

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

ВУЗ або наукова установа, де виконана робота

Міністерство освіти і науки України

Орган, до сфери управління якого належить установа

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Назва установи, де проводився захист дисертації

Міністерство освіти і науки України

Орган, до сфери управління якого належить установа

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЯРМОЛЬЧУК ВОЛОДИМИР СТАНІСЛАВОВИЧ

УДК 577.112.34

ДИСЕРТАЦІЯ

СИНТЕЗ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПРОЛІДИНІВ ЗА РЕАКЦІЄЮ 1,3-
ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ АЗОМЕТИНОВИХ ПЛІДІВ

02.00.03 – органічна хімія

Подається на здобуття наукового ступеня *кандидата* хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Ярмольчук В. С.

Науковий керівник *Комаров І. В., д.х.н., професор*

АНОТАЦІЯ

Ярмольчук В. С. Синтез функціоналізованих піролідинів за реакцією 1,3-диполярного циклоприєднання азометинових ілідів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 «Органічна хімія». – Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2018.

Дисертаційна робота присвячена синтезу 2,5-незаміщених піролідинів за допомогою реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азометинових ілідів до активованого С=C зв'язку. Були синтезовано нові похідні піролідинів (β -проліну), в тому числі і такі, що містять хіральні центри.

Похідні піролідину, які є продуктами реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азометинових ілідів до активованого С=C-зв'язку, є цінними вихідними сполуками («будівельними блоками»), які використовуються для отримання ліків та агрохімікатів. Більше того, залишок цього аміну можна знайти в багатьох біологічно активних речовинах, у тому числі в багатьох лікарських засобах, затверджених FDA. З іншого боку, практичне застосування подібних будівельних блоків в медичній хімії значною мірою залежить не лише від їх концептуальної привабливості, але також і від їх хімічної наявності. Тому, розробка коротко стадійних і ефективних синтетичних підходів до отримання аналогів піролідину є важливим та актуальним завданням сучасної органічної хімії.

Останніми роками все більшого значення в синтезі піролідинів набувають реакції циклоприєднання. Дані реакції дозволяють конструювати піролідини з чітко визначеним положенням замісників і, в більшості випадків, забезпечують високий регіо- та стереохімічний контроль. Для отримання піролідинів незаміщених по другому та п'ятому положенням використовують метод, який був розроблений групою вчених на чолі з Альбертом Падвою, суть якого полягала в каталітичному розкладі реагенту **1** під дією трифтороцтової кислоти. Подібне 1,3-диполярне циклоприєднання азометинового іліду **2** успішно використовується для синтезу різноманітних функціоналізованих похідних піролідину.

Однак, на наш погляд, синтетичний потенціал цієї реакції використаний не повністю. Тому метою нашої роботи було розробити зручні, а головне – практичні методи синтезу нових похідних піролідину, зокрема, фторзаміщених, таких, які були б цікаві як будівельні блоки для потреб медичної хімії. Перед нами також стояло завдання розробити принципово нові реагенти для цієї реакції, і способи синтезу нерацемічних хіральных сполук.

Введення атому флуору, трифторметильної групи (CF_3 -) або іншого фторовмісного замісника в органічну сполуку може значно змінити її фізико-хімічні та біологічні властивості. Зокрема, трифторметильний замісник впливає на значення pK_a сусідньої функціональної групи, ліпофільність, розчинність, гідролітичну та метаболічну стабільність. Іншим результатом заміни Гідрогену на Флуор є зміна конформацій органічних молекул. Завдяки цьому, трифторметильний замісник знайшов широке розповсюдження у багатьох біоактивних сполуках. Загалом, молекули близько 20% всіх сучасних лікарських препаратів містять Флуор.

З отриманого нами ряду ізомерних β -трифлуорметилзаміщених піролідинів встановлено, що введення трифлуорметильного замісника у піролідиновий фрагмент мало вагомий вплив на значення pK_a , $\log D$ та метаболічну стабільність синтезованих сполук.

Нами вперше був синтезований невідомий раніше монофлуорований аналог β -проліну – β -флуор- β -пролін та його найпростіші N-захищені похідні. На основі β -флуор- β -проліну були отримані нові хіральні монозахищені діаміни, які можуть бути застосовані для модифікації біологічно активних сполук.

Синтезований ряд нових фторовмісних похідних піролідину та β -проліну, а також серія конформаційно обмежених біциклічних аналогів піролідину. У процесі дисертаційної роботи були отримані як рацемічні, так і енантімерно збагачені похідні неприродних фторовмісних β -амінокислот. Абсолютну конфігурацію невідомих хіральних центрів при хіральних атомах було встановлено за відомою конфігурацією залишку фенілетиламіну (*R*-), шляхом проведення рентгено-структурного аналізу відповідних монокристалів діастереомерів. Отримані амінокислоти є перспективними з точки зору синтезу на їх основі β -пептидів та пептидоміметиків, потенційних лікарських засобів, антагоністів та/або агоністів деяких типів рецепторів. Окрім того, фторовмісні β -амінокислоти можуть бути використані як ^{19}F ЯМР-мітки для дослідження β -пептидів.

Для розробки методу синтезу похідних α -проліну була проведена аналогія з реакціями добре відомого реагенту **1** і заплановано отримання карбоксилат-заміщеного азометинового іліду **73**. Так, вперше було синтезовано невідомий раніше реагент **74**, який може виступати як попередник азометинового іліду **73**,

модифікованого карбоксилатною функцією. Було встановлено, що він реагує з активними диполярфілами з утворенням похідних α -проліну.

Загалом ароматичні гетероциклічні сполуки завжди були основним джерелом будівельних блоків, що використовуються під час пошуку нових лікарських препаратів. Є щонайменше дві причини для цього: перша – гетероатоми та ароматичні π -системи забезпечують ефективне зв'язування молекул з різними типами біологічних мішеней; друга – ароматичне кільце забезпечує конформаційну обмеженість цих молекул. Саме ці принципи лежать в основі отримання сполук, що потенційно можуть стати лікарськими препаратами. Однак, молекули ароматичних гетероциклів є здебільшого плоскими, так само як і ряд їх похідних, що зумовлює певні обмеження в їх структурній різноманітності. Таке різноманіття є у сучасній медичній хімії ключовою вимогою для сполук, що використовуються для пошуку нових лікарських засобів. Останні тенденції у пошуках нових біологічно активних сполук вказують на спроби відійти від ароматичних сполук за рахунок збільшення їх ступеню насиченості і введення хіральных центрів. Реалізація цих принципів веде до переходу від ароматичних до насичених гетероциклічних сполук. Однак, найпростіші насичені гетероцикли конформаційно гнучкі, що теж є не надто позитивною якістю для їх використання у дизайні лікарських препаратів (конформаційне обмеження розглядається як одна з їх важливих молекулярних характеристик). При цьому, недоліком насичених біциклічних гетероциклічних систем є їх підвищена ліпофільність, що накладає серйозні обмеження на наступну оптимізацію молекул потенційних лікарських засобів. У пошуках нових насичених полярних молекул, ми звернули увагу на біциклічні сульфони. На додачу до збільшення полярності, введення сульфонового фрагменту може сприяти взаємодії подібних молекул з біологічною мішенню.

Обидві ці характеристики можуть бути використані при оптимізації фізико-хімічних властивостей найрізноманітніших молекул. У цій роботі ми розробили підхід до синтезу раніше невідомої насиченої гетероциклічної системи - гексагідро-2*H*-тієно[2,3-*c*]пірол-1,1-діоксиду **90** шляхом поєднання в одній молекулі гетероциклічних кілець піролідину та сульфолану. Було синтезовано похідні нової гетероциклічної системи – гексагідро-2*H*-тієно[2,3-*c*]пірол-1,1-діоксиду, яка є комбінацією піролідинового та сульфоланового фрагментів. Важливою перевагою розробленого методу є те, що реакція відбувалася діастереоселективно.

Ключові слова: β -амінокислоти, піролідин, Флуор, [3+2]-циклоприєднання, хіральні сполуки, монозахищені діаміни, азометиновий ілід, функціоналізація.

SUMMARY

Yarmolchuk V. S. Synthesis of functionalized pyrrolidines by the reaction of 1,3- [3+2]-cycloaddition of an azomethine ylide. – Manuscript.

Thesis for the scientific degree of Candidate of Chemical Science in speciality 02.00.03 – «Organic chemistry». –Taras Shevchenko National University of Kyiv MES of Ukraine, Kyiv, 2018.

The thesis is devoted to the synthesis of 2,5-unsubstituted pyrrolidines using the reaction of 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides to activated C=C bond.

Pyrrolidine is one of the most frequently used aliphatic amines in organic chemistry. This residue can be found in many bioactive compounds including nine FDA-approved drugs. It is not surprising therefore that substituted pyrrolidine analogues are valuable building blocks that are used in both drug discovery and agrochemistry projects. On the other hand, practical application of building blocks in

pharmaceutical and agrochemical industry strongly depends not only on their conceptual attractiveness, but also on their chemical availability. Therefore, elaboration of short and high-yielding synthetic approaches to pyrrolidine analogues is important. For this purpose, new pyrrolidine derivatives (β -prolines), including those containing chiral centers, have been synthesized.

The beneficial effects of fluorine as a substituent in organic compounds have stimulated intense research in organofluorine chemistry. The incorporation of fluorine, trifluoromethyl groups, or other fluorinated fragments into organic molecules can significantly change their physicochemical and biological properties. In particular, the trifluoromethyl substituent effectively influences the pK_a of the neighboring functional groups, lipophilicity, solubility, conformational preferences, and hydrolytic and metabolic stabilities. Therefore, the trifluoromethyl group is widespread in bioactive compounds. Combination of the principles described above leads to conceptually attractive β -trifluoromethyl-substituted pyrrolidines. A practical synthetic approach to the construction of a library of three isomeric/homologous β -trifluoromethyl-substituted pyrrolidines is disclosed. All products were prepared in multigram quantities from a common precursor. The key synthetic step was a [3+2]-cycloaddition reaction. The influence of the trifluoro-methyl group on the physicochemical characteristics of the pyrrolidine fragment was studied. From the obtained series of isomeric β -trifluoromethyl substituted pyrrolidines it was established that the introduction of the trifluoromethyl substituent into the pyrrolidine fragment had a significant effect on the pK_a , $\log D$ and metabolic stability of the synthesized compounds. We believe that β -trifluoro-methyl-substituted pyrrolidines will find applications in drug discovery and in agrochemistry as valuable building blocks, and in mechanistic studies as ^{19}F NMR probes.

The previously unknown analog of β -proline (β -fluoro- β -proline) and its simplest N-protected derivatives were synthesized for the first time. We have developed an efficient and practical synthesis of the novel amino acid, β -fluoro- β -proline. The synthesis commences from commercially available methyl 2-fluoroacrylate and requires only three steps. Representative N-Bn-, N-Boc- and N-Fmoc- protected derivatives of β -fluoro- β -proline were also prepared. With rapid scalable synthesis we expect β -fluoro- β -proline and its related derivatives described herein to find wide applications in medicinal chemistry as β -proline analogues.

On the basis of β -fluoro- β -proline we have developed a practical route to the novel enantiopure (R)- and (S)-3-fluoro-3-aminomethylpyrrolidines. These diamines can be used to modify biologically active substances. The synthesis was performed in eight steps in 31% overall yield. The key reaction was [3+2]-cycloaddition between N-benzyl azomethine ylide and methyl 2-fluoroacrylate. Separation of diastereomeric mixture was effectively performed by crystallization.

Derivatives of a new heterocyclic system, hexahydro-2H-thien-[2,3-c]-pyrrole-1,1-dioxide, which is a combination of the pyrrolidine and sulfolane fragments, have been synthesized. We have demonstrated that libraries of functionalized derivatives of hexa-hydro-2H-thien-[2,3-c]-pyrrole-1,1-dioxides are easy to obtain and studied their essentially nonflattened, three-dimensional structure. The method relied on [3+2]-cycloaddition of the ylide and 4-substituted 2,3-dihydrothiophene 1,1-dioxides and allowed the title compounds to be obtained in 67-92% yields. To establish the relative stereochemistry of the obtained hexahydro-2H-thieno[2,3-c]-pyrrole 1,1-dioxide derivatives, NOESY experiments and X-ray diffraction studies were performed. The structure of the 2,6-disubstituted hexahydro-2H-thieno[2,3-c]pyrrole 1,1-dioxide core depends significantly on the substituents attached to the scaffold; it opens access to

“nonflattened”, three-dimensionally shaped derivatives. Favorable conformational and predicted physicochemical properties of the hexahydro-2H-thieno[2,3-c]pyrrole 1,1-dioxide core allowed us to assume that derivatives of this previously unknown scaffold could be promising building blocks for use in medicinal chemistry.

Keywords: β -amino acids, pyrrolidine, fluorine, [3+2]-cycloaddition, monoprotected diamines chiral compounds, azomethine ylide, functionalization.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Yarmolchuk V. S. Synthesis of b-fluoro-b-proline / V. S. Yarmolchuk, P. K. Mykhailiuk, I. V. Komarov. // Tetrahedron Lett. – 2011. – №52. – С.1300–1302. *(Особистий внесок здобувача: розробка синтетичної процедури, хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації).*

2. Yarmolchuk V. S. Synthesis and Characterization of β -Trifluoromethyl-Substituted Pyrrolidines / [V. S. Yarmolchuk, O. V. Shishkin, V. S. Starova та ін.]. // Eur. J. Org. Chem. – 2013. – №15. – С. 3086–3093.

(Особистий внесок здобувача: розробка синтетичної процедури, хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації).

3. Yarmolchuk V. S. An Efficient and Safe Method for the Multigram Synthesis of trans-2-(Trifluoromethyl)cyclopropylamine / [V. S. Yarmolchuk, A. V. Bezdudny, N. A. Tolmacheva та ін.]. // Synthesis. – 2012. – №44. – С.1152–1154.

(Особистий внесок здобувача: розробка синтетичної процедури, хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації).

4. Yarmolchuk V. S. Convenient synthesis of enantiopure (R-) and (S)-3-fluoro-3-aminomethylpyrrolidines / V. S. Yarmolchuk, V. L. Mykhalchuk, P. K. Mykhailiuk. // Tetrahedron. – 2014. – №70. – С. 3011–3017.

(Особистий внесок здобувача: розробка синтетичної процедури, хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації).

5. Yarmolchuk V. S. An Entry into Hexahydro-2H-thieno[2,3-c]pyrrole 1,1-Dioxide Derivatives / [V. S. Yarmolchuk, I. L. Mukan, O. O. Grygorenko та ін.]. // J. Org. Chem. – 2011. – №76. – С. 7010–7016.

(Особистий внесок здобувача: розробка синтетичної процедури, хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка публікації).

6. Ярмольчук В. С., Муқан І. Л., Григоренко О. О., Комаров І. В., Толмачев А. О. Синтез похідних нової гетероциклічної системи гексагідро-2H-тієно[2,3-с]-пірол-1,1-діюксиду. XII Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 18–20 травня 2011, – Київ, 2011. – С. 97.

(Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).

7. Ярмольчук В. С., Михальчук В. Л., Михайлюк П. К., Горічко М. В. Синтез хірального 3-амінометил-3-флуоропіролідину. XIV Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 15–17 травня 2013, – Київ, 2013. – С. 108.

(Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).

8. Ярмольчук В. С., Радченко Д. В., Гордієнко О. В. Хіральний 3,4-метано- β -пролін: конформаційно обмежена β -амінокислота. XV Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 18–20 травня 2014, – Київ, 2014. – С. 95.

(Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).

9. Ярмольчук В. С., Вишняк Д. М., Войтенко З. В. За,6а-біс-(три-флуорометил)-октагідропіроло-[3,4-с]пірол як новий піперазиновий аналог. XV Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 18–20 травня 2014, – Київ, 2014. – С. 103.

(Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	1
SUMMARY	5
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	8
СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	13
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	21
1.1 Реакція 1,3-диполярного циклоприєднання	21
1.2 1,3-диполь/ілід та диполярофіл	22
1.3 Механізм реакцій 1,3-циклоприєднання.....	24
1.4 Основні способи генерування азометинових ілідів	28
1.5 Вивчення процесу деструкції реагенту 10.....	32
1.6 Асиметричні реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азометинових ілідів	36
1.7 Інші приклади застосування реагенту 10.....	39
РОЗДІЛ 2 РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ	42
2.1 Синтез та дослідження властивостей β -трифторметилзаміщених похідних піролідину	42
2.1.1 Дизайн та синтез CF_3 -заміщених піролідинів.....	43
2.1.2 Вплив трифторметильної групи на значення pK_a	50
2.1.3 Вплив трифторметильної групи на ліпофільність молекул	52
2.1.4 Вплив трифторметильного замісника на значення метаболічної стабільності	54
2.1.5. За,6а-біс(трифторметил)октагідропіроло[3,4-с]пірол.....	55
2.1.6. Можливі застосування CF_3 -похідних піролідинів у медичній хімії.....	58
2.2 Синтез β -фтор- β -проліну	61
2.3. Синтез (<i>R</i> -) та (<i>S</i> -)-3-фтор-3-амінометилпіролідину в енантіомерно чистому вигляді	66
2.3.1. Синтез 3-амінометил-3-фторпіролідину	69
2.3.2 Розробка стратегії та проведення запланованого синтезу	70
2.4. Синтез хіральних трифторметилзаміщених похідних β -проліну	79
2.4.1. Дизайн цільових структур.....	80
2.4.2. Синтез енантіомерно чистого 4-(трифторметил)- β -проліну	82

	12
2.4.3. Синтез хірального 3-(трифторметил)- β -проліну 132 та 133.....	84
2.5. Синтез дифторметилзаміщених похідних β -проліну	87
2.6. Синтез біс(трифторметил)заміщених похідних β - та α -пролінів.....	89
2.6.1. 4-Біс(CF ₃)- β -пролін	89
2.6.2. 4-Біс(CF ₃)- α -пролін.....	90
2.6.2а. Синтез реагенту – попередника карбоксилатзаміщеного азометинового іліду	92
2.6.2б. Синтез пролінів реакцією [3+2]-циклоприєднання карбоксилатзаміщеного азометинового іліду.....	93
2.7. 3,4-Метано- β -пролін.....	95
2.7.1. Планування синтезу 3,4-метано- β -проліну	98
2.7.2. Синтез енантіомерів 3,4-метано- β -проліну.....	99
2.7.3. Синтез фторованих похідних на основі молекули 3,4-метано- β -проліну	103
РОЗДІЛ 3 Синтез та властивості похідних гексагідро-2<i>H</i>-тієно[2,3-<i>c</i>]пірол-1,1-діоксиду	107
3.1 Дизайн нової гетероциклічної системи.....	107
3.2. Синтез похідних гексагідро-2 <i>H</i> -тієно[2,3- <i>c</i>]пірол-1,1-діоксиду.....	111
3.3. Аналіз будови нових похідних 2,3-дигідротієфен-1,1-діоксиду	115
ВИСНОВКИ.....	120
РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	121
4.1 Загальна частина	121
4.2. Методики синтезу	122
4.3 Додаток.....	183
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	189
ДОДАТОК	205
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА.....	205

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AIBN	2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрил) (2,2'-azobis(2-methylpropionitrile))
aq	водний (aqueous)
cat	каталізатор (catalist)
DABCO	1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane)
DAST	діетиламіносульфуртрифлуорид (diethylaminosulfur trifluoride)
de	діастереомерний надлишок (diastereomeric excess)
DEAD	діетилазодикарбоксилат (diethyl azodicarboxylate)
DIAD	діізопропілазодикарбоксилат (diisopropyl azodicarboxylate)
DIPEA	<i>N,N</i> -діізопропілетиламін (<i>N,N</i> -diisopropylethylamine)
DMADMF	диметилацеталь <i>N,N</i> -диметилформаміду (<i>N,N</i> -dimethylformamide dimethyl acetal)
DPPA	дифенілфосфорилазид (diphenylphosphoryl azide)
EDC	1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide)

EWG	Electron withdrawing group (електроноакцепторний замісник)
FDA	Food and Drug Administration (Управління продовольства і медикаментів)
HMPA	гексаметилфосфорамід (hexamethylphosphoramide)
HOBT	1-гідроксибензотриазол (1-hydroxybenzotriazole)
LiHMDS	літій гексаметилдисилазан (lithium hexamethyldisilazane)
MAO	моноаміноксидаза
MCPBA	<i>мета</i> -хлоропероксибензоатна кислота (<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid)
MS	молекулярні сита (molecular sieves)
NMM	<i>N</i> -метилморфолін (<i>N</i> -methylmorpholine)
NMO	<i>N</i> -метилморфолін- <i>N</i> -оксид (<i>N</i> -methylmorpholine- <i>N</i> -oxide)
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy ()
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap

РМВ	<i>n</i> -метоксибензил (<i>p</i> -methoxybenzyl)
py	піридин (pyridine)
RT	кімнатна температура (room temperature)
TBAF	тетра- <i>n</i> -бутиламоній флуорид (tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride)
TBDMS	<i>tert</i> -бутилдиметилсиліл (<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)
TBDPS	<i>tert</i> -бутилдифенілсиліл (<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)
TFA	трифлуороацетатна кислота (trifluoroacetic acid)
ДМСО, DMSO	диметилсульфоксид
ДМФА, DMF	диметилформамід
ІЧ	інфрачервоний
м. ч.	мільйонна частка
РСД	рентгеноструктурне дослідження
ТГФ, THF	тетрагідрофуран
ТШХ	тонкошарова хроматографія
ЯМР	ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Актуальність теми. Гетероциклічні сполуки займають вагоме місце серед біологічно активних речовин. Цьому є багато пояснень. Так, наявність гетероатому може гарантувати зв'язування молекул з різними типами біологічних мішеней, а циклічна система зумовлює конформаційну обмеженість молекул, що може сприяти селективності зв'язування. Природа гетероатомів та функціональних груп в молекулах гетероциклічних сполук впливає на ліпофільність, розчинність, метаболічну стабільність. Варіювання функціональних груп в гетероциклічних сполуках можливе в широких межах, і це може бути використано для оптимізації їх властивостей, які є важливими при використанні сполук як лікарських засобів. Особливості будови функціоналізованих гетероциклічних сполук обумовлюють їх широкий спектр біологічної активності. Тому пошук і синтез нових функціоналізованих гетероциклічних систем, чому присвячене дане дисертаційне дослідження є важливим і актуальним завданням сучасної органічної хімії.

Останніми роками все більшого значення в синтезі гетероциклічних сполук набувають реакції циклоприєднання. Дані реакції дозволяють конструювати гетероциклічні системи з чітко визначеним положенням замісників і, в більшості випадків, забезпечують високий стереохімічний контроль.

Ще одним перспективним напрямком даного дисертаційного дослідження є синтез та вивчення структурних властивостей β -пептидів – аналогів природних пептидів, де замість залишків α -амінокислот вводяться залишки β -амінокислот. Природні пептиди привертають все більшу увагу хіміків у даний час, тому їх розглядають як перспективну альтернативу «малим молекулам» (молекулам з молекулярною масою до 500) у медичній хімії. Вони часто

проявляють унікальну ефективність біологічної дії, однак недоліком їх є часто несприятливі фармакокінетичні характеристики – висока токсичність та низька метаболічна стабільність. Синтез β -пептидів є актуальним тому, що дозволяє отримати аналоги природних пептидів з покращеними фармакокінетичними характеристиками.

Наукова новизна одержаних результатів. В даній дисертаційній роботі було вперше розроблено практичний синтетичний підхід для отримання ряду ізомерних β -трифторметилзаміщених піролідинів за допомогою реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азометинових ілідів до активованого C=C зв'язку. Знайдено, що введення трифторметильного замісника в піролідиновий фрагмент мало значний вплив на значення pK_a , $\log D$ і константу коефіцієнту кліренсу (CL_{int}) синтезованих сполук.

Синтезовано невідомий раніше монофторований аналог β -проліну – β -фтор- β -пролін та його найпростіші N-захищені похідні. β -Пролін є конформаційно обмеженою β -амінокислотою, що застосовується у дизайні аналогів природних пептидів – пептидоміметиків. Пептидоміметики цього типу мають більш високу стабільність до гідролізу в присутності протеаз. Після отримання β -флуор- β -проліну з ним було проведено декілька синтетичних перетворень з метою отримання функціонально захищених похідних, які можна було б використовувати в реакціях отримання β -пептидів. З цією метою атом азоту β -флуор- β -проліну був захищений найбільш широко вживаними захисними групами: Fmoc- та Boc-.

Отримана сполука β -флуор- β -пролін є хіральною, і метод, використаний нами приводить до її синтезу у вигляді рацемату. Оскільки розробка методів отримання хіральних органічних сполук в оптично активній формі є

принципово важливим завданням сучасного органічного синтезу, ми доклали зусиль до розділення похідних рацемату на індивідуальні енантіомери з подальшою їх трансформацією з метою отримання перспективних нерацемічних будівельних блоків – фторзаміщених похідних піролідину. Фторовмісні похідні піролідину входять до складу відомих біологічно активних сполук, причому багато з них містять як ключовий фрагмент залишок 3-амінометил-3-флуор-піролідину. Виходячи з β -фтор- β -проліну було також розроблено зручні та практичні методики синтезу перспективних будівельних блоків для дизайну лікарських засобів – (*R*)- та (*S*)-енантіомерів 3-фтор-3-амінометилпіролідину, сполуки, яка до цього часу була відома лише у вигляді рацемату.

Вперше синтезовано 4-біс(трифторметил)-заміщені похідні β - та α -пролінів. Для синтезу похідних α -проліну вдалося розробити принципово новий метод синтезу з використанням нового реагенту – етил 2-(бензил-((триметилсиліл)-метил)аміно)-2-етоксиацетату. Так наявність двох трифторметильних груп зумовлює різко відмінні фізико-хімічні властивості біс-(трифторметил) заміщених похідних β - та α -пролінів порівняно з їх незаміщеними аналогами.

Синтезовано нові дифторметилзаміщені похідні β -проліну – 4- CF_2H - β -пролін та 3- CF_2H - β -пролін. Сполуки з дифторметильною (CF_2H) групою мають, як і CF_3 -заміщені сполуки значний потенціал використання у медичній хімії. Так, в області медичної хімії CF_2H -група проявила себе як ефективний біоізомер гідроксильної групи, що пояснюється тим, що CF_2H -група є донором водневого зв'язку, як і OH - та NH -групи. Ліпофільність дифторметильної групи сприяє покращенню мембранної проникності сполук, що містять її у своєму

складі. Враховуючи вищесказане, нами було поставлене завдання синтезувати CF_2H -модифіковані похідні β -проліну.

Розроблено ефективний метод отримання енантіомерів 4- CF_3 - β -проліну та 3- CF_3 - β -проліну.

Розроблено принципово новий метод синтезу 3,4-метано- β -проліну, що включав в себе розділення стереоізомерів. Молекула β -проліну містить п'ятичленне кільце і є досить конформаційно утрудненою, але недостатньо жорсткою, щоб гарантувати фіксоване положення замісників у просторі. Для досягнення необхідної конформаційної жорсткості можна, наприклад, ввести до складу молекули β -проліну додатковий цикл. Нами було обрано як додатковий елемент жорсткості циклопропанове кільце, оскільки воно поєднує конформаційну жорсткість з хімічною стабільністю і має типові для sp^3 -атомів карбону електронні властивості. Крім того, були вперше синтезовані фторовані аналоги 4-метано- β -проліну – 1-(трифторметил)-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан та 1-(дифторметил)-3-азабіцикло-[3.1.0]гексан.

Синтезовано похідні нової гетероциклічної системи – гексагідро-2*H*-тієно-[2,3-*c*]-пірол-1,1-діоксиду, яка є комбінацією піролідинового та сульфоланового фрагментів. Наш підхід до синтезу цих сполук полягав в анелюванні піролідинового кільця шляхом використання реакції [3+2]-циклоприєднання азометинових ілідів до похідних 2,3-дигідротіофен-1,1-діоксиду. Важливою перевагою розробленого методу є те, що реакція відбувалася діастереоселективно.

Практичне значення одержаних результатів. Синтезований ряд нових фторовмісних похідних піролідину та β -проліну, а також серія конформаційно

обмежених біциклічних аналогів піролідину. В процесі дисертаційної роботи були отримані як рацемічні, так і енантіомерно збагачені похідні неприродних фторовмісних β -амінокислот. Отримані амінокислоти є перспективними з точки зору синтезу на їх основі β -пептидів та пептидоміметиків, потенційних лікарських засобів, антагоністів та/або агоністів деяких типів рецепторів. Окрім того, фторовмісні β -амінокислоти можуть бути використані як ^{19}F ЯМР мітки для дослідження β -пептидів. Розроблений діастереоселективний підхід до заміщених похідних гексагідро-2*H*-тієно[2,3-*c*]пірол-1,1-діоксиду. Сприятливі конформаційні та фізико-хімічні властивості похідних гексагідро-2*H*-тієно[2,3-*c*]пірол-1,1-діоксиду дозволяють припустити, що вони можуть бути перспективними будівельними блоками для медичної хімії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках наукових держбюджетних тем (теми № 01БФ037-03 та № 14БП07-04).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом опрацьована наукова література за темою дисертації. Систематизацію літературних даних, основний обсяг експериментальної роботи, оформлення та узагальнення отриманих результатів, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук було проведено здобувачем особисто. Постановка задачі та обговорення результатів дослідження проводилося за тісної співпраці з д. х. н. Михайлюком П. К., к. х. н. Григоренком О. О., та безпосередньо разом з науковим керівником, д. х. н., проф. Комаровим І. В. Рентгеноструктурний аналіз здійснено у співробітництві з групою д. х. н. Шишкіна О. В.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 5 статей у провідних міжнародних фахових журналах та 4 тези доповідей на конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 206 сторінках і складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та переліку використаних джерел (139 найменувань), додатку, містить 18 рисунків, 83 схеми та 3 таблиці.

РОЗДІЛ 1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1 Реакція 1,3-диполярного циклоприєднання

Протягом більш ніж столітньої історії хімії гетероциклічних сполук було розроблено різноманітні методи синтезу ароматичних та насичених гетероциклів. Більшість класичних методів синтезу гетероциклічних сполук базується на реакціях замикання циклічної системи. Однак, останніми роками все більшого значення в синтезі гетероциклічних сполук набувають реакції циклоприєднання. Дані реакції дозволяють конструювати гетероциклічні системи з чітко визначеним положенням замісників і, в більшості випадків, забезпечують високий стереохімічний контроль.

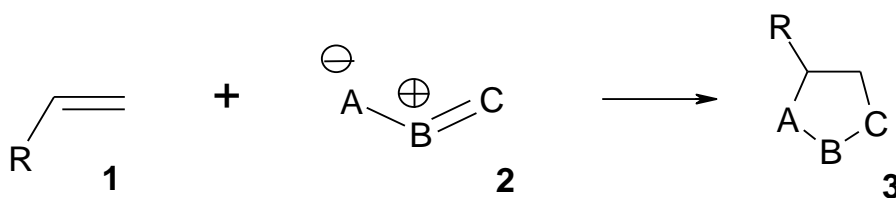


Схема 1. Загальна схема 1,3-диполярного циклоприєднання

1,3-Диполярне [3+2]-циклоприєднання – це реакція, де дві органічні сполуки, диполярофіл **1** та 1,3-диполь (або ілід) **2** об'єднуються з утворенням п'ятичленного гетероциклу **3** (схема 1). Така реакція є подібною до перетворення Дільса-Альдера, у якій дієн та дієнофіл утворюють

шестичленний цикл. 1,3-Диполярне циклоприєднання дає змогу утворювати складні гетероцикли (подекуди з кількома стереоцентрами) з найпростіших вихідних сполук і тому часто використовується як ключове перетворення в синтезі біологічно активних сполук. Після відкриття реакції у 1888 році [1], де як 1,3-диполь був використаний діазооцтовий естер, багато інших 1,3-диполів були успішно синтезовані та досліджені в реакціях 1,3-циклоприєднання [2].

Асиметричні варіанти цієї реакції з використанням хіральних замісників або хіральних каталізаторів є відносно новим прогресивним напрямком органічного синтезу. Зокрема, останнім часом чимало публікацій описували умови реакцій, при яких утворюються енантомерно чисті гетероцикли.

1.2 1,3-диполь/ілід та диполярфіл

1,3-Диполь (або ілід) має позитивний та негативний заряди, розподілені між трьома атомами. Найчастіше 1,3-диполь містить такі атоми: Карбон (C), Нітроген (N), Оксиген (O), Сульфур (S) [2]. Приклади таких диполів зображено на *схемі 2*. 1,3-Диполі ділять на дві групи: аліл-аніонні, що мають нелінійну будову та пропаргіл/аленіл-аніонні з лінійною будовою (*схема 2*). Кожен з цих диполів може бути описаний чотирма резонансними структурами, як показано для нітрону та діазоалкану на *схемах 2/2a*. Ілід, залежно від природи 1,3-диполя існує в рівновазі між *E*-формою та *Z*-формою.

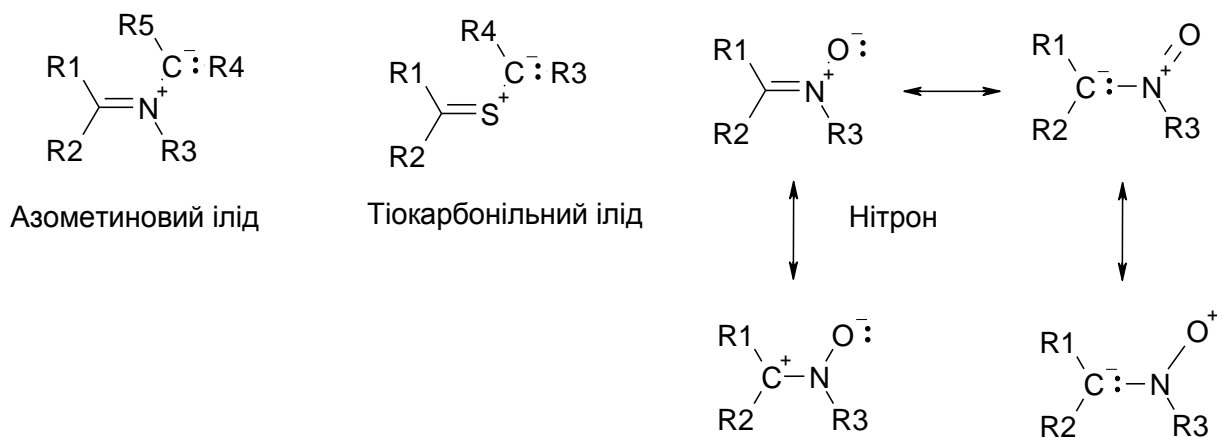


Схема 2. Аліл-аніонні 1,3-диполі

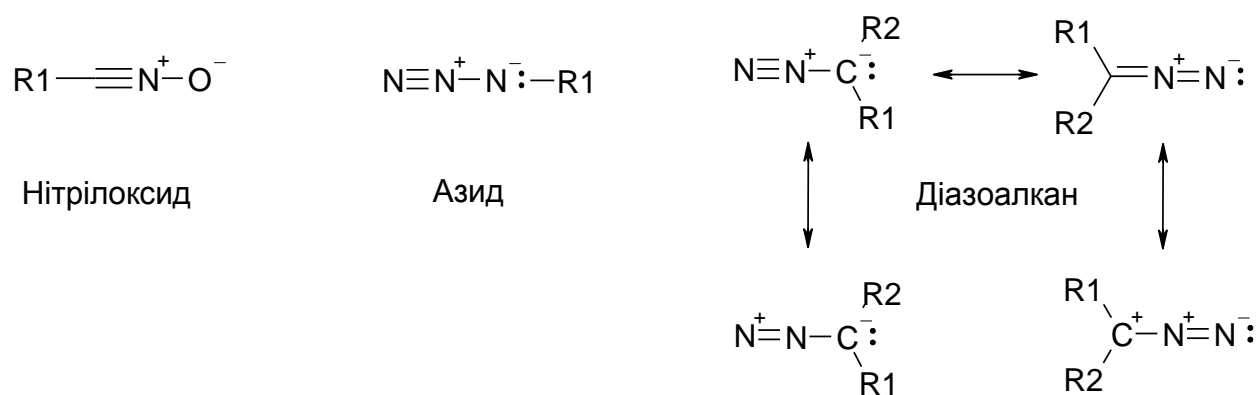


Схема 2а. Пропаргіл/аленіл-аніонні 1,3-диполі

Диполярофіл є алкеном, який має реакційноздатну π -електронну систему. Зокрема, диполярофілами, які легко вступають в реакцію 1,3-диполярного циклоприєднання можуть бути ненасичені альдегіди, кетони, естери, алільні спирти, алільні галогеновмісні групи, вільні етери та алкіни (диполярофіли 4-7, схема 3). При цьому слід зауважити, що карбонільні групи та іміни теж можуть вступати в реакцію циклоприєднання з диполями. Алкенові групи можуть бути моно-, ди-, три- чи навіть тетразаміщені (на схемі 3 зображені лише монозаміщені), проте через несприятливі стеричні фактори три- та тетразаміщені групи мають відносно низьку реакційну здатність у реакціях з диполями.

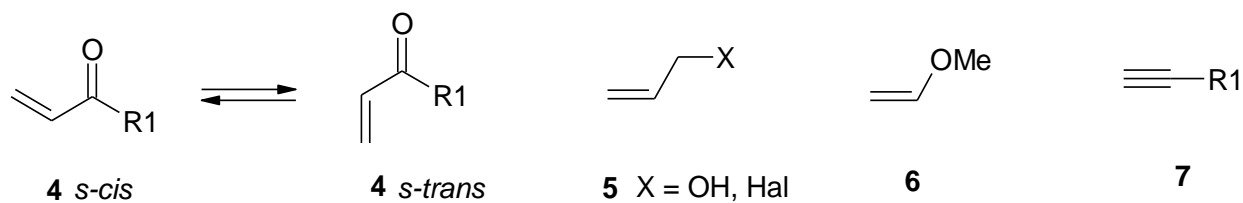


Схема 3. Приклади диполярофілів, які вступають в реакцію 1,3-диполярного циклоприєднання

Диполярофіли, що містять два спряжених подвійних зв'язки (наприклад, диполярофіл **4**) можуть існувати у двох конформаціях (*s-цис*-та *s-транс*), де дескриптори *s-цис/s-транс* відносяться до одинарного зв'язку, який з'єднує подвійні зв'язки (схема 3). Така *s-цис /s-транс*-ізомерія може впливати на результат асиметричного 1,3-диполярного циклоприєднання.

1.3 Механізм реакцій 1,3-циклоприєднання

У реакції 1,3-диполярного циклоприєднання з диполярофілом беруть участь чотири електрони диполя/іліда та два електрони диполярофіла. Під час реакції здебільшого усі зв'язки утворюються одночасно, тому стереоконфігурація диполя зберігається у кінцевому продукті. Приклад цього наведений у схемі 4, де *транс*-2-бутен **8** реагує з гіпотетичним диполем **2** з утворенням *транс*-**9**. Аналогічно, *цис*-ізомер **8** у результаті реакції приводить до утворення *цис*-ізомеру сполуки **9**. Якби реакція відбувалася за несинхронним двостадійним механізмом (як проілюстровано на схемі 5), стереоконфігурація вихідного диполярофілу не зберігалася б.

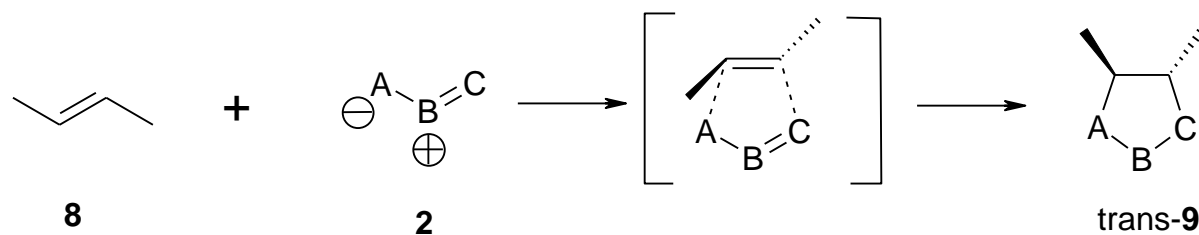


Схема 4. Синхронний механізм реакції 1,3-диполярного циклоприєднання.

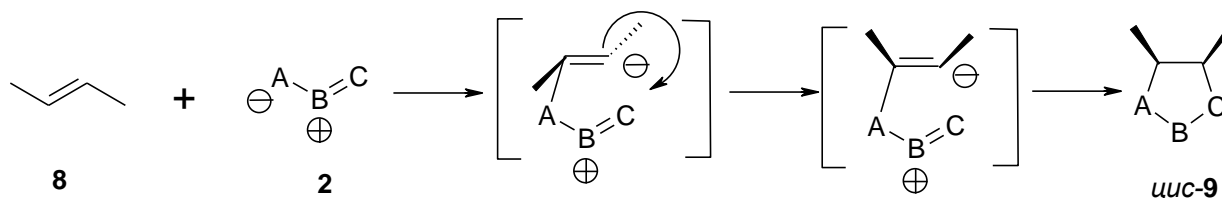


Схема 5. Гіпотетичний двостадійний механізм реакції 1,3-дипольного циклоприєднання

АзOMETинові іліди можна зобразити у цвіттер-йонній формі, у якій C-N-C частина містить чотири електрони на трьох паралельних атомних π -орбіталях, перпендикулярних до площини диполю, даючи вигнуту структуру (схема 6). Можна зобразити чотири резонансні структури для такого диполю:

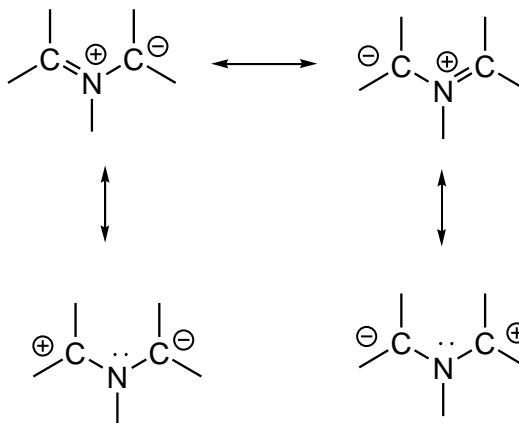


Схема 6. Резонансні структури цвіттер-йонного диполю.

1,3-Дипольне циклоприєднання азOMETинового іліду з π -системою дипольофілу включає загалом шість π -електронів [$\pi^4s + \pi^2s$] і відбувається як термічно дозволений узгоджений процес згідно з правилами Вудворда-Гофмана [4]. Перехідний стан узгодженого 1,3-дипольного циклоприєднання контролюється граничними молекулярними орбіталями реагентів. НВМО диполю може взаємодіяти з ВЗМО алкену і ВЗМО диполю може взаємодіяти з НВМО алкену. Реакції 1,3-дипольного циклоприєднання поділяють на три

типи, виходячи з відносних енергій граничних орбіталей диполю та диполярофілу (схема 7) [3]. Реакції першого типу (I) характеризуються взаємодією між ВЗМО диполю і НВМО алкену. Для реакцій другого типу (II), за рахунок близькості енергій, взаємодія ВЗМО та НВМО обох реагентів є рівноймовірною. В реакціях третього типу (III) переважає взаємодія НВМО диполю з ВЗМО алкену.

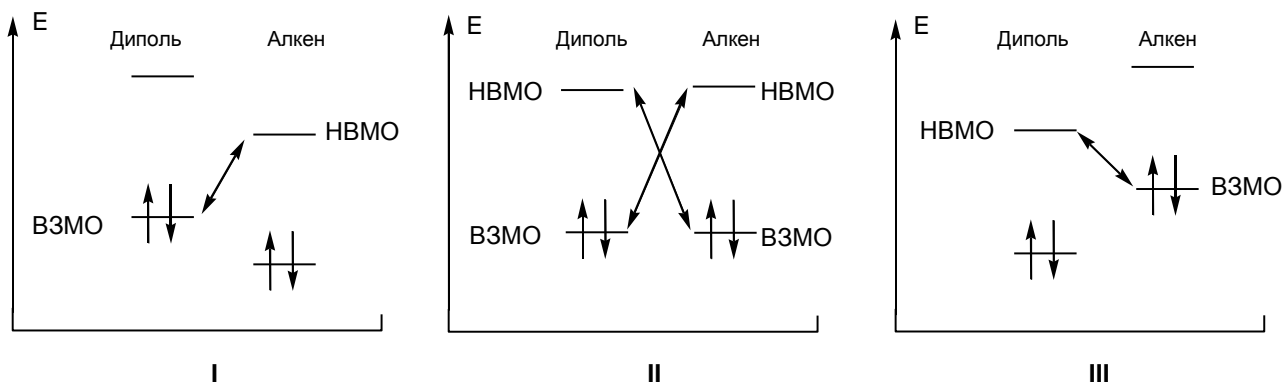


Схема 7. Класифікація реакцій 1,3-дипольного циклоприєднання на основі взаємодії граничних орбіталей [3]

Згідно з квантово-хімічними розрахунками азометинові іліди є електронозбагаченими сполуками і характеризуються відносно високими енергіями ВЗМО і НВМО. Тому реакції 1,3-дипольного циклоприєднання азометинових ілідів відносяться, як правило, до реакцій першого типу.

Отже, особливості 1,3-дипольного циклоприєднання можна легко пояснити виходячи з теорії граничних молекулярних орбіталей [4]. Коли азометиновий ілід використовується як 1,3-диполь, то перехідний стан I (схема 7) стабілізований лише у тому випадку, коли відбувається перекривання ВЗМО диполя та НВМО диполярофілу [77].

Результати дослідження реакції циклоприєднання метоксисиліламіну до серії диполярофілів показали, що швидкість циклоприєднання змінюється

пропорційно до енергії НВМО диполярфілу (таблиця 1, значення енергій НВМО диполярфілів були розраховані методом MNDO [3]). Це є додатковим доказом того, що активність диполярфілу зростає при введенні електронноакцепторних груп до подвійного зв'язку, оскільки в такому випадку зменшується енергія його НВМО [2].

Таблиця 1. Відносна реакційна здатність диполярфілів в реакції 1,3-циклоприєднання азометинового іліду, генерованого при каталітичному розкладі **10** [77].

Диполярфіл	Відносна швидкість реакції	Енергія НВМО
1,1-біс(п-толілсульфоніл)етилен	1,0	- ^a
бензальдегід	1,35	0,81
тіобензофенон	1,65	0,06
диметилфумарат	2,58	-0,09
N-фенілмалеїнімід	3,11	-1,08

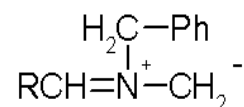
a = неможливо розрахувати значення енергії НВМО методом MNDO.

A; R= Ph ВЗМО -6,87 eV; [atom* 1(-0.63); atom* 3(+0.60)]

НВМО +0,23 eV; [atom* 1(-0.27); atom* 3(-0.49)]

B; R= Me ВЗМО -6,89 eV; [atom* 1(-0.71); atom* 3(+0.68)]

НВМО +0,78 eV; [atom* 1(-0.53); atom* 3(+0.59)]



Орієнтація циклоприєднання несиметричних азометинових ілідів залежить від коефіцієнту ВЗМО диполу, який виступає як нуклеофільний партнер у реакції. Стабілізація двох регіоізомерних перехідних станів, утворених в результаті взаємодії ВЗМО-НВМО вихідних субстратів залежить від співвідношення констант $C_a C_b r_{ab} S_{ab}$, де C_a та C_b – коефіцієнти граничних молекулярних орбіталей в центрах a та b; S_{ab} – повний інтеграл для атомних орбіталей в їх центрах; r_{ab} – коефіцієнт пропорційності для відповідних атомних

пар. Враховуючи той факт, що деталі геометрії перехідного стану погано досліджені, коефіцієнт r_{ab} неможливо точно визначити (таблиця 1). Квантово-механічні розрахунки методом MNDO для метил- та феніл-азометинових ілідів **A** (R=Ph) та **B** (R=Me) показали, що більший коефіцієнт у ВЗМО має заміщений атом вуглецю 1,3-диполію [5]. Відсутність регіоселективності у випадку циклоприєднання до тіобензофенону симетрично заміщених азометинових ілідів **A** та **B** не є несподіваним результатом, оскільки розрахунки методом MNDO вказують на невелику різницю величин коефіцієнтів НВМО. За результатами розрахунків у випадку 1,1-біс(п-толілсульфоніл)-етилену більший коефіцієнт має НВМО з центром на β -атомі вуглецю, тому саме цей атом диполярофілу має сполучатися з більш заміщеним атомом 1,3-диполію **B**, який має більшу величину коефіцієнту ВЗМО. Слід, однак, зауважити, що теоретичне передбачення регіоселективності не завжди співпадає з даними експерименту. Так, регіоселективність циклоприєднання азометинових ілідів **A** (R=Ph) та **B** (R=Me) до дисульфонілзаміщеного етилену зумовлена іншими причинами. Стеричний фактор в даному випадку не є визначальним через утворення більш утрудненого продукту циклоприєднання [77]. Недостатня точність теоретичних розрахунків пов'язана в першу чергу з неоднозначністю методу MNDO, особливо у випадку розрахунку орбітальних коефіцієнтів ВЗМО азометинового ілїду [2].

1.4 Основні способи генерування азометинових ілідів

Для отримання піролідинів, незаміщених по другому та п'ятому положеннях використовують незаміщений азометиновий нестабілізований ілід **12** [2]. В переважній більшості випадків 1,3-диполярні сполуки типу

азометинових ілідів **12** є нестійкими і виділити їх неможливо [77]. Виняток становлять лише декілька сполук зі стабілізуючими замісниками. Деякі способи генерування азометинових ілідів зображені на *схемі 8*. Найбільш універсальний метод генерування азометинових ілідів був розроблений групою вчених на чолі з Альбертом Падвою (Albert Padwa) [77, 76], суть якого полягала в каталітичному розкладі N-[(триметилсіلیل)метил]-амінових етерів **10** під дією трифтороцтової кислоти (чи LiF), або N-[(триметилсіلیل)-метил]ціано-метиламіну **11** під дією фториду срібла(I) (*схема 8*).

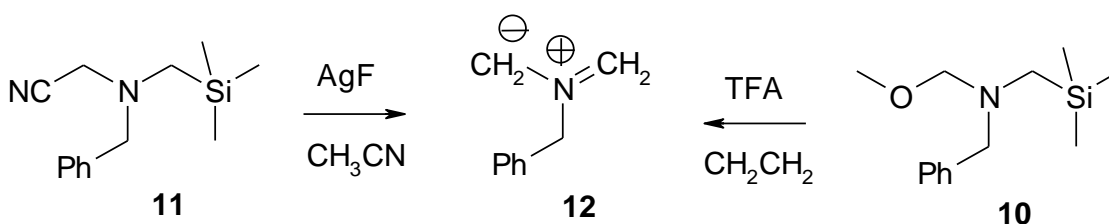


Схема 8. Основні способи генерування азометинових ілідів

В своїх перших роботах, присвячених розробці методів отримання стабільних прекурсорів азометинових ілідів, Альберт Падва встановив, що α -ціаносиліламін **11** є зручним реагентом для реалізації даної синтетичної стратегії [77, 5]. Основою методу генерування азометинового ілїду є той факт, що α -ціанометиламіни можуть виступати попередниками імінієвих іонів. Тому обробка α -ціаносиліламіну **11** фторидом срібла (I) приводить до утворення азометинового ілїду **12**. N-Бензил-N-(ціанометил)-N-[(триметилсіلیل)метил]амін **11** був отриманий в мультиграмових кількостях при взаємодії бензиламіну з (хлорметил)триметилсиланом з наступною обробкою отриманого вторинного аміну **13** формальдегідом в присутності ціанїду калію (*схема 9*) [77].

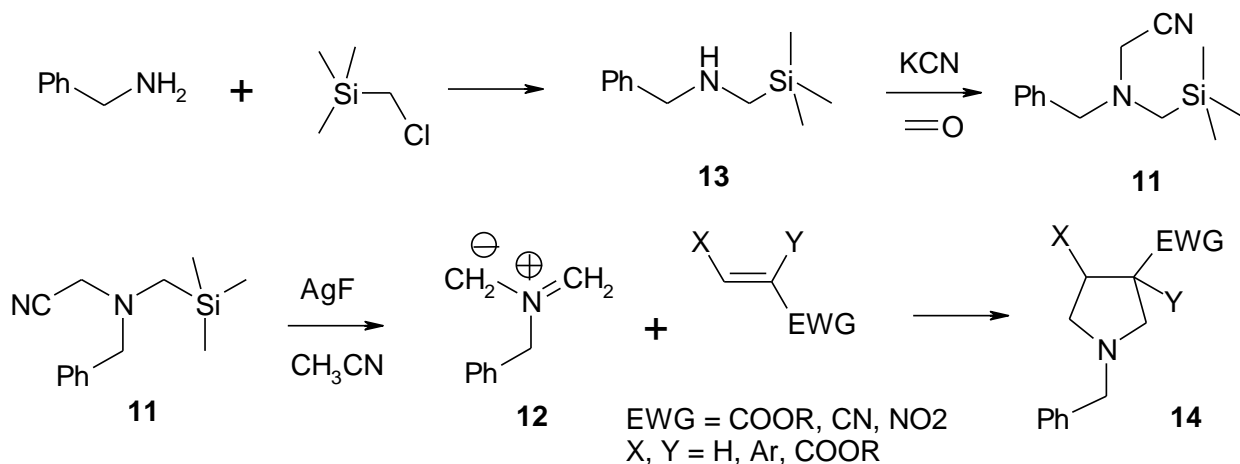


Схема 9. Синтез сполуки **11** та її використання в реакціях 1,3-дипольного циклоприєднання

Альберт Падва і його співробітники детально дослідили циклоприєднання азометинового ілду **12**, генерованого з α -ціаносіламіну **11** до різних типів диполярофілів [77]. Хоча виходи продуктів циклоприєднання **14** були хорошими, основним недоліком в роботі з N-бензил-N-(ціанометил)-N-[(триметилсиліл)-метил]аміном **11** було те, що для генерування азометного ілду необхідно використовувати недешевий реагент AgF в стехіометричній кількості [77]. Всі спроби отримати продукт циклоприєднання азометинового ілду **12** до неактивованого електроноакцепторними замісниками подвійного зв'язку (циклогексену, 1-октену, норборнену) закінчилися невдачею. Неможливість ізолювати продукт реакції в даному випадку пояснюється теорією граничних молекулярних орбіталей, згідно з якою азометиновий ілід краще взаємодіє з електронодефіцитними алкенами та алкінами, оскільки в такому випадку молекулярні орбіталі двох реагентів знаходяться ближче одна до одної [4, 5].

Той факт, що α -(ціанометил)аміносилан **11** може виступати як синтетичний

еквівалент азометинового іліду був поштовхом до пошуку нових силільних похідних, які б давали можливість генерувати азометиновий ілід без використання фториду срібла(I). Виявилось, що N-бензил-N-(метокси-метил)-N-[(триметилсиліл)метил]амін **10** також може бути використаний з цією метою [76]. Синтезувати його можна за типовою методикою (схема 10), виходячи з бензиламіну та (хлорметил)триметилсилану, з наступною обробкою утвореного вторинного аміну **13** водним формальдегідом в метанолі.

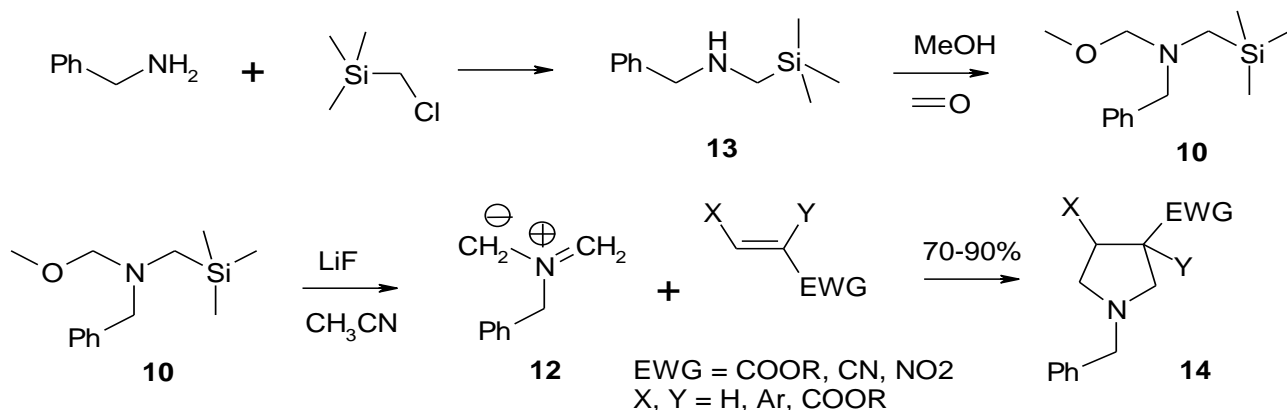


Схема 10. N-Бензил-N-(метоксиметил)-N-[(триметилсиліл)метил]амін **10**

Циклоприєднання азометинового іліду **12**, отриманого з **10** до серії диполярофілів легко здійснити за такою загальною схемою. До суміші N-бензил-N-(метоксиметил)-N-[(триметилсиліл)-метил]аміну **10** (1,1 моль) з відповідним диполярофілом (1 моль) в ацетонітрилі додають 1,25 еквіваленту фториду літію і витримують реакційну суміш при 35 °С протягом 5 годин. Вихід циклоадукту в більшості випадків становить 70-95% (схема 10). 1,3-Диполярне циклоприєднання відбувається і тоді, коли використовують ZnCl_2 або CsF як каталізатори, але саме LiF є найбільш ефективним реагентом [77, 100]. Було встановлено, що N-бензил-N-(метоксиметил)-N-[(триметил-

силіл)метил]амін **10** реагує стереоспецифічно з *цис*- і *тран*-дизаміщеними диполярфілами, а це свідчить про участь азометинових ілідів в процесі циклоприєднання, оскільки, як було відомо, всі стабілізовані 1,3-диполі вступають в стереоспецифічне *цис*-циклоприєднання [77]. 1,3-Диполярне циклоприєднання азометинового ілїду **10** успішно використовується в даний час для синтезу різноманітних функціоналізованих похідних піролідину. Наприклад, каталізована трифтороцтовою кислотою реакція між попередником азометинового ілїду **10** з метилакрилатом **17** дає похідну β-проліну **18** з виходом 98% у кілограмових кількостях [39] (схема 11).

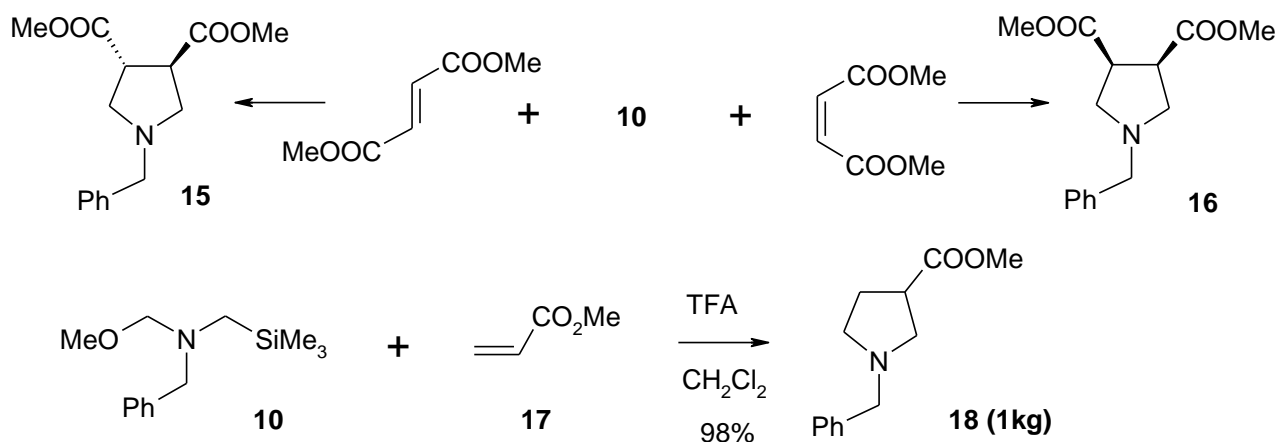


Схема 11. Практичний метод синтезу похідних β-проліну

1.5 Вивчення процесу деструкції реагенту **10**

З метою вивчення механізму, за яким відбувається деструкція N-бензил-N-(метоксиметил)-N-[(триметилсиліл)метил]-аміну **10** було проведено дослідження його взаємодії с хлоридом цинку (II), фторидами цезію та літію за відсутності диполярфілу. Так, було встановлено, що при взаємодії **10** з ZnCl₂ утворювався з виходом 80% N,N'-добензил-N-[(триметилсиліл)метил]-етилендіамін **19** (схема 12) [1].

