

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

На правах рукопису

МИХАЙЛЮК ПАВЛО КОСТЯНТИНОВИЧ

УДК 547.221 + 547.466 + 547.233 + 547.556.7

**ФЛУОРОВМІСНІ АМІНОКИСЛОТИ,
АМІНИ ТА ДІАЗОАЛКАНИ**

02.00.03 – органічна хімія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук

Науковий консультант:
доктор хімічних наук, професор
Толмачов Андрій Олексійович

Київ – 2016

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ВПЛИВ ФЛУОРУ НА БУДОВУ І ВЛАСТИВОСТІ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК (<i>літературний огляд</i>)	11
1.1. Вступ	11
1.2. Загальні відомості про атом Флуору	14
1.3. Вплив Флуору на температури кипіння органічних сполук	16
1.4. Вплив Флуору на кислотність та основність функціональних груп	17
1.5. Вплив Флуору на ліпофільність органічних сполук	21
1.6. Вплив Флуору на метаболічну стабільність органічних сполук	24
1.7. Вплив Флуору на конформацію органічних молекул	30
1.8. Флуор як мітка в ЯМР-дослідженнях	38
РОЗДІЛ 2. ФЛУОРОВМІСНІ АМІНОКИСЛОТИ	43
2.1. Аліфатичні амінокислоти	43
2.1.1. Оптимізований мультиграмовий синтез 3-(трифлуорометил)-біциклопент[1.1.1]-1-илглїцину	43
2.1.2. Дизайн та синтез (S)-2-аміно-2-(4-флуоробіцикло[2.2.2]октан-1-іл)ацетатної кислоти	46
2.1.3. CF ₃ -Вмісний аналог 1-аміноциклобутан-1-карбонової кислоти	53
2.1.4. Синтез 1-аміно-3,3-дифлуороциклобутанкарбонової кислоти	56
2.1.5. Синтез 1-аміно-4,4-дифлуороциклогексанкарбонової кислоти	57
2.1.6. Синтез ізомерних трифлуорометил-1-аміноциклопропан-1-карбонових кислот	70
2.2. Синтез флуоровмісного аналога серину та треоніну	73
2.3. Синтез монофлуорозаміщеного аналога фенілаланіну	80
2.4. Синтез флуоровмісних аналогів проліну	88
2.4.1. Синтез 5-флуорометилпроліну та 5-флуоропіпеколінової кислоти	88
2.4.2. Нові <i>цис</i> - та <i>транс</i> -4,5-дифлуорометанопроліни	95

2.4.3. γ -(S)-Трифлуорометилпролін як ^{19}F ЯМР-мітка	108
РОЗДІЛ 3. ФЛУОРОВМІСНІ АМІНИ	118
3.1. Синтез трифлуорометилвмісних 3-азабіцикло[n.1.0]алканів	118
3.1.1. Синтез біциклічних аналогів 4-трифлуорометилпіперидину	118
3.1.2. Синтез біциклічних аналогів 3-трифлуорометилпіперидину	122
3.2. Синтез та характеристика дифлуоро-2-азабіцикло[n.1.0]алканів	126
3.3. Синтез та характеристика 2- та 3-трифлуорометилморфолінів	135
3.4. Синтез ізомерних (2,2,2-трифлуороетил)- та (3,3,3-трифлуоро-пропіл)анілінів	145
РОЗДІЛ 4. ФЛУОРОВМІСНІ ДІАЗОАЛКАНИ В СИНТЕЗІ ГЕТЕРОЦИКЛІВ	150
4.1. Трикомпонентний синтез CF_3 -вмісних піразол(ін)ів з $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$, NaNO_2 та електронодефіцитних алкенів/алкінів	150
4.2. Трикомпонентний синтез C_2F_5 -вмісних піразол(ін)ів з $\text{C}_2\text{F}_5\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$, NaNO_2 та електронодефіцитних алкенів/алкінів	163
4.3. Трикомпонентний синтез флуорованих піразолів з флуороалкіламінів, NaNO_2 та електронодефіцитних алкінів	177
4.4. Генерування дифлуорометилдіазометану (CF_2HCHN_2) та його перша реакція – [3+2]-циклоприєднання з алкінами	184
4.5. Діазацетонітрил (N_2CHCN): генерування <i>in situ</i> та практичний синтез CN-вмісних піразолів	190
РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	198
ВИСНОВКИ	312
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	314

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Boc	<i>т</i> р <i>е</i> т-бутоксикарбоніл- (<i>tert</i> -butyloxycarbonyl-)
<i>cat</i>	каталізатор (<i>catalyst</i>)
COSY	<i>c</i> orrelation <i>s</i> pectroscopy
DAST	діетиламіносульфуртрифлуорид (diethylaminosulfur trifluoride)
DCM	дихлорометан (<i>dichloromethane</i>)
DIPEA	<i>N,N</i> -діізопропілетиламін (<i>N,N</i> -діізопропіlethylamine)
DMAP	4-диметиламінопіридин (4-dimethylaminopyridine)
DMF	диметилформаїд (<i>dimethylformamide</i>)
DMPC	1,2-димірістоїл- <i>sn</i> -гліцеро-3-фосфохолін (1,2-dimyristoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphocholine)
DMSO	диметилсульфоксид (<i>dimethyl sulfoxide</i>)
EDG	електроноакцепторна група (<i>electron donating</i>)
<i>ee</i>	енантіомерний надлишок (<i>enantiomeric excess</i>)
EWG	електроноакцепторна група (<i>electron withdrawing group</i>)
FDA	Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (<i>Food and Drug Administration</i>)
Fmoc	флуоренілметилоксикарбоніл (<i>fluorenylmethyloxycarbonyl</i>)
GABA	γ-аміномасляна кислота (<i>γ-aminobutyric acid</i>) -
HCTU	<i>O</i> -(6-хлоробензотриазол-1-іл)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилуроній гексафлуорофосфат (<i>O</i> -(6-Chlorobenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium hexafluorophosphate)
HMPA	гексаметилфосфортриамід, гексаметапол (<i>hexamethylphosphoramide</i>)
HOBT	<i>N</i> -гідроксибензотриазол (<i>N</i> -hydroxybenzotriazole)
HPLC	високоєфективна рідинна хроматографія (<i>high-performance liquid chromatography</i>)
HSQC	<i>h</i> eteronuclear <i>s</i> ingle quantum <i>c</i> oherence
LDA	літій діізопропіламід (<i>lithium diisopropylamide</i>)
LDA	літій діізопропіламід (<i>lithium diisopropylamide</i>)
MIC	мінімальна інгібуюча концентрація (<i>minimum inhibitory concentration</i>)

morph-DAST	морфолінсульфуртрифлуорид (morpholinosulfur trifluoride)
Ms	мезил-, метансульфоніл- (methanesulfonyl-, mesyl-)
NaHMDS	натрій біс(триметилсиліл)амід (sodium bis(trimethylsilyl)amide)
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
PB	фосфатний буфер (phosphate buffer)
PyBOP	бензотриазол-1-іл-окси-трис-піролідин-фосфоній гексафлуорофосфат (benzotriazol-1-yl- oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate)
RPLC	рідинна хроматографія з оберненою фазою (reversed phase liquid chromatography)
rt	кімнатна температура (room temperature)
SDS	натрій додецилсульфат (sodium dodecyl sulphate)
SPPS	твердофазний пептидний синтез (solid phase peptide synthesis)
Su	<i>N</i> -сукцинімідил- (<i>N</i> -succinimidyl-)
TBTU	2-(1 <i>H</i> -бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній тетрафлуороборат (2-(1 <i>H</i> -benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3- tetramethyluronium tetrafluoroborate)
TFA	трифлуороацетатна кислота (trifluoroacetic acid)
TFAA	ангідрид трифлуороацетатної кислоти (trifluoroacetic anhydride)
TFDA	триметилсилілфлуоросульфонілдіфлуороацетат (trimethylsilyl fluorosulfonyldifluoroacetate)
TFE	2,2,2-трифлуороетанол (2,2,2-trifluoroethanol)
THF	тетрагідрофуран (tetrahydrofuran)
TIS	триізопропілсилан (triisopropylsilane)
TMS	триметилсиліл (trimethylsilyl)
Ts	тозил, 4-толуенсульфоніл (tosyl, 4-toluenesulfonyl)
м. ч.	мільйонна частка
РСД	рентгеноструктурне дослідження
ТШХ	тонкошарова хроматографія
ЯЕО	ядерний ефект Оверхаузера
ЯМР	ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Актуальність теми. Хімія флуороорганічних сполук є невід’ємною складовою прогресу багатьох різних, але взаємопов’язаних галузей досліджень, таких як розробка нових матеріалів з широким діапазоном застосувань (наприклад, фотоелектричних сонячних елементів) або таких засобів діагностики як позитрон-емісійна томографія, що використовує радіоактивні ядра ^{18}F . Крім того, близькі властивості атомів ^1H та ^{19}F (стеричні об’єми, однакові спіни, високе гіромагнітне співвідношення та 100%-й природний вміст), а також майже повна відсутність атомів Флуору у природних органічних сполуках поряд з високою чутливістю ЯМР-сигналів ^{19}F до хімічного оточення, створюють можливість застосування ядер ^{19}F як міток для вивчення будови і механізмів дії біоорганічних молекул, наприклад, пептидів та протеїнів за допомогою методу ^{19}F ЯМР. Зокрема, флуорозаміщені амінокислоти знаходять використання як потужні групи-репортери в структурних і функціональних дослідженнях пептидів. Синтез специфічних амінокислот, які є придатними для таких досліджень є актуальним і водночас складним завданням, що вимагає ретельного вивчення конформаційних і функціональних наслідків включення флуоровмісної амінокислоти в пептид.

Проте, найбільш сильний вплив Флуору на біохімічні науки, безсумнівно, пов’язаний з розвитком агрохімічної і медичної галузей. Адже більше 20% всіх фармацевтичних препаратів і агрохімікатів містять, щонайменше, один атом Флуору. Включення флуоровмісних груп в органічні молекули впливає на їх фізико-хімічні та біологічні властивості. Наприклад, в медичній хімії часто використовують високу електронегативність атомів Флуору, яка приводить до зниження основності сусіднього з флуоровмісною групою атома Нітрогену, що, в свою чергу, зменшує токсичність молекули. Також як для фармацевтичної, так і для агрохімічної галузей важливим фактором є значно вища енергія зв’язку $\text{C}-\text{F}$, порівняно зі зв’язком $\text{C}-\text{H}$, що приводить до підвищення метаболічної стабільності флуороорганічних

сполук. При цьому флуоровмісні аміни та нітрогеновмісні гетероциклічні сполуки виявляють надзвичайно широкий спектр біологічної активності, а отже, їх фрагменти наявні в структурі багатьох сучасних лікарських засобів та агрохімікатів.

Таким чином, розробка стратегій синтезу нових конформаційно обмежених флуоровмісних аналогів природних амінокислот для досліджень мембраноактивних пептидів методом ^{19}F ЯМР, а також структурно різноманітних флуоровмісних амінів і діазоалканів як цінних будівельних блоків для одержання на їх основі біологічно активних молекул є актуальним і перспективним напрямком органічної хімії.

Під час розробки синтетичних підходів особливу увагу було приділено практичній складовій, адже саме доступність та можливість масштабування методу створює перспективи його подальшого використання в органічному синтезі, ЯМР-дослідженнях або у створенні нових препаратів для медичної та агрохімічної промисловості.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на хімічному факультеті Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках бюджетних тем № 06БФ037-06, 11БФ037-04, 14БП037-02, 16БП037-05.

Мета і завдання дослідження. Метою даної роботи є дизайн, синтез та вивчення будови нових конформаційно утруднених флуоровмісних амінокислот для подальшого використання як ^{19}F -міток в дослідженнях за допомогою твердотілого ЯМР; флуоровмісних амінів різної будови та флуорованих діазоалканів для застосування в органічному синтезі і одержання на їх основі біологічно активних молекул.

Для досягнення поставленої мети було необхідно розв'язати наступні задачі: провести дизайн нових флуоровмісних конформаційно утруднених амінокислот, амінів та діазоалканів; розробити практичні методи синтезу цільових структур з урахуванням можливості масштабування реакцій; встановити будову і

стереохімічні особливості одержаних сполук; дослідити вплив атомів Флуору на структурні, хімічні та фізичні властивості синтезованих похідних.

Об'єкти дослідження – амінокислоти, аміни та діазоалкани з різними флуоровмісними замісниками.

Предмет дослідження – підходи до синтезу, будова, фізичні та хімічні властивості флуоровмісних амінокислот, амінів та діазоалканів.

Методи дослідження – органічний синтез, тонкошарова, препаративна колонкова та високоефективна рідинна хроматографія, спектроскопія ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C та ^{19}F , круговий дихроїзм, мас-спектрометрія, рентгено-структурні дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Одержано серію нових моно- та біциклічних флуоровмісних амінокислот для заміни залишків аланіну, валіну, лейцину, ізолейцину, фенілаланіну, серину, треоніну та проліну в пептидах. Досліджено структурні властивості ряду мембраноактивних пептидів, модифікованих синтезованими флуоровмісними амінокислотами.

Синтезовано нові флуоровмісні аміни – конформаційно обмежені аналоги піперидину, піролідину та азепану, а також ізомерні трифлуорометилморфоліни та трифлуорометилалкіланіліни.

Показано можливість генерування *in situ* ряду нових флуоровмісних діазоалканів з наступним їх застосуванням в синтезі піразол(ін)ів.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено препаративні методи синтезу ряду флуорованих амінокислот та амінів, що дозволяють одержання грамових кількостей бажаних продуктів, які є цінними будівельними блоками для медичної та агрохімічної галузей.

Продемонстровано можливість включення ряду одержаних ^{19}F -мічених амінокислот до складу мембраноактивних пептидів з подальшим вивченням їх будови методом твердотілого ^{19}F -ЯМР.

Розроблено практичні одноколбові методи синтезу різноманітних рядів флуоро- та CN-вмісних піразол(ін)ів шляхом взаємодії генерованих *in situ*

діазоалканів (CF_3CHN_2 , $\text{C}_2\text{F}_5\text{CHN}_2$, $\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{CHN}_2$, CF_2HCHN_2 , NCCN_2) з електронодефіцитними алкенами/алкінами.

Особистий внесок здобувача є визначальним на всіх етапах дослідження і полягає у формуванні наукового напрямку, обґрунтуванні ідеї, виборі об'єктів дослідження, плануванні експерименту, аналізі, інтерпретації, узагальненні експериментальних даних, одержаних як особисто, так і у спів-авторстві з іншими дослідниками. Автор вдячний за плідні наукові дискусії науковому консультанту проф. А. О. Толмачову, проф. І. В. Комарову, проф. О. А. Запорожець, а також проф. А. Ульріх (Німеччина) та PhD С. Афоніну (Німеччина) за допомогу в дослідженні пептидів. У виконанні синтетичної частини роботи брали участь: к.х.н. О. Артамонов, к.х.н. А. Ткаченко, PhD В. Кубишкін, к.х.н. Д. Радченко, к.х.н. А. Бездудний, а також студенти і аспіранти. Систематизація даних проведена за участю к.х.н. О. Григоренка та к.х.н. Ю. Пустовіта; протолітичні і ліпофільні характеристики окремих сполук визначені В. Старовою. Синтез комплексних сполук здійснено у співпраці з науковою групою проф. Р. Діаза (США). Рентгеноструктурні дослідження здійснено групою проф. О. В. Шишкіна.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації було представлено на міжнародних конференціях: 18th European Symposium on Fluorine Chemistry (7–12.08.2016, Kyiv, Ukraine), Balticum Organicum Syntheticum (3–6.06.2016, Riga, Latvia), 251st American Chemical Society National Meeting (13–17.03.2016, San Diego, USA), 6th EFMC International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (15–18.11.2015, Rehovot, Israel), 21st International Symposium on Fluorine Chemistry and 6th International Symposium on Fluorous Technologies (23–28.08.2015, Como, Italy), Bioheterocycles 2015, XVI International Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry (8–11.06.2015, Metz, France), FMC-ISMC 2014, XXIII International Symposium on Medicinal Chemistry (7–11.09.2014, Lisbon, Portugal), 4th International Symposium on Organofluorine Compounds in Biomedical, Organic Materials and Agriculture Sciences (6–10.07.2014, Bordeaux, France), ASMC'13 Moscow, 5th International

Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (5–8.05.2013, Moscow, Russia), 11th German Peptide Symposium (18–21.03.2013, Munich, Germany).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 38 статей у провідних міжнародних фахових журналах, розділ монографії та 10 тез доповідей на конференціях.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 360 сторінках і складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, переліку використаних джерел (440 найменувань), містить 81 рисунок та 26 таблиць. У першому розділі висвітлено вплив атома Флуору на фізико-хімічні властивості органічних сполук (літературний огляд). Другий розділ присвячено дизайну, синтезу та використанню в дослідженні будови пептидів флуоровмісних амінокислот. У третьому розділі розглянуто підходи до синтезу флуорованих циклічних амінів. Четвертий розділ присвячено генеруванню флуоровмісних діазоалканів та використанню їх в синтезі гетероциклічних сполук. П'ятий розділ містить експериментальні дані дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 1. ВПЛИВ ФЛУОРУ НА БУДОВУ І ВЛАСТИВОСТІ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК (*літературний огляд*)

1.1. Вступ

Природний вміст Флуору у земній корі (0.028%) у формі флюориту CaF_2 , флуороапатиту $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$ та криоліту Na_3AlF_6 знаходиться на 18 місці серед інших елементів і практично дорівнює вмісту Нітрогену (0.030%). Проте, на сьогодні у природі були знайдені тільки 12 органічних сполук, що містять в своєму складі Флуор, більшість з яких є вищими гомологами флуороацетатної кислоти (рис. 1.1) [1]. Варто зауважити, що серед природних флуоровмісних сполук часто називають флуороацетон, який було ідентифіковано у 1960-х рр. [2, 3] у формі 2,4-динітрофенілгідразону, але досить ймовірно, що автори отримали гідразон флуороацетальдегіду, який в свою чергу, утворився з флуороацетатної кислоти [4].

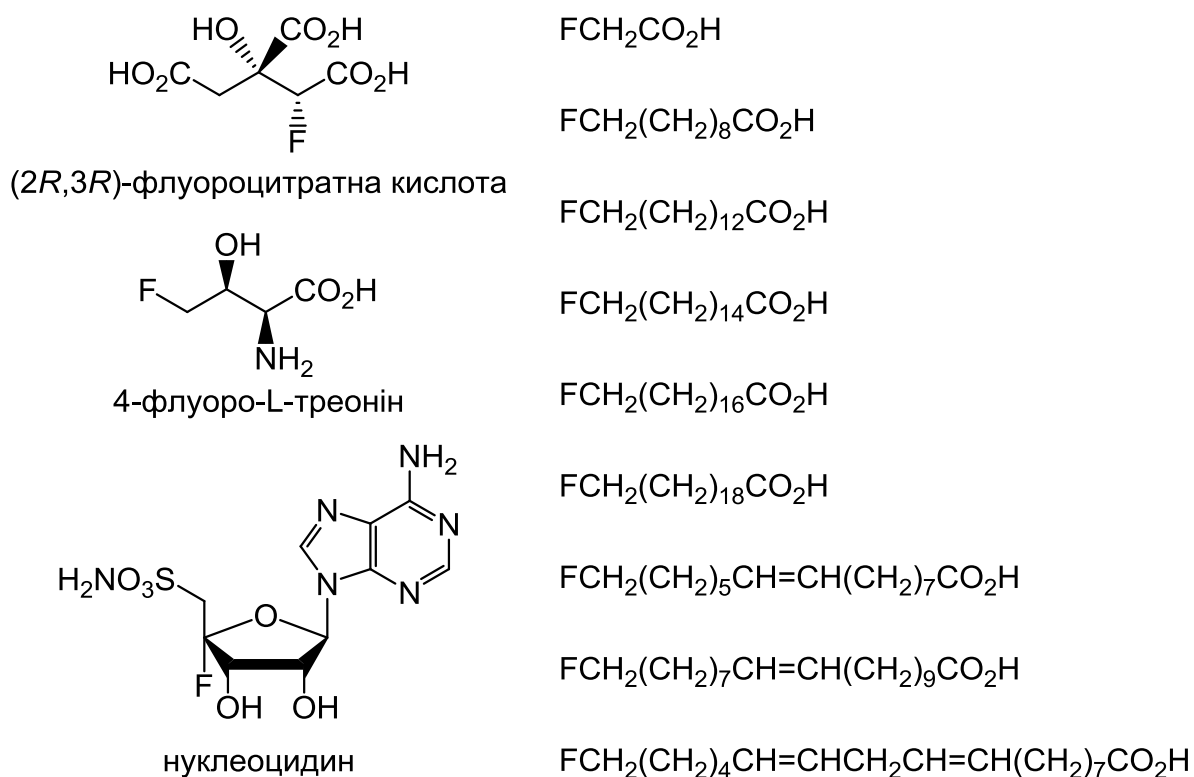


Рис. 1.1. Природні органічні флуоровмісні сполуки

Високий окиснювальний потенціал Флуору виключає існування галоїд-пероксидази, здатної до окиснювального введення атомів Флуору в природні молекули (на відміну від ситуації з Хлором, Бромом і Йодом), в той час як низька нуклеофільність флуоридів в природних умовах робить малоімовірним введення Флуору шляхом нуклеофільного заміщення. Такі особливості Флуору поряд з рідкістю його природних органічних сполук стимулюють величезну кількість досліджень, спрямованих на розробку нових методик одержання флуоровмісних молекул, перелік яких з року в рік продовжує зростати.

Перші успішні впровадження флуорованого стероїду флудрокортизону (протизапальний засіб) [5] та флуороурацилу (протираковий засіб) [6] (рис. 1.2) стали початком розробки цілої низки флуоровмісних лікарських препаратів.

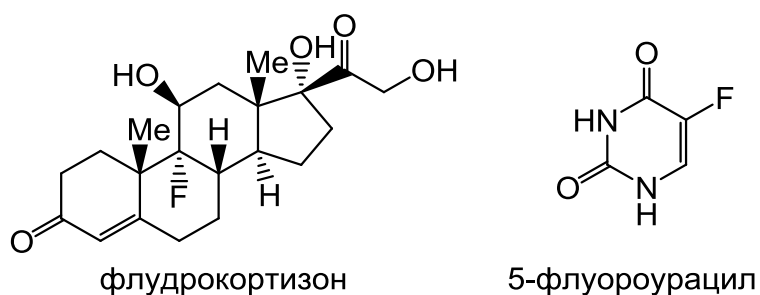


Рис.1.2. Перші флуоровмісні препарати

Вже до початку 1980-х років, як правило, відбувався «запуск» від одного до трьох кандидатів на рік (рис. 1.3) [7, 8].

Цікаво відзначити зростання кількості флуоровмісних препаратів близько 1982 р., якому передувала публікація досліджень [9, 10] з селективного флуорування органічних сполук дією сульфур (діетиламіно)-трифториду ($\text{Et}_2\text{N-SF}_3$, DAST).

На сьогодні, флуоровмісні молекули становлять більше 25% від загальної кількості впроваджених лікарських засобів та агрохімікатів [11, 12]. Наприклад, у період з 2001 по 2011 рр. на фармацевтичному ринку з'явилося більше 40 нових флуоровмісних препаратів [12].

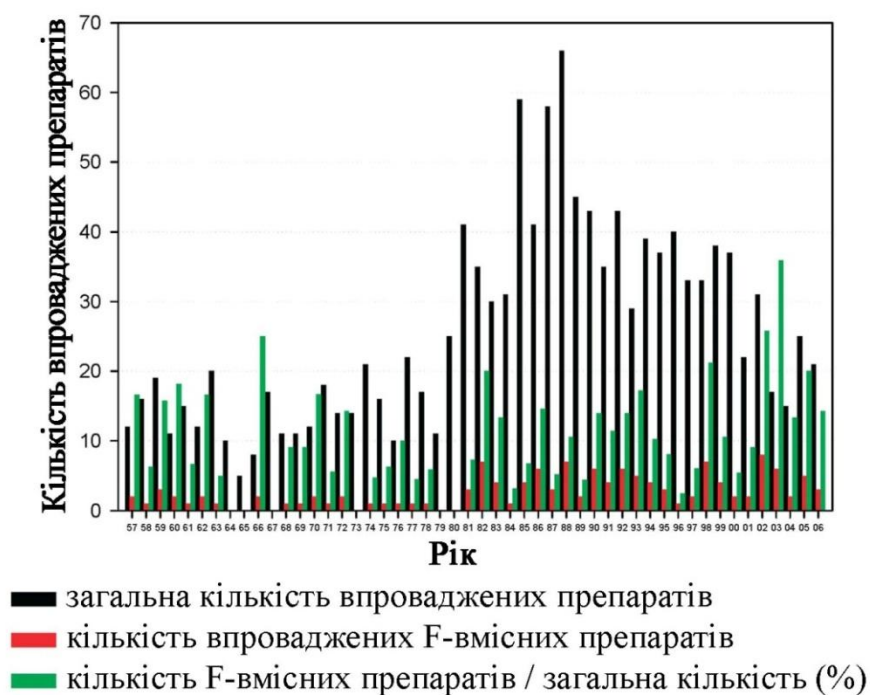


Рис. 1.3. Динаміка впровадження лікарських препаратів у 1957–2006 рр. [13]

Варто зауважити, що у 2008 препарат аторвастатин (рис. 1.4), який знижує рівень холестеролу, а також застосовується для профілактики серцевих нападів і інсультів, був зареєстрований як найбільш продаваний препарат у всьому світі з річним доходом в 5,9 млрд. \$ США.

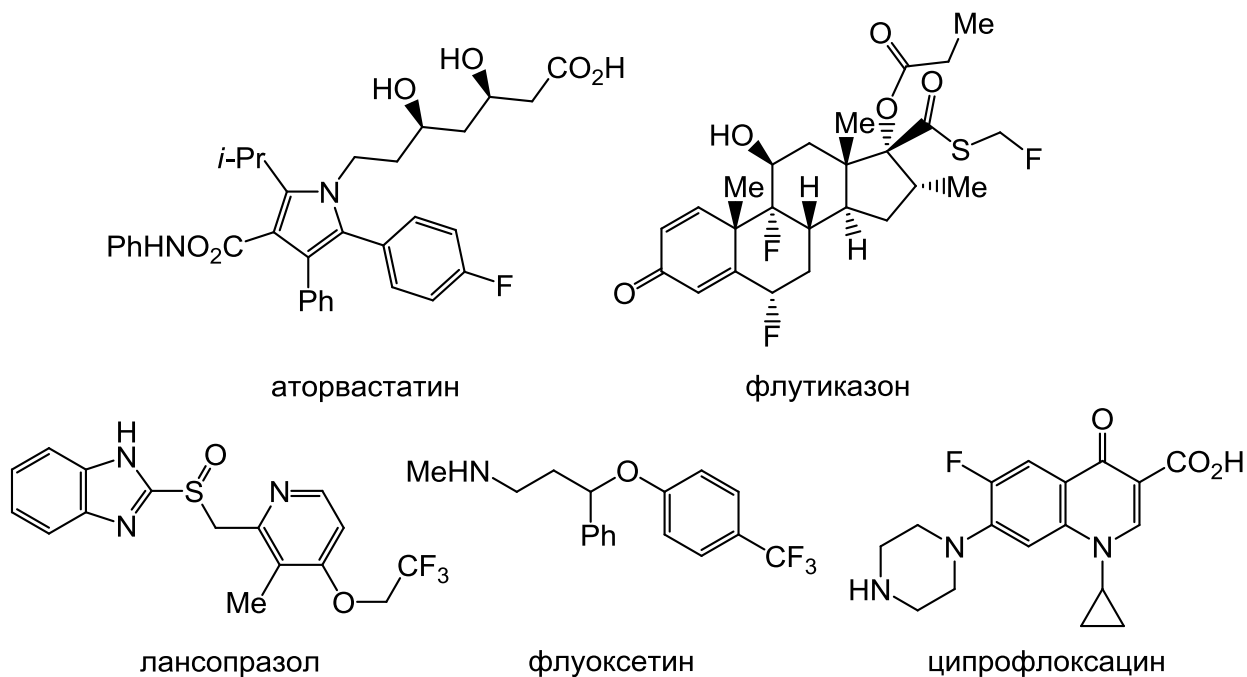


Рис. 1.4. Деякі найбільш успішні флуоровмісні препарати [14]

Серед найбільш успішних флуоровмісних лікарських засобів також слід згадати стероїдний протизапальний препарат флутиказон, противиразковий препарат лансопразол, антидепресант флуоксетин і антибактеріальний засіб ципрофлоксацин (рис. 1.4).

1.2. Загальні відомості про атом Флуору

Флуор є невеликим атомом, його атомний радіус має проміжне значення між Гідрогеном і Оксигеном (табл. 1.1). Невеликий радіус атома Флуору робить можливим його введення в органічні молекули для заміни Гідрогену без значної зміни загального розміру молекули. Проте, Флуор є найбільш електронегативним елементом періодичної системи, а отже, С–F зв'язок має високу ступінь поляризації, і в цьому аспекті є різка зміна в порівнянні зі зв'язком С–Н [15, 16]. У сильно поляризованому С–F зв'язку атом Флуору несе частковий негативний заряд, а атом Карбону – частковий позитивний, і ці заряди притягуються один до одного. Отже, зв'язок С–F має значний йонний характер.

Таблиця 1.1

Властивості атомів деяких елементів та їх зв'язків з Карбоном [16–18]

	H	F	O	N	C	Cl	Br
Радіус Ван дер Ваальса (Å)	1.20	1.47	1.52	1.55	1.70	1.75	1.85
Електронегативність за Полінгом	2.1	4.0	3.5	3.0	2.5	3.2	2.8
Довжина зв'язку С–Х (Å)	1.09	1.40	1.43	1.47	1.54	1.77	1.97
Енергія розриву зв'язку С–Х (ккал/моль)	98	105	84	70	83	77	66

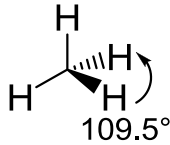
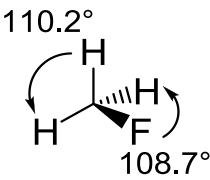
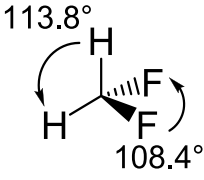
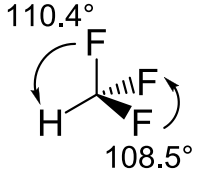
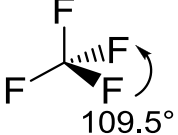
Атом Флуору має три неподілені пари електронів, але через високу електронегативність ці пари міцно утримуються ядром і, отже, є майже nereакційноздатними (наприклад, Флуор – дуже слабкий акцептор Н-зв'язків). Іншим наслідком вкрай поляризованої природи С–F зв'язку є мала

енергія σ^* антизв'язуючої орбіталі, яка розташована позаду атома Карбону в площині C–F зв'язку. Ця вакантна орбіталь може приймати електронну густину від сусідніх донорних груп, таких як неподілені електронні пари або σ -зв'язки. В цілому, C–F зв'язок можна розглядати як короткий, міцний, поляризований і нереакційноздатний.

Ці особливості добре ілюструє прогресуюче зменшення довжини зв'язку при переході від флуорометану до тетрафлуорометану [19] за рахунок електростатичного притягання кожного з атомів Флуору до все більш і більш позитивного карбонового центру. Поляризація C–F зв'язку також спричиняє геометричні зміни вуглеводнів [20], впливаючи на кути в молекулах флуорометанів (табл. 1.2).

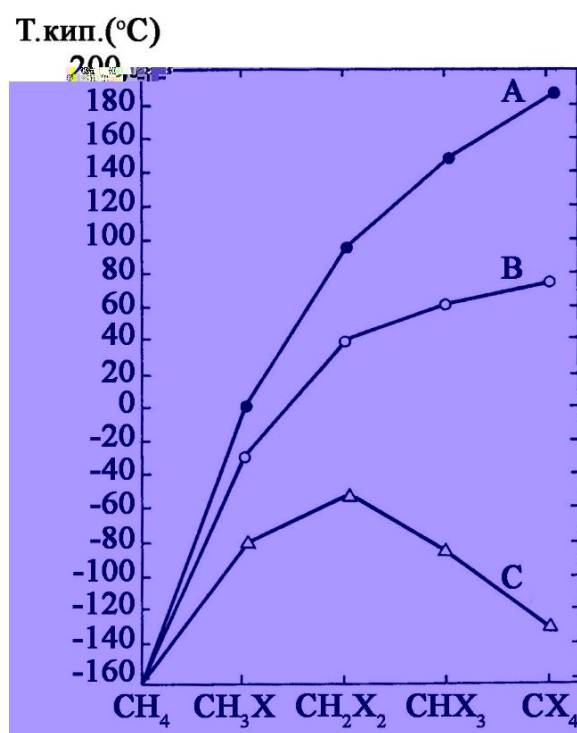
Таблиця 1.2

Довжини зв'язків C–F, кути та дипольні моменти флуорометанів

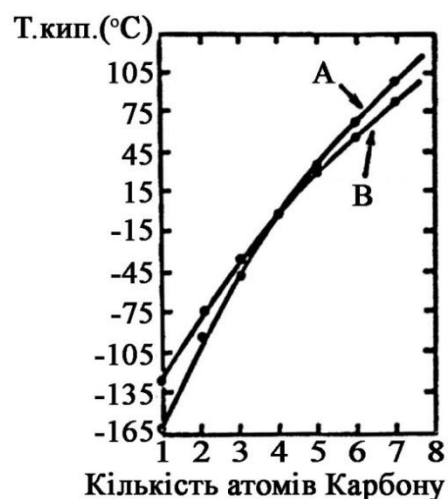
	Довжина зв'язку C–F (Å)	Енергія зв'язку C–F (ккал/моль)	Дипольний момент μ (D)
	—	—	0.0
	1.39	105	1.85
	1.36	109.6	1.97
	1.33	114.6	1.65
	1.32	116	0.0

1.3. Вплив Флуору на температури кипіння органічних сполук

Наочним прикладом незвичайного впливу атомів Флуору є різниця властивостей флуоро- та інших галогенозаміщених вуглеводнів. Рис 1.5 ілюструє порівняння температур кипіння CH_4 , CH_3F , CH_2F_2 , CHF_3 , CF_4 з температурами кипіння відповідних хлоро- та бромометанів. Так, максимальна температура кипіння у ряді флуорометанів спостерігається для CH_2F_2 , в той час як для хлоро- та бромометанів температури кипіння очікувано підвищуються при збільшенні кількості атомів галогенів у молекулі. Подібним чином температура кипіння перфлуороалканів, що містять більше п'яти атомів Карбону нижча за температуру кипіння відповідних вуглеводнів [21].



А – бромометани, В – хлорометани,
С – флуорометани



А – вуглеводні
В – перфлуоровуглеводні

Рис. 1.5. Температури кипіння галогеноалканів

Також можна зауважити, що розгалуження карбонового ланцюга має досить незначний вплив на температури кипіння флуорованих сполук (рис. 1.6.) [22].

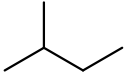
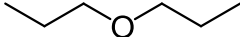
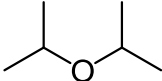
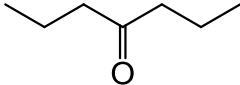
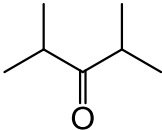
			
F_{12}	29.3	30.1	29.5
H_{12}	36.1	27.9	9.5
			
F_{12}	56	54	
H_{14}	90	69	
			
F_{12}	75–76	72–73	
H_{14}	143.5	123.7	

Рис. 1.6. Температури кипіння лінійних та розгалужених флуорованих похідних та відповідних вуглеводнів (°C)

1.4. Вплив Флуору на кислотність та основність функціональних груп

Висока електронегативність Флуору наділяє флуоровмісні групи унікальним індуктивним впливом на фізико-хімічні властивості молекул, до складу яких вони входять. Так, атоми Флуору мають виражений ефект на кислотність і основність сусідніх функціональних груп, що приводить до зміни pK_a молекул на кілька одиниць залежно від положення флуоровмісного замісника по відношенню до кислотної або основної функції.

Як видно з табл. 1.3, основність лінійних і циклічних амінів зменшується як при β -, так і при γ -, і навіть при δ -заміщенні Гідрогену на атом Флуору. Причому ці ефекти проявляються аддитивно. Нижчу pK_a трифлуороетилдиметиламіну порівняно з трифлуороетиламіном можна пояснити просторовою взаємодією між Флуором і протонованою аміногрупою в конформації, яку індукує диметильний замісник [23]. Для анілінів, піридинів і хінолінів також спостерігається значне зниження основності, хоча ефекти дещо послаблює ароматичне кільце. Тож не дивно, що спирти, карбонові

кислоти, гетероциклічні сполуки і феноли стають більш кислими при заміщенні атомами Флуору.

Таблиця 1.3

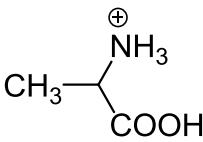
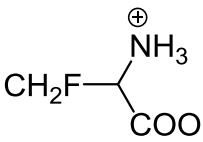
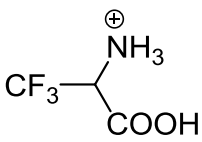
Ефект від введення атомів Флуору до різних функціональних груп [24, 25]

лінійні аміни	pK _a		pK _a				
<i>β</i> -заміщення		піперидин-Н ⁺	11.1				
CH ₃ CH ₂ NH ₃ ⁺	10.7	3-F-піперидин-Н ⁺	9.3				
FCH ₂ CH ₂ NH ₃ ⁺	9.0	3,3-F ₂ -піперидин-Н ⁺	7.4				
F ₂ CHCH ₂ NH ₃ ⁺	7.3	4-F-піперидин-Н ⁺	9.4				
F ₃ CCH ₂ NH ₃ ⁺	5.7	4,4-F ₂ -піперидин-Н ⁺	8.5				
CH ₃ CH ₂ N(CH ₃) ₂ H ⁺	10.2	анілін-Н ⁺	2-	3-	4-		
F ₃ CCH ₂ N(CH ₃) ₂ H ⁺	4.8	H	4.62				
<i>γ</i> -заміщення		F	3.20	3.58	4.65		
CH ₃ CH ₂ CH ₂ NH ₃ ⁺	10.7	CF ₃		3.49	2.57		
FCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₃ ⁺	9.9	піридин-Н ⁺	2-	3-			
F ₃ CCH ₂ CH ₂ NH ₃ ⁺	8.7	H	5.17				
<i>δ</i> -заміщення		F	-0.44	2.97			
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₃ ⁺	10.7	хінолін-Н ⁺	3-	5-	6-	7-	8-
F ₃ CCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₃ ⁺	9.7	H	4.85				
прості спирти		F	2.36	3.68	4.00	4.04	3.1
CH ₃ CH ₂ OH	16.0	бензоатні кислоти	2-	3-	4-		
F ₃ CCH ₂ OH	12.4	H	4.20				
(F ₃ C) ₂ CHOH	9.3	F	3.27	3.87	4.14		
(F ₃ C) ₃ COH	5.4	CF ₃		3.79			
карбонові кислоти		5-CH ₃ -тетразол	4.9				
CH ₃ CO ₂ H	4.76	5-CF ₃ -тетразол	1.7				
FCH ₂ CO ₂ H	2.66	феноли	2-	3-	4-		
F ₂ CHCO ₂ H	1.24	H	9.99				
F ₃ CCO ₂ H	0.23	F	8.73	9.29	9.89		
CH ₃ CH ₂ CO ₂ H	4.87	CF ₃		8.9			

Подібні ефекти спостерігаються для флуорованих амінокислот, при цьому трифлуорування дещо більшою мірою впливає на основність, ніж на кислотність (табл. 1.4.).

Таблиця 1.4

Зміна pK амінокислот при флуоруванні [26]

			
pK_{COOH}	2.3	2.4	1.2
$pK_{\text{NH}_3^+}$	9.9	9.8	5.4

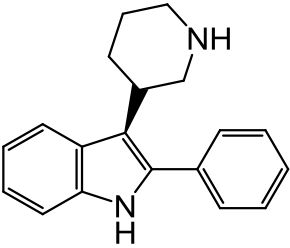
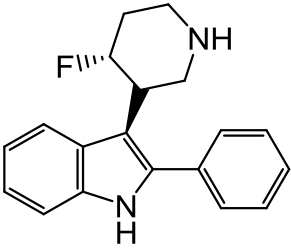
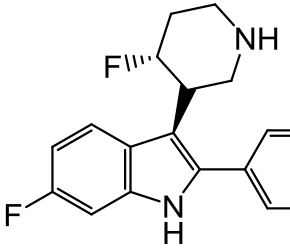
Зміна pK_a може значною мірою вплинути на афінність зв'язування і фармакокінетичні властивості фармацевтичного препарату. Модуляція pK_a може змінити біологічну доступність (% від дози препарату, що досягає кровоносної системи), впливаючи на процес всмоктування [27]. На відміну від внутрішньовенного введення лікарських засобів (100% біодоступність), біодоступність пероральних препаратів зменшується через або низьке всмоктування, або досистемний метаболізм.

Наприклад, у серії 3-піперидиніліндольних антипсихотичних лікарських препаратів було встановлено, що зменшення основності аміну при флуоруванні покращує його біологічну доступність (табл. 1.5) [28]. Було висловлено припущення, що антипсихотичні препарати з більшою спорідненістю до серотонінових 5-HT₂ рецепторів, ніж до допамінових D₂-рецепторів будуть мати менші небажані побічні ефекти, такі як марення і галюцинації. γ -Флуорування зменшило pK_a аміну більш ніж на одну одиницю і дало сполуку з помірною біодоступністю у щурів (18%) і хорошою фармакокінетикою у собак (37%, $T_{1/2}$ 7.4 год). Сполука також мала кращу селективність до 5-HT_{2A}-рецепторів порівняно з D₂-рецепторами. Оскільки сполука метаболізувала головним чином шляхом гідроксилування в 6-му положенні індольного кільця, це положення було блоковано подальшим

введенням атома Флуору. Ця структурна модифікація привела до ще більшого поліпшення біодоступності і збільшення афінності зв'язування.

Таблиця 1.5

Серія антипсихотичних препаратів

			
5-HT _{2A} *	0.99	0.43	0.06
pK _a **	10.4	8.5	—
Біодоступність	низька	18%	80%

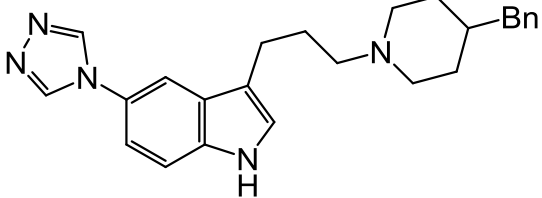
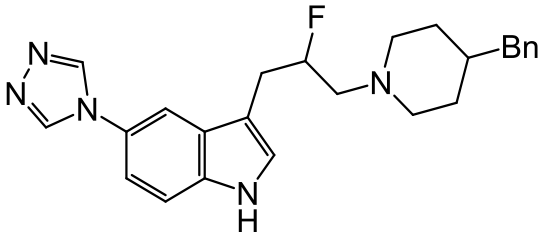
* – афінність до клонованого 5-HT_{2A} рецептора людини (нМ)

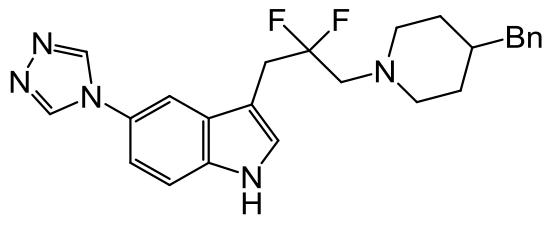
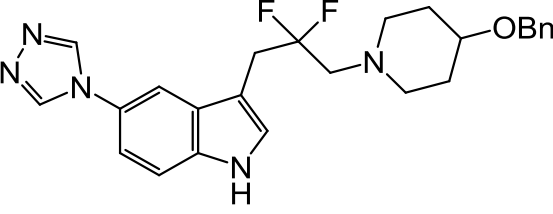
** – біодоступність розрахована для дози 0.5–2 мг/кг

Аналогічний ефект pK_a на біологічну доступність можна побачити в іншій серії піперидиніліндолів, синтезованих для поліпшення лікування мігрені. Основність амінів була зменшена шляхом флуорування, що значно покращило біодоступність при пероральному прийомі (табл. 1.6) [29].

Таблиця 1.6

Серія піперидиніліндолів

	pK _a	IC ₅₀ 5-HT _{1D}	Біодоступність
	9.7	0.3	низька
	8.7	0.9	хороша

	pK _a	IC ₅₀ 5-HT _{1D}	Біодоступність
	6.7	78	—
	5.9	8.5	хороша

1.5. Вплив Флуору на ліпофільність органічних сполук

Абсорбція та розподіл молекули лікарського засобу *in vivo* залежить від балансу ліпофільності, гідрофільності та іонізації. Покращення ліпофільності поряд зі зміною pK_a молекули часто приводить до збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єру через сприятливий розподіл між полярним водним розчином і менш полярною ділянкою зв'язування.

Як правило, введення в молекули атомів Флуору або флуоровмісних груп збільшує ліпофільність органічних, зокрема ароматичних сполук. Так, флуоробензен лише трохи більш ліпофільний за бензен, а от ліпофільність трифлуорометилбензену порівняно з толуеном вища на 57% [30].

Сильно електроноакцепторна CF_3 -група значно знижує електронну густину сусідніх полярних функціональних груп (таких як аміно-, гідроксильна, етерна, карбонільна і амідна групи в *орто*- або *пара*-положеннях), що утруднює утворення водневих зв'язків цих груп з молекулами води, і, отже, збільшує гідрофобність і ліпофільність молекул. На противагу цьому, введення Флуору до аліфатичних сполук приводить до зменшення ліпофільності. Наприклад, пентан ($\log P = 3.11$) є більш ліпофільним за 1-флуоропентан ($\log P = 2.33$). Рис. 1.7 ілюструє зміну ліпофільності при заміні C–H на C–F в бічному ланцюзі пропілбензену та 3-пропіліндолу [31].

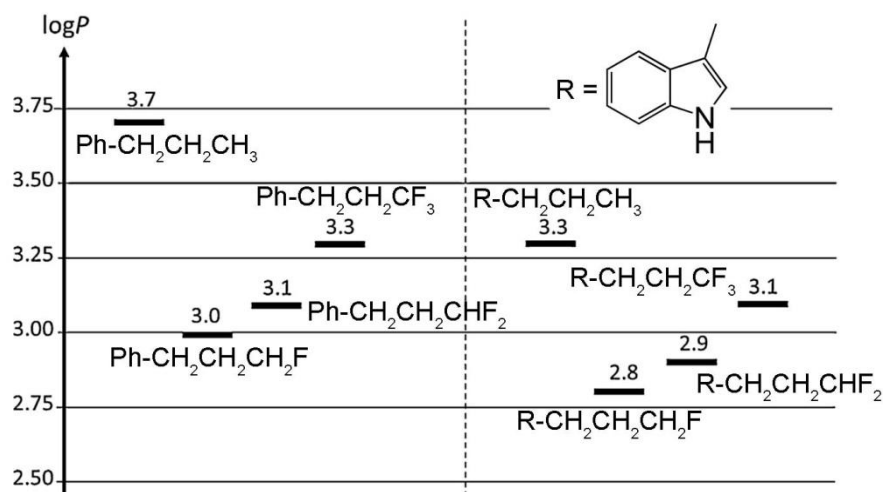


Рис. 1.7. Експериментальні значення $\log P$ серій похідних пропілбензену та 3-(*n*-пропіл)індолу

У табл. 1.7 наведено порівняння значень $\log P$ ряду нерозгалужених алканолів, що містять термінальну CF_3 -групу з відповідними нефлуорованими аналогами [32].

Таблиця 1.7

Значення $\log P$ ряду нерозгалужених алканолів

Алканоли	X = H	X = F	$\Delta \log P_F - \log P_H$
	$\log P_H$	$\log P_F$	
$\text{CX}_3\text{CH}_2\text{OH}$	-0.32	0.36	0.68
$\text{CX}_3(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	0.34	0.39	0.05
$\text{CX}_3(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	0.88	0.90	0.02
$\text{CX}_3(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	1.40	1.15	-0.25
$\text{CX}_3(\text{CH}_2)_5\text{OH}$	2.03	1.14	-0.89

Так, трифлуорометилетанол є більш ліпофільним ніж етанол ($\Delta \log P = 0.68$), що може бути пояснене значним зменшенням основності гідроксильної групи через сильну електроноакцепторну дію CF_3 -фрагмента. Цей сильний σ -індуктивний ефект CF_3 -замісника проявляється аж через три метиленові

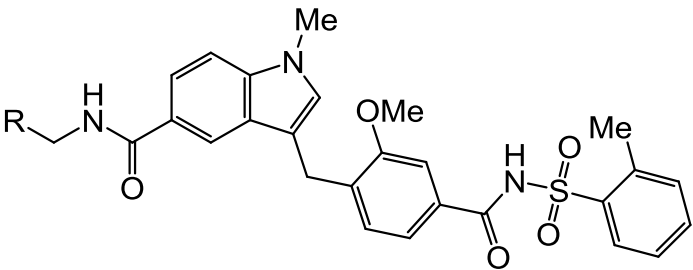
ланки, але зменшується через чотири. За відсутності індуктивного впливу CF_3 -фрагмента на основність гідроксильної групи спостерігається протилежна зміна ліпофільності: 4- CF_3 -бутанол ($\Delta \log P = -0.25$) та 5- CF_3 -пентанол ($\Delta \log P = -0.89$) у порівнянні з бутанолом і пентанолом, відповідно.

Для амінів спостерігається сильне збільшення ліпофільності, в загальному випадку, при введенні Флуору поряд з аміногрупою. Це пов'язано зі зменшенням основності аміну через індуктивний вплив Флуору, що приводить до збільшення в рівновазі нейтрального амінного компонента, на відміну від йона амонію [23].

Вплив заміщення Флуору на ліпофільність було досліджено для інгібіторів лейкотриєнових рецепторів (табл. 1.8). Ці сполуки знижують бронхостеноз (звуження бронха, що викликає порушення його прохідності) у хворих на бронхіальну астму.

Таблиця 1.8

Вплив атомів Флуору на ліпофільність біологічно активних молекул

	
R	Log P
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$	5.85
$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$	6.18
$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_2-$	6.29
$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}_2-$	6.45
$\text{CF}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$	6.30
$\text{CF}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$	5.89

Виявилось, що дія препаратів з амідними замісниками підвищеної ліпофільності є більш потужною. Збільшення довжини ланцюга до більш ніж

шести атомів Карбону покращує ліпофільність, але ця структурна модифікація не може бути використана в повній мірі, оскільки довгі ланцюги призводять до втрати спорідненості до рецептора. В той же час введення атомів Флуору вирішило цю проблему і в результаті дало, в середньому, 10-кратне збільшення активності в порівнянні з нефлуорованими аналогами. Вимірювання значень $\log P$ показало, що кожен флуорований амід є більш ліпофільним, ніж його нефлуорований аналог [33].

1.6. Вплив Флуору на метаболічну стабільність органічних сполук

Закономірним наслідком значної стабільності зв'язку C–F є його метаболічна інертність. Отже, метаболічно вразливі частини біологічно активної молекули можуть бути блоковані введенням флуоровмісних замісників, часто навіть без зниження сили зв'язування з біологічною мішенню. Таке стратегічне заміщення на атоми Флуору широко використовують для запобігання дезактивації біологічно активних речовин *in vivo*, тим самим подовжуючи їх періоди напіврозпаду і збільшуючи час між дозуванням і активацією препарату.

Окиснювальний метаболізм. Контроль окиснювального метаболізму шляхом заміщення на Флуор є важливою стратегією в розробці лікарських препаратів. Після введення препарату фізіологічна відповідь організму направлена на його детоксикацію і виведення з організму. Препарати можуть бути виведенні без змін, але частіше за все метаболізують до виведення. Найбільш важливою групою ферментів, що метаболізують лікарські препарати є цитохром P450-залежні монооксигенази. Низька метаболічна стабільність через окиснення під дією ферментів P450 є частою проблемою розробки лікарських препаратів, яку можливо вирішити шляхом блокування метаболічно лабільної ділянки введенням Флуору. Висока енергія зв'язку C–F і теплоти утворення зв'язків C–O та H–O порівняно з F–O-зв'язком по суті виключають окиснювальну атаку на Флуор. Крім того, ефекти поля гальмують окиснення C–H-зв'язків, суміжних з CF₃ та іншими

перфлуорованими групами. Прикладом підвищеної метаболічної стабільності флуорованого аналога є falicalcitra, метаболічно стабілізований аналог вітаміну D₃, заявлений у 2001 р. для лікування гіпертиреозу. В цьому випадку С24-гідроксилювання блоковане наявністю CF₃-груп (рис. 1.8) [34].

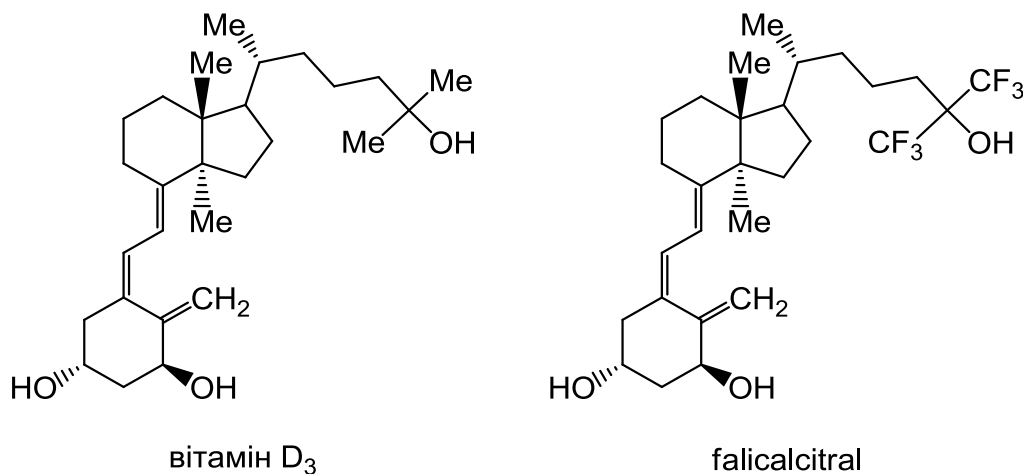


Рис. 1.8. Флуорований аналог вітаміну D₃

Введення Флуору до ароматичного кільця якщо не повністю блокує його окиснення, то принаймні істотно сповільнює [35]. Одним з успішних прикладів використання цієї стратегії є розробка езетимібу (Шерінг-Плау), препарату, який селективно інгібує абсорбцію холестеролу [36]. Було встановлено, що основними шляхами метаболізму є дезалкілювання метоксифенільних замісників, *пара*-гідроксилювання бічного ланцюга фенільної групи, бензильне окиснення і розкриття азетидинового кільця [37]. В результаті досліджень взаємозв'язку структура-активність було знайдено, що введення бензильної (*S*)-гідроксигрупи і гідроксильної групи при С4 приводить до збільшення ефективності препарату, а введення Флуору в *пара*-положення фенільних кілець зводить до мінімуму окиснення ферментами Р450. Ці структурні модифікації привели до розробки езетимібу, який був ліцензований у 2002 р. [38]. Препарат II покоління виявився в 400 разів більш потужним, оскільки потребував нижчих доз через підвищену метаболічну стабільність *in vivo* (рис. 1.9).

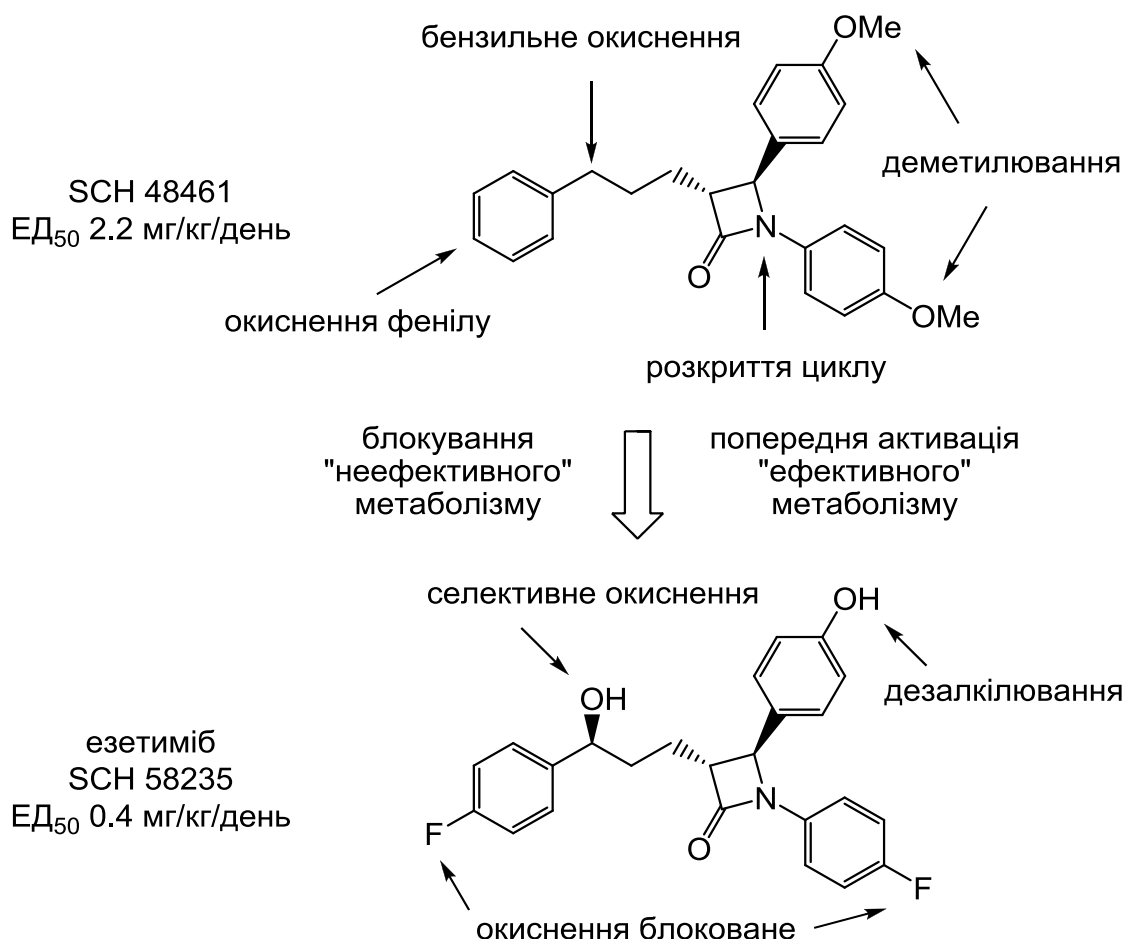


Рис. 1.9. Селективне флуорування в розробці езетимібу

Заміна на Флуор також була використана для блокування метаболізму ароматичних метоксигруп в синтезі ряду інгібіторів фосфодіестерази циклічних нуклеотидів II покоління. Перше покоління сполук, розроблених для лікування астми, зазнавало швидкого метаболізму. Заміна метаболічно лабільної метоксигрупи на дифлуорометоксигрупу збільшувала період напіврозпаду і запобігала утворенню токсичних проміжних продуктів хінонового типу (рис. 1.10) [39].

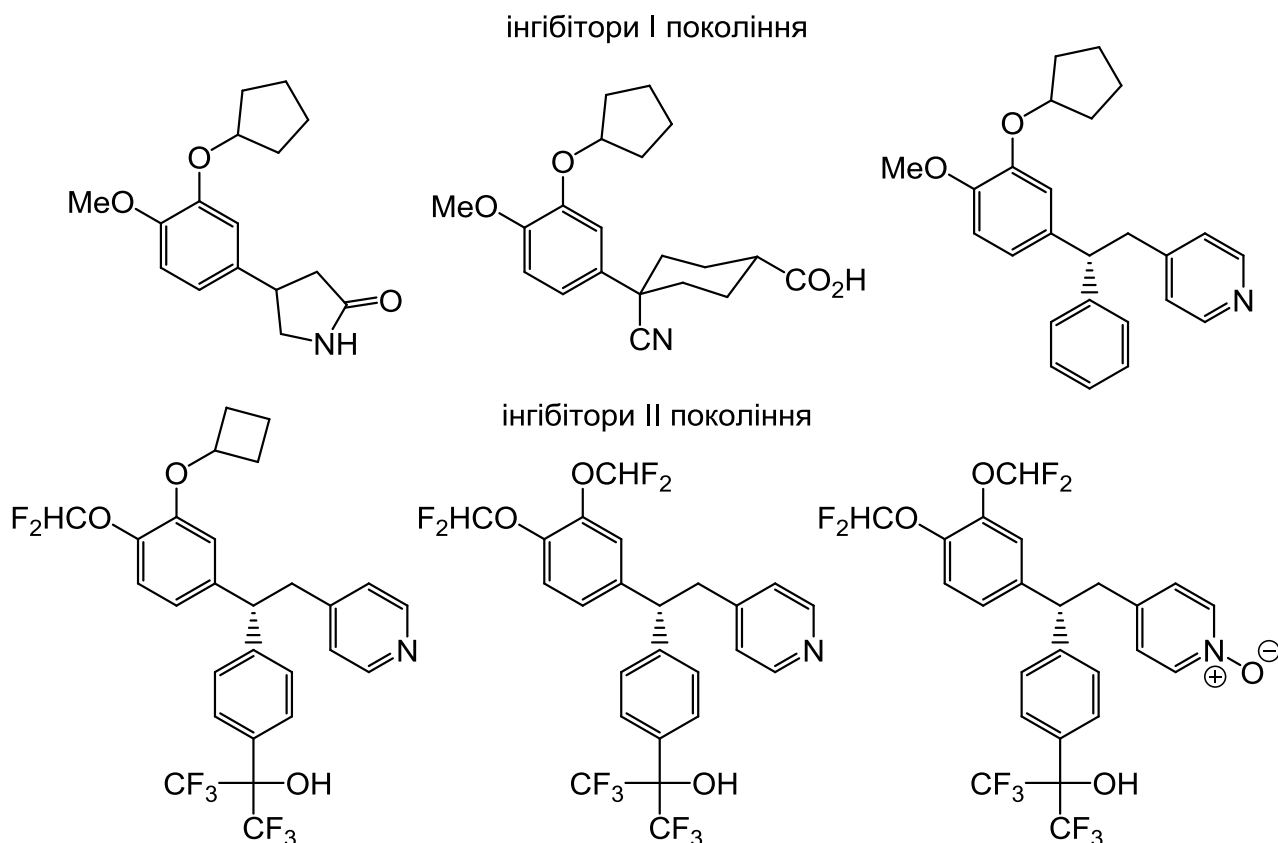


Рис. 1.10. Інгібітори фосфодіестерази циклічних нуклеотидів

Гідролітичний метаболізм. Індуктивний ефект Флуору сильно дестабілізує позитивний заряд на сусідньому атомі Карбону, а отже реакції, що відбуваються через проміжне утворення карбокатиону можуть бути у значній мірі пригнічені селективним введенням Флуору. Прикладом стабілізації енольних етерів і оксетанів є флуоровмісні інгібітори простагліну та тромбоксану (рис. 1.11) [40–42].

Заміна атома Оксигену на флуорометиленову або дифлуорометиленову групу також може сприяти гідролітичній стабільності молекул. Наприклад, відомі аналоги сульфатів гормонів естрону та естрадіолу, в яких естерний сульфатний залишок було замінено на дифлуорометиленсульфонатну групу або дифлуорометилентетразольний залишок (рис 1.12) [43]. При цьому флуоровані аналоги є більш потужними інгібіторами стероїдної сульфатази, ніж нефлуоровані похідні.

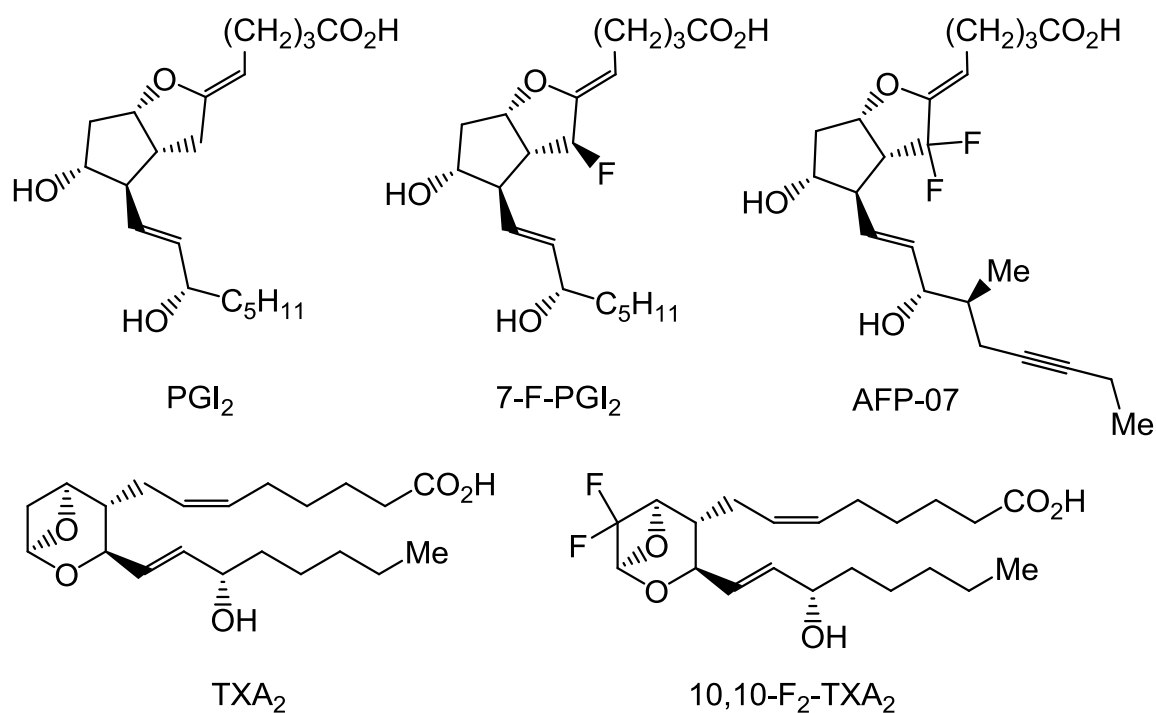


Рис. 1.11. Інгібітори простагліну та тромбоксану

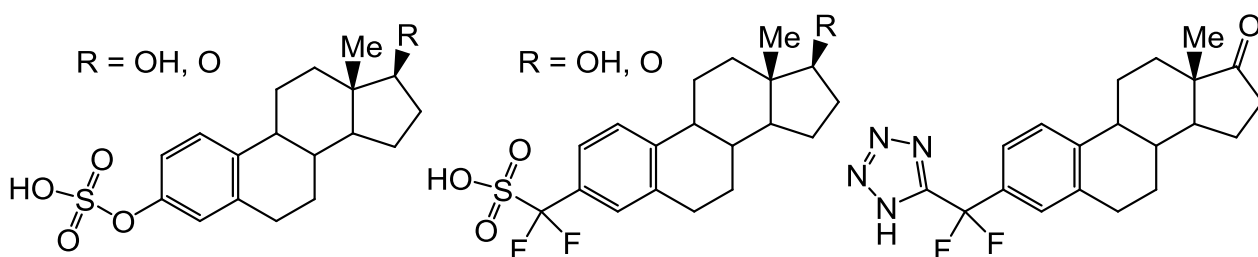


Рис. 1.12. Ізостерний та ізоплярний аналоги сульфатів естрону і естрадіолу

Також варто навести приклад ізостерної заміни амідного зв'язку, яка приводить до підвищення протеолітичної стабільності і покращує фармакокінетичні властивості препарату. Так, введення трифлуорометильної групи збільшує силу та вибірковість інгібітора катепсину К (рис.1.13) [44].

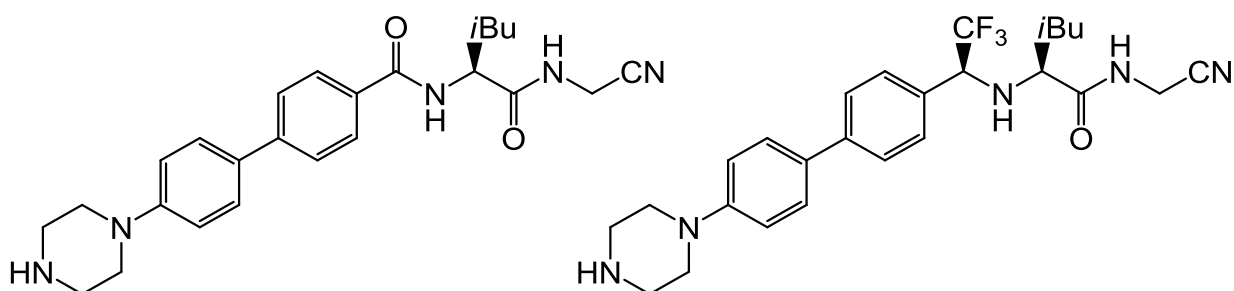


Рис. 1.13. Амідний ізостер інгібітора катепсину К

Рацемізація in vivo. У 1956 р. на ринок був випущений снодійно-седативний засіб талідомід (рис. 1.14), який швидко знайшов застосування для усунення таких неприємних симптомів, пов'язаних з вагітністю, як безсоння, неспокій, ранкова нудота і блювота.

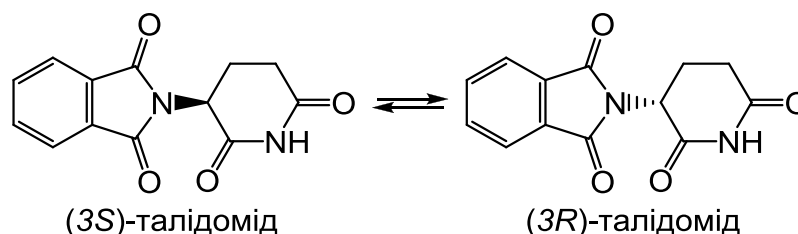


Рис. 1.14. Епімеризація талідоміду *in vivo*

Після надходження талідоміду на ринок різко зросло число дітей, народжуваних з каліцтвами. Несподівані серйозні вроджені дефекти були помічені у дітей, матері яких вживали цей препарат під час вагітності. За різними оцінками в період з 1956 по 1962 рр. в ряді країн світу народилося від 8000 до 12000 дітей з вродженими вадами, з яких лише близько 5000 не загинули в ранньому віці, залишившись інвалідами на все життя. Це була одна з найвідоміших медичних катастроф ХХ ст. Рацемічний талідомід був вилучений з ринку у 1962 р. Несподівано у 1965 р. було виявлено, що препарат мав значний позитивний вплив при лікуванні прокази. Пізніші дослідження показали його клінічну корисність в лікуванні різних гематологічних захворювань і злоякісних пухлин, а також різноманітних запальних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, хвороба Крона, астми і навіть СНІДу. Було висловлено припущення, що в той час як (*R*)-енантіомер викликає клінічно ефективну седативно-гіпнотичну дію, (*S*)-енантіомер відповідає за тератогенні побічні ефекти. Талідомід швидко епімеризується в фізіологічних умовах через наявність кислого атома Гідрогену поблизу стереогенного центру, що розташований поруч з карбонільної групою. Ця небажана рацемізація значно ускладнює будь-які біологічні випробовування окремих енантіомерів [45]. Заміна цього Гідрогену на Флуор запобігає процесу епімеризації *in vivo*, роблячи можливим синтез і біологічні тести обох

енантіомерів (рис. 1.15). Було встановлено, що (3S)-флуороталідомід є більш активним інгібітором фактора- α некрозу пухлин (TNF- α), ніж (3R)-флуороталідомід або рацемічний нефлуорований талідомід [46].

