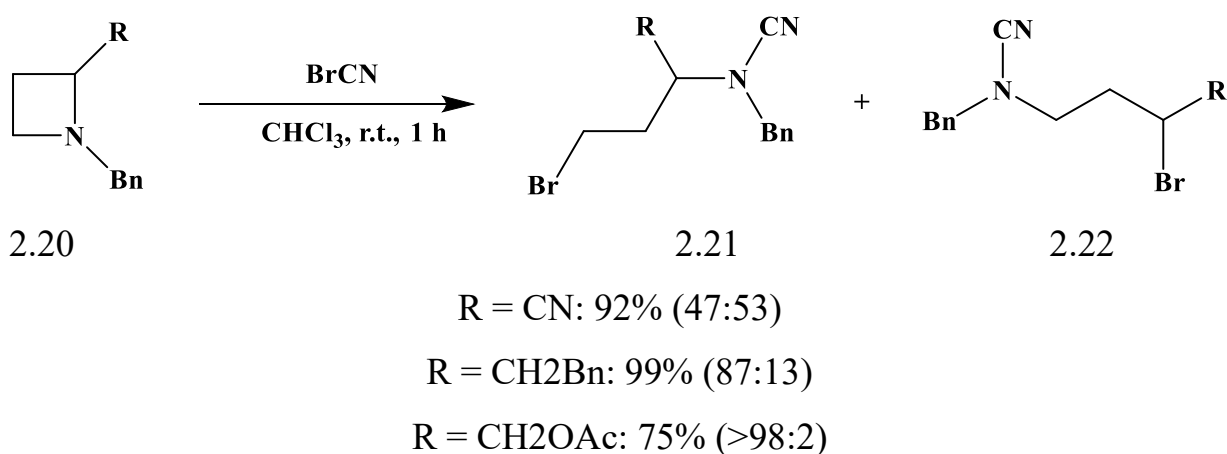


Схема 2.7

Каталітичне гідрування N-пропіл-3,3-диметил-2-фенілетинілазетидину **2.23** при кімнатній температурі призводить до утворення аміну **2.24** з майже кількісним виходом (схема 2.8) [27].

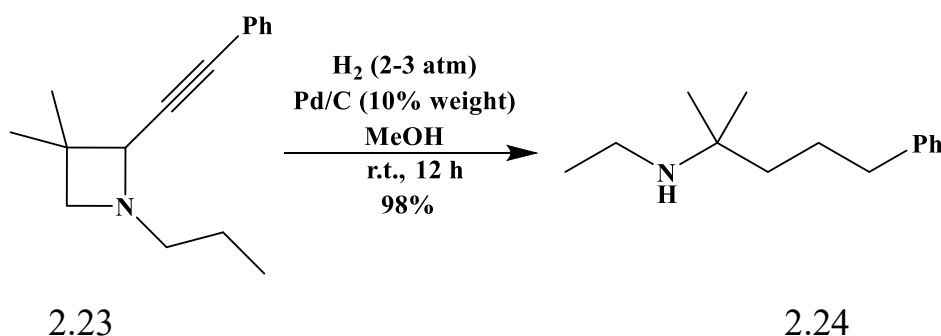
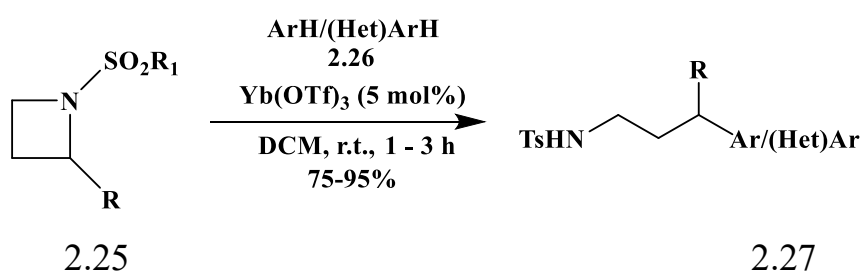


Схема 2.8

Каталізоване кислотою Льюїса регіоселективне розкриття кільця типу S_N2 активованих азетидинів з електронодонорними аренами та гетероаренами **2.26** у

м'яких умовах дає рацемічні 3,3-дизаміщені пропіламіни **2.27** із високим виходом. Ряд активованих азетидинів **2.25**, що мають різні арильні та гетероарильні замісники з різним ступенем електронних і стеричних факторів, зазнають розкриття циклу в присутності ітербій(III) трифторметансульфонату як каталізатора в дихлорометані при кімнатній температурі (схема 2.9). Дана методологія була використана для досягнення успішного чотиристадійного синтезу рацемічного антиму斯卡ринового препарату толтеродину із загальним виходом 47% [26].



R = aryl, R1 = aryl

ArH/(Het)ArH = 1-MeO-4-MeC₆H₃, 2,3,4-(MeO)₃C₆H₂, thienyl, furyl,
1,3,5-(MeO)₃C₆H₂

Схема 2.9

Один субстрат N-тозил-2-фенілазетидин був підданий розкриттю/циклізації кільця з 1,3-диметил-1*H*-індолом за аналогічних умов реакції з утворенням 4а,9-диметил-4-феніл-1-тозил-2,3,4,4а,9,9а-гексагідро-1*H*-піридо-[2,3-*b*]індол з виходом 78%.

Таким чином, азетидин, завдяки своїй циклічній структурі, демонструє низку хімічних властивостей, що дає змогу пошуку нових лікарських засобів, водночас їх можна враховувати при розробці методів синтезу та виявленні оптимальних умов отримання азетидинів для попередження розкриття кільця.

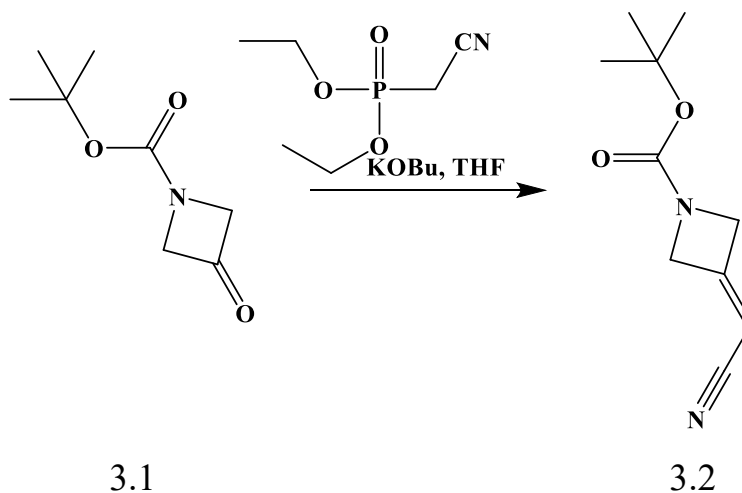
РОЗДІЛ 3

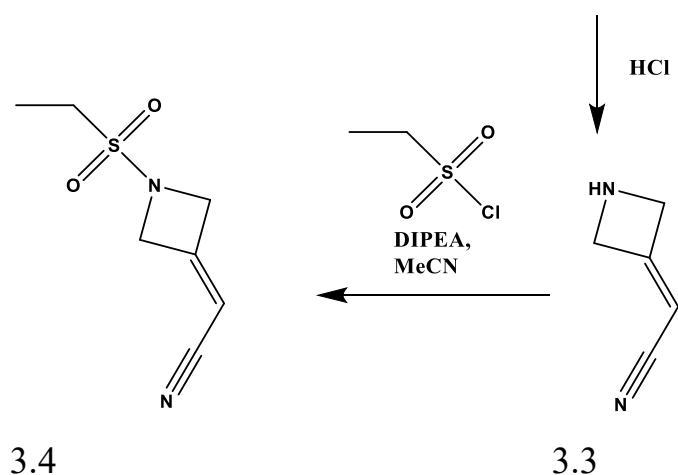
ТЕРАПЕВТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОЛЕКУЛ, ЩО МІСТЯТЬ ГЕТЕРОЦИКЛ АЗЕТИДИНУ

Дослідження в галузі медичної хімії за останні кілька років показали, що азетидин є ефективним фармакофором із різноманітною фармакологічною дією.

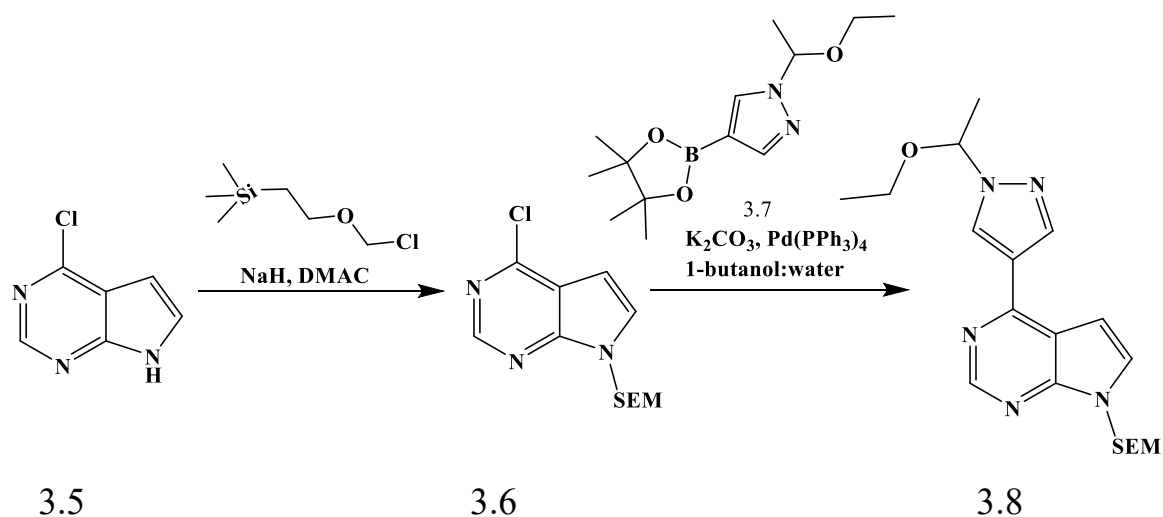
FDA США схвалила барицитиніб у 2018 році для лікування пацієнтів із помірним та важким ревматоїдним артритом. У травні 2022 року FDA схвалило для лікування COVID-19 у госпіталізованих дорослих, які потребують додаткового кисню, неінвазивної або інвазивної механічної вентиляції легень або екстракорпоральної мембранної оксигенації. Барицитиніб є першим імуномодулюючим засобом для лікування COVID-19, який отримав схвалення. У червні 2022 року FDA дозволило цей препарат для лікування важкої алопеції [14,15].

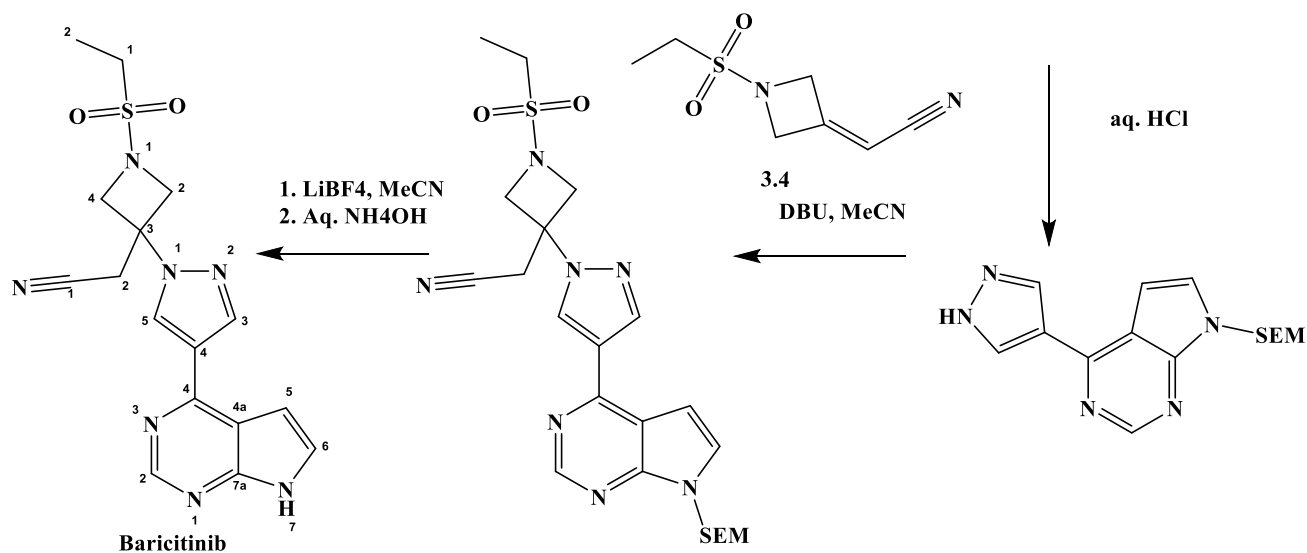
Для синтезу барицитинібу використовувався *трет*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат **3.1**, який перетворювали на сполуку **3.2** за допомогою реакції Горнера-Еммонса з подальшим зняттям захисту з групи N-Вос у кислому середовищі, що приводило до утворення **3.3**. Проміжний продукт **3.4** був отриманий реакцією сульфонамідування **3.3** етансульфонілхлоридом.





