

Стереоконтролируемый синтез *N*-гетероциклических фторсодержащих производных β -аминокислот

Lamiaa Ouchakour,^{1,3} Melinda Nonn,^{1,2,3} Loránd Kiss^{1,3*}

¹Институт Фармацевтической Химии, Сегедский Университет, H-6720 Сегед, ул. Эотвос, д. 6, Венгрия

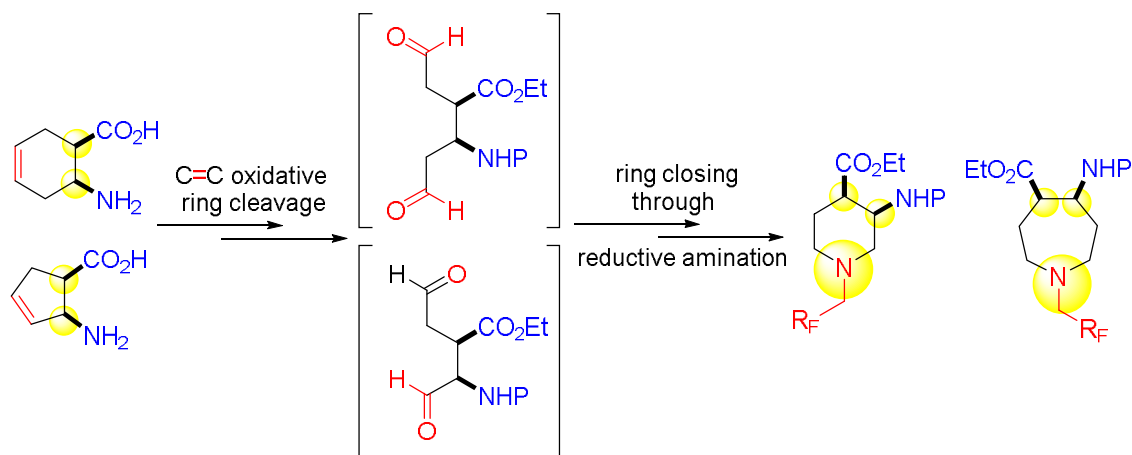
²MTA-SZTE Научно-Исследовательская группа стереохимии, Венгерская Академия Наук, H-6720 Сегед, ул. Эотвос, д. 6, Венгрия

³Сегедский Университет, Междисциплинарный Центр, Институт Фармацевтической Химии

E-mail: kiss.lorand@pharm.u-szeged.hu; kiss.lorand00@gmail.com;

web: <http://www2.pharm.u-szeged.hu/gyki>

Графическая аннотация:



Аннотация:

Описан стереоконтролируемый метод получения различных фторсодержащих пиперидин- и азепан- β -амино эфиров. Синтез начинается с легкодоступных ненасыщенных циклоалкен- β -аминокислот и основан на окислительном разрыве олефиновой связи кольца с последующим замыканием промежуточного диформила в цикл

двойным восстановительным аминированием в присутствии ряда фторсодержащих аминов.

Ключевые слова: фтор, стереоконтроль, восстановительное аминирование, расширение цикла, азагетероцикл, аминокислота.

Введение

Циклические β -аминокислоты считаются новыми соединениями для синтетической и фармацевтической химии. В последние двадцать лет интерес к данным соединениям возрос ввиду важности некоторых противогрибковых, антибактериальных или болеутоляющих малых молекул, примером тому могут быть (1*R*,2*S*)-2-аминоциклопентанкарбоновая кислота (циспентацин, **1**), (1*R*,2*S*)-2-амино-4-метиленициклопентанкарбоновая кислота (икофунгипен, **2**), BAY Y9379 (**3**), (2*R*,3*S*)-3-аминоокситан-2-карбоновая кислота (оксетин, **4**) или тилидин (**5**) (Рис. 1, **1-5**). Данные вещества имеют большое значение, поскольку являются ключевыми элементами различных биологически активных продуктов с антиопухолевой, антибактериальной, противовирусной и кардиозащитной активностью. Являясь структурными элементами с ограниченной конформационной подвижностью, данные малые молекулы имеют заметное значение для синтеза пептидов и, соответственно, при разработке биомолекул и лекарств.¹

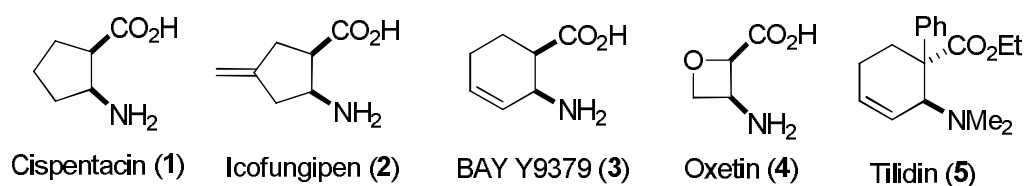


Рис 1. Некоторые циклические β -аминокислоты, актуальные для фармацевтики.

Азагетероциклические β -аминокислоты являются представителями важного класса соединений как для медицинской, так и для органической химии. Некоторые производные пиперидин- и пирролидин- β -аминокислот проявляют антивирусную и антибактериальную активность (Рис. 2, **6-8**).¹

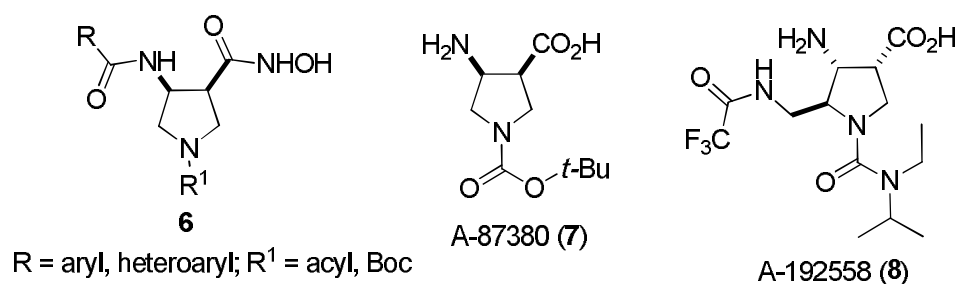


Рис. 2. Некоторые азагетероциклические β-аминокислоты, значимые для биологии.

За последнее десятилетие фторорганические соединения привлекают все большее внимание в области фармацевтики и агрохимии.² Среди постоянно увеличивающегося числа фторсодержащих биомолекул или структурных элементов множество фторированных ациклических α-, β- или γ-аминокислот проявляют противоопухолевые или антибиотические свойства.³

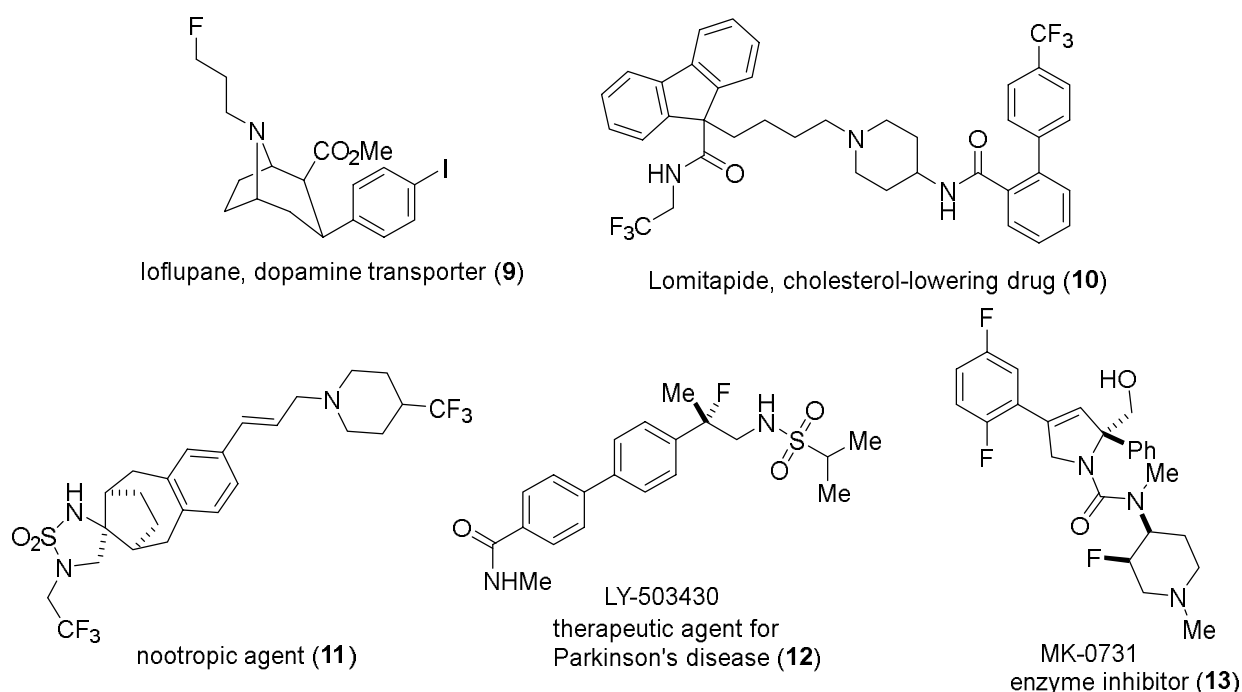


Рис. 3. Некоторые соединения со фтораминовым или трифтораминовым фрагментом.

Молекулы, содержащие β-фтор- или β-трифтораминовые группы, представляют интерес для фармацевтической химии и агрохимии.^{2,4} Соответственно, фторсодержащие пяти- и шестичленные азагетероциклы, являющиеся компонентами таких препаратов как

МК-0657, МК-0731 или нецепревир, имеют большое значение в медицинской химии.⁵ Однако, фторсодержащие семичленные азаетероциклы встречаются в литературе гораздо реже. Несмотря на это, они могут приобрести актуальность в будущем, что связано с важной ролью некоторых функционализированных аналогов в исследованиях лекарственных средств.⁶

Фторсодержащие производные тетрагидроизохинолина и другие виды *N*-фторалкилированных молекулярных каркасов обладают важными биологическими свойствами.⁷ β -Фторамин- или β -трифтораминовые фрагменты также присутствуют во фторсодержащих производных аминокислот (Рис. 3, **9-13**).⁸

Фторсодержащие насыщенные *N*-гетероциклы имеют особое значение, поскольку введение одного или более атомов фтора в азаетероцикл может повысить липофильность и метаболическую стабильность. Кроме того, замещение фтором может снизить основность и, соответственно, обеспечить лучшую биодоступность для определенной молекулы. Также перфторуглероды характеризуются биологической инертностью, однако проявляют интенсивное гидрофобное и липофильное действие.

Результаты и обсуждения.