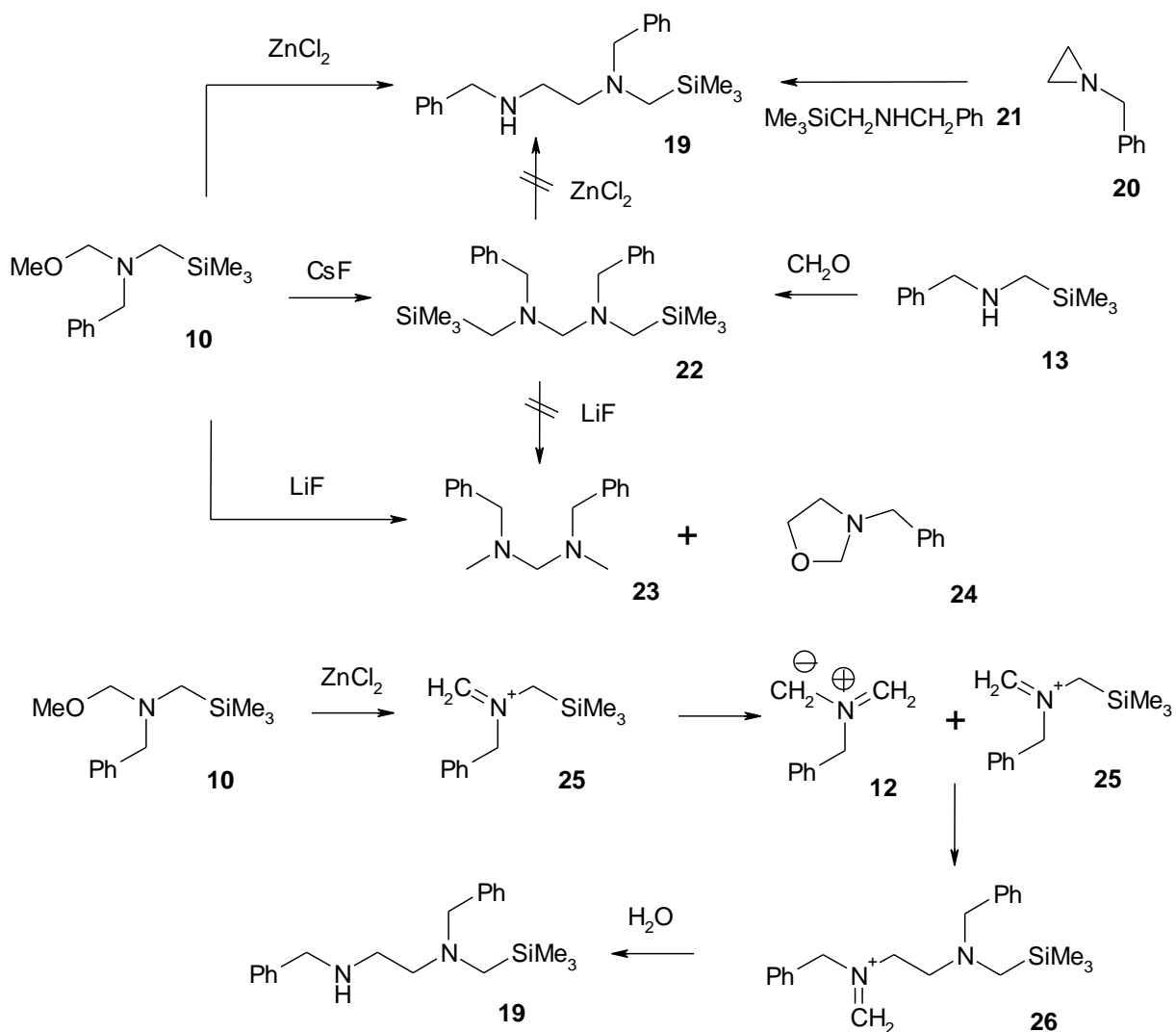


Схема 12. Деструкція сполуки **10**

Будову сполуки **19** було доведено не лише з використанням спектральних методів, а й незалежним паралельним синтезом, суть якого полягала у взаємодії N-бензилазирідину **20** з N-бензил-N-[(триметилсиліл)-метил]аміном **21** [77]. Зовсім інший продукт утворювався при взаємодії N-бензил-N-(метокси-метил)-N-[(триметилсиліл)-метил]-аміну **10** з фторидом цезію в ацетонітрилі. Основний продукт реакції (вихід 75%) був ідентифікований на основі спектральних даних як дисілиламін **22**.

Був також здійснений незалежний синтез дисіліламіну **22** з метою доказу його будови взаємодією формальдегіду з N-бензил-N-[(триметилсиліл)метил]-аміном **13** [5].

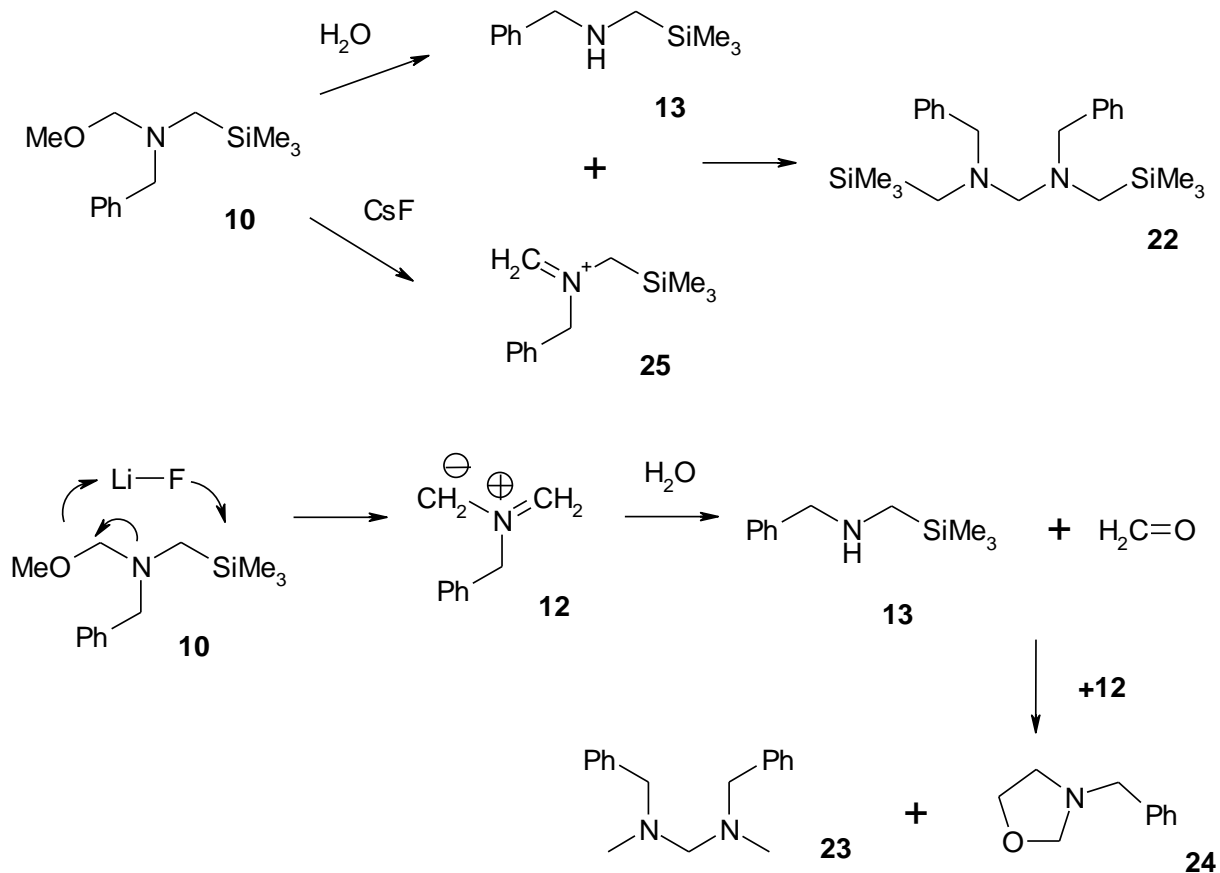


Схема 13. Механізм деструкції сполуки **10**

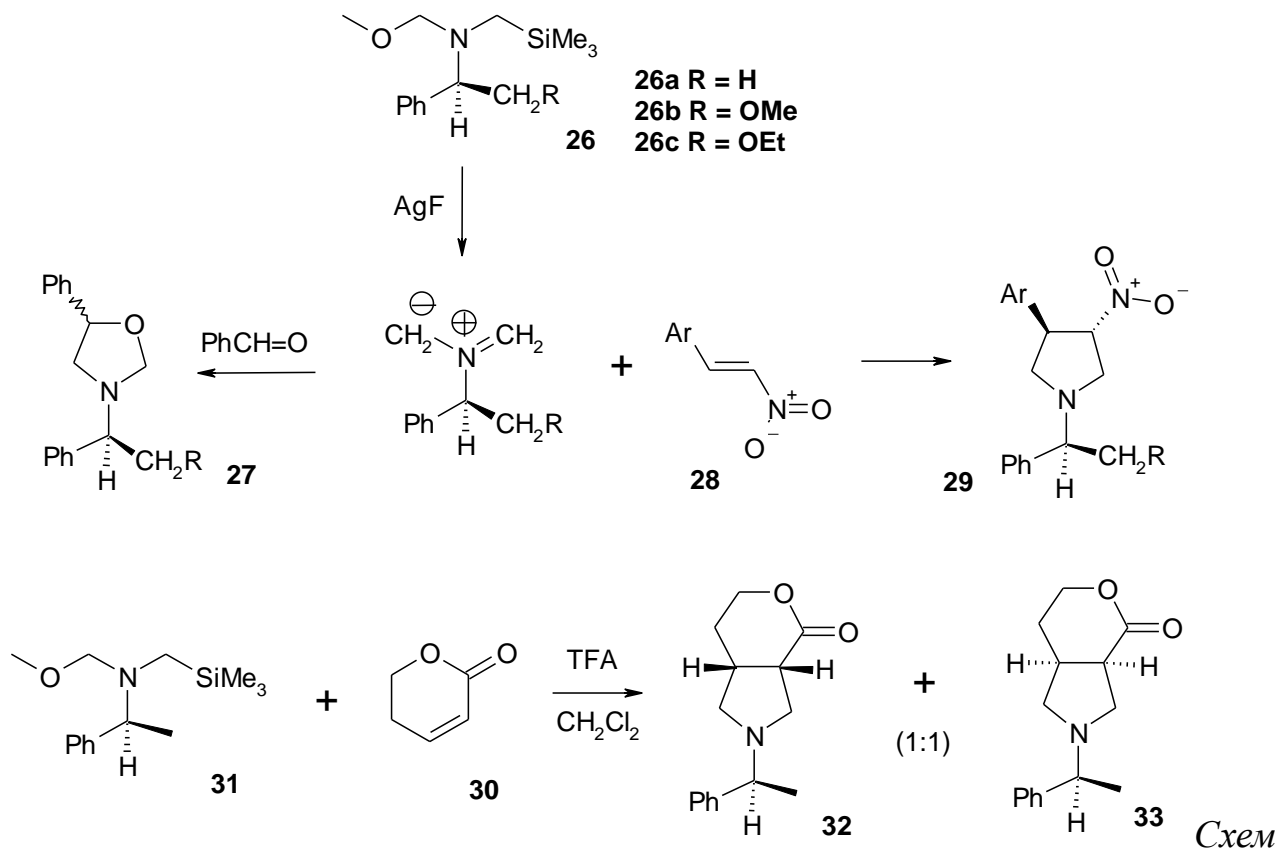
Контрольний експеримент показав, що дисіліламін **22** при обробці ZnCl_2 не перетворюється в продукт **19**. Цікаво, що при обробці **10** фторидом літію деструкція відбувається за іншим шляхом і утворюється N,N'-диметил-N,N'-дибензилдіамінометан **23** та N-бензілоксазолідин **24** (схема 12). Будова обох цих сполук була доведена шляхом порівняння їх спектральних та фізичних властивостей з незалежно отриманими зразками. Дисіліламін **23** при обробці фторидом літію не утворює діамін **22** [77]. α -Метоксиамін **10** можна розглядати

як приховану форму імінієвої солі **25**, яка утворюється при обробці **10** хлоридом цинку (II). Наступне десилілювання **25** приводить до азометинового іліду **12**. За відсутності диполярфілу 1,3-диполь **12** вступає у взаємодію з імінієвим йоном **25**, перетворюючись в новий йон **26**, який і гідролізується в кінцевий продукт **19** [16].

Для пояснення того факту, що при обробці метоксисиліламіну **10** фторидом цезію утворюється **22** було запропоновано механізм, зображений на *схемі 13*. Спочатку відбувається утворення імінієвого іону **25**, який може гідролізуватися до формальдегіду та [(триметилсиліл)метил]аміну **13**. При цьому допускається, що фторид цезію містить значну кількість води, яка і приводить до першочергового гідролізу, а не до десилілювання в азометиновий ілід **12**. Далі [(триметилсиліл)метил]амін **13** взаємодіє з формальдегідом, перетворюючись на дисиліламін **22**. На відміну від фториду цезію, при взаємодії **10** з фторидом літію утворюється не єдиний десилілюваний продукт деструкції. Добре відомим є той факт, що фторид-йон є найкращим «силілофілом» в реакціях генерування азометинових ілідів. Фторид-аніони є дуже гігроскопічні, але LiF, на відміну від CsF характеризується меншою гігроскопічністю та набагато гірше розчиняється в ацетонітрилі. Ці факти приводять до зменшення кількості води в реакційній суміші, а як наслідок – пригнічується процес гідролізу інтермедіатів. Найімовірніше, що лише фторид літію здатний генерувати азометиновий ілід з метоксиметилсиліламіну **10**. Тобто, літійовий катіон («жорстка» кислота Льюїса) сприяє відщепленню метоксигрупи від метоксиметилсиліламіну **10**, в той самий час коли фторид-аніон атакує атом Силіцію. За відсутності диполярфілу 1,3-диполь оборотно реагує з незначною кількістю води, яка хоча і в невеликих кількостях, але присутня в реакційній суміші, що і приводить до утворення N-метилбензиламіну та формальдегіду.

Обидва продукти здатні реагувати один з одним, утворюючи N,N' -диметил- N,N' -добензилдіаміно-метан **23**. А в результаті приєднання азометинового іліду до молекули формальдегіду утворюється інший продукт деструкції, N -бензилоксазолідин **24** [77].

1.6 Асиметричні реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азометинових ілідів



а 14. Асиметрична індукція в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання

Останнім часом широко досліджувалося асиметричне [3+2]-циклоприєднання азометинових ілідів з використанням різних варіантів асиметричної індукції [8, 72] (за участі хіральных диполів-ахіральных дипольофілів, чи ахіральных

диполів-хіральних диполярфілів), а також в присутності хіральних каталізаторів.

Перші роботи по дослідженню впливу асиметричного центру, прилеглого до атома Нітрогену азометинового іліду на стереохімію реакції циклоприєднання з ахіральним диполярфілом було проведено групою Падви [5]. При реакції хіального ациклічного нестабілізованого азометинового іліду, отриманого при дії AgF на оптично активний прекурсор **26** з бензальдегідом в якості диполярфілу було отримано суміш діастереомерів відповідних оксазолідинів **27** (у співвідношенні 1:1) (схема 14). Проте, циклоприєднання сполуки **26** до різних 1-нітростиренів **28** привело до утворення піролідинів **29** з максимальним співвідношенням діастереомерів 3:2. В цій роботі також було досліджено вплив розміру і електронного характеру однієї з груп, зв'язаної з хіральним центром азометинового іліду (**26a-c**) на діастереоселективність реакції. Коттрелл (Cottrell) з колегами показали, що 1,3-диполярне циклоприєднання хіального нестабілізованого азометинового іліду **31** до циклічного диполярфілу **30** відбувається з утворенням суміші діастереомерів **32** і **33** у співвідношенні 1:1 (схема 14) [6]. Асиметричний синтез (*S*)-(-)-кукурбітину **34** з більш ніж з 98% *ee* був опублікований Вільямсом з колегами, де було використане діастереоселективне [3+2]-циклоприєднання іліду **12** до хіального диполярфілу **35** [7]. Циклоаддукт **36** був отриманий у вигляді одного стереоізомеру (схема 15).

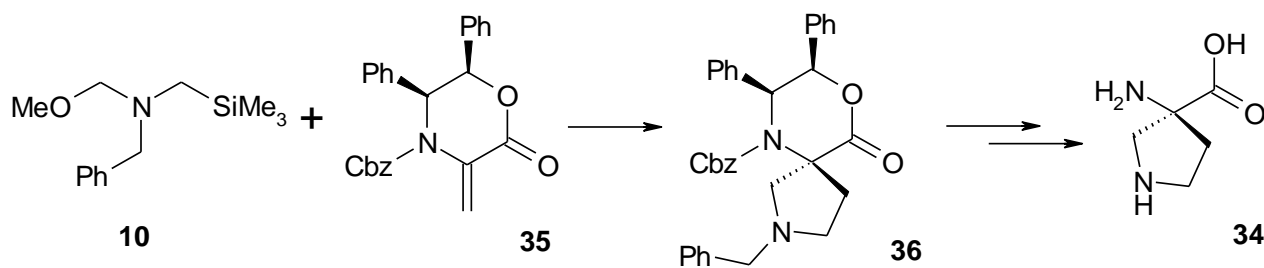


Схема 15. Синтез (S)-(-)-кукурбітину 34

Циклоприсєднання іліду, отриманого з **10** до різноманітних хіральних диполярофілів, похідних цинамової кислоти **37** дало відповідні циклоаддукти **38** та **39** з низькою (dr 56:44) та середньою (dr 74:26) діастереоселективністю (схема 16, табл. 2) [8].

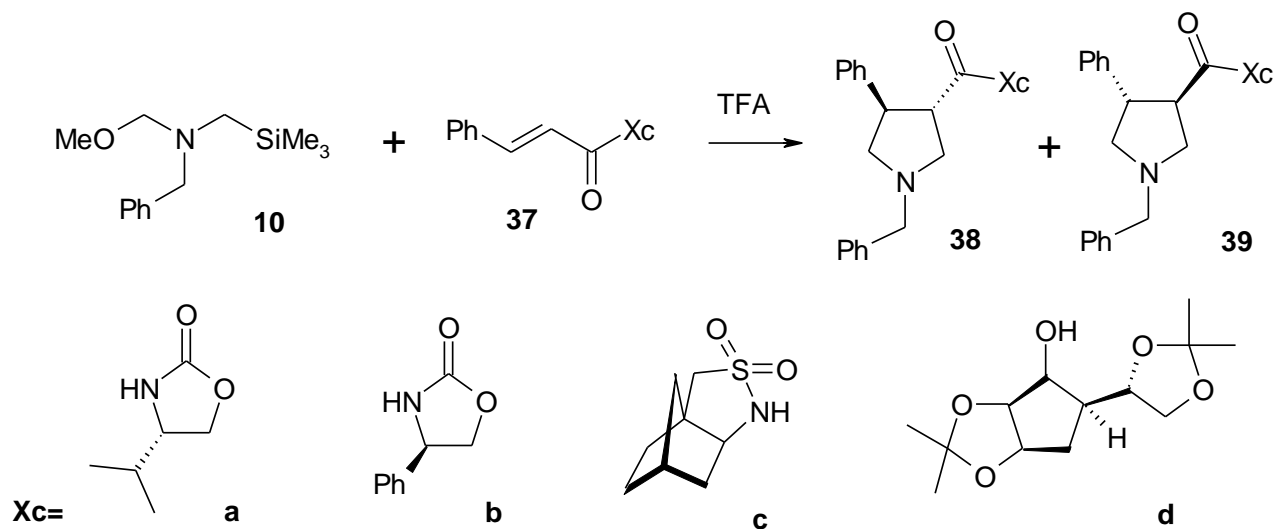


Схема 16. Реакції [3+2]-циклоприсєднання похідних цинамової кислоти

Таблиця 2. Діастереомерне співвідношення в реакції 1,3-диполярного циклоприсєднання в залежності від хіального замісника в сполуці **37** та умов проведення реакції [8].

Хіральний замісник	Розчинник	Температура	(38:39)
a	CH ₂ Cl ₂	20	64:36
a	CH ₂ Cl ₂	-20	59:41
b	CH ₂ Cl ₂	0	57:43
b	CH ₂ Cl ₂	-20	58:42
b	толуол	40	70:30
c	CH ₂ Cl ₂	40	74:26
c	CH ₂ Cl ₂	-20	69:31

c	толуол	40	66:34
d	CH ₂ Cl ₂	40	42:58
d	CH ₂ Cl ₂	-20	48:52

1.7 Інші приклади застосування реагенту **10**

За допомогою реакції 1,3-диполярного циклопрієднання були синтезовані ди-, три- та тетразаміщені пентафторосульфанільовані піролідини **41**, **42** (схема 17) [9]. Під час синтезу тетразаміщених піролідинів у цій роботі була отримана суміш регіоізомерів у співвідношенні 1:1.

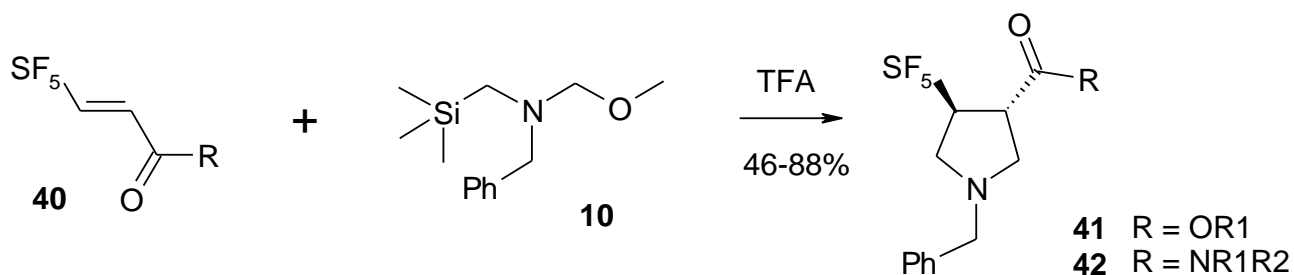


Схема 17. Синтез пентафторсульфанільованих піролідинів

Похідні нітробензену **43** та інші нітроарени легко вступали в реакцію з азометиновим ілідом, отриманим зі сполуки **10** (схема 18) при кімнатній температурі з утворенням поліциклічних аддуктів **44** з високим виходом [10]. Безпрецедентна втрата ароматичності дає сполуки, які мають широкі можливості для подальшої функціоналізації.

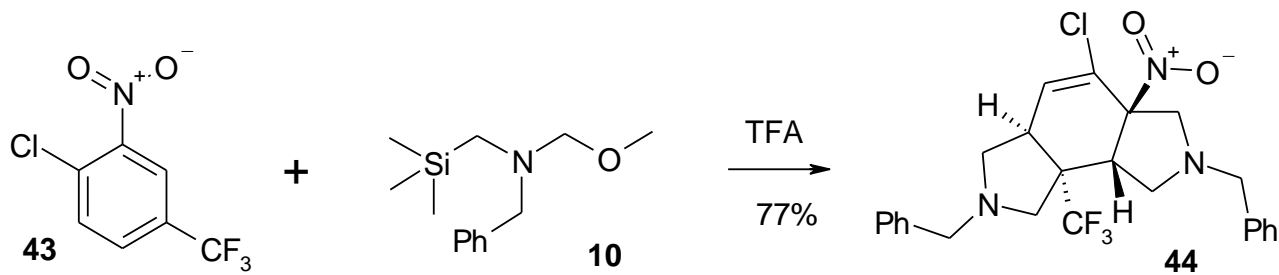


Схема 18. Реакція сполуки 10 з похідними нітробензену з втратою ароматичності

Реакції [3+2] диполярного циклоприєднання нестабілізованого бензил-(метоксиметил)-(триметилсилілметил)аміну **10** з електронодефіцитними алкенами у присутності трифтороцтової кислоти як каталізатора були вивчені при температурах 20–100 °С та тривалості реакцій 10–60 хвилин в проточних реакторах [11]. Більш реакційноздатні алкени (етилакрилат, N-метилмалеїмід, (*E*)-2-нітростирен) давали відносно високі виходи заміщених N-бензилпіролідинових похідних – близько 77–83%. Менш реакційноздатні диполярофіли ((*E*)-кротононітрил, етилметакрилат) реагували з нижчими виходами, а саме, 59–63%. Після оптимізації умов реакції та часу її проведення (1 година) етилакрилат вступав в реакцію з утворенням етил-N-бензилпіролідин-3-карбоксилату з виходом 87%, причому було синтезовано близько 30 г продукту.

Приєднання азометинового іліду, отриманого з **10** використовувалося також для синтезу фторовмісних похідних піролідину **46** та **47**, зокрема з трифторометильними групами (схема 19). Одним з перших прикладів такої реакції є взаємодія нестабілізованого іліду **12**, отриманого з **10** з трифторометилстиреном **45** та трифторометилцинамоматом [41].

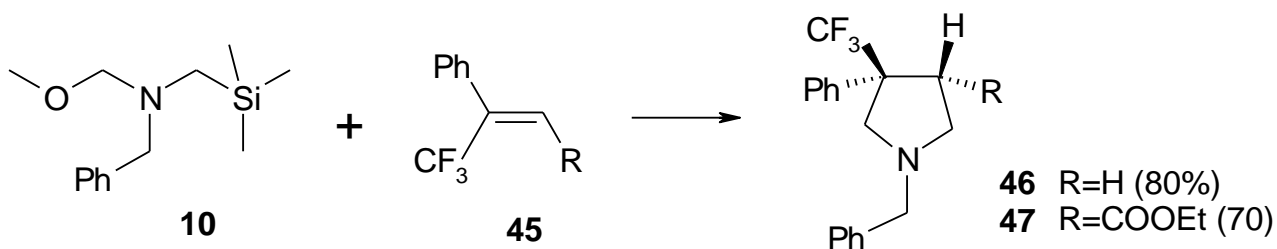


Схема 19. Реакція сполуки 10 з похідними цинамової кислоти

1,3-Диполярне циклоприєднання іліду **12** до вінілфосфонатів **48** у присутності трифтороцтової кислоти дозволяє селективно отримати

β -амінопіролідинфосфонати **49** (схема 20) [12]. В цій роботі також описаний синтез *цис*- та *транс*-амінопіролідинфосфонатів.

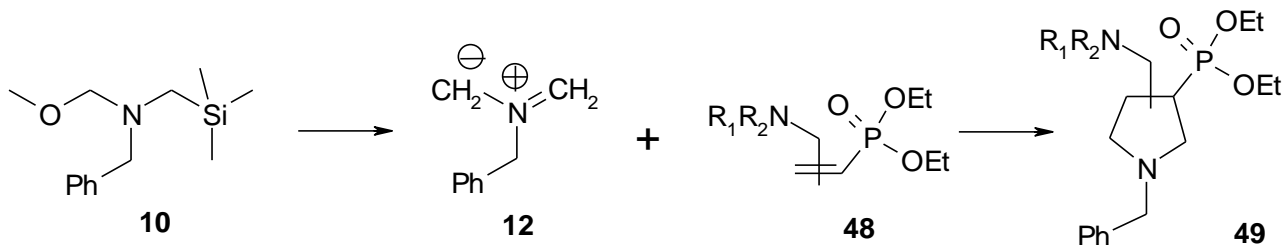


Схема 20. Реакція сполуки **10** з похідними вінілфосфонатів

Монозаміщені олефіни **50**, у яких подвійний зв'язок кон'югований з ароматичними або гетероароматичними кільцями вступають у реакції 1,3-диполярного циклоприєднання з азометиновими ілідами **12**, отриманими з N-бензил-N-(метоксиметил)триметилсиліламіну **10** (схема 21) з утворенням з високим виходом 3-арил- і 3-гетероарилпіролідинів **51** [13].

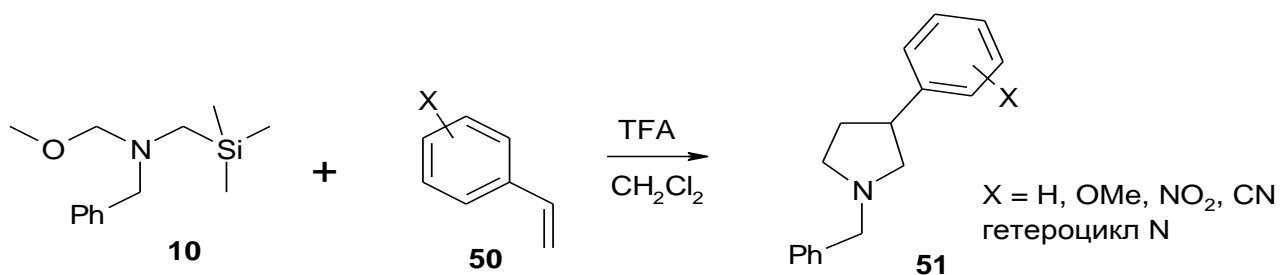


Схема 21. Реакція сполуки **10** з похідними стиролу

РОЗДІЛ 2 РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

2.1 Синтез та дослідження властивостей β -трифторметилзаміщених похідних піролідину

Піролідин є одним з аліфатичних амінів, які найбільш часто використовуються в органічній хімії [1]. Більше того, залишок цього аміну можна знайти в багатьох біологічно активних сполуках, у тому числі в дев'яти лікарських засобах, затверджених FDA [15].

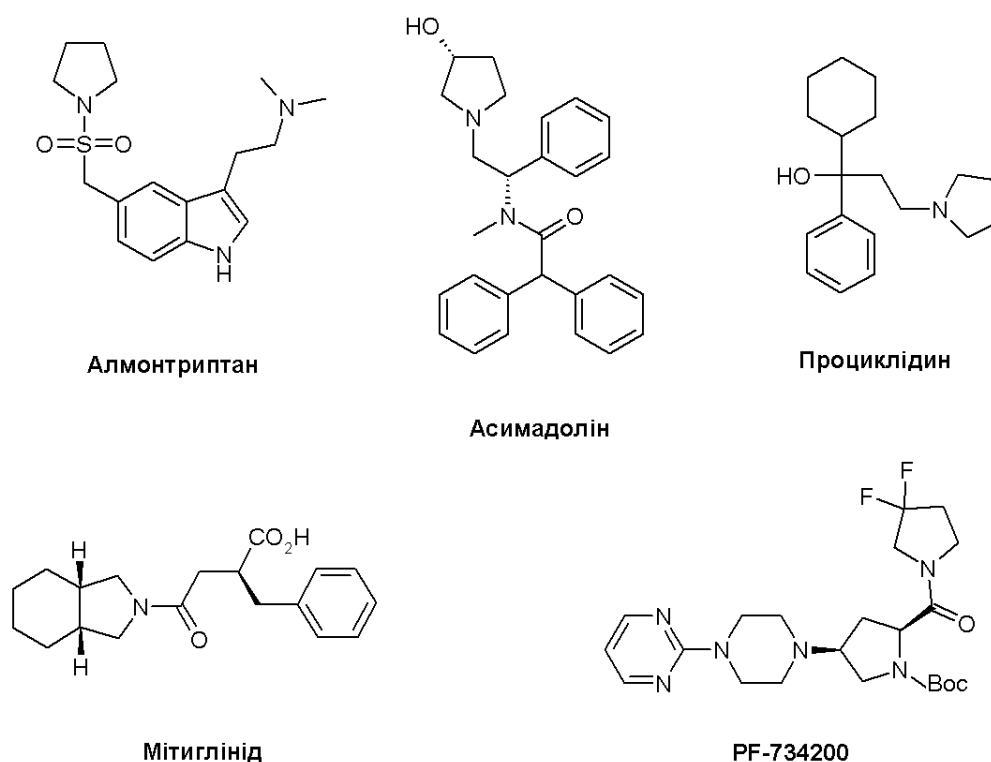


Схема 22. Біологічно активні сполуки, які містять в своєму складі піролідиновий цикл. Препарат проти мігрені Алмотриптан [18]; антихолінергічний засіб Проциклідин; антидіабетичний препарат Мітиглінід [20]; селективний агоніст KOR-рецепторів Асимадолін [21]; потенційний інгібітор дипептидил-пептидази-4 PF-734200 - Госогліптин [22].

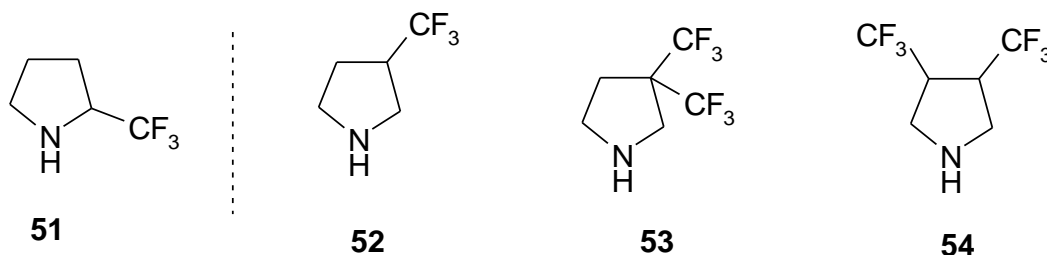
Це не є дивним, тому що саме заміщені аналоги піролідину дуже часто є будівельними молекулярними компонентами (будівельними блоками), які використовуються для пошуку ліків та агрохімікатів (схема 22) [16,17,18]. З іншого боку, практичне застосування подібних будівельних блоків у фармацевтичній і агрохімічній промисловостях сильно залежить не тільки від їх концептуальної привабливості, але також і від їх хімічної доступності [18]. Таким чином, розробка короткостадійних і ефективних синтетичних підходів до піролідинових похідних є дуже важливим та актуальним завданням сучасної органічної хімії.

Введення атому фтору [25], трифторметильної групи (CF_3 -) або іншого фторовмісного замісника в органічну сполуку може значно змінити її фізико-хімічні та біологічні властивості [28, 26,29]. Зокрема, трифторметильний замісник впливає на значення pK_a сусідньої функціональної групи [27], ліпофільність, розчинність, гідролітичну та метаболічну стабільність [30]. Іншим результатом заміни Гідрогену на Фтор є зміна конформацій органічних молекул. Завдяки цьому, трифторметильний замісник знайшов широке розповсюдження в багатьох біоактивних сполуках. Загалом, молекули близько 20% всіх сучасних лікарських препаратів містять фтор.

2.1.1 Дизайн та синтез CF_3 -заміщених піролідинів

Поєднання принципів, описаних вище приводить до α -(трифторметил) (**51**) та β - (трифторметил) (**52**) піролідинів, привабливих як будівельні блоки для медичної хімії. Дійсно, протягом останнього десятиліття з використанням аміну **51** було описано більш як 100 патентів, чим можна підтвердити їх значний потенціал. Кілька синтетичних підходів до α -(трифторметил) піролідину були

описані в літературі [35]. Однак, на наше здивування синтез сполуки **52** не був описаний у відкритих літературних джерелах.



Ми поставили перед собою завдання розробити і опублікувати практичний підхід до синтезу аміну **52**. В подальшому наша робота була націлена на отримання мультиграмових кількостей не лише сполуки **52**, а також її невідомих аналогів, амінів **53** та **54**. Більше того, після синтезу невеликої бібліотеки β -(трифторметил)-заміщених піролідинів **52-54** вдалося дослідити вплив трифторметильного замісника на ліпофільність, метаболічну стабільність та основність отриманих нових органічних сполук [111].

У випадку 3-трифторметилпіролідину **52** ми застосували добре відому стратегію отримання 3-заміщених похідних піролідину, а саме – реакцію [3+2]-циклоприєднання азометинових ілідів до активованого подвійного зв'язку [76, 77]. N-бензил-захищений реагент **10** був обраний як комерційно доступний вихідний субстрат для генерування азометинового ілїду [76]. Генерування азометинового ілїду відбувалося за м'яких умов (каталітична дія трифтороцтової кислоти); в літературі можна зустріти велику кількість прикладів застосування реакції [3+2]-циклоприєднання для отримання 3-заміщених похідних піролідину. Найширше описані в літературі методики отримання похідних β -проліну в мульти-кілограмових кількостях при застосуванні вказаної реакції. Так як електроакцепторні властивості трифторометильної групи та карбоксильної груп приблизно однакові [40], нами

було зроблено припущення, що трифторметилетилен буде реагувати [4] в даній реакції подібно до метилового естеру акрилової кислоти [43, 45]. Простий ретросинтетичний аналіз дав нам можливість побудувати ефективну стратегію отримання трифторметил-заміщеного піролідину, та його похідних в дві стадії (схема 23). Зняття бензильної захисної групи з атому азоту планувалося здійснити використовуючи реакцію каталітичного гідрогенлізу під тиском. Необхідно відзначити, що синтез навіть найпростішого представника, сполуки **52** на момент проведення нами екпериментальної роботи не був описаний у відкритій літературі.

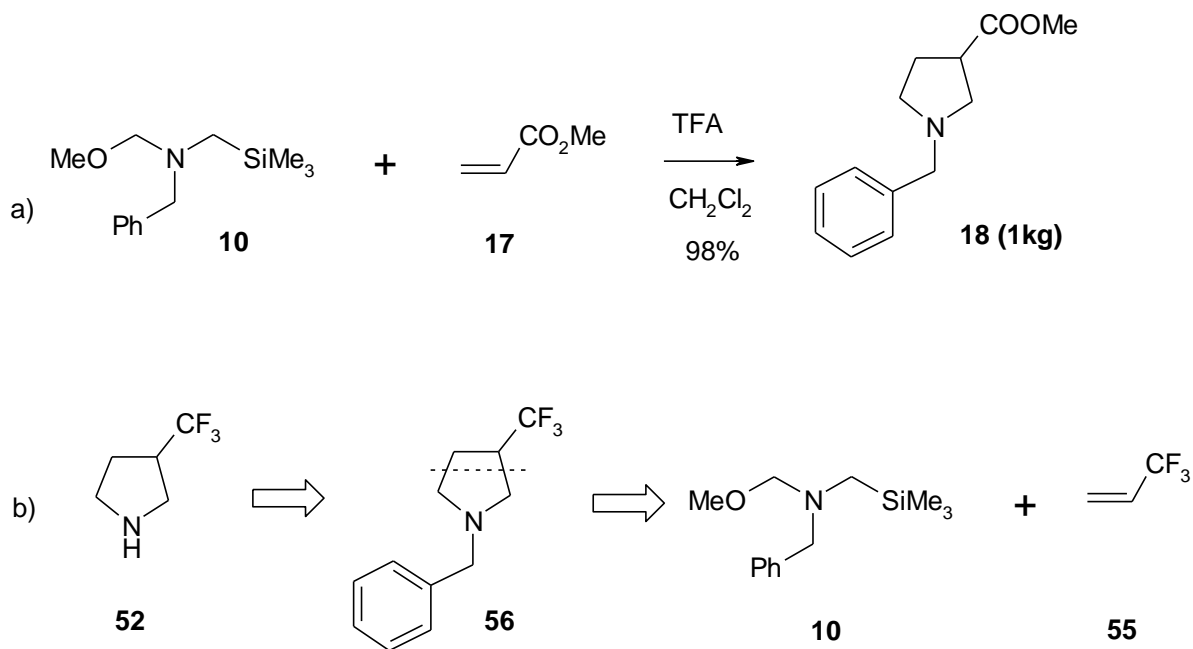


Схема 23. а) Синтез сполуки **18**, описаний в літературі [39, 73]; б) Ретросинтетичний аналіз сполуки **52**

Проведення даної реакції вимагало вирішення кількох технологічних проблем, які були пов'язані з тим, що за нормальних умов трифторметилетилен є газоподібною речовиною з температурою кипіння $T_{\text{кип}} = 18\text{ }^{\circ}\text{C}$ [45]. В більшості випадків, реакція [3+2]- циклоприєднання азометинових ілідів з використанням

N-бензилзахищеного реагенту **10** відбувається в температурному діапазоні від 0 °С до +5 °С. За більш високої температури спостерігається низький вихід цільового продукту, що було пов'язано, головним чином, з надто швидким каталітичним руйнуванням реагенту **10**. За таких умов генерування азометинового іліду відбувалося настільки швидко, що в результаті це відображалось в утворенні низки побічних продуктів гомосполучення азометинового іліду **12** (схема 23). З іншого боку, експериментальні дані вказують на те, що за каталітичної дії трифтороцтової кислоти та при температурах нижче -50 °С деструкція реагенту **10** практично не відбувалася і в реакції спостерігався тривалий індукційний період. В такому випадку завжди існував ризик мати справу з неконтрольованим перебігом реакції за умов поступового підвищення температури розчину до 0 °С, коли всі компоненти реакції вже додані до суміші. Проводити синтез в закритих посудинах (автоклавах) обмежувало наші можливості щодо майбутнього масштабування даного перетворення. Після проведення низки експериментів були підібрані оптимальні умови проведення синтезу, які забезпечували високий вихід (95%) при відносній простоті проведення синтезу (див. експериментальну частину).

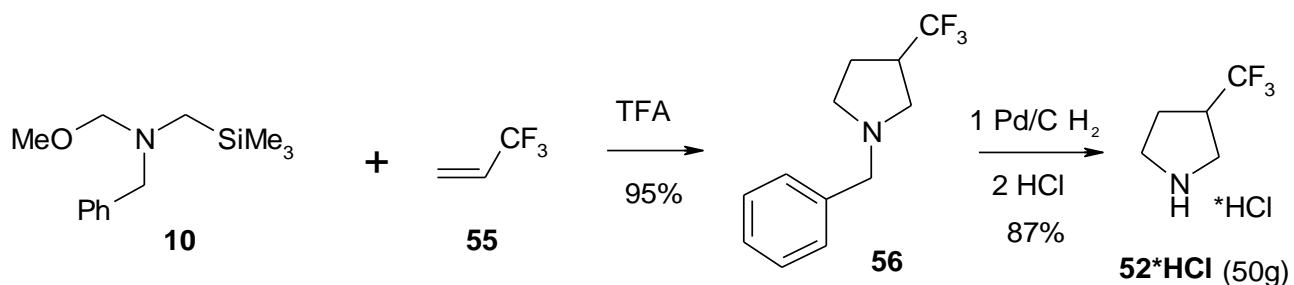


Схема 23. Синтез аміну **52** (гідрохлориду)

Каталітичний гідрогеноліз бензильної захисної групи в сполучі **56** в присутності Pd/C в метанольному розчині приводив до отримання 3-трифторметилпіролідину **52**. При масштабуванні синтезу (50 г цільового продукту) нами була проведена успішна перевірка відтворюваності методу

синтезу сполуки **52**. Крім того було встановлено, що проведення каталітичного гідрогенлізу краще проводити з відповідним гідрохлоридом N-бензил-3-трифторметилпіролідину. Такий синтетичний підхід був далі застосований у синтезі нових аналогів аміну **52** – біс-(трифторметил)-заміщених піролідинів **53** та **54**. Так, аналогічна реакція [3+2]-циклоприєднання іліду, генерованого з **10** з алкеном **57** дала можливість отримати цільовий продукт **58** з виходом 97% (схема 24). Зняття N-бензильної захисної групи шляхом проведення каталітичного гідрогенлізу у присутності Pd/C привела до отримання аміну **53** (як гідрохлориду). Знову ж таки, процедура синтезу успішно відтворювалася при її масштабуванні і давала можливість отримувати до 35 грамів сполуки **53** за одну стандартну синтетичну операцію.

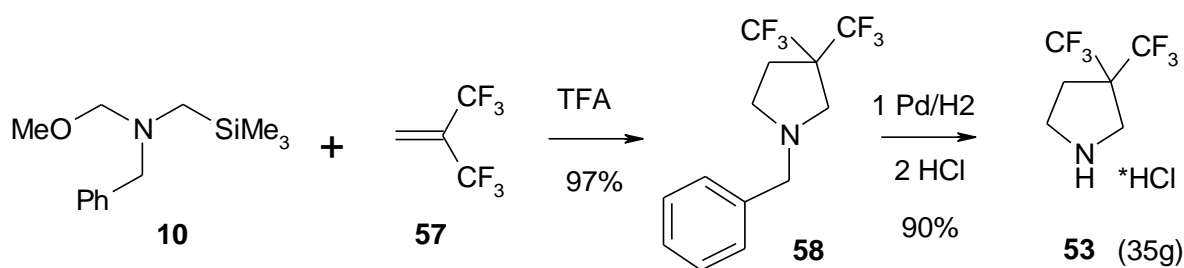


Схема 24. Синтез аміну **53** (гідрохлориду)

Синтез аміну **54** був здійснений, виходячи з комерційно доступного біс(трифторметил)ацетилену **59** (схема 25).

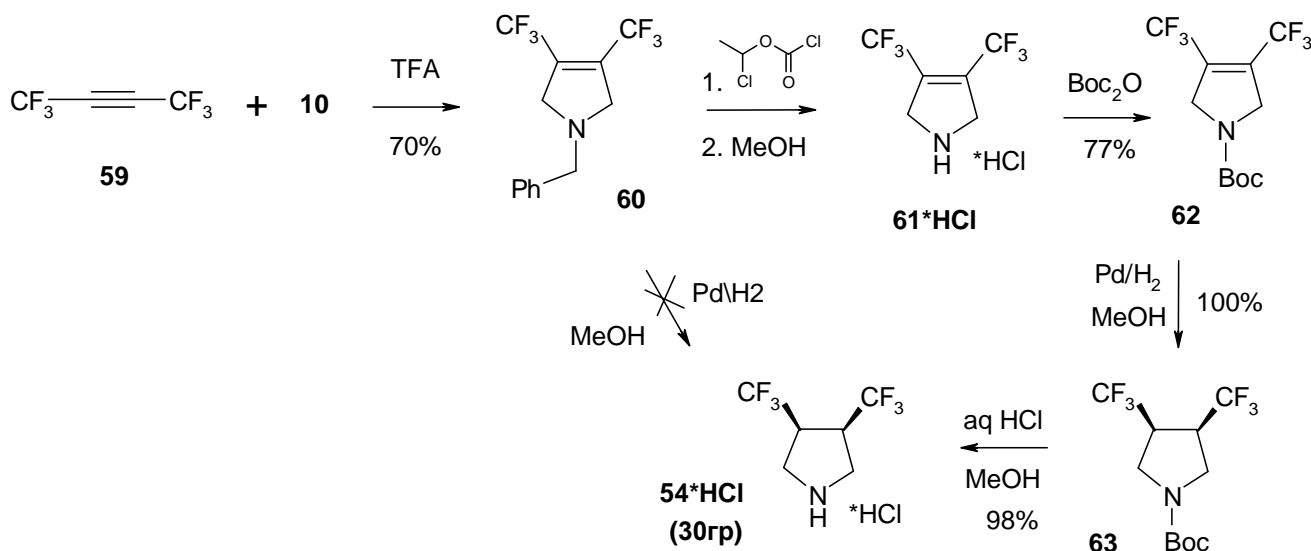


Схема 25. Синтез аміну **63** (гідрохлориду)

Такий підхід давав можливість отримати кінцеві 3,4-дизаміщені піролідини в формі одного *цис*-ізомеру. Так, [3+2]-циклоприєднання **59** до ілїду, генерованого з **10** приводило до отримання алкену **58** з виходом 70%. Спроба провести одночасно і гїдування подвійного зв'язку, і зняття бензильної захисної групи закінчилася невдачею. Замість цільового продукту **54** була

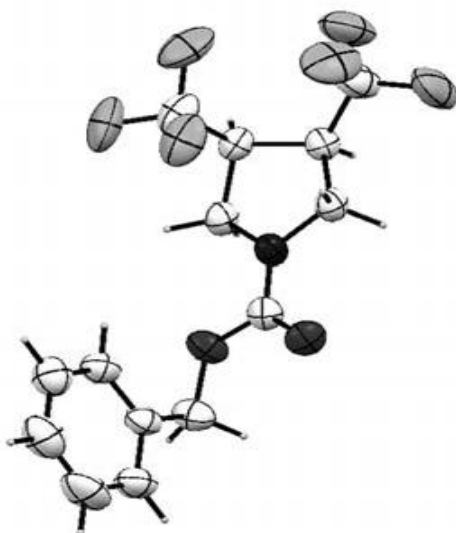


Рисунок 1. Сполука **64**

отримана складна суміш продуктів, які не піддавалися ідентифікації. Очевидно, сполука **61**, що утворювалася в процесі реакції була нестабільною за використаних умов. Тому нами було прийнято рішення поетапно проводити дебензилювання атому азоту та гїдування подвійного зв'язку. Однією з можливих причин нестабільності сполуки **61** є висока нуклеофільність атому азоту за наявності в молекулі електронодефіцитного подвійного зв'язку. Як

показав експеримент, сполуку **61** можна отримати лише у вигляді гідрохлориду або N-Вос-захищеної похідної.

Враховуючи нестабільність вільної основи (**61**), ми обробили сполуку **60** спочатку α -хлоретоксихлорформіатом а потім – сухим метанолом, що привело до отримання з хорошим виходом аміну **61** у формі гідрохлориду. Остання сполука легко вступає в реакцію з Vos_2O у присутності триетиламіну. Загальний вихід сполуки **61**, рахуючи на дві стадії становив 77%. Суттєвою перевагою даного методу синтезу було те, що двостадійна реакція відбувалася в одному реакторі (“one-pot”), що значно спростило синтез цільової сполуки **54**. На противагу сполуці **60**, гідрування похідної **62** відбувалося з кількісним виходом та за м'яких умов. Більше того, під час реакції спостерігалось утворення лише одного *цис*-ізомеру. І нарешті, зняття N-Вос-захисної групи у присутності сильної кислоти зі сполуки **63** дозволило отримати цільовий амін **54*HCl**. Слід відзначити, що з використання даного методу синтезу ми могли отримати 30 грамів цільової сполуки **54*HCl** за один лабораторний синтетичний цикл. З метою доказу відносної стереоконфігурації при атомах вуглецю в положеннях 3- та 4- в сполуці **63** (і, відповідно, в **54*HCl**), ми провели ацилювання **54*HCl** дією CbzCl , що дало змогу отримати сполуку **64**, яка добре утворювала кристали (схема 26).

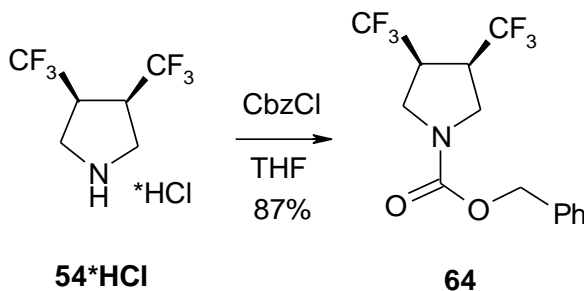


Схема 26. Синтез сполуки **64** для підтвердження будови синтезованої сполуки **54*HCl**

Монокристал сполуки **64** був отриманий шляхом повільного випарювання при кімнатній температурі та нормальному тиску її метанольного розчину. Рентгеноструктурний аналіз (*рисунок 1*) бензил-карбамату **64** підтвердив *цис*-конфігурацію атомів вуглецю, що містять трифторметильні замісники в піролідиновому кільці.

2.1.2 Вплив трифторметильної групи на значення pK_a

В медичній хімії основність атому Нітрогену є важливою характеристикою біологічно активних сполук [46]. Саме з цієї причини вплив трифторметильної групи на значення pK_a аміногрупи в молекулах, що містять піролідиновий фрагмент досліджується останнім часом досить активно. Отримавши серію різноманітних трифторзаміщених похідних піролідину ми поставили перед собою завдання встановити залежність та вплив замісників на значення pK_a аміногрупи. Для вирішення подібного завдання ми порівняли значення pK_a для N-бензилзахищених похідних **56**, **58**, та **65** зі значенням pK_a для N-бензилпіролідину як зразка порівняння. Амін **65** був синтезований зі сполуки **54*HCl** з виходом 65% шляхом реакції відновлювального амінування з бензальдегідом (*схема 27*).

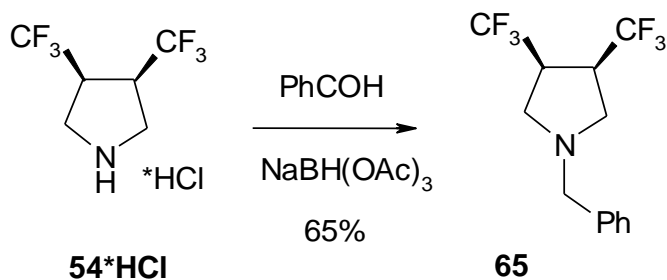
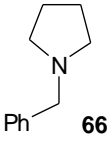
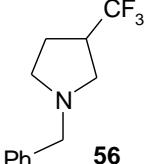
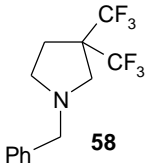
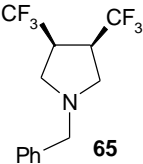


Схема 27. Синтез аміну 65

Вимірювання значення pK_a аміногрупи для вказаних вище N-бензилзахищених похідних піролідину здійснювалося методом потенціометричного титрування (див. експериментальну частину - **Додаток 4.3**). Експериментальне значення pK_a для аміну **66** становило 9.3, тоді як для аміну **56** pK_a мало значення 7.2. Отримані дані вказують на той факт, що введення електроноакцепторної трифторметильної групи в третє положення кільця піролідину приводить до зменшення значення на $\Delta pK_a = 2.1$. Виміряні значення pK_a для сполук **58** та **65** становили 4.8 та 4.7, відповідно.

Цікаво відзначити, що введення другої трифторметильної групи мало більший вплив на основність піролідинового атому Нітрогену ніж введення першої CF_3 -групи: $\Delta pK_a = 2.4$ (**58**) та 2.5 (**65**).

*Таблиця 2. Результати вимірювання фізико-хімічних та біохімічних властивостей для сполук **56**, **58**, **65**, **66**.*

				
$pK_a^{[a]}$	9.3	7.2	4.8	4.7
$\log D_{7.2}^{[b]}$	0	2.7	3.5	3.8
$\log P^{[c]}$	2.1	3.0	3.5	3.8
$Cl_{int}^{[d]}$	Н.Д. ^[e]	40	133	183

[a] Значення pK_a для відповідних спряжених кислот. *[b]* Експериментальні значення логарифму розподілу в системі n-октанол/вода при pH 7.2. *[c]*. Ліпофільність сполук у вигляді вільних основ для $\log P = \log D + \log_{10}[1 + 10^{(pK_a - pH)}]$. *[d]* Значення логарифму метаболічної стабільності Cl_{int} (mg/[min μ L]), виміряні за допомогою печінкових мікросом мишей. *[e]* Деструкція сполуки не відбувалася протягом 30 хвилин.

Для пояснення подібного явища можна припустити наступне. По-перше, електростатистична взаємодія між атомами $C-F^{\delta-}$ та N^+-H може частково стабілізувати протоновану форму сполуки з одною трифторметильною групою. Введення другої трифторметильної групи в піролідинове кільце вже не сприяє подібній стабілізації, як це спостерігається при введенні першого CF_3 -замісника. Отже, введення першого трифторметильного замісника зменшує основність меншою мірою порівняно з тим ефектом, який спостерігається при введенні другої CF_3 -групи. З іншого боку, стерично об'ємний CF_3 -замісник може заважати протонуванню атому азоту в молекулах **58** та **65**, чого не спостерігається у випадку аміну **56**. Друга гіпотеза частково підтверджується рентгеноструктурним аналізом, який був проведений для монокристалу сполуки **58**·HCl (рисунок 2). З його результатів можна спостерігати зближення N-H зв'язку та однієї CF_3 -групи, і цей ефект значною мірою може заважати протонуванню аміну **58**. На жаль, незважаючи на всі наші спроби, отримати монокристал зі сполук **56**·HCl та **65**·HCl нам не вдалося.

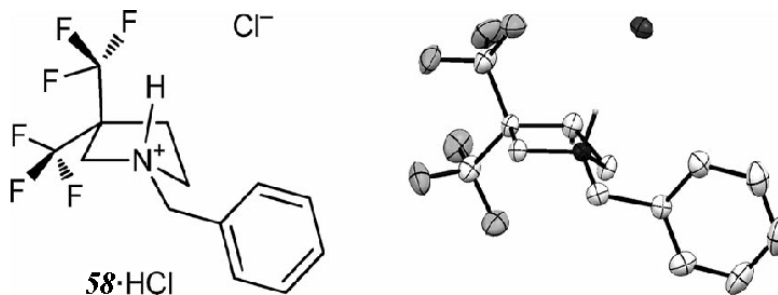


Рисунок 2. Сполука **58**·HCl; Схематичне зображення та молекулярна структура згідно з даними рентгеноструктурного аналізу.

2.1.3 Вплив трифторметильної групи на ліпофільність молекул

Ліпофільність є ще однією ключовою характеристикою біологічно активних сполук. Наприклад, пероральні препарати мають бути достатньо ліпофільними для того, щоб ефективно проникати крізь біологічні мембрани. Тому нами було вирішено з'ясувати вплив трифторметильного замісника на ліпофільність трифторметилзаміщених похідних піролідину. Експериментальне значення коефіцієнту розподілення ($\log D$) для амінів, виміряне при певному значенні рН відображає ліпофільність нейтральної сполуки (коефіцієнт $\log P$) і ефект часткового протонування при цьому значенні рН [47]. Враховуючи той факт, що трифторметильний замісник впливає одночасно на основність та ліпофільність молекули, нами було вирішено проаналізувати ці два ефекти окремо. Результати вимірювань наведені в *таблиці 2*. Можна бачити, що введення трифторметильної групи в β -положення до атому азоту, як, наприклад, в сполуці **56** приводить до значного збільшення її ліпофільності порівняно з незаміщеною сполукою, з $\Delta \log P = 3.0 - 2.1 = 0.9$ (*таблиця 2*). Друга трифторметильна група спричиняє подальше збільшення $\log P$, це явище спостерігалось в обох сполуках **58** та **65**. Важливо відзначити, що на відміну від незаміщеного фторовмісними замісниками аміну **66**, виміряні значення $\log P$ і $\log D$ для похідних піролідину **58** та **65** виявилися ідентичними. Для сполуки **56** обидві ці характеристики також були досить подібними. Таке спостереження доводить, що трифторметильний замісник в сполуці **56** частково ускладнює протонування атому азоту. Протонуванню сполук **58** та **65** заважали дві трифторметильні групи. Отже, введення трифторметильного фрагмента в піролідиновий цикл збільшує ліпофільність ($\log P$) і заважає протонуванню атому Нітрогену. Тому, у випадках низької адсорбції піролідинвмісних біологічно активних сполук через низьку ліпофільність, аміни **52-54** можуть бути корисними структурними замінами для піролідинового фрагменту,

оскільки така заміна буде збільшувати ліпофільність відповідних органічних сполук.

2.1.4 Вплив трифторметильного замісника на значення метаболічної стабільності

Добре відомим є той факт, що аліфатичні аміни легко метаболізують в живих організмах [48]. Типові метаболічні перетворення амінів включають N-деалкілювання і N-окиснення. Важливими факторами, що впливають на метаболічну стабільність амінів є основність аміногрупи і її стерична доступність. Таким чином, введення електроноакцепторних та/або об'ємних замісників біля основного центру (атому Нітрогену) часто застосовується для блокування метаболічної деструкції молекул [49]. Беручи це до уваги, ми очікували, що аміни **56**, **58** та **65** матимуть вищу метаболічну стабільність, в порівнянні, наприклад, з аміном **66**. Щоб перевірити цю гіпотезу експериментально, всі сполуки були піддані стандартній процедурі деструкції під дією печінкових мікросом мишей. Цей тест дав константи швидкості псевдо-першого порядку для окисної деструкції та константи коефіцієнту кліренсу (CL_{int}), що свідчило про швидкість метаболізму цих органічних сполук (таблиця 2). Кліренс або коефіцієнт очищення – показник, який вказує на швидкість, з якою відбувається очищення біологічних рідин та тканин живого організму від біологічно активних сполук в процесі їх біологічних трансформацій, перерозподілу в організмі, а також виведення з організму. Несподівано, однак, всі трифторметилзаміщені аміни **56**, **58** та **65** мали вищий коефіцієнт кліренсу, ніж **66**. На наш погляд, цей факт вказує на те, що в умовах експерименту N-окиснення залишку бензену, наявного у всіх молекулах є основним метаболічним шляхом деструкції подібних молекул. У випадку, коли

б N-окиснення було основним шляхом метаболізму, то включення електронноакцепторного громіздкого трифторметильного замісника призводило б до збільшення метаболічної стабільності. Найбільш вірогідним поясненням цього ефекту є припущення, що спочатку відбувається окиснення бензильної групи, а вже потім – подальше N-деалкілювання. Окремо необхідно звернути увагу на той факт, що при отриманні сполуки **60** в якості домішки інколи спостерігалось утворення продукту подвійного приєднання азометинового іліду до потрійного зв'язку у сполуці **59**, тобто, утворювалась сполука **71** (схема 28).

2.1.5. 3а,6а-біс(трифторметил)октагідропіроло[3,4-с]пірол

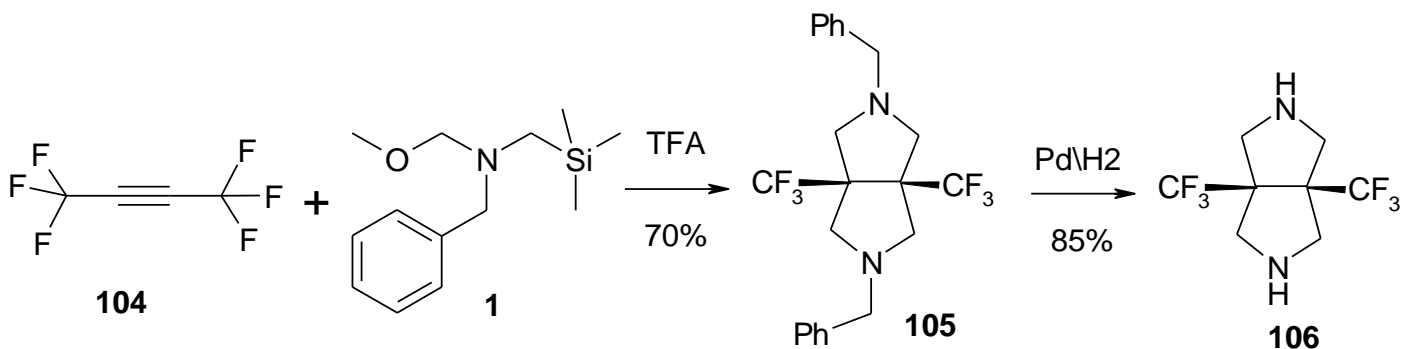


Схема 28. Синтез сполук, що містять два анельовані залишки піролідину

Синтез з використанням подвійного надлишку силільного прекурору **10** дав можливість отримати сполуку **71** з виходом 70%. Після дебензилювання цієї сполуки нами було отримано 3а,6а-біс(трифторметил)октагідропіроло[3,4-с]пірол **72**. Цю сполуку можна розглядати як структурний аналог піперизину, модифікованого з утворенням біциклічного скелету. Модифікація гетероциклічних сполук є актуальною задачею для хіміків, що працюють в галузі пошуку нових лікарських засобів та будівельних блоків для них. Метою подібних модифікацій є покращення фармакокінетичних властивостей

кандидатів на лікарські засоби, зменшення їх токсичності. Заміна фрагментів піперазину на модифіковані біциклічні аналоги вже успішно застосовувалася в деяких наукових групах з цією метою (схема 29). Наприклад, в молекулі епірозоліду **73** піперазиновий фрагмент був замінений на фрагмент модифікованого аналогу піролідину **74**, що покращило антибактеріальні властивості сполуки по відношенню до грам-позитивних патогенних штамів бактерій [87].