Інша частина барицитинібу була отримана з використанням 4-хлоро-7*H*-піроло[2,3-*d*]піримідину **3.5** як вихідної сполуки. Останню захищали [2-(хлорометокси)етил]триметилсиланом (SEM-Cl) з утворенням проміжної сполуки **3.6**, яку перетворювали на **3.8** за допомогою реакції сполучення Сузукі з **3.7** з подальшою реакцією гідролізу. Після реакції нуклеофільного приєднання з **3.4** і зняття захисту, був отриманий барицитиніб у вісім стадій (схема 3.1) [5,32].



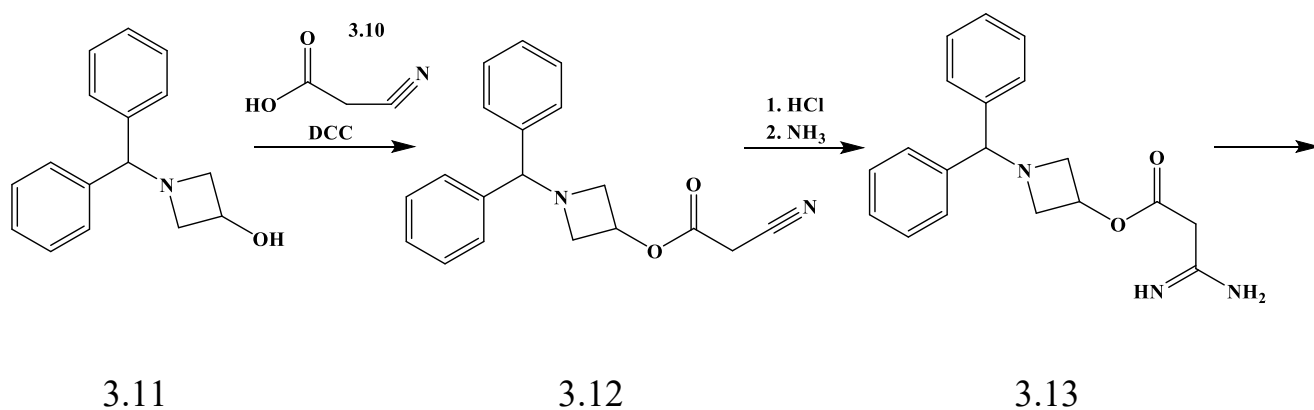


3.9

Схема 3.1

Азельнідипін є блокатором кальцієвих каналів, який використовується для лікування гіпертонії, генеральний контроль ліків Індії (DCGI) схвалив використання азельнідипіну в Індії. Він випущений під торговою маркою Azusa у 2020 році.

Був отриманий шляхом сполучення 1-бензгідрилазетидин-3-олу **3.11** з ціанооцтовою кислотою **3.10** у присутності N,N'-дициклогексилкарбодіміду (DCC) з утворенням **3.12**, який був перетворений в імінопропаноатний проміжний продукт **3.13**, що вступає в реакцію циклізації з α , β -ненасиченим кетоефірним похідним **3.14** у присутності натрій метоксиду (NaOMe) з утворенням азельнідипіну (схема 3.2) [28].



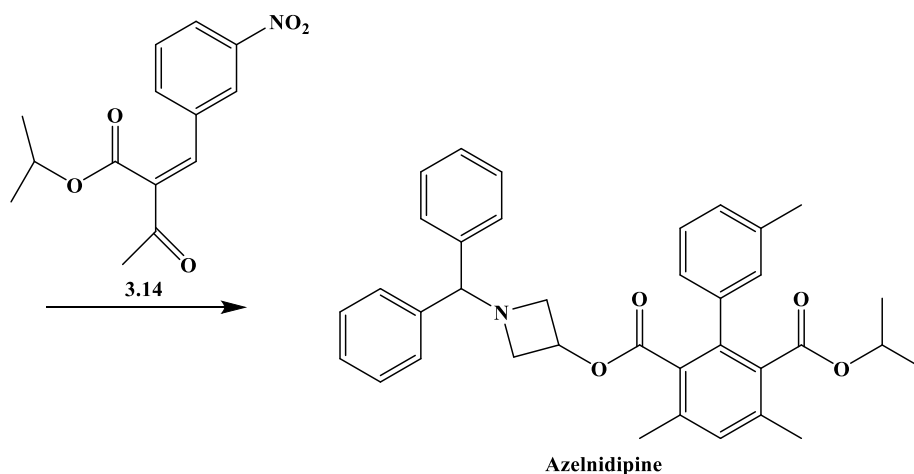


Схема 3.2

Похідні азетидину демонструють широкий спектр фармакологічних властивостей, включаючи протипухлинну, антибактеріальну, протимікробну, протималарійну, протизапальну, антиоксидантну, протиожиріння, анальгетичну та протидіабетичну дію. Вони також виявляють протівірусну активність та функціонують як антагоністи дофаміну. Окрім того, ці сполуки ефективні у лікуванні розладів центральної нервової системи, таких як шизофренія, хвороба Альцгеймера, депресія, психоз і тривожні розлади.

Додатково встановлено, що похідні азетидину мають специфічну інгібіторну активність щодо рецептора колонієстимулюючого фактора 1 (CSF1R), завдяки чому вони можуть бути корисними у терапії різноманітних запальних захворювань людини [23].

3.1. Антимікробна активність похідних азетидину

Синтезований *tert*-бутил 3-(амінометил)-3-(5-бромопіридин-2-іл)азетидин-1-карбоксилат (рис. 3.1) перевірили на антибактеріальну та протигрибкову активність і виявилось, що він активніший за стандартний антибактеріальний препарат амоксицилін на моделях з *Bacillus subtilis* та *E. coli*. Також ця сполука виявилась більш активною, ніж стандартний протигрибковий препарат міконазол проти *Candida* [1, 2].

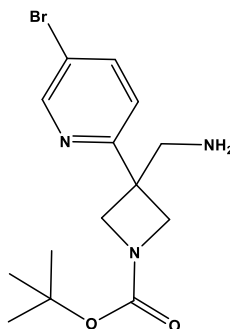


Рис. 3.1. Антимікробна активність *трет*-бутил 3-(амінометил)-3-(5-бромпіридин-2-іл) азетидин-1-карбоксилат

3.2. Похідні азетидину при ураженнях ЦНС

Кора головного мозку відповідає за ключові функції, такі як сприйняття, мислення, планування та пам'ять. Біогенні аміни, зокрема дофамін, норадреналін і серотонін, відіграють важливу роль у забезпеченні функцій кори у ссавців. Висхідні дофамінергічні та норадренергічні шляхи іннервують кору, тоді як серотонінергічні нейрони центральної нервової системи проектуються практично в усі ділянки мозку, включаючи кору. Порушення в роботі цих шляхів спричиняють дисфункцію рецепторів дофаміну, норадреналіну та серотоніну, що, своєю чергою, веде до розвитку психіатричних і неврологічних розладів.

Нові похідні 3-фенілазетидину (рис. 3.2) були створені спеціально для лікування розладів центральної нервової системи. Вони здатні модулювати рівні позаклітинних катехоламінів, таких як дофамін і норадреналін, у корі головного мозку ссавців. Ці сполуки демонструють відмінні фармакодинамічні властивості, включаючи високу розчинність, ефективність і біодоступність. Основною метою розробки є створення препаратів, які перевершують наявні лікарські засоби за ефективністю та/або знижують ризик побічних ефектів. Винахід також спрямований на отримання сполук, здатних проявляти

терапевтичну активність після перорального введення, із профілем, що підсилює функції кори головного мозку [2,4].

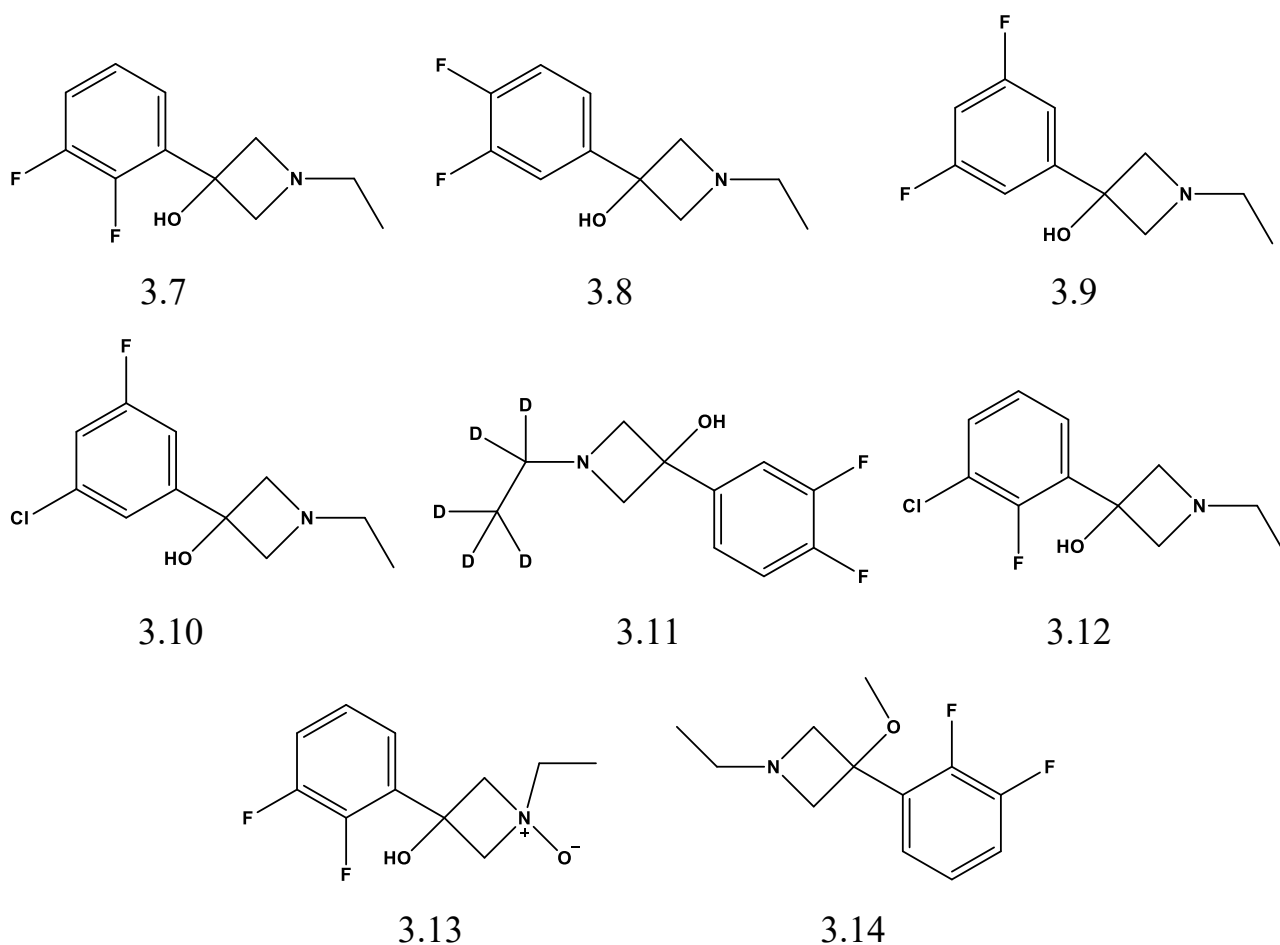


Рис. 3.2. Похідні 3-феніл азетидину як модулятори розладів ЦНС

3.3. Регулювання ліпідного обміну та антидіабетична дія

Серія гібридних молекул на основі азетидину була розроблена, синтезована та протестована на здатність регулювати ліпідний обмін Йоханссоном як новий клас антагоністів рецептора 1 гормону, що концентрує меланін (MCHr1). Структурна формула цих сполук подана на рис. 3.3. Оптимізація хімічної структури молекул у серії нових антагоністів MCHr1 привела до створення клінічного кандидата – (3-(4-(2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан-6-ілметил)фенокси)азетидин-1-іл)(5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метанону.

Оптимізація молекул була спрямована на зниження ліпофільності та покращення розуміння фізико-хімічних властивостей, які впливають на проникнення в центральну нервову систему та зменшення небажаних нецільових фармакологічних ефектів, таких як взаємодія з каналом hERG.

Молекула **3.16** продемонструвала відповідну ліпофільність для індикації ЦНС і продемонструвала чудову проникність без витоку. Було виявлено, що **3.16** викликає значне зниження маси тіла при пероральному введенні в дозі 50 або 20 мкмоль/кг двічі на день.