Так как насыщенные азаетероциклы обладают высокой биологической важностью, наша нынешняя задача заключалась в том, чтобы объединить β -аминокислоту и фторорганические молекулярные фрагменты с целью синтеза новых молекулярных структур. Данное исследование связано с нашей предыдущей работой^{9a}, основанной на стереоконтролируемом синтезе производных фторсодержащих пиперидин- или азепан- β -аминокислот. Метод синтеза заключался в использовании некоторых коммерчески доступных фторированных или полифторированных первичных аминов и был основан на окислительном разрыве двойной связи ненасыщенных циклических β -аминоэфиров (через вицинальный диол). За этим следовало замыкание кольца с помощью двойного восстановительного аминирования промежуточных диформильных соединений, дающее продукты расширения цикла.⁹

Циклопентен *цис*- β -аминокислота (\pm)-**14** была сначала преобразована этерификацией согласно описанной ранее методике¹⁰, с последующей *N*-защитой и *цис*-дигидрооксилированием с OsO₄/NMO до соответствующего дигидрооксилированного *цис*-амино эфира (\pm)-**15**. Этот диол был подвергнут окислительному раскрытию кольца с помощью NaIO₄ в THF/H₂O, что привело к получению соответствующего ациклического диформиламиноэфира (\pm)-**16**. Данный относительно не стабильный диальдегид впоследствии использовался на следующей стадии без выделения. Таким образом, соединение (\pm)-**16** подвергали двойному восстановительному аминированию с различными коммерчески доступными фторированными первичными аминами, такими как 2,2,3,3,4,4,5,5,5-нонафторпентан-1-амин, 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-тридекафторгептан-1-амин и 1,1,1-трифторпропан-2-амин. Реакцию была индуцирована NaBH₃CN в присутствии CH₂Cl₂. Замыкание кольца включает восстановительное аминирование и дает соответствующие фторированные или перфторированные *цис*- β -аминоэфиры с пиперидиновой кольцевой системой ((\pm)-**17a-c**) (Схема 1).

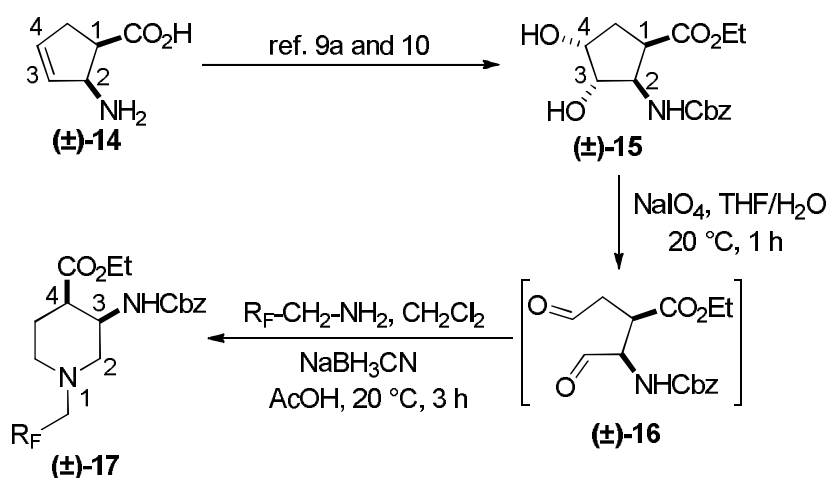


Схема 1. Синтез фторированных пиперидин-*цис*- β -аминоэфиров.

Аминоэфир	Фтор-содержащий амин	Продукт	Выход (две стадии)
	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_3$		13%, (\pm)- 17a

			14%, (±)- 17b
			21%, (±)- 17c

Таблица 1. Синтез пиперидин-*цис*-β-амино эфиров **17a-c**.

Поскольку конфигурация стереоцентров на С-1 и С-2 аминоэфиров (±) **-14** и (±) **-15** не была затронута во время процедуры замыкания кольца, целостность конфигурации хиральных центров в (±) **-17a-c** был сохранена, то есть конфигурация была predetermined структурой исходных веществ.

Таким образом, *цис*-аминоэфир обеспечил образование соответствующего производного пиперидина с карбоксилатными и карбаматными функциями в С-3 и С-4 положении (Схема 1, Таблица 1). Примечательно, что реакция циклизации, проведенная с 1,1,1-трифторпропан-2-амином в качестве источника амина, содержащего хиральный центр, привела к выходу только единичного приперидинового соединения ((±)-**17b**).

Далее, аналогичным способом, *цис* изомер (±)-**15** был превращен в циклопентен *транс*-β-аминокислоту (±)-**18**^{9a,10}. То есть, соединение (±)-**15** со сложноэфирной и карбаматной группами в *транс* положении друг к другу подвергали окислительному раскрытию кольца с помощью NaIO₄.

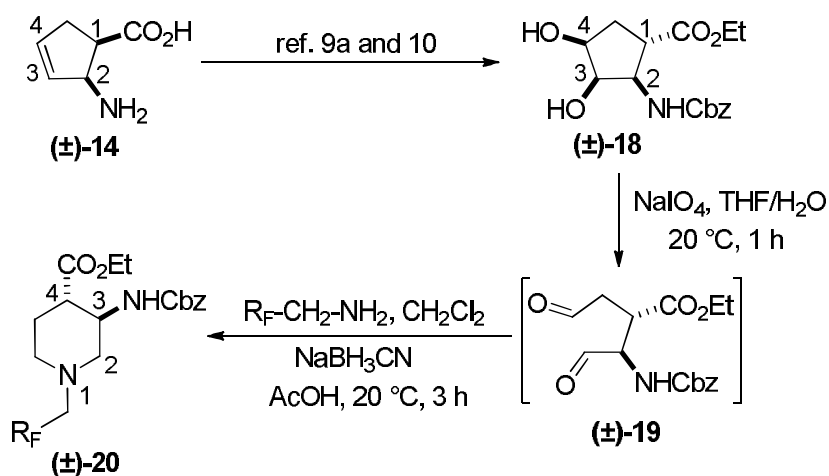


Схема 2. Синтез фторированных пиперидин *транс*-β-амино эфиров.

Аминоэфир	Фторсодержащий амин	Продукт	Выход (две стадии)
	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_3$		15%, (\pm)- 20a
	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CF}_3$		26%, (\pm)- 20b

Таблица 2. Синтез пиперидин *транс*- β -амино эфиров **20a-b**.

В результате обработки полученного нестабильного промежуточного диальдегида (\pm)-**19** фторированными аминами и NaBH_3CN в CH_2Cl_2 без выделения были получены фторированные пиперидин *транс*-аминоэфиры (\pm)-**20a,b** (Схема 2, Таблица 2). Было подтверждено, что указанные вещества, в отличие от аналогичных им *цис* веществ (\pm)-**20a**, не стабильны. Отметим, что в отличие от его *цис*-аналога соединение (\pm)-**20a** оказалось нестабильным. И снова реакция протекала со стереоконтролем с сохранением конфигурации хиральных центров C-1 и C-2 (\pm)-**18**, соответствующих C-3 и C-4 в продуктах (\pm)-**20a, b** (Схема 2, Таблица 2).

Метод синтеза, описанный выше, далее был расширен для эффективного доступа к фторированным азепан- β -аминокарбокисильных эфирам. Например, *цис*- β -аминоциклогекс-4-енкарбоксилаты (\pm)-**21**, подвергающиеся этерификации, *N*-бензоилированию и *цис*-дегидроксилированию с $\text{NMO}/\text{OsO}_4^{9a,11}$ приводят к соответствующим вицинальным производным *цис*-диола (\pm)-**22**. Далее, данный дегидроксилированный эфир был изменен путем окислительного разрыва кольца и расширения цикла. Последующая стадия включала в себя восстановительное аминирование с коммерчески доступными фторированными, либо перфторированными первичными аминами (см. Таблица 3) в присутствии NaBH_3CN . Процесс протекает через стереоконтроль, позволяя получить соответствующие *цис*-азепанаминоэфиры (\pm)-**24a-e** (Схема 3).

Таким образом, применяя окислительное раскрытие кольца/замыкание кольца с восстановительным аминированием, можно получить моно-, ди- или трифторированные, также как и перфторированные семичленные N-гетероциклические *цис*-аминоэфиры.

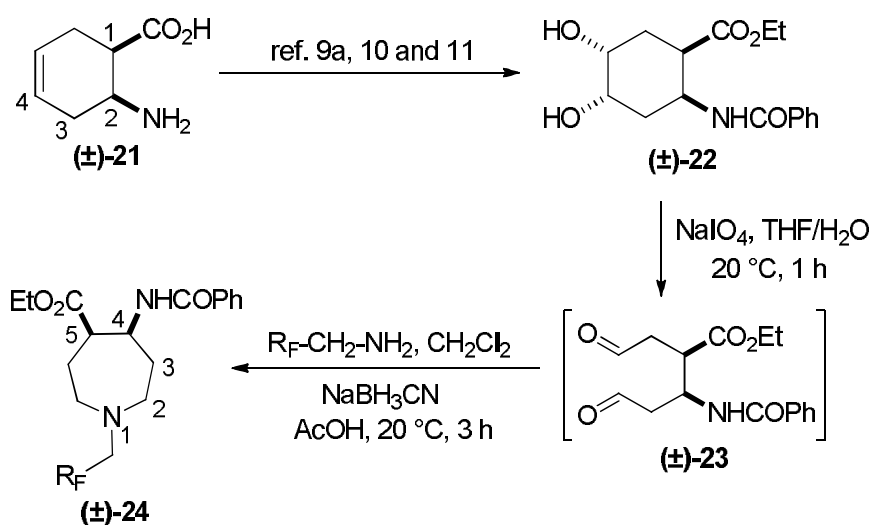


Схема 3. Синтез фторированных азепан β-аминоэфиров.

Заключение.

Был разработан простой стереоконтролируемый метод синтеза для получения фторсодержащих 6- и 7-членных *N*-гетероциклических β-аминоэфиров на основе окислительного разрыва двойной связи циклопентен- и циклогексен-β-аминокислот, последующим замыканием кольца двойным восстановительным аминированием промежуточного диформила в присутствии коммерчески доступных первичных фтораминов. Поскольку стереоцентры исходных карбоциклических β-аминоэфиров не затрагиваются во время процесса, они определяют конфигурацию хиральных центров в азетероциклических продуктах.

Аминоэфир	Фтор-содержащий амин	Продукт	Выход (две стадии)
	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$		15%, (±)- 24a

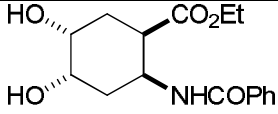
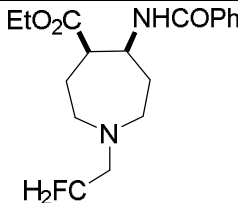
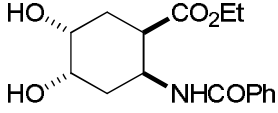
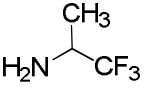
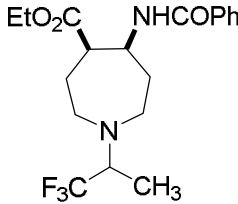
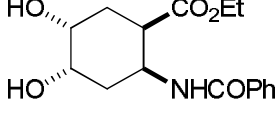
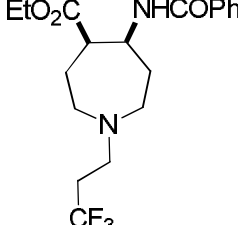
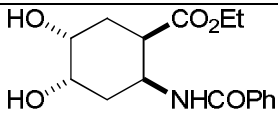
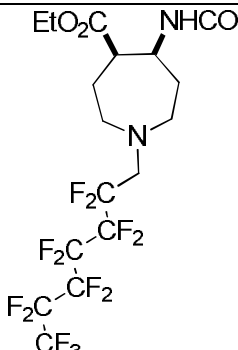
	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{F}$		12%, (±)- 24b
			27%, (±)- 24c
	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		38%, (±)- 24d
	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3$		27%, (±)- 24e

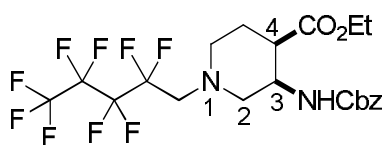
Таблица 3. Синтез азепан-β-амино эфиров **24a-e**.

