

М. Я. Бугера¹, А. В. Гербеда¹, К. В. Тарасенко^{1,2}, І. С. Кондратов^{1,2}

¹ Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії імені В. П. Кухаря НАН України, Україна
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: kondratov@mail.enamine.net

² ТОВ НВП «Енамін», Україна

Препаративний метод синтезу α,α -дифлуоро- γ -аміномасляної кислоти

Мета. Розробити зручний синтетичний метод для одержання мультиграмових кількостей α,α -дифлуоро- γ -аміномасляної кислоти – фармакологічно перспективного аналога γ -аміномасляної кислоти (ГАМК).

Результати та їх обговорення. Синтезовано 53 г α,α -дифлуоро- γ -аміномасляної кислоти (2,2-дифлуоро-ГАМК), використовуючи приєднання етилбромодифлуороацетату (ЕБДФА) до бензилакрилату в присутності міді як ключову реакцію.

Експериментальна частина. Проведено реакцію ЕБДФА з бензилакрилатом у присутності міді та тетраметилетилендіаміну (ТМЕДА); одержаний продукт було перетворено на цільову α,α -дифлуоро- γ -аміномасляну кислоту (у вигляді гідрохлориду) шляхом послідовних реакцій дебензилювання, перегрупування Курціуса та обробки хлоридною кислотою для зняття захисних груп. Синтез було масштабовано для приготування 53 г α,α -дифлуоро- γ -аміномасляної кислоти. Одержано етиловий естер α,α -дифлуоро- γ -аміномасляної кислоти, який було перетворено на 3,3-дифлуоропіролідін-2-он. Структуру і склад синтезованих речовин доведено даними ¹H, ¹³C і ¹⁹F ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії та елементного аналізу.

Висновки. Показано, що розроблений синтетичний шлях дозволяє одержати мультиграмові кількості α,α -дифлуоро- γ -аміномасляної кислоти та є набагато зручнішим, дешевшим і безпечнішим порівняно із раніше описаним методом.

Ключові слова: флуор; етилбромодифлуороацетат; γ -аміномасляна кислота; реакція приєднання; перегрупування Курціуса

M. Ya. Bugera¹, A. V. Herbeda¹, K. V. Tarasenko^{1,2}, I. S. Kondratov^{1,2}

¹ V. P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry
of the National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine

² Enamine Ltd, Ukraine

The preparative synthetic approach to α,α -difluoro- γ -aminobutyric acid

Aim. To develop a convenient synthetic approach for the preparation of multigram amounts of 2,2-difluoro- γ -aminobutyric acid, which is pharmacologically promising analog of γ -aminobutyric acid (GABA).

Results and discussion. α,α -Difluoro- γ -aminobutyric acid (2,2-difluoro-GABA, 53 g) has been synthesized using the reaction of ethyl bromodifluoroacetate (EBDFA) addition to benzyl acrylate in the presence of copper as a key stage.

Experimental part. The reaction of EBDFA with benzyl acrylate in the presence of copper and tetramethylethylenediamine (TMEDA) was carried out; the resulting product was transformed to the target α,α -difluoro- γ -aminobutyric acid (in the form of hydrochloride) by consecutive debenzylation, Curtius rearrangement and treatment with hydrochloric acid to remove protecting groups. The synthesis was scaled up for the preparation of 53 g of α,α -difluoro- γ -aminobutyric acid. The ethyl ester of α,α -difluoro- γ -aminobutyric acid was also prepared and further transformed to 3,3-difluoropyrrolidine-2-one. The structure of the compounds synthesized was confirmed by ¹H, ¹³C and ¹⁹F NMR spectroscopy, mass spectrometry and elemental analysis.

Conclusions. It has been shown that the synthetic approach developed can be used for the preparation of α,α -difluoro- γ -aminobutyric acid in multigram amounts. The pathway is much more convenient, cheaper and safer compared to the method earlier described.