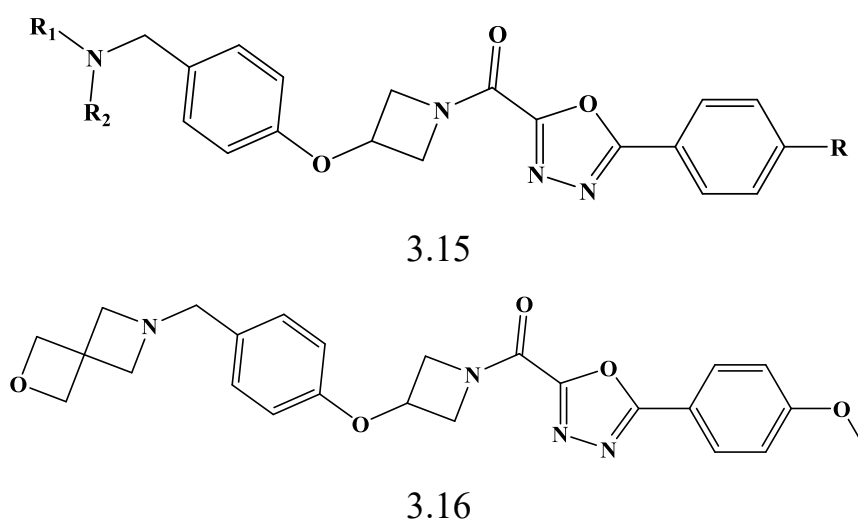


Рис. 3.3. Антагоністи MCHr1

Було стверджено, що сполука, як показано на рис. 3.4, пригнічує біосинтез ліпідів з вуглеводів у тварин і ссавців. Ця молекула вважається цінною як засіб проти ожиріння для ссавців. Він також підходить для лікування гіперінсулінемії, яка тісно пов'язана з ожирінням, оскільки він має здатність пригнічувати надмірну секрецію інсуліну. Має низьку токсичність, хорошу абсорбцію при прийомі всередину і високу стабільність [4].

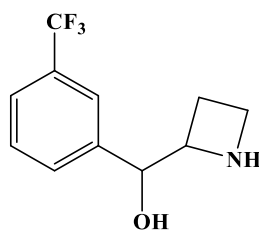


Рис. 3.4. 2-заміщений азетидин для дії проти ожиріння

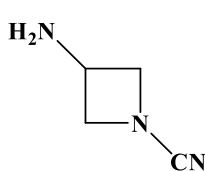
Літературні джерела підтверджують широкий спектр інших властивостей азетидину. Крім того, є ряд відомих лікарських засобів на ринку до складу яких входить азетидинове кільце, наприклад, препарат барицитиніб, який використовується для лікування ревматоїдного артриту, алопеції та COVID-19 та азельнідипін, блокатор кальцієвих каналів, який використовується для лікування гіпертонії, синтез яких описаний у роботі.

РОЗДІЛ 4

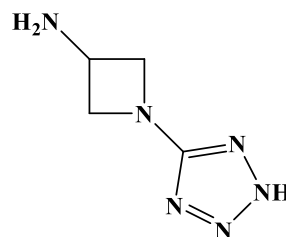
СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ НА ОСНОВІ 3-ЗАМІЩЕНИХ-1-ЦІАНОАЗЕТИДИНІВ

Базуючись на інформації з попередніх розділів зрозуміло, що похідні азетидину набувають значної популярності завдяки цікавим видам біологічної активності, що були виявлені в останні роки. Також слід відмітити, що сполуки з цим ядром знаходять застосування і як ефективні фармацевтичні препарати. Тому дослідження препаративних методів синтезу сполук ряду азетидину є достатньо актуальним в теперішніх умовах.

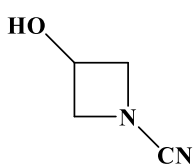
Як було зазначено раніше безпосередній синтез азетидинового кільця є досить важким процесом, оскільки цикл легко може піддаватися деформаційним процесам і є нестійким до дії деяких реагентів. Тому завданням дослідницької роботи було здійснити синтез 3-заміщених-1-ціаноазетидинів, представлених на рис. 4.1 та виявити оптимальні умови для їх отримання.



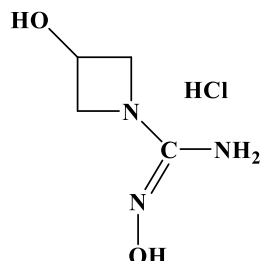
4.1



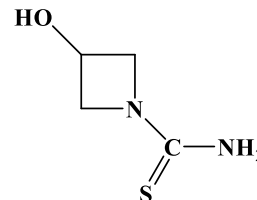
4.2



4.3



4.4



4.5

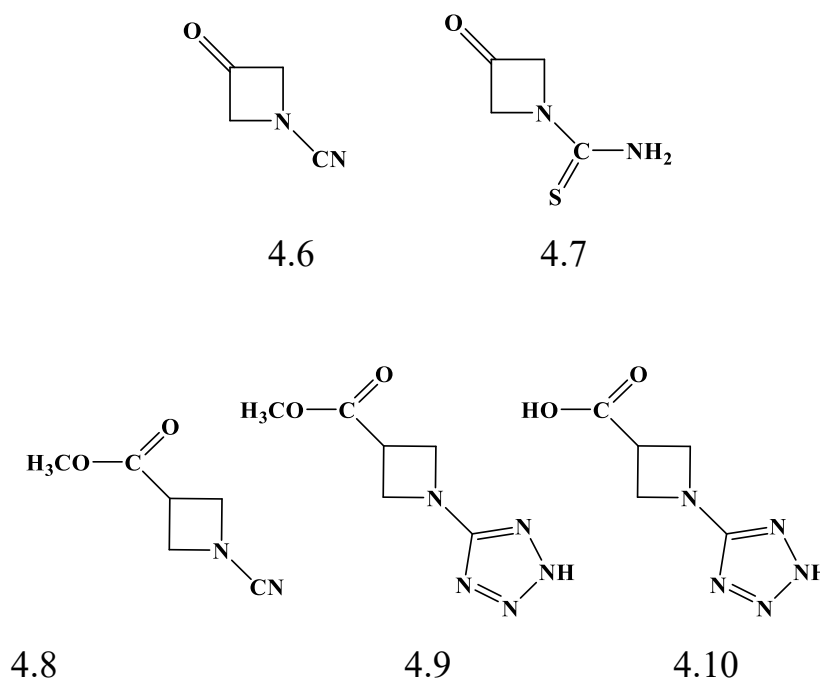


Рис. 4.1. Приклади синтезованих 3-заміщених-1-ціаноазетидинів

4.1. Синтез 3-заміщених-1-ціаноазетидинів

Одним з ключових реагентів, що необхідний для виготовлення 3-аміно-1-ціаноазетидину **4.1** є бромціан, який можна отримати згідно схеми 4.1.

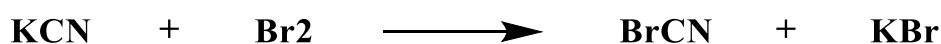


Схема 4.1

Слід відмітити, що бромціан є сполукою зі специфічними властивостями, тому потребує особливої обережності при отриманні та у подальшій роботі.

У наших дослідженнях ключовою вихідною сполукою став *трет*-бутилазетидин-3-ілкарбамат **4.1a**. Оскільки N-незаміщені похідні азетидину у безсольовій формі є досить нестійкими при зберіганні за нормальних умов, то найчастіше застосовують їх гідрохлориди.

На першому етапі дослідження нами було здійснено отримання ціаноаміду **4.1b**. Для цього було використано сполуку **4.1a** та бромціан за

наявності органічної основи (схема 4.2). Перетворення відбувалося на магнітній мішалці при охолодженні льодом – до розчину Boc-аміну **4.1a** у воді та бромціану (можливе використання органічних аналогів) було додано триетиламін по краплині, далі суміш перемішували протягом чотирьох годин при кімнатній температурі. У результаті реакції було одержано N-ціаноазетидин **4.1б** з виходом 81,2%.

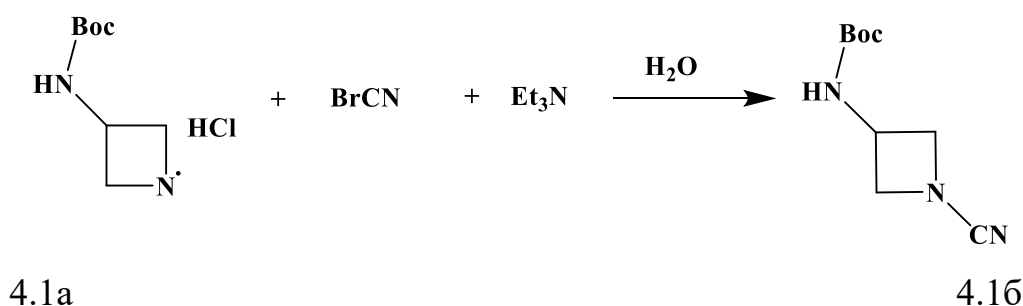
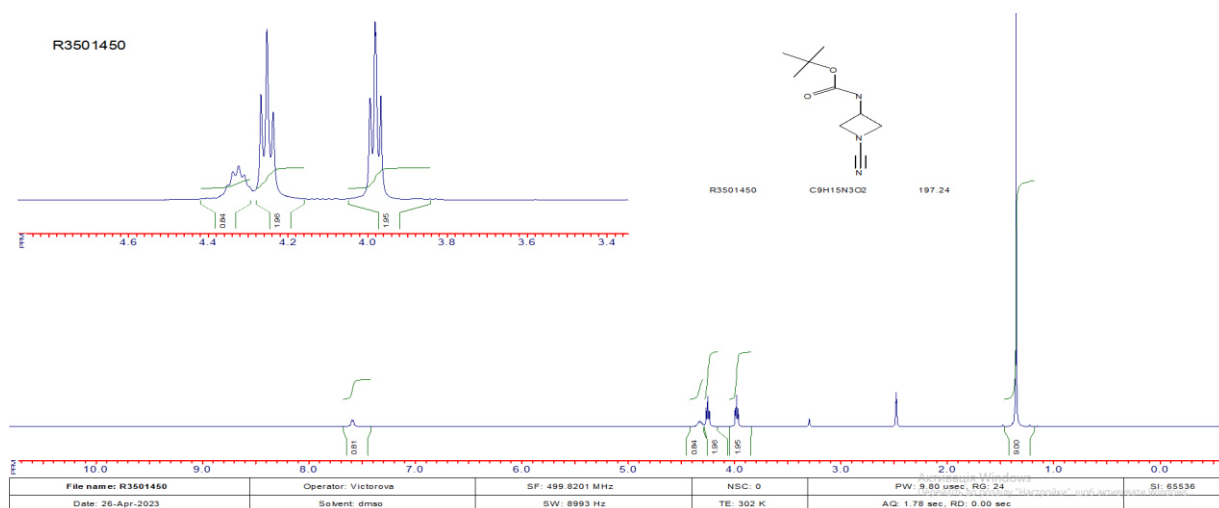


Схема 4.2

Сполуку **4.1б** висушували від залишків води спочатку за кімнатної температури, потім при нагріванні.

У спектрі ПМР сполуки **4.1б** (рис. 4.2) можна спостерігати синглет при 1.35 м.ч., що відповідає протонам Бок-залишку, угруповання мультиплетів в області 4.0-4.5 м.ч (сигнали протонів азетидинового ядра) та сигнал при 7.5 м.ч., що відповідає NH-фрагмента.

Рис. 4.2. Спектр ПМР сполуки **4.1б**

Також для додаткового підтвердження структури отриманої сполуки було знято спектр ЯМР ^{13}C (рис. 4.3).