Экспериментальная часть.

Общий метод для синтеза фторсодержащих N-гетероциклических β-аминоэфиров путем окислительного расщепления с последующим восстановительным аминированием

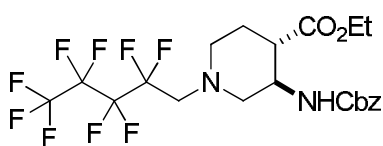
К перемешиваемому раствору β-аминоэфира (2 моль) добавляли NaIO₄ (1.5 эквив.) в THF/H₂O (25 мл/2 мл). Затем перемешивали в течение 1 ч при температуре 20 °С в атмосфере аргона, добавляли H₂O (40 мл). Затем смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3×20 мл) и сушили над Na₂SO₄. Сырой диальдегид без очистки незамедлительно использовали для восстановительного аминирования. Фторированные либо полифторированные амины (1

эквив.) в CH_2Cl_2 (30 мл) добавляли к раствору и перемешивали смесь при температуре 20 °С в течение 10 минут. Затем добавляли NaBH_3CN (1 эквив.) и AcOH (2 капли) и продолжали перемешивание в течение 4 ч при температуре 20 °С. Затем реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл). Полученный органический слой высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией с силикагелем (*n*-гексан/ EtOAc).



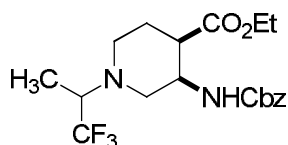
(3R*,4R*)-Этил 3-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-(2,2,3,3,4,4,5,5,5-нонафторпентил)-пиперидин-4-карбоксилат, (±)-17a

Желтое масло; выход: 13% (126 мг); $R_f = 0.75$ (*n*-гексан/ацетон 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (t, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_3), 1.73-1.80 (m, 1H, H-5), 1.93-2.05 (m, 1H, H-5), 2.45-2.55 (m, 2H, H-2, H-6), 2.67-2.72 (m, 1H, H-4), 2.88-2.94 (m, 2H, H-2, H-6), 3.06 (t, $J = 16.1$ Hz, 2H, NCH_2), 4.05-4.15 (m, 2H, CH_2CH_3) 4.28-4.34 (m, 1H, H-3), 5.07 (s, 2H, OCH_2), 5.56 (brs, 1H, N-H), 7.28-7.39 (m, 5H, Ar-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 14.1$, 23.8, 43.6, 47.8, 52.9, 56.7 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 22.5$ Гц, $\text{C}(\text{CF}_2)_5$), 58.8, 60.9, 66.7, 107.6-120.8 (m, 4 C, $(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3$), 127.9, 128.0, 128.5, 136.6, 155.6, 172.4; $^{19}\text{F-NMR}$ (471 МГц, CDCl_3): $\delta = -80.9$ (t, $J = 9.4$ Гц), -115.8, -124.1, -126.2. MS: (ESI) $m/z = 539.73$ ($\text{M}+1$).



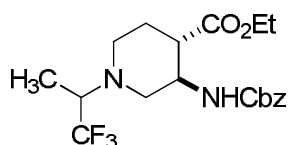
(3R*,4S*)-Этил 3-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-(2,2,3,3,4,4,5,5,5-нонафторпентил)-пиперидин-4-карбоксилат, (±)-20a

Желтое масло; выход: 15% (210 мг); $R_f = 0.41$ (*n*-гексан/ EtOAc 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.23$ (t, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_3), 1.70-2.04 (m, 2H, H-5), 2.41-3.17 (m, 6H, H-2, H-6, NCH_2), 4.07-4.21 (m, 3H, CH_2CH_3 , H-4), 5.10 (s, 2H, OCH_2), 5.21-5.34 (m, 1H, H-3), 7.28-7.47 (m, 6H, Ar-H, N-H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 МГц, CDCl_3): $\delta = -80.9$ (t, $J = 7.5$ Hz), -115.8, -124.1, -126.1.



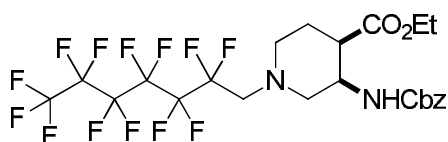
(3R*,4R*)-Этил 3-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат, (±)-17b

Желтое масло; выход: 14% (111 мг); $R_f = 0.24$ (*n*-гексан/EtOAc 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.08\text{-}1.19$ (m, 6H, CH_3), 1.53-1.62 (m, 1H, H-5), 1.82-1.98 (m, 1H, H-5), 2.53-2.95 (m, 4H, H-2, H-6), 3.35-3.51 (m, 1H, H-4), 3.88-4.03 (m, 2H, CH_2CH_3), 4.03-4.27 (m, 2H, H-3, NCH), 4.95-5.08 (m, 2H, OCH_2), 6.79 (brs, 1H, N-H), 7.29-7.41 (m, 5H, Ar-H), $^{13}\text{C-NMR}$ (100 МГц, CDCl_3): $\delta = 14.7, 14.8, 24.2, 44.2, 48.6, 49.7, 52.9, 59.5, 60.0$ (q, $^2J_{\text{C,F}} = 23.3$ Hz, CCF_3), 60.6, 66.0, 117.7, 128.4, 128.6, 129.1, 138.2, 151.9, 172.8; $^{19}\text{F-NMR}$ (376 МГц, CDCl_3): $\delta = -70.1$ (t, $J = 11.3$ Hz); MS: (ESI) $m/z = 403.41$ (M+1).



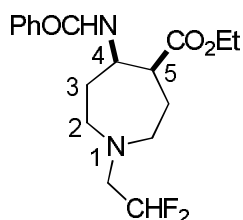
(3R*,4S*)-Этил 3-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат, (±)-20b

Бесцветное масло; выход: 26% (300 мг); $R_f = 0.48$ (*n*-гексан/EtOAc 1:4); $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.17\text{-}1.27$ (m, 6H, CH_3), 1.83-1.96 (m, 2H, H-5), 2.35-2.88 (m, 4H, H-2, H-6), 2.99-3.02 (m, 2H, H-4, NCH), 3.97-4.08 (m, 1H, H-3), 4.10-4.20 (m, 2H, CH_2CH_3), 5.09 (m, 2H, OCH_2), 5.16 (brs, 1H, N-H), 7.28-7.40 (m, 5H, Ar-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 10.5, 14.2, 26.2, 45.3, 46.3, 48.9, 52.2, 60.5$ (q, $^2J_{\text{C,F}} = 26.9$ Гц, CCF_3), 60.8, 66.8, 125.7 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 288.5$ Hz, CF_3), 128.2, 128.5, 136.4, 155.4, 172.7; $^{19}\text{F-NMR}$ (471 МГц, CDCl_3): $\delta = -71.4$.



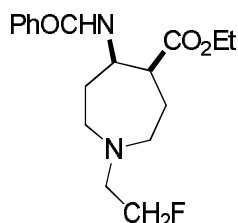
(3R*,4R*)-Этил 3-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-тридекафторгептил)пиперидин-4-карбоксилат, (±)-17c

Желтое масло; выход: 21% (125 мг); $R_f = 0.58$ (*n*-гексан/EtOAc 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (t, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_3), 1.74-1.83 (m, 1H, H-5), 1.93-2.04 (m, 1H, H-5), 2.45-2.56 (m, 2H, H-2, H-6), 2.67-2.74 (m, 1H, H-4), 2.88-2.97 (m, 2H, H-2, H-6), 3.07 (t, $J = 15.5$ Hz, 2H, N- CH_2), 4.06-4.14 (m, 2H, CH_2CH_3) 4.29-4.37 (m, 1H, H-3), 5.07 (s, 2H, OCH_2), 5.57 (brs, 1H, N-H), 7.27-7.39 (m, 5H, Ar-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 14.1$, 23.8, 43.6, 47.8, 52.9, 56.7 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 22.0$ Гц, $\text{C}(\text{CF}_2)_5$), 58.0, 60.9, 66.7, 108.1-119.5 (m, 6 C, $(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3$), 127.9, 128.1, 128.5, 136.5, 155.7, 172.4; $^{19}\text{F-NMR}$ (471 МГц, CDCl_3): $\delta = -80.8$ (t, $J = 9.4$ Гц), -115.4, -122.0, -122.8, -123.0, -126.1; MS: (ESI) $m/z = 639.27$ (M+1).



Этил (4S*, 5S*)-5-бензамидо-1-(2,2-дифторэтил)азепан-4-карбоксилат, (±)-24a

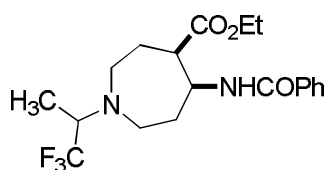
Бесцветное масло; выход: 15% (90 мг); $R_f = 0.48$ (*n*-гексан/EtOAc 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.24$ -1.28 (m, 5H, CH_3 , H-6), 1.82-1.94 (m, 2H, H-3), 2.08-2.29 (m, 2H, H-2), 2.73-2.83 (m, 3H, H-7, H-4), 2.84-2.94 (m, 3H, CH_2CHF_2 , H-5), 4.12-4.23 (m, 2H, CH_2), 4.65-4.76 (brs, 1H, NH), 5.60-6.25 (tt, 1H, CHF_2 , $^1J = 56.17$ Hz, $^2J = 54.76$ Гц) 7.39-7.84 (m, 5H, Ar-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 14.1$, 27.9, 29.7, 31.9, 47.1, 48.2 (t, $^2J_{\text{C,F}} = 25.3$ Гц, CCHF_2), 50.0, 52.3, 52.8, 60.4, 60.6, 60.7, 60.8, 115.4 (t, $^1J_{\text{C,F}} = 241.2$ Hz, CHF_2), 126.9, 127.2, 128.5, 128.6, 131.4, 134.5, 166.4, 173.4; $^{19}\text{F-NMR}$ (471 МГц, CDCl_3): $\delta = -123.9$ Гц; MS: (ESI) $m/z = 355.88$ (M+1).



