

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ**

Кафедра органічної та фармацевтичної хімії

На правах рукопису

КЛИМУК МАКСИМ ПЕТРОВИЧ

**ФЛУОРЕНІЛМЕТИЛОКСИКАРБОНІЛ ЯК КЛЮЧОВА ПЕПТИДНА
ЗАХИСНА ГРУПА: СИНТЕЗ, ОПТИМІЗАЦІЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ В
АМІНОВІСНИХ СПОЛУКАХ**

Спеціальність: 102 «Хімія»

Освітньо-професійна програма Хімія

Робота для здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник:

СЛИВКА НАТАЛІЯ ЮРІЇВНА,

доктор хімічних наук, професор

**ДЯЧЕНКО ОЛЕКСАНДР
ДАНИЛОВИЧ,**

кандидат хімічних наук, молодший
науковий співробітник

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № _____

Засідання кафедри органічної

та фармацевтичної хімії

від _____ 2025 р.

Завідувач кафедри _____ проф. Сливка Н.Ю.

ЛУЦЬК-2025

АНОТАЦІЯ

Климук М.П. Флуоренілметилоксикарбоніл як провідний пептидний захист: синтез, оптимізація та застосування в аміновмісних сполуках. Спеціальність: 102 Хімія. Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, 2025.

Дослідження присвячено розробці ефективних методів синтезу нових аміновмісних сполук, що містять флуоренілметилоксикарбонільну захисну групу.

Як вихідні сполуки для проведення синтезів використовували різні за природою аміновмісні синтони. Введення Fmoc-захисту проводили в амфіфільному середовищі (діоксан/вода або ацетонітрил/вода) за допомогою Fmoc-Cl або Fmoc-Osu. Структури новостворених речовин були досліджені і підтверджені за допомогою спектроскопії ядерного магнітного резонансу ЯМР ^1H , ^{13}C та хромато-мас спектроскопії.

Дана робота спрямована на поглиблення знань у галузі органічного синтезу та формування кращого розуміння властивостей Fmoc- захищених аміносполук, що відрізняються за природою аміногруп.

Ключові слова: флуоренілметилоксикарбоніл, аміновмісні сполуки, пептидний синтез.

SUMMARY

Klymuk M.P Fluorenylmethyloxycarbonyl as a leading peptide protection: synthesis, optimization and application in amine-containing compounds. Specialty: 102 Chemistry. Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, 2025.

The study is devoted to the development of effective methods for the synthesis of new amino-containing compounds containing a fluorenylmethyloxycarbonyl protective group.

As starting compounds for the synthesis, amine-containing synthons of different nature were used. The introduction of Fmoc-protection was carried out in an amphiphilic medium (dioxane/water or acetonitrile/water) with the help of Fmoc-Cl or Fmoc-Osu. The structures of the newly formed substances were investigated and confirmed using nuclear magnetic resonance spectroscopy NMR ^1H , ^{13}C and chromatography-mass spectroscopy.

This work focuses on deepening knowledge in the field of organic synthesis and a better understanding of Fmoc-protected amino compounds, which are different in the nature of the amino group.

Key words: fluorenylmethyloxycarbonyl, amino-containing compounds, peptide synthesis.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1. ФЛУОРЕНІЛМЕТИЛОКСИКАРБОНІЛ (Fmoc) ЯК ЗАХИСНА ГРУПА В ОРГАНІЧНОМУ СИНТЕЗІ (літературний огляд)	10
1.1 Будова, хімічні властивості та реакційна здатність Fmoc-групи.....	10
1.2 Особливості Fmoc-групи, переваги та недоліки у порівнянні з іншими захисними групами	14
1.3 Користь Fmoc-групи, її практичне застосування, та біологічна активність.....	18
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ НОВИХ ФЛУОРЕНІЛМЕТИЛОКСИКАРБОНІД ЗАХИЩЕНИХ ПОХІДНИХ (обговорення результатів)	21
2.1 Реакція нуклеофільного ацелювання гідрохлорид 2-метилтіазолідин-4-карбонової кислоти з використанням Fmoc-Osu.	21
2.2 Реакція нуклеофільного ацелювання (R)-4-(((1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл)аміно)метил)-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти з використанням Fmoc-Osu.....	25
2.3 Реакція нуклеофільного ацелювання (R)-2-аміно-3-(диметиламіно)пропанової кислоти з використанням Fmoc-Cl.	28
2.4 Реакція нуклеофільного ацелювання 3-амінохроман-3-карбонова кислота з використанням Fmoc-Osu та силілюючого агента TMS-Cl.	32
2.5 Реакція нуклеофільного ацелювання (S)-3-аміно-3-(2-гідроксипіридин-4-іл)пропанової кислоти з використанням Fmoc-Osu. .	37
2.6 Реакція нуклеофільного ацелювання 2-(піперидин-2-іл)оцтова кислота з використанням Fmoc-Osu.	40
2.7 Реакція нуклеофільного ацелювання азетидин-3-ол з використанням Fmoc-Osu.	45
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	50
3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1	50
3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2	51
3.3. Експериментальна частина до підрозділу 2.3	51
3.4. Експериментальна частина до підрозділу 2.4	52
3.5. Експериментальна частина до підрозділу 2.5	53
3.6. Експериментальна частина до підрозділу 2.6	54
3.7. Експериментальна частина до підрозділу 2.7	54
Висновок	56

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	57
<i>Додаток А</i>	60

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

SPPS-твердофазний пептидний синтез

R-замісник

Fmoc-Cl-9-фторенилметил хлор форміат

Fmoc-OBt- 9-Флуоренілметоксикарбоніл-1-гідроксибензотриазол

Fmoc-Osu-9-Флуоренілметоксикарбонілокси сукцинімід

Fmoc-N₃- 9-Флуоренілметоксикарбоніл-азид

DIPEA(**ДІПЕА**)-диізопропілетиламід

Boc- трет-бутилоксикарбонільна група

Boc₂O-ди-трет-бутилдикарбонат

Cbz-бензилоксикарбонільна група

Cbz-Cl- Бензилхлорформіат

Cbz₂O- дібензилкарбонат

Cbz-Osu- карбобензоксисусинімід

Pd-паладій

DCC-дициклогексилкарбодіїмід

TFA-трифтороцтова кислота

TMS-Cl-триметилсесилхлорид

DMSO-диметилсульфоксид

DMSO-d₆-дейтерований ДМСО

CDCl₃-дейтерований хлороформ

m/z-відношення маси до заряду частинки

δ-хімічний зсув

Тпл.-температура плавлення

м.ч-мільйонна частка

КССВ або J-константа спін-спінової взаємодії

ТШХ-тонкошарова хроматографія

Спектр ЯМР ^1H -спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^1H

Спектр ЯМР ^{13}C -спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^{13}C

ВСТУП

Пептидний синтез є одним із пріоритетних напрямків сучасної органічної та біоорганічної хімії, оскільки пептиди являються фундаментальними структурними частинами білків, регуляторів біологічних процесів та лікарських засобів. Найбільш поширеним є твердофазний пептидний синтез (SPPS), який являє собою поетапне приєднання захищених амінокислот до нерозчинного носія. Такий підхід значно спрощує очищення, тому що після кожного кроку можна просто промити носія, замість того, щоб виділяти продукт з розчину. Це забезпечує високу ефективність синтезу та значно мінімізує втрати. Такий спосіб допомагає отримувати пептиди з точно заданою послідовністю, у тому числі таких, яких не існує в природі [1].

Завдяки цьому хіміки створюють синтетичні пептиди – як дослідницький інструмент, так і потенційні лікарські засоби, біоматеріали, біомаркери. У фармацевтиці все частіше зустрічаються пептидні матеріали, що і підвищує потреби в масштабованих і чистих методах синтезу [2].

Актуальність теми полягає в тому, що фруоренілметилоксикарбонільна (Fmoc) група є ключовим інструментом для синтезу пептидів, яка за останні десятиліття стала провідною у твердофазному пептидному синтезі та довела свою універсальність [3].

Перевагою Fmoc-групи є її стабільність до дії кислот, можливість швидкого та м'якого зняття основами, а також високої ортогональності до інших захисних груп, таких як Boc та Cbz. Це дозволяє контролювати проведення синтезу без ризику небажаного руйнування чутливих фрагментів молекули [4].

Метою роботи є розроблення ефективних методів синтезу Fmoc-захищених аміносполук, які є різними за природою аміногрупи.

Для виконання поставленої мети використовувались наступні **завдання**:

- 1) пошук та аналіз усіх доступних джерел, що стосуються методів синтезу Fmoc-захищених аміновмісних сполук;
- 2) підбір методик їх синтезу для подальшого проведення експериментальної частини;

3) визначення структури сполук на основі результатів спектроскопії ядерного магнітного резонансу ЯМР ^1H , ^{13}C та хромато-мас спектроскопії.

Об'єктом дослідження є вперше отримані флуоренілметилоксикарбоніл - захищені похідні аміновмісних сполук.

Предметом дослідження є розроблення та вдосконалення методів синтезу флуоренілметилоксикарбоніл - захищених похідних аміновмісних сполук.

Апробація результатів та публікації: результати роботи були представлені на V Всеукраїнській інтернет-конференції молодих вчених «Перспективи хімії в сучасному світі» (м. Житомир, 2025 р.).

Структура роботи: наукова робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, використаної літератури, додатку, та містить 61 сторінки.

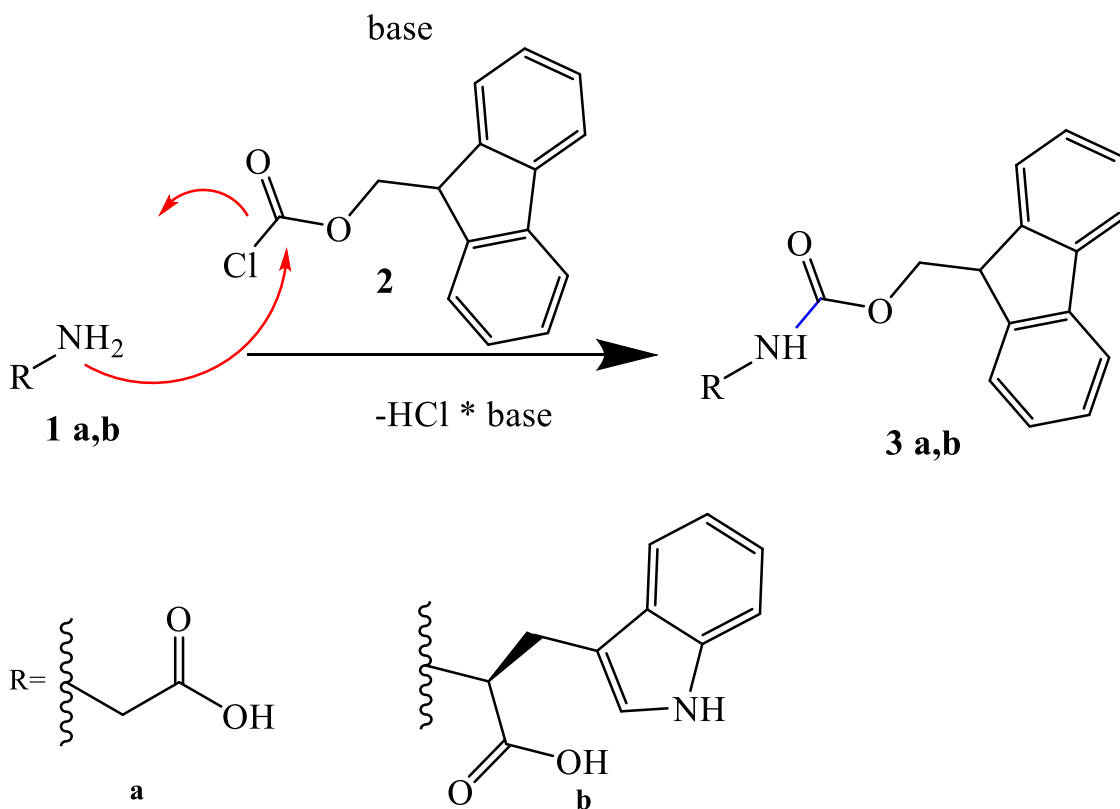
РОЗДІЛ 1. ФЛУОРЕНІЛМЕТИЛОКСИКАРБОНІЛ (ФМОС) ЯК ЗАХИСНА ГРУПА В ОРГАНІЧНОМУ СИНТЕЗІ (літературний огляд)

Згідно аналізу літературних джерел, для твердофазного пептидного синтезу на основі аміновмісних сполук, в основному використовують: 9-фторенілметил хлор формиат (Fmoc-Cl) **2**, а також 9-Флуоренілметоксикарбонілокси сукцинімід (Fmoc-Osu) **4**.

1.1 Будова, хімічні властивості та реакційна здатність Fmoc-групи

Fmoc-захисну групу широко застосовують для захисту амінів в органічному синтезі, її введення здійснюють за допомогою 9-флуоренілметилхлорформиату (Fmoc-Cl) **2**. Механізм реакції полягає в нуклеофільній атаці аміну **1a,b** на високореакційноздатний карбонільний центр Fmoc-Cl з утворенням карбаматного зв'язку. У процесі реакції відщеплюється хлорид-іон як відхідна група, що супроводжується виділенням HCl, яка нейтралізується присутньою в середовищі основою [5, 8].

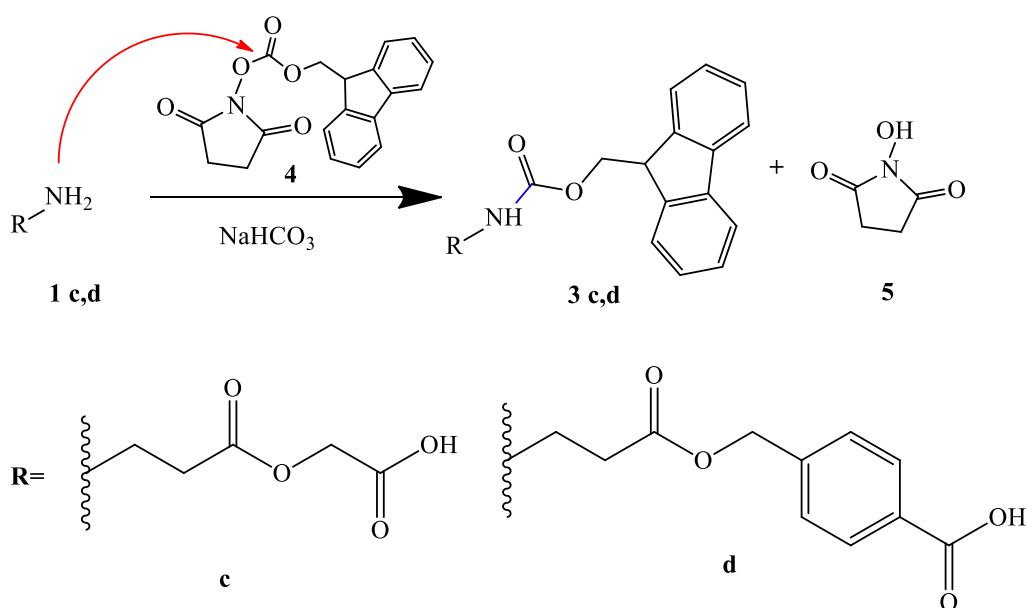
Схема1.1.1.



З Fmoc-Cl **2** легко працювати (тверда речовина), проте враховуючи що це хлорангідрид то він є чутливим до тепла та вологи. Враховуючи ці фактори (як і для всіх інших захисних груп) існують інші реагенти, еквівалентні «Fmoc+».

Fmoc-Osu **4** на сьогоднішній день використовують найчастіше завдяки підвищеній стабільності цього сукцинімід карбонату. В свою чергу він також має менший рівень непродуктивного утворення олігопептидів, яке може відбуватись під час утворення амінокислотних похідних Fmoc.

Схема 1.1.2.

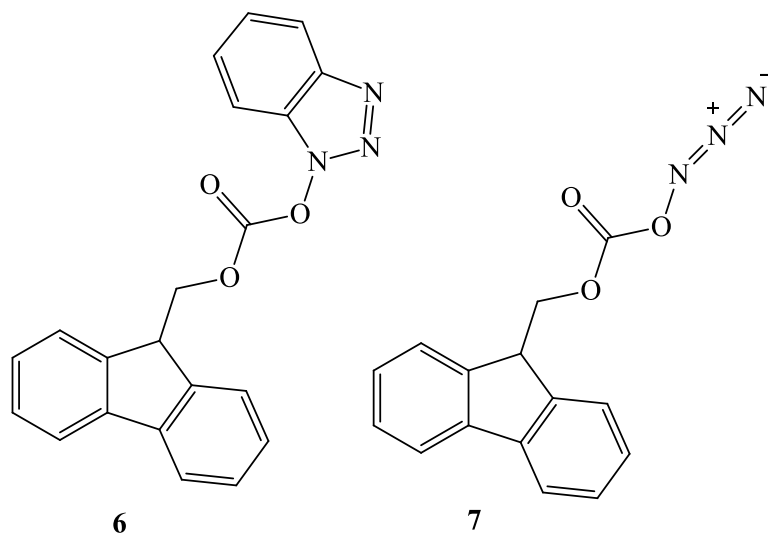


Також як і з методом через Fmoc-Cl **2** відбувається нуклеофільна атака на карбонільний атом карбону у сполуці **4**, в результаті чого утворюється Fmoc-захиснений амін **3 c,d** та відхідна N-гідроксисукцинімідна група **5**. Гідрокарбонат натрія (NaHCO_3) використовується для підтримування лужного середовища ($\text{pH}=8-9$), що в свою чергу знижує ризик гідролізу Fmoc-OSu **4** [6 - 8].

Існують також альтернативні реагенти для введення Fmoc-захисної групи, зокрема Fmoc-OBt **6** та Fmoc-N₃ **7**. Однак з практичної та безпекової точки зору

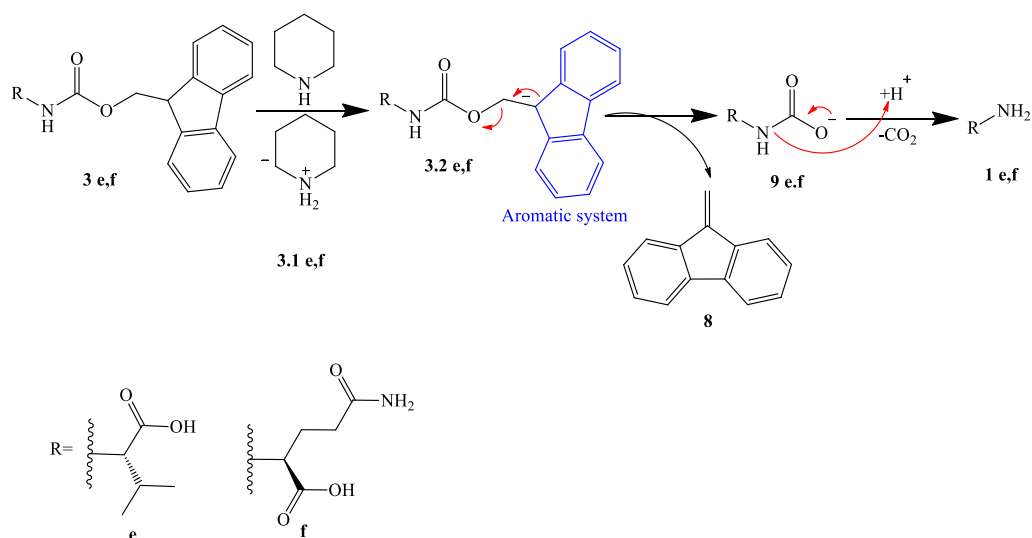
доцільніше застосовувати стабільні тверді реагенти, ніж вибухонебезпечні сполуки, навіть попри їх вищу реакційну здатність [1, 4].

Схема 1.1.3.



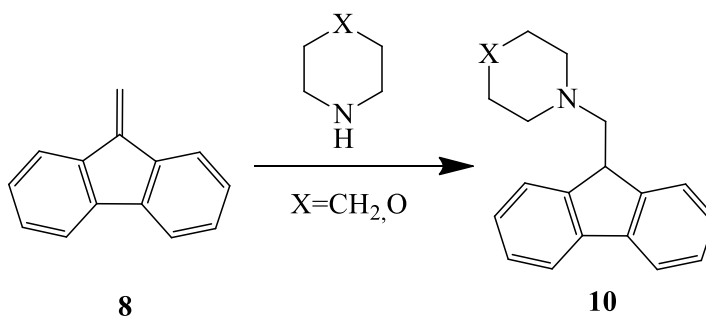
Етос зазвичай знімають за допомогою вторинних амінів у DMF. Механізм реакції має певні паралелі з Вос.

Схема 1.1.4.