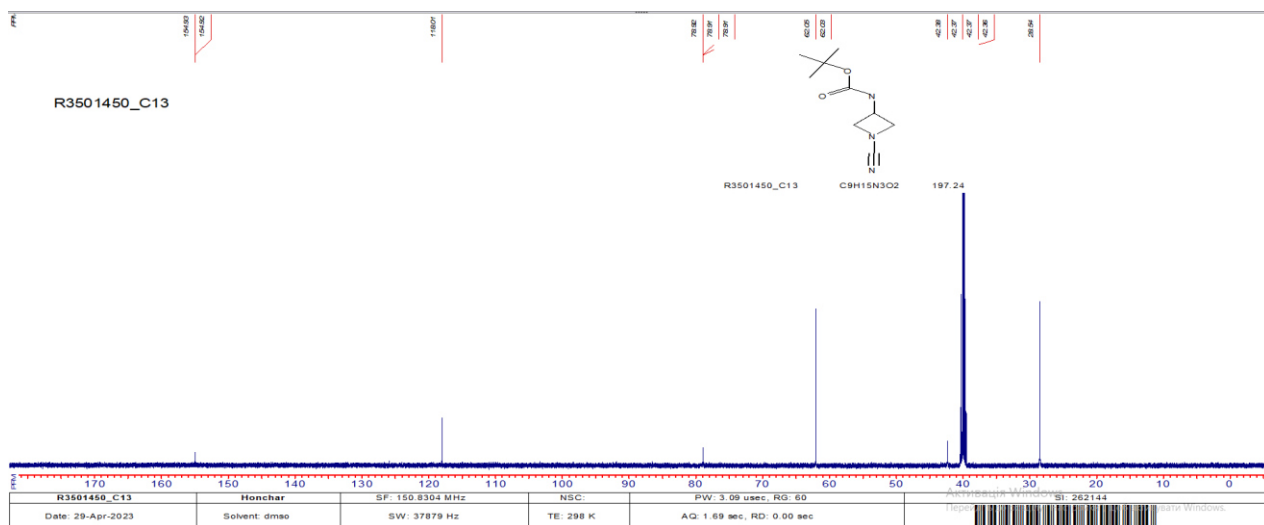


Рис. 4.3. Спектр ЯМР ^{13}C сполуки **4.16**

Наявність сигналу при 155 м.ч. відповідає атому карбону нітрильного фрагменту, що є характерним для сполук ряду ціаноамідів.

Наступним етапом стало видалення Бок-захисту аміногрупи у третьому положенні циклу. Як виявилось найбільш вдалим варіантом є взаємодія аміну **4.16** з розведеним розчином хлоридної кислоти. Реакцію проводили при нагріванні за активного перемішування у 5-кратному надлишку бн хлоридної кислоти. У результаті було отримано 3-аміно-1-ціаноазетидин **4.1в** у вигляді гідрохлориду (схема 4.3).

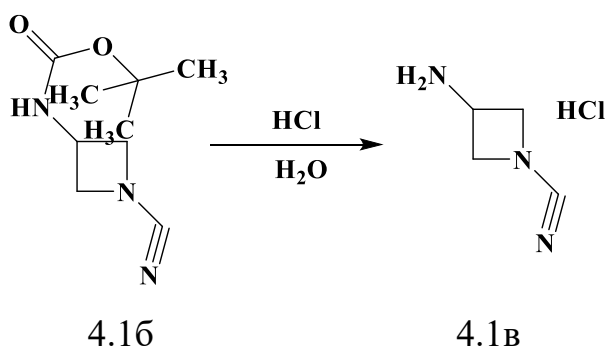


Схема 4.3

Однак, у результаті елементного аналізу було встановлено, сполука **4.1в** містить у своєму складі нестехіометричну кількість хлориду, що може значно ускладнювати подальші перетворення за участю цієї сполуки.

Тому було вирішено поліхлорид **4.1в** перевести у безсольову форму при дії сильних основ (схема 4.4).

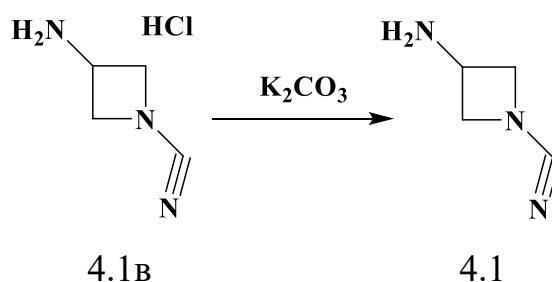


Схема 4.4

Для цього до водного розчину додавали при перемішуванні та охолодженні порціями поташ і екстрагували сполуку **4.1в** у вигляді основи за допомогою МТБЕ. Після упарювання на роторному випаровувачі було отримано безкольорову рідину з виходом 72%.

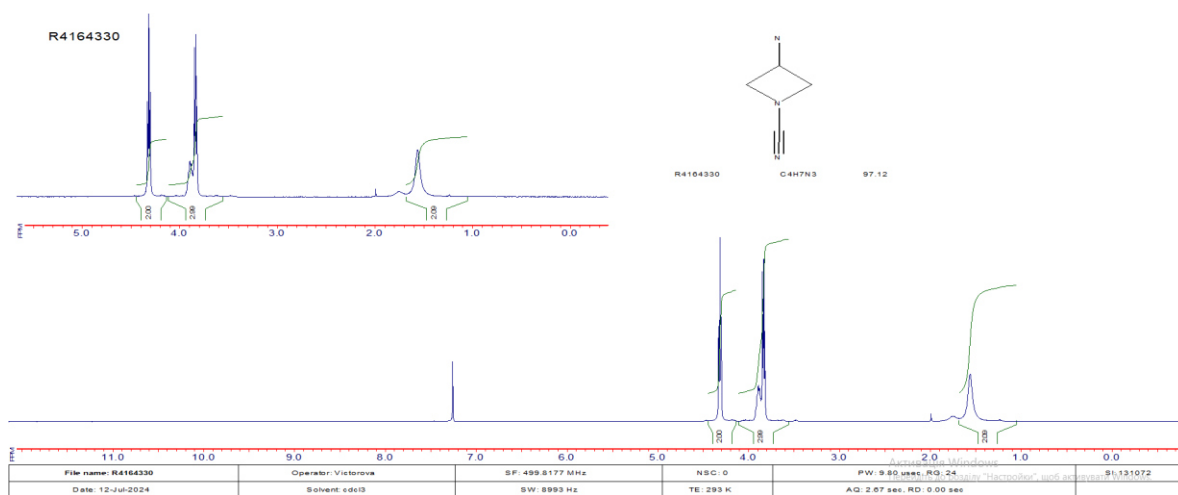


Рис. 4.4. Спектр ПМР 3-аміно-1-ціаноазетидину

У спектрі ПМР сполуки **4.1** (див. рис. 4.4) проявляються сигнали всіх протонів характерних груп. Так при 1,53 м.ч. резонує NH₂-група у вигляді

двопротонного уширеного сигналу. Протони двох CH_2 -груп проявляються у вигляді двох триплетів при 3,87 та 4,33 м.ч., а протон CH -групи у третьому положенні гетероциклічної системи резонує в області 3,87 м.ч. у вигляді мультиплету.

Надалі нами було здійснено ряд спроб модифікації ціаногрупи. Спочатку сполуку **4.16** піддали дії азидосполук з метою отримання відповідного 3-аміно-1-(2*H*-тетразол-5-іл)азетидин **4.2**. Проте більшість варіантів виявилися невдалими, оскільки у кінцевих сумішах потрібний тетразол **4.2** не було зафіксовано. Швидше за все, в умовах проведення перетворень азетидиновий цикл зазнавав деструкції, оскільки після виділення суміші містили значну кількість смолоподібних речовин. Лише у одному випадку вдалося ідентифікувати бажаний гетероцикл у незначних кількостях у виділеній після хімічної взаємодії суміші з виходом, що не перевищував 10%.

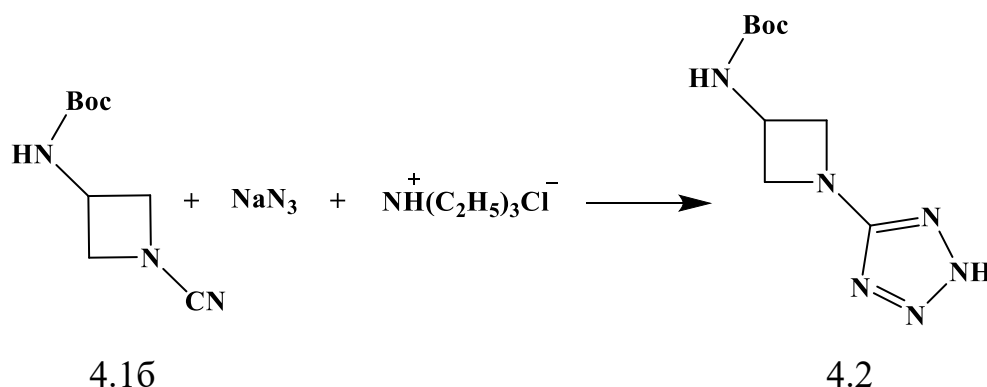
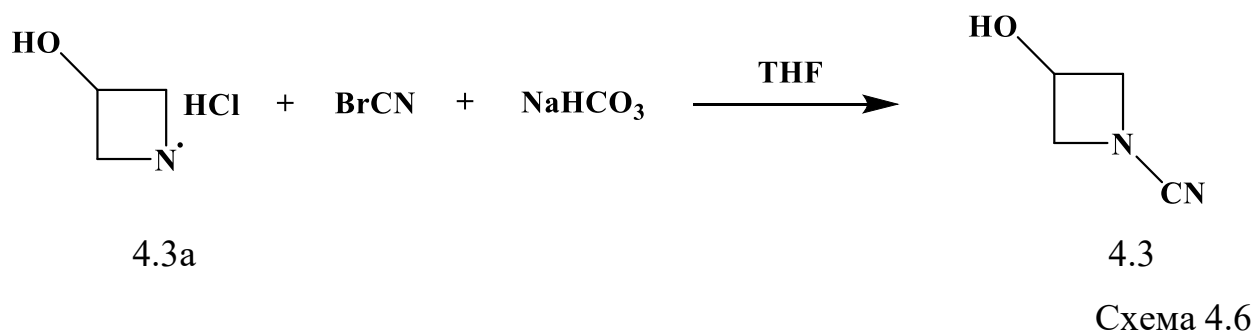


Схема 4.5

Слід відмітити, що похідне **4.2** було отримане при застосуванні комбінації натрій азиду та триетиламоній хлориду (схема 4.5).

Наступне завдання – синтез 3-гідроксіязетидин-1-карбонітрилу **4.3** (схема 4.6). Для цього до суміші аміноспирту **4.3a** та безводного THF при перемішуванні на магнітній мішалці додали NaHCO_3 . Потім за кімнатної температури додали розчин BrCN у безводному THF, отриману суміш

перемішували до припинення виділення газу, вихід продукту **4.3** становив 90,0%.



Також були інші спроби отримання **4.3** у присутності калій карбонату, але залишок після проведення реакції перетворювався на в'язку субстанцію, що важко піддавалася очистці та ідентифікації. Також не достатньо вдалим варіантом була спроба з використанням у якості основи натрію ацетату, утворення сполуки **4.3** відбувалось з низьким виходом.

Спектр ПМР азетидину **4.3** містить характерний сигнал двох CH_2 -груп у вигляді триплетів при 3,9 та 4,22 м.ч. Протон CH -групи у третьому положенні гетеросистеми резонує в області 4,45 м.ч. у вигляді мультиплету та має місце сигнал OH -групи при 5,9 м.ч. (рис. 4.5).

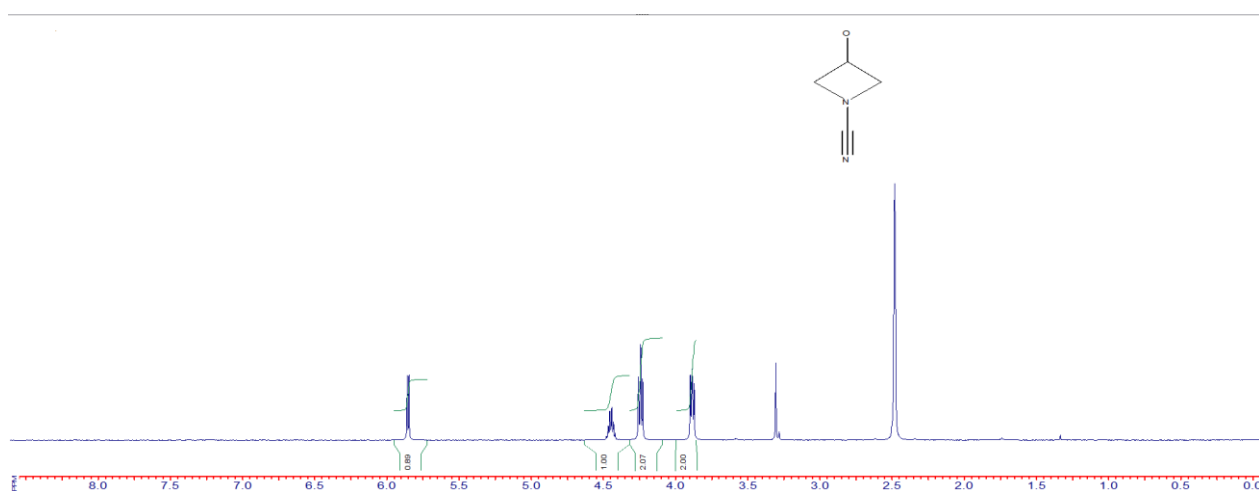


Рис. 4.5. Спектр ПМР 3-гідроксиазетидин-1-карбонітрилу

Наступним завданням стало здійснення модифікації N-ціаногрупи у речовині **4.3**. На першому етапі сполуку **4.3** було використано у реакції з гідроксиламіном для синтезу (E)-N',3-дигідроксіазетидин-1-карбоксимідамід гідрохлориду **4.4**. Для цього суміш сполуки **4.3**, гідрохлориду гідроксиламіну та поташу при перемішуванні кип'ятили протягом 6 годин у етанолі, після упарювання та перекристалізації вихід продукту **4.4** склав 63,3% (схема 4.7).