Этил (4S*, 5S*)-5-бензамидо-1-(2-фторэтил)азепан-4-карбоксилат, (±)-24b

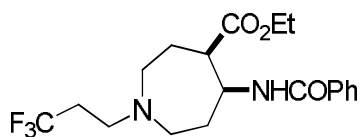
Бесцветное масло; выход: 12% (80 мг); $R_f = 0.5$ (*n*-гексан/EtOAc 2:1); $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.23$ -1.25 (m, 3H, CH_3), 1.26-1.28 (m, 2H, H-3), 1.84-1.93 (m, 2H, H-6), 2.13-2.27

(m, 2H, H-2), 2.65-2.75 (m, 2H, H-7), 2.79-2.93 (m, 3H, H-4, CH₂-CH₂F), 4.08-4.19 (m, 2H, CH₂CH₃), 4.41-4.57 (dt, 2H, CH₂F, ¹J = 48.49 Гц, ²J = 27.01 Hz), 4.78-4.86 (m, 1H, H-5), 7.38-7.50 (m, 3H, Ar-H), 7.63-7.70 (brs. 1H, NH), 7.74-7.82 (m, 5H, Ar-H); ¹³C-NMR (126 МГц, CDCl₃): δ = 14.1, 28.1, 29.7, 31.5, 47.9, 49.6, 51.7, 51.9, 58.5 (d, ²J_{C,F} = 19.3 Гц, CCH₂F), 60.7, 81.9 (d ¹J_{C,F} = 168.9 Гц, CH₂F), 126.9, 127.6, 128.4, 128.7, 131.3, 134.6, 166.3, 173.4; ¹⁹F-NMR (471 МГц, CDCl₃): δ = -216.3 Гц; MS: (ESI) m/z = 337.57 (M+1).



Этил (4R*, 5S*)-5-бензамидо-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)азепан-4-карбоксилат, (±)-24c

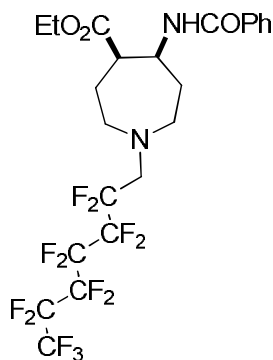
Бесцветное масло, выход: 27% (100мг); R_f = 0.51 (н-гексан/EtOAc, 6:1); ¹H-NMR (500 МГц, CDCl₃): δ = 1.17-1.22 (d, 3H, CH₃), 1.28 (t, J = 7.08 Гц, 3H, CH₃), 1.81-1.90 (m, 2H, H-6, H-3), 1.98-2.09 (m, 1H, H-6), 2.26-2.37 (m, 1H, H-3), 2.65-2.91 (m, 4H, H-2, H-7), 2.91-3.00 (m, 1H, H-4), 3.12-3.25 (m, 1H, H-5), 4.11-4.24 (m, 2H, CH₂), 4.46-4.58 (m, 1H, NCH), 7.38-7.45 (t, 3H, Ar-H); 7.46-7.51 (brs. 1H, NH), 7.70-7.81 (d, 2H, Ar-H); ¹³C-NMR (126 МГц, CDCl₃): δ = 10.0, 14.1, 27.9, 32.7, 45.9, 47.2, 48.5, 50.9, 60.5, 60.8 (q, ²J_{C,F} = 27.0 Hz, CCF₃), 126.9, 127.8 (¹J_{C,F} = 285 Гц, CF₃), 128.5, 131.3, 134.6, 166.2, 173.2; ¹⁹F-NMR (471 МГц, CDCl₃): δ = -72.7 Гц; MS: (ESI) m/z = 387.62 (M+1).



(4R*, 5S*)-Этил 5-бензамидо-1-(3,3,3-трифторпропил)азепан-4-карбоксилат, (±)-24d

Бесцветное масло, выход: 38% (240мг); R_f = 0.35 (н-гексан/EtOAc, 6:1); ¹H-NMR (500МГц, CDCl₃): δ = 1.26 (t, J = 7.0 Гц, 3H, CH₃), 1.82-1.93 (m, 2H, H-6, H-3), 2.03-2.16 (m, 1H, H-6), 2.17-2.30 (m, 3H, H-3, CH₂CF₃), 2.51-2.61 (m, 2H, H-2), 2.66-2.79 (m, 4H, H-7, NCH₂), 2.79-2.88 (m, 1H, H-4), 4.09-4.22 (m, 2H, OCH₂), 4.62-4.74 (m, 1H, H-5), 7.40-7.43 (brs. 1H, NH), 7.43-7.77 (m, 5H, Ar-H); ¹³C-NMR (126 МГц, CDCl₃): δ = 14.1, 27.7, 31.9, 32. (q, ²J_{C,F} = 26.8 Hz, CCF₃), 47.1, 50.1, 51.0, 51.3 (d, ³J_{C,F} = 2.7 Hz, CCCC₃F₃), 51.6, 60.6, 126.4 (q, ¹J_{C,F} = 277.0

Hz, CF₃), 126.9, 128.5, 131.4, 134.6, 166.4, 173.4; ¹⁹F-NMR (471 МГц, CDCl₃): δ = -64.9 Гц; MS: (ESI) m/z = 387.61 (M+1).



(4R*,5S*)-Этил 5-бензамидо-1-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-тридекафторпентил)азепан-4-карбоксилат, (±)-24e

Бесцветное масло; выход: 27% (200 мг); $R_f = 0.28$ (*n*-гексан/EtOAc 2:1); ¹H-NMR (500 МГц, CDCl₃): δ = 1.26 (t, $J = 7.16$ Гц, 3H, CH₃), 1.84-1.93 (m, 2H, H-3, H-6), 2.10-2.34 (m, 2H, H-3, H-6), 2.77-2.87 (m, 2H, H-2), 2.87-2.92 (m, 1H, H-4), 2.92-2.98 (m, 2H, H-7), 3.09-3.29 (m, 2H, CH₂CF₂), 4.12-4.20 (m, 2H, CH₂), 4.61-4.74 (m, 1H, H-5), 7.33-7.44 (m, 3H, Ar-H), 7.45-7.54 (brs. 1H, NH), 7.74-7.81 (m, 2H, Ar-H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 27.9, 32.0, 46.9, 50.1, 52.7, 53.4, 57.6 (t, ² $J_{C,F} = 20.5$ Гц, CCHF₂), 60.6, 111.0-121.2 (m, 6C, (CF₂)₅CF₃), 126.9, 128.4, 131.3, 134.5, 166.47, 173.1; ¹⁹F-NMR (471 МГц, DMSO-d₆): δ = -81.1 (t, $J = 9.94$ Гц), -117.3, -122.0, -122.8, -123.5, -126.1; MS: (ESI) m/z = 624 (M+1).

Благодарности

Мы благодарим за финансовую поддержку Hungarian Research Foundation (NKFIH Nos. K 115731, K 129049 и K 119282) и GINOP-2.3.2-15-2016-00034. Данное исследование выполнено при поддержке EU-funded Hungarian grant EFOP-3.6.1-16-2016-00008. Кроме того, выражаем благодарность Ministry of Human Capacities, Hungary grant 20391-3/2018/FEKUSTRAT.

References:

1. (a) Kiss, L.; Mándity, I. M.; Fülöp, F. *Amino Acids* **2017**, *49*, 1441; (b) Kiss, L.; Fülöp, F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1116. (c) Grygorenko, O. O. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5169. (d) Risseeuw, M.; Overhand, M.; Fleet, G. W. J.; Simone, M. I. *Amino Acids* **2013**, *45*, 613.
2. (a) Zhou, Y.; Wang, Y.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Acena, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 442; (b) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432. (c) Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry: From Biophysical Aspects to Clinical Applications, Imperial College Press, London 2012. Edited by Gouverneur, V. and Müller, K. (d) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
3. (a) Ouchakour, L.; Ábrahám, R. A.; Forró, E.; Haukka, M.; Fülöp, F.; Kiss, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, doi: 10.1002/ejoc.201801540; (b) Mikami, K.; Fustero, S.; Sanchez-Rosello, M.; Acena, J. L.; Soloshonok, V. A.; Sorochinsky, A. *Synthesis* **2011**, 304; (c) Vogensen, S. B.; Jørgensen, L.; Madsen, K. K.; Jurik, A.; Borkar, N.; Rosatelli, E.; Nielsen, B.; Ecker, G. F.; Schousboe, A.; Clausen, R. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2480; (d) Acena, J. L.; Sorochinsky, A. Soloshonok, V. A.; *Synthesis* **2012**, 1591, (e) Salwiczek, M.; Nyakatura, E. K.; Gerling, U. I. M.; Ye, S.; Kokschi, B. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2135; (f) Qiu, X. L.; Qing, F. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3261.
4. (a) Hu, X. G.; Hunter, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2696; (b) Chen, P.; Liu, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4295; (c) Jeanmart, S.; Edmunds, A. J. F.; Lamberth, C.; Pouliot, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 317; (d) Kalow, J. A.; Schmitt, D. E.; Doyle, A. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4177.
5. (a) Dolfen, J.; Kenis, S.; van Hecke, K.; De Kimpe, N.; D'hooghe, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10650; (b) van Hende, E.; Verniest, G.; Thuring, J. W.; Macdonald, G.; Deroose, F.; De Kimpe, N. *Synlett* **2009**, 1765; (c) Piron, K.; Verniest, G.; van Hende, E.; De Kimpe, N. *Arkivoc* **2012**, *v*, 6; (d) Orliac, A.; Routier, J.; Charvillon, F. B.; Sauer, W. H. B.; Bombrun, A.; Kulkarni, S. S.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3813; (e) Fustero, S.; Sanz-Cervera, J. F.; Aceña, J. L.; Sánchez-Roselló, M. S. *Synlett* **2009**, 525; (f) Verniest, G.; Piron, K.; Van Hende, E.; Thuring, J. W.; Macdonald, G.; Deroose, F.; De Kimpe, N. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2509; (g) Wu, L.; Chen, P.; Liu, G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 960; (h) Yan, N.; Fang, Z.; Liu, Q. Q.; Guo, X. H.; Hu, X. G. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3469; (i)

- Artamonov, O. S.; Slobodyanyuk, E. Y.; Volochnyuk, D. M.; Komarov, I. V.; Tolmachev, A. A.; Mykhailiuk, P. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3592.
6. (a) Beng, T. K.; Wilkerson-Hill, S. M.; Sarpong, R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 916; (b) Patel, A. R.; Liu, F. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *69*, 744.
7. (a) ÁbrahÁmi, R. A.; Fustero, S.; Fülöp, F.; Kiss, L. *Synlett* **2018**, *29*, 2066; (b) Schmitt, S.; Colloc'h, N.; Perrio, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 742; (c) Toyama, H.; Sato, S.; Shirakawa, H.; Komai, M.; Hashimoto, Y.; Fujii, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1817; (d) Riss, P. J.; Hummerich, R.; Schloss, P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2688.
8. (a) Cho, J.; Nishizono, N.; Iwahashi, N.; Saigo, K.; Ishida, Y. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9252; (b) Gu, X. H.; Zong, R.; Kula, N. S.; Baldessarini, R. J.; Neumeyera, J. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 3049; (c) Yang, X.; Chen, Z.; Cai, Y.; Huang, Y. Y.; Shibata, N. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4530; (d) Carboni, A.; Dagousset, G.; Magnier, E.; Masson, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1240.
9. (a) ÁbrahÁmi, R. A.; Kiss, L.; Barrio, P.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 7526; (b) ÁbrahÁmi, R. A., Kiss, L.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Synthesis* **2017**, *49*, 1206; (c) Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 596; (d) Kazi, B.; Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 82; (e) Kiss, L.; Kazi, B.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 339.
10. (a) Cherepanova, M.; Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 403; (b) Benedek, G.; Palkó, M.; Wéber, E.; Martinek, T. A.; Forró, E.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3724; (c) Remete, A. M.; Nonn, M.; Fustero, S.; Haukka, M.; Fülöp, F.; Kiss, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2364; (d) Nonn, M.; Kiss, L.; Forró, E.; Mucsi, Z.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4079.
11. (a) Cherepanova, M.; Kiss, L.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2515; (b) Kiss, L.; Forró, E.; Martinek, T. A.; BernÁth, G.; De Kimpe, N.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5036.