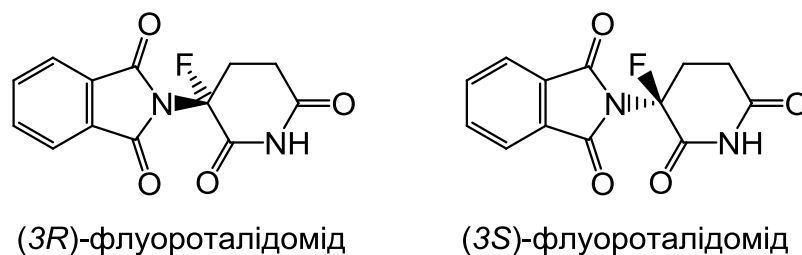


Рис. 1.15. Енантіомери флуороталідоміду

1.7. Вплив Флуору на конформацію органічних молекул

Водневi зв'язки. Флуор може надавати свої неподілені електронні пари електронодефіцитним атомам внутрішньомолекулярно або міжмолекулярно, найчастіше відносно кислому атому Гідрогену, зв'язаному з гетероатомом. Крім того, як вже зазначалось вище, сильно електроноакцепторні перфлуороалкільні групи підвищують кислотність сусідніх функціональних груп, таких як $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$. Наприклад, цілком очевидно, що кислотність CF_3 -вмісного бензилового спирту (рис. 1.16) буде настільки ж висока, або навіть вища, ніж у фенолу (див. дані табл. 1.3 для $(\text{CF}_3)_2\text{CH}-\text{OH}$). Таким чином, можна припустити, що бензильна гідроксильна група утворює водневий зв'язок з сусідньою CF_3 -групою [47, 48]. Насправді, РСД показує існування унікальної димерної структури в твердому стані за рахунок двох сильних водневих зв'язків ($\text{H}\cdots\text{F}$ відстань 2,01 Å) [47]. З іншого боку, низькотемпературні ^{13}C -ЯМР дослідження свідчать про утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між бензильним гідроксилом та CF_3 -групою у розчині гексану. Так, за температури 24 °C сигнал атома Карбону CF_3 -групи має вигляд квартету ($J_{\text{CF}} = 274$ Гц), а при зниженні температури в -96 °C – перетворюється на дублет триплетів ($J_{\text{CF}} = 261$ та 279 Гц). Такі результати вказують на нееквівалентність трьох атомів Флуору CF_3 -групи, оскільки один з них бере участь в утворенні водневого зв'язку. Проте,

пізніше [49] було запропоновано пов'язувати нееквівалентність атомів Флуору з обмеженим обертанням CF_3 -групи через внутрішньомолекулярні стеричні перешкоди, а не Н–F водневі зв'язки. Тобто, інтерпретація даних ЯМР все ще є невирішеним питанням.

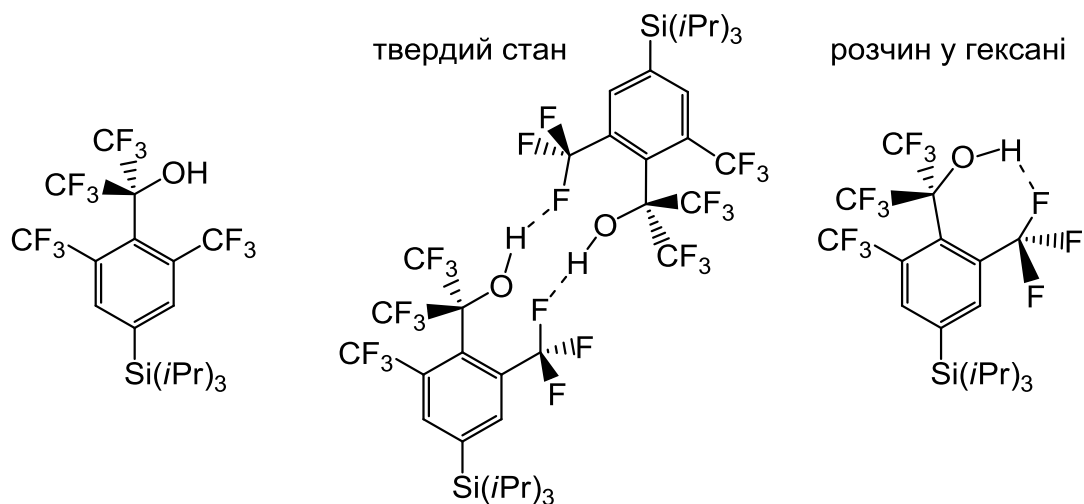


Рис. 1.16. Між- та внутрішньомолекулярні водневі зв'язки CF_3 -заміщеного бензилового спирту

Цікавий приклад участі зв'язку С–F в утворенні водневих зв'язків можна побачити в різній дії двох ізомерів флуоронорепінефрину (F-NE). Так, 2F-ізомер є α -адренергічним агоністом, в той час як 6F-ізомер – β -адренергічним агоністом. Ця різниця була пояснена існуванням двох різних переважних конформацій, стабілізованих водневим зв'язком (рис. 1.17) [50].

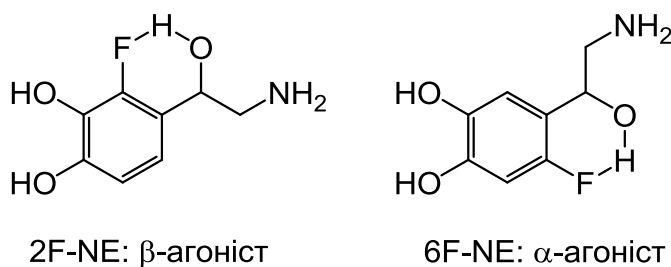


Рис. 1.17. Водневі зв'язки в структурних ізомерах флуоронорепінефрину

Диполь-дипольні взаємодії. Отже, ми маємо уявлення про зв'язок С–F як сильно поляризований фрагмент, що містить атом Флуору з частковим негативним зарядом. Така картина свідчить про те, що цей зв'язок повинен

взаємодіяти з навколишнім середовищем, головним чином за рахунок електростатичних (диполь-дипольних і йон-дипольних) взаємодій. Такі взаємодії можуть бути міжмолекулярними, наприклад, можливе зв'язування молекули флуоровмісного препарату з рецептором через атом Флуору, орієнтований на частковий позитивний заряд, такий як атом Карбону амідної групи або кислий атом Гідрогену в білковому рецепторі (рис. 1.18 А та В) [7, 51]. Проте, слід підкреслити, що такі міжмолекулярні електростатичні взаємодії є досить слабкими: наприклад, сила взаємодії $C-F \cdots H-O$ (рис. 1.18 В) становить не більше однієї чверті сили "нормального" водневого зв'язку [16].

Електростатичні взаємодії можливі також в межах флуороорганічної молекули, і вони можуть бути значно сильнішими. Так, в α -флуороамідах (наприклад, **1.1**, рис 1.18) є сильна перевага конформації з антипаралельною орієнтацією зв'язку $C-F$ до зв'язку $C=O$, в якій диполь $C-F$ протидіє амідному диполю. Аналогічний ефект існує для інших α -флуорокарбонільних сполук (**1.2–1.4**, рис 1.18) [16].

Окрім стабілізації деяких конформацій диполь-дипольні взаємодії можуть спричиняти і дестабілізацію інших конформацій. Так, в 1,3-дифлуороалканах (наприклад, **1.5**, рис 1.18) існує енергетичне "пенальті", пов'язане з конформацією, в якій два $C-F$ зв'язки орієнтовані паралельно [52, 53]. Тому молекули, що містять 1,3-*син*-флуоровмісні замісники віддають перевагу скрученню, щоб уникнути паралельних 1,3- $C-F$ диполів. Альтернативним поясненням ефекту відштовхування 1,3-дифлуорофрагмента є стеричне зіткнення між атомами Флуору, але оскільки Флуор є невеликим атомом, дипольне відштовхування є більш переконливим аргументом.

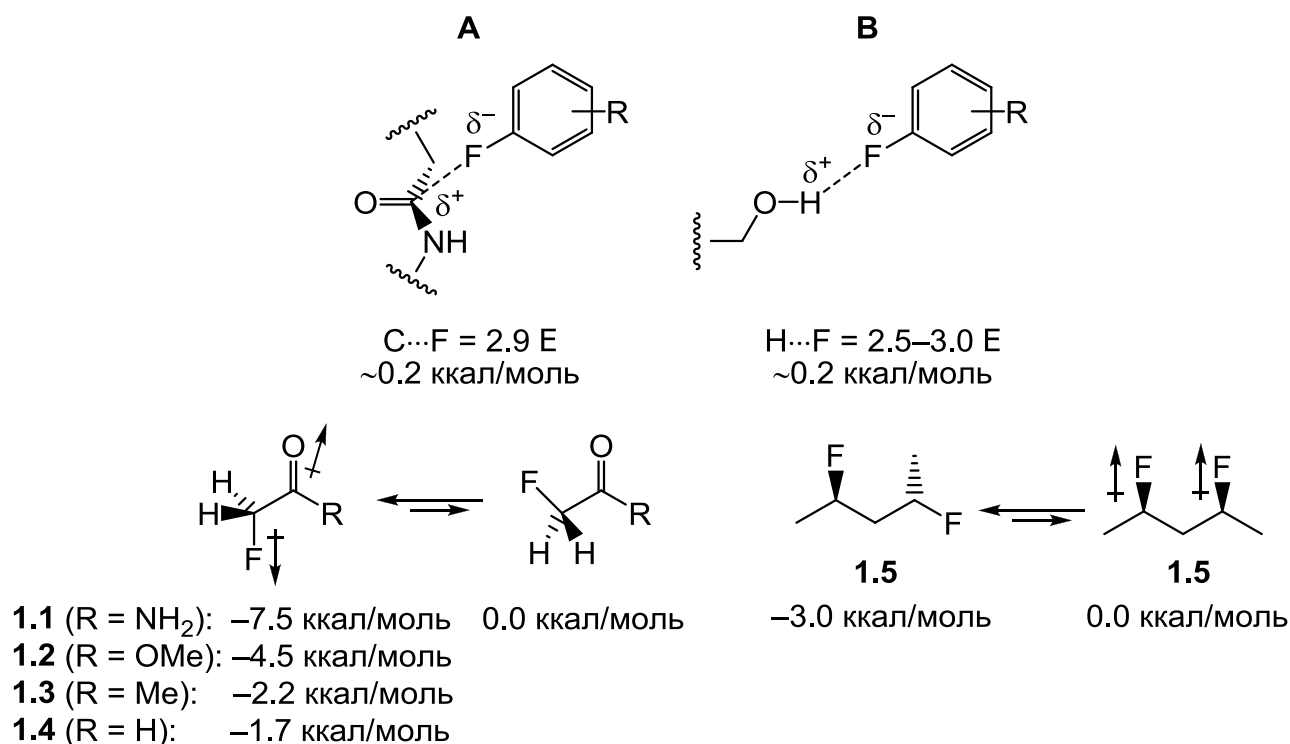


Рис. 1.18. Диполь-дипольні взаємодії

Йон-дипольні взаємодії. Електростатичні взаємодії, пов'язані зі зв'язком C–F стають більш помітними, коли сусідня група несе формальний заряд [54]. Наприклад, для йонів 2-флуороетиламонію (**1.6**, рис 1.19) і протонованого 2-флуороетанолу (**1.7**) *gauche* конформери значно переважають, оскільки в них частково негативні атоми Флуору наближені до формально позитивно заряджених Оксигену та Нітрогену [55].

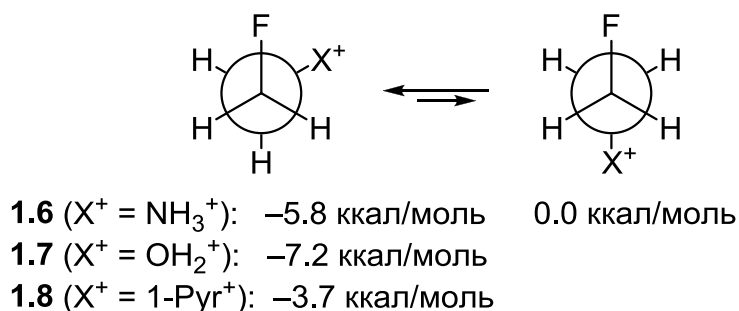


Рис. 1.19. Йон-дипольні взаємодії

Можна передбачити внутрішньомолекулярний водневий зв'язок, що додатково стабілізує *gauche* конформери **1.6** і **1.7**. В той же час перевага *gauche*-конформації також спостерігається в системах типу **1.8**, де водневий зв'язок

неможливий [56], підтверджуючи, що йон-дипольна взаємодія в цих системах важливіша за будь-який слабкий водневий зв'язок.

Ефекти гіперкон'югації. Для добре вивченої молекули 1,2-дифлуоретану (**1.9**, рис 1.20) можливі два конформери з *гош*- або *анти*-орієнтацією атомів Флуору.

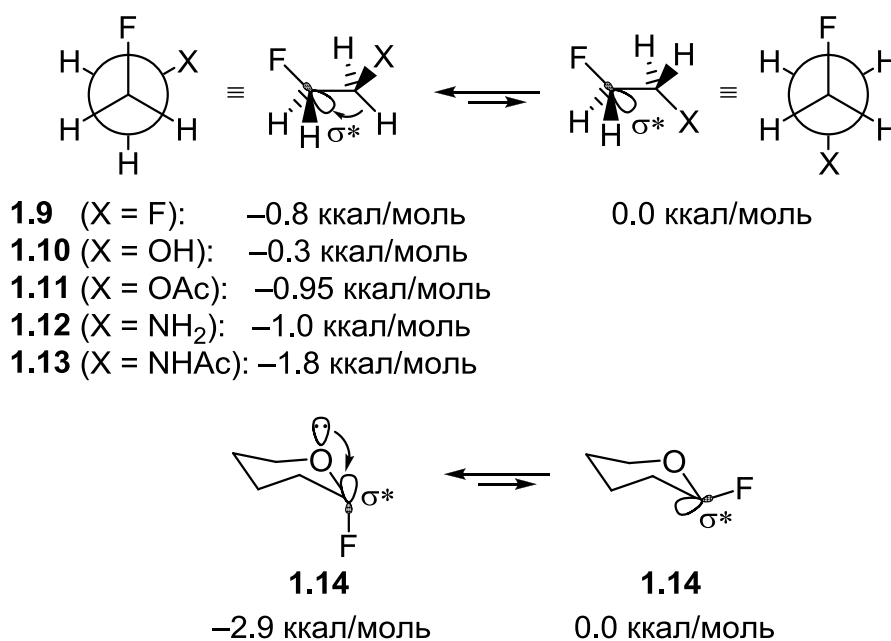


Рис. 1.20. Ефект гіперкон'югації

Дослідження методом ЯМР і молекулярне моделювання показали, що *гош*-конформер має меншу енергію, що, можливо, є несподіваним результатом, оскільки можна очікувати, що атоми Флуору мають відштовхуватись один від одного. Який ефект перекиває це відштовхування і стабілізує *гош*-конформер?

Існує вакантна низькоенергетична σ^* антизв'язуюча орбіталь кожного зв'язку C–F (рис. 1.20). У *гош*-конформері **11** обидві σ^*_{CF} -орбіталі суміщені з сусідніми C–H-зв'язками, які можуть надавати електронну густину σ^*_{CF} -орбіталям в процесі, відомому як гіперкон'югація [15, 16]. Подача електронної густини в антизв'язуючу орбіталь таким чином еквівалентна частковому розриву зв'язку, так що, коли відбувається гіперкон'югація зв'язки C–F молекули **1.9** стають довшими і менш ковалентними. Однак

зв'язки як і раніше міцні, оскільки атоми Флуору тепер стали ще більш негативними, а отже, більш сильно притягуються до частково позитивних атомів Карбону. В цілому, гіперкон'югація є стабілізуючим ефектом і, таким чином, знижує енергію *гош*-конформеру **1.9**. На відміну від цього, в *анти*-конформері **1.9** кожна σ^*_{CF} -орбіталь суміщена з сусіднім C–F зв'язком, який має високий ступінь поляризації та меншу здатність надавати електронну густину, ніж зв'язок C–H, отже, гіперкон'югація не відбувається.

Гош-ефект – це лише тонкий конформаційний вплив у порівнянні з диполь-дипольними і йон-дипольними взаємодіями, описаними раніше. Проте, *гош*-ефект носить досить загальний характер і має місце в багатьох інших системах крім 1,2-дифлуороалканів. Наприклад, сполуки, що містять фрагменти F–C–C–O і F–C–C–H також відчувають цей ефект (**1.10–1.13**) [55, 57–59]. Загалом, більш електронегативні замісники приводять до більш сильних *гош*-ефектів. Слід зазначити, що існують і інші пояснення для *гош*-ефекту. Наприклад, теорія "вигнутого зв'язку" [57] є альтернативним поясненням переваги *гош*-конформеру у сполуках **1.9–1.13**. Проте, аргумент гіперкон'югації сьогодні цитується значно частіше [16].

Для всіх наведених прикладів гіперкон'югації (**1.9–1.13**, рис 1.20) характерні σ -зв'язки з електронодонорними групами. Однак гіперкон'югація також може відбуватись з іншими донорами електронів, такими як неподілені електронні пари [15, 60] або π -системи [61]. У кожному випадку конформації, які вирівнюють електронодонорну групу з σ^*_{CF} -орбіталлю будуть переважаючими (наприклад, **1.14**, рис. 1.20).

Таким чином, атоми Флуору впливають на конформацію органічних молекул через диполь-дипольні взаємодії, йон-дипольні взаємодії і ефекти гіперкон'югації. Всі ці впливи можна пояснити, розглядаючи C–F зв'язок як короткий, сильний і сильно поляризований. Нижче наведено приклади використання зв'язку C–F як конформаційного інструменту для контролю геометрії функціональних молекул.

Спорідненість препарату та відповідного білка-мішені буде максимальною, якщо попередньо організувати молекулу в правильній конформації, і в деяких випадках, це може бути досягнуто шляхом стратегічного включення атома(ів) Флуору в препарат [51, 62]. Цю концепцію ілюструють дослідження зв'язку структура-активність індинавіру (**1.15**, рис. 1.21), інгібітора протеази ВІЛ, розробленого Merck. Це функціоналізований псевдопептид, що містить центральний гідрокси-етиленовий фрагмент замість пептидного зв'язку.

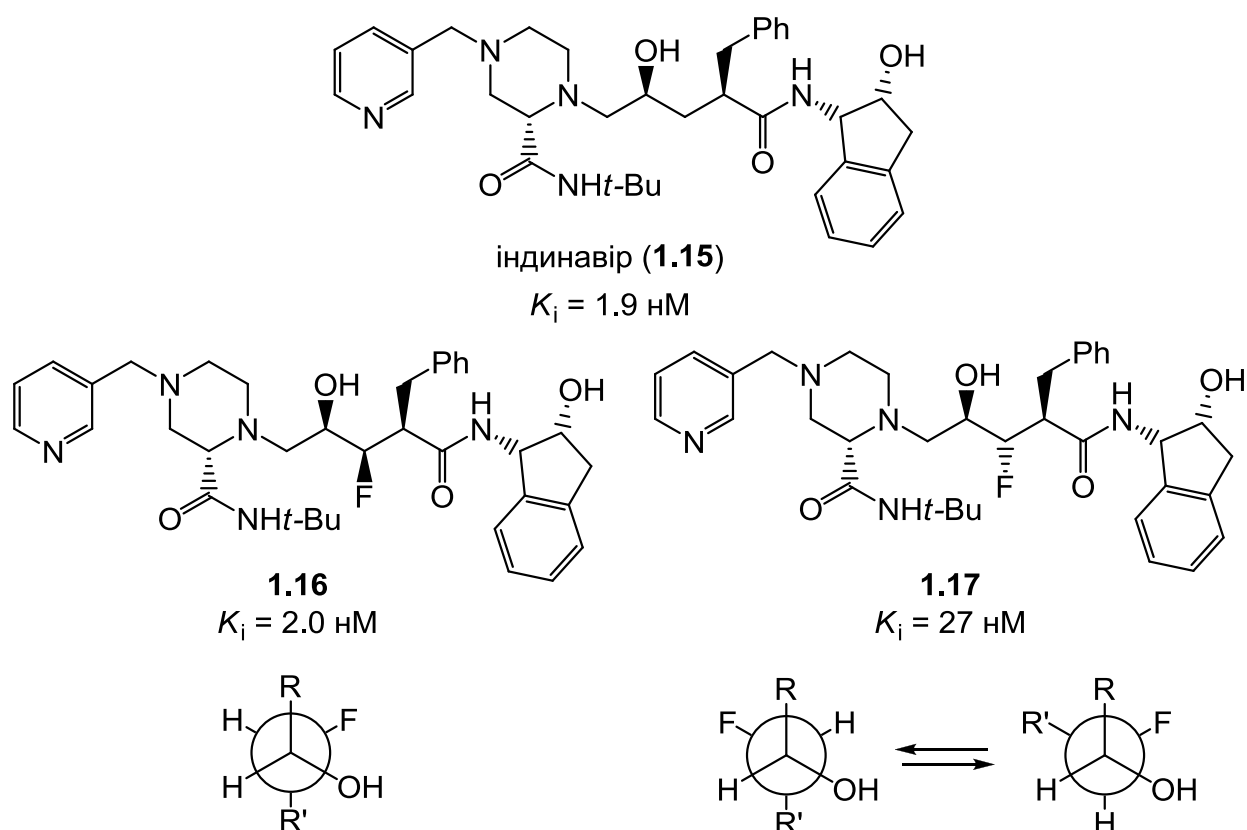


Рис. 1.21. Індінавір та його флуоровані аналоги

РСД показує, що молекула **1.15** зв'язується з ВІЛ-протеазою центральним карбоновим ланцюгом у витягнутій зигзагоподібній конформації [63]. Для подальших досліджень механізму зв'язування були синтезовані флуоровані аналоги індинавіру **1.16** і **1.17** [64]. Аналог **1.16** виявився рівносильними з індинавіром (**1.15**), в той час як діастереомерний аналог **1.17** – в 14 разів менш потужним. Різниця в активності між

флуорованими аналогами може бути віднесена до F–C–O *gauche*-конформерного ефекту, який або посилює (1.16) або дестабілізує (1.17) біоактивну конформацію ланцюга.

Йон-дипольна взаємодія нещодавно була використана в розробці флуорованих аналогів нейротрансмітера ГАВА (1.18) – 3F-ГАВА енантіомерів (*R*)-1.19 і (*S*)-1.19 (рис. 1.22) [65]. Виявилось, що кожен енантіомер має аналогічну взаємодію з ГАВА-рецепторами, але дуже різні взаємодії з метаболізуючим ферментом – ГАВА-трансаміназою. Це свідчить про те, що 3F-ГАВА 1.19 (і, отже, ГАВА 1.18) зв'язується з рецепторами ГАВА_A у витягнутій *анти*-зигзаг конформації **B**, оскільки обидва енантіомери рівною мірою можуть легко набути *gauche*-конформації. Проте, енантіомер (*S*)-1.19 має набагато вищу спорідненість до ферменту, ніж (*R*)-1.19, припускаючи, що зв'язування з ферментом відбувається саме в конформації **A**. В цій останній конформації (*R*)-енантіомер не може досягти *gauche*-взаємодії між C–F і C⁺NH₃ і має прийняти невигідну високоенергетичну конформацію (виділено рамкою, рис. 1.22).

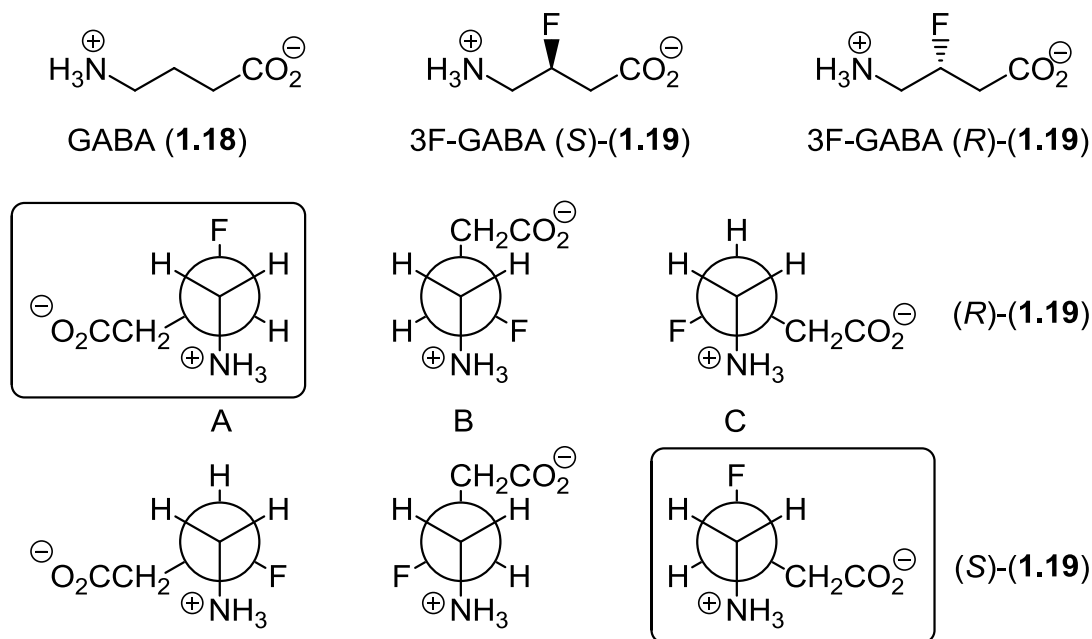


Рис. 1.22. Конформації енантіомерів 3F-ГАВА

1.8. Флуор як мітка в ЯМР-дослідженнях

Існування лише одного стабільного ізотопу ^{19}F (тобто 100% природний вміст), майже повна відсутність атомів Флуору у структурах біологічних систем, високе гіромагнітне співвідношення ядра та значення спіну $\frac{1}{2}$ роблять Флуор надзвичайно привабливим і практично ідеальним ядром для спектроскопії ЯМР. Чутливість методу ЯМР на ядрах ^{19}F становить приблизно 0.83 від чутливості для протонів, а методики вимірювання спектрів ЯМР для ^{19}F та ^1H не відрізняються (для одержання спектра ^1H і ^{19}F одного і того ж зразка немає необхідності заміни датчика, необхідно лише дещо змінити параметри його налаштування) [66].

Введення атома Флуору як ЯМР-мітки до складу органічних сполук створює можливості широкого застосування спектроскопії ^{19}F ЯМР для вивчення біологічних систем. При цьому важливе місце належить дослідженням пептид-мембранних взаємодій.

Конформацію пептиду в біологічній мембрані зазвичай описують наступними параметрами: τ (кут між нормаллю подвійного ліпідного шару N та пептидною віссю z), ρ (кут, що описує молекулярне обертання пептиду відносно осі z ;) та S_{mol} (міра молекулярної мобільності пептиду, від 0 до 1) (рис. 1.23) [67].

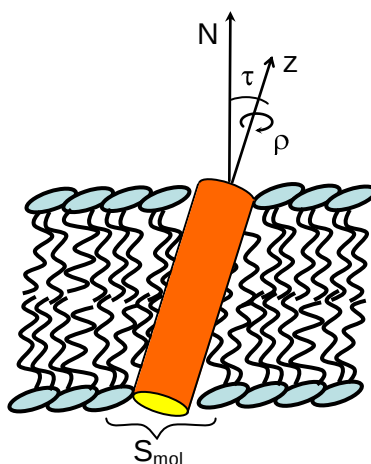


Рис. 1.23. Схематичне зображення пептиду в подвійному ліпідному шарі

Визначення цих параметрів потребує від дослідника наступної послідовності дій: синтезувати ^{19}F -мічені аналоги досліджуваного пептиду, для кожного міченого аналога приготувати “орієнтовані” зразки системи пептид/біомембрана (як модель мембрани зазвичай беруть суміш ліпідів), здійснити ^{19}F -ЯМР аналіз зразків, провести розрахунок параметрів τ , ρ та S_{mol} . Необхідні розрахунки проводять або за значенням хімічного зсуву ^{19}F (для пептидів, мічених одним атомом Флуору), або за константами диполь-дипольної взаємодії флуороалкільних груп. При цьому CF_3 -група вважається більш вдалою міткою, ніж замісник F, через труднощі точного визначення величини хімічного зсуву.

Очевидно, що хімічний зсув визначається електронним оточенням ядра і змінюється при зміні орієнтації молекули щодо зовнішнього магнітного поля (B_0). Хаотичний і швидкий рух молекул у розчині не дає проявитися цьому ефекту і призводить до усереднених за часом сигналів в спектрі ЯМР. В той же час в твердому зразку рух молекул є обмеженим, що приводить до явища “анізотропії хімічного зсуву”, тобто його залежності від орієнтації молекул зразка відносно магнітного поля. На рис. 1.24 наведено три граничні приклади орієнтації флуорофенільної групи відносно B_0 , для кожного з яких характерне певне значення хімічного зсуву Флуору δ_{11} , δ_{22} , δ_{33} [68]. При цьому ізотропну величину хімічного зсуву δ_{iso} визначають як $(\delta_{11} + \delta_{22} + \delta_{33})/3$. Математично анізотропію хімічного зсуву можна описати тензором, який зображають за допомогою еліпсоїду з трьома параметрами σ_{11} , σ_{22} та σ_{33} . Зазвичай вважають, що $\sigma_{11} \leq \sigma_{22} \leq \sigma_{33}$. Отже, за експериментально визначеним значенням хімічного зсуву можна робити висновок про орієнтацію тензора відносно B_0 .

У випадку трифлуорометильної групи значення КССВ залежить від кута θ між віссю обертання та B_0 [69]: $\Delta\text{CF}_3(\theta) = \Delta^0\text{CF}_3(3\cos^2\theta - 1)/2$. При цьому розщеплення буде максимальним при $\Delta^0\text{CF}_3 = 15.8$ кГц, а мінімальним - при $\theta = 0^\circ$ (рис. 1.25). Отже, експериментальне визначення КССВ дає можливість

розрахувати кут θ . Варто також зауважити, що зміна кута θ впливає не тільки на значення КССВ групи CF_3 , а й на величину хімічного зсуву ^{19}F .

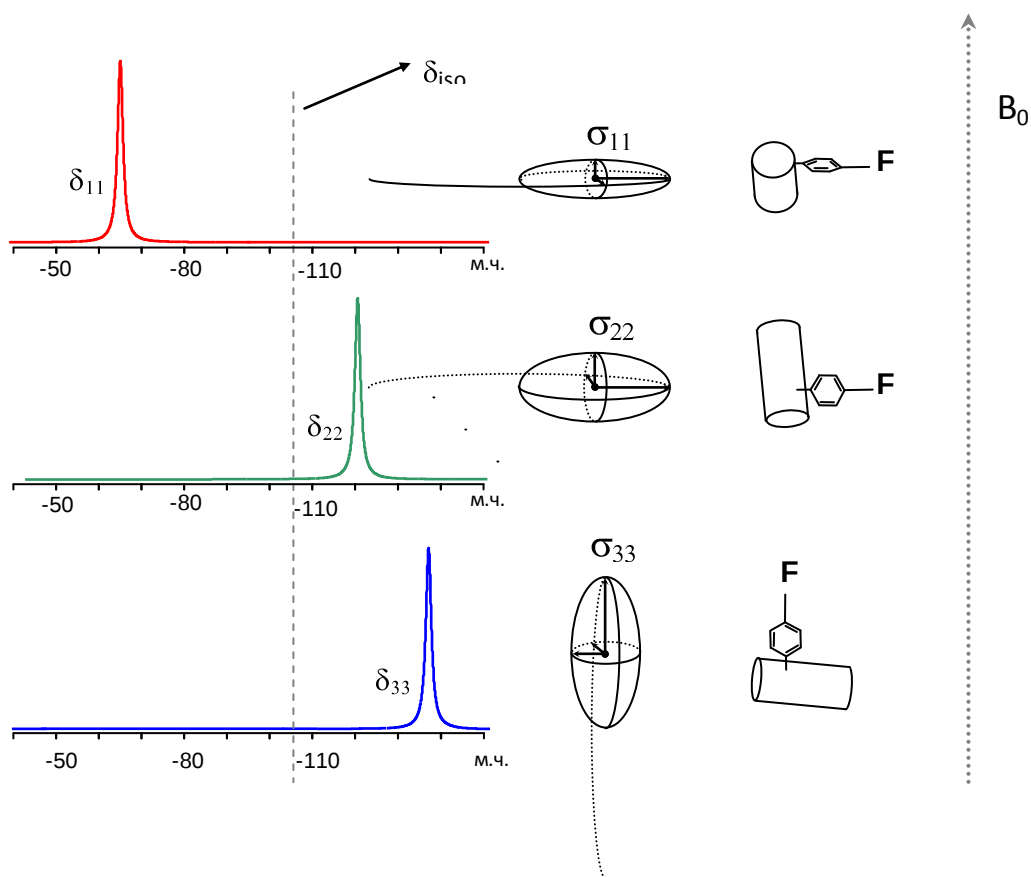


Рис. 1.24. Вигляд ЯМР-спектра флуорофенільної групи за різних орієнтацій відносно магнітного поля B_0

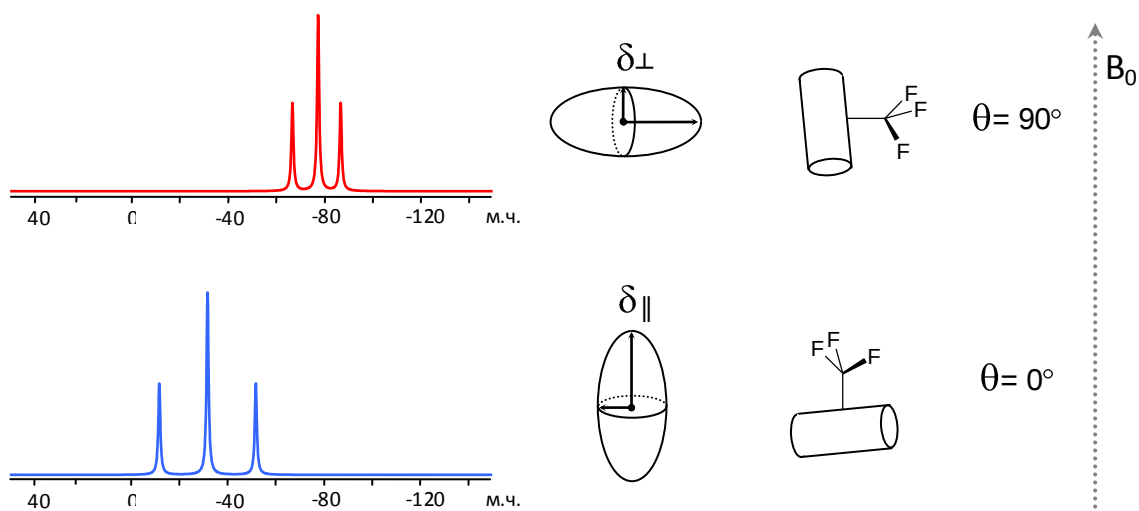


Рис. 1.25. Вигляд ^{19}F -ЯМР спектра CF_3 -групи
за різних орієнтацій відносно магнітного поля B_0

Як було зазначено вище, використання твердотільного ^{19}F -ЯМР для дослідження пептид-мембранної взаємодії вимагає синтезу мічених ядрами ^{19}F аналогів досліджуваного пептиду. Найчастіше здійснюють заміну деяких природних амінокислот у складі пептиду відповідними F-вмісними похідними, які називають ^{19}F -мітками.

На сьогодні описано досить значну кількість флуорозаміщених амінокислот [70]. Лише лічені з них були випробувані як ^{19}F -мітки в твердотільних ЯМР-дослідженнях, але жодна з цих амінокислот не задовольняла ряду принципових вимог, які висувають до якісних ^{19}F -міток, а саме: чітка просторова фіксація флуоровмісної групи відносно пептидного ланцюга, тобто конформаційна жорсткість молекули амінокислоти; відсутність структурних та функціональних змін пептиду при заміні природної амінокислоти на ^{19}F -мітку; відсутність рацемізації поряд з хімічною стійкістю та досить високою реакційною здатністю; сумісність зі стандартними методиками твердофазного пептидного синтезу (SPPS).

Найбільш повно цим критеріям відповідають дві амінокислоти **1.20** [71] та **1.21** [72], синтезовані раніше нашою науковою групою (рис. 1.26).

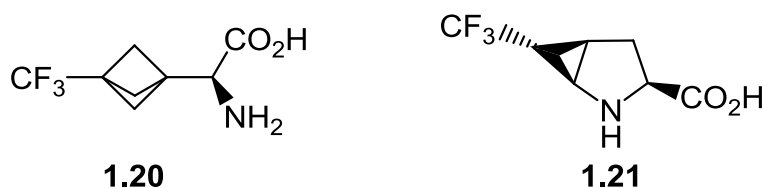


Рис. 1.26. Найбільш вдалі ^{19}F -мітки

Першу з них розроблено для заміни валіну, лейцину, ізолейцину, метіоніну та аланіну, а другу – для заміни проліну, тобто амінокислот, надзвичайно поширених в природних білках та пептидах. Варто зазначити, що методики синтезу молекул **1.20** та **1.21** дозволяють одержання лише 100-

мг кількостей бажаних сполук, що створює обмеження для масштабних досліджень пептидів, модифікованих цими мітками.

Отже, підсумовуючи дані літературного огляду, можна зауважити, що через унікальні особливості Флуору введення його атомів до складу органічних молекул є потужним інструментом впливу на важливі для медичної та агрохімічної галузі характеристики органічних молекул, серед яких кислотність та основність функціональних груп, ліпофільність, метаболічна стабільність і конформаційна поведінка. Тобто, розробка нових практичних підходів до синтезу структурно різноманітних флуоровмісних органічних сполук, в тому числі амінокислот, амінів та гетероциклів з прогнозованими властивостями безперечно є перспективним і актуальним завданням.

РОЗДІЛ 2. ФЛУОРОВМІСНІ АМІНОКИСЛОТИ

2.1. Аліфатичні амінокислоти

2.1.1. Оптимізований мультиграмовий синтез

3-(трифлуорометил)біциклопент[1.1.1]-1-илгліцину

Як вже було зазначено у літературному огляді, у 2006 році нашою науковою групою було здійснено синтез 3-(трифлуорометил)біциклопент[1.1.1]-1-илгліцину (**1.20**, **CF₃-Bpg**) [71]. Цей CF₃-заміщений конформаційно жорсткий аналог неполярних аліфатичних α-амінокислот був спроектований як специфічна мітка для вивчення мембранозв'язаних пептидів за допомогою твердотільного ¹⁹F-ЯМР. Для оцінки застосування **CF₃-Bpg** як ЯМР-мітки її порівнювали з відомим 4-CF₃-фенілгліцином (**2.1**, **CF₃-Phg**) (Рис. 2.1) [73–75], також було доведено структурну сумісність обох амінокислот [76].

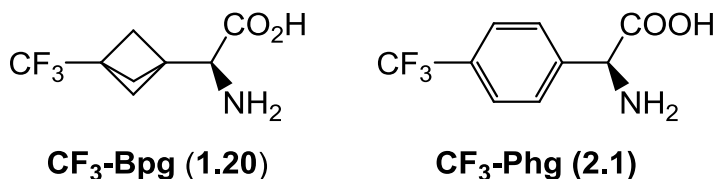


Рис. 2.1. Структури ¹⁹F-міток

В подальшому сполука **1.20** була успішно застосована для з'ясування конформації, орієнтації в мембрані і динамічної поведінки декількох природних антимікробних пептидів, а саме PGLa [76], граміцидину S [77], temporin A [78], temporin L [78], мембранопроникних пептидів SAP [77, 79], а також transportan-10 [80]. Крім того, **CF₃-Bpg** також було використано для вивчення міжмолекулярних взаємодій біспіральних пептидних пар VPE/VPK [81]. Отже, **CF₃-Bpg** виявився гарною міткою для твердотільного ¹⁹F-ЯМР-аналізу структури мембранозв'язаних пептидів [82]. Основною перевагою **CF₃-Bpg** є стереохімічна стабільність порівняно з **CF₃-Phg**, який швидко зазнає рацемізації в основних умовах, які використовуються під час твердофазного Fmoc-синтезу пептидів, що створює труднощі при розділенні

отриманих епімерів пептиду за допомогою HPLC. У випадку використання **CF₃-Vpg** ця проблема відсутня, оскільки він не рацемізується при включенні в пептиди. Поряд зі збільшенням виходу кінцевого продукту відсутність необхідності трудомісткого розділення епімерів та віднесення їх будови робить **CF₃-Vpg** ідеальною міткою ¹⁹F-ЯМР.

Зростаюча зацікавленість **CF₃-Vpg** спонукала нас до пошуку і розробки практичної процедури його масштабного виробництва. Отже, даний підрозділ присвячений оптимізованому синтезу **CF₃-Vpg**, що дозволив би його одержання в грамових кількостях.

У попередній роботі [71] ми розпочинали лабораторний синтез **CF₃-Vpg** зі сполуки **2.2** (схема 2.1) і за кілька стадій отримували 1 г кінцевого продукту з загальним виходом 35%. Цей результат ми будемо вважати точкою відліку при масштабуванні процесу.

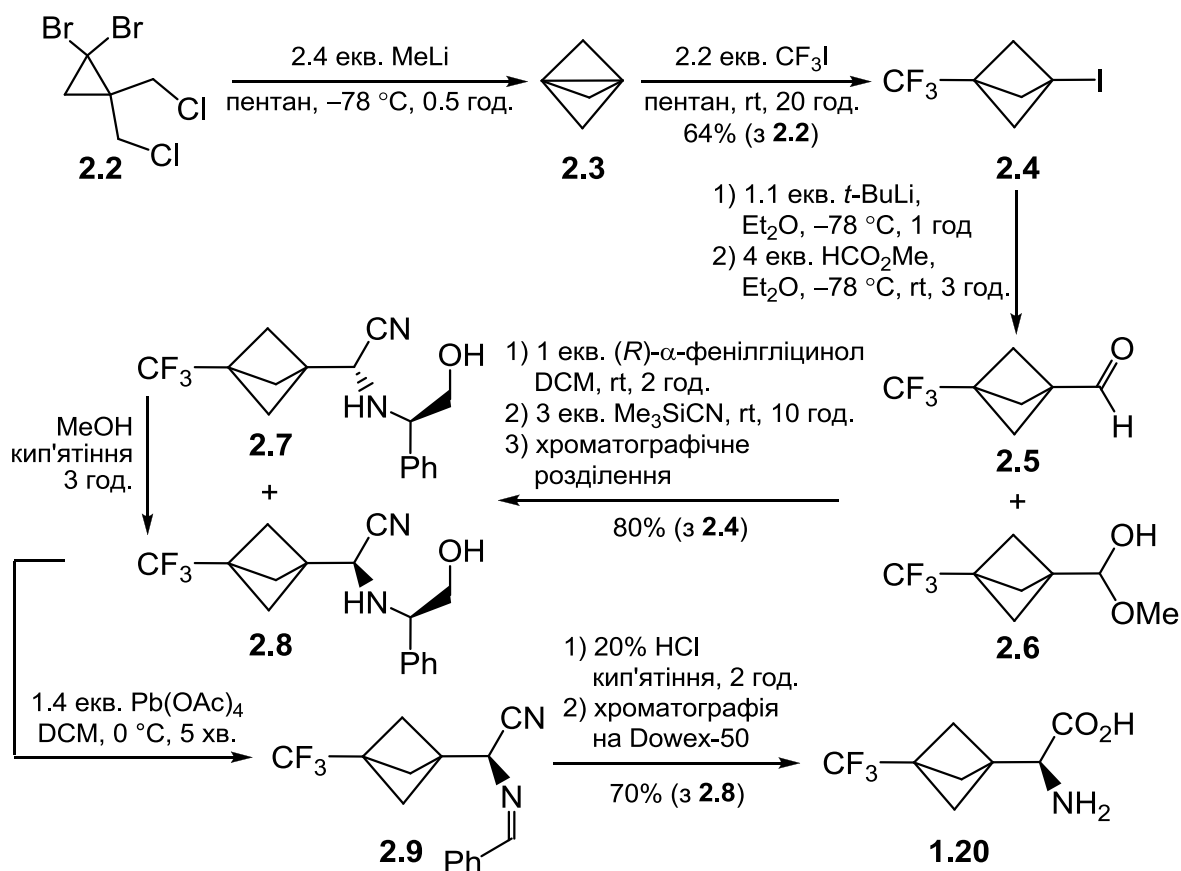


Схема 2.1

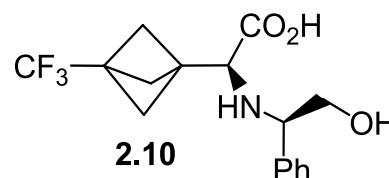
Для використання кожної можливості зниження витрат на синтез ми ретельно перевірили всі кроки послідовності. Так, стадія **2.3** → **2.4** раніше була здійснена відповідно до оригінальної методики [83]: тобто 2.2 екв. CF_3I додавали до розчину 1 екв. пропелану в Et_2O . Оскільки CF_3I є досить дорогим реагентом, було виконано серію експериментів з використанням різних співвідношень CF_3I /пропелан з метою зменшення кількості CF_3I . Було знайдено, що використання вдвічі меншої кількості CF_3I (1.1 екв.) дає можливість значно знизити вартість цієї стадії синтезу без істотного зменшення виходу продукту (62% замість 64%).

Наступним завданням було масштабування синтезу амінонітрілу **2.8**. Так, у результаті реакції Штрекера сполук **2.5** і **2.6** з (*R*)-фенілгліцинолом утворювалась ізомерна суміш **2.7/2.8** у співвідношенні 1:1 [71]. Індивідуальні сполуки можуть бути отримані за допомогою флеш-хроматографії. Проте, невелика різниця в значеннях R_f (~ 0.05) робить очищення сполуки **2.8** досить трудомістким і неефективним: повне розділення 5 г суміші **2.7/2.8** вимагає $> 1,5$ кг силікагелю. Очевидно, що розділення великої кількості **2.7/2.8** (> 100 г) потребує застосування набагато більш ефективної процедури.

Було проведено значну кількість досліджень з пошуку умов виділення **2.8** за допомогою кристалізації. По-перше, у суміші **2.7/2.8** 1:1 один з ізомерів під час кип'ятіння в MeOH перетворювався на інший до співвідношення **2.7/2.8** $\sim 1:4$, як ми це спостерігали раніше [71]. Потім цю суміш кристалізували з циклогексану, що дозволило збільшити співвідношення до $\sim 1:5$. Варто зауважити, що подальші кристалізації з циклогексану не збільшували кількості ізомеру **2.8** у суміші. Проте, друга кристалізація з CCl_4 давала можливість отримати **2.8** у вигляді окремого діастереомеру. Маточні розчини після обох кристалізацій об'єднували, висушували і піддавали ізомеризації в MeOH щоб відновити вихідне співвідношення сполук (**2.7/2.8** $= \sim 1:4$). Триразове повторення циклу ізомеризація-кристалізація приводить до сполуки **2.8** з загальним виходом 90% (з **2.4**), що є навіть вищим за отриманий спочатку за оригінальним підходом ізомеризація-хроматографія

(80%, схема 2.1). Слід також зазначити, що пряма кристалізація суміші **2.7/2.8** (1:4) з CCl_4 не давала чистий продукт **2.8**.

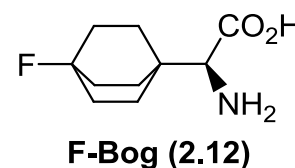
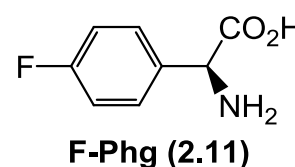
Останньою стадією синтезу було перетворення **2.8** на цільову амінокислоту **1.20** шляхом окиснення дією $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. Спочатку нам не вдалось отримати **1.20** з виходом більшим за 70% [71]. Ми припустили, що це може відбуватись через неповне окиснення **2.8** у **2.9**. Це припущення було згодом доведено шляхом виділення амінокислоти **2.10** з виходом 10% (з **2.8**) разом зі сполукою **1.20** під час очищення реакційної суміші. Очевидно, що **2.10** утворюється в результаті кислотного гідролізу нітрильної групи залишкового неокисненого продукту **2.8**. Отже, було знайдено, що використання 1.5 екв. $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ і збільшення часу реакції до 15 хв. значно покращує вихід **1.20** до 95% після хроматографічного очищення.



Результатом дослідження стала оптимізація розробленої нами раніше методики синтезу 3-(трифлуорметил)біциклопент[1.1.1]-1-илглїцину (**1.20**). Знайдено умови виділення ключової проміжної сполуки **2.8** з суміші **2.7/2.8** шляхом подвійної кристалізації. Оптимізована методика дозволила отримати 100 г **CF₃-Bpg**, при цьому загальний вихід продукту збільшено з 35% до 53%.

2.1.2. Дизайн та синтез (S)-2-аміно-2-(4-флуоробіцикло[2.2.2]октан-1-іл)ацетатної кислоти

Недоліки, знайдені під час останніх спроб застосування 4-флуорофенілглїцину (**2.11**) як ^{19}F -мітки [84–87] (рацемізація під час пептидного синтезу та зміна структури/функції пептидів через заміну залишків аліфатичних амінокислот на ароматичний фрагмент) спонукали нас до раціонального дизайну та синтезу менш схильного до рацемізації аліфатичного аналога **2.11**. Ми зупинили свою увагу на амінокислоті **2.12** (**F-Bog**).



Дизайн. Сусідство ядра бензену до стереоцентру, а також значний електроноакцепторний вплив атома Флуору, що легко передається через бензенове ядро до амінокарбоксильного залишку, стабілізують відповідний енолят-йон амінокислоти **2.11**, сприяючи її рацемізації. Нашою головною ідеєю була заміна кільця бензену його аліфатичним ізостером – біцикло[2.2.2]октаном. У проектах з пошуку нових лікарських засобів ця заміна відома як біоізостерна [88, 89], оскільки обидва лінкери мають близьку C(1)–C(4) відстань і колінеарне розташування замісників (рис. 2.2). З іншого боку, така заміна повинна зробити аліфатичну амінокислоту **2.12** менш схильною до рацемізації порівняно з **2.11** через відсутність стабілізуючого ефекту бензенового кільця на енолят-йон.

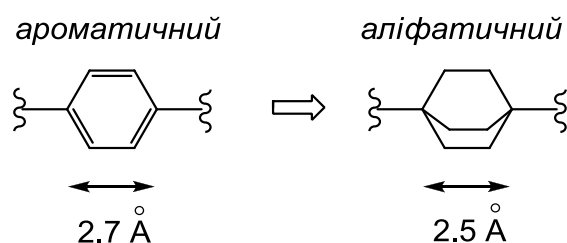


Рис 2.2. Ізостерні ядра бензену та біцикло[2.2.2]октану

Ретросинтетичний аналіз. Ми планували синтезувати хіральну амінокислоту **2.12** з відповідного альдегіду **2.13**, використовуючи реакцію Штрекера з хіральним допоміжним реагентом (хіральним аміном) з подальшим зняттям захисних груп (схема 2.2). Альдегід **2.13**, в свою чергу, може бути одержаний з відомого естеру **2.14**.

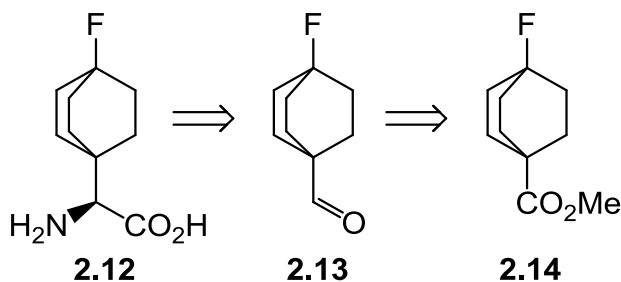


Схема 2.2

Синтез. У 1982 р. було здійснено 10-стадійний синтез сполуки **2.14** з

етилацетоацетату через кислоту **2.15** (схема 2.3) [90]. При цьому фінальне флуорування спирту **2.16** проводили дією SF_4 . Проте, використання високо-токсичного газоподібного SF_4 обмежує можливість застосування цього методу. Крім того, зберігання та використання SF_4 заборонено в деяких європейських країнах і в США.

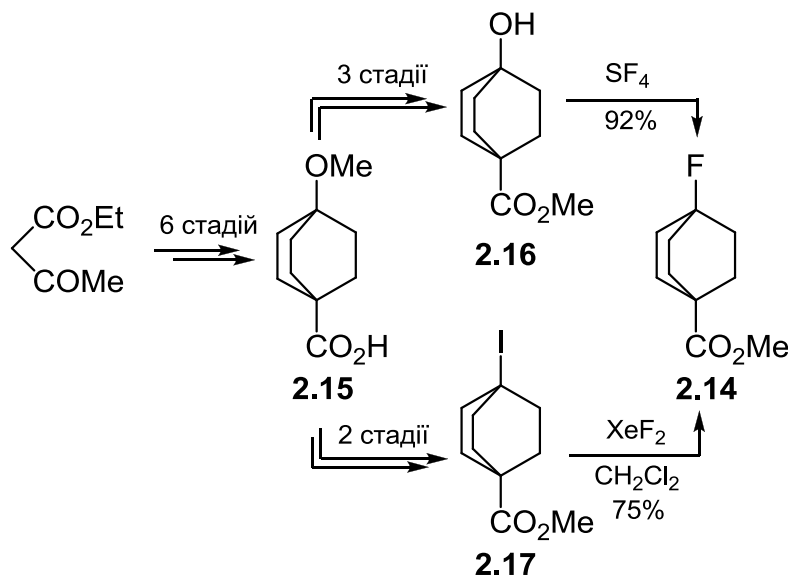


Схема 2.3

Дещо пізніше було проведено альтернативний 9-стадійний синтез сполуки **2.14** з етилацетоацетату [91], де ключовим перетворенням була реакція йодиду **2.17** з XeF_2 .

Отже, ми вирішили розробити більш коротку синтетичну стратегію для отримання **2.14** з тих самих вихідних матеріалів. Ми розпочали синтез **2.14** з комерційно доступного діестеру **2.18** у вигляді ізомерної суміші (схема 2.4). Подвійне алкілювання **2.18** дією $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ з використанням LDA/HMPA дало біциклічну похідну **2.19** з виходом 72% за літературною методикою [92]. Моногідроліз естерної групи сполуки **2.19** з використанням 1 екв. NaOH в суміші $\text{MeOH}/\text{вода}$ дав кислоту **2.20** з виходом 55% [93]. І, нарешті, вирішальним кроком була спроба перетворення карбоксильної групи сполуки **2.20** на атом Флуору дією XeF_2 [94]. Однак, при проведенні реакції в DCM було одержано суміш цільового флуориду **2.14** і побічного продукту **2.21**. Оскільки найбільш ймовірно, що джерелом атома Гідрогену в синтезі **2.21**

був розчинник, було вирішено замінити його на поліфлуорований варіант. Насправді, при реакції **2.20** з XeF_2 в C_6F_6 ми отримали **2.14** як єдиний продукт з виходом 68% після сублімації. Утворення побічного продукту **2.21** не спостерігалось. Розроблене перетворення можна масштабувати, що дозволило синтезувати близько 7 г чистого естеру **2.14**. Далі ми провели відновлення естеру **2.14** дією LiAlH_4 до спирту **2.22**. Окисненням гідроксильної групи в сполуці **2.22** з використанням комплексу Ru^*SO_3 в DMSO отримали нестійкий альдегід **2.13**, який був використаний в наступній стадії без виділення. Щоб здійснити запланований синтез Штрекера з хіральним допоміжним реагентом ми зосередили увагу на одному з них – α -фенілгліцинолі [95, 96]. Через присутність полярної гідроксильної групи діастереомерні продукти реакції Штрекера часто можуть бути розділені за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі більш ефективно в порівнянні з відповідними похідними α -фенілетиламіну. Несподівано було виявлено, що в реакції Штрекера альдегіду **2.13** з (*R*)- α -фенілгліцинолом утворюється суміш стереоізомерів **2.23/2.24** в майже еквімолярному співвідношенні 57:43. Ми помітили, однак, що за кімнатної температури в MeOH це співвідношення повільно змінюється на користь сполуки **2.23**. Очевидно, що **2.24** зазнає ізомеризації в **2.23**. Мабуть, цей процес відбувався через MeOH-розділену йонну пару сполуки **2.24** [97]. Відсутність ізомеризації у менш полярному гексані підтверджує це припущення. Ми виявили, що ізомеризація відбувається швидше при підвищенні температури: після кип'ятіння метанольного розчину **2.23/2.24** впродовж 3 год. ізомеризація досягла термодинамічної рівноваги **2.23/2.24** = 90:10. Це співвідношення не змінювалось при подальшому нагріванні. Далі ми виділили необхідний основний ізомер **2.23** з суміші за допомогою колонкової хроматографії з загальним виходом 84% (з **2.22** за 4 стадії). (*S*)-Стереоконфігурація новоутвореного хіального центру сполуки **2.23** була підтверджена за допомогою РСД (рис. 2.3).

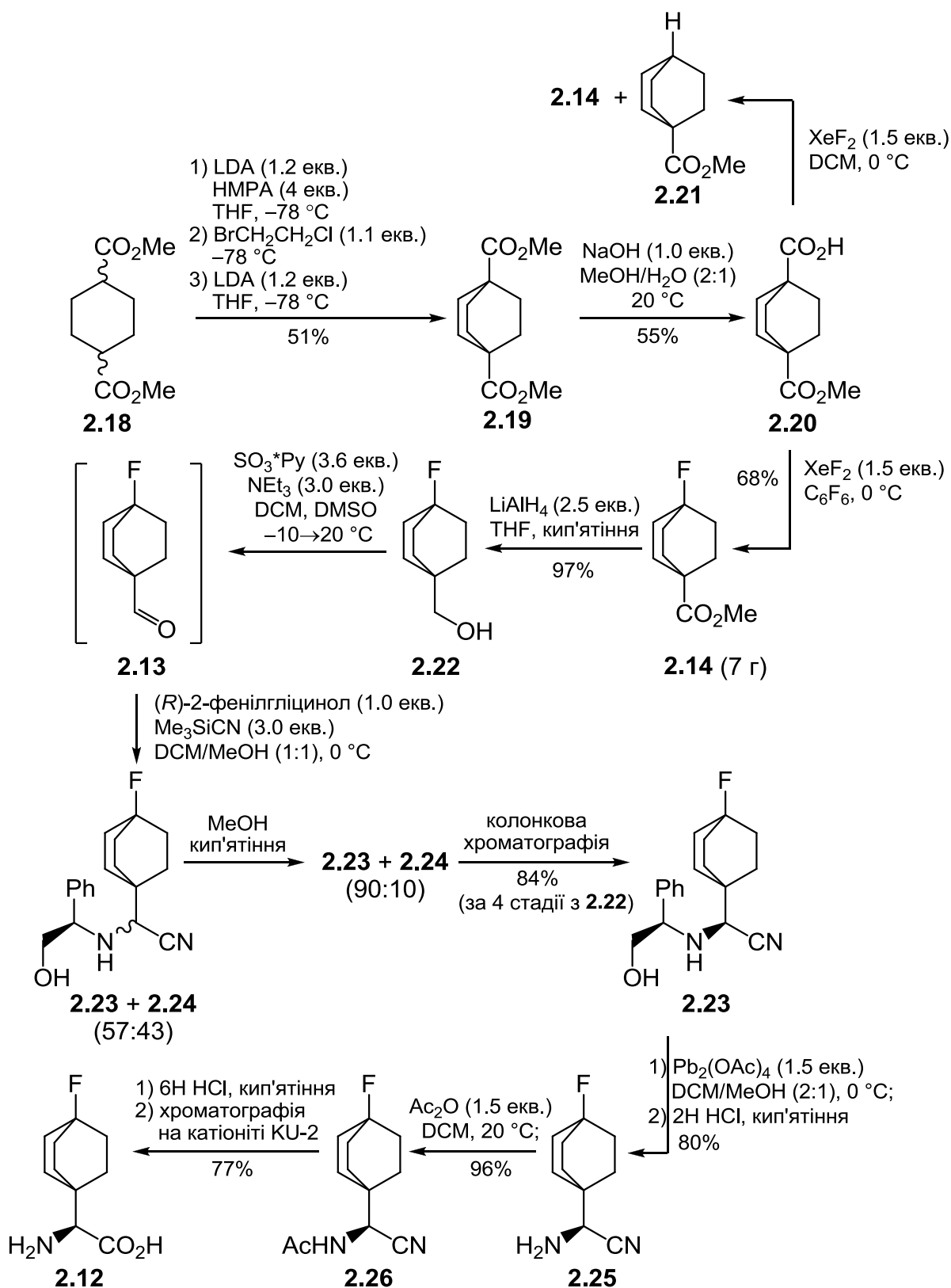


Схема 2.4

Окиснювальне зняття хірального допоміжного залишку сполуки **2.23** дією $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ в DCM з подальшим кислотним гідролізом проміжної основи Шиффа дало нітрил **2.25**. Несподівано було виявлено, що нітрильна група

сполуки **2.25** не гідролізує в кислих умовах: реакція не відбувалась навіть при кип'ятінні у 40% водному розчині HBr (було виділено лише незмінену вихідну сполуку). Ймовірно, що громіздкий біцикло[2.2.2]октильний замісник сполуки **2.25** гальмував реакцію. Для подолання цієї проблеми ми вирішили піддати кислотному гідролізу *N*-ацетильовану похідну **2.26**, оскільки сподівались, що карбонільна група полегшить реакцію за

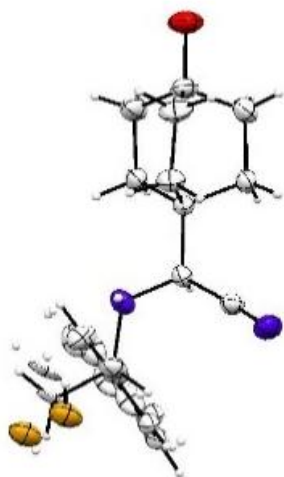


Рис. 2.3. Молекулярна структура сполуки **2.23** за даними РСД

допомогою внутрішньомолекулярної анхімерної взаємодії з нітрильною групою. Так, ацилювання **2.25** дією Ac_2O легко відбувалось в DCM без основи за кімнатної температури з утворенням **2.26**. Як і слід було очікувати, гідроліз **2.26** відбувався легко в 6*N* HCl впродовж 2 год. Бажану амінокислоту **2.12** було виділено з виходом 77% після йонообмінної хроматографії.

Нарешті, ми хотіли перевірити, чи буде амінокислота **2.12** дійсно більш стійкою до рацемізації порівняно з **2.11**. Крім того, після неефективного кислотного гідролізу **2.25** існувала ймовірність несумісності стерично обмеженої амінокислоти **2.12** зі стандартними методами твердофазного пептидного синтезу (SPPS). Таким чином, ми вперше синтезували Fmoc-захищену похідну **2.27** (схема 2.5) та здійснили спробу наступного синтезу простого трипептиду **2.28** (Bz-Gly-**2.12**-Ala-OH) за допомогою SPPS. Був використаний L-аланін, попередньо приєднаний до 2-хлоротритильної смоли, а також PyBOP як конденсуючий агент. Ані низька активність, ані розкладання сполуки **2.27** не спостерігались, як –C-, так і –N- кінці були з'єднані в процесі синтезу. Проте, з реакційної суміші за допомогою HPLC були виділені два епімерні пептиди **2.28a/2.28b**. Незважаючи на те, що бензенове ядро в **2.11** було замінене насиченим біциклічним залишком в **2.12**, електроноакцепторний вплив атома Флуору все ще був причиною рацемізації. На щастя, на відміну від **2.11**, амінокислота **2.12** рацемізувалась

лише частково (**2.28a/2.28b** = 65:35), вирішуючи тим самим головну проблему: визначення стереоконфігурації отриманих пептидів. Очевидно, що мажорний ізомер **2.28a** містив залишок (*S*)-**2.12**, тоді як мінорний **2.28b** – (*R*)-**2.12**.

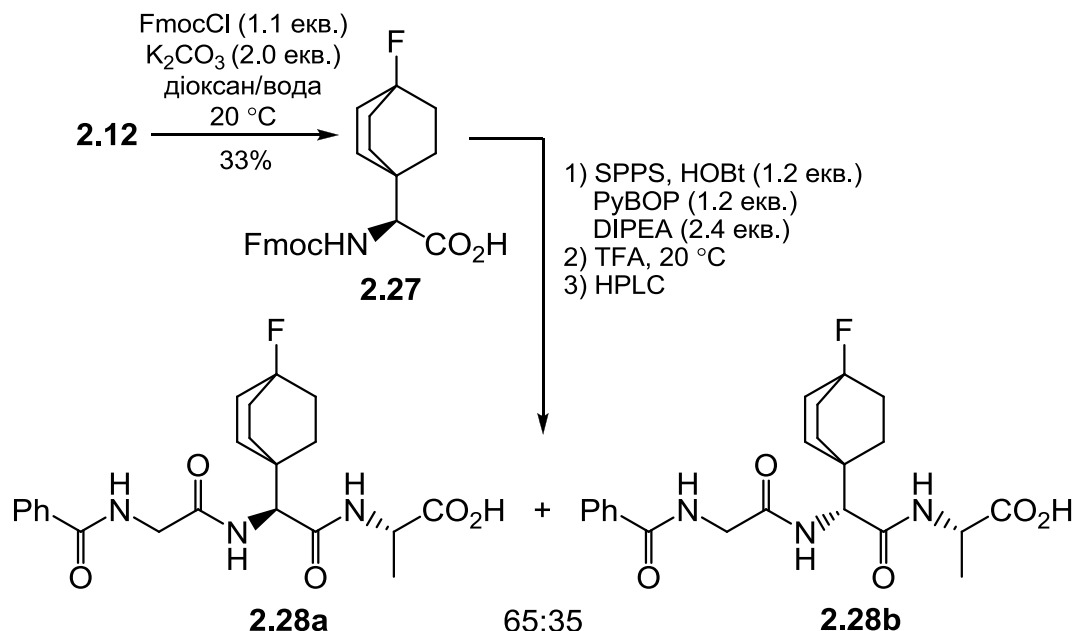


Схема 2.5

Отже, було синтезовано нову конформаційно жорстку флуоровмісну α -амінокислоту **2.12**, яка виявилась сумісною зі стандартною методикою SPPS і зазнавала лише часткової рацемізації, що дозволило визначення стереоконфігурації епімерних пептидів. Це робить одержану сполуку **2.12** привабливою ¹⁹F-міткою для заміни залишків аліфатичних амінокислот (Val, Ile, Leu) в пептидах для їх вивчення методом ¹⁹F-ЯМР. Синтез було здійснено в 11 стадій з загальним виходом 9% з комерційно доступних вихідних сполук.

2.1.3. CF₃-Вмісний аналог 1-аміноциклобутан-1-карбонової кислоти

1-Аміноциклобутан-1-карбонова кислота (**ACBC**) (рис. 2.4) в останні роки привертає все більшу увагу з боку медичної хімії. Головним чином це обумовлено наявністю конформаційних обмежень, що приводять до унікальних властивостей **ACBC** і її похідних. Так, було показано, що сама **ACBC** при включенні до складу пептидного ланцюга збільшує ферментативну стабільність пептидів, впливає на їхні біологічні властивості [98, 99] і сприяє утворенню складчастих конформацій пептидів [100, 101]. Крім того, знайдено, що фрагмент **ACBC** має вирішальне значення для дії деяких інгібіторів альдоредуктази [102], а також антагоністів NK1 рецепторів [103]. Також відомо, що похідні **ACBC** є високоактивними антагоністами **2.29** [104] та агоністами **2.30** [105] NMDA-рецепторів. Крім того, через ефективне поглинання клітинами пухлин і підвищену метаболічну стабільність боронатні (**2.31**) [106] і ¹⁸F-мічені (**2.32**, **2.33**) [107–109] аналоги **ACBC** виявляються корисними в бор-нейтрон-захоплюючій терапії раку і позитрон-емісійній томографії.

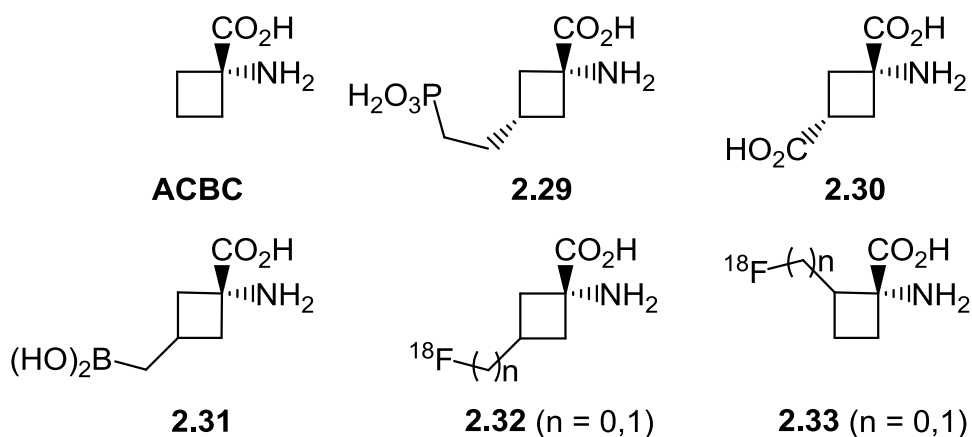
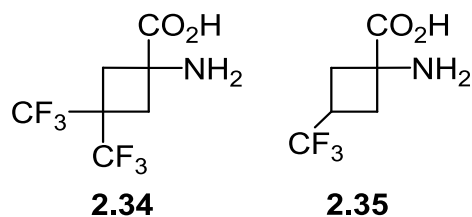


Рис. 2.4. 1-Аміноциклобутан-1-карбонова кислота **ACBC** та її важливі біологічно активні похідні

Дивно, що незважаючи на значний потенціал **ACBC**, в літературі описані тільки її монофлуоровані аналоги (**2.32**, **2.33**). Тому в цій роботі ми

ставили за мету розробку методів синтезу перших представників CF_3 -заміщених похідних АСВС – сполук **2.34** та **2.35**.



Синтези обох амінокислот **2.34** і **2.35**

починали з циклобутану **2.37**. Сполука **2.37** може бути легко отримана з відповідного диброміду **2.36** [110] з використанням "малонатної хімії" [111–113]. Дибромід **2.36**, в свою чергу, синтезували в одну стадію з ацетону [110] (схема 2.6).

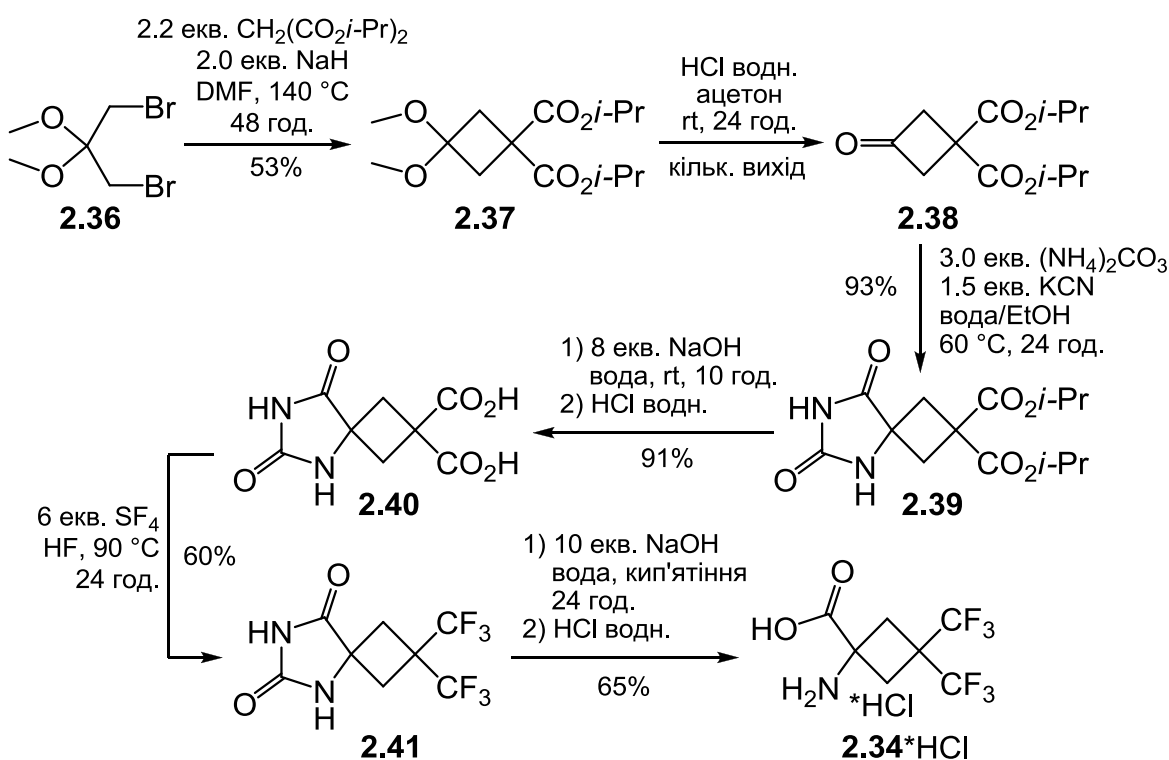


Схема 2.6

Кислотне зняття кетального захисту сполуки **2.37** в ацетоні (для отримання **2.38**) з наступним використанням класичної реакції Бухерера – Бергса [114, 115] забезпечило одержання відповідного гідантоїну **2.39**. Далі проводили гідроліз карбоксиізопропільних груп сполуки **2.39** за допомогою водного розчину NaOH і отримували дикарбонову кислоту **2.40** [105]. Ключова стадія синтезу – перетворення групи COOH на CF_3 – проходила без ускладнень шляхом нагрівання сполуки **2.40** з SF_4/HF [116] в

автоклаві за температури 90°C впродовж 1 дня. Розщеплення гідантоїнового кільця сполуки **2.41** кип'ятінням в 3Н NaOH завершило синтез **2.34**.