Видалення Fmoc-групи в твердофазному пептидному синтезі (SPPS), відбувається за двостадійним механізмом: видалення кислотного протону в положенні 9 флуоренової кільцевої системи **3.2 e,f**, що призводить до утворення високореакційного проміжного продукту дибензофульвену **8**, який у подальшому реагує з вторинними амінами з утворенням стабільних адуктів **10**. В свою чергу карбамат **9 e,f** декарбоксилюється, вивільняючи CO₂, та утворює вільний амід. Тому вторинні аміни, такі як піперидин або морфолін, є особливо зручними. [7-10].

Схема 1.1.5.



Ці основи виконують дві ролі: розщеплюють Fmoc, а також утворюють стабільний аддукт **10** з дибензофульвеном **8**, що є дуже важливим для проходження повного зняття Fmoc, і забезпечує чистоту продукту, так як аддукт **10** повністю змивається розчинниками, тому пептид на твердій фазі залишається чистим. Також використовуються і інші основи такі як третинні аміни (у присутності нуклеофільного розчинника), діетиламін (у випадках, коли Fmoc-амінокислоти є чутливими до піперидину), гетероциклічні сильні основи (використовують у дуже маленьких кількостях 0,1-2%) або комбіновані методи (можуть покращувати кінетику), але вони не є такими ефективними та менш доступні [7, 10].

Fmoc є дуже стабільним до електрофілів і кислот, витримує такі реакційно здатні реагенти, як HBr, TFA, тіоніл хлорид. Таким чином він є ортогональним до

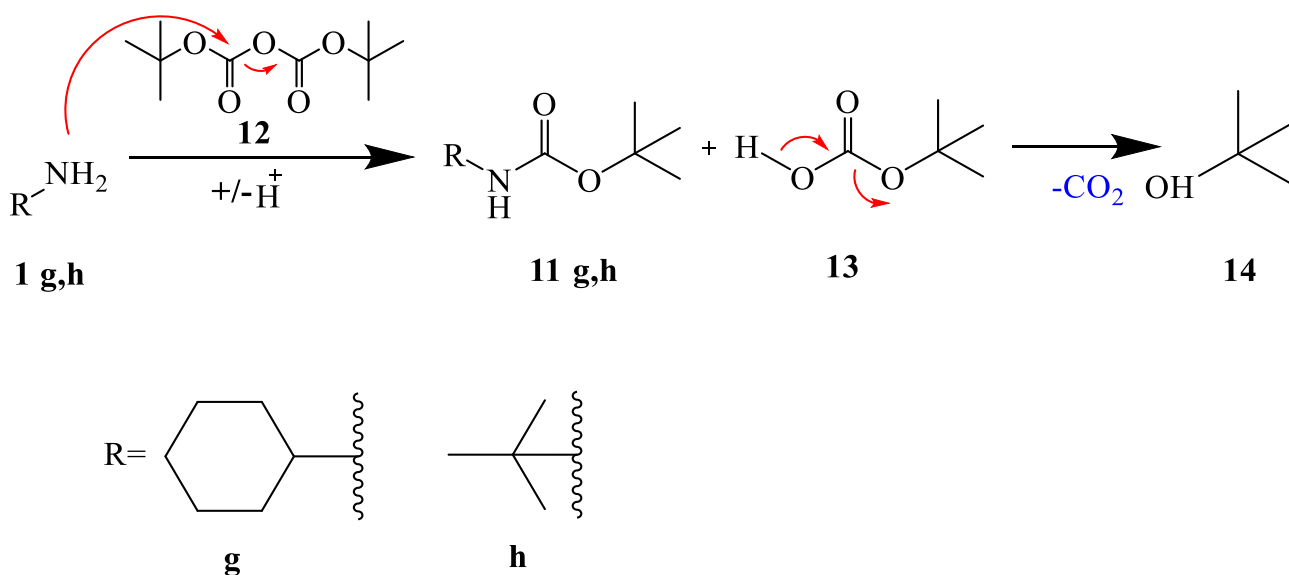
Вос. Однак до Cbz він лише квазіортогональний, тобто він також піддається гідрогенолізу. Так він подекуди менш реакційно здатний, а ніж бензольні групи, тому і в таких випадках можна досягти селективності.

1.2 Особливості Fmoc-групи, переваги та недоліки у порівнянні з іншими захисними групами

Для того, щоб зрозуміти важливість та особливості Fmoc-групи і її різницю порівняно з іншими захистами, потрібно звернути увагу на утворення пептидних ланцюгів, і депротектування кожної з груп. Для порівняння коротко розглянемо такі групи як трет-бутилоксикарбонільна (Вос) група, а також бензилоксикарбонільна (Cbz) група, тому що вони як і Fmoc є карбаматами.

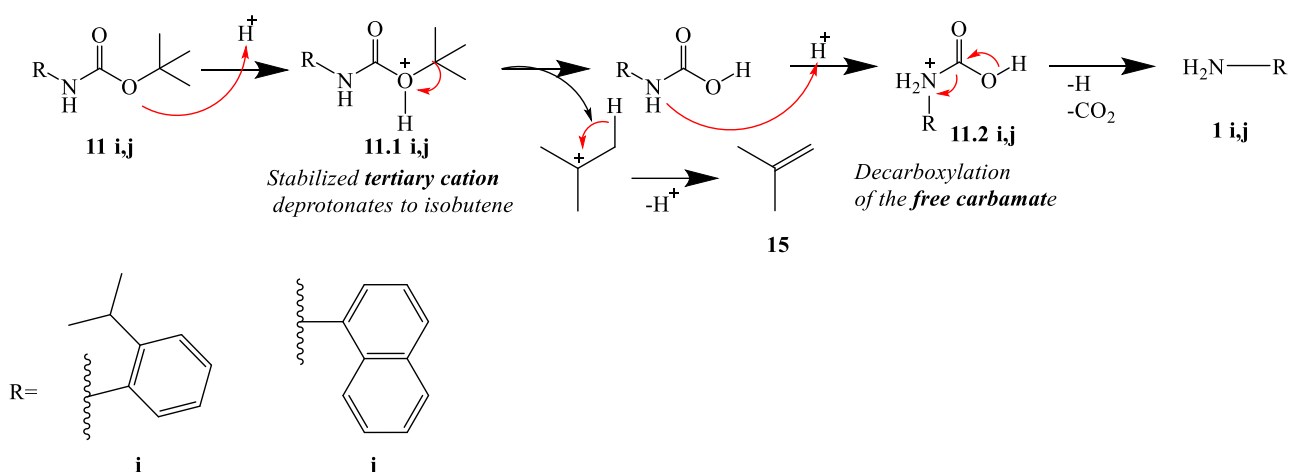
Велику роль у синтезі пептидів відіграє трет-бутилоксикарбонільна (Вос) група є однією з найбільш широко використовуваних амінозахисних груп у багатоступеневих реакціях синтетичної органічної хімії.

Схема 1.2.1.



Основним методом отримання Вос захищених аміносполук **11 g,h** є використання ангідриду Вос **12**. Основа не є обов'язковою для реакції з Вос₂O (трет-бутанол **14** утворюється як продукт). Однак іноді використовуються основи, такі як триетиламін або NaOH (амінокислоти), залежно від системи. Механізм простий: атака нуклеофільного аміну **1 g,h** на електрофільний ангідрид **12**. Карбонатна група **13**, що відходить може вивільняти CO₂ [11].

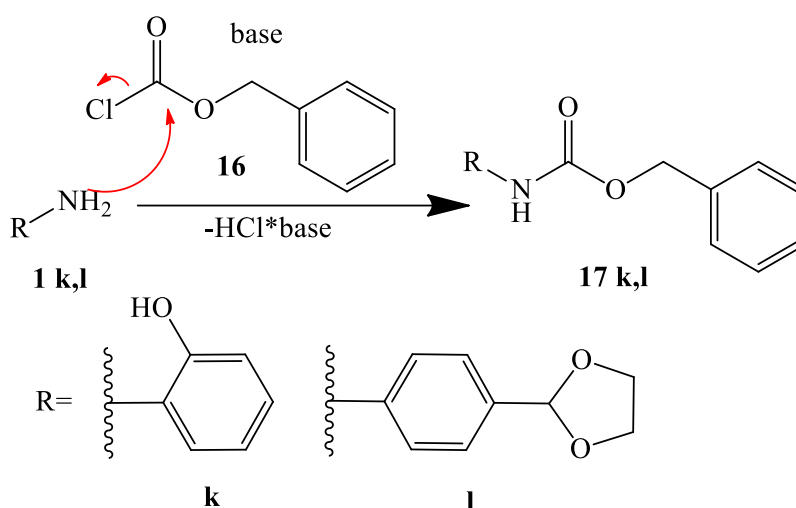
Схема 1.2.2.



Кислоти такі як ТФА, HCl депротектують ВОС-групи. Протонування кисню ініціює фрагментацію на стабілізований третинний катіон **11.1 i,j** (індукційний ефект). В подальшому він депротонується з утворенням газоподібного ізобутилену **15**, в свою чергу карбамат **11.2 i,j** може декарбоксилюватися, виділяючи CO₂, та утворюючи вільний амід **1 i,j**. Враховуючи велику стеричну перешкоду карбамату **11.2 i,j**, група ВОС не є такою реакційно здатною до основ, як наприклад, метилові естери. Традиційні методи зняття ВОС-групи мають певні недоліки: висока кислотність, дорогі реактиви, надмірна кількість каталізаторів та розчинників, а також високими температурами, що роблять їх екологічно небезпечними. Тому необхідно поетапно докласти більше зусиль, щоб зробити дебокування практичним та чистим [12, 13].

Також значущу роль у синтезі пептидів відіграє бензилоксикарбонільна (Cbz) група, його використовують як захист амінів, рідше для захисту спиртів як їх карбаматів.

Схема 1.2.3.

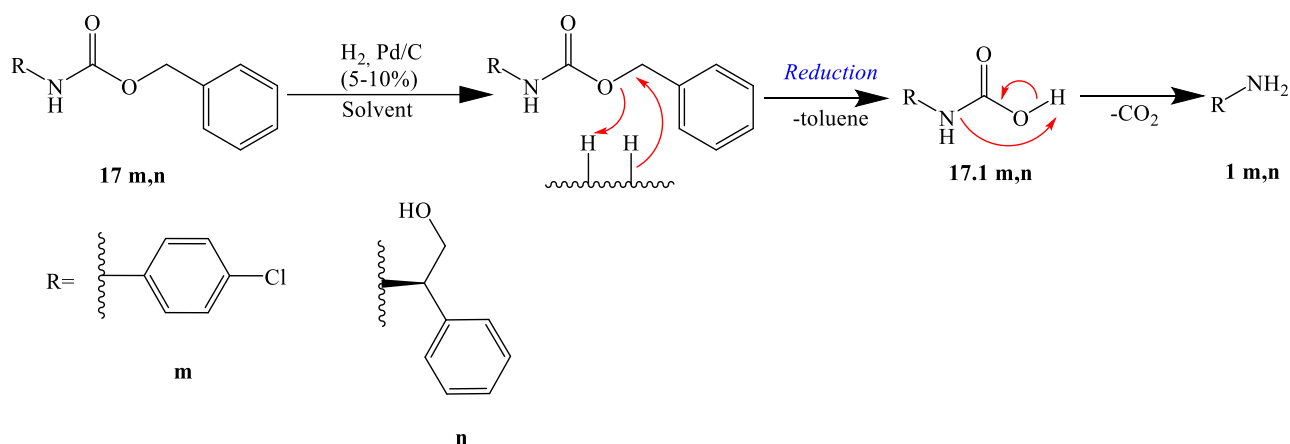


Захист Cbz зазвичай вводять за допомогою Cbz-Cl **16** або за умов Шотенна-Баумана (карбонатна основа), або ж за допомогою органічної основи. Так як і у випадку Fmoc-Cl, механізм полягає в атаці нуклеофільного аміну **1 k,l** на високореакційний хлороформіат **16**, що у подальшому утворює сам захищений амін **17 k,l**. Оскільки хлорид є відхідною групою, у ході реакції виділяється HCl, що потребує наявності еквівалентної кількості основи для його нейтралізації [14, 15].

Так як і у Boc та Fmoc існують і інші реагенти за допомогою яких можна вводити захист Cbz, до прикладу Cbz₂O, Cbz-Osu, вони відкривають нові можливості для пептидного синтезу.

Cbz ортогональний до Boc і Fmoc та інших захисних груп. Поняття ортогональності стосується двох або більше груп, які можна видалити у будь-якому порядку за допомогою певних реагентів або умов, що не впливають на інші захисні групи (або впливають мінімальною мірою) [16].

Схема 1.2.4.



Зняття захисної групи Cbz за допомогою гідрогенолізу, як правило, відбувається легко та швидко. Механізм процесу ґрунтується на каталітичному відновленні Cbz-захищеного аміну **17m,n** молекулярним воднем, унаслідок чого утворюється толуол і нестабільний карбамат **17.1m,n**, який далі спонтанно декарбоксилується з утворенням вільного аміну (особливо за підвищених температур) [17].

Cbz-захист є ортогональний до Boc та Fmoc. Але в свою чергу треба бути обережним, вважаючи його повністю ортогональним, хоч він і переносить деякі кислоти, але жорсткі умови також можуть його розщеплювати (наприклад надлишок HCl, HBr, кислоти Льюїса) [18].

Порівнявши всі ці методи, ми можемо прийти до висновку, що кожна з цих захисних груп має свої переваги і недоліки, проте для сучасного пептидного синтезу найефективнішою вважається саме Fmoc-група, завдяки її стабільності у кислому середовищі та легкістю зняття під дією м'яких основ без утворення побічних реакцій.

Таблиця 1.1.

Порівняння основних характеристик наведених захисних груп

	Fmoc	Boc	Cbz
Умови зняття	Основні	Кислотні	Гідрогенізація

Метод синтезу, де застосовується	Fmoc-SPPS (Сучасний стандарт пептидного синтезу)	Boc-SPPS (Менш сучасний)	Рідко використовується
Безпечність під час роботи	Відносно безпечний (низька леткість ,не токсичний)	Середня (TFA токсична і летка)	Низька (використовуються водень і Pd)
Селективність видалення	Високе (вибіркове деблокування)	Обмежена (кисле середовище впливає на інші групи)	Низька (відновлення може впливати на інші групи)
Недоліки	Чутливість до сильних основ	Необхідність використання сильних кислот	Вибухонебезпечне відновлення
Переваги	М'які умови, висока селективність	Стабільність і простота	Сумісність з різними умовами

З урахуванням усіх наведених факторів можна дійти висновку, що Fmoc-захист є одним із найефективніших і найпоширеніших методів у сучасному органічному та пептидному синтезі [19].

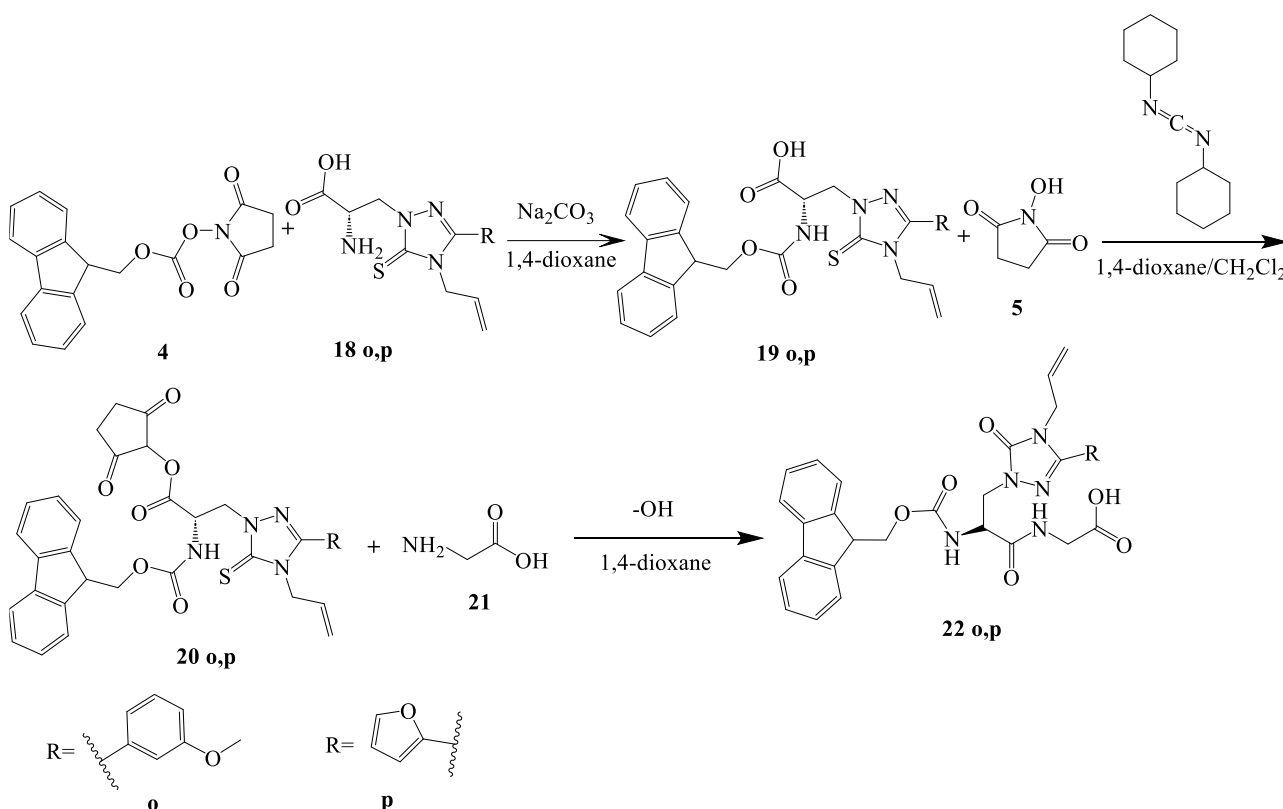
1.3 Роль Fmoc-захисту, її практичне застосування, та біологічна активність

Як згадувалось раніше, група Fmoc широко використовується у пептидному синтезі для захисту аміногруп. Окрім цієї базової функції, Fmoc може відігравати велику роль у кінцевій сполуці, додаючи підвищену ліпофільність та сприяючи біологічній активності. Одним із таких прикладів є дослідження протигрибкової активності Fmoc-захисених 1,2,4-триазоліл- α -амінокислот, у роботі синтезували нові та нестандартні α -амінокислоти та їх

діпептиди, що були захищені Fmoc-групою, для подальшого дослідження їх антифунгальної активності проти грибів роду “*Aspergillus*”.

Впровадження Fmoc- групи дозволило ефективно захистити аміногрупу без побічних реакцій, тим самим забезпечуючи селективне приєднання триазольного фрагмента до карбоксильної групи амінокислоти.

Схема 1.3.1.



Синтез дипептидів, що містять небілкові амінокислоти було проведено за (схемою 1.3.1). У схемі синтезу кислота вводиться за допомогою Fmoc-Osu **4**, що забезпечує селективне приєднання аміногрупи **18 o,p**. Fmoc-амінокислоту **19 o,p** конденсували з N-гідроксисукцинімідом **5** у присутності DCC з утворенням активованого естеру **20 o,p**, який в подальшому вступав в реакцію з аміно кислотою **21**, що призвело до утворення дипептиду **22 o,p**.

Таким чином, використання Fmoc-захисту у синтезі амінокислот не обмежується класичним пептидним синтезом, а стає ефективним інструментом створення нових біоактивних молекул. Забезпечуючи стабільність та селективність реакцій, Fmoc- група дозволяє контролювати структуру молекули

та вводити нетипові функціональні фрагменти, що робить її незамінним елементом сучасної синтетичної та біохімії [20].

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ НОВИХ ФЛУОРЕНІЛМЕТИЛОКСИКАРБОНІД ЗАХИЩЕНИХ ПОХІДНИХ (обговорення результатів)

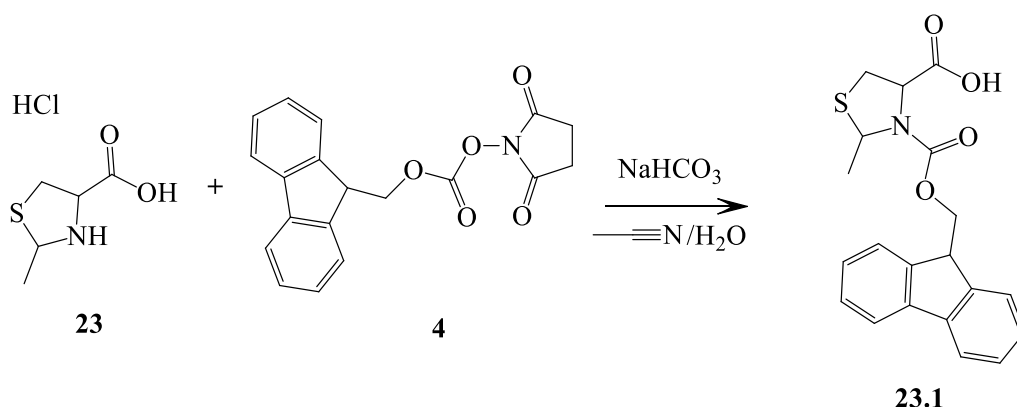
Найбільш ефективним способом введення Fmoc-групи є її нуклеофільне ацелювання за допомогою Fmoc-Cl, або Fmoc-Osu з утворенням відхідної групи N-гідроксисукцинамід. Запропонований підхід є простим, зручним та селективним, оскільки використовуються м'які умови.