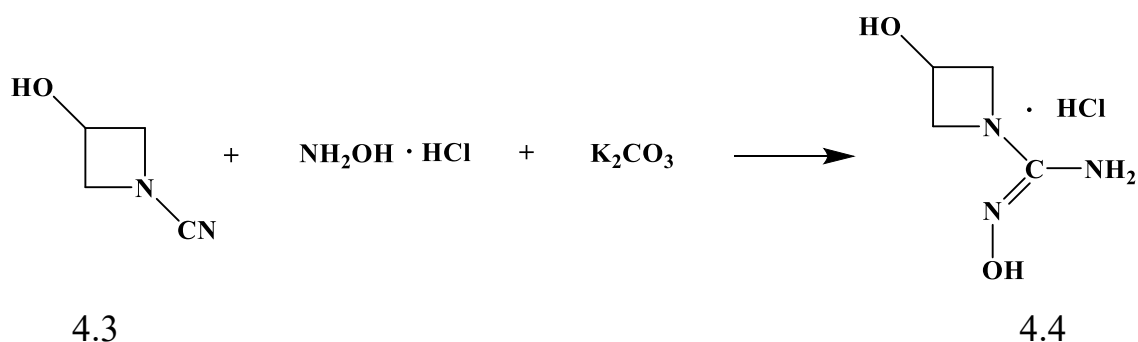
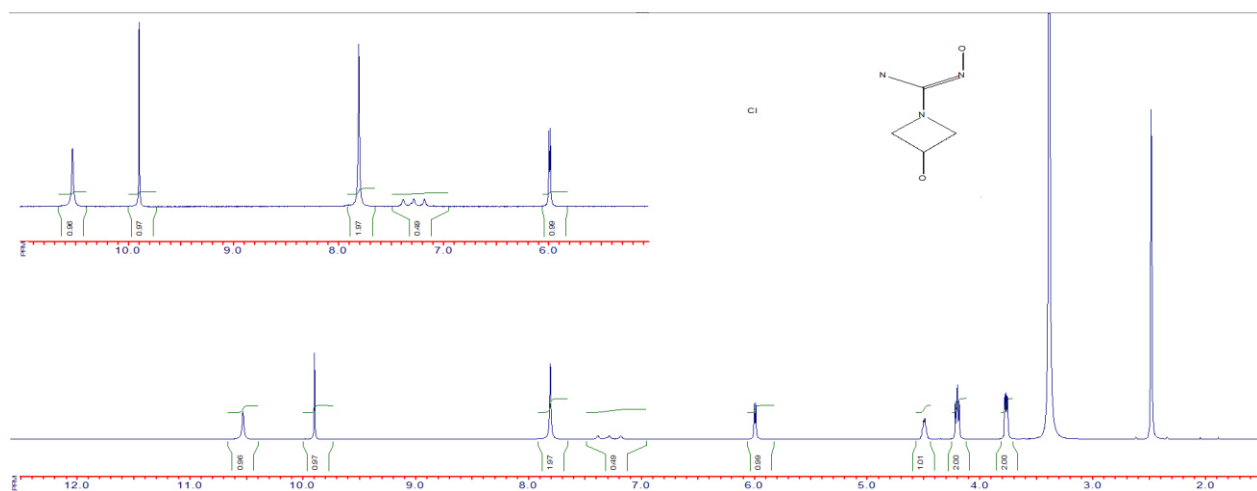


Схема 4.7

У спектрі ПМР похідного **4.4** наявний характерний сигнал двох CH₂-груп азетидинового циклу у вигляді триплетів при 3,9 та 4,22 м.ч. Протон СН-групи у третьому положенні гетеросистеми резонує в області 4,45 м.ч. у вигляді мультиплету та ОН-групи при 5,9 м.ч. Також мають місце типові сигнали гідроксигуанідинового фрагмента в області 7.0-10.5 м.ч. (рис. 4.6).

Рис. 4.6. Спектр ПМР сполуки **4.4**

Ще одним прикладом модифікації ціаноамідного угруповання є взаємодія з сірководнем. Внаслідок такої взаємодії за відсутності побічних реакцій відбувається утворення заміщених тіосечовин.

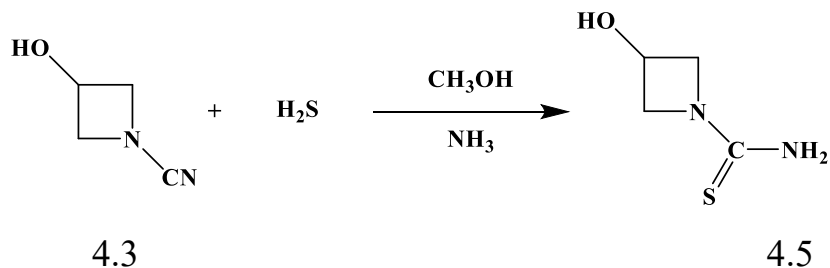
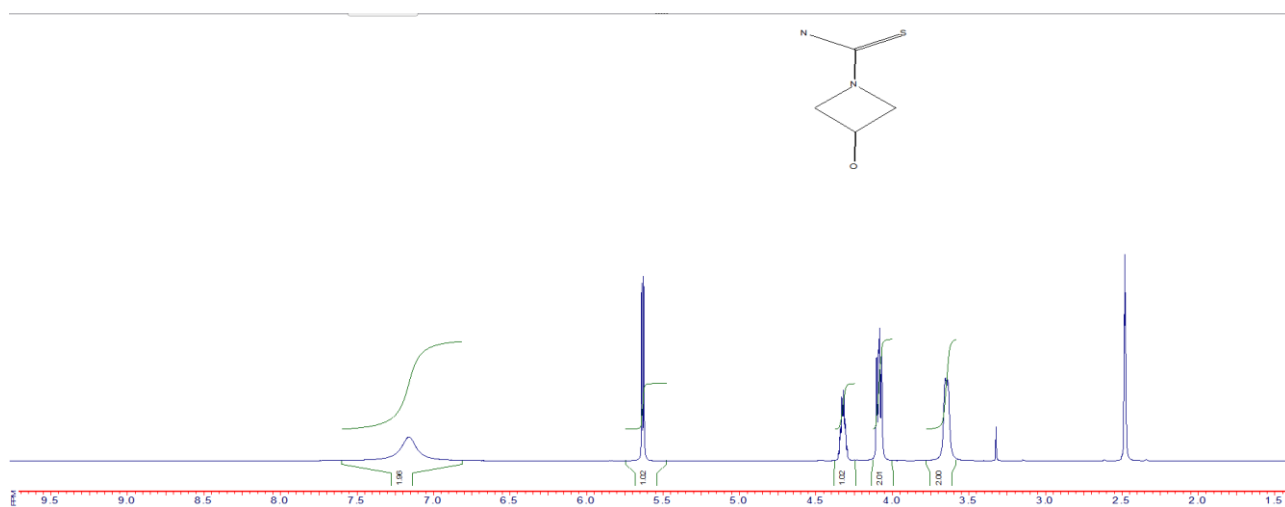


Схема 4.8

З метою отримання тіосечовини **4.5** крізь розчин 3-гідроксіазетидин-1-карбонітрилу у CH_3OH пробулькували газоподібний H_2S протягом 30 хвилин, далі отриману суміш залишали перемішуватися протягом 12 годин. У результаті утворюється осад 3-гідроксіазетидин-1-карботіоаміду **4.5**, вихід становив 94,1%. Схему синтезу представлено на схемі 4.8.

На рис. 4.7 показано спектр ПМР речовини **4.5**, на якому мають місце характерні сигнали протонів азетидинового фрагменту в області 3.5-4.5 м.ч, дублет гідроксогрупи при 5.6 м.ч. та уширений сигнал протонів залишку тіосечовини при 7.2 м.ч.

Рис. 4.7. Спектр ПМР сполуки **4.5**

Наступним завданням було отримання похідних ряду азетидионів. Зокрема, для синтезу 3-оксоазетидин-1-карбонітрилу **4.6** до суміші кетону **4.6a** та безводного THF при перемішуванні на магнітній мішалці додали натрій гідрогенкарбонат, після чого - приготований розчин BrCN.

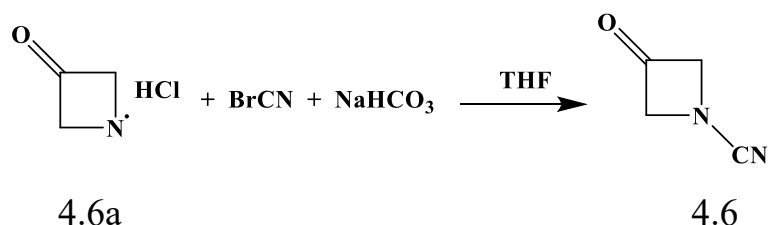
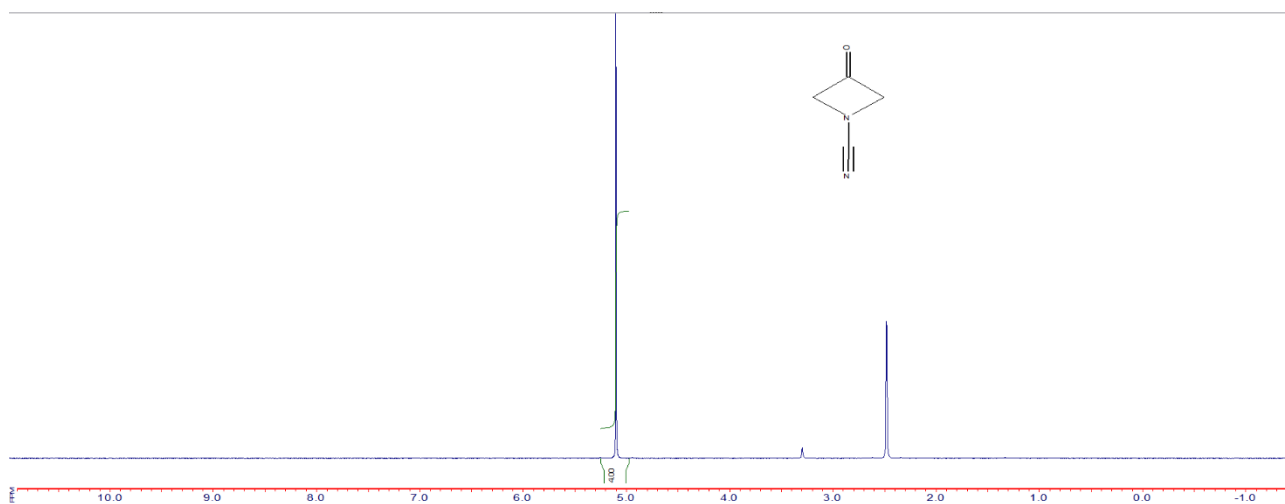


Схема 4.9

Розчин перемішували до припинення виділення газу. Вихід реакції становив 85,7% (схема 4.9).

У спектрі ПМР сполуки **4.6** бачимо сигнал двох CH₂-груп у вигляді синглету при 5,4 м.ч. (рис. 12).

Рис. 4.8. Спектр ПМР сполуки **4.6**

Другою стадією було утворення 3-оксоазетидин-1-карботіоаміду **4.7** з раніше синтезованого 3-оксоазетидин-1-карбонітрилу **4.6** у CH₃OH (NH₃) при пропусканні через суміш H₂S при охолодженні (схема 4.10). Виділення чистої тіосечовини виявилось невдалим, вміст основного продукту не перевищував

60%. Ми припускаємо, що ускладнення виникають унаслідок взаємодії кетогрупи та аммоніаку – як результат, утворюється суміш продуктів, яку ефективно розділити не вдалося.

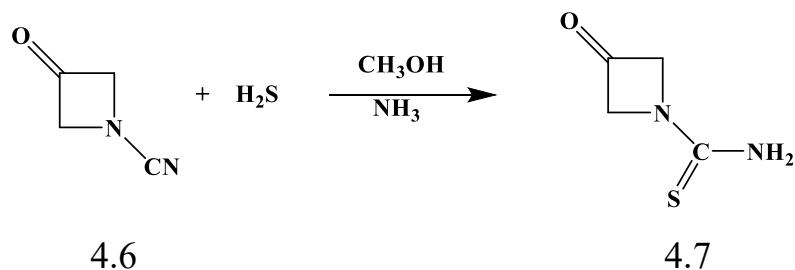


Схема 4.10

На наступному етапі було проведено синтез метил-1-ціаноазетидин-3-карбоксилату **4.8**. Реакцію проводили з використанням розчину BrCN у МТБЕ, який додавали до водного розчину естеру **4.8a** у воді при охолодженні, в останню чергу додавали 20% розчин калій карбонату. Вихід продукту реакції 75,6% (схема 4.11).