Для синтезу амінокислоти **2.35** циклобутан **2.37** кип'ятили в концентрованій хлоридній кислоті впродовж 72 год., що крім зняття кетального фрагмента і гідролізу карбоксиізопропільних груп привело до декарбоксилювання з утворенням монокарбонової кислоти **2.42** [105, 113]. Подальшим застосуванням реакції Бухерера – Бергса отримали відповідні діастереомерні гідантоїни **2.43a/b** [105] у співвідношенні 4:1. Перетворення карбоксильної на CF₃-групу за допомогою SF₄/HF дало діастереомерну суміш гідантоїнів **2.44a/b**, кристалізація якої з ацетонітрилу дала можливість виділити чистий основний ізомер **2.44a**. І, нарешті, розщепленням гідантоїнового фрагмента при кип'ятінні **2.44a** з 3Н NaOH отримали цільову амінокислоту **2.35** (схема 2.7).

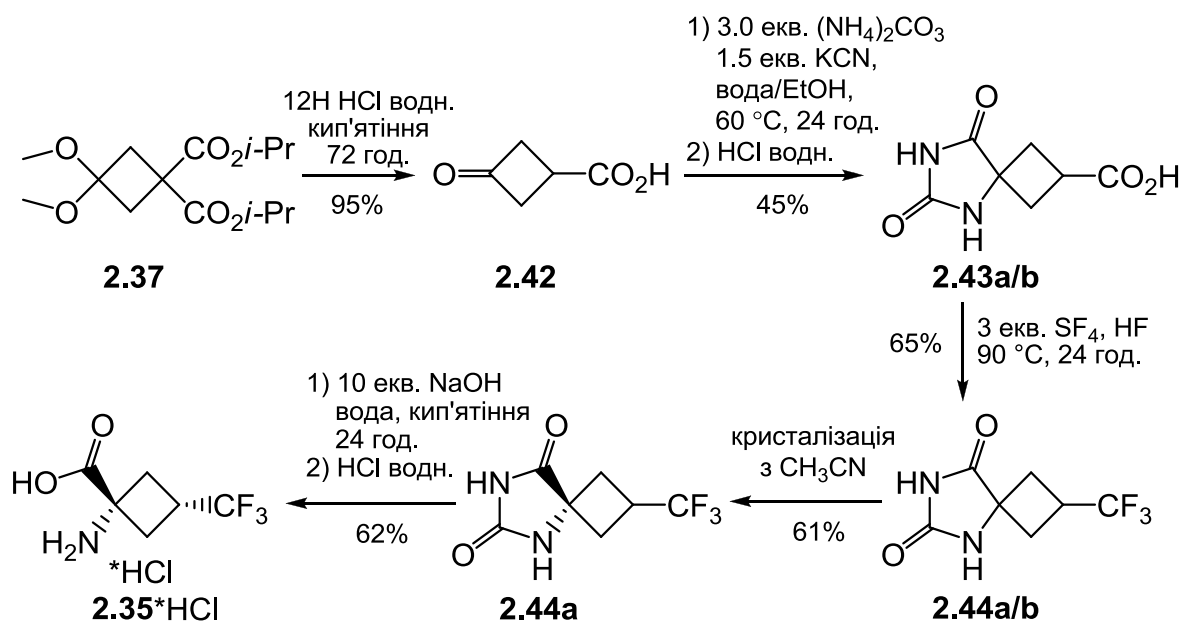
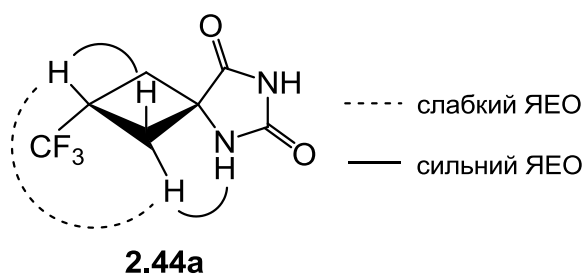


Схема 2.7

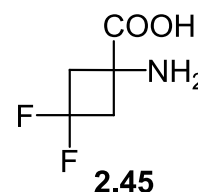
Стереохімія сполуки **2.44a** була надійно визначена за допомогою NOESY експериментів.



Отже, виходячи з диметилкеталю 1,3-дибромоацетону було синтезовано CF_3 -вмісні аналоги 1-аміноциклобутан-1-карбонової кислоти, а саме 1-аміно-3-(трифлуорометил)циклобутан карбонову та 1-аміно-3,3-біс(трифлуорометил)циклобутанкарбонову кислоти. При цьому ключовою стадією синтезу було перетворення групи COOH на CF_3 дією SF_4/HF .

2.1.4. Синтез 1-аміно-3,3-дифлуороциклобутанкарбонової кислоти

Позитивний результат у синтезі сполук **2.34** та **2.35** надихнув нас на застосування розробленої схеми перетворень для синтезу ще одного нового флуоровмісного аналога АСВС – флуорованої амінокислоти **2.45**.



Як і у випадку молекул **2.34** та **2.35** синтез **2.45** розпочинали з ацетону **2.46** через дибромід **2.36**. Ключова стадія синтезу – перетворення кетогрупи сполуки **2.38** на CF_2 -групу з утворенням **2.47** – відбувалась легко за кімнатної температури з використанням morph-DAST ($\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NSF}_3$) як флуоруючого агента. Після цього отриманий дифлуорид **2.47** гідролізували в основних умовах для отримання кислоти **2.48**. І, нарешті, перетворення карбоксильної групи на аміногрупу проводили за допомогою реакції Курціуса, а катіонообмінною хроматографією отримали чисту цільову амінокислоту **2.45** (схема 2.8).

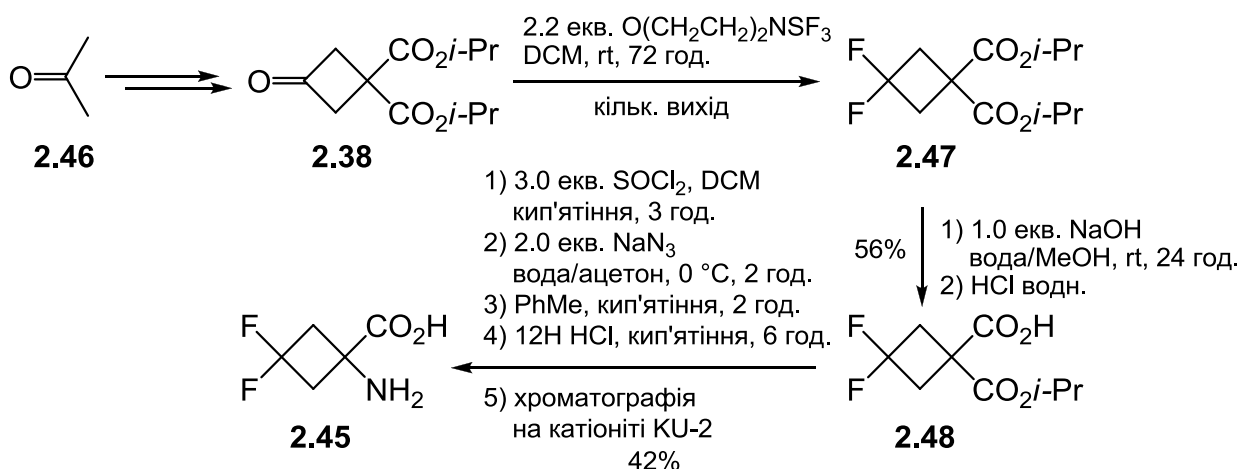
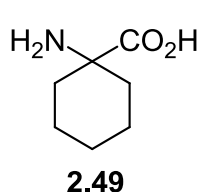


Схема 2.8

Таким чином, було розроблено просту і ефективну стратегію одержання нового флуоровмісного аналога АСВС – 1-аміно-3,3-дифлуороциклобутан-карбонової кислоти. Синтез починається з ацетону і включає шість стадій. Ключовою стадією є перетворення кетогрупи сполуки **2.38** на CF_2 -групу дією morph-DAST.

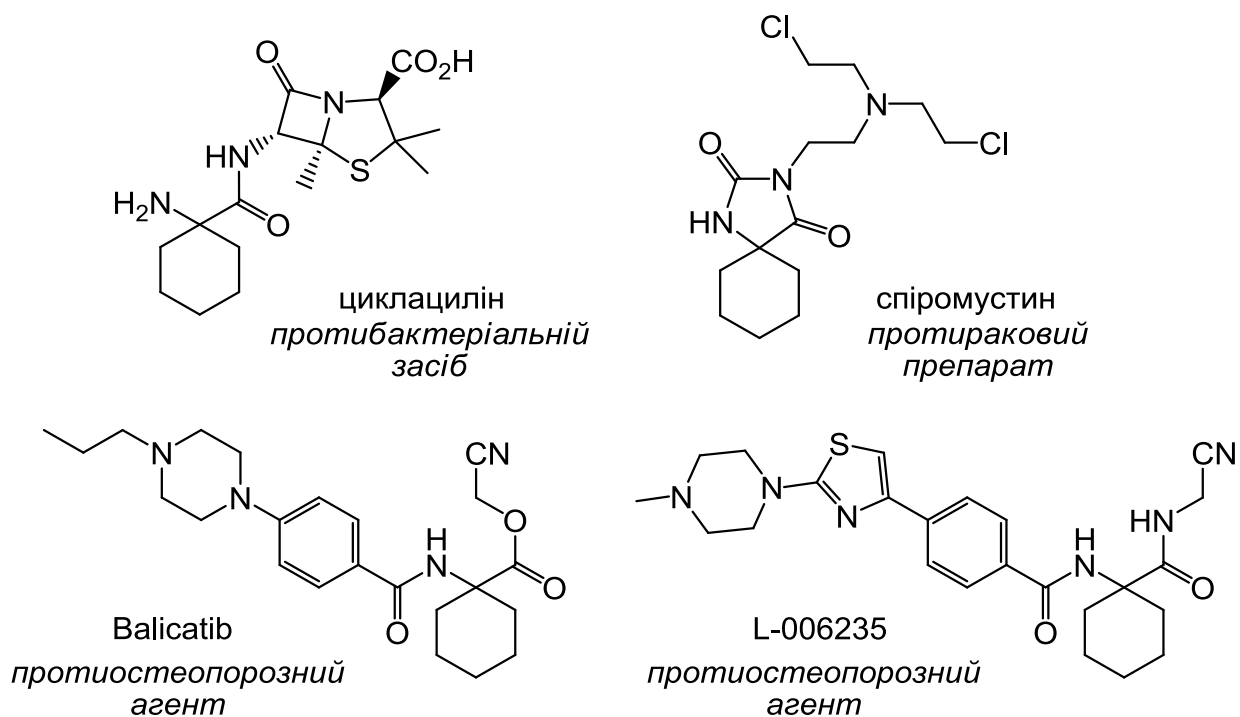
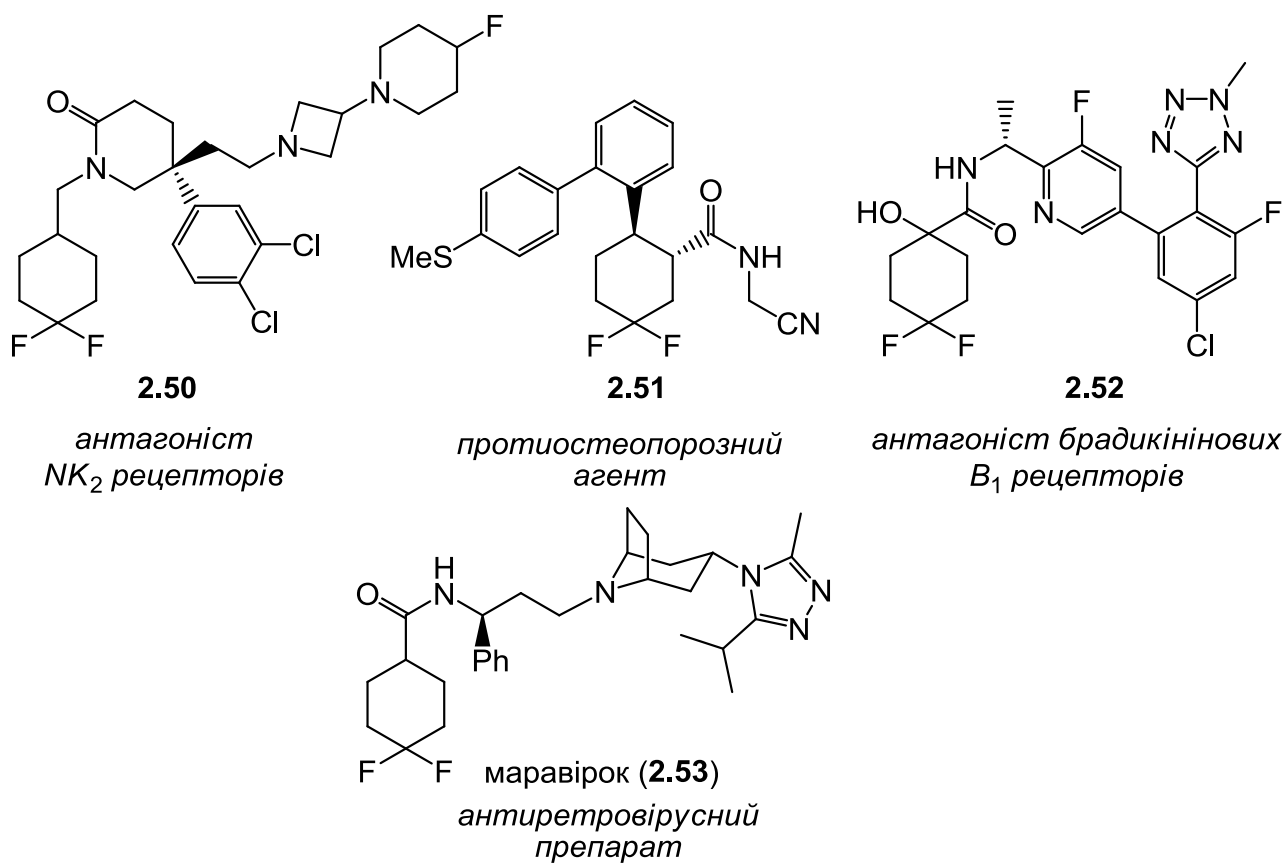
2.1.5. Синтез 1-аміно-4,4-дифлуороциклогексанкарбонової кислоти



1-Аміноциклогексанкарбонова кислота (**2.49**) є непротеїногенною четвертинною α -амінокислотою, що широко застосовується в хімії пептидів [117–119] і при розробці нових лікарських препаратів [120, 121].

Зацікавленість цією сполукою викликана кількома причинами. По-перше, амінокислота **2.49** є дійсно конформаційно обмеженою через наявність з одного боку циклічного фрагмента, а, з другого – четвертинного α -атома Карбону. Варто нагадати, що через фіксацію функціональних груп в біологічно активній конформації конформаційно обмежені сполуки часто є більш ефективними і селективними лігандами для різних цілей в порівнянні з їх рухливими аналогами [122]. По-друге, структура **2.49** є симетричною і, отже, ахіральною, що позбавляє необхідності додатково отримувати оптично активні сполуки для медичних досліджень залежності структура-активність. Крім того, насичене циклогексанове кільце забезпечує похідні сполуки **2.49** ліпофільністю, що є важливою властивістю пероральних препаратів [123]. Тому, не дивно, що на сьогодні відомі більше 150 фармакологічно важливих похідних амінокислоти **2.49**. Серед них комерціалізований антибіотик циклацилін [124], протипухлинний засіб спіромустин [125], проти-остеопорозні агенти „балікатиб” [126] та L-006235 [127] (рис. 2.5).

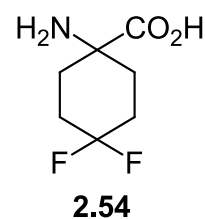
Заміщені циклогексани часто є метаболічно лабільними через швидке ферментативне гідроксилування за атомом C(4). Ця проблема, однак, може бути вирішена шляхом заміни групи 4-CH_2 на 4-CF_2 -фрагмент. Рис. 2.6 ілюструє кілька літературних прикладів цієї концепції.

Рис 2.5. Біологічно активні похідні кислоти **2.49**Рис. 2.6. Фармакологічно важливі сполуки
з 4,4-дифлуороциклогексановим фрагментом

Антагоніст нейрокінінових NK-2 рецепторів **2.50** [128], проти-остеопорозний агент **2.51** [129] і антагоніст брадикінінових V1 рецепторів **2.52** [130] нещодавно пройшли доклінічні/клінічні випробування. У всіх випадках введення атомів Флуору в циклогексанове кільце запобігало метаболічному гідроксилюванню, що спостерігалось для 4-CH₂ аналогів [131, 132]. Варто також відзначити, що введення дифлуорометильного фрагмента в антиретровірусний препарат маравірок (**2.53**), поряд з поліпшенням параметрів метаболізму, додатково знижує токсичність сполуки [133].

З огляду на високий фармацевтичний потенціал амінокислоти **2.49** та чутливість заміщених циклогексанів до метаболічного гідроксилювання за положенням 4-CH₂, флуорована амінокислота **2.54** мала б бути корисною для проектів з пошуку нових лікарських препаратів. Важливо відзначити, що при включенні двох атомів Флуору за положенням C(4) молекула амінокислоти **2.49** зберігає свою ахіральну структуру. Отримання сполуки **2.54**, однак, не описане у відкритій літературі. Наявна лише коротка згадка про синтез похідної **2.54** в недавньому патенті [134], виходячи з досить екзотичних комерційно недоступних вихідних реагентів. При цьому деталі експериментів та характеристики сполук відсутні.

Отже, дану частину роботи ми присвятили розробці практичного синтезу амінокислоти **2.54** з комерційно доступних вихідних сполук, а також вивченню впливу атомів Флуору на конформацію, ліпофільність і кислотність молекули.



Ретросинтетичний аналіз. У пошуках зручної відправної точки для синтезу амінокислоти **2.54** ми звернули нашу увагу на заміщений циклогексанон **2.55**. Ця сполука містить дві карбонільні групи у необхідних C(1) та C(4) положеннях циклогексанового кільця. Крім того, одна карбонільна група вже захищена кетальним фрагментом, що дозволяє, таким чином, поетапне перетворення функціональних груп. Нарешті, кетон **2.55** є комерційно доступним і досить недорогим.

Ми планували введення атомів Флуору до складу циклогексанового скелету шляхом флуорування карбонільної групи дією morph-DAST. Подальша побудова амінокарбоксилатного фрагмента мала бути реалізована за допомогою реакції Бухерера – Бергса [135, 136] за участі іншої карбонільної групи молекули **2.57** з подальшим гідролізом з утворенням гідантоїну **2.58** (схема 2.9).

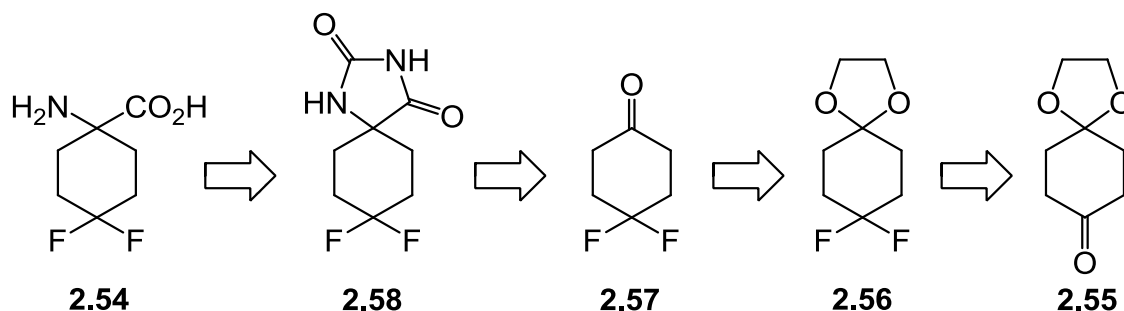


Схема 2.9

Синтез. Флуоруванням кетону **2.55** дією morph-DAST у сухому DCM за кімнатної температури ми отримали суміш 4:1 необхідної дифлуорованої сполуки **2.56** і побічного вінілфлуориду **2.59** з загальним виходом 92% (схема 2.10). Практичне розділення цієї суміші, тим не менш, не було ефективним. Спроби оптимізації умов для зміни співвідношення продуктів шляхом варіювання температури реакції і стехіометрії реагентів були невдалими.

Утворення побічних продуктів типу вінілфлуоридів при обробці кетонів DAST і його аналогами описане в літературі і є важко контрольованим [10, 137–139]. Флуорування заміщених циклогексанонів зазвичай призводить до отримання суміші продуктів, які важко відокремити (схема 2.11) [137, 138]. Крім того, виявилось, що на сьогодні невідомий жоден загальний метод ефективного розділення таких сполук.

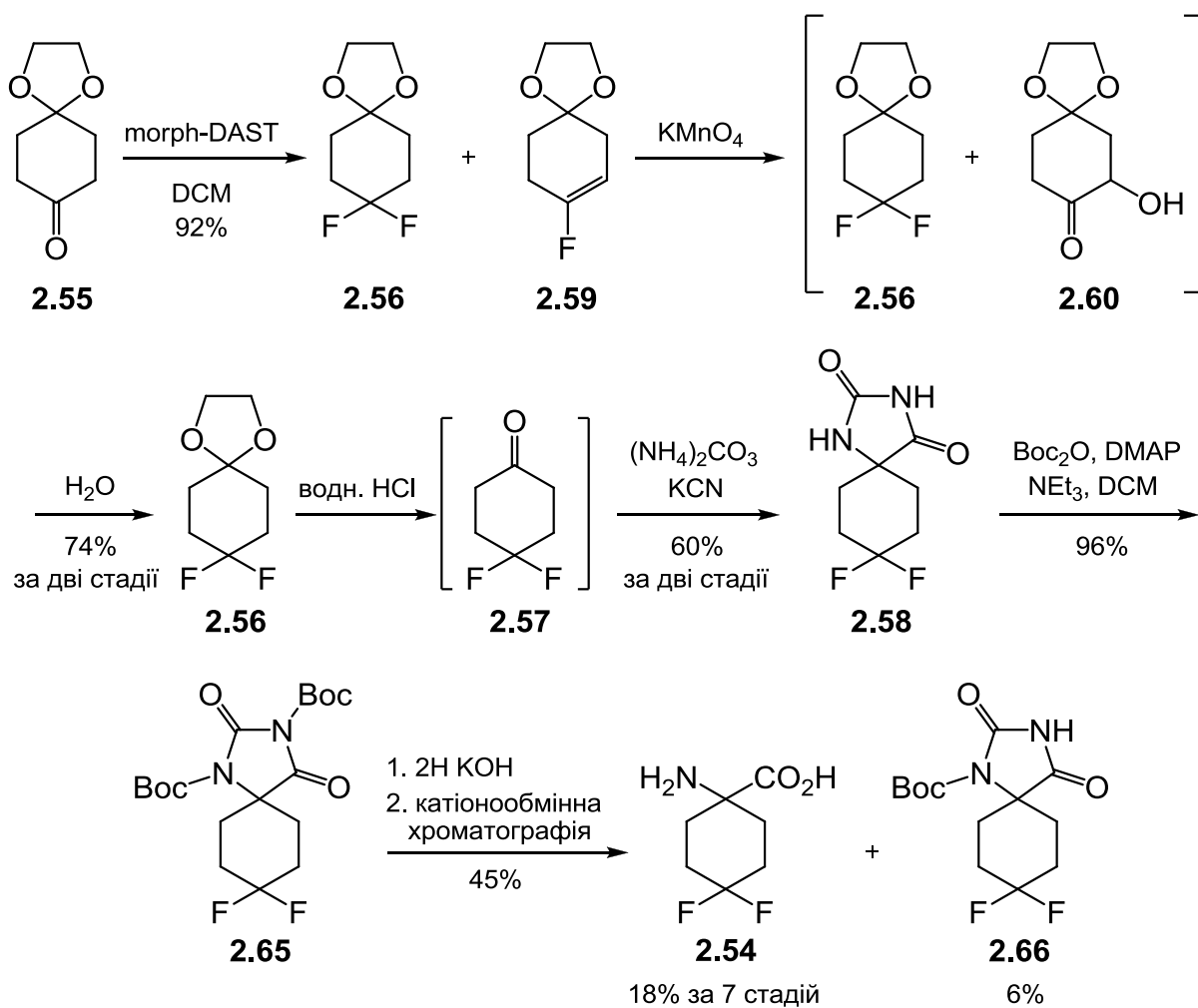


Схема 2.10

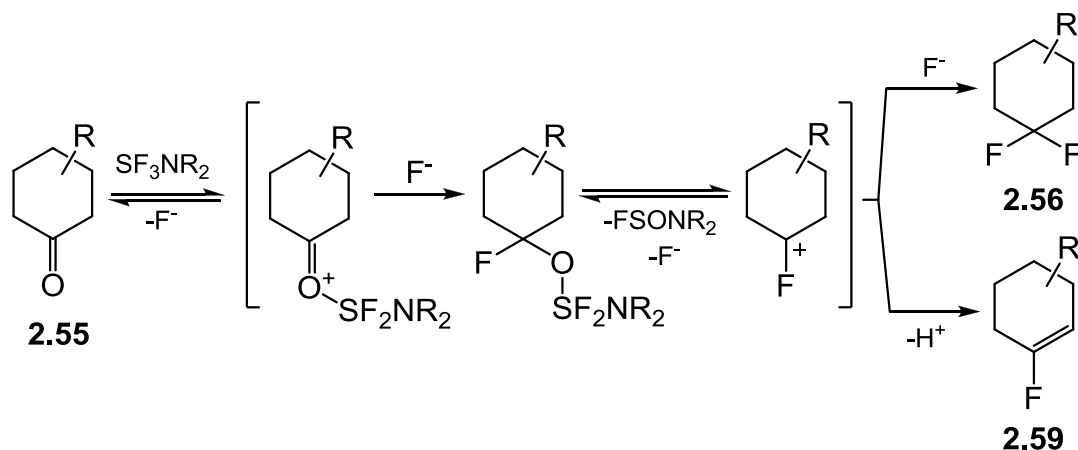


Схема 2.11

Варто згадати нещодавню публікацію компанії Pfizer, присвячену оптимізованому промислового виробництву препарату маравірок (**2.53**), ключовим проміжним продуктом синтезу якого є кислота **2.61** (схема 2.12)

[140]. Автори повідомили, що флуорування циклогексанону **2.62** за допомогою DAST давала суміш продукту **2.63** і вінілфлуориду **2.64**. Гідролізом естерної групи отримували суміш відповідних кислот, з яких сполуку **2.61** виділяли з виходом 51% після колонкової хроматографії та наступних двох кристалізацій. Помірний вихід цього оптимізованого перетворення, спрямованого на масове виробництво вже запущеного препарату, вказує на те, що розділення похідних дифлуороциклогексан/флуороциклогексен дійсно все ще є серйозною проблемою.

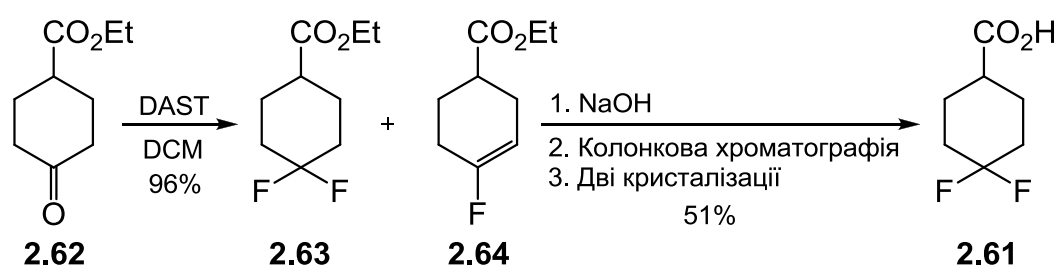


Схема 2.12

Оскільки пряме розділення суміші сполук **2.56/2.59** не було ефективним, ми зробили спробу наступного окиснення алкену **2.59** в сполуку **2.60**. Спирт **2.60** виявився набагато більш гідрофільним, ніж **2.56**, що мало полегшити бажане розділення. Розчин **2.56/2.59** в DCM обробляли водн. розчином KMnO_4 за кімнатної температури при інтенсивному перемішуванні. Гетерогенне окиснення подвійного зв'язку $\text{C}=\text{C}$ відбувалось дуже повільно і контролювалось за допомогою ^1H -ЯМР. Через 24 год. реакція була завершена. Було виявлено, що промивання сирової реакційної суміші водою дає чистий кристалічний продукт **2.56** з виходом 74%, в той час як водорозчинний спирт **2.60** був повністю відекстрагований. Важливо відзначити, що розроблена проста процедура кількісної ізоляції дифлуорометильної похідної **2.56** з суміші **2.56/2.59** видається досить загальною, і, на нашу думку, має знайти подальше застосування у флуороорганічній хімії, де утворення побічних вінілфлуоридів зустрічається досить часто.

Наступним кроком стало кислотне зняття кетального захисту карбонільної групи в сполучі **2.56**. Перетворення проходило при перемішуванні розчину **2.56** у суміші водн. HCl/ізопропіловий спирт за кімнатної температури впродовж 96 год. Проте, низька стійкість сполуки **2.57** перешкоджала її кількісному виділенню. Тому, щоб не втрачати продукт у процесі обробки, реакційну суміш з сирим кетоном **2.57** безпосередньо використовували у наступній стадії синтезу. Значення pH спочатку доводили до 8–9 дією водн. розчину K_2CO_3 , далі додавали KCN та $(NH_4)_2CO_3$ для перетворення Бухерера – Бергса. Кип'ятіння реакційної суміші зі зворотним холодильником впродовж 48 год. дало гідантоїн **2.58** з виходом 60% після двох стадій.

Гідроліз гідантоїнового кільця зазвичай проводять за досить жорстких умов, а саме: конц. NaOH/ $Ba(OH)_2$ і температурі $> 100^\circ C$, або при кип'ятінні у конц. HBr, що несумісне з багатьма функціональними групами [141]. Ця проблема була частково вирішена авторами роботи [142], які показали, що *N,N'*-біс(*трет*-бутоксикарбоніл)гідантоїни можуть бути гідролізовані дією розведеного водного розчину лугу за кімнатної температури. Отже, гідантоїн **2.58** спершу було перетворено на біс-Вос-похідну **2.65** шляхом обробки $Woc_2O/Et_3N/DMAP$. Гідроліз **2.65** водн. 2N KOH за кімнатної температури впродовж 10 год. з наступною катіонообмінною хроматографією на катіоніті KU-2 дав бажану амінокислоту **2.54** з виходом 45%. Цікаво відзначити, що поряд з цільовою амінокислотою **2.54** було також виділено побічний продукт **2.66** з виходом 6%. Отже, синтез амінокислоти **2.54** було здійснено за сім стадій з кетону **2.55** із загальним виходом 18%.

Оптимізований синтез. Практична придатність будівельних блоків в проектах з пошуку нових ліків сильно залежить від наявності простих добре перевірених синтетичних підходів до них. Чим коротший і легший синтез будівельного блоку, тим вищі шанси цієї сполуки на участь у медичних дослідженнях. У цьому контексті ми оптимізували синтез амінокислоти **2.54** з метою максимального зменшення кількості синтетичних маніпуляцій.

По-перше, синтез дифлуороциклогексану **2.56** проводили одноколбовим методом з кетону **2.55** (схема 2.13). Продукти **2.56/2.59**, утворені при флуоруванні кетону **2.55**, не виділяли з реакційної суміші, а їх розчин в DCM безпосередньо обробляли водн. розчином KMnO_4 . Чистий кристалічний продукт **2.56** був отриманий з виходом 73% без будь-якого очищення. Далі було проведено одноколбовий синтез гідантоїну **2.58** з кеталю **2.56** за попередньо розробленими процедурами. І, нарешті, був розроблений одноколбовий синтез амінокислоти **2.54** з гідантоїну **2.58**. Ключовим моментом була безпосередня обробка реакційної суміші водн. KOH без виділення сполуки **2.65**. Для того, щоб запобігти утворенню побічного продукту **2.66**, кількість KOH , а також час реакції було збільшено вдвічі. В результаті ми отримали амінокислоту **2.54** з виходом 50%. Отже, оптимізований синтез сполуки **2.54** з кетону **2.55** було здійснено з загальним виходом 22% в три стадії.

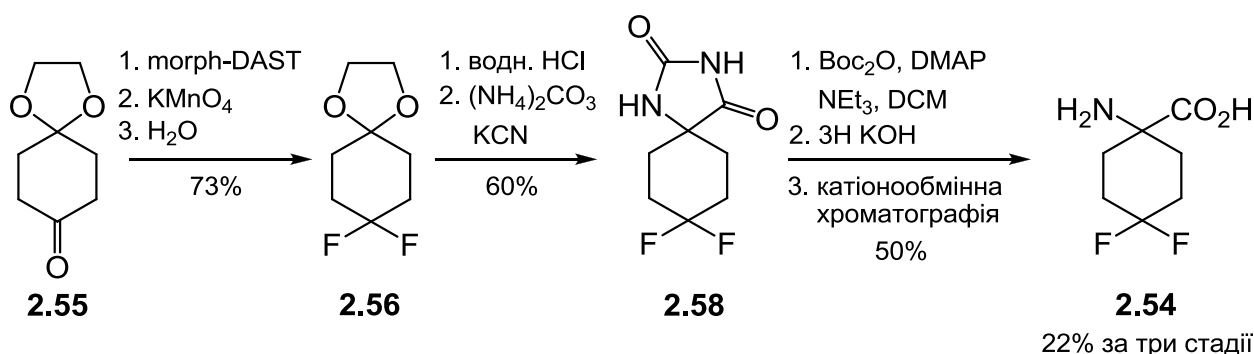


Схема 2.13

Вплив атома Флуору на конформацію. Розробивши короткий і ефективний шлях до амінокислоти **2.54**, ми перейшли до вивчення її фізико-хімічних властивостей. Адже при заміні амінокислоти **2.49** на сполуку **2.54** в медичних проектах слід завжди пам'ятати, що включення атомів Флуору в циклогексанове кільце може не тільки поліпшити метаболічну стабільність сполуки, але й змінити її конформацію, електронні властивості, ліпофільність і pK_a функціональних груп.

Відомо, що геометрія CF_2 -вмісних циклододеканів сильно відрізняється від геометрії нефлуорованих аналогів [143]. Різниця була викликана зміною валентних кутів. Автори вивчили безліч структур з $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2$ фрагментом зі структурної бази даних Cambridge Crystallographic Structure Database (CCSD) і виявили, що середній кут $\text{C}-\text{CF}_2-\text{C}$ становив 118° , в той час як середній кут $\text{F}-\text{C}-\text{F}$ був 104° , що значно ширше і вужче, відповідно, ніж значення чотиригранного кута – 109° .

Отже, було важливим дослідити вплив атомів Флуору на конформацію амінокислоти **2.54** і її похідних. Так, в CCSD було знайдено тільки один циклогексан з фрагментом $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2$ (1,1,4,4-тетрафлуороциклогексан) [144] для порівняння з отриманими даними РСД для одержаних нами монокристалів сполук **2.54***HCl, **2.56**, **2.58** і **2.66** (рис 2.7).

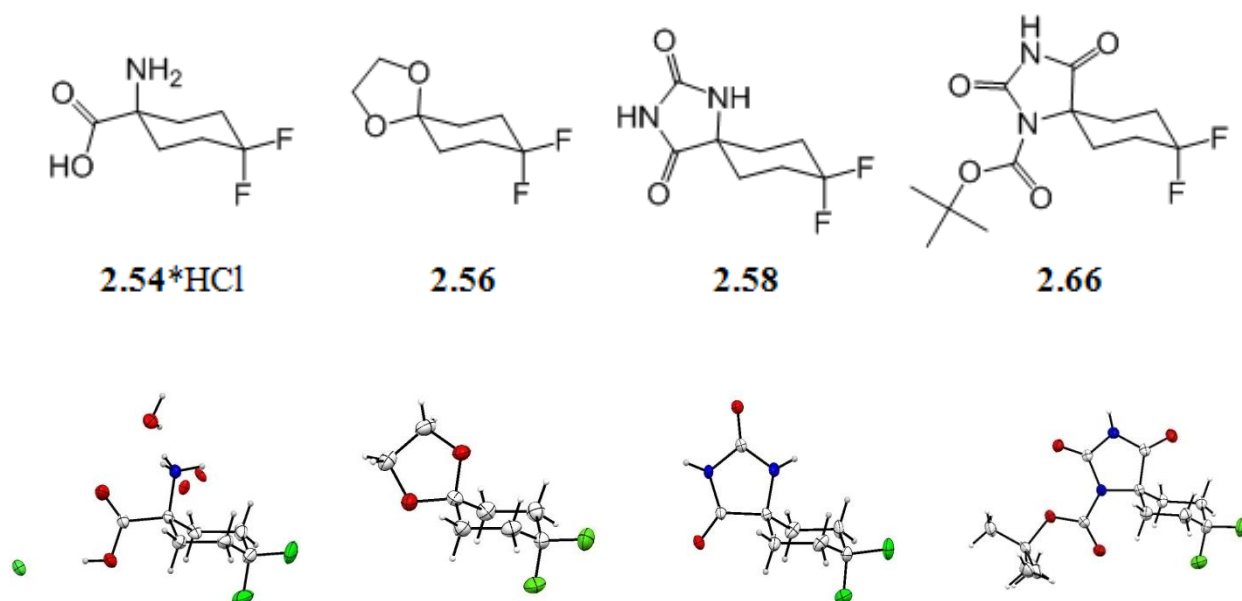


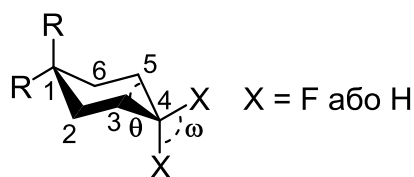
Рис 2.7. Структури сполук **2.54***HCl, **2.56**, **2.58** та **2.66** за даними РСД

Порівняння геометричних параметрів амінокислоти **2.54***HCl та її CH_2 -аналога **2.49***HCl [145] у кристалічній фазі демонструє конформацію крісла циклогексанового кільця з екваторіальною карбоксильною групою. У амінокислоти **2.54***HCl кут $\omega = 105^\circ$ добре узгоджується з попередніми літературними даними (табл. 1). З іншого боку, кут $\theta = 115^\circ$ був більшим, ніж 111° в амінокислоті **2.49***HCl (табл. 2.1), але значно меншим, ніж 118° , як

спостерігали раніше автори роботи [143]. Можливе пояснення спирається на внутрішню конформаційну стабільність циклогексанового кільця, що ускладнює будь-які значні геометричні девіації молекули, викликані різними замісниками. В результаті конформації циклогексанового кільця у флуорованій сполуці **2.54***HCl та нефлуорованій **2.49***HCl є дуже схожими, що додатково підтверджують характерні параметри складчастості [146] (табл. 2.1). З наведених вище даних можна зробити висновок про те, що наявність атомів Флуору в амінокислоті **2.54** не впливає на загальну конформацію сполуки.

Таблиця 2.1

Геометричні характеристики сполук **2.54***HCl, **2.56**, **2.58**, **2.66**, **2.49***HCl і **2.67** за даними РСД



Параметр	2.54 *HCl	2.49 *HCl ^a	2.56	2.58	2.67 ^a	2.66
C(3)–C(4), Å	1.508(7)	1.505(3)	1.506(1)	1.488(6)	1.504(3)	1.494(3)
C(4)–C(5), Å	1.476(7)	1.505(3)	1.506(2)	1.486(6)	1.514(3)	1.485(2)
ω , °	104.8(4)	99.0(3)	104.23(8)	103.9(2)	106.0(2)	104.3(1)
θ , °	114.6(4)	111.0(2)	114.1(1)	114.9(3)	111.1(2)	114.6(1)

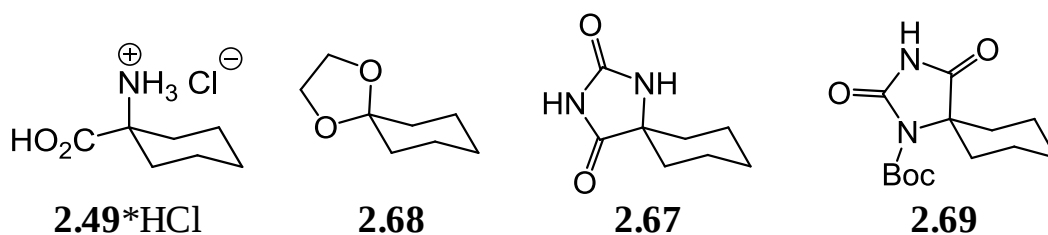
^a Дані для **2.49***HCl та **2.67** взяті з джерел [145] та [147], відповідно

Наведений вище висновок також може бути зроблено і для сполуки **2.58**. Як гідантоїн **2.58**, так і його нефлуорований аналог **2.67** [147], мали конформацію крісла циклогексанового кільця з карбоксамідною групою в екваторіальному положенні. Кути θ в гідантоїнах **2.58** і **2.67** відрізнялись (табл. 2.1), при цьому порушення загальної геометрії сполуки **2.58** не спостерігалось.

Проте, порівняння геометричних параметрів сполук лише на основі даних РСД може призвести до суттєвих помилок, оскільки конформаційні характеристики в кристалічній фазі чутливі до ефектів упаковки. Крім того, в кристалічній фазі амінокислота **2.54** існує у формі гідрохлориду, що може викликати деяку конформаційну деформацію циклогексанового кільця через сильні електростатичні взаємодії. Для відокремлення цих ефектів було здійснено оптимізацію геометрії сполук **2.54**, **2.56**, **2.58**, **2.66** і їх нефлуорованих аналогів **2.49**, **2.68**, **2.67**, **2.69** з використанням методу M06-2X/6-311G(d,p). Розрахунок чітко показав вплив атомів Флуору на довжини ендоеклічних C–C зв’язків при атомі C(4) (табл. 2.2). Так, наявність Флуору укорочує зв’язки C(3)–C(4) і C(4)–C(5) у порівнянні зі значеннями для нефлуорованих аналогів. Крім того, спостерігалось зменшення кута ω і значне збільшення кута θ (табл. 2.2). У той же час заміщення атомів Гідрогену на Флуор при C(4) не чинили впливу на конформацію насиченого кільця.

Таблиця 2.2

Геометричні характеристики для сполук **2.54**, **2.56**, **2.58**, **2.66**, **2.49**, **2.68**, **2.67**, **2.69** за даними квантово-хімічних розрахунків (M06-2X/6-311G(d,p))



Параметр	2.54	2.49	2.56	2.68	2.58	2.67	2.66	2.69
C(3)–C(4), Å	1.511	1.530	1.512	1.531	1.513	1.530	1.511	1.529
C(4)–C(5), Å	1.513	1.531	1.512	1.531	1.513	1.530	1.511	1.529
ω , °	106.0	107.0	105.8	107.0	106.2	107.0	105.9	107.1
θ , °	114.0	111.1	113.9	110.8	114.0	111.0	113.8	110.8

Таким чином, введення атомів Флуору до атома C(4) в молекули амінокислоти **2.49** та її похідних не чинило суттєвого впливу на їх

конформації. Отже, можна здійснити заміну амінокислоти **2.49** в біологічно активних сполуках на залишок **2.54** без зміни геометрії їх молекул.

Вплив атома Флуору на pK_a . Для вивчення впливу атомів Флуору на pK_a амінокарбоксилатного фрагмента в сполуці **2.54** ми використовували амінокислоту **2.49** як сполуку-стандарт [26].

Вимірювання pK_a проводили методом потенціометричного титрування. Виміряні значення pK_a амінокислоти **2.49** становили 2.9 (CO_2H) та 10.5 (NH_3^+), в той час як для сполуки **2.54** – 2.6 (CO_2H) і 9.3 (NH_3^+). Як і слід було очікувати, введення атомів Флуору незначною мірою підвищило кислотність карбоксильної функції ($\Delta pK_a = -0,3$). Основність атома Нітрогену, з іншого боку, була значною мірою знижена більш ніж на порядок ($\Delta pK_a = -1,2$). Різний вплив атомів Флуору на pK_a аміно- та карбоксильної груп обумовлений залежністю впливу індуктивного ефекту від кількості хімічних зв'язків. У сполуці **2.54** атоми Гідрогену аміногрупи відокремлені від атомів Флуору шістьма хімічними зв'язками, в той час як карбоксильна функція – сімома.

Токсичність молекул часто асоціюється з основними атомами Нітрогену [148]. При розробці лікарських препаратів токсичність біологічно активних сполук часто знижують шляхом включення електронегативних замісників поблизу з основним центром. З огляду на той факт, що введення атомів Флуору до амінокислоти **2.49** не має суттєвого впливу на конформацію сполуки, але ефективно зменшує основність атома Нітрогену, амінокислота **2.54** може бути перспективною заміною сполуки **2.49** у випадках, коли спостерігається висока токсичність відповідних похідних.

Вплив Флуору на ліпофільність. З метою оцінки впливу атома Флуору на ліпофільність було порівняно сполуки **2.67** і **2.58**.

Виміряне значення $\log D$ ($pH = 7.4$) сполуки **2.67** було 1.5, в той час як відповідне значення для дифлуорогідантоїну **2.58** дорівнювало 0.5 ($\Delta \log D_{7.4} = -1,0$). Для розуміння такого вражаючого ефекту слід пам'ятати, що значення $\log D$ залежить як від власне ліпофільності сполуки ($\log P$), так і

кількості нейтральних молекул при заданому значенні рН. Через поляризацію зв'язку С–F включення двох атомів Флуору в циклогексанове кільце надає полярності молекулі **2.58**, що зменшує її ліпофільність і, отже, значення $\log D$ [51]. По-друге, введення Флуору, очевидно, збільшує кислотність імідного NH-протона. Таким чином, при рН = 7.4 кількість недисоційованих молекул для гідантоїну **2.58** нижча, ніж для сполуки **2.67**, що додатково знижує $\log D$ похідної **2.58** [149].

Як ми вже згадували раніше, похідні амінокислоти **2.49** мають високу ліпофільність через наявність насиченого циклогексанового скелету. Тому, у випадках низької розчинності біологічно активних похідних **2.49**, амінокислота **2.54** може стати заміною **2.49** для зменшення значення $\log D$ молекул і, відповідно, підвищення розчинності у воді.

Отже, в результаті даного дослідження було здійснено дизайн та синтез 1-аміно-4,4-дифлуороциклогексанкарбонової кислоти (**2.54**) як аналога фармакологічно релевантної амінокислоти **2.49**. Оптимізований синтез молекули **2.54** було проведено в три стадії з комерційно доступного кетону **2.55** із загальним виходом 22%. Встановлено, що введення атомів Флуору до амінокислоти **2.49** при С(4) не змінило геометрію молекули, але мало значний вплив на рКа і $\log D$. Таким чином, амінокислота **2.54** може бути дуже корисною для проектів з пошуку лікарських засобів, в яких біологічно активні похідні амінокислоти **2.49** демонструють: а) низьку метаболічну стабільність; б) токсичність; в) низьку розчинність у воді. Ми вважаємо, що будівельний блок **2.54** у майбутньому знайде широке практичне застосування в проектах з розробки нових лікарських препаратів.

2.1.6. Синтез ізомерних трифлуорометил-1-аміноциклопропан-1-карбонових кислот

Наше наступне дослідження присвячене розробці простої, ефективної та практичної синтетичної процедури для мультиграмового одержання CF₃-вмісних аналогів **Асс** (1-аміноциклопропан-1-карбонова кислота) – *цис*- та *транс*-ізомерних амінокислот **2.70a** та **2.70b** (рис. 2.8).

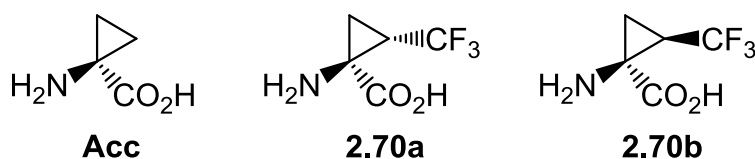


Рис 2.8. Асс та її CF₃-вмісні похідні

Природна амінокислота **Асс** останнім часом досить популярна в медичних проектах як цінний будівельний блок [150–152]. Заміщені аналоги Асс застосовують як інгібітори ензимів, механічні та біосинтетичні зонди [153–156]. Введення флуоровмісних залишків до молекули **Асс** очікувано має значною мірою змінити її властивості і вплинути на хімічну стабільність молекули через зміну електронних ефектів [15, 157, 158]. Варто зазначити, що флуоровмісні аналоги **Асс** на сьогодні маловідомі [159–164].

Про перший стереоселективний метод синтезу оптично активних **2.70a** та **2.70b** було повідомлено у 2000 р., але він дозволяв одержання лише міліграмових кількостей: **2.70a** (50 мг, 20% вихід за 5 стадій) та Вос-**2.70b** (5 мг, 5% вихід за 6 стадій) [161, 164]. До того ж певні стадії цього методу вимагають підвищеної безпеки, оскільки потребують застосування NaN, BuLi, та NaHMDS, що створює значні проблеми при масштабуванні процесу. Інша стратегія синтезу (±)-**2.70a** була описана у 2003 р. [162], але в цій публікації немає докладних експериментальних даних та незрозумілі масштаби синтезу.

У 2008 р. нашою науковою групою було розроблено новий підхід до ($\pm$)-**2.70a** та ($\pm$)-**2.70b** (схема 2.14) [159]. Однак, ми одержали лише міліграмові кількості ізомерів **2.71a/2.71b**. Також варто зауважити, що вихід ключової стадії синтетичної послідовності **2.72**→**2.71a/2.71b** не перевищував 23%, а методика вимагала застосування $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, який є досить дорогим реагентом.

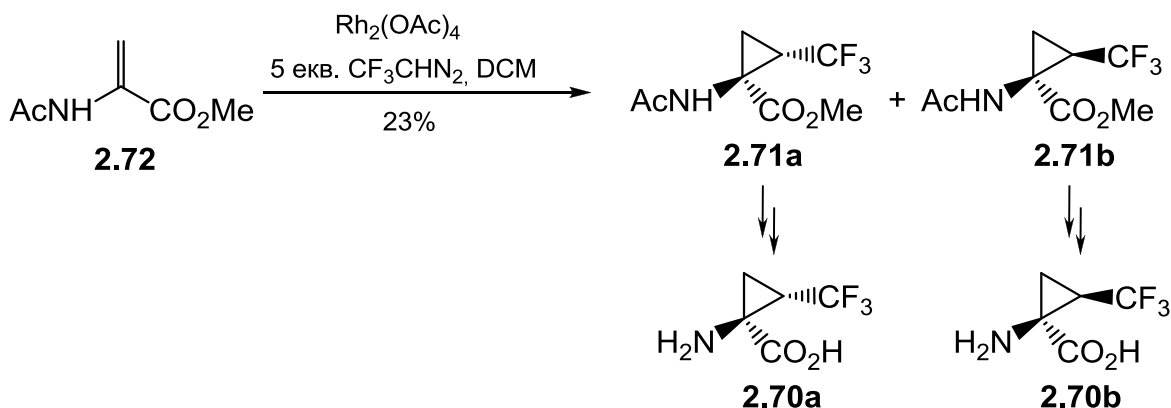


Схема 2.14

У цій роботі ми зробили спробу оптимізації вищенаведеної стратегії для одержання мультіграмових кількостей обох ($\pm$)-**2.70a** та ($\pm$)-**2.70b**, не використовуючи Rh-вмісних реагентів та виходячи з високодоступного *L*-серину.

Ми застосували “піразолінову стратегію” [163, 165, 166] на першій стадії, оскільки виходи сполук **2.71a/2.71b** Rh-каталізованого приєднання CF_3CHN_2 до алкену **2.72** були низькими. Виявилось, що CF_3CHN_2 легко реагував з **2.72** за кімнатної температури, утворюючи піразолін **2.73**. Подальший термічний розклад піразоліну приводив до ізомерної суміші **2.71a/2.71b** (загальний вихід 86%) (схема 2.15).

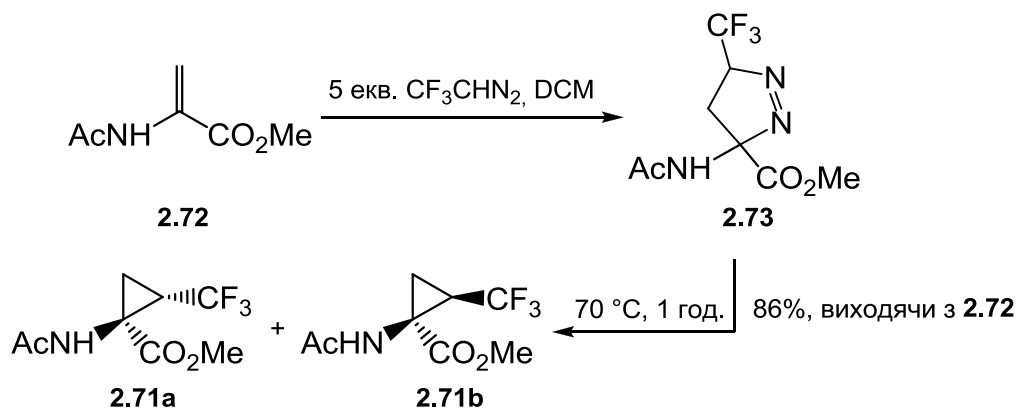


Схема 2.15

Раніше розділення міліграмових кількостей ізомерів **2.71a** та **2.71b** було нами здійснено колонковою хроматографією. В той же час у випадку грамівих кількостей **2.71a/2.71b** занадто мала різниця R_f робить цю процедуру неефективною. Тому було вирішено замінити Ас-захист в сполуках **2.71a/2.71b** розгалуженою *N*-трет-бутоксикарбонільною групою (Boc). Відповідну вихідну сполуку **2.74** ми синтезували за літературним методом з виходом 77% з *L*-серину (схема 2.16) [167, 168].

Далі за реакцією алкену **2.74** з CF₃CHN₂ було одержано піразолін **2.75** (схема 2.17), термічний розклад якого привів до утворення суміші **2.76a/2.76b** (4:1) (вихід 65%). Значно більша різниця R_f діастереомерів **2.76a/2.76b** порівняно з молекулами **2.71a/2.71b** дала можливість легко провести розділення колонковою хроматографією ~ 45 г суміші **2.76a/2.76b**.

Подальшим лужним гідролізом естерної групи та стандартною процедурою зняття Boc-захисту ми отримали граміві кількості бажаних амінокислот **2.70a** (19 г) та **2.70b** (5 г) (схема 2.18).

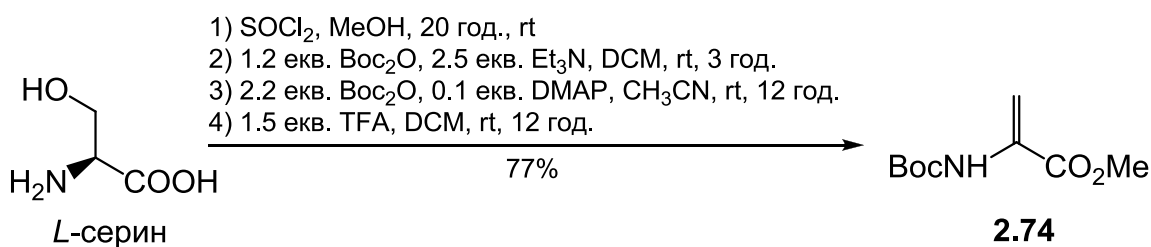


Схема 2.16

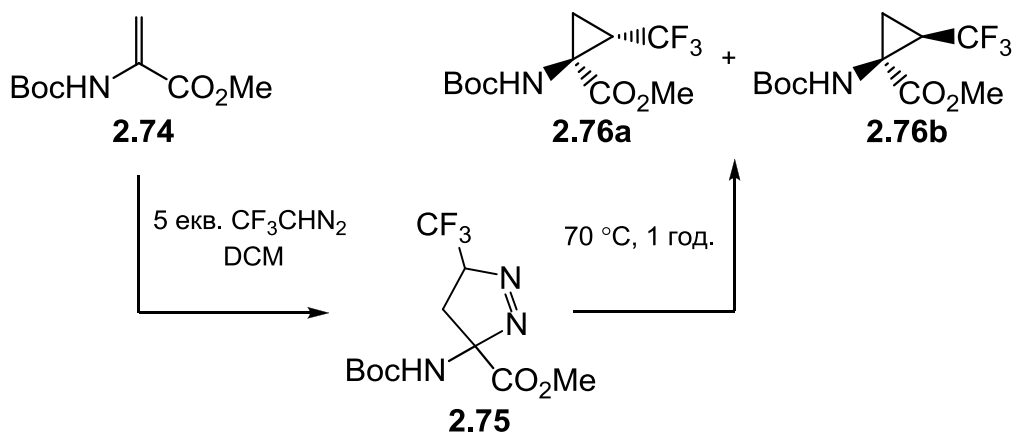


Схема 2.17

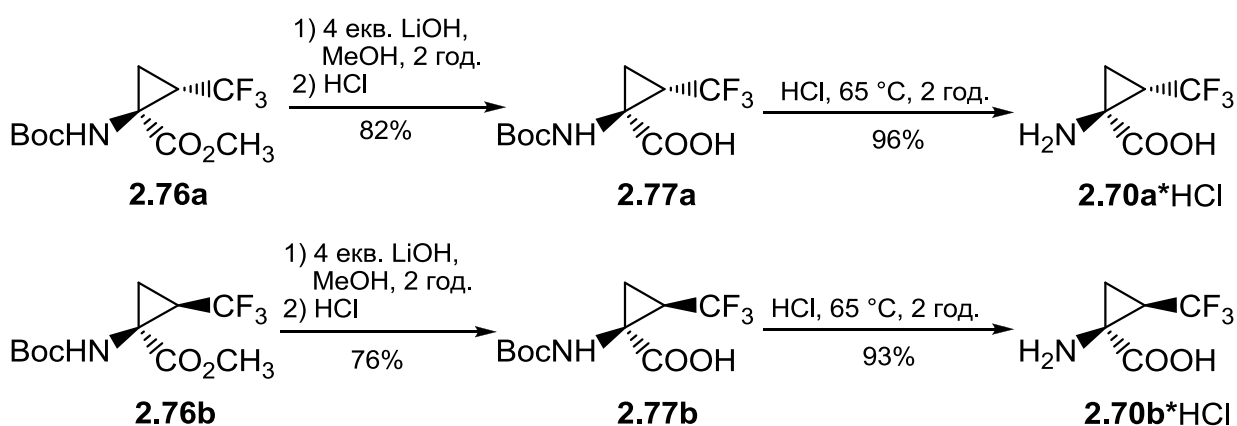


Схема 2.18

Визначення стереоконфігурації одержаних амінокислот було проведено з використанням двовимірного експерименту NOESY для сполуки **2.77b**.

Таким чином, результатом даного дослідження стала розробка простого та ефективного методу синтезу обох *цис*- та *транс*-трифлуорометил-1-аміноциклопропан-1-карбонових кислот (**2.70a/2.70b**) з *L*-серину, що дозволяє одержання мультиграмових кількостей бажаних продуктів в одну стадію.

2.2. Синтез флуоровмісного аналога серину та треоніну

Спільною характеристикою доступних на сьогодні CF₃-міток є наявність гідрофобних бічних ланцюгів, а, отже, вони можуть бути використані як ЯМР-мітки для заміни лише подібних гідрофобних залишків [71, 73, 79, 85].

Заміна будь-якої полярної амінокислоти однією з неполярних CF₃-мічених амінокислот може порушити конформацію та функції пептиду, що вкрай небажано в структурних дослідженнях [67, 71, 79, 169]. Відсутність відповідних полярних і/або заряджених CF₃-міток спонукала нас до розробки нових CF₃-заміщених амінокислот з функціоналізованими бічними ланцюгами. Даний розділ присвячений дизайну та синтезу CF₃-заміщеного аналога серину/треоніну, а також перевірці можливості його використання в пептидних структурних дослідженнях. Наскільки нам відомо, це перша мітка ¹⁹F для твердотілого ЯМР-аналізу, що містить полярний бічний ланцюг.

Серин (Ser) і треонін (Thr) є полярними незарядженими залишками, що скрізь зустрічаються в структурі пептидів і білків [170]. Гідроксильні групи бічних ланцюгів часто беруть участь у дуже специфічних функціях білків, наприклад, в посттрансляційній модифікації (фосфорилювання, глікозилювання) або в каталітичних центрах ферментів [171]. У трансмембранних сегментах або в амфіфільних спіралях мембранних білків Ser/Thr-збагачені фрагменти, як відомо, утворюють полярні зв'язані платформи, які беруть участь в розпізнаванні гліканів [172], інших білків [173–175] або відповідають за розпізнавання мембранних вигинів [176, 177]. Останні дві функції навіть реалізовані в Ser/Thr-збагачених сегментах автономних мембрано-активних пептидів [173–177]. Введення відповідної CF₃-мітки для заміни одного Ser/Thr залишку створює нові можливості для вивчення структури і функції таких пептидів в мембранах з використанням твердотілого ¹⁹F-ЯМР. Ця мета є особливо актуальною в тих випадках, коли амфіфільні ділянки містять тільки невелику кількість неполярних амінокислот, що може зробити весь сегмент недоступним для поточної схеми маркування на основі відомих неполярних CF₃-міток.

Дизайн CF₃-мітки, яка підходить для традиційної заміни залишків Ser/Thr в пептидах, і в загальному випадку будь-якої полярної мітки ¹⁹F-ЯМР, є значною проблемою. Вимогу до CF₃-мітки, не змінювати структуру і функції пептидів, виконати особливо важко. Стеричні перешкоди і сильний

електроноакцепторний характер флуоровмісних замісників [22, 158] неминуче викликають зміни у властивостях сусідніх функціональних груп. Тобто мічена амінокислота повинна містити CF_3 -замісник віддалений як від аміно-, так і від карбоксильної групи, а також від будь-яких функціональних груп бічного ланцюга. Крім того, жорсткість конструкції, стійкість до рацемізації і сумісність зі стандартними процедурами SPPS також повинні бути реалізовані під час дизайну. Один з можливих логічних маршрутів у напрямку до розробки нового CF_3 -заміщеного Ser/Thr аналога наведено на схемі 2.19.

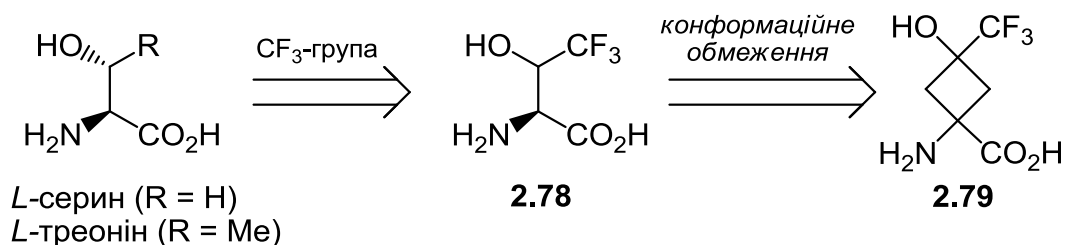


Схема 2.19

Щоб звести до мінімуму будь-який електронний і структурний вплив на поліпептид, електроноакцепторний CF_3 -замісник має бути поміщений у віддалене від амінокарбоксильної функції положення, тобто до атома C_β базової молекули Ser/Thr для конструювання структури **2.78**. Однак, ця сполука все ще невдала CF_3 -мітка, по-перше, через конформаційну гнучкість, а, по-друге, через очікуване збільшення CF_3 -групою кислотності гідроксильної функції в молекулі **2.78** в порівнянні з Ser/Thr. Крім того, відомо, що заміна залишку Thr на амінокислоту (2S,3S)-**2.78** [178] призводить до зміни конформації основного ланцюга через сильний електроноакцепторний ефект CF_3 -групи [179]. Порівняння літературних значень pK_a для гідроксильних груп метанолу (15.9) [180], 2,2,2-трифлуороетанолу (12.4) [181] та Ser/Thr (~ 13) показує, що вплив CF_3 -групи на кислотність гідроксилу бічного ланцюга практично дорівнює впливу амінокарбоксилатного фрагмента. Отже, якщо нівелювати електроноакцепторний ефект

амінокарбоксилатного залишку, то можна очікувати значень кислотності гідроксильної групи на рівні Ser/Thr. Для реалізації цієї ідеї в нашому дизайні мітки ми вирішили помістити циклобутанове кільце між амінокарбоксилатним залишком та ОН-групою. Це також повинно зменшити електронний та просторовий вплив CF_3 -групи на амінокарбоксилатний фрагмент і забезпечити необхідну жорсткість молекули **2.79**.

Синтез сполуки **2.79** починали з кетодикарбоксилату **2.38** [182] (схема 2.20), який був перетворений на CF_3 -вмісний спирт **2.80** з використанням реагенту Рупперта – Пракаша [183, 184] з високим виходом. Як зручну захисну групу для гідроксилу, необхідну для подальших перетворень ми вибрали бензильний залишок з огляду на простоту його введення і ортогональність до запланованого подальшого захисту *N*-Fmoc. *O*-Бензильну похідну **2.81** піддавали моногідролізу з подальшим перегрупуванням Курціуса і захистом *N*-Boc. Така реакційна послідовність приводила до суміші діастереомерів, в якій *цис*-ізомер **2.83** переважав (*цис:транс* ~ 2:1) і був виділений з виходом 39% після фракційної кристалізації, та далі перетворений на *цис*-**2.84**. Молекулярна структура *цис*-**2.83** була підтверджена за допомогою рентгеноструктурного дослідження (рис. 2.9). Всі захисні групи, в тому числі бензильна, були легко видалені (що дало *цис*-**2.79***HCl) при кип'ятінні *цис*-**2.83** в 6*N* HCl. Надалі ми з успіхом використали цю нестійкість бензильного захисту до кислотних умов в завершальній стадії SPPS. М'яке зняття захисту *цис*-**2.84** дало *O*-бензильну похідну *цис*-**2.85**.

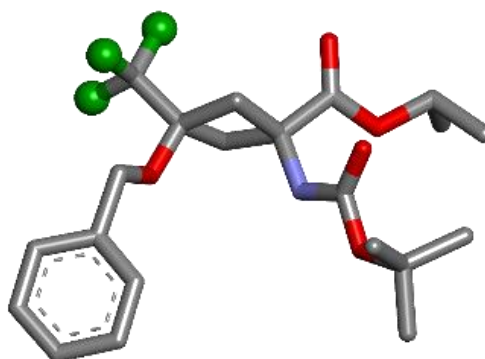


Рис 2.9. Молекулярна структура *цис*-**2.83**

Введення *N*-Fmoc захисту в молекулу *цис*-**2.85** для підготовки цього будівельного блоку для використання у SPPS потребувало додаткових експериментальних досліджень, адже стандартні методи, які використовують Fmoc-Cl або FmocOSu в умовах Шоттена – Баумана давали дуже низькі виходи захищеної сполуки *цис*-**2.86**. Застосування двохетапного підходу [185] без виділення передбачуваного бістриметилсилільного інтермедіату *цис*-**2.87** привело до підвищення виходу *цис*-**2.86** до 54% (схема 2.21).

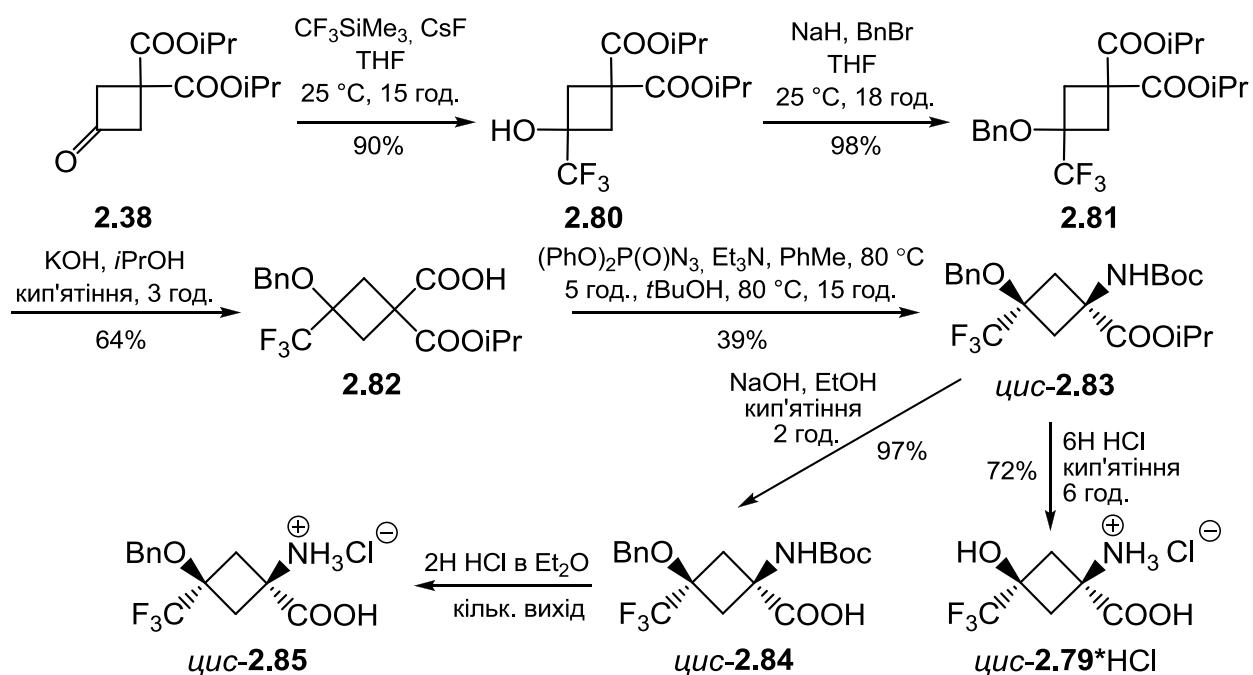


Схема 2.20

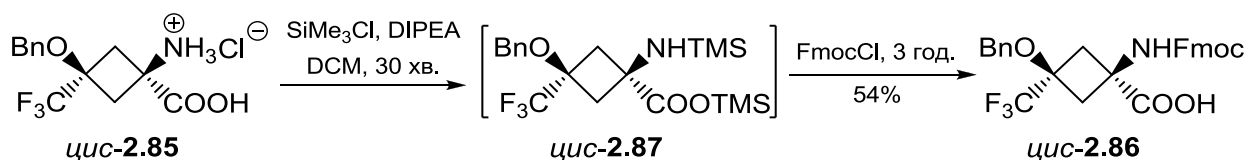


Схема 2.21

Для оцінки сумісності *цис*-**2.86** з SPPS ми вперше синтезували модельний трипептид Ac-Gly-(*цис*-**2.79**)-Gly-NH₂ (**2.88**). Бензильний захист було видалено при тривалій обробці (~ 7 дн.) сумішшю для розщеплення (TFA/(*i*-Pr)₃SiH/H₂O 95:2.5:2.5) з одночасним відщепленням пептиду від твердого носія. Синтез **2.88** також мав на меті забезпечити поліпептидну

основу для вивчення кислотно-основних властивостей бічного ланцюга *цис*-**2.79**. За допомогою рідкофазної ЯМР-спектроскопії було досліджено рН-залежну іонізацію. Так, хімічний зсув CF₃-групи в спектрі ¹⁹F-ЯМР був чутливий до депротонування ОН-групи, що дозволило нам визначити криву титрування для **2.88** і отримати значення рK_a 11.7. Це значення є досить близьким до рK_a обох амінокислот Ser і Thr (~ 13). Отже, з хімічної точки зору амінокислота *цис*-**2.79** може стати заміною цих природних амінокислот. Вона нагадує їх не тільки за розміром, полярним характером бічного ланцюга і просторовим розташуванням гідроксильної групи, а також за кислотно-основними властивостями цієї функціональної групи.