Key words: fluorine; ethyl bromodifluoroacetate; γ -aminobutyric acid; addition reaction; Curtius rearrangement

Copyright © 2020, M. Ya. Bugera, A. V. Herbeda, K. V. Tarasenko, I. S. Kondratov

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)

γ -Аміномасляна кислота (ГАМК) є основним гальмівним нейротрансмітером центральної нервової системи, а її дія регулюється різними рецепторами [1]. Структурні аналоги ГАМК виявились біологічно активними сполуками і знайшли застосування як фармакологічно активні сполуки [2]. Перспективним напрямком є дослідження флуорованих структурних аналогів ГАМК. Введення флуору або флуорованих замісників до будови біологічно активних молекул широко використо-

вується в сучасній біоорганічній та медичній хімії, оскільки часто дозволяє покращити фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості, що беруться до уваги при створенні лікарських засобів [3]. Чималу кількість флуорованих аналогів ГАМК описано в літературних джерелах (рис.). Так, в різні роки було синтезовано та/або вивчено біологічні властивості 3-флуоро-ГАМК **1** [4–8], 2,3-дифлуоро-ГАМК **2** [9–11], 3,3-дифлуоро-ГАМК **3** [12] та деяких інших флуоровмісних аналогів ГАМК

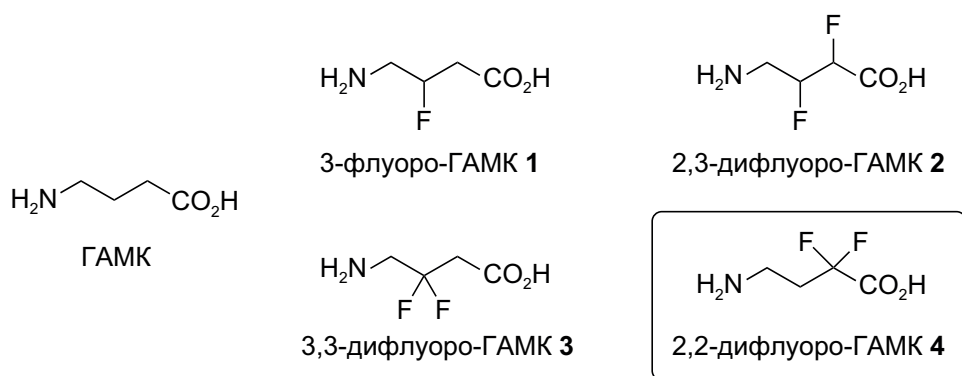
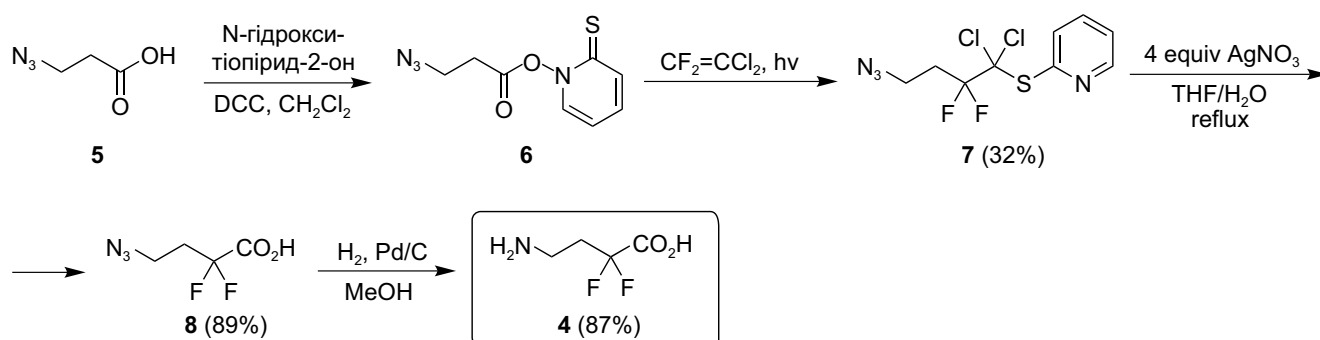
Рис. γ -Аміномасляна кислота (ГАМК) та її флуоровані похідні

Схема 1. Описаний синтез 2,2-дифлуоро-ГАМК [17]

[13–16]. 2,2-Дифлуоро-ГАМК **4** також було одержано раніше [17] та використано для розробки агоністів S1P-рецепторів [18].