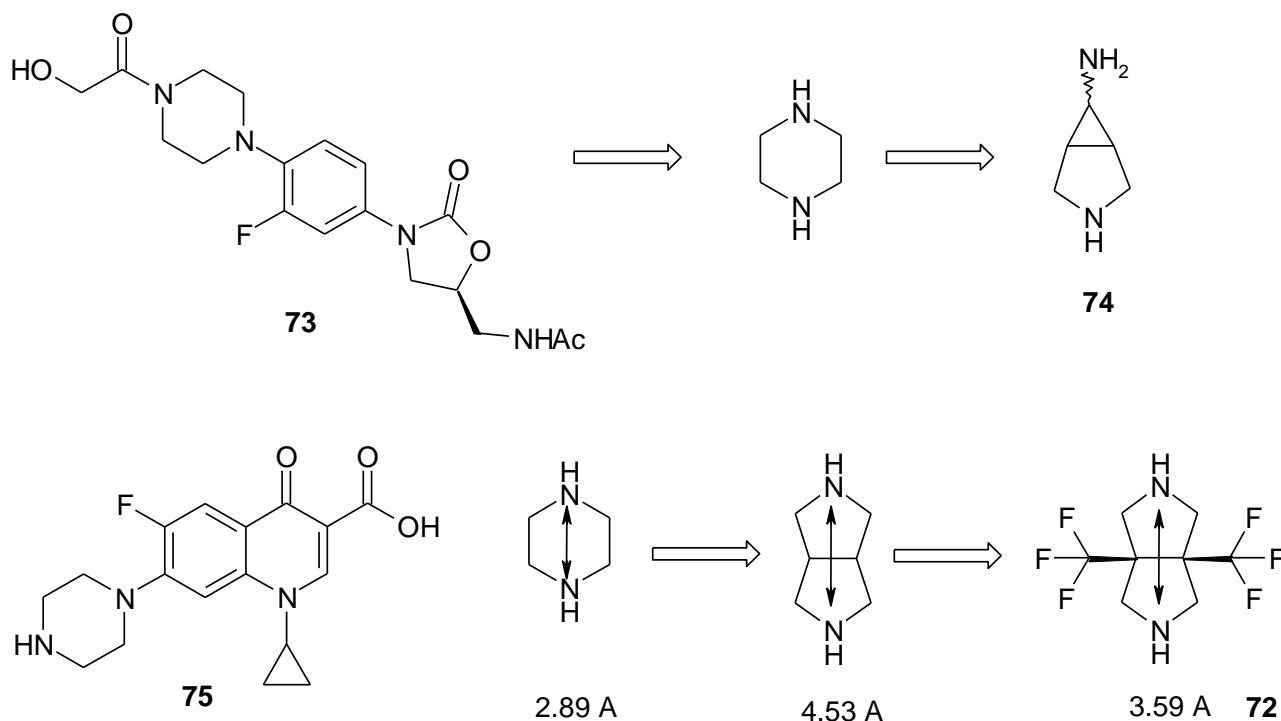


Схема 29. Особливості будова 3а,6а-біс(трифторметил)октагідропіролу **72**

Будову сполуки **72** було нами встановлено з використанням даних рентгеноструктурного дослідження (рисунк 3). Встановлено, що відстань між атомами азоту в молекулі **72** становить 3.59 Å – дещо більша, ніж аналогічна міжатомна відстань в молекулах піперазину (2.29 Å) але менша, ніж у незаміщеного трифторметильними замісниками октагідропіролу[3,4-с]піролу

(4.53 Å). Таким чином, з результатів рентгеноструктурного дослідження було підтверджено гіпотетичну можливість заміни піперазину на біс(трифторометил)-октагідропіроло-[3,4-с]пірол **72**. Наприклад, для подальших структурних модифікацій можна рекомендувати добре відому молекулу антибіотику ципрофлоксацину **75**, на базі якої вже проводилися подібні дослідження [90, 91].

Наведемо більш детальну інформацію стосовно структури сполуки **72**. Тетрагідропірольні цикли поєднані по *цис*-типу (торсійний кут C(7)-C(2)-C(5)-C(8) 0.6(3)°). Обидва гетероцикли знаходяться в конформаціях конверт [33], де атоми вуглецю лежать у площині, а відхилення атомів N(1) і N(2) від середньоквадратичних площин інших атомів відповідних циклів складають 0.49

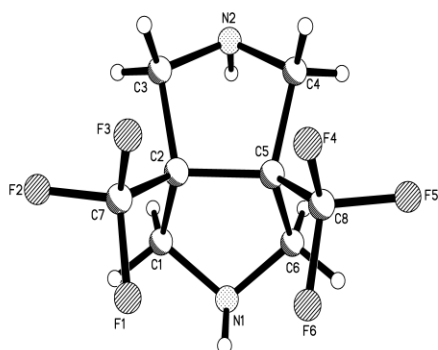


Рисунок 3. За, ба-біс(трифторметил)октагідропіроло[3,4-с]пірол за даними

складають 323° і 321°, відповідно. При такому положенні і конформації тетрагідропірольних циклів виникає стерична напруга між ними, про що свідчать вкорочені внутрішньомолекулярні контакти Н(1а)...Н(3б) 2.28 Å і Н(4а)...Н(6б) 2.31 Å при сумі вандерваальсівських радіусів 2.34 Å. Трифторметильні групи розташовані таким чином, що зв'язку C(7)-F(2) і C(8)-F(5)

Å і 0.57 Å, відповідно. Крім того, атоми азоту мають різну орієнтацію відносно площини, проведеної через атоми C(1), C(3), C(4) і C(6): атом N(1) практично лежить у цій площині (відхилення становить -0.02 Å), а атом N(2) відхиляється від цієї площини на 0.84 Å.

Обидва атоми азоту мають пірамідальну конфігурацію, суми валентних кутів, центрованих на атомах N(1) і N(2)

аниперепланарним є зв'язок C(2)-C(5) (торсійні кути C(5)-C(2)-C(7)-F(2) $178.6(2)^\circ$ і C(2)-C(5)-C(8)-F(5) $-177.4(2)^\circ$), чому сприяє виникнення слабких внутрішньомолекулярних водневих зв'язків C(3)-H(3a)...F(3) (H...F 2.50 Å CN...F 106°), C(1)-H(1b)...F(2) (H...F 2.47 Å CN...F 103°), C(6)-H(6a)...F(5) (H...F 2.46 Å CN...F 104°) і C(4)-H(4b)...F(4) (H...F 2.51 Å CN...F 105°). У кристалі молекули **72** утворюють двовимірну сітку за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків N(1)-H...N(2) '(x, y, 1 + z) H...N 2.31 Å NH...N 156° і N(2)-H...N(1) '(1-x, 2-y, z-0.5) H...N 2.18 Å NH...N 168° .

2.1.6. Можливі застосування CF₃-похідних піролідинів у медичній хімії

Маючи надійні, відтворювані та легкі в масштабуванні методики синтезу ізомерних та гомологічних трифторметильованих піролідинів **52**, **53**, і **54**, і отримавши деякі експериментальні фізико-хімічні характеристики цих органічних сполук, можна окреслити декілька, на наш погляд, найбільш перспективних областей застосування цих похідних піролідину в медичній хімії. Як вже згадувалося у вступній частині, піролідиновий фрагмент часто зустрічається в біологічно активних сполуках. Крім того, протягом останнього десятиліття трифторметильований амін **52** широко застосовується як будівельний блок в проектах з розробки нових лікарських засобів. Ми вважаємо, однак, що повний потенціал цієї сполуки поки що не розкритий, імовірно, через відсутність зручних синтетичних методик, опублікованих у відкритій науковій літературі.

Так, органічні сполуки, що містять легкодоступні похідні 4-(трифторметил)-піперидину широко використовуються в агрохімії та медичній хімії [28]. Як приклад, відзначимо тут публікацію компанії Мерк [50], в якій

було описано перспективний ноотропний препарат **67**, що на даний момент проходить преклінічні дослідження (схема 30). При введенні метильного замісника в піперидиновий фрагмент молекули **68** (з отриманням **69**) спостерігалось 10-ти кратне збільшення біологічної активності, що пов'язували з підвищенням ефективності взаємодії молекули з відповідним рецептором. Введення трифторметильного замісника додатково підвищило активність (сполука **67**) приблизно в 20 разів.

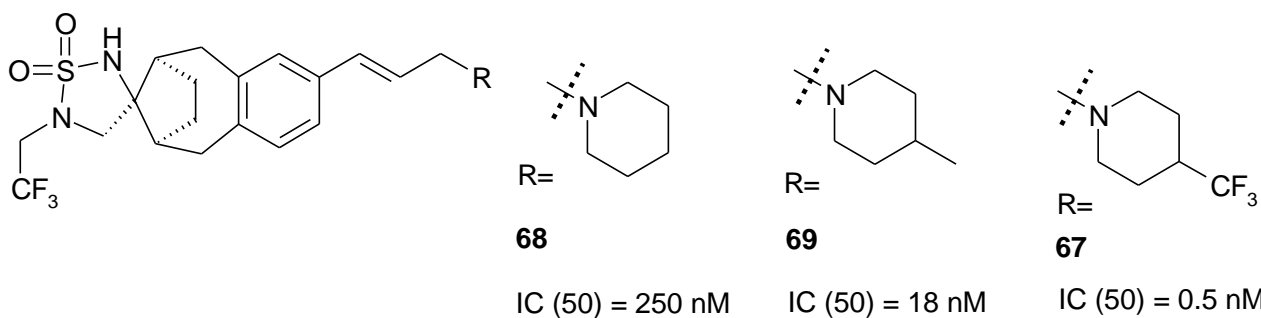


Схема 30. Дані з опублікованих матеріалів проекту компанії «Мерк», в результаті якого вдалося розробити трифторметилвмісний ноотропний агент **67** [50]

Подібним чином, сполуки **52-54** також можуть виявитися перспективними будівельними блоками майбутніх біологічно активних сполук, особливо тоді, коли SAR-оптимізація навколо піролідинового фрагменту є вирішальною. Наскільки нам відомо, зі сполуками, що містили б фрагменти молекул **52-54** наразі не проходить жодних фармацевтичних досліджень (за даними електронної бази даних Reaxys станом на кінець 2015 року).

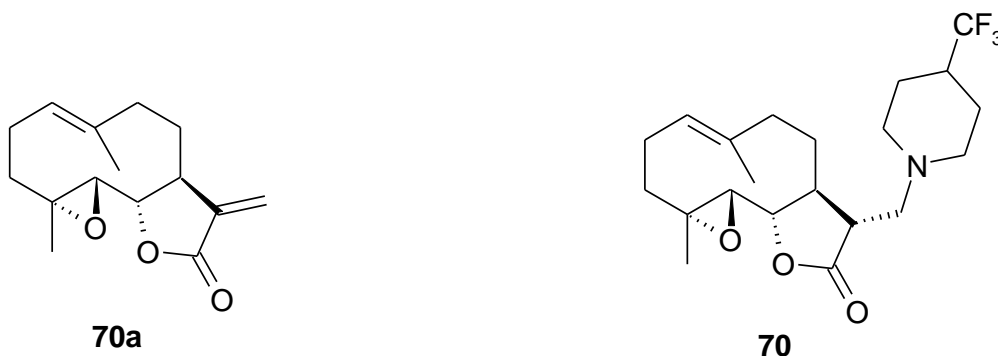
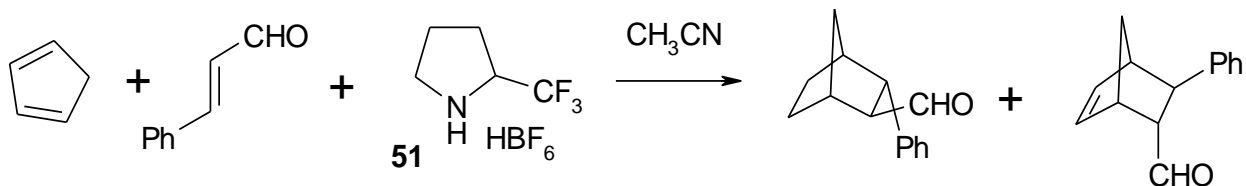


Схема 31. Структура партеноліда **70a** та його аналога **70**, який містить трифторметильний замісник [51]

Нещодавно, Колбі (Colby) зі своїми колегами використали 4-трифторметильний замісник у фрагменті піперидину як ^{19}F ЯМР мітку для вивчення механізму дії лікарського засобу партеноліду **70a** (Parthenolide) (схема 31) [52]. В своїй роботі автори синтезували аналог цього засобу, сполуку **70**, яка проявляла подібну до партеноліду біологічну активність. Використовуючи ^{19}F ЯМР спектроскопію, вчені спостерігали за поведінкою **70** в присутності та за відсутності глутатіону, що дало можливість отримати цінні дані про механізм дії партеноліду.

Роботу Томкінсона (Tomkinson) [53] та його колег також слід відзначити в подібному контексті. Так, вчені в своїй роботі використовували трифторзаміщений піролідін **51** одночасно як каталізатор реакції Дільса-Альдера і як мітку для ^{19}F ЯМР-спектроскопії, що дло змогу вивчити кінетичні закони перебігу реакції (схема 32).



*Схема 32. Модельна система для вивчення каталізу реакції Дільса-Альдера. Сполука 51*HPF₆ використовувалася як каталізатор та як ¹⁹F-мітка для ЯМР-спектроскопії [53]*

Отже, ми вважаємо, що подібно до 4-трифторметил-піперидину та сполуки **51** піролідінові аналоги **52-54** можуть знайти застосування як мітки для ¹⁹F ЯМР-спектроскопії.

Підсумовуючи розділ 2.1 потрібно відзначити, що нами був розроблений практичний синтетичний підхід для отримання ряду ізомерних β-(трифторметил)-заміщених похідних піролідину **52-54** [111], за допомогою якого було легко отримано 30-50 г цільових сполук за один синтетичний цикл виходячи з однієї й тієї ж комерційно доступної сполуки **10**. Введення трифторметильного замісника в піролідіновий фрагмент мало значний вплив на значення рK_a, logD і константу коефіцієнту кліренсу CL_{int} (таблиця 2). Зокрема, трифторметильна група знижувала основність піролідінового фрагменту, збільшуючи при цьому ліпофільність молекул.

2.2 Синтез β-фтор-β-проліну

Добре відомо, що заміна атомів гідрогену атомами фтору може надавати корисних властивостей речовинам-кандидатам на лікарські засоби, завдяки унікальним електронним властивостям F-замісника [100]. За рахунок міцності зв'язку C-F та високої електронегативності атома фтору можна підвищити метаболітичну стійкість та оптимізувати ліпофільність молекул [32], що в свою чергу може покращити фармакокінетичні властивості препаратів [23]. Саме для завдань, які стосуються більш «тонкого» регулювання властивостей молекул, наявність зручних методів синтезу фторзаміщених аналогів біологічно активних

сполук є актуальним. В літературі можна знайти велику кількість наукових публікацій, що стосуються практичного застосування монофторзаміщених органічних сполук в фармацевтичній та агрохімічній промисловості [54, 56]. Монофторзаміщені аналоги β -амінокислот є особливим класом фторорганічних сполук, які можуть розглядатися як перспективні будівельні блоки для отримання широкого ряду біологічно активних речовин: β -пептидів [104, 105], антибіотиків, інгібіторів ензимів [59].

Незважаючи на наявність великої кількості відомих синтетичних підходів до синтезу ациклічних фторованих β -амінокислот, зручних практичних методів синтезу циклічних похідних даного типу до наших робіт майже не було описано [100]. Піролідин-3-карбонова кислота (або β -пролін) (схема 33), фторзаміщений аналог якої нами був вибраний як цільова сполука, є конформаційно обмеженою β -амінокислотою, що застосовується в дизайні аналогів природних пептидів – пептидоміметиків [104]. Пептидоміметици цього типу (їх називають β -пептидами, якщо вони побудовані виключно з β -амінокислот) мають більш високу стабільність до гідролізу в присутності протеаз [63].



Схема 33. β -Пролін та його монофторзаміщений аналог – β -фтор- β -пролін

Крім того, було знайдено, що β -пролін є агоністом гліцинових рецепторів [65], також β -пролін застосовувався як органокаталізатор реакції Манніха [68, 69, 103].

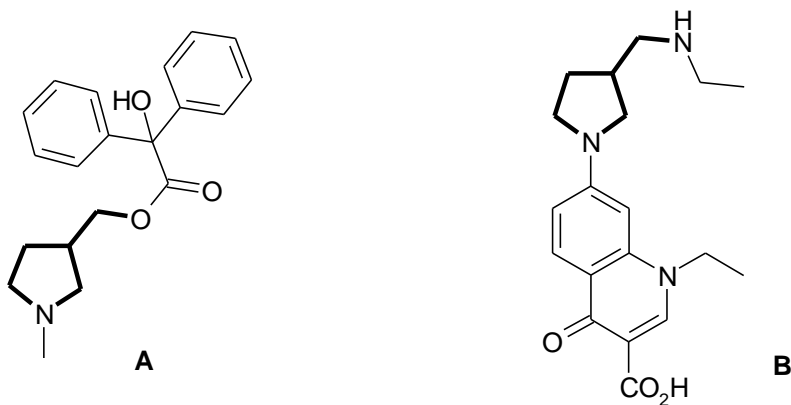


Схема 34. Приклади біологічно активних сполук, які містять в своєму складі фрагмент молекули β -проліну (виділений жирним): А – триклазет (антагоніст ацетилхоліну); В – мерافلосацін (антибіотик)

Він може бути однією з вихідних речовин для отримання нових інгібіторів бактеріальної ДНК-гірази [66], а також інгібіторів глікопротеїнових рецепторів [67] – сполук, які перебувають на різних етапах фармацевтичних досліджень (схема 34).

Виходячи з актуальності синтезу фторованих аналогів біологічно активних сполук, зокрема – аналогів проліну, ми поставили перед собою за мету розробити зручний та ефективний метод синтезу одного з найпростіших фторовмісних аналогів β -проліну, нової амінокислоти – β -фтор- β -проліну **77** [121].

Ключовою трансформацією синтезу була реакція 1,3-диполярного циклоприєднання азометинового іліду [71] до відповідного диполярофілу. Відомо, що реакції подібного типу прискорюються за наявності в молекулі диполярофілу електронацепторних замісників [73]. Тому ретросинтетичний аналіз сполуки **77** базувався на використанні комерційно доступного метилового естеру 2-фторакрилової кислоти **80** як електрондефіцитного

диполярфілу в реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азометинового іліду (схема 35).

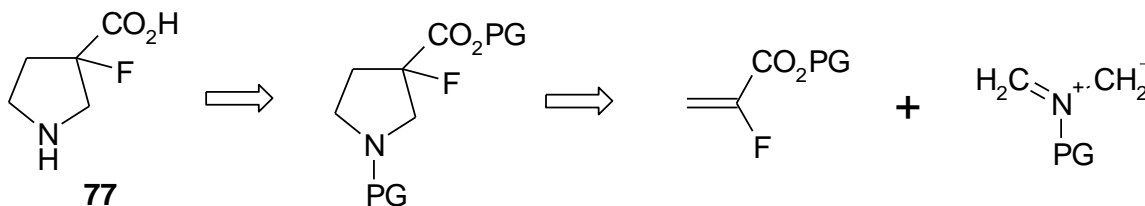


Схема 35. Ретросинтетичний аналіз β -фтор- β -проліну **77**

Сполука **10** використовувалася нами як синтетичний еквівалент нестійкого у вільному стані азометинового іліду **79**. Ілід генерувався зі сполуки **10** *in situ* в дихлорметані каталітичною дією трифтороцтової кислоти [76]. Ключова реакція циклоприєднання зі сполукою **80** відбувалася при кімнатній температурі протягом чотирьох годин; в результаті утворювався цільовий продукт **81** з високим виходом (95%). Наступний гідроліз складноестерної групи в сполуці **81** відбувався за стандартних умов (1 екв. NaOH, метанол/вода) з утворенням N-бензилзахищеного аналога сполуки **Vn-77** (вихід 75%). Нарешті, зняття бензильної захисної групи в сполуці **Vn-77** відбувалося при каталітичному гідрогенолізі з використанням 10%-Pd/C в метанольному розчині (схема 36). Загальний вихід в описаному вище трьохстадійному синтезі сполуки **77** становив 57%, виходячи з метилового естеру 2-фторакрилової кислоти **80**.

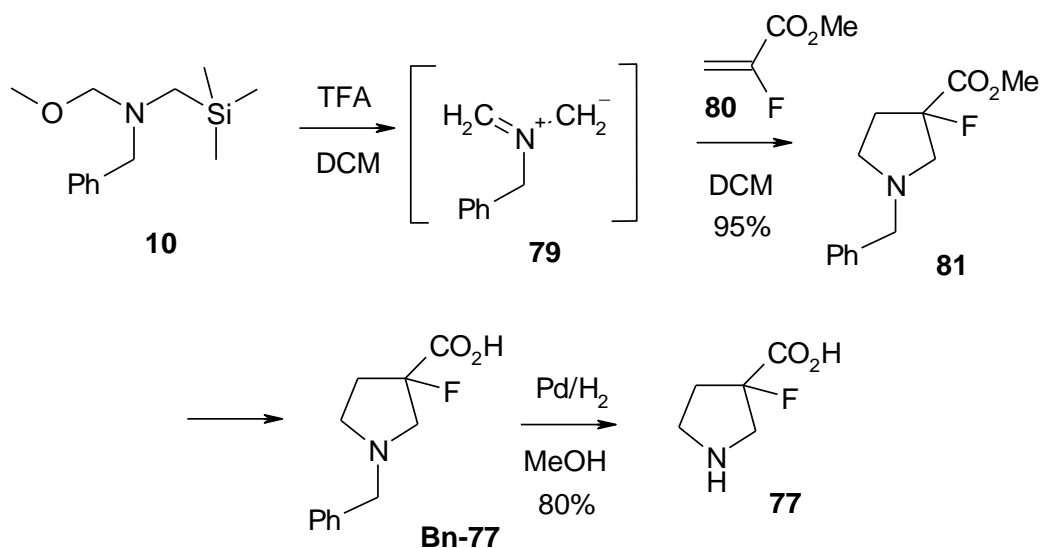


Схема 36. Синтез β -фтор- β -проліну **77**

Після отримання β -фтор- β -проліну **77** з ним було проведено декілька синтетичних перетворень з метою отримання функціонально захищених похідних, які можна було б використовувати в реакціях отримання β -пептидів [63]. З цією метою атом азоту β -фтор- β -проліну був захищений найбільш широко вживаними захисними групами: Fmoc та Boc (схема 37). Постановка Fmoc-захисту відбувалася за стандартних умов в водно-діоксановому розчині протягом 24 годин при кімнатній температурі під дією Fmoc-Cl/Na₂CO₃. Постановка Boc-захисту відбувалася під дією Boc₂O/Na₂CO₃ з виходом 71%. Слід додатково відзначити, що при проведенні синтетичних маніпуляцій з β -фтор- β -проліном елімінування HF не відбувалося. Отже, отримані Fmoc- β -фтор- β -пролін (**Fmoc-77**) та Boc- β -фтор- β -пролін (**Boc-77**) можуть застосовуватися як вихідні сполуки в пептидному синтезі.

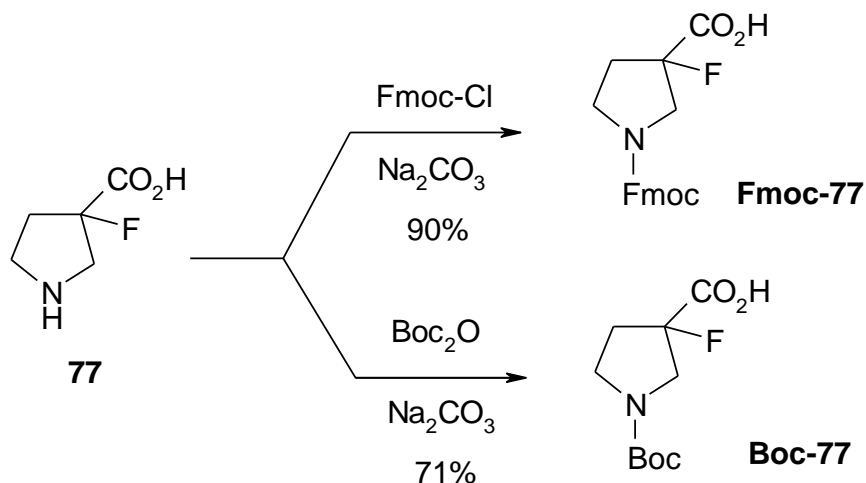


Схема 37. Синтез **Fmoc-77** та **Boc-77** – похідних β -фтор- β -проліну **77**

У підсумку, в цій частині роботи нам вдалося розробити зручний та ефективний метод синтезу нової фторовмісної амінокислоти β -фтор- β -проліну [121]. Отримана сполука є одним з найпростіших фторованих аналогів β -проліну, який вже знайшов широке застосування в органічній хімії. Монозахищені аналоги β -фтор- β -проліну **Fmoc-77** та **Boc-77** були отримані шляхом проведення простих стандартних перетворень.

2.3. Синтез (*R*-) та (*S*-)-3-фтор-3-амінометилпіролідину в енантімерно чистому вигляді

Отримана нами сполука β -фтор- β -пролін **77** є хіральною, і метод, описаний в розділі 2.2 приводить до її синтезу у вигляді рацемату. Оскільки розробка методів отримання хіральних органічних сполук в оптично активній формі є принципово важливим завданням сучасного органічного синтезу, ми доклали зусиль до розділення похідних рацемату **77** на індивідуальні енантіомери з подальшою їх трансформацією з метою отримання перспективних нерацемічних будівельних блоків – фторзаміщених похідних піролідину. Фторовмісні похідні піролідину входять до складу відомих біологічно активних сполук [78],

причому багато з них містять як ключовий фрагмент залишок 3-амінометил-3-фторпіролідину. Наприклад, нещодавно 3-амінометил-3-фторпіролідин був використаний як будівельний блок в декількох медичних проектах (схема 38) для одержання протипухлинного **78** [88] та антибактеріальних **88**, **89** препаратів [89].

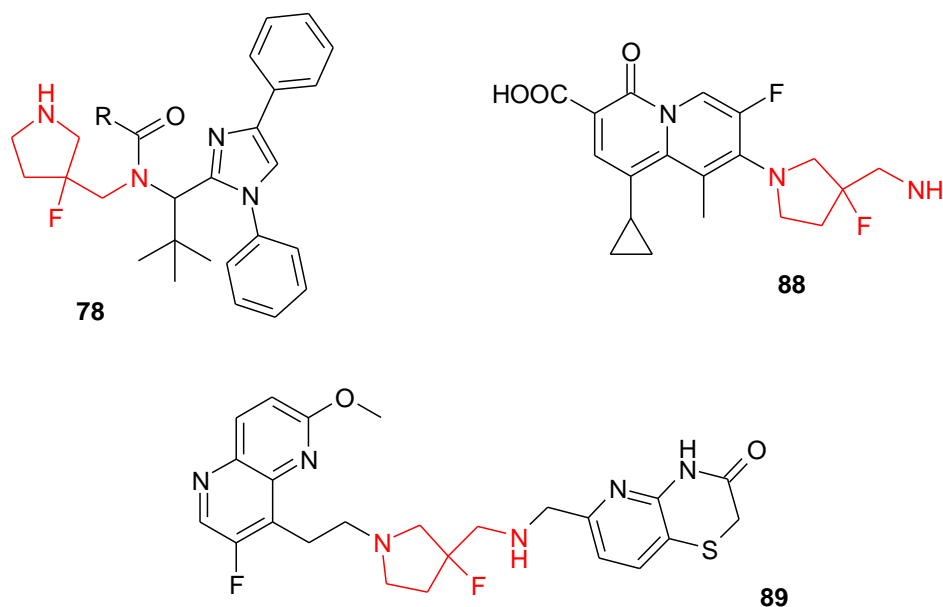


Схема 38. Деякі похідні піролідину в медичній хімії

Доречно зауважити, що й залишок незаміщеного 3-амінометилпіролідину застосовувався раніше для дизайну перспективних біологічно активних сполук. Наприклад, високоселективний агоніст рецептору PPAR α **82** [83], інгібітор кальцієвих каналів Т-типу **83** [84], інгібітори кальцієвих каналів N-типу **84-85** [85], агоніст серотонінового рецептору h5-HT_{1D} **86** [86] та багато інших містять залишок 3-амінометилпіролідину. Також цей залишок входить до складу молекули антибіотика мерафлоксацину **87** (схема 39).

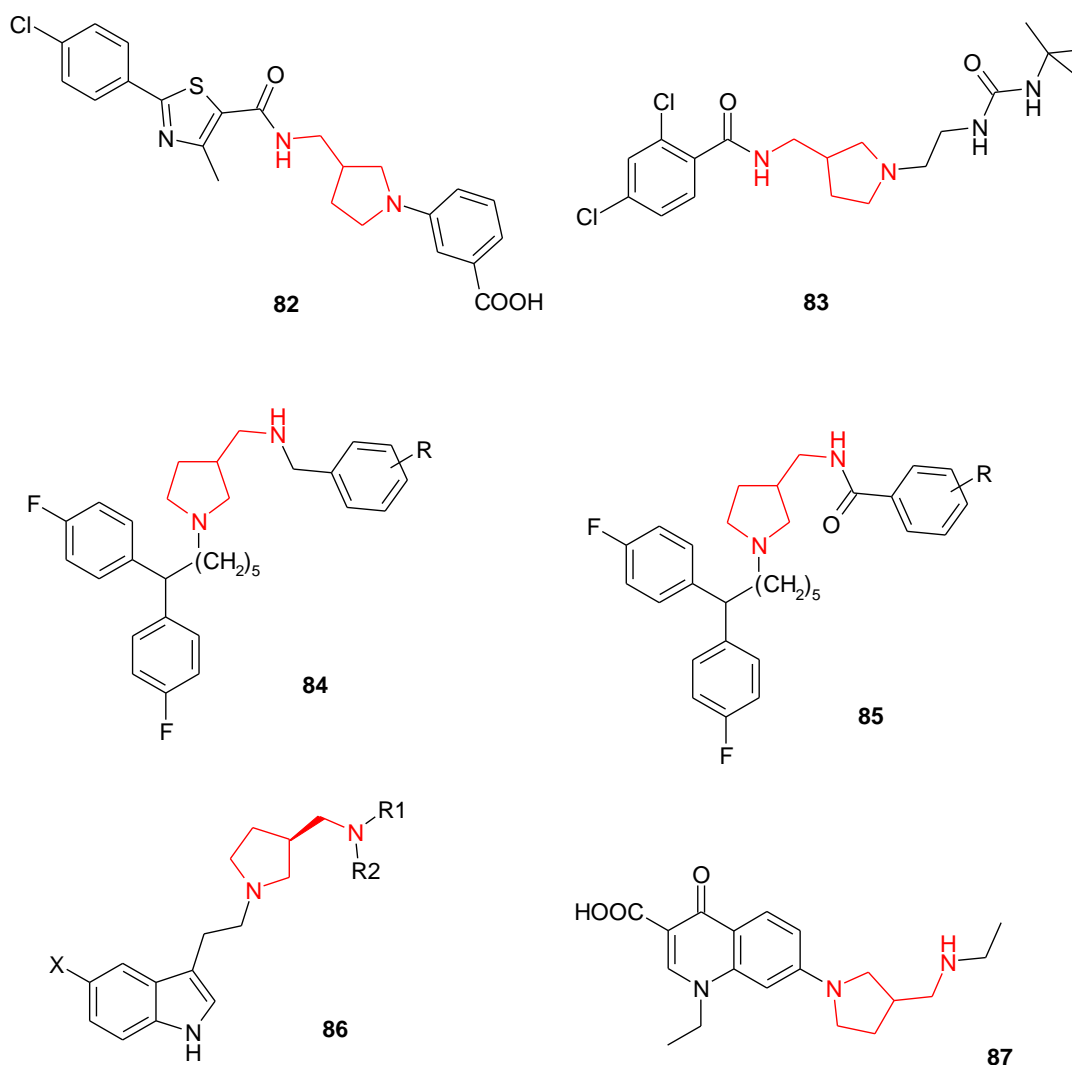


Схема 39. Деякі біологічно активні похідні 3-амінометилпіролідину

Широкому застосуванню 3-амінометилпіролідину в медичній хімії очевидно сприяє те, що він є синтетично доступним у вигляді обох енантіомерів. Отже, враховуючи літературні дані можна стверджувати, що фторзаміщені аналоги 3-амінометилпіролідину знайдуть застосування в дизайні нових біологічно активних сполук. Однак, відомі синтетичні підходи, зокрема, до 3-амінометил-3-фторпіролідину полягають у застосуванні небезпечних реагентів і не є придатними для одержання чистих енантіомерів. Нами було

розроблено зручний та ефективний метод отримання 3-амінометил-3-фторпіролідину в енантімерно чистому вигляді.

2.3.1. Синтез 3-амінометил-3-фторпіролідину

Першою синтетичною проблемою, яку нам потрібно було вирішити, була відсутність описаного в літературі ефективного методу отримання рацемату монозахищеного за атомом азоту 3-амінометил-3-фторпіролідину.

Такі сполуки описані в літературі, але відомі методи синтезу не можна назвати зручними і ефективними.

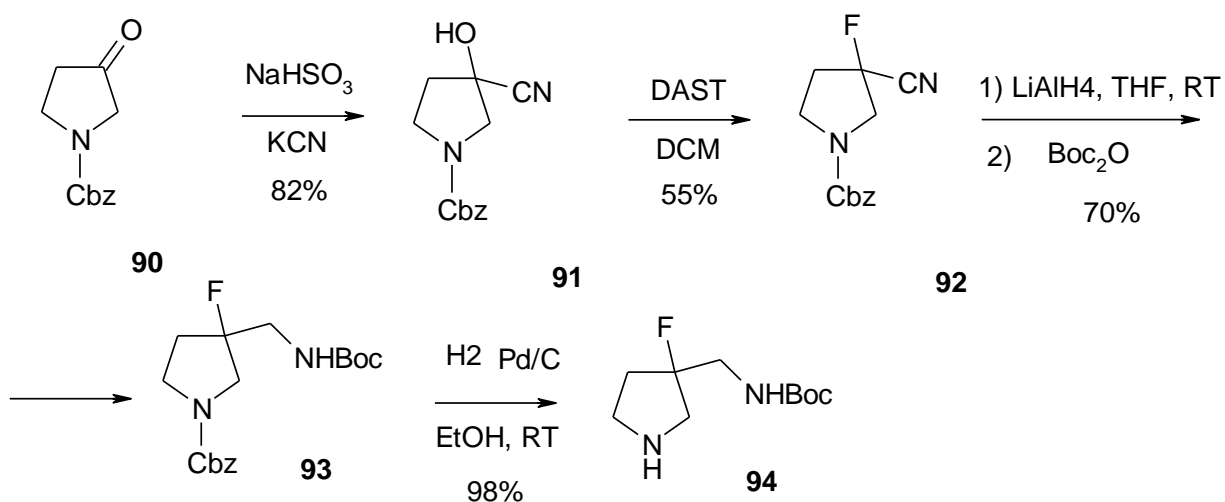


Схема 40. Синтез N-захищеного 3-амінометил-3-фторпіролідину **94**

Так, один з відомих методів отримання сполуки **94** базується на деоксофторуванні ціангідринів N-захищених-3-піролідонів **91** з використанням діетиламіносурфур трифториду (DAST) при -78°C з наступним відновленням нітрильної групи [89] (схема 40). Ключова стадія деоксофторування відбувається з низьким виходом, до того ж сам реагент DAST є небезпечним у використанні. Крім того, дане перетворення вимагає використання спеціального хімічного обладнання, що значною мірою ускладнює практичність даного синтетичного підходу. Інший відомий метод синтезу (захищена за

ендоциклічним атомом азоту сполука **99**) полягає у бромфторуванні, як ключовій стадії, N-Вос-захищеного 3-метилпіролідину **96** з використанням триетиламін-трифториду в присутності N-бромсукциніміду (NBS) [92] (схема 41). Подальше нуклеофільне заміщення бром на азид і його каталітичне відновлення воднем дає похідну 3-амінометил-3-фторопіролідину **99**.

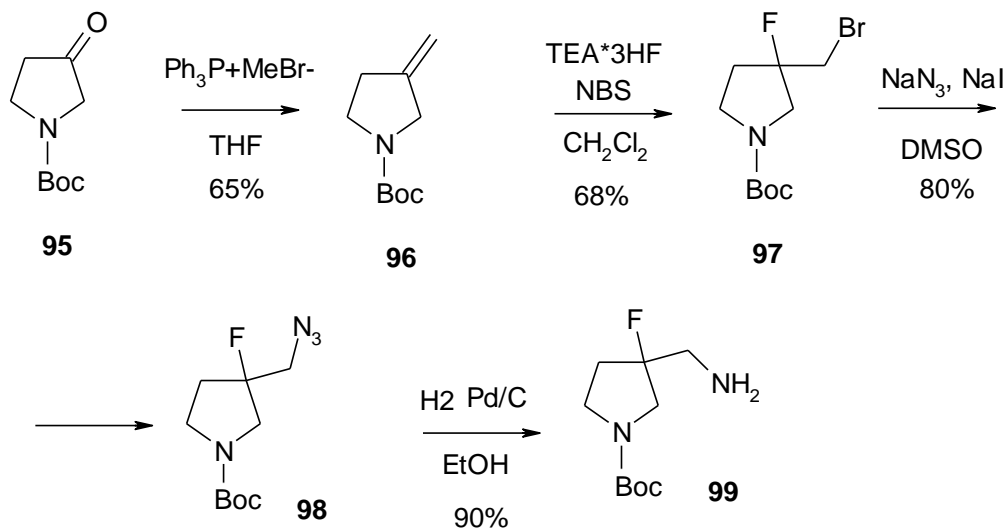


Схема 41. Синтез 3-фторо-3-амінометилпіролідину **99**

Метод вимагає проведення хроматографічної очистки після стадії бромфторування, а сам реагент (триетиламін-трифторид) є корозійною гігроскопічною рідиною, що значно ускладнює роботу з ним.

2.3.2 Розробка стратегії та проведення запланованого синтезу

Як вже було продемонстровано вище, 3-заміщені похідні піролідину можуть бути отримані шляхом [3+2]циклоприєднання між електронодефіцитними алкенами та азометиновими ілідами. В попередньому розділі було описано реакцію іліду **79**, генерованого зі сполуки **10** з метил-2-фтороакрилатом **80** з утворенням піролідину **81** з виходом 95% (схема 42).

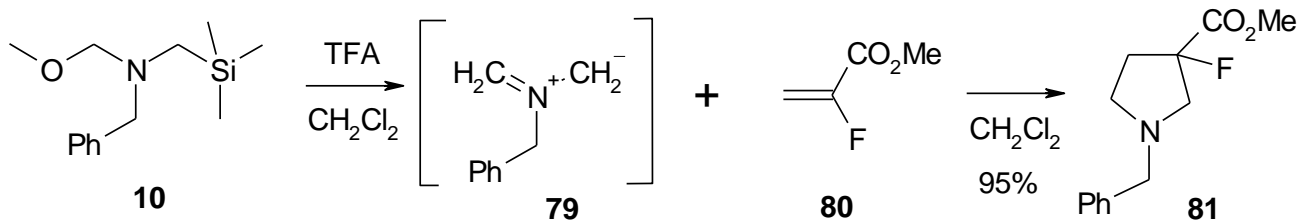


Схема 42. Синтез заміщеного β -фтор- β -проліну **81**

Тому для синтезу діаміну було вирішено використати переваги даної стратегії та використати подібні перетворення для побудови скелету 3-фторопіролідину. З іншого боку, для одержання індивідуальних енантіомерів планувалось застосувати допоміжний хіральный замісник – наприклад, (*R*)- α -фенілетиламін **105**, що могло б зробити можливим розділення діастереомерних сумішей [5]. Обидва атоми нітрогену можуть бути носіями хірального замісника, як показано на схемі 43. Альтернативний варіант може базуватися на перекристалізації солей проміжного β -фторо- β -проліну з хіральними нерацемічними амінами [102].

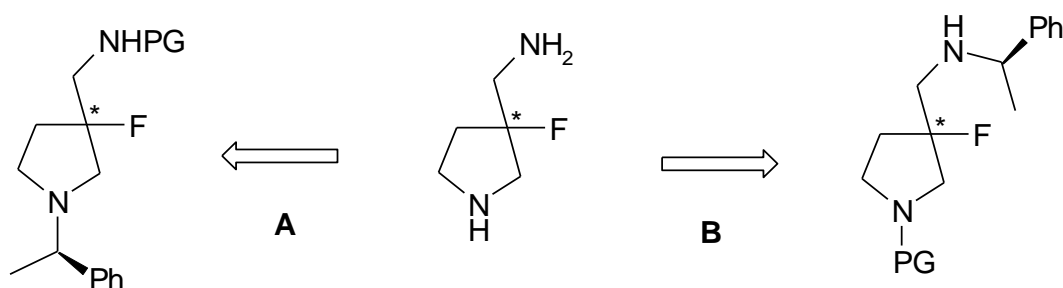


Схема 43. Синтез енантіомерів 3-амінометил-3-фторопіролідину (*PG*- захисна група)

Виходячи з наведених принципів ми і здійснювали синтез цільових сполук. Спочатку розділення енантіомерів передбачалось провести перекристалізацією солей *N*-заміщених похідних β -фторо- β -проліну з (*R*)- α -фенілетиламіном **105** (схема 44).

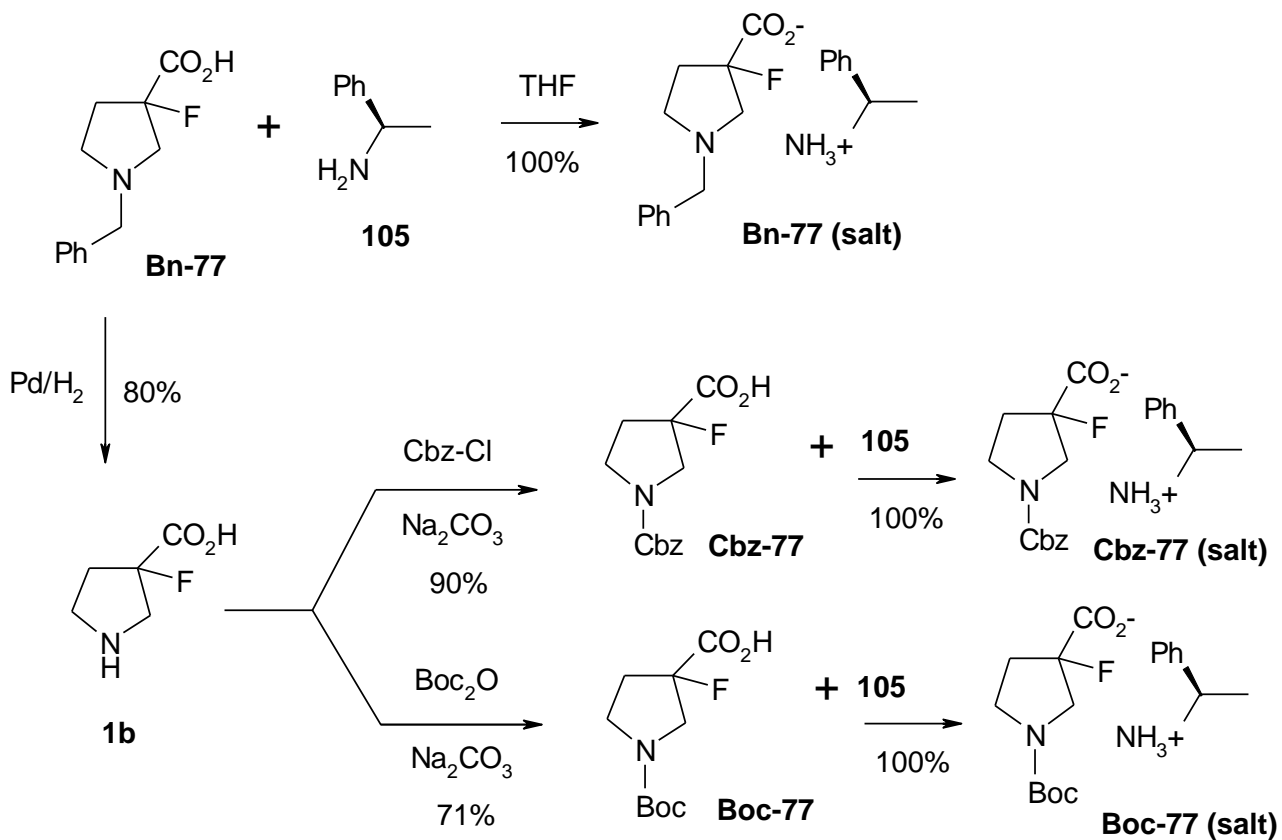


Схема 44. Синтез солей N-заміщених похідних β-фторо-β-проліну з (R)-α-фенілетиламіном **105**

Спроби розділення діастереомерної суміші солі N-бензил β-фтор-β-проліну (**N-Bn-77**) та **105** за методиками, що наведені в літературі для подібних сполук, на жаль, були невдалими. Наступним кроком в нашій роботі був синтез аналогічних солей, але вже з N-ацильованими похідним β-фторо-β-проліну. В таких молекулах ми позбавлялися основних властивостей атома азоту в піролідиновому кільці, що за нашим припущенням мало б сприяти кращому розділенню діастереомерної суміші відповідних солей [103]. З цією метою окремо були синтезовані N-Boc та N-Cbz-захищені похідні β-фторо-β-проліну (схема 44). Отримані сполуки, **Cbz-77** та **Boc-77** з кількісним виходом утворювали солі з (R)-α-фенілетиламіном **105**, але як і у випадку з **N-Bn-77** розділення

діастереомерів не спостерігалось навіть після серії послідовних перекристалізацій. На цьому етапі роботу за цією стратегією було припинено і випробувано інший підхід для вирішення поставленої задачі.

Синтез за другою стратегією розпочався зі сполуки **100**, яка була отримана з (*R*)- α -фенілетиламіну **105** згідно з літературною методикою [93, 94]. Приєднання азометинового іліду, отриманого *in situ* зі **100** до метил-2-фторакрилату **80** при каталітичній дії трифтороцтової кислоти привело до утворення піролідину **102** з виходом 92% (схема 45). В реакції не спостерігалось асиметричної індукції і продукт був отриманий у вигляді суміші діастереомерів у мольному співвідношенні 1:1. Розділення діастереомерів за допомогою хроматографії на силікагелі не відбувалось. Далі для пошуку методу розділення діастереомерів було проведено основний гідроліз естеру **102** з утворенням кислоти **103**.

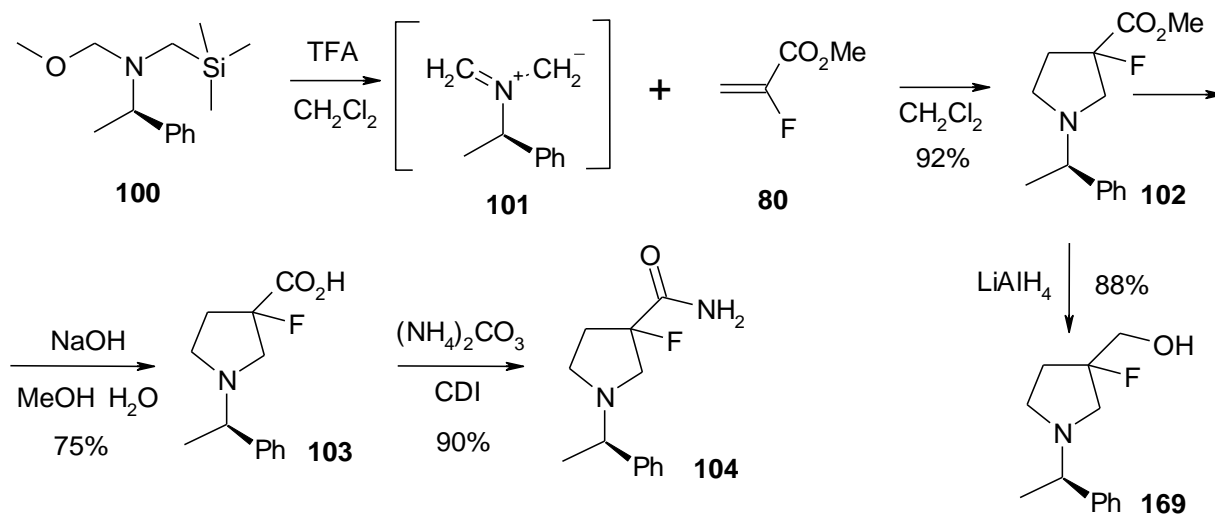


Схема 45. Синтез сполук **104**, **169**, **103** та **102**

Проте розділення діастереомерів **103** за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі також не вдалося здійснити. Нарешті з кислоти **103** було отримано амід **104**, проте розділення діастереомерів не було можливим також і в цьому випадку. Додатково була отримана діастереомена суміш аміноспиртів **169**,

використовуючи реакцію відновлення естеру **102** за допомогою літій алюмогідриду (вихід 88%). Розділення оптичних ізомерів сполуки **169** за допомогою колонкової хроматографії також не спостерігалось і в цьому випадку навіть за широкої варіації полярності елюентів. Було досить несподіваним результатом, що при спробі відновити амід **104** у відповідний діамін під дією диметилсульфідного комплексу борану або літій алюмогідриду були отримані складні суміші продуктів реакції, які так і не вдалося охарактеризувати.

Аналізуючи всі описані вище невдалі спроби розділення діастереомерів, ми припустили, що як в солях різних похідних **77**, так і в сполуках **102-104**, **169** хіральний центр допоміжного хірального фрагменту знаходиться на значній відстані від хірального центру піролідинового циклу, і саме це є причиною неефективного розділення, бо діастереомери мають дуже подібні фізико-хімічні властивості.

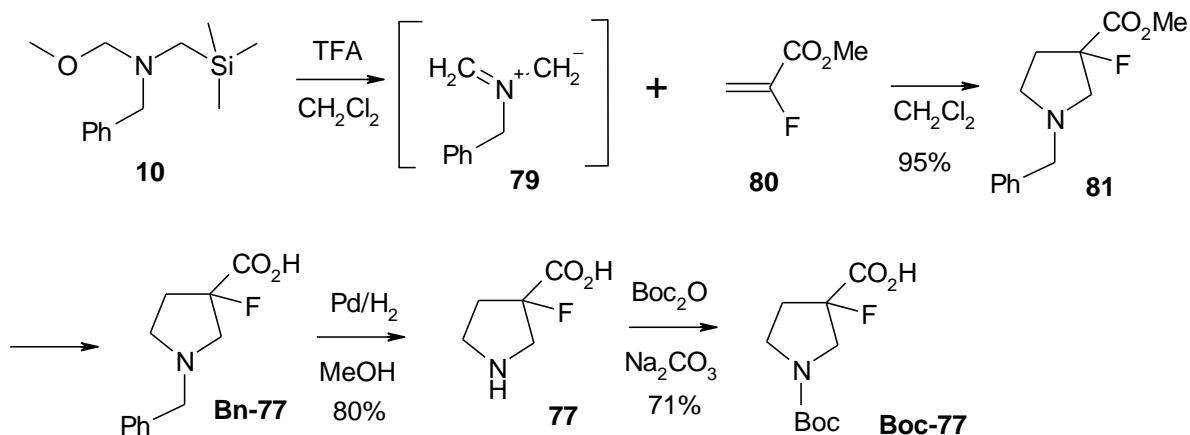


Схема 46. Синтез заміщеного β-фтор-β-проліну **Boc-77**

Виходячи з цієї гіпотези, ми вирішили синтезувати похідну **77** з допоміжним хіральним замісником, розташованим якомога ближче до центра хіральності фрагмента β-фторо-β-проліну. Синтез такої похідної розпочався зі сполуки **Boc-77**, отриманої як описано вище (схема 46).

Сполука **Вос-77** була перетворена в аміді **106** та **108** з (*R*)- α -фенілетиламіном **105** і (*R*)-фенілгліцинолом **107** відповідно, з використанням конденсуючого агента карбонілдіїмідазолу CDI (схема 47). Суміші отриманих діастереомерів **106** та **108** добре розділялись хроматографією на силікагелі в обох випадках (схема 48), але для подальшої роботи було обрано похідну (*R*)- α -фенілетиламіну, оскільки він є значно дешевшим та доступнішим, ніж (*R*)-фенілгліцинол. Абсолютну конфігурацію хірального центру (*S*) було встановлено за відомою конфігурацією залишку фенілетиламіну (*R*), виходячи з даних рентгеноструктурного аналізу монокристалу діастереомеру **110** (рисунок 4). Додатково було встановлено, що сполука **110** в кристалі існує у вигляді моногідрату.

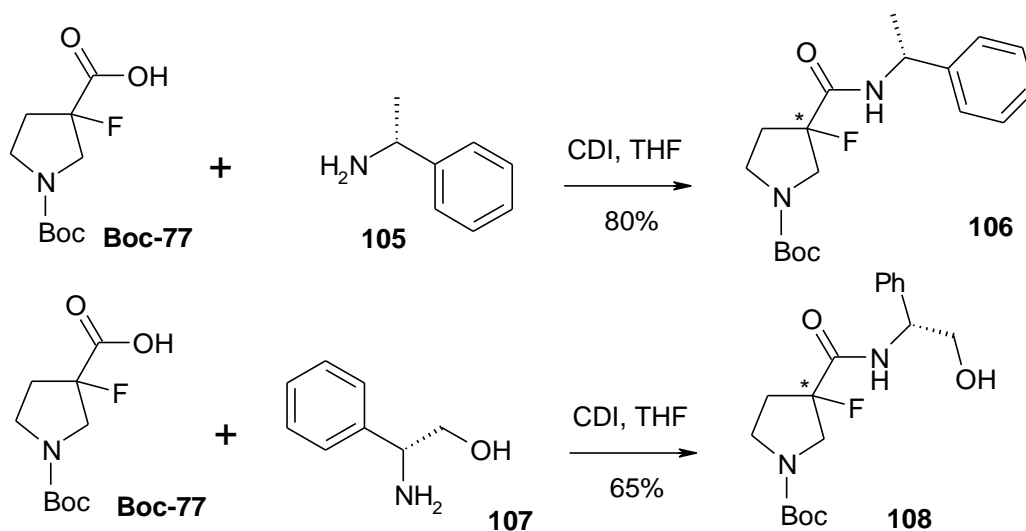


Схема 47. Синтез амідів **106** та **108**

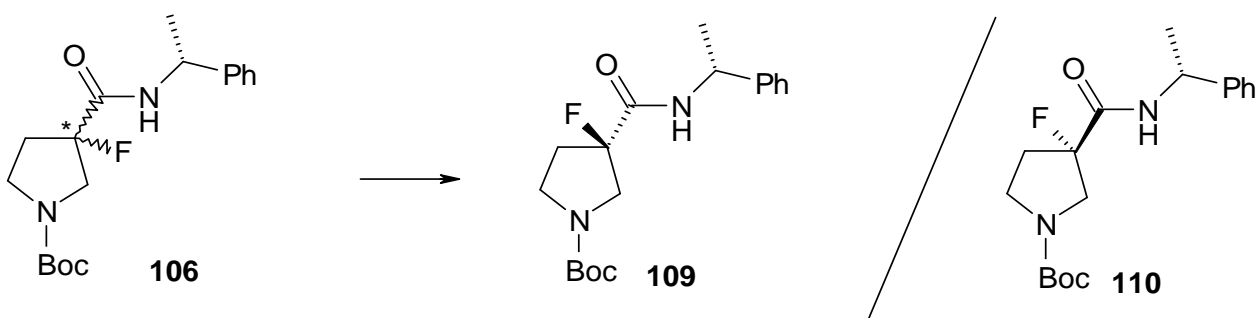


Схема 48. Розділення відповідних діастереомерів **109** / **110**

Під час роботи було помічено, що один діастереомер (**110**) кристалізується набагато краще, ніж інший (**109**). Це наштовхнуло нас на думку, що діастереомери можуть бути розділені за допомогою кристалізації, що було б значно зручнішим і більш практичним, ніж хроматографія. І дійсно, після кристалізації суміші діастереомерів з діетилового етеру було отримано кристалічну речовину з мольним співвідношенням діастереомерів **110:109** = 95:5. Після повторної перекристалізації цього матеріалу отримано чистий діастереомер (**110:109** > 98:2). Цим способом легко вдалось отримати 9 грам чистого ізомеру **110** з 20 г суміші. Інший ізомер **109** був виділений в чистому вигляді з розчину після колонкової хроматографії.

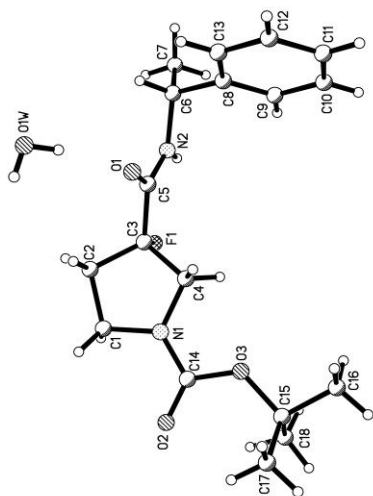


Рисунок 4. Молекулярна структура сполуки **29c**

Наступна стадія синтезу полягала у відновленні амідів **109** і **110** за допомогою диметилсульфідного комплексу борану $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$. Відповідні аміни **111** і **112** утворювалися з виходом 97%. Остання стадія отримання цільових сполук полягала у гідрогенолізі N-фенілетильного замісника з використанням

10% Pd/C як каталізатора при 30 атм та 60 °С з виходом 90%. Таким чином були отримані селективно захищені діаміни (**R**)-**99** та (**S**)-**99** (схема 49).

Рацемічний N-Вос-діамін **99** був синтезований за аналогічною стратегією. Спочатку з N-Вос-β-фторо-β-проліну було синтезовано амід **113** з використанням карбонату амонію і карбонілдіімідазолу з виходом 96%. Далі відновлення амиду комплексом борану BH₃·SMe₂ дало змогу отримати захищений рацемічний діамін **99** з виходом 95% (схема 50).

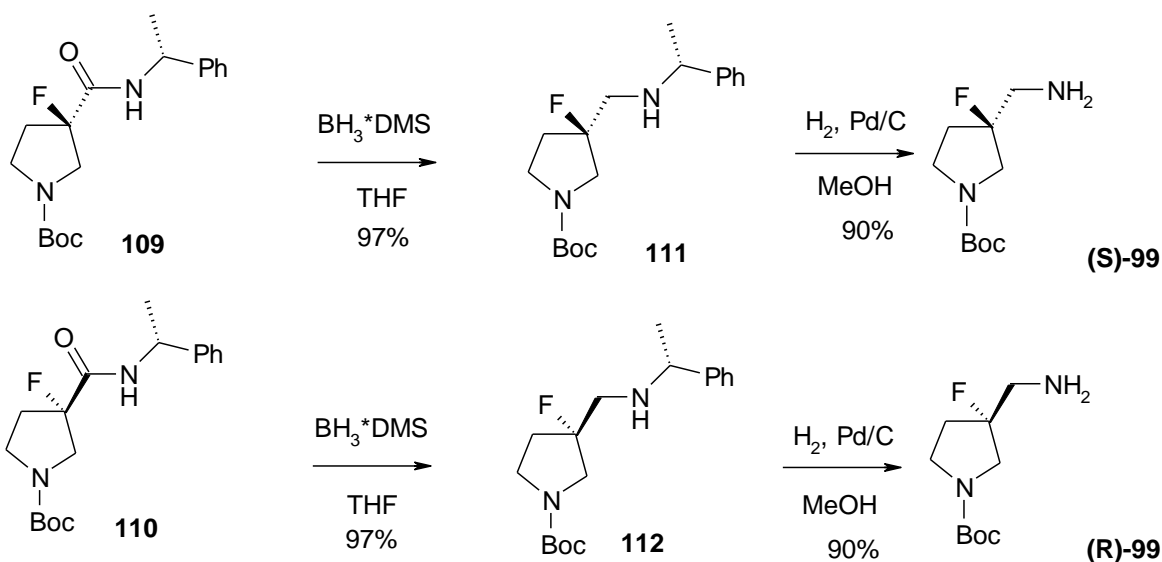


Схема 49. Синтез селективно захищених діамінів (**R**)-**99** та (**S**)-**99**

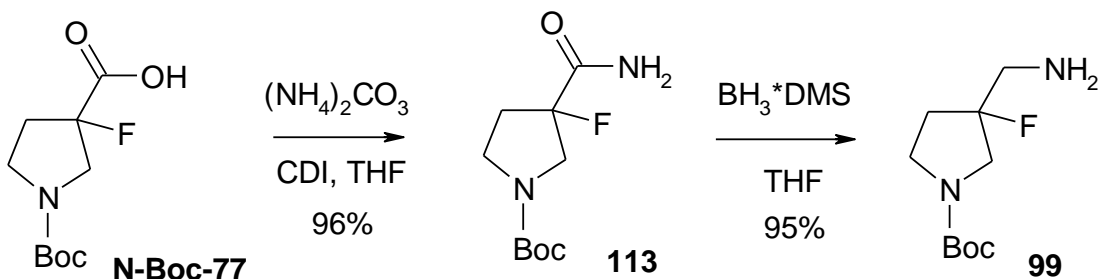


Схема 50. Синтез рацемічного N-Вос-діаміну **99**

Таким чином, був розроблений 8-стадійний метод синтезу енантіомерів 3-амінометил-3-фторопіролідину (**R**)-**99** та (**S**)-**99** з загальним виходом 30%. Метод базується на [3+2] циклоприєднанні ілду, генерованого з N-бензил-1-

метокси-N-((триметилсиліл)метил)метанаміну **10**, і метил 2-фтороакрилату **80** з подальшим отриманням β-фторо-β-проліну **77** як проміжної сполуки. (схема 51).