Для перевірки використання *цис*-**2.79** як мітки для ¹⁹F-ЯМР в структурних дослідженнях ми вибрали природний мембраноактивний антимікробний пептид Temporin A (TA) [186] як модельну сполуку. Ми синтезували пептид FLPLIGRVL^{SGIL}-NH₂ (TA-**2.89**), а також два CF₃-мічені аналоги, використовуючи як нову *цис*-**2.79** (FLPLIGRVL-*цис*-**2.79**-GIL-NH₂, TA-**2.90**), так і відому гідрофобну CF₃-мітку **1.20** (FLPLIGRVL-**1.20**-GIL-NH₂, TA-**2.91**). У кожному разі було зроблено заміну залишку амінокислоти Ser в положенні 10. Пептиди порівнювали з точки зору їх функціональної активності, структури і поведінки під час експериментів з твердофазного ¹⁹F-ЯМР.

У стандартному антимікробному тестуванні (дворазове розведення серії для отримання мінімальної інгібуючої концентрації, MIC) всі три пептиди були активні по відношенню до грампозитивних бактерій золотистого стафілококу (*S. aureus*) і показали низьку активність щодо грамнегативних бактерій кишкової палички (*E. coli*). Отже, модифіковані пептиди TA-**2.90** і TA-**2.91** продемонстрували таку ж селективність як і пептид TA-**2.89**. Значення MIC, проте, значно варіювались залежно від змін у положенні Ser. У той час як для обох TA-**2.89** та TA-**2.90** значення MIC були подібні (8 мкг/мл), у випадку TA-**2.91** активність знизилась до значень MIC 32 мкг/мл. Крім того, спектри кругового дихроїзму (рис. 2.10А) показали, що і TA-**2.89** і

ТА-2.90 набували конформації статистичного клубка у водних розчинах, але згортались у вигляді спіралі у мембраноімітуючому середовищі.

В той же час пептид ТА-2.91 утворював α -спіраль тільки у присутності 2,2,2-трифлуороетанолу, але не у розчині натрій додецилсульфату, виявляючи значну тенденцію до агрегації у водному буфері і в присутності детергентних міцел. Ці дані демонструють перевагу *цис*-2.79 над 1.20 як CF_3 -мітки для Ser.

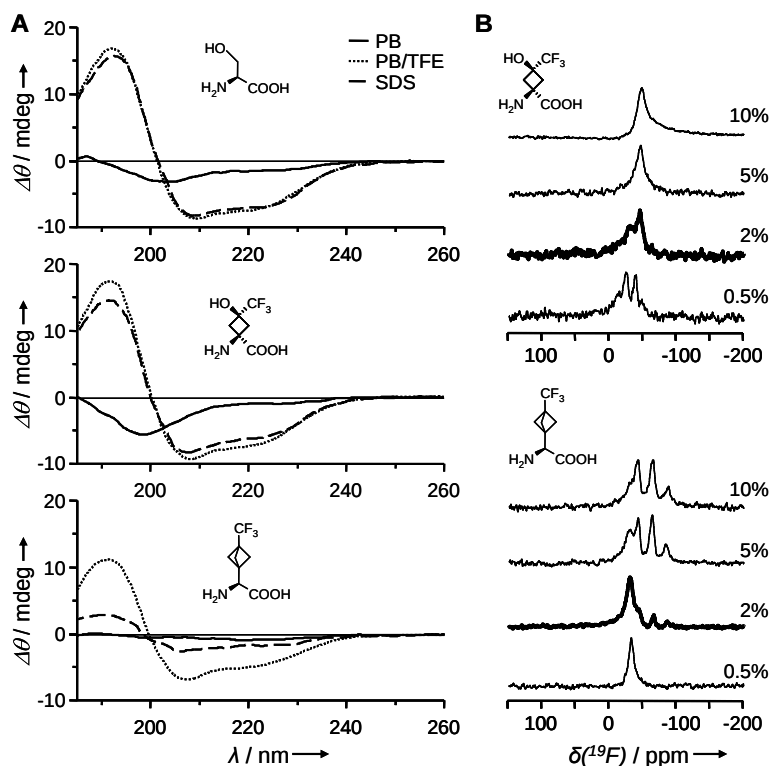


Рис 2.10. (А) Спектри кругового дихроїзму (0.05 мг/мл, 25 °С) ТА-2.89 (зверху), ТА-2.90 (посередині) та ТА-2.91 (знизу). (В) Твердотільні ^{19}F -ЯМР спектри ТА-2.90 (зверху) та ТА-2.91 (знизу) з різними вмістом пептиду в бішарах (моль %).

Обидва мічені пептиди ТА-2.90 і ТА-2.91 легко перебудовувались в орієнтованих ліпідних бішарах DMPC, незважаючи на відмінності в розчинності, не зазнавали агрегації і були рівномірно орієнтовані. Цілісність подвійних шарів зберігалась в обох зразках і не змінювалась з часом (якщо судити зі спектрів ^{31}P -ЯМР). За цих умов ТА-2.90 і ТА-2.91 показали

синхронну залежну від концентрації зміну форми сигналу ^{19}F -ЯМР (рис. 2.10В) з порогом $\sim 2\%$ мольних відсотки пептиду. Ця зміна розщеплення вказує на переорієнтацію спіралі пептиду в ліпідній мембрані. Примітно, що дипольне розщеплення CF_3 -групи в пептиді з амінокислотою **1.20** було найбільшим у випадку концентрацій, для яких розщеплення у пептиді з амінокислотою *cis*-**2.79** було найменшим (~ 0 kHz) і навпаки. Отже, найбільш ймовірно, що групи CF_3 обох міток розташовані перпендикулярно одна відносно одної.

Таким чином, у результаті даного дослідження ми спроектували, успішно синтезували і підтвердили сумісність *цис*-1-аміно-3-гідрокси-(трифлуорометил)циклобутанкарбонової кислоти (*цис*-**2.79**) як першої полярної CF_3 -мітки для твердотільного ^{19}F -ЯМР аналізу мембраноактивних Ser/Thr-вмісних пептидів. Складна мета дизайну жорсткої CF_3 -заміщеної амінокислоти, яка підходить для заміни залишків Ser/Thr була досягнута через використання циклобутанового каркасу. Синтез *N,O*-захищеної амінокислоти було здійснено за сім стадій і показано можливість її використання як ^{19}F -мітки в дослідженнях мембраноактивних пептидів за допомогою твердотільної ЯМР-спектроскопії.

2.3. Синтез монофлуорозаміщеного аналога фенілаланіну

Наступним етапом наших досліджень став дизайн та розробка методу синтезу ^{19}F -мітки для заміни фенілаланіну. На сьогоднішній день відомий тільки один приклад конформаційно жорсткої монофлуорозаміщеної амінокислоти, що є придатною для аналізу методом ^{19}F -ЯМР, а саме, 4-F-фенілгліцин (сполука **2.92**). Варто зазначити, що монофлуорозаміщені амінокислоти можуть бути використані не тільки для вимірювання орієнтаційних параметрів пептидів [69, 84–86, 187], але насправді вони мають певні переваги над CF_3/CF_2 -вмісними аналогами при визначенні відстаней між дискретними парами ^{19}F – ^{19}F [84, 187]. У таких ЯМР-експериментах CF_3/CF_2 -групи демонструють міцні внутрішньогрупові

дипольні взаємодії, які маскують набагато слабші взаємодії між групами [75, 188]. Таким чином, нашою першочерговою метою був дизайн нової монофлуорозаміщеної амінокислоти, придатної для ^{19}F -ЯМР, яка не рацемізується під час SPPS і може бути використана як селективна ^{19}F -мітка для заміни ароматичних амінокислотних залишків (фенілаланіну Phe і тирозину Tyr) в пептидах.

Дизайн. Принципи дизайну цільової структури наведені на схемі 2.22.

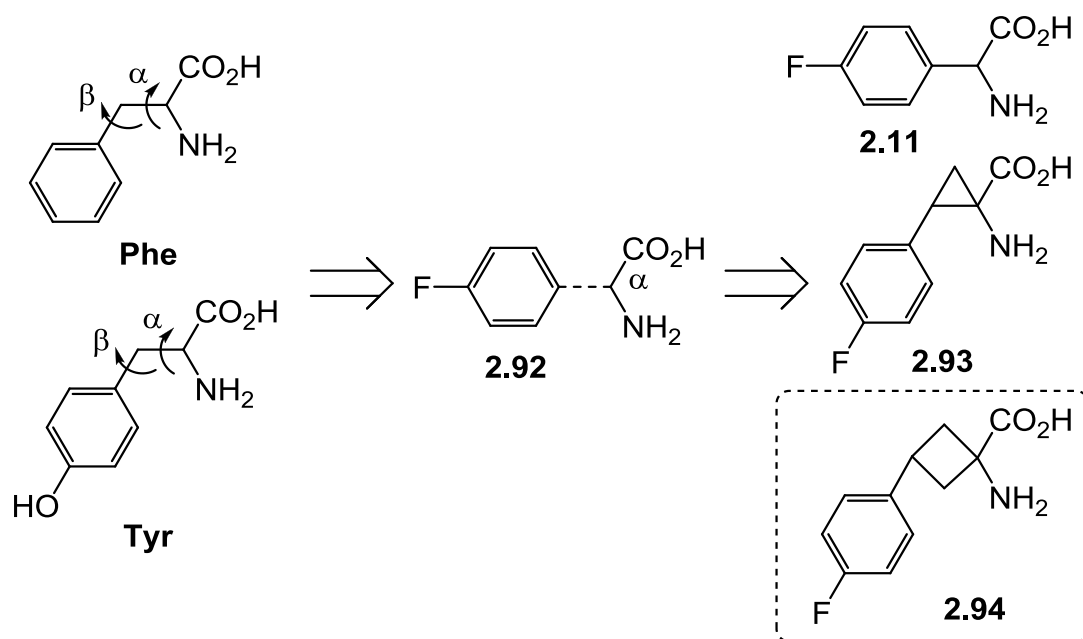


Схема 2.22

Атом Флуору має знаходитись у *пара*-положенні фенільного кільця, адже лише в цьому випадку обертання навколо протилежного зв'язку C–C не змінить положення ^{19}F -мітки щодо пептидного ланцюга в мічених пептидах. Для обмеження будь-якої іншої конформаційної рухливості бічного ланцюга, а також для запобігання рацемізації до складу проміжного темплату **2.92** можуть бути введені конформаційно жорсткі залишки циклопропану або циклобутану, що дає два можливих кандидати на ^{19}F -мітки, а саме амінокислоти **2.93** і **2.94**. Остання сполука має певні переваги, адже кільце циклопропану, як відомо, схильне до нуклеофільної атаки при активації електроноакцепторними замісниками [189–191], і, таким чином,

амінокислота **2.93** може частково розкладатись в процесі синтезу пептиду. Більш важливим для нашого вибору на користь **2.94**, був той факт, що залишки циклопропановмісних амінокислот через значну зміну валентних кутів порушують природну конформацію пептиду більш сильно, ніж багато інших α,α -дизаміщених аналогів [192, 193]. Ще одна перевага **2.94** в тому, що ця молекула не є хіральною, що спрощує синтез, уникаючи асиметричних стадій або ресурсозатратного розділення енантіомерів. Четвертинна будова амінокислоти **2.94** робить неможливою рацемізацію при атомі α -Карбону, що є основним недоліком відомої мітки **2.11**.

Синтез амінокислоти. Синтез цільової сполуки **2.94** розпочинали з флуорозаміщеного діестеру **2.95**, відновленням якого за допомогою LiAlH_4 в ефірі отримували спирт **2.96** відповідно до літературного методу [194] (схема 2.23).

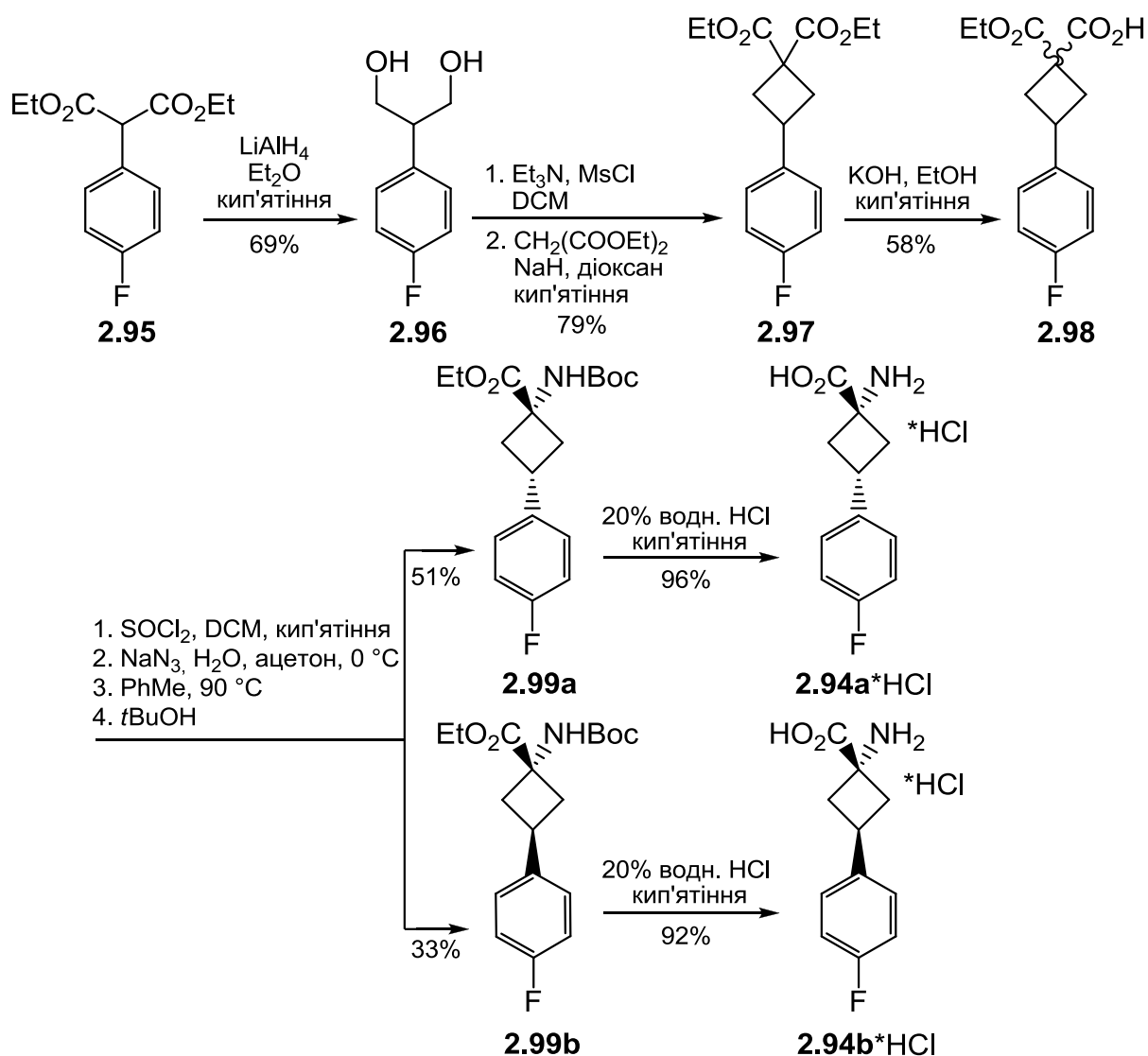


Схема 2.23

Мезилування сполуки **2.96** [195] з подальшим подвійним алкілюванням діетилмалонатом дало циклобутан **2.97** з хорошим виходом. Моногідролізом **2.97** дією 1 екв. КОН в етанолі отримали кислоту **2.98** у вигляді суміші двох ізомерів (3:2), яку не розділяли. Наступна реакція Курціуса дала два діастереомерні продукти, які були розділені за допомогою колонкової хроматографії з отриманням чистих сполук **2.99a** (51%) і **2.99b** (33%). Стереоконфігурацію отриманих ізомерів визначали за допомогою РСД кристалічного естеру **2.99a** (рис. 2.11). І, нарешті, зняття Вос-захисту кип'ятінням у розбавленому водному розчині HCl дало цільові амінокислоти **2.94a***HCl і **2.94b***HCl.

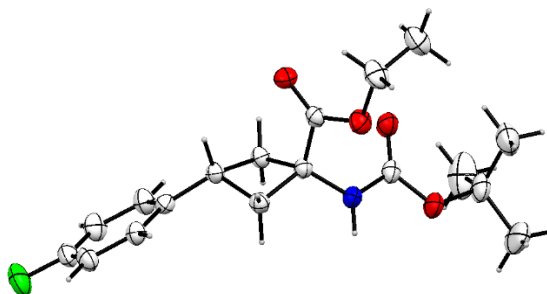


Рис. 2.11. Структура молекули **2.99a** за даними РСД

Конформаційний аналіз. Отримавши два стереоізомери нової монофлуорозаміщеної мітки ^{19}F -ЯМР, ми провели молекулярне моделювання, щоб отримати уявлення про те, як ці обмежені бічні ланцюги будуть вписуватись в структуру типового пептиду. Для типової базової конформації ідеальну α -спіраль було побудовано з десяти залишків аланіну або десяти залишків лейцину за допомогою програми Discovery Studio [196]. Нові амінокислотні залишки **2.94a** або **2.94b** були розміщені у п'ятій позиції кожного декамеру, використовуючи структурні параметри, отримані за допомогою РСД (рис. 2.12). В ідеалі для залишку $^{\text{L}}\text{Phe}$ можливі всі L- α -спіралі та всі χ_1 ротамери [197]; стеричні зіткнення можливі лише тоді, коли громіздкий бічний ланцюг

займе положення $i-3$. Такі передбачувані зіткнення можуть відбуватись тільки в обмеженій ділянці ротамерного простору, яка насправді є протилежною тій, що може бути зайнята бічними ланцюгами **2.94a/2.94b**. Таким чином, нові ^{19}F -мітки повинні бути добре сумісні з будь-яким α -спіральним середовищем. У контексті β -вигину внутрішня гнучкість будь-якого бічного ланцюга (L- або D-)Phe ще більша, ніж в α -спіралі, і, таким чином, β -вигин повинен бути також повністю сумісним з новою амінокислотою (рис. 2.12B).

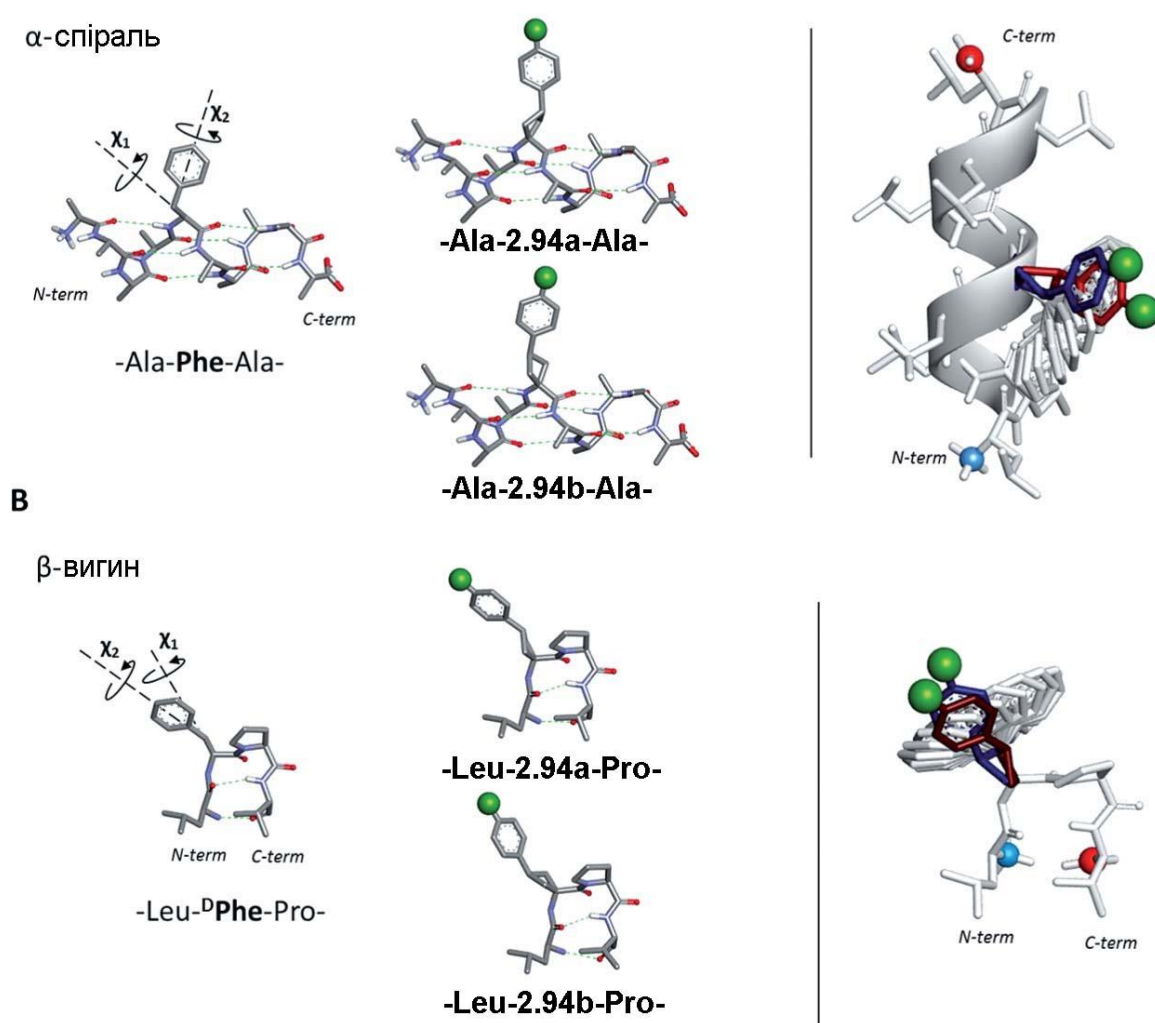


Рис. 2.12 Візуалізація очікуваного впливу залишків **2.94a** та **2.94b** на оточуючі амінокислоти в ідеальній α -спіралі (A) та β -вигині граміцидину S (B)

Ми вибрали антимікробний пептид граміцидин S (цикло[Val-Orn-Leu-^DPhe-Pro]₂, GS) [198, 199] як тест-систему для включення нової ЯМР-мітки,

оскільки він містить два $^{\text{D}}\text{Phe-Pro}$ залишки, які є очевидним вибором для $^{\text{D}}\text{Phe} \rightarrow \mathbf{2.94}$ заміщення. Розрахунки припускали, що обидва **2.94a** та **2.94b** залишки можуть бути легко розміщені в молекулі граміцидину S без змін вихідної конформації ланцюга. Слід зазначити, що в обох випадках, як α -спіралі, так і β -вигину, орієнтаційні параметри, які можуть бути отримані з нових міток ^{19}F ЯМР (тобто їх C–F векторів) практично еквівалентні для **2.94a** і **2.94b**, тому будь-який з *цис*- і *транс*-ізомерів нової амінокислоти може бути використаний як мітка. З огляду на незначні стеричні зіткнення залишків нових амінокислот в циклічній структурі GS, ми вирішили синтезувати аналог пептиду, мічений довільно обраним **2.94a**.

Пептидний синтез. Амінокислота **2.94a** була включена до складу GS шляхом заміни одного з двох залишків *D*-фенілаланіну (схема 2.24). По-перше, **2.94a** було перетворено на Fmoc-захищену форму **2.100a** обробкою FmocCl/(CH₃)₃SiCl в DCM [185, 200]. Будівельний блок **2.100a** використовували для синтезу лінійного декапептиду **2.101** на 2-хлоротритильному носії, попередньо сконденсованому з *D*-фенілаланіном [201]. Для повного включення до поліпептидної послідовності було достатньо 1.5 екв. **2.100a**. Суміш *N*-гідроксибензотриазолу (HOBT), бензотриазол-1-іл-окси-триспіролідин-фосфонію (PyBOP) та DIPEA було використано для активації карбоксильної групи кожної амінокислоти під час стадій конденсації. Лінійний пептид відщеплювали від носія з використанням суміші гексафлуоропропан-2-ол/DCM, тобто в умовах, які залишали Boc-захист орнітину без змін [202]. При цьому ми не спостерігали ані ізомеризації, ані розкладання амінокислоти **2.94a** під час цього синтезу, і лінійний пептид **2.101** було отримано у вигляді окремого стереоізомеру. Варто зазначити, що за таких самих умов амінокислота **2.11** зазнавала рацемізації [85, 200].

Аналог GS **2.102** було отримано шляхом циклізації **2.101**, здійсненій в DCM в умовах високих розведень з використанням PyBOP/HOBT/DIPEA для активації карбоксильної групи. *N*-Boc-захист орнітину було видалено дією TFA. Після очищення сирого продукту за допомогою обернено-фазової

високоєфективної рідинної хроматографії ми отримали чистий пептид *цикло*[Val-Orn-Leu-**2.94a**-Pro-Val-Orn-Leu-^DPhe-Pro] (**2.102**) (схема 2.24).

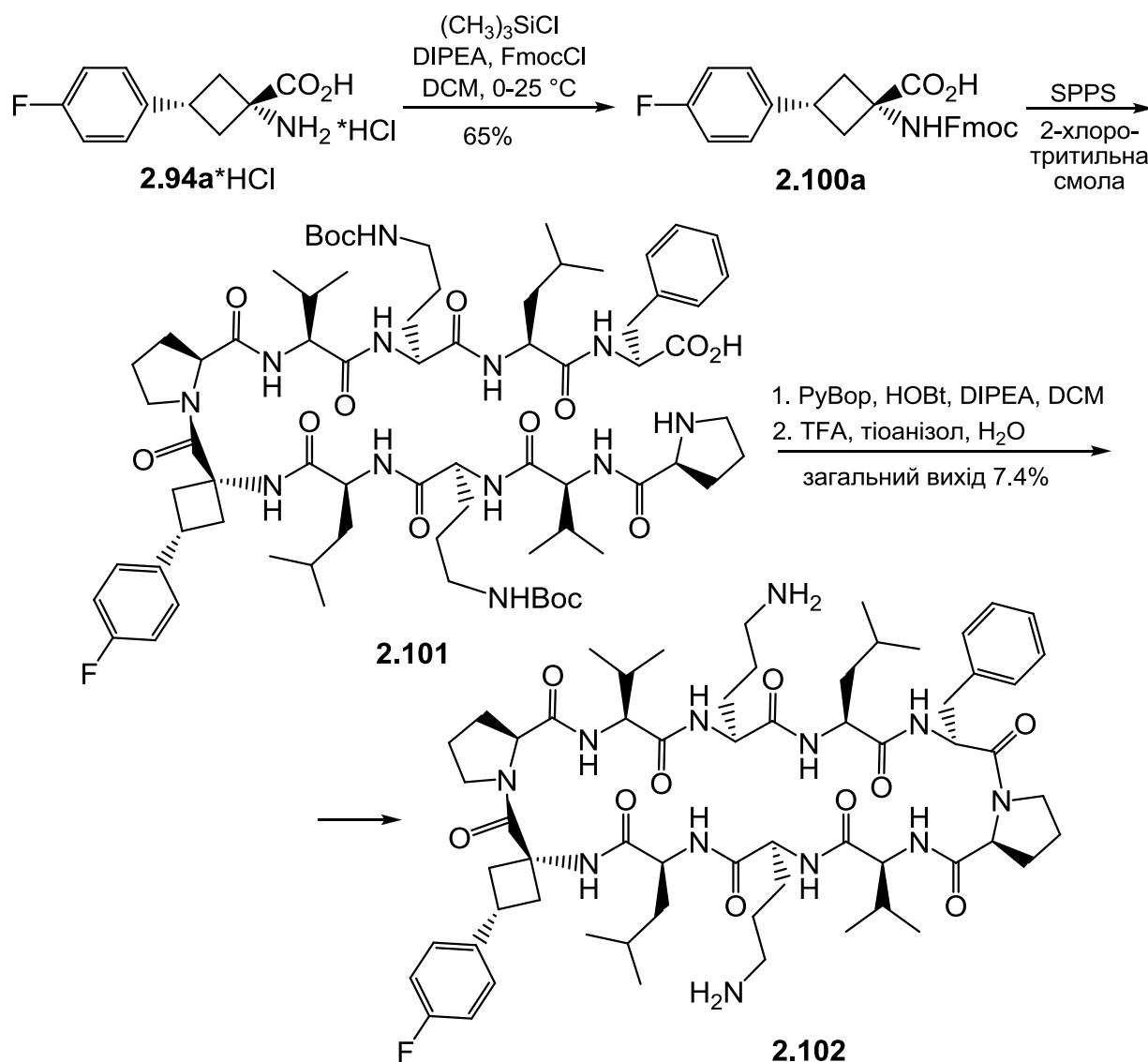


Схема 2.24

Конформаційний аналіз. З метою експериментальної оцінки впливу **2.94a** на структуру GS було виконано дослідження кругового дихроїзму (КД). Були вивчені розчини RPLC-очищених природного GS і **2.102**. Подібно до GS, **2.102** був лише слабо розчинний в фосфатному буфері (PB, 10 mM, pH 7.4). У мембраномодельюючих середовищах, а саме в PB з надлишком детергенту міцел (20 mM SDS, детергент/пептид >300/1 моль/моль), для обох пептидів спостерігались майже однакові спектри КД (рис. 2.13). Всі КД-спектральні особливості, відомі для GS [84, 200], були однаковими для

спектрів **2.102**. Це доводило еквівалентність вторинних структур досліджуваних пептидів в досліджуваних середовищах. Тобто заміна ^DPhe на **2.94** добре сумісна з ланцюговою конформацією GS, як це було передбачено вищенаведеними розрахунками.

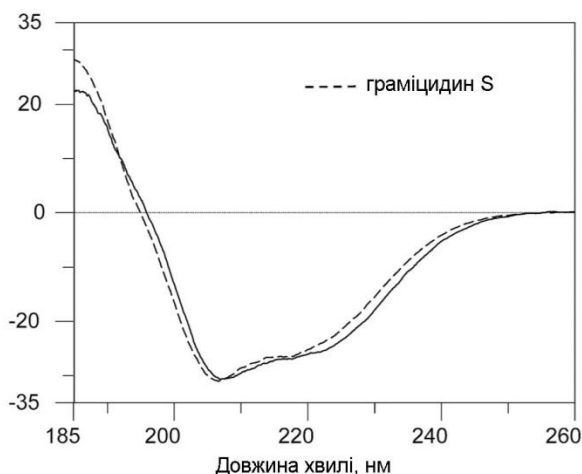


Рис. 2.13. Спектри кругового дихроїзму природного GS та ^{19}F -міченого аналога **2.102** в присутності міцел детергенту (20 mM SDS)

Варто зазначити, що розроблена $\text{C}\alpha$ -тетразаміщена амінокислота є прямим структурним аналогом відомого ініціатора β -вигинів та α -спіралей – 1-аміноциклобутан-1-карбонової кислоти. Оскільки дериватизація проводилась в положенні $\text{C}\gamma$, стеричне оточення $\text{C}\alpha$ повинне залишатись схожим на родоначальну амінокислоту. Отже, ми очікували, що молекула **2.94** буде мати дуже схожі конформаційні переваги. Таким чином, нова амінокислота може бути особливо корисною для включення як монофлуоровмісна мітка в α -спіраль- та β -вигин-структуровані пептидні ланцюги без ризику їх дестабілізації.

Результатом даного дослідження став синтез нових монофлуорозаміщених конформаційно обмежених амінокислот **2.94a** та **2.94b**: *цис*- і *транс*-ізомерів 1-аміно-3-(4-флуорофеніл)циклобутанкарбонової кислоти, здійснений за п'ять стадій, виходячи з діетил-2-(4-флуорофеніл)пропандіоату. Ці амінокислоти призначені для використання як ^{19}F -мітки для твердотілого ЯМР для вимірювання відстаней дальніх взаємодій ^{19}F – ^{19}F в

мембранозв'язаних пептидах. Сумісність **2.94a** зі стандартними методиками SPPS була продемонстрована включенням його в антимікробний пептид граміцидин S шляхом заміни D-фенілаланіну в одному з β -вигинів. На відміну від відомої монофлуорозаміщеної мітки **2.11**, нова амінокислота не рацемізується під час пептидного синтезу. Результати комп'ютерного аналізу і спектри кругового дихроїзму показали, що структура ланцюга ^{19}F -міченого пептиду не набуває суттєвих змін через конформаційно обмежений бічний ланцюг, який добре сумісний з β -вигином. Крім того, ми прогнозуємо, що і для α -спіральних пептидів амінокислота **2.94** буде відповідною ЯМР-міткою для заміни Phe з метою отримання орієнтаційних обмежень і вимірювання відстані дальніх взаємодій ^{19}F – ^{19}F .

2.4. Синтез флуоровмісних аналогів проліну

Далі ми зосередили увагу на проліні, адже конформаційні і електронні ефекти в молекулі проліну і його заміщених аналогів можуть мати значний вплив на тривимірну структуру білків. Відомо, що вони змінюють стабільність певних конформацій шляхом утворення проліновмісних вигинів, петель і/або обмежують сегменти вторинної структури [203–206] тощо.

2.4.1. Синтез 5-флуорометилпроліну та

5-флуоропіпеколінової кислоти

4-Флуоропроліни і молекули, до складу яких вони входять, отримали широку популярність в останні десятиліття. Наприклад, вони були використані для створення біохімічних зондів, інгібіторів ферментів і ферментних субстратів [207–209], а також для контролю *цис-транс* ізомеризації амідних зв'язків, яка тісно пов'язана з біологічно важливими процесами, в першу чергу фолдингу і дефолдингу [210]. Крім того, аналоги проліну, що містять флуоровмісні замісники в 4 положенні піролідинового кільця, стали дуже популярними в рамках програм пошуку нових лікарських

препаратів [211–214]. Певною мірою це викликане наявністю цілого ряду добре розроблених і описаних синтетичних методик для синтезу таких сполук [215–217].

Практичне застосування пролінів з флуоровмісними замісниками в положеннях 2 [218–220] і 3 [221, 222] піролідинового кільця, однак, отримало набагато менше розвитку, оскільки перші синтетичні підходи до цих сполук в літературі з'явилися лише нещодавно.

На відміну від інших ізомерів, хімія проліну з флуоровмісними замісниками в положенні 5 піролідинового кільця майже не привертала ніякої уваги до цих пір. Тільки в 2010 р. було описано синтез 5-трифлуорометилпсевдопролінів і вивчено їх конформаційну поведінку [223]. Тобто розробка синтетичних методологій для легкого і практичного одержання пролінів, що містять флуоровані замісники в положенні 5 кільця піролідину, як і раніше, є складним завданням.

Первинна мета даної частини дослідження полягає в розробці надійної стратегії синтезу пролінів, що мають замісник $-\text{CH}_2\text{F}$ у 5-му положенні, а саме *транс*- (**2.103a**) і *цис*-5-флуорометилпролінів (**2.103b**, рис 2.14).

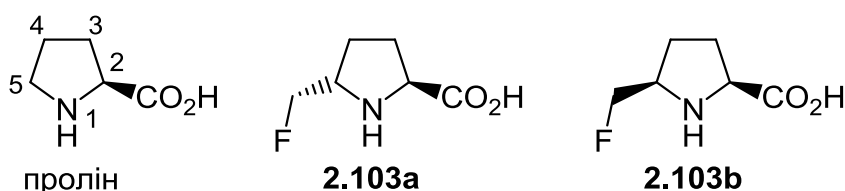


Рис. 2.14. Пролін і його флуоровані аналоги

Варто зазначити, що під час нашого дослідження в патентній літературі з'явилась згадка про сполуку **2.103a** [224], але джерело не містить детальних аналітичних даних.

Наш ретросинтетичний підхід до обох **2.103a** і **2.103b** базувався на *транс*- і *цис*-*N*-бензил-2,5-дикарбометоксипіролідинах **2.104a** і **2.104b** як вихідних сполуках (схема 2.25). Ключовою стадією синтезу було перетворення групи CH_2OH на CH_2F , яке ми планували здійснити за

допомогою легкодоступного morph-DAST, аналогічно відомим літературним методикам [225, 226].

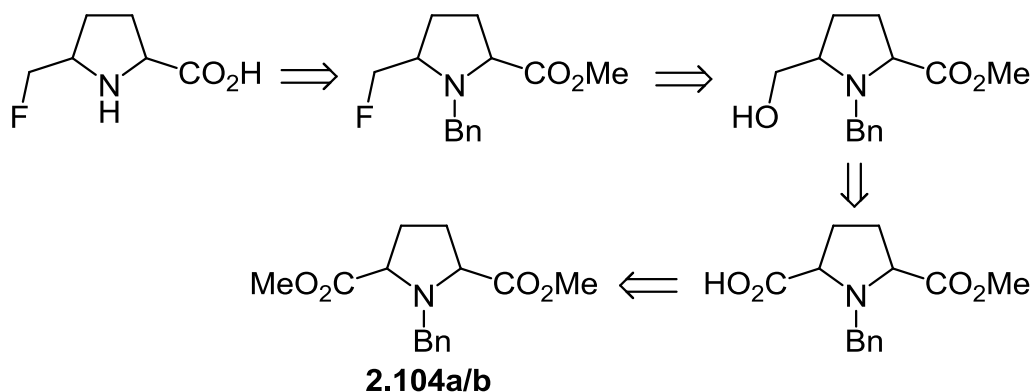


Схема 2.25.

Сполуки **2.104a/b** були легко отримані з диметилгександіоату за двостадійним літературним методом [227, 228]. Гідроліз *транс*-ізомеру **2.104a** з 1 екв. розчину NaOH в суміші MeOH/вода при кімнатній температурі приводить до *транс*-монокислоти **2.105a** з хорошим виходом 74% (схема 2.26).

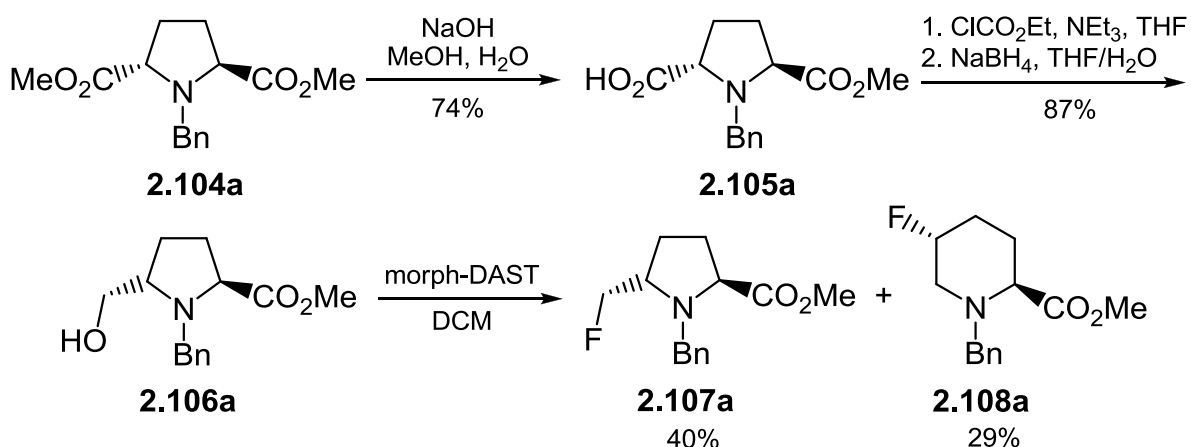


Схема 2.26

Далі сполуку **2.105a** обробляли EtOCOC1 в THF в присутності NEt₃ як основи і утворений активований проміжний продукт відновлювали за допомогою NaBH₄ з утворенням відповідного *транс*-спирту **2.106a** [229]. В ключовій стадії синтезу – реакції гідроксиметильної групи сполуки **2.106a** з O(CH₂CH₂)₂NSF₃ несподівано утворились дві похідні: цільовий піролідин

2.107a (вихід 40%) і побічний продукт **2.108a** (вихід 29%). Суміш сполук **2.107a/2.108a** було успішно розділено за допомогою колонкової флеш-хроматографії. Після ретельного перегляду літератури стало очевидно, що реакція відбувається через добре описане формування катіонної азиридинової проміжної сполуки (схема 2.27), яка зазнає розкриття циклу під дією флуорид-аніону з утворенням або 2-флуорометилпіролідінової похідної або відповідного 3-флуоропіперідину [230].

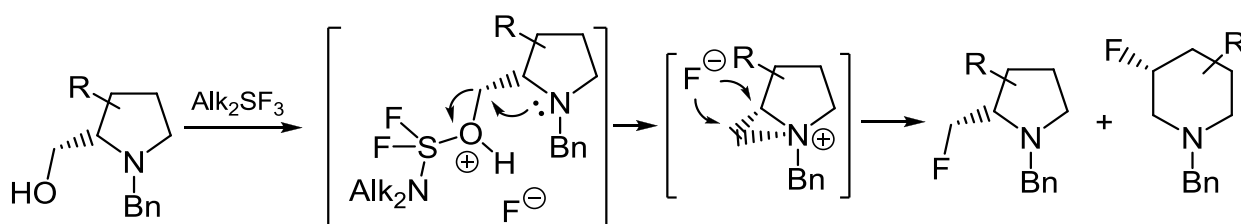


Схема 2.27.

Незважаючи на величезний потенціал цього перетворення, однак, як нам відомо, воно досі не знайшло будь-якого практичного застосування в синтезі 3-флуоропіролідін- і 3-флуоропіперидинвмісних будівельних блоків. Отже, після виділення сполуки **2.108a** ми зрозуміли, що дана реакція могла б стати потужним інструментом для отримання нових флуоровмісних циклічних амінокислот. Зокрема, стало очевидно, що поряд з цільовою амінокислотою **2.103a**, також може бути здійснений синтез *транс*-5-флуоропіпеколінової кислоти.

Примітно, що відповідно до літературних даних [231, 232] реакція різних заміщених *N*-бензилпролінолів з діалкіламіносульфуртрифлуоридом завжди приводить до відповідних *N*-бензил-3-флуоропіперидинів як основних продуктів реакції. У наших руках, однак, перегрупований піперидин **2.108a** був утворений як побічний продукт. Причина цього в повній мірі не зрозуміла, але, безумовно, структура відповідного замісника має значний вплив на співвідношення продуктів реакції.

Кислотний гідроліз CO₂Me групи в **2.107a** привів до *N*-бензилкислоти **2.109a***HCl (схема 2.28), гідрування якої з використанням 10%-го Pd/C як каталізатора з подальшою катіонообмінною хроматографією на CU-2 завершило синтез цільового *транс*-5-флуорометилпроліну (**2.103a**). Альтернативно *транс*-5-флуоропіпеколінова кислота (**2.111a**) була отримана з піперидину **2.108a** з загальним виходом 73%. Варто відзначити, що синтез амінокислоти **2.111a** був раніше описаний у літературі [233]. Проте, на відміну від нашого методу, опубліковану процедуру навряд чи можна розглядати як практичний метод для отримання **2.111a**, оскільки останню синтетичну стадію проводять тільки з 6%-м виходом.

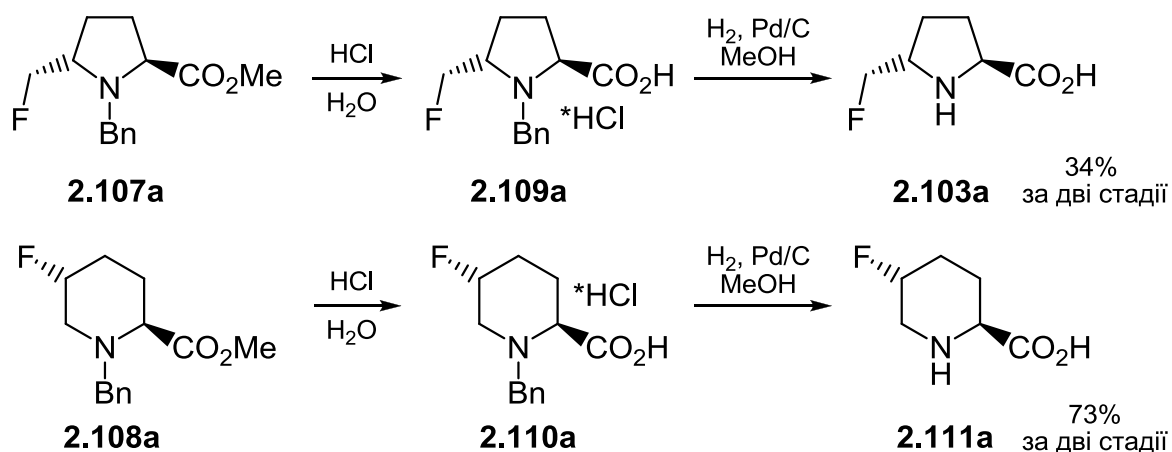


Схема 2.28

Будову сполук **2.103a** та **2.110a** було підтверджено за допомогою РСД. Показано, що в кристалічному стані молекули **2.103a** існують у двох конформаціях (рис. 2.15).

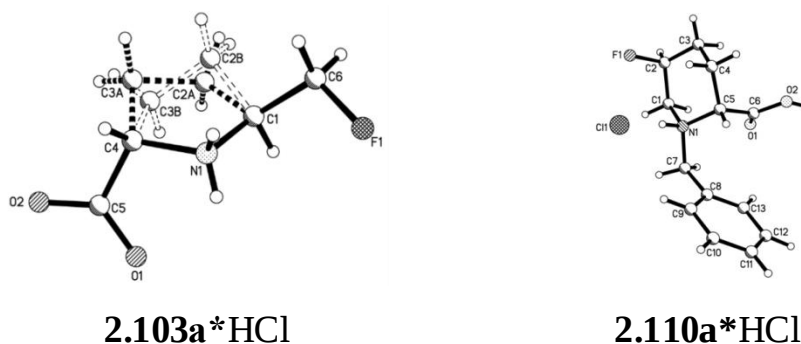


Рис 2.15. Кристалічні структури сполук **2.103a** та **2.110a** за даними РСД

На відміну від *транс*-ізомеру **2.104a**, гідроліз *цис*-ізомеру **2.104b** дією 1 екв. NaOH в MeOH/H₂O не приводив до відповідної монокислоти **2.105b**. Замість цього було отримано суміш вихідної сполуки **2.104b** і дикислоти **2.112**. Ймовірно, вільна –CO₂H група в *цис*-ізомері **2.105b** прискорювала омилення сусідньої карбоксиметильної групи внутрішньомолекулярною дією [228]. Таким чином, *цис*-монокислоту **2.105b** отримували з *цис*-дієстеру **2.104b** за три стадії відповідно до модифікованих літературних методик. Спершу сполуку **2.104b** обробляли 3 екв. водн. розчину NaOH, щоб отримати після стандартної обробки дикислоту **2.112** з виходом 70% (схема 2.29) [234].

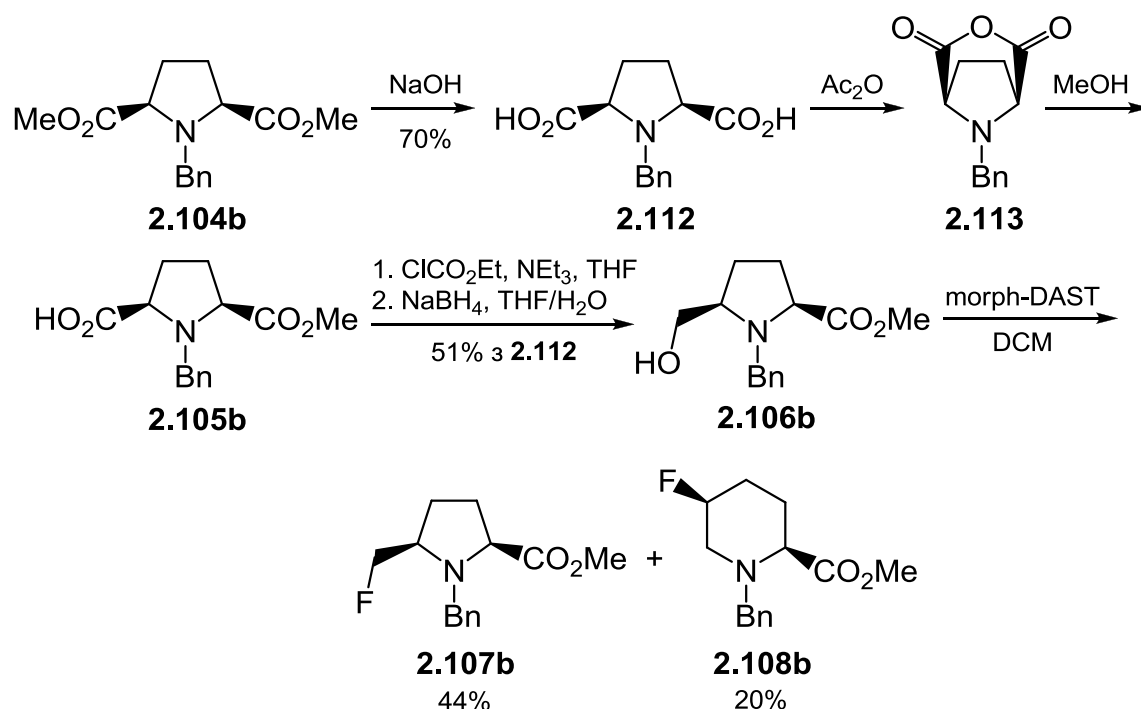


Схема 2.29

Потім дикислоту **2.112** нагрівали при 100 °С впродовж 10 хв. з надлишком Ac₂O з отриманням ангідриду **2.113**. Нарешті, *цис*-монокислоту **2.105b** отримували шляхом розчинення сполуки **2.113** в абсолютному метанолі і випарювання отриманого розчину. Активація карбоксильної групи в **2.105b** з використанням EtOCOC/NEt₃ в ТГФ з подальшим відновленням утвореного проміжного продукту за допомогою NaBH₄ при 0 °С давала *цис*-спирт **2.106b** з 51% загальним виходом з дикислоти **2.112**. Далі спирт **2.106b**

піддавали дії $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NSF}_3$. Спостерігали знову утворення двох продуктів: *цис*-піролідину **2.107b** (вихід 44%) і *цис*-піперидину **2.108b** (вихід 20%). Ізомери розділяли за допомогою колонкової флеш-хроматографії.

Гідроліз карбоксиметильної групи в піролідіні **2.107b** за допомогою водн. HCl дав кислоту **2.109b*** HCl . Гідрування бензильної групи в **2.109b** з використанням 10% Pd/C як каталізатора з подальшою катіонообмінною хроматографією дало цільовий *цис*-5-флуорометилпролін (**2.103b**). І, нарешті, нову *цис*-5-флуоропіпеколінову амінокислоту (**2.111b**) було отримано з піперидину **2.108b** з загальним виходом 80% (схема 2.30).

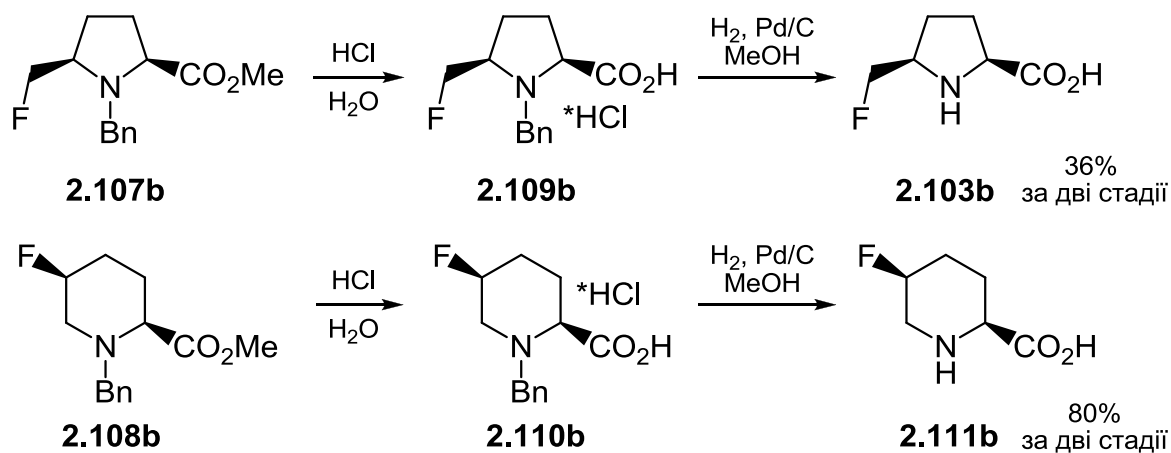


Схема 2.30

Будову сполук **2.109b** та **2.111b** було доведено за методом РСД (рис. 2.16).

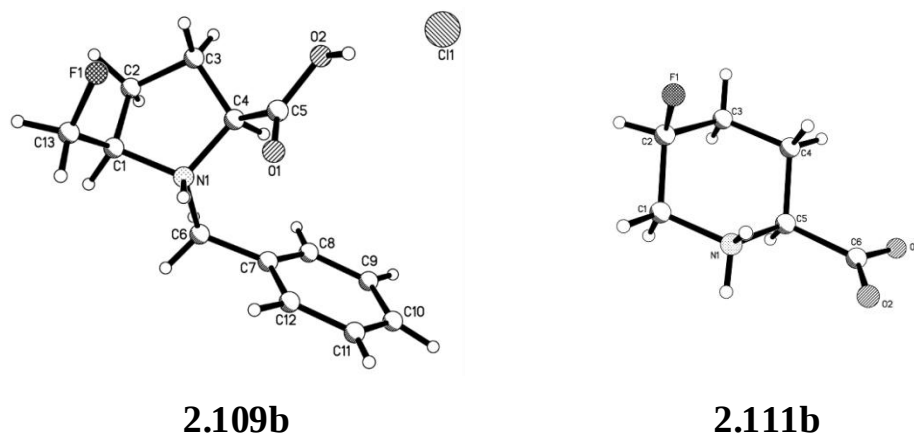


Рис 2.16. Кристалічні структури сполук **2.109b** та **2.111b** за даними РСД

Отже, результатом даної частини дослідження став синтез аналогів проліну, що містять флуоровмісний замісник в 5-му положенні піролідинового кільця, а саме рацемічних *транс*- і *цис*-5-флуорометилпролінів. Ключовою стадією синтезу було перетворення CH_2OH -групи на CH_2F дією морфолінсульфуртрифлуориду. Під час синтезу також було розроблено ефективну процедуру для одержання *транс*- і *цис*-5-флуоропіпеколінових кислот. Ми сподіваємось, що розроблена стратегія знайде широке застосування в синтезі нових амінокислот на основі 3-флуоропіролідину, 3-флуоропіперидину тощо.

2.4.2. Нові *цис*- та *транс*-4,5-дифлуорометанопроліни

В ході попередніх структурних досліджень пролін-збагаченого мембранопроникного пептиду SAP [235] ("sweet arrow peptide") $[(\text{VRLPPP})_3]$ нашою науковою групою було модифіковано цей пептид заміною залишку проліну в положенні 11 на CF_3 -*цис*-4,5-метанопролін (*цис*-**1.21**, схема 2.31) (стереодескриптори "*цис*-" та "*транс*-" позначають орієнтацію циклопропанового кільця відносно карбоксильної групи піролідинового фрагмента) [79]. Ми помітили несподівану стабілізацію конформації полі-*L*-проліну типу II (РРІІ) для цього аналога SAP у водному розчині. Зміна в конформаційній рівновазі була небажаною для структурного аналізу за допомогою твердотілого ^{19}F -ЯМР в ліпідних модельних мембранах пептиду, модифікованого *цис*-**1.21** [68, 236]. Явище РРІІ-стабілізації в пептидах, збагачених одним залишком проліну, проте, вельми цікаве саме по собі і варте більш детального дослідження.

У випадку амінокислоти *цис*-**1.21** декілька факторів можуть відігравати певну роль у стабілізації РРІІ конформації SAP: стеричний вплив циклопропанового кільця, його сильний π -характер, а також стеричні і електронноакцепторні ефекти CF_3 -групи. Розрізнення цих факторів вимагає систематичного варіювання замісників в проліні в положеннях 4 і 5; отже, необхідно було синтезувати кілька нових аналогів родоначальної

амінокислоти 4,5-метанопроліну і включити їх до складу SAP з метою вивчення конформаційних переваг отриманих пептидів і порівняння результатів з літературними даними. Найбільш перспективним аналогом 4,5-метанопроліну, на нашу думку, мав бути 4,5-дифлуорометанопролін **2.114** (**4,5-F₂MePro**), адже електронний вплив двох атомів Флуору в **4,5-F₂MePro** на циклопропанове кільце є набагато сильнішим за вплив однієї CF₃-групи в *цис*-**1.21**. Таким чином, молекулу **2.114** можна розглядати як вдалу модель для виявлення ролі електронних і стеричних ефектів в стабілізації РРП.

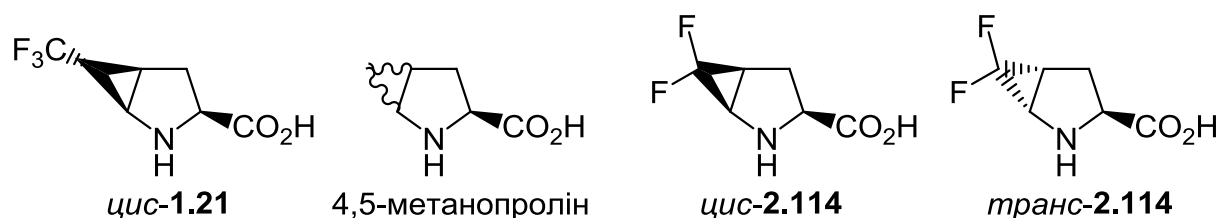


Схема 2.31

Синтез амінокислоти **2.114** і її використання для одержання пептидів виявилось нетривіальним завданням в силу внутрішньої нестабільності молекули і вимагало вирішення ряду фундаментальних синтетичних проблем.

Ключовим хімічним перетворенням в синтезі амінокислоти **2.114** є додавання дифлуорокарбену до відповідного ненасиченого прекурсора – метилового естеру *N*-Вос-*L*-4,5-дегідропроліну **2.115** (схема 2.32). Синтез єнамиду **2.115** з *L*-піроглутаматної кислоти (**2.116**) проводили за методиками, описаними в літературі [237]. Для успіху наступної ключової стадії синтезу вирішальне значення мав правильний вибір способу генерування дифлуорокарбену. Є цілий ряд опублікованих методик для дифлуороциклопропанування олефінів [238], які можна було б використати. Нашу увагу привернув перший опублікований метод піролізу натрій хлоридифлуороацетату в диглімі [239], що добре зарекомендував себе в умовах режиму зі строго контрольованою температурою. В результаті

дифлуороциклопропанову похідну *транс*-**2.117** було отримано з алкену **2.115** як єдиний продукт з виходом 71%. Сполуку *транс*-**2.117** очищали за допомогою колонкової хроматографії і потім піддавали лужному гідролізу з одержанням *N*-Вос захищеної амінокислоти *транс*-**2.118** з виходом 91%. Стереоконфігурацію отриманих сполук визначали за допомогою РСД для *транс*-**2.118** (рис. 2.17).

Утворення єдиного стереоізомеру *транс*-**2.117** було несподіваним, оскільки відомі подібні циклоприєднання трифлуорометилкарбену до сполуки **2.115** раніше приводили до суміші *цис*- і *транс*-ізомерів амінокислоти **1.21** [79]. Діастереоселективність утворення *транс*-**2.117** можна пояснити термодинамічним контролем реакції, яка була проведена за високої температури.

Зняттям *N*-Вос захисту в дифлуороциклопропанах *транс*-**2.117** і *транс*-**2.118** дією TFA/DCM за кімнатної температури були одержані відповідні *N*-незахищені сполуки, але вони швидко розкладались (схема 2.32). Наприклад, за даними ^{19}F -ЯМР період напіврозкладу ($t_{1/2}$) незахищеної TFA-солі *транс*-**2.117** становив ~ 110 хв. (в CHCl_3).

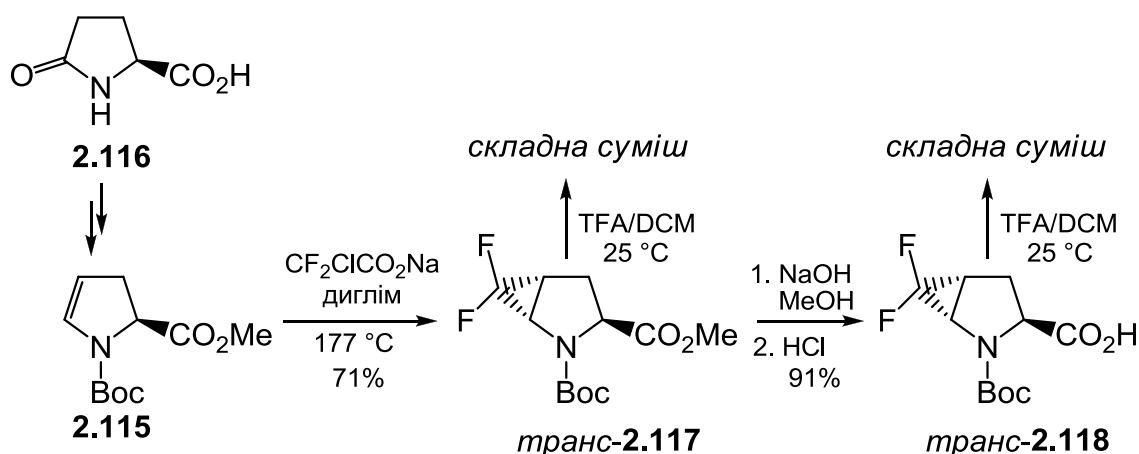


Схема 2.32.

Щоб зрозуміти механізм розкладу амінокислоти *транс*-**2.114***TFA ми використали ^{19}F -ЯМР контроль суміші, отриманої шляхом швидкого зняття захисту *N*-Вос в сполуці *транс*-**2.118** і подальшого додавання H_2O . Серія ^{19}F -

ЯМР-спектрів показала псевдо-перший порядок зникнення сигналів продукту *транс*-**2.114***TFA (2×д, 129.8 м.ч. та 148.2 м.ч., $J_{F-F} = 178$ Гц), $t_{1/2} = 39$ хв. Було зафіксовано появу нових ^{19}F ЯМР сигналів: домінуючий (дд, 131.1 м.ч., $J = 32$ і 19 Гц) досягнув максимальної інтенсивності за 200 хв., а потім поступово затухав. ^1H -ЯМР-спектри реакційної суміші дозволили запропонувати структуру **2.120** для можливого проміжного продукту (схема 2.33).

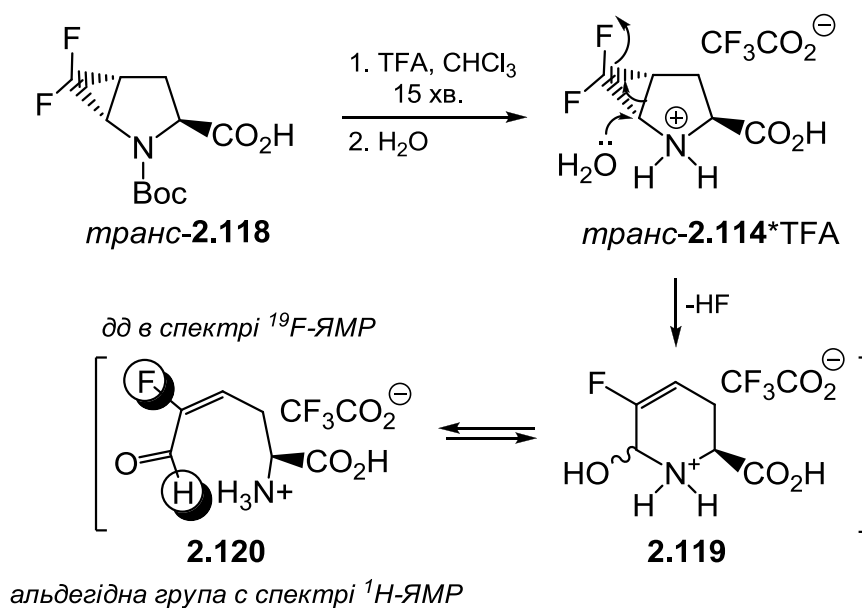


Схема 2.33

Розклад *транс*-**2.114***TFA, швидше за все, включає в себе нуклеофільну атаку води на атом C(1), який є вискоелектрофільним через електронно-акцепторні ефекти протонованої аміногрупи і двох F-замісників. Подальша можлива поліконденсація сполуки **2.120**, що містить активований C=C зв'язок, аліфатичну альдегідну функцію, а також аміногрупу приводить до суміші неідентифікованих продуктів. Варто відзначити, що раніше ми вже спостерігали розкладання *транс*-ізомеру амінокислоти **1.21** в кислотних умовах [79].

Незахищена вільна основа *транс*-**2.114** була ще більш лабільною, ніж *транс*-**2.114***TFA, оскільки розкладалась повністю, перш ніж можна було б почати спостереження ЯМР. Яскраво виражена нестабільність сполуки

транс-2.114 як в кислих, так і в основних умовах сильно утруднювала використання *транс-2.118* в Boc-SPPS, так само, як і перетворення його на *N*-Fmoc-захищену форму, необхідну для Fmoc-SPPS.

Таким чином, для того, щоб уникнути використання *N*-незахищеної амінокислоти **2.114** в синтезі аналогів SAP ми повинні були розробити іншу стратегію. Автори роботи [240] повідомили про можливість включення внутрішньо нестабільної 1-аміноциклопропан-2-карбонової кислоти в пептидоміметики за допомогою відповідних *N*-захищених трипептидних похідних. Маючи на увазі стабільність *N*-захищених сполук *транс-2.117* і *транс-2.118*, ми вирішили використовувати аміноацильні похідні L-4,5-дегідропроліну як вихідні сполуки для дифлуороциклопропанування з метою одержання дипептидних будівельних блоків, що містять 4,5-F₂MePro залишок на C-кінці.

Реалізація цієї стратегії наведена на схемі 2.34. Ненасичений дипептидний прекурсор **2.123** отримували в три стадії з L-піроглутаматної кислоти (**2.116**). Єнамід **2.123** далі піддавали реакції дифлуороциклопропанування в умовах, аналогічних тим, які використовували в синтезі сполуки *транс-2.117*. Єдиною важливою відмінністю було використання великого надлишку натрій хлоридифлуороацетату (27 екв.) для досягнення повного перетворення вихідної сполуки. Спостерігалось утворення двох ізомерних продуктів *транс-2.124* і *цис-2.124* (5:1). Їх конфігурація була надійно визначена за допомогою гетероядерних ¹⁹F-¹H ЯЕО-експериментів.

Обидва дипептиди *цис-2.124* і *транс-2.124* (після гідролізу і заміни захисту *N*-Boc на *N*-Fmoc) згодом були використані в стандартному Fmoc-SPPS з отриманням цільових аналогів SAP VRLPPPVRLP-(*цис-2.114*)-PVRLLPPP (**2.125**) і VRLPPPVRLP-(*транс-2.114*)-PVRLLPPP (**2.126**). Обидва MALDI-TOF мас-спектри кінцевих пептидів і їх аналіз за допомогою HPLC показав, що SPPS відбувається гладко і чисто. Пептиди **2.125** і **2.126** виявились повністю стабільними як при відщепленні від носія, так і в умовах очищення.

Таким чином, ми успішно здійснили синтез нової амінокислоти *N*-Вос-*транс*-**2.114**. Швидкий розклад сполуки при знятті *N*-захисту перешкоджав її безпосередньому використанню в SPPS. Для подолання цієї проблеми були отримані дипептидні будівельні блоки *цис*-**2.124** і *транс*-**2.124**, що дозволило включення амінокислоти **2.114** в пролін-збагачений SAP пептид. Як *цис*-, так і *транс*-форми синтезованих пептидів **2.125**, **2.126** були повністю стабільні в стандартних умовах Fmoc-SPPS, і, таким чином, придатні для подальшого вивчення конформаційних ефектів.

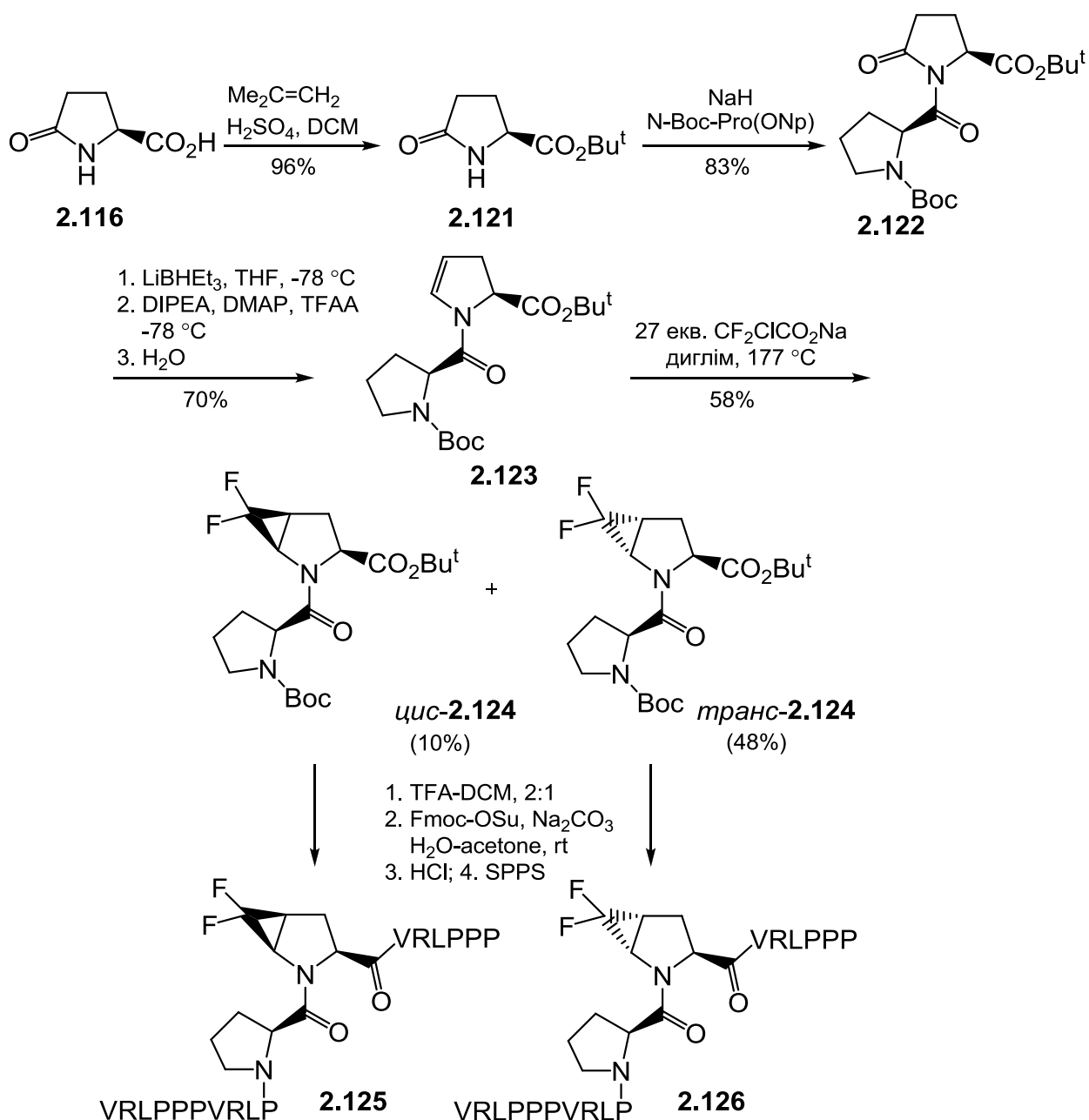


Схема 2.34

Структура *цис*-**2.124** була підтверджена за допомогою РСД (рис. 2.17).

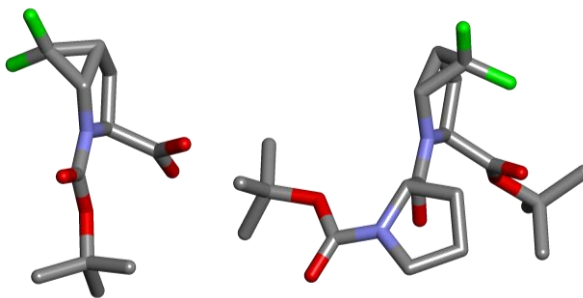


Рис. 2.17. Молекулярні структури *транс*-**2.118** та дипептиду *цис*-**2.124** за даними РСД

Далі ми перейшли до розгляду питання, чи може аналог проліну *транс*-**2.114** (**CF₂-Pro**) бути використаний як мітка ¹⁹F-ЯМР для структурних досліджень мембрано-активних пептидів. Ми вибрали антимікробний пептид граміцидин S (**GS**) як модельну систему, оскільки він містить пролін у β-вигині і раніше був добре вивчений з використанням інших ¹⁹F-міток [84, 241]. Нагадаємо, що **GS** є циклічним декапептидом (*цикло*[Val-Orn-Leu-^DPhe-Pro]₂) і виявляє помітну протимікробну [198, 199] і гемолітичну [199, 242, 243] дії, які можуть бути легко перевірені для оцінки впливу нового пролінового аналога на біологічні функції.