Supporting Information

Stereocontrolled synthesis of *N*-heterocyclic fluorine-containing β -amino acid derivatives

Lamiaa Ouchakour,^{1,3} Melinda Nonn,^{1,2,3} Loránd Kiss^{1,3*}

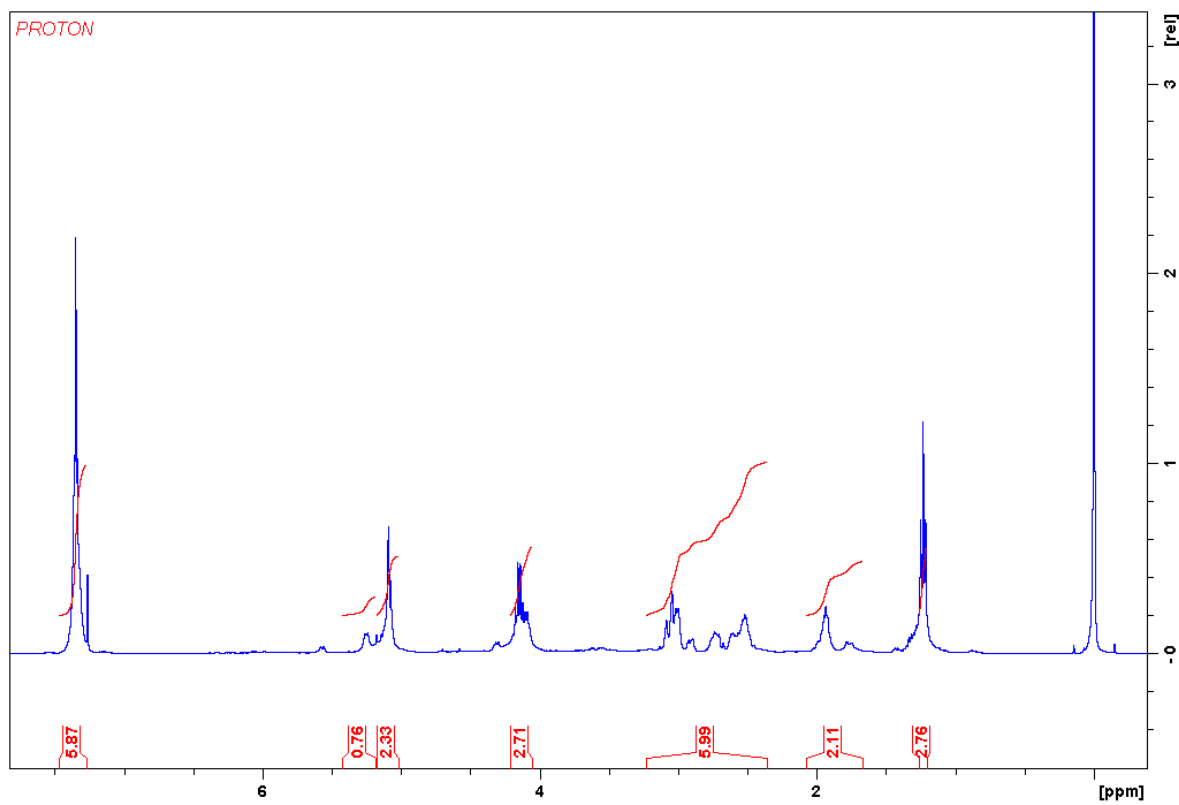
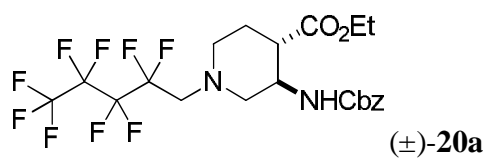
¹*Institute of Pharmaceutical Chemistry, University of Szeged, H-6720 Szeged, Eötvös u. 6, Hungary*

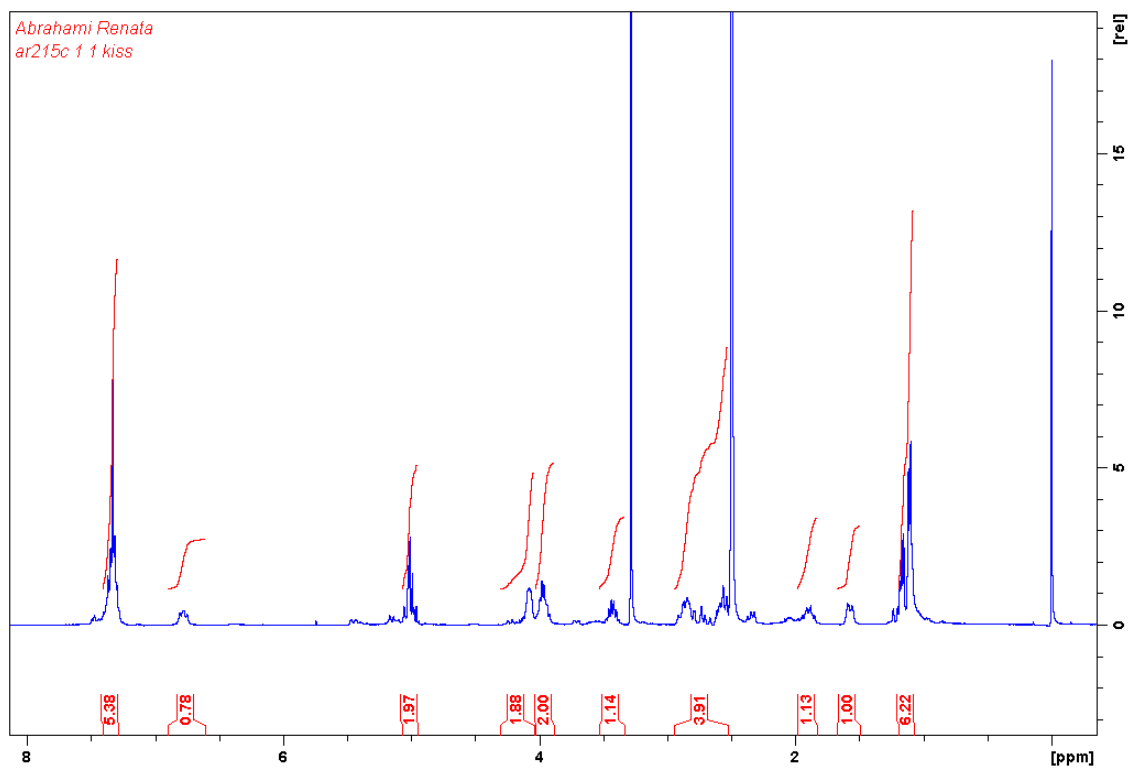
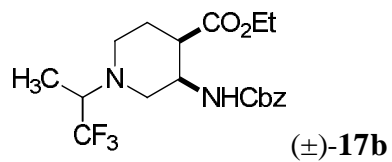
²*MTA-SZTE Stereochemistry Research Group, Hungarian Academy of Sciences, H-6720 Szeged, Eötvös u. 6, Hungary*

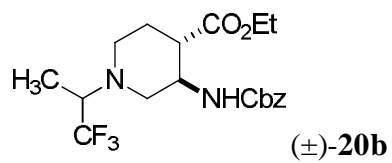
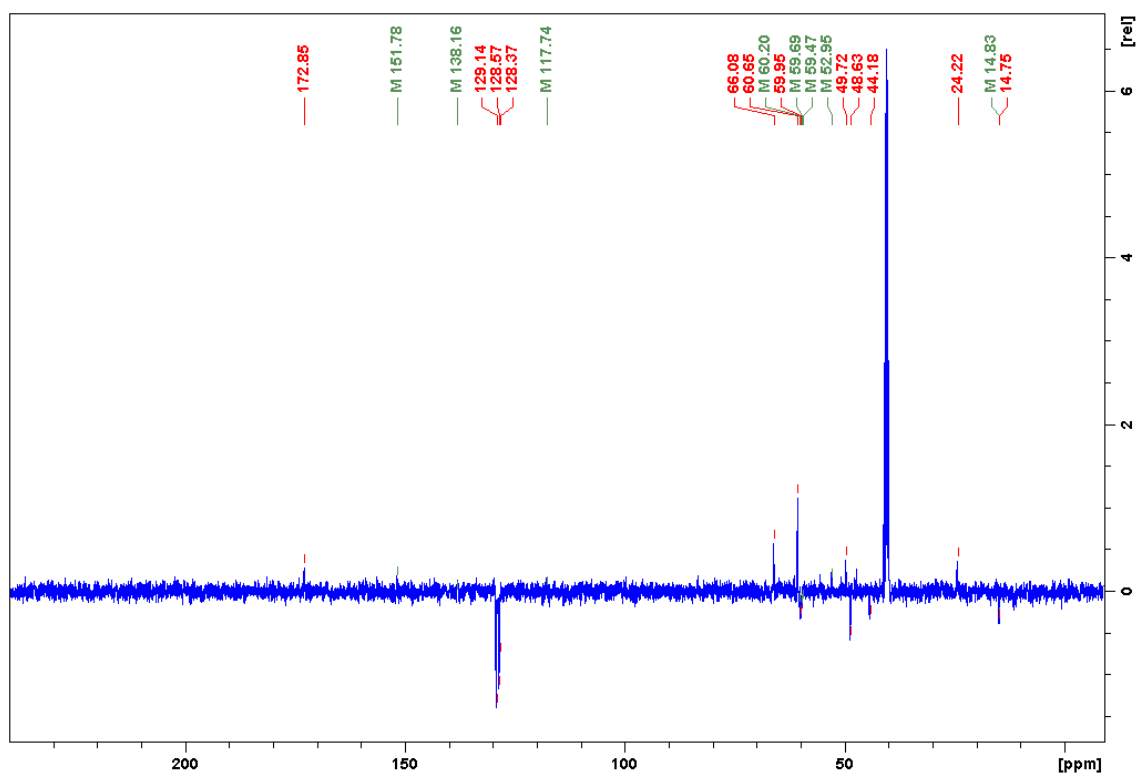
³*University of Szeged, Interdisciplinary Excellence Centre, Institute of Pharmaceutical Chemistry*