В описаному раніше методі синтезу 2,2-дифлуоро-ГАМК для введення фрагменту дифлуороацетату було використано реакцію приєднання β -азидоетильного радикалу, згенерованого з естеру Бартона **6**, до 1,1-дифлуоро-2,2-дихлороетилену з наступним гідролізом утвореного продукту **7** до відповідної азидокислоти **8** (схема 1) [17]. Після відновлення азидогрупи було одержано 2,2-дифлуоро-ГАМК **4**. Слід зазначити, що ключова стадія приєднання (**6** \rightarrow **7**) перебігає з низьким виходом (32%) і є незручною для використання у лабораторії. Метою нашої роботи було розробити препаративний шлях синтезу амінокислоти **4** з доступних реагентів, який можна використати для одержання 2,2-дифлуоро-ГАМК **4** у мультиграмових кількостях.

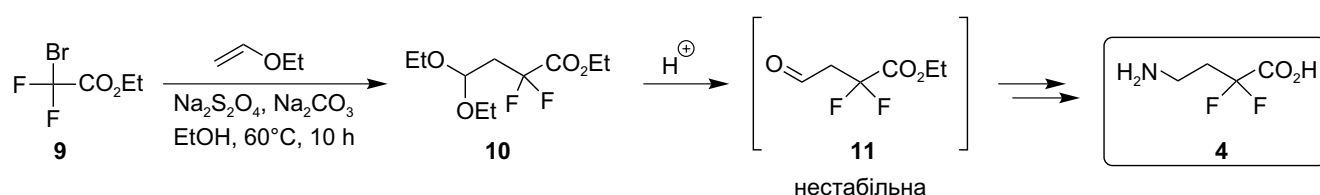
Результати та їх обговорення

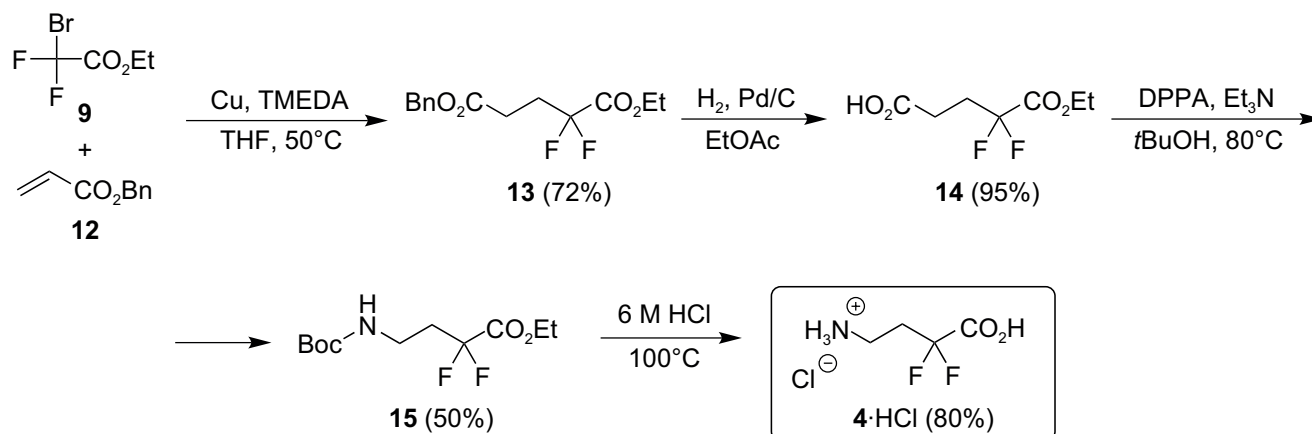
Для досягнення мети роботи спочатку ми вирішили використати естерацеталь **10** (схема 2), який одержують з етилбромодифлуороацетату

(ЕБДФА) **9** [12]. Ми планували перетворити сполуку **10** на альдегід **11** і далі провести його відновлювальне амінування. Проте проміжний альдегід **11** виявився нестійким і не міг бути використаний для подальшого синтезу.