Залишки природного проліну, які можуть бути замінені на *транс*-**2.114**, розташовані у β-вигині кільця **GS** [244, 245]. Оскільки циклізація лінійного попередника **GS** вимагає попередньої структурної організації ланцюга у β-вигин [201], синтез модифікованого **GS** буде сильно утруднений, якщо конформаційні переваги аналогів проліну істотно відрізнятимуться від самого проліну. Таким чином, успішна циклізація вже забезпечує перевірку структурної відповідності нового флуоровмісного аналога проліну. Крім того, будь-які потенційні конформаційні зміни, викликані *транс*-**2.114**, можуть бути легко оцінені з використанням кругового дихроїзму та ЯМР-спектроскопії.

GS раніше вже був вивчений твердотільним ^{19}F - та ^{15}N -ЯМР в ліпідних мембранах. Показано, що пептид піддається концентраційно- і температурно-залежній реорієнтації в мембранах [241]. Отже, далі ми спробували застосувати дифлуорометанопролін для ЯМР-структурного дослідження пептиду і, таким чином, перевірити, чи дійсно характерні зміни орієнтації **GS** також можна спостерігати для пептидного аналога, міченого одним **CF₂-Pro**.

Синтез аналога GS. Синтез **GS**, що містить *транс*-**2.114** замість залишку проліну розпочинали з *трет*-бутил-(*S*)-піроглютамату **2.121** (схема 2.35). Сполуку **2.121** було сконденсовано з *O*-нітрофенілактинованим *N*-Вос-*D*-фенілаланіном (**2.127**) з утворенням дипептиду **2.128** з виходом 89% [246]. Далі **2.128** було піддано одноколбовій відновлювальній дегідратації піролідонового кільця [237]. Слід зазначити, що в присутності одного еквіваленту LiBHEt_3 ця реакція відбувається регіоселективно за участю тільки ендоциклічного амідного фрагмента [247]. Алкен **2.129** було отримано після колонкової хроматографії як єдиний продукт з виходом 76%. Єнамід **2.129** далі піддавали дифлуороциклопропануванню дією натрій хлоридифлуороацетату в киплячому диглімі [248]. Дуже важливим було використання значного надлишку карбен-генеруючої солі (~ 25 екв.) для повного перетворення алкену **2.129** на продукти. Цільову сполуку **2.130** отримували у вигляді єдиного стереоізомеру з виходом 29% поряд з побічним продуктом, який був виділений з реакційної суміші як мінорний компонент з виходом 7%. Структура останньої сполуки встановлена за спектроскопічними даними. Так, ^{13}C - і ^{19}F -ЯМР дані повністю узгоджувались зі структурою **2.131**, що містить $\text{ClF}_2\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ фрагмент [249]. Мабуть, при високій температурі реакції надлишок натрій хлоридифлуороацетату виступав як агент хлоридифлуороацетилювання фрагмента Вос-NH з подальшим видаленням Вос-групи. Слід зазначити, що ми не спостерігали утворення відповідного побічного продукту раніше в процесі синтезу *транс*-**2.125** (Вос-Pro-*транс*-**2.114**-O-*t*-Bu), де Вос-захищений атом Нітрогену не містив атома Гідрогену.

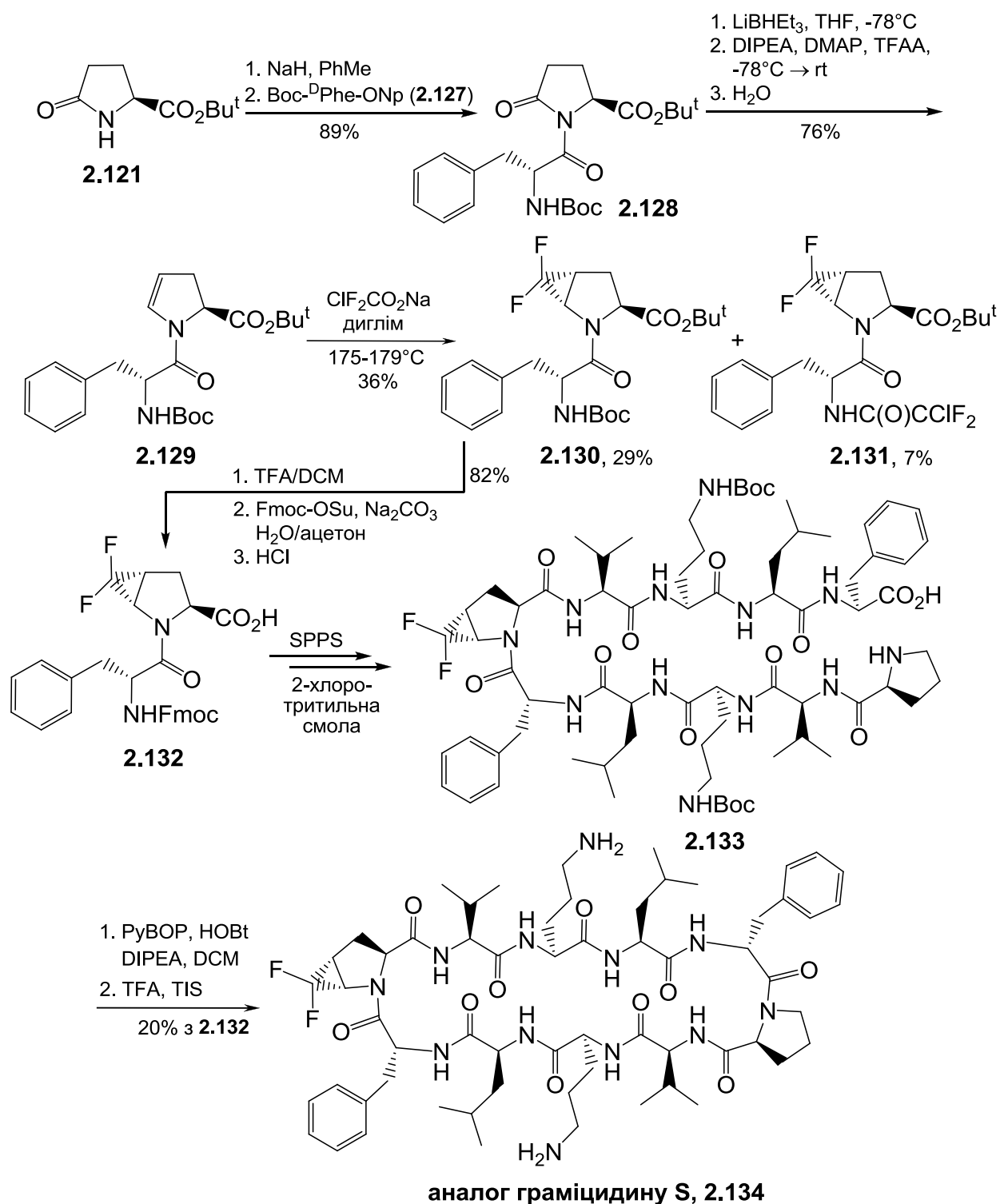


Схема 2.35

Дипептид **2.130** було перетворено на відповідну *N*-Fmoc похідну **2.132** в два етапи. Будівельний блок **2.132** далі був використаний для SPPS лінійного декапептиду **2.133** на 2-хлоротритильному твердому носії, попередньо завантаженому *D*-фенілаланіном [201]. Для активації карбоксильної групи кожної амінокислоти на стадії конденсації використовували суміш 6Cl-

HOBT/HCTU/DIPEA. Лінійний пептид відщеплювали від смоли з використанням коктейлю гексафлуоропропан-2-ол/DCM в умовах, які залишають без змін Boc-захист орнітину [202]. Аналог **GS** – **2.134** був отриманий шляхом циклізації **2.133**, здійснений в DCM при високому розведенні з використанням PYBOP/HOBT/DIPEA для активації карбоксильної функції. N-Boc захисні групи на обох орнітинових залишках були видалені за допомогою TFA/TIS. Після очищення сирого продукту за допомогою HPLC з оберненою фазою отримували чистий пептид *цикло*[Val-Orn-Leu-^DPhe-*транс*-**2.114**-Val-Orn-Leu-^DPhe-Pro] (**2.134**). Прийнятний загальний вихід (20%) циклічного пептиду служив непрямым свідченням, що заміна природного проліну молекулою **2.114** не робить істотного впливу на структуру лінійного прекурсора **2.133**, а, отже, і аналога **GS 2.134**.

ЯЕО експерименти. Діастереоселективність реакції дифлуороциклопропанування було встановлено з одновимірних ¹H{¹⁹F}-ЯМР ЯЕО різницевих експериментів продуктів **2.130** та **2.131**. У контрольному експерименті насичення *екзо*-Флуору давало очікуване майже рівне посилення двох спектральних ліній H(1) і H(5) (рис. 2.18).

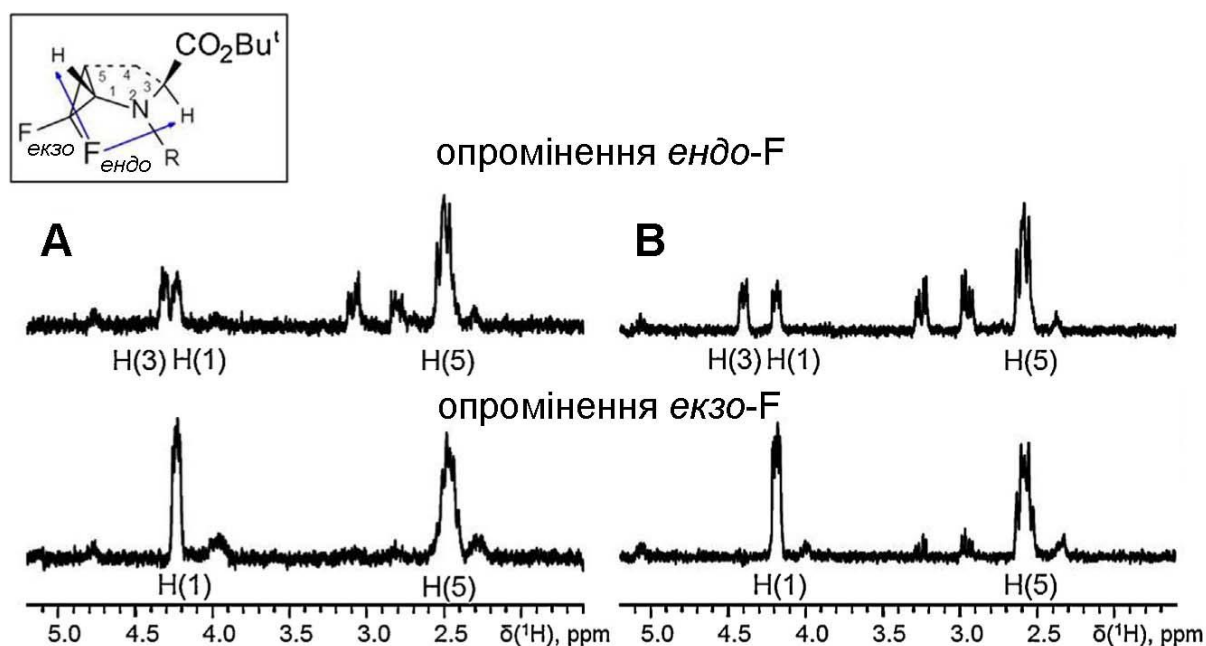


Рис. 2.18. Різницевий ¹H ЯЕО спектр сполук **2.130** (A) та **2.131** (B)

Насичення *ендо*-Флуору обох сполук приводило до майже однакових значень ЯЕО для Н(1) і Н(3). Значення ЯЕО Н(3) було лише на 2% більшим або на 8% меншим, ніж для Н(1) у випадку **2.130** і **2.131**, відповідно. Таким чином, можна припустити, що відстані між атомом *ендо*-F і обома Н(1) і Н(3) практично ідентичні в **2.130** і **2.131**, що добре корелює з кристалічною структурою аналогічної сполуки *транс*-Вос-**2.114**-ОН (**2.119**) (3,25 Å і 3,22 Å для Н(1) і Н(3), відповідно). Таким чином, ефекти, які ми спостерігали, вказували на *транс*-розташування карбоксильного і дифлуороциклопропанового фрагментів в обох дипептидних похідних.

Круговий дихроїзм. Попередня конформаційна організація лінійного декапептиду **2.133** грає важливу роль в його циклізації в GS [201]. Два Val-Orn-Leu ланцюга утворюють антипаралельний β -шар у циклічній молекулі GS, а ^DPhe-Pro фрагменти утворюють β -вигин II' типу. Прийнятний вихід сполуки **2.134** дає можливість припустити, що введення амінокислоти **2.114** замість залишку проліну сумісне з конформацією, що властива немодифікованому родоначальному пептиду. По суті ідентичні спектри КД родоначального пептиду і його аналога **2.134** в ліпосомах також доводять, що вторинна структура не набула істотних змін (рис. 2.19). Ці результати демонструють, що введення амінокислоти **2.114** не змінює конформацію мембранозв'язаного GS.

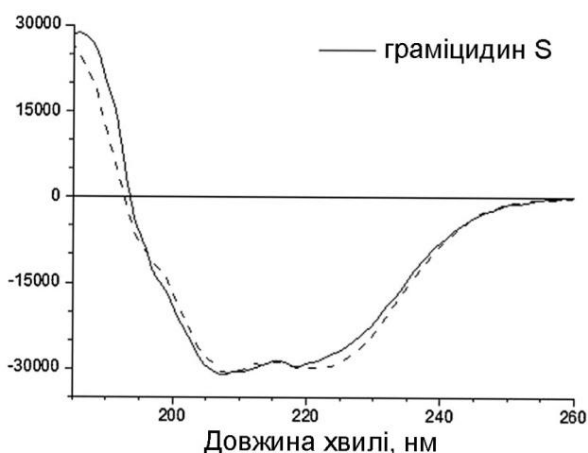


Рис. 2.19. Спектри кругового дихроїзму граміцидину S та його CF₂-Pro міченого аналога **2.134** в ліпосомах (дилауроїлфосфатидилхолін, di-12:0 PC)

Антимікробна і гемолітична активність. Для перевірки впливу нового аналога проліну на біологічну функцію пептиду було досліджено антимікробну та гемолітичну активність GS і його аналога **2.134**. Інгібування бактеріального росту вимірювали як для грам-позитивних, так і для грам-негативних штамів; еритроцити людини були використані для оцінки гемолітичної активності щодо еукаріотів. Мінімальні інгібуючі концентрації (MIC) показали, що протимікробну активність модифікованого пептиду **2.134** проти різних бактеріальних штамів можна порівняти з родоначалним GS (відмінності в межах коефіцієнта 2 були близькі до внутрішньої похибки методу). Гемолітична активність була також досить подібною. Таким чином, включення **2.114** в GS не викликає істотних змін біологічної активності.

Твердотільні ^{19}F -ЯМР дослідження в орієнтованих ліпідних бішарах. Конформаційні обмеження, що накладаються 2-азабіцикло[3.1.0]гексановою системою повинні запобігти будь-яким коливанням бічного ланцюга, яких слід уникати в твердотільному ^{19}F -ЯМР-аналізу. У новому CF_2 -вмісному проліні жорстке приєднання групи ^{19}F -мітки до пептидного ланцюга, таким чином, повинно дозволяти пряму оцінку орієнтації не тільки бічного ланцюга амінокислоти, але й усього циклічного пептидного остова. Наскільки нам відомо, подібна двоспінова ^{19}F система до сьогодні не була використана для структурних досліджень пептидів.

Сигнали ^{19}F -ЯМР нового CF_2 -Pro міченого пептиду **2.134** (рис. 2.20) реагували на зміни температури дуже подібно до відомого GS аналога, міченого 4-флуорофенілгліцином за тих же самих умов (пептид/ліпід 1:40). Це також є доброю ознакою того, що ^{19}F -мітка не викликає ані значних змін пептидної конформації, ані його структурної поведінки в мембранах. Спектральна форма ліній була явно різною за різних температур, що характерно для односпінових гемінальних F_2 -систем.

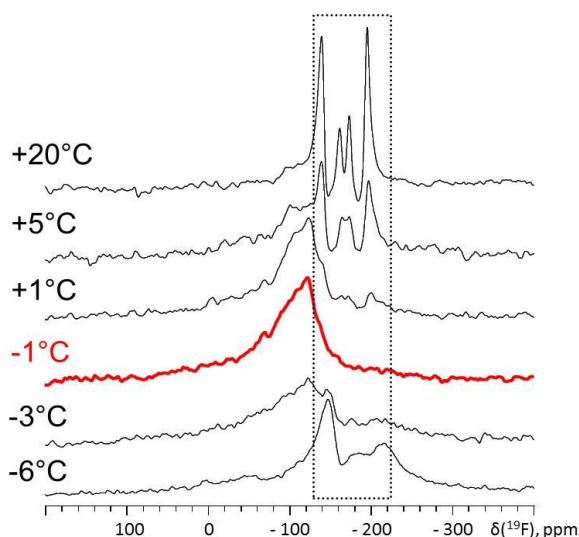


Рис. 2.20. Твердотільні ^{19}F -NMR спектри CF_2 -Pro-міченого пептиду **2.134** в орієнтованих DLPC бішарах за різних температур

Добре розділена форма лінії ЯМР для GS, міченого CF_2 -Pro при температурі 20°C може бути пояснена враховуючи факт, що два нееквівалентних ядра Флуору взаємодіють одне з одним і мають різниці хімічного зсуву того ж порядку, що і дипольна взаємодія між ними. Таким чином, кожен резонанс двох ядер був розщеплений в дублет через його взаємодію з сусідом з константою 10 кГц або 16 кГц. Пунктиром на рис. 2.20 показано ділянку спектра, в якій сигнали відповідають орієнтації амфифільних молекул пептиду на поверхні мембрани. При -1°C спостерігається основний фазовий перехід, коли пептид піддається реорієнтації.

Таким чином, було здійснено успішне включення конформаційно обмеженої ^{19}F -заміщеної амінокислоти *транс*-4,5-дифлуорометанопроліну (**2.114**) до складу циклічного антимікробного пептиду граміцидину S замість одного залишку проліну. Включення цієї внутрішньо нестійкої амінокислоти в поліпептидну послідовність було досягнуто за допомогою стабільного дипептиду Fmoc- $^{\text{D}}$ Phe-**2.114**-OH. Аналог Pro **2.114** не змінював значною мірою вторинну структуру пептиду і його біологічну активність. Твердотільний ^{19}F -ЯМР-аналіз аналога GS в орієнтованих ліпідних бішарах

показав, що хімічні зсуви і форма спектральних ліній реагують на зміни температури. Це свідчить про структурну реорієнтацію амфіфільних молекул пептиду в мембрані, що узгоджується з раніше опублікованими даними. Таким чином, ми приходимо до висновку, що амінокислота **2.114** справді може бути використана як мітка для вивчення орієнтації і рухливості мембрано-активних пептидів у ліпідних бішарах за допомогою твердотільного ^{19}F -ЯМР.

2.4.3. γ -(S)-Трифлуорометилпролін як ^{19}F ЯМР-мітка

Трифлуорометильна група може бути введена в різні положення молекули проліну або псевдопролінів. Зокрема, було описано про включення в пептиди α - CF_3 -проліну [250] та псевдопролінів на основі δ - CF_3 оксазолідину [251] (рис. 2.21A). Проте, в обох пролінових сурогатах з CF_3 -замісниками, що межують з амінокарбоксилатним фрагментом, конформаційна свобода всередині суміжного ланцюга створює відхилення від родонаочної структури з природним Про.

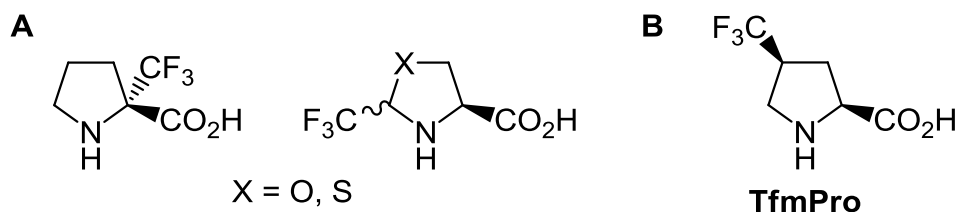


Рис. 2.21. (A) α - CF_3 -пролін, δ - CF_3 -псевдопролін та -тіопсевдопролін; (B) γ - CF_3 -(S)-пролін (**TfmPro**)

До того ж, включення цих аналогів в пептидний ланцюг все ще залишається складним завданням, оскільки реакційна здатність цих амінокислот в пептидному синтезі передбачувано низька [252]. Погана сумісність зі стандартними методиками SPPS і складність одержання є також основною проблемою використання інших відомих пролінових ^{19}F -ЯМР міток.

На противагу цьому, прості γ - CF_3 -проліни (рис. 2.21B) є хімічно стабільними і містять CF_3 -групу в найбільш віддаленому положенні щодо

обох амінокислотних функцій і, відповідно, майбутнього поліпептидного ланцюга. Тому вони можуть бути найбільш збалансованими кандидатами на заміну залишку проліну в пептидах без значної зміни їх будови і властивостей.

В рамках численних досліджень мутагенезу було вивчено конформаційний вплив великої кількості γ -замісників. Цікаво, що для сполуки з єдиною CF_3 -групою в γ -положенні такі дослідження досі не описані.

Отже, дану частину роботи ми присвятили спробі заповнити цей пробіл у знаннях і визначити конформаційні і термодинамічні параметри амідного зв'язку для γ -(S)- CF_3 -проліну (**TfmPro**) як модельної сполуки, а в подальшому перевірити корисність цієї амінокислоти як структурної ЯМР мітки, зокрема, в дослідженнях за допомогою твердотільного ^{19}F -ЯМР мембраноактивного пептиду граміцидину S.

Синтез **TfmPro** був описаний в ряді публікацій близько десяти років тому [253–256]. Серед цих підходів ми вибрали, на нашу думку, найбільш простий і економічний синтез *N*-Вос похідної **2.135** [255], який починається з гідроксипроліну **2.136**.

Замість використання бензилового естеру, який був отриманий в первісному дослідженні з невисоким виходом 45%, ми використовували метиловий естер і отримали захищений гідроксипролін **2.137** з 96%-м виходом (схема 2.36). Далі гідроксильну групу перетворювали на кето-функцію (з утворенням **2.138**) з 76% виходом (7 г) з використанням реактиву Коллінза (хром(VI) оксид/піридин). Проте, для масштабованого синтезу ми вирішили вдатися до окиснення за Парихом – Дерингом, що дало можливість підвищити вихід **2.138** до 90% (50 г). Введення CF_3 -групи і подальше відщеплення води проводилось нами з використанням оригінальних методик. Таким чином, ми отримали **2.139** з виходом 94%. Далі сполуку **2.139** нагрівали з SOCl_2 в піридині впродовж 20 хв. зі зворотним холодильником і отримували алкен **2.140** (20 г) із задовільним виходом 60%. Другий стереоцентр було генеровано гідруванням подвійного зв'язку і в результаті

ми отримали похідну **2.141** з виходом 94%. Карбоксильна група була омилена з утворенням **2.135** (вихід 86%, 9 г). Загальний вихід **2.135** складав 39%, тобто майже вдвічі вище, ніж 21% з оригінальної публікації [255].

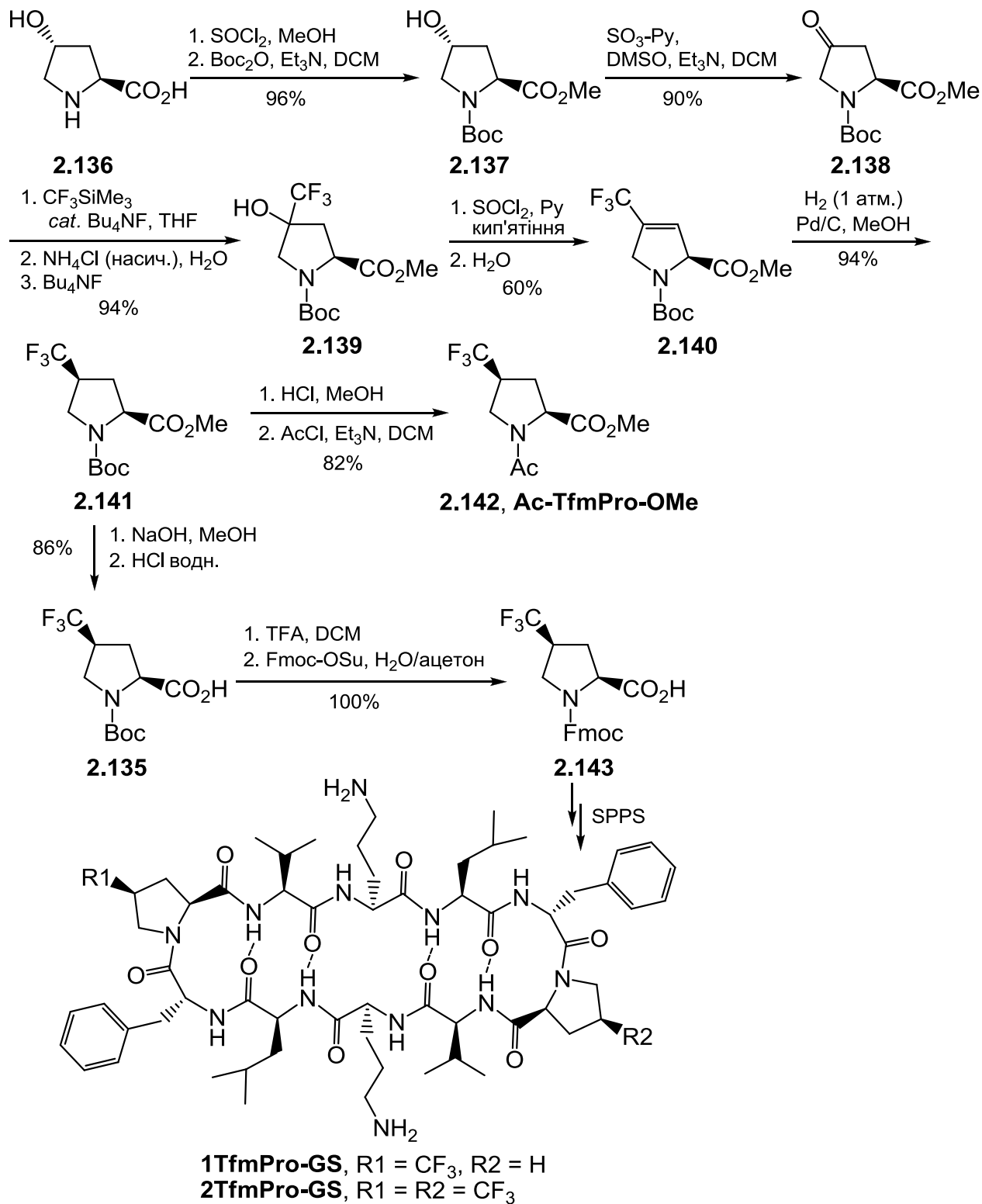


Схема 2.36

Для наступних конформаційних досліджень отримували модельну сполуку **Ac-TfmPro-OMe** (**2.142**) (див. нижче). Крім того, Вос-захист в **2.135** замінили на Fmoc (**2.143**) з кількісним виходом і далі використали Fmoc амінокислоту для SPPS.

Дані ЯМР-спектрів, зокрема ^{19}F -ЯМР сполук **2.135**, **2.141**, **2.142**, **2.143** узгоджувались тільки з однією діастереомерною формою **TfmPro**. Крім того, визначене для **2.135** $[\alpha]_{\text{D}}^{-77^\circ}$ було в повній відповідності з літературними даними -77.6° [255]. Таким чином, ми виявили, що незважаючи на наші синтетичні модифікації, утворення другого стереоцентру при гідруванні **2.140** дає похідну **TfmPro** з необхідною *цис*-відносною стереохімією.

Варто зазначити, що за даними РСД (рис. 2.22) сполука **2.142** кристалізується у вигляді рацемічної суміші в ромбічній комірці, що містить чотири (2*S*,4*S*)- і чотири (2*R*,4*R*)-енантіомерні молекули. В той же час основна частина речовини **2.142** залишалась рідкою і не кристалізувалась. Той факт, що речовина була діастереомерно чистою чітко вказує на те, що часткова епімеризація α -(*S*)-хірального центру проліну дійсно проходила до утворення другого стереоцентру. Ми вважаємо, що часткова епімеризація відбулась на стадії відщеплення води (**2.139**→**2.140**). Нарешті, дериватизацією за допомогою *N*-(2,4-динітрофеніл)проліну і наступним ^{19}F -ЯМР було визначено енантіомерний надлишок **2.135**, що склав 92%.

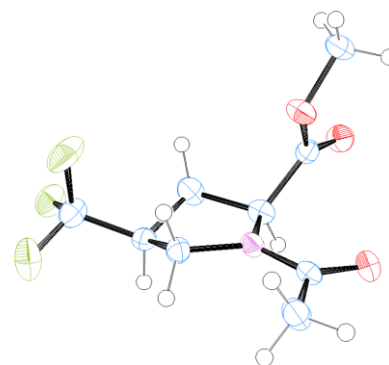


Рис. 2.22. Структура сполуки **2.142** за даними РСД

Конформаційний аналіз модельного Ac-TfmPro-OMe. Для отримання більш детальної конформаційної характеристики **TfmPro** ми спочатку вивчили властивості його третинного амідного зв'язку і конформацію в складі невеликої молекули. Ми обрали як модель **Ac-TfmPro-OMe** як добре охарактеризовану основу, на якій було вивчено багато аналогів Pro [257, 258].

Загальновідомо, що для проліну переважає *S-транс* амідний ротамер і *транс-цис* взаємоперетворення амідного зв'язку може бути зручно охарактеризоване константою $K_{trans/cis}$ або відповідною різницею вільної енергії. Наприклад, для модельного **Ac-Pro-OMe** в водному розчині ΔG_{300K} складає $-3,90$ кДж/моль, що відповідає природному Pro $K_{trans/cis}$ 4.8 [259]. Відомо також, що замісники в γ -положенні впливають на це співвідношення в основному за рахунок стабілізації окремих γ -складок піролідинового кільця. Порівняльний аналіз [260] дозволяє припустити, що, як правило, електроноакцепторний замісник в положенні γ -(S) зміщує рівновагу в бік *S-цис*-конфігурації; в той час як електронодонорні групи полегшують *S-транс* ротамерну форму через *gauche*-ефект.

У той же час стерично вибагливий фрагмент в γ -(S) конфігурації також має привести до *s-транс* стабілізації. Таким чином, електронегативна і стерично вибаглива трифлуорметильна група може демонструвати два описані ефекти: вплив на конформацію піролідинового кільця і конфігурацію амідного зв'язку в TfmPro. Якщо ці ефекти будуть взаємно компенсуватись, фрагмент поліпептидного ланцюга, що містить залишок TfmPro може бути дуже близьким за конформаційними характеристиками до ланцюга, що містить Pro.

Електронегативний ефект замісника знаходить відображення у значенні рКа для TfmPro, яке ми визначили як 8.5 ± 0.1 і яке є близьким до γ -(S)-флуоропроліну (9.2 [261]). Для перевірки конформаційного впливу ми спершу провели аналіз **2.142** у водному середовищі з використанням ^{19}F -ЯМР, що експериментально дає точніші результати, ніж можна було б отримати зі спектрів ^1H -ЯМР. Різниця хімічних зсувів між двома амідними ротамерами у ^{19}F -спектрах становила 0.35 м.ч. при 25 °C і змінювалась до 0.22 м.ч. при 90 °C. Відповідно до нашої гіпотези ми визначили (табл. 2.3), що константа рівноваги $K_{trans/cis}$ для **Ac-TfmPro-OMe** складає 4.0. Тобто, γ -(S)-CF₃-група лише незначною мірою зміщує рівновагу в бік *цис*-амідного

зв'язку на відміну від значних змін, що викликає один атом Флуору в тому ж положенні кільця ($K_{trans/cis} = 2.5$ для γ -(S)-флуоропроліну).

1D ^1H -ЯМР спектри **Ac-TfmPro-OMe** також були проаналізовані з метою оцінки переважної конформації піролідинового кільця. Оскільки в нашій моделі атом Гідрогену α -CH спін-спіново взаємодіє з обома протонами суміжної β -CH₂-групи, можна очікувати два характерні розщеплення. Для *екзо*-конфігурації дві константи $^3J_{\alpha\beta}$ повинні бути в діапазоні 7–11 Гц, в той час як для *ендо*-конфігурації одна константа повинна бути в діапазоні 6–10, а інша – 2–3 Гц [262]. Для основного *s-trans*-ізомеру Ac-TfmPro-OMe ми спостерігали два рівних значення $^3J_{\alpha\beta}$ 8.3 Гц, підтвердивши тим самим переважну *екзо*-конформацію.

Примітно, що той же α -CH триплет, характерний для основного *s-trans* амідного ротамеру, описаний для *s-trans* ротамеру глікозильованого γ -(S)-гідроксипроліну, що демонструє *екзо*-конформацію [263]. Розщеплення 8.3 Гц також зберігається у розчинах **2.142** у D₂O, CDCl₃ і DMSO[D₆]. Конфігурацію *екзо*-складки для *s-trans* також було підтверджено в твердому стані (рис. 2.22). На противагу цьому, мінорна *s-cis*-форма демонструє два різних значення $^3J_{\alpha\beta}$ 3.8 та 9.8 Гц (у воді), не маючи, отже, ніяких переважаючих конформацій. За тими ж критеріями ЯМР пролін сам по собі повинен бути класифікований як такий, що має переважаючу *ендо*-конформацію в *s-cis* формі і змішану конформацію в *s-trans*-формі [264].

Таблиця 2.3

Порівняння конформаційної рівноваги амідного зв'язку в **Ac-TfmPro-OMe** (**2.142**), проліну та γ -флуоропроліну (**Flp**) [259].

Рівноважний стан	$K_{trans/cis}$ 300K
Ac-TfmPro-OMe	4.0
Ac-Pro-OMe	4.8
Ac-(R)-Flp-OMe	6.8
Ac-(S)-Flp-OMe	2.5

Отже **TfmPro** є замінником проліну, який загалом має переважну *екзо*-конформацію, тоді як термодинамічна перевага його амідного зв'язку дещо зміщується в бік *s-цис*. В контексті перспектив застосування як структурної мітки, незважаючи на відмінності в конформаційних параметрах, дві амінокислоти можна розглядати як взаємозамінні аналоги, оскільки загальна конфігурація амідного зв'язку в **TfmPro** є дуже близькою до конфігурації в проліні.

TfmPro у складі *граміцидину S*. Для спостереження **TfmPro** в реальному пептиді і оцінки можливості використання амінокислоти як ЯМР-мітки для пептидних досліджень ми включили **TfmPro** в циклічний антимікробний пептид *граміцидин S*.

За допомогою стандартних методів Fmoc-SPPS були отримані два пептиди **1TfmPro-GS** (одна заміна Pro на **TfmPro**, монозаміщений) і **2TfmPro-GS** (дві заміни Pro на **TfmPro**, дизаміщений) [201]. Пептиди були синтезовані в два етапи: спочатку лінійну послідовність будували на твердому носії, а потім циклізували в розчині. Оскільки лінійні прекурсори повинні бути попередньо організовані для циклізації, успіх реакції підтверджує сумісність **TfmPro** з вигином конформації родоначального Pro-вмісного пептиду. Ці пептиди стандартно очищували з використанням RP-HPLC (без TFA), спостерігаючи очікуване поступове збільшення часу утримування (в порівнянні з GS), оскільки гідрофобність зростає при послідовному введенні CF₃-груп.

Оскільки ми розглядаємо в першу чергу структурний аспект, в подальшому ми зосередились на вивченні лише більш зміненого дизаміщеного аналога **2TfmPro-GS**. Ми порівняли спектри КД **2TfmPro-GS** та **GS** в мембраноімітуючому середовищі (рис. 2.23). Майже повна ідентичність спектральних ліній для обох молекул свідчить про подібність структури модифікованого та родоначального GS у вказаних умовах. Ми продемонстрували, що **TfmPro** має параметри рівноваги між амідними конформаціями, подібні до проліну і не впливає на загальну геометрію

скелету GS, тому ми могли б назвати **TfmPro** вдалою ^{19}F -міткою для заміни проліну.

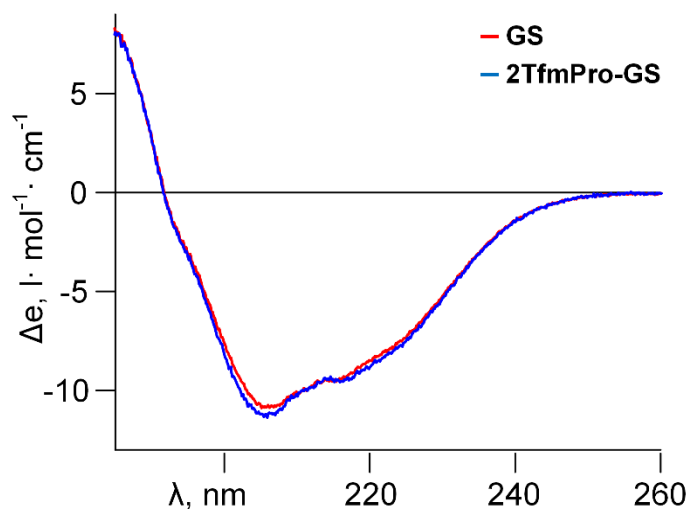


Рис. 2.23. Спектри КД **GS** та його модифікованого аналога **2TfmPro-GS** (фосфатний буфер (PB), 10 mM, рН 7.4; TFE – 30%), 25 °C.

В той же час у розчині DMSO ми виявили, що конформація кільця проліну GS (α -CH, д, $J = 7.2$ Гц) відрізнялась від TfmPro-вмісного аналога (α -CH, дд, $J = 9.8$ і 4.5 Гц). Для **2TfmPro-GS** мультиплетність сигналу α -CH імінокислоти більше не узгоджувалась з перевагою *екзо*-конформації, яка спостерігалась для *транс*-аміду **Ac-TfmPro-OMe**. Це спостереження демонструє, що заміщені проліни не обов'язково матимуть такі ж параметри конформаційних рівноваг, як і незаміщені у структурованому поліпептиді, що може бути підтверджено останніми літературними даними для γ -монофлуоропролінів у складі тіоредоксинів [265] та γ -гідроксипролінів у макроциклічному пептиді калата В1 [266].

Отже, відповідно до модифікованого літературного методу з поліпшеним виходом здійснено мультиграмовий синтез γ -(4S)-трифлуорометилпроліну. Конформаційні властивості амідного зв'язку, утвореного флуоровмісною амінокислотою охарактеризовано з використанням модельного *N*-ацетильованого метилового естеру. Було виявлено, що амідні конформації (*s-транс* в порівнянні з *s-цис*) та термодинамічні параметри

ізомеризації є аналогічними до відповідних значень для незаміщеного проліну. Таким чином, γ -трифлуорометилпролін було запропоновано як структуро-незмінюючий сурогат проліну в пептидах для їх структурних досліджень за допомогою ^{19}F -ЯМР. Дійсно, було показано, що при заміні проліну на γ -трифлуорометил-заміщений пролін в пептидному антибіотику грамїцидині S зберігається загальна амфіпатична структура пептиду. Корисність амінокислоти як селективної ^{19}F -ЯМР мітки було показано шляхом спостереження реорієнтації міченого грамїцидину S в орієнтованих ліпідних бішарах.

Схема 2.24 узагальнює результати досліджень, висвітлені в розділі 2.

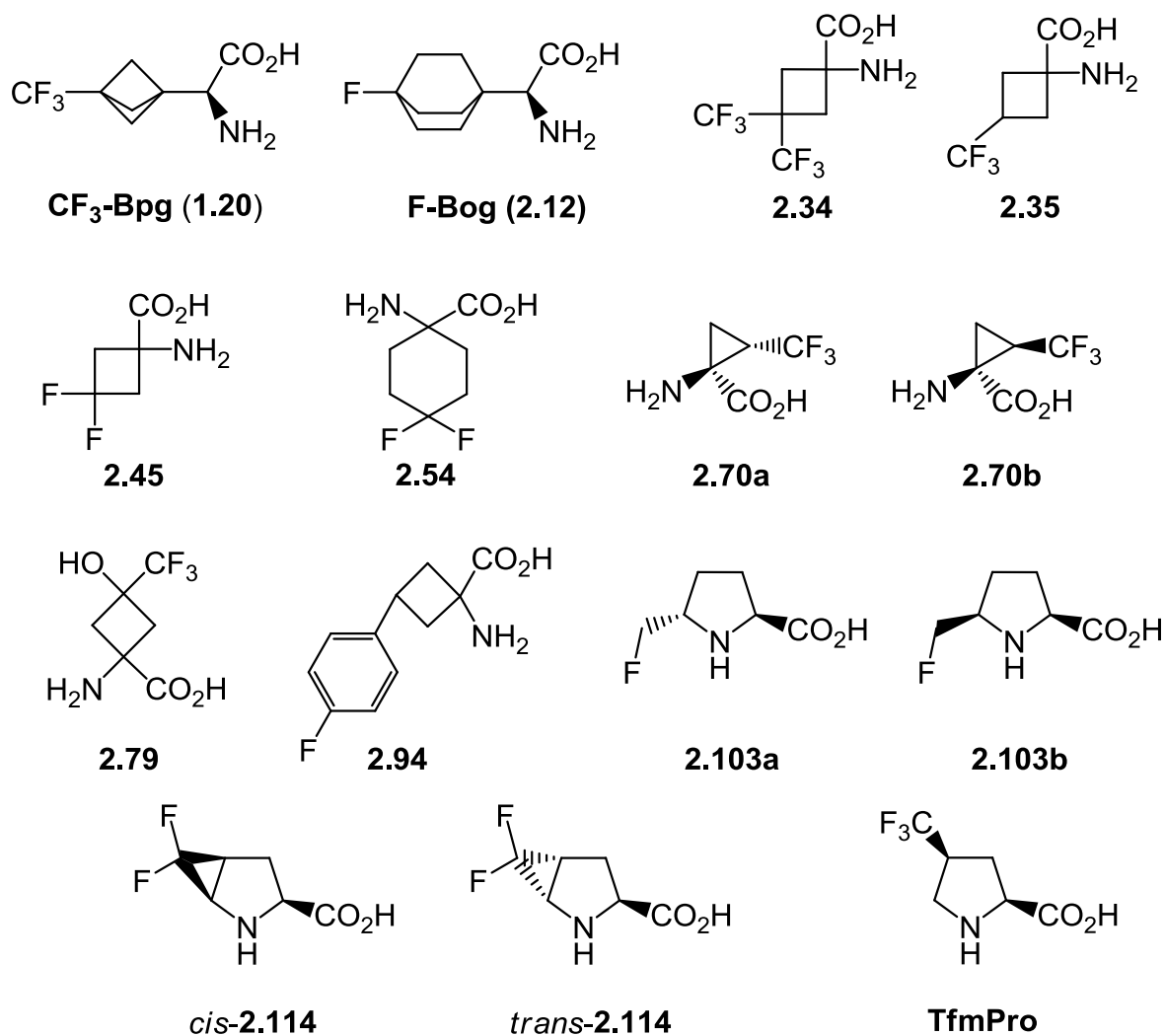


Схема 2.24

Таким чином, було оптимізовано розроблену нами раніше методику синтезу молекули **1.20**, модифіковано літературний метод синтезу сполуки **TfmPro** та розроблено препаративні процедури, що дозволяють одержання грамових кількостей нових флуоровмісних амінокислот **2.12, 2.34, 2.35, 2.45, 2.54, 2.70, 2.79, 2.94, 2.103, 2.114**. Сполуки **2.12, 2.34, 2.35, 2.45, 2.54, 2.70** спроектовані як ^{19}F -мітки для заміни залишків аліфатичних амінокислот (Val, Ile, Leu), сполука **2.79** – для заміни Ser/Thr, молекула **2.94** – для заміни Phe, похідні **2.103, 2.114** та **TfmPro** – для заміни Pro в пептидах. Для амінокислот **1.20, 2.12, 2.79, 2.94, 2.114** та **TfmPro** продемонстровано сумісність зі стандартними методиками SPPS, що дало можливість синтезувати відповідні мічені флуоровмісні пептиди та дослідити їх структури за допомогою твердотільного ^{19}F -ЯМР аналізу. Більш детально результати розділу 2 наведені в оригінальних публікаціях [81, 182, 267–281].

РОЗДІЛ 3. ФЛУОРОВМІСНІ АМІНИ

3.1. Синтез трифлуорометилвмісних 3-азабіцикло[*n*.1.0]алканів

3.1.1. Синтез біциклічних аналогів 4-трифлуорометилпіперидину

На сьогоднішній день піперидиновий цикл є в структурі > 100 медичних препаратів, схвалених FDA [282]. При цьому найбільш популярними є C(4)-заміщені піперидини. Наприклад, 4-CF₃-піперидин є важливим будівельним блоком для медичної хімії, про що свідчать чисельні проекти з використанням його структури для дизайну біологічно активних молекул [283–285] (рис. 3.1). Трифлуорометильна група в цих сполуках підвищує метаболічну стабільність і ліпофільність, а також збільшує ефективність зв'язування молекул з лігандом [286, 287].

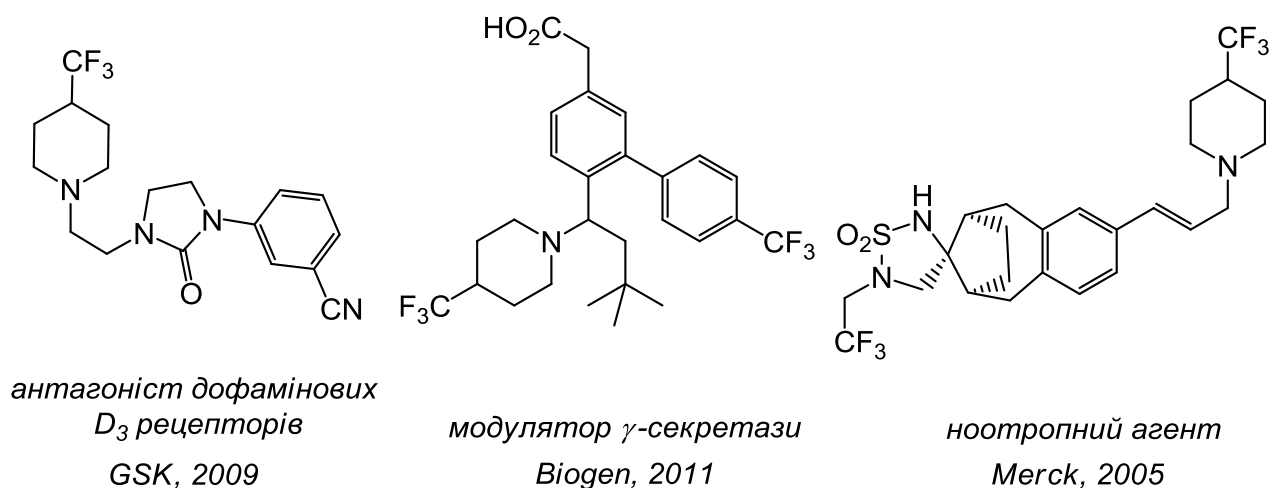


Рис. 3.1. Приклади фармакологічно важливих похідних 4-CF₃-піперидину

В сучасному дизайні лікарських засобів часто використовують заміну гнучкого піперидинового кільця його конформаційно обмеженим аналогом – залишком 3-азабіцикло[3.1.0]гексану [288, 289] для підвищення ефективності і селективності дії через фіксацію біологічно активної конформації [122]. Приклади успішної реалізації цієї концепції наведені на рис. 3.2 [288, 289, 290].

Дану частину дослідження ми присвятили синтезу конформаційно жорстких біциклічних молекул **3.1a** та **3.1b** (рис. 3.3), що є ізомерними

аналогами 4- CF_3 -піперидину і, на нашу думку, можуть стати цікавими об'єктами для розробки лікарських препаратів.

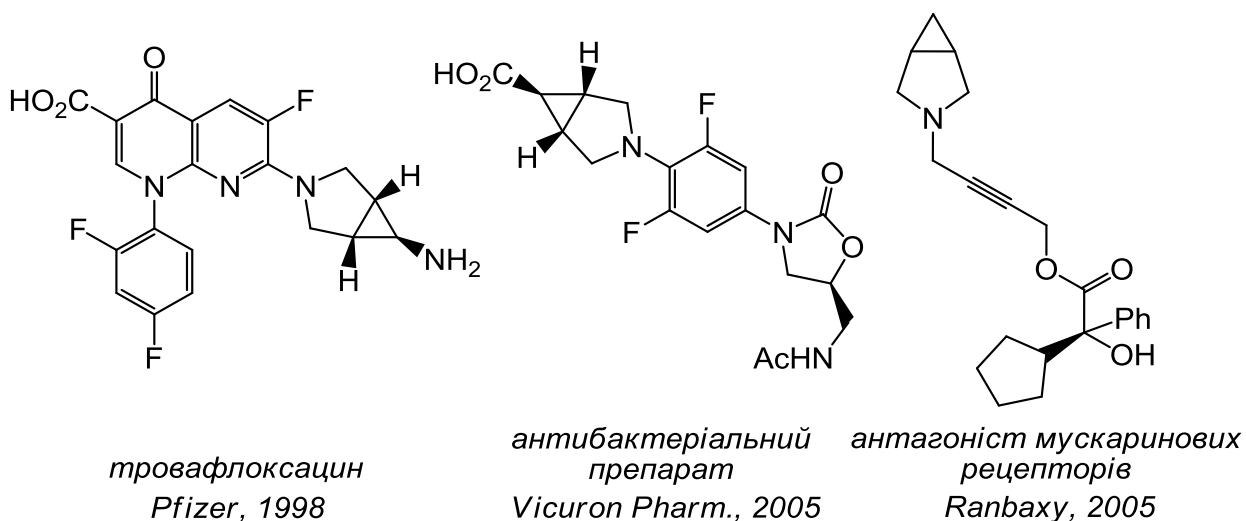


Рис. 3.2. Фармакологічно важливі сполуки з залишком 3-азабіцикло[3.1.0]гексану

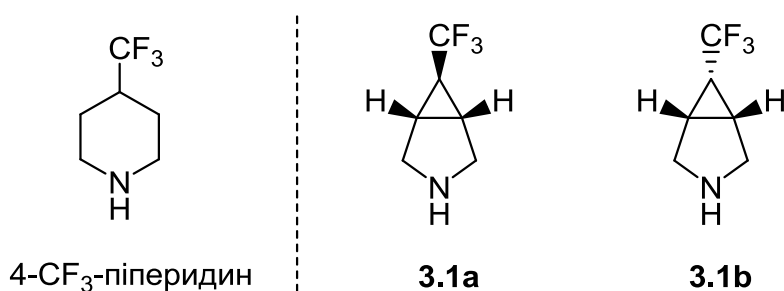


Рис. 3.3. 4- CF_3 -піперидин та його ізомерні аналоги **3.1a** та **3.1b**

Ключовою стадією одержання амінів **3.1a** та **3.1b** мала бути взаємодія електронодефіцитного малеїніміду та трифлуорометилдіазометану CF_3CHN_2 (схема 3.1).

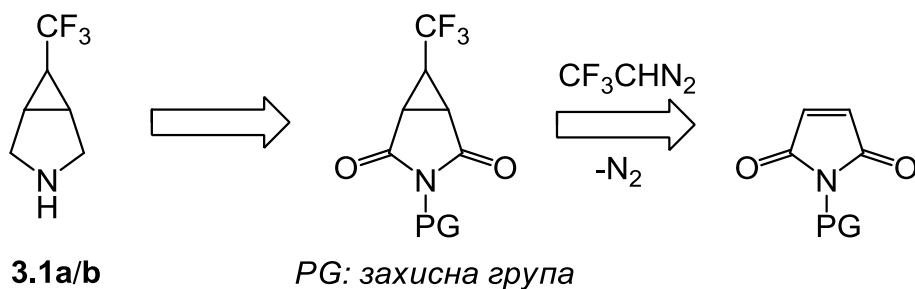


Схема 3.1.

Ми обрали *N*-бензильну захисну групу для атома Нітрогену молекули малеїніміду через легкість подальшого її зняття гідрогенолізом. Для генерування CF_3CHN_2 ($T_{\text{кип}} = 13\text{ }^\circ\text{C}$) [291] використовували взаємодію аміну $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ з NaNO_2 (1 екв.) у воді. Леткий продукт повільно видували струменем аргону у реактор з розчином алкену **3.2** у DCM, який перемішували за кімнатної температури. Реакцію контролювали за даними ТШХ та ^1H ЯМР. Випарюванням розчинника за зниженого тиску отримували піразолін **3.3** з кількісним виходом (схема 3.2). При проведенні аналогічної реакції в ефірі з кількісним виходом одержано ізомерний піразолін **3.4**.

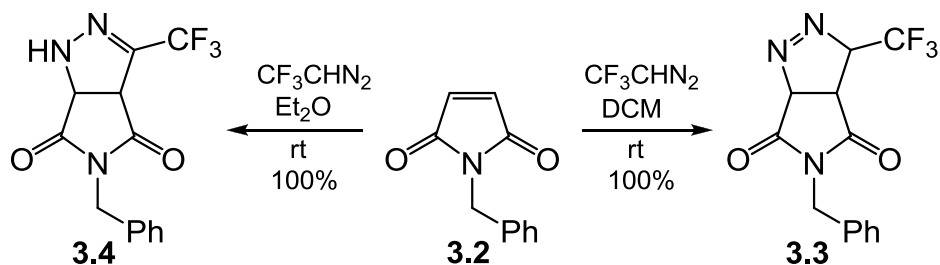


Схема 3.2

Наступною термічною деструкцією **3.3** при нагріванні до $150\text{ }^\circ\text{C}$ впродовж 1 год. із загальним виходом 63% ми отримали циклопропани **3.5a/b** (4.3:1.0) (схема 3.3), які були розділені колонковою хроматографією.

Варто також зауважити, що піразолін **3.4** виявив значно більшу стабільність до термодеструкції ($150\text{--}260\text{ }^\circ\text{C}$), жодна зі спроб якої не давала виходів необхідних продуктів більше 10 %.

Далі було здійснено відновлення $\text{C}=\text{O}$ груп сполуки **3.5a** дією LiAlH_4 в ефірі, яке дало *N*-захиснений піролідін **3.6a** (99%). Наступним гідролітичним зняттям *N*-бензильного захисту ми отримали бажану сполуку **3.1a** (95%). Ізомерний амін **3.1b** отримували з відповідного аміду **3.5b** аналогічним чином (94% за дві стадії).

Стереоконфігурацію одержаних сполук визначали за ацильованою похідною **3.7** (схема 3.4), РСД якої показало *транс*-конфігурацію CF_3 -групи

та піролідинового кільця в ядрі циклопропану (рис. 3.4). Пізніше було додатково підтверджено *транс*-конфігурацію і для сполуки **3.5a** (рис. 3.4).

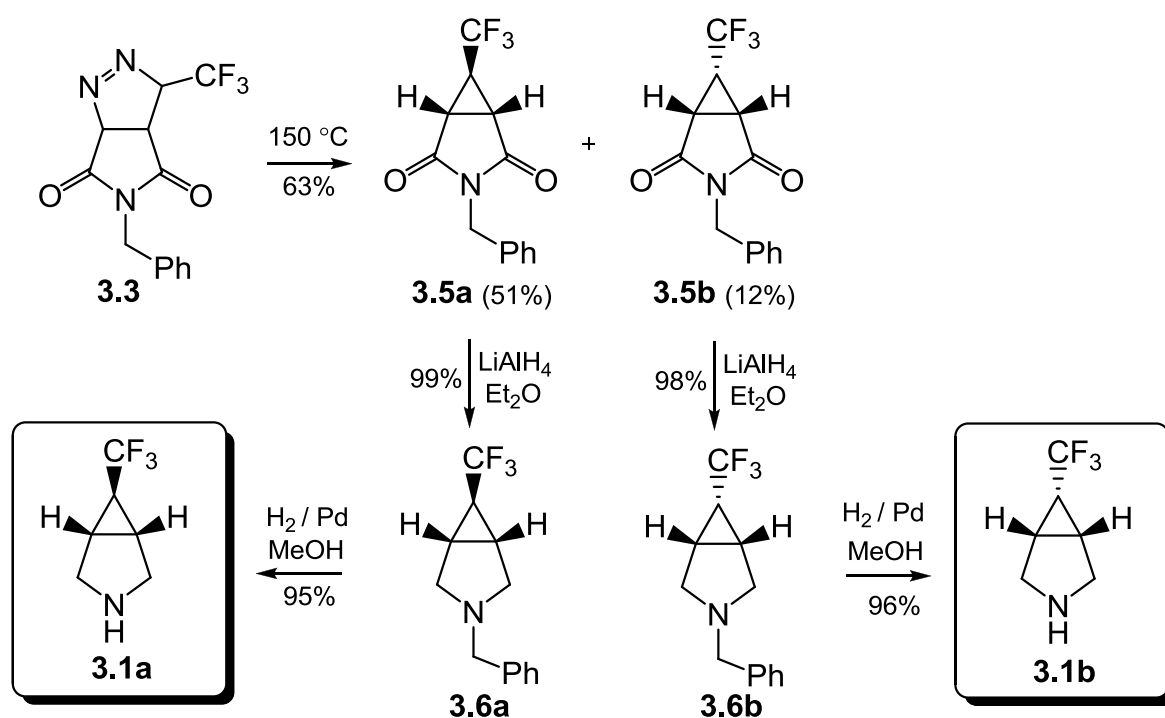


Схема 3.3

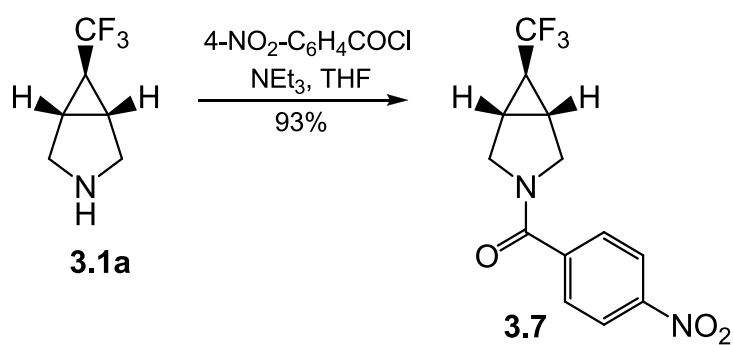


Схема 3.4.

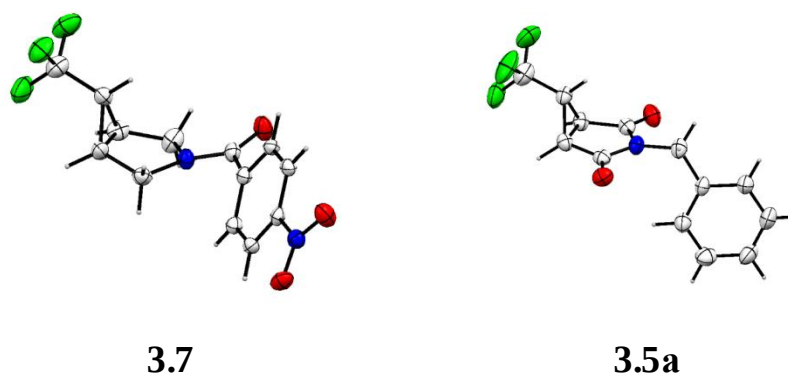


Рис. 3.4. Структури сполук **3.7** та **3.5a** за даними РСД

Отже, було здійснено чотиристадійний синтез нехіральних конформаційно обмежених аналогів 4- CF_3 -піперидину – ізомерних 6-трифлуорометил-3-азабікло[3.1.0]гексанів **3.1a** та **3.1b**, виходячи з *N*-бензилмалеїніміду. При цьому реакція [3+2]-циклоприєднання за участю CF_3CHN_2 була ключовою стадією синтезу.

3.1.2. Синтез біциклічних аналогів 3-трифлуорометилпіперидину

Продовжуючи проект з синтезу нових CF_3 -заміщених насичених біциклічних амінів ми присвятили свою подальшу роботу розробці методів синтезу нових конформаційно обмежених похідних 3- CF_3 -піперидину, як фармакологічно важливого фрагмента біологічно активних молекул (рис. 3.5) [292, 293].

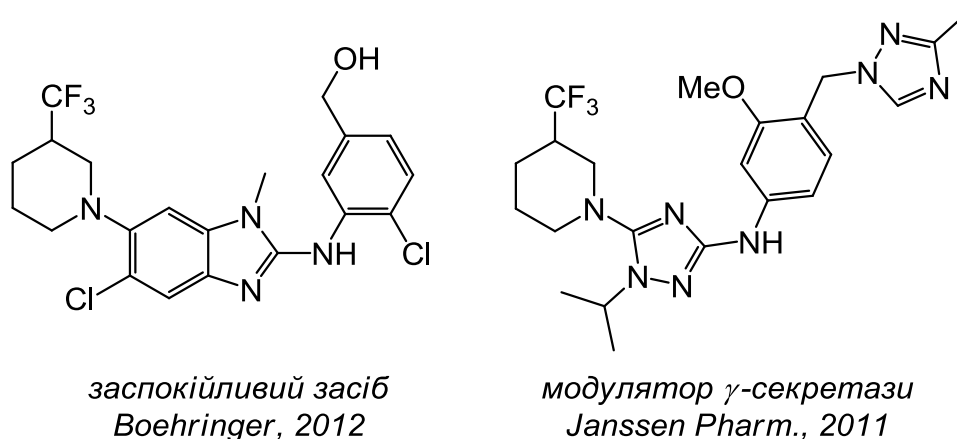


Рис. 3.5. Фармакологічно важливі похідні 3- CF_3 -піперидину

Враховуючи вдалий синтез CF_3 -вмісного аналога проліну **1.21** за допомогою трифлуорометилциклопропанування дією CF_3CHN_2 на похідну 4,5-дегідропроліну [72], ми планували за подібною схемою сконструювати ряд біциклічних аналогів/гомологів **3.8–3.10** 3- CF_3 -піперидину з відповідних *N*-Вос єнамідів (Схема 3.5).

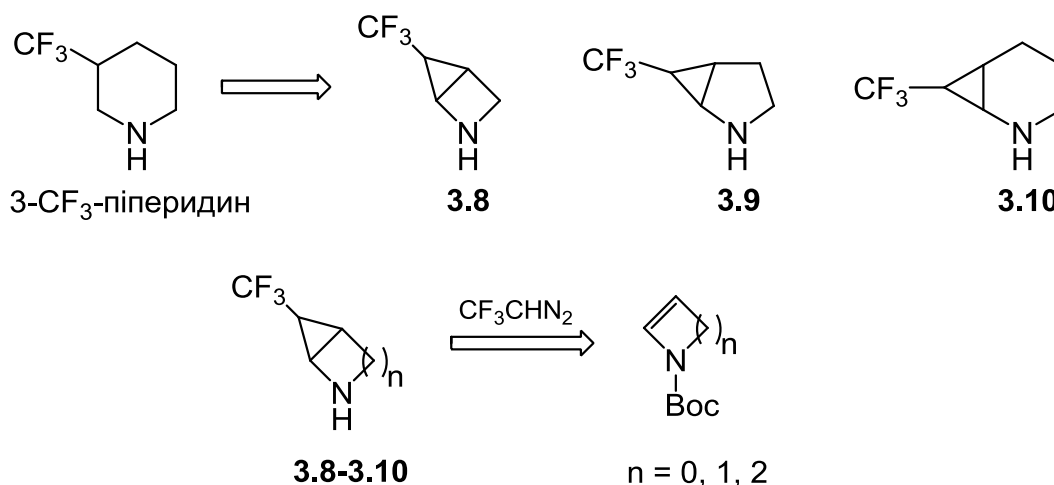


Схема 3.5.

Вихідною сполукою в синтезі аміну **3.8** був азетидинол **3.11**, його тозилуванням з наступною взаємодією з KOtBu ми отримали єнамід **3.12** (схема 3.6) [294]. Далі було здійснено CF_3 -циклопропанування за раніше розробленою нами схемою (генерування газоподібного CF_3CHN_2 з $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ та NaNO_2 у воді, видування струменем аргону в реактор з алкеном **3.12** в DCM та сухим каталізатором CuCl). Після закінчення реакції (^1H -ЯМР-моніторинг), що вимагало ~ 5 екв. CF_3CHN_2 та очищення реакційної суміші колонковою хроматографією ми отримали циклопропан **3.13a** (25%). На жаль, наші спроби підвищення виходу реакції були невдалими. Можна припустити, що причиною низького виходу є стеричне напруження в 3-азабіцикло[2.1.0]пентановій системі через наявність конденсованих три- та чотиричленного кільця. На користь цього припущення свідчать дані РСД для сполуки **3.13a** (рис. 3.6), згідно з якими молекула містить скручений амідний зв'язок. В той же час сполука **3.13a** є стабільною при зберіганні за кімнатної температури.

Наступною обробкою розчину **3.13a** сумішшю TFA/DCM з кількісним виходом ми отримали бажаний амін **3.8a** $\cdot\text{TFA}$.

Також було показано, що Pd -каталізованим гідруванням похідної **3.13a** за кімнатної температури можна отримати п'ятичленний захищений амін **3.14**. Подальше зняття захисту N -Boc сполуки **3.14** групи відбувається з

утворенням 3- CF_3 -піролідину (**3.15***HCl), який останнім часом є популярним об'єктом досліджень лікарських препаратів і агрохімікатів, хоча його синтез було детально описано лише нещодавно [295, 296].

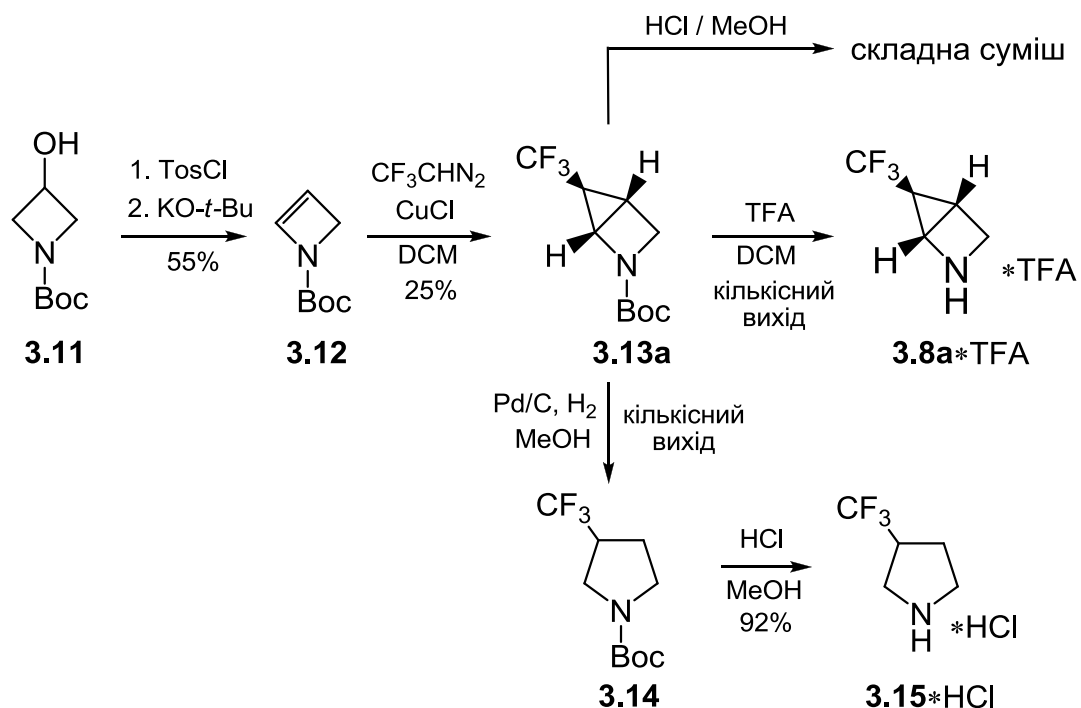


Схема 3.6

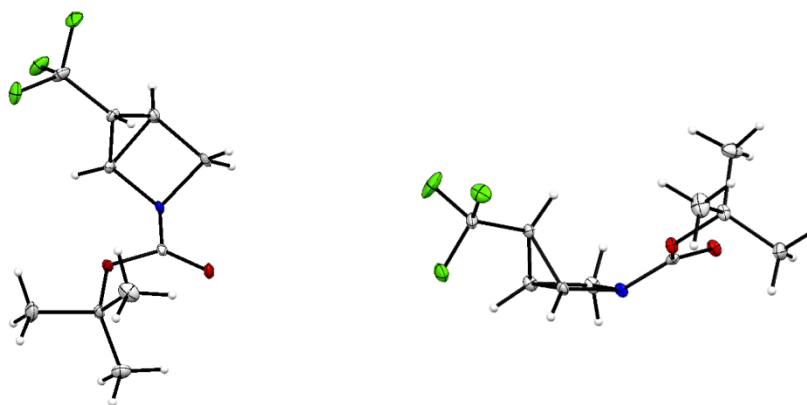


Рис. 3.6. Дві проекції кристалічної структури молекули **3.13a** за даними РСД

Вихідною сполукою у синтезі аміну **3.9** був піролідон **3.16**, відновленням якого LiBHEt_3 з подальшою дією $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ /DMAP/DIPEA ми отримали сполуку **3.17** аналогічно до літературного методу (схема 3.7) [297]. Порівняно з **3.12**, реакція енамиду **3.17** з CF_3CHN_2 за аналогічних умов відбувалась досить легко з утворенням продуктів **3.18a/b** (1.5:1.0), які було

розділено колонковою хроматографією. Наступне зняття *N*-Boc захисту дало бажані аміни **3.9a***HCl та **3.9b***HCl.

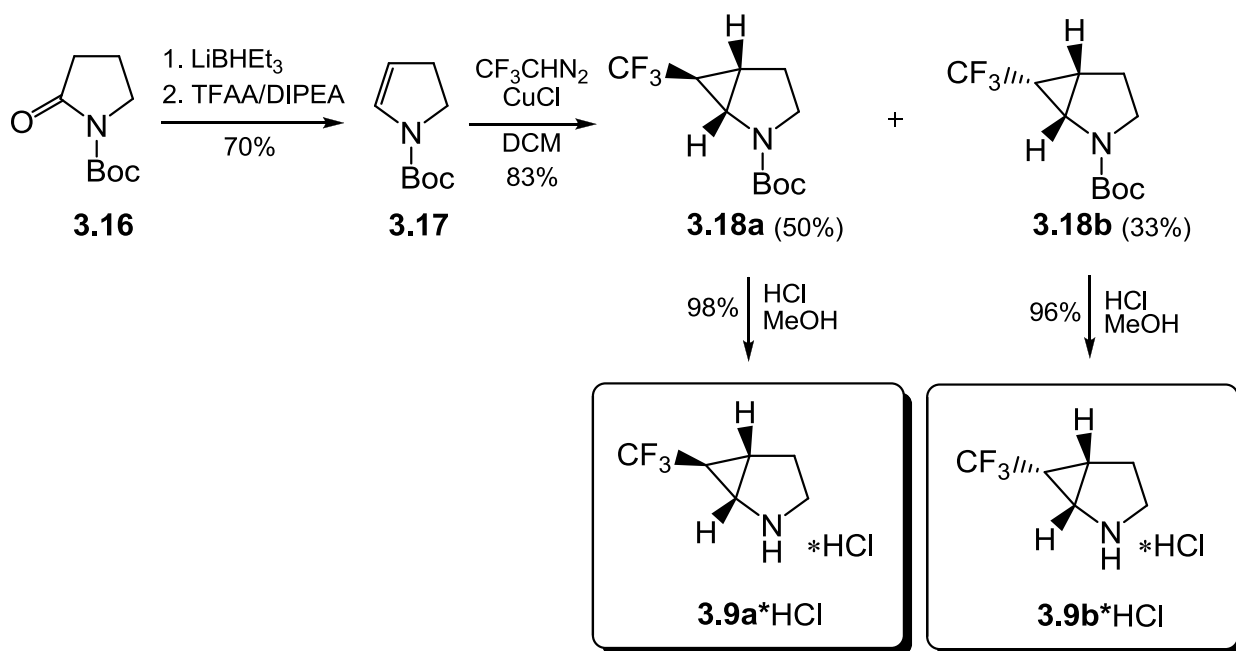


Схема 3.7.