2.1 Реакція нуклеофільного ацилювання гідрохлорид 2-метилтіазолідин-4-карбонової кислоти з використанням Fmoc-Osu.

Вихідною сполукою слугував гідрохлорид 2-метилтіазолідин-4-карбонової кислоти **23**. Реакцію проводили в суміші ацетонітрилу та води з використанням натрій гідрокарбонату як основи та Fmoc-Osu **4** як реагента захисту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин.

У результаті було одержано 3-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)-2-метилтіазолідин-4-карбонову кислоту **23.1**.

Схема 2.1.



Будову нової синтезованої сполуки було надійно підтверджено комплексним фізико хімічним аналізом. Зокрема, даними ЯМР ¹H, ¹³C та хромато-мас спектроскопії.

Так для отриманої сполуки **23.1**, було знято ЯМР ^1H (рис.2.1.1), ЯМР ^{13}C (рис.2.1.2) та хромато-мас спектр (рис.2.1.3).

Рис.2.1.1. ^1H ЯМР 3-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)-2-метилтіазолідин-4-карбонової кислоти **23.1**

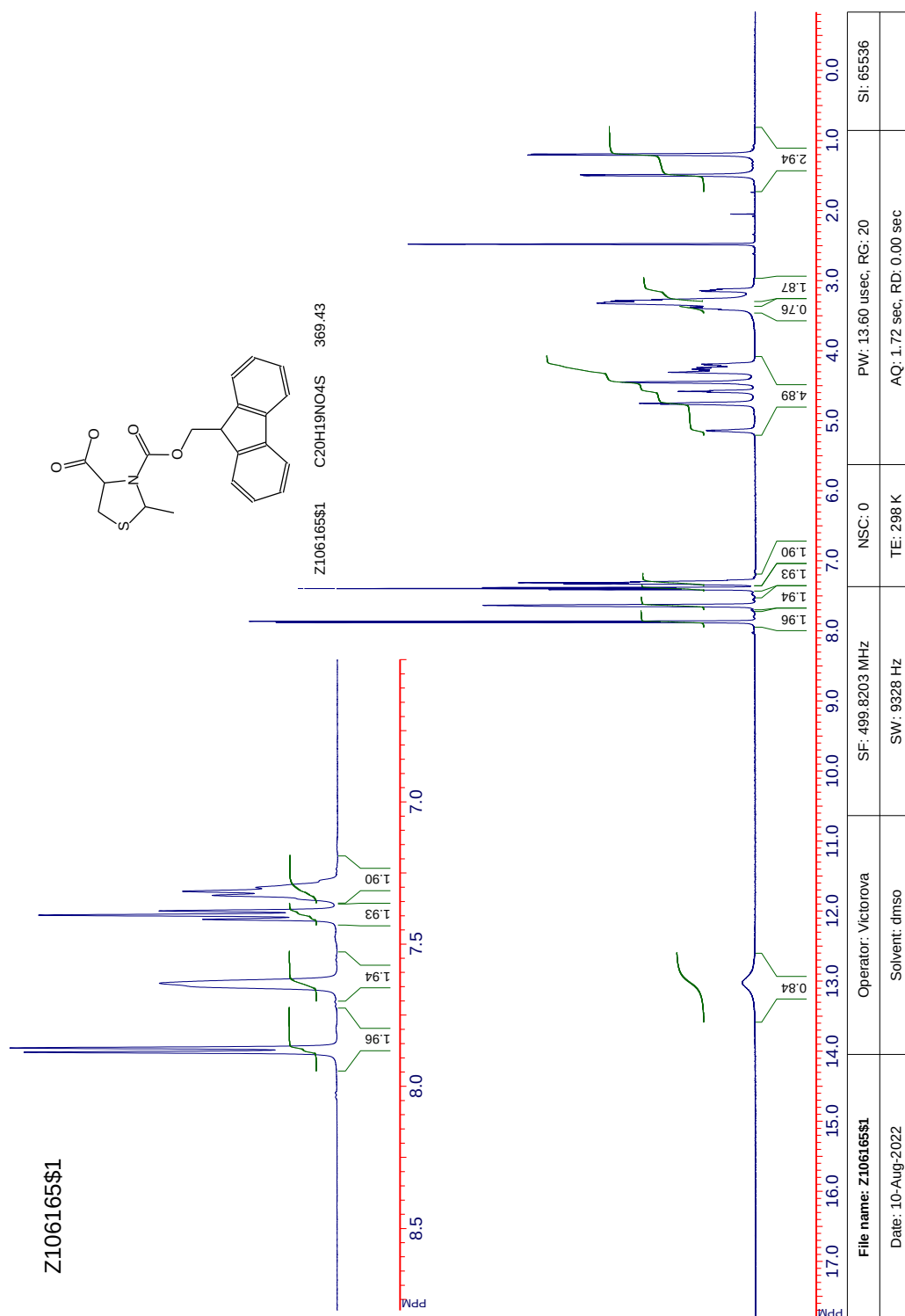


Рис.2.1.2. ^{13}C ЯМР 3-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)-2-метилтіазолідин-4-карбонової кислоти **23.1**

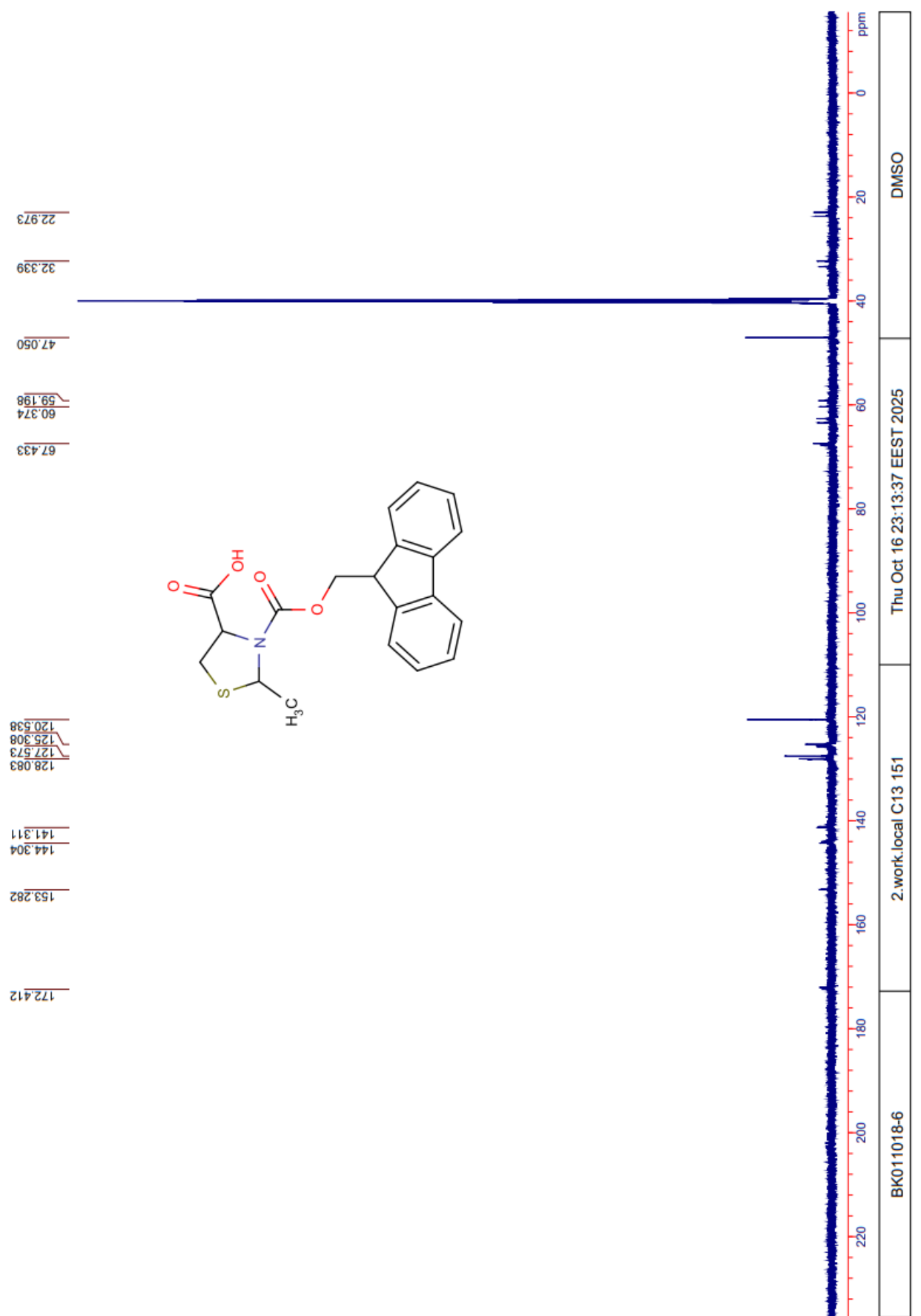
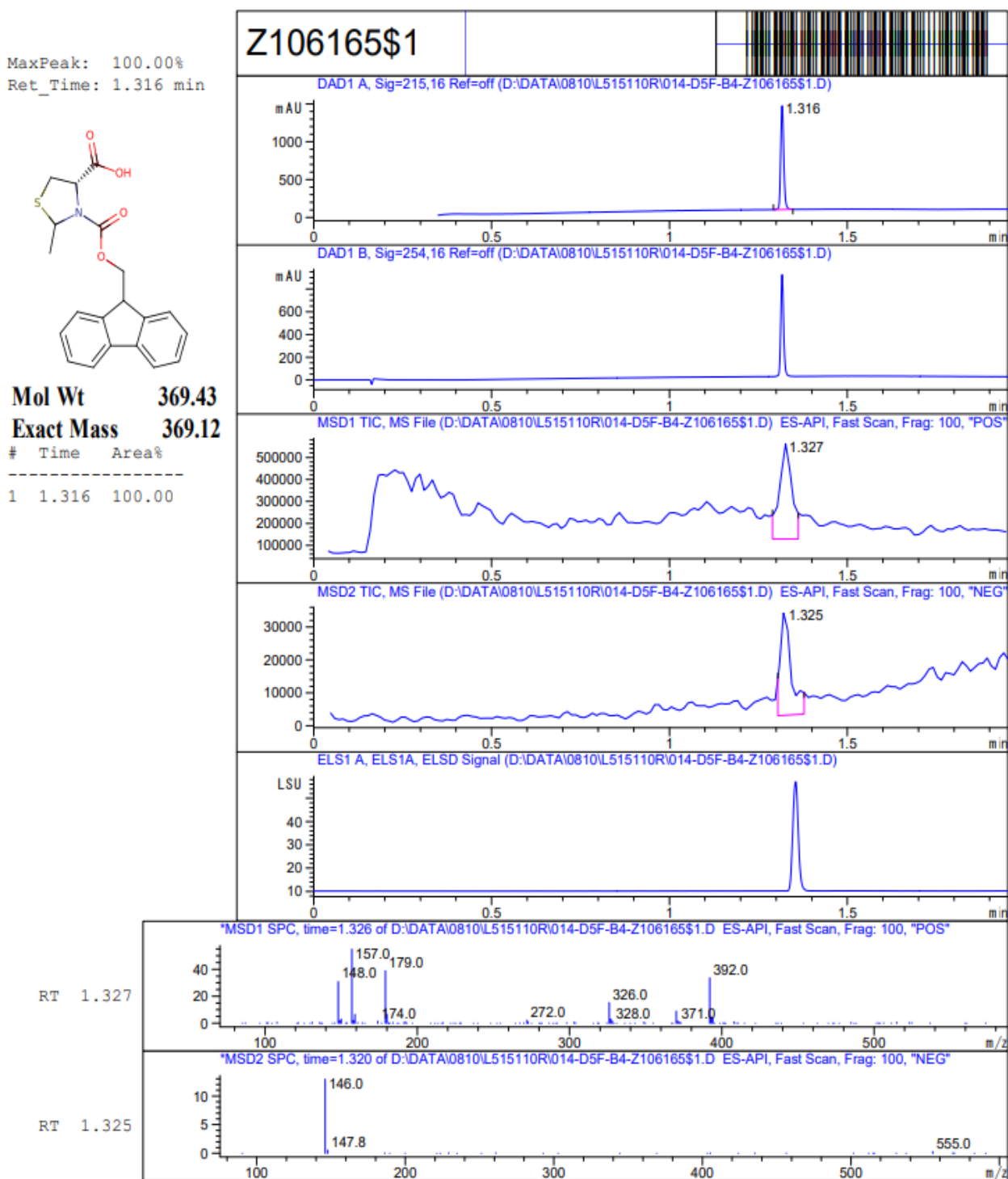


Рис.2.1.3. Хромато-мас спект 3-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)-2-метилтіазолідин-4-карбонової кислоти **23.1**

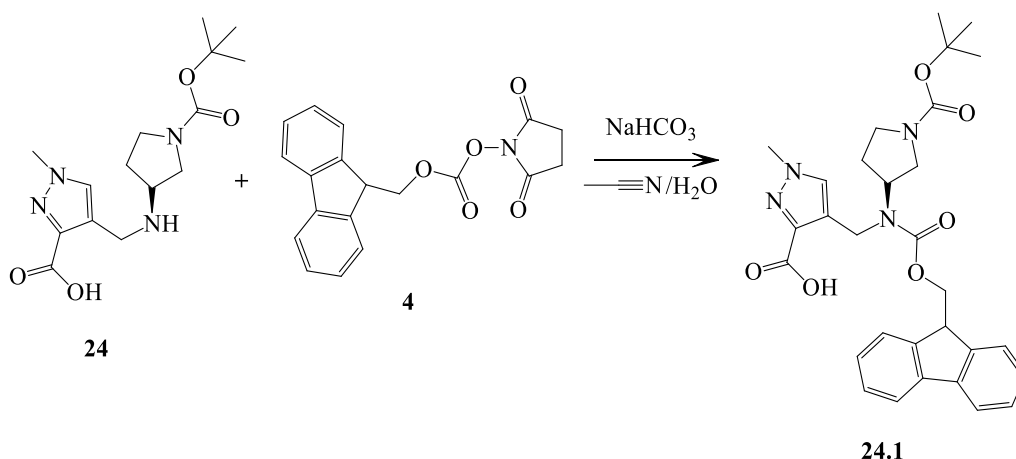


2.2 Реакція нуклеофільного ацилювання (R)-4-(((1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл)аміно)метил)-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти з використанням Fmoc-Osu.

Вихідною сполукою була (R)-4-(((1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл)аміно)метил)-1-метил-1H-піразол-3-карбонова кислота **24**. Реакцію здійснювали в суміші ацетонітрилу та води з використанням натрій гідрокарбонату як основи та Fmoc-Osu **4** як реагента захисту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин.

В результаті нами було одержано (R)-4-((((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл)аміно)метил)-1-метил-1H-піразол-3-карбонову кислоту **24.1**.

Схема 2.2.



Будову нової синтезованої сполуки було надійно підтверджено комплексним фізико хімічним аналізом. Зокрема, даними ЯМР ^1H , ^{13}C та хромато-мас спектроскопії.

Так для отриманої сполуки **24.1**, було знято ЯМР ^1H (рис.2.2.1), ЯМР ^{13}C (рис.2.2.2) та хромато-мас спектр (рис.2.2.3).

Рис.2.2.1. ^1H ЯМР (R)-4-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл)аміно)метил)-1-метил-1H-піразол-3-карбоної кислоти **24.1**

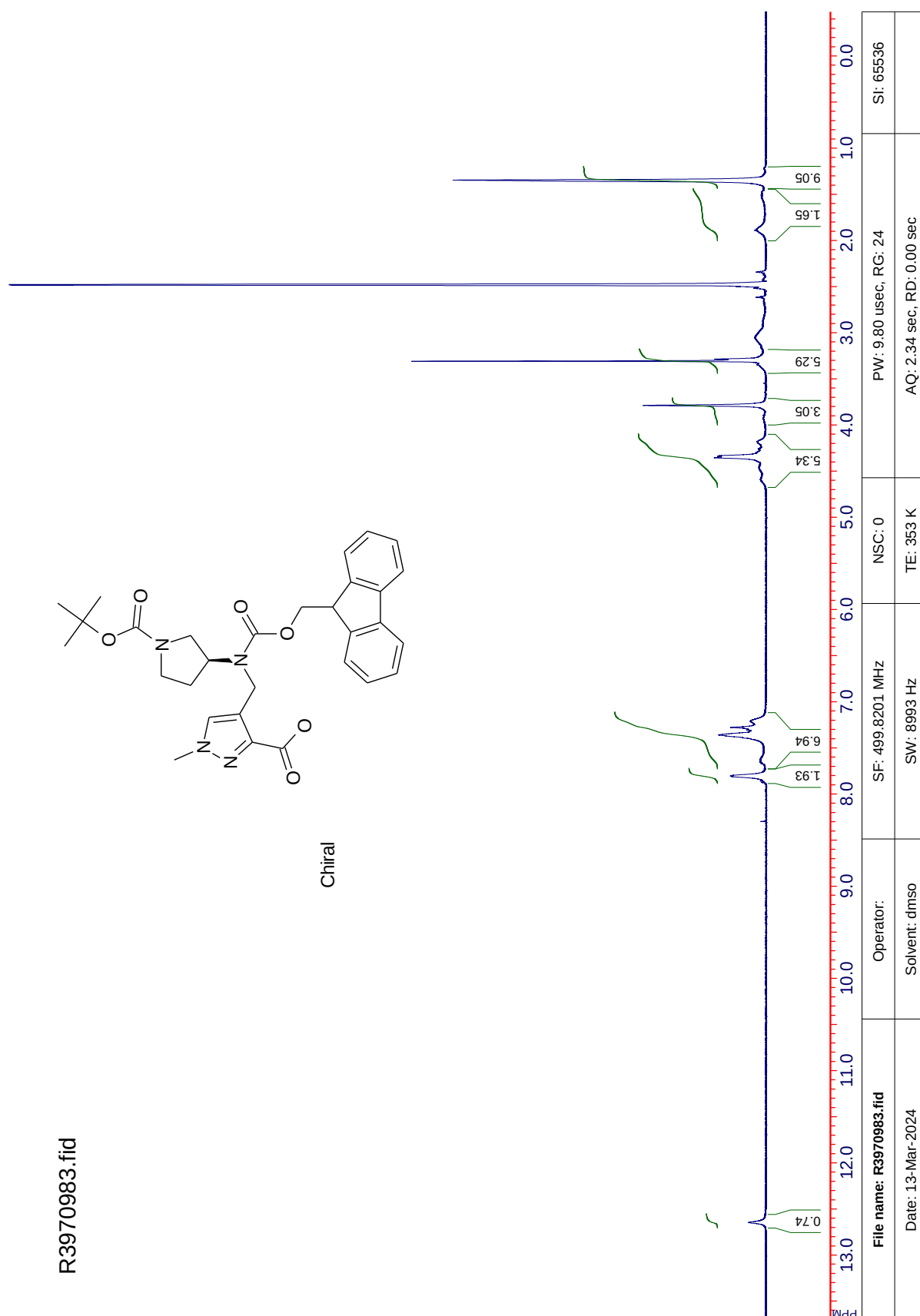


Рис.2.2.2. ^{13}C ЯМР (R)-4-((((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл)аміно)метил)-1-метил-1H-піразол-3-карбоної кислоти **24.1**