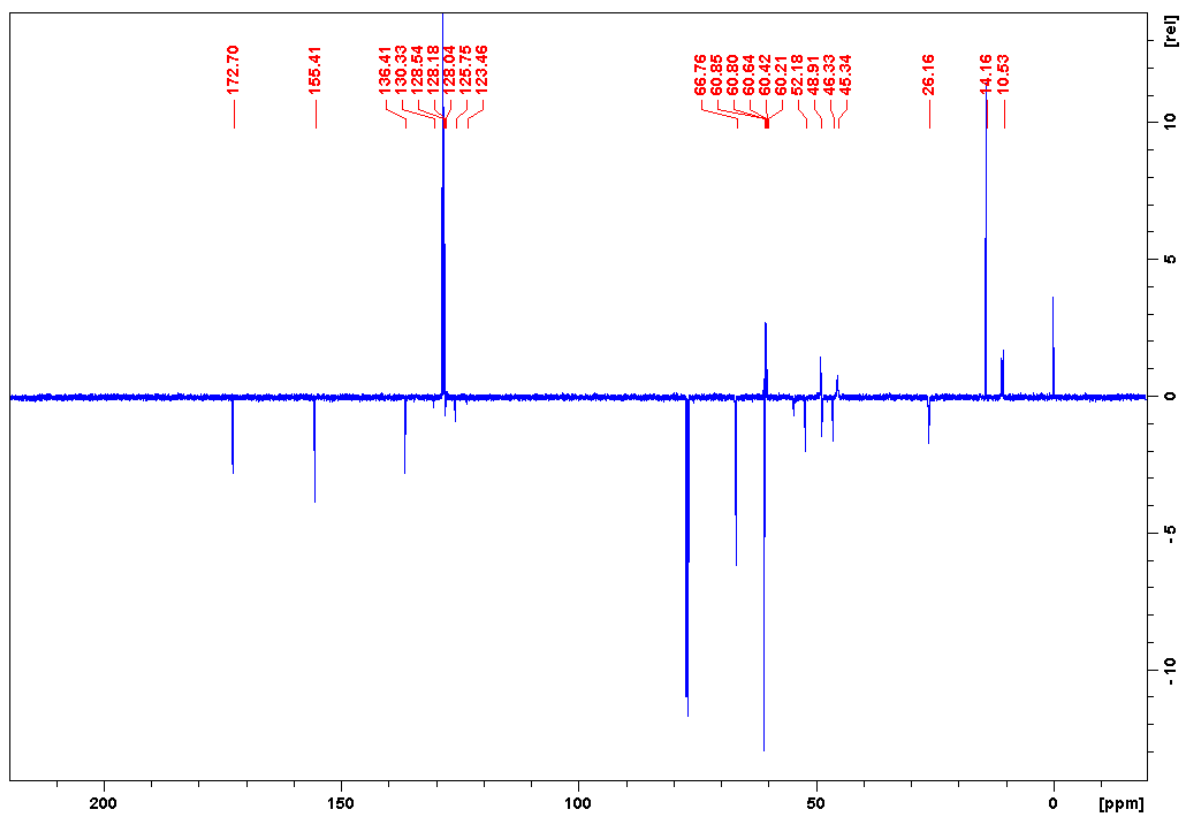
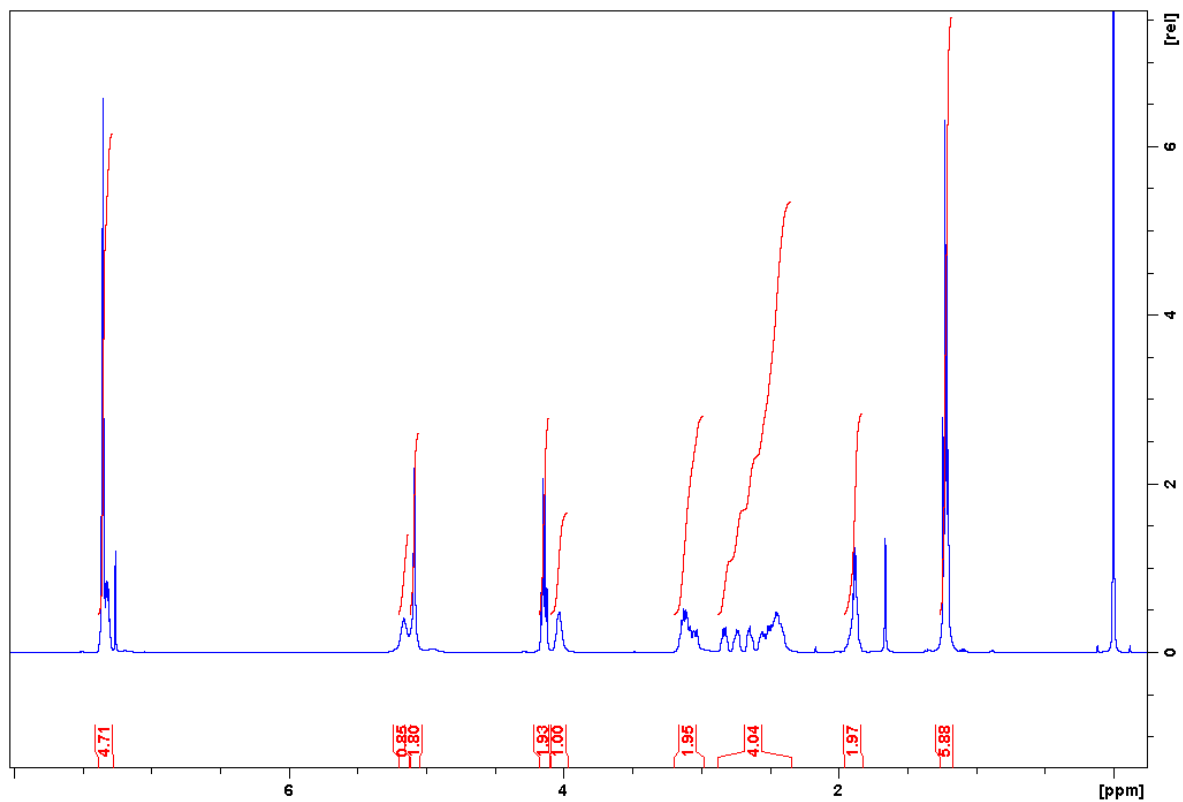
E-mail: kiss.lorand@pharm.u-szeged.hu; kiss.lorand00@gmail.com

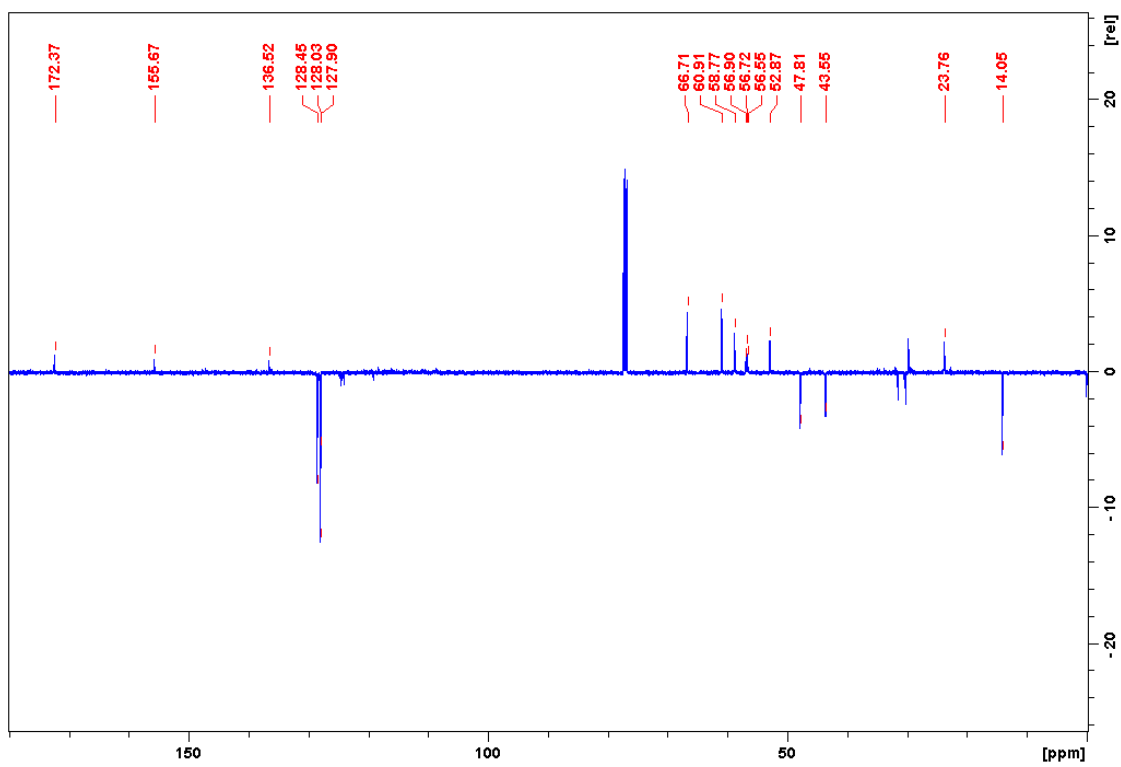
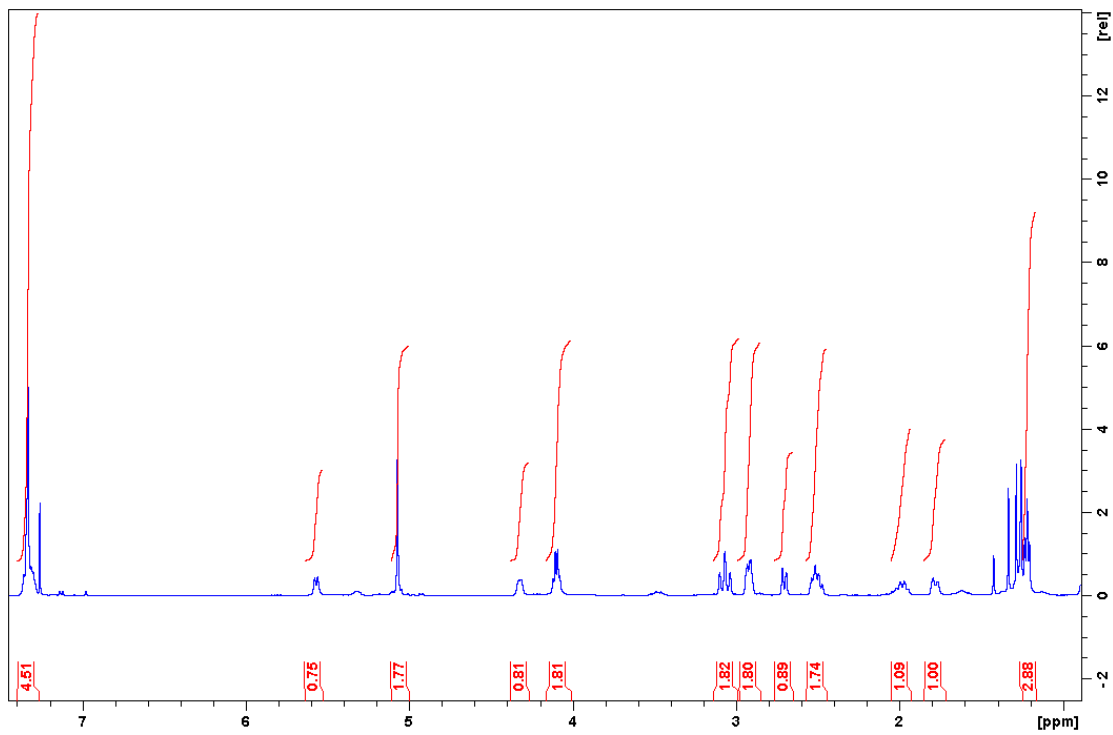
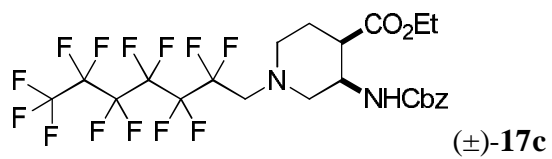
<http://www2.pharm.u-szeged.hu/gyki>