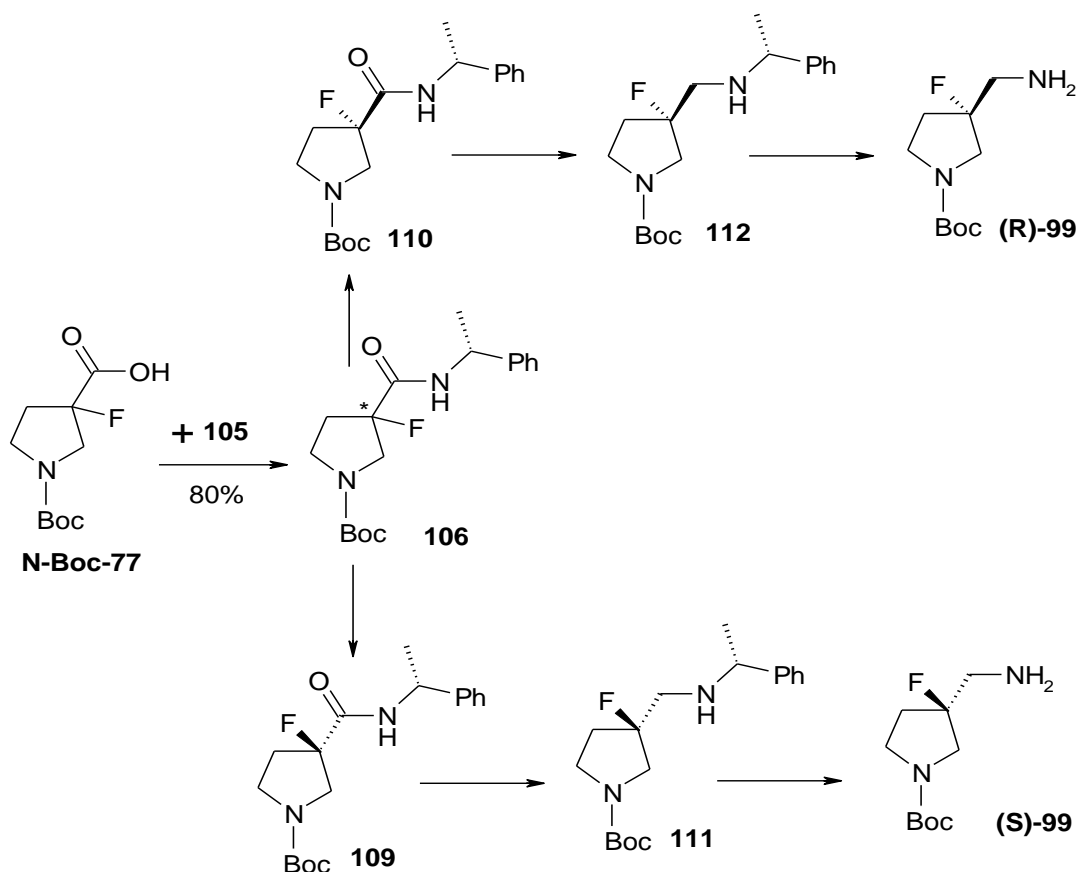


Схема 51. Загальна схема синтезу діамінів **(R)-99** та **(S)-99**

Ключовим для розділення енантіомерів було використання діастереомерних амідів β-фторо-β-проліну **77** з (R)-α-фенілетиламіном **105** як допоміжного хірального замісника. Розділення відповідних діастереомерів було успішно проведено за допомогою як хроматографії, так і перекристалізації. Загальна стратегія синтезу придатна для отримання як окремих енантіомерів 3-амінометил-3-фторопіролідину, так і рацемату. Отримані сполуки можуть бути перспективним будівельними блоками для медичної хімії.

2.4. Синтез хіральних трифторметилзаміщених похідних β -проліну

У природі α -амінокислоти є найпростішими структурними одиницями, з яких складаються пептиди та білки, котрі, в свою чергу, є важливими сполуками для живих організмів. Останнім часом пептиди привертають увагу дослідників як потенційні лікарські засоби. Варто зауважити, однак, що природні пептиди є метаболічно нестійкими *in vivo*, оскільки їх амідні зв'язки піддаються швидкому гідролізу під дією протеолітичних ферментів [106]. Зеебах (Seebach) [104] та Гелман (Gellman) [105] у своїх роботах вказали на один зі шляхів вирішення проблеми гідролізу шляхом заміни у пептидах залишків α -амінокислот на залишки більш рідкісних β -амінокислот. При такій заміні утворювалися стабільні вторинні структури, які не піддавалися ензиматичному гідролізу [63]. Це відкриття слугувало стимулом до подальшого вивчення біологічної активності і синтезу β -пептидів. Для прикладу, нещодавно синтезований антимікробний β -пептид “ β -17”, який може стати основою для наступного покоління антибіотиків [107].

Серед природних α -амінокислот пролін є вторинним аміном з циклічною будовою. Проліновмісні білкові фрагменти часто виконують важливі функції при розпізнаванні білків [108]. Чимало пептидів з високим вмістом пролінових залишків є ліпофільними, оскільки вони не містять NH-протонів, а тому легко проникають через мембрани клітин. Цей факт зумовив високу зацікавленість у таких сполуках в медичній хімії, оскільки такі ліпофільні молекули можуть слугувати як «перевізники» інших речовин всередину клітин. Аналогічні структурні особливості привели до підвищеної уваги науковців до пептидоміметиків з високим вмістом β -пролінових залишків (β -PRPs).

Метод ЯМР ^{19}F пептидів, модифікованих фторзаміщеними амінокислотами (мітками ^{19}F) зарекомендував себе як надійний метод дослідження структур

біомолекул [52]. Особливо цінним при цьому вважається твердотільний ^{19}F -ЯМР, оскільки за його допомогою можливо вивчити конформацію, орієнтацію та динаміку мембраноактивних пептидів у звичному для них середовищі – в ліпідних бiшарах.

Виходячи з вищевикладеної інформації, додатковим напрямком нашої роботи була обрано розробку, синтез та вивчення фторзаміщених аналогів β -проліну, амінокислот **115** і **116**.

2.4.1. Дизайн цільових структур

Аби бути оптимальною міткою ^{19}F , фторовмістна амінокислота повинна відповідати певним характеристикам [53]. По-перше, група ^{19}F (бажано CF_3) має бути приєднана до скелету амінокислоти у чітко визначеній просторовій позиції. По-друге, мітка ^{19}F повинна бути максимально близькою до структури та фізико-хімічних властивостей тієї амінокислоти, на заміну якої ця мітка вводить у пептид, що досліджується. І останнє, мітка ^{19}F повинна відносно легко вступати в реакції, що використовуються в синтезі пептидів, аби її можна було ввести в пептидний ланцюг шляхом стандартного пептидного синтезу [126]. Такі вимоги були нами враховані при дизайні похідних β -проліну, ізомерних сполук **114-115**, де трифторметильна група безпосередньо приєднана до піролідинового кільця (схема 52).

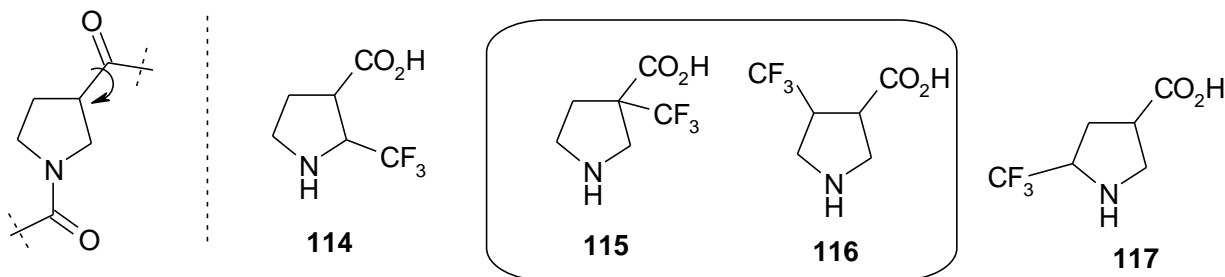


Схема 52. Дизайн CF_3 -заміщених похідних проліну

Інші ізомери, амінокислоти **114** і **117**, на наш погляд, є менш привабливими як мітки ^{19}F . Електроноакцепторна група у цих сполуках знаходиться у безпосередній близькості до аміногрупи, що зменшує її реакційну здатність. Окрім того, стерично об'ємні групи біля С(2) і С(5) можуть значно впливати на *cis/trans* ізомерію амідного зв'язку, який утворюватиметься в пептидах. Така особливість не дозволить використовувати **114** або **117** на заміну β -проліну, оскільки така заміна викличе різку зміну властивостей пептидів. Амінокислоти **115** і **116** мають CF_3 -групу у віддаленій від аміногрупи позиції, а тому можуть бути кращими мітками ^{19}F , ніж **114** чи **117**. Потрібно прийняти до уваги, однак, що реакційна здатність карбоксильної групи у сполуці **116**, і особливо, у сполуці **115** може бути також дещо знижена через наявність об'ємної CF_3 -групи. Відносна *транс*-стереоконфігурація для амінокислоти **116** необхідна для того, аби не деформувати характерний ψ -кут при залишку β -проліну в пептидах [91]. Зрозуміло, що використання амінокислот в пептидному синтезі передбачає їх отримання в формі чистих енантіомерів, що і було вибрано як першочергову задачу в даній частині роботи.

Відразу необхідно відзначити, що синтез рацемічної форми 4-(трифторметил)- β -проліну та 3-(трифторметил)- β -проліну відомий в літературі [90, 42]. В обох випадках стратегія синтезу передбачала застосування реакції [3+2]циклоприєднання азометинового ілїду до заміщеного етилакрилату. Більше того, синтез N-бензил-заміщеного 4-(трифторметил)- β -проліну відомий навіть у оптично активному вигляді [102]. Розділення діастереомерів проводилося шляхом перекристалізації солі N-бензил-4-(CF_3)- β -проліну з α -фенілетиламіном, але в нашій лабораторії так і не вдалося відтворити описану в літературі методику.

2.4.2. Синтез енантіомерно чистого 4-(трифторметил)- β -проліну

Для отримання індивідуальних енантіомерів 4-CF₃- β -проліну планувалося застосувати допоміжний хіральний замісник, наприклад, залишок (*R*)- α -фенілетиламіну **105**, що давало б можливість провести розділення діастереомерної суміші [5]. Додатково потрібно відзначити, що оптимізація вже відомого методу синтезу вихідного етил β -CF₃-акрилату **118** [101] була окремо проведена в нашій науковій групі [124].

Синтез розпочинався зі сполуки **100**, яка була отримана з (*R*)- α -фенілетиламіну **105** згідно з літературною методикою [93, 94].

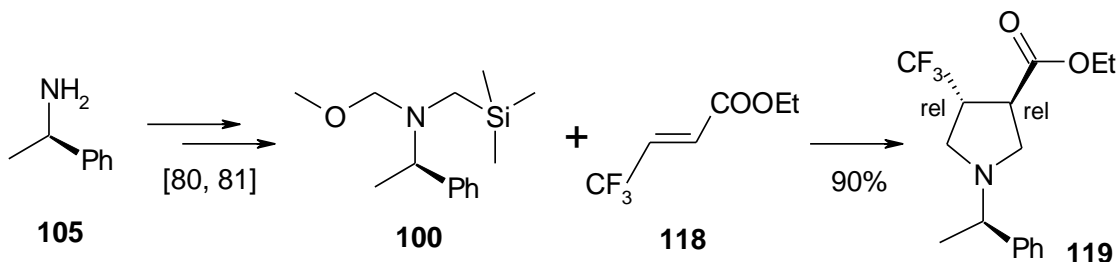


Схема 53. Синтез захищеного 4-CF₃- β -проліну **119**

Приєднання азометинового іліду, генерованого зі **100** до етил β -CF₃-акрилату **118** при каталітичній дії трифтороцтової кислоти дало можливість отримати піролідин **119** з виходом 90% (схема 53). В реакції не спостерігалось асиметричної індукції і продукт був отриманий у вигляді суміші діастереомерів у мольному співвідношенні 1:1. Розділення діастереомерів за допомогою хроматографії здійснити не вдалось. Але коли естерна група в молекулі **119** була перетворена в амідну (сполука **120**), вдалося легко провести розділення суміші діастереомерів за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі. Більше того, було встановлено, що діастереомери можуть бути розділені за допомогою перекристалізації, що є значно зручнішим способом розділення, ніж хроматографія при масштабуванні процесу. І дійсно, після кристалізації суміші

діастереомерів з діетилового етеру було отримано кристалічну речовину з мольним

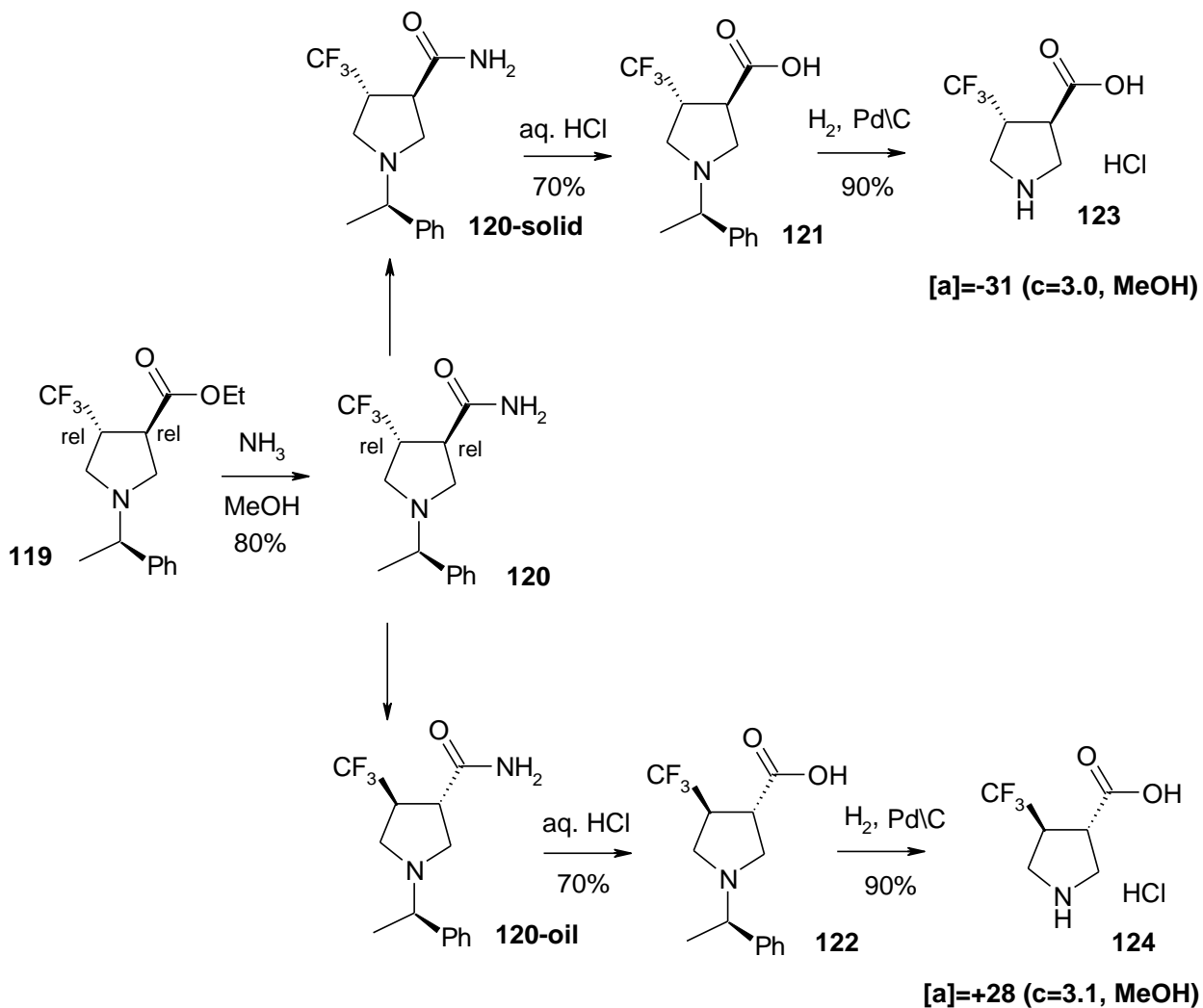


Схема 54. Загальна схема синтезу енантіомерів 4- CF_3 - β -проліну **124** та **123**

співвідношенням діастереомерів **120-solid:120-oil** = 95:5.

Будову сполуки **120-solid**, яка існує в кристалічному стані у вигляді моногідрату, було встановлено за допомогою рентгеноструктурного аналізу (рисунок 5). Хіральні центри при атомах C(5), C(2) та C(3) мають однакову конфігурацію (*R,R,R*). Конфігурація хіральних центрів C(2) та C(3) була

встановлена за відомою *R*-конфігурацією залишку фенілетиламіну (тобто хірального центра C(5)).

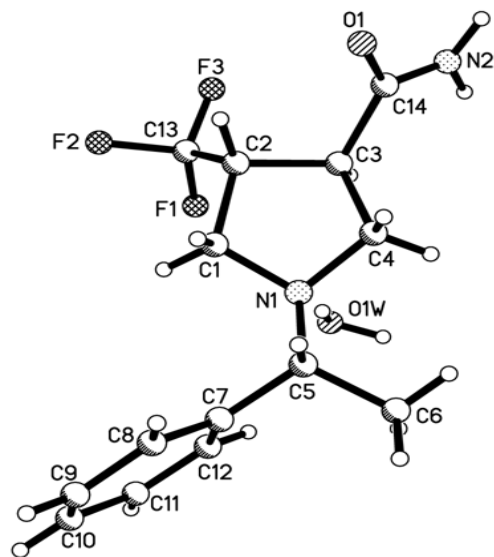


Рисунок 5. Молекулярна структура сполуки **120-solid** за даними рентгеноструктурного аналізу

Після розділення діастереомерів були проведені тривіальні синтетичні перетворення – гідроліз в кислому середовищі та зняття фенетильного захисту з атому азоту, що дало можливість отримати окремі енантіомери β -CF₃- β -проліну, сполуки **123** та **124** з сумарним виходом 63 % за дві стадії (схема 54).

2.4.3. Синтез хірального 3-(трифторметил)- β -проліну **132** та **133**

Для отримання хірального 3-(трифторметил)- β -проліну була успішно застосована стратегія синтезу, аналогічна описаній вище для 4-CF₃- β -проліну. Перша стадія [3+2]-циклоприєднання азометинового іліду, генерованого зі **100** до комерційно доступної α -CF₃-акрилової кислоти **125** при каталітичній дії трифтороцтової кислоти дало можливість отримати піролідин **126** з кількісним виходом 100% (продукт реакції випадав з реакційної суміші після закінчення реакції). Синтез амиду отриманої кислоти відбувався з посереднім виходом (58%) під дією конденсуючого реагенту 1,1'-карбонілдіімідазолу з наступною взаємодією імідазоліду карбонової кислоти з аміаком (схема 55).

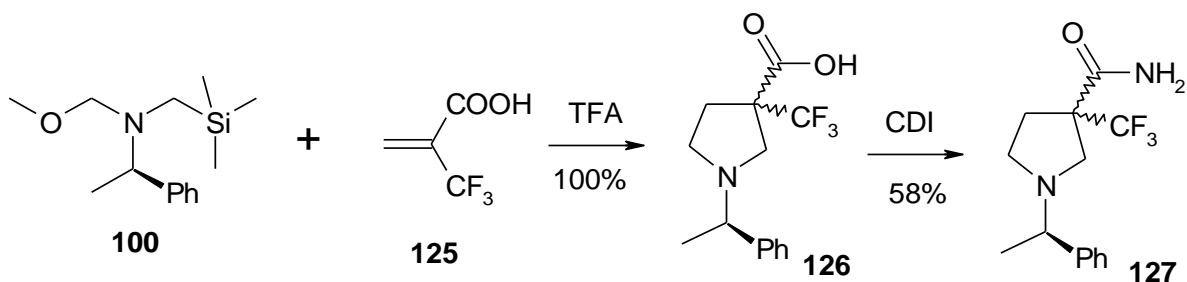


Схема 55. Синтез аміду захищеного 3- CF_3 - β -проліну **127**

Низький вихід на стадії амідування пов'язаний головним чином зі стеричним фактором, який створює об'ємна трифторметильна група в α -положенні до карбоксильної групи в молекулі **127**. В реакції не спостерігалось асиметричної індукції і продукт **127** був отриманий у вигляді суміші діастереомерів у мольному співвідношенні 1:1. Розділення діастереомерів було проведено лише за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (схема 56).

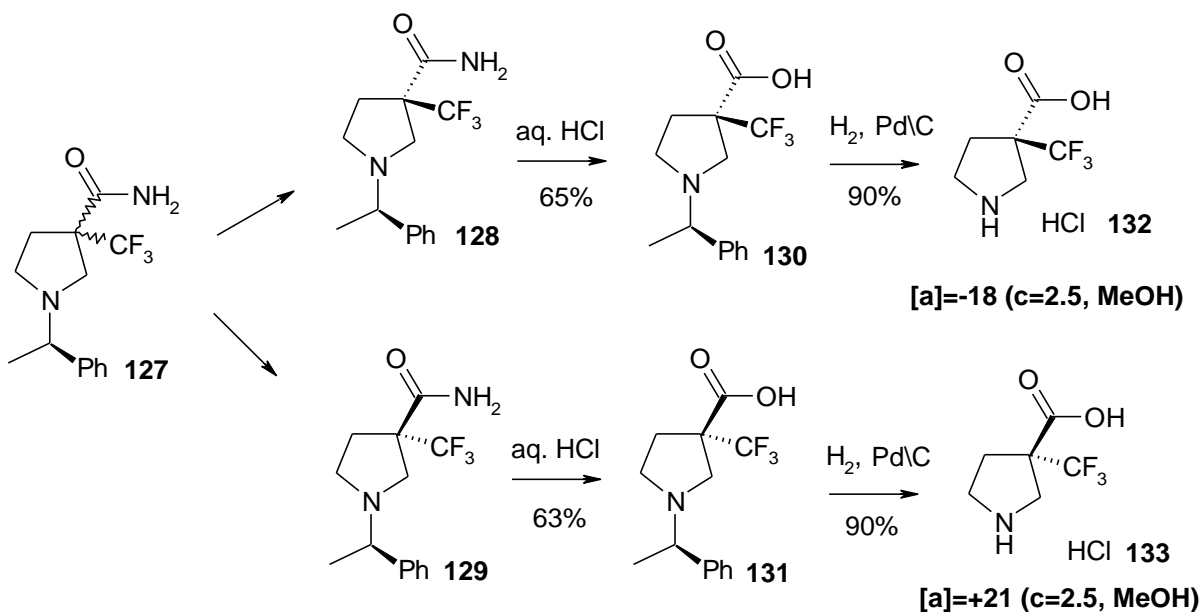


Схема 56. Загальна схема синтезу хірального 3- CF_3 - β -проліну **132** та **133**

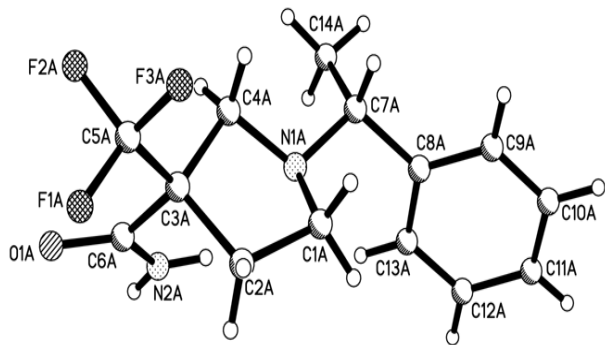


Рисунок 6. Молекулярна структура сполуки **128** за даними рентгеноструктурного аналізу

Будову сполуки **128** було встановлено за допомогою рентгеноструктурного аналізу (рисунок 6). Хіральні центри при атомах C(7A) C(3A) мають однакову конфігурацію (*R,R*-). Конфігурація хіального центру C(3A) була встановлена за відомою *R*-конфігурацією залишку феніл етил-

аміну (тобто хіального центра C(7A)). Після розділення діастереомерів були здійснені прості синтетичні перетворення, а саме – гідроліз у кислому середовищі та зняття фенетильного захисту з атому азоту, що дало можливість отримати окремі енантіомери β -CF₃- β -проліну – сполуки **132** та **133** з сумарним виходом 63%, рахуючи на дві стадії (схема 56).

Отже, були розроблені методи синтезу енантіомерно збагачених 4-(трифторметил)- β -проліну та 3-(трифторметил)- β -проліну, кожен з яких складався з 4 стадій і включав хроматографічне розділення діастереомерних похідних. Більше того, під час отримання хіального β -(CF₃)- β -проліну **123** було встановлено, що для розділення діастереомерів можна використовувати звичайну перекристалізацію. Це значно спрощує синтез мультиграмових кількостей цільових сполук. Отримані оптично активні похідні β -проліну можуть бути перспективними будівельними блоками для медичної хімії [90], структурними компонентами в синтезі β -пептидів [63, 107], або використовуватися як мітки ¹⁹F під час дослідження пептидоміметиків [53, 126].

2.5. Синтез дифторметилзаміщених похідних β -проліну

Сполуки з дифторметильною (CF_2H) групою мають, як і CF_3 -заміщені сполуки значний потенціал використання в медичній хімії. Так, в галузі медичної хімії CF_2H -група проявила себе як ефективний біоізомер гідроксильної групи, що пояснюється тим, що CF_2H -група є донором водневого зв'язку, як і OH - та NH -групи. Ліпофільність дифторметильної групи сприяє покращенню мембранної проникності сполук, що містять її у своєму складі [23]. Нещодавно дифторметильна група була використана як біоізомер SH -групи при дизайні цистеїнвмісних гексапептидів, що дало можливість отримати інгібітори NS3/4A протеази [24]. Нарешті, треба відзначити, що CF_2H -група є меншою за розміром, ніж CF_3 -група.

Враховуючи вищесказане, нами було поставлене завдання синтезувати CF_2H -модифіковані похідні β -проліну **142** та **149**. Спочатку був виконаний синтез 4- CF_2H - β -проліну **142**, оскільки метод синтезу вихідного β - CF_2H -акрилату **139** був описаний в літературі до наших робіт [101]. Так, відновлення карбонільної групи в **137** та елімінування молекули води від спирту **138** привели до отримання алкену **139** (схема 57), який і був застосований нами як вихідний диполярфіл в реакції [3+2]-циклопрієднання азометинового ілїду.

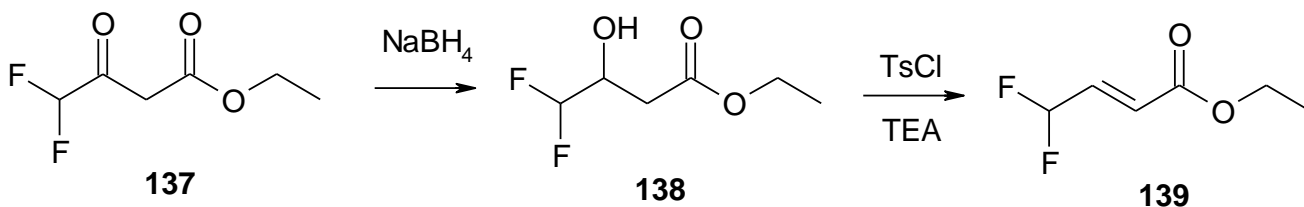


Схема 57. Синтез β - CF_2H -акрилату **139**

Ключова реакція [3+2]-циклоприєднання відбувалася з виходом 85% з утворенням етилового естеру N-бензилзахищеного похідного 4-дифторметил- β -проліну **140**. Наступні стадії дебензилювання та гідролізу естерної групи привели до утворення гідрохлориду 4-дифторметил- β -проліну **142** з загальним виходом 60%, рахуючи на три стадії (схема 58). Як і у випадку з синтезом 4-трифторметил- β -проліну [90, 91], відносно положення замісників в отриманих продуктах **140**, **141** та **142** виявилось *транс*-, оскільки вихідий диполярфіл, що використовувався, був *транс*-заміщеним алкеном **139** [101].

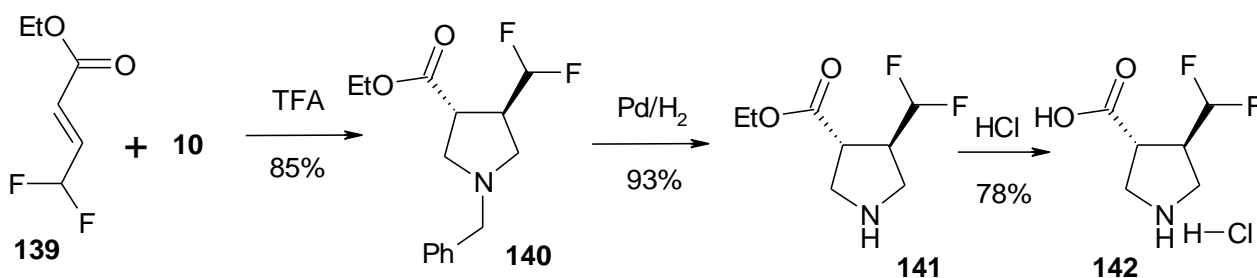


Схема 58. Синтез 4- CF_2H - β -проліну **142**

Синтез 3-дифторметил- β -проліну **149** виявився більш складним завданням, оскільки він передбачав необхідність розробки методу синтезу вихідної сполуки, α - CF_2H -акрилату **146**. Продукт послідовного приєднання ціанідної кислоти до 1,1-дифторпропан-2-ону **143** та ацилювання гідроксильної групи приводило до отримання нітрилу **145** (схема 59). Отриману таким чином сполуку **145** ми піддали піролізу у кварцевій трубці, заповненій скляними кільцями Рашига при 150 °С. Продукт піролізу **146** вдалося конденсувати у колбу, яку охолоджували сумішшю сухого льоду з ацетоном. Вихід на стадії піролізу складав 53%. Наступна реакція, [3+2]-циклоприєднання, відбувалася з виходом 85% з утворенням нітрилу **147**. Гідроліз нітрильної групи в **147** та

дебензилювання отриманої сполуки **148** привели до утворення гідрохлориду 3-дифторметил- β -проліну **149** з загальним виходом 22% (шість стадій).

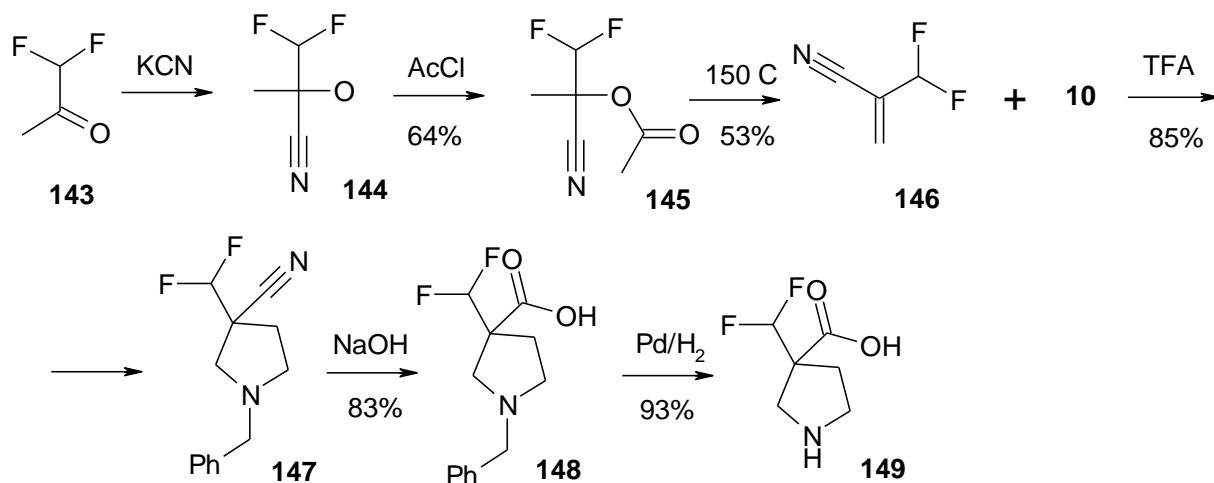


Схема 59. Синтез 3- CF_2H - β -проліну **149**

2.6. Синтез біс(трифторметил)заміщених похідних β - та α -пролінів

2.6.1. 4-Біс(CF_3)- β -пролін

На наступному етапі роботи ми запланували синтезувати похідні α - та β -проліну, які містять в своєму складі вже дві трифторметильні групи в четвертому положенні. Згідно з літературними даними, подібні сполуки повинні мати особливі конформаційні характеристики [33]. Проведені в нашій науковій групі теоретичні дослідження показали, що наявність двох трифторметильних груп зумовлює різко відмінні фізико-хімічні властивості біс(трифторметил)заміщених похідних β - та α -пролінів порівняно з незаміщеними аналогами [111]. Окрім того, дані сполуки можна розглядати як перспективні мітки для дослідження пептидів методом твердотільної ЯМР спектроскопії [52].

Для синтезу 4,4-біс(трифторметил)-піролідин-3-карбонової кислоти **160** було використано як вихідну сполуку етиловий естер 2,2-біс(трифторметил)акрилату **157**, метод синтезу якого був відомий з літератури [113] (схема 60).

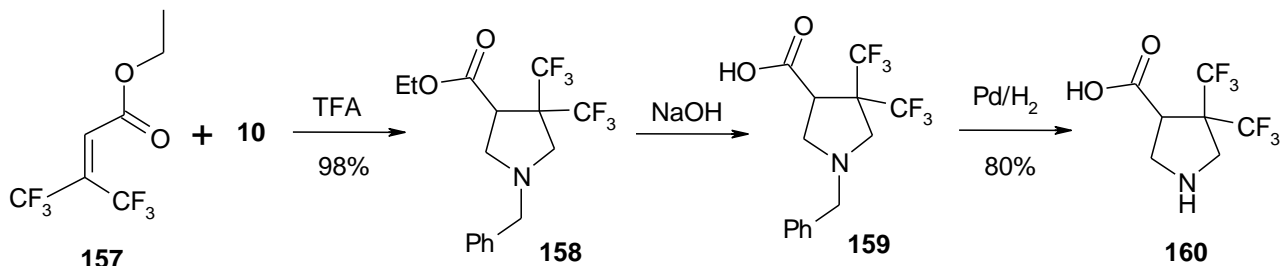


Схема 60. Синтез 4-Біс(CF_3)- β -проліну **160**

Наявність двох трифторметильних груп в молекулі **157** суттєво підвищило реакційну здатність цього диполярофілу. Тому реакція [3+2]-циклоприєднання відбувалася екзотермічно та майже з кількісним виходом з утворенням бажаного етил 1-бензил-4,4-біс(трифторметил)піролідин-3-карбоксилату **158**. Наступна стадія гідролізу була проведена при нагріванні сполуки **158** у водно-спиртовому розчині NaOH. Нарешті, зняття бензильної групи та очистка продукту за допомогою йонообмінної хроматографії привела до утворення невідомого раніше аналога β -проліну, 4,4-біс(трифторметил)піролідин-3-карбонової кислоти **159** з загальним виходом 78% (три стадії).

2.6.2. 4-Біс(CF_3)- α -пролін

Для розробки методу синтезу похідних α -проліну ми вирішили скористатися аналогією з реакціями добре відомого, широко вживаного та освоєного нами реагенту **10** [77] і отримати карбоксилат-заміщений азометиновий ілід **162**. Наведена нижче схема (схема 61) пояснює наш підхід до ретросинтетичного

аналізу цільової сполуки. Такий ілід міг би бути отриманий з попередника, сполуки **161**, аналога реагенту **10**.

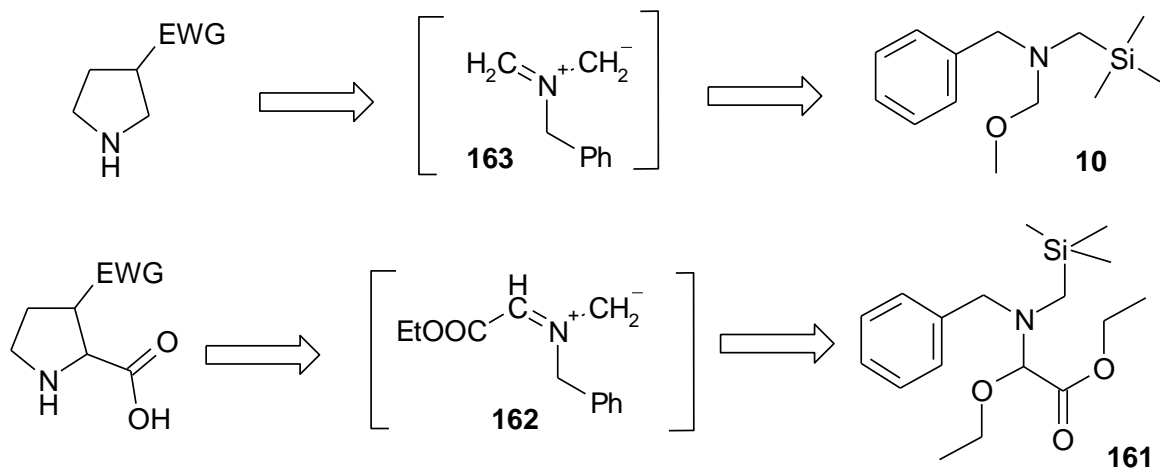


Схема 61. Стратегічний розрив зв'язку для синтезу піролідинів та пролінів реакцією [3+2]-циклоприсєднання

Як зазначалося раніше, реагент **10** отримується реакцією Манніха з (триметилсилілметил)бензиламіну **13** і формальдегиду **164** [76]. Аналогічно, реагент **161** міг би отримуватись з похідних глюксалевої кислоти **165** і того ж аміну **13** (схема 62).

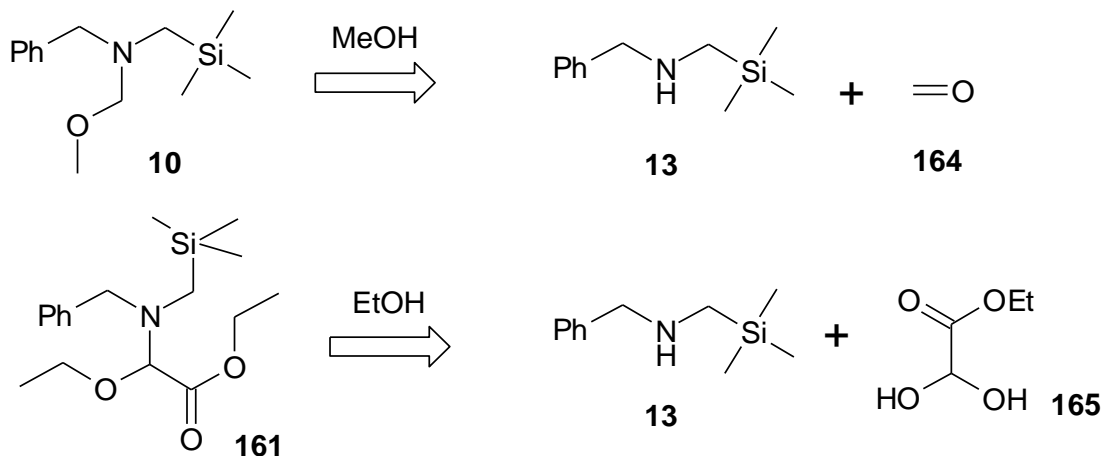


Схема 62. Ретросинтетичний аналіз реагентів для синтезу пролінів

2.6.2а. Синтез реагенту – попередника карбоксилатзаміщеного азометинового іліду

В першу чергу нами було синтезовано амін **164** [77] та гліоксалевий ефір **165** за літературними методиками. Гліоксалевий ефір **165** можна отримати шляхом окиснювального розщеплення діетилтартрату за допомогою періодату натрію NaIO_4 (схема 63).

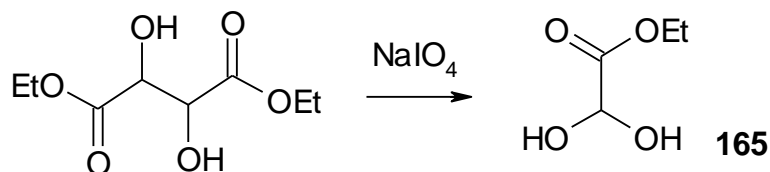


Схема 63. Синтез гліоксалевого ефіру

Синтез реагенту **161** проводився за модифікованою процедурою синтезу **10**. В результаті було отримано продукт **161** з достатньою чистотою для подальших досліджень (схема 64). Принципово важливим виявився той факт, що бажаний продукт **161** утворювався лише при використанні етанолу в якості розчинника, тоді як в метанольному розчині спостерігалось утворення складної суміші продуктів деструкції силільного реагенту. Скоріше за все, стійкою є лише етилзаміщена форма аміналю **161**.

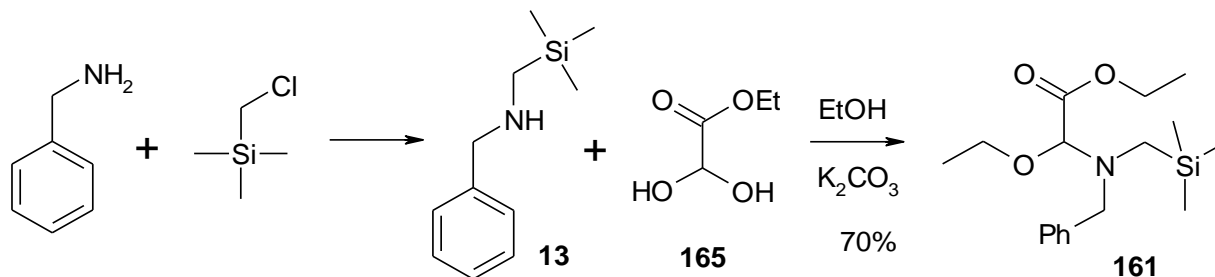


Схема 64. Синтез реагенту **161**

В подальшому було знайдено, що наведеного вище перетворення зручніше використовувати не гідрат гліоксалевого ефіру, отриманий з диетилноксалу, а альдегід у чистому вигляді. Його легко можна отримати термічним розкладом комерційно доступного полімерного гліоксалевого ефіру. Таким способом реагент **161** було отримано у кількості 50 г за один синтез з виходом 89%.

2.6.2b. Синтез пролінів реакцією [3+2]-циклоприєднання карбоксилатзаміщеного азометинового іліду

В якості модельного субстрату було обрано малеїнімід, який є активним диполярфілом в реакціях [3+2]-циклоприєднання. Як активатор використовувалась трифтороцтова кислота в каталітичних кількостях [76]. В результаті реакції було отримано два аддукти циклоприєднання: *цис*- та *транс*-діастереомери з виходом 80%. Було виявлено, що в реакції спостерігається помірна діастереоселективність: діастереомери **167** і **168** утворювалися у мольному співвідношенні 3:1. Суміш діастереомерів легко може бути розділена за допомогою препаративної колонкової хроматографії на силікагелі (схема 65).

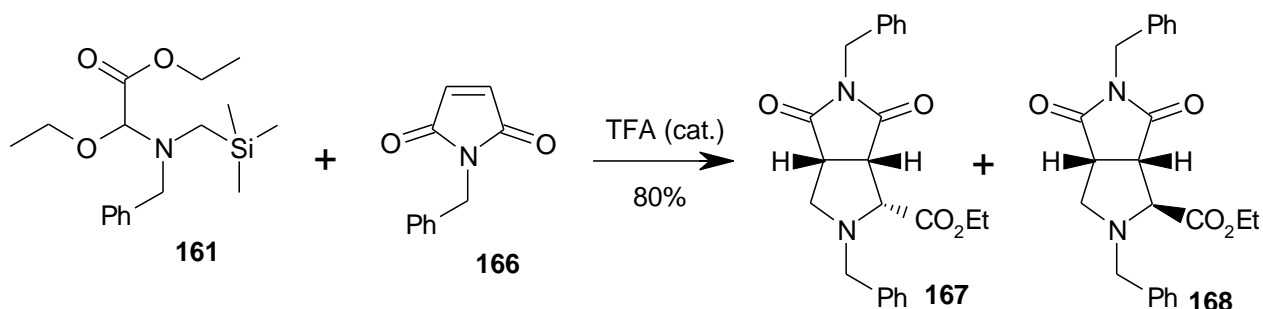


Схема 65. Застосування реагенту **161** в реакції [3+2]-циклоприєднання

Отже, було встановлено, що реагент **161** дійсно може виступати як попередник азометинового іліду, модифікованого карбоксилатною функцією. Також було встановлено, що він реагує з активними диполярфілами.

Для синтезу цільової 4,4-біс(трифторометил)-піролідин-2-карбонової кислоти **172** залишалось лише підібрати відповідний диполярфіл. Так, **161** реакція іліду, генерованого з **161** з гексафтороізобутиленом **57** давала продукт циклоприєднання **170** з хорошим виходом (схема 66). Безсумнівною перевагою цієї реакції є той факт, що вона відбувається повністю регіоселективно з утворенням лише одного ізомеру **170**.

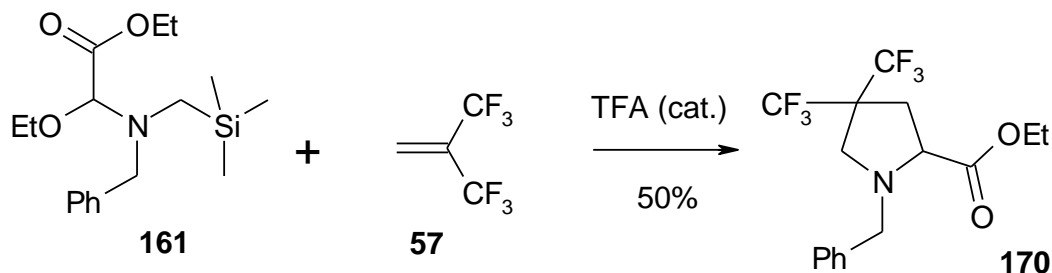


Схема 66. Синтез заміщеного 4-біс(CF_3)- α -проліну **170**

Очевидно, що отриманий [3+2]-аддукт **170** є попередником 4,4-біс- CF_3 -проліну **172**. Для синтезу цільової амінокислоти **172** спочатку було проведено лужний гідроліз естеру і після йоннообмінної хроматографії отримано амінокислоту **171** у вигляді бетаїну. Після каталітичного дебензилювання було отримано цільову амінокислоту **172** (схема 67).

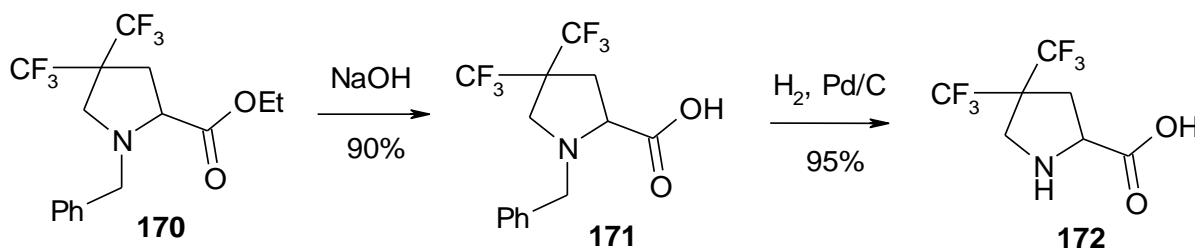


Схема 67. Синтез 4-Біс(CF_3)- α -проліну **172**

Отже, в цій частині роботи нам вдалося розробити зручний та ефективний метод синтезу модифікованих дифторметильною групою похідних β -пролінів

142 та **149**. Крім того, були синтезовані похідні α -проліну **172** та β -проліну **160**, які містять в своєму складі дві трифтормельні групи в четвертому положенні. Всі ці амінокислоти були нами отримані вперше і їх можна розглядати як будівельні блоки, що можуть знайти своє застосування в медичній хімії [90, 126]. Була також розроблена принципово нова стратегія синтезу похідних α -проліну з використанням модифікованого карбоксилатною функцією реагенту **161**, яка суттєво розширює синтетичний потенціал реакцій [3+2]-диполярного циклоприєднання.

2.7. 3,4-Метано- β -пролін

Як добре відомо з літератури [95], β -амінокислоти привертають до себе увагу низкою своїх корисних властивостей, а саме здатністю підвищувати протеолітичну стабільність і формувати стійкі вторинні структури аналогів пептидів – пептидоміметиків [63]. Крім того, похідні β -проліну можуть застосовуватися як каталізатори в асиметричному варіанті реакції Манніха [68, 69, 103]. Тому останнім часом зросла зацікавленість щодо пошуку нових методів синтезу β -проліну, а також його конформаційно утруднених біциклічних аналогів. Молекула β -проліну містить п'ятичленне кільце і сама по собі є досить конформаційно утрудненою, але недостатньо жорсткою, щоб гарантувати фіксоване положення замісників у просторі. Для досягнення необхідної конформаційної жорсткості можна, наприклад, ввести в склад молекули β -проліну додатковий цикл [112]. Нами було обрано як додатковий елемент жорсткості циклопропанового кільце (сполука **173**), оскільки воно поєднує конформаційну жорсткість з хімічною стабільністю і має типові для sp^3 атомів карбону електронні властивості (*схема 68*). Більше того, структурний

фрагмент молекули 3,4-метано- β -проліну входить до складу сполуки **174** – перспективного модулятора активності **TNF** (фактора некрозу пухлини) [82].

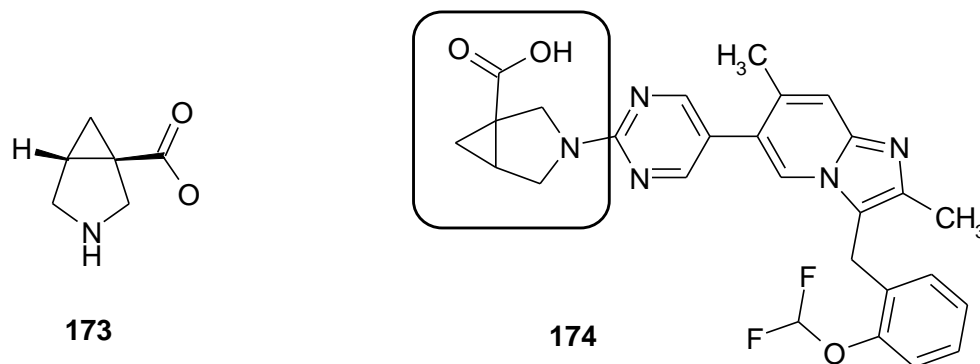


Схема 68. 3,4-метано- β -пролін **173** та приклад його застосування

Дослідження механізму біологічної дії **174** нині ще тривають, а отже, наявність зручних синтетичних підходів до синтезу 3,4-метано- β -проліну **173** та його модифікованих аналогів є актуальним завданням сучасної органічної хімії. Попри практичну значимість цієї сполуки на даний момент відомим є синтез лише одного його енантіомеру - (3*R*,5*R*)-3,4-метано- β -проліну **182**. Як вихідну речовину використовують хіральний біциклічний лактон [99] (схема 69). Відразу варто відзначити, що хіральний біциклічний лактон **175** вже містить хіральний центр в бажаній конфігурації. На жаль, такий лактон не є комерційно доступним і його багатостадійний синтез [109] значною мірою ускладнює дану стратегію синтезу оптично активного 3,4-метано- β -проліну **182**. Коротко проаналізуємо відому схему синтезу **182** (схема 69). На першій стадії кільце лактону **175** розкривали за допомогою триметилсилілброміду та етанолу з утворенням броміду **176** (вихід 60%). Отриманий бромід реагував з азидом натрію в диметилформаміді (ДМФ) при 70 °С з утворенням азиду **177** (вихід

83%). Далі азид **177** відновлювали за допомогою трифенілфосфіну Ph_3P в суміші вода-ТГФ (8:1) при 60°C протягом 3 годин.

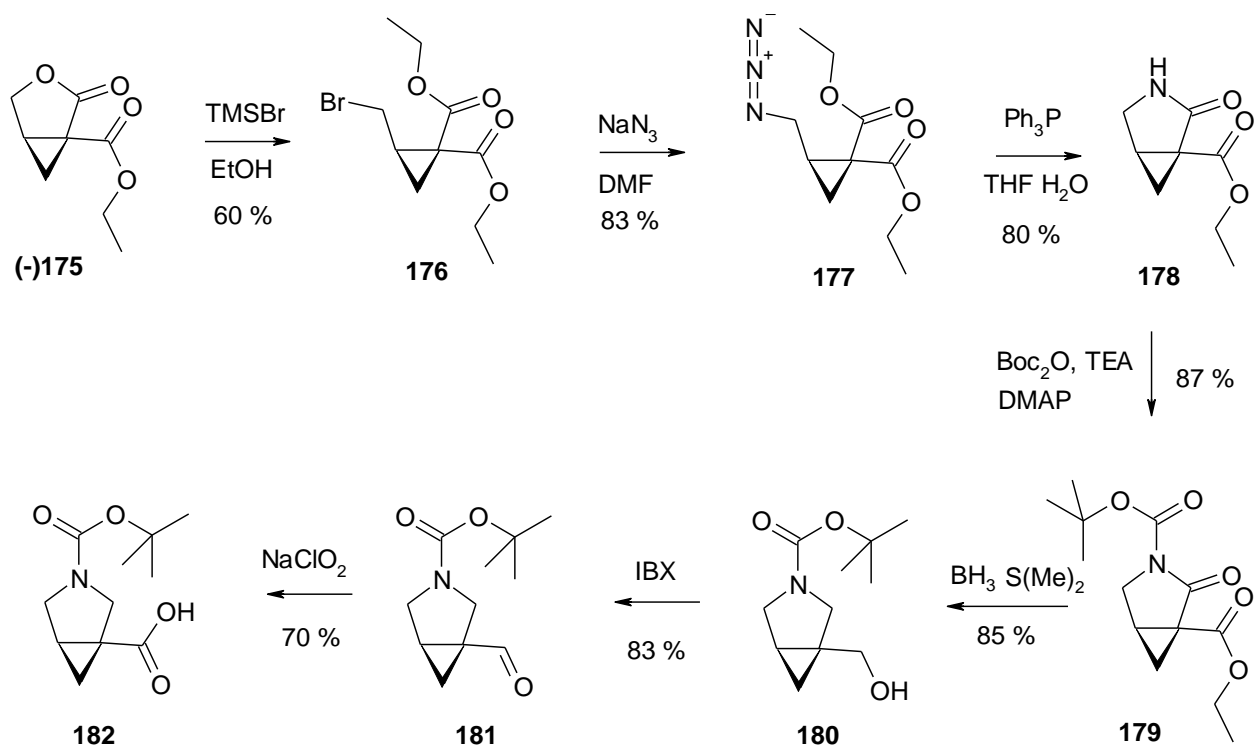


Схема 69. Відомий метод синтезу захищеного 3,4-метано- β -проліну **179**

Отриманий проміжний аміноестер окремо не виділявся і в реакційній суміші легко циклізувався в лактам **178** з виходом 80%. Суттєвим недоліком останнього перетворення був той факт, що реакція вимагала дуже сильного розведення, а отже, таку реакцію важко масштабувати. Далі проводили захист атому азоту та відновлення комплексом борану з диметилсульфідом та отримували спирт **180**, який в наступній стадії окислювали 2-йодоксибензойною кислотою в альдегід **181**. Нарешті, на останній стадії отриманий альдегід **181** перетворювали за стандартною процедурою окислення по Пінніку (реакція з

хлоритом натрію NaClO_2 в фосфатному буфері) в цільову кислоту **182** (Вос-захищений аналог).

Отже, за описаною в літературі методикою був отриманий Вос-захищений аналог (3*R*,5*R*)-3,4-метано- β -проліну **182** в сім послідовних стадій з загальним виходом 17% (описаний лише один енантіомер) [99].

2.7.1. Планування синтезу 3,4-метано- β -проліну

Ключовою реакцією в синтезі оптично активного 3,4-метано- β -проліну була реакція [3+2]-циклоприєднання між електронодефіцитним алкіном **183** та азометиновим ілідом, отриманим зі сполуки **10** (схема 70).

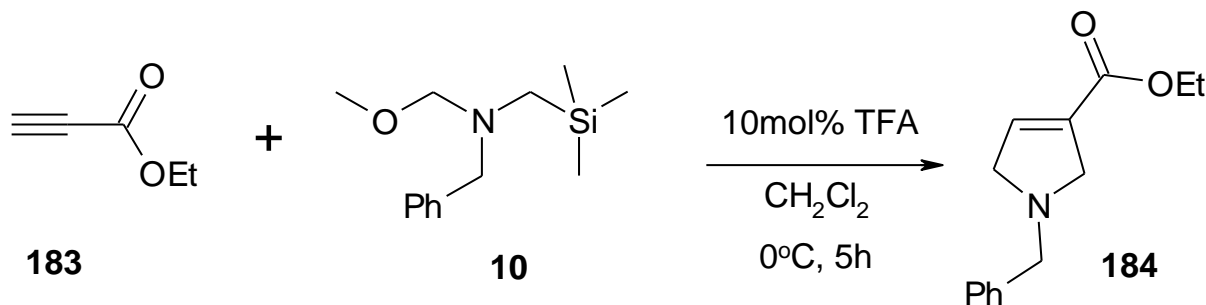


Схема 70. [3+2]-циклоприєднання реагенту **10** до **183**

Як відомо з літературних джерел, реакція азометинового іліду, генерованого з **10** з етиловим естером ацетиленкарбонової кислоти **183** відбувається з утворенням етилового естеру N-бензил-2,5-дигідропірол-3-карбонової кислоти **184** з виходом 85% [76]. Тому для синтезу цільової амінокислоти було вирішено використати переваги даної реакції циклоприєднання для створення піролідинового кільця β -проліну. Анелювання ж циклопропільного фрагменту молекули було заплановано здійснити використовуючи реакцію Корі-Чайковського [98]. Для отримання індивідуальних енантіомерів планувалось застосувати допоміжний хіральний замісник, а саме, залишок (*R*)- α -

фенілетиламіну **105**, щоб зробити можливим розділення діастереомерної суміші за допомогою препаративної колонкової хроматографії [5] (схема 71).

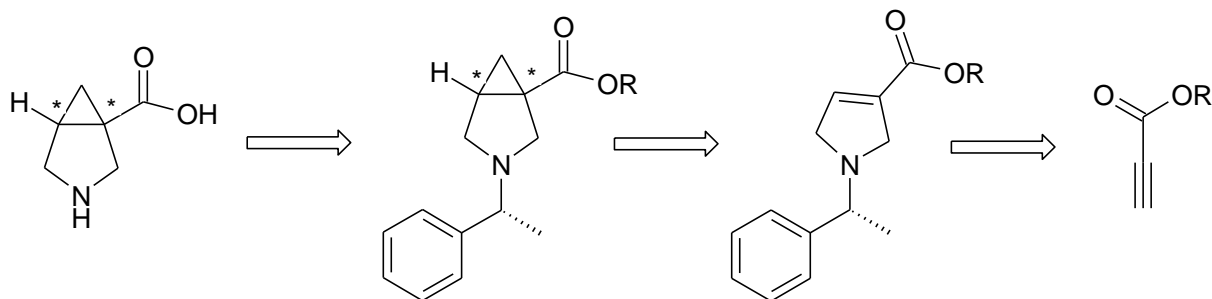


Схема 71. Ретросинтетичний аналіз цільової амінокислоти

2.7.2. Синтез енантіомерів 3,4-метано- β -проліну

Синтез розпочався зі сполуки **100**, яка була отримана з (*R*)- α -фенілетиламіну **105** згідно з літературною методикою [93, 94]. Приєднання азометинового іліду до етилового естеру ацетиленкарбонової кислоти **183** при каталітичній дії трифтороцтової кислоти привело до утворення 2,5-дигідропіролу **186** з виходом 85% (схема 72).

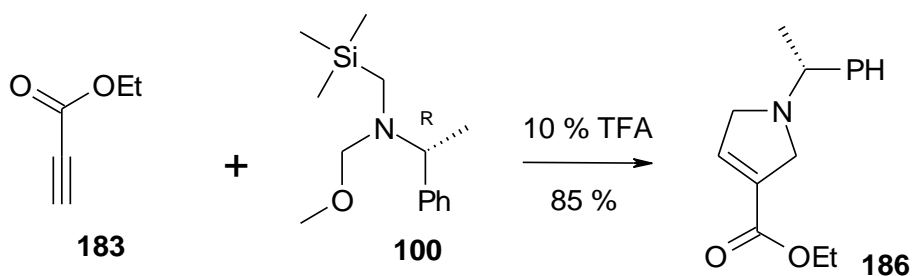


Схема 72. [3+2]-циклоприєднання іліду, отриманого з реагенту **100** до **183**

Наступна стадія – це циклопропанування за участю подвійного C=C зв'язку 2,5-дигідропіролу **186** за реакцією Корі-Чайковського [98] з три метилсульфоній йодидом **185** (як основу використовували гідрид натрію). Реакцію циклопропанування необхідно було проводити в інертній атмосфері з

використанням сухого ДМСО як розчинника. Крім того, 2,5-дигідропірол **186** використовувався відразу після його отримання, оскільки при тривалому зберіганні ця сполука частково псувалася, що значною мірою погіршувало і так не дуже високий вихід на цій стадії синтезу (схема 73).