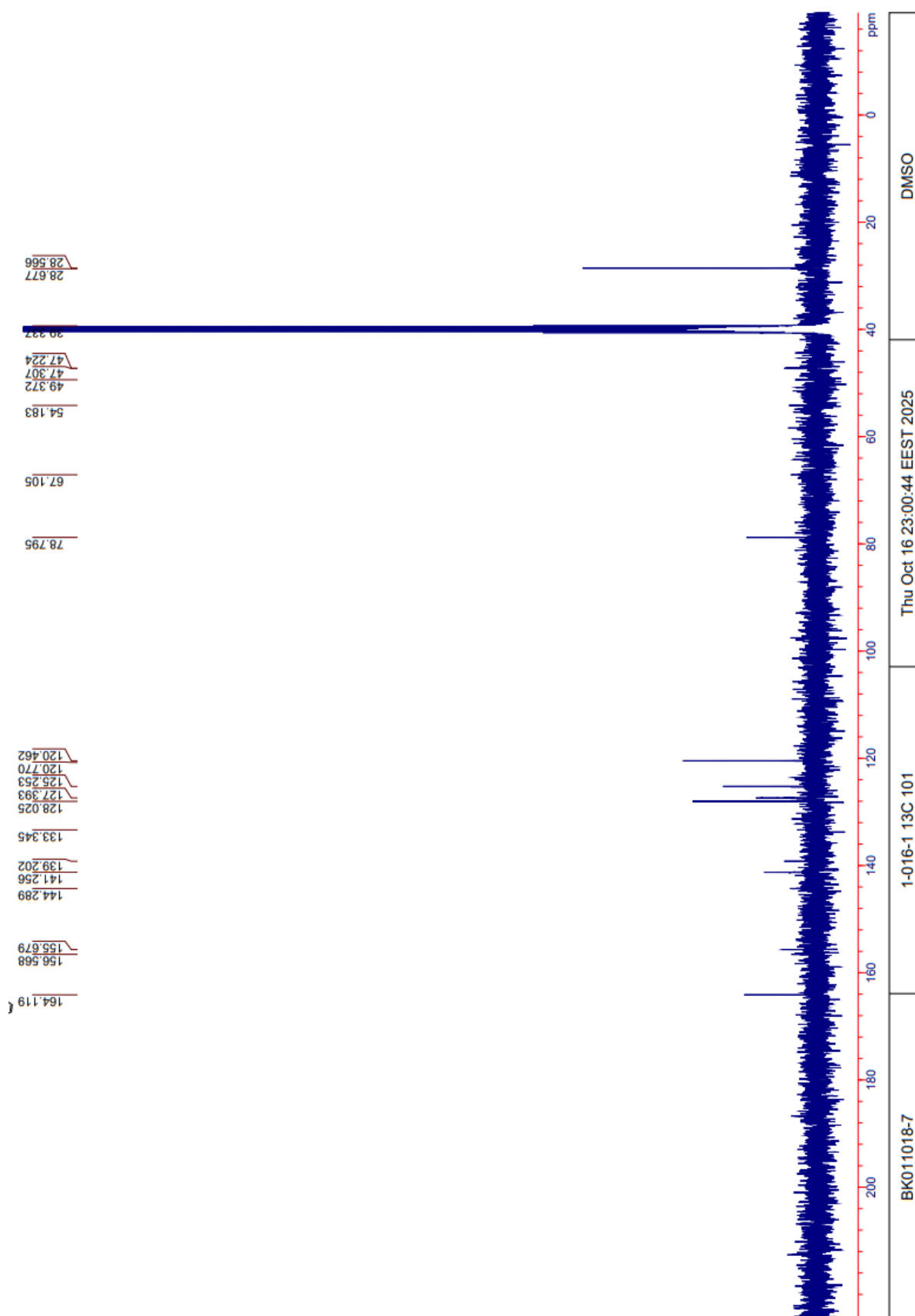
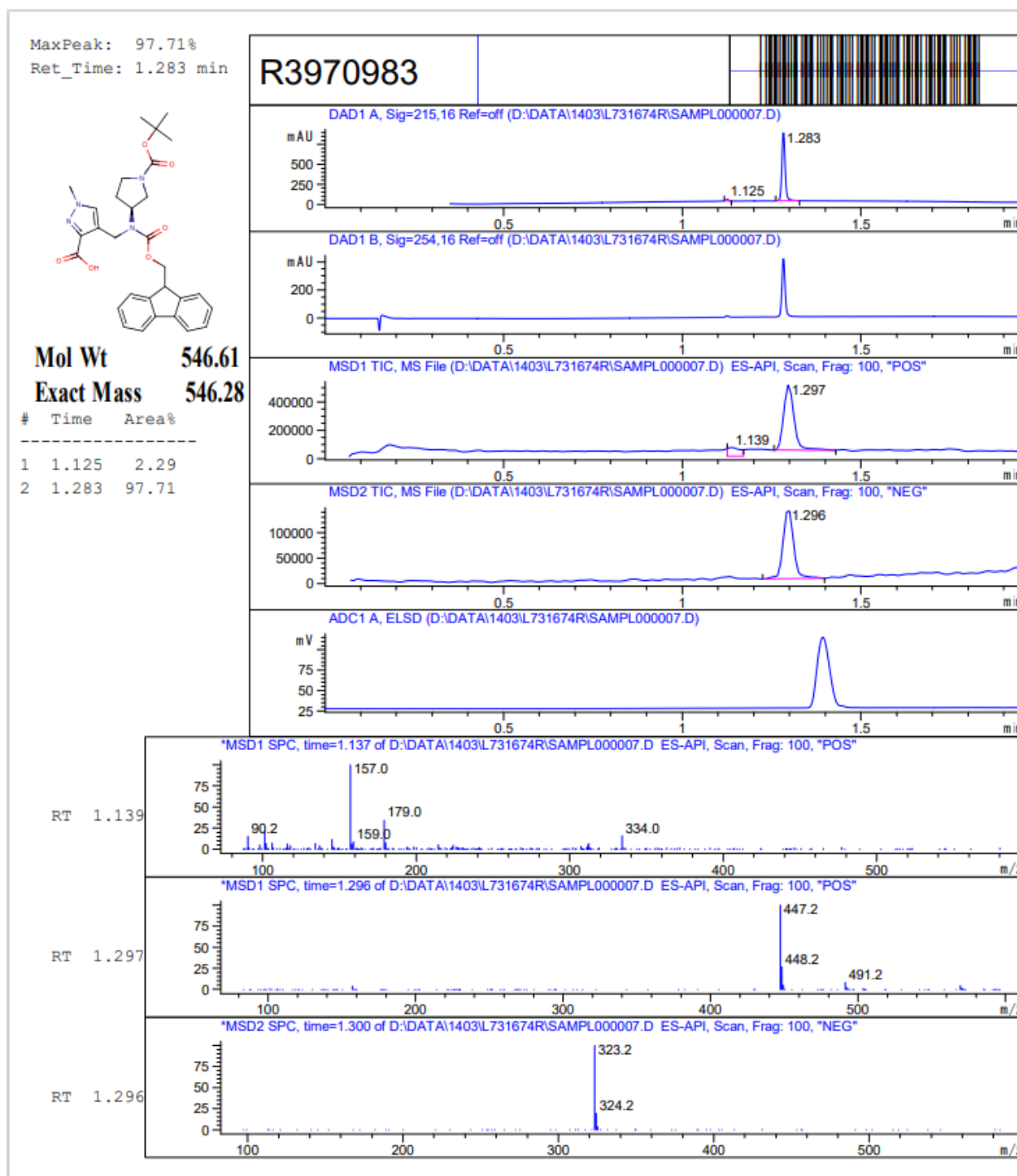


Рис.2.2.3. Хромато-мас спектр (R)-4-((((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл)аміно)метил)-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти **24.1**

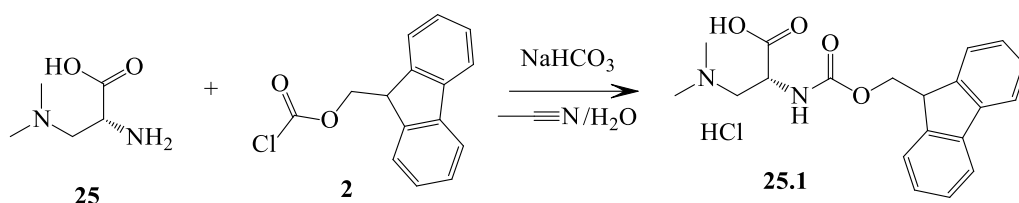


2.3 Реакція нуклеофільного ацилювання (R)-2-аміно-3-(диметиламіно)пропанової кислоти з використанням Fmoc-Cl.

Вихідною сполукою була (R)-2-аміно-3-(диметиламіно)пропанова кислота **25**. Реакцію проводили в суміші ацетонітрилу та води з використанням натрій

гідрокарбонату як основи та Fmoc-Cl **2** як реагента захисту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. В результаті нами було одержано гідрохлорид (R)-2-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)-3-(диметиламіно)пропанову кислоту **25.1**.

Схема 2.3.



Будову нової синтезованої сполуки було надійно підтверджено комплексним фізико хімічним аналізом. Зокрема, даними ЯМР ¹H, ¹³C та хромато-мас спектроскопії.

Так для отриманої сполуки **25.1**, було знято ЯМР ¹H (рис.2.3.1), ЯМР ¹³C (рис.2.3.2) та хромато-мас спектр (рис.2.3.3).

Рис.2.3.1. ^1H ЯМР гідрохлорид (R)-2-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)-3-(диметиламіно)пропанової кислоти **25.1**

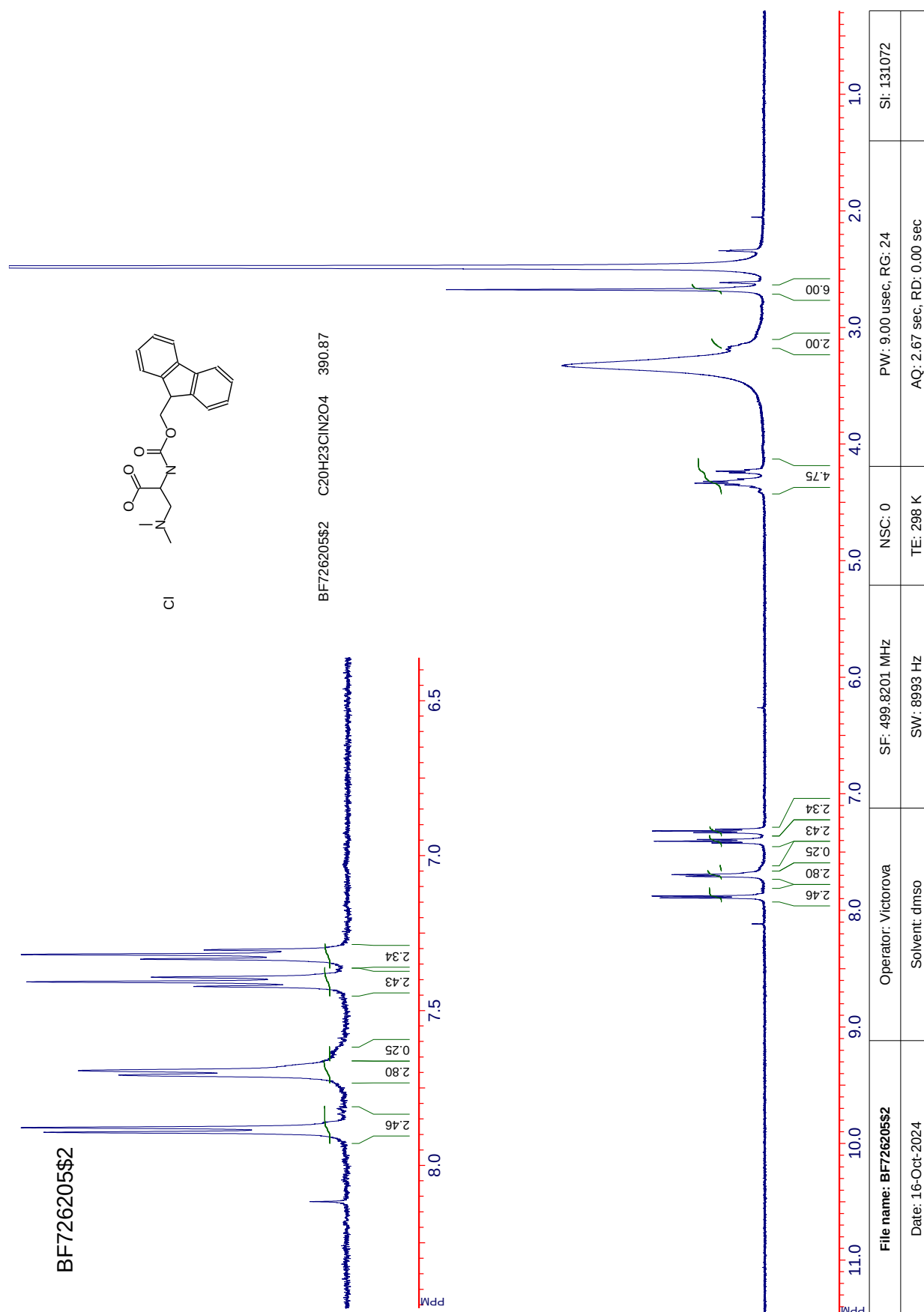


Рис.2.3.2. ^{13}C ЯМР гідрохлорид (R)-2-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)-3-(диметиламіно)пропанової кислоти **25.1**

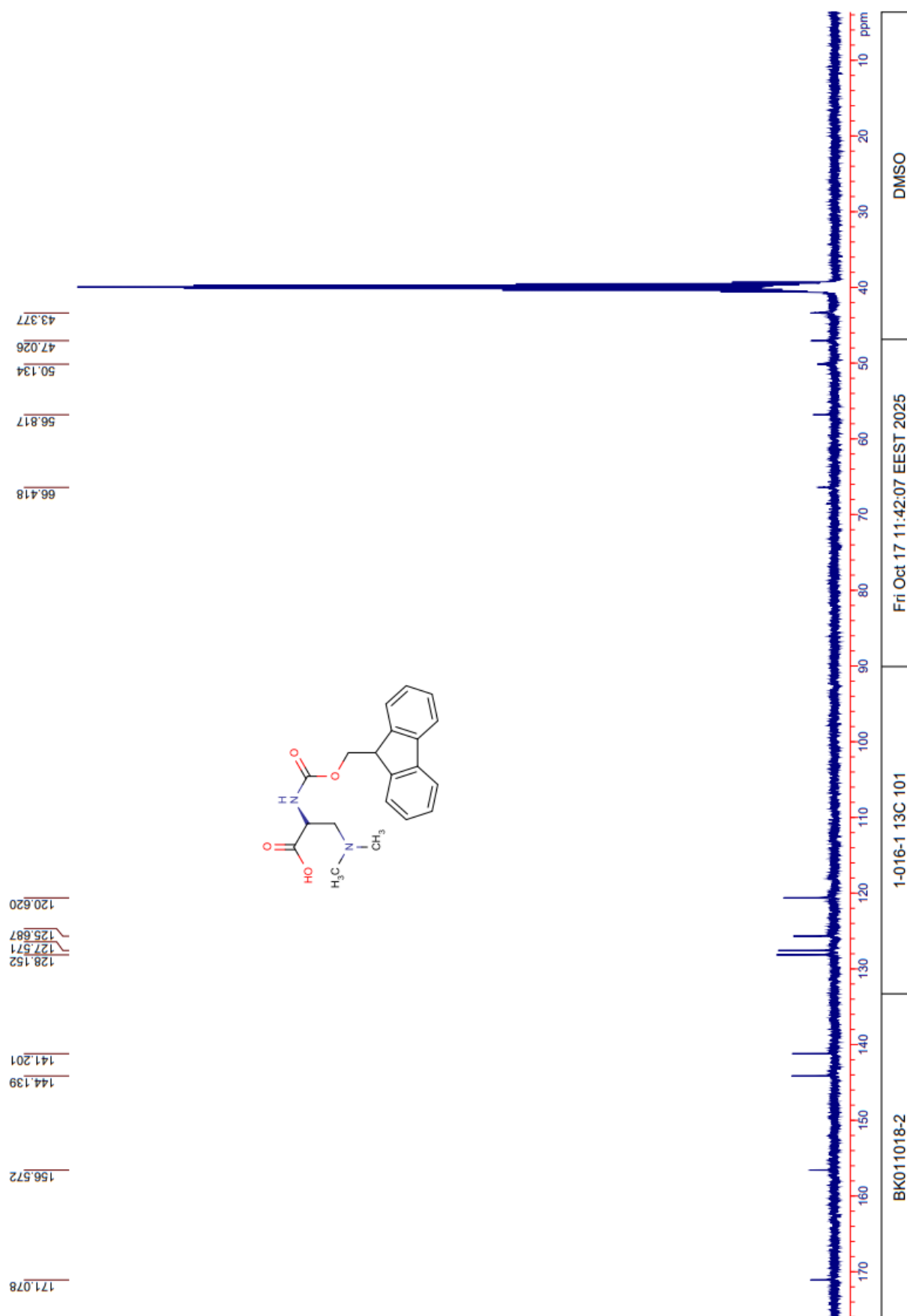
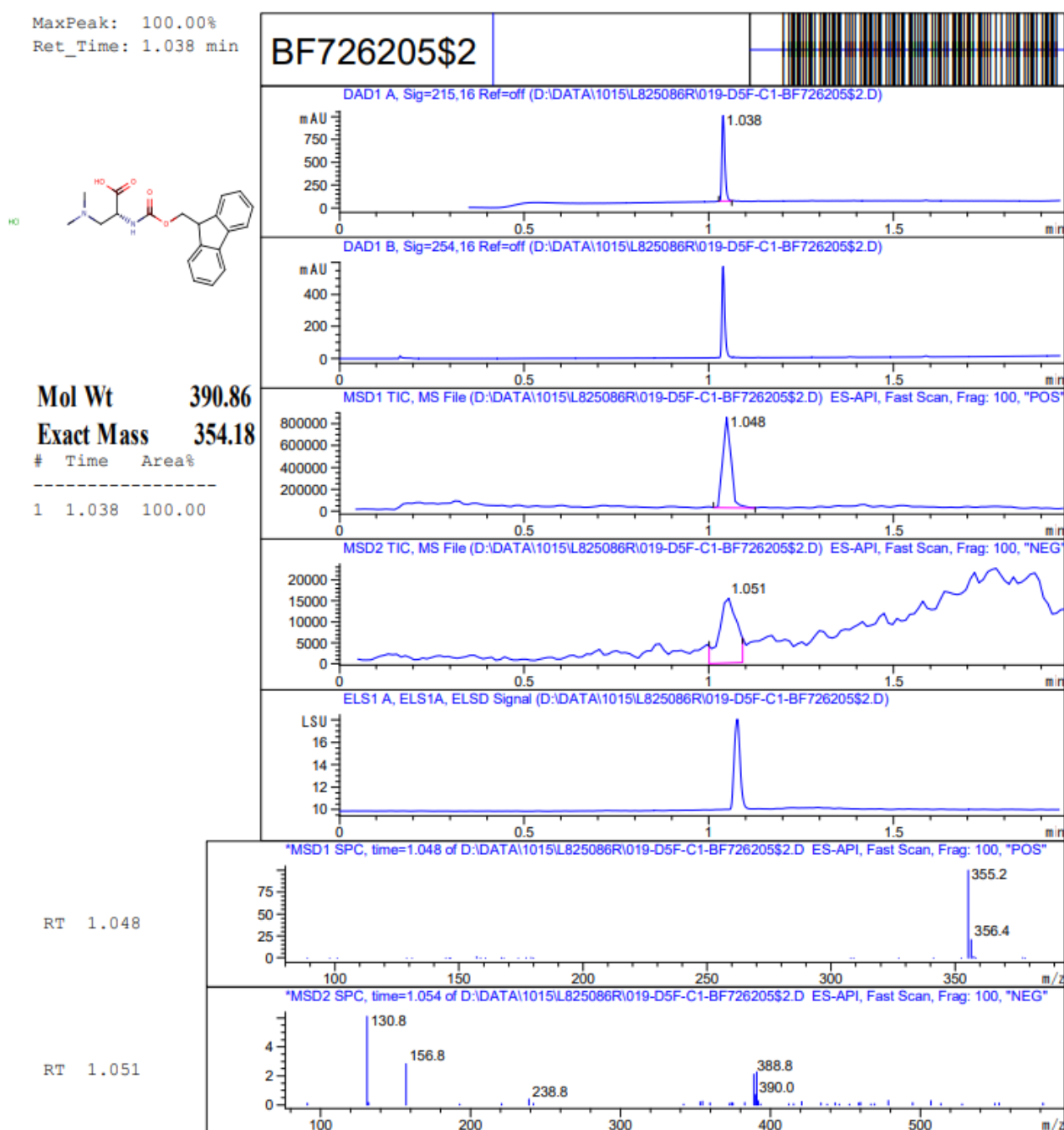


Рис.2.3.3. Хромато-мас спект гідрохлорид (R)-2-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)-3-(диметиламіно)пропанової кислоти **25.1**

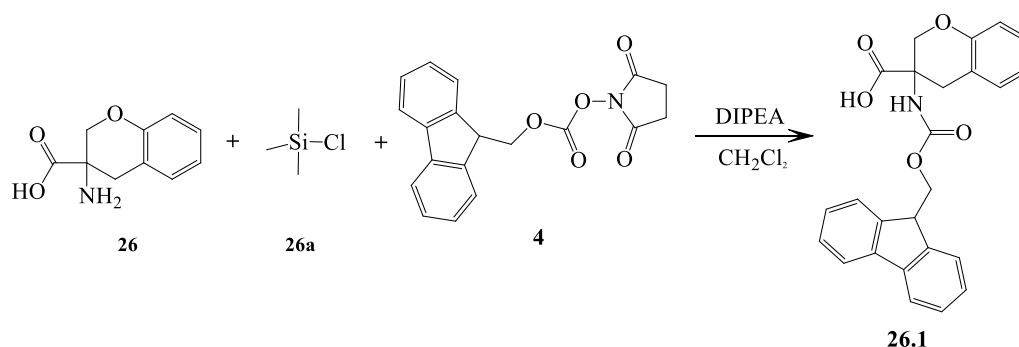


2.4 Реакція нуклеофільного ацилювання 3-амінохроман-3-карбонова кислота з використанням Fmoc-Osu та силілюючого агента TMS-Cl.