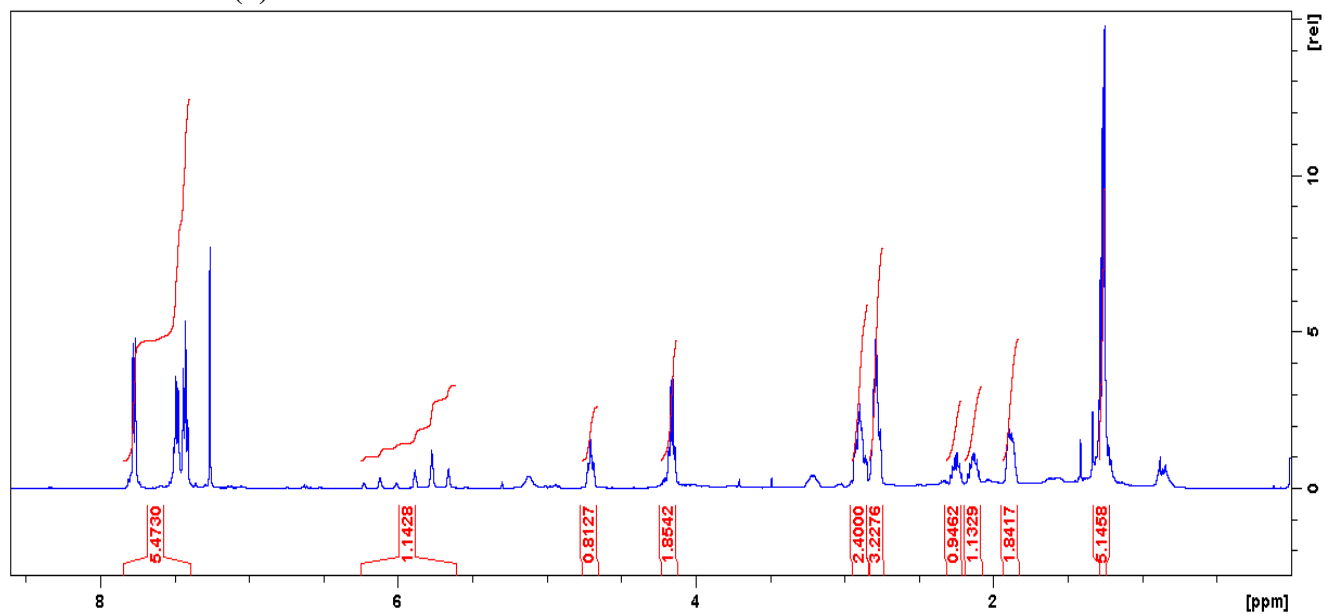
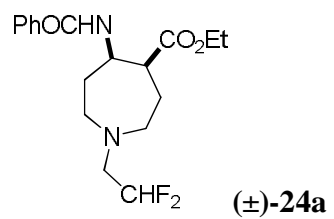


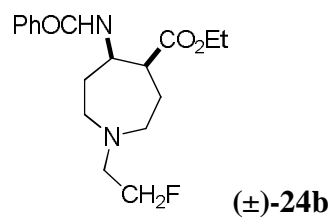
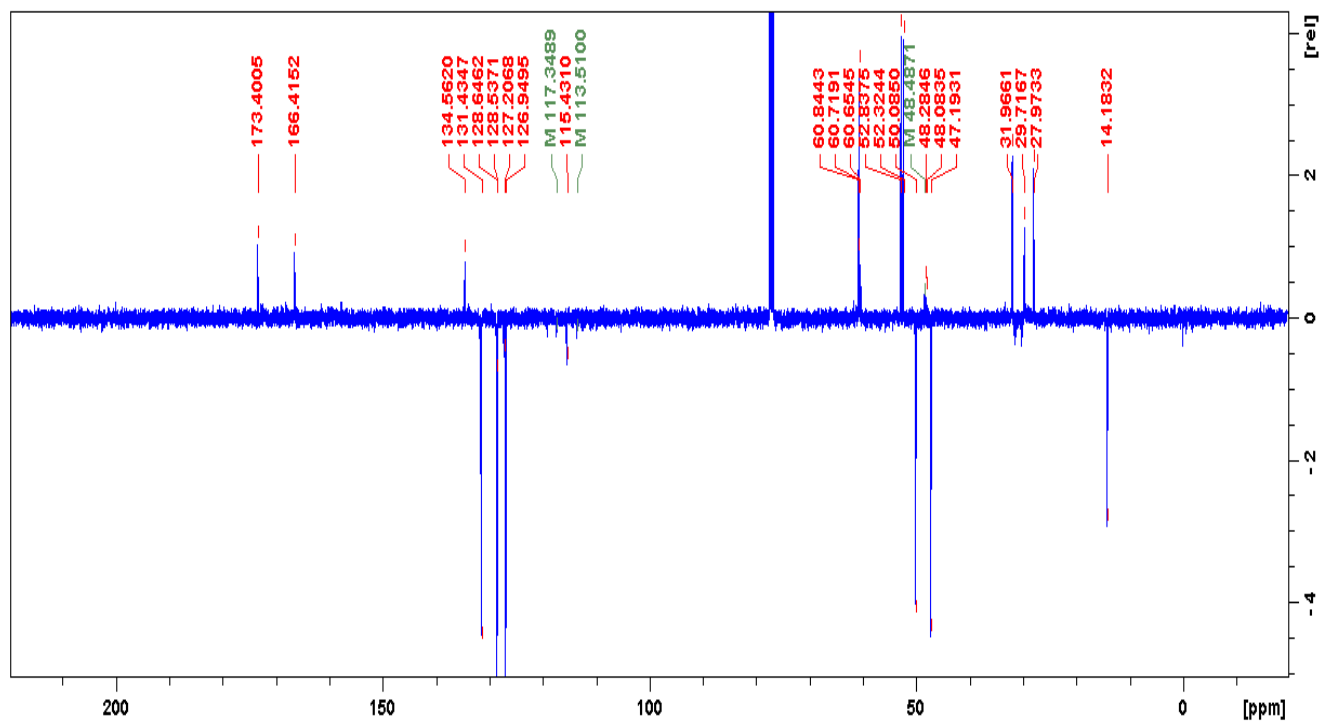


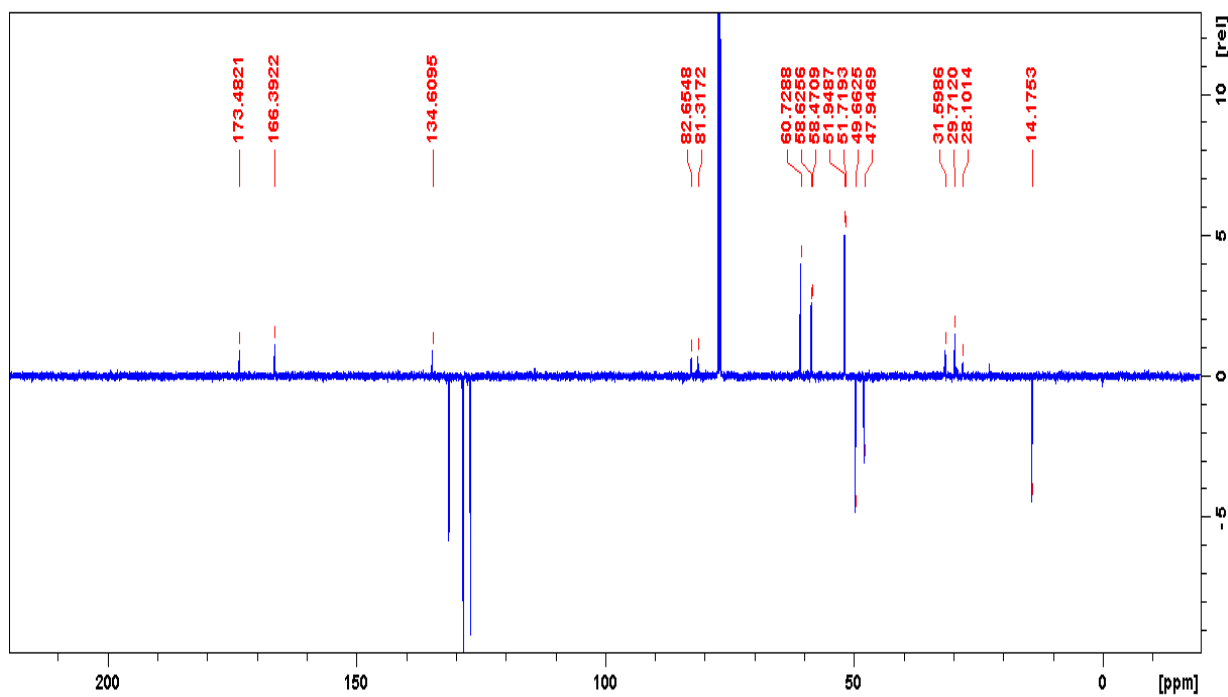
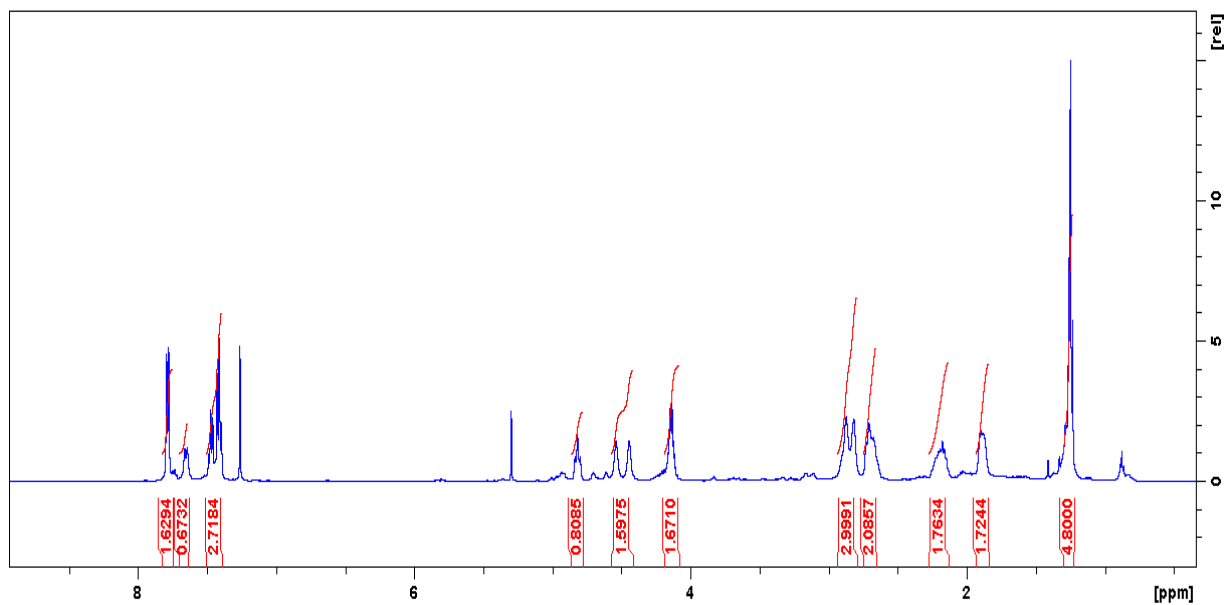