Розроблена стратегія була також вдало застосована для синтезу аміну **3.10** (схема 3.8). При цьому трифлуорометилциклопропанування давало ізомерні сполуки **3.21a/b** (2.5:1.0) з виходом 61%.

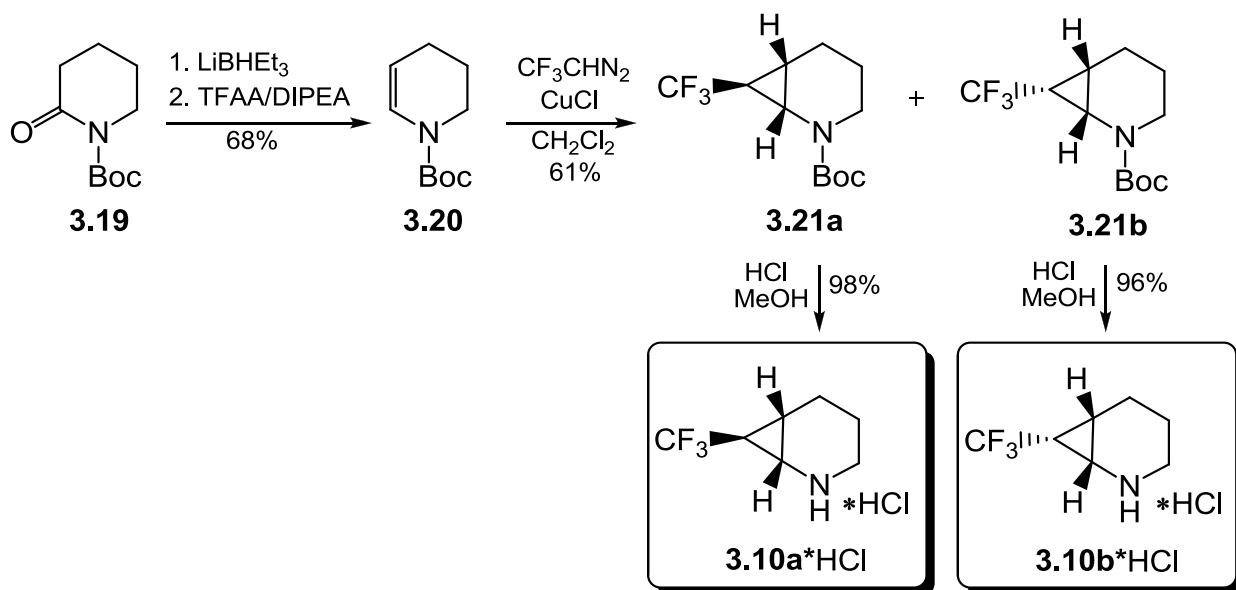


Схема 3.8

Стереоконфігурацію одержаних молекул **3.13a**, **3.18a** та **3.21a** було визначено за допомогою експерименту NOESY, а згодом і за даними РСД для молекули **3.13a**.

Отже, ми здійснили дизайн та синтез нових структурно різноманітних та конформаційно обмежених CF₃-вмісних насичених біциклічних амінів **3.8a**, **3.9a**, **3.9b**, **3.10a**, **3.10b**, та **3.15**. Будова одержаних будівельних блоків дає нам надію на їх подальше практичне застосування в проектах з розробки лікарських препаратів подібно до 3- та 4-CF₃-піперидинів.

3.2. Синтез та характеристика дифлуоро-2-азабіцикло[n.1.0]алканів

Гемінальні дифлуороциклопропани привертають значну увагу через їх структурні, хімічні і ЯМР-властивості [238, 298]. Включення двох атомів Флуору до жорсткої молекули циклопропану збільшує її структурну деформацію, тому не дивно, що синтез таких високоенергетичних структур як *гем*-дифлуороциклопропани вимагає застосування високореакційно-здатних дифлуорокарбенів [299].

Перший синтез аміно-функціоналізованого дифлуороциклопропану [300] було здійснено за допомогою дифлуороциклопропанування діацетату ізобутилену (схема 3.9), яке після кількох хімічних перетворень дало можливість отримати амінокислоту **3.22***HCl. Проте, подальші дослідження показали, що амінодифлуороциклопропани мають низьку стабільність.

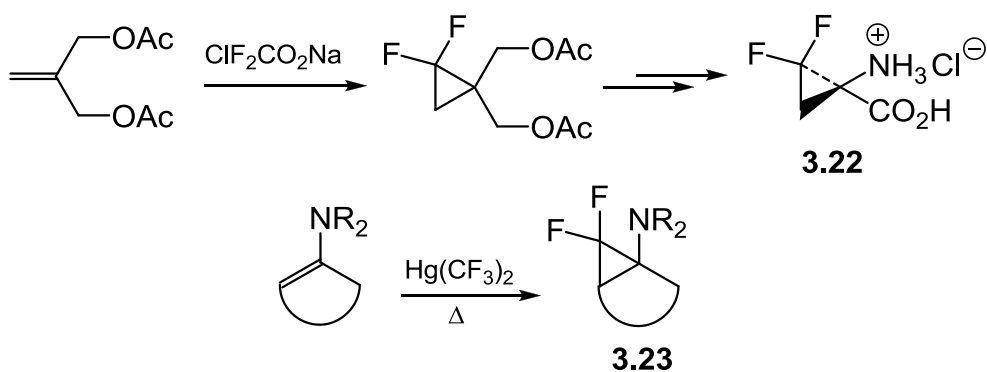


Схема 3.9

Перше приєднання дифлуорокарбену до єнамів було описано Новаком і колегами [301], які виявили, що продукти **3.23** розкладаються при $\geq 100\text{ }^{\circ}\text{C}$. В той же час варто згадати синтезований нашою науковою групою аналог проліну **2.114**, який розкладався вже за кімнатної температури, але був стабільним в *N*-Вос і *N*-Ас формах.

Для підтвердження гіпотези, що 5-членне кільце вводить додаткове напруження до кон'югованого аміноциклопропану, ми здійснили дизайн, синтез і всебічне дослідження амінів **3.24–3.26** з різним розміром кільця (рис. 3.7).

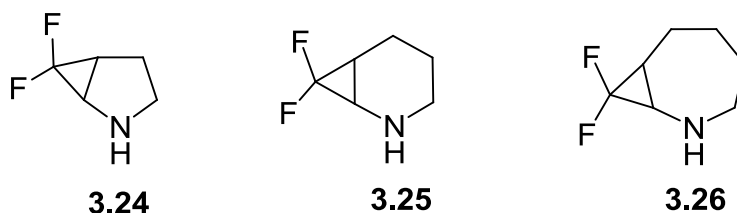


Рис. 3.7. Структури біциклічних амінів

Синтез. Вихідними сполуками в синтезі бажаних амінів були *N*-Вос єнамиди, які можуть бути легко отримані з відповідних *N*-Вос-лактамів [237]. З числа різних реагентів для генерування дифлуорокарбену ми спробували найстаріший і, звичайно, один з найдешевших реагентів – натрій хлоридифлуороацетат [239]. Незважаючи на жорсткі умови реакції (кип'ятіння у диглімі та значний надлишок джерела карбену) нам вдалося отримати *N*-Вос аміни **3.28** і **3.29** з виходами 73 і 36%, відповідно (схема 3.10). Повне перетворення вихідних сполук вимагало застосування десяти екв. солі-реагента. В той же час, за аналогічних умов 5-членний єн-карбамат (*N*-Вос піролін) не перетворювався на цільову сполуку **3.27**, а призводив до утворення складної суміші продуктів реакції.

Тому ми спробували здійснити дифлуороциклопропанування за допомогою іншого джерела карбену. Останнім часом значного розвитку в генеруванні дифлуорокарбену було досягнуто шляхом застосування похідних (флуоросульфоніл)дифлуороацетатної кислоти [302, 303]. Зокрема, триметил-

силільна похідна (TFDA) стала популярним реагентом через відносно м'які умови проведення реакції (кип'ятіння у толуені). Також реагент є відносно безпечним, наприклад, якщо порівнювати з меркурійорганічним реагентом CF_3HgPh , крім того реакція вимагає лише невеликого надлишок реагенту. Отже, після використання TFDA ми отримали бажаний *N*-Boc амін **3.27** з виходом 52%. За допомогою того ж реагенту ми також отримали вищий вихід продукту **3.29** (64%).

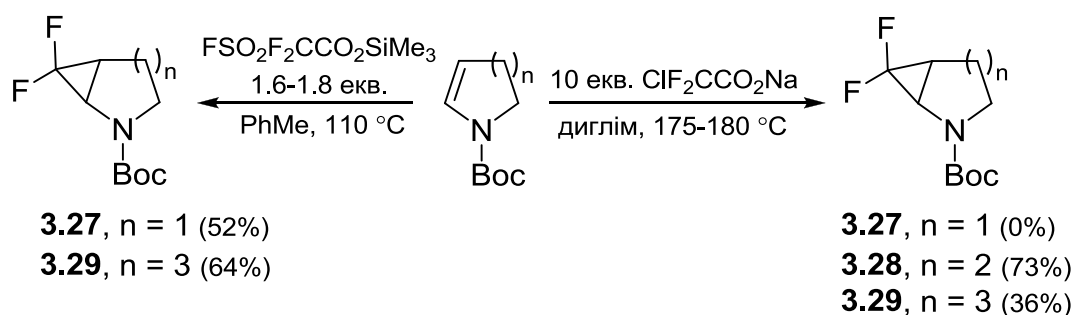


Схема 3.10

Проте, ми помітили, що речовина **3.27** змінює свій колір на більш інтенсивний при зберіганні впродовж кількох місяців при кімнатній температурі поряд з появою сигналів домішок, що фіксуються за ЯМР. Така ж ситуація спостерігалась для *N*-Boc метилового естеру амінокислоти **2.114**, але не для сполук з великим розміром кільця **3.28** та **3.29**.

Наступним зняттям *N*-Boc групи за допомогою обробки TFA/DCM ми отримали необхідні аміни **3.24–3.26** у формі TFA-солей для подальшого дослідження (схема 3.11).

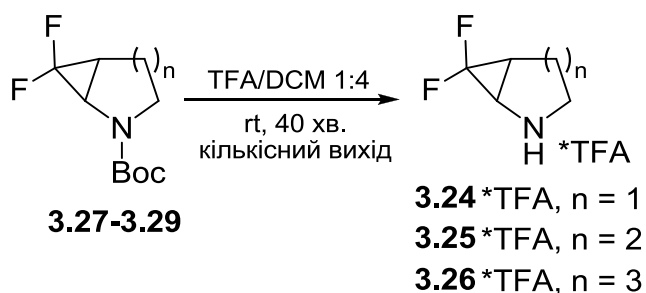


Схема 3.11

Стабільність амінів 3.24–3.26. Нагадаємо, що час напіврозпаду амінокислоти **2.114***TFA складав 39 ± 5 хв. в D_2O . У хлороформі речовина **2.114***TFA нерозчинна, але відповідний метиловий естер мав період напіврозпаду 120 ± 10 хв. в цьому органічному розчиннику. Незахищена амінокислота **2.114** розкладається настільки швидко, що приблизний час її напіврозкладу не може бути визначений за допомогою ЯМР.

Виявилось, що сіль **3.24***TFA є більш стабільною і має період напіврозпаду 3 ± 1 днів, як в D_2O , так і в $CDCl_3$. Обидві речовини **3.25***TFA і **3.26***TFA були повністю стабільні за цих умов, навіть після 5 місяців спостережень (табл. 3.1). Очевидно, що існує різниця в стабільності, яка збільшується в ряді **2.114***TFA < **3.24***TFA << **3.25***TFA = **3.26***TFA.

Таблиця 3.1

Періоди напіврозкладу амінів **2.114**, **3.24–3.26** за даними 1H та/або ^{19}F ЯМР

Сполука	Період напіврозкладу				
	TFA-сіль			основа	
	$CDCl_3$	D_2O	PB, pH = 4.3	$CDCl_3$	PB, pH = 7.6
2.114	120 ± 10 хв. ^a	39 ± 5 хв.	— ^b	миттєве розкладання ^c	
3.24	3 ± 1 дні	3 ± 1 дні	58 ± 11 хв.	миттєве розкладання	
3.25	стабільна	стабільна	— ^b	2 ± 1 дні	80 ± 5 хв.
3.28	стабільна	стабільна	— ^b	6 ± 2 дні	120 ± 10 хв.

^a Наведено значення для відповідного метилового естеру. ^b Не визначено.

^c Розчинник D_2O

Для логічного обґрунтування різниці стабільності амінів ми порівняли спектри ЯМР їх протонованих форм. Накладання спектрів 1H ЯМР солей **3.24***TFA і **3.25***TFA показує наявність зсуву в слабе поле на 0.31–0.55 м.ч. для всіх сигналів сполуки **3.24** (рис. 3.8). Помітний 1-CH резонанс для сполуки **2.114***TFA дещо більше зміщується в слабе поле, ймовірно, через додатковий вплив карбоксильного замісника. Дані 1H -ЯМР свідчать про

кореляцію між зсувом сигналу 1-СН у слабе поле і схильністю речовин до розкладання. Досить високий електронний дефіцит циклопропанового кільця в амінодифлуороциклопропанах підвищує ймовірність нуклеофільної атаки на 1-СН азабіцикло[3.1.0]гексанового кільця, що і призводить до фрагментації молекул.

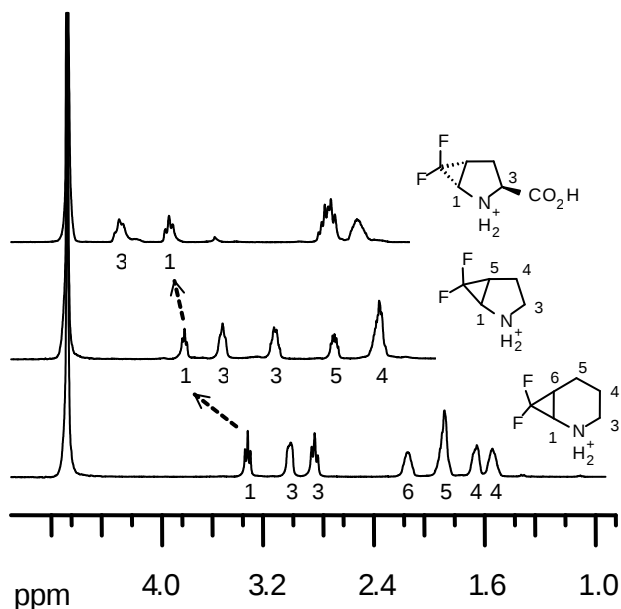


Рис 3.8. Спектри ^1H ЯМР солей **3.25***TFA, **3.24***TFA та **2.114***TFA у D_2O .

Віднесення сигналів проведено за даними спектрів COSY та HSQC

Згодом ми дослідили поведінку отриманих амінів за різних значень рН у водному фосфатному буфері (РВ) з використанням ЯМР ^{19}F . Протоновані форми амінів (при рН 4.3) дають два ^{19}F сигнали двох нееквівалентних ядер Флуору (*ендо*- та *екзо*-атоми). У цих (все ще кислих) умовах амін **3.24** має період напіврозпаду 58 ± 11 хв., тоді як аміни **3.25** і **3.26** є стабільними. Проте, ми не проводили довгостроковий моніторинг їх стабільності в цьому буфері.

Ми отримали вільні аміни шляхом обробки TFA-солей розчином K_2CO_3 і екстракцією CDCl_3 . Період напіврозпаду в отриманих екстрактах становив 2 ± 1 і 6 ± 2 дні для **3.25** і **3.26**, відповідно. Такі значення часу життя показують зміну стабільності вільних амінів в ряді $2.114 \leq 3.24 \ll 3.25 \leq 3.26$. Одержані

дані дали нам можливість запропонувати конкретні продукти фрагментації для встановлення механізму цього процесу, детальний опис якого ми навели в оригінальній публікації [304].

Ацилювання вільних амінів 3.24–3.26. Для уникнення додаткових маніпуляцій з амінами **3.24–3.26** ми проводили їх ацилювання в основних умовах відразу ж після зняття захисту N-Вос. Свіжоприготовлений трифлуороацетат обробляли 4-флуоробензоїлхлоридом у піридині (схема 3.12). Ацильовані похідні **3.31** і **3.32** були отримані з виходами 45 і 79%, відповідно. У випадку аміну **3.24** не було отримано помітної кількості ацильованого продукту **3.30**. Як і слід було очікувати, отримані дані добре корелюють з раніше отриманим порядком стійкості (**3.24** << **3.25** ≤ **3.26**): чим більш стабільним є амін, тим з кращим виходом утворюється продукт ацилювання.

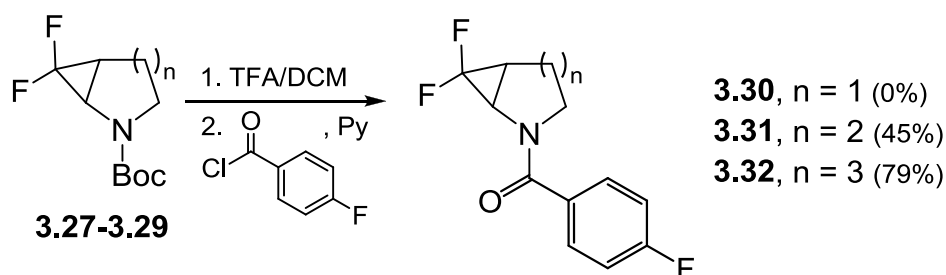


Схема 3.12

Отже, незважаючи на нестабільність амінів **3.24–3.26** в основних умовах, вони можуть бути модифіковані ацилюванням з отриманням стабільних *N*-ацильних сполук, як мінімум у випадку 6 і 7-членного кільця.

Крім того, ми отримали *N*-*n*-флуоробензоїльований піперидин **3.33** і азепан **3.34** для порівняння властивостей отриманих амідів (схема 3.13).

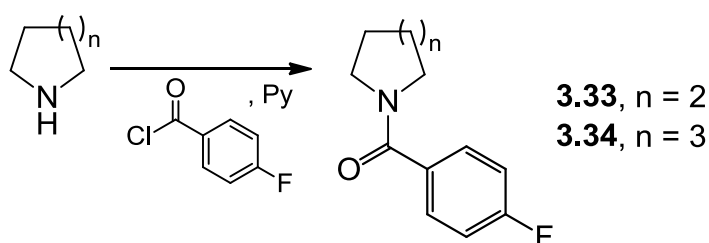


Схема 3.13.

Структурні властивості отриманих сполук. Структуру отриманих речовин аналізували за допомогою РСД і ЯМР-спектроскопії. Дані РСД сполук **3.29**, **3.31** і **3.32** (рис. 3.9) добре корелюють з літературними даними для *гем*-дифлуороциклопропанів. Так, включення двох гемінальних атомів Флуору до циклопропанового фрагмента призводить до укорочення F₂C–CH- зв'язків (1.46–1.47 Å) і розтягнення CH–CH-зв'язку (1.54–1.55 Å). Останній C–C зв'язок є найслабшим, і це саме той, який розривається при фрагментації.

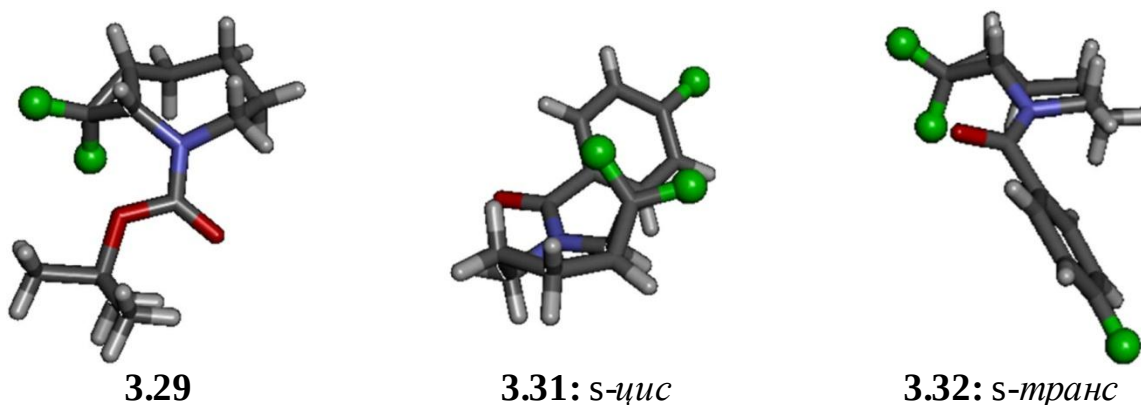


Рис. 3.9. Структури молекул **3.29**, **3.31** та **3.32** за даними РСД

Ще однією важливою особливістю дифлуороциклопропанів є надзвичайно малий валентний кут F–C–F. Знайдені значення для кристалів сполук **3.29**, **3.31** та **3.32** були в межах 108.3–108,4°, в той час як для відповідного нефлуорованого циклопропану нормальний кут H–C–H становить близько 115° [305]. В ЯМР ¹⁹F зміна валентного кута відбивається на значенні ²J_{F-F}. Для сполук **3.24–3.26** знайдене значення ²J_{F-F} поступово зменшується в трифлуорацетатах (177, 173, 171 Гц, відповідно), а також у вільних амінокислотних формах (не визначено, 164 і 159 Гц, відповідно) при збільшенні більшого кільця. Цей факт можна пояснити, якщо припустити невелике збільшення кута F–C–F при розширенні більшого кільця. Так чи інакше, орбіталі зв'язку C–F наближаються одна до одної більше в структурі з меншим розміром великого циклу і це корелює зі стабільністю речовин.

Тому очевидно, що конденсований більший цикл впливає на геометрію дифлуороциклопропанового фрагмента.

Згідно з літературними даними для амінодифлуороциклопропанів **3.23** характерні значення $^2J_{F-F}$ 141–152 Гц [301]. Серед сполук **3.23** найменш стабільні мають $^2J_{F-F}$ 152 Гц і розкладаються при нижчих температурах (~ 100 °C). Синтезовані нами аміни розкладаються за кімнатної температури і характеризуються $^2J_{F-F} \geq 159$ Гц, що передбачає більш сильне перекриття зв'язків C–F в межах CF₂-групи. Для амінокислоти **3.22***HCl характерні значення $^2J_{F-F}$ 157 Гц [300], в той час як для **3.24–3.26***TFA солей $^2J_{F-F} \geq 171$ Гц.

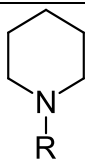
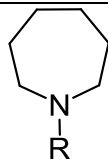
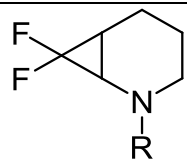
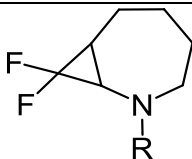
Отже, протонування запобігає розкладу структур **3.25***TFA і **3.26***TFA, поряд з цим захист аміно-функції (як карбаматний, так і амідний) їх стабілізує. Останній факт можна пояснити таким чином, що кон'югація між атомом Нітрогену і карбонілом захисної групи блокує неподілену пару атома Нітрогену, що необхідна для розкриття циклу (наприклад, в **3.28/3.29** і **3.31/3.32**). Крім того, планарна захисна група може блокувати вразливе 1-СН положення від зовнішньої нуклеофільної атаки за стеричними причинами (наприклад, в молекулі **3.27**).

Метаболічна стабільність. Ми вже відзначали, що для всіх трьох амінів **3.24–3.26** характерні рK_a близькі до нейтральних значень. Зокрема дифлуороциклопропанований піперидин **3.25** має рK_a 7.1, в той час як для незаміщеного піперидину це значення 11.2. Таку різницю в чотири порядки основності можна розглядати як вплив двох атомів Флуору в β-положенні по відношенню до аміно-функції.

Для стабільних речовин **3.31** і **3.32** ми також виміряли їх розчинність і ліпофільність і порівняли їх зі значеннями, отриманими для N-дериватизованого піперидину **3.33** і азепану **3.34**. Результати представлені в табл. 3.2

Таблиця 3.2

Властивості *N*-*n*-флуоробензоїльованих вторинних амінів

	Структура			
				
	3.33	3.34	3.31	3.32
Розчинність ^a , μM	181 $\pm$ 14	168 $\pm$ 6	169 $\pm$ 4	179 $\pm$ 6
$\log D^b$	2.2 $\pm$ 0.3	2.6 $\pm$ 0.6	3.0 $\pm$ 0.3	2.7 $\pm$ 0.3
Швидкість кліренсу, ^c мкл·мг·хв ⁻¹	42	50	82	76

^a Виміряно у 10 мМ К-фосфатному буфері (pH = 7.4)^b Розподіл між *n*-октанолом і буфером. ^c В мікосомах печінки мишей

Нагадаємо, що у загальному випадку трифлуорометильна група робить речовину більш ліпофільною, в той час як один атом Флуору збільшує її полярність. Дифлуорокарбоновий залишок має проміжний ефект, а саме, він залишає як розчинність речовин, так і ліпофільність майже без змін.

Останнім вимірним параметром була метаболічна стабільність (швидкість кліренсу), яка виявилась дещо більшою для дифлуороциклопропанових аналогів, що може бути пояснене незначним збільшенням ліпофільності цих сполук.

Таким чином, масив отриманих нами даних дозволяє зробити висновок, що дифлуороциклопропановий залишок спричиняє лише невелику зміну загальної ліпофільності молекул у порівнянні з вихідними структурами циклічних вторинних амінів або амінокислот. У той же час він має дуже значний структурний вплив, створюючи конформаційні обмеження і змінюючи основність сполук.

Отже, було здійснено дизайн та синтез трьох нових біциклічних амінів, при цьому основним синтетичним кроком було дифлуороциклопропанування відповідних *N*-Вос енамінів. Одержані сполуки продемонстрували різну стабільність, яка корелює з розміром більшого конденсованого циклу: чим більший розмір кільця – тим стабільніша молекула. Проте, аміни **3.25** та **3.26**

можуть бути легко проацильовані і відповідні *N*-ацильні похідні є стабільними. Аміни **3.24–3.26** є структурно цікавими флуоровмісними конформаційно обмеженими аналогами піролідину, піперидину та азепану. Адже дифлуороциклопропановий залишок в молекулах **3.24–3.26** зменшує ефективний розмір кільця на один атом Карбону з конформаційної точки зору, а також значно змінює основність сусідньої функціональної аміногрупи. У той же час, його присутність робить невеликі зміни з точки зору молекулярної ліпофільності, розчинності і гідрофобності. Одержані сполуки є перспективними будівельними блоками, зокрема, для розробки лікарських засобів. Крім того, подібні вторинні аміни можуть бути застосовані в органокаталізі [306, 307], а також як ЯМР-мітки.

3.3. Синтез та характеристика 2- та 3-трифлуорометилморфолінів

Фрагмент морфоліну часто можна зустріти в структурі біологічно активних молекул [308], наприклад, дев'ятнадцять лікарських препаратів, що схвалені FDA, містять цей залишок (рис. 3.10) [282]. Висока популярність морфолінового фрагмента обумовлена кількома факторами. По-перше, атом Оксигену в ядрі морфоліну може брати участь у взаємодіях донорно-акцепторного типу з відповідним рецептором, збільшуючи тим самим спорідненість сполуки до зв'язування [309]. По-друге, електронегативний ефект атома Оксигену зменшує основність атома Нітрогену в порівнянні з Нітрогеном, наприклад, піперидину, що часто сприятливо впливає на фармакологічні властивості біологічно активної сполуки [23]. І, нарешті, приєднання фрагмента морфоліну до ліпофільних каркасів часто приводить до поліпшення розчинності у воді [310], що є важливим фактором для пероральних фармацевтичних препаратів [123]. Тому, не дивно, що в сучасному дизайні лікарських препаратів заміщені похідні морфоліну користуються великим попитом і знаходять широке використання. Отже, розробка синтетичних підходів, спрямованих на практичний і швидкий

доступ до нових аналогів низькомолекулярних морфолінів безперечно має практичне значення.

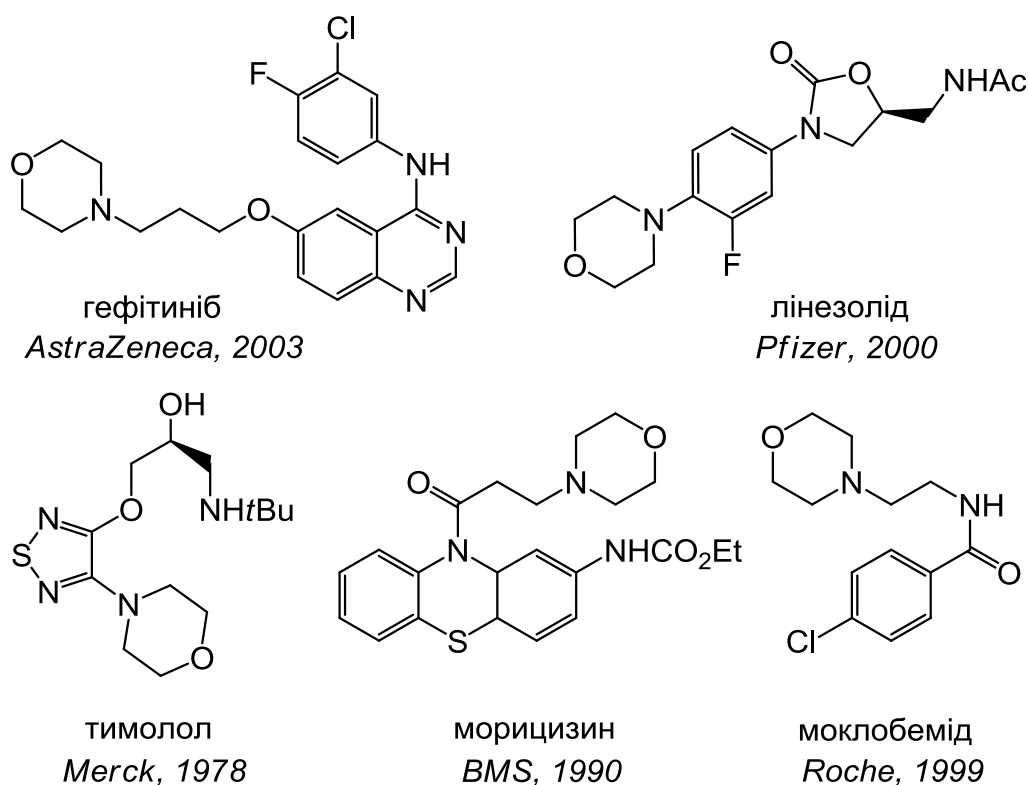
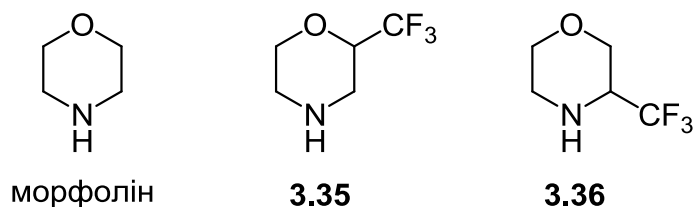


Рис 3.10. Деякі препарати з фрагментом морфоліну

Метою нашого подальшого дослідження став синтез та вивчення властивостей ізомерних 2- (**3.35**) і 3-трифлуорометилморфолінів (**3.36**) (рис. 3.11), які здаються концептуально привабливими молекулами з огляду на важливість морфоліну і його аналогів для медичної хімії. Наявність трифлуорометильного замісника в певному положенні ядра морфоліну має різнопланово змінювати його метаболічну стабільність, основність і ліпофільність. Хоча, впродовж останнього десятиліття опубліковано кілька патентів, які згадують застосування амінів **3.35** та **3.36** в проектах з пошуку нових ліків [311–317], методики їх одержання до сих пір були недоступні. Варто зазначити, що деякі CF₃-вмісні морфоліни з додатковими замісниками описані в роботі [318], а 30 серпня 2012 р. – в ході нашої роботи – з'явився патент [319], де наведений перший синтез аміну **3.35**.

Рис. 3.11. Морфолін та його CF₃-вмісні аналоги

Дизайн. Логіка нашого ретросинтетичного підходу до обох сполук **3.35** і **3.36** наведена на схемі 3.14. Ключову стадію синтезу – конструювання морфолінонового ядра (**3.37**, **3.38**) – ми планували виконати шляхом циклізації відповідних *N*-захисених 1- (**3.39**) і 2-трифлуорометилзаміщених аміноспиртів (**3.40**) з 2-хлороацетилхлоридом. Відновлення амідного зв'язку в сполуках **3.37**, **3.38** з наступним відщепленням *N*-захисної групи мало привести до цільових амінів.

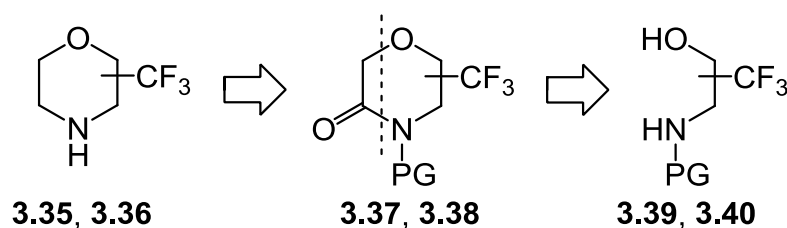


Схема 3.14.

У пошуках вдалої *N*-захисної групи ми звернули увагу на бензильний замісник, оскільки: а) він є електронодонорною групою, яка може сприяти реакції ацилювання дезактивованої CF₃-замісником аміногрупи сполуки **3.40**; б) він може бути відщеплений гідрогенолізом з кількісним виходом.

Синтез. Синтез аміну **3.35** ми розпочинали з комерційно доступного трифлуорометилоксирану **3.41** (схема 3.15). Розкриття циклу дією бензиламіну приводило до сполуки **3.39** відповідно до літературного методу [320]. Ацилювання аміну **3.39** дією 2-хлороацетилхлориду з подальшою циклізацією отриманого проміжного продукту **3.42** дією K₂CO₃ давало чистий морфолінон **3.37** з виходом 62%. Відновленням амиду **3.37** дією NaBH₄/Et₂O*BF₃ до аміну **3.43** з наступним зняттям *N*-бензильної групи

шляхом Pd-каталізованого гідрогенолізу було отримано амін **3.35***HCl з виходом 87%. Структура отриманої сполуки була підтверджена за допомогою РСД (рис. 3.12).

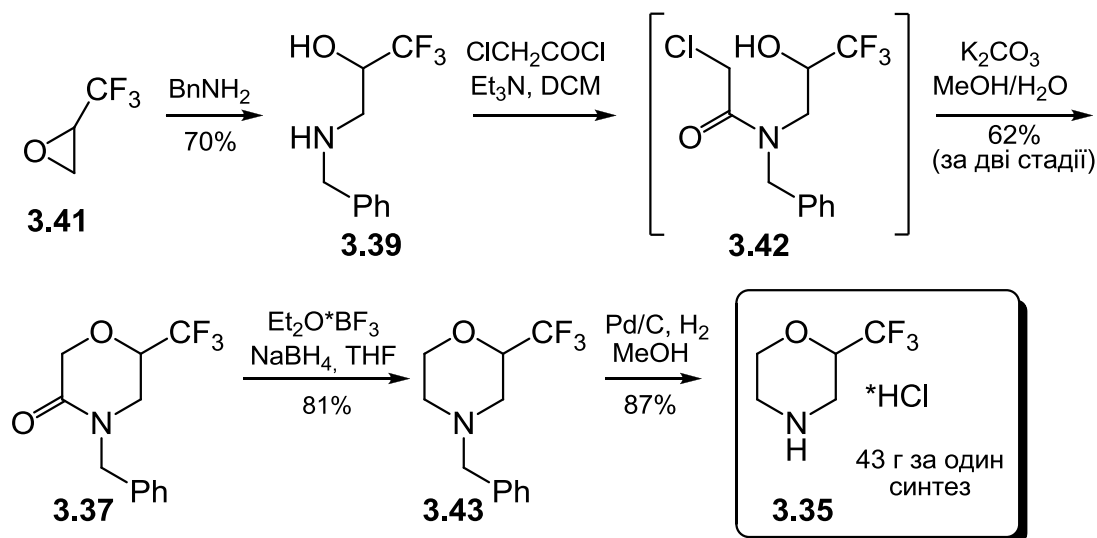


Схема 3.15

Для отримання аміну **3.36** аміноспирт **3.39** спочатку перетворювали на азиридин **3.44** шляхом обробки $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$ (схема 3.16) [23].

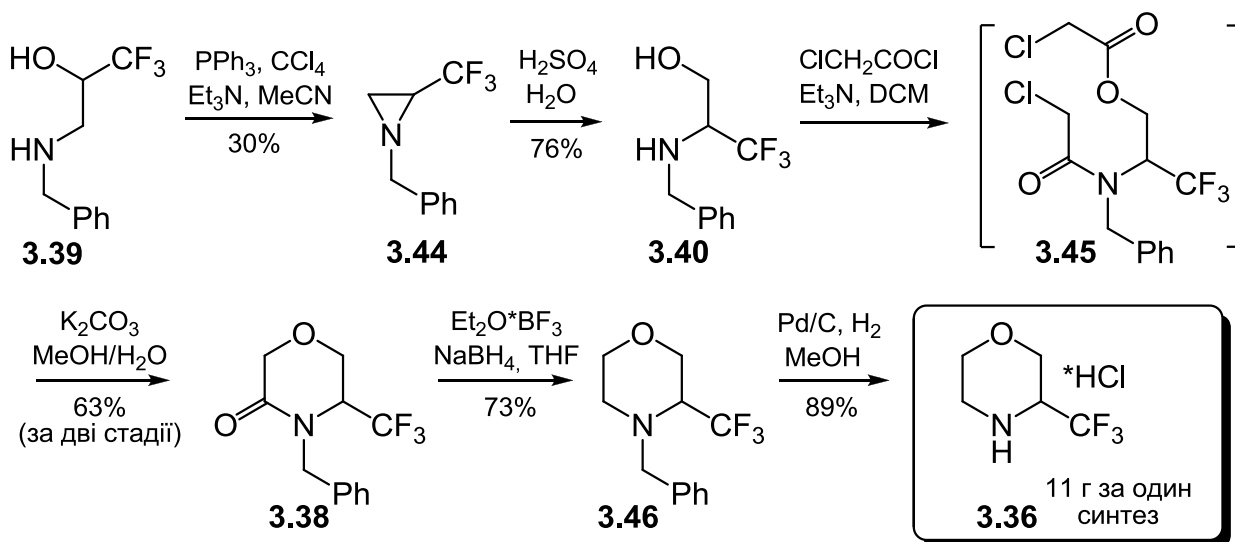


Схема 3.16

Розкриттям циклу сполуки **3.44** дією водн. H_2SO_4 отримали ізомерний аміноспирт **3.40** з виходом 76% [24]. Згідно з літературними даними [320] моноацилювання спирту **3.40** відбувається за гідроксильною групою через

знижену реакційну здатність аміногрупи. Отже, ми використали надлишок 2-хлороацетилхлориду і отримали біс-ацильований продукт **3.45**. Циклізація проміжної сполуки **3.45** дією K_2CO_3 дала морфолінон **3.38** з виходом 63%. Відновлення амідів **3.38** дією $NaBH_4/Et_2O \cdot BF_3$ дало третинний амін **3.46**, а подальше зняття *N*-бензильної групи сполуки **3.46** гідрогенолізом завершило синтез аміну **3.36**·HCl. Структура морфоліну **3.36**·HCl була також підтверджена за допомогою РСД (рис. 3.12).

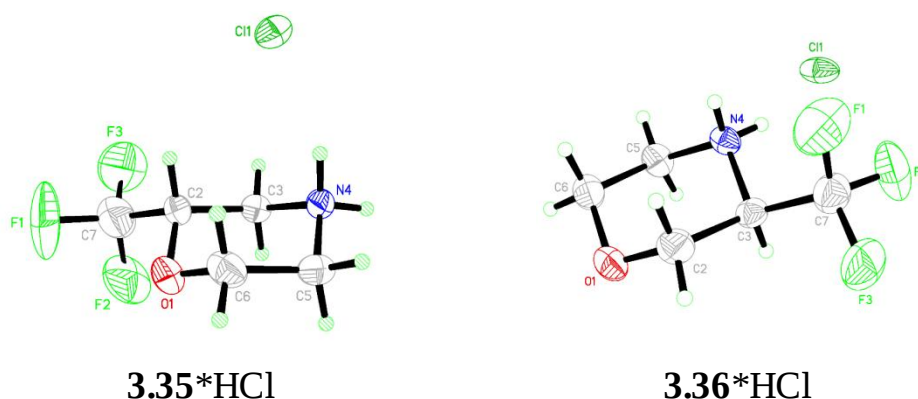


Рис. 3.12. Структура молекул **3.35**·HCl та **3.36**·HCl за даними РСД

Практичне застосування різних будівельних блоків в медичних проектах значною мірою залежить від придатності відповідних синтетичних методик [321]. Навіть найбільш концептуально привабливі сполуки, якщо вони важкодоступні, мають низький потенціал, щоб знайти справжню реалізацію в медичних дослідженнях. Таким чином, важливо відзначити, що оптимізовані процедури синтезу амінів **3.35**, **3.36** були повністю відтворені при масштабуванні і вдало використані для одержання мультиграмових кількостей цільових продуктів. Зокрема, 43 г аміну **3.35** і 11 г аміну **3.36** були легко отримані в одному синтезі з епоксиду **3.41**.

Обидві молекули **3.35** і **3.36** є хіральними, тому ми надалі продемонстрували можливість застосування розроблених методик для отримання оптично активних сполук. Оксид (*S*)-**3.41** отримували за допомогою кінетичного розщеплення рацемічного **3.41** відповідно до літературної процедури (схема 3.17) [322]. Енантімерно чисті аміни (*S*)-**3.35** і (*R*)-**3.36** синтезували з (*S*)-**3.41** за вищеписаною стратегією. Єдиною

відмінністю було перетворення (*R*)-**3.44** на (*R*)-**3.40**: реакцію проводили в TFA за кімнатної температури щоб уникнути можливої рацемізації. За допомогою реагенту Мошера [30] і хіральної HPLC було визначено оптичну чистоту отриманих продуктів, яка становила > 97%.

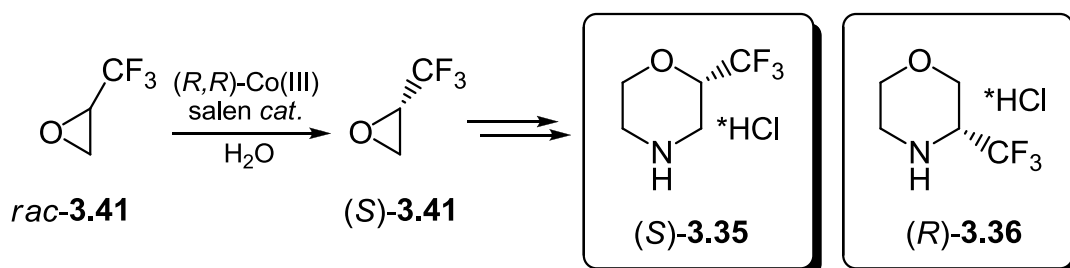


Схема 3.17

РСД. Для оцінки впливу трифлуорометильного замісника на геометрію молекули морфоліну було здійснено РСД обох амінів **3.35** і **3.36** (рис. 3.12). Аналіз молекулярної структури обох молекул **3.35***HCl та **3.36***HCl показав, що гетероцикл прийняв конформацію крісла з екваторіальною орієнтацією CF₃-групи. Можна було б очікувати, що трифлуорометильна група може вплинути на довжини зв'язків всередині гетероциклу, але порівняння цих параметрів з довжинами зв'язків молекули морфоліну [323] не показало чіткої кореляції.

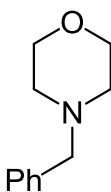
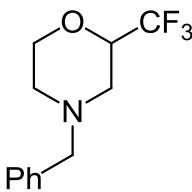
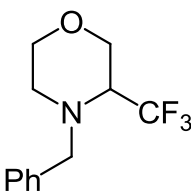
Вплив трифлуорометильної групи на рKa. Для порівняння було використано структурно подібний амін **3.47**. Вимірювання рKa проводили методом потенціометричного титрування.

Експериментальне значення рKa аміну **3.47** відповідало 7.6, в той час як рKa аміну **3.43** було 5.2, що вказує на вплив трифлуорометильної групи в β-положенні на атом Нітрогену, який приводить до ΔрKa = −1,4 (табл. 3.3). При цьому виміряна рKa сполуки **3.46** склала 1.7., а отже група α-CF₃ змінює рKa аміну **3.46** на шість порядків (!) порівняно з **3.47**, ΔрKa = −5.9. На нашу думку, за цей сильний ефект відповідають два фактори: електроно-акцепторний характер трифлуорометильної групи, який ефективно зменшує основність сусіднього атома Нітрогену, та стеричні перешкоди для

протонування атома Нітрогену, що створює громіздкий α -трифлуорометильний замісник, додатково знижуючи основність.

Таблиця 3.3

Експериментальні значення фізико-хімічних
та біохімічних параметрів для сполук **3.43**, **3.46** та **3.47**

	 3.47	 3.43	 3.46
pK_a^a	7.6	5.2	1.7
$\log D_{7.4}^b$	1.4	2.9	$>2.5^d$
$\log P^c$	1.8	2.9	>2.5
Розчинність (pH 7.4) ^e	423	72	97
Розчинність (pH 10) ^f	84	70	80
CL_{int}^g	14	42	52

^a Наведені значення pK_a відповідних кон'югованих кислот. ^b Розподіл у системі *n*-окстанол/вода при pH 7.4. ^c Ліпофільність нейтральної основи, $\log P = \log D + \log_{10}(1 + 10^{(pK_a - pH)})$. ^d Визначено приблизно через незадовільне UV поглинання. ^e Кінетична водорозчинність у 50 мМ фосфатному буфері (pH 7.4). ^f Кінетична водорозчинність у 50 мМ гліциновому буфері (pH 10). ^g Швидкість кліренсу CL_{int} (мг/(хв.×мкл)) в мікросомах печінки мишей.

З огляду на той факт, що включення трифлуорометильної групи до морфолінового фрагмента не має ніякого суттєвого впливу на конформацію сполуки, але ефективно зменшує основність атома Нітрогену, аміни **3.35** і **3.36** можна вважати перспективною заміною для морфолінових залишків у випадках, коли спостерігається висока токсичність відповідних біологічно активних похідних.

Вплив трифлуорометильної групи на ліпофільність. Експериментальне значення ліпофільності ($\log D$) амінів, виміряне при pH 7.4, відображає внутрішню ліпофільність нейтральної сполуки ($\log P$) і ефект часткового протонування при заданому pH. Оскільки трифлуорометильна група впливає

як на основність, так і на внутрішню ліпофільність, ми вирішили розділити ці два ефекти.

Введення трифлуорометильної групи в β -положення по відношенню до атома Нітрогену (**3.43**) приводить до значного збільшення внутрішньої ліпофільності з $\Delta \log P = 2.9 - 1.8 = 1.1$ (табл. 3.3). Збільшення $\log P$ також спостерігалось для сполуки **3.46**. Слід зазначити, що на відміну від незаміщеного аміну **3.47**, для сполуки **3.43** визначені $\log P$ і $\log D$ були ідентичними. Це спостереження чітко вказує на те, що трифлуорометильний фрагмент в аміні **3.43** повністю запобігає протонуванню атома Нітрогену при рН 7.4. Аналогічний ефект мав місце і для сполуки **3.46**.

Загалом, введення трифлуорометильного фрагмента до молекули морфоліну збільшує ліпофільність ($\log P$), і в той же час запобігає протонуванню атома Нітрогену. Останній ефект приводить до більш вираженого збільшення значення $\log D_{7.4}$ ($2.9 - 1.4 = 1.5$ для **3.43**) в порівнянні з $\log P$ (1.5 проти 1.1 для **3.43**). Таким чином, у випадках, коли спостерігається низька абсорбція морфоліновмісних біологічно активних сполук, аміни **3.35** і **3.36** можуть стати корисною заміною для залишку морфоліну, оскільки ця заміна збільшить ліпофільність відповідних похідних.

Вплив трифлуорометильної групи на розчинність у воді. Оскільки зміни в ліпофільності також повинні впливати і на розчинність, ми виміряли розчинність у воді сполук **3.43**, **3.46** і **3.47** (табл. 3.3). При рН 10 розчинність у воді сполуки порівняння **3.47** була приблизно у 5 разів вища, ніж при рН 7.4. Очевидно, що ця різниця була обумовлена частковим протонуванням атома Нітрогену при рН = 7.4 (pK_a **3.47** = 7.6), що дозволяє збільшити розчинність у воді. Введення трифлуорометильного замісника (**3.43**, **3.46**) запобігає протонуванню атома Нітрогену. Таким чином, розчинність у воді обох сполук **3.43**, **3.46** при рН 7.4 (атом Нітрогену непротонований) була дуже подібною на розчинність сполук **3.43**, **3.46**, **3.47** при рН 10 (атом Нітрогену також непротонований) і знаходилась в межах 72–97 мМ. Виходячи з цих даних можна зробити два важливі висновки. Заміна

фрагмента морфоліну на аміни **3.35** і **3.36** в органічних сполуках значно знижує їх розчинність у воді в умовах, сприятливих для протонування атома Нітрогену – наприклад, в *N*-алкілморфолінах при рН 7.4. З іншого боку, така заміна суттєво не змінює розчинність у воді органічних сполук, коли атом Нітрогену не протонується – наприклад, в амідах морфоліну.

Вплив трифлуорометильної групи на метаболічну стабільність. Оскільки включення флуоровмісних сурогатів в органічні сполуки часто використовується для блокування їх метаболічної деградації, ми очікували, що аміни **3.43** і **3.46** будуть мати більш високу метаболічну стабільність в порівнянні з **3.47**. Для експериментального підтвердження цієї гіпотези всі сполуки були випробувані на стандартизованих препаратах мікросом печінки мишей. Однак, несподівано було виявлено, що обидва трифлуорометилзаміщені аміни **3.43** і **3.46** мали більш високу швидкість кліренсу порівняно зі сполукою **3.47** (табл. 3.3).

Подібну аномалію нещодавно спостерігали автори роботи [324]. Зокрема, включення електронегативного оксетанового залишку поблизу основного атома Нітрогену призвело до збільшення швидкості кліренсу. Автори пояснюють це спостереження за допомогою сильного ефекту зниження основності аміну через близькість оксетанового залишку, що робить сполуку значно більш ліпофільною ($\log D$), збільшуючи, таким чином, її схильність до дії ферментів цитохромів Р450. Беручи до уваги низьку основність обох сполук **3.43** і **3.46**, подібне пояснення, на нашу думку, можливе і для нашого випадку.

Вплив трифлуорометильної групи на реакційну здатність. Маючи на увазі, що введення трифлуорометильного замісника до залишку морфоліну різко зменшує основність аміногрупи, було дуже важливим з'ясувати, чи можна аміни **3.35** і **3.36** піддати функціоналізації атома Нітрогену. Ацилювання аміногрупи є найбільш часто використовуваною реакцією в медичній хімії і, отже, саме ця трансформація була нами перевірена. Біоактивна морфолінова похідна **3.48** була випадковим чином вибрана з сучасної

літератури [325]. Ця сполука є потужним інгібітором білка FKBP12, який каталізує *цис-транс* ізомеризацію пептидилпролільних зв'язків (схема 3.18).

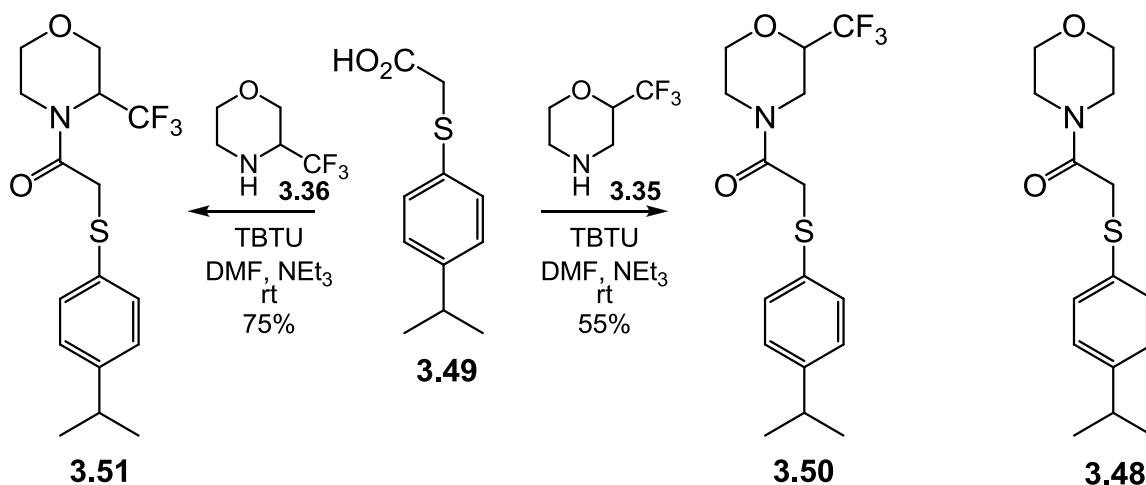


Схема 3.18

Ми здійснили одностадійне ацилювання обох амінів **3.35** і **3.36** кислотою **3.49** з отриманням трифлуорометильованих аналогів **3.50** і **3.51** біологічно активної сполуки **3.48** (схема 3.18). Обидві реакції проходили в DMF за кімнатної температури з використанням як конденсуючого реагента TBTU. Чисті продукти **3.50** та **3.51** були виділені з реакційної суміші з виходами 55% та 75%, відповідно; вони є хімічно стабільними і не розкладаються при зберіганні.

Отже, усі вищеописані експерименти ясно показують, що, не зважаючи на зниження нуклеофільності аміногрупи, обидва аміни **3.35** і **3.36** дійсно мають високий потенціал для використання як цінні будівельні блоки для розробки нових лікарських препаратів.

Таким чином, було розроблено практичні синтетичні підходи до ізомерних 2- і 3-трифлуорометилзаміщених морфолінів **3.35**, **3.36**, як в рацемічній, так і в енантімерно чистій формі. Показано, що введення трифлуорометильного замісника до фрагмента морфоліну не змінює його геометрію, але істотно впливає на pK_a , $\log D$ і CL_{int} характеристики. Зокрема, трифлуорометильна група знижує основність морфолінового фрагмента і збільшує ліпофільність. Незважаючи на зниження ліпофільності аміногрупи,

ацилювання обох амінів **3.35** і **3.36** легко відбувається в стандартних умовах реакції. Враховуючи мультиграмову доступність, ми вважаємо, що будівельні блоки **3.35**, **3.36** знайдуть справжнє практичне застосування в проектах з розробки ліків. Особливо ці аміни здаються корисними у випадках, коли біологічно активні похідні морфоліну: а) токсичні через основність атома Нітрогену; б) мають низьку адсорбцію через низьку ліпофільність; в) мають додаткові ліпофільні замісники в ядрі морфоліну, які беруть участь у гідрофобних взаємодіях з рецептором. Аміни **3.35** та **3.36** також можуть бути корисними в агрохімії.

3.4. Синтез ізомерних (2,2,2-трифлуороетил)- та (3,3,3-трифлуоропропіл)анілінів

На сьогодні 2-, 3- та 4-(2,2,2-трифлуоретил)аніліни (**3.52a-c**) (схема 3.19) активно використовуються як будівельні блоки у багатьох програмах з пошуку нових лікарських препаратів [282]. Ці сполуки зазвичай отримують відновленням відповідних (2,2,2-трифлуоретил)нітробензенів (**3.53a-c**) [326]. Наскільки нам відомо, описаний лише один альтернативний варіант одержання 2-(2,2,2-трифлуоретил)аніліну (**3.52a**) з аніліну і 1-бромо-2,2,2-трифлуороетану [327].

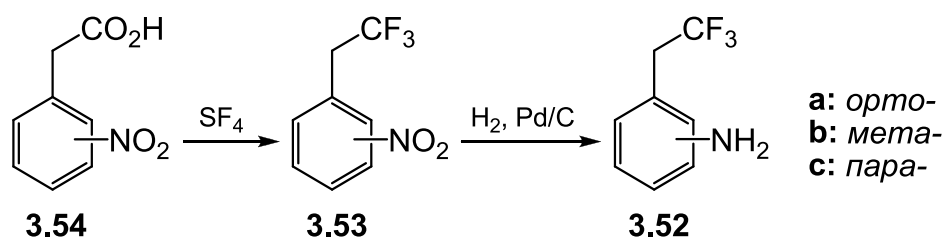


Схема 3.19

Оскільки відновлення більшості нітроароматичних сполук легко може бути виконане в великих масштабах, обмежений синтетичний доступ до нітропохідних **3.53a-c** створює перешкоди для мультиграмового одержання бажаних анілінів.

Є кілька літературних повідомлень, що описують отримання **3.53a-c** у кількості близько одного граму або кількох міліграмів. Наприклад, в роботі [328] описано грамовий синтез 1-нітро-4-(2,2,2-трифлуоретил)бензену (**3.53c**) з 4-нітробензальдегіду і натрій хлоридифлуороацетату. Інший підхід включає купрум(I)-каталізоване трифлуорометилування броміду 4-нітробензил-біс(трифлуорометил)меркурію [329] або цинк (трифлуорометил)броміду [330], результатом яких була невелика кількість сполуки **3.53c**. Грамові синтези ізомерів **3.53b** і **3.53c** також описані в роботах [331] і [332], де вихідними сполуками були (дифлуороетеніл)нітробензени і нітробензил-хлоридифлуороацетати, відповідно. Міліграмові кількості **3.53b** і **3.53c**, забруднені моно- і дифлуороетильними похідними, отримали з відповідних нітробензильних спиртів і (2,2,2-трихлороетил)нітробензенів автори робіт [333] і [334]. Нещодавно було продемонстровано можливість чистого і з високим виходом перетворенням всіх трьох нітробензильних бромідів в (2,2,2-трифлуоретил)нітробензени **3.53a-c** обробкою трифлуорометилсульфонієвими солями [335]. Проте, як і в попередніх роботах, остання процедура була виконана на міліграмових кількостях.

Отже, наше дослідження мало на меті розробку простого двостадійного мультиграмового методу одержання (2,2,2-трифлуорометил)анілінів **3.52a-c**. Як показано на схемі 3.19, синтез починається з легкодоступних нітрофенілацетатних кислот **3.54a-c**. Обробка останніх трьома еквівалентами сульфур тетрафлуориду при кімнатній температурі впродовж трьох днів дає (2,2,2-трифлуоретил)нітробензени **3.53a-c** з високими виходами. І, нарешті, Pd/C-каталізоване гідрування нітрогрупи сполук **3.53a-c** приводить до ключових CF₃-вмісних анілінів **3.52a-c** з майже кількісними виходами. Обидві стадії синтезу були здійснені з загрузками від 50 до 100 гр.

Далі ми перейшли до синтезу ізомерних (3,3,3-трифлуоропропіл)анілінів (**3.55a-c**). У 2010 році синтез *пара*-ізомеру **3.55a** був описаний в двох патентах [336, 337]. Автори отримали амін **3.55a** шляхом гідрування відповідного нітробензену з виходом 47–83%. Хоча реакція, як видається, є

масштабованою, але практична доступність вихідного матеріалу дещо обмежена [338–345]. Тому ми розробили альтернативний трьохстадійний синтез сполуки **3.55a**, виходячи з комерційно доступного *n*-нітробензальдегіду **3.56a** (схема 3.20). Спершу сполуку **3.56a** піддавали взаємодії з кислотою Мельдрума в HCO_2H з утворенням кислоти **3.57a** з виходом 68% відповідно до літературної методики [346]. Потім кислоту **3.57a** обробляли SF_4 (3 екв.) впродовж чотирьох днів. Спостерігали утворення двох сполук: продукту RCF_3 (**3.58a**) і побічного продукту $\text{RCF}_2\text{OCF}_2\text{R}$. Необхідний продукт був виділений з реакційної суміші з виходом 72% шляхом перегонки. І, нарешті, гідруванням нітрогрупи сполуки **3.58a** за стандартних умов (Pd/H_2) отримали цільовий амін **3.55a** з виходом 91%. Загальний вихід синтезу склав 45% і включав три стадії, виходячи з альдегіду **3.56a**. Важливо відзначити, що методика, розроблена для **3.55a** повністю відтворювалась при масштабуванні, що дозволило отримати 63 г продукту за один синтез.

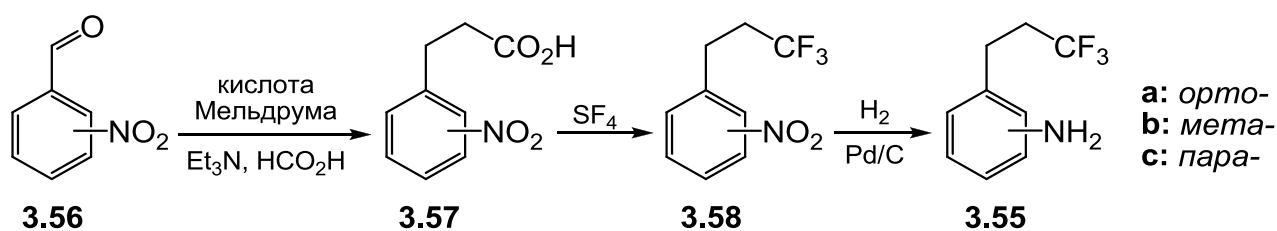


Схема 3.20

Маючи відпрацьовану масштабовану методику, ми використали її для отримання раніше невідомих ізомерів аміну **3.55a** – сполук **3.55b** і **3.55c**. Ми успішно реалізували розроблену синтетичну стратегію для одержання 69 г аміну **3.55b** з альдегіду **3.56b** (загальний вихід 47%) і 67 г ізомеру **3.55c** з альдегіду **3.56c** (загальний вихід 55%) за один синтетичний підхід.

Таким чином, було розроблено надійну процедуру двохетапного мультиграмового одержання трьох ізомерних *S*-(2,2,2-трифлуоретил)анілінів (**3.52a-c**), а також практичний загальний підхід до ізомерних (3,3,3-трифлуоропропіл)анілінів (**3.55a-c**). Ключова стадія перетворень аліфатичної карбоксильної групи на трифлуорометильну була здійснена дією SF_4 . З

огляду на масштабованість розроблених методик, ми вважаємо, що синтезовані аніліни знайдуть практичне застосування для розробки нових лікарських препаратів, а також як цінні будівельні блоки в агрохімії.

Схема 3.21 узагальнює результати розділу 3.

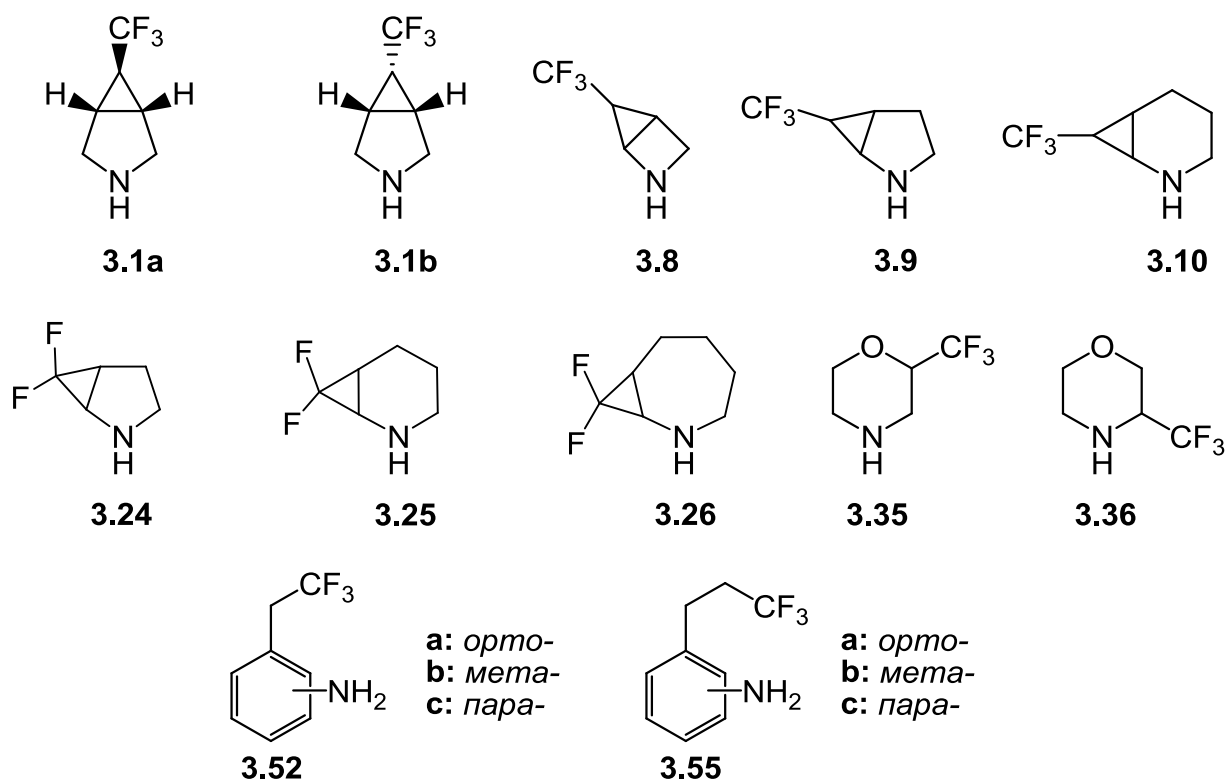


Схема 3.21

Отже, було здійснено дизайн та практичний синтез нехіральних конформаційно обмежених біциклічних аналогів 4- CF_3 -піперидину **3.1a/b** та 3- CF_3 -піперидину **3.8**, **3.9**, **3.10**, дифлуоровмісних конформаційно обмежених аналогів піролідину, піперидину та азепану **3.24–3.26**, розроблено мультиграмові синтетичні підходи до ізомерних як рацемічних, так і енантімерно чистих 2- і 3- CF_3 -морфолінів **3.35**, **3.36**, а також розроблено надійну процедуру двохетапного мультиграмового одержання трьох ізомерних *S*-(2,2,2-трифлуоретил)анілінів (**3.52a-c**) та також практичний загальний підхід до ізомерних (3,3,3-трифлуоропропіл)анілінів (**3.55a-c**). Для CF_3 -морфолінів **3.35**, **3.36** детально вивчено вплив трифлуорометильної

групи на властивості молекул і показано, що введення CF_3 -замісника не змінює геометрію морфолінового фрагмента, але вигідно впливає на значення pK_a і $\log D$.

Більш детально результати розділу 3 наведені в оригінальних публікаціях [304, 347–353].

З огляду на особливості будови одержаних сполук та масштабованість розроблених методик, ми вважаємо, що синтезовані структурно різноманітні аміни знайдуть справжнє практичне застосування як цінні будівельні блоки для медичної та агрохімічної галузей. На користь цього свідчать свіжі патентні дані, присвячені дослідженню біологічної активності сполук, що містять у своїй структурі фрагменти синтезованих нами молекул [354–359].

РОЗДІЛ 4. ФЛУОРОВМІСНІ ДІАЗОАЛКАНИ

4.1. Одноколбовий трикомпонентний синтез CF_3 -вмісних піразолі(ні)в з $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$, NaNO_2 та електронодефіцитних алкенів/алкінів

Різноманітні типи біологічної активності, що властиві піразолінам та піразолам (в тому числі з флуоровмісними замісниками) обумовлюють їх важливість для матеріалознавства, органічного синтезу, медичних і агрохімічних досліджень. Так, піразоліни є прекурсорами для діамінів [360, 361], піразолів [362], а також циклопропанів [363]. Серед флуорованих піразолів, наприклад, відомі інгібітори РНК-полімерази вірусу кору [364], кальцієвих каналів [365], циклогеназ та ліпоксигеназ [366], білків теплового шоку HSP90 [367]; модулятори АМРА-рецепторів [368]; активатори Kv7/KCNQ калієвих каналів [369], регулятори фактора транскрипції NFAT [370] тощо. Також можна навести деякі затверджені препарати та агрохімікати, що містять у своїй структурі піразоли з різними флуоровмісними замісниками (рис. 4. 1). Варто відзначити, що флуоровані NH-піразоли знайшли широке застосування як ліганди в координаційній хімії [371, 372].

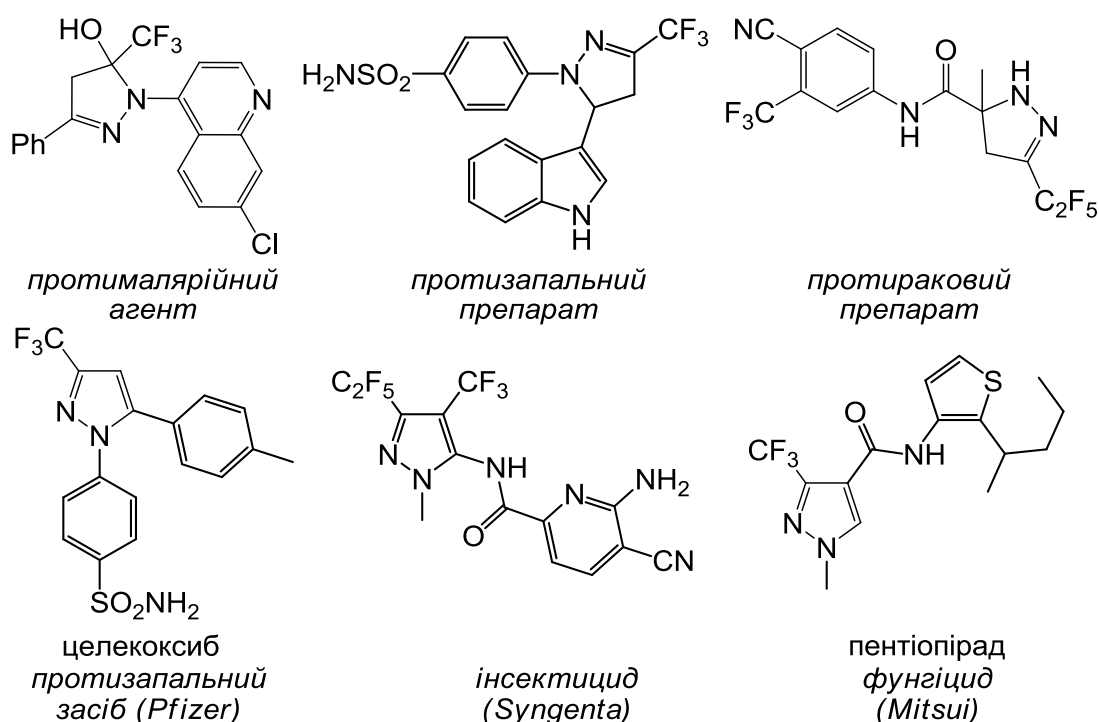


Рис. 4.1. Біологічно активні представники флуоровмісних піразол(ін)ів

Отже, зростаюча зацікавленість молекулами піразол(ін)ів з різними флуоровмісними замісниками вимагає розробки практичних і загальних підходів до їх синтезу.

Ще у 1968 р. було описано технічно складний синтез CF_3 -піразолінів шляхом [3+2]-циклоприєднання між алкенами та CF_3CHN_2 [373]; автори очищували вибухонебезпечний газоподібний трифлуорометилдіазометан [291, 374] шляхом двох перегонів за зниженого тиску та температури ($-80\text{ }^\circ\text{C}$ та $-196\text{ }^\circ\text{C}$) [375]. Тому не дивно, що цей метод використовують рідко [376]. Генерування CF_3 -діазометану *in situ* та його взаємодія з алкенами стисло описана в роботі [377], однак, автори застосовують екзотичні вихідні сполуки і не наводять експериментальних деталей.

Під час синтезу CF_3 -вмісних 3-азабіцикло[3.1.0]гексанів (див. розділ 3.1.1) для одержання піразоліну **3.3a** ми генерували CF_3CHN_2 з відповідного аміну та NaNO_2 та видували його аргоном в реактор з розчином алкену **3.2**. На жаль, ризики, пов'язані з газоподібним CF_3CHN_2 не дають можливості масштабувати цей синтез.