Вихідною сполукою була 3-амінохроман-3-карбонова кислота **26**. Реакцію проводили в дихлорметані з використанням DIPEA як основи та TMS-Cl **26a**.

Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, після чого додали Fmoc-OSu **4** і продовжували перемішування ще протягом 12 годин. В результаті нами було одержано 3-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)хроман-3-карбонова кислота **26.1**.

Схема 2.4.



Будову нової синтезованої сполуки було надійно підтверджено комплексним фізико хімічним аналізом. Зокрема, даними ЯМР ^1H , ^{13}C та хромато-мас спектроскопії.

Так для отриманої сполуки **26.1**, було знято ЯМР ^1H (рис.2.4.1), ЯМР ^{13}C (рис.2.4.2) та хромато-мас спектр (рис.2.4.3).

Рис.2.4.1. ^1H ЯМР 3-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)хроман-3-карбонової кислоти **26.1**

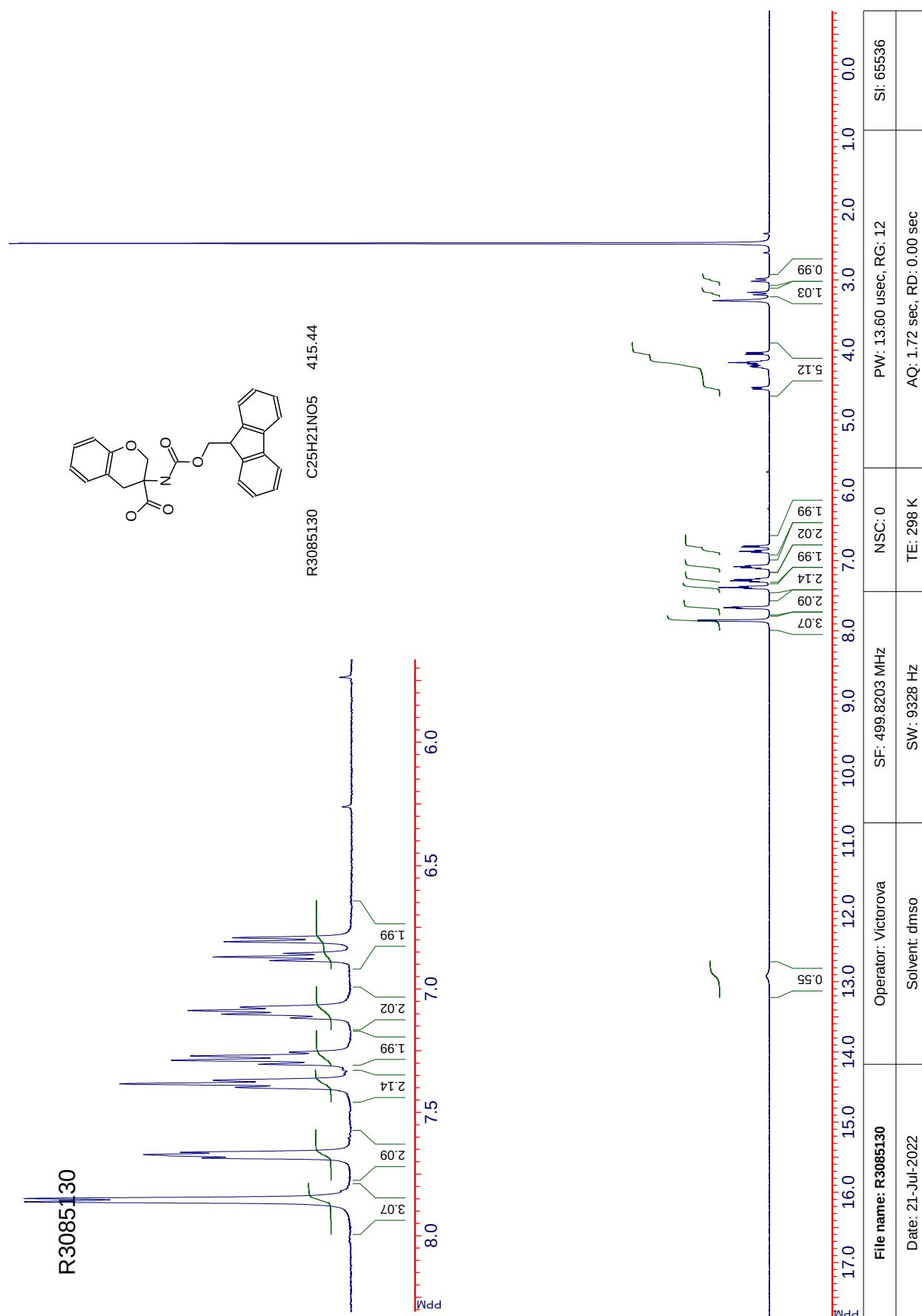


Рис.2.4.2. ^{13}C ЯМР 3-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)хроман-3-карбонової кислоти **26.1**

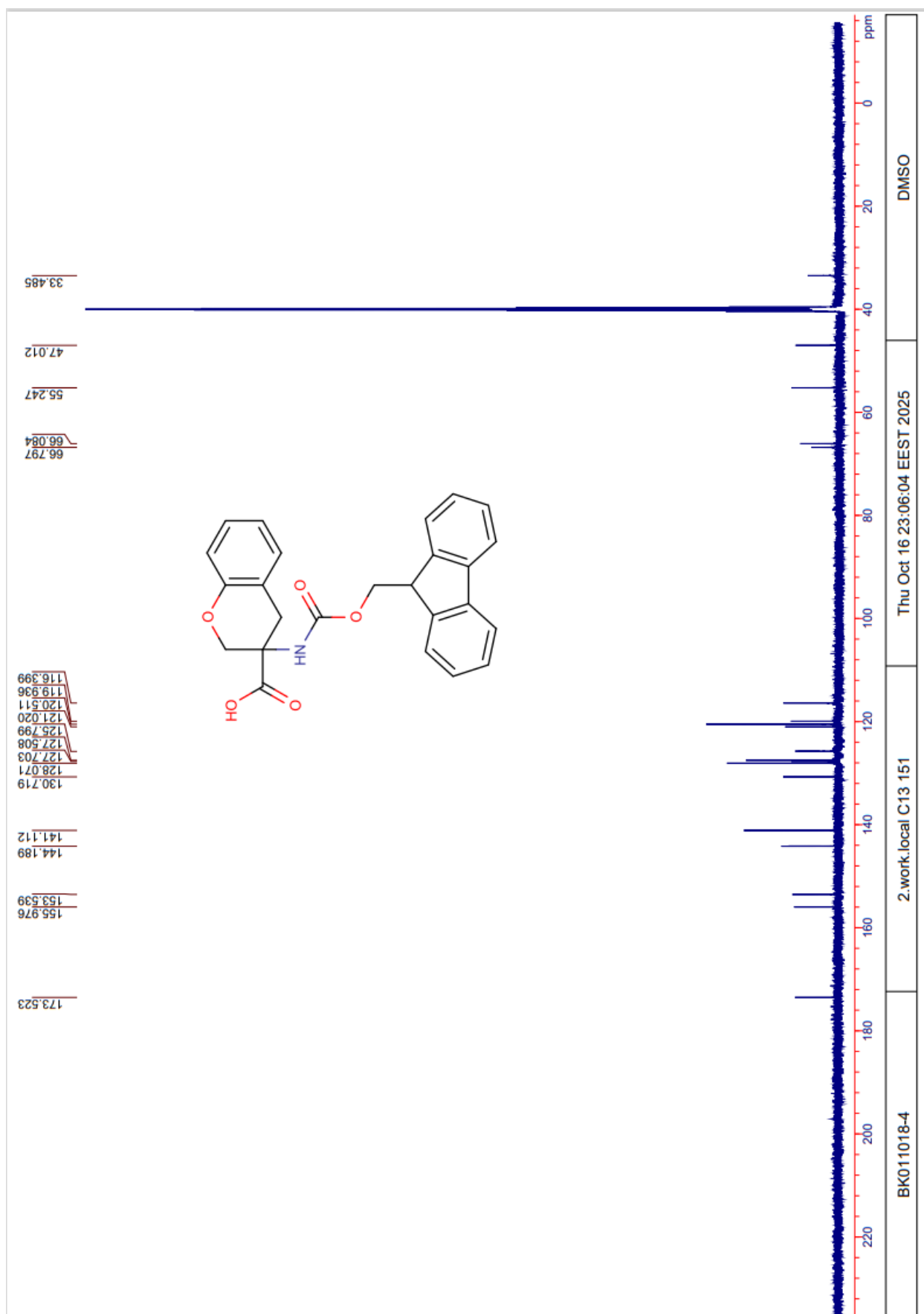
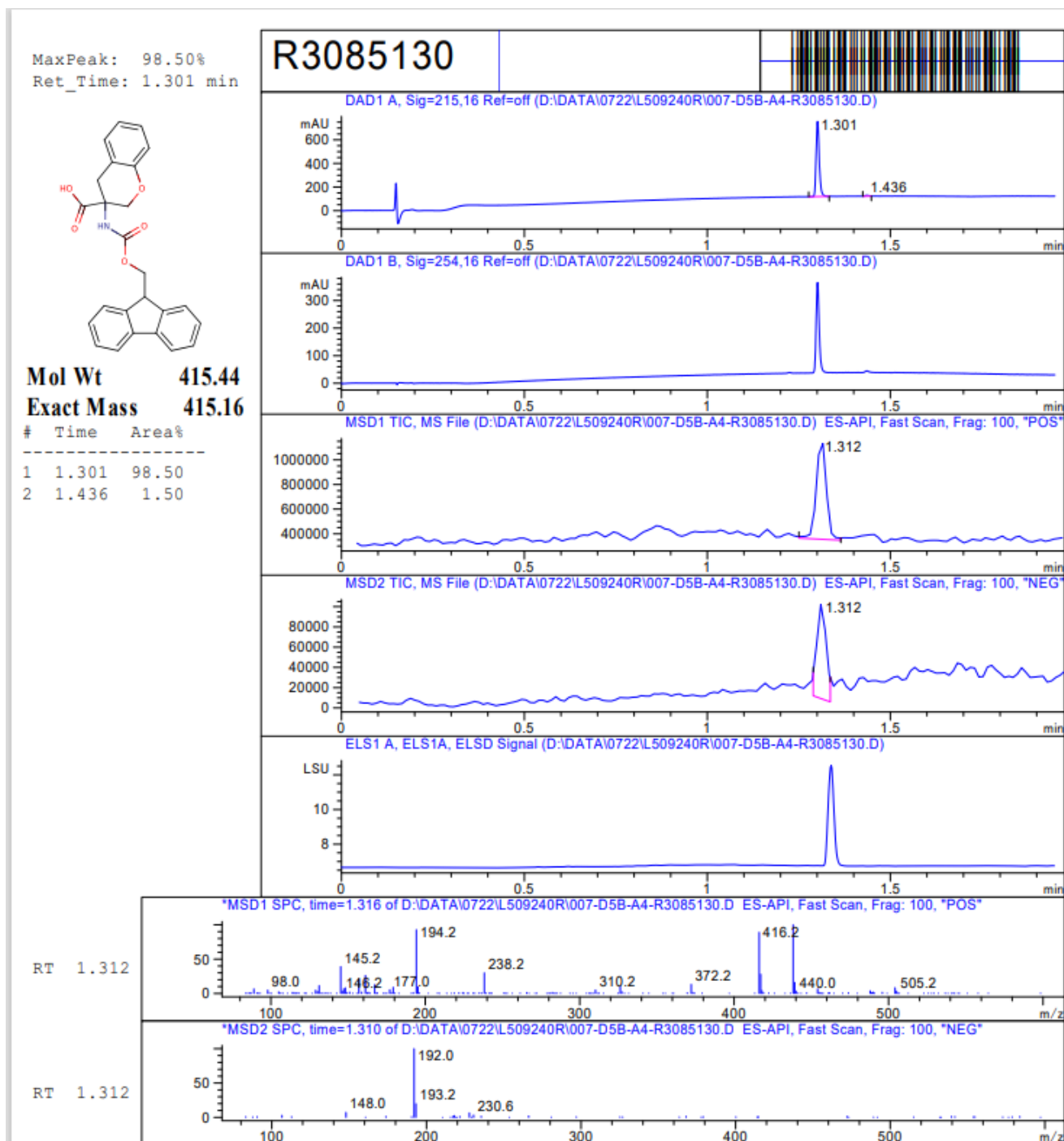


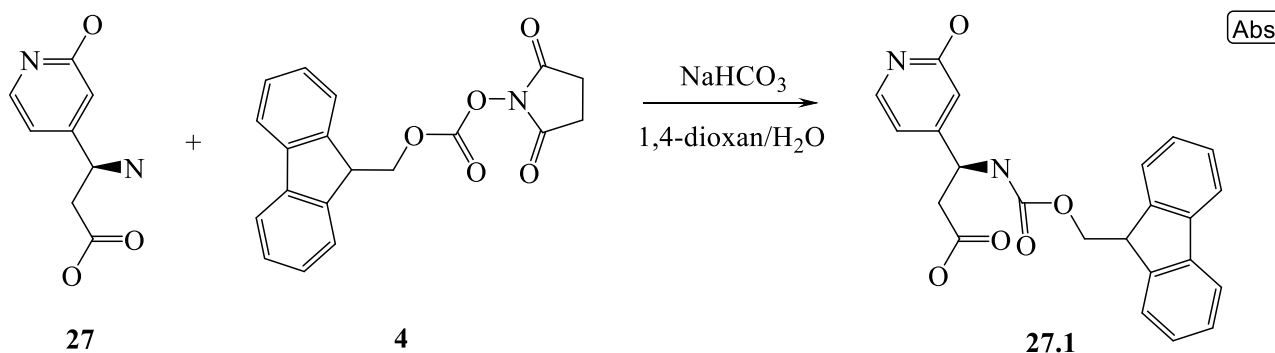
Рис.2.4.3. Хромато-мас спектр 3-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)хроман-3-карбонової кислоти **26.1**



2.5 Реакція нуклеофільного ацилювання (S)-3-аміно-3-(2-гідроксипіридин-4-іл)пропанової кислоти з використанням Fmoc-OSu.

Вихідною сполукою була (S)-3-аміно-3-(2-гідроксипіридин-4-іл)пропанова кислота **27**. Реакцію проводили в суміші діоксану та води з використанням натрій гідрокарбонату як основи та Fmoc-OSu **4** як реагента захисту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. В результаті нами було одержано (S)-3-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)-3-(2-гідроксипіридин-4-іл)пропанова кислота **27.1**.

Схема 2.5.



Будову нової синтезованої сполуки було надійно підтверджено комплексним фізико хімічним аналізом. Зокрема, даними ЯМР ^1H , ^{13}C та хромато-мас спектроскопії.

Так для отриманої сполуки **27.1**, було знято ЯМР ^1H (рис.2.5.1), ЯМР ^{13}C (рис.2.5.2) та хромато-мас спектр (рис.2.5.3).

Рис.2.5.1. ^1H ЯМР ((S)-3-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)-3-(2-гідроксипіридин-4-іл)пропанової кислоти **27.1**

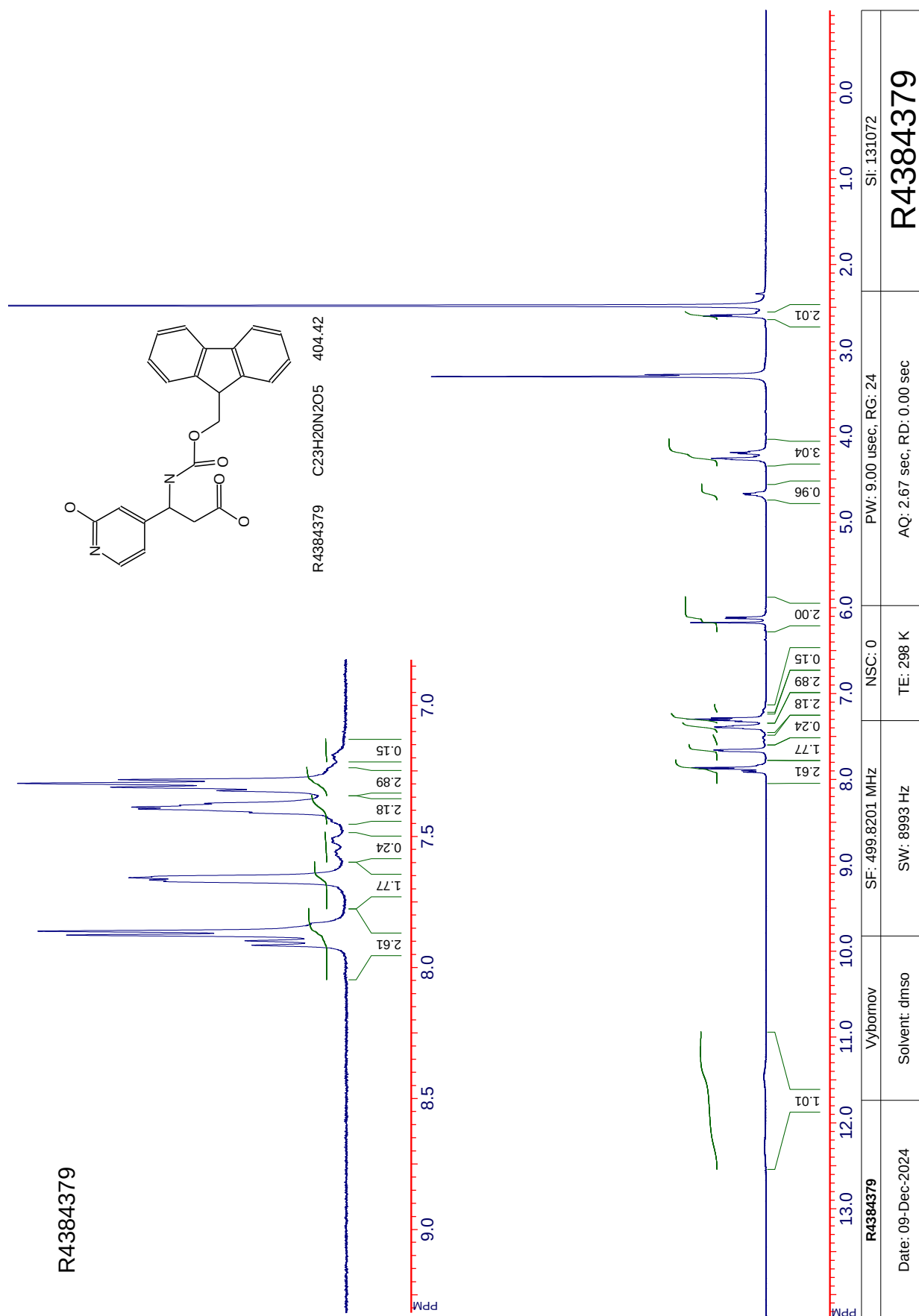


Рис.2.5.2. ^{13}C ЯМР (S)-3-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)-3-(2-гідроксипіридин-4-іл)пропанової кислоти **27.1**