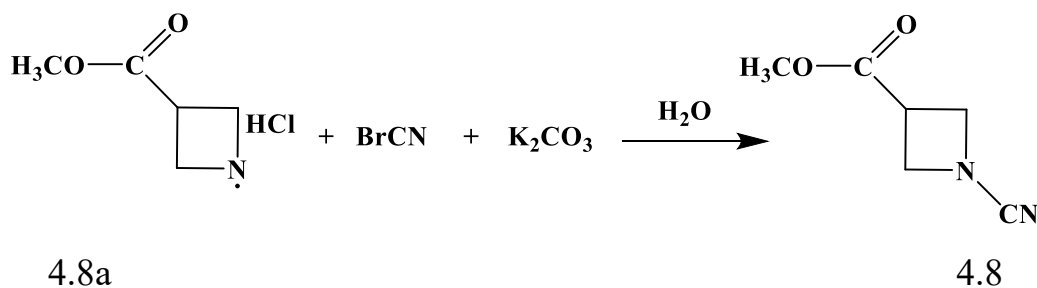


Схема 4.11

На рисунку 4.9 представлений спектр ПМР азетидину **4.8**. Структура синтезованої сполуки підтверджується сигналом протонів естерного фрагменту при 3.8 м.ч. та характерним набором мультиплетних сигналів для ядра азетидину від 3.5 до 4.3 м.ч.

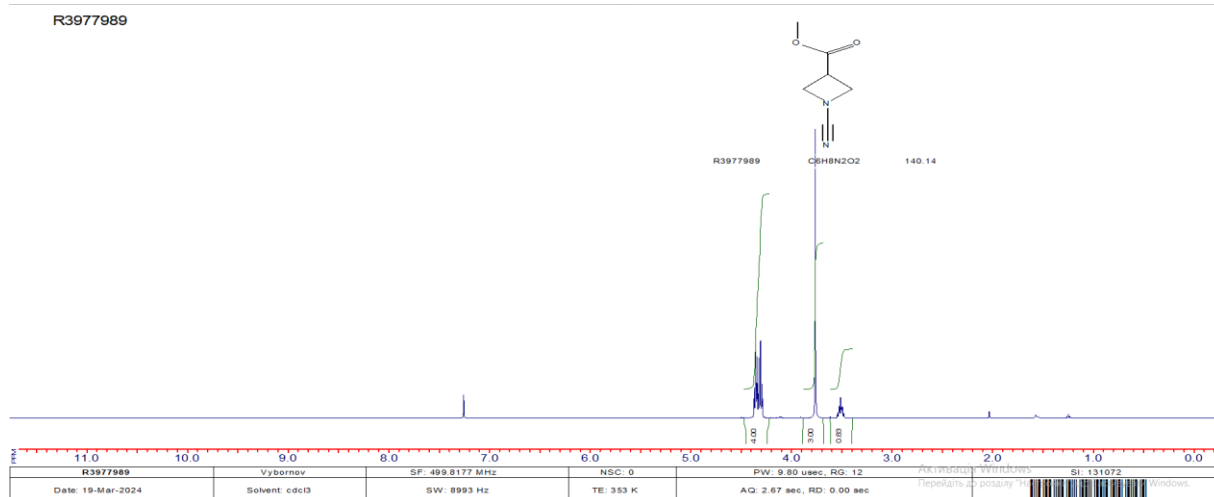


Рис. 4.9. Спектр ПМР естера 4.8.

На відміну від сполуки **4.2** отриманий естер вдалося перетворити на тетразол за участю триетиламоній гідрохлориду та натрій азиду при проведенні реакції у толуені. Суміш перемішували при температурі 110-115°C 24 години. Утворюється метил 1-(2H-тетразол-5-іл)азетидин-3-карбоксилат **4.9** з виходом 60% (схема 4.12).

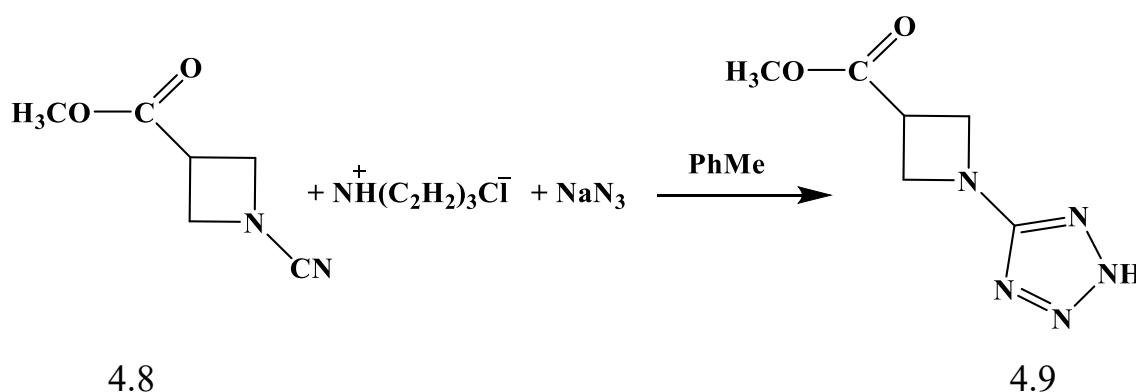


Схема 4.12

У спектрі ПМР речовини **4.9** (рис. 4.10) спостерігається синглет CH_3 -групи при 3,75 м.ч. Протон CH -групи у третьому положенні гетеросистеми резонує в області 3,87 м.ч. та мають місце сигнали двох CH_2 -груп при 4,15 та 4,33 м.ч. Протон тетразольного циклу спостерігається у вигляді синглету при 15,12 м.ч.

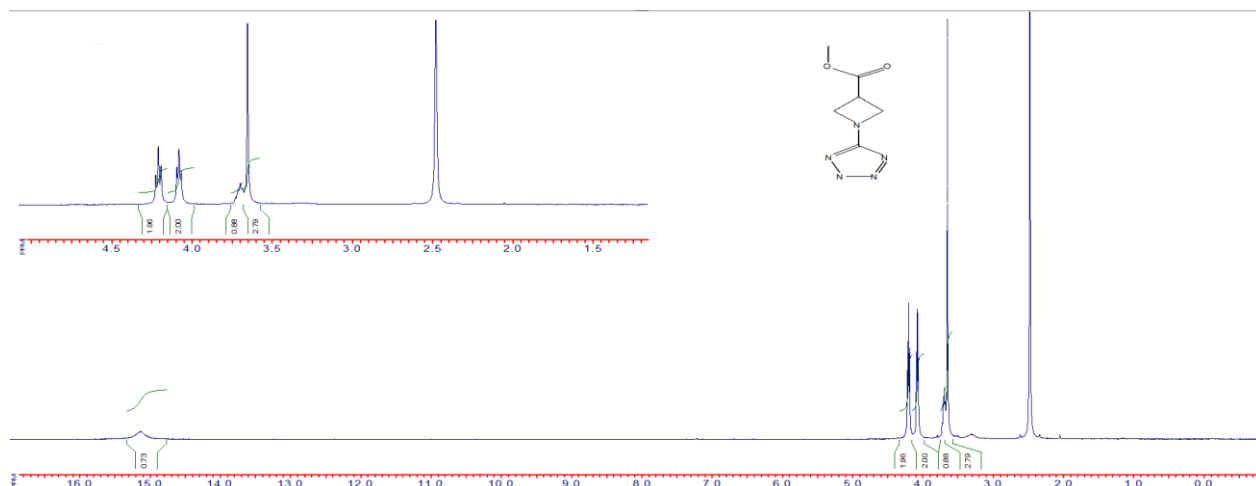


Рис. 4.10. Спектр ПМР сполуки **4.9**

На третій стадії здійснювали лужний гідроліз естерної групи з метою отримання карбонової кислоти. Для цього до розчину отриманого тетразолу **4.9** у метанолі додаємо водний розчин натрій гідроксиду. У результаті чого була утворена 1-(2*H*-тетразол-5-іл)азетидин-3-карбонова кислота, вихід якої склав 71% (схема 4.13).

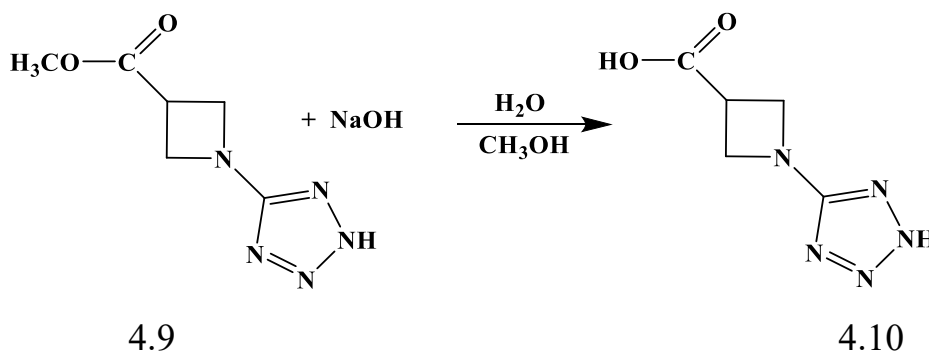


Схема 4.13

У спектрі ПМР кислоти **4.10** проявляються сигнали всіх протонів характерних груп, в області 3,54 м.ч. резонує протон СН-групи у вигляді мультиплету. Протони двох СН₂-груп проявляються у вигляді двох дублетів при 4,08 та 4,19 м.ч., а протон СООН-групи проявляється при 12,75 м.ч., а протон тетразольного циклу – при 14,9 м.ч. (рис. 4.11).

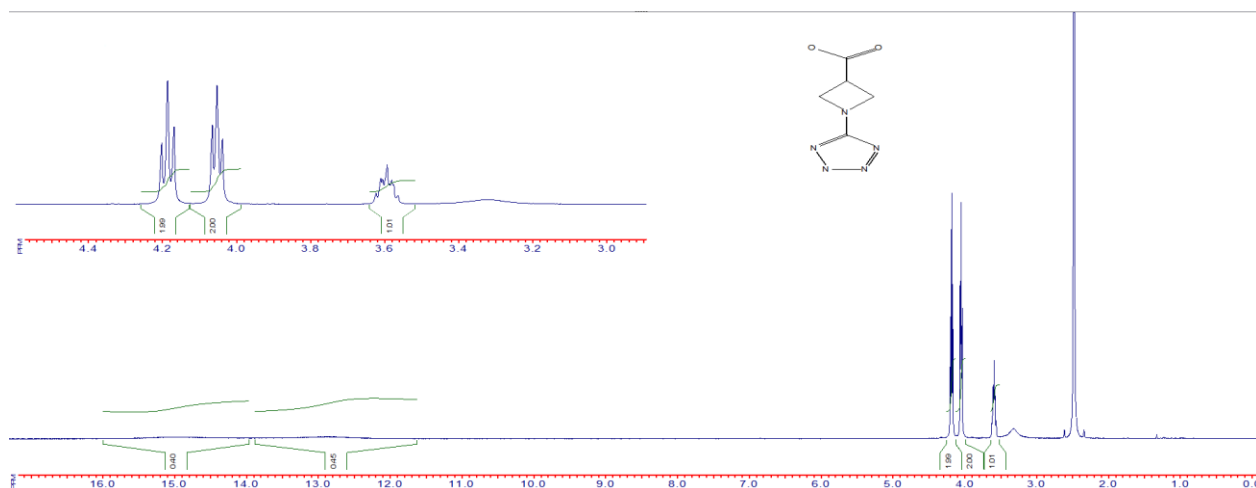


Рис. 4.11. Спектр ПМР сполуки **4.10**

4.2. Методики синтезу

Спектри ПМР отриманих сполук виміряні на приладі Bruker Avance 500 МГц, розчинники CDCl_3 , $\text{DMCO } d_6$, внутрішній стандарт ТМС.

Трет-бутил(1-ціаноазетидин-3-іл)карбамат 4.16. До приготованого розчину BrCN при охолодженні та перемішуванні на магнітній мішалці додають краплями розчин Вос-аміну 4.1а у 150-200 мл води. Після розчинення додають тріетиламін об'ємом 29,5 мл, перемішують протягом 20 хвилин при охолодженні, далі – чотири години при кімнатній температурі. Після перемішування утворений осад фільтрують та промивають водою. Сушать на повітрі, далі висушують у сушильній шафі при 75°C . Одержано N-ціаноазетидин 16 г, вихід – 81,2%.

3-Аміноазетидин-1-карбонітрил 4.1. N-ціаноазетидин 4.1б нагрівають у 10-кратному надлишку 6N хлоридної кислоти, випарюють насухо, змішують з насиченим розчином поташу та екстрагують МТБЕ. Органічний шар відділяють та висушують над натрій сульфатом, фільтрують та випарюють у вакуумі. Отриманий залишок – 1-ціаноазетидин у вигляді рідини, вихід 72%.