Тому ми вирішили розробити альтернативний підхід, використавши приєднання ЕБДФА **9** до естеру акрилової кислоти як ключову стадію [19]. Ми провели реакцію приєднання ЕБДФА **9** до бензильного естеру акрилової кислоти **12** за методикою, описаною в літературі [19], з незначною модифікацією і одержали похідне 2,2-дифлуороглютарової кислоти **13** (схема 3).

Наявність ортогональних захистів карбоксильних груп (етильний та бензильний естери) дозволяє проводити селективну модифікацію кожної з естерних груп. Так, шляхом гідрогенлізу ми селективно видалили бензильний захист та одержали моноестер **14**, який далі було введено в перегрупування Курціуса. При кип'ятінні з хлоридною кислотою одержаного *N*-Вос-захищеного аміноестеру **15** відбувалося зняття захисних груп та одержано гідрохлорид 2,2-дифлуоро-ГАМК (**4**·HCl) з виходом 80%. Запропоновану схему синтезу

Схема 2. Запропонована схема синтезу амінокислоти **4**, виходячи з ацеталу **10**

Схема 3. Синтез гідрохлориду амінокислоти **4** з бензилакрилату **12**

було використано для одержання 53 г цієї амінокислоти.

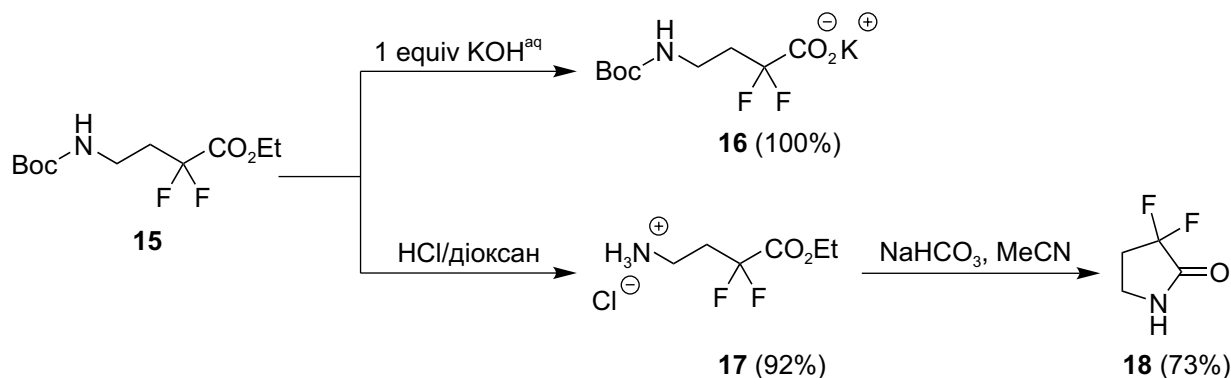
Також ми використали *N*-Boc-аміноестер **15** для синтезу похідних 2,2-дифлуоро-ГАМК **4**, які можуть бути корисними для подальшого використання в медичній хімії як зручні білдінг-блоки. Провівши лужний гідроліз сполуки **15** з 1 еквівалентом калій гідроксиду, нами було з кількісним виходом одержано калієву сіль *N*-Boc-амінокислоти **16**. З іншого боку, обробкою *N*-Boc-аміноестеру **15** хлоридною кислотою у діоксані було одержано гідрохлорид аміноестеру **17**, який у присутності натрій гідрокарбонату як основи легко циклізувався в лактам **18** (схема 4).

Експериментальна частина

У дослідженні використовували вихідні речовини виробництва Acros, Merck, Fluka та ТОВ НВП «Єнамін». Розчинники очищували за допомогою стандартних методів. Температури плавлення вимірювали за допомогою автоматизованого приладу MPA100 OptiMelt. Спектри ^1H , ^{13}C та ^{19}F ЯМР одержували на спектрометрах Varian Unity Plus 400 (при 400 МГц для ^1H ЯМР, 101 МГц для ^{13}C ЯМР та 376 МГц для ^{19}F ЯМР) і Bruker 170 Avance 500 (при 500 МГц для ^1H ЯМР, 126 МГц для ^{13}C ЯМР та 470 МГц для ^{19}F ЯМР) при 25°C. Спектри ^{19}F ЯМР реєстрували за умов широкосмугового декаплінгу на протонах. Як внутрішні стандарти викорис-

товували тетраметилсилан (^1H та ^{13}C) та CFCl_3 (^{19}F). Колонкову хроматографію застосовували з силікагелем 60 (Merck, розмір часток – 0,040–0,063 мм). Чистоту сполук контролювали за допомогою ТШХ (silica gel 60G F_{254} , Merck). Елементний аналіз виконано в лабораторії органічного аналізу хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка за допомогою приладу Vario MICRO Cube CHNS/O analyzer. Мас-спектри реєстрували на приладі Agilent 1100 LCMMSD SL (хімічна іонізація (CI)).