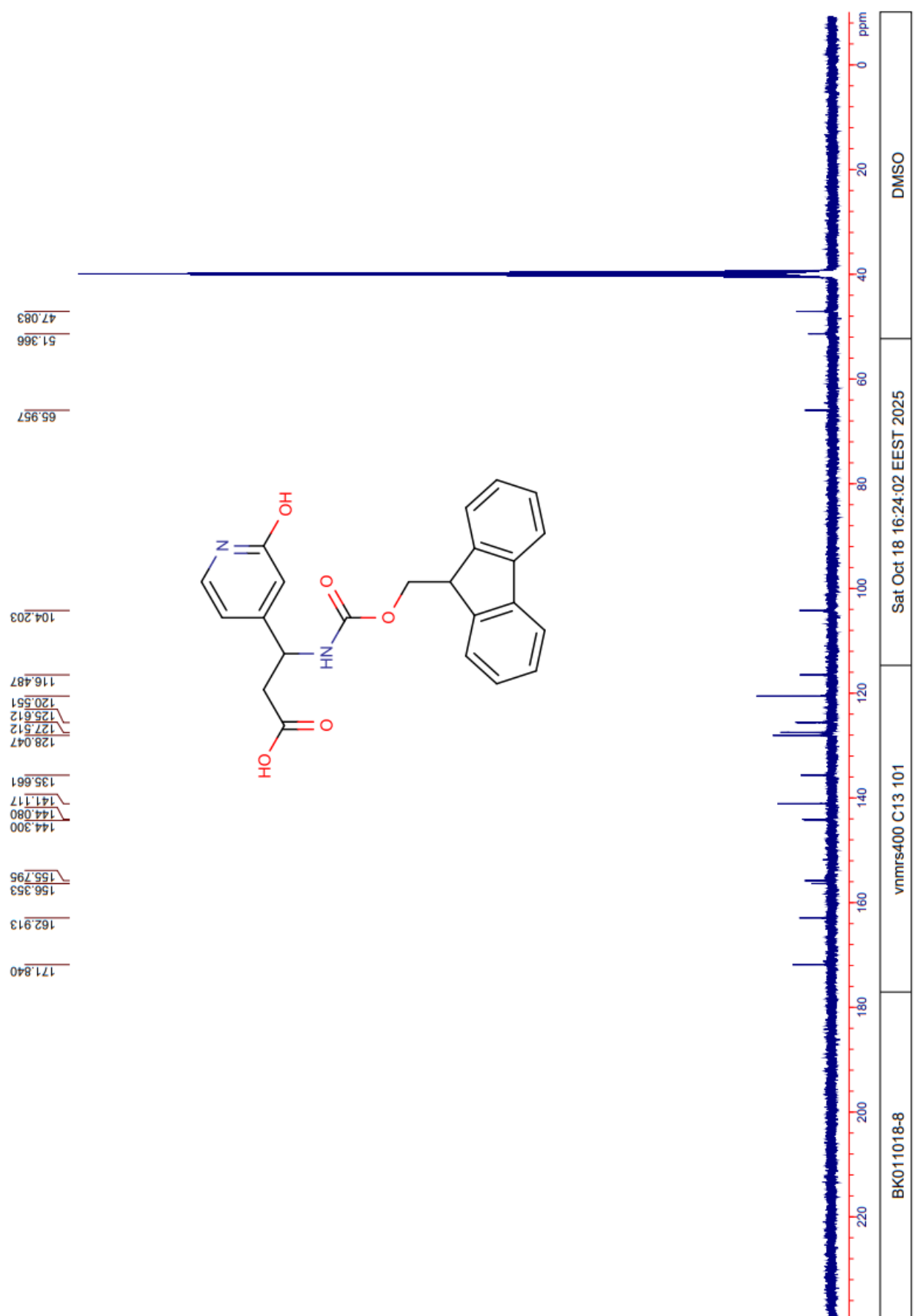
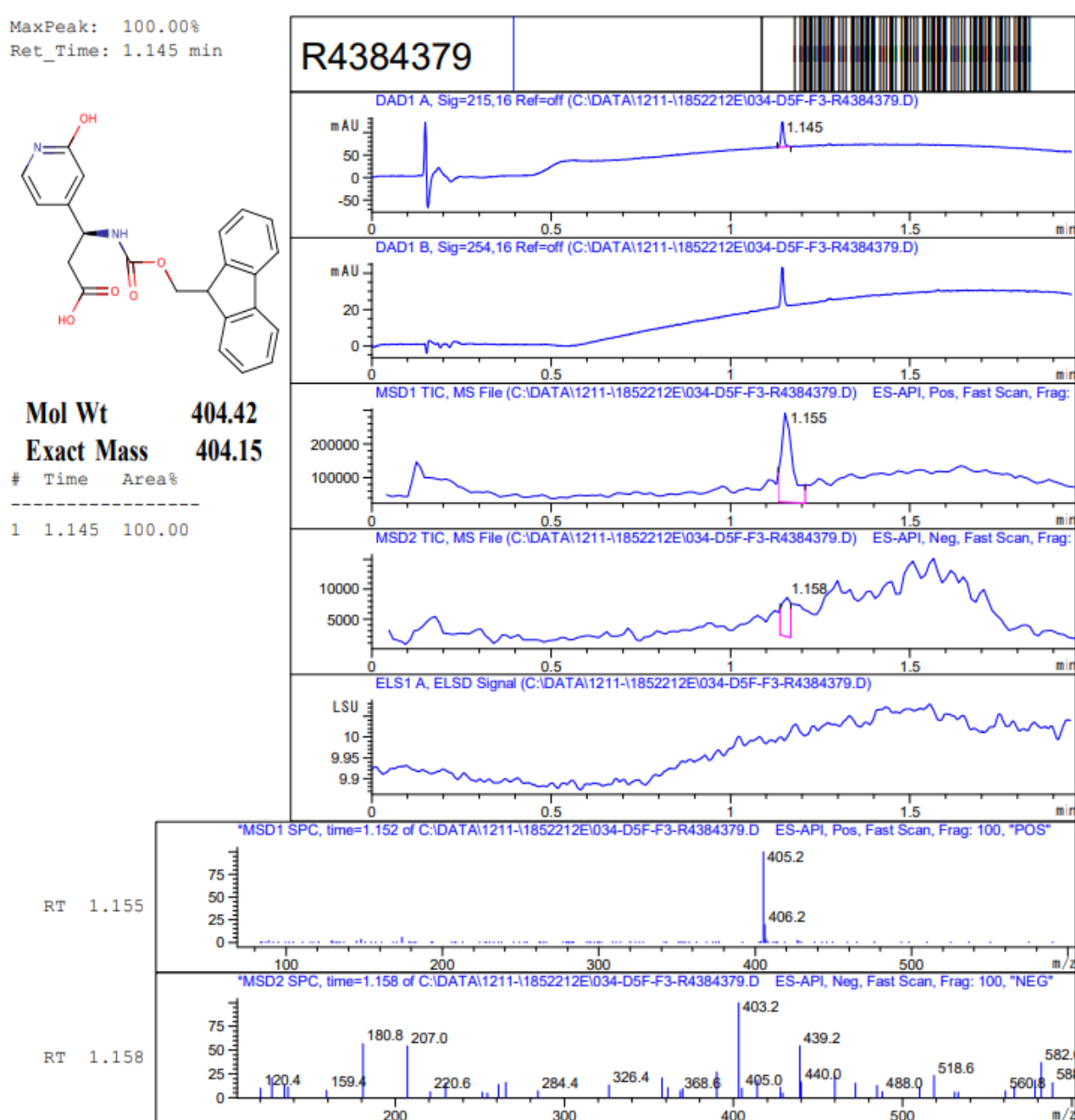


Рис.2.5.3. Хромато-мас спектр (S)-3-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)-3-(2-гідроксипіридин-4-іл)пропанової кислоти **27.1**

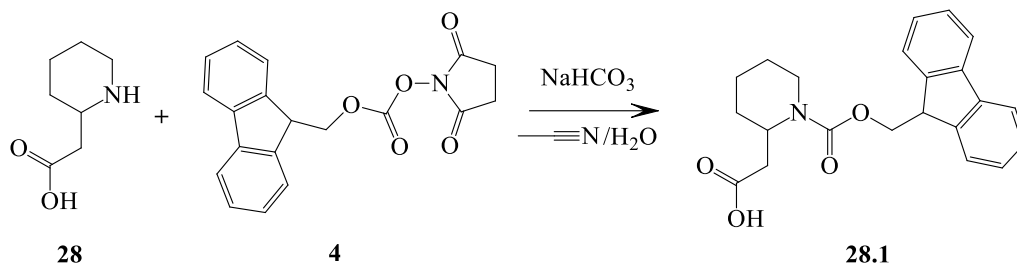


2.6 Реакція нуклеофільного ацилювання 2-(піперидин-2-іл)оцтова кислота з використанням Fmoc-Osu

Вихідною речовиною була 2-(піперидин-2-іл)оцтова кислота **28**, реакцію проводили в суміші ацетонітрил та вода, як основу використовували натрій гідрокарбонат, а як захист – Fmoc-Osu **4**. Реакційну суміш перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі.

В результаті нами було одержано 2-(1-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)піперидин-2-іл)оцтова кислота **28.1**.

Схема 2.6.



Будову нової синтезованої сполуки було надійно підтверджено комплексним фізико хімічним аналізом. Зокрема, даними ЯМР ^1H , ^{13}C та хромато-мас спектроскопії.

Так для отриманої сполуки **28.1**, було знято ЯМР ^1H (рис.2.6.1), ЯМР ^{13}C (рис.2.6.2) та хромато-мас спектр (рис.2.6.3).

Рис.2.6.1. ^1H ЯМР 2-(1-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)піперидин-2-іл)оцтової кислоти **28.1**

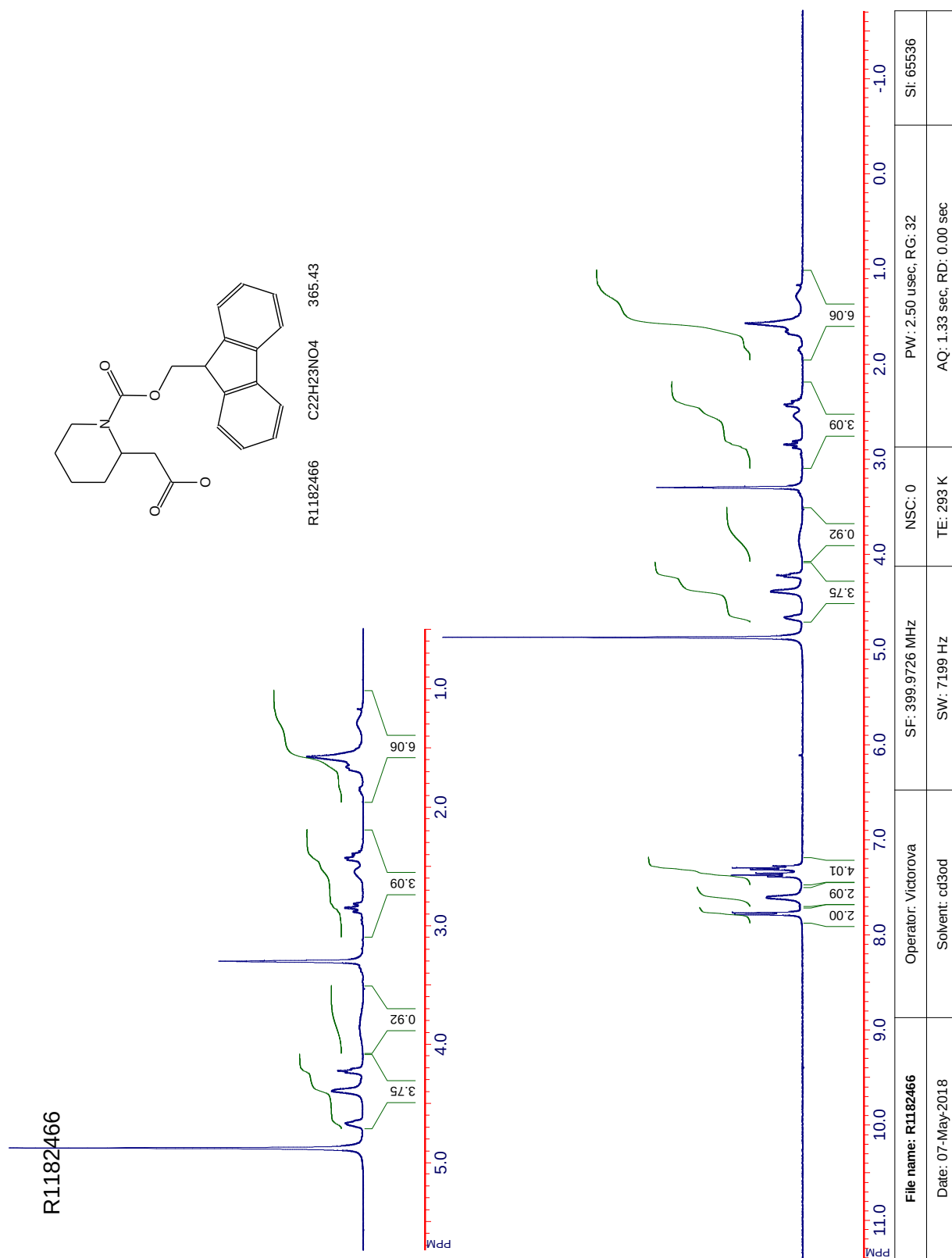


Рис.2.6.2. ^{13}C ЯМР 2-(1-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)піперидин-2-іл)оцтової кислоти **28.1**

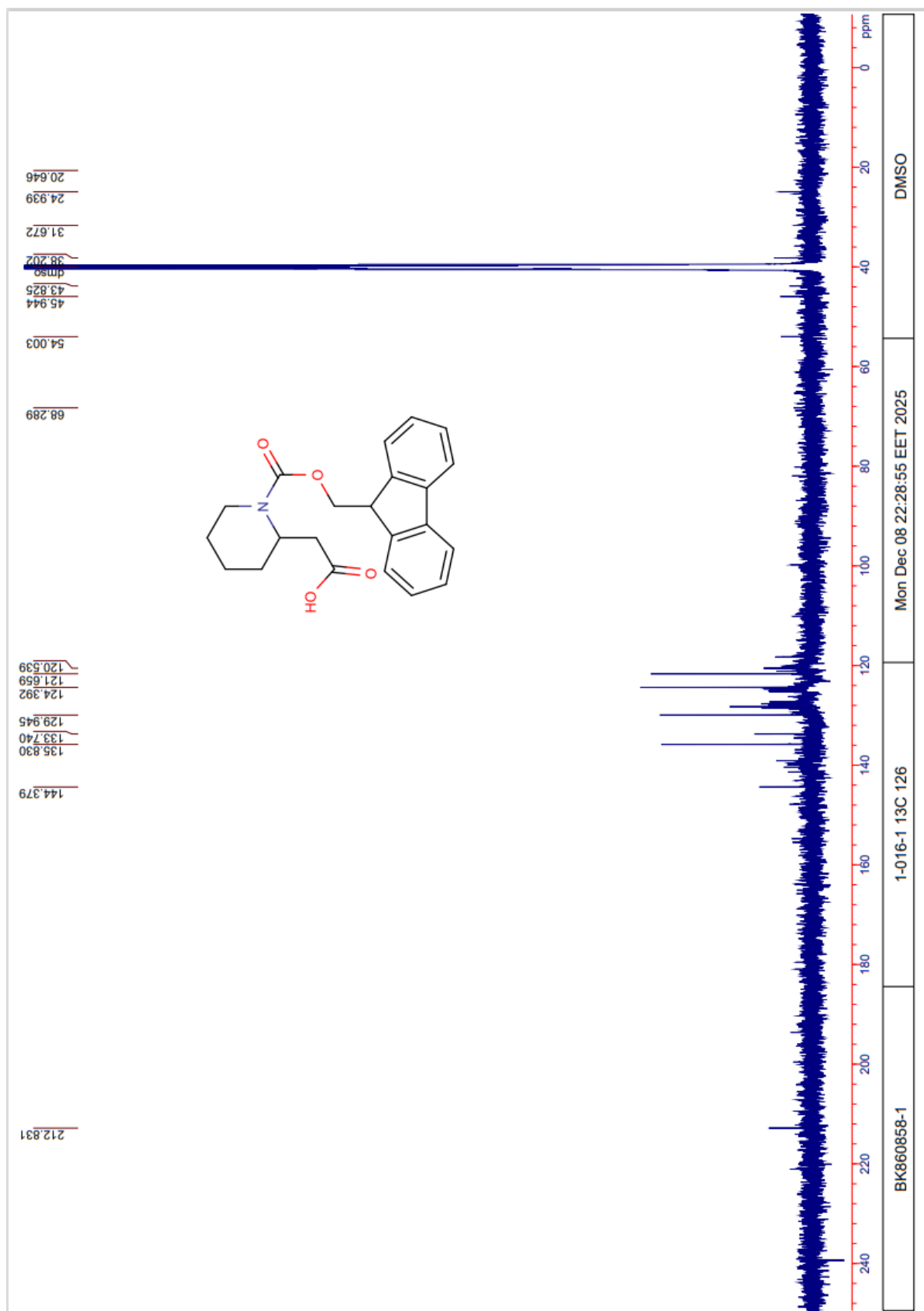
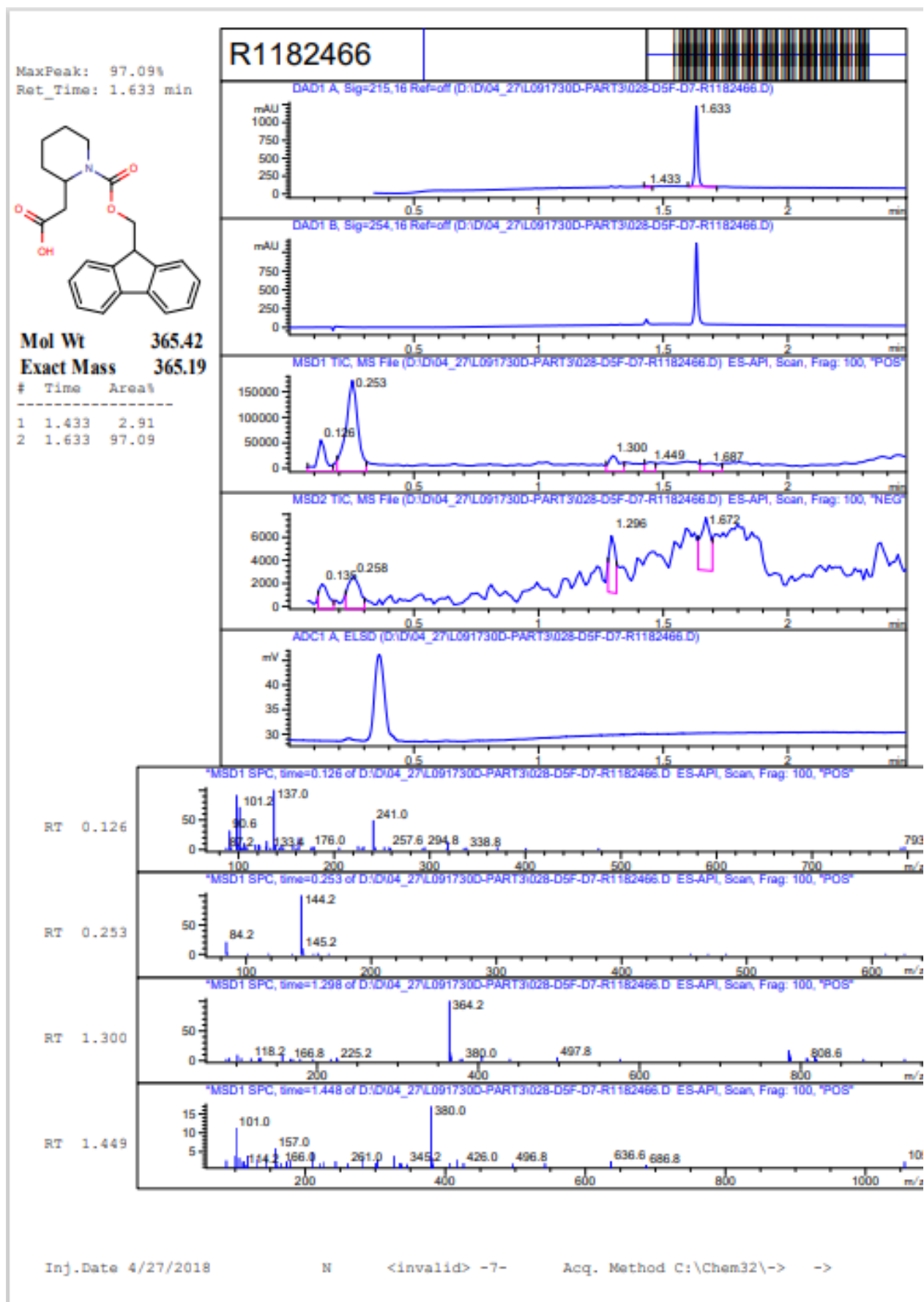
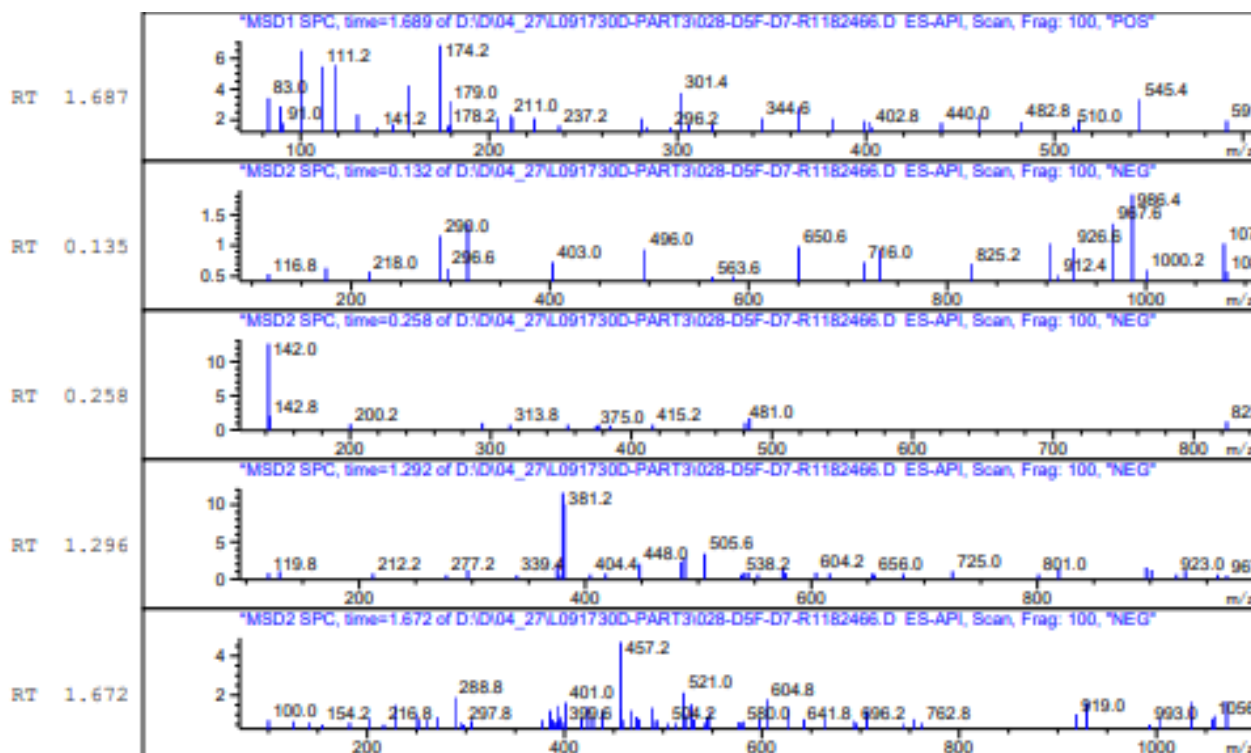