Декілька років тому були опубліковані дослідження, в яких CF_3 -діазометан генерували *in situ* для наступного використання в каталітичних реакціях [378–382]. Ці роботи надихнули нас на вивчення взаємодії алкену **3.2** з генерованим *in situ* трифлуорометилдіазометаном.

Спершу ми додавали $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ до розчину NaNO_2 у суміші DCM/вода при $0\text{ }^\circ\text{C}$ на повітрі, перемішували реакційну суміш 1 год., додавали малеїнімід **3.2**, витримували суміш 24 год. за кімнатної температури та випарюванням у вакуумі отримували чистий продукт **3.3a** (95%). Надалі було здійснено оптимізацію умов реакції, адже, оскільки алкен **3.2** не реагує з NaNO_2 та $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ ми вирішили змішати усі реагенти у системі DCM/вода. Утворену суспензію ми перемішували впродовж 1 год. при $0\text{ }^\circ\text{C}$ та 24 год. за кімнатної температури і в результаті одержали чистий піразолін **3.3a**. Розроблена процедура чудово масштабується і дозволяє синтезувати 75 г сполуки **3.3a** за один експеримент (схема 4.1).

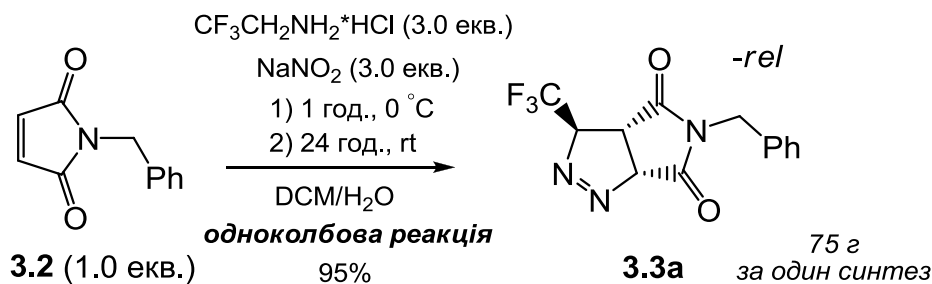


Схема 4.1

Межі застосування реакції. Ми дослідили взаємодію генерованого *in situ* CF_3 -діазометану з рядом монозаміщених алкенів різної будови **4.1–4.5** (схема 4.2, табл. 4.1). Було встановлено, що CF_3 -діазометан взаємодіє лише з алкенами, що містять сильну електроноакцепторну групу (EWG). При цьому для збільшення конверсії алкену **4.3** зі слабкою EWG було збільшено час реакції до двох тижнів та використано 12 екв. трифлуорометилдіазометану.

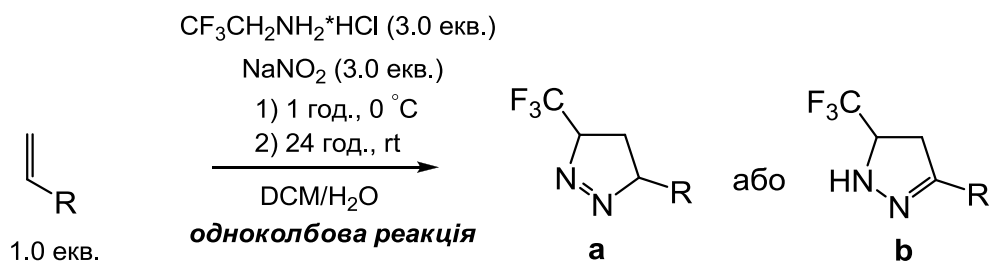


Схема 4.2

Таблиця 4.1

Взаємодія CF_3 -діазометану з алкенами **4.1–4.5**

Алкен	Продукт	Алкен	Продукт
4.1	4.6b 97% (PCД)	4.3	4.8a 80% ^a (PCД)
			не реагує ^b
4.2	4.7b 92%		не реагує ^b

^a Час реакції: 2 тижні; 12 екв. CF_3CHN_2 ; ^b Час реакції: 4 тижні

Далі ми дослідили вплив стеричних факторів на взаємодію CF_3 -діазометану з ди- та тризаміщеними алкенами різної будови (**3.2**, **4.9–4.30**), що містили принаймні одну сильну EWG ($-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{NO}_2$) (схема 4.3, табл. 4.2, рис. 4.2).

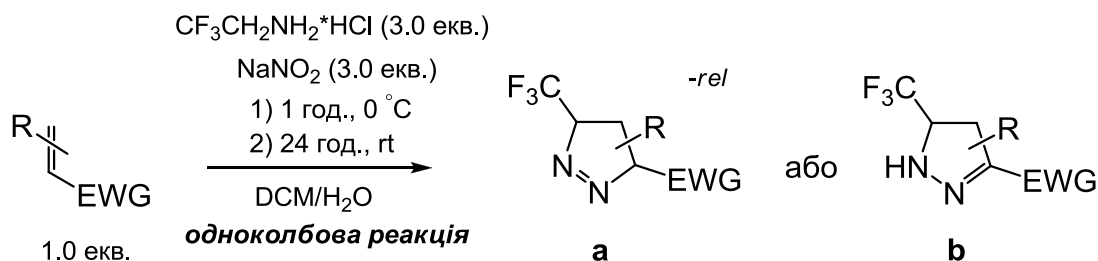


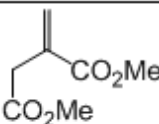
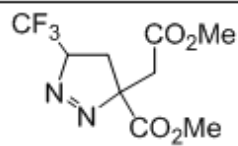
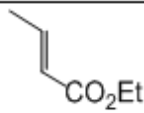
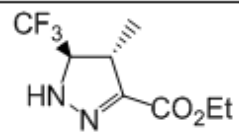
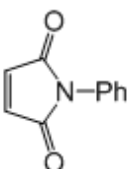
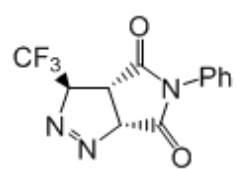
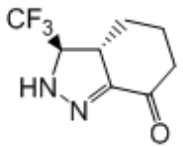
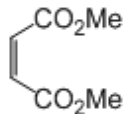
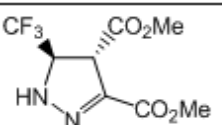
Схема 4.3

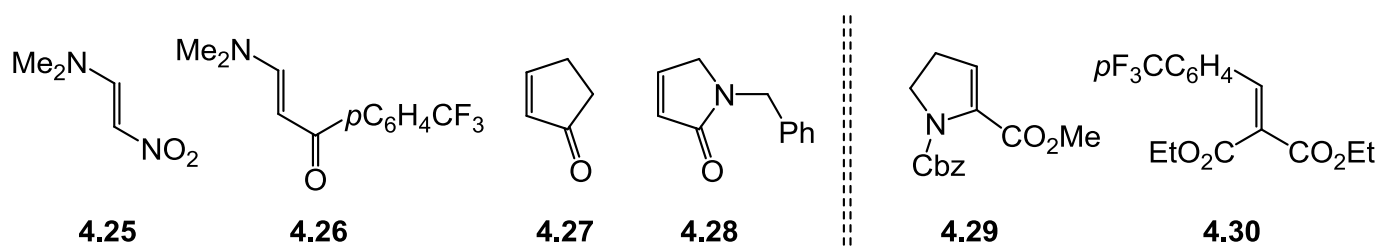
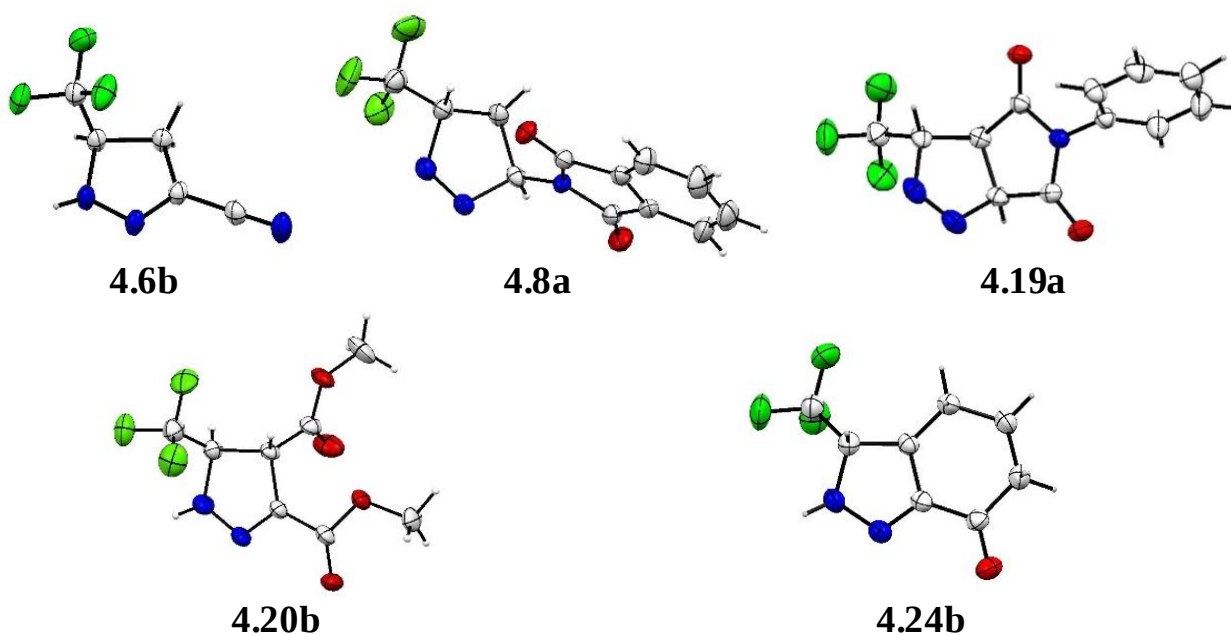
Встановлено, що 1,1-дизаміщені алкени **4.9** та **4.10** легко утворювали піразоліни незалежно від другого замісника: EWG або EDG. При цьому 1,2-дизаміщені алкени з другою EWG (**3.2**, **4.11–4.14**) реагували повністю; алкени з EDG (**4.15**, **4.16**) вимагали більшого часу реакції; алкени з сильною EDG (**4.25**, **4.26**) не реагували. Циклічні субстрати **4.27** та **4.28**, а також тризаміщені алкени **4.29** та **4.30** (з трьома EWG) залишились незмінними.

Таблиця 4.2

Взаємодія CF_3 -діазометану з дизаміщеними алкенами **3.2**, **4.9–4.16**

Алкен	Продукт	Алкен	Продукт
3.2	3.3a 95%	4.13	4.21b 98%
4.9	4.17a 98% ^a	4.14	4.22b 91% ^b

Алкен	Продукт	Алкен	Продукт
			
4.10	4.18a 94%^a	4.15	4.23b 85%^c
			
4.11	4.19a 96% (РСД)	4.16	4.24b 90%^d (РСД)
		^a <i>транс/цис</i> -ізомери 9:1 (4.17a); 1:1 (4.18a). Час реакції: 2 тижні; ^b ~ 10% <i>цис</i> -ізомеру; ^c ~ 10% Δ^1 -піразоліну; ^d Час реакції 48 год.	
4.12	4.20b 97% (РСД)		

Рис. 4.2. Субстрати, що не реагують з CF_3CHN Рис 4.3. Структури сполук **4.6b**, **4.8a**, **4.19a**, **4.20b**, **4.24b** за даними РСД

Варто зазначити, що [3+2]-циклоприєднання CF_3 -діазометану з алкенами відбувається регіоселективно з утворенням піразолінів з CF_3 -замісником та EWG у положеннях 3 та 5; відповідні 3,4-дизаміщені ізомери не утворювались. Будову сполук **4.6b**, **4.8a**, **4.19a**, **4.20b** та **4.24b** підтверджено за допомогою РСД (рис. 4.3).

Ізомерні Δ^1/Δ^2 -піразоліни. Було встановлено, для монозаміщених алкенів характерне утворення більш термодинамічно стабільних Δ^2 -піразолінів (**b**) з кон'югованими зв'язками $\text{N}=\text{C}$ та $\text{C}\equiv\text{N}$ (**4.6b**) / $\text{S}=\text{O}$ (**4.7b**). Алкен **4.3**, який не містив таких замісників утворював Δ^1 -піразолін **4.8a**. В той же час для 1,1-дизаміщених субстратів ми спостерігали утворення Δ^1 -піразолінів **4.17a**, **4.18a**, адже утворення Δ^2 -ізомеру неможливе). 1,2-Дизаміщені алкени давали Δ^2 -піразоліни, окрім **3.3a**, **4.19a**. Можна припустити, що в молекулах можливих біциклічних піразолінів **3.3b** та **4.19b** існує напруження згідно з правилом Бредта. Також варто зауважити, що для монозаміщеного (**4.3**) та симетричних 1,2-*цис*-дизаміщених алкенів (**3.2**, **4.11**) спостерігалось утворення чистих *транс*- Δ^1 -піразолінів (**3.3a**, **4.8a**, **4.19a**); в той же час для 1,1-дизаміщених алкенів (**4.9**, **4.10**) утворювалась суміш *цис*-/*транс*-ізомерів.

Взаємодія з алкінами. Далі ми вивчили аналогічну реакцію між генерованим *in situ* CF_3 -діазометаном і алкінами (схема 4.4).

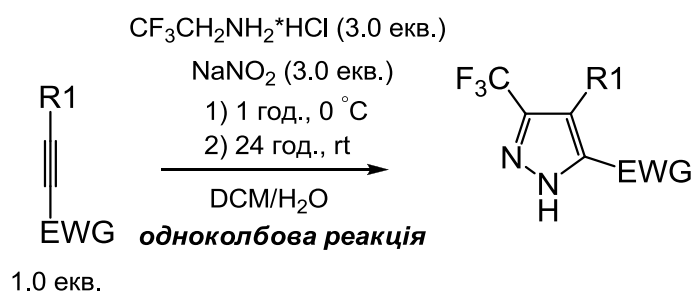


Схема 4.4

Встановлено, що у випадку монозаміщених субстратів з EWG (**4.31**–**4.33**) відповідні продукти **4.39a**–**4.41a** утворюються з кількісними виходами. При цьому алкіни з EDG (**4.37**, **4.38**) виявились інертними до дії CF_3CHN_2 . Аналогічно взаємодії з алкенами реакція відбувається регіоселективно з

утворенням 3,5-дизаміщених піразолів (табл. 4.3). Далі ми дослідили реакційну здатність дизаміщених субстратів з однією EWG ($-\text{CO}_2\text{R}$ або $-\text{CF}_3$) та різним другим замісником: алкіни з другою сильною EWG (**4.34**, **4.35**) реагували повністю, але алкіни з другою EDG (**4.36**) реагували досить повільно з утворенням єдиного регіоізомеру (конверсія 72%). Для сполуки **4.44b** з EWG у положенні 4 піразолу неочікувано ми спостерігали інвертовану регіоселективність (сигнал CH_3 -групи в спектрі ^{13}C ЯМР мав вигляд квартету з $^5J_{\text{C-F}} = 6.3$ Гц). На нашу думку, це може бути пояснене стеричним зіштовхуванням між об'ємними залишками CF_3 та SiMe_3 , яке направляє реакцію іншим шляхом [383, 384].

Таблиця 4.3

Взаємодія CF_3 -діазометану з алкінами **4.31–4.38**

Алкін	Продукт	Алкін	Продукт
4.31	4.39a 99% (PCД)	4.34	4.42a 96% (PCД)
4.32	4.40a 99%	4.35	4.43a 80%
4.33	4.41a 99%	4.36	4.44b 65% (72%) ^a
	<i>не реагує</i>		<i>не реагує</i>
4.37		4.38	

^a Конверсія

Будову сполук **4.39a** та **4.42a** було підтверджено за допомогою РСД (рис. 4.4).

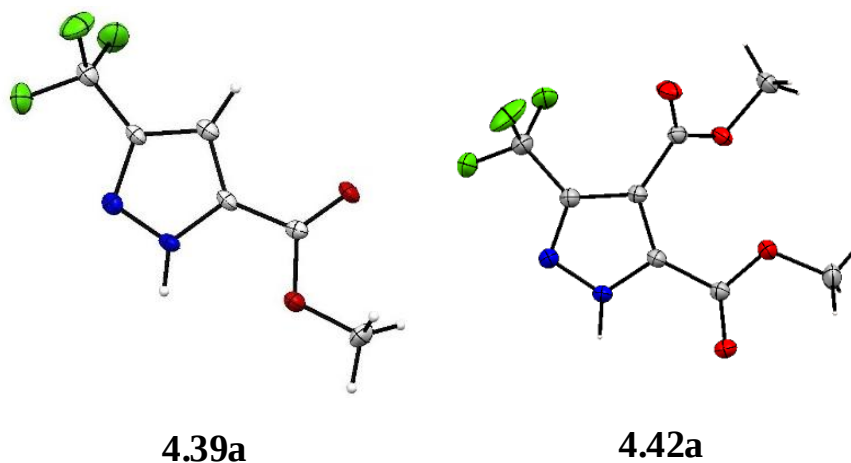


Рис. 4.4. Структури сполук **4.39a** та **4.42a** за даними РСД

Отже, виходячи з одержаних результатів можна припустити, що взаємодія алкенів/алкінів з генерованим *in situ* CF₃-діазометаном відбувається за типом I [3+2]-циклоприєднання [384], яке прискорюється субстратами з EWG та уповільнюється субстратами з EDG. Також варто зазначити подібність властивостей та реакційної здатності генерованого *in situ* CF₃-діазометану з індивідуально виділеною сполукою [376].

Практично паралельно з нашою роботою у 2013 р. було опубліковано статтю [385], яка описує Ag-каталізовану конденсацію CF₃CHN₂ з термінальними алкінами і є підтвердженням актуальності таких досліджень.

Ізомеризація. З літератури відомо, що в кислому середовищі Δ¹-піразоліни зазнають ізомеризації з утворенням Δ²-ізомерів [386, 387], які знаходять широке застосування в медичній хімії.

Ми обробили доволіно обраний Δ¹-піразолін **3.3a** каталітичною кількістю AcOH в DCM і з кількісним виходом отримали чистий ізомерний Δ²-піразолін **3.4c** (схема 4.5).

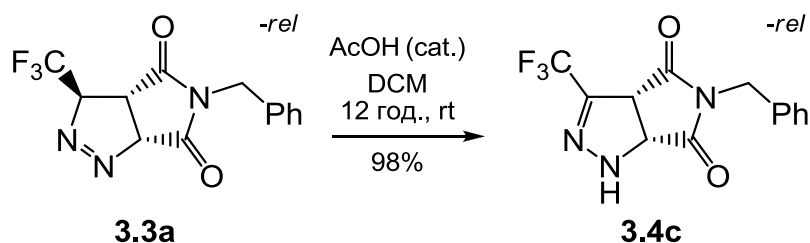


Схема 4.5.

Таким чином, було розроблено зручний синтетичний одноколбовий метод синтезу CF_3 -піразол(ін)ів на основі взаємодії алкенів/алкінів та генерованого *in situ* CF_3 -діазометану. Простота розробленого методу дає надію на його застосування в медичній та агрохімічній галузях.

CF₃-піразолкарбонові кислоти. Зважаючи на застосування 3- CF_3 -піразол-5-карбонової кислоти як будівельного блоку в медичних проектах (рис. 4.5) [388–390], ми були зацікавлені в розробці методу її одержання.

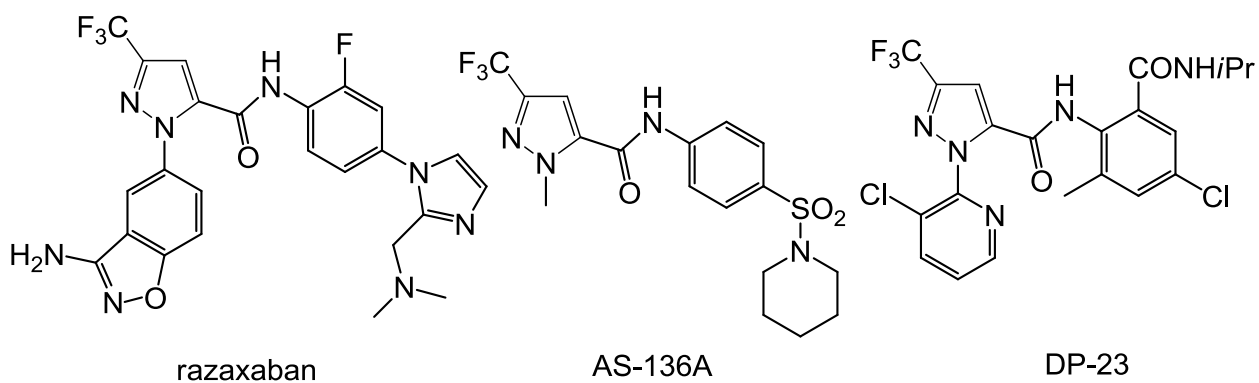


Рис. 4.5. Фармакологічно важливі похідні
3- CF_3 -піразол-5-карбонової кислоти

Ми синтезували CF_3 -вмісну кислоту **4.45** в одну стадію кислотним гідролізом естерної групи сполуки **4.39a**. Також шляхом окиснення сполуки **4.23b** дією Br_2 з утворенням проміжного піразолу **4.46** і наступним кислотним гідролізом естерної групи ми отримали її гомолог **4.47** (схема 4.6).

3,4,5-Трис(трифлуорометил)-1H-піразол. Варто зауважити, що розроблена нами процедура генерування *in situ* CF_3CHN_2 поряд з іншими піразолами дозволила в одну стадію з виходом 80% одержати дуже цікаву молекулу **4.43a** (схема 4.7). Відомі до сьогодні методи синтезу цього піразолу

були досить складними у виконанні та вимагали наявності в лабораторії спеціального обладнання [373, 391].

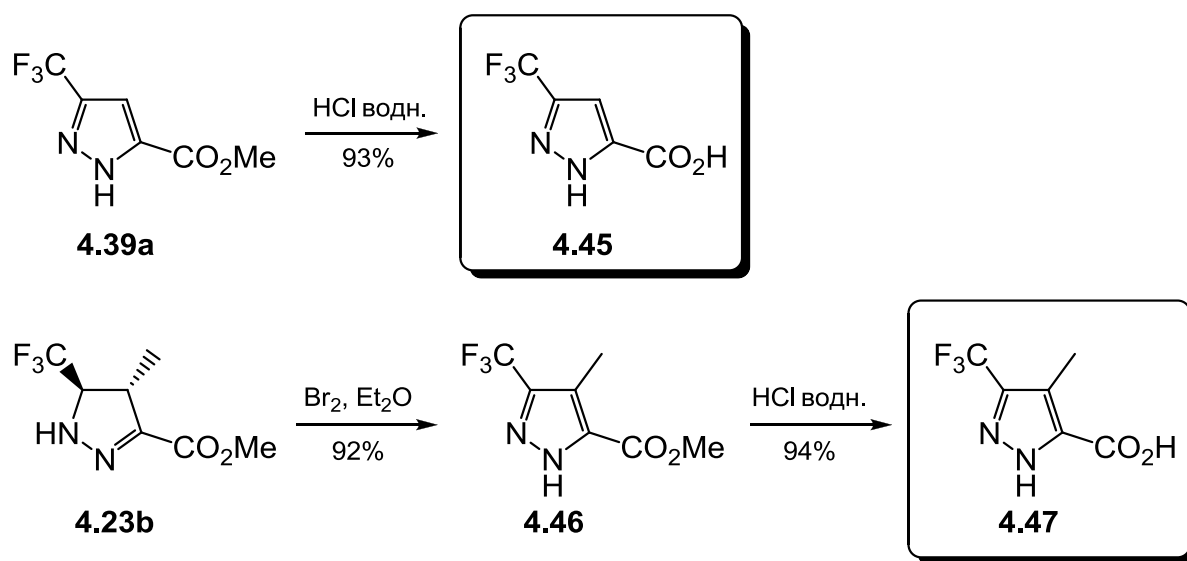


Схема 4.6.

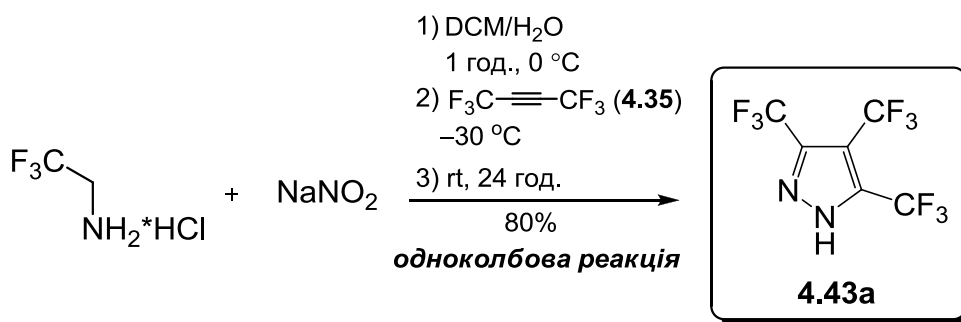


Схема 4.7.

Методом потенціометричного титрування було визначено pK_a піразолу **4.43a**. Введення електроноакцепторних трифлуорометильних груп до молекули піразолу значно збільшує NH -кислотність родоначального гетероциклу. Згідно з літературними даними експериментальне значення pK_a незаміщеного піразолу становить 14.2 [392]. Одержане значення $\text{pK}_a = 4.5$ для піразолу **4.43a** вказує на те, що сполука є ще більш кислотою, ніж ацетатна кислота з $\text{pK}_a = 4.7$.

За даними РСД сполука **4.43a** в кристалічній фазі існує у вигляді напівгідрату (рис. 4.6). В кристалі наявні два типи молекул піразолу **4.43** з

різною орієнтацією трифлуорометильної групи в 4-му положенні піразольного кільця у співвідношенні 68:32.

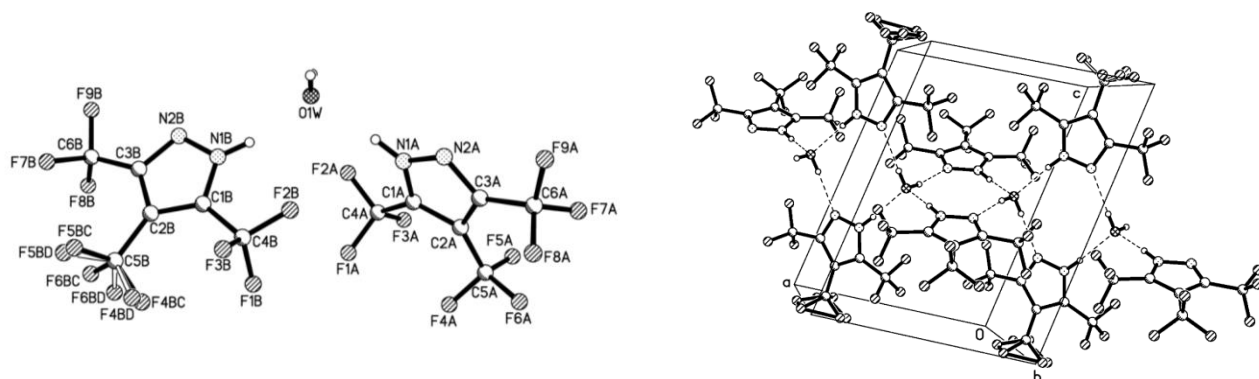


Рис. 4.6. Кристалічна структура сполуки **4.43a** за даними РСД

Комплексні сполуки трис-трифлуорометилпіразолу. Трис(піразоліл)-борати є дуже популярними допоміжними лігандами в неорганічній і металоорганічній хімії [393–395]. Шляхом зміни замісників при атомі Бору або в піразолільних залишках можна досить легко варіювати стеричні і електронні властивості цих лігандів. На сьогодні відома велика кількість трис(піразоліл)боратних лігандів, при цьому аддукти з металами флуорованих трис(піразоліл)боратів демонструють цікаві властивості і реакційну здатність порівняно з нефлуорованими електронозбагаченими аналогами [396–398].

За співпраці з науковою групою проф. Р. Діаза на основі піразолу **4.43a** було синтезовано ліганд $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{-}$, який містить дев'ять трифлуорометильних груп на периферії (рис 4.7), а також деякі з його комплексів з Купрумом та Аргентумом.

Натрієва сіль $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Na}$ була синтезована за реакцією NaBH_4 з $3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{PzH}$ (**4.43a**) при температурі близько $190\text{ }^\circ\text{C}$ без розчинника. У спектрі ^{19}F ЯМР $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Na}$ наявні три піки при $\delta -55.1$, -57.0 і -62.3 м.ч. відповідних атомів Флуору CF_3 груп піразолільних залишків. Для порівняння, сигнали атомів Флуору вихідної речовини в CDCl_3 мають вигляд двох піків при $\delta = -56.1$ і -61.3 (1:2).

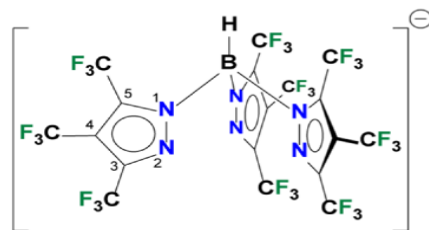


Рис. 4.7. Новий піразолілборатний ліганд $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]^-$

Обробка $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Na}$ AgOTf в атмосфері етилену приводить до отримання аргентум(I) етиленового комплексу $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Ag}(\text{C}_2\text{H}_4)$ у вигляді білого порошку стійкого до втрати етилену в атмосфері азоту. Рентгенівська структура $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Ag}(\text{C}_2\text{H}_4)$ наведена на рис 4.8.

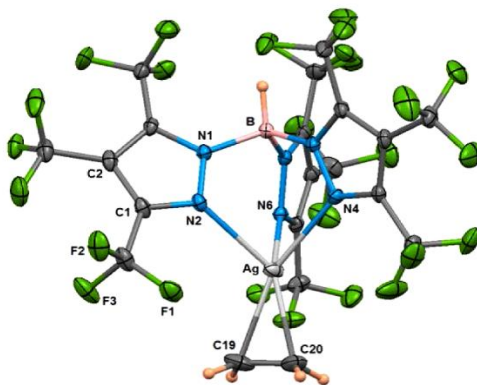


Рис. 4.8. Будова комплексу $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Ag}(\text{C}_2\text{H}_4)$ за даними РСД

Подібні структурно охарактеризовані аргентум(I) етиленові комплекси цікаві через важливість в різних промислових і біологічних процесах [394].

Сигнал ^1H ЯМР етиленових протонів, зв'язаних з Аргентумом, комплексу $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Ag}(\text{C}_2\text{H}_4)$ спостерігається при δ 5.65 м.ч. Це є помітним зсувом в слабке поле в порівнянні з сигналом вільного етилену (δ 5.40 м.ч.). Спектр ^{13}C ЯМР $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Ag}(\text{C}_2\text{H}_4)$ в CD_2Cl_2 показує резонанс при δ 111.6 м. ч., який відповідає атому Карбону етиленового залишку, координованого з Аргентумом. Це найменший сильнопольний зсув порівняно з незаміщеним етиленом (δ 123.3 м. ч.), що спостерігався досі для етиленових аддуктів з металами і трис(азоліл) боратами. Наприклад, $[\text{HB}(3,5\text{-(CF}_3)_2\text{Pz)}_3]\text{Ag}(\text{C}_2\text{H}_4)$, показує відповідний сигнал при 104.9 м.ч..

Також було синтезовано купрумовмісний аналог $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Cu-(C}_2\text{H}_4)$ шляхом обробки $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Na}$ з $[\text{CuOTf}]_2$ в присутності етилену. Крім того, цей аддукт може бути одержаний метатезою $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Ag(C}_2\text{H}_4)$ з CuCl . Спектр ^1H ЯМР $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Cu(C}_2\text{H}_4)$ має резонанс при δ 5.06 м.ч., що відповідає протонам координованого етилену. Це невеликий, але сильнопольний зсув порівняно з сигналом ^1H ЯМР вільного етилену. Спектр ^{13}C ЯМР $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Cu(C}_2\text{H}_4)$ в CDCl_3 показує сигнал Карбону етилену при δ 94.9. Це також найвище значення хімічного зсуву ^{13}C , що спостерігається для купрум-етиленових аддуктів полі(азоліл)боратів. Хоча $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Cu(C}_2\text{H}_4)$ є твердою кристалічною речовиною, але, на жаль, кристали виявились непридатними для РСД.

Також було синтезовано аргентум(I) карбонільний аддукт з $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{-}$ шляхом заміни етилену в $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Ag(C}_2\text{H}_4)$ на CO (це, однак, процес оборотний: аддукт з етиленом можна регенерувати шляхом обробки $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Ag(CO)}$ етиленом в CDCl_3). При кімнатній температурі в атмосфері азоту $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Ag(CO)}$ є стабільним білим порошком. Рентгенівська структура $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Ag(CO)}$ наведена на рис. 4.9.

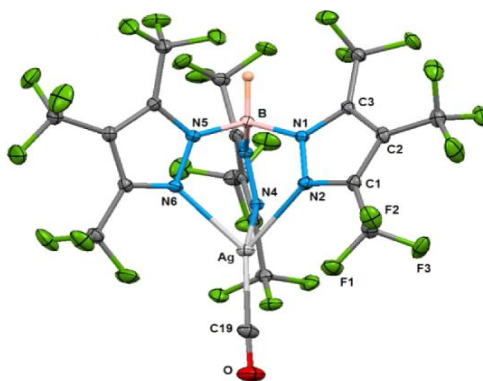


Рис. 4.9. Структура $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Ag(CO)}$ за даними РСД

Отже, було одержано високотрифлуорометильований трис(піразоліл)-борат $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]$ та його аргентумо- та купрумовмісні етиленові

аддукти. Слабодонорний характер опорного ліганду знаходить своє відображення в етиленових ^{13}C хімічних зсувах. Відомо, що аргентум(I) аддукти флуорованих трис(піразоліл)боратів, наприклад, $[\text{HB}(\text{3,5}-(\text{CF}_3)_2\text{Pz})_3]\text{-}$ є дуже перспективними каталізаторами для різних процесів, в тому числі активації зв'язків C-H і C-галоген [394]. Каталітичні властивості $[\text{HB}(\text{3,4,5}-(\text{CF}_3)_3\text{Pz})_3]\text{-}$ вмісних аддуктів з металами в даний час вивчаються.

4.2. Трикомпонентний синтез C_2F_5 -вмісних піразол(ін)ів з $\text{C}_2\text{F}_5\text{CH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$, NaNO_2 та електронодефіцитних алкенів/алкінів

Серед флуоровмісних фармацевтичних препаратів і агрохімікатів найчастіше можна зустріти сполуки, що містять трифлуорометильну групу [282]. В той же час, в останні роки значну увагу привертають більш об'ємні і ліпофільні аналоги – C_2F_5 і SF_5 [399]. Так, пентафлуороетильні похідні часто мають кращі властивості в порівнянні з трифлуорометильними аналогами [400]. Тому значна кількість біологічно активних сполук, в тому числі кілька лікарських засобів, містять групу C_2F_5 (рис. 4.10) [401, 402].

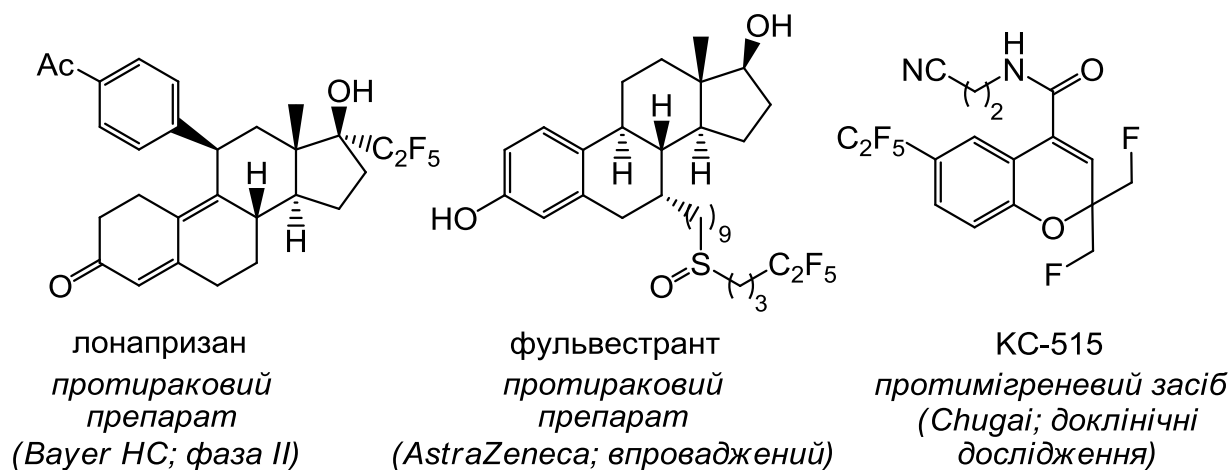


Рис. 4.10. Біологічно активні сполуки з групою C_2F_5

Однак, в порівнянні з введенням трифлуорометильної групи, методів введення фрагмента C_2F_5 в органічні молекули існує небагато: хіміки в основному використовують пряме пентафлуороетилювання [403] і

недооцінюють C_2F_5 -вмісні будівельні блоки. Отже, нові реагенти і реакції одержання C_2F_5 -заміщених сполук мають цінність.

На відміну від досить популярного CF_3CHN_2 концептуально привабливий $C_2F_5CHN_2$ залишається невідомим. До сих пір тільки одна публікація згадує перетворення, яке, можливо, відбувалось через цей проміжний продукт: в 2007 році було здійснено синтез C_2F_5 -піразоліну взаємодією $C_2F_5CH=NN Tos$ з алкеном і $NaNH_2$ з виходом 36% [404]. Автори, проте, не розглядали механізм реакції та всебічно не охарактеризували продукт. Зважаючи на важливість піразолінів в галузі матеріалознавства, органічного синтезу і медичних досліджень C_2F_5 -піразоліни є привабливими об'єктами. У цьому контексті, ми згенерували новий хімічний реагент $C_2F_5CHN_2$ з $C_2F_5CH_2NH_2 \cdot HCl$ і натрій нітриту і вивчили його першу реакцію: [3 + 2]-циклопрієднання з алкенами з утворенням C_2F_5 -піразолінів.

Оскільки діазоалкани швидко реагують з алкенами, що містять електроноакцепторні групи, щоб „заманити в пастку” уявний $C_2F_5CHN_2$, ми вибрали активний алкен **3.2** з двома групами EWG. $NaNO_2$ (4,0 екв.) додавали до суспензії $C_2F_5CH_2NH_2 \cdot HCl$ (3.0 екв.) в суміші DCM/вода при 0 °C на повітрі. Реакційну суміш перемішували впродовж 10 хв., під час яких органічний шар набував жовтого кольору, далі додавали малеїнімід **3.2** (1.0 екв.). Після витримування суміші 72 год. за кімнатної температури ми отримали суміш $^1\Delta$ -/ $^2\Delta$ -піразолінів **4.48a/b** з кількісним виходом (схема 4.7, табл. 4.4). Згодом ми оптимізували умови експерименту і зменшили кількість $C_2F_5CH_2NH_2 \cdot HCl$ до 1.5 екв., не зменшуючи конверсії реакції.

Малеїніміди **4.11**, **4.49-4.52** також реагують з $C_2F_5CHN_2$ (схема 4.7). У кожному досліді ми отримали суміш $^1\Delta$ - (**a**) та $^2\Delta$ -піразолінів (**b**) з виходами 97–99%. Співвідношення ізомерів добре корелює з електронними властивостями *N*-замісника малеїніміду. Чим більш електроноакцепторним є замісник, тим більш високим є вміст $^2\Delta$ -ізомеру: **4.48** (12%) → **4.56** (47%) → **4.54** (85%) → **4.58** (100%). Тризаміщений алкен **4.53** не реагував через стеричні перешкоди (табл. 4.4)

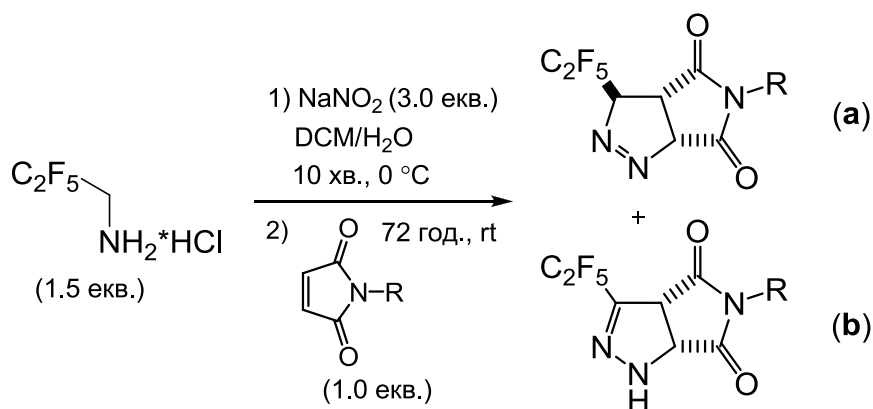
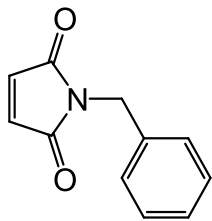
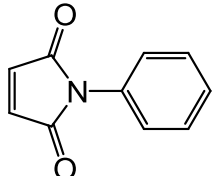
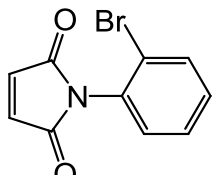
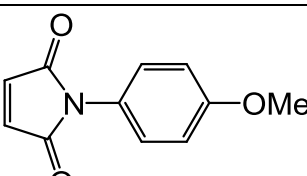
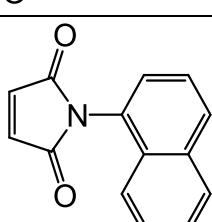
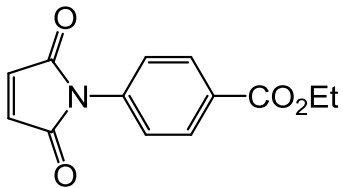
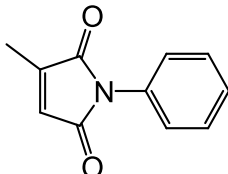


Схема 4.7

Таблиця 4.4

Взаємодія $\text{C}_2\text{F}_5\text{CHN}_2$ з малеїнімідами

	Алкен	Продукт	Співвідношення	Вихід (%)
3.2		4.48a/b	1:0.14	99
4.11		4.54a/b	1:5.6	98
4.49		4.55a/b	1:3.7	99
4.50		4.56a/b	1:0.9	97
4.51		4.57a/b	1:1.5	99

	Алкен	Продукт	Співвідношення	Вихід (%)
4.52		4.58b	—	99
4.53		не реагує		

Для всебічного дослідження сфери реакції ми також протестували ряд монозаміщених алкенів (схема 4.8, табл. 4.5). Субстрати **4.1**, **4.2**, **4.59–4.63** з сильними групами EWG реагували з $C_2F_5CHN_2$ повністю; проте, алкени з більш слабкою EWG (**4.3**) або EDG (**4.64**, **4.4**) не реагували. Ці результати свідчать про те, що реакція між $C_2F_5CHN_2$ і алкенами належить до I типу [3+2]-циклоприєднання [405]: вона прискорюється EWGs і гальмується EDGs в алкені.

Реакція є регіоселективною: це приводить до одного регіоізомеру з замісниками в положеннях 3 і 5 піразолінового ядра. Крім того, загалом утворювались більш термодинамічно стабільні $^2\Delta$ -піразоліни (**c**) з кон'югованим зв'язком $N=C$ і подвійними/потрійними зв'язками EWG. Тільки у випадку алкену **4.59** поряд з продуктом **4.66c** спостерігалось утворення незначної кількості ізомеру **4.66a** (12%).

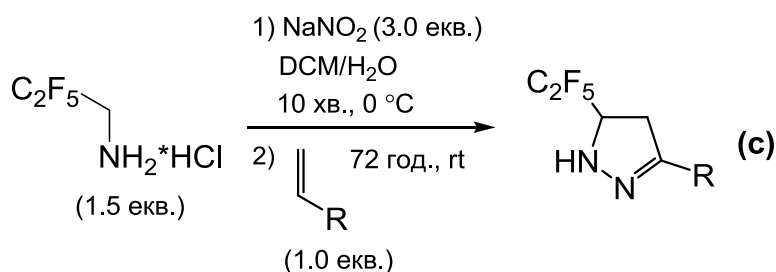
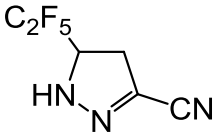
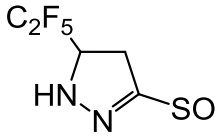
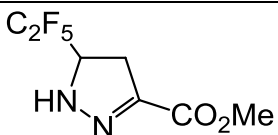
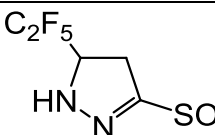
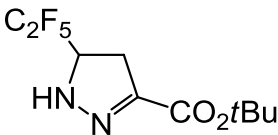
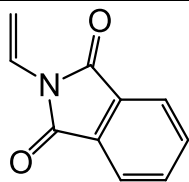
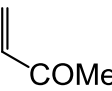
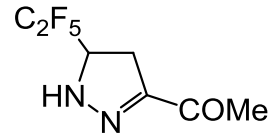
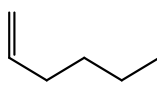
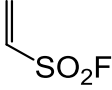
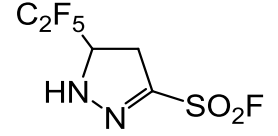


Схема 4.8

Таблиця 4.5

Взаємодія $C_2F_5CHN_2$ з монозаміщеними алкенами

Алкен	Продукт	Алкен	Продукт
			
4.1	4.65c 97%	4.62	4.70c 95%
			
4.59	4.66c ^a 98%	4.63	4.71c 98%
			<i>не реагує</i>
4.60	4.67c 99%	4.3	
			<i>не реагує</i>
4.61	4.68c 97%	4.64	
			<i>не реагує</i>
4.2	4.69c 95%	4.4	

^a Містить 12% ізомеру **4.66a**

Далі ми дослідили стеричні вимоги реакції. Ми вибрали різноманітні ди- і тризаміщені алкени із щонайменше однією сильною EWG ($-CO_2Alk$ або $-COMe$) (схема 4.9, табл. 4.6). 1,1-Дизаміщені субстрати плавно дають відповідні $^1\Delta$ -піразоліни (**a**) незалежно від другого замісника: EWG (**4.72**, **4.73**) або EDG (**4.74**, **4.10**). 1,2-Дизаміщені субстрати, однак, були менш активними: алкени з другим замісником EWG (**4.12**, **4.13**) повністю вступають в реакцію з $C_2F_5CHN_2$ (з отриманням $^2\Delta$ -піразолінів (**c**)) в той час як ті, що мають другий замісник EDG (**4.15**, **4.75**), не реагують. Навіть після проведення реакції впродовж 7 днів конверсія не перевищила 16% для **4.15** та

26% для **4.75**. Тризаміщені алкени **4.30** (з трьома EWGs) і **4.76** залишались без змін. Отже, $C_2F_5CHN_2$ реагує тільки з моно- та дизаміщеними алкенами. У порівнянні з добре охарактеризованим CF_3CHN_2 , $C_2F_5CHN_2$ є менш активним у реакції [3+2]-циклоприєднання з алкенами через стеричні причини (C_2F_5 -має більший об'єм, ніж CF_3). Наприклад, за однакових умов, *in situ*-генерований CF_3CHN_2 реагує з субстратами **4.3** і **4.15** (див. розділ 4.1).

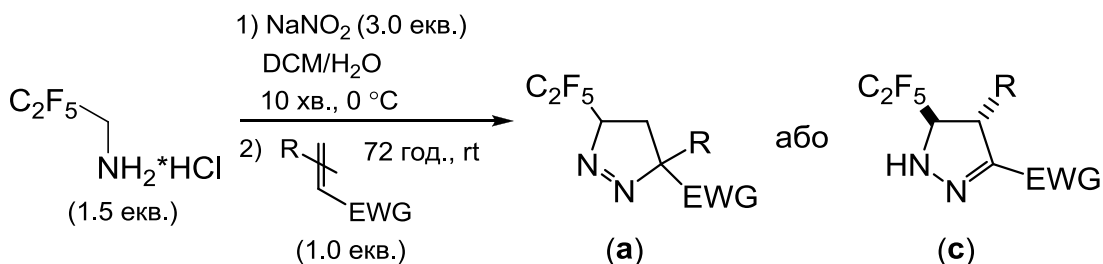


Схема 4.9

Таблиця 4.6

Взаємодія $C_2F_5CHN_2$ з ди- та тризаміщеними алкенами

Алкен	Продукт	Алкен	Продукт
4.72	4.77a 99%	4.12	4.82c 98%
4.73	4.78a 95% ^a	4.15	4.83c 16% ^c
4.74	4.79a 96%	4.75	4.84c 26% ^c
			не реагує
4.10	4.80a 97%	4.30	

Алкен	Продукт	Алкен	Продукт
			<i>не реагує</i>
4.13	4.81c 98%^b	4.76	

^a Суміш піразоліну **4.78a** та піразолу (2/1). ^b Час реакції: 7 днів, ~ 7% *цис*-ізомеру. ^c Час реакції: 7 днів. Приблизний вихід за даними ¹H ЯМР

Будову ряду одержаних піразолінів було доведено за допомогою РСД (рис. 4.11)

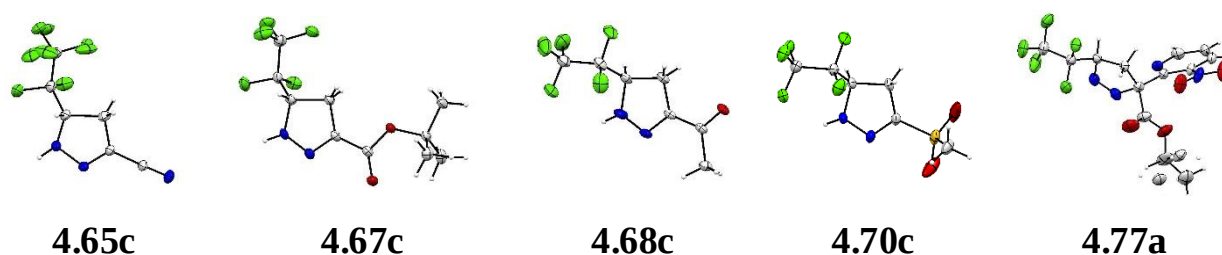


Рис. 4.11. Структури сполук **4.65c**, **4.67c**, **4.68c**, **4.70c**, **4.77a** за даними РСД

Вищеописана реакція робить пентафлуороетилзаміщені ¹Δ- і ²Δ-піразолінові будівельні блоки синтетично доступними і прокладає шлях до їх дослідження як біологічно активних сполук в порівнянні з їх нефлуорованими аналогами.

Також обробкою довільно обраного ¹Δ-піразоліну (суміш **4.48a/b**) каталітичною кількістю TFA в DCM кількісно отримували чистий ²Δ-ізомер **4.48b** (схема 4.10).

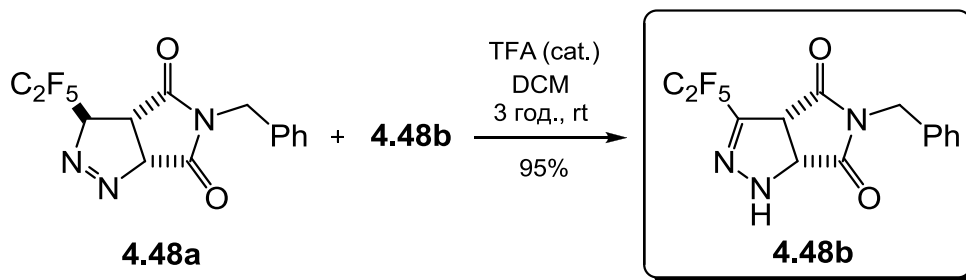


Схема 4.10

Далі ми приділили увагу дослідженню взаємодії генерованого *in situ* $C_2F_5CHN_2$ з різними за будовою алкінами, яка мала приводити до одержання C_2F_5 -піразолів.

Ми розпочали з простого монозаміщеного алкіну **4.31** з однією електроноакцепторною групою CO_2Me . Суміш алкіну **4.31**, $C_2F_5CH_2NH_2 \cdot HCl$ (1.0 екв.) і $NaNO_2$ (2.0 екв.) у системі вода/DCM перемішували при кімнатній температурі. Через 10 хв. органічний шар набував жовтого кольору, що вказує на утворення $C_2F_5CHN_2$. Через 24 год. реакції конверсія складала 55%, але ми не спостерігали ніяких побічних продуктів. Оптимізація умов проведення реакції – $C_2F_5CH_2NH_2 \cdot HCl$ (3.0 екв.), $NaNO_2$ (5.0 екв.), 72 год. – дозволила досягти повної конверсії. Стандартною обробкою ми отримали білий кристалічний піразол **4.95a** з виходом 99% без жодного очищення. Реакція не вимагала інертної атмосфери і відбувалась на повітрі. Маючи ці обнадійливі результати ми вирішили вивчити сферу застосування реакції. По-перше, ми протестували різні монозаміщені алкіни в уже оптимізованих умовах перетворення (схема 4.11, табл. 4.7).

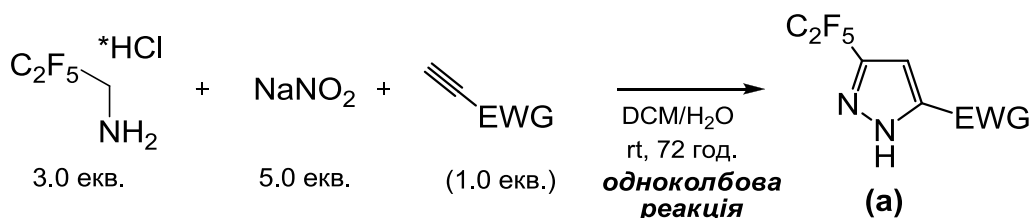


Схема 4.11

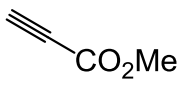
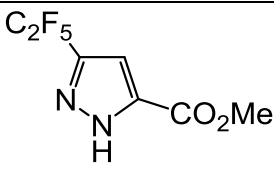
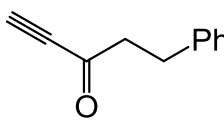
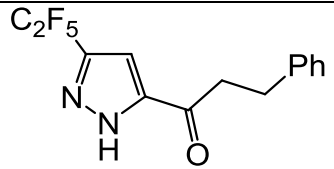
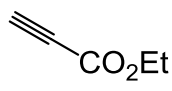
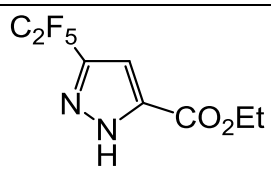
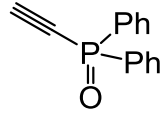
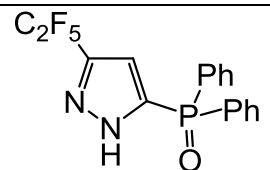
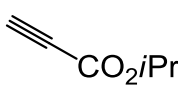
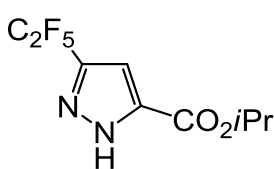
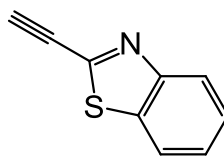
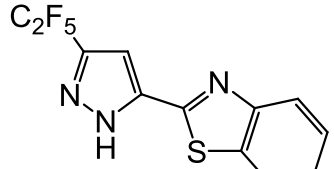
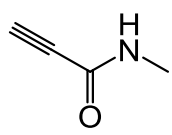
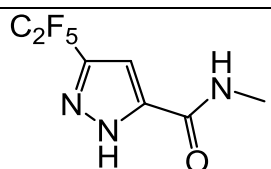
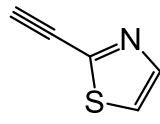
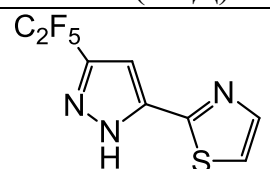
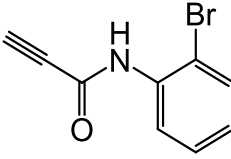
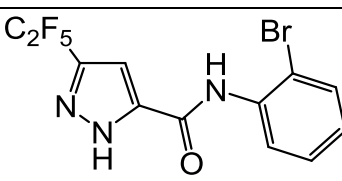
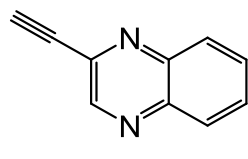
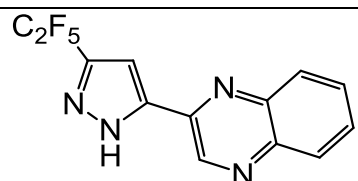
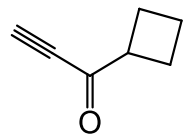
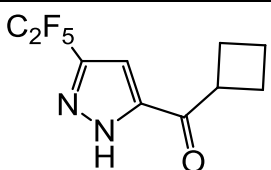
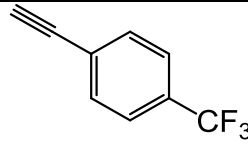
Субстрати **4.32**, **4.33**, **4.85**, **4.86**, **4.89**, **4.90** з сильними EWG легко реагують з $C_2F_5CHN_2$ при кімнатній температурі з отриманням відповідних піразолів з чудовими виходами 95–99% без будь-якого очищення.

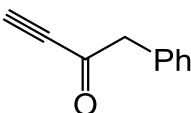
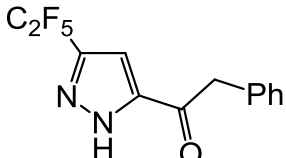
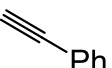
Субстрати **4.87**, **4.88** і **4.91–4.93** зі слабкою EWG реагують повільно, і навіть після одного тижня реакція не була завершена (конверсія 33–76%). Чисті відповідні продукти (табл. 4.7) були отримані з невисокими виходами після кристалізації реакційних сумішей. Проте, виходи цих сполук були

покращені до 45–88% при проведенні реакції при підвищеній температурі: 40–45 °С.

Таблиця 4.7

Взаємодія $C_2F_5CHN_2$ з монозаміщеними алкінами

Алкін	Продукт	Алкін	Продукт
			
4.31	4.95a 99%	4.90	4.102a 97%
			
4.85	4.96a 98%	4.33	4.103a 95%
			
4.86	4.97a 97%	4.91	4.104a 23% (33%) ^a 45% ^b (РСД)
			
4.87	4.98a 59% (76%) ^a 78% ^b	4.92	4.105a 57% ^c
			
4.88	4.99 22% (55%) ^a 88% ^b	4.93	4.106a 38% ^c
			<i>не реагує</i> ^{b,c}
4.89	4.100a 99%	4.94	

Алкін	Продукт	Алкін	Продукт
			<i>не реагує</i> - ^{a,b}
4.32	4.101a 98%	4.37	

^a rt, 168 год., DCM/вода. Конверсія наведена в дужках. ^b 45 °C, 72 год., PhMe/вода. ^c 40 °C, 72 год., DCM/вода

Цей метод, однак, не працює для ароматичних алкінів зі слабкою EWG (**4.94**) або EDG (**4.37**) – всі спроби здійснити реакцію з цими субстратами були невдалими. Ці результати свідчать про те, що реакція між $C_2F_5CHN_2$ і алкінами належить до типу I [3+2]-реакції циклоприєднання.

Далі ми вивчили різноманітні дизаміщені алкіни із щонайменше однією сильною EWG (CO_2Alk або $-COAlk$) (схема 4.12, табл. 4.8).

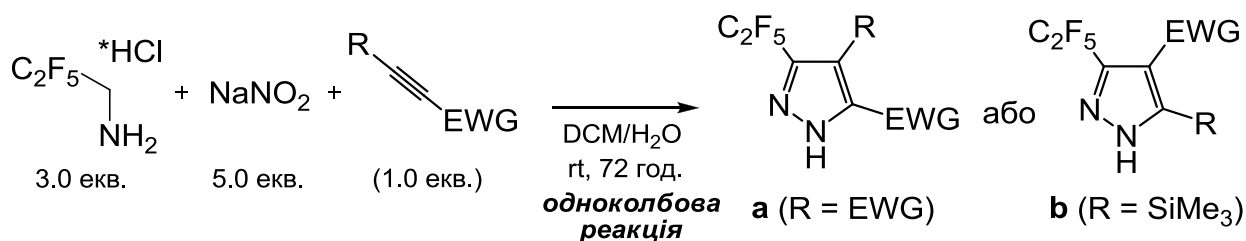


Схема 4.12

Субстрати **4.34**, **4.35**, **4.107**, **4.108** з другою EWG легко реагували з $C_2F_5CHN_2$ з отриманням піразолів з майже кількісними виходами. Субстрат **4.36** з другою EDG (SiMe₃), проте, реагував повільно. Конверсія складала 52% через 7 днів, приводячи до регіоізомеру **4.116b** без побічних продуктів. Кристалічний продукт **4.116b** очищували від рідких вихідних сполук шляхом промивання циклогексаном. Вихід **4.116b** було поліпшено до 73% при проведенні реакції при 40 °C. SiMe₃-заміщені субстрати **4.109**, **4.110** також реагували повільно, але знову проведення реакції при 40 °C дозволило отримати цільові продукти **4.117b**, **4.118a/b** з хорошими виходами. Субстрат **4.111** з другим замісником EDG – арилом, однак, не реагував.

Таблиця 4.8

Взаємодія $C_2F_5CHN_2$ з дизамщеними алкінами

Алкін	Продукт	Алкін	Продукт
4.34	4.112a 99%	4.36	4.116b 43% (52%) ^b 73% ^c (РСД)
4.107	4.113a 98%	4.109	4.117b 62% (РСД)
4.35	4.114a 65%	4.110	4.118b/a 89% ^a
			<i>не реагує</i> ^{b,c}
4.108	4.115a/b 99% ^a	4.111	

^a Вихід нерозділеної суміші піразолів. ^b rt, 168 год., DCM/вода. Конверсія наведена в дужках. ^c 40 °C, 72 год., DCM/вода.

Будову деяких піразолів було доведено за допомогою РСД (рис. 4.12)

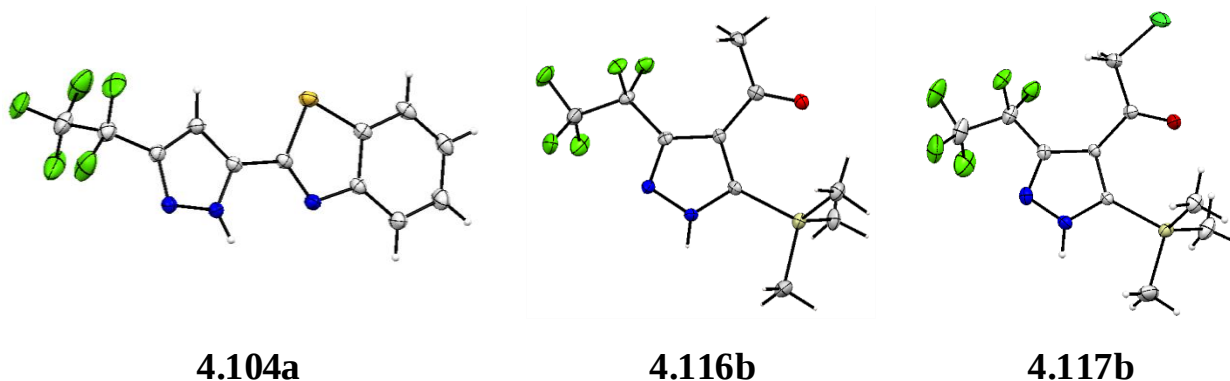


Рис. 4.12. Структури піразолів **4.104a**, **4.116b** та **4.117b** за даними РСД

Отже, досліджені монозаміщені алкіни взаємодіють з $C_2F_5CHN_2$ регіоселективно і дають тільки 3,5-дизаміщені піразоли. Дизаміщені алкіни поводитись по-різному через суперечливі електронні і стеричні ефекти. Відповідно до правил орбітальної симетрії [3+2]-циклоприєднання має привести до піразолів з групою C_2F_5 і EWG в положеннях 3- і 5-. Продукт **4.115** отримували у вигляді суміші ізомерів, оскільки C_2F_5 і CO_2Et мають подібні електроноакцепторні властивості. Навпаки, реакція алкіну **4.36**, що має як електроноакцепторний ($-COMe$), так і електронодонорний ($-SiMe_3$) замісники, приводить до ізомеру **4.116b** з EWG у 4-му положенні, порушуючи правила орбітальної симетрії. Ймовірно, що стеричні зіткнення між об'ємними C_2F_5 і $SiMe_3$ групами змушують реакцію слідувати оберненій регіоселективності – стеричний ефект значною мірою компенсує електронний ефект (рис. 4.13).

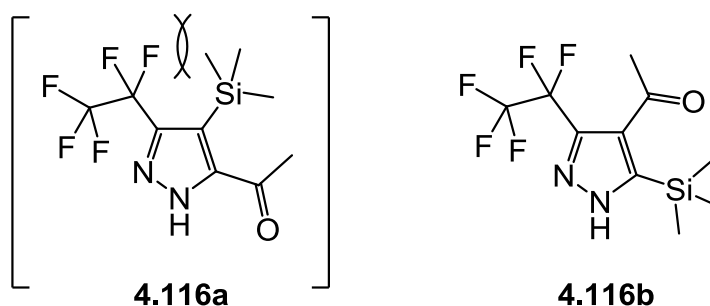


Рис 4.13. Очікуваний продукт **4.116a** та отриманий ізомер **4.116b**

Заміна одного атома Гідрогену в алкіні **4.36** на об'ємний атом Хлору (алкін **4.109**) призводила до суміші продуктів **4.117b/a** = 4.0/1.0 (чистий

продукт **4.117b** отримували шляхом кристалізації). Заміна двох атомів Гідрогену в сполуці **4.109** на атоми Флуору (алкін **4.110**) призводила до суміші **4.118b/a** 2.6:1.0. У сполуках **4.34**, **4.37**, **4.94** стеричний ефект значно переважає електронний, але вплив стеричного ефекту зменшується зі збільшенням розміру другого замісника: CH_3CO (**4.36**), ClCH_2CO (**4.109**), F_2CHCO (**4.110**), що приводить до збільшення відсотка **a**-ізомеру (0% для **4.116b**, 20% для **4.117a/b**, 28% для **4.118a/b**).

Для порівняння реакційної здатності $\text{C}_2\text{F}_5\text{CHN}_2$ і CF_3CHN_2 в [3+2]-циклоприєднанні з алкінами необхідно враховувати як стеричний, так і електронний фактори. З одного боку, C_2F_5 замісник є більш громіздким, ніж CF_3 , що знижує тим самим реакційну здатність $\text{C}_2\text{F}_5\text{CHN}_2$ в порівнянні з CF_3CHN_2 . З іншого боку, група C_2F_5 є слабшим акцептором, ніж CF_3 , і цей електронний ефект має збільшувати реакційну здатність $\text{C}_2\text{F}_5\text{CHN}_2$. Насправді, через сім днів при кімнатній температурі алкін **4.36** реагує з CF_3CHN_2 повністю, в той час як відповідна реакція з $\text{C}_2\text{F}_5\text{CHN}_2$ досягла конверсії тільки на 52%. Очевидно, що стеричний ефект переважає електронний; і $\text{C}_2\text{F}_5\text{CHN}_2$ є менш активним, ніж CF_3CHN_2 (схема 4.13).

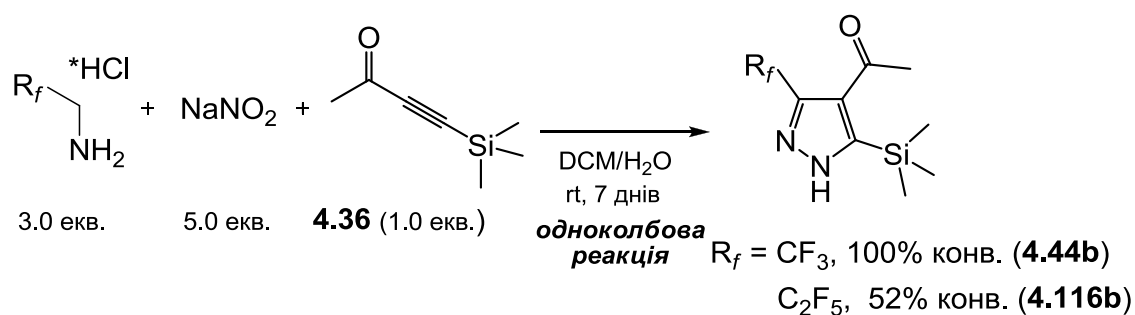


Схема 4.13.

Однак, ще одним фактором, який слід враховувати при порівнянні реакційної здатності $\text{C}_2\text{F}_5\text{CHN}_2$ і CF_3CHN_2 , є можливість безпечного нагрівання реакційної суміші з $\text{C}_2\text{F}_5\text{CHN}_2$ до 40–45 °С без випаровування реагенту, в той час як для CF_3CHN_2 це неможливо ($T_{\text{кип}} = 13\text{ °C}$) [291]. Таким чином, вихід продукту **4.116b** було поліпшено до 73% при проведенні реакції при температурі 40 °С.

Практичне застосування. Розробивши надійний практичний підхід до одержання C_2F_5 -піразолів, ми хотіли б також продемонструвати істинний практичний потенціал одержаних сполук. По-перше, стандартне зняття TMS-групи в **4.116b** привело до кетону **4.119** (схема 4.14). Ця стратегія дає можливість отримання 3,4-дизаміщених піразолів з відповідних TMS-похідних, в той час як пряма реакція монозаміщених алкінів з $C_2F_5CHN_2$ дає 3,5-дизаміщені похідні.

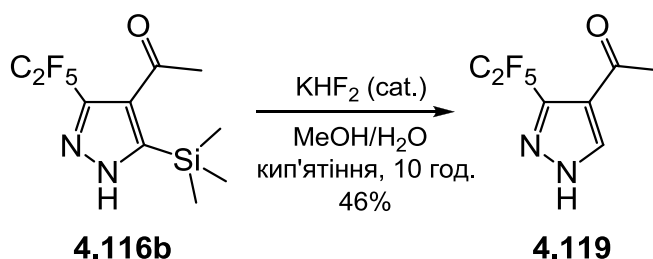


Схема 4.14

Крім того, лужний гідроліз естерної групи сполуки **4.95a** дає кислоту **4.120** – новий цінний будівельний блок для медичної хімії і відкриття нових ліків: ряд біологічно активних сполук, в тому числі інсектицидний агент DP-23, містять залишок CF_3 -аналога **4.120** (схема 4.15) [406].

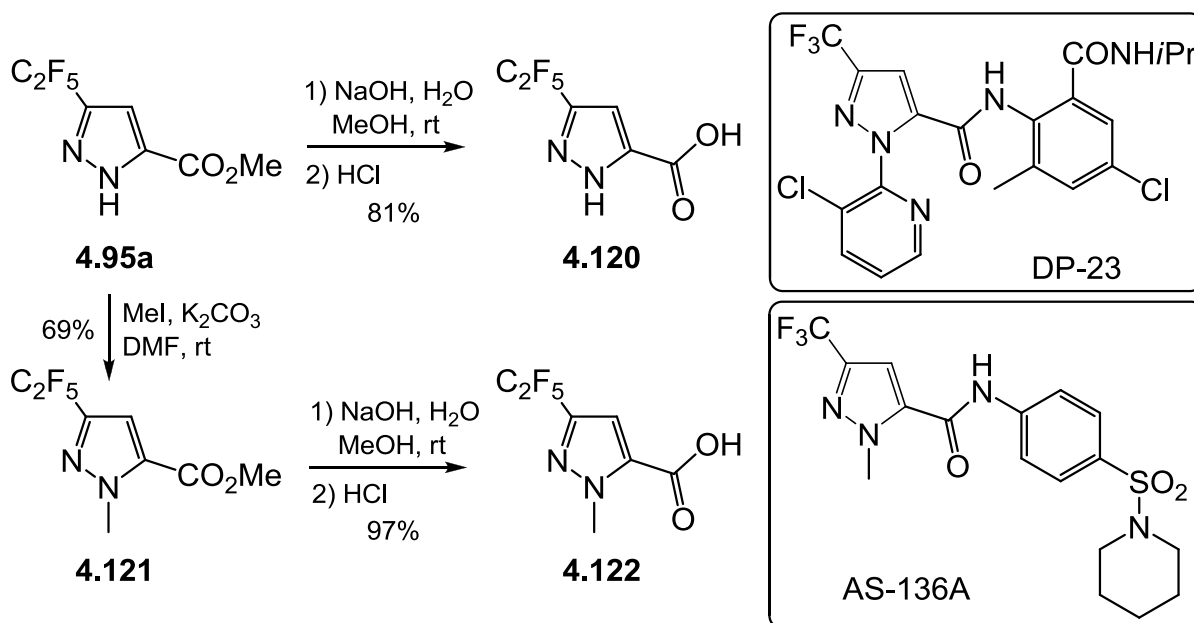


Схема 4.15

I, нарешті, алкілювання піразолу **4.95a** MeI дає продукт **4.121** з виходом 69% після колонкової хроматографії. Основний гідроліз естерної групи сполуки **4.121** дає кислоту **4.122** з істино практичним потенціалом для фармацевтичних застосувань: відповідна CF₃-кислота є основою для відомого противірусного агента AS-136A (схема 4.15) [407].