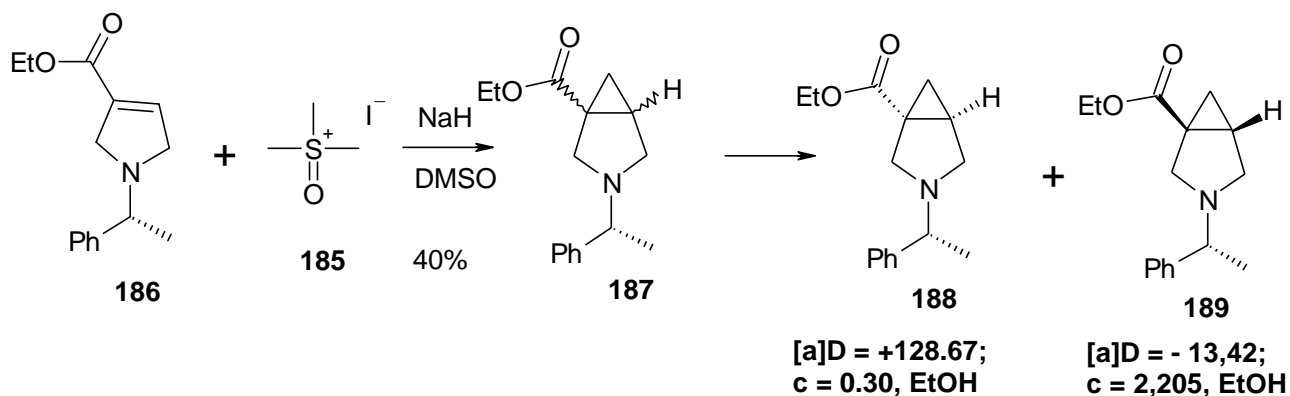


Схема 73. Синтез окремих стереоізомерів **188** та **189**

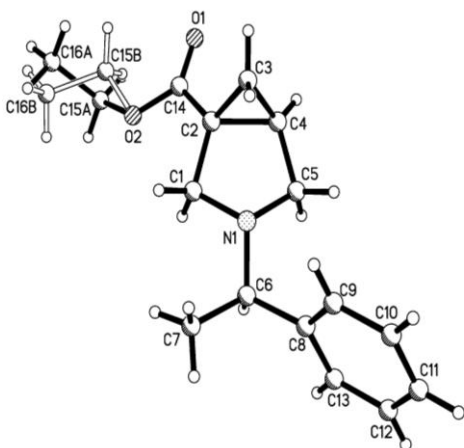


Рисунок 7. Заміщений 3,4-метано-β-пролін **188**

Після реакції циклопропанування утворювалася суміш діастереомерів **187**, яку вдалося розділити за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при використанні як елюенту суміші гексан:етилацетат (4:1). Абсолютну конфігурацію невідомих хіральних центрів при атомах C(3) та C(5) було встановлено за відомою конфігурацією залишку фенілетиламіну (*R*-) провівши рентгеноструктурний аналіз монокристалу діастереомеру **188** (рисунок 7). Наступні прості перетворення стосувались зняття *N*-α-фенілетильної групи гідруванням, використовуючи 10% Pd/C як каталізатор. Таким чином, діастереомери **188** та **189** були перетворені у відповідні енантіомери етилового естеру 3,4-метано-β-проліну

190 та **191** (схема 74). Для того, щоб з похідними 3,4-метано- β -проліну було зручніше працювати аміногрупа була захищена Вос-замісником. В результаті були отримані сполуки **192** та **193**. Після основного гідролізу естерів було отримано N-Вос-захищені похідні 3,4-метано- β -проліну **182** та **194**, які буде зручно використовувати в реакціях отримання, наприклад, β -пептидів [63]. Для отримання ж незахищених амінокислот Вос-захист був знятий з відповідних сполук **195** та **196** дією 10% соляної кислоти в діоксані. Таким чином були отримані гідрохлориди оптично активних амінокислот **195** та **196**. Для всіх вище перерахованих енантіомерних сполук були виміряні кути обертання площини плоскополяризованого світла.

У підсумку, був здійснений синтез цільових енантіомерів 3,4-метано- β -проліну за допомогою реакції [3+2]-циклопрієднання між етиловим естером ацетиленкарбонової кислоти **183** та азометиновим ілідом, який був генерований каталітичною дією трифтороцтової кислоти з N-(*R*)- α -фенілетиламінметокси-N-((триметилсиліл)-метил)-метанаміну **100** та реакцією циклопропанування за Корі-Чайковським. Завдяки допоміжному заміснику (*R*)- α -фенілетиламіну **105** нам вдалося розділити суміш діастереомерів та отримати чисті енантіомери після стандартних стадій дефункціоналізації. Розроблений метод синтезу енантіомерів 3,4-метано- β -проліну **195** та **196** є більш ефективним та зручним у масштабуванні порівняно зі способом синтезу, описаним до наших робіт [99]. Синтез відбувався за 6 стадій із загальним виходом 30% (відомий синтез був проведений з виходом 17%). Загальна стратегія синтезу придатна для отримання як енантіомерів 3,4-метано- β -проліну, так і його рацемату.

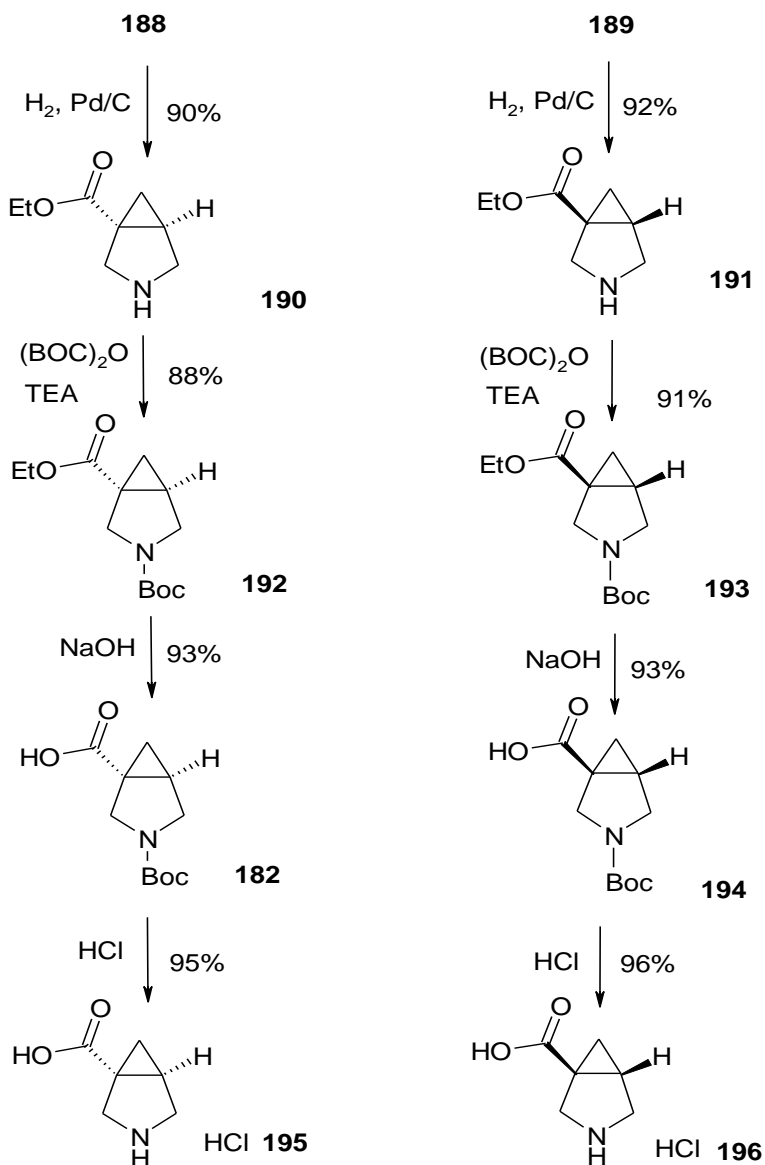


Схема 74. Загальна схема отримання хірального 3,4-метано- β -проліну

Отримані сполуки є перспективними для застосування в біоорганічній та медичній хімії. Через обмежену конфірмаційну рухливість 3,4-метано- β -пролін може бути застосований для синтезу пептидоміметиків та моделей пептидів. Також отримана амінокислота може бути використана в органокаталізі [68], також в першу чергу завдяки конфірмаційній жорсткості її молекул.

2.7.3. Синтез фторованих похідних на основі молекули 3,4-метано- β -проліну

Як вже було відзначено в розділі 2, введення до складу молекул трифторометильної групи може вплинути на їхні розчинність, ліпофільність, конформацію, стабільність та pK_a сусідніх функціональних груп [26, 30, 111].

З іншого боку, наявність циклопропанового фрагмента сприяє конформаційній жорсткості [96], яка вважається важливою характеристикою більшості біологічно активних молекул. Так, похідні циклопропану широко розповсюджені як серед природних сполук, так і серед синтетичних лікарських препаратів [97]. Трифторометилзаміщені циклопропани, як сполуки, що одночасно містять у своїй структурі жорсткий циклопропановий цикл та CF_3 -групу, знаходять застосування в медичній хімії для розробки модуляторів кінази, активаторів калієвих каналів, агентів для лікування вірусних гепатитів, неопіїдних анальгетиків тощо. Окремі ж особливості та переваги CHF_2 -замісників були відзначені в розділі, що стосувався синтезу дифторметилзаміщених похідних β -проліну [23, 24] (схема 75). Розроблений нами зручний та ефективний метод синтезу 3,4-метано- β -проліну **173** дав нам можливість застосувати дану сполуку для отримання фторзаміщених похідних біциклічного ядра азабіцикло[3.1.0]гексану.

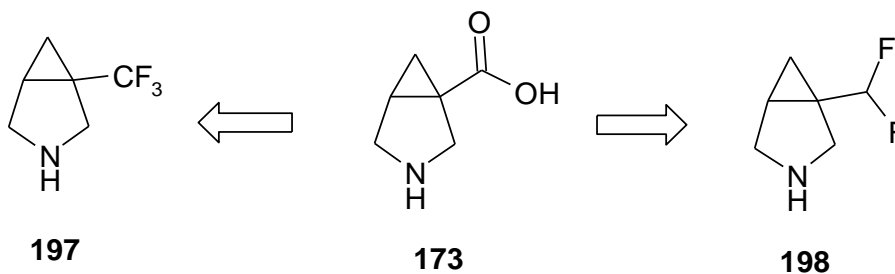


Схема 75. Ретросинтетичний аналіз біциклічних фторовмісних амінів

Вагома роль в хімічних і біологічних дослідженнях належить трифторометилзаміщеним та дифторзаміщеним похідним циклопропану.

Потенціал подібних сполук як потенційних лікарських засобів є безперечним, тому ми і поставили перед собою завдання розробити і оптимізувати метод синтезу нових будівельних блоків на основі CF_3 - та CHF_2 -заміщених похідних азабікло[3.1.0]гексану. В якості ключового субстрату було обрано молекулу 3,4-метано- β -проліну, метод синтезу якої попередньо вдалося оптимізувати, як в енантіомерно збагаченому, так і в рацемічному вигляді.

Синтез 1-(трифторметил)-3-азабікло[3.1.0]гексану **197** було здійснено за стратегією, що зображена на схемі 76.

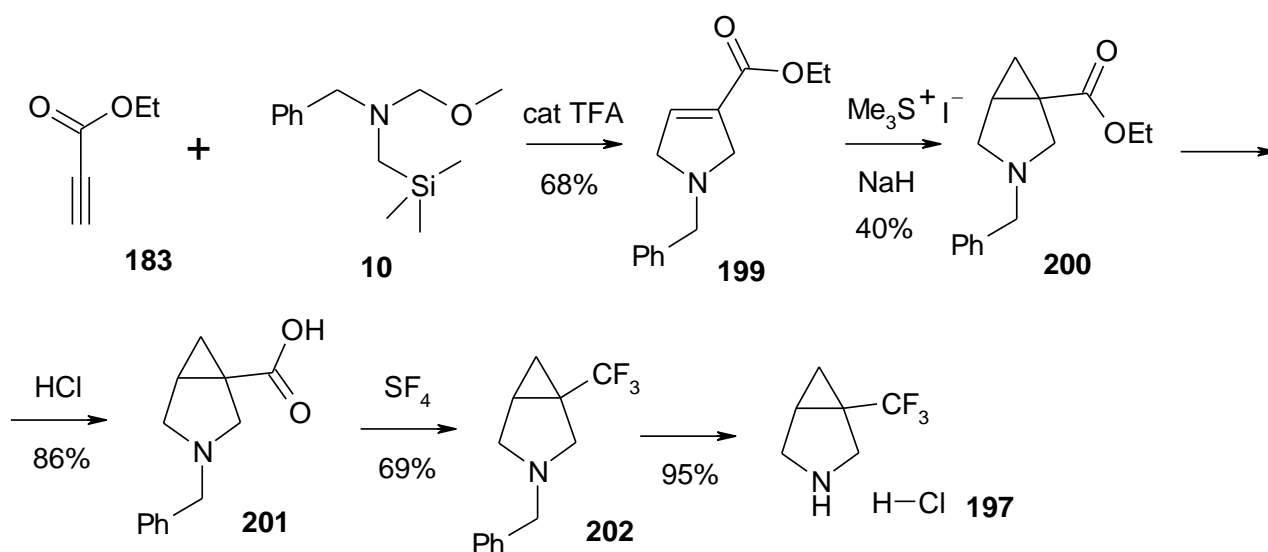


Схема 76. Загальна схема синтезу сполуки **197**

Так, на першому етапі роботи було отримано рацемічний N-бензилзахищений 3,4-метано- β -пролін у формі бетаїну **201**. Цього вдалося досягти, здійснивши три послідовні стадії: [3+2]-циклопрієднання азометинового іліду, отриманого з реагенту **10**, циклопропанування за методикою Корі-Чайковського та гідролізу естерної функції сполуки **200**. Для проведення цього синтезу були адаптовані ті ж самі методики, які застосовувалися нами для отримання хірального 3,4-метано- β -проліну. Таким

чином вдалося отримати за три стадії N-бензил-3,4-метано- β -пролін з загальним виходом 23%. В наступній стадії фторування в фтороводневій кислоті під дією SF_4 принциповим було використання амінокислоти **201** в формі бетаїну. Тому розчин гідрохлорид N-бензил-3,4-метано- β -проліну **201** (отриманий після стадії кислотного гідролізу) в розбавленій хлороводневій кислоті був переведений в бетаїн з використанням іонообмінної колонкової хроматографії з іонообмінною смолою типу AmberliteIR-120(plus).

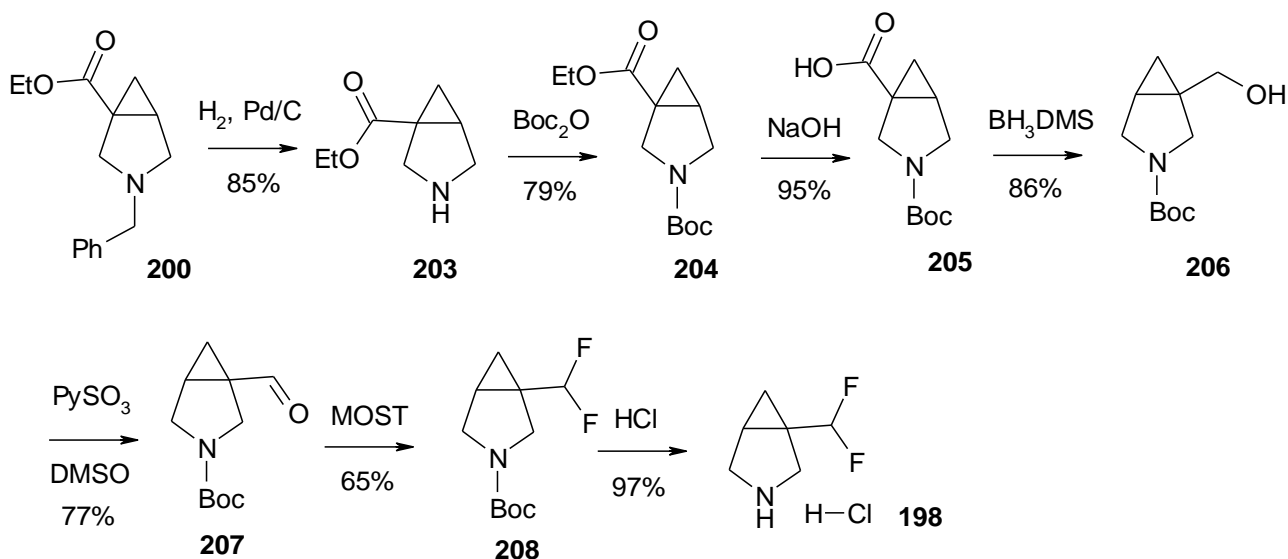


Схема 77. Загальна схема синтезу сполуки **198**

Нарешті, остання стадія дебензилювання відбувалася майже з кількісним виходом при каталітичному гідрогенолізі в присутності Pd/C в метанольному розчині.

Синтез 1-(диформетил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексану **198** виявився більш складним завданням. Попередньо отриману сполуку **200** (схема 77) вдалося ефективно дебензилювати за допомогою каталітичного гідрогенолізу з виходом 85%. Наступна постановка Boc-захисної групи (**203**→**204**, вихід 79%) позбавляла молекулу **203** основного центру, що давало можливість ефективніше проводити наступні стадії гідролізу естерної групи з утворенням кислоти **205**

(**204**→**205**, вихід 95%), відновлення карбоксильної групи під дією комплексу борану з диметилсульфідом $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (**205**→**206**, вихід 79%) та окиснення в альдегід за методом Паріка-Дорієра (**206**→**207**, вихід 77%). Отриманий таким чином альдегід **207** на наступній стадії вдалося з посереднім виходом трансформувати в N-Вос-захищений 1-(дифторметил)-3-азабіцикло-[3.1.0]-гексан **208** (вихід 65%) під дією морфолінового комплексу сульфуртрифториду. Остання стадія зняття захисту відбувалася з виходом 97% під дією хлороводневої кислоти в метанольному розчині (**208**→**198**). Таким чином вдалося отримати 1-(дифторметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан **198** з загальним виходом 26% виходячи зі сполуки **205** (схема 77).

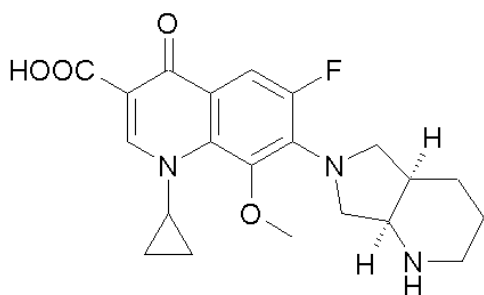
Підсумовуючи даний розділ зазначимо, що нам вдалося синтезувати нові сполуки, 1-(трифторметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан **197** та 1-(дифторметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан **198**, які можливо знайдуть своє застосування в як будівельні молекулярними компоненти для отримання кандидатів на ліки та агрохімікати.

РОЗДІЛ 3 Синтез та властивості похідних гексагідро-2*H*-тієно[2,3-*c*]пірол-1,1-діоксиду

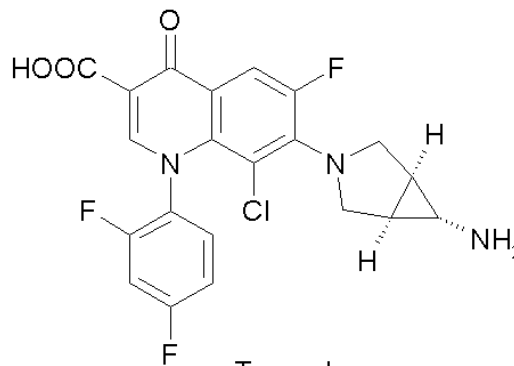
3.1 Дизайн нової гетероциклічної системи

Ароматичні гетероциклічні сполуки завжди були основним джерелом будівельних блоків, що використовуються під час пошуку нових лікарських препаратів. Є щонайменше дві причини для цього: перша – гетероатоми та ароматичні π -системи забезпечують ефективне зв'язування молекул з різними типами біологічних мішеней; друга – ароматичне кільце забезпечує конфірмаційну обмеженість цих молекул. Саме ці принципи лежать в основі отримання сполук, що потенційно можуть стати лікарськими препаратами. За більш ніж столітню історію хімії гетероциклічних сполук було розроблено велику кількість методів синтезу ароматичних гетероциклів. Однак, молекули ароматичних гетероциклів є здебільшого плоскими, так само як і ряд їх похідних, що зумовлює певні обмеження в їх структурній різноманітності. Таке різноманіття є в сучасній медичній хімії ключовою вимогою для сполук, що використовуються для пошуку нових лікарських засобів [114, 115]. Останні тенденції у пошуках нових біологічно активних сполук вказують на спроби відійти від ароматичних сполук за рахунок збільшення їх ступеню насиченості і введення хіральних центрів [122]. Реалізація цих принципів веде до переходу від ароматичних до насичених гетероциклічних сполук [123]. Однак, найпростіші насичені гетероцикли конформаційно гнучкі, що теж є не надто позитивною якістю для їх використання в дизайні лікарських препаратів (конформаційне

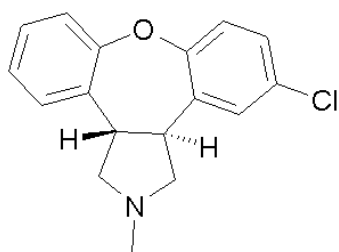
обмеження розглядається як одна з їх важливих молекулярних характеристик) [127]. За таких умов біциклічні молекули є більш корисними через властиве їм конформаційне обмеження. Наприклад, біциклічні похідні піролідинів широко зустрічаються у багатьох лікарських препаратах: антибактеріальні Моксифлоксацин [90] і Тровафлоксацин [91], антипсихотичні Азенапін [128] протидіабетичні Мітиглінід [129] (схема 78). При цьому, недоліком насичених біциклічних гетероциклічних систем є їх підвищена ліпофільність, що накладає серйозні обмеження на наступну оптимізацію молекул потенційних лікарських засобів [130, 131]. У пошуках нових насичених полярних молекул, ми звернули увагу на біциклічні сульфони. На додачу до збільшення полярності, введення сульфонового фрагменту може сприяти взаємодії подібних молекул з біологічною мішенню. Обидві ці характеристики можуть бути використані при оптимізації фізико-хімічних властивостей найрізноманітніших молекул.



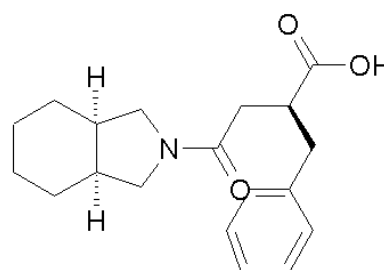
Моксифлоксацин



Тровафлоксацин



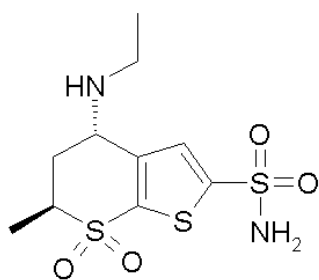
Азенапін



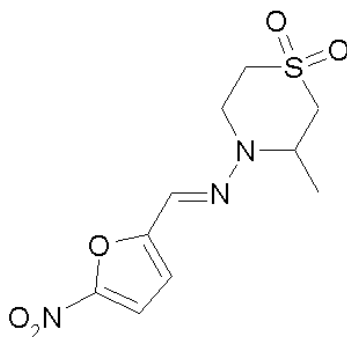
Мітиглінід

Схема 78. Похідні піролідинів, які зустрічаються у лікарських препаратах

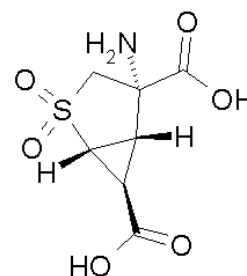
Кілька сполук (схема 79), що мають циклічний фрагмент сульфону у своєму складі досягли навіть стадії доклінічних або клінічних випробувань: протиглаукомний агент Дорзоламід [134], антитрипаносомальний агент Ніфуртимокс [133], а також сполуки з антивірусною [132] та психотропною активністю [135]. Саме на прикладі останньої молекули (антипсихотропний препарат) можна проаналізувати концепцію, яку ми пропонуємо в нашій роботі [136]. Отже, ми маємо неплоску біциклічну насичену гетероциклічну систему, що містить у своєму складі сульфоновий фрагмент та додаткові функціональні групи (замісники), які не розташовані у просторі в одній площині.



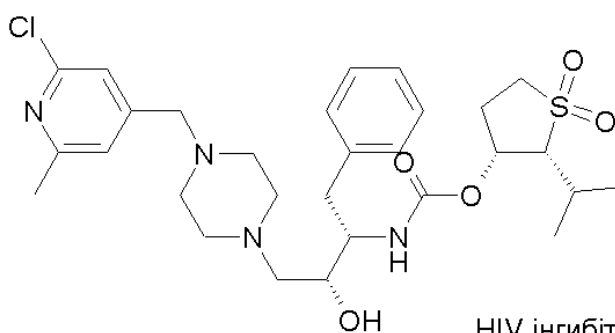
Дорзоламід



Ніфуртимокс



Антипсихотропний препарат



HIV інгібітор

Схема 79. Похідні сульфонів, які зустрічаються у лікарських препаратах

Швидше за все, саме наявність цих структурних чинників у молекулярній будові даної молекули сприяють її більш ефективному зв'язуванню з біологічною мішенню (глутаміновим рецептором) [135]. Ця робоча гіпотеза була нами використана при розробці принципів дизайну нових неплоских гетероциклічних систем, потенційно корисних для медичної хімії.

У даній роботі ми розробили підхід до синтезу раніше невідомої насиченої гетероциклічної системи - гексагідро-2H-тієно[2,3-с]пірол-1,1-діоксиду **209** шляхом поєднання в одній молекулі гетероциклічних кілець піролідину та сульфолану. Було встановлено, що функціоналізовані похідні **209** досить легко можна синтезувати, а потому і встановити особливості їх будови. Були розраховані та встановлені експериментально значення деяких фізико-хімічних властивостей цих гетероциклічних систем, що підтвердило можливість використовувати подібні сполуки в медичній хімії як будівельні блоки.

3.2. Синтез похідних гексагідро-2H-тієно[2,3-с]пірол-1,1-діоксиду

Наш підхід до синтезу сполуки **209** і її похідних включає побудову піролідинового кільця за допомогою [3+2]-циклоприєднання [111, 121] за участі з 2,3-похідних дигідротіофен-1,1-діоксиду. Останні можна отримати з легкодоступного сульфону **210** методами, що описані в літературі (*схема 80*) [117]. Присутність електроноакцепторного фрагменту сульфону повинна активувати подвійний зв'язок у реакції циклоприєднання. Слід зазначити, однак, що подібні перетворення за участю вінілсульфонів згадуються лише в декількох літературних джерелах [77, 118, 119].

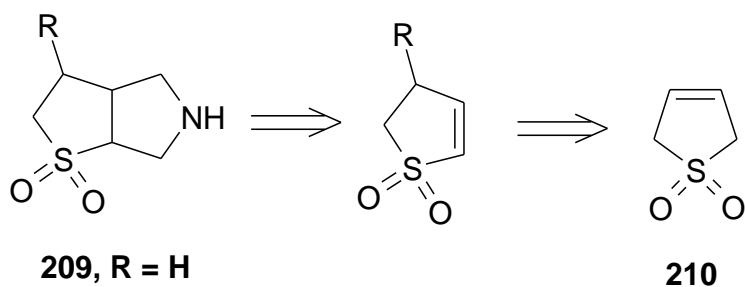


Схема 80. Ретросинтетичний аналіз сполук типу **209**

Реакція 2,3-дигідротіофен-1,1-діоксиду **211** [137, 138] з ілідом, генерованим з **10** [76], відбувалася з хорошим виходом з утворенням N-бензильованого субстрату **212** з виходом 85% (схема 81). Слід зазначити, що при використанні двократного надлишку реагенту **10** вихід реакції значно покращився. Зняття захисту з атома азоту сполуки **213** дало змогу отримати гексагідро-2*H*-тієно[2,3-*c*]пірол-1,1-діоксид **209**, який був виділений у вигляді гідрохлориду.

На наступному етапі роботи було отримано функціоналізовані похідні **209**, які можуть бути використані для подальшої функціоналізації, зокрема у синтезі бібліотек сполук для потреб медичної хімії. З цією метою було взято функціонально заміщену вихідну сполуку **214** [116] для реакції з ілідом, що також генерували з реагенту **10**. Сполука **215** була отримана у формі єдиного діастереомеру з виходом 67% (схема 81). Цікаво відзначити, що незахищений 1,1-діоксид-2,3-дигідро-3-тієнамін (амін без Вос-захисної групи [116]) не вступав у реакцію з ілідом за тих же умов. Зняття бензильного захисту з вторинного атома азоту сполуки **215** дозволило отримати захищену за первинною аміногрупою діамінопохідну **216**.

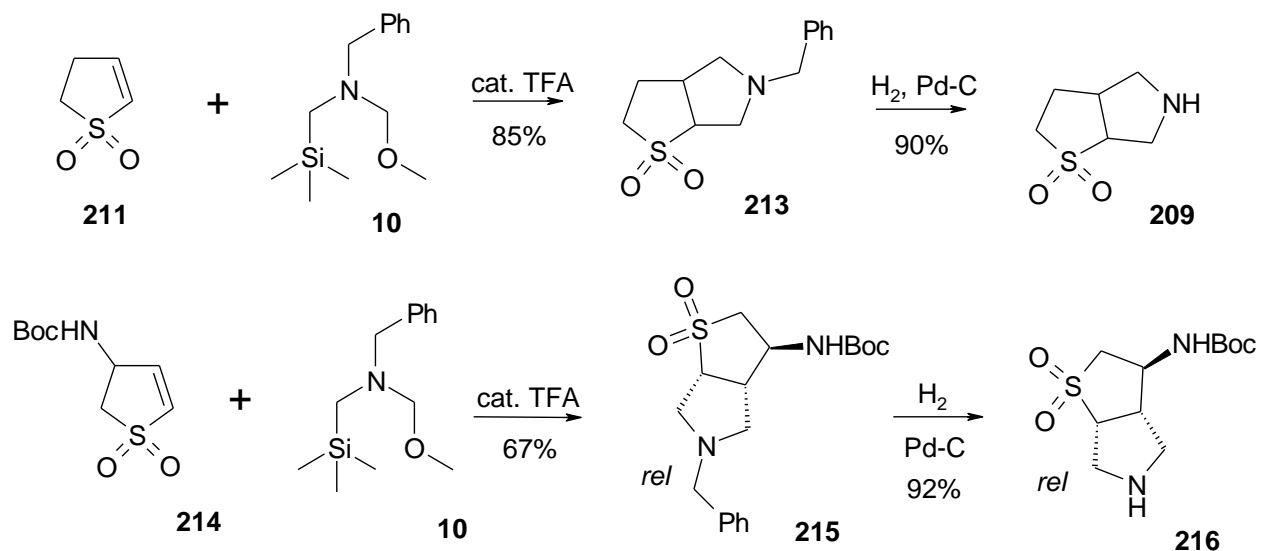


Схема 81. Синтез сполук **209** та **216**

Аміноестер **218** був отриманий з 92% виходом як один діастереомер у реакції з іншою похідною сульфону, сполукою **217** [139], та ілідом, генерованим зі сполуки **10** (схема 82). Сполука **218** була перетворена в карбонову кислоту **219** за допомогою лужного гідролізу. Нарешті, зняття захисту зі сполуки **219** дало змогу отримати амінокислоту **220**.

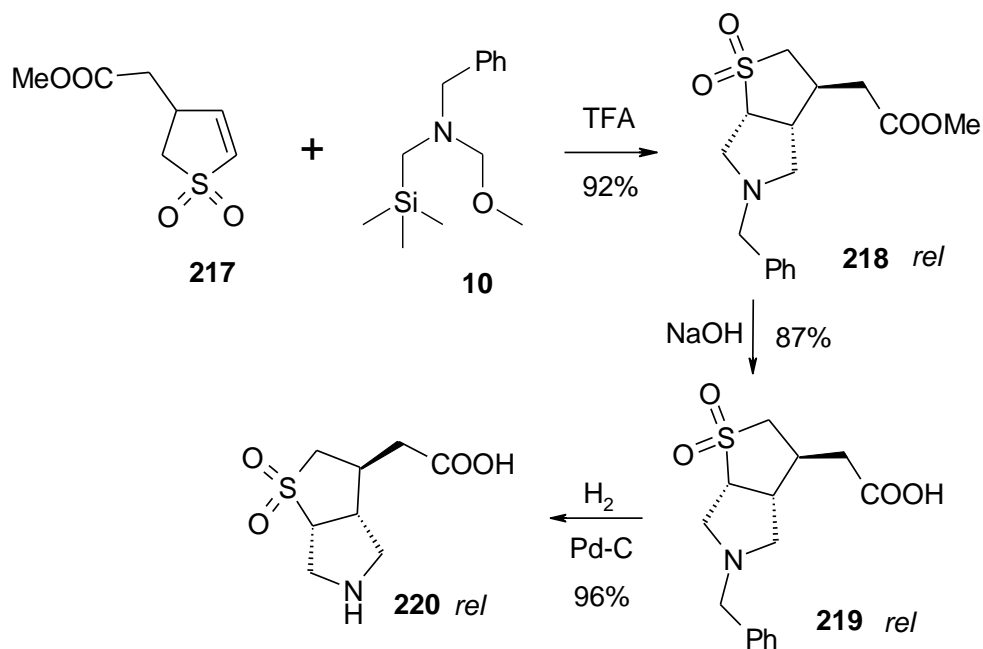


Схема 82. Синтез сполуки **220**

Реакція тозилату **221** [117] і сполуки **10** дає сполуку **222** у вигляді одного діастереомеру з виходом 78% (схема 83), який також може бути використаний як проміжний субстрат для синтезу похідних найпростішого гетероциклу **209**. Пряме нуклеофільне заміщення тозильної групи у сполуці **222** супроводжувалось елімінуванням, і в результаті призводило до утворення α,β -ненасиченого сульфону **223**. Зокрема, сполука **223** була отримана майже з кількісним виходом за допомогою взаємодії **215** з гідроксидом натрію у водному ТГФ. Реакція **222** з ціанідом калію у водному метанолі привела до утворення сполуки **224** замість очікуваного нітрилу (схема 83). В процесі реакції синтезу **224** конфігурація при С-6 зберігалася, тому ми вважаємо, що сполука **223** може брати участь у цій реакції як проміжний продукт.

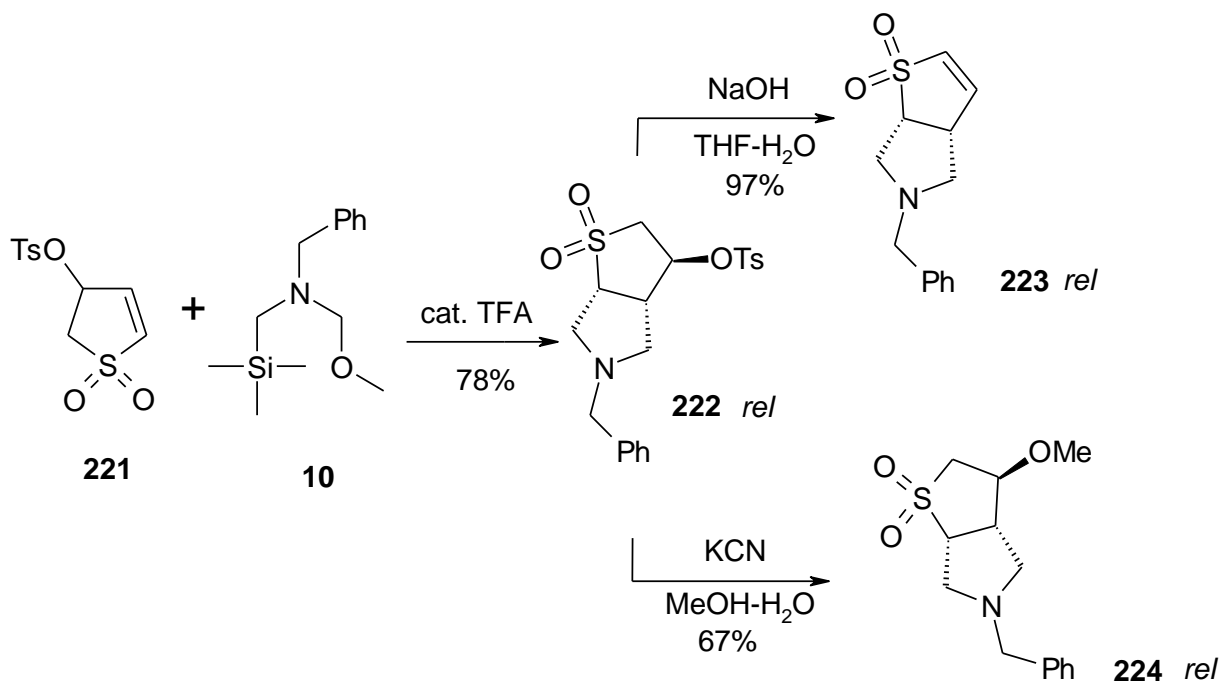


Схема 83. Синтез сполуки **222**, **224** та **223**

Щоб встановити відносну конфігурацію при атомах карбону в отриманих похідних гексагідро-2*H*-тієно[2,3-с]пірол-1,1-діоксиду, були виконані

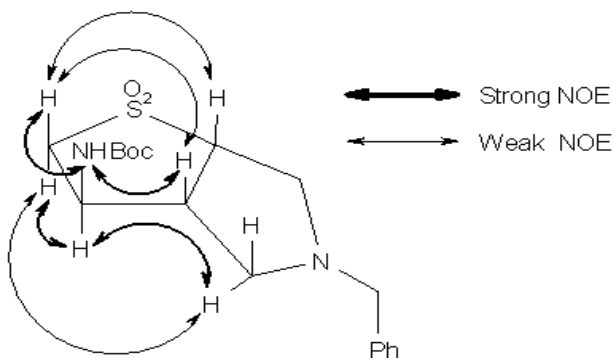


Рисунок 10. Кореляції в спектрі NOESY сполуки **215**

експерименти NOESY і рентгено-структурні дослідження. Зокрема, спостерігалися NOE кореляції для 2-сН₂ протонів у NOESY спектрах сполуки **215**, що доводили *транс* розташування Boc-аміногрупи і піролідинового кільця (Рисунок 10). Додатково *транс*-конфігурацію було

також підтверджено рентгено-структурними дослідженнями сполук **216**, **218**, **222** та **224** (Рисунки 11, 12, 13, 14) [110].

3.3. Аналіз будови нових похідних 2,3-дигідротіофен-1,1-діоксиду

Сполуки **215**, **222**, **218** та **224** мають однакову відносну конфігурацію при відповідних атомах вуглецю біциклічного скелету, проте дані рентгеноструктурних досліджень вказують на деякі відмінності конформацій цих молекул (рисунок 13). Так, всі п'ятичленні кільця у молекулах сполук **215**, **222** та **218** мають конформацію конверту, при цьому спостерігається відхилення атомів С(3) та N(1) від площин, що утворені іншими атомами відповідних циклів. Проте напрямок відхилень суттєво відрізняється. У молекулах **215** та **222** атоми С(3) та N(1) відхиляються відповідно в *екзо*- та *ендо*- напрямках відносно тієнопірольної біциклічної системи, що призводить до кріслоподібної конформації біциклічного фрагменту. У випадку ж сполуки **218** обидва атоми С(3) та N(1) відхиляються у *ендо*- напрямку, що приводить до човноподібної конформації. Хоча п'ятичленні цикли в молекулі **224** знаходяться у конформації «твіст», молекула все ж має човноподібну конформацію. Такі відмінності призводять до псевдоекваторіальної орієнтації замісників при атомі С(2) у молекулах **215** і **222**, та до псевдоаксіальної – в **218** і **224**.

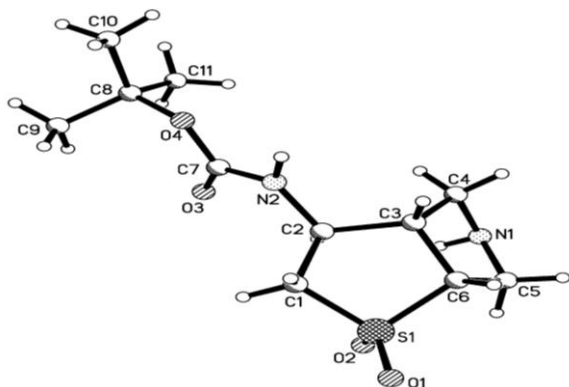


Рисунок 11. Молекулярна структура сполуки **216**

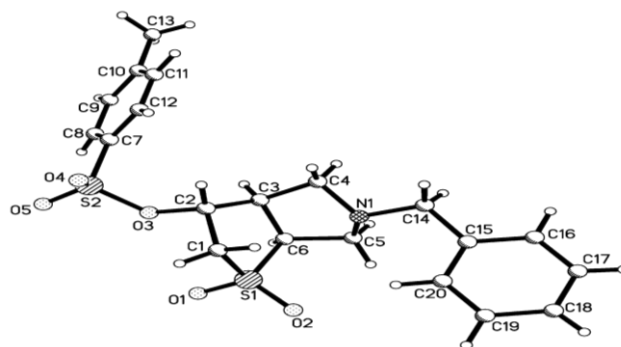


Рисунок 12. Молекулярна структура сполуки **222**

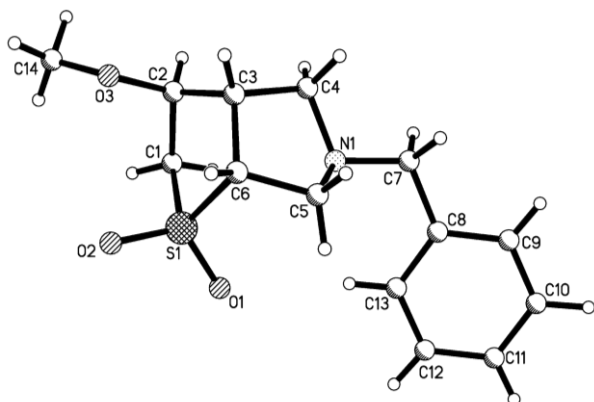


Рисунок 13. Молекулярна структура сполуки **224**

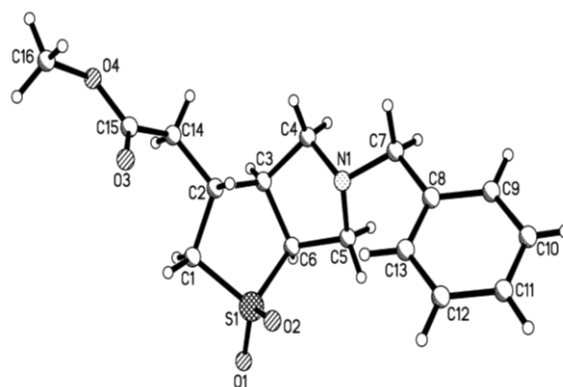


Рисунок 14. Молекулярна структура сполуки **218**

Всі ці відмінності вказують на те, що конформація фрагменту гексагідро-2H-тієно[2,3-с]пірол-1,1-діоксиду суттєво залежить від природи замісників при атомі С2. Зокрема, конформації, що спостерігаються для молекул **215** та **222** у твердому стані, подібні одна до одної, тоді як для **218** та **224** ми спостерігаємо принципово іншу конформаційну поведінку.

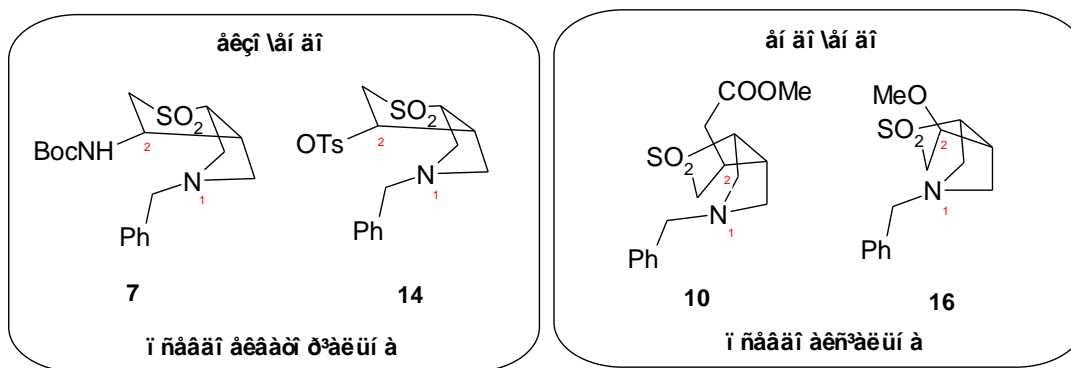


Рисунок 15. Конформації молекул **215**, **222**, **218** та **224** в твердому стані (схематичне зображення).

Важливим аспектом системи гексагідро-2Н-тієно[2,3-с]пірол-1,1-діоксиду є її відхилення від плоскої будови. Нещодавно було запропоновано кількісні геометричні параметри для оцінки цієї властивості молекул. Основою для даного підходу є ідея, що використовується у концепції фармакофору [120]. При цьому молекулярна система може бути змодельована у вигляді набору векторів, що відповідають найбільш важливим функціональним групам, які беруть участь у взаємодії з потенційною біологічною мішенню. Роль решти молекули зводиться до забезпечення відносної орієнтації цих векторів у просторі (рисунок 14). Для випадку гексагідро-2Н-тієно[2,3-с]пірол-1,1-діоксиду замісники, що приєднані до атомів N1 та C2, можуть бути представлені у вигляді двох векторів, n_1 та n_2 . При цьому як початкові точки цих векторів можна використати відповідно атоми N1 та C2. Для встановлення напрямку вектору n_2 можна використати вектор уздовж зв'язку **C2R2**, тоді як для вектору n_1 більш логічно взяти суму нормалізованих векторів зв'язків **C4N1** та **C5N1**, оскільки атом азоту конфігураційно нестабільний. Для опису відносної орієнтації векторів n_1 та n_2 , необхідними і достатніми є чотири геометричні параметри. Це можуть бути: відстань між атомами N1 та C2 (r), кут між векторами n_1 та **C2N1**

(φ_1), а також між n_2 та **NIC2** (φ_2), і двогранний кут, утворений векторами n_1 , **NIC2** та n_2 (θ).

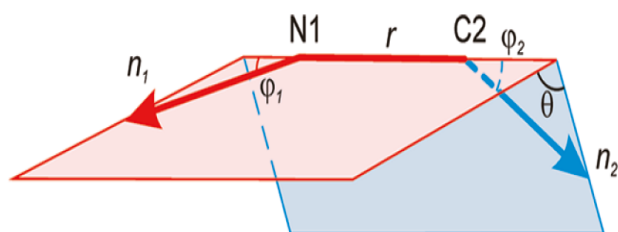
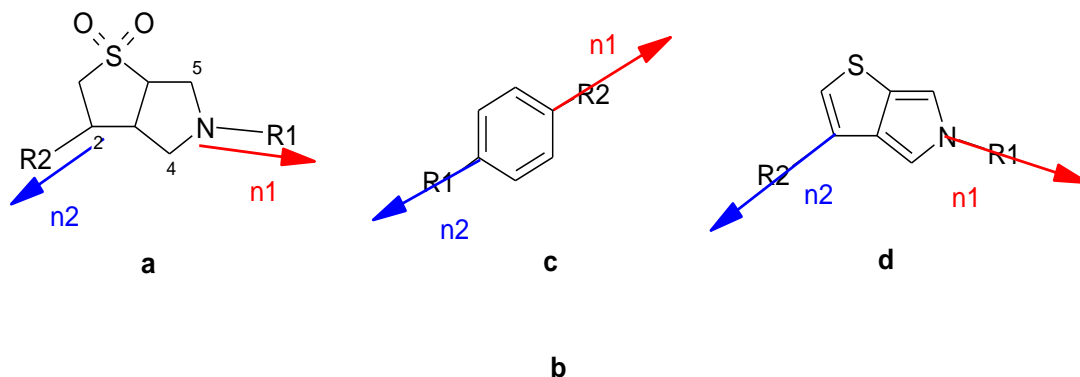


Рисунок 16. а) напрямки векторів n_1 та n_2 (сполука а розглядається як приклад); б) визначення геометричних параметрів r , Å, φ_1 , φ_2 , та θ ; в) ілюстрація моделі для молекули дизаміщеного бензолу; г) ілюстрація моделі для молекули [2,3-с]пірол-1,1-діоксиду.

Якщо цей підхід використати для 1,4-дизаміщеного похідного бензену, що має «лінійну» форму молекули, то ми матимемо такі значення геометричних параметрів: $\varphi_1 = \varphi_2 = 0$ (кут θ є невизначеним). Для 2,6-дизаміщених похідних 2H-тієно[2,3-с]піролу, що є «плоским нелінійним» ароматичним аналогом системи гексагідро-2H-тієно[2,3-с]пірол-1,1-діоксиду, значення кутів φ_1 та φ_2 будуть відмінними від нуля, у той час коли кут θ залишиться рівним 0° . Наведені приклади демонструють, що значення величин φ_1 та φ_2 , що є близькими до 0°

характерні для структур з «лінійним» розташуванням замісників, тоді як значення кута θ , які близькі до 0° , відповідають «плоским» структурам.

Таблиця 3.

Сполука	r , Å	φ_1 , °	φ_2 , °	θ , °
215	3.248	54.2	126.7	101.5
222	3.115	62.8	131.9	93.4
218	3.263	58.1	146.5	30.3
224	3.363	54.0	140.6	26.7

У таблиці 3 наведені значення визначених вище геометричних параметрів для сполук **215**, **222**, **218** та **224**, отримані з результатів рентгеноструктурних досліджень. Можна відмітити суттєву відмінність у значеннях величини кута θ для сполук **215** чи **220** (101.5° та 93.4°) та **218** чи **224** (26.7° та 30.3° , відповідно), що очевидно є наслідком відмінності конфірмацій їх молекул. Тим не менше, в усіх випадках значення кута θ суттєво відрізняється від 0° , характерного для «плоских» структур. Величини кутів φ_1 та φ_2 також далекі від 0° . Ці результати підтверджують тривимірну природу гетероциклічної системи гексагідро-2*H*-тієно[2,3-*c*]пірол-1,1-діоксиду.

Гексагідро-2*H*-тієно-[2,3-*c*]пірол-1,1-діоксид можна розглядати як полярну гетероциклічну систему з низькою молекулярною масою, яка може бути використана для пошуку нових лікарських препаратів, оскільки, як показали дослідження, можна легко синтезувати численні функціональні похідні цієї системи. Розроблений діастереоселективний підхід до 6-заміщених похідних гексагідро-2*H*-тієно[2,3-*c*]пірол-1,1-діоксиду базується на реакції [3+2]-циклопрієднання азометинового ілїду, генерованого з *N*-бензил-1-метокси-*N*-((триметилсилїл)метил)метанамїну до 4-заміщених похідних 2,3-дигїдротїофен-

1,1-діоксиду, та дозволяє отримати цільові продукти циклоприєднання з виходом 67–92%. Структура 2,6-дизаміщених похідних гексагідро-2*H*-тієно[2,3-*c*]пірол-1,1-діоксиду істотно залежить від замісників, які приєднані до гетероциклічної системи. Вперше отриманий біциклічний скелет відкриває доступ до сполук, що мають "тривимірну" структуру. Більше того, всі похідні гексагідро-2*H*-тієно-[2,3-*c*]пірол-1,1-діоксиду були отримані у вигляді (*транс*)-діастереомерів. Конформаційні властивості похідних гексагідро-2*H*-тієно-[2,3-*c*]пірол-1,1-діоксиду були вивчені за допомогою рентгеноструктурного аналізу.

ВИСНОВКИ

1) Розроблено практичний синтетичний підхід для отримання ряду ізомерних β -трифторметилзаміщених піролідинів за допомогою реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азометинових ілідів до активованого C=C зв'язку. Встановлено, що введення трифторметильного замісника в піролдинової фрагмент мало значний вплив на значення pK_a , $\log D$ і метаболічну стабільність отриманих сполук.

2) Вперше синтезовано невідомий раніше монофторований аналог β -проліну – β -фтор- β -пролін та його найпростіші N-захищені похідні. Виходячи з β -фтор- β -проліну було також розроблено зручні та практичні методики синтезу перспективних будівельних блоків для дизайну лікарських засобів – (*R*)- та (*S*)-енантіомерів 3-фтор-3-амінометилпіролідину, сполуки, яка до цього часу була відома лише у вигляді рацемату.

3) Вперше синтезовано 4-біс(трифторметил)-заміщені похідні β - та α -пролінів. Для синтезу похідних α -проліну вдалося розробити принципово новий метод синтезу з використанням нового реагенту – етил 2-(бензил((триметилсиліл)метил)аміно)-2-етоксиацетату.

4) Синтезовано нові дифторметилзаміщені похідні β -проліну – 4-CF₂H- β -пролін та 3-CF₂H- β -пролін.

5) Розроблено ефективний метод отримання енантіомерів 4-CF₃- β -проліну та 3-CF₃- β -проліну.

6) Розроблено принципово новий метод синтезу 3,4-метано- β -проліну, що включав в себе розділення стереоізомерів. Крім того, були вперше синтезовані фторовані аналоги 4-метано- β -проліну – 1-(трифторметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан та 1-(дифторметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан.

7) Синтезовано похідні нової гетероциклічної системи – гексагідро-2*H*-тієно[2,3-*c*]пірол-1,1-діоксиду, яка є комбінацією піролідинового та сульфоланового фрагментів. Наш підхід до синтезу цих сполук полягав в анелюванні піролідинового кільця шляхом використання реакції [3+2]-циклоприєднання азометинових ілідів до похідних 2,3-дигідротіофен-1,1-діоксиду. Важливою перевагою розробленого методу є те, що реакція відбувалася діастереоселективно.

РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

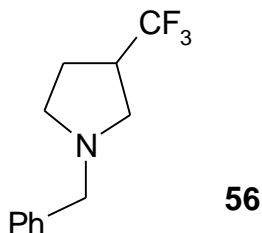
4.1 Загальна частина

Очищення розчинників проводили за стандартними процедурами. Спектри ЯМР виміряні на спектрометрах Varian Unity Plus 400 (400.4 МГц для ¹H; 100.7 МГц для ¹³C та 376.7 МГц для ¹⁹F) та Bruker Avance 500 (499.9 МГц для ¹H; 470.3 МГц для ¹⁹F; 124.9 МГц для ¹³C та 202.4 МГц для ³¹P). Хімічні зсуви наведені в м. ч. відносно ТМС (¹H, ¹³C), C₆F₆ або CFCl₃ (¹⁹F) як внутрішніх стандартів та 10% розчину поліфосфорної кислоти в D₂O як зовнішнього стандарту (³¹P). Мас-спектри виміряні на спектрометрі Agilent 1100 з хімічною іонізацією (CI, LCMS) або з іонізацією методом електронного удару (EI,

GCMS). ІЧ-спектри виміряні на спектрометрі Hewlett Packard UR 20. Аналітична тонкошарова хроматографія була здійснена на пластинках Polychrom SI F₂₅₄. Колонкова хроматографія проведена з використанням Kieselgel Merck 60 (230–400 меш) як стаціонарної фази. Усі вимірювання для рентгеноструктурних досліджень проведені на дифрактометрах «Xcalibur-3» та «Bruker-Apex2» (MoK_α випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, 2θ_{макс} = 50°). Структури розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELX97 [110]. Положення атомів Гідрогену виявлені з різницевого синтезу електронної густини та уточнені за моделлю «наїздника» з U_{ізо} = 1.2U_{екв} неводневого атома, зв'язаного з даним атомом Гідрогену.

4.2. Методики синтезу

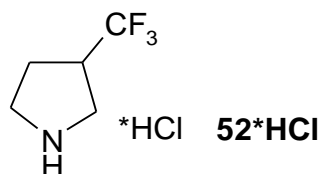
1-Бензил-3-(трифторметил)піролідин (56).



Сполуку **10** (80.0 г, 0.34 моль, 1 еквівалент) розчиняють в сухому дихлорметані (1500 мл) в атмосфері аргону. Отриманий розчин охолоджують до -30° С і алкен **55** (38.8 г, 0.40 моль, 1.2 еквіваленту) додають за цієї ж температури. Після цього розчин трифтороцтової кислоти (3.84 г, 0.034 моль, 0.1 еквіваленту) в сухому дихлорметані (250 мл) повільно, по-краплях, додають до реакційної суміші, контролюючи температуру в межах -20° С - -30°С. Отримана після додавання розчину CF₃COOH реакційна суміш протягом 4 годин витримується при перемішуванні за допомогою магнітної мішалки при температурі -20° С, а потім протягом 5 годин при кімнатній температурі. Далі

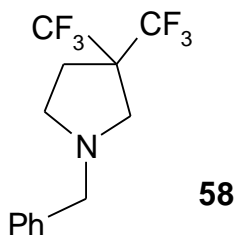
реакційну суміш нейтралізують повільним додаванням насиченого водного розчину NaHCO_3 . Гетерогенний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім органічну фазу відділяють за допомогою ділильної лійки, промивають її насиченим розчином хлориду натрію (3 X 250 мл), знову відділяють та отриманий розчин продукту реакції в дихлорметані сушать від залишків води за допомогою безводного сульфату натрію Na_2SO_4 . Після цього сульфат натрію відфільтровують та промивають твердий залишок невеликими порціями сухого дихлорметану (3 X 50 мл). Далі розчинник випарюють на роторному випарювачі при пониженому тискові і отриману в залишку маслянисту речовину очищають за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи як елюент суміш гексану/етилацетату/трифторетанолу у співвідношенні 68/22/10 відповідно. Таким чином отримують сполуку **56** (73.3 г, 0.32 моль, вихід 95%) у вигляді прозорої маслянистої речовини. ТШХ [SiO_2 , гексан/етил ацетат/трифторетанол у співвідношенні 68/22/10 відповідно]: $R_f=0.60$. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}$ (229.24): C 62.87, H 6.16, N 6.11; Знайдено: C 62.99, H 6.22, N 5.98. ^1H ЯМР (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 1.96$ (m, 1 H), 2.07 (m, 1 H), 2.53 (m, 2 H), 2.75 (m, 1 H), 2.89 (m, 2 H), 3.65 (t, $J= 13.0$ Hz, 2 H, CH_2Ph), 7.28–7.36 (m, 5 H, PhH) м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 24.8$ (CH_2), 41.5 (q, $J= 27\text{Hz}$, CHCF_3), 53.3 (CH_2NBn), 53.5 (CH_2NBn), 59.9 (CH_2Ph), 127.2 (CH, Ph), 127.9 (q, $J= 279$ Hz, CF_3), 128.4 (CH, Ph), 128.7 (CH, Ph), 138.7 (CH, Ph) м.ч. ^{19}F ЯМР (477 MHz, CDCl_3 ; Me_4Si): $\delta = -71.5$ (d, $J= 1$ Hz) м.ч. MS (CI): $m/z(\%) = 230$.

3-(Трифторметил)-піроділін гідрохлорид (**52*HCl**).



Сполуку **56** (73.3 г, 0.32 моль) розчиняють в безводному метанолі (750 мл) та додають 10% Pd/C (15 гр). Отриману суміш гідрують при кімнатній температурі в атмосфері Гідрогену за тиску 20 атмосфер протягом 10 годин. Після цього Pd/C відфільтровують та промивають невеликими порціями безводного метанолу (3 X 100 мл). Потім додають до метанольного розчину продукту реакції водний концентрований розчин хлороводневої кислоти (39.0 г, 0.38 моль, 1.2 еквіваленту) і отриманий гомогенний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Далі суміш розчинників випарюють на роторному випарювачі і отримують цільову сполуку **52*HCl** в формі гідрохлориду (49.1 г, 0.28 моль, вихід 87%). **52*HCl** – безбарвна тверда речовина з температурою топлення $T_{\text{топл}} = 87\text{-}89^\circ\text{C}$. Аналіз: розраховано для $\text{C}_5\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}$ (175.58): C 34.20, H 5.17, Cl 20.19, N 7.98; Знайдено: C 34.11, H 5.22, Cl 20.25, N 8.13. ^1H ЯМР (500 MHz, D_2O , Me_4Si): $\delta = 2.15$ (m, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 3.32 (m, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 3.55 (m, 1 H) м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, D_2O , Me_4Si): $\delta = 24.3$ (CH_2CH), 40.8 (q, $J = 30.1$ Hz, CHCF_3), 44.6 (CH_2N), 45.7 (CH_2N), 126.5 (q, $J = 277.2$ Hz, CF_3) м.ч. ^{19}F ЯМР (477 MHz, $\text{DMSO-}d^6$, Me_4Si): $\delta = -69.1$ (d, $J = 8.1$ Hz) м.ч. MS (CI): $m/z(\%) = 140$.

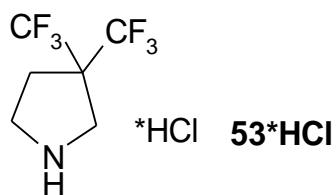
1-Бензил-3,3-біс-(трифторметил)піроділін (58).



Сполуку **10** (123.0 г, 0.518 моль, 1 еквівалент) розчиняють в сухому дихлорметані (1000 мл) в атмосфері аргону. Отриманий розчин охолоджують до -20°C і алкен **57** (93.5 г, 0.57 моль, 1.1 еквіваленту) додають за цієї ж температури. Після цього розчин трифтороцетової кислоти (5.9 г, 0.05 моль, 0.1

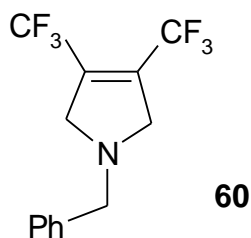
еквіваленту) в сухому дихлорметані (250 мл) повільно, по-краплях, додають до реакційної суміші, контролюючи її температуру в межах -15°C - -20°C . Отримана після додавання розчину CF_3COOH реакційна суміш протягом 4 годин витримується при перемішуванні за допомогою магнітної мішалки при температурі -20°C , а потім протягом 3 годин – при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш необхідно нейтралізувати повільним додаванням насиченого водного розчину NaHCO_3 . Гетерогенний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Органічний шар відділяють за допомогою ділильної лійки, промивають насиченим розчином хлориду натрію (3 X 300 мл), знову відділяють та отриманий розчин в дихлорметані сушать від залишків води за допомогою безводного сульфату натрію Na_2SO_4 . Після цього сульфат натрію відфільтровують та промивають твердий залишок невеликими порціями сухого дихлорметану (3 X 50 мл). Розчинник випарюють на роторному випарювачі при пониженому тискові і отриману в залишку маслянисту речовину очищають за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи як елюент суміш гексану/етилацетату/трифторетанолу у співвідношенні 68/22/10 відповідно. Таким чином отримують продукт **58** (149.0 г, 0.50 моль, вихід 97%) у вигляді прозорої маслянистої речовини. ТШХ [SiO_2 , гексан/етил ацетат/трифторетанол у співвідношенні 68/22/10 відповідно]: $R_f=0.45$. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}$ (297.24): C 52.53, H 4.41, N 4.71; Знайдено: C 52.60, H 4.37, N 4.81. ^1H ЯМР (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ = 2.21 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.72 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.87 (s, 2 H, CCH_2N), 3.66 (s, 2 H, CH_2Ph), 7.24–7.31 (5 H, PhH) м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ = 28.5, 53.2, 54.9, 56.1 (m, $J=27.0$ Hz), 59.1, 125.3, 127.3, 128.3, 128.5, 129.5, 138.1 м.ч. ^{19}F ЯМР (477 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ = -72.4 (s) м.ч. MS (CI): m/z (%) = 298.