Рис.2.6.3. Хромато-мас спектр 2-(1-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)піперидин-2-іл)оцтової кислоти **28.1**

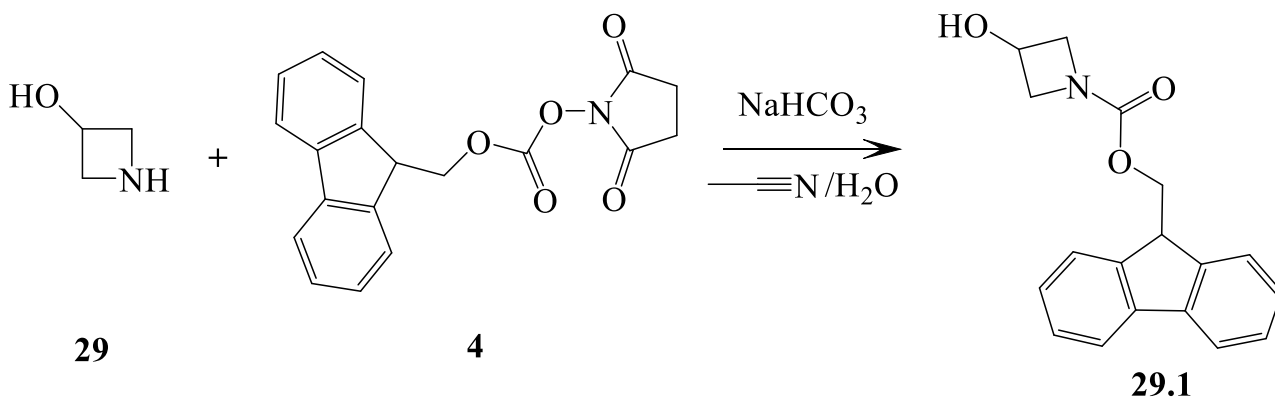




2.7 Реакція нуклеофільного ацилювання азетидин-3-ол з використанням Fmoc-Osu.

Вихідною сполукою був азетидин-3-ол **29**. Реакцію проводили в суміші ацетонітрилу та води з використанням натрій гідрокарбонату як основи та Fmoc-OSu **4** як реагента захисту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. В результаті нами було одержано (9H-флуорен-9-іл)метил 3-гідроксiazетидин-1-карбоксилат **29.1**.

Схема 2.7.



Будову нової синтезованої сполуки було надійно підтверджено комплексним фізико хімічним аналізом. Зокрема, даними ЯМР ^1H , ^{13}C та хромато-мас спектроскопії.

Так для отриманої сполуки **29.1**, було знято ЯМР ^1H (рис.2.7.1), ЯМР ^{13}C (рис.2.7.2) та хромато-мас спектр (рис.2.7.3).

Аналіз ^1H ЯМР спектрів всіх синтезованих сполук підтвердив успішне введення Fmoc-захисної групи. Для 3-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)-2-метилтіазолідин-4-карбонової кислоти **23.1** спостерігалися сигнали в області 7.20-9.00 м.д., для (R)-4-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл)аміно)метил)-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти **24.1** – 4.10–7.90 м.д., для (R)-2-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)-3-(диметиламіно)пропанової кислоти **25.1** – 4.10-7.90 м.д., для 3-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)хроман-3-карбонової кислоти **26.1** – 7.30-7.95 м.д., для (S)-3-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)-3-(2-гідроксипіридин-4-іл)пропанової кислоти **27.1** – 7.25-7.95 м.д., для 2-(1-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)піперидин-2-іл)оцтової кислоти **28.1** – 7.20-7.90 м.д., та для (9H-флуорен-9-іл)метил 3-гідроксизетидин-1-карбоксилату **29.1** – 7.25-7.85 м.д. Усі зазначені сигнали відображають CH, CH₂ та NH групи, характерні для Fmoc-захищених амінів, що однозначно підтверджує успішний синтез захищених аміносполук.

Рис.2.7.1. ^1H ЯМР (9H-флуорен-9-іл)метил 3-гідроксизетидин-1-карбоксилату **29.1**

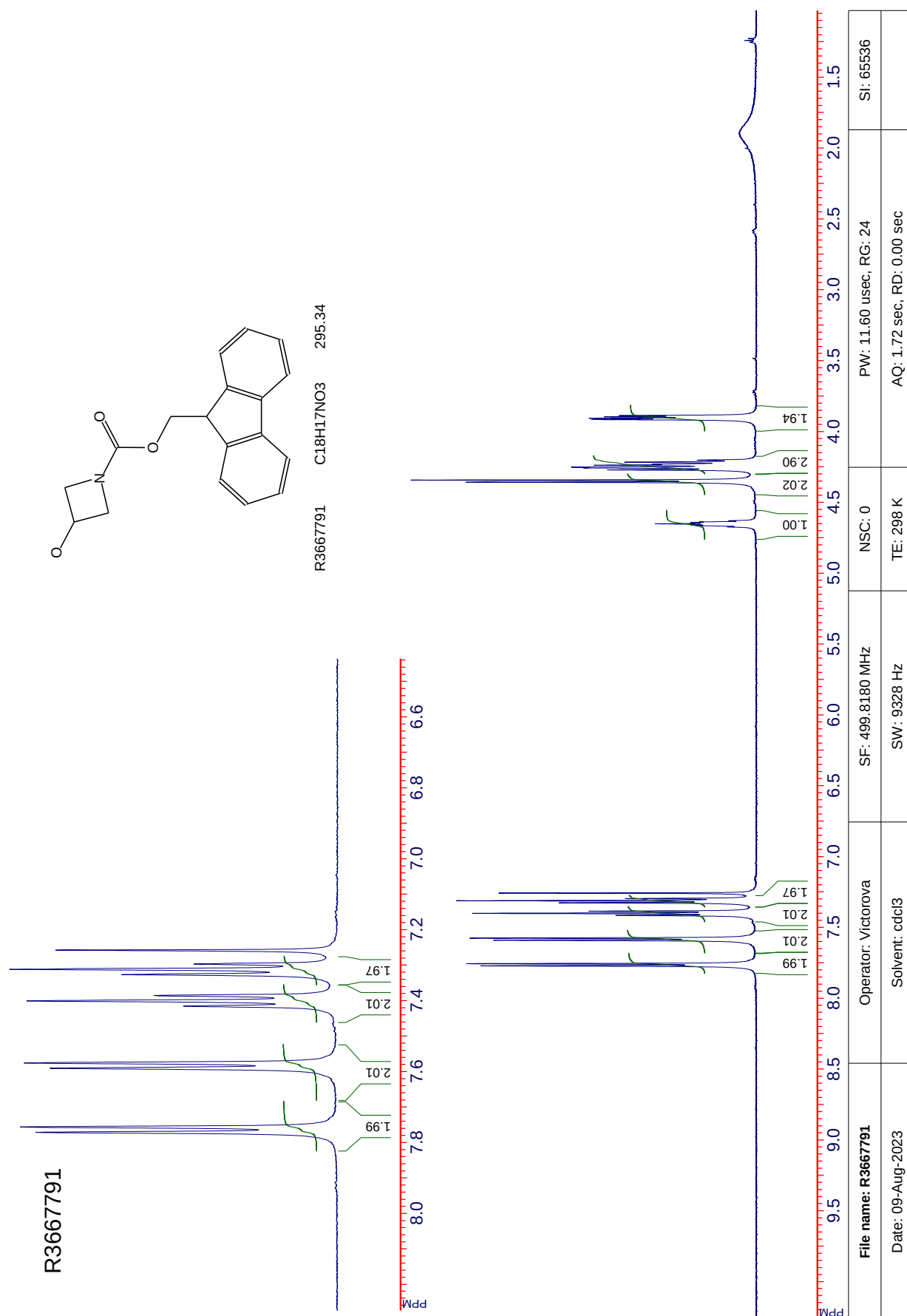


Рис.2.7.2. ^{13}C ЯМР (9H-флуорен-9-іл)метил 3-гідроксiazетидин-1-карбоксилату **29.1**

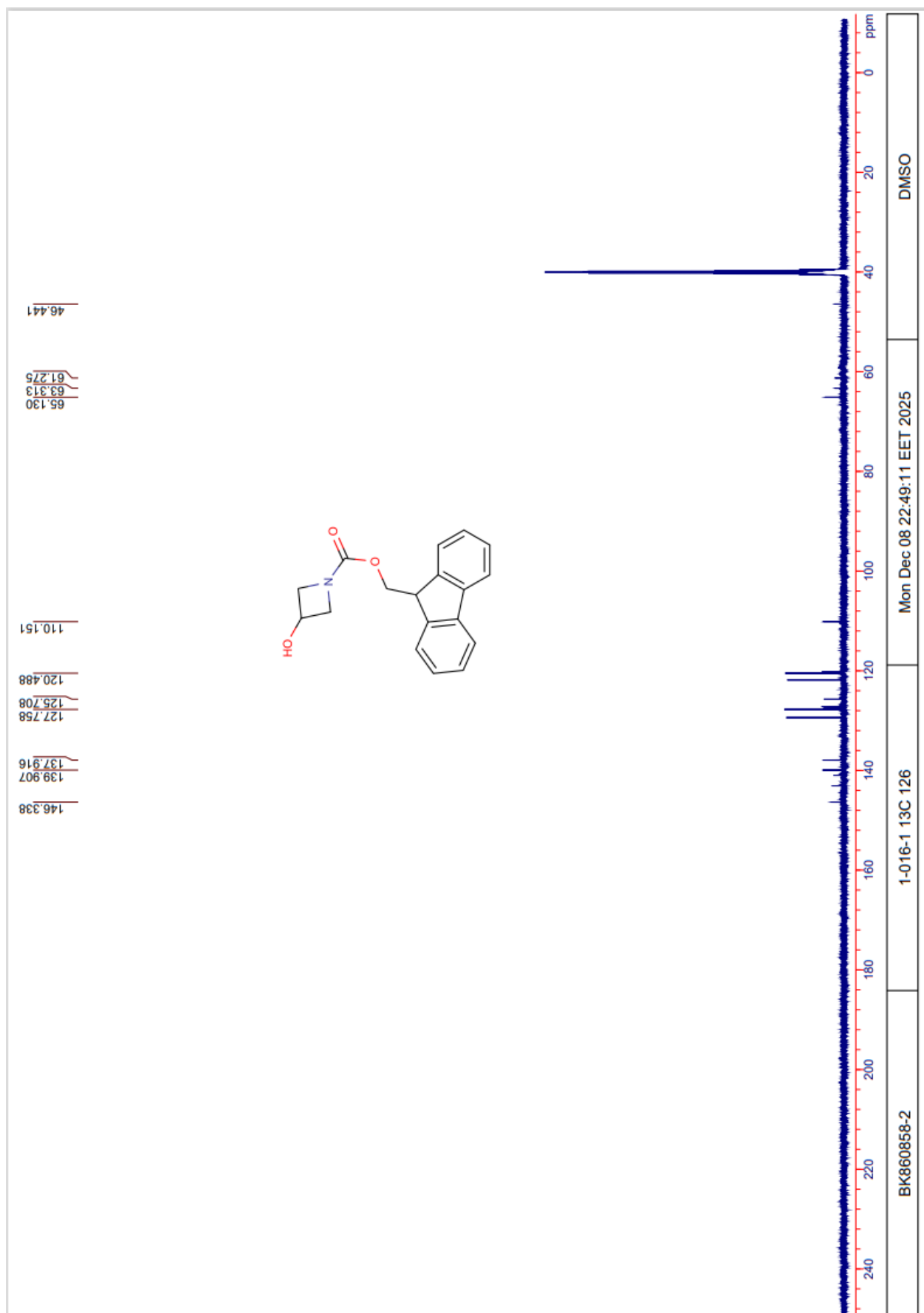
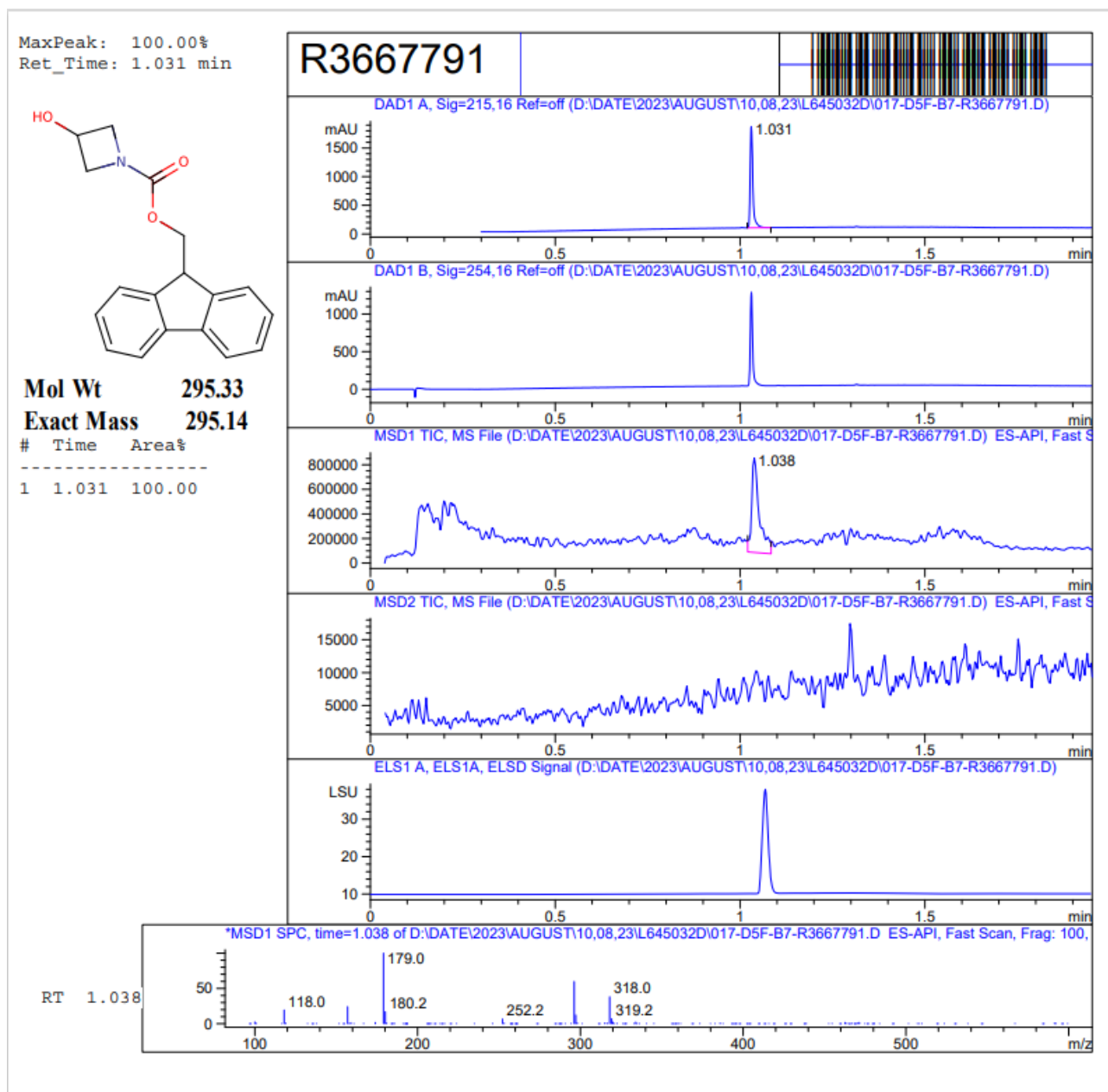


Рис.2.7.3. Хромато-мас спект (9H-флуорен-9-іл)метил 3-гідроксизетидин-1-карбоксилату **29.1**



РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР ^1H записані на спектрометрі Varian VXR-400 (400 МГц) в імпульсному Фур'є-режимі в DMSO-d_6 і CDCl_3 , внутрішній стандарт ТМС. Мас-спектри записані на приладі Agilent LC/MSD SL, колонка Zorbax SB-C18, 4.6×15 мм, 1.8 мкм (PN82(c)75-932), розчинник DMSO-d_6 , іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі PerkinElmer CH Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії НВП «УКРОРГСИНТЕЗ». Температури плавлення усіх синтезованих речовин визначались на приладі Сиволобова.

Синтези сполук виконувались згідно з правилами техніки безпеки під час роботи в хімічній лабораторії (Додаток).

3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1

3-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)-2-метилтіазолідин-4-

карбонова кислота 23.1. У колбу на 500 мл, яку попередньо було закріплена над магнітною мішалкою, помістили гідрохлорид 2-метилтіазолідин-4-карбонової кислоти **23** 7 г (38 ммоль) у 150 мл води, та в 150 мл ацетонітрила. Далі повільно присипали натрій гідрокарбонат 8 г (95 ммоль), а також Fmoc-Osu **4** 12,2 г (36 ммоль). Реакційну суміш перемішували 12 годин. Після проходження реакції ацетонітрил видаляли при зниженому тиску, у воду добавляли HCl (36%-розчин) до $\text{pH}=1$. Реакційну суміш залишили на годину на перемішуванні, отриманий осад відфільтрували та сушили на повітрі.

Вихід: 80%, осад білого кольору, $T_{\text{пл}}$ 172°C, Спектр ЯМР ^1H , DMSO-d_6 , δ , м.ч (КССВ, J, Гц): 1.10-1.50 (3H, д, CH_3), 3.00-3.20 (2H, м, CH_2), 3.20-3.50 (1H, м, CH), 4.10-5.20 (4H, 2с+м, 2CH), 7.20-7.30 (2H, т, CH_2), 7.30-7.40 (2H, т, CH_2), 7.50-7.60 (2H, д, CH_2), 7.80-8.00 (2H, д, CH_2), 12.80-13.20 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO-d_6 , δ , м.ч.: 22.973 (CH_3), 32.339 (CH_2), 47.050 (CH), 59.198 (CH), 60.374 (CH_2), 67.433 (CH), 120.538 (2CH), 125.308 (2CH), 127.573 (2CH), 128.083 (2CH), 141.311 (2C), 144.304 (2C), 153.283 (C), 172,412 (C). Спектр хромато-мас, DMSO ,

m/z : 369 $[M+1]$ (100%). Вирахувано для $C_{20}H_{19}NO_4S$, %: C, 65.02; H, 5.18; N, 3.79; O, 17.32; S, 8.68. Знайдено, %: C, 64.98; H, 5.16; N 3.75; O, 17.39; S, 8.72.