Синтез 5-бензил-1-етил-2,2-дифлуоропентандіоату **13.** Реакцію було проведено за описаною методикою [19] з незначними модифікаціями. До суміші бензилакрилату **12** (250,0 г, 1,54 моль), ЕБДФА **9** (375,5 г, 1,85 моль) та порошкової міді (235,1 г, 3,70 моль) у ТГФ (2 л) при перемішуванні додавали ТМЕДА (197,0 г, 1,70 моль) та ацетатну кислоту (92,6 г, 1,54 моль) за температури 50°C. Нагрівання підтримували впродовж 3 год. Після охолодження до кімнатної температури додавали насичений водний розчин NH_4Cl (1 л) та МТБЕ (1 л). Органічний шар відділяли, промивали додатково розчином NH_4Cl (1 л), сушили над натрій сульфатом, випарювали у вакуумі. Після концентрування отримували продукт ~85% чистоти (за даними ^1H та ^{19}F ЯМР), який переганяли у вакуумі масляного насосу (105–108°C, 0,5 мм рт. ст.) та одержували цільовий продукт **13** (319,1 г, 1,11 моль)

Схема 4. Синтез похідних амінокислоти **4**

з чистотою >95%. Вихід продукту реакції – 72,3%. Безбарвна рідина. Спектральні дані ідентичні описаним у літературі [19]. Розраховано для $C_{14}H_{16}F_2O_4$, %: С 58,74, Н 5,63. Знайдено, %: С 58,59, Н 5,72. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 7,41–7,30 (5H, м), 5,14 (2H, с), 4,31 (2H, кв, $J = 7,1$ Гц), 2,65–2,57 (2H, м), 2,53–2,37 (2H, м), 1,35 (3H, т, $J = 7,1$ Гц). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 171,46 (с), 163,81 (т, $J = 32,6$ Гц), 135,67 (с), 128,71 (с), 128,50 (с), 128,40 (с), 115,39 (т, $J = 250,7$ Гц), 66,90 (с), 63,14 (с), 29,91 (т, $J = 24,1$ Гц), 26,74 (т, $J = 4,6$ Гц), 14,01 (с). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: –107,30 (с).

Синтез 5-етокси-4,4-дифлуоро-5-оксопентанової кислоти 14. Гідрогеноліз 5-бензил-1-етил-2,2-дифлуоропентандіоату **13** (106,4 г, 0,37 моль) проводили в розчині етилацетату (0,8 л) з додаванням 5% Pd/C (8 г) (сталевий автоклав об'ємом 1 л, тиск водню 30 атм). Після закінчення реакції реакційну суміш відфільтровували через шар силікагелю та випарювали у вакуумі. Отримували 69,3 г моноестеру **14**. Вихід продукту реакції – 95,1%. Безбарвне масло. З трьох паралельних дослідів було напрацьовано 208 г продукту **14**. Розраховано для $C_7H_{10}F_2O_4$, %: С 42,86, Н 5,14. Знайдено, %: С 42,95, Н 5,21. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 10,86 (1H, уш. с), 4,32 (2H, кв, $J = 7,1$ Гц), 2,62 (2H, т, $J = 7,6$ Гц), 2,49–2,34 (2H, м), 1,35 (3H, т, $J = 7,1$ Гц). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 178,00 (с), 163,79 (т, $J = 32,5$ Гц), 115,24 (т, $J = 250,8$ Гц), 63,26 (с), 29,61 (т, $J = 24,2$ Гц), 26,56 (с), 14,00 (с). ^{19}F ЯМР (470 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: –107,32 (с).