3,3-Біс-(трифторметил)піроділін гідрохлорид (**53*HCl**).



Сполуку **58** (20.0 г, 0.17 моль) розчиняють в безводному метанолі (400 мл) та додають 10% Pd/C (8.0 гр). Отриману суміш гідрують при кімнатній температурі в (20 атмосфер H₂) протягом 17 годин. Після цього Pd/C відфільтровують та промивають невеликими порціями в безводного метанолу (3 X 100 мл). Потім додають до метанольного розчину продукту реакції водний концентрований розчин хлороводневої кислоти (21.0 г, 0.21 моль, 1.2 еквіваленту) і отриманий гомогенний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Далі суміш розчинників випарюють на роторному випарювачі при пониженому тискові і отримують цільову сполуку **53*HCl** в формі гідрохлориду (36.5 г, 0.15 моль, вихід 90%). **53*HCl** – безбарвна тверда речовина з температурою топлення T_{топл} = 194°C. Аналіз: розраховано для C₆H₈ClF₆N (243.58): C 29.59, H 3.31, Cl 14.55, N 5.75; Знайдено: C 29.67, H 3.37, Cl 14.62, N 5.82. ¹H ЯМР (500 MHz, D₂O, Me₄Si): δ = 2.61 (t, J= 7.1 Hz, 2 H), 3.55 (t, J= 7.1 Hz, 2 H), 3.88 (s, 2 H, CH₂) м.ч. ¹³C ЯМР (125 MHz, D₂O, Me₄Si): δ = 27.5, 46.1, 46.5, 56.2 [m, J= 28.0 Hz, C(CF₃)₂], 124 (q, J= 284.2 Hz, CF₃) м.ч. ¹⁹F ЯМР (477 MHz, D₂O, Me₄Si): δ = -71.5 (m, J= 16.0 Hz) м.ч. MS (Cl): m/z(%) = 208.

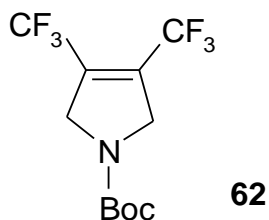
1-Бензил-3,4-біс-(трифторметил)-2,5-дигідро-1H-пірол (**60**).



Сполуку **10** (75.0 г, 0.32 моль, 1 еквівалент) розчиняють в сухому дихлорметані (2000 мл.) в атмосфері аргону. Отриманий розчин охолоджують до -40°C і додають алкін **59** (102.0 г, 0.63 моль, 2.0 еквіваленти) за цієї ж температури. Після цього повільно, по-краплях, додають розчин трифтороцтової кислоти (3.6 г, 0.032 моль, 0.1 еквіваленту) в сухому дихлорметані (300 мл), контролюючи температуру реакційної суміші в межах -35°C - -40°C . Отримана після додавання розчину CF_3COOH реакційна суміш протягом 6 годин витримується при перемішуванні за допомогою магнітної мішалки при температурі -30°C , а потім протягом 7 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш нейтралізують повільним додаванням насиченого водного розчину NaHCO_3 . Гетерогенний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Органічний шар відділяють за допомогою ділильної лійки, промивають насиченим розчином хлориду натрію (4 X 200 мл), знову відділяють та отриманий розчин в дихлорметані сушать від залишків води за допомогою безводного сульфату натрію Na_2SO_4 . Після цього сульфат натрію відфільтровують та промивають невеликими порціями сухого дихлорметану (2 X 100 мл). Далі розчинник випарюють на роторному випарювачі при пониженому тискові і отриману в залишку маслянисту речовину очищають за допомогою колонкової хроматографії, використовуючи як елюент суміш гексану/етилацетату/трифторетанолу у співвідношенні 75/15/10 відповідно. Таким чином отримують 1-бензил-3,4-біс-(трифторметил)-2,5-дигідро-1H-пірол **60** (65.3 г, 0.22 моль, вихід 70%) у вигляді прозорої

маслянистої речовини. ТШХ [SiO₂, гексан/етилацетат/трифторетанол у співвідношенні 75/15/10 відповідно]: R_f=0.4. Аналіз: розраховано для C₁₃H₁₁F₆N (295.22): C 52.89, H 3.76, N 4.74; Знайдено: C 52.75, H 3.83, N 4.81. ¹H ЯМР (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 3.85 (s, 2 H, CH₂Ph), 3.90 (s, 4 H, CH₂N), 7.34–7.43 (m, 5 H, PhH) м.ч. ¹³C ЯМР (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 59.3 (CHNCH₂), 59.5 (NCH₂Ph), 120.1 (q, J= 274 Hz, CF₃), 127.6 (CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 128.7 (CH, Ph), 133.6 (m, CHCF₃), 137.7 (CH, Ph) м.ч. ¹⁹F ЯМР (477 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = –61.9 (s) м.ч. MS (CI): m/z(%) = 296.

трет-Бутил 3,4-біс-(трифторметил)-2,5-дигідро-1H-пірол-1-карбоксилат (62).

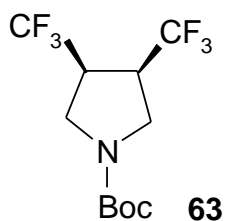


α-Хлоретокси-хлорформіат (26.6 г, 0.186 моль, 1.1 еквіваленту) додають по-краплях протягом 30 хвилин до розчину 1-бензил-3,4-біс-(трифторметил)-2,5-дигідро-1H-піролу **60** (50.0 г, 0.17 моль, 1 еквівалент) в сухому дихлоретані (300 мл) при інтенсивному перемішуванні в атмосфері аргону та при температурі 0°C. Після завершення додавання α-хлоретоксихлорформіату реакційну суміш протягом 30 хвилин приводять до кімнатної температури, після чого розчин нагрівають до кипіння і витримують за таких умов протягом 3-4 годин. Далі реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та видаляють розчинник на роторному випарювачі при пониженому тискові. Отриманий маслянистий залишок розчиняють в абсолютному метанолі (750 мл) і отриманий розчин нагрівають до температури кипіння. Кип'ятіння розчину проводять протягом 3 годин. Після цього розчин охолоджують і випарюють

розчинник досуха у вакуумі роторного випарювача. Отриманий твердий залишок є сполукою **61** в формі гідрохлориду, яка використовується в наступній стадії без додаткового очищення.

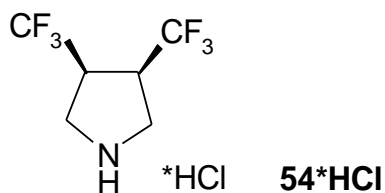
Вос₂O (45.8 г, 0.21 моль, 1.25 еквіваленту) додають протягом 15 хвилин по краплях до суспензії сполуки **61*HCl** (50.0 г, 0.17 моль, 1 еквівалент) в сухому дихлорметані (400 мл) при інтенсивному перемішуванні та кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують протягом 5 годин при температурі 40 °С. Після цього реакційну суміш охолоджують та промивають органічну фазу послідовно 10% водним розчином лимонної кислоти (2 X 100 мл), насиченим водним розчином NaHCO₃ (3 X 100 мл) та насиченим водним розчином NaCl (2 X 100 мл). Згодом органічну фазу розчину відділяють за допомогою ділильної лійки та отриманий розчин в дихлорметані сушать від залишків води за допомогою безводного сульфату натрію Na₂SO₄. Сульфат натрію відфільтровують та промивають твердий залишок невеликими порціями сухого дихлорметану (2 X 100 мл). Далі розчинник випарюють на роторному випарювачі при пониженому тискові і отримують в залишку білу кристалічну речовину, що відповідає продукту **62** (39.9 г, 0.13 моль, вихід 77% виходячи зі сполуки **60**). T_{топл} = 88-91°C. Аналіз: розраховано для C₁₁H₁₃F₆NO₂ (305.22): C 43.29, H 4.29, N 4.59, O 10.48; Знайдено: C 43.32, H4.16, N 4.62, O 10.38. ¹H ЯМР (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 1.49 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 4.49 (br s, 2 H, CH₂N), 4.53 (br s, 2 H, CH₂N) м.ч. ¹³C ЯМР (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 28.3 (s, CH₃), 53.4 (s, CH₂), 81.1 [s, C(CH₃)₃], 119.4 (q, J = 265.2 Hz, CF₃), 131.8 (m, CHCF₃), 153.0 (s, C=O) м.ч. ¹⁹F ЯМР (477 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = -62.2 м.ч. MS (CI): m/z(%) = 305.

трет-Бутил цис-3,4-біс-(трифторметил)-піролідин-1-карбоксилат (63).



Сполуку **62** (39.9 г, 0.13 моль) розчиняють в безводному метанолі (500 мл) та додають в 10% Pd/C (5.0 гр). Отриману реакційну суміш гідрують при кімнатній температурі в атмосфері Гідрогену за тиску 5 атмосфер протягом 3 годин. Після цього каталізатор відфільтровують та промивають невеликими порціями безводного метанолу (2 X 100 мл). Потім розчинник випарюють на роторному випарювачі при пониженому тискові і отримують у залишку сполуку **63** (40.0 г, 0.13 моль, вихід 100%) у вигляді безбарвної кристалічної речовини. $T_{\text{топл}} = 44\text{--}47^\circ\text{C}$. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{NO}_2$ (307.23): С 43.00, Н 4.92, N 4.56, О 10.41; Знайдено: С 43.09, Н 5.01, N 4.49, О 10.38. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 1.47$ [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.10 (brs, 2 H, CHCF_3), 3.64–3.78 (m, 4 H, CH_2N) м.ч. ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 28.3$ (s, CH_3), 42.7 (m, CHCF_3), 45.1 (s, CH_2N), 80.8 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 124.8 (q, $J = 276.0$ Hz, CF_3), 153.7 (s, $\text{C}=\text{O}$) м.ч. ^{19}F ЯМР (477 МГц, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = -67.4$ (d, $J = 4.1$ Hz) м.ч. MS (CI): $m/z(\%) = 307$.

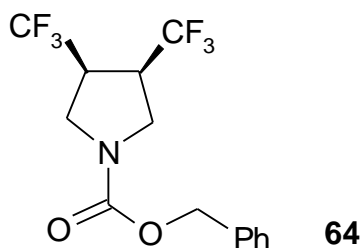
цис-3,4-біс-(трифторметил)-піролідін гідрохлорид (54*HCl).



Концентрований (12н) водний розчин хлороводневої кислоти HCl (30 г, 0.29 моль, 2.2 еквівалента) повільно додають до сухого метанольного (200 мл) розчину сполуки **63** (40.0 г, 0.13 моль, 1 еквівалент) при температурі 0°C . Отриману реакційну суміш нагрівають до 50°C та витримують за цих умов

протягом 5 годин. Потім видаляють розчинник на роторному випарювачі при пониженому тискові та отримують маслянистий залишок, який кристалізується після охолодження. Таким чином отримують гідрохлорид *цис*-3,4-біс-(трифторметил)-піролідину **54*HCl** (30.9 г, 0.13 моль, вихід 98%) як безбарвну кристалічну речовину. $T_{\text{топл}} = 136\text{-}139^{\circ}\text{C}$. Аналіз: розраховано для $\text{C}_6\text{H}_8\text{ClF}_6\text{N}$ (243.58): C 29.59, H 3.31, Cl 14.55, N 5.75; Знайдено: C 29.52, H 3.29, Cl 15.01, N 5.69. ^1H ЯМР (500 MHz, D_2O , Me_4Si): $\delta = 3.67$ (m, 4 H, CH_2N), 3.73 (m, 2 H, CHCF_3) м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, D_2O , Me_4Si): $\delta = 42.1$ (m, CHCF_3), 44.7 (s, CH_2N), 123.4 (q, $J = 281.1$ Hz, CF_3) м.ч. ^{19}F ЯМР (477 MHz, D_2O , Me_4Si): $\delta = -65.8$ (m) м.ч. MS (CI): $m/z(\%) = 207$.

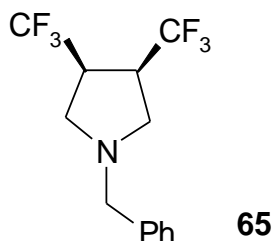
1-Бензил-*цис*-3,4-біс-(трифторметил)-піролідин-1-карбоксилат (**64**).



Триетиламін (4.8 г, 0.048 моль, 2.4 еквівалента) та розчин бензилхлорформіату (3.56 г, 0.021 моль, 1.1 еквівалента) в абсолютному ТГФ (50 мл) послідовно додають, по-краплях, до охолодженої до 0°C суспензії *цис*-3,4-біс-(трифторметил)-піролідин гідрохлориду **64*HCl** (5.0 г, 0.020 моль, 1 еквівалент) в абсолютному ТГФ (100 мл). Утворений розчин перемішують спочатку при кімнатній температурі протягом 5 годин, після чого нейтралізують додаванням насиченого водного розчину NaHCO_3 . Гетерогенний водно-органічний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Після цього продукт реакції екстрагують за допомогою дихлорметану (3 X 100 мл). Далі органічний залишок послідовно промивають водою (2 X 50 мл) та насиченим водним розчином NaCl (2 X 50 мл). Органічний шар

відділяють за допомогою ділильної лійки та отриманий розчин в дихлорметані сушать від залишків води за допомогою безводного Na_2SO_4 . Сульфат натрію відфільтровують та промивають невеликими порціями сухого дихлорметану (2 X 25 мл). Після цього розчинник випарюють на роторному випарювачі при пониженій тисковій і отримують в залишку продукт **64** (5.9 г, 0.017 моль, вихід 87%) у вигляді жовтої кристалічної речовини. $T_{\text{топл}} = 84-86^\circ\text{C}$. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{NO}_2$ (341.25): C 49.28, H 3.84, N 4.10, O 9.38; Знайдено: C 49.33, H 3.92, N 4.14, O 9.46. ^1H ЯМР (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 3.13$ (brs, 2 H, CHCF_3), 3.76–3.87 (m, 4 H, CH_2NCbz), 5.18 (q, $J = 13.1$ Hz, 2 H, CH_2O), 7.35–7.40 (m, 5 H, PhH) м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 42.7$ (m, CHCF_3), 45.0 (s, CH_2NCbz), 45.6 (s, CH_2NCbz), 67.5 (s, CH_2O), 124.9 (m, $J = 257.1$ Hz, CF_3), 128.0, 128.3, 128.6, 136.2, 154.2 (s, C=O) м.ч. ^{19}F ЯМР (477 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = -67.3$ м.ч. MS (CI): $m/z(\%) = 341$.

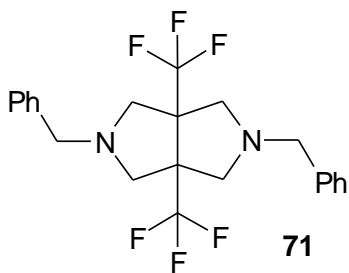
цис-1-Бензил -3,4-біс-(трифторметил)-піролідин (65).



Триетиламін (1.45 г, 0.014 моль, 2.4 еквівалента), бензальдегід (1.3 г, 0.013 моль, 1 еквівалент) та $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.56 г, 0.017 моль, 1.45 еквівалента) послідовно додають до охолодженої до 0°C суспензії **54*HCl** (3.0 г, 0.012 моль, 1 еквівалент) в абсолютному ТГФ (100 мл). Отриману реакційну суміш витримують протягом 12 годин при кімнатній температурі. Після цього реакційну суміш обробляють водою та продукт реакції екстрагують за допомогою дихлорметану (3 X 100 мл). Отриманий органічний залишок послідовно промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 (3 X 50 мл),

водою (2 X 50 мл) та насиченим водним розчином NaCl (3 X 50 мл). Органічний шар відділяють за допомогою ділильної лійки та отриманий розчин в дихлорметані сушать від залишків води за допомогою безводного Na₂SO₄. Після цього розчинник випарюють на роторному випарювачі при пониженому тискові і отримують в залишку сирий продукт **65**, який очищають за допомогою колонкової хроматографії, використовуючи як елюент суміш гексану/етилацетату/трифторетанолу у співвідношенні 68/22/10 відповідно. Таким чином отримують сполуку **65** (2.3 г, 0.008 моль, вихід 65%) у вигляді жовтої маслянистої речовини. ТШХ [SiO₂, гексан/етил ацетат/трифторетанол у співвідношенні 68/22/10 відповідно]: R_f=0.3. Аналіз: розраховано для C₁₃H₁₃F₆N (297.24): C 52.53, H 4.41, N 4.71; Знайдено: C 52.48, H 4.49, N 4.65. ¹H ЯМР (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 2.71 (m, 2 H, CHCF₃), 3.11 (m, 2 H, CH₂NBn), 3.21 (m, 2 H, CH₂NBn), 3.72 (s, 2 H, CH₂Ph), 7.31–7.39 (m, 5 H, PhH) м.ч. ¹³C ЯМР (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 42.8 (m, CHCF₃), 53.2 (s, CH₂NBn), 59.6 (s, NCH₂Ph), 125.8 (q, J = 280.1 Hz, CF₃), 127.5, 128.49, 128.5, 137.9 м.ч. ¹⁹F ЯМР (477 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = -65.9 (m) м.ч. MS (CI): m/z(%) = 298.

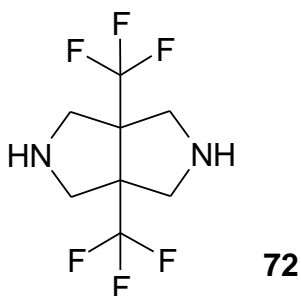
2,5-дифензил-3а,6а-біс(трифторметил)октагідропіроло[3,4-с]пірол(71).



Сполуку **10** (50.0 г, 0.2 моль, 2 еквівалент) розчиняють в сухому дихлорметані (2000 мл.) в атмосфері аргону. Отриманий розчин охолоджують до -40°C і додають алкін **59** (16.2 г, 0.1 моль, 1 еквівалент) за цієї ж температури. Після цього повільно, по-краплях, додають розчин

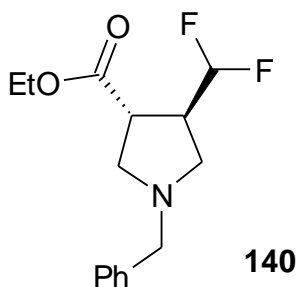
трифтороцтової кислоти (2.2 г, 0.02 моль, 0.2 еквіваленту) в сухому дихлорметані (300 мл) контролюючи температуру реакційної суміші в межах -35°C - -40°C . Отримана після додавання розчину CF_3COOH реакційна суміш протягом 5 годин витримується при перемішуванні за допомогою магнітної мішалки при температурі -30°C , а потім протягом 7 годин – при кімнатній температурі. Реакційну суміш нейтралізують повільним додаванням насиченого водного розчину NaHCO_3 . Гетерогенний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Органічний шар відділяють за допомогою ділильної лійки, промивають насиченим розчином хлориду натрію (4 X 200 мл), знову відділяють та отриманий розчин в дихлорметані сушать від залишків води за допомогою безводного сульфату натрію Na_2SO_4 . Після цього сульфат натрію відфільтровують та промивають невеликими порціями сухого дихлорметану (2 X 100 мл). Далі розчинник випарюють на роторному випарювачі при пониженому тискові і отриману в залишку маслянисту речовину очищають за допомогою колонкової хроматографії, використовуючи як елюент суміш гексану/етилацетату/трифторетанолу у співвідношенні 75/15/10 відповідно. Таким чином, отримують 2,5-добензил-3а,6а-біс(трифторметил)октагідропіроло[3,4-с]пірол **71** (29.9 г, 0.07 моль, вихід 70%) у вигляді прозорої маслянистої речовини. ТШХ [SiO_2 , гексан/етил ацетат/трифторетанол у співвідношенні 75/15/10 відповідно]: $R_f=0.3$. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_2$ (428.42): C61.68, H5.18, N6.54; Знайдено: C61.72, H5.15, N6.56. ^1H ЯМР (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 2.68$ (d, $J= 9.0$ Hz, 4 H, NCH_2), 2.95 (d, $J= 9.0$ Hz, 4 H, NCH_2), 3.63 (s, 4 H, PhCH_2N), 7.24–7.32 (m, 10 H, 2PhH). ^{13}C ЯМР (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 58.0$ (s, CH_2), 59.5 (m, CHCF_3), 60.4 (s, NCH_2Ph), 128 (q, $J= 286\text{Hz}$, CF_3), 126.9 (s, Ph), 127.9 (s, Ph), 128.1 (s, Ph), 137.6 (s, Ph). ^{19}F ЯМР (477 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = -68.09$ (m). MS (CI): $m/z(\%) = 428$.

3а,6а-біс(трифторметил)октагідропіроло[3,4-с]пірол(72).



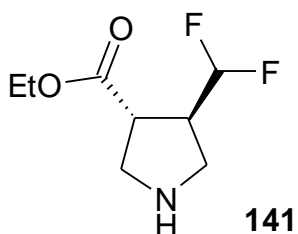
Сполуку **71** (5.1 г, 11 ммоль) розчиняють в безводному метанолі (100 мл) та додають в 15% Pd/C (0,5 гр). Отриману суміш гідрують при кімнатній температурі в атмосфері Гідрогену за тиску 20 атмосфер протягом 20 годин. Після цього Pd/C відфільтровують та промивають твердий залишок невеликими порціями безводного метанолу (2 X 50 мл). Далі метанол випарюють на роторному випарювачі при пониженому тискові і отримують цільову сполуку 3а,6а-біс(трифторметил)октагідропіроло[3,4-с]пірол**72** в формі вільної основи (2.3 г, 9.3 ммоль, вихід 85%). **72** – біла тверда речовина з температурою топлення $T_{\text{топл}} = 160$ °С. Аналіз: розраховано для $C_8H_{10}F_6N_2$ (248,17): C38.72, H4.06, N11.29; Знайдено: C38.72, H4.10, N11.31. 1H ЯМР (500 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): $\delta = 1,94$ (bs, 2H, NH), 2.98 (d, $J = 11.0$ Hz, 4 H, NCH_2), 3.45 (d, $J = 11.0$ Hz, 4 H, NCH_2). ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): $\delta = 56.3$ (s, CH_2), 63.4 (m, $CHCF_3$), 126 (q, $J = 281$ Hz, CF_3). ^{19}F ЯМР (477 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): $\delta = -67.47$ (s, CF_3). MS (CI): $m/z(\%) = 248$. Кристали **72** ромбічні $C_8H_{10}F_6N_2$ при 20°C $a = 14.942(1)$, $b = 10.0706(6)$, $c = 6.7110(4)$ Å, $V = 1009.9(1)$ Å³, $M_r = 248.18$, $Z = 4$, просторова група $Pna2_1$, $d = 1.632$ г/см³, $\mu(MoK_\alpha) = 0.177$ мм⁻¹, $F(000) = 504$.

Етил *транс-(rel)*-1-бензил-4-(дифторметил)піролідин-3-карбоксилат (140)



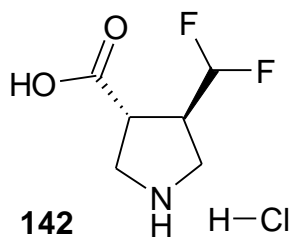
N-(метоксиметил)-N-(триметилсилілметил)бензиламін **10** (25 г, 0.105 моль, 1.15 екв.) додають до розчину **139** (13.7 г, 0.092 моль, 1 екв.) в CH_2Cl_2 (300 мл) при 0 °C в атмосфері аргону. Потім до отриманої суміші по краплях і при постійному перемішуванні додають CF_3COOH (1.55 г, 14 ммоль, 0.15 екв.) в CH_2Cl_2 (25 мл). Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 12 годин. Отриману суміш випарюють у вакуумі, а залишок очищають на хроматографічній колонці (EtOAc:гексан (1:3)+2% Et_3N як елюент, $R_f=0.45$), що в результаті приводить до отримання продукту **140** (22 г, 0.078 моль, вихід 85%) у вигляді безбарвної оліїстої речовини. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_2$ (283.32): C63.59, H6.76, N4.94; Знайдено: C63.62, H6.80, N4.99. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , Me_4Si): δ = 1.21 (t, 3H, CH_3), 2.55 (m, 1H, CH_2), 2.76 (m, 1H, CH_2), 2.87 (m, CHCHF_2), 3.39 (m, 2H, CH_2), 3.63 (s, 2H, CH_2Ph), 4.09 (q, 2H, OCH_2), 5.80 (t, $J = 55.4$ Hz, 1H, CHF_2), 7.42 – 7.20 (m, 5H, Ph). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ = 14.1 (s), 44.6 (t, $J = 20.0$ Hz, CHCHF_2), 49.5, 55.1, 58.9, 60.3, 59.8, 59.9, 111.0, 118.2 (t, $J = 250$ Hz, CHF_2), 129.5, 136.14, 172.7 (CO). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): δ = -126.4.

Етил *транс-(rel)*-4-(дифторметил)піролідин-3-карбоксилат(**141**).



Сполуку **140** (20 г, 0.07 моль) розчиняють в безводному метанолі (100 мл) та додають в 15%-ий Pd/C (0,5 гр). Отриману суміш гідрують при кімнатній температурі в атмосфері Гідрогену за тиску 20 атмосфер протягом 20 годин. Після цього Pd/C відфільтровують та промивають твердий залишок невеликими порціями безводного метанолу (2 X 50 мл). Далі метанол випарюють на роторному випарювачі при пониженому тискові і отримують цільову сполуку етил *транс-(rel)*-4-(дифторметил)піролідін-3-карбоксилат в формі вільної основи (12.3 г, 0.06 моль, вихід 93%). **141** – жовта масляниста речовина. Аналіз: розраховано для C₈H₁₃F₂NO₂ (193.20): C 49.74, H 6.78, N 7.25; Знайдено: C 49.76, H 6.81, N 7.23. ¹H ЯМР (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 1.2 (t, 3H), 2.33 (bs, 1H, NH), 2.61-2.92 (m, 4H, 2CH₂), 4.11 (q, 2H, OCH₂), 5.27 (t, 1H, CHF₂). ¹³C ЯМР (126 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (s), 43.7 (t, J = 23.0 Hz, CHCHF₂), 47.4, 49.6, 52.8, 60.3, 114.7 (t, J = 250 Hz, CHF₂), 173 (CO). ¹⁹F ЯМР (376 MHz, CDCl₃): δ = -124.4.

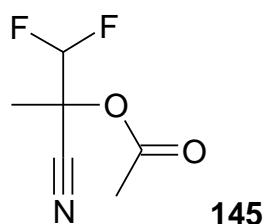
***транс-(rel)*-4-(дифторметил)піролідін-3-карбонова кислота(142*HCl).**



Етил *транс-(rel)*-4-(дифторметил)піролідін-3-карбоксилат **141** (10 г, 0.05 моль, 1 еквівалент) розчиняють в 150 мл розбавленої водної хлороводневої кислоти. Отриманий розчин кип'ятять протягом 3 годин, після чого розчинник випарюють на роторному випарювачі при пониженому тискові і отримують в залишку *транс-(rel)*-4-(дифторметил)піролідін-3-карбонову кислоту (**142*HCl**) (7.8 г, 0.039 моль, вихід 93%). **142** – біла тверда речовина з температурою топлення T_{топл} = 165 °C. Аналіз: розраховано для C₆H₁₀F₂ClNO₂ (201.6): C 35.75,

H 5.00, C1 17.59, N 18.85; Знайдено: C 35.79, H 5.12, Cl 17.63, N 18.90. ^1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d^6 , Me $_4$ Si): δ = 14.91 (s, 1H), 9.93 (s, 2H), 6.55 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 12Hz, 1H), 3.22 (t, J = 7Hz, 2H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 2.35 – 2.35 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d^6): δ = 172.2 (s), 117.9 (t, J = 250Hz), 56.0 (t, J = 21Hz), 46.9 (s), 45.6 (s), 31.0 (s). ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO- d^6): δ = -125.19 (dd, J = 278, 56Hz, 1F), -126.65 (dd, J = 283, 59Hz, 1F).

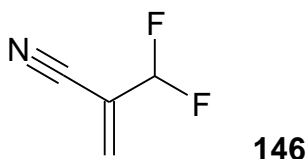
2-Ціано-1,1-дифторопропан-2-іл ацетат (145).



Розчин ціаніду калію (73 г, 1.12 моль, 1.05 екв.) у воді (350 мл) додають до 1-літрової тригорлої колби з мішалкою, крапельною лійкою та термометром. До цього ж розчину додають по краплинам 100 г (1.06 моль, 1 екв.) 1,1-дифторопропан-2-он **143** таким чином, аби температура реакційної суміші не була вище 10 °С. Через 20 хв до кінцевого розчину додати розчин сульфатної кислоти (110 г, 1.12 моль, 1.06 екв.) у воді (100 мл) при температурі нижче 15 °С. Отриману суміш перемішують протягом 15 хв, потому відділяють нижню органічну фазу. Водну фазу екстрагують дихлорметаном (2x200 мл) і разом з органічною фазою сушать над Na $_2$ SO $_4$, фільтрують і випарюють для отримання ціаногідрину 1,1-дифторопропан-2-ону **144**, який надалі використовують без додаткового очищення. До отриманого ціаногідрину **144** по краплинам додають ацетилхлорид (100 мл) при температурі нижче 20 °С. Потому суміш нагрівають при повільному перемішуванні протягом 1 години, після чого додатково додають 30 мл ацетилхлориду і перемішують додатково ще протягом 1 години.

Низькокиплячі домішки відділяють при низькому тиску, а залишок розчиняють у CH_2Cl_2 (200 мл), промивають 10%-им розчином Na_2CO_3 , доки не припиняється виділення CO_2 . Надлишок CH_2Cl_2 видаляють на роторному випарювачі і переганяють, отримуючи 110 г 2-ціано-1,1-дифторопропан-2-іл ацетату **145** (48 мбар, 83-85 °С, вихід 64%). Аналіз: розраховано для $\text{C}_6\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_2$ (163.12): С44.18, Н4.33, N8.59; Знайдено: С44.22, Н4.37, N8.61. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 6.09$ (t, $J = 55.5$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 168.3$ (s), 114.4 (d, $J = 4.9$ Hz), 111.0 (t, $J = 252.3$ Hz), 70.8 (dd, $J = 28.4, 26.5$ Hz), 20.6 (s), 17.7 (t, $J = 2.5$ Hz). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3): $\delta = -127.78$ (dd, $J = 288.2, 55.1$ Hz, 1F), -133.35 (dd, $J = 288.8, 56.5$ Hz, 1F).

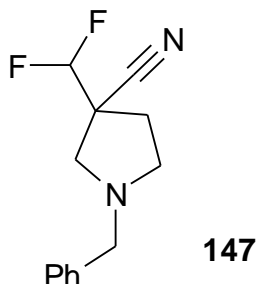
2-(Дифторметил)акрилонітрил (**146**).



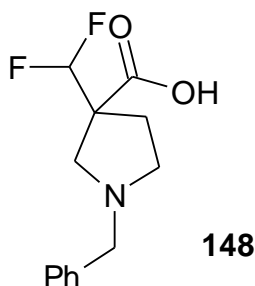
Продукт **145** піддають піролізу у 20 мм х 350 мм кварцевій трубці, заповненій скляними кільцями Рашига (0.3 мм) шляхом нагрівання до 550 °С. Під час піролізу крізь трубку пропускають потік аргону (≈ 10 мл/хв). Продукти піролізу конденсують у колбу, яку охолоджують сухим льодом/ацетоном. До колби був під'єднаний лічильник бульбашок з метою контролю постійного потоку аргону. Ацетат (110 г) піролізують протягом 5 годин. Конденсовану рідину розбавляють CH_2Cl_2 (30 мл) і промивають насиченим розчином NaHCO_3 , доки не припиняється виділення CO_2 (ОБЕРЕЖНО, СУМІШ ПНІТЬСЯ!). Перегонка органічного шару дає змогу отримати 37 г 2-(дифторометил)акрилонітрилу **146** у вигляді безбарвної рідини (вихід 53%, $T_{\text{кип.}} = 117 - 120$ °С). Аналіз: розраховано для $\text{C}_4\text{H}_3\text{F}_2\text{N}$ (103.07): С46.61, Н2.93, N13.59; Знайдено: С46.52, Н2.90, N13.61. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 6.38$ (d,

$J = 0.4$ Hz, 2H), 6.18 (t, $J = 54.5$ Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.4$ (t, $J = 7.4$ Hz), 118.1 (t, $J = 25.7$ Hz), 113.5 (s), 110.9 (t, $J = 242.7$ Hz). ^{19}F ЯМР (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -115.98$ (d, $J = 54.5$ Hz, 2F).

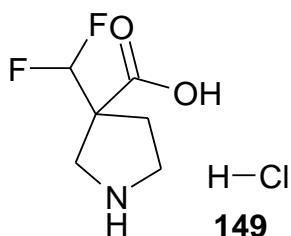
N-Бензил-3-(дифторметил)піролідин-3-карбонітрил (147).



N-(метоксиметил)-N-(триметилсилілметил)бензиламін (12.8 г, 0.054 моль, 1.12 екв.) додають до розчину сполуки **146** (5 г, 0.048 моль, 1 екв.) в CH_2Cl_2 (100 мл) при 0°C в атмосфері аргону. Потім до отриманої суміші по краплинам і при постійному перемішуванні додають CF_3COOH (0.55 мл, 7.2 ммоль, 0.15 екв.) в CH_2Cl_2 (25 ml). Потому суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 12 годин. Отриману суміш випарюють у вакуумі, а залишок очищають на хроматографічній колонці (EtOAc:гексан (1:3)+2% Et_3N як елюент, $R_f=0.4$), що в результаті приводить до отримання продукту **147** (9.6 г, 85%) у вигляді безбарвної оліїстої речовини. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2$ (236.27): C66.09, H5.97, N11.86; Знайдено: C66.11, H5.81, N11.95. ^1H ЯМР (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 7.42 - 7.20$ (m, 5H), 5.80 (t, $J = 55.4$ Hz, 1H), 3.66 (t, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.99 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 10.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.82 – 2.74 (m, 1H), 2.67 (dd, $J = 16.3, 8.0$ Hz, 1H), 2.40 – 2.31 (m, 1H), 2.29 – 2.17 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.6$ (s), 128.6 (s), 128.6 (s), 127.6 (s), 118.9 (t, $J = 3.9$ Hz), 114.5 (t, $J = 249.1$ Hz), 58.7 (s), 58.4 (dd, $J = 3.7, 1.8$ Hz), 52.4 (s), 45.5 (t, $J = 20.0$ Hz), 31.5 (s). ^{19}F ЯМР (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -120.43$ (dd, $J = 276.9, 55.6$ Hz, 1F), -125.66 (dd, $J = 276.9, 55.3$ Hz, 1F).

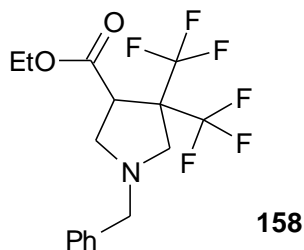
N-Бензил-3-(дифторметил)піролідин-3-карбонова кислота (148).

До сполуки **147** (5 г, 0.021 моль) в етанолі (50 мл) при перемішуванні додають розчин гідроксиду натрію (4.23 г, 0.106 моль, 5 екв.) у воді (50 мл). Реакційну суміш нагрівають при перемішуванні протягом 12 годин. Потім більшу частину етанолу випарюють на роторному випарювачі, а рН розчину доводять до 10 шляхом додавання конц. HCl. Отриманий таким чином розчин пропускають через йонообмінну колонку, наповнену смолою типу AmberliteIR-120(plus) (100 г), а потім елюють 5%-им водним розчином аміаку амінокислоту **148** (4.44 г, вихід 83%). Аналіз: розраховано для C₁₃H₁₅F₂NO₂ (255.27): C61.17, H5.92, N5.49; Знайдено: C61.21, H5.95, N5.61. ¹H ЯМР (500 МГц, D₂O, Me₄Si): δ = 7.47 (s, 5H), 6.18 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 16.0, 13.0 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.33 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.40 – 2.23 (m, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, D₂O): δ = 175.5 (s), 130.7 (s), 130.2 (s), 129.7 (s), 129.2 (s), 116.8 (t, J = 243.7 Hz), 58.4 (s), 57.2 (t, J = 19.9 Hz), 54.9 (t, J = 3.8 Hz), 53.4 (s), 29.2 (dd, J = 5.3, 2.2 Hz). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, D₂O): δ = -123.56 (dd, J = 280.5, 55.6 Hz, 1F), -128.65 (dd, J = 280.3, 56.6 Hz, 1F).

3-(Дифторметил)піролідин-3-карбонова кислота (149*HCl).

Речовину **148** (4 г, 0.016 моль) розчиняють в оцтовій кислоті (80 мл). До розчину додають 6N HCl (5 мл, 1.87 екв.) і 10% Pd/C (0.5 г). Реакційні суміш перемішують за таких умов: тиск H_2 нижче 100 psi, 50 °C протягом 12 годин. Каталізатор відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, фільтрат концентрують при пониженому тиску. Таким чином отримують в'язку оліїсту речовину, яку потому розчиняють у воді і знову випарюють для видалення надлишків оцтової кислоти. Залишок після реакції осушують над P_2O_5 у вакуумі (0.5 ммHg) протягом 8 годин. Отримують білу порошкоподібну речовину **149**·HCl (2.41 г, вихід 93%). $T_{\text{топл}} = 152$ °C. Аналіз: розраховано для $C_6H_{10}F_2ClNO_2$ (201.6): C 35.75, H 5.00, Cl 17.59, N 18.85; Знайдено: C 35.79, H 5.12, Cl 17.63, N 18.90. 1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d^6 , Me_4Si): $\delta = 13.91$ (s, 1H), 9.93 (s, 2H), 6.48 (t, $J = 55.2$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.22 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO- d^6): $\delta = 170.2$ (s), 115.8 (t, $J = 244.8$ Hz), 56.0 (t, $J = 20.3$ Hz), 45.9 (s), 44.6 (s), 29.0 (s). ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO- d^6): $\delta = -123.91$ (dd, $J = 280.3, 55.2$ Hz, 1F), -126.65 (dd, $J = 280.3, 55.4$ Hz, 1F).

Етил 1-бензил-4,4-біс(трифторметил)піролі дин-3-карбоксилат(158).



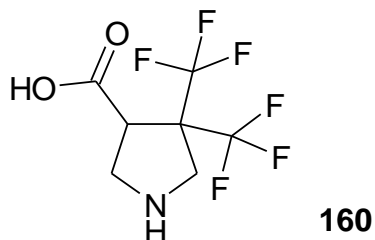
Сполуку **10** (5 г, 0.021 моль, 1 еквівалент) розчиняють в сухому дихлорметані (75 мл). Отриманий розчин охолоджують до 5 °C і додають етиловий естер 2,2-біс(трифторметил)-акрилової кислоти **157** (5 г, 0.021 моль, 1 еквівалент) за цієї ж температури. Після цього повільно, по-краплях, додають розчин трифтороцтової кислоти (0.24 г, 0.002 моль, 0.1 еквівалента) в сухому

дихлорметані (50 мл), контролюючи температуру реакційної суміші в межах $+5^{\circ}\text{C}$ - $+10^{\circ}\text{C}$. Отримана після додавання розчину CF_3COOH реакційна суміш протягом 2 годин витримується при перемішуванні за допомогою магнітної мішалки при температурі $+10^{\circ}\text{C}$, а потім протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш необхідно нейтралізувати повільним додаванням насиченого водного розчину NaHCO_3 . Гетерогенний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Органічну фазу відділяють за допомогою ділільної лійки, промивають насиченим розчином хлориду натрію (3 X 25мл), знову відділяють та отриманий розчин в дихлорметані сушать від залишків води за допомогою безводного сульфату натрію Na_2SO_4 . Після цього сульфат натрію відфільтровують та промивають невеликими порціями сухого дихлорметану (2 X 10 мл). Розчинник випарюють на роторному випарювачі при пониженому тискові і отриману в залишку маслянисту речовину очищають за допомогою флеш-хроматографії використовуючи як елюент суміш гексану/етилацетату у співвідношенні 2/1 відповідно. Таким чином отримують продукт **158** (7.3 г, 0.02 моль, вихід 98%) у вигляді прозорої маслянистої речовини. ТШХ [SiO_2 , гексан/етил ацетат у співвідношенні 2/1 відповідно]: $R_f=0.4$. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{NO}_2$ (369.31): C 52.04, H 4.64, N 3.79; Знайдено: C 52.08, H 4.69, N 3.83. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , Me_4Si): δ = 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, CH_3), 2.69 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 2.86 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.20 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.35 (t, J = 11.0 Hz, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 3.68 (dd, J = 73.0 Hz та 13.0 Hz, 2 H, NCH_2Ph), 4.22 (m, 3 H, OCH_2CH_3), 7.27–7.33 (m, 5H, Ph). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , Me_4Si): δ = 13.7 (s, CH_3), 26.9 (s, CCF_3), 46.1 (s), 55.8 (s), 56.2 (s), 58.9 (s, NCH_2Ph), 61.5 (s, OCH_2CH_3), 120.2–127.2 (m, 2 CF_3), 127.5 (s, Ph), 128.3 (s, Ph), 128.5 (s, Ph), 137.6 (s, Ph), 167.9 (s, COOEt).

^{19}F ЯМР (477 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = -72.08$ (q, $J = 10.0$ Hz, CF_3), -67.00 (q, $J = 10.0$ Hz, CF_3). MS (CI): $m/z(\%) = 370$.

MS (CI): $m/z(\%) = 370$.

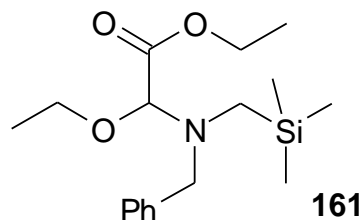
4,4-біс(трифторметил)піролідин-3-карбонова кислота(160).



Етил 1-бензил-4,4-біс(трифторметил)піролідин-3-карбоксилат **158** (7.3 г, 0.02 моль, 1 еквівалент) розчиняють в 30 мл. розбавленої водної хлороводневої кислоти. Отриманий розчин кип'ятять протягом 4 годин, після чого розчинник випарюють на роторному випарювачі при пониженому тиску і отримують в залишку гідрохлорид N-бензил-4,4-біс(трифторметил)піролідин-3-карбонової кислоти **159** у вигляді маслянистої речовини. Далі отриманий гідрохлорид амінокислоти **159** розчиняють у воді (50 мл), обережно, при перемішуванні додають до отриманого розчину 100 мл насиченого водного розчину аміаку і отриманий розчин екстрагують за допомогою етилацетату (3 X 100 мл). Органічний шар далі відділяють, сушать від залишків води за допомогою безводного сульфату натрію Na_2SO_4 , і розчинник випарюють на роторному випарювачі, отримуючи таким чином вільну амінокислоту **159**, яку використовують в наступній стадії дебензилювання без додаткового очищення. Отриману після гідролізу сполуку **159** розчиняють в метанолі (200 мл), додають 10%-ий Pd/C (0.2 гр). Отриману суміш гідрують при кімнатній температурі в атмосфері Гідрогену за тиску 20 атмосфер протягом 10 годин. Після цього Pd/C відфільтровують та промивають невеликими порціями в безводного метанолу (3 X 50 мл). Далі метанол випарюють на роторному випарювачі при пониженому

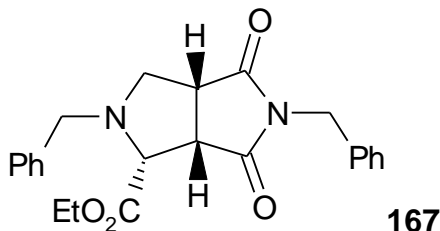
тискові і отримують цільову сполуку 4,4-біс(трифторметил)піролідин-3-карбонову кислоту **160** (4,0 г, 0.016 моль, вихід (рахуючи на дві стадії) 80%). **160** – біла тверда речовина з температурою топлення $T_{\text{топл}} > 200^{\circ}\text{C}$. Аналіз: розраховано для $\text{C}_7\text{H}_7\text{F}_6\text{NO}_2$ (251.13): С 33.48, Н 2.81, N 5.58; Знайдено: С 33.51, Н 2.89, N 5.55. ^1H ЯМР (500 MHz, $\text{DMSO}-d^6$, Me_4Si): $\delta = 2.91$ (t, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.50(d, 1H), 5.18 (brs, 2H, $\text{NH}+\text{OH}$). ^{13}C ЯМР (125 MHz, $\text{DMSO}-d^6$, Me_4Si): $\delta = 49.5, 51.5, 52.4, 125.1$ (m, CF_3), 169.9 (COOH). ^{19}F ЯМР (477 MHz, D_2O , Me_4Si): $\delta = -72.04$ (m), -67.30 (m).

Етил 2-(бензил((триметилсиліл)метил)аміно)-2-етоксиацетат (161).



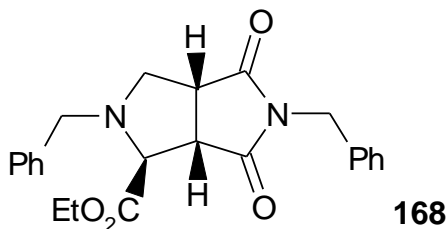
Повільно, протягом 2 год. і при температурі -5°C до розчину гліоксалевого альдегіду **165** в CH_2Cl_2 (50 мл) (27 г, 0,265 моль, 1,5 еквівалента) додають амін **13** (34 г, 0,177 моль, 1 еквівалент). Отриманий розчин перемішують 30 хв, за цих же умов додають етанол (80 мл) та поташ (25 г) і суміш перемішують 12 годин. Далі цей розчин відфільтровують, промивають водою (3*50мл). Органічний шар сушать над Na_2SO_4 і видаляють розчинник на роторному випарювачі. В результаті отримують 50 г продукту **161** у вигляді світло-жовтої рідини (вихід 89%). Аналіз: розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Si}$ (323.51): С63.12, Н9.04, N4.33; Знайдено: С63.15, Н9.09, N4.35. ^1H ЯМР (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 0.10$ (m, 9H), 1.19 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 2.0 (d, 1H), 2.37 (d, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.90 (d, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 7.25-7.5 (m, 5H). ^{13}C ЯМР (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = -1.3, 14.2, 41.3, 58.9, 59.9, 61.9, 78.1, 127.1, 128.1, 129.5, 137.8, 167.83$.

Етил-2,5-добензил-4,6-діоксо-октагідропіроло[3,4-с]пірол-1-карбоксилат (167)



Етил 2-(бензил((триметилсиліл)метил)аміно)-2-етоксиацетат **161** (5 г) додають до розчину N-бензилмалеїміду **166** (2 г) в CH_2Cl_2 (100 мл) при $0\text{ }^\circ\text{C}$ в атмосфері аргону. До отриманої суміші по краплях при перемішуванні додають 1М CF_3COOH в CH_2Cl_2 (5 мл). Отриману суміш нагрівають до кімнатної температури і потім перемішують протягом 12 годин (контроль ТШХ). Реакційну суміш випарюють у вакуумі, і залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії (етилацетат - гексан - Et_3N (50:10:6) як елюент), отримуємо продукт з виходом 60%. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 1.33$ (t, 3H), 3.2 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.41 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.02 (s, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.13-7.39 (m, 10H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 14.02, 42.63, 43.16, 47.3, 54.24, 56.64, 61.3, 67.84, 76.74, 76.99, 77.25, 127.43, 127.68, 128.09, 128.34, 128.52, 128.8, 135.4, 136.67, 168.98, 175.53, 177.72$.

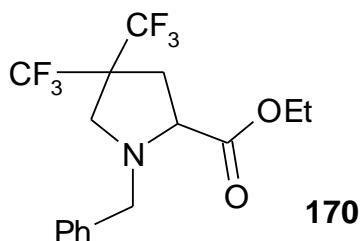
Етил 2-бензил-4,6-діоксо-октагідропіроло[3,4-с]пірол-1-карбоксилат (168)



До розчину **161** (2,6 г, 8 ммоль, 1,5 еквівалента) у CH_2Cl_2 (50 мл) при $-5\text{ }^\circ\text{C}$ в атмосфері аргону додають малеїнімід **166** (0,5 г, 5,2 ммоль, 1 еквівалент). Після

цього додають по краплях трифтороцтову кислоту (0,1 мл, 0,015 еквівалента). Отриману суміш залишають на ніч. Розчин випарюють, отриманий продукт очищають за допомогою хроматографії (елюент гексан-етилацетат 3:2, $R_f=0.34$). Отримують 0,5 г *транс*-ізомеру (вихід 32%) у вигляді світло-жовтої олії та *цис*-ізомер 0,25 г (вихід 16%). **168**: ^1H ЯМР (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 1.29$ (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 3.2 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.41 (m, 1H) 3.68 (d, 1H, $J = 13.3$ Hz), 3.87 (d, 1H, $J = 13.3$ Hz), 4.0 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 7.15-7.30 (m, 5H), 8.54 (s, 1H). ^{13}C ЯМР (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 14.34, 45.44, 49.87, 52.95, 53.94, 61.00, 65.34, 127.41, 128.17, 128.46, 137.63, 170.28, 177.55, 179.02$.

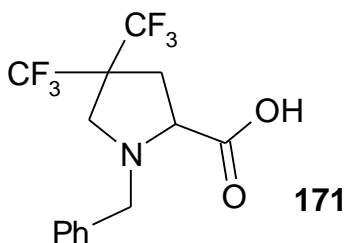
Етил 1-бензил-4,4-біс(трифторометил)піролідин-2-карбоксилат (**170**)



До розчину **161** (20 г, 62 ммоль, 1 еквівалент) у CH_2Cl_2 (400 мл), охолодженого до -30°C додають гексафторіобутен **57** (40 г, 0,24 моль, 4 еквівалента). Після цього повільно додають розчин трифтороцтової кислоти (1 мл, 0,015 еквівалента) в 50 мл CH_2Cl_2 . Отриману суміш перемішують протягом 3 годин при 0°C . Після додавання розчину CF_3COOH реакційу суміш залишають нагріватися до кімнатної температури. Далі синтез залишають при перемішуванні при кімнатній температурі на 8-10 годин. Розчин випарюють, отриманий продукт очищають за допомогою хроматографії (елюент гексан-етилацетат 6:1, $R_f=0.55$). В результаті отримують 12 г **170** (вихід 53%) у вигляді безбарвної рідини. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{NO}_2$ (369.31): C 52.04, H 4.64, N 3.79; Знайдено: C 52.18, H 4.79, N 3.93. ^1H ЯМР (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 1.27$ (t, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 3.33 (d, 2H, $J = 11.1$ Hz), 3.48

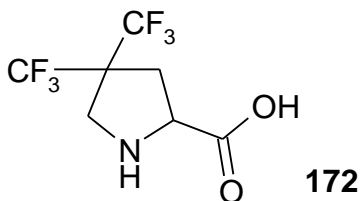
(m, 2H), 4.15 (m, 3H), 7.2-7.4 (m, 5H). ^{13}C ЯМР (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 14.6$ (CH_3), 49.0 (CH), 50.1 (m, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$), 58.2, 60.2 (CH_2CH_3), 64.6, 65.6 (CH_2Ph), 115 (m, CF_3), 126 (m, CF_3), 127 (Ph), 128.6 (Ph), 132.1 (Ph), 141.3 (Ph), 180.8 (CO). ^{19}F ЯМР (477 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = -72.45$ (m).

1-Бензил-4,4-біс(трифторометил)піролідин-2-карбонова кислота (171)



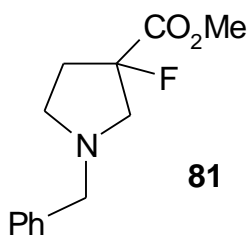
До розчину естеру **170** (2.65 г, 7,2 ммоль) в етанолі (20 мл) додають водний розчин NaOH (0,26 г, 6,5 ммоль, 1мл). Розчин залишають при перемішуванні на ніч при кімнатній температурі. Після цього розчин випарюють досуха, отримують білий порошок натрієвої солі, її промивають CH_2Cl_2 , розчиняють у воді (50 мл), підкисляють розведеним HCl (1екв.). Екстрагують CH_2Cl_2 , сушать, випарюють. Отримують амінокислоту **171** у вигляді безбарвної олії (1.5 г, вихід 90%). ^1H ЯМР (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 2.47$ (dd, 1H, $J = 14.4$ Hz, 8.6 Hz), 2.67 (dd, 1H, $J = 14.5$ Hz, 7.7 Hz), 2.82 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz), 3.41 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 3.58 (m, 2H), 4.15 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz), 7.34 (m, 5H), 7.86 (bs, 1H). ^{13}C ЯМР (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 31.93$, 53.02, 54.58, 56.96, 64.03, 127.50, 128.10, 128.32, 135.94, 174.68. ^{19}F ЯМР (477 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = -72.61$ (m), -72.41 (m).

4,4-Біс(трифторометил)піролідин-2- карбонова кислота(172)



Амінокислоту **171** (1.5г, 4.4 ммоль, 1 еквівалент) розчиняють в метанолі (60 мл), додають паладій на вугіллі (10%) (0.23г, 5 мол.%). Суспензію гідрують в автоклаві під тиском 25 атмосфер протягом 12 годин. Після проходження реакції продукт випадає з реакційної суміші. Амінокислоту відфільтровують разом з Pd/C, розчин випарюють. Осад розчиняють у воді, фільтрують, об'єднують з упареним матеріалом та випарюють досуха. Отримують чисту амінокислоту **172** у вигляді білого порошку (1 г, вихід 91%). Аналіз: розраховано для C₇H₇F₆NO₂ (251.13): C 33.48, H 2.81, N 5.58; Знайдено: C 33.53, H 2.91, N 5.59. ¹H ЯМР (500 MHz, D₂O, Me₄Si): δ = 2.66 (dd, 1H, J = 15.6 Hz, 6.6 Hz), 2.89 (dd, 1H, J = 15.4 Hz, 9.1 Hz), 3.90 (s, 2H, c), 4.37 (m, 1H). ¹H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*⁶, Me₄Si): δ = 2.21 (dd, 1H, J = 14.4 Hz, 6.7 Hz), 2.5 (m, 1H), 3.22 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 3.39 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 3.82 (t, 1H, J = 7.4 Hz). ¹³C ЯМР (125 MHz, DMSO-*d*⁶, Me₄Si): δ = 33.74, 49.64, 57.61(m), 60.76, 64.03, 173.37. ¹⁹F ЯМР (477 MHz, D₂O, Me₄Si): δ = -72.13 (m), -72.82 (m). ¹⁹F ЯМР (477 MHz, DMSO-*d*⁶, Me₄Si): δ = -70.51 (m), -72.93 (m).

N-Бензил-3-фтор-β-пролін(81).

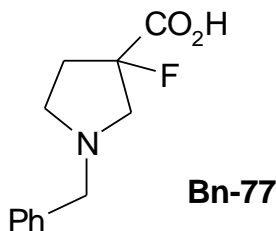


Сполуку **10** (12.1 г, 0.051 моль, 1 еквівалент) розчиняють в сухому дихлорметані (100 мл) в атмосфері аргону. Отриманий розчин охолоджують до 0 °С і додають метиловий естер 2-фторакрилової кислоти **80** (5.2 г, 0.05 моль, 1.1 еквіваленту) за цієї ж температури. Після цього розчин трифтороцтової кислоти (0.6 г, 0.005 моль, 0.1 еквіваленту) в сухому дихлорметані (25 мл) повільно додають реакційної суміші, контролюючи її температуру в межах 0 °С

- +5°C. Отримана після додавання розчину CF₃COOH реакційна суміш протягом 4 годин витримується при перемішуванні за допомогою магнітної мішалки при температурі +5°C - +10°C, а потім протягом 3 годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш необхідно нейтралізувати повільним додаванням насиченого водного розчину NaHCO₃. Гетерогенний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім органічну фазу відділяють за допомогою ділильної лійки, промивають насиченим розчином хлориду натрію (3 X 25мл), знову відділяють та отриманий розчин в дихлорметані сушать від залишків води за допомогою безводного сульфату натрію Na₂SO₄. Після цього сульфат натрію відфільтровують та промивають твердий залишок невеликими порціями сухого дихлорметану (2 X 10 мл). Далі розчинник випарюють на роторному випарювачі при пониженому тискові і отриману в залишку маслянисту речовину очищають за допомогою флеш-хроматографії використовуючи як елюент суміш гексану/етилацетату у співвідношенні 2/1 відповідно. Таким чином отримують продукт **81** (10.5 г, 0.044 моль, вихід 95%) у вигляді прозорої маслянистої речовини. ТШХ [SiO₂, гексан/етил ацетат у співвідношенні 2/1 відповідно]: R_f=0.5. Аналіз: розраховано для C₁₃H₁₆FNO₂ (237.28): C 65.81, H 6.80, N 5.90; Знайдено: C 65.51, H 6.43, N 5.95. ¹H ЯМР (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 2.23–2.33 (m, 1H, 4-CH₂), 2.44–2.54 (m, 1H, 4-CH₂), 2.69 (q, 1H, J = 8.0 Hz, NCHH), 2.95–3.03 (m, 3H, NCHH + NCH₂), 3.71(d, 1H, J = 13.5 Hz, PhHH), 3.74 (d, 1H, J = 13.5 Hz, PhCHH), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 7.28–7.36 (m, 5H, Ph). ¹³C ЯМР (125 MHz; CDCl₃; Me₄Si): δ = 37.11 (d, ²J_{CF} = 23.8 Hz, 4-CH₂), 52.77 (s, OCH₃), 52.98 (s, PhCH₂N), 59.70 (s, 5-CH₂), 63.40 (d, ²J_{CF} = 23.8 Hz, 2-CH₂), 99.80 (d, ¹J_{CF} = 191.3 Hz, 3-CF), 127.21 (s, CH, Ph), 128.37 (s, CH, Ph), 128.70 (s, CH, Ph), 139.53 (s, quat-C, Ph), 171.42 (d, ²J_{CF} = 27.5 Hz,

CO₂Me). ¹⁹F ЯМР (477 MHz; CDCl₃; Me₄Si): $\delta = -149.28$ (quint, ³J_{FH} = 28.6 Hz, F). GC-MS: 237 (M⁺).

N-Бензил-3-фтор-β-пролін (Bn-77).



Розчин NaOH (0.84 г, 0.021 моль, 1 еквівалент) у воді (25 мл) повільно, по краплях, додають до розчину метилового естеру **81** (5.00 г, 0.021 моль, 1 еквівалент) в метанолі (100 мл), контролюючи температуру реакційної суміші в межах 0 °C - +5 °C. Отримавши гомогенний розчин, реакційну суміш залишають при перемішування на 7 годин при кімнатній температурі. Далі метанол з випарюють на роторному випарювачі при пониженому тиску і отриманий водний розчин промивають кілька разів діетиловим етером (3 X 100 мл). Водний розчин підкисляють за допомогою хлороводневої кислоти до pH 3. Далі обережно, при перемішуванні додають до отриманого розчину 100 мл насиченого водного розчину аміаку і отриманий розчин екстрагують за допомогою етилацетату (3 X 100 мл). Органічний шар далі відділяють, сушать від залишків води за допомогою безводного сульфату натрію Na₂SO₄, і розчинник випарюють на роторному випарювачі, отримуючи N-бензил-3-фтор-β-пролін **Bn-77** (3.51 г, 0.016 моль, вихід 75%) у вигляді густої маслянистої речовини, яка з часом кристалізується при тривалому зберіганні.

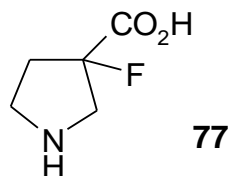
Аналіз: розраховано для C₁₂H₁₄FNO₂: C 64.56; H 6.32; N 6.27. Знайдено: C 64.73; H 6.52; N 6.00. ¹H ЯМР (500 MHz, D₂O, Me₄Si): $\delta = 2.35$ (m, 1H, 4-CHH), 2.53 (m, 1H, m, 4-CHH), 2.35 (m, 1H, m, NCHH), 3.49–3.59 (m, 3H, NCHH +

NCH_2), 4.25 (d, 1H, $J = 13.0$ Hz, PhCHH), 4.29 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz, PhCHH), 7.41 (m, 5H, Ph).

^{13}C ЯМР (125 MHz, D_2O , Me_4Si): $\delta = 35.51$ (d, $^2J_{CF} = 26.3$ Hz, 4- CH_2), 52.99 (s, Ph CH_2N), 58.87 (s, 5- CH_2), 61.92 (d, $^2J_{CF} = 27.5$ Hz, 2- CH_2), 9.65 (d, $^1J_{CF} = 191.3$ Hz, 3-CF), 129.36 (s, CH, Ph), 129.86 (s, CH, Ph), 130.41 (s, CH, Ph), 131.00 (s, quat-C, Ph), 174.10 (d, $^2J_{CF} = 23.8$ Hz, CO_2H). ^{19}F ЯМР (477 MHz, D_2O , Me_4Si): $\delta = -143.53$ (quint, $^3J_{FH} = 23.9$ Hz, F).