3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2

(R)-4-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл)аміно)метил)-1-метил-1H-піразол-3-карбонова кислота. 24.1. У колбу на 500 мл, яку попередньо було закріплена над магнітною мішалкою, помістили (R)-4-(((1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл)аміно)метил)-1-метил-1H-піразол-3-карбонова кислота **24** 6,5 г (20 ммоль) у 150 мл води, та в 150 мл ацетонітрила. Далі повільно присипали натрій гідрокарбонат 4,2 г (50 ммоль), а також Fmoc-Osu **4** 6,4 г (19 ммоль). Реакційну суміш перемішували 12 годин. Після проходження реакції ацетонітрил видаляли при зниженому тиску, у воду добавляли розрахункову кількість HCl (36%-розчин) 3 мл (30 ммоль). Реакційну суміш залишили на годину на перемішуванні, отриманий осад відфільтрували та сушили на повітрі.

Вихід: 73%, осад білого кольору, $T_{пл}$ 82°C, Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч (КССВ, J, Гц): 1.20-1.40 (9H, с, $3CH_3$), 1.50-2.00 (2H, м, CH_2), 3.20-3.40 (5H, м $2CH_2+CH$), 3.70-3.80 (3H, с, CH_3), 4.10-4.70 (5H, м, $2CH_2+CH$), 7.10-7.70 (7H, $2д+т+с$, 7CH), 7.70-7.90 (2H, т, 2CH), 12.50-12.70 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.: 28.566 ($3CH_3$), 28,637 (CH_2), 39.337 (CH_3), 47.224 (CH_2), 47.307 (CH), 49.372 (CH_2), 54.183 (CH_2), 67.105 (CH), 78.795 (CH_2), 120.462 (CH), 120.770 (2CH), 125.253 (2CH), 127.393 (2CH), 128.025 (2CH), 133,345 (CH), 139.202 (CH), 141.256 (2C), 144,289 (2C), 155.678 (C), 156.568 (C), 164,119 (C). Спектр хромато-мас, ДМСО, m/z : 546 $[M+1]$ (97%). Вирахувано для $C_{30}H_{34}N_4O_6$, %: C, 65.92; H, 6.27; N, 10.25; O, 17.56. Знайдено, %: C, 65.89; H, 6.18; N 10.20; O, 17.73.

3.3. Експериментальна частина до підрозділу 2.3

Гідрохлорид (R)-2-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)-3-(диметиламіно)пропанова кислота 25.1. У колбу на 500 мл, яку попередньо було закріплена над магнітною мішалкою, помістили (R)-2-аміно-3-(диметиламіно)пропанова кислота **25** 7,3 г (55 ммоль) у 150 мл води, та в 150 мл

ацетонітрила. Далі повільно присипали натрій гідрокарбонат 11,6 г (138 ммоль), а також Fmoc-Cl **2** 13,6г (52 ммоль). Реакційну суміш перемішували 12 годин. Після проходження реакції ацетонітрил видаляли при зниженому тиску, у воду добавляли HCl (36%-розчин) до pH=1. Реакційну суміш залишили на годину на перемішуванні, отриманий осад відфільтрували та сушили на повітрі.

Вихід: 83%, осад білого кольору, *T_{пл}* 76 °C, Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, δ, м.ч (КССВ, J, Гц): 2.60-2.70 (6H, м, 2CH₃), 3.10-3.20 (2H, м, CH₂), 4.20-4.40 (4H, м, CH₂+2CH), 7.30-7.35 (2H, т, 2CH), 7.35-7.45 (2H, т, 2CH), 7.65-7.75 (3H, с+д, 2CH+NH), 7.85-7.95 (2H, д, 2CH). Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-d₆, δ, м.ч.: 43.377 (2CH₃), 47.026 (CH), 50.134 (CH), 56.817 (CH₂), 66,118 (CH₂), 120.620 (2CH), 125.687 (2CH), 127.571 (2CH), 128.152 (2CH), 141.201 (2C), 144.139 (2C), 156.572 (C), 171.078 (C). Спектр хромато-мас, ДМСО, m/z: 354 [M+1] (100%). Вирахувано для C₂₀H₂₃ClN₂O₄, %: C, 61.46; H, 5.93; Cl, 9.07; N, 7.17; O, 16.37. Знайдено, %: C, 61.47; H, 5.90; Cl, 9.1; N, 7.19; O, 16.34.

3.4. Експериментальна частина до підрозділу 2.4

3-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)хроман-3-карбонова кислота **26.1.** У колбу на 500 мл, яку попередньо було закріплена над магнітною мішалкою, помістили 3-амінохроман-3-карбонова кислота **26** 6 г (31 ммоль) у дихлорметані . Далі добавили N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін 21,6 мл (124 ммоль), а також хлортриметилсилан **26a** 7,8мл (62 ммоль).Реакційну суміш перемішували 30 хвилин, після добавляли Fmoc-Osu **4** 6,4 г (19 ммоль). Реакційну суміш перемішували 24 години. Після проходження реакції до колби добавляли суміш H₃PO₄ з водою (1/3) та перемішували 30 хв, розчин екстрагували, органічний шар сушили на безводному Na₂SO₄ та залишки розчинника видаляли при зниженому тиску, отримавши густе масло, яке закристалізували в ацетонітрилі. Отриманий осад відфільтрували та сушили на повітрі.

Вихід: 45%, осад жовтого кольору, *T_{пл}* 109°C, Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, δ, м.ч (КССВ, J, Гц): 2.9-3.2 (2H, м, CH₂), 3.90-4.60 (5H, м, 2CH₂+CH), 6.70-6.80 (2H, 2т, CH), 7.05-7.15 (2H, м, CH), 7.25-7.35 (2H, т, CH), 7.35-7.45 (2H, т, CH),

7.65-7.70 (2H, т, CH), 7.80-7.90 (3H, м, 2CH+NH), 12.80-13.20 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.: 33,485 (CH_2), 47.012 (CH), 55.247 (CH_2), 66.084 (C), 66.797 (CH_2), 116.399 (CH), 119.936 (2CH), 120.551 (CH), 121,050 (C), 125.799 (2CH), 127.508 (2CH), 127.703 (CH), 128,071 (2CH), 130.719 (CH), 141.112 (2C), 144,189 (2C), 153.539 (C), 155.976 (C), 173.523 (C). Спектр хромато-мас, ДМСО, m/z : 415 $[\text{M}+1]$ (98%). Вирахувано для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_5$, %: C, 72.28; H, 5.10; N, 3.37; O, 19.26. Знайдено, %: C, 72.30; H, 5.08; N, 3.39; O, 19.25.

3.5. Експериментальна частина до підрозділу 2.5

(S)-3-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)-3-(2-гідроксипіридин-4-іл)пропанова кислота 27.1. У колбу на 500 мл, яку попередньо було закріплена над магнітною мішалкою, помістили (S)-3-аміно-3-(2-гідроксипіридин-4-іл)пропанова кислота **27** 7 г. (38 ммоль) у 150 мл води, та в 150 мл діоксана. Далі повільно присипали натрій гідрокарбонат 8 г (96 ммоль), а також Fmoc-Osu **4** 12,3 г (36 ммоль). Реакційну суміш перемішували 12 годин. Після проходження реакції діоксан видаляли при зниженому тиску, у воду добавляли HCl (36%-розчин) до pH=1. Реакційну суміш залишили на годину на перемішуванні, отриманий осад відфільтрували та сушили на повітрі.

Вихід: 76%, осад бежевого кольору, $T_{\text{пл}}$ 128°C, Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч (КССВ, J, Гц): 2.50-2.70 (2H, т, CH_2), 4.10-4.40 (3H, м, CH_2+CH), 4.50-4.80 (1H, т, CH), 6.00-6.25 (2H, м, 2CH), 7.25-7.35 (3H, м, CH_2+CH), 7.35-7.45 (2H, м, CH_2), 7.60-7.70 (2H, т, CH_2), 7.80-7.95 (3H, CH_2+CH), 11.00-12.60 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.: 47.083 (CH_2), 51.366 (CH), 65.957 (CH), 104.203 (CH_2), 116.487 (CH), 120.551 (CH), 125.612 (2CH), 127.512 (2CH), 128.047 (2CH), 135.661 (2CH), 141.117 (CH), 144.080 (2C), 144.300 (2C), 155.795 (C), 156.353 (C), 162.913 (C), 171,840 (C). Спектр хромато-мас, ДМСО, m/z : 404 $[\text{M}+1]$ (100%). Вирахувано для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$, %: C, 68.31; H, 4.98; N, 6.93; O, 19.78. Знайдено, %: C, 68.30; H, 5.02; N, 6.95; O, 19.73.

3.6. Експериментальна частина до підрозділу 2.6

2-(1-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)піперидин-2-іл)оцтова

кислота 28.1. У колбу на 500 мл, яку попередньо було закріплена над магнітною мішалкою, помістили 2-(піперидин-2-іл)оцтова кислота **28** 6 г (41 ммоль) у 150 мл води, та в 150 мл ацетонітрила. Далі повільно присипали натрій гідрокарбонат 8,8 г (104 ммоль), а також Fmoc-Osu **4** 13,4 г (39 ммоль). Реакційну суміш перемішували 12 годин. Після проходження реакції ацетонітрил видаляли при зниженому тиску, у воду добавляли HCl (36%-розчин) до pH=1. Реакційну суміш залишили на годину на перемішуванні, отриманий осад відфільтрували та сушили на повітрі.

Вихід: 81%, осад жовтого кольору, *T_{пл}* 142°C, Спектр ЯМР ¹H, DMSO-d₆, δ, м.ч (КССВ, J, Гц): 1.05-1.95 (6H, м, 3CH₂), 2.10-3.05 (3H, м, 2CH₂+CH), 3.50-4.00 (1H, с, OH), 4.10-4.70 (4H, м, 2CH₂), 7.20-7.45 (4H, 2т, 2CH₂), 7.50-7.70 (2H, 2д, CH₂), 7.70-7.90 (2H, 2д, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-d₆, δ, м.ч.: 20.646 (CH₂), 24.939 (CH₂), 31.782 (CH₂), 38.202 (CH₂), 43.825 (CH₂), 45.944 (CH), 54.003 (CH), 68.289 (CH₂), 120.539 (2CH), 121.659 (2CH), 124.392 (2CH), 129.945 (2CH), 133.740 (2C), 135.830 (2C), 144.379 (C), 212.831 (C). Спектр хромато-мас, ДМСО, m/z: 365 [M+1] (97%). Вирахувано для C₂₂H₂₃NO₄, %: C, 72.31; H, 6.34; N, 3.83; O, 17.51. Знайдено, %: C, 72.30; H, 6.39; N, 3.80; O, 17.51.

3.7. Експериментальна частина до підрозділу 2.7

(9H-флуорен-9-іл)метил 3-гідроксизетидин-1-карбоксилат 29.1.

У колбу на 500 мл, яку попередньо було закріплена над магнітною мішалкою, помістили азетидин-3-ол **29** 5 г (68 ммоль) у 150 мл води, та в 150 мл ацетонітрила. Далі повільно присипали натрій гідрокарбонат 14,4 г (171 ммоль), а також Fmoc-Osu **4** 21,9 г (65 ммоль). Реакційну суміш перемішували 12 годин. Після проходження реакції ацетонітрил видаляли при зниженому тиску, у воду добавляли HCl (36%-розчин) до pH=1. Реакційну суміш залишили на годину на перемішуванні, отриманий осад відфільтрували та сушили на повітрі.

Вихід: 78%, осад жовтого кольору, *T_{пл}*. 124°C, Спектр ЯМР ¹H, CDCl₃, δ, м.ч (КССВ, J, Гц): 3.86-3.91 (2H, т, CH₂), 4.15-4.30 (3H, м, CH₂+CH), 4.55-4.65 (2H, м, CH₂), 4.6-4.7 (1H, м, CH), 7.25-7.35 (2H, т, CH₂), 7.35-7.45 (2H, т, CH₂), 7.55-7.65 (2H, д, CH₂), 7.75-7.85 (2H, д, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, ДМСО-d₆, δ, м.ч.: 46.441 (CH), 61.275 (2CH₂), 63.313 (CH), 65.130 (CH₂), 110.151 (2CH), 120.488 (2CH), 125.708 (2CH), 127.758 (2CH), 137.916 (2C), 139.907 (2C), 146.388 (C). Спектр хромато-мас, ДМСО, m/z: 295 [M+1] (97%). Вирахувано для C₁₈H₁₇NO₃, %: C, 73.2; H, 5.8; N, 4.74; O, 16.25. Знайдено, %: C, 73.18; H, 5.83; N, 4.86; O, 16.13.

ВИСНОВОК

1. В результаті виконання магістерської роботи було проаналізовано 22 літературні джерела, що стосуються методів синтезу Fmoc-захищених аміносполук.

2. Реакцією нуклеофільного ацилювання аміносполук із використанням реагенту – захисту Fmoc-групи вдалося отримати 3-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)-2-метилтіазолідин-4-карбонову кислоту, (R)-4-((((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)(1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл)аміно)метил)-1-метил-1H-піразол-3-карбонову кислоту, (R)-2-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)-3-(диметиламіно)пропанову кислоту, 3-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)хроман-3-карбонову кислоту, (S)-3-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)аміно)-3-(2-гідроксипіридин-4-іл)пропанову кислоту, 2-(1-(((9H-флуорен-9-іл)метокси)карбоніл)піперидин-2-іл)оцтову кислоту, (9H-флуорен-9-іл)метил 3-гідроксизетидин-1-карбоксилат з виходами 45-81%.

3. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Структуру синтезованих сполук підтверджено з використанням ^1H , ^{13}C ЯМР- та хромато-мас-спектроскопії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Chandrudu, S.; Simerska, P.; Toth, I. Chemical Methods for Peptide and Protein Production. *Molecules*, 2013, vol. 18, 4, p. 4373–4388. DOI: 10.3390/molecules18044373.
2. V. Martin, P. H. G. Egelund, H. Johansson, S. Thordal Le Quement, F. Wojcik and D. Sejer Pedersen, Greening the synthesis of peptide therapeutics: an industrial perspective. *RSC Advances*, 2020, vol. 10, 69, p. 42457–42492. DOI: 10.1039/D0RA07204D.
3. W. Li, N. M. O'Brien-Simpson, M. A. Hossain and J. D. Wade, The 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) Group in Chemical Peptide Synthesis – Its Past, Present, and Future. *Australian Journal of Chemistry*, 2020, vol. 73, 4, p. 271–276. DOI: 10.1071/CH19427.
4. R. Behrendt, P. White and J. Offer, Advances in Fmoc solid-phase peptide synthesis. *Journal of Peptide Science*, 2016, vol. 22, 1, p. 4–27. DOI: 10.1002/psc.2836.
5. Carpino, L. A. 9-Fluorenylmethoxycarbonyl amino-protecting group. *Journal of Organic Chemistry*, 1970, vol. 35, 11, p. 3971–3972. DOI: 10.1021/jo00795a005.
6. Pícha, J.; Buděšínský, M.; Mitrová, K.; Jiráček, J. Acid-Stable Ester Linkers for the Solid-Phase Synthesis of Immobilized Peptides. *ChemPlusChem*, 2020, vol. 85, 6, p. 1297–1306. DOI: 10.1002/cplu.202000246.
7. Zheng, Y.; Chen, H.; Li, J.; Wang, P.; Li, Z. Green Chemistry Approaches in Peptide Synthesis. *Green Chemistry*, 2022, vol. 24, 15, p. 5850–5864. DOI: 10.1039/D2GC00963C.
8. Kates, S. A.; Albericio, F.; Dunn, B. Solid-phase peptide synthesis: the Fmoc strategy. *Tetrahedron Letters*, 2001, vol. 42, 35, p. 6025–6028. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)01615-X.
9. Merrifield, R. B. *Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach*. Oxford University Press, 2000, p. 211–230. DOI: 10.1385/0-89603-273-6:17.

10. Liang, W.; Gao, Y.; Sun, X.; Li, Z.; Zhang, W.; Zhang, L.; Zhou, Y. Recent Advances in Peptide-Based Drug Delivery Systems. *Molecules*, 2021, vol. 21, 11, p. 1542. DOI: 10.3390/molecules21111542.
11. Mishra, A.; Kumar, A.; Bhatia, R. Peptides: Structure, Function and Therapeutic Potential. *ISRN Biochemistry*, 2012, vol. 2012, p. 404235. DOI: 10.5402/2012/404235.
12. De Souza, A. R.; Alves, J. L.; Da Silva, J. R.; Peptide modeling and design: Computational approaches. *Molecular Diversity*, 2005, vol. 9, 4, p. 337–347. DOI: 10.1007/s11030-005-4386-8.
13. Zhang, Y.; Li, X.; Wang, S.; Sun, Q.; Liu, H. Efficient Synthesis of Peptides Using Green Chemistry Approaches. *RSC Advances*, 2020, vol. 10, 38, p. 22255–22264. DOI: 10.1039/D0RA04110F.
14. Kawasaki, T.; Tanaka, Y.; Kiso, Y. Efficient Methods for Solid-Phase Peptide Synthesis. *Chemical Letters*, 2010, vol. 39, 3, p. 228–230. DOI: 10.1246/cl.2010.228.
15. Patil, S.; Jadhav, P.; Deshmukh, K. Peptide Synthesis and Its Applications. *International Journal of Advanced Chemical Sciences*, 2021, vol. 8, 2, p. 45–52.
16. Valeur, E.; Leroux, J.-C. Amino Acid and Peptide Synthesis: An Overview. *Synlett*, 2006, vol. 2006, 12, p. 1811–1823. DOI: 10.1055/s-2006-926287.
17. Kumar, R.; Singh, R.; Sharma, P. A novel approach for peptide bond formation using green methods. *Tetrahedron Letters*, 2015, vol. 56, 13, p. 1722–1725. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.02.131.
18. Merrifield, R. B. Solid-Phase Peptide Synthesis. *Synthesis*, 2002, vol. 2002, 7, p. 449–473. DOI: 10.1055/s-2002-32986.
19. Helgen, C.; Bochet, C. G. Photochemical Protection of Amines with Cbz and Fmoc Groups. *Journal of Organic Chemistry*, 2003, vol. 68, 6, p. 2483–2486. DOI: 10.1021/jo026581n.

- 20.Li, H.; Wang, Y.; Zhang, Q.; Chen, J.; Liu, Z. Advances in Peptide-Based Therapeutics: Design, Synthesis, and Applications. *Biomolecules*, 2025, vol. 15, 1, p. 61. DOI: 10.3390/biom15010061.
- 21.Мілохов Д.С., Хиля О.В., Іщенко В.В. Техніка безпеки під час роботи в хімічній лабораторії. Навчальний посібник / Д.С. Мілохов, О.В. Хиля, В.В. Іщенко. – Київ: Київський національний університет імені Тараса Шевченка, ВПЦ «Київський університет», 2015.
- 22.Самусенко Ю.В. Основи неорганічного і органічного синтезу: правила виконання лабораторних робіт і техніка безпеки / Ю.В. Самусенко. – Полтава: ПНПУ, 2015.

Правила техніки безпеки під час роботи в хімічній лабораторії.**Правила користування витяжною шафою:**

1. Працювати з токсичними або сильнопахучими речовинами тільки у витяжній шафі.
2. Перед початком експерименту переконатися у справності вентиляції шафи.
3. Не блокувати вентиляційні отвори та не заважати циркуляції повітря у шафі.
4. Зберігати реактиви у закритих посудинах всередині шафи, щоб уникнути випарів.
5. Після завершення роботи залишати витяжну шафу увімкненою декілька хвилин для повного видалення парів [21].

Правила безпечної роботи з органічними розчинниками:

1. Перед початком роботи читати властивості органічних розчинників (токсичність, легкозаймистість).
2. Проводити реакції з органічними розчинниками у витяжній шафі.
3. Ніколи не пробувати розчинники на смак чи нюхати без застосування направленого повітря.
4. Піпетувати розчинники без рота, використовуючи гумові пристрої.
5. Не виливати органічні розчинники в каналізацію — збирати у спеціальні контейнери.
6. Тримати розчинники в герметичних, маркованих ємностях.
7. При нагріванні органічних розчинників використовувати тільки безпечні методи (водяна баня, контроль температури).
8. Уникати робочого місця з підвищеним ризиком випарів (закрити джерела тепла, не використовувати відкритий вогонь).

Правила роботи з вогнебезпечними речовинами:

1. Ознайомитися з властивостями речовини (легкозаймистість, реактивність).
2. Не залишати джерела відкритого вогню поруч із легкозаймистими речовинами.
3. Заборонено залишати нагрівальні прилади без нагляду.
4. Використовувати тільки спеціальне обладнання для нагрівання (водяні бані, електроплитки з регулятором).
5. Тримати під рукою первинні засоби пожежогасіння (вогнегасник, пісок).
6. При розливі легкозаймистої речовини негайно видалити джерела запалювання.
7. Після роботи повністю очистити робоче місце від залишків легкозаймистих речовин.
8. Не зберігати великі кількості легкозаймистих речовин у загальному доступі.
9. Використовувати засоби індивідуального захисту (окуляри, халати) під час роботи.
10. Повідомляти викладача/лаборанта про будь-які ознаки горіння чи перегріву [22].