Синтез етил-4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2,2-дифлуоробутаноату 15. До розчину моноестеру **14** (208 г, 1,06 моль) та триетиламіну (118,0 г, 1,17 моль) в трет-бутанолі (2 л) додавали дифенілфосфорилазид (306,4 г, 1,11 моль) та починали повільне нагрівання суміші до температури 80°C, підтримували нагрівання впродовж 2 год. Відбувалось активне газовиділення. Суміш залишали при цій температурі на ніч. Після охолодження розчин випарювали у вакуумі, до залишку додавали МТБЕ (2 л) та воду (1 л). Органічний шар відділяли і один раз промивали водою (1 л), сушили над натрій сульфатом, розчинник випарювали у вакуумі. Залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії (система МТБЕ–гексан (1:2)) та отримували 142,1 г *N*-Вос-аміноестеру **15**, який використовували далі без додаткової очистки. Вихід продукту реакції – 50,1%. Безбарвне масло. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: 4,78 (1H, с), 4,30 (2H, кв, $J = 7,1$ Гц), 3,40–3,27 (2H, м), 2,43–2,06 (2H, м), 1,41 (9H, с), 1,33 (3H, т, $J = 7,1$ Гц). ^{19}F ЯМР (470 МГц, $CDCl_3$), δ , м.ч.: –106,24 (с).

Синтез 2,2-дифлуоро-ГАМК гідрохлориду 4·HCl. *N*-Вос-аміноестер **15** (100 г, 0,37 моль) розчиняли в 600 мл 6 М хлоридної кислоти і нагрівали за температури 100°C впродовж 3 год. Випа-

ривали насухо у вакуумі, до залишку додавали ацетонітрил (300 мл), відфільтровували, осад сушили у вакуумі масляного насосу. Отримували 52,6 г 2,2-дифлуоро-ГАМК **4** у формі гідрохлориду. Вихід продукту реакції – 80%. Біла тверда речовина. Т. пл. 113–115°C. Розраховано для $C_4H_8ClF_2NO_2$, %: С 27,37, Н 4,59, N 7,98. Знайдено, %: С 27,22, Н 4,68, N 8,07. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч.: 8,32 (3H, уш. с), 2,90 (2H, с), 2,53–2,38 (2H, м). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч.: 164,50 (т, $J = 30,7$ Гц), 115,15 (т, $J = 249,3$ Гц), 32,68 (с), 31,73 (т, $J = 23,7$ Гц). ^{19}F ЯМР (470 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч.: –104,67 (с). MS (CI), m/z : 140 [M–Cl]⁺.

Синтез калій 4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2,2-дифлуоробутаноату 16. До розчину *N*-Вос-аміноестеру **15** (10,0 г, 37,4 ммоль) в етанолі (100 мл) додавали по краплях 9,4 мл 4 М водного розчину калій гідроксиду. Залишали перемішуватись на ніч при кімнатній температурі. Випарювали досуха, зтирали у 100 мл МТБЕ, відфільтровували, осад сушили у вакуумі масляного насосу. Отримували 10,4 г калієвої солі *N*-Вос-амінокислоти **16**. Вихід продукту реакції – 100%. Біла тверда речовина, гігроскопічна. Т. пл. 108–110°C. Розраховано для $C_9H_{14}F_2KNO_4$, %: С 38,98, Н 5,09, N 5,05. Знайдено, %: С 39,11, Н 4,98, N 5,13. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч.: 6,82 (1H, уш. с), 3,02 (2H, с), 2,00 (2H, дд, $J_1 = 15,4$ Гц, $J_2 = 7,2$ Гц), 1,36 (9H, с). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч.: 165,67 (т, $J = 25,7$ Гц), 155,44 (с), 117,83 (т, $J = 251,8$ Гц), 77,55 (с), 35,33 (т, $J = 24,5$ Гц), 34,44 (с), 28,26 (с). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч.: –100,92 (с).