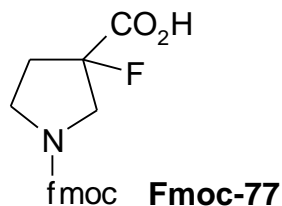
GC-MS: 223 (M+).

3-Фтор- β -пролін (77).



Сполуку **Bn-77** (3.51 г, 36.5 ммоль) розчиняють в безводному метанолі (150 мл) та додають 10% Pd/C (0,7 гр). Отриману суміш гідрують при кімнатній температурі в атмосфері Гідрогену за тиску 20 атмосфер протягом 10 годин. Після цього Pd/C відфільтровують та промивають твердий залишок невеликими порціями в безводного метанолу (3 X 50 мл). Далі метанол випарюють на роторному випарювачі при пониженому тискові і отримують цільову сполуку 3-фтор- β -пролін **77** (1,71 г, 29,2 ммоль, вихід 80%). **77** – біла тверда речовина з температурою топлення $T_{\text{топл}} > 200^\circ C$. Аналіз: розраховано для $C_5H_8FNO_2$: C, 45.11; H, 6.06; N, 10.52. Знайдено: C, 44.95; H, 6.17; N, 10.71. 1H ЯМР (500 MHz, D_2O , Me_4Si): $\delta = 2.40$ (m, 2H, 4- CH_2), 3.48 (m, 1H, NCHH), 3.56–3.67 (m, 3H, NCHH + NCH_2). ^{13}C ЯМР (125 MHz, D_2O , Me_4Si): $\delta = 35.34$ (d, $^2J_{CF} = 25.0$ Hz, 4- CH_2), 44.91 (s, 5- CH_2), 54.17 (d, $^2J_{CF} = 28.8$ Hz, 2- CH_2), 100.51 (d, $^1J_{CF} = 190.0$ Hz, 3-CF), 173.55 (d, $^2J_{CF} = 23.8$ Hz, CO_2H). ^{19}F ЯМР (477 MHz, D_2O , Me_4Si): $\delta = -150.09$ (quint m, $^3J_{FH} = 28.6$ Hz, F).

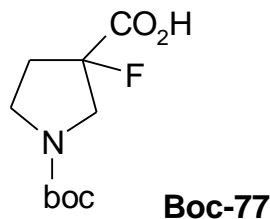
N-Fmoc-3-фтор-β-пролін (Fmoc-77).



Розчин Fmoc-Cl (0.52 г, 2.01 ммоль, 1,1 еквівалента) в 1,4-діоксані (20мл) повільно, протягом 15 хвилин додають до розчину суміші 3-фтор-β-проліну **77** (0.25 г, 1,90 ммоль, 1 еквівалент) та дикарбонату натрію Na₂CO₃ (1 гр) в 1,4-діоксані/H₂O (50 мл, 2/3, v/v) при температурі бані +5 °С. Додавши Fmoc-Cl, реакційну суміш витримують за цієї температури протягом 30 хвилин, після чого розчин залишають при перемішуванні на ніч при кімнатній температурі. Далі додають H₂O (500 мл) і отриманий водний розчин промивають кілька разів діетиловим етером (3 X 100 мл). Потім водний розчин підкисляють за допомогою розбавленої хлороводневої кислоти до рН 1 і одержаний розчин екстрагують за допомогою етилацетату (3 X 100 мл). Органічний шар далі відділяють, сушать від залишків води за допомогою безводного сульфату натрію Na₂SO₄, і розчинник випарюють досуха на роторному випарювачі отримуючи N-Fmoc-3-фтор-β-пролін **Fmoc-77** (0,61 г, 1,17 ммоль, 90% вихід) у вигляді білої твердої речовини з температурою топлення T_{топл} = 182-184°C. Аналіз: розраховано для C₂₀H₁₈FNO₄: C, 67.60; H, 5.11; N, 3.94. Знайдено: C, 67.9; H, 4.95; N, 4.02. ¹H ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*⁶, Me₄Si): δ = 2.32 (m, 2H, 4-CH₂), 3.63–3.74 (m, 4H, m, NCH₂ + NCH₂), 4.29 (brs, 1H, CHCH₂, Fmoc), 4.35 (brs, 2H, CHCH₂, Fmoc), 7.35 (t, 2H, J = 7.5 Hz, Fmoc), 7.43 (t, 2H, J = 7.5 Hz, Fmoc), 7.66 (brs, 2H, Fmoc), 7.91 (d, 2H, J = 7.0 Hz, Fmoc). ¹³C ЯМР (125 MHz, DMSO-*d*⁶, Me₄Si, присутні два ротамери): δ = 34.42, 35.52 (2d, ²J_{CF} = 20.0 Hz, 4-CH₂), 44.58, 45.05 (2s, 5-CH₂), 47.17 (s, CHCH₂, Fmoc), 54.77, 55.35 (2d, ²J_{CF} =

28.8 Hz, 2-CH₂), 67.14 (s, CHCH₂, Fmoc), 98.30, 99.64 (2d, ¹J_{CF} = 191.3 Hz, 3-CF), 120.61 (s, CH, Fmoc), 125.54 (s, CH, Fmoc), 127.63 (s, CH, Fmoc), 128.17 (s, CH, Fmoc), 141.21 (s, Fmoc), 144.28 (s, Fmoc), 154.16, 154.31 (2s, NC=O), 169.88, 170.11 (2d, ²J_{CF} = 23.8 Hz, CO₂H). ¹⁹F ЯМР (477 MHz, DMSO-d₆, Me₄Si, присутні два ротамери): δ = -156.72, -157.23 (2m, F). LC–MS: 355 (M+).

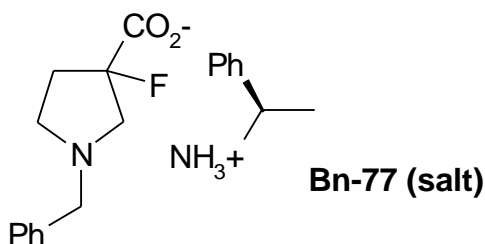
N-Вос-3-фтор-β-пролін (Вос-77).



Вос₂О (0.44 г, 2.01 ммоль, 1,1 еквівалента) повільно, по-краплях, додають протягом 10 хвилин до розчину суміші 3-фтор-β-проліну **77** (0.25 г, 1,90 ммоль, 1 еквівалент) та дикарбонату натрію Na₂CO₃ (1 гр) в 1,4- діоксані /H₂O (70 мл, 2/3, v/v) при температурі бані +10°C. Далі реакційну суміш залишають при перемішуванні на 48 годин при кімнатній температурі. Після цього додають H₂O (500 мл) і отриманий водний розчин промивають кілька разів діетиловим етером (2 X 50 мл). Потім водний розчин підкисляють за допомогою розбавленої хлороводневої кислоти до рН 4 при температурі бані +5 °С. Органічний шар далі відділяють, сушать від залишків води за допомогою безводного сульфату натрію Na₂SO₄, і розчинник випарюють досуха на роторному випарювачі, отримуючи **Вос-77**(0.31 г, 1.35 ммоль, 71% вихід) у вигляді білої твердої речовини з температурою топлення T_{топл} = 140–142 °С. Аналіз: розраховано для C₁₀H₁₆FNO₄: С, 51.50; Н, 6.91; N, 8.15. Знайдено: С, 51.8; Н, 7.02; N, 8.05. ¹H ЯМР (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 1.48 (m, 9H, C(CH₃)₃), 2.45 (m, 2H, 4-CH₂), 3.57 (m, 1H, NCHH), 3.81 (m, 3H, NCHH + NCH₂). ¹³C ЯМР (125 MHz, DMSO-d₆, Me₄Si, присутні два ротамери): δ = 28.55 (s,

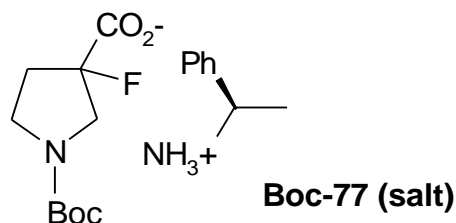
$C(CH_3)_3$, Voc), 34.55, 35.41 (2 d, $^2J_{CF} = 22.5$ Hz, 4- CH_2), 44.52, 44.78 (2 s, 5- CH_2), 55.05, 55.07 (2 d, $^2J_{CF} = 23.8$ Hz, 2- CH_2), 79.49 (s, $C(CH_3)_3$, Voc), 98.35, 99.55 (2 d, $^1J_{CF} = 186.3$ Hz, 3-CF), 153.69, 153.83 (2 s, NC=O), 170.18 (d, $^2J_{CF} = 21.3$ Hz, CO_2H). ^{19}F ЯМР (477 MHz; $DMSO-d^6$, Me_4Si), присутні два ротамери): $\delta = -155.61, -156.11$ (2 m, F). LC-MS: 233 (M+).

**(1S)-1-Фенілетиламаній 1-(бензил)- 3-фторпіролідин-3-карбоксилат
Voc-77(сіть)**



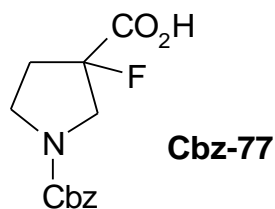
Розчин (*R*)- α -фенілетиламіну **105** (0.65 г, 5.405 ммоль, 1.0 еквівалент) в сухому ТГФ (15 мл) повільно при перемішуванні додають до розчину **Bn-77** (1.20 г, 5.405 ммоль, 1.0 еквівалента) в сухому ТГФ (15 мл) при температурі +5 °С. Після цього розчин залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього розчинник випарюють на роторному випарювачі при пониженому тискові, що приводить до отримання солі **Bn-77(сіть)** у вигляді безбарвної маслянистої сполуки (1.85 г, 5.405 ммоль, вихід 100%). 1H ЯМР (500 MHz; D_2O , Me_4Si ; два діастереомери): $\delta = 1.50$ (s, 3H, CH_3), 2.35 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 3.49-3.59 (m, 4H), 4.29 (m, 2H), 4.42 (m, 1H, $CHCH_3$), 7.27-7.41 (10H, $2C_6H_5$). ^{13}C ЯМР (125 MHz; D_2O ; Me_4Si ; присутні два діастереомери): $\delta = 19.1$ (s, CH_3), 35.5 (d, $J=27$ Hz), 52.9 (s), 58.8 (s), 61.9 (d, $J=39$ Hz), 79.6 (d, $J=39$ Hz), 101.2 (m, CF), 125.9 (s, C_6H_5), 126.8 (s, C_6H_5), 127.5 (s, C_6H_5), 128.1 (s, C_6H_5), 128.9 (s, C_6H_5), 128.6 (s, C_6H_5), 133.7 (s, C_6H_5), 142.1 (s, C_6H_5), 173.5 (m, CO_2^-). ^{19}F ЯМР (477 MHz; D_2O ; C_6F_6 ; присутні два діастереомери): $\delta = -150.0$ (m). $[a]_D^{20} = -9.88^\circ$ (c 0.920 гр/100 мл, MeOH).

(1S)-1-Фенілетиламоній 1-(*трет*-бутоксикарбоніл)-3-фторпіролідин-3-карбоксилат Вос-77(сіль)



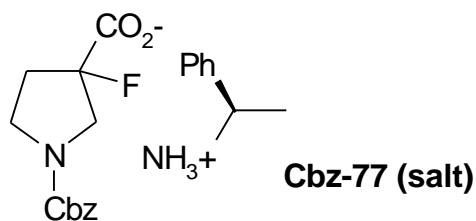
Розчин (*R*)- α -фенілетиламіну **105** (0.62 г, 5.125 ммоль, 1.0 еквівалент) в сухому ТГФ (15 мл) повільно, при перемішуванні додають до розчину **Вос-77** (1.21 г, 5.125 ммоль, 1.0 еквівалент) в сухому ТГФ (15 мл) при температурі +5 °С. Після цього розчин залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 годин. Розчинник випарюють на роторному випарювачі при пониженому тискові, що приводить до отримання солі **Вос-77(сіль)** у вигляді безбарвної маслянистої сполуки (1.82 г, 5.125 ммоль, вихід 100%). ¹H ЯМР (500 МГц; D₂O, Me₄Si; два діастереомери): δ = 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.55 (s, 3H, CH₃), 2.20 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.58 (m, 3H), 4.42 (m, 1H, CHCH₃), 7.37 (5H, C₆H₅). ¹³C ЯМР (125 МГц; D₂O; Me₄Si; присутні два діастереомери): δ = 18.9 (s, CH₃), 27.3 (s, C(CH₃)₃), 34.5 (m), 44.2 (2m), 50.6 (s), 54.7 (s), 81.3 (s), 100.7 (m, CF), 126.0 (s, C₆H₅), 128.8 (s, C₆H₅), 137.3 (s, C₆H₅), 144.2 (s, C₆H₅), 155.7 (s, CO), 174.9 (m, CO₂⁻). ¹⁹F ЯМР (477 МГц; D₂O; C₆F₆; присутні два діастереомери): δ = -149.7 (m). MS (CI, m/z): неінформативний. $[\alpha]_D^{20}$ -10.08° (с 1.003 гр/100 мл, MeOH).

1-[(Бензилокси)карбоніл]-3-фторпіролідин-3-карбонова кислота (Cbz-77)



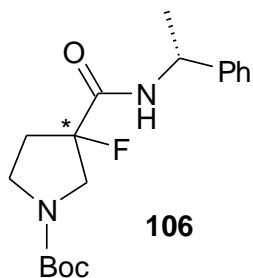
Триетиламін (8.70 г, 0.086 моль, 2.3 еквівалента) та розчин бензил хлорформіату (7.1 г, 0.041 моль, 1.1 еквівалент) в сухому ТГФ (25 mL) послідовно додають по краплях до суспензії **77** (5.0 г, 0.037 моль, 1 еквівалент) в сухому ТГФ (75 mL). Після цього розчин залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 5 годин. Далі реакційну суміш обережно виливають у насичений водний розчин NaHCO₃ (100 мл) та екстрагують продукт за допомогою етилацетату (3X50 мл). Органічний шар додатково промивають водою та насиченим розчином NaCl (3X50 мл). Далі органічну фазу відділяють, сушать над безводним Na₂SO₄. Розчинник випарюють на роторному випарювачі при пониженому тискові, що приводить до отримання сполуки **Cbz-77** (7.30 г, 0.027 моль, вихід 73%), в формі жовтої кристалічної речовини з температурою топлення $T_{\text{топл}} = 99-110^{\circ}\text{C}$. ¹H ЯМР (500 MHz; CDCl₃, Me₄Si; присутні два ротамери): $\delta = 2.36-2.56$ (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.81e3.98 (m, 3H), 5.17 (s, 2H, CH₂O), 7.27-7.37 (m, 5H, C₆H₅), 8.45 (brs, 1H, OH). ¹³C ЯМР (125 MHz; CDCl₃, Me₄Si; присутні два ротамери): $\delta = 35.3$ (dd, ¹J=89 Hz, ²J=23 Hz), 44.7 (d, J=39 Hz), 55.1 (q, J=27 Hz) 67.7 (s, CH₂O), 98.2 (q, J_{CF}=100 Hz), 128.0 (s, C₆H₅), 128.3 (s, C₆H₅), 128.6 (s, C₆H₅), 136.0 (s, C₆H₅), 154.9 (2s, OCOBn), 171.7 (m, COOH). ⁹F ЯМР (477 MHz; CDCl₃, C₆F₆; присутні два ротамери): $\delta = -159.5$ (2m). Аналіз: розраховано для C₁₃H₁₄FNO₄: C, 58.42; H, 5.28; N, 5.24. Знайдено: C, 58.54; H, 5.33; N, 5.38. LC-MS: 266 (M-1⁻).

(1S)-1-Фенілетиламоній 1-[(бензилокси)карбоніл]-3-фторпіролідин-3-карбоксилат Cbz-77(сіль)



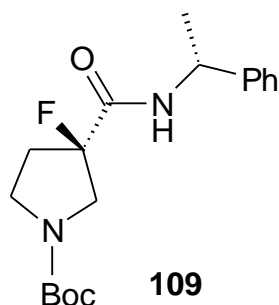
Розчин (*R*)- α -фенілетиламіну **105** (0.49 г, 4.1 ммоль, 1.0 еквівалент) в сухому ТГФ (15 мл) повільно, при перемішуванні додають до розчину **Cbz-77** (1.1 г, 4.1 ммоль, 1.0 еквівалент) в сухому ТГФ (15 мл) при температурі +5 °С. Після цього розчин залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 годин. Після цього розчинник випарюють на роторному випарювачі при пониженому тискові, що призводить до отримання солі **Cbz-77(сіль)** у вигляді безбарвної маслянистої речовини (1.59 г, 4.1 ммоль, вихід 100%). ¹H ЯМР (500 МГц; D₂O, Me₄Si; два діастереомери): δ = 1.53 (s, 3H, CH₃), 2.14-2.35 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.65 (m, 3H), 4.42 (m, 1H, CHCH₃), 5.02 (s, 2H, CH₂Ph), 7.29e7.38 (10H, 2C₆H₅). ¹³C ЯМР (125 МГц; D₂O; Me₄Si; два діастереомери): δ = 19.1 (s, CH₃), 34.5 (m), 44.2 (2m), 50.5 (s), 54.9 (s), 66.8 (s), 100.7 (m, CF), 126.0 (s, C₆H₅), 127.2 (s, C₆H₅), 127.8 (s, C₆H₅), 128.2 (s, C₆H₅), 128.5 (s, C₆H₅), 128.7 (s, C₆H₅), 135.7 (s, C₆H₅), 144.3 (s, C₆H₅), 155.4 (s, CO), 174.5 (m, CO₂⁻). ¹⁹F ЯМР (477 МГц; D₂O; C₆F₆; два діастереомери): δ = -149.8 (m). $[\alpha]_D^{20}$ = -10.08° (с 1.003 гр/100 мл, MeOH).

трет-Бутил 3-фторо-3-[[(*1R*)-1-фенілетил]карбамоїл]піролідин-1-карбоксилат (106)



До розчину N-Вос-3-фторо-β-проліну **Вос-77** (3.0 г, 0,0129 моль, 1 еквівалент) в тетрагідрофурані (25 мл) додають порціями при перемішуванні карбонілдімідазол (2.5 г, 0,0154 моль, 1.2 еквівалента) при 0 °С в атмосфері аргону. Після завершення додавання розчин нагрівають до кипіння і кип'ять зворотним холодильником до припинення виділення газу. Після цього розчин охолоджують до 0 °С і додають (*R*)-1-фенілетиламін **105** (1.6 г, 0,0132 моль, 1.05 еквівалента). Далі розчин знову нагрівають і кип'ять протягом 3 годин. Після цього розчин охолоджують до кімнатної температури і розчинник випарюють в вакуумі. Отриманий після упарювання залишок розчиняють в дихлорметані (50 мл). Розчин промивають послідовно водою (2 X 50 мл), 10% водним розчином лимонної кислоти (2 X 50 мл) і насиченим водним розчином NaHCO₃ (2 X 50 мл). Відділений розчин сушать над сульфатом натрію і розчинник випарюють в вакуумі. Отримують діастереомеру суміш **106** (3.5 г, вихід 80%) у вигляді безбарвної маслянистої сполуки. Після колонкової хроматографії на силікагелі з елюентом гексан-етилацетат 3:2 отримують 1.7 г **109** і 1.7 г **110**. MS (CI, *m/z*): 281 (MH₂⁺ - C(CH₃)₃), 237 (MH⁺ - Вос, 100), 238 (MH₂⁺ - Вос), 133, 105.

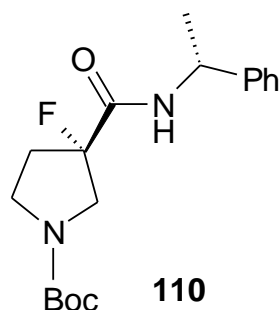
трет-Бутил (3*R*)-3-фторо-3-(((1*R*)-1-фенілетил)карбамоїл]піролідин-1-карбоксилат (109)



$R_f = 0.46$, $T_{\text{topi}} = 90-91$ °С. Аналіз: розраховано для C₁₈H₂₅FN₂O₃: С, 64.27; Н, 7.49; N, 8.33. Знайдено: С, 64.22; Н, 7.59; N, 8.23. ¹Н ЯМР (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): $\delta = 1.48$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.56 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, CHCH₃), 1.65 (b. s., 1H),

2.16 (m, 1H, CHH), 2.40-2.63 (m, 1H, CHH), 3.51 (m, 1H, CH₂, CHH), 3.61-3.95 (m, 3H), 5.15 (m, 1H, CHCH₃), 6.75 (b. s., 1H, NH), 7.26–7.41 (m, 5H, Ph). ¹³C ЯМР (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si, два ротамери): δ = 21.9 (s, CH₃), 28.5 (s, C(CH₃)₃, Boc), 34.9, 35.5 (2d, ²J_{CF} = 23 Hz, 4-CH₂), 44.3, 44.6 (2s, 5-CH₂), 49.0 (2sc, CH) 55.05, 55.35 (2d, ²J_{CF} = 25 Hz, 2-CH₂), 79.88 (s, C(CH₃)₃, Boc), 102.71 (d, ¹J_{CF} = 193 Hz, 3-CF), 126.1 (s, CH, Ph), 127.7 (s, CH, Ph), 128.8 (s, CH, Ph), 142.4 (s, Ph) 154.04 (s, NC=O), 167.52 (d, ²J_{CF} = 23 Hz, CONR). ¹⁹FЯМР (477 MHz; CDCl₃, Me₄Si, два ротамери): δ = -158.2, -158.7 (1F, 2м).

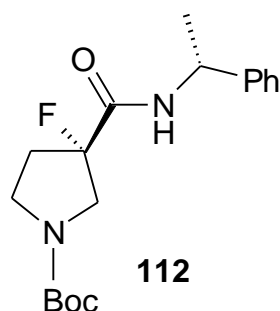
трет-Бутил (3S)-3-фторо-3-(((1R)-1-фенілетил)карбамоїл)піролідин-1-карбоксилат (110)



R_f = 0.38, $T_{\text{топл}}$ = 111-112 °C. Аналіз: розраховано для C₁₈H₂₅FN₂O₃: C, 64.27; H, 7.49; N, 8.33. Знайдено: C, 64.18; H, 7.50; N, 8.23. ¹H ЯМР (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.56 (d, 3H, J = 6.8 Hz, CHCH₃), 1.77 (b.s., 1H), 2.22 (m, 1H, CHH), 2.44-2.70 (m, 1H, CHH), 3.52 (m, 1H, CH₂, CHH), 3.57-3.88 (m, 3H), 5.15 (m, 1H, CHCH₃), 6.77 (b.s., 1H, NH), 7.25–7.41 (m, 5H, Ph). ¹³C ЯМР (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si, два ротамери): δ = 21.9 (s, CH₃), 28.45 (s, C(CH₃)₃, Boc), 35.0, 35.43 (2d, ²J_{CF} = 25 Hz, 4-CH₂), 44.29, 44.63 (2s, 5-CH₂), 49.09, 55.0, 55.2, 55.36, 79.94 (s, C(CH₃)₃, Boc), 102.73 (d, ¹J_{CF} = 193 Hz, 3-CF), 126.1 (s, CH, Ph), 127.7 (s, CH, Ph), 128.9 (s, CH, Ph), 142.36 (s, четв. C, Ph), 154.1 (s, NC=O), 167.53 (d, ²J_{CF} = 20 Hz, CONR). ¹⁹FЯМР (477 MHz; CDCl₃, Me₄Si₄, два ротамери): δ = -158.2, -158.6 (1F, 2м) рентгеноструктурний аналіз **29c**: Кристали

моноклінні, $C_{18}H_{25}N_2O_3F \cdot H_2O$, при $20^\circ C$ $a = 8.1961(3)$, $b = 12.3549(5)$, $c = 9.9727(4)$ Å, $\beta = 101.938(4)^\circ$, $V = 988.01(7)$ Å³, $M_r = 354.42$, $Z = 2$, просторова група $P2_1$, $d_{\text{вирч}} = 1.191$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.090$ мм⁻¹, $F(000) = 380$.

***трет*-Бутил (3*R*)-3-фторо-3-[[*(1R*)-1-фенілетил]аміно]метил} піролідин-1-карбоксилат (**112**)**

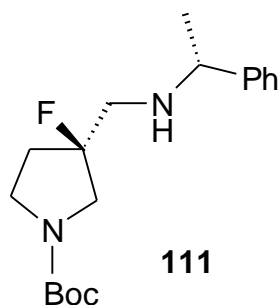


До розчину аміду **110** (3 г, 0.0089 моль) в тетрагідрофурані (50 мл) в атмосфері аргону додають при перемішуванні розчин $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ в ТГФ (2,2 мл, 0,022 моль, 10М) при температурі $0^\circ C$. Після завершення додавання розчин кип'ятять зі зворотним холодильником близько 8 годин. Контроль проходження реакції здійснюють методом ЯМР аліквот. Після проходження реакції до охолодженого до $0^\circ C$ розчину додають 25 мл метанолу і кип'ятять 30 хвилин. Розчин випарюють досуха і отримують чистий амін **112** (2,78 г, вихід 97%) у вигляді безбарвної маслянистої сполуки.

Аналіз: розраховано для $C_{18}H_{27}FN_2O_2$: C, 67.05; H, 8.44; N, 8.69. Знайдено: C, 67.09; H, 8.48; N, 8.71. ¹H ЯМР (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 1.36$ (s, 3H, HCH_3) 1.48 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.69 (s, 1H), 1.75-1.92 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.89 (t, 1H, $J = 14.0$ Hz), 3.27-3.61 (m, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 7.25 (s, 1H, Ph), 7.32 (s, 4H, Ph). ¹³C ЯМР (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si , два ротамери): $\delta = 24.8$ (s) 28.5 (s), 30.0 (s) 34.1 і 34.8 (d, $J = 23$ Hz), 44.0 і 44.4 (s), 52.16 і 52.35 (2 d, $J = 14$ Hz), 54.6 і 54.9 (2d, $J = 25$ Hz), 58.5 (d), 62,6, 79.5 (s, Boc), 103.0 і 103.8 (2d,

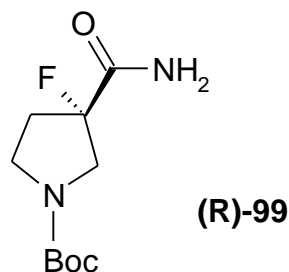
$J = 177$ Hz), 126.6 (s), 127 (s), 128.5 (s), 145.3 (2 s) 154.4 (s, NC=O). ^{19}F ЯМР (477 MHz; CDCl_3 , Me_4Si_4): $\delta = -156.0$ (m, 1F). MS (ES, m/z): 323 ($\text{M}+\text{H}^+$)

**трет-Бутил(3S)-3-фторо-3-[[((1R)-1-фенілетил)аміно]метил} піро-
лідин-1-карбоксилат (111)**



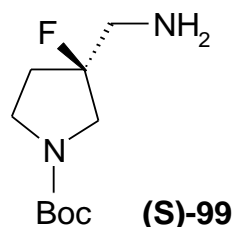
Сполуку **111** одержують зі сполуки **109** (1,52 г, 0,0045 моль) з виходом 97% (1,4 г) у вигляді безбарвної олії згідно процедури, описаної вище для синтезу **112**. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2$: C, 67.05; H, 8.44; N, 8.69. Знайдено: C, 67.11; H, 8.58; N, 8.65. ^1H ЯМР (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 1.36$ (s, 3H, CHCH_3), 1.46 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.59 (s, 1H), 1.76-1.98 (m, 1H), 2.25 (b.s., 1H), 2.63 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.33 (m, 1H) 3.42-3.72 (m, 3H), 3.77 (m, 1H), 7.25 (s, 1H, Ph), 7.32 (s, 4H, Ph). ^{13}C ЯМР (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si , два ротамери): $\delta = 24.6$ (s) 28.5 (s), 34.0 і 34.6 (d, $J = 25$ Hz), 44.1 і 44.5 (s), 51.8 і 52.0 (2 d, $J = 20$ Hz), 54.6 і 54.9 (2 d, $J = 25$ Hz), 58.4 (2 s), 79.4 (s, Boc), 103 і 103.8 (2d, $J = 179$ Hz), 126.5 (s), 127 (s), 128.5 (s), 145.4 (2sc) 154.3 (s, NC=O). ^{19}F ЯМР (477 MHz; CDCl_3 , Me_4Si_4): $\delta = -156.0$ (m, 1F). MS (ES, m/z): 323 ($\text{M}+\text{H}^+$)

**трет-Бутил (3R)-3-амінометил-3-фторопіролідин-1-карбоксилат ((R)-
99).**



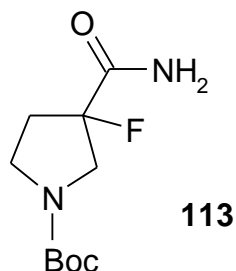
Сполуку **112** (1.25 г, 0.0039 моль) розчиняють в безводному метанолі (100 мл) і додають 10% Pd на вугіллі (0.50 г). Цю суміш гідрують при температурі 60°C і тиску водню 30 атм протягом 24 годин. Каталізатор відфільтровують і фільтрат випарюють насухо. Отримують діамін **(R)-99** (0,76 г, вихід 90%) у вигляді безбарвної олії. Аналіз: розраховано для C₁₀H₁₉FN₂O₂: C, 55.03; H, 8.77; N, 12.83. Знайдено: C, 55.13; H, 8.68; N, 12.90. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, Me₄Si): δ = 1.44 (s, 11H, C(CH₃)₃ + NH₂), 1.77-2.00 (m, 1H), 2.14 (m, 1H) 2.91-3.09 (m, 2H), 3.32-3.73 (m, 4H). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃, Me₄Si, два ротамери): δ = 28.4 (s), 33.3 і 33.9 (d, J = 23.1 Hz), 44.0 і 44.5 (s), 46.8 (d, J = 25 Hz), 53.8 і 54.3 (d, J = 28.9 Hz), 79.6 (s), 154.2 (s, NC=O), четвертинний атом Карбону не проявився внаслідок розщеплення і низької інтенсивності. ¹⁹F ЯМР (477 МГц; CDCl₃, Me₄Si₄, два ротамери): δ = -158,1 до -159,1 (m, 1F)]. GC-MS (EI): m/z (%): 198 (M⁺-HF, 4), 145 (M⁺- C(CH₃)₃, 40), 142 (M⁺-F-C(CH₃)₃, 59), 125 (37), 57 (C(CH₃)₃⁺, 100).

трет-Бутил (3S)-3-амінометил-3-фторопіролідин-1-карбоксилат ((S)-99).



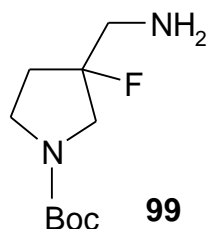
Сполуку (*S*)-**99** одержують з сполуки **111** з 90% виходом у вигляді безбарвної олії згідно процедури, описаної вище для синтезу (*R*)-**99**. Спектральні дані (*S*)-**99** ідентичні (*R*)-**99**.

трет-Бутил 3-карбамоіл-3-фторопіролідин-1-карбоксилат (113)



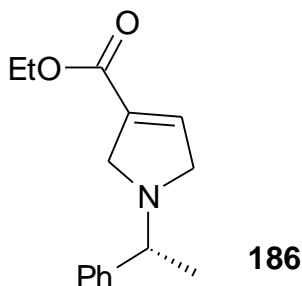
До розчину N-Бос-3-фторо-β-проліну **Бос-77** (17,0 г, 0,0729 моль) в тетрагідрофурані додають порціями при перемішуванні карбонілдіімідазол (14 г, 0,086 моль) при 0 °С. Розчин нагрівають до кипіння і кип'ятять зі зворотним холодильником до припинення виділення газу (близько 4 годин). Потім розчин охолоджують і додають карбонат амонію (NH₄)₂CO₃ (14 г, 0,146 моль). Розчин знову нагрівають до кипіння і кип'ятять до припинення виділення газу. Розчинник випарюють в вакуумі та додають воду (150 мл). Утворений розчин охолоджують до 5 °С і відфільтровують осад, що випав. Осад висушують в сушильній шафі при 60 °С. Отримують чистий амід **113** (16,3 г, 96,3%), у вигляді білого порошку. Аналіз: розраховано для C₁₀H₁₇FN₂O₃: С, 51.71; Н, 7.38; N, 12.06. Знайдено: С, 51.61; Н, 7.42; N, 12.65. ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃, Me₄Si): δ = 1.48 (m, 9H, C(CH₃)₃), 2.25 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.64-3.94 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 6.48 (s, 1H). ¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃, Me₄Si, два ротамери): δ = 28.4 (s, C(CH₃)₃, Boc), 34.9, 35.5 (2d, ²J_{CF} = 23 Hz), 44.3, 44.6 (2sc), 54.9, 55.2 (2d, ²J_{CF} = 24 Hz), 79.9 (s, C(CH₃)₃, Boc), 102.3 (d, ¹J_{CF} = 196 Hz, 3-CF), 153.69, 153.83 (2s, NC=O), 171.4 (d, ²J_{CF} = 23 Hz, CONH₂). ¹⁹F ЯМР (477 МГц; CDCl₃, Me₄Si₄): δ = -156.3, -156.8 (2m, F).

трет-Бутил 3-амінометил-3-фторопіролідин-1-карбоксилат (99)



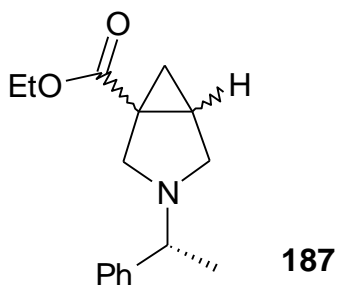
Рацемічний **99** отримують з амідів **113** (2,0 г, 0,0086 моль) з виходом 95% (1,79 г) у вигляді безбарвної олії згідно процедури, описаної вище для синтезу ((*R*)-**99**). Спектральні дані **99** ідентичні (*R*)-**99**.

N-((*R*)- α -фенілетил)-2,5-дигідропірол-3-карбонової кислоти етиловий естер (186)



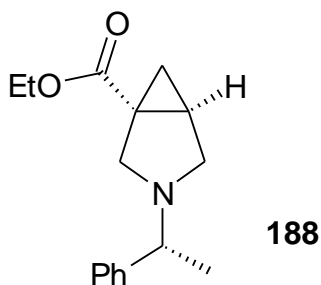
Розчин трифтороцтової кислоти (9 ммоль 0,7 мл) в сухому дихлорометані (20 мл) повільно додають при перемішуванні дорозчину *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсиліл-метил)-*N*-(*R*)- α -фенілетиламіну **185** (22,5 г, 0,09 моль) і етилового естеру ацетиленкарбонової кислоти **183** (8,0 г, 0,081 моль) в сухому CH₂Cl₂ (300 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішують додатково 4 години при кімнатній температурі. Після цього додають надлишок насиченого водного розчину NaHCO₃. Відділяють органічну фазу, сушать над Na₂SO₄ і розчинник випарюють у вакуумі. Отримують продукт у вигляді жовтої олії **186** (17 г, 85%). Отриманий продукт використовують в наступній стадії циклопропанування без додаткового очищення.

N-((*R*)- α -фенілетиламін)-3,4-метано- β -проліну етиловий естер (187)



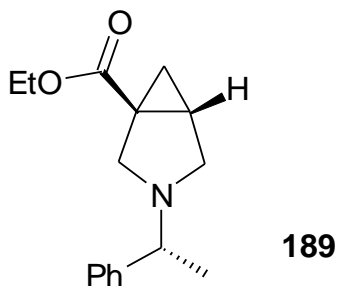
В трьохгорлу колбу на 500 мл, що обладнана змагнітною мішалкою додають гідрид натрію (3,1г 0,076 моль, 60% в маслі) в 150 мл гексану в атмосфері аргону та перемішують суспензію 15 хв. (Суспензію гідриду натрію в гексані перед додаванням обережно канулюють, що дає можливість отримати чистий гідрид натрію). Далі в колбу-реактор наливають 150 мл сухого ДМСО та протягом 30 хв – розчин триметилсульфоксиду йодиду (18,3 г 0,076 моль) в 50 мл ДМСО, слідкуючи за швидкістю виділення водню. Отриману суспензію перемішують додатково протягом години, після чого додають по краплях розчин (17 г, 0.069 моль) сполуки **186**. Отриману таким чином реакційну суміш залишають при перемішуванні на кілька години при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у воду з льодом (400 мл.) та екстрагують гексаном (2 X 150 мл), промивають об'єднані екстракти водою (2 X 200 мл), сушать над Na_2SO_4 і випарюють у вакуумі. Отримують діастереомерну суміш (7 г, вихід 40%) у вигляді жовтого масла. Після колонкової хроматографії, розділення діастереомерної суміші на силікагелі з елюентом гексан-етилацетат (4:1) отримують 2,2 г сполуки **188** у вигляді білої твердої речовини $T_{\text{топл}} = 54^\circ\text{C}$ та сполуку **189** (1,8 г) у вигляді безбарвної рідини.

(3R,5R)-(N-((R)-α-фенілетиламін)-3,4-метано-β-проліну етиловий естер (188)



Аналіз: розраховано для $C_{16}H_{24}NO_2$ (259.35): C, 74,10; H, 8,16; N, 5,40. Знайдено: C, 74,18; H, 8,11; N, 5,41. 1H NMR (500 MHz; $CDCl_3$; Me_4Si), δ = 1.17 (3H, t, J = 7.6 Hz, CH_2CH_3), 1.24 (1H, m), 1.26 (3H, d, J = 7.3 Hz, $CHCH_3$), 1.45 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.46 (2H, m), 2.78 (1H, d, J = 9.3 Hz), 3.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.30 (1H, q, J = 6.7 Hz, $NCHCH_3$), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz, OCH_2), 7.21 (1H, m, C_6H_5), 7.26 (4H, m, C_6H_5). ^{13}C NMR (125 Hz; $CDCl_3$; Me_4Si), δ = 13.8 (s, CH_3), 16.0 (s, CH_3), 22.7 (s), 27.0 (s), 28.8 (s), 51.5 (s, NCH_2), 52.7 (s, NCH_2), 59.9 (s, C_6H_5CHN), 63.6 (s, OCH_2), 126.4 (s, C_6H_5), 126.6 (s, C_6H_5), 127.9 (s, C_6H_5), 145.2 (s, C_6H_5), 173.2 (s, $C=O$). $[a]_D^{20} = +128.67^\circ$ (с0.3 гр/100 мл, EtOH).

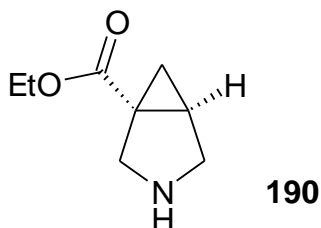
(3S,5S)-(N-((R)- α -фенілетиламін)-3,4-метано- β -проліну етиловий естер (189)



Аналіз: розраховано для **189** $C_{16}H_{24}NO_2$ (259.35): C, 74,10; H, 8,16; N, 5,40. Знайдено: C, 74,28; H, 8,19; N, 5,43. 1H ЯМР (500 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): δ = 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH_2CH_3), 1.28 (1H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz, $CHCH_3$), 1.47 (1H, m), 1.84 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.66 (1H, d, J = 9.1 Hz), 2.77 (1H, d, J = 9.1 Hz), 3.29 (2H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.1 Hz, OCH_2), 7.22 (1H, m, C_6H_5), 7.27 (4H, m,

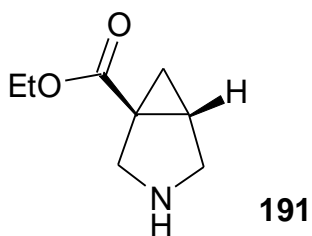
C_6H_5). ^{13}C ЯМР (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 13.8$ (s, CH_3), 16.0 (s, CH_3), 22.7 (s, 4- CH_2), 27.0 (s, 5- CH), 28.8 (s, 3- C), 51.5 (s, 6- CH_2), 52.7 (s, 2- CH_2), 59.9 (s, C_6H_5CHN), 63.6 (s, OCH_2), 126.4 (s, C_6H_5), 126.6 (s, C_6H_5), 127.9 (s, C_6H_5), 145.2 (s, C_6H_5), 173.2 (s, COO). $[a]_D^{20} = -13.42^\circ$ (с 2.205 гр/100 мл, EtOH).

Етиловий Естер (3R,5R)-3,4-метано- β -проліну (190)



Сполуку **188** (2.0г, 7.7 ммоль) розчиняють в безводному метанолі (30 мл) та додають каталізатор, 10% Pd/C (0,3 г). Отриману суміш гідрують при кімнатній температурі і тиску водню 30 атмосфер протягом 10 годин. Після цього каталізатор відфільтровують і розчинник випарюють при зниженому тиску. Отримують чистий продукт **190** (1.1г, 7.1 ммоль, вихід 91%) у вигляді безбарвної маслянистої речовини. $[a]_D^{20} = +48.11^\circ$ (с 0.85 гр/100 мл, EtOH).

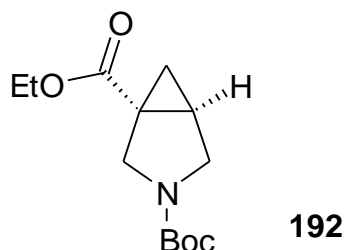
Етиловий естер (3S,5S)-3,4-метано- β -проліну(191)



Етиловий естер (3S,5S)-3,4-метано- β -проліну **191** було одержано із сполуки **189** (1.8г, 6.9 ммоль) з виходом 90% (0.95г, 6.35ммоль) у вигляді безбарвної рідини за процедурою, яка описана для отримання сполуки **190**. 1H NMR (500 MHz; D_2O ; Me_4Si), $\delta = 1.04$ (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.15 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3), 1.66 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.30 (1H, m), 3.37 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 3.47 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 3.76 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 4.09 (2H, q, $J = 10.9$ Hz, OCH_2). ^{13}C NMR (125 Hz;

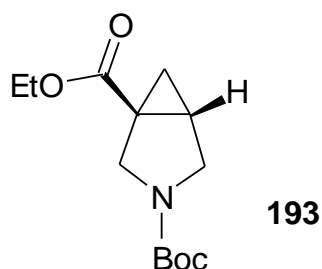
D₂O; Me₄Si), δ = 12.8 (s, CH₃), 15.8 (s), 26.0 (s), 29.3 (s), 46.1 (s), 46.5 (s), 62.2 (s, OCH₂), 172.4 (s, C=O). $[\alpha]_D^{20} = -51.78^\circ$ (c 0.71 гр/100 мл, EtOH).

Етиловий естер (3R,5R)-N-трет-бутилкарбоксі-3,4-метано- β -проліну (192)



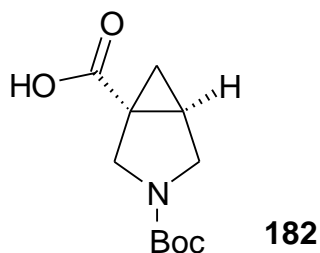
До розчину сполуки **190** (0.9г, 5.8 ммоль) в 30 мл сухого дихлорметану додають триетиламін (0.95 мл, 6.39 ммоль) і одержану суміш охолоджують на льодяній бані до 5 °С, після чого при перемішуванні повільно додають Boc₂O (1.5 мл, 7.3 ммоль). Після перемішування за цієї температури протягом 30 хв, реакційну суміш додатково залишають на 48 годин при кімнатній температурі. Далі додають воду (50 мл). Органічний шар відділяють та промивають 5% розчином лимонної кислоти (2 X 50 мл), а потім насиченим розчином соди (2 X 50 мл). Екстракт сушать над сульфатом натрію і розчинник випарюють в вакуумі. Отримують сполуку **192** з виходом 88% (1.3г, 5.16ммоль) у вигляді жовтої олії.

Етиловий естер (3S,5S)-N-трет-бутилкарбоксі-3,4-метано- β -проліну (193)



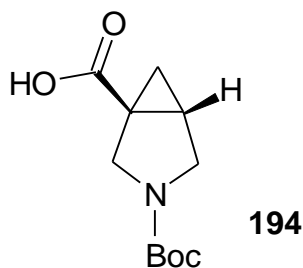
Етиловий естер (3*S*,5*S*)-*N*-трет-бутилкарбоксі-3,4-метано- β -проліну **193** було отримано зі сполуки **191** (0.8 г, 5.15 ммоль) з виходом 91% (1.2 г, 4.7 ммоль) у вигляді жовтої олії за процедурою, яка описана для отримання сполуки **192**. ¹H ЯМР (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 0,80 (t, 1H, J = 5,0 Hz, 4-CHH), 1.22 (t, 3H, J = 8.5 Hz, CH₂CH₃), 1.41 (s, 9H, c); 1.53 (dd, 1H, J = 5.0, J = 8,0 Hz, 4-CHH); 1.98 (m, 1H, 5-CH); 3.38 (d, 1H, J = 10.5 Hz, NCHH), 3.52 (m, 1H, 3,63 (d, 1H, J = 10.5 Hz, NCHH), 3,75 (m, 1H); 4.16 (q, 2H, J = 8.5 Hz, OCH₂). ¹³СЯМР (125 MHz; D₂O; Me₄Si), δ = 14.2 (s, CH₃), 18.5 (s, 4-CH₂), 27.4 (s, 5-CH), 28.4 (s, t-Bu), 31,2 (s, 3-C), 47.8 (s, NCH₂), 48.1 (s, NCH₂), 60.8 (s, OCH₂), 85,3 (s, t-Bu), 147.5 (s, NCOO), 172.4 (s, COO).

(3*R*,5*R*)-*N*-трет-бутилкарбоксі-3,4-метано- β -пролін (182**)**



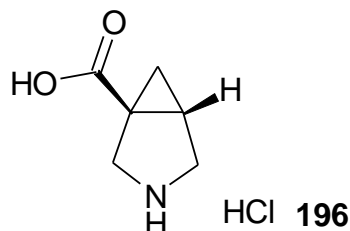
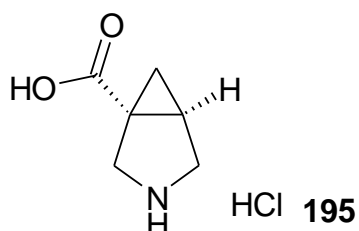
Розчин NaOH (0.23 г, 5,6 ммоль) у воді (20 мл) додають при перемішуванні по краплях протягом 20 хвилин до розчину метилового естеру **192** (1.2 г, 4.7 ммоль) в метанолі (50 мл) при охолодженні на льодяній бані. Після завершення додавання суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 7 годин. Метанол випаровують у вакуумі і водну фазу екстрагують діетиловим етером (2 X 50 мл). Водну фазу перемішують з активованим вугіллям та фільтрують. При охолодженні водну фазу підкисляють 1*N* соляною кислотою при 5 °C до рН 3. Екстрагують дихлорметаном двічі по 50 мл. Органічний шар сушать над MgSO₄ і розчинник випарюють у вакуумі. Отримують сполуку **182** з виходом 92% (0.96 г, 4.35 ммоль) у вигляді білої кристалічної речовини.

(3*S*,5*S*)-*N*-трет-бутилкарбоксі-3,4-метано- β -пролін (194**)**



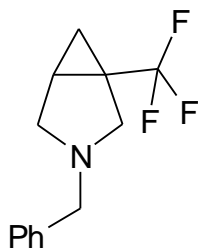
(3S,5S)-N-трет-бутилкарбоксі-3,4-метано- β -пролін **194** було отримано зі сполуки **193** (1.1г, 4.3ммоль) з виходом 91% (0.92 г, 4.1 ммоль) у вигляді білої кристалічної речовини за процедурою, яка описана для отримання сполуки **182**.

(3S, 5S)-3,4-метано- β -пролін **195** (23f) та (3R, 5R)-3,4-метано- β -пролін **196**.



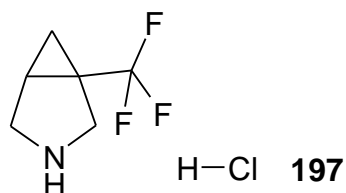
Сполуку **182/194** (1 г, 4.45 ммоль) розчиняють в 20 мл діоксану та додають при охолодженні на льодяній бані при 5 °С 4N HCl в діоксані, доводять до кімнатної температури, та нагрівають до 50 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та фільтрують. Отримують (3S, 5S)-3,4-метано- β -пролін **195/196** (0.7 г, 4.23 ммоль) з виходом в 95% у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (500 MHz, D_2O , Me_4Si): δ = 1.09 (t, 1H, J = 6,0 Hz, 4-CHH), 1.69 (t, 1H, тр, J = 7.5 Hz, 4-CHH); 2.33 (m, 1H, 5-CH); 3.41 (d, 1H, J = 12.3 Hz, NCHH), 3.51 (m, 1H, NCHH), 3,54 (m, 1H, NCHH), 3,75 (d, 1H, J = 12.3 Hz, NCHH). ^{13}C ЯМР (126 MHz, D_2O): δ = 16.2 (s, 4-CH₂), 26.2 (s, 5-CH), 29,1 (s, 3-C), 46.9 (s, NCH₂), 48.1 (s, NCH₂), 174.9 (s, COO).

3-Бензил1-(трифторметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан (202)



N-Бензил-3,4-метано- β -пролін **198** (17 гр, 0.078 моль, 1 еквівалент) розчиняють в 20 мл безводної фтороводневої кислоти HF. Потім додають сульфур тетрафторид (25 г, 0.23 моль, 3 еквівалента) SF₄, та отриману реакційну суміш нагрівають в автоклаві при 70-80 °С протягом 8 годин. Після завершення реакції автоклав охолоджують, дегазують і отриману реакційну суміш обробляють водним розчином КОН (500 мл). Продукт реакції екстрагують за допомогою МТВЕ (3 X 100 мл) та додатково промивають об'єднані екстракти водою (2 X 200 мл). Органічний шар відділяють, сушать над Na₂SO₄ і розчинник випарюють у вакуумі. Отримують маслянисту речовину, яку переганяють у вакуумі T_{кип} = 50-50°C (1 мм рт. ст.). Таким чином, отримують продукт **202** (13 г, 0.053 моль, вихід 69%) у вигляді жовтої маслянистої рідини. Аналіз: розраховано для C₁₃H₁₄F₃N (241.25): С, 64,72; Н, 5,85; N, 5,81. Знайдено: С, 64,78; Н, 5,81; N, 5,83. ¹H ЯМР (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 0.97 (s, 1H), 1.34 (s, 1H), 1.70 (s, 1H), 2.49 (d, 1H, J=8 Hz), 2.59 (d, 1H, J=8 Hz), 2.97 (d, 1H, J=8 Hz), 3.05(d, 1H, J=9 Hz), 3.64 (q, 2H, J=12 Hz), 7.23-7.32 (m, 5H, Ph). ¹³C ЯМР (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si): δ = 10.2 (s), 20.7 (s), 28.5 (m), 52.4 (s), 53.8 (s), 58.7 (s, CH₂), 125.4 (m, CF₃), 127.1 (s, Ph), 128.4 (s, Ph), 128.6 (s, Ph), 138.9 (s, Ph). ¹⁹F ЯМР (477 MHz; CDCl₃, Me₄Si): δ = -67.94 (s, CF₃).

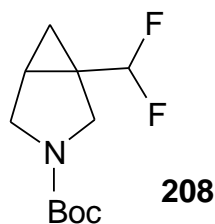
1-(Трифторметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан (197*HCl)



Сполуку **202** (10.0 г, 0.04 моль) розчиняють в безводному метанолі (300 мл) та додають каталізатор – 10% Pd/C (2.0 г). Отриману суміш гідрують при кімнатній температурі в атмосфері Гідрогену за тиску 5 атмосфер протягом 20 годин. Після цього Pd/C відфільтровують та промивають невеликими порціями в безводного метанолу (3 X 100 мл). Потім додають до метанольного розчину продукту реакції водний концентрований розчин хлороводневої кислоти (5.0 г, 0.048 моль, 1.2 еквіваленту) і отриманий гомогенний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Далі суміш розчинників випарюють на роторному випарювачі при пониженому тискові і отримують цільову сполуку **197*HCl** в формі гідрохлориду (7.1 г, 0.038 моль, вихід 95%). **197*HCl** – біла тверда речовина з температурою топлення $T_{\text{топл}} = 120\text{-}123\text{ }^{\circ}\text{C}$. Аналіз: розраховано для $\text{C}_6\text{H}_9\text{F}_3\text{NCl}$ (187.59): C, 38.42; H, 4.84; N, 7.47, Cl 18.90. Знайдено: C, 38.45; H, 4.87; N, 7.56, Cl 18.95.

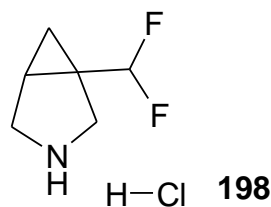
^1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d^6 , Me_4Si): $\delta = 1.31$ (t, 1H, $J = 8.6$ Hz), 1.48 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.32 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 3.41 (m, 2H), 3.52 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 10.1 (brs, 2H, NH_2). ^{13}C ЯМР (125 MHz, DMSO- d^6 , Me_4Si): $\delta = 10.3$ (s), 20.8 (s), 28.9 (m), 44.7 (s), 46.5 (s), 127.1 (m, CF_3). ^{19}F ЯМР (477 MHz; DMSO- d^6 , Me_4Si): $\delta = -66.5$ (s, CF_3).

**трет-Бутил-1-(дифторметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат
(208)**



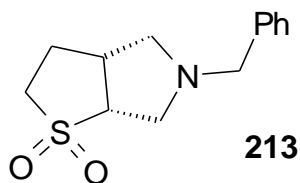
Альдегід **197** (10 г, 0.047 моль, 1 еквівалент) розчиняються в сухому дихлорметані (250 мл) і отриманий розчин охолоджують до 5 °С в атмосфері аргону. Далі до отриманого розчину повільно додають розчин MOST (12 г, 0.07 моль, 1.5 еквівалент) в 200 мл дихлорметану. Отриману реакційну суміш протягом 2 годин поступово нагрівають до кімнатної температури. Далі розчин при кімнатній температурі залишають перемішуватися протягом 8 годин. Після цього метиленовий розчин обережно при перемішуванні виливають в насичений розчин гідрокарбонату натрію. Відділяють органічну фазу, сушать над Na_2SO_4 і розчинник випарюють у вакуумі. Отримують продукт у вигляді жовтої олії **208** (7.5 г, вихід 69 %). Отриманий продукт використовують в наступній стадії без додаткового очищення. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_2$ (233.26): С, 56.64; Н, 7.35; N, 6.00. Знайдено: С, 56.55; Н, 7.37; N, 7.46. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , Me_4Si , присутні два ротамери): $\delta = 0.63$ (s, 1H), 1.11 (s, 1H), 1.43 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.68 (s, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 5.72 (m, 1H, CHF_2). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , Me_4Si , два ротамери): $\delta = 11.7$ (s), 18.8 (s), 19.2 (s), 28.0 (s, $(\text{CH}_3)_3$), 47.2 (m, CH_2), 47.4 (m, CH_2), 79.4 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 115.6 (t, $J = 250$ Hz, CHF_2), 154.4 (s, $\text{C}=\text{O}$). ^{19}F ЯМР (477 МГц; CDCl_3 , Me_4Si , два ротамери): $\delta = -117$ (m, CHF_2).

1-(Дифторметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан (198*HCl)



Концентрований (12н) водний розчин хлороводневої кислоти HCl (30 г, 0.09 моль, 2.2 еквівалента) повільно додають до сухого метанольного (200 мл) розчину сполуки **208** (9.6 г, 0.041 моль, 1 еквівалент) при температурі 0 °С. Отриману реакційну суміш нагрівають до 50 °С та витримують за цих умов протягом 5 годин. Потім видаляють розчинник на роторному випарювачі при пониженому тискові та отримують маслянистий залишок, який кристалізується після охолодження. Таким чином отримують гідрохлорид **198*HCl** (5 г, 0.038 моль, вихід 96%) в формі безбарвної кристалічної речовини. $T_{\text{топл}} = 85\text{-}87^{\circ}\text{C}$. Аналіз: розраховано для $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{N}$ (133.36): C42.49, H5.94, Cl20.90.55, N8.26; Знайдено: C42.52, H5.94, Cl20.01, N8.69. ^1H ЯМР (500 MHz, D_2O , Me_4Si): $\delta = 0.89$ (s, 1H), 1.4 (t, 1H), 2.1 (m, 1H), 3.48-3.15 (m, 3H), 3.49 (m, 1H), 6.0 (t, 1H, CHF_2). ^{13}C ЯМР (125 MHz, D_2O , Me_4Si): $\delta = 9.9, 19.1, 29.2, 45.2, 47.1, 115.3$ (t, $J = 250$ Hz, CHF_2). ^{19}F ЯМР (477 MHz; D_2O , Me_4Si): $\delta = -117.7$ (dd, $J = 56$ Hz, $J = 12$ Hz, CF_2).

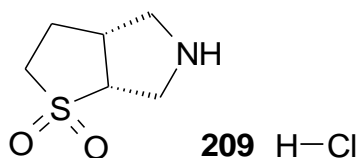
5-Бензил-гексагідро-2H-тієно[2,3-с]пірол-1,1-діоксид (**213**).



N-(метоксиметил)-*N*-(триметилсиліл-метил) бензиламін **10** (20 г, 0.085 моль, 2 еквіваленти) додають до розчину сульфолану **211** (5 г, 0,042 моль, 1 еквівалент) в сухому CH_2Cl_2 (75 мл) при 0 °С в атмосфері аргону. До отриманої суміші по краплях при перемішуванні додають 1М CF_3COOH в CH_2Cl_2 (8 мл, 8

ммоль, 0.1 еквівалента). Отриману суміш нагрівають до кімнатної температури і потім перемішують протягом 12 годин (контроль ТШХ). Реакційну суміш випарюють у вакуумі на роторному випарювачі, і залишок очищають за допомогою колонкової хроматографії з використанням як елюенту суміші етилацетату/гексану/ Et_3N у співвідношенні 5/5/1 відповідно. В результаті отримують сполуку **213** (9,1 г, вихід 85%) у вигляді жовтої олії. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$: С 62.12, Н 6.82, N 5.57, S 12.76. Знайдено: С 62.20, Н 6.98, N 5.64, S 12.68. ^1H ЯМР (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): δ = 2.00 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.69 (1H, d, J = 9.3 Hz), 3.02 (1H, m), 3.11 (2H, m), 3.33 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.49 (1H, m), 3.51 (1H, m), 3.70 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.25–7.35 (5H, m, C_6H_5). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 27.4, 39.4, 50.0, 56.0, 58.9, 60.9, 61.5, 127.2, 128.40, 128.43, 138.2. MS (CI, m/z): 252 (MH^+), 91 (C_7H_7^+).

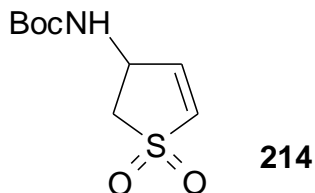
Гексагідро-2H-тієно[2,3-с]пірол-1,1-діоксид гідрохлорид (**209***HCl)



Сполуку **213** (5,1 г, 0,02 моль) розчиняють в безводному метанолі (250 мл), та додають 10% Pd-C (0,75 г). Цю суміш гідрують при 20 атм і кімнатній температурі протягом 10 годин. Каталізатор відфільтровують, та додатково промивають безводним метанолом (200 мл). Розчинник випарюють при зниженому тиску, щоб отримати продукт у вигляді жовтої олії. Продукт дебензилювання розчиняють в 0,5 н водн. HCl (50 мл), обробляють активованим вугіллям і відфільтровують. Фільтрат випарюють досуха, отримуючи **209***HCl 3,5 г (90%), у вигляді білої твердої речовини. $T_{\text{топл}} > 200$ °C. Аналіз: розраховано для $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S}$: С 36.46, Н 6.12, Cl 17.93, N 7.09, S 16.22. Знайдено: С 36.57, Н 6.23, Cl 18.08, N 7.01, S 16.37. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d^6$), δ : 1.99

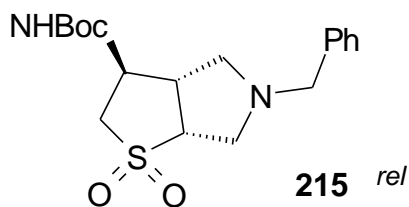
(1H, m), 2.21 (1H, m), 3.12 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.37 (3H, m), 3.53 (1H, m), 3.60 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 3.79 (1H, m), 9.93 (2H, brs). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 23.9, 40.6, 45.4, 49.6, 49.9, 60.6. MS (CI, m/z): 162 (MH^+).

Трет-бутил-1,1-диоксо-2,3-дигідро-3-тієнокарбамат (214).



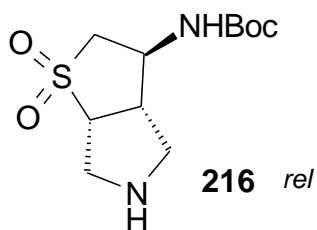
Розчин Boc_2O (33 г, 0,15 моль) в CH_2Cl_2 (150 мл) по краплям додають при перемішуванні до суміші (1,1-диоксо-2,3-дигідро-3-тієно)-аміну (20 г, 0,15 моль) і триетиламіну (20 г, 0,15 моль) в CH_2Cl_2 (200 мл)) при кімнатній температурі протягом 30 хв. Після завершення додавання реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5 годин, потім промивають H_2O (2×50 мл), 1N водн. HCl (2 × 50 мл), H_2O (2×50 мл), насиченим водним NaHCO_3 (2×75 мл) і розчином NaCl (2× 0 мл). Після висушування розчину над MgSO_4 розчинник випарюють при зниженому тиску, що приводить до отримання *N*-*Boc*-захищеного аміну **214** (33 г, 0,142 моль, 95% вихід) у вигляді білої твердої речовини. $T_{\text{топл}} = 150$ °C. Аналіз: розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$: C 46.34, H 6.48, N 6.00, S 13.75. Знайдено: C 46.25, H 6.53, N 6.07 S 13.54. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 1.47$ (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$), 3.12 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 3.63 (1H, q, $J = 7.5$ Hz), 4.97 (1H, s), 5.14 (1H, s), 6.69 (1H, m), 6,75 (1H, m). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 28.3, 49.2, 55.1, 81.2, 134.0, 138.8, 154.6. MS (EI, m/z): 218 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 177 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$), 57 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3^+$).