3-Гідроксіазетидин-1-карбонітрил 4.3. У круглодонній колбі ($V = 500$ мл) до суміші аміноспирту 4.3а, масою 10,95 г та 200 мл безводного THF при перемішуванні на магнітній мішалці додають 24,5 г NaHCO_3 . Далі при кімнатній температурі додають розчин BrCN в 50 мл безводного THF, суміш перемішують до припинення виділення газу, маса 3-гідроксіазетидин-1-карбонітрилу становила 8,91 г, вихід продукту - 90%.

(E)-N',3-дигідроксіазетидин-1-карбоксімідамід гідрохлорид 4.4. Суміш 3-гідроксіазетидин-1-карбонітрилу з хлоридом гідроксиламіну при перемішуванні кип'ятили шість годин, упарюють насухо. Для очищення нагрівають до кипіння в 300 мл безводного ацетону, після охолодження фільтрують, маса становила 43,5 г, таким чином вихід становить 63,3%.

3-Гідроксіазетидин-1-карботіоамід 4.5. У колбі об'ємом 100 мл через розчин 5 г сполуки 4.3 в 50 мл CH_3OH (NH_3) насиченого при кімнатній температурі пробулькують H_2S протягом 30 хвилин. Далі перемішують при охолодженні 12 годин, при цьому утворюється осад, розчинник упарюють, залишок розтирають з МТБЕ, фільтрують, промивають МТБЕ, кристалічний осад – 3-гідроксіазетидин-1-карботіоамід 4.5, висушують у сушильній шафі при 75°C , вихід становив 94,1%. Т.пл. 172°C .

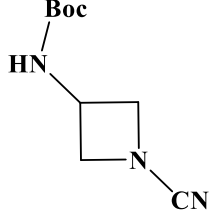
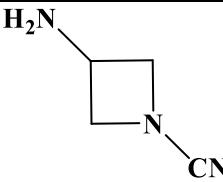
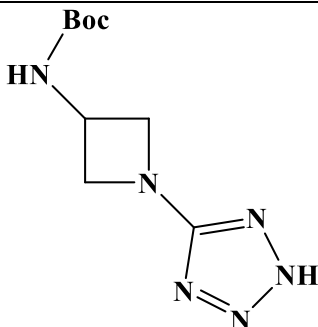
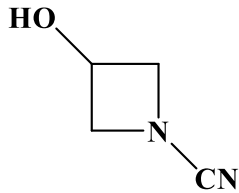
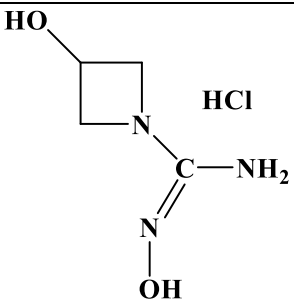
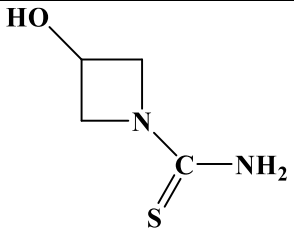
3-Оксоазетидин-1-карбонітрил 4.6. До суміші 58,7 г кетону 4.6а та 800 мл безводного THF при перемішуванні на магнітній мішалці при кімнатній температурі присипають натрій гідрокарбонат, після чого приливають заздалегідь приготований розчин BrCN в 200 мл безводного THF. Розчин перемішують 72 години до припинення виділення газу. Фільтрують, упарюють на роторі, вихід реакції становив 85,7%. Т.пл. 123°C .

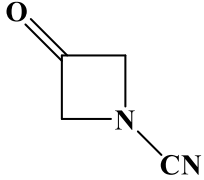
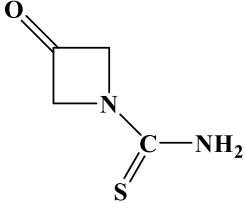
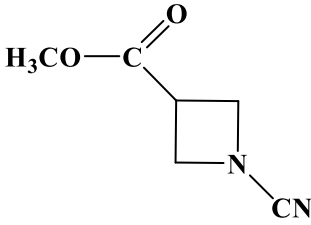
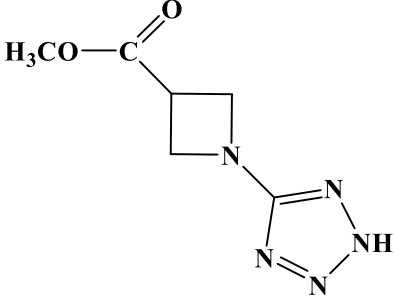
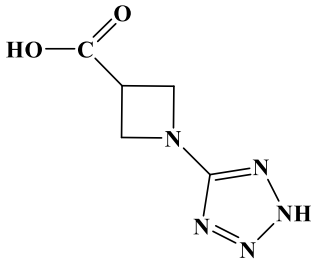
Метил-1-ціаноазетидин-3-карбоксілат 4.8. Готують розчин 0,11 моль BrCN , приливають 100 мл МТБЕ та 50-60 мл води, приливають розчин естеру 4.7 (0,01 моль), при охолодженні додають по краплині 20% розчин калій карбонату. Суміш перемішують 1 годину. Органічний шар сушать, упарюють. Вихід продукту реакції 75,6%.

1-(2*H*-тетразол-5-іл)азетидин-3-карбоксилат 4.9. У круглодонній колбі ($V = 250$ мл) суміш отриманої сполуки 4.8, триетиламоній гідрохлориду та азиду натрію у присутності толуену перемішують при температурі $110 - 115^{\circ}\text{C}$ 24 години. Охолоджують, додають 100 мл води. Утворюється метил 1-(2*H*-тетразол-5-іл)азетидин-3-карбоксилат 4.9 з виходом 60%. Т.пл. $152 - 153^{\circ}\text{C}$.

1-(2*H*-тетразол-5-іл)азетидин-3-карбонова кислота 4.10. У круглодонній колбі до отриманого тетразолу 4.9 масою 1,83 г додають розчин натрій гідроксиду у суміші води та метанолу, перемішують 1 годину при 80°C , охолоджують та упарюють на роторі. Розчиняють у 20 мл води та підкислюють 2*N* хлоридною кислотою до $\text{pH} = 3-4$. Отриманий розчин упарюють на роторі, у результаті отримують білі кристали. Додають 100 мл THF, ретельно розмішують, декантують, сушать Na_2SO_4 . Упарюють, отримують 1,2 г 1-(2*H*-тетразол-5-іл)азетидин-3-карбонової кислоти, вихід продукту 71%. Т.пл. 190°C .

Характеристики синтезованих сполук

№	Сполука	Назва сполуки	Вихід, %	Т.пл. °С
4.16		<i>трет</i> -бутил(1-ціаноазетидин-3-іл)карбамат	81,2	145
4.1		3-аміноазетидин-1-карбонітрил	76,4	-
4.2		3-аміно-1-(2 <i>H</i> -тетразол-5-іл)азетидин	-	-
4.3		3-гідроксіазетидин-1-карбонітрил	90	-
4.4		(<i>E</i>)- <i>N'</i> ,3-дигідроксіазетидин-1-карбоксімідамід гідрохлорид	63,3	154
4.5		3-гідроксіазетидин-1-карботіоамід	94,1	172

4.6		3-оксоазетидин-1-карбонітрил	85,7	123
4.7		3-оксоазетидин-1-карботіоамід	-	-
4.8		метил-1-ціаноазетидин-3-карбоксилат	75,6	-
4.9		1-(2 <i>H</i> -тетразол-5-іл)азетидин-3-карбоксилат	60	152-153
4.10		1-(2 <i>H</i> -тетразол-5-іл)азетидин-3-карбонова кислота	71	190

ВИСНОВКИ

1. На основі даних літературних джерел загальними стратегіями, що використовуються для синтезу азетидинів, є реакції циклізації, відновлення β-лактамних циклів та реакції [2+2] циклоприєднання між імінами та алкенами. Реакція Патерно-Бючі забезпечує безпосередню можливість отримання конденсованих азетидинів.

Хімічні властивості азетидину є схожими з його найближчими аналогами – азиридином та піролідином, значним чином впливає електронне та стеричне оточення молекули та умов реакції. У наукових роботах також представлено приклади реакцій розширення та розкриття азетидинового кільця. Реакції розкриття циклу азетидину відіграють важливу роль для ідентифікації продуктів розпаду його похідних. У свою чергу реакції розширення азетидинового ядра останнім часом привертають значну увагу для синтезу різноманітних гетероциклічних сполук.

2. Похідні азетидину володіють значною кількістю фармакологічних властивостей, зокрема, протипухлинною, антибактеріальною, протималарійною, протизапальною, антидіабетичною, протівірусною, антиоксидантною, анальгетичною, можуть виступати як антагоністи дофаміну. Також є дані, щодо лікування розладів ЦНС, таких як шизофренія, хвороба Альцгеймера, депресія, психоз, тривога тощо. В інформаційних джерелах наявні приклади лікарських препаратів, що вже існують на фармацевтичному ринку та тих, що проходять стадію доклінічних та клінічних розробок.

3. У ході виконання магістерської роботи нами було успішно синтезовано ряд нових похідних, неописаних в наукових публікаціях. З'ясовано, що оптимальним варіантом для отримання 3-заміщених азетидин-1-карбонітрилів є реакція на основі бромоціану та неорганічних основ. Також був проведений успішний синтез ряду похідних, що супроводжувався як модифікацією карбонітрильного фрагменту, так і замісників у третьому положенні азетидинового ядра.

Однак у випадку 3-аміно- та 3-оксопохідних азетидину не вдалося підібрати оптимальні умови перетворень та отримати очікувані продукти синтезу у індивідуальному аналітичному вигляді. Зокрема, ускладнення мали місце при отриманні тетразолів, оскільки у процесі хімічних реакцій азетидиновий цикл зазнавав деструкції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications / N. Kerru, L. Gummidi, S. Maddila, K. K. Gangu, et al. *Molecules*. 2020. 25. P. 1909. DOI: 10.3390/molecules25081909.
2. Alpha 1A adrenergic receptor antagonist: пат. 6,143,750 США: Int. Cl. A61K 31/505, U.S. Cl. 514/258. № US06143750; заявл. 17.07.98; опубл. 07.11.2000, 52 с.
3. Asif M. Antimicrobial potential of various substituted azetidine derivatives. *MOJ Biorg Org Chem*. 2018. Vol. 2, № 2. P. 36-40.
4. Azetidine-based selective glycine transporter-1 (GlyT1) inhibitors with memory enhancing properties / A.R. Hudson, V.J. Santora, R.E. Petroski, T.A. Almos, et al. *Bioorg Med Chem Lett*. 2020. Vol. 30, № 14. P. 127214.
5. Azetidines of pharmacological interest / D.R. Parmar, J.Y. Soni, R. Guduru, R.H. Rayani, et al. *Arch Pharm*. 2021. P. 354.
6. Aziridines and Azetidines: Building Blocks for Polyamines by Anionic and Cationic Ring-Opening Polymerization / T. Gleede, L. Reisman, E. Rieger, P. C. Mbarushimana, et al. *Polymer Chemistry*. 2019. Vol. 10. P. 3257-3283.
7. Becker M. R., Richardson A. D., Schindler C. S. Functionalized azetidines via visible light-enabled aza Paternò-Büchi reactions. *Nat. Commun*. 2019. 10. P. 5095.
8. Becker M. R., Wearing E. R., Schindler C. S. Synthesis of azetidines via visible-light-mediated intermolecular [2 + 2] photocycloadditions. *Nat. Chem*. 2020. Vol. 12. P. 898-905.
9. Brabandt W. V., Landeghem R. V., De Kimpe N. *Org. Lett*. 2006. 8. P. 1105-1108.
10. Clayden C., Greeves N., Warren S. *Organic Chemistry 2nd Edition*. Oxford: University Press Oxford. 2012. P. 805.
11. Discovery of (3-(4-(2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ylmethyl)phenoxy)azetid-1-yl)(5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-

yl)methanone (AZD1979), a Melanin Concentrating Hormone Receptor 1 (MCHR1) Antagonist with Favorable Physicochemical Properties / A. Johansson, C. Löfberg, M. Antonsson, S. Von Unge, et al. *Med. Chem.* 2016. Vol. 59, № 6. P. 2497-2511.

12. Doraswamy K., Venkataramana P. Synthesis and Characterization of Substituted Phenyl Azetidines as Potential Antimicrobial Agents. *Chem. Sci. Trans.* 2013. 2. P. 649.

13. Efficient Manufacturing Process for the Selective Estrogen Receptor Degradator GDC-9545 (Giredestrant) via a Crystallization-Driven Diastereoselective Pictet–Spengler Condensation / J. Xu, A. McClory, K. Mack, M. Dalziel, et al. *Organic Process Research and Development.* 2022. Vol. 26. № 3. P. 568–582.