Синтез етил-4-аміно-2,2-дифлуоробутаноату гідрохлориду 17. До розчину *N*-Вос-аміноестеру **15** (20,0 г, 74,8 ммоль) в МТБЕ (300 мл) додавали по краплях 200 мл суміші 4 М хлоридної кислоти та діоксану. Залишали перемішуватись на ніч. Утворений осад відфільтровували і сушили у вакуумі масляного насосу. Отримували 14,0 г гідрохлориду аміноестеру **17**. Вихід продукту реакції – 92%. Біла тверда речовина, гігроскопічна. Т. пл. 51–53°C. Розраховано для $C_6H_{12}ClF_2NO_2$, %: С 35,39, Н 5,94, N 6,88. Знайдено, %: С 35,27, Н 6,02, N 6,99. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч.: 8,40 (3H, уш. с), 4,29 (2H, кв, $J = 7,1$ Гц), 2,92 (2H, с), 2,60–2,40 (2H, м), 1,25 (3H, т, $J = 7,1$ Гц). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч.: 163,00 (т, $J = 32,0$ Гц), 115,21 (т, $J = 249,8$ Гц), 63,78 (с), 32,64 (т, $J = 5,7$ Гц), 31,87 (т, $J = 20,4$ Гц), 14,09 (с). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч.: –104,43 (с). MS (CI), m/z : 168 [M–Cl]⁺.

Синтез 3,3-дифлуоропіролідин-2-ону 18. До суспензії $NaHCO_3$ (10,3 г, 122,8 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл) додавали по краплях розчин гідрохлориду аміноестеру **17** (5 г, 24,6 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл). Залишали перемішуватись на ніч. Відфільтровували, фільтрат випарювали у вакуумі, залишок перекристалізували з суміші хло-

роформ–гексан (1:1). Одержували 2,2 г лактаму **18**. Вихід продукту реакції – 74%. Жовтувата тверда речовина. Т. пл. 70–72°C. Розраховано для C₄H₅F₂NO, %: C 39,68, H 4,16, N 11,57. Знайдено, %: C 39,55, H 4,28, N 11,59. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 8,16 (1H, уш. с), 3,45 (2H, т, J = 5,7 Гц), 2,60–2,43 (2H, м). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 167,09 (т, J = 30,7 Гц), 117,85 (т, J = 249,8 Гц), 36,76 (с), 30,50 (т, J = 23,1 Гц). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: –107,88 (с). MS (CI), m/z: 122 [MH]⁺.