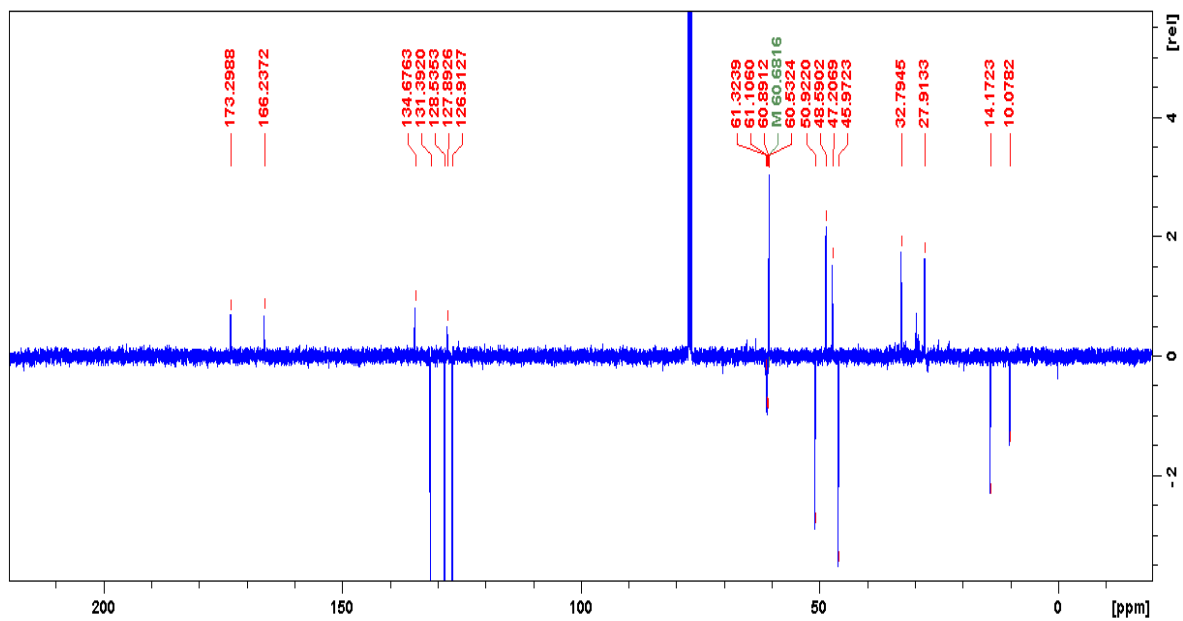
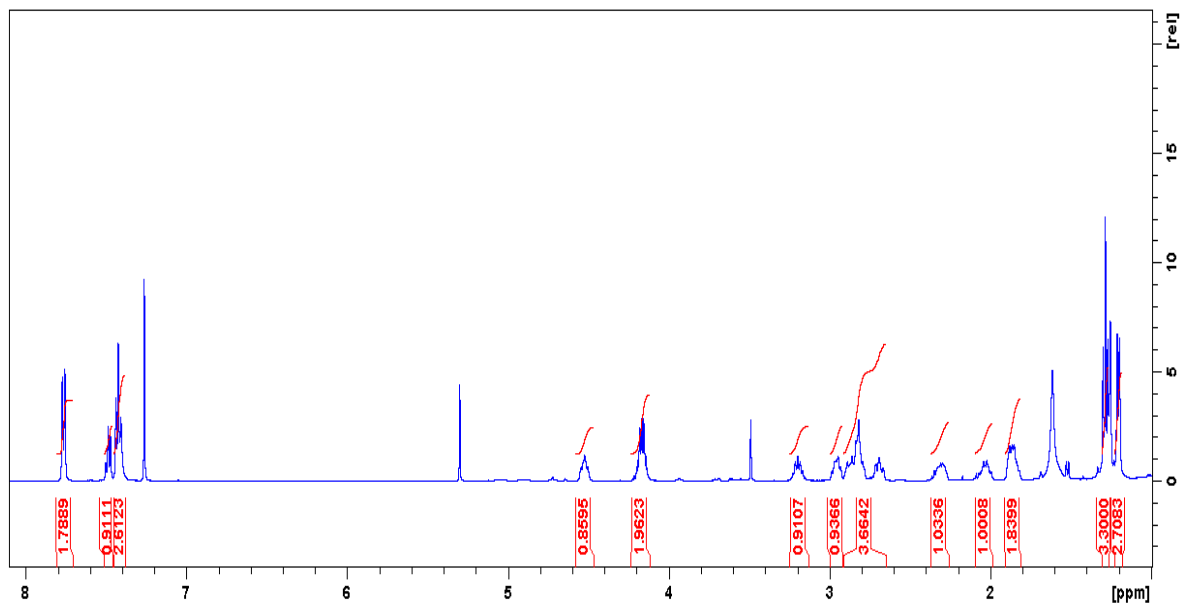
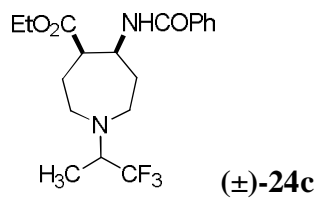


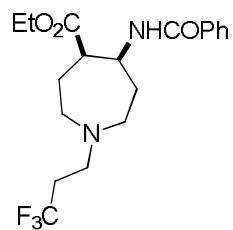




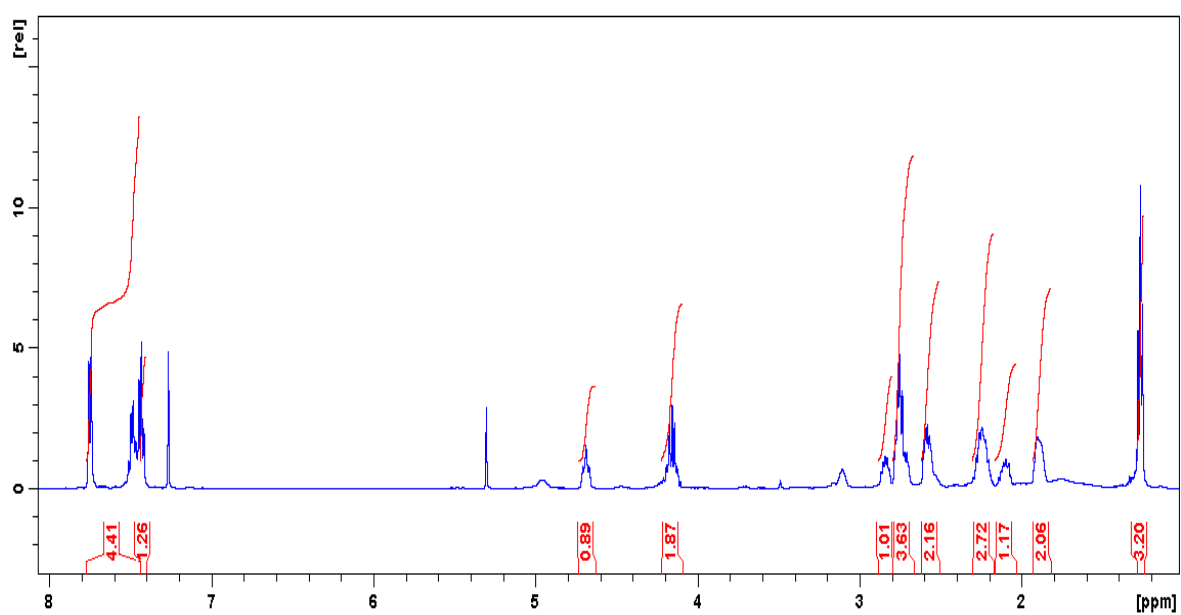


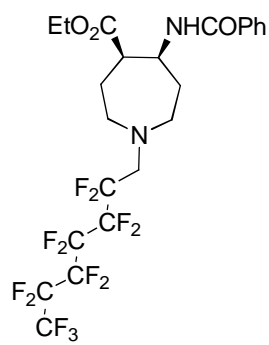
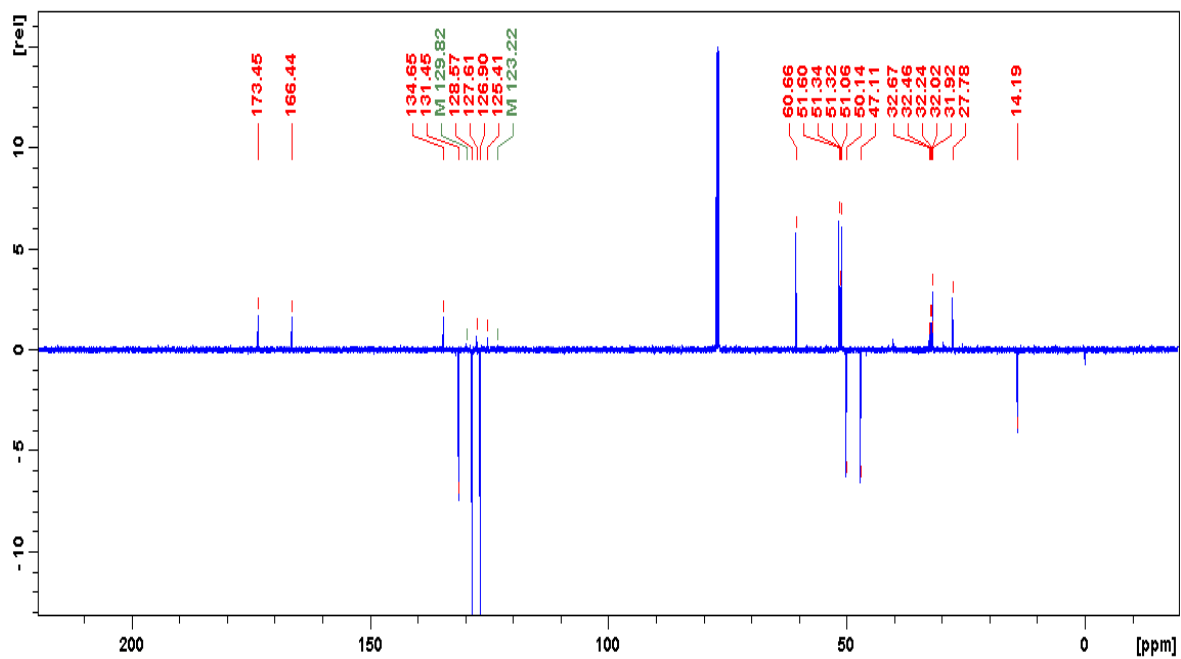






(±)-24d





(±)-24e