Трет-бутил-rel-[(3*S*, 3*aS*, 6*aR*)-5-бензил-1,1-диоксогексагідро-2*H*-тієно [2,3-*c*]пірол-3-іл]карбамат (215).



Сполуку **7** отримують зі сполуки **214** згідно процедури, описаної вище для синтезу сполуки **213** з виходом 67% у вигляді білої твердої речовини. $T_{\text{топл}} = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (розкл). Аналіз: розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 58.99, H 7.15, N 7.64, S 8.75. Знайдено: C 59.08, H 7.31, N 7.44, S 8.65. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d^6$), δ : 1.39 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.28 (1H, m, 4-*c*HH), 2.33 (1H, m, 6-*c*HH), 2.81 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 4-*c*HH), 2.97 (1H, m, 3a-*c*H), 3.11 (1H, Pd, $J = 12.8$ Hz та 9.0 Hz, 2-*c*HH), 3.26 (1H, d, $J = 10.5$ Hz, 6-*c*HH), 3.34 (1H, m, 2-*c*HH), 3.56 (1H, d, $J = 13.6$ Hz, CHNC_6H_5), 3.68 (1H, d, $J = 13.6$ Hz, CHNC_6H_5), 3.77 (1H, m, 6a-*c*H), 4.06 (1H, m, 3-*c*H), 7.11 (1H, d, $J = 6.9$ Hz, NH), 7.23–7.27 (1H, m, 4-*c*H of C_6H_5), 7.30–7.34 (4H, m, C_6H_5). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d^6$), δ : 28.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 47.9 (3a-*c*H), 51.2 (3-*c*H), 53.2 (6-*c*H₂), 55.2 (2-*c*H₂), 57.3 (4-*c*H₂), 58.0 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 63.0 (6a-*c*H), 79.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_3$), 127.3 (C_6H_5), 128.6 (C_6H_5), 128.7 (C_6H_5), 139.0 (1-*c* of C_6H_5), 155.3 ($\text{C}=\text{O}$). MS (CI, m/z): 367 (MH^+), 311 ($\text{MH}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$), 268.

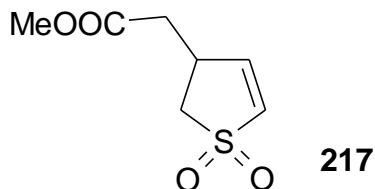
Трет-бутил-*rel*-[(3*S*, 3a*S*, 6a*R*-1,1-диоксогексагідро-2*H*-тісно[2,3-*c*]пірол-3-іл]карбамат (216).



Сполуку **216** отримують зі сполуки **7** згідно процедури, описаної вище для синтезу сполуки **209** з виходом 92% у вигляді білої твердої речовини. $T_{\text{топл}} = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (розкл). Аналіз: розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 47.81, H 7.29, N 10.14, S

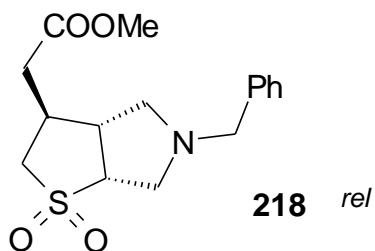
11.60. Знайдено: C 47.97, H 7.01, N 10.01, S 11.21. ^1H NMR (DMSO- d^6), δ : 1.40 (9H, s), 2.52 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.81 (2H, m), 2.96 (1H, m), 3.06 (1H, t, $J = 11.2$ Hz), 3.36 (2H, m), 3.71 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.83 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J = 6.6$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl₃), δ : 28.6, 47.8, 50.4, 50.7, 51.7, 55.8, 65.0, 79.0, 155.4. MS (CI, m/z): 277 (MH⁺), 221 (MH⁺-C₄H₈).

Метил ((1,1-диоксо-2,3-дигідро-3-тієно))ацетат (217).



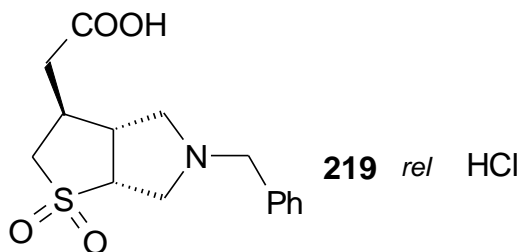
До розчину 1,1-діоксо-2,3-дигідро-3-тіонілацетатної кислоти (20 г, 0,113 моль) в метанолі (200 мл) повільно додають SOCl₂ (14 г, 0,118 моль), після чого отриману суміш кип'ятять протягом 1 години. Після охолодження розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок розбавляють CH₂Cl₂ (250 мл), промивають H₂O (2×50 мл) і насиченим водним. NaHCO₃ (2×75 мл), потім отриманий органічний розчин сушать над MgSO₄ і випарюють розчинник насухо. Продукт **217** отримується (19 г, 88%) у вигляді білої твердої речовини. $T_{\text{топл}} = 45\text{--}47$ °C. Аналіз: розраховано для C₇H₁₀O₄S: C 44.20, H 5.30, S 16.86. Знайдено: C 44.12, H 5.22, S 16.92. ^1H NMR (CDCl₃), δ : 2.59 (1H, Pd, $J = 16.8$ Hz та 8.4 Hz), 2.68 (1H, Pd, $J = 16.8$ Hz та 6.1 Hz), 2.98 (1H, Pd, $J = 13.7$ Hz та 3.8 Hz), 3.49 (1H, m), 3.57 (1H, br), 3.72 (3H, s), 6.67 (1H, Pd, $J = 6.6$ Hz та 1.7 Hz), 6.73 (1H, Pd, $J = 6.6$ Hz та 2.7 Hz). ^{13}C NMR (CDCl₃), δ : 35.7, 37.8, 52.2, 53.6, 132.5, 141.6, 170.8. MS (EI, m/z): 190 (M⁺).

Метил [(3S, 3aR, 6aR)-5-бензил-1,1-диоксогексагідро-2H-тієно[2,3-с]пірол-3-іл]ацетат (218).



Сполуку **218** одержують зі сполуки **217** з 92% виходом у вигляді білої твердої речовини згідно процедури, описаної вище для синтезу **213**. $T_{\text{топл}} = 99\text{--}102\text{ }^{\circ}\text{C}$. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$: С 59.42, Н 6.54, N 4.33, S 9.91. Знайдено: С 59.58, Н 6.63, N 4.21, S 9.79. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 2.44\text{--}2.51$ (2H, m), 2.59–2.64 (1H, m), 2.67–2.73 (2H, m), 2.77 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 2.78–2.83 (1H, m), 2.99 (1H, dd, $J = 13.2$ Hz and 5.4 Hz), 3.41 (1H, ddd, $J = 13.2$ Hz, 6.6 Hz and 2.0 Hz), 3.51–3.57 (3H, m), 3.69 (3H, s), 3.69–3.73 (1H, m), 7.26–7.35 (5H, m). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 36.5, 38.0, 46.4, 51.9, 54.5, 55.4, 58.7, 59.7, 62.1, 127.3, 128.4, 128.4, 138.0, 171.8. MS (CI, m/z): 324 (MH^+).

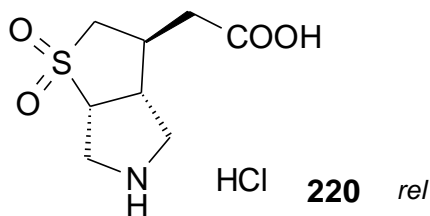
rel-[(3S, 3aR, 6aR)-5-Бензил-1,1-диоксогексагідро-2H-тієно[2,3-с] пірол-3-іл]оцтова кислота (219).



Розчин гідроксиду натрію (0,62 г, 0,015 моль) у воді (25 мл) додають по краплях до розчину метилового естеру **218** (5 г, 0,015 моль) у суміші метанолу (150 мл) і води (50 мл) на 5°C протягом 15 хв. Суміш перемішують протягом 7 годин при кімнатній температурі. Після випарювання метанолу при зниженому тиску водну фазу, що залишилась промивають етилацетатом (3×50 мл). Далі водну фазу охолоджують до $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ і підкисляють додаванням 6 N HCl при

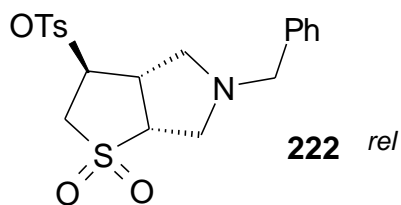
перемішуванні до рН 3. Потім розчин нейтралізують насиченим водним NH_4OH (100 мл). Водну фазу екстрагують етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO_4 і розчинник випарюють досуха при зниженому тиску, отримуючи 4,1 г (87%) кислоти **219** в вигляді білої твердої речовини. $T_{\text{топл}} = 148\text{--}150$ °С. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$: С 58.23, Н 6.19, N 4.53, S 10.36. Знайдено: С 58.14, Н 6.25, N 4.42, S 9.99. ^1H NMR (D_2O), δ : 2.38 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.21 (2H, t, $J = 11.5$ Hz), 3.52 (3H, m), 3.66 (1H, m), 3.87 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 4.17 (1H, m, CHSO_2), 4.34 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 4.43 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 7.45 (5H, s). ^{13}C NMR (D_2O), δ : 35.5, 40.4, 45.2, 51.4, 55.6, 57.0, 58.4, 60.4, 129.5, 129.6, 130.4, 130.8, 178.5. MS (CI, m/z): 310 (MH^+).

rel-[(3S, 3aR, 6aR)-1,1-диоксогексагідро-2H-тієно[2,3-с]пірол-3-іл]оцтова кислота (220), гідрохлорид.



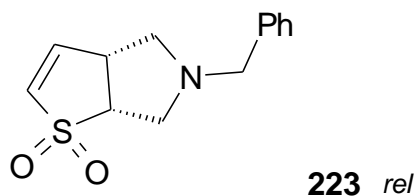
Сполуку **220** отримують з сполуки **219** згідно процедури, описаної вище для синтезу сполуки **209** з виходом 96% у вигляді білої твердої речовини. $T_{\text{топл}} = 122\text{--}124$ °С. Аналіз: розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ClNO}_4\text{S}$: С 37.58, Н 5.52, Cl 13.86, N 5.48, S 12.54. Знайдено: С 37.45, Н 5.12, Cl 13.48, N 5.61, S 12.31. ^1H NMR (D_2O), δ : 2.62 (2H, m), 2.75 (1H, m), 3.27 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.94 (1H, Pd, $J = 13.6$ Hz and 3.0 Hz), 4.21 (1H, m). ^{13}C NMR (D_2O), δ : 34.3, 36.9, 44.5, 45.5, 49.5, 55.0, 60.8, 175.0. MS (CI, m/z): 220 (MH^+).

rel-(3S, 3aS, 6aR)-5-Бензил-1,1-діоксогексагідро-2H-тієно[2,3-с]пірол-3-іл-4-метилбензолсульфонат (222).



Сполуку **222** отримують з сполуки **221** згідно процедури, описаної вище для синтезу сполуки **213** з виходом 78% у вигляді біло-жовтої твердої речовини. $T_{\text{топл}} = 132\text{--}135\text{ }^{\circ}\text{C}$. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}_2$: C 56.99, H 5.50, N 3.32, S 15.21. Знайдено: C 57.37, H 5.26, N 3.32, S 14.93. ^1H ЯМР (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 2.41$ (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.73 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 3.26 (3H, m), 3.59 (2H, m), 3.59 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.67 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.01 (1H, m), 7.36–7.24 (7H, m), 7.81 (2H, d, $J = 8.1$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 21.7, 48.2, 54.7, 55.3, 57.4, 58.2, 62.0, 78.4, 127.4, 127.9, 128.4, 128.5, 130.1, 133.1, 137.5, 145.6. MS (CI, m/z): 422 (MH^+), 250.

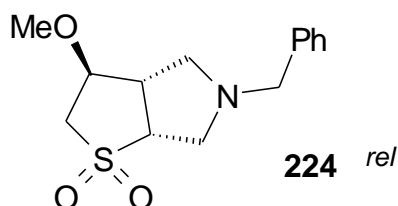
5-Бензил-4,5,6,6а-тетрагідро-3аН-тієно[2,3-с]пірол-1,1-діоксид (**223**).



Розчин NaOH (0,8 г, 0,02 моль) в H_2O (25 мл) додають по краплях до розчину тозилату **222** (8,4 г, 0,02 моль) в ТГФ (50 мл) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 15 хв. Після завершення додавання реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5 годин. Потім реакційну суміш екстрагують Et_2O (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO_4 і розчинник випарюють при зниженому тиску, отримуючи сульфон **223** (4,9 г, 97%). $T_{\text{топл}} = 71\text{--}73\text{ }^{\circ}\text{C}$. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: C 62.62, H 6.06, N 5.62, S 12.86. Знайдено: C 62.50, H 6.15, N 5.42, S 12.97. ^1H ЯМР (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 2.49$ (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.55 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 2.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.52–3.62 (3H, m), 3.69

(2H, s), 6.59 (1H, m), 6.70 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.26–7.33 (5H, m). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 45.7, 54.2, 57.1, 58.2, 59.9, 127.3, 128.4, 128.5, 132.4, 137.6, 140.7. MS (CI, m/z): 250 (MH^+).

rel-(3S, 3aS, 6aR)-5-бензил-3-метоксигексогідро-2H-тієно[2,3-с] пірол-1,1-діоксид (224).



Розчин тозилату **222** (2,2 г, 5,2 ммоль) в метанолі (15 мл) додають по краплях до розчину KCN (0,390 г, 6,24 ммоль) в метанолі (7,5 мл) і H_2O (7,5 мл) при $0\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 10 хв. Після завершення додавання реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім цей розчин розбавляють H_2O (100 мл) і екстрагують етилацетатом (3×25 мл). Об'єднані органічні фази сушать над MgSO_4 і випарюють досуха при зниженому тиску отримуючи 1,95 г (67%) твердої жовтої сполуки **224**. $T_{\text{топл}} = 84\text{--}87\text{ }^\circ\text{C}$. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$: C 59.76, H 6.81, N 4.98, S 11.40. Знайдено: C 60.01, H 6.82, N 4.35, S 11.92. ^1H ЯМР (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): $\delta = 2.47$ (2H, m, 4-сНН та 6-сНН), 2.78 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, 4-сНН), 3.14 (1H, m, 3a-сН), 3.28 (2H, m, 2-сН₂), 3.38 (3H, s, OCH_3), 3.56 (2H, m, CHNC_6H_5 and 6-сНН), 3.60 (1H, m, 6a-сН), 3.73 (1H, d, $J = 13.5$ Hz, CHNC_6H_5), 3.89 (1H, m, 3-сН), 7.27–7.35 (5H, m, C_6H_5). ^{13}C NMR (CDCl_3), δ : 47.8 (3a-сН), 54.4 (2-сН₂), 54.9 (6-сН₂), 57.4 (OCH_3), 57.8 (4-сН₂), 58.6 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 62.3 (6a-сН), 80.6 (3-сН), 127.3 (C_6H_5), 128.4 (C_6H_5), 128.4 (C_6H_5), 138.0 (C_6H_5). MS (CI, m/z): 282 (MH^+).

4.3 Додаток

Визначення рKa сполук **56**, **58**, **65** та **66**.

Усі використані реагенти були аналітичної чистоти. Значення pK_a визначалися потенціометрично за допомогою рН-метра (рН-340) зі скляним електродом ESL-43-07. Розчини сполук були приготовані шляхом розчинення відповідних твердих речовин у суміші вода-ацетонітрил. Додатково до розчинів солей додавали НСІ. Молярне співвідношення речовин, які аналізувалися, до НСІ складало 1:1. Титрування протонних форм речовин, які аналізувалися проводили за допомогою розчину NaOH у суміші вода-ацетонітрил з відсотковим співвідношенням від 70:30 до 30:70, відповідно. Після того як були отримані титрувальні криві (рисунк 17), ефективні значення констант дисоціації у водно-ацетонітрильних розчинах обраховувалися за допомогою програми Hyperquad 2000. Залежності $pK_{ef} = f(C_{CH_3CN})$ для кожної сполуки описувалися високими значення коефіцієнту кореляції ($r \geq 0,995$). При цьому значення pK_a обраховували згідно рівняння $pK_{ef} = pK_a + tg\alpha \cdot C_{CH_3CN}$. Приклад обрахунку pK_a вказаний на *рисунку 18*.

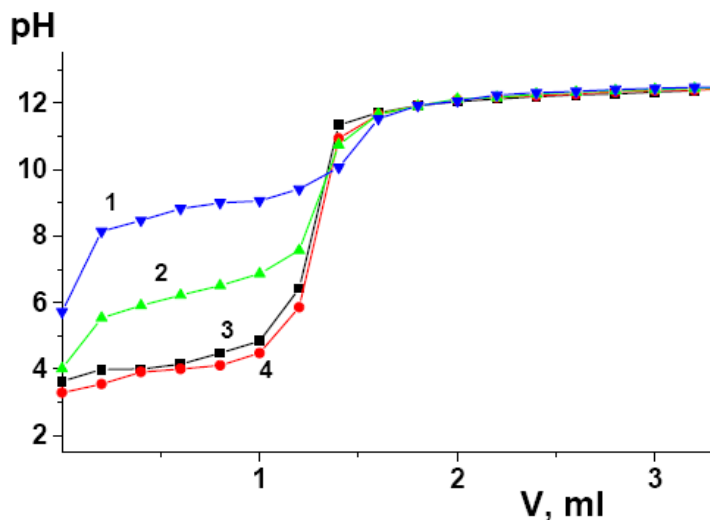


Рисунок 17. Криві потенціометричного титрування водно-ацетонітрильного розчину сполук 66 (1), 56 (2), 58 (3), 65 (4). $C_{sub}=0,01$ M, $C_{NaOH}=0,084$ M. $V_0=10$ ml. $C_{H_2O}:C_{CH_3CN}$ (%) = 50:50.

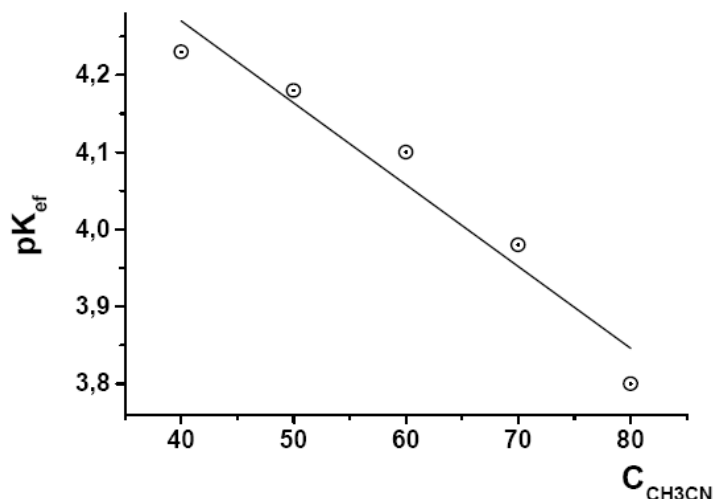


Рисунок 18. Визначення константи іонізації сполуки 65. Лінійне рівняння є таким

$$pK_{ef} = (4,69 \pm 0,09) - 0,01 C_{CH_3CN}, r > 0,97. pK_a = 4,69 \pm 0,09.$$

Визначення LogD, рН 7.2 для сполук 56, 58, 65 та 66.

Коефіцієнтом розподілу (або LogD) є логарифмом співвідношення концентрацій речовини у двох розчинниках, що не змішуються (найчастіше – води з рН-буфером та *n*-октанолу). Фактично, такий коефіцієнт є мірою гідрофобності конкретної молекули. Коефіцієнт розподілу визначається шляхом струшування колби речовиною, яка аналізувалася в об'ємі водного буферу та *n*-октанолу і наступного визначення концентрацій цієї речовини у кожному з розчинників за допомогою рідинного хроматографа з мас-спектрометричним детектором.

Хід експерименту. 10 мкл аліквоти з 10 мМ розчину аналізованої сполуки у ДМСО розчинили у суміші, що містить 990 мкл водної фази одна фаза (фосфатний буфер, рН 7.2) і 100 мкл октанолу, і перемішували протягом 1 години при швидкості 30 обертів на хвилину. Потому кінцевий розчин центрифугували протягом 1 хв при швидкості 14.500 об/хв. Обидві фази (водна та органічна) були розведені у 500 та 50 разів відповідно 70%-им розчином ацетонітрилу. Обидві фази додатково були розведені водою у 5 разів для полегшення процесу хроматографії. Вище описані інкубації проводилися з

дуплікатами, кожна з фаз аналізувалася двічі. Аналіз проводився на системі ВЕРХ Shimadzu VP з бінарним насосом, термостатом колонки, автосамплером, дегазатором на колонці з оберненою фазою.

Система ВЕРХ була поєднана з API 3000 мас-спектрометром. Збір та аналіз результатів відбувався у програмі Analyst 1.5.2.

$$D = \frac{500 \cdot \hat{S}_o}{50 \cdot \hat{S}_p}$$

$$\text{Для сполуки 66, } D = \frac{2500 \cdot \hat{S}_o}{250 \cdot \hat{S}_p}$$

\hat{S}_o – площа аналітичного піку фази октанолу. \hat{S}_p – площа аналітичного піку водної фази.

Результати:

Сполука/І D/інкубац ія	S_p	\hat{S}_p	S_o	\hat{S}_o	D	LogD, pH 7.2	Середні й LogD, pH 7.2
66/1	3,82E+0 5	3,82E+0 5	3,44E+0 4	3,40E+0 4	0,89	-0,05	-0,04
	3,81E+0 5		3,36E+0 4				
66/2	4,39E+0 5	4,35E+0 5	3,97E+0 4	4,16E+0 4	0,96	-0,02	
	4,31E+0 5		4,34E+0 4				
56/1	2,69E+0 4	2,57E+0 4	1,25E+0 6	1,24E+0 6	481,13	2,68	2,72
	2,45E+0 4		1,23E+0 6				
56/2	2,46E+0 4	2,40E+0 4	1,39E+0 6	1,37E+0 6	569,70	2,76	
	2,35E+0 4		1,35E+0 6				
58/1	1,20E+0	1,22E+0	3,30E+0	3,37E+0	2762,82	3,44	3,45

	4 1,23E+0 4	4	6 3,44E+0 6	6			
58/2	1,27E+0 4 1,18E+0 4	1,23E+0 4	3,63E+0 6 3,55E+0 6	3,59E+0 6	2928,63	3,47	
65/1	4,20E+0 3 3,45E+0 3	3,83E+0 3	2,67E+0 6 2,49E+0 6	2,58E+0 6	6752,94	3,83	3,80
65/2	3,89E+0 3 4,74E+0 3	4,31E+0 3	2,48E+0 6 2,60E+0 6	2,54E+0 6	5890,60	3,77	

Визначення метаболічної стабільності у мікросомах печінки миші сполук **56**, **58**, **65** та **66**.

Метаболічна стабільність визначається як відсоток вихідної речовини, що розклалася у присутності метаболічно активної тестової системи, наприклад печінкові мікросоми тварин.

Метод. Зразки мікросом містилися у 96-лунковій плашці в 250 мкл середовища, що містило фосфантний буфер (100 мМ рН 7.4), MgCl₂ (3.3 мМ), NADPH (1.5 мМ), глюкозо-6-фосфат (5.3 мМ), глюкозо-6-фосфат дегідрогеназу (0.63 units/мл) з 0.41 мг мікросомного білка на мл. Тестові зразки (1.6 мкМ, кінцева концентрація розчинника 1.6 %) були залишені при 37°C на вортексі зі швидкістю обертання 200 об/хв. П'ять зразків були відібрані і проаналізовані протягом 30 хвилин. Реакції зупиняли шляхом додавання 40 мкл отриманих аліквот до 160 мкл ацетонітрилу з наступним центрифугуванням протягом 3 хв при 5500 об/хв для осідання білків плазми. Сполука **66** була додатково розбавлена вдвічі водою для полегшення процесу хроматографії. Аналіз проводився на системі ВЕРХ Shimadzu VP з бінарним насосом, термостатом колонки, автосамплером, дегазатором на колонці з оберненою фазою. Система ВЕРХ була поєднана з API 3000 мас-спектрометром. Константа елімінації (k_{el}),

час напіврозкладу ($t_{1/2}$), коефіцієнт кліренсу (Cl_{int}) визначалися за графіком $\ln(AUC)$ – час, використовуючі метод лінійної регресії:

$$k_{el} = - slope$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k}$$

$$Cl_{int} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \times \frac{\mu l(incubation)}{mg(microsomes)}$$

при R^2 (коефіцієнт визначення) < 0.96 результати були сумнівними. Для збігання значення R^2 дані з найбільшими відхиленнями були виключені з аналізу.

Результати:

Сполуки	Час, хв	Анал. площа піку		Мін. анал. площа піку	Середній %	R^2	k_{el}	$t_{1/2}$	Cl_{int}
		Інкубація 1	Інкубація 2						
66	0	77500,00	71220,00	74360	100	<i>Деструкція сполуки не відбувалася протягом 30 хвилин.</i>			
	5	70330,00	66160,00	68245	92				
	10	75280,00	71140,00	73210	98				
	20	79570,00	66060,00	72815	98				
	30	80510,00	74610,00	77560	104				
56	0	113100,00	112100,00	112600	100	0,9958	0,07	10,42	40,07
	5	82790,00	78110,00	80450	71				
	10	58930,00	62750,00	60840	54				
	20	33220,00	30130,00	31675	28				
	30	14730,00	15320,00	15025	13				
58	0	209200,00	167400,00	188300	100	0,9952	0,22	3,14	132,96
	5	62610,00	50460,00	56535	30				
	10	21550,00	19880,00	20715	11				
	20	13560,00	13810,00	13685	7				
	30	13980,00	12980,00	13480	7				
65	0	146700,00	140800,00	143750	100	0,9862	0,30	2,28	183,34
	5	25170,00	26100,00	25635	18				
	10	6991,00	6715,00	6853	5				
	20	3302,00	3093,00	3198	2				
	30	2659,00	2034,00	2347	2				

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Buchner E. Einwirkung von Diazoessigäther auf die Aether ungesättigter Säuren / Buchner. // Ber. Dtsch. Chem. Ges.. – 1888. – №21. – С. 2637–2647.
2. Padwa A. 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry / Albert Padwa. – New York: Wiley, 1984. – 1521 с.
3. Origin of reactivity, regioselectivity, та periselectivity in 1,3-dipolar cycloadditions / K. N.Houk, J. Sims, C. R. Watts., L. J. Luskus. // J. Am. Chem. Soc.. – 1973. – №95. – С. 7301–7315.
4. Hoffmann R. Orbital Symmetries та endo-exo Relationships in Concerted Cycloaddition Reactions / R. Hoffmann, R. B. Woodward. // J. Am. Chem. Soc.. – 1965. – №87. – С. 4388–4389.
5. Diastereofacial selectivity in azomethine ylide cycloaddition reactions derived from chiral α -cyanoaminosilanes / A.Padwa, Y. Chen, U. Chiacchio, W. Dent. // Tetrahedron. – 1985. – №41. – С. 3529–3535.
6. A synthesis of 1-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid esters in enantiomerically pure form / [I. F. Cottrell, D. Hands, D. J. Kennedy та ін.]. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1991. – С. 1091–1097.
7. Williams R. M. Asymmetric Synthesis of S-(-)-Cucurbitine / R. M. Williams, G. J. Fegley. // 33. – 1992. – С. 6755–6758.
8. trans-3,4-Disubstituted pyrrolidines by 1,3-dipolar cycloaddition: enantioselective approaches та their limitations / S.Karlsson, F. Han, H. Högberg, P. Caldirola. // Tetrahedron: Asymmetry. – 1999. – №10. – С. 2605–2616.
9. First efficient synthesis of SF₅-substituted pyrrolidines using 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with pentafluorosulfanyl substituted acrylic esters

та amides / [E. Falkowska, V. Tognetti, L. Joubert та ін.]. // RSC Adv.. – 2015. – №5. – С. 6864–6868.

10. Lee S. Facile Dearomatization of Nitrobenzene Derivatives та Other Nitroarenes with N-Benzyl Azomethine Ylide / S. Lee, I. Chataigner, S. R. Piettre. // Angew. Chem. Int. Ed.. – 2011. – №50. – С. 472–476.

11. Grafton M. [3+2] Dipolar cycloadditions of an unstabilised azomethine ylide under continuous flow conditions / M. Grafton, A. C. Mansfield, M. J. Fray. // [3+2] Dipolar cycloadditions of an unstabilised azomethine ylide under continuous flow conditions. – 2010. – С. 1026–1029.

12. Rabasso N. Synthesis of new b- та c-aminopyrrolidinephosphonates via 1,3-dipolar cycloaddition of substituted vinylphosphonates / N. Rabasso, A. Fadel. // Tetrahedron Letters. – 2010. – №51. – С. 60–63.

13. Laborde E. 3-Arylpyrrolidines via azomethine ylide 1,3-dipolar cycloaddition to styrenes / Edgardo Laborde. // Tetrahedron Letters. – 1992. – №33. – С. 6607–6610.

14. Roughley S. D. The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates / S. D. Roughley, A. M. Jordan. // J. Med. Chem. – 2011. – №54. – С. 3451–3479.

15. DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions та drug targets / [D. S. Wishart, C. Knox, A. Guo та ін.]. // Nucleic Acids Research. – 2008. – №36. – С. D901–D906.

16. Synthesis of Isomeric 6-Trifluoromethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexanes: Conformationally Restricted Analogues of 4-Trifluoromethylpiperidine / [O. S. Artamonov, E. Y. Slobodyanyuk, O. V. Shishkin та ін.]. // SYNTHESIS. – 2013. – №45. – С. 0225–0230.

17. Efficient Syntheses of Azetidines, Pyrrolidines, та Indolines via Palladium Catalyzed Intramolecular Amination of C(sp³)-H та C(sp²)-H Bonds at γ та δ Positions / [G. He, Y. Zhao, S. Zhang та ін.]. // *J. Am. Chem.Soc.* – 2012. – №134. – C. 3–6.
18. Nadres E. T. Heterocycle Synthesis via Direct C-H/N-H Coupling / E. T. Nadres, O. Daugulis. // *J. Am. Chem.Soc.* – 2012. – №134. – C. 7–10.
19. Ward R. A. Systematic Enumeration of Heteroaromatic Ring Systems as Reagents for Use in Medicinal Chemistry / R. A. Ward, J. G. Kettle. // *J. Med. Chem.* – 2011. – №54. – C. 4670–4677. S. J. Keam, K. L. Goa, D. P. Figgitt, *Drugs* **2002**, *62*, 387.
20. Malaisse W. J. Mitiglinide: a rapid- та short-acting non-sulfonylurea insulinotropic agent for the treatment of type 2 diabetic patients / Malaisse. // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2008. – №9. – C. 2691–2698.
21. Barber A. Novel developments with selective, non-peptidic kappa-opioid receptor agonists / A. Barber, R. Gottschlich. // *Exp. Opin. Invest. Drugs.* – 1997. – №6. – C. 1351–1368.
22. Lafrance D. New Synthetic Route to a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor / D. Lafrance, S. Caron. // *Org. Process Res. Dev.* – 2012. – №16. – C. 409–414.
23. Meanwell N. A. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design / Meanwell. // *J. Med. Chem.* – 2011. – №54. – C. 2529–2591.
24. A Designed P1 Cysteine Mimetic for Covalent та Non-Covalent Inhibitors of HCV NS3 Protease / [F. Narjes, K. F. Koehler, U. Koch та ін.]. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2002. – №12. – C. 701–704.
25. Kirk K. L. Fluorination in Medicinal Chemistry: Methods, Strategies, та Recent Developments / Kirk. // *Org. Process Res. Dev.* – 2008. – №12. – C. 305–321.

26. Hagmann W. K. The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry / Hagmann. // *J. Med. Chem.*. – 2008. – №51. – C. 4359–4369.
27. Fluorine in Medicinal Chemistry / [H. Bohm, D. Banner, S. Bendels та ін.]. // *ChemBioChem*. – 2004. – №5. – C. 637–643.
28. Fluorine in medicinal chemistry / S.Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur. // *Chem. Soc. Rev.*. – 2008. – №37. – C. 320–330.
29. O'Hagan D. Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C–F bond / David O'Hagan. // *Chem. Soc. Rev.*. – 2008. – №37. – C. 308–319.
30. Yale H. L. The Trifluoromethyl Group in Medicinal Chemistry / Yale. // *J. Med. Pharm. Chem.* 1959, 1, 121. – 1959. – №1. – C. 121–133.
31. Walborsky H. M. Effects of the Trifluoromethyl Group. IV.1,2 the pK's of α -Trifluoromethyl Amino Acids / H. M. Walborsky, J. H. Lang. // *J. Am. Chem. Soc.*. – 1956. – №17. – C. 4314–4316.
32. Park B. K. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* / B. K. Park, N. R. Kitteringham, P. M. O'Neill. // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*. – 2001. – №41. – C. 443–470.
33. Della E. W. Conformational Analysis. The Trifluoromethyl Group / Della. // *J. Am. Chem. Soc.*. – 1967. – №20. – C. 5221–5224.
34. Synthesis of 2-Trifluoromethyl-1,3-oxazolidines as Hydrolytically Stable Pseudoprolines / G.Chaume, O. Barbeau, P. Lesot, T. Brigaud. // *J. Org. Chem.*. – 2010. – №75. – C. 4135–4145.
35. Asymmetric nitrogen 60. Acylation as a pathway to optically active 1,3,3-trisubstituted diaziridines / G. V.Shustov, S. N. Denisenko, I. I. Chervin, R. G. Kostyanovskii. // *Russ. Chem. Bull.*. – 1988. – №37. – C. 1665–1671.
36. Practical Synthesis of α -Perfluoroalkyl Cyclic Imines та Amines / N. E.Shevchenko, E. S. Balenkova, G. V. Röschenthaler, V. G. Nenajdenko. // *SYNTHESIS*. – 2010. – №1. – C. 0120–0126.

37. (5S)-5-(Trifluoromethyl)pyrrolidin-2-one as a Promising Building Block for Fluoroorganic Chemistry / [A. V. Bezdudny, A. N. Alekseenko, P. K. Mykhailiuk та ін.]. // *Eur. J. Org. Chem.*. – 2011. – №9. – С. 1782–1785.
38. The reaction of cyclic imines with the RuppertePrakash reagent. Facile approach to a-trifluoromethylated nornicotine, anabazine, та homoanabazine / N. E. Shevchenko, K. Vlasov, V. G. Nenajdenko, G. Roschenthaler. // *Tetrahedron*. – 2011. – №67. – С. 69–74.
39. Enzymatic Resolution of N-Substituted- / [J. Mendiola, S. Garcia-Cerrada, O. Frutos та ін.]. // *Org. Process Res. Dev.*. – 2009. – №13. – С. 292–296.
40. Substituent Electronegativity Parameters / S. Marriott, W. F. Reynolds, R. W. Taft, R. D. Tomson. // *J. Org. Chem.*. – 1984. – №6. – С. 959.
41. Bégué J. Enhancement of alkene reactivity by a trifluoromethyl group: Synthesis of pyrrolidines via 1,3-dipolar cycloaddition / J. Bégué, D. Bonnet-Delpon, T. Lequeux. // *Tetrahedron Letters*. – 1993. – №34. – С. 3279–3282.
42. Trifluoromethylalkenes in cycloaddition reactions / D. Bonnet-Delpon, J. Bégue, T. Lequeux, M. Ourevitch. // *Tetrahedron*. – 1996. – №52. – С. 59–70.
43. A α -Fluoroamine Inhibitor of Purine Nucleoside Phosphorylase / [J. M. Mason, A. S. Murkin, L. Li та ін.]. // *J. Med. Chem.*. – 2008. – №51. – С. 5880–5884.
44. First 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with (E)-Ethyl 3-Fluoroacrylate: Regio- та Stereoselective Synthesis of Enantiopure Fluorinated Prolines / [B. F. Bonini, F. B. Boschi, M. C. Franchini та ін.]. // *SYNLETT*. – 2006. – №4. – С. 0543–0546.
45. Tarrant P. Free Radical Additions Involving Fluorine Compounds. IV. The Addition of Dibromodifluoromethane to Some Fluorolefins / P. Tarrant, A. M. Lovelace, M. R. Lilyquist. // *J. Am. Chem. Soc.*. – 1955. – №77. – С. 2783–2787.

46. Predicting та Tuning Physicochemical Properties in Lead Optimization: Amine Basicities / [M. Morgenthaler, E. Schweizer, A. Hoffmann-Rçder та иН.]. // ChemMedChem. – 2007. – №2. – С. 1100 – 1115.
47. Oxetanes in Drug Discovery: Structural та Synthetic Insights Georg / [G. Wuitschik, E. M. Carreira, B. Wagner та иН.]. // J. Med. Chem.. – 2010. – №53. – С. 3227–3246.
48. Dorwald F. Z. Lead Optimization for Medicinal Chemists: Pharmacokinetic Properties of Functional Groups та Organic Compounds / Dorwald., 2012. – 622 с.
49. Jean D. J. Mitigating Heterocycle Metabolism in Drug Discovery / D. J. Jean, C. Fotsch. // J. Med. Chem.. – 2012. – №55. – С. 6002–6020.
50. Cyclic sulfamide c-secretase inhibitors / [T. Sparey, J. Best, M. Biba та иН.]. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2005. – №15. – С. 4212–4216.
51. Theodoridis G. Chapter 4 Fluorine-Containing Agrochemicals: An Overview of Recent Developments / Theodoridis. // Advances in Fluorine Science. – 2006. – №2. – С. 121–175.
52. Fluorinated Amino-Derivatives of the Sesquiterpene Lactone, Parthenolide, as ¹⁹F NMR Probes in Deuterium-Free Environments / [J. R. Woods, H. Mo, A. A. Bieberich та иН.]. // J. Med. Chem.. – 2011. – №54. – С. 7934–7941.
53. Kinetics of Iminium Ion Catalysis / [G. Evans, T. J. Gibbs, R. L. Jenkins та иН.]. // Angew. Chem. Int. Ed.. – 2008. – №47. – С. 2820 –2823.
54. O’Hagan D. Fluorine in health care: Organofluorine containing blockbuster drugs / O’Hagan. // Journal of Fluorine Chemistry. – 2010. – №131. – С. 1071–1081.
55. Sorochinsky A. E. Asymmetric synthesis of fluorine-containing amines, amino alcohols, a- та b-amino acids mediated by chiral sulfinyl group / A. E. Sorochinsky, V. A. Soloshonok. // Journal of Fluorine Chemistry. – 2010. – №131. – С. 127–139.

56. Bégué J. Recent advances (1995–2005) in fluorinated pharmaceuticals based on natural products / J. Bégué, D. Bonnet-Delpon. // *J. Fluorine Chem.*. – 2006. – №127. – C. 992–1012.
57. Isanbor C. Fluorine in medicinal chemistry: A review of anti-cancer agents / C. Isanbor, D. O'Hagan. // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2006. – №127. – C. 303–319.
58. O'Hagan D. Some influences of fluorine in bioorganic chemistry / D. O'Hagan, H. S. Rzepa. // *Chem. Commun.*. – 1997. – C. 645–652.
59. Qiu X. Synthesis of fluorinated amino acids / X. Qiu, W. Meng, F. Qing. // *Tetrahedron*. – 2004. – №60. – C. 6711–6745.
60. Synthesis of 1-Boc-3-fluoroazetidine-3-carboxylic Acid / [E. V. Hende, G. Verniest, F. Deroose та ін.]. // *J. Org. Chem.*. – 2009. – №74. – C. 2250–2253.
61. Asymmetric Synthesis of Fluorinated Cyclic α -Amino Acid Derivatives through Cross Metathesis / [S. Fustero, M. Sanchez-Rosello, J. F. Sanz-Cervera та ін.]. // *Org. Lett.*. – 2006. – №8. – C. 4633–4636.
62. Diastereoselective Synthesis of Fluorinated, Seven-Membered β -Amino Acid Derivatives via Ring-Closing Metathesis / [S. Fustero, A. Bartolome', J. F. Sanz-Cervera та ін.]. // *Org. Lett.*. – 2003. – №5. – C. 2523–2526.
63. Synthesis of (3R)-Carboxy Pyrrolidine (a γ -Proline Analogue) та its Oligomer / Y. J. Kim, D. A. Kaiser, T. D. Pollard, Y. Ichikawa. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2000. – №10. – C. 2417–2419.
64. Appelbaum P. C. Emerging resistance to antimicrobial agents in gram-positive bacteria. Pneumococci. / Appelbaum. // *Drugs*. – 1996. – №51. – C. 1–5.
65. β -Proline Analogues as Agonists at the Strychnine-Sensitive Glycine Receptor / G. Johnson, J. T. Drummond, P. A. Boxer, R. F. Bruns. // *J. Med. Chem.*. – 1992. – №35. – C. 233–241.

66. Asymmetric dipolar cycloaddition reactions: a practical, convergent synthesis of chiral pyrrolidines / [Z. Ma, S. Wang, C. S. Cooper та ін.]. // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1997. – №8. – С. 883.
67. Constrained β -alanine based GpIIb/IIIa antagonists / S. I. Klein, M. Czekaj, F. M. Bruce, V. Chu. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 1997. – №13. – С. 1773–1778.
68. 3-Pyrrolidinecarboxylic Acid for Direct Catalytic Asymmetric anti-Mannich-Type Reactions of Unmodified Ketones / H. Zhang, M. Mifsud, F. Tanaka, C. F. Barbas, III. // *J. Am. Chem. Soc.*. – 2006. – №128. – С. 9630–9631.
69. Direct Asymmetric anti-Mannich-Type Reactions Catalyzed by a Designed Amino Acid / [S. Mitsumori, H. Zhang, P. H. Cheong та ін.]. // *J. Am. Chem. Soc.*. – 2006. – №128. – С. 1040–1041.
70. 4-Fluoro-2,4-methanoproline / [A. N. Tkachenko, D. S. Radchenko, P. K. Mykhailiuk та ін.]. // *Org. Lett.*. – 2009. – №11. – С. 5674–5676.
71. Coldham I. Intramolecular Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides / I. Coldham, R. Hufton. // *Chem. Rev.*. – 2005. – №105. – С. 2765–2809.
72. Pandey G. Construction of Enantiopure Pyrrolidine Ring System via Asymmetric [3+2]-Cycloaddition of Azomethine Ylides / G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre. // *Chem. Rev.*. – 2006. – №106. – С. 4484–4517.
73. Design та synthesis of conformationally constrained 3-(N-alkylamino)propylphosphonic acids as potent agonists of sphingosine-1-phosphate (S1P) receptors / [L. Yan, J. J. Hale, C. L. Lynch та ін.]. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2004. – №14. – С. 4861–4866.
74. Poly(ethylenimines) with alternative (alkylamino)pyridines as nucleophilic catalysts / [E. J. Delaney, L. E. Wood, I. M. Klotz та ін.]. // *J. Am. Chem. Soc.*. – 1982. – №104. – С. 799–807.

75. Synthesis та muscarinic activities of 1,2,4-thiadiazoles / [A. M. MacLeod, R. Baker, S. B. Freedman та ін.]. // J. Med. Chem.. – 1990. – №33. – С. 2052–2059.
76. Hosomi A. N-(TRIMETHYLSILYLMETHYL)AMINOMETHYL ETHERS AS AZOMETHINE YLIDE SYNTHONS. A NEW AND CONVENIENT ACCESS TO PYRROLIDINE DERIVATIVES / A. Hosomi, Y. Sakata, H. Sakurai. // Chem. Lett.. – 1984. – №13. – С. 1117–1120.
77. Padwa A. On the Use of N-[(T rimethylsilyl)methyl]amino Ethers as Capped Azomethine Ylide Equivalents / A. Padwa, W. Dent. // J. Org. Chem.. – 1987. – №52. – С. 235–244.
78. Synthesis та Antibacterial Activity of Novel Pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylic Acid Derivatives Carrying the 3-Cyclopropylaminomethyl-4-substituted-1-pyrrolidinyl Group as a C-10 Substituent / Y.Asahina, M. Takei, T. Kimura, Y. Fukuda. // J. Med. Chem.. – 2008. – №51. – С. 3238–3249.
79. Synthesis та Structure–Activity Relationships of 5-Amino-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorocyclopropan-1-yl]-8-methylquinolonecarboxylic Acid Antibacterials Having Fluorinated 7-[(3R)-3-(1-Aminocyclopropan-1-yl)pyrrolidin-1-yl] Substituents / [H. Inagaki, S. Miyauchi, R. N. Miyauchi та ін.]. // J. Med. Chem.. – 2003. – №46. – С. 1005–1015.
80. Development of a Kilogram-Scale Synthesis of cis-LC15-0133 Tartrate, a Potent Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor / B. C.Kim, K. Kim, H. B. Lee, H. Shin. // Org. Process Res. Dev.. – 2008. – №12. – С. 626–631.
81. Discovery of Alogliptin: A Potent, Selective, Bioavailable, та Efficacious Inhibitor of Dipeptidyl Peptidase IV† / [J. Feng, Z. Z. Zhang, M. B. Wallace та ін.]. // J. Med. Chem.. – 2007. – №50. – С. 2297–2300.
82. Imidazopyridine derivatives as modulators of THF activity / [J. M. Bentley, D. C. Brookings, J. A. Brown та ін.]. // WO2014009295 A1. – 2014.

83. Discovery of cyclic amine-substituted benzoic acids as PPAR α agonists / [M. Nomura, K. Yumoto, T. Shinozaki та ін.]. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2012. – №22. – С. 334–338.
84. Discovery of N-[[1-[2-(tert-butylcarbamoylamino)ethyl]-4-(hydroxymethyl)-4-piperidyl]methyl]-3,5-dichloro-benzamide as a selective T-type calcium channel (Cav3.2) inhibitor / [F. Giordanetto, A. Wållberg, L. Knerr та ін.]. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2013. – №23. – С. 119–124.
85. Structure–activity relationships of trimethoxybenzyl piperazine N-type calcium channel inhibitors / [H. Pajouhesh, Z. Feng, L. Zhang та ін.]. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2012. – №22. – С. 4153–4158.
86. Synthesis та Serotonergic Activity of 3-[2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl]indoles: Potent Agonists for the h5-HT1D Receptor with High Selectivity over the h5-HT1B Receptor / [F. Sternfeld, A. R. Guiblin, R. A. Jelley та ін.]. // *J. Med. Chem.* – 1999. – №4. – С. 677–690.
87. Conformational Constraint in Oxazolidinone Antibacterials. Synthesis та Structure-Activity Studies of (Azabicyclo[3.1.0]hexylphenyl)oxazolidinones / [A. R. Renslo, P. Jaishankar, R. Venkatachalam та ін.]. // *J. Med. Chem.* – 2005. – №48. – С. 5009–5024.
88. Barsanti P. A., Xia Y., Wang W., Mendenhall K. G., Lagniton L. M., Ramurthy S., Phillips M. C., Subramanian S., Boyce R., Brammeier N.M., Constantine R., Duhl D., Walter A. O., Abrams T. J., Renhowe P. A., US Pat. Appl. Publ. US **2007**/037853.
89. Miller W. H. ANTIBACTERIAL AGENTS / W. H. Miller, I. Pendrak, M. A. Seefeld. // WO/2006/002047. – 2006.
90. Synthesis та structure-activity relationships of 2-pyridones: II. 8-(Fluoro-substituted pyrrolidiny)-2-pyridones as antibacterial agents / [Q. Li, W. Wang, K. B.

- Berst та ін.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 1998. – №8. – С. 1953–1958.
91. Synthesis та Antibacterial Activity of Novel 7-(3-Substituted-3 or 4-trifluoromethyl-1-pyrrolidinyl)-8-methoxyfluoroquinolones / [H. Fukui, T. Shibata, T. Naito та ін.]. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 1998. – №8. – С. 2833–2838.
92. Synthesis of aminomethylated 4-fluoropiperidines та 3-fluoropyrrolidines / [G. Verniest, K. Karel Piron, E. Hende та ін.]. // *Org. Biomol. Chem.*. – 2010. – №8. – С. 2509–2512.
93. Non-stabilized azomethine ylides in [3 + 2] cycloadditions. Pyrrolidinylfuranones from (5S)-5-menthyloxy-4-vinylfuran-2(5H)-one / [K. Gerlach, H. R. Hoffmann, R. Wartchow та ін.]. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – 1998. – С. 3867–3872.
94. Fray A. H. Single та Double Diastereoselection in Azomethine Ylide Cycloaddition Reactions with Unsaturated Chiral Bicyclic Lactams† / A. H. Fray, A. I. Meyers. // *J. Org. Chem.*. – 1996. – №10. – С. 3362–3374.
95. Cheng R. P. β -Peptides: From Structure to Function / R. P. Cheng, S. H. Gellman, W. F. DeGrado. // *Chem. Rev.*. – 2001. – №101. – С. 3219–3232.
96. Salaün J. Cyclopropane derivatives та their diverse biological activities / A. de Meijere // *Small ring compounds in organic synthesis VI*. – Berlin/Heidelberg: Springer, 2000. – P. 1–67.
97. Lin H. W. The chemistry of the cyclopropyl group // C. T. Walsh, S. Patai, Z. Rappoport. – New York: Wiley, 1987.
98. Corey E. J. Dimethyloxosulfonium Methylide ((CH₃)₂SOCH₂) та Dimethylsulfonium Methylide ((CH₃)₂SCH₂). Formation та Application to Organic

Synthesis / E. J. Corey, M. Chaykovsky. // J. Am. Chem. Soc.. – 1965. – №6. – C. 1353–1364.

99. Medda A. K. 3,4-Methano- β -Proline: A Conformationally Constrained β -Amino Acid / A. K. Medda, H. S. Lee. // SYNLETT. – 2009. – №6. – C. 0921–0924.

100. Synthesis of Small 3-Fluoro- та 3,3-Difluoropyrrolidines Using Azomethine Ylide Chemistry / [I. McAlpine, M. Tran-Dubé, F. Wang та ін.]. // J. Org. Chem.. – 2015. – №14. – C. 7266–7274.

101. Jagodzinska M. Studies on a three-step preparation of β -fluoroalkyl acrylates from fluoroacetic esters / M. Jagodzinska, F. Huguenot, M. Zanda. // 2007. – №63. – C. 2042–2046.

102. Crystal Structure of (-)-(3S,4S)-1-Benzyl-4-trifluoromethylpyrrolidine- 3-carboxylic Acid (R)- α -Methylbenzylamine Salt / [H. Fukui, K. Kobayashi, T. Nakata та ін.]. // J. Anal. Sci.. – 1997. – №13. – C. 689–691.

103. Asymmetric Synthesis та Catalytic Activity of 3-Methyl- β -proline in Enantioselective anti-Mannich-type Reactions / [K. Nagata, Y. Kuga, A. Higashi та ін.]. // J. Org. Chem.. – 2013. – №78. – C. 7131–7136.

104. Seebach D. β -Peptides: a surprise at every turn / D. Seebach, J. L. Matthews. // Chem. Commun.. – 1997. – №21. – C. 2015–2022.

105. Porter E. A. Mimicry of Host-Defense Peptides by Unnatural Oligomers: Antimicrobial β -Peptides / E. A. Porter, B. Weisblum, S. H. Gellman. // J. Am. Chem. Soc. 124, 7324-7330. – 2002. – №124. – C. 7324–7330.

106. Non-haemolytic β -amino-acid oligomers / [E. A. Porter, X. Wang, H. Lee та ін.]. // Nature. – 2000. – №404. – C. 565.

107. Interactions of the antimicrobial β -peptide β -17 with phospholipid vesicles differ from membrane interactions of magainins / [R. F. Epand, N. Umezawa, E. A. Porter та ін.]. // Eur. J. Biochem.. – 2003. – №270. – C. 1240–1248.

108. Mayer B. J. SH3 domains: complexity in moderation / Mayer. // *Journal of Cell Science* 114, 1253-1263. – 2001. – №114. – C. 1253–1263.
109. A New Nucleoside Analogue with Potent Activity against Mutant sr39 Herpes Simplex Virus-1 (HSV-1) Thymidine Kinase (TK) / [G. S. Sundaram, S. E. Harpstrite, J. L. Kao та ін.]. // *Org. Lett.*. – 2012. – №14. – C. 3568–3571.
110. Sheldrick G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr. Sect. A.* – 2008. – A64. – P. 112–122.
111. Synthesis та Characterization of β -Trifluoromethyl-Substituted Pyrrolidines / [V. S. Yarmolchuk, O. V. Shishkin, V. S. Starova та ін.]. // *Eur. J. Org. Chem.*. – 2013. – №15. – C. 3086–3093.
112. Conformationally rigid cyclic α -amino acids in the design of peptidomimetics, peptide models та biologically active compounds / I. V. Komarov, A. O. Grigorenko, A. V. Turov, V. P. Khilya. // *Russ. Chem. Rev.*. – 2004. – №73. – C. 785–810.
113. Vine W. H. Synthesis of fluorine-containing peptides. Analogs of angiotensin II containing hexafluorovaline / W. H. Vine, K. Marshall, G. R. Hsieh. // *J. Med. Chem.*. – 1981. – №24. – C. 1043–1047.
114. Ritchie T. J. The impact of aromatic ring count on compound developability – are too many aromatic rings a liability in drug design? / T. J. Ritchie, J. F. Macdonald. // *Drug Discovery Today*. – 2009. – №14. – C. 1011–1020.
115. Marcaurelle L. A. The evolving role of molecular diversity in drug discovery / L. A. Marcaurelle, M. A. Foley. // *Curr. Opin. Chem. Biol.*. – 2010. – №14. – C. 285–288.
116. Procházka M. Über sulfolane IV. Reaktion der halogen- und tosyloxysulfolane mit ammoniak / M. Procházka, V. Horák. // *Collect. Czech. Chem. Commun.*. – 1959. – №24. – C. 2278–2283.

117. Usenko Y. N. Synthesis of sulfolane та sulfolenesulfonates / Y. N. Usenko, S. M. Lukashov, T. E. Bezmenova. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1972. – №8. – C. 1343–1344.
118. 2-Phenylthio-3,3,3-Trifluoropropene, its Sulfoxide та Sulfone : Synthesis та Reactivity in 1,3-Dipolar Cycloadditions. / M. Plancquaert, M. Redon, Z. Janousek, H. G. Viehe. // *Tetrahedron*. – 1996. – №52. – C. 4383–4396.
119. Baumann M. Synthesis of 3-Nitropyrrolidines via Dipolar Cycloaddition Reactions Using a Modular Flow Reactor / M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley. // *SYNLETT*. – 2010. – №5. – C. 0749–0752.
120. Cyclobutane-Derived Diamines: Synthesis та Molecular Structure / [D. S. Radchenko, S. O. Pavlenko, O. O. Grygorenko та ін.]. // *J. Org. Chem.*. – 2010. – №75. – C. 5941–5952.
121. Yarmolchuk V. S. Synthesis of b-fluoro-b-proline / V. S. Yarmolchuk, P. K. Mykhailiuk, I. V. Komarov. // *Tetrahedron Lett.*. – 2011. – №52. – C. 1300–1302.
122. Lovering F. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success / F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet. // *J. Med. Chem.*. – 2009. – №52. – C. 6752–6756.
123. Molecular Shape та Medicinal Chemistry: A Perspective / [A. Nicholls, G. B. McGaughey, R. P. Sheridan та ін.]. // *J. Med. Chem.*. – 2010. – №53. – C. 3862–3886.
124. An Efficient та Safe Method for the Multigram Synthesis of trans-2-(Trifluoromethyl)cyclopropylamine / [V. S. Yarmolchuk, A. V. Bezdudny, N. A. Tolmacheva та ін.]. // *SYNTHESIS*. – 2012. – №44. – C. 1152–1154.
125. Yarmolchuk V. S. Convenient synthesis of enantiopure (R-) та (S)-3-fluoro-3-aminomethylpyrrolidines / V. S. Yarmolchuk, V. L. Mykhalchuk, P. K. Mykhailiuk. // *Tetrahedron*. – 2014. – №70. – C. 3011–3017.

126. Conformationally Rigid Trifluoromethyl-Substituted α -Amino Acid Designed for Peptide Structure Analysis by Solid-State ^{19}F NMR Spectroscopy / [P. K. Mikhailiuk, S. Afonin, A. N. Chernega та ін.]. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2006. – №45. – С. 56–59–5661.
127. Exploring Ramachandran та Chi Space: Conformationally Constrained Amino Acids та Peptides in the Design of Bioactive Polypeptide Ligands / S. M. Cowell, Y. S. Lee, J. P. Cain, V. J. Hruby. // *Curr. Med. Chem.* – 2004. – №11. – С. 2785–2798.
128. Weber J. Asenapine / J. Weber, P. L. McCormack PL.. // *CNS Drugs*. – 2009. – №23. – С. 781–792.
129. Malaisse W. J. Mitiglinide: a rapid- та short-acting non-sulfonylurea insulinotropic agent for the treatment of type 2 diabetic patients / Malaisse. // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2008. – №9. – С. 2691–2698.
130. The Design of Leadlike Combinatorial Libraries / S. J. Teague, A. M. Davis, P. D. Leeson, T. Oprea. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1999. – №38. – С. 3743–3748.
131. Hann M. M. Molecular Complexity та Its Impact on the Probability of Finding Leads for Drug Discovery / M. M. Hann, A. R. Leach, G. Harper. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 2001. – №41. – С. 856–864.
132. A new hydroxyethylamine class of HIV-1 protease inhibitors with high antiviral potency та oral bioavailability / [B. M. Kim, J. P. Vacca, J. P. Guare та ін.]. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1994. – №4. – С. 2273–2278.
133. Sanchez-Sancho F. Chagas Disease: Progress та New Perspectives / F. Sanchez-Sancho, N. E. Campillo, J. A. Paez. // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – №17. – С. 423–452.
134. Talele T. T. Successful Applications of Computer Aided Drug Discovery: Moving Drugs from Concept to the Clinic / T. T. Talele, S. A. Khedkar, A. C. Rigby. // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2010. – №10. – С. 127–141.

135. Massey S. M. EXCITATORY AMINO ACID DERIVATIVES / S. M. Massey, J. A. Monn, M. J. Valli. // WO/1997/018199. – 1997.
136. Yarmolchuk V. S. An Entry into Hexahydro-2H-thieno[2,3-c]pyrrole 1,1-Dioxide Derivatives / [V. S. Yarmolchuk, I. L. Mukan, O. O. Grygorenko та ін.]. // J. Org. Chem.. – 2011. – №76. – С. 7010–7016.
137. Mukhamedova L. A. Reaction of sulfolene with β - γ - δ - ε -octafluoropentanol / L. A. Mukhamedova, L. I. Kursheva, M. A. Nechaeva. // Chem. Heterocycl. Compd.. – 1982. – №18. – С. 360–361.
138. Double bond migration in S-allyl systems catalysed by [RuClH(CO)(PPh₃)₃] / [N. Kuz'nik, S. Krompiec, T. Bieg та ін.]. // J. Organomet. Chem.. – 2003. – №665. – С. 167–175.
139. Bezmenova, T. E. Preparation та alkaline hydrolysis of halolactones of 1,1-dioxo-2-thiolen-4-ylacetic acids / T. E. Bezmenova,, V. I. Slutskii. // Chem. Heterocycl. Compd.. – 1987. – №23. – С. 1293–1296.

ДОДАТОК

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА
(5 статей у фахових виданнях, 4 тези доповідей):**

1. Yarmolchuk V. S. Synthesis of b-fluoro-b-proline / V. S. Yarmolchuk, P. K. Mykhailiuk, I. V. Komarov. // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – №52. – С.1300–1302.
2. Yarmolchuk V. S. Synthesis and Characterization of β -Trifluoromethyl-Substituted Pyrrolidines / [V. S. Yarmolchuk, O. V. Shishkin, V. S. Starova та ін.]. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – №15. – С. 3086–3093.
3. Yarmolchuk V. S. An Efficient and Safe Method for the Multigram Synthesis of trans-2-(Trifluoromethyl)cyclopropylamine / [V. S. Yarmolchuk, A. V. Bezdudny, N. A. Tolmacheva та ін.]. // *Synthesis.* – 2012. – №44. – С.1152–1154.
4. Yarmolchuk V. S. Convenient synthesis of enantiopure (R-) and (S)-3-fluoro-3- aminomethylpyrrolidines / V. S. Yarmolchuk, V. L. Mykhalchuk, P. K. Mykhailiuk. // *Tetrahedron.* – 2014. – №70. – С. 3011–3017.
5. Yarmolchuk V. S. An Entry into Hexahydro-2H-thieno[2,3-c]pyrrole 1,1-Dioxide Derivatives / [V. S. Yarmolchuk, I. L. Mukan, O. O. Grygorenko та ін.]. // *J. Org. Chem.* – 2011. – №76. – С. 7010–7016.
6. Ярмольчук В. С., Мукан І. Л., Григоренко О. О., Комаров І. В., Толмачев А. О. Синтез похідних нової гетероциклічної системи гексагідро-2H-тієно[2,3-с]-пірол-1,1-діоксиду. XII Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 18–20 травня 2011, – Київ, 2011. – С. 97.

7. Ярмольчук В. С., Михальчук В. Л., Михайлюк П. К., Горічко М. В. Синтез хірального 3-амінометил-3-флуоропіролідину. XIV Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 15–17 травня 2013, – Київ, 2013. – С. 108.

8. Ярмольчук В. С., Радченко Д. В., Гордієнко О. В. Хіральний 3,4-метано- β -пролін: конформаційно обмежена β -амінокислота. XV Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 18–20 травня 2014, – Київ, 2014. – С. 95.

9. Ярмольчук В. С., Вишняк Д. М., Войтенко З. В. За,ба-біс-(три-флуорометил)-октагідропіроло-[3,4-с]пірол як новий піперазиновий аналог. XV Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», 18–20 травня 2014, – Київ, 2014. – С. 103.

Відомості про апробацію дослідження: Брав участь у чотирьох наукових конференціях. Матеріали роботи обговорювалися на міжнародній конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (м. Київ, у 2011, 2013 роках та двічі в 2014 році).