References

1. Ngo, D.-H.; Vo, T. S. An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules* **2019**, *24*, 2678. <https://doi.org/10.3390/molecules24152678>.
2. Froestl, W. An historical perspective on GABAergic drugs. *Future Med. Chem.* **2011**, *3* (2), 163–175. <https://doi.org/10.4155/fmc.10.285>.
3. Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (21), 8315–8359. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00258>.
4. Kollonitsch, J.; Marburg, S.; Perkins, L. M. Fluorodehydroxylation, a novel method for synthesis of fluoroamines and fluoroamino acids. *J. Org. Chem.* **1979**, *44* (5), 771–777. <https://doi.org/10.1021/jo01319a023>.
5. Silverman, R. B.; Levy, M. A. Substituted 4-aminobutanoic acids. Substrates for gamma-aminobutyric acid alpha-ketoglutaric acid aminotransferase. *J. Biol. Chem.* **1981**, *256* (22), 11565–11568.
6. Deniau, G.; Slawin, A. M. Z.; Lebl, T.; Chorki, F.; Issberner, J. P.; van Mourik, T.; Heygate, J. M.; Lambert, J. J.; Etherington, L.-A.; Sillar, K. T.; O'Hagan, D. Synthesis, Conformation and Biological Evaluation of the Enantiomers of 3-Fluoro-γ-Aminobutyric Acid ((R)- and (S)-3F-GABA): An Analogue of the Neurotransmitter GABA. *ChemBioChem* **2007**, *8* (18), 2265–2274. <https://doi.org/10.1002/cbic.200700371>.
7. Yamamoto, I.; Deniau, G. P.; Gavande, N.; Chebib, M.; Johnston, G. A. R.; O'Hagan, D. Agonist responses of (R)- and (S)-3-fluoro-γ-aminobutyric acids suggest an enantiomeric fold for GABA binding to GABAC receptors. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (28), 7956–7958. <https://doi.org/10.1039/C1CC12141C>.
8. O'Hagan, D. 3-Fluoro-GABA enantiomers: exploring the conformation of GABA binding to GABAA receptors and GABA aminotransferase. *Future Med. Chem.* **2011**, *3* (2), 189–195. <https://doi.org/10.4155/fmc.10.295>.
9. Wang, Z.; Hunter, L. Synthesis of difluorinated β- and γ-amino acids: Investigation of a challenging deoxyfluorination reaction. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *143*, 143–147. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2012.06.016>.
10. Yamamoto, I.; Jordan, M. J. T.; Gavande, N.; Doddareddy, M. R.; Chebib, M.; Hunter, L. The enantiomers of syn-2,3-difluoro-4-aminobutyric acid elicit opposite responses at the GABA_c receptor. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (6), 829–831. <https://doi.org/10.1039/C1CC15816C>.
11. Hu, X.-G.; Thomas, D. S.; Griffith, R.; Hunter, L. Stereoselective Fluorination Alters the Geometry of a Cyclic Peptide: Exploration of Backbone-Fluorinated Analogues of Unguisin A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53* (24), 6176–6179. <https://doi.org/10.1002/anie.201403071>.
12. Kondratov, I. S.; Bugera, M. Y.; Tolmachova, N. A.; Posternak, G. G.; Daniliuc, C. G.; Haufe, G. Radical Reactions of Alkyl 2-Bromo-2,2-difluoroacetates with Vinyl Ethers: "Omitted" Examples and Application for the Synthesis of 3,3-Difluoro-GABA. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (24), 12258–12264. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02171>.
13. Yamazaki, T.; Ohnogi, T.; Kitazume, T. Asymmetric synthesis of both enantiomers of 2-trifluoromethyl-4-aminobutyric acid. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1* (4), 215–218. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)86326-0](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)86326-0).
14. Shaitanova, E. N.; Gerus, I. I.; Belik, M. Y.; Kukhar, V. P. Synthesis of optically active β-hydroxy-β-polyfluoromethyl GABAs. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18* (2), 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2007.01.005>.
15. Gerus, I. I.; Mironets, R. V.; Shaitanova, E. N.; Kukhar, V. P. Synthesis of new β-trifluoromethyl containing GABA and β-fluoromethyl containing N-benzylpyrrolidinones. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131* (2), 224–228. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.11.014>.
16. Borisova, T.; Pozdnyakova, N.; Shaitanova, E.; Gerus, I.; Dudarenko, M.; Mironets, R.; Haufe, G.; Kukhar, V. Synthesis of new fluorinated analogs of GABA, Pregabalin bioisosteres, and their effects on [3H]GABA uptake by rat brain nerve terminals. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23* (15), 4316–4323. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.06.038>.
17. Okano, T.; Takakura, N.; Nakano, Y.; Okajima, A.; Eguchi, S. A facile preparation method for α,α-difluoroalkancarboxylic acids and esters. A formal difluoromethylene insertion to alkanecarboxylic acids using radical reaction. *Tetrahedron* **1995**, *51* (7), 1903–1920. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(94\)01099-L](https://doi.org/10.1016/0040-4020(94)01099-L).
18. Hale, J. J.; Doherty, G.; Toth, L.; Li, Z.; Mills, S. G.; Hajdu, R.; Ann Keohane, C.; Rosenbach, M.; Milligan, J.; Shei, G.-J.; Chrebet, G.; Bergstrom, J.; Card, D.; Rosen, H.; Mandala, S. The discovery of 3-(N-alkyl)aminopropylphosphonic acids as potent S1P receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (13), 3495–3499. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.04.069>.
19. Sato, K.; Nakazato, S.; Enko, H.; Tsujita, H.; Fujita, K.; Yamamoto, T.; Omote, M.; Ando, A.; Kumadaki, I. 1,4-Addition reaction of ethyl bromodifluoroacetate to Michael acceptors in the presence of copper powder: Improvement of the reaction using TMEDA as an additive. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121* (1), 105–107. [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(03\)00003-4](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(03)00003-4).

Received: 30. 07. 2020

Revised: 19. 08. 2020

Accepted: 27. 08. 2020