14. Efficient Synthesis of Azetidines with (2-Bromoethyl)sulfonium Triflate / S. P. Fritz, J. F. Moya, M. G. Unthank, E. M. McGarrigle, et al. *Synthesis.* 2012. 44. P. 1584.

15. FDA Approves First Systemic Treatment for Alopecia Areata. U.S. Food and Drug Administration 13.06.2022. PR Newswire: веб-сайт. URL: <https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-approves-first-systemic-treatment-for-alopecia-areata-301566884.html> (дата звернення: 12.09.2024).

16. FDA Approves Lilly and Incyte's Olumiant (baricitinib) As First and Only Systemic Medicine for Adults with Severe Alopecia Areata. 13.06.2022. PR Newswire: веб-сайт. URL: <https://www.prnewswire.com/news-releases/fda-approves-lilly-and-incytes-olumiant-baricitinib-as-first-and-only-systemic-medicine-for-adults-with-severe-alopecia-areata-301567120.html> (дата звернення: 12.09.2024).

17. Hosseinzadeh Z., Ramazani A., Razzaghi-Asl N. Anti-Cancer Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds. *Current Organic Chemistry.* 2018. 22. P. 2256-2279.

18. Ju Y., Varma R. S. Aqueous N-Heterocyclization of Primary Amines and Hydrazines with Dihalides: Microwave-Assisted Syntheses of N-Azacycloalkanes, Isoindole, Pyrazole, Pyrazolidine, and Phthalazine Derivatives. *Org J. Chem.* 2006. 71. P. 135-141.

19. Microwave-assisted synthesis of azetidines in aqueous media / B. A. Burkett, S. Z. Ting, G. C. S. Gan, C. L. L. Chai, et al. *Tetrahedron Letters*. 2009. Vol. 50, № 47. P. 6590-6592.
20. Nishiyama S., Kikuchi Y., Kurata H., Yamamura S., Izawa T., Nagahata T., Ikeda R., Kato K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1995. 5. P. 2273.
21. Rai A., Yadav L. D. S. Strategic application of Baylis Hillman Adducts to general synthesis of 3- Nitroazetidines. *Org. Biomol. Chem.* 2011. 9. P. 8058.
22. Rao B. G., Prasad A. V. G. S., Rao P. V., *Int. J. Innov. Res. Dev.* 2013. 2. P. 72.
23. Robust Synthesis of N-Sulfonylazetidine Building Blocks via Ring Contraction of α -Bromo N-Sulfonylpyrrolidinones / N. Kern, A. S. Felten, J. M. Weibel, P. Pale, et al. *Org. Lett.* 2014. 16. P. 6104-6107. DOI: <https://doi.org/10.1021/ol5029496>.
24. Rodgers J. D., Shepard S., Maduskuie T. P., Wang H., Falahatpisheh N., Rafalski M., Arvanitis A. G., Sorace L., Jalluri R. K., Fridman J. S., Vaddi K. US Patent 0135461 A1, 14.06.2007.
25. Singh G. S., Tabane T. H. Synthetic Approaches to Small- and Medium-Size Aza-Heterocycles in Aqueous Media. *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*, 2015. P. 165-166.
26. Synthesis and antibacterial activity of novel lincomycin derivatives. I. Enhancement of antibacterial activities by introduction of substituted azetidines / K. Kumura, Y. Wakiyama, K. Ueda, E. Umemura, et al. *J Antibiot.* 2016. Vol. 69, №6. P. 440-445. DOI: <https://doi.org/10.1038/ja.2015.134>.
27. Synthesis of azetidines and pyrrolidines via iodocyclisation of homoallyl amines and exploration of activity in a zebrafish embryo assay / A. Feula, S. S. Dhillon, R. Byravan, M. Sangha, et al. *Org. Biomol. Chem.* 2013. 11. P. 5083.
28. Synthesis of azetidines: веб-сайт. URL: <https://www.organic-chemistry.org/synthesis/heterocycles/azetidines.shtm> (дата звернення: 12.05.2024).
29. Synthesis of functionalized azetidines through chemoselective zinc-catalyzed reduction of β -lactams with silanes / B. Alcaide, P. Almendros, C.

Aragoncillo, G. Gomez-Campillos, et al. *Adv Synth Catal.* 2013. Vol. 355. №10. P. 2089-2094.

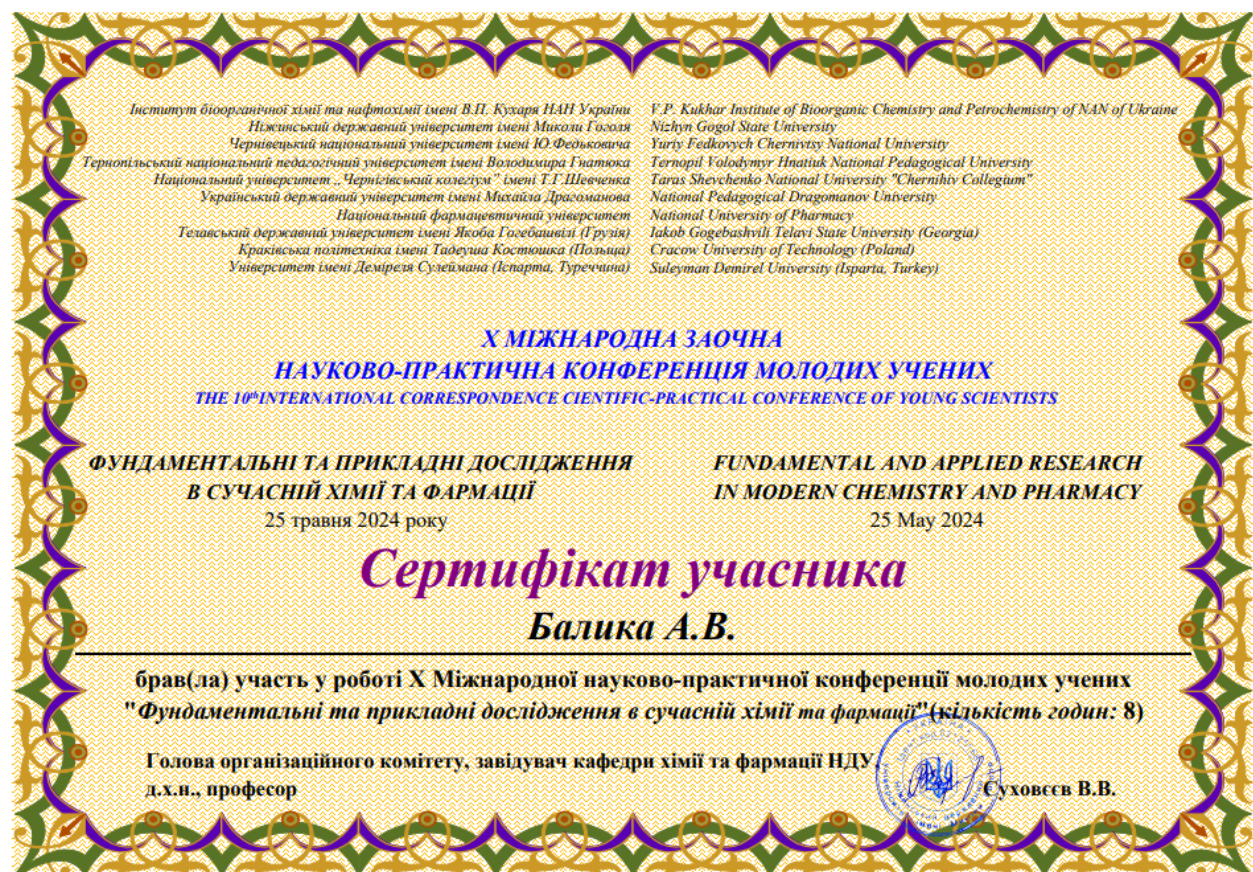
30. Synthesis of New Quinoline Antibiotics Utilizing Azetidine Derivatives Obtained from 1- Azabicyclo[1.1.0]butane / Y. Ikee, K. Hashimoto, M. Kamino, M. Nakashima, et al. *Chem. Pharm. Bull.* 2008. 56. P. 346-356.

31. Zhaojie W., Qingxiang M., Xintao Z. Chinese Patent 103183663 B, 25.01.2017.

32. Янченко В.О. Механізми органічних реакцій: навч. посіб. Чернігів: НУЧК, 2024. 302 с.


ДОДАТКИ


Додаток А





Додаток В

 StrikePlagiarism.com National University "Chernihiv Collegium"

Дата звіту 11/28/2024  Звіт не був оцінений.

Дата редагування ---

Звіт подібності

метадані

Заголовок
Синтез похідних на основі 3-заміщених-1-ціаноазетидинів

Автор Науковий керівник / Експерт
Анастасія Володимирівна Балака Макей О.П., Ячченко В. О.

підрозділ
National University "Chernihiv Collegium"

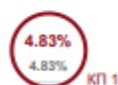
Тривога

У цьому розділі ви знайдете інформацію щодо текстових спотворень. Ці спотворення в тексті можуть говорити про МОЖЛИВІ маніпуляції в тексті. Спотворення в тексті можуть мати намісний характер, але частіше характер технічних помилок при конвертації документа та його збереженні, тому ми рекомендуємо вам підходити до аналізу цього модуля відповідально. У разі виникнення запитань, просимо звертатися до нашої служби підтримки.

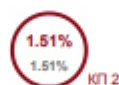
Заміна букв		6
Інтервали		0
Мікропробіли		15
Білі знаки		0
Парафрази (SmartMarks)		14

Обсяг знайдених подібностей

Коефіцієнт подібності визначає, який відсоток тексту по відношенню до загального обсягу тексту було знайдено в різних джерелах. Заверніть увагу, що високі значення коефіцієнта не автоматично означають плагіат. Звіт має аналізувати компетентна / уповноважена особа.



25
Довжина фраз для коефіцієнта подібності 2



7688
Кількість слів



55497
Кількість символів

Подібності за списком джерел

Нижче наведений список джерел. В цьому списку є джерела із різних баз даних. Копію тексту означає в якому джерелі він був знайдений. Ці джерела і значення Коефіцієнту Подібності не відображають прямого плагіату. Необхідно відкрити кожне джерело і проаналізувати зміст і правильність оформлення джерела.

10 найдовших фраз		Копію тексту	
ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	НАЗВА ТА АДРЕСА ДЖЕРЕЛА URL (НАЗВА БАЗИ)	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)	
1	Синтез нових профенкозаміщених карбонілових амінол 6/11/2024 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	87	1.13 %
2	http://www.ndu.edu.ua/storage/2024/Chemconf2024.pdf	29	0.38 %
3	Молефікація [1,2,4]гімазолон[1,5-а]піримідин-2-амінів з використанням реакції Зельмисера 12/17/2021 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	23	0.30 %

4	Сучасні підходи у синтезі 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів 12/26/2023 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	23	0.30 %
5	Функціональна модифікація 5-аміно-3-аміноглікозидів.doc 12/11/2020 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	22	0.29 %
6	Модифікація [1,2,4]гімазолон[1,5-а]піридин-2-амінів з використанням реакції Зандмеєра 12/17/2021 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	17	0.22 %
7	http://www.ndu.edu.ua/storage/2024/Chemconf2024.pdf	17	0.22 %
8	http://www.ndu.edu.ua/storage/2024/Chemconf2024.pdf	14	0.18 %
9	Сучасні підходи у синтезі 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів 12/26/2023 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	14	0.18 %
10	http://www.ndu.edu.ua/storage/2024/Chemconf2024.pdf	12	0.16 %
з бази даних RefBooks (0.00 %)			
ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ЗАГОЛОВОК	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)	
з домашньої бази даних (3.02 %)			
ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ЗАГОЛОВОК	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)	
1	Синтез нових тіофензамічених карбонілових кислот 6/11/2024 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	101 (3)	1.31 %
2	Модифікація [1,2,4]гімазолон[1,5-а]піридин-2-амінів з використанням реакції Зандмеєра 12/17/2021 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	52 (4)	0.68 %
3	Сучасні підходи у синтезі 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів 12/26/2023 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	50 (4)	0.65 %
4	Функціональна модифікація 5-аміно-3-аміноглікозидів.doc 12/11/2020 National University "Chernihiv Collegium" (National University "Chernihiv Collegium")	29 (2)	0.38 %
з програми обміну базами даних (0.23 %)			
ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ЗАГОЛОВОК	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)	
1	Diss_Slivka_07_08.pdf 8/28/2020 V. N. Karazin Kharkiv National University (KNU) (Хімічний факультет - кафедра органічної хімії)	18 (3)	0.23 %
з Інтернету (1.57 %)			
ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ДЖЕРЕЛО URL	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)	
1	http://www.ndu.edu.ua/storage/2024/Chemconf2024.pdf	121 (10)	1.57 %

Список прийнятих фрагментів (немає прийнятих фрагментів)