Таким чином, новий хімічний реагент C₂F₅CHN₂, був генерований *in situ* з C₂F₅CH₂NH₂*HCl і NaNO₂ в суміші вода/DCM при 0 °C. Вивчено першу реакцію C₂F₅CHN₂ – взаємодію з алкенами, яка належить до типу I [3 + 2]-реакції циклоприєднання. За кімнатної температури C₂F₅CHN₂ вступає в реакцію з моно- і дизаміщеними алкенами з утворенням відповідних піразолінів. Також розроблено новий підхід до C₂F₅-заміщених піразолів шляхом трикомпонентної реакції між C₂F₅CH₂NH₂*HCl, NaNO₂ і електронодефіцитними алкінами. C₂F₅CHN₂ менш активний в порівнянні з CF₃CHN₂ через стеричні обмеження. Розроблений нами метод дуже практичний: він не вимагає а) попереднього виділення токсичного проміжного діазо-продукту; б) інертної атмосфери; в) будь-яких каталізаторів; г) очищення продуктів за допомогою колонкової хроматографії. Крім того, реакція працює як для моно-, так і для дизаміщених алкінів і дає можливість формувати 3,5- і 3,4-дизаміщені піразоли (через SiMe₃-алкіни). Тому, з огляду на важливість флуорованих піразолів, ми вважаємо, що вчені незабаром будуть використовувати цю надзвичайно корисну практичну реакцію для розробки нових ліків та в агрохімії, де потреба в надійних реакціях є високою.

4.3. Трикомпонентний синтез флуорованих піразолів з флуороалкіламінів, NaNO₂ та електронодефіцитних алкінів

Беручи до уваги вдалі результати синтезу CF₃-/C₂F₅-піразолів ми хотіли дослідити універсальність цієї реакції, а саме вивчити можливість використання інших флуороалкіламінів та алкінів.

Для дослідження сфери застосування реакції спершу було обрано модельний алкін – метилпропіолат. Потім були протестовані різні аміни $\text{RCF}_2\text{CH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ (**4.123-4.132**) відповідно до раніше розроблених умов: суміш аміну, NaNO_2 , і естеру перемішували у суміші DCM/вода при кімнатній температурі впродовж трьох днів. Отримані несподівані результати наведені на схемі 4.16 та в табл. 4.9.

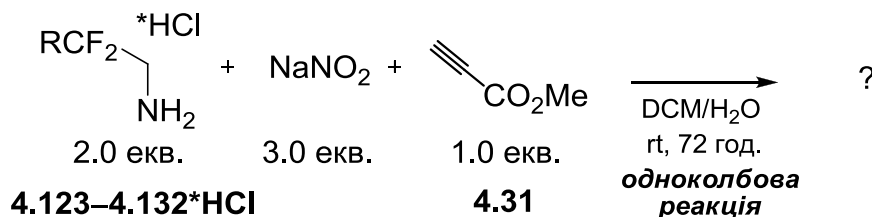
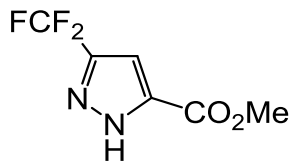
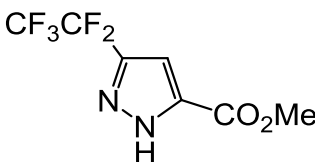
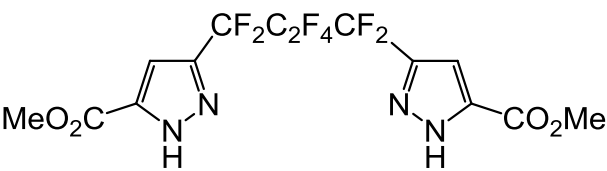
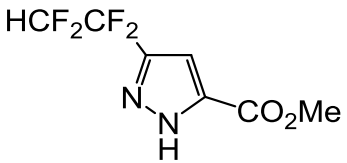
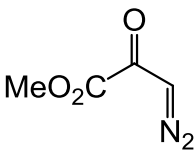
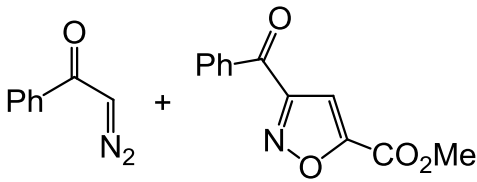
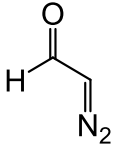
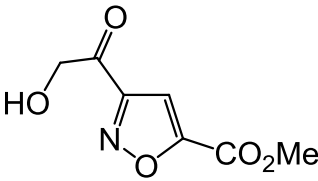
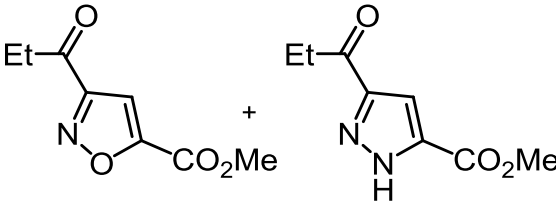
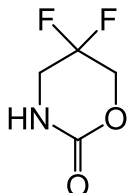


Схема 4.16

Таблиця 4.9

Взаємодія метилпропіолату з різними амінами

Амін	R	Продукт		Вихід (%)	Шлях
4.123	F	4.39a		99 (ПСД)	“a”
4.124	CF ₃	4.95a		99	“a”
4.125	H ₂ NCH ₂ C ₃ F ₆	4.133a		87 ^a	“a”
4.126	CHF ₂	4.134a		97	“a”
4.127	CO ₂ Me	4.135b		51 ^b (ПСД)	“b”

Амін	R	Продукт		Вихід (%)	Шлях
4.128	Ph	4.136b 4.136c		17 ^c 10 ^c (РСД)	"b" "c"
4.129	H	4.137b		[~ 50] ^d	"b"
4.130	HOCH ₂	4.138c		31 ^c (РСД)	"c"
4.131	Et	4.139c 4.139d		7 21	"c" "d"
4.132	BocNHCH ₂	4.140e		47 ^b (РСД)	"e"

^a Використано 0.5 екв. аміну (H₂NCH₂C₂F₄)₂*2HCl. ^b Використано 1.0 екв. аміну RCF₂CH₂NH₂*HCl. ^c Чистота продукту **4.136b** 80%. ^d Вихід за даними ЯМР реакційної суміші

Аміни **4.125***HCl і **4.126***HCl з флуорованими електроноакцепторними замісниками дали очікувані піразоли **4.133a** і **4.134a** з хорошими виходами 87% і 97%, відповідно. Очевидно, що реакція відбувається через *in situ* генерування RCF₂CHN₂ (схема 4.17, шлях "a").

Реакція аміну **4.127***HCl з нефлуорованим електроноакцепторним замісником R (CO₂Me) несподівано дала чистий діазокетон **4.135b** (РСД, рис. 4.14) з 51% виходом і вихідний алкін. Імовірно, спершу утворена флуорована проміжна діазо-сполука "Y" піддавалась водному гідролізу, що каталізується кислотою (схема 4.17, шлях "b"). Індивідуальний діазокетон **4.135b**, в свою чергу, не вступає в реакцію з метилпропіолатом навіть при нагріванні.

Амін **4.128***HCl дав ще більш вражаючі результати: поряд з багатьма неідентифікованими продуктами були виділені з низькими виходами діазокетон **4.136b** і чистий ізоксазол **4.136c** (РСД, рис. 4.14). Хоча механізм формування ізоксазолу **4.136c** не зовсім ясний, здається, що спочатку утворений кетон **4.136b** реагує з HNO_2 з отриманням проміжного "Z", який далі перетворюється на нітрилоксид "W". [3+2]-циклоприсєднання "W" з метилпропіолатом могло б дати ізоксазол **4.136c** (схема 4.17, шляхи "b" і "c"). Для підтримки/відхилення цієї гіпотези необхідні додаткові дослідження, але це виходить за рамки даної роботи.

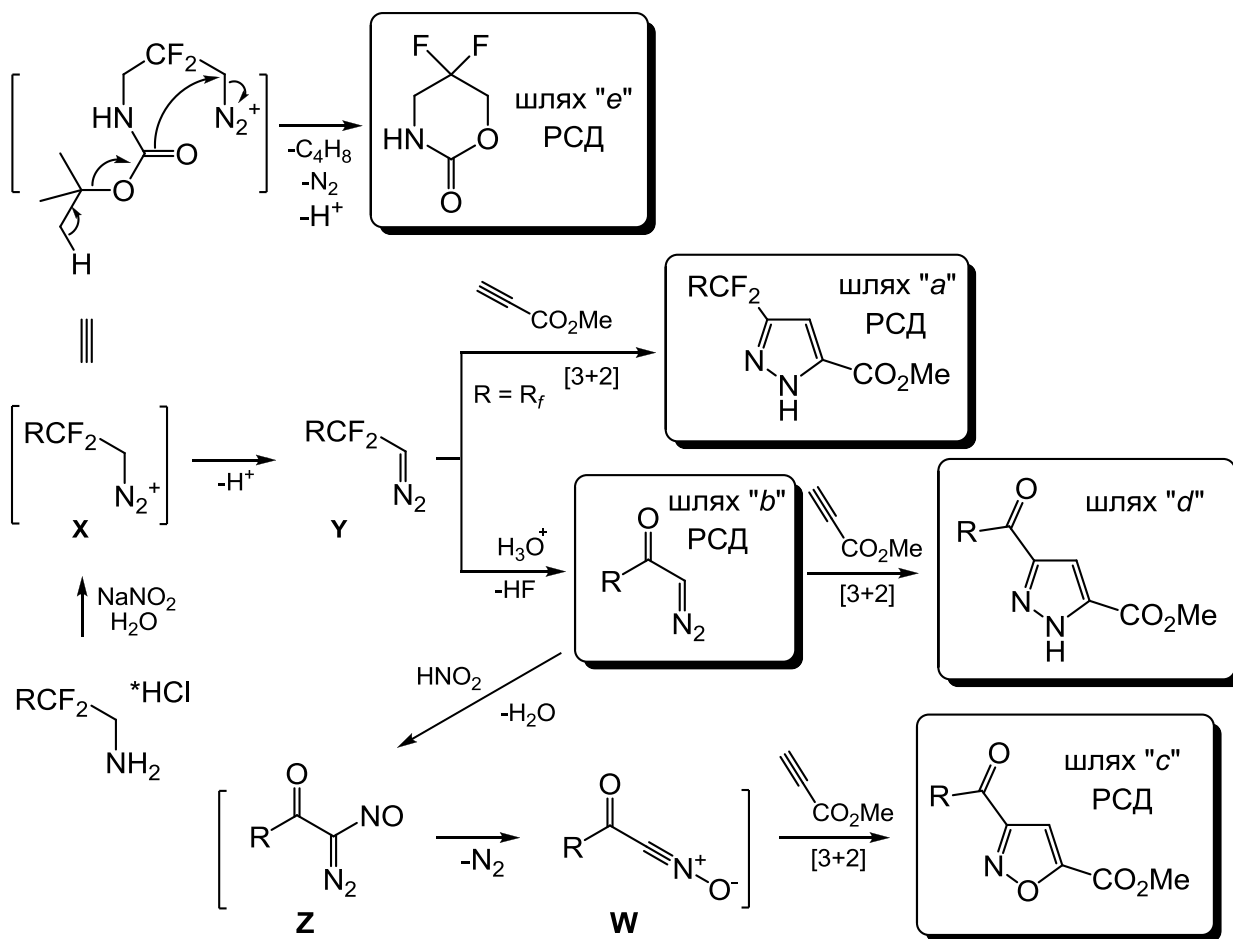


Схема 4.17

Реакція аміну **4.129***HCl не давала піразоловмісних продуктів, але спостерігалось утворення неідентифікованих побічних сполук, вихідного алкіну і діазоацетальдегіду **4.137b**. Чиста сполука **4.137b** вже описана в літературі раніше – в CDCl_3 вона існує у вигляді суміші *цис*- і *транс*-

ротамерів, які мають дуже характерні сигнали в ^1H ЯМР [408]. Варто відзначити, що раніше автори роботи [409] вже намагались генерувати CF_2HCHN_2 , але безуспішно.

Амін **4.130***HCl також давав ізоксазол **4.138c** (РСД, рис 4.14) як основний продукт реакції (схема 4.17, шлях "с").

Амін **4.131***HCl з алкільним замісником (Et) давав складну суміш, з якої були отримані два чисті продукти: мінорний ізоксазол **4.139c** і мажорний піразол **4.139d** (схема 4.17, шляхи "с" і "d"). Ймовірно, спочатку утворений алкїлдіазокетон EtCOCHN_2 був досить активним, щоб швидко реагувати з метилпропіолатом (**4.139d**), а не перетворюватись на нітрилоксид (а потім на **4.139c**).

Амін **4.132***HCl давав чистий циклічний продукт **4.140e** (РСД, рис. 4.14) з виходом 59% (схема 4.17, шлях "е"). У цій реакції не спостерігалось утворення будь-яких помітних кількостей піразол-/ізоксазол-вмісних продуктів.

Тобто, досліджувана реакція дає необхідні флуоровані піразоли тільки якщо замісник "R" є атомом Флуору (**4.123**) або флуороалкільною групою (**4.124–4.126**). Хоча були випробувані тільки три групи CF_3 , $\text{C}_2\text{F}_4\text{H}$ і $\text{C}_3\text{F}_6\text{X}$, здається, що реакція буде також працювати для всіх флуороалкільних замісників "R". З іншими замісниками "R" – H, Alk, Ar, CO_2Alk (**4.127–4.132**) – реакція дає несподівані продукти з виходами від низьких до помірних. Не зважаючи на те, що пояснення утворення цих сполук вимагає детальних механістичних досліджень, ми запропонували загальний механістичний профіль (схема 4.17), який підтверджено даними РСД всіх продуктів і стабільних проміжних інтермедіатів (рис. 4.14).

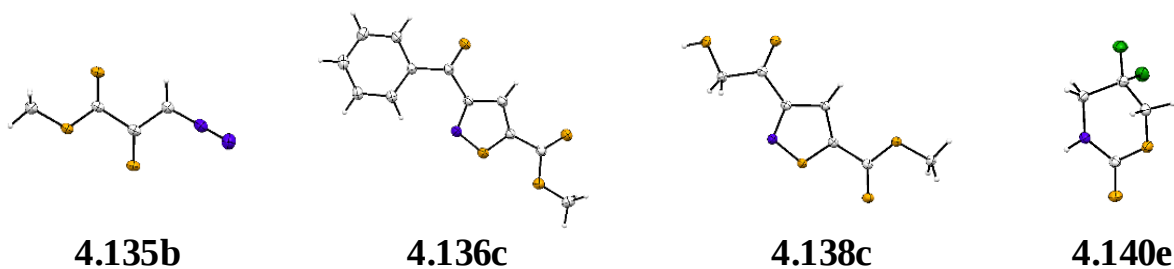


Рис. 4.14. Структури сполук **4.135b**, **4.136c**, **4.137c**, та **4.140e**
за даними РСД

Отже, ми вже знаємо, що *in situ* генеровані FCF_2CHN_2 і $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CHN}_2$ реагують при кімнатній температурі тільки з електронодефіцитними алкінами. Реакційна здатність $\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{CHN}_2$, однак, може сильно відрізнятись, оскільки HCF_2 -замісник є значно слабшим акцептором, ніж замісники F - і CF_3 - [410]. Амін **4.126** був обраний наступним, і його реакційна здатність була протестована по відношенню до різних алкінів (схема 4.18, табл. 4.10).

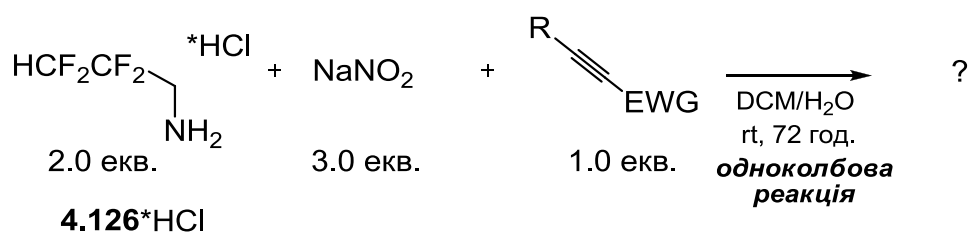


Схема 4.18

Таблиця 4.10

Взаємодія (2,2,3,3-тетрафлуоропропіл)аміну з різними алкінами

Алкін	Продукт	Алкін	Продукт
4.31	4.134 97%	4.34	4.146 91%
4.85	4.141 97%	4.107	4.147 92%

Алкін	Продукт	Алкін	Продукт
4.86	4.142 96% (РСД)	4.33	4.148 93% (РСД)
4.89	4.143 96%	4.93	4.149 73%^a
			<i>не реагує^a</i>
4.32	4.144 95%	4.94	
			<i>не реагує^a</i>
4.90	4.145 94%	4.37	

^a Використано 5.0 екв. аміну **4.126**

Отже, експериментально встановлено, що амін **4.126** поведився аналогічно раніше дослідженим амінам **4.123** і **4.124** (табл. 4.10). Справді, електронодефіцитні алкіни реагують з утворенням піразолів з відмінними виходами 91–97%. Реакція відбувається без утворення жодних побічних продуктів; випаровування органічної фази дає чисті піразоли без додаткового очищення. Для монозаміщених алкінів спостерігалось регіоселективне утворення тільки 3,5-дизаміщених піразолів, що було підтверджено за РСД (рис. 4.15). Гетероциклічний алкін **4.93** давав піразол **4.149** з хорошим виходом 73%, в той же час ароматичний менш активований алкін (**4.94**) або неактивований алкін (**4.37**) не реагували.

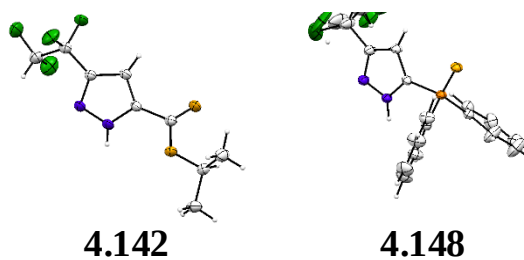


Рис. 4.15. Структура сполук **4.142** та **4.148** за даними РСД

Таким чином, досліджувані взаємодії $\text{RCF}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ з NaNO_2 та алкінами дають флуоровані піразоли і є універсальними реакціями, які ідеально працюють, якщо замісник "R" є атомом Флуору або флуороалкільною групою, а алкін містить електроноакцепторну групу. З іншими "R" реакція дає несподівані продукти з низькими виходами. Цей метод дуже практичний: він працює на повітрі, в звичайних розчинниках, без будь-яких катализаторів і при кімнатній температурі. Крім того, це дає піразоли з чудовими виходами, і, в основному, без очищення, а отже, можуть бути швидко синтезовані граміві кількості бажаних продуктів. Ми вважаємо, що розроблений метод вже найближчим часом знайде широке практичне застосування в медичній хімії та агрохімії.

4.4. Генерування дифлуорометилдіазометану (CF_2HCHN_2) для [3+2]-циклоприсєднання з алкінами

В попередньому підрозділі ми вже згадували про безуспішні спроби одержання найближчого аналога CF_3 -діазометану – CF_2HCHN_2 (**4.150**) [409]. Така ситуація, – коли в XXI ст., в розквіті органічної хімії, при можливостях вчених синтезувати надзвичайно складні сполуки в більш ніж 100 хімічних стадій [411], існує крихітний реагент (молекула **4.150** містить лише два атоми Карбону) з істинно високим потенціалом для фармацевтичної та агрохімічної промисловості, який залишається абсолютно невідомим, – є дивною і, на нашу думку, має бути терміново виправлена.

Варто згадати про CF_2H -заміщені піразоли, як цінні будівельні блоки (рис. 4.16) [412], які за останні п'ять років описані в більш ніж 200 патентів

відомих фармацевтичних та агрохімічних компаній. В той час як генерування діазосполуки **4.150** є прямим шляхом для одержання цих важливих молекул.

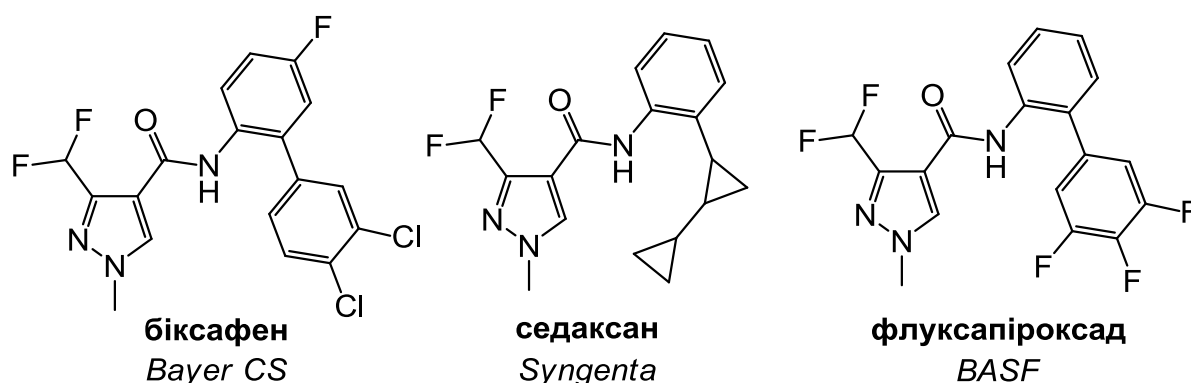


Рис. 4.16. Комерційні фунгіциди – похідні CF_2H -піразолів

Спершу ми знову зробили спробу генерувати реагент **4.150** в умовах, розроблених для приготування CF_3 -діазометану – у водному середовищі (схема 4.19).

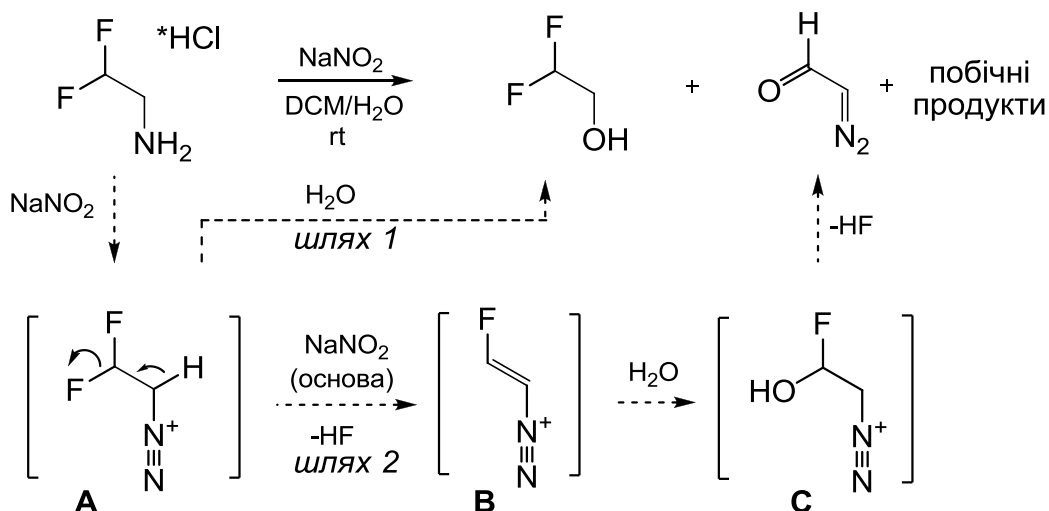


Схема 4.19

Було знайдено, що гідрохлорид дифлуоретиламіну і NaNO_2 реагували в суспензії вода/ DCM при кімнатній температурі з утворенням суміші дифлуороетанолу (мінорний продукт), діазоацетальдегіду (основний продукт) поряд з іншими неідентифікованими продуктами. Ймовірно, що дифлуоретанол утворився в результаті реакції проміжного продукту **A** з водою (схема 4.19, шлях 1); в той час як діазоацетальдегід – за реакцією з

NaNO_2 (основа), що супроводжувалась елімінуванням HF (інтермедіат **B**) і подальшим гідролізом (інтермедіат **C**, схема 4.19, шлях 2). Отже, було очевидним, що підготовка реагенту **4.150** повинна бути здійснена в неводних (щоб уникнути шляху 1) і неосновних (щоб уникнути шляху 2) умовах.

У 1975 році було здійснено діазотування похідних α -амінокислот в органічному середовищі із застосуванням *трет*-бутилізонітриту [413]. На відміну від NaNO_2 , *трет*-бутилізонітрит не є основою, і тому ми вирішили випробувати такий підхід для отримання **4.150**. Дійсно, після ряду експериментів було встановлено, що безбарвний розчин дифлуороетиламіну, *трет*-бутилізонітриту і AcOH (*cat.*) в хлороформі набував інтенсивно жовтого забарвлення після нагрівання зі зворотним холодильником впродовж ~ 10 – 15 хв. – утворення CF_2HCHN_2 (схема 4.20). Після подальшого нагріву жовтий колір повільно зникав, ймовірно, через розкладання реагенту. Для того, щоб „зловити” передбачуваний проміжний продукт **4.150**, через 10 хв. нагрівання припиняли і додавали алкін **4.31**. Після витримування реакційної суміші впродовж 1 дня при кімнатній температурі кристалічний піразол **4.151a** був отриманий з виходом 76% після очищення за допомогою колонкової хроматографії. Структура **4.151a** була підтверджена за допомогою РСД (рис. 4.17). Ймовірно, CF_2H -піразол **4.151a** утворювався шляхом $[3+2]$ -циклоприєднання *in situ* генерованого CHF_2CHN_2 і алкіну **4.31**. Важливо зазначити, що розроблена одноколбова реакція не вимагає виділення потенційно токсичного і вибухонебезпечного CF_2HCHN_2 [374]. Крім того, вона не потребує інертної атмосфери і дозволяє зручно синтезувати граміві кількості продукту **4.151a**.

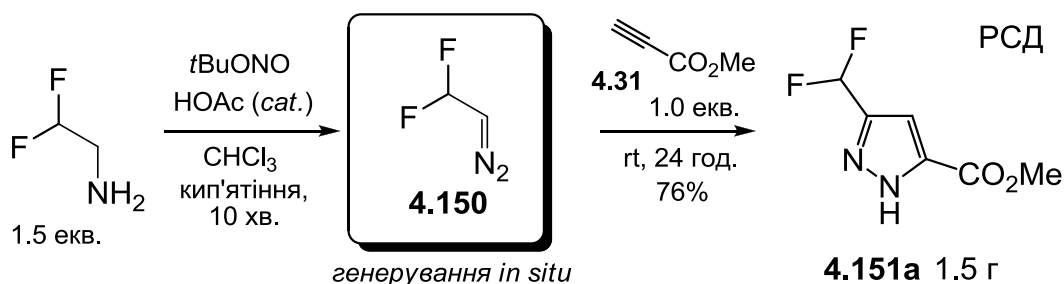


Схема 4.20

Для дослідження сфери застосування розробленого підходу були випробувані різні електронодефіцитні моно- і дизаміщені алкіни (схема 4.21, табл. 4.11).

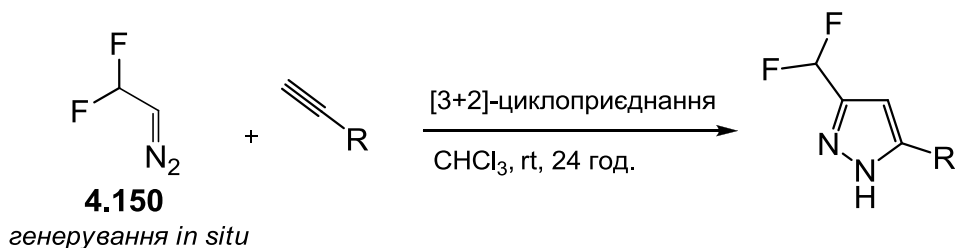


Схема 4.21

Субстрати з сильними електроноакцепторними групами плавно реагували з отриманням відповідних піразолів з хорошими виходами. Алкіни **4.33**, **4.36**, **4.87**, **4.93** зі слабкими EWG реагували повільно і вимагали більшого надлишку CF₂HCHN₂. Менш активовані (*n*-CF₃C₆H₄C≡CH) або неактивовані алкіни (Ph-C≡CH) не реагували. Ці результати свідчать про те, що реакція між CF₂HCHN₂ і алкінами належить до I типу [3+2]-циклоприєднання [384].

Реакція була регіоселективною: з монозаміщеними алкінами це приводило до одного регіоізомеру з замісниками в 3-му і 5-му положеннях піразольного ядра (рис 4.17). Єдиний несподіваний результат спостерігався з алкіном **4.36** – електронно більш вигідний ізомер **4.167a** (з EWG-замісником в 5-му положенні) був мінорним продуктом, в той час як **4.167b** – основним. Імовірно, стеричний ефект переважав електронний.

Будову деяких одержаних піразолів було підтверджено за допомогою РСД (рис. 4.17).

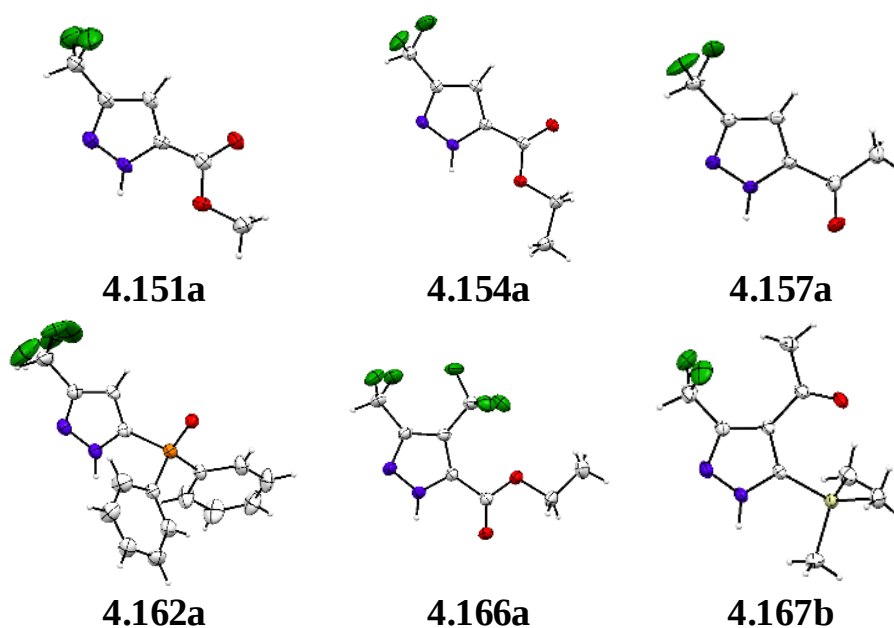


Рис. 4.17. Структури сполук **4.151a**, **4.154a**, **4.157a**, **4.162a**, **4.166a**, **4.167b** за даними РСД

Таблиця 4.11

Взаємодія *in situ* генерованого CHF_2CHN_2 з різними алкінами

Алкін	Продукт	Алкін	Продукт
4.31	4.151a 76% (РСД)	4.153	4.161a 79%
4.85	4.154a 74% (РСД)	4.33	4.162a 54% ^b (РСД)

Алкін	Продукт	Алкін	Продукт
4.86	4.155a 82%	4.93	4.163a 29% ^b
4.87	4.156a 51% ^b	4.34	4.164a 69%
4.152	4.157a 81% (PCД)	4.107	4.165a 73%
4.89	4.158a 83%	4.108	4.166a 59% (PCД)
4.32	4.159a 78%	4.36	4.167b 41% ^{b,c} (PCД)
		^a Реагент 4.150 генерували з 2.0 екв. CF ₂ HCH ₂ NH ₂ ^b 5.0 екв. CF ₂ HCH ₂ NH ₂ ; 72 год. ^c Суміш ізомерів 4.167a/4.167b (1:7), чистий ізомер 4.167b виділено кристалізацією	
4.90	4.160a 71%		

Таким чином, вперше було синтезовано новий хімічний реагент – CF₂HCHN₂, який генерується *in situ*, і вивчена його перша реакція – [3 + 2]-циклоприєднання з алкінами. Показано, що вона належить до I типу реакцій

циклоприєднання. Розроблено новий практичний підхід до агрохімічно важливих CF_2H -заміщених піразолів. Важливо зазначити, що реакція здійснюється одноколбовим методом; не вимагає ізоляції потенційно токсичного і вибухонебезпечного газоподібного проміжного продукту, працює на повітрі; не потребує каталізаторів; протікає в звичайному розчиннику – хлороформі. Крім того реакція масштабується, що дозволяє отримувати цільові піразоли в грамових кількостях. Ми вважаємо, що цю практичну процедуру генерування CF_2HCHN_2 вчені будуть найближчим часом використовувати в інших хімічних реакціях: синтез CF_2H -заміщених циклопропанів, кетонів, індолів, боронових кислот тощо, і вона стане корисною для медичної та агрохімії і для органічного синтезу, принаймні в такій же мірі, як і генерування CF_3CHN_2 .

4.5. Діазацетонітрил (N_2CHCN): генерування *in situ* та практичний синтез CN-вмісних піразолів

У 1883 р. Курціус синтезував етилдіазацетат ($\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$) [414], і з тих пір він відіграє важливу роль в хімії [415]. Вчені використовують його на регулярній основі в тисячах реакцій. У 1898 р. Курціус синтезував подібну сполуку – діазацетонітрил (N_2CHCN , **4.168**) [416]. Однак, через високий процентний вміст Нітрогену (63%) в молекулі **4.168**, це була вибухова речовина, на відміну від більш стабільного етилдіазацетату (N 25%). У 1956 р. було повідомлено про трагічний інцидент: оператор був важко поранений в результаті вибуху сполуки **4.168** [417]. Незалежно один від одного дві інші наукові групи також описали подібні випадки [418, 419]. Тому згодом авторами роботи [419] було розроблено складну процедуру отримання сухого розчину **4.168** в ефірі. Хоча цей та подібні наступні методи так чи інакше створюють хімікам можливість працювати з **4.168**, але чисельні послідовні маніпуляції для підготовки сухого ефірного розчину (ретельна екстракція водорозчинного **4.168**, висушування органічної фази, фільтрування від неорганічних компонентів) роблять їх дуже незручними. В

результаті, за останнє десятиліття, на відміну від широкоживаного N_2CHCO_2Et (приблизно 900 статей і 300 патентів), не менш цікавий реагент N_2CHCN залишається майже невивченим: він не використовується ані в наукових дослідженнях, ані в промисловій хімії (3 статті, 0 патентів) [420–422].

На нашу думку, реагент **4.168** може стати популярним після розробки практичної процедури для його генерування *in situ*.

У 1962 р. [423] описано синтез піразолу **4.169** з використанням сухого ефірного розчину **4.168**, одержаного за методом [419]. Не зважаючи на широке використання CN-вмісних піразолів в агрохімії [424] (рис. 4.18), у зв'язку з небезпекою вибуху ця реакція майже не отримала ніякого подальшого розвитку. Ми знайшли лише одне літературне джерело, а саме патент, в якому згадується реакція генерованого *in situ* $CNCHN_2$ з діетилфумаратом з утворенням відповідного піразоліну [425].

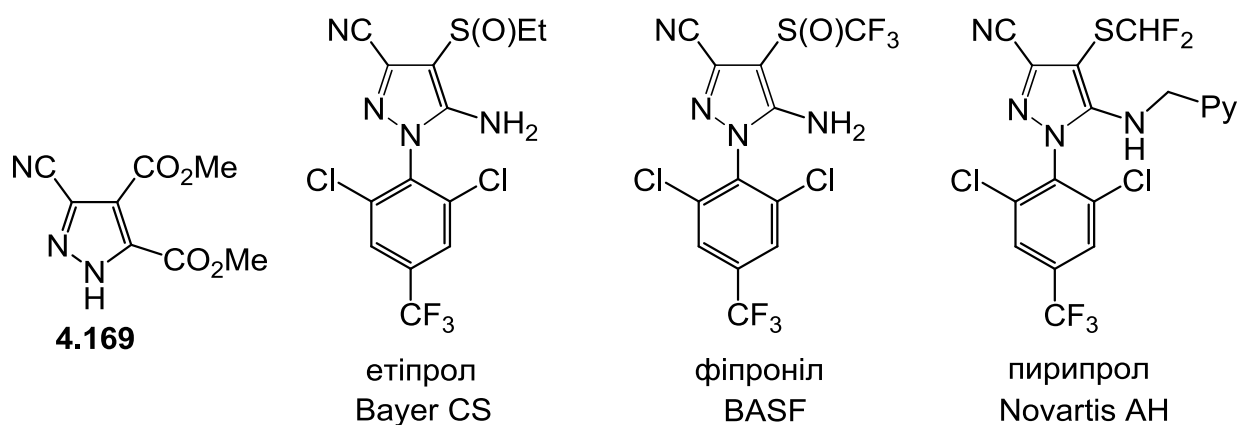


Рис. 4.18. Інсектициди – похідні CN-вмісних піразолів

Отже, ми вирішили розробити практичний загальний підхід до CN-піразолів з *in situ*-генерованого **4.168**, який на нашу думку, має знайти подальше застосування. Основна ідея полягала в тому, щоб уникнути будь-яких маніпуляцій з небезпечними **4.168**. Отже, реагент має бути утворений *in situ* безпосередньо в реакційній колбі, потім має вступати в реакцію з відповідним субстратом, і повинен бути відсутнім в реакційній колбі після

закінчення реакції, щоб не допустити його контакту з людиною. Тобто хімік не повинен фізично мати справу з **4.168** на будь-якій стадії синтезу.

Оскільки [3+2]-циклоприєднання діазосполук, як правило, толерантне до присутності води, було вирішено спробувати просто змішати всі компоненти в суміші хлороформ/вода. Ми очікували, що $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CN}\cdot\text{HCl}$ буде вступати в реакцію з NaNO_2 у воді, в результаті чого утворюватиметься **4.168**, який, потрапляючи в шар хлороформу, буде реагувати там з алкінами. В першому експерименті ми використали надлишок аміну (3.0 екв.). Реакція з модельним субстратом **4.31** працювала добре, і присутність води справді не заважала взаємодії навіть при нагріванні. Крім того, реакція також проходила в DCM. В жодному випадку не було потреби ані в інертній атмосфері, ані в каталізі. Надлишок **4.168**, проте, залишався в органічній фазі, коли реакція закінчувалась, і, отже, подальший безпечний синтезу у грамових масштабах вимагав оптимізації.

Діазацетонітрил розчинний як в хлороформі, так і у воді. У хлороформі **4.168** є стабільним впродовж декількох днів навіть при нагріванні до 60 °C, в той час як у водному розчині він повільно перетворюється на неідентифікований полімер чорного кольору. Таким чином, після кількох експериментів було знайдено необхідне об'ємне співвідношення хлороформ/вода 30:1 (більша кількість хлороформу значно знижує швидкість реакцій через високе розведення, в той час як надлишок води розкладає діазацетонітрил). Отже, далі було необхідно звести до мінімуму кількість аміну для досягнення повної конверсії **4.168**. Було встановлено, що алкін **4.31** повністю перетворювався на продукт (залишок **4.168** не був присутній у хлороформі) при використанні 1.8 екв. $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CN}\cdot\text{HCl}$ (схема 4.22). Саме цей надлишок аміну ми використали для синтезу грамових кількостей піразолу **4.170** (1.2 г). Розробивши практичну процедуру генерування сполуки **4.168** *in situ*, було вирішено дослідити межі застосування реакції і випробувати різні електронодефіцитні моно- і дизаміщені алкіни (схема 4.23, табл. 4.12).

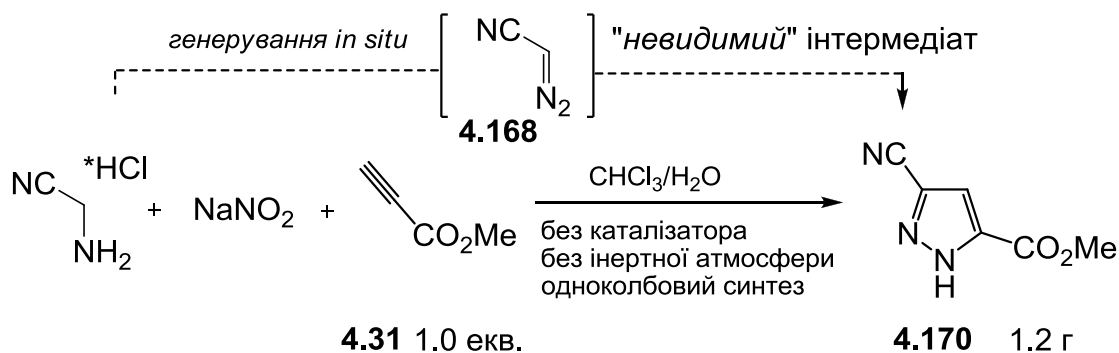


Схема 4.22

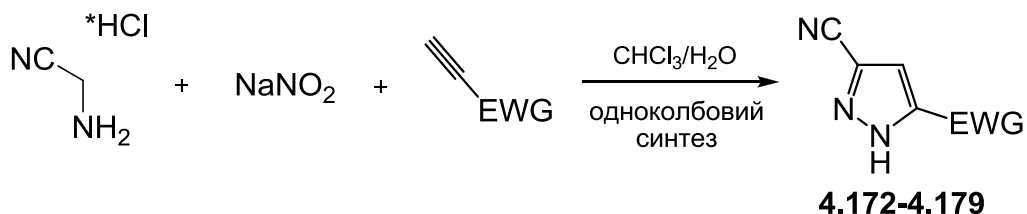


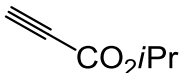
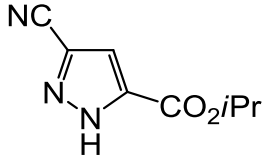
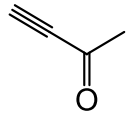
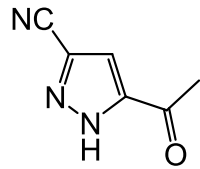
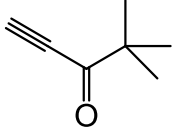
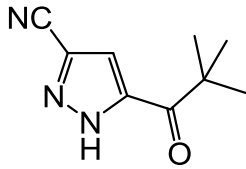
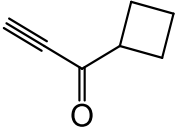
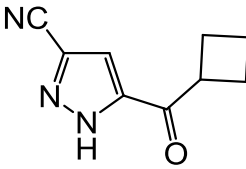
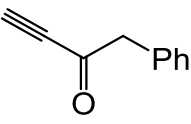
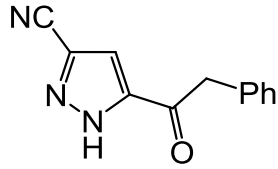
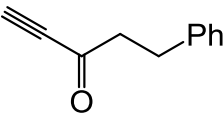
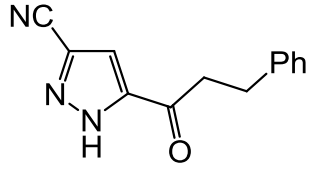
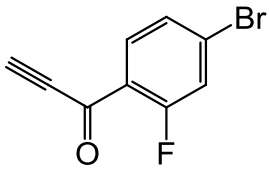
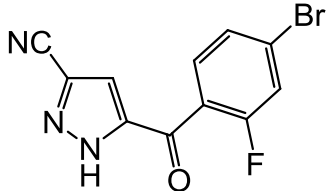
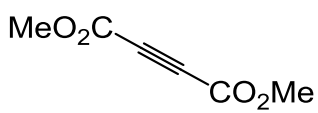
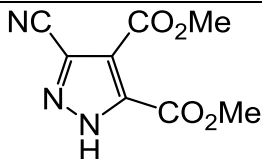
Схема 4.23

Субстрати **4.31**, **4.32**, **4.85**, **4.90**, **4.152**, **4.153** були легко перетворені на відповідні CN-вмісні піразоли. Стерично громіздкі алкіни **4.34**, **4.86**, **4.89**, **4.171**, проте, вимагали збільшення часу реакції, але все ж давали бажані продукти з хорошими виходами. Менш активовані (*n*-CF₃C₆H₄C≡CH), або неактивовані алкіни (Ph-C≡CH) не реагували (ми зробили спроби варіювання розчинника та температури, але бажаних продуктів не отримали). Ці результати свідчать про те, що реакція **4.168** з алкінами належить до I типу [3+2]-циклоприєднання.

Таблиця 4.12

Взаємодія *in situ* генерованого діазоацетонітрилу з різними алкінами

Алкін		Продукт		Умови ^a	Вихід (%)
4.31		4.170		60 °C, 3 год.	71
4.85		4.172		60 °C, 6 год.	68

Алкін		Продукт		Умови ^a	Вихід (%)
4.86		4.173		60 °C, 36 год.	53 (РСД)
4.152		4.174		60 °C, 3 год.	73
4.171		4.175		60 °C, 60 год.	57
4.89		4.176		60 °C, 12 год.	65 (РСД)
4.32		4.177		60 °C, 12 год.	64 (РСД)
4.90		4.178		60 °C, 12 год.	61 (РСД)
4.153		4.179		60 °C, 12 год.	37
4.34		4.169		60 °C, 24 год.	68

^a 2.0 екв. CNCH₂NH₂*HCl, 3.0 екв. NaNO₂, CHCl₃/H₂O 30:1 (об./об.). Для граммового синтезу використано 1.8 екв. CNCH₂NH₂*HCl

Для демонстрації високого практичного потенціалу генерованого *in situ* **4.168** він був також використаний в іншій хімічній реакції – [3+2]-цикло-приєднанні з алкенами. Як і слід було очікувати, модельний малеїнімід **4.11**

плавно перетворювався на піразолін **4.180** (вихід 67%, схема 4.24) як єдиний ізомер.

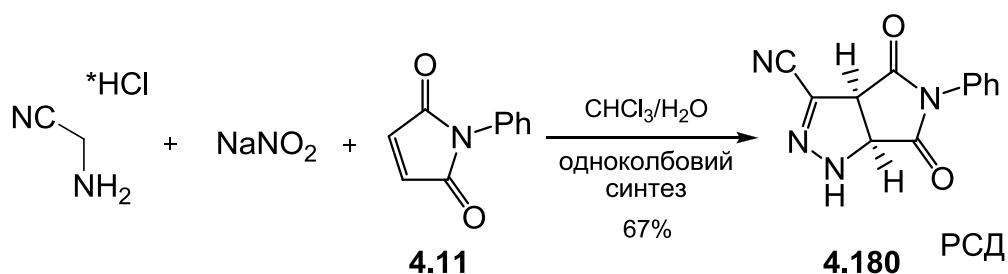


Схема 4.24.

Будова піразолів **4.173**, **4.176**, **4.177**, **4.178** та піразоліну **4.180** була підтверджена за допомогою РСД (рис. 4.19).

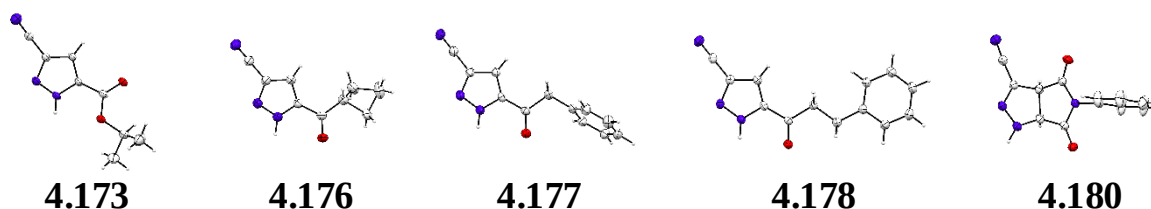


Рис. 4.19. Структура сполук **4.173**, **4.176–4.178**, **4.180** за даними РСД

Отже, з часу першого одержання діазоацетонітрилу Курціусом (1898 р.), високовибуховий характер заважав його широкому застосуванню в хімії, на відміну від добре відомого $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$. Тому в цьому дослідженні ми розробили практичну процедуру генерування **4.168** *in situ* в суміші хлороформ/вода (або DCM/вода). Генерований *in situ* N_2CHCN , набагато безпечніший, ніж індивідуальний реагент. Він був використаний для практичного синтезу агрохімічно важливих CN-вмісних піразолів. Процедура була функціонально дуже простою: змішування трьох компонентів разом без інертної атмосфери і каталізу. Реакція була оптимізована таким чином, щоб синтетик не мав справу з **4.168** на будь-якій стадії синтезу: діазо-інтермедіат утворюється *in situ* у колбі, повністю вступає в реакцію з алкінами, і вже відсутній у колбі при обробці реакційної суміші. Високий потенціал **4.168** було також продемонстровано на іншій хімічній реакції – [3+2]-циклоприєднання з алкенами. Оскільки багато хімічних перетворень, в тому числі

навіть каталітичні, толерантні до присутності води, ми вважаємо, що вчені незабаром використовуватимуть *in situ* генерований N_2CHCN у багатьох реакціях, вже відомих для N_2CHCO_2Et .

Схема 4.25 узагальнює результати досліджень, описаних в розділі 4. Отже, було розроблено процедури генерування *in situ* ряду діазоалканів, а саме: CF_3CHN_2 , $C_2F_5CHN_2$, $HCF_2CF_2CHN_2$, CF_2HCHN_2 , $CNCHN_2$. Одноколбовими методами, шляхом [3 + 2]-циклоприєднання генерованих діазосполук з електронодефіцитними алкенами/алкінами було одержано різноманітні ряди флуоро- та CN-вмісних піразол(ін)ів. Всі розроблені процедури є високопрактичними, адже не вимагають ізоляції потенційно токсичних і вибухонебезпечних газоподібних діазосполук, не потребують застосування інертної атмосфери, каталізаторів та особливої підготовки розчинників, а також легко масштабуються, що дозволяє отримувати грамові кількості медично- та агрохімічно важливих піразол(ін)ових будівельних блоків.

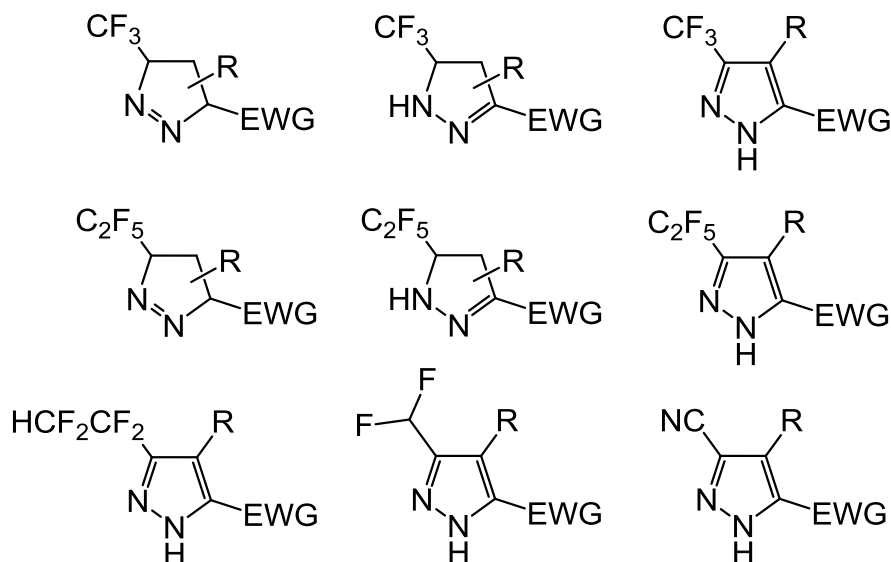


Схема 4.25

Більш детально дані розділу 4 висвітлені в публікаціях [426–433].

Практична цінність наших досліджень знайшла відображення у публікації за 2016 р. [434], де продемонстровано використання CF_2HCHN_2 в технології так званої „flow chemistry” для синтезу CF_2H -вмісних піразолів, а також у прес-релізі компанії Syngenta [435] щодо застосування CF_2HCHN_2 для синтезу нових перспективних для агрохімії CF_2 -вмісних піразолів.

Також в рамках даного дослідження нами розроблені практичні підходи до синтезу інших флуоровмісних гетероциклічних систем, зокрема хінолінів і їх аналогів, триазолів, імідазолів та бензімідазолів [436–440].

РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Очищення розчинників здійснено за стандартними процедурами. ^1H -, ^{13}C - та ^{19}F -ЯМР спектри виміряні на спектрометрі Varian Unity Plus 400 (400.4, 100.7 та 376.7 МГц, відповідно) або на спектрометрі Bruker Avance 500 (499.9, 124.9 та 470.3 МГц, відповідно). Спектри ^{31}P -ЯМР виміряні на спектрометрі Bruker Avance 500 (202 МГц). Твердотільні ^{19}F -ЯМР експерименти проведено на спектрометрі Bruker Avance III 500 (470.6 МГц). Хімічні зсуви наведено у м. ч. відносно Me_4Si (^1H та ^{13}C -ЯМР), C_6F_6 та CFCl_3 (^{19}F -ЯМР) або H_3PO_4 (^{31}P -ЯМР) як внутрішніх стандартів. ІЧ спектри було записано на спектрометрах Nicolet Nexus 470, Hewlett Packard UR 20 та Bruker Alpha. Мас-спектри знято за допомогою приладів Agilent 1100 LCMCD SL, Finnigan MAT90, Bruker Autoflex III та Bruker Biflex IV (MALDI-TOF). Елементний аналіз проведено на аналізаторі vario MICRO cube, одержані результати для усіх синтезованих сполук добре узгоджуються з розрахованими даними. Препаративну колонкову хроматографію було виконано на стаціонарній фазі Kieselgel Merck 60 (230-400 mesh). Аналітичну та препаративну HPLC здійснено на приладі Jasco HPLC system з використанням колонки Vydac C18. RP-HPLC проведено на приладі Agilent 1100 HPLC з використанням колонки Zorbax Eclipse XDB-C8 (4.6 мм×150 мм). Спектри КД виміряні на спектрополяриметрах Jasco J-815 та J-720. Температури топлення виміряні на приладі Büchi 510 Melting Point. Рентгеноструктурні дослідження проведені на дифрактометрах «Xcalibur-3» та «Bruker-Apex2».

Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 2

1-Йодо-3-трифлуорометилбіцикло[1.1.1]пентан (2.4). Сполуку **2.2** (160 г, 0.54 моль) в абсолютному пентані (200 мл) вносять до 2 л колби Фаворського в атмосфері аргону. Суспензію охолоджують до $-78\text{ }^\circ\text{C}$ та впродовж 20 хв. додають по краплинах і при перемішуванні 1.6 М розчин MeLi в ефірі (800 мл, 1.28 моль). Суміш доводять до $0\text{ }^\circ\text{C}$ та перемішують

при цій температурі 1 год. Далі суміш ефіру, пентану та пропелану перегоняють у вакуумі в іншу 2-літрову товстостінну колбу, яку охолоджують рідким азотом. Вихід пропелану знаходиться в межах від 75% до 88% (до 0.48 моль). Колбу-приймач (при охолодженні рідким азотом) від'єднують від колби Фаворського, вносять у неї CF_3I (105 г, 0.54 моль) та закривають септою зі шприцом та резиною кулькою. Температуру колби доводять до $-20\text{ }^\circ\text{C}$, в результаті чого кулька надувається. Далі шприц від'єднують, а септу додатково фіксують металічним затискачем. Колбу лишають у темряві на 3 дні за кімнатної температури. Далі розчинник повільно видаляють у вакуумі на роторному випарювачі без нагрівання (продукт дуже леткий). Під час випарювання (близько 2–3 год.) температура всередині колби знижується до $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Сполуку **2.4** отримують у вигляді білої твердої речовини (87 г, 0.33 моль, 62%, виходячи з **2.2**). Сполука **2.4** повністю розкладається при зберіганні впродовж 2 тижнів у темряві при $0\text{ }^\circ\text{C}$.

2(S)-{[(1R)-2-Гідрокси-1-фенілетил]аміно}-2-[3-трифлуорометилбіцикло[1.1.1]пент-1-ил]ацетонітрил (2.8). Сиру суміш **2.7/2.8** (~1/4) фільтрують крізь силікагель для видалення мінорних домішок. Отримані ізомери **2.7/2.8** (100 г) розчиняють у циклогексані (400 мл) при нагріванні та залишають на 2 год. при кімнатній температурі. Білу тверду речовину фільтрують, отримують 92 г **2.7/2.8** (~1/5). Отриману кількість **2.7/2.8** розчиняють у CCl_4 (550 мл) при нагріванні та залишають при кімнатній температурі на ~30 хв. До ще теплого розчину вносять кілька кристалів чистого **2.8**, залишають суміш на ніч при кімнатній температурі. Білу тверду речовину фільтрують, отримують чистий **2.8** (52 г). Маточні розчини після двох перекристалізацій об'єднують та випарюють. Залишок розчиняють у MeOH (500 мл) та кип'ятять впродовж 3 год. Розчинник випарюють, залишок (**2.7/2.8**, ~1/4) знову піддають подвійній перекристалізації. Повторення процесу ізомеризації-кристалізації тричі дає 90 г чистого **2.8**.

(2S)-2-Аміно-2-[3-трифлуорометилбіцикло[1.1.1]пент-1-ил]етанова кислота (1.20). $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (214 г, 0.48 моль) додають до розчину **2.8** (100 г,

0.32 моль) в DCM/MeOH (3 л, 1/1). Після 15 хв. перемішування при 0 °С реакційну суміш вносять до насич. водн. розчину NaHCO₃ (4 л). Отриманий нерозчинний матеріал видаляють фільтруванням та промивають DCM (2 л). Органічний шар відділяють та водний шар екстрагують DCM (3×1 л). Об'єднані органічні фази випарюють у вакуумі, отримують основу Шиффа **2.9** у вигляді жовтої олієподібної речовини. Далі її розчиняють у водн. HCl (6М, 6 л) та кип'ятять 6 год. Після охолодження реакційну суміш промивають Et₂O (3×1 л) та після випарювання водного шару отримують білу тверду речовину. Далі залишок розчиняють у H₂O (~500 мл), нейтралізують водн. NaOH (0.3 М) та піддають хроматографії на катіонообмінній смолі "КУ-2". Колонку промивають водою та проводять елюювання водн. NH₃ (10%). Випарюванням елюату отримують **1.20** (64 г, 0.30 моль, 95%) у вигляді білої твердої речовини. Якщо реакцію проводять за 5 хв. замість 15 хв., вихід **1.20** знижується до 70%. Утворюється також інший продукт **2.10** (10%), який виділяють як другу фракцію йонообмінної хроматографії після сполуки **1.20**.

(2S)-{[(1R)-2-Гідрокси-1-фенілетил]аміно}[3-трифлуорометилбіцикло-[1.1.1]пент-1-ил]ацетатна кислота (**2.10**). Т.пл. 217–219 °С. [α]_D = –4.8 (с = 11 мг/мл, CH₃OH). ¹H ЯМР (D₂O): δ = 7.51 (м, 5H, Ph), 4.32 (дд, J = 7.6, 5.0 Гц, 1H, CHCH₂), 3.84 (дд, J = 12.0, 5.0 Гц, 1H, CHCH₂), 3.78 (дд, J = 12.0, 7.6 Гц, 1H, CHCH₂), 3.73 (с, 1H, CHCOOH), 1.95 (с, 6H, (CH₂)₃). ¹⁹F ЯМР (D₂O): δ = –75.50 (с, CF₃). ¹³C ЯМР (D₂O): δ = 170.52 (с, COOH), 132.79 (с, *трет*-C, Ph), 128.07 (с, CH, Ph), 127.96 (с, CH, Ph), 125.79 (с, CH, Ph), 121.34 (кв, ¹J_{C-F} = 271.0 Гц, CF₃), 61.44 (с, CH₂Ph), 55.05 (с, CHCOOH), 53.41 (с, CH₂OH), 46.39 (кв, ³J_{C-F} = 2.0 Гц, (CH₂)₃), 36.09 (кв, ⁴J_{C-F} = 2.0 Гц, CH₂CCH), 34.59 (кв, ²J_{C-F} = 39.0 Гц, CCF₃). m/z: 330 (M+1).

4-(Метоксикарбоніл)біцикло[2.2.2]октан-1-карбонова кислота (**2.20**). Сполуку **2.19** (29.0 г, 128 ммоль) розчиняють у 500 мл суміші MeOH/H₂O (2:1). NaOH (5.7 г, 142 ммоль) розчиняють у 40 мл тієї ж суміші розчинників,

охолоджують на льодяній бані та додають до розчину **2.19** при 0 °C. Реакційну суміш залишають при кімнатній температурі (~22 °C) впродовж 3 дн., випарюють до об'єму ~ 3/4. Залишок промивають гексаном, підкислюють конц. водн. HCl до pH = 3 та екстрагують DCM (3×100 мл). Об'єднані органічні екстракти висушують над Na₂SO₄ та випарюють у вакуумі. Сирий продукт очищують перекристалізацією з бензену, отримують **2.20** у вигляді білої твердої речовини (15.0 г, 55%). Т.пл. = 172–173 °C. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 1.96 (с, 3H), 2.07 (с, 12H). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 27.6, 27.7, 38.5, 38.7, 51.8, 177.8, 183.4. m/z = 212.

Метил-4-флуоробіцикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (2.14). XeF₂ (13.0 г, 76.5 ммоль) додають однією порцією до суспензії кислоти **2.20** (12.65 г, 67.7 ммоль) у сухому C₆F₆ при 0 °C в атмосфері аргону у колбі Шленка. До колби під'єднують компенсатор тиску. Після перемішування впродовж 20 хв. охолоджуючу баню прибирають та суміш доводять до кімнатної температури. Реакція починається ~ за 20 хв. і супроводжується інтенсивним саморозігріванням та виділенням газу. Колбу знову охолоджують за допомогою льодяної бані до припинення виділення газу. Нагрівання до кімнатної температури та охолодження повторюють кілька разів до припинення саморозігрівання. Суміш перемішують впродовж ночі; при цьому осад вихідної сполуки **2.20** зникає, а розчин набуває жовтого кольору. Додають насич. розчин NaHCO₃ (80 мл) та перемішують суміш 1 год. при відкритій колбі. Органічний шар відділяють, промивають насич. NaHCO₃, висушують над Na₂SO₄ та випарюють. Сублімацією сирого продукту у вакуумі (0.03 мм рт. ст.) при 40 °C отримують естер **2.14** (7.5 г, 68%). Т.пл. = 67 °C. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 1.84 (м, 6H), 1.99 (м, 6H), 3.64 (с, 3H). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 29.7 (д, J = 10.0 Гц), 30.5 (д, J = 20.0 Гц), 38.3 (д, J = 3.5 Гц), 51.8, 93.9 (д, J = 184.0 Гц), 177.1 (д, J = 3.5 Гц). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -153.7. m/z = 186.

(4-Флуоробіцикло[2.2.2]окт-1-ил)MeOH (2.22). Сполуку **2.14** (235 мг, 1.26 ммоль) обережно при перемішуванні додають до суспензії LiAlH₄ (120

мг, 3.16 ммоль) у сухому THF в атмосфері аргону в колбі Шленка. Реакційну суміш кип'ятять 15 год., далі охолоджують до 0 °С. Додають воду (0.2 мл) та 15% водн. NaOH (0.2 мл), суміш перемішують 15 хв., знову додають воду (0.6 мл). Після перемішування впродовж 0.5 год. суміш фільтрують, осад ретельно промивають Et₂O. Фільтрат висушують над MgSO₄ та концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (EtOAc/гексан = 1:2), отримують бажаний продукт **2.22** (193 мг, 97%) у вигляді білих кристалів. Т.пл. = 62–63 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 1.51 (розшир. с, 1H), 1.62 (м, 6H), 1.82 (м, 6H), 3.27 (с, 2H). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 29.1 (д, J = 10.5 Гц), 30.8 (д, J = 19.0 Гц), 32.7 (д, J = 3.5 Гц), 70.4 (д, J = 5.0 Гц), 93.6 (д, J = 183.0 Гц). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = –151.6. m/z = 158.

(2S)-(4-Флуоробіцикло[2.2.2]окт-1-ил){[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]-аміно}етанонітрил (**2.23**). До розчину сполуки **2.22** (193 мг, 3.65 ммоль) та NEt₃ (373 мг, 3.65 ммоль) у DCM (3 мл), охолодженого до –10 °С, додають однією порцією комплекс SO₃-піридин (400 мг, 4.4 ммоль) в DMSO (2.4 мл). Суміш перемішують при –10 °С впродовж 10 хв., охолоджуючу баню прибирають, колбу залишають на ніч. Далі суміш вносять до насич. розчину NaCl (8 мл), екстрагують DCM (3×15 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають 10% водн. цитратною кислотою (2 мл) та насич. NaCl (2×2 мл), висушують над Na₂SO₄, обережно концентрують у вакуумі до ~ 5 мл, використовуючи водяну баню без нагрівання. Отриманий леткий 4-флуоробіцикло[2.2.2]октан-1-карбальдегід використовують у вигляді розчину у DCM в наступній стадії без очищення. Цей розчин вносять до колби Шленка, заповненої аргонном, додають MeOH (10 мл) та (R)-α-фенілгліцинол (167 мг, 1.22 ммоль). Суміш перемішують 2 год., охолоджують до 0 °С та додають триметилсилілціанід (439 мкл, 3.52 ммоль). Колбу залишають стояти на ніч, далі реакційну суміш концентрують у вакуумі. Отриманий сирий продукт, що містить стереоізомери **2.23/2.24** = 1.35/1, очищують флеш-хроматографією (EtOAc/гексан = 1/7), отримують білі кристали сполуки **2.23** (200 мг, 54%). Інший зразок сирової суміші **2.23/2.24** (1.35/1) кип'ятять у MeOH

до постійного співвідношення **2.23/2.24** $\sim 9/1$ (~ 3 год, ^1H ЯМР моніторинг). Метанол видаляють у вакуумі, залишок очищують флеш-хроматографією (EtOAc/гексан = 1:7), отримують білі кристали сполуки **2.23** (84%). Т.пл. = 102 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 1.70 (м, 3H), 1.86 (м, 9H), 2.11 (розшир. с, 2H), 2.95 (с, 1H), 3.56 (т, J = 10.0 Гц, 1H), 3.79 (дд, J = 10.0, 3.1 Гц, 1H), 4.04 (дд, J = 10.0, 3.1 Гц, 1H), 7.35 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 29.0 (д, J = 10.5 Гц), 30.6 (д, J = 19.5 Гц), 34.2 (д, J = 3.5 Гц), 56.1 (д, J = 4.5 Гц), 63.3, 67.4, 93.5 (д, J = 184.5), 118.9, 127.8, 128.4, 128.9, 138.3. ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ = -152.8. m/z = 302.

(2S)-Аміно-(4-флуоробіцикло[2.2.2]окт-1-ил)ацетонітрил (**2.25**). До розчину нітрилу **2.23** (200 мг, 0.66 ммоль) у DCM/MeOH (10 мл, 1/1) при 0 °С додають при перемішуванні $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (380 мг, 1 ммоль, 1.5 екв.). Реакційну суміш перемішують при цій температурі 1.5 год. і додають насич. водн. NaHCO_3 (30 мл). Отриману суміш фільтрують, твердий залишок промивають DCM (2 $\times$ 20 мл). Об'єднані органічні фази відділяють, висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі, отримують проміжну основу Шиффа (171 мг) у вигляді олієподібної речовини. Сполуку одразу використовують у наступній стадії. Додають 2 Н HCl (20 мл), отриману суспензію кип'ятять 2 год. Розчинник випарюють у вакуумі, до залишку додають водн. NaHCO_3 (20 мл), отриману суміш екстрагують DCM (3 $\times$ 20 мл), висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі, отримують чистий нітрил **2.25** (96 мг, 0.53 ммоль, 80%) у вигляді жовтої твердої речовини. Т.пл. = 84–85 °С. $[\alpha]_D$ = - 18.7 (с = 0.07, MeOH). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 3.33 (1H, с), 1.84–1.71 (м, 12H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 120.2 (с, CN), 93.5 (д, $^2J_{\text{CF}}$ = 185 Гц, F-C), 50.9 (д, $^5J_{\text{CF}}$ = 5 Гц, CH(CN)), 34.2 (д, $^4J_{\text{CF}}$ = 4 Гц, трет-СCH), 30.1 (д, J_{CF} = 20 Гц, CH_2), 29.0 (д, J_{CF} = 10 Гц, CH_2). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ = -151.1. m/z = 182.

N-[(S)-ціано(4-флуоробіцикло[2.2.2]окт-1-ил)метил]ацетамід (**2.26**). До розчину нітрилу **2.25** (90 мг, 0.49 ммоль) у DCM (10 мл) додають Ac_2O (55 мг, 0.54 ммоль, 1.1 екв.). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури 24 год. Розчинник випарюють у вакуумі, отримують жовті

кристали чистого амідю **2.26** (106 мг, 0.47 ммоль, 96%). Т.пл. = 168–169 °С. $[\alpha]_D = -24.6$ (с = 0.04, MeOH). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 6.22$ (1H, розшир. с), 4.81 (1H, д, $J = 9.5$ Гц), 2.04 (3H, с), 1.86 (6H, розшир. с), 1.75 (6H, розшир. с). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 169.3$ (с), 116.8 (с, CN), 93.4 (д, $^2J_{\text{CF}} = 185$ Гц, F-C), 47.2 (д, $^5J_{\text{CF}} = 5$ Гц, CH(CN)), 34.5 (д, $^4J_{\text{CF}} = 4$ Гц, *трет*-CCH), 29.9 (д, $J_{\text{CF}} = 20$ Гц, CH_2), 28.1 (д, $J_{\text{CF}} = 10$ Гц, CH_2), 22.1 (с). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -153.5$. $m/z = 224$.

(2S)-Аміно(4-флуоробіцикло[2.2.2]окт-1-ил)ацетатна кислота (**2.12**). Суспензію амідю **2.26** (100 мг, 0.45 ммоль) в 6 Н HCl (10 мл) кип'ять 2 год. Розчинник випарюють у вакуумі, до отриманого залишку додають воду (5 мл), та доводять рН до ~ 9 водн. K_2CO_3 . Розчин очищують на катіонообмінній смолі Сі-2. Спочатку проводять елюювання водою для видалення неорганічних солей, далі – 25% NH_3 , отримують чисту амінокислоту **2.12** (69 мг, 0.35 ммоль, 77%). Т.пл. > 200 °С. $[\alpha]_D = -9.8$ (с = 0.06, MeOH). ^1H ЯМР (D_2O): $\delta = 3.25$ (1H, с), 1.72–1.60 (м, 12H). ^{13}C ЯМР (D_2O): $\delta = 172.4$ (с), 95.2 (д, $^2J_{\text{CF}} = 185$ Гц, F-C), 61.4 (д, $^5J_{\text{CF}} = 4$ Гц, CH(CN)), 315.3 (д, $^4J_{\text{CF}} = 4$ Гц, *трет*-CCH), 29.3 (д, $J_{\text{CF}} = 20$ Гц, CH_2), 28.0 (д, $J_{\text{CF}} = 10$ Гц, CH_2). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -150.2$. $m/z = 201$.

Трипептиди **2.28a** (Bz-Gly-(S)2-Ala-OH, мажорний), **2.28b** (Bz-Gly-(R)2-Ala-OH, мінорний). Синтез **2.27**: Розчин FmocCl (130 мг, 0.50 ммоль) в діоксані (3 мл) додають по краплинах впродовж 15 хв. до розчину **2** (100 мг, 0.50 ммоль) та Na_2CO_3 (2 г) в суміші діоксан-вода (5 мл, 2/3) при перемішуванні за температури 0 °С. Далі перемішують при цій температурі ще 30 хв. та залишають реакційну суміш на ніч за кімнатної температури. Додають воду (50 мл), отриману суміш екстрагують Et_2O (3×10 мл). Органічний шар відділяють, водну фазу підкислюють водн. HCl до рН 2 та екстрагують EtOAc (3×10 мл). Після висушування (MgSO_4) розчинник випарюють у вакуумі, отримують олієподібну сполуку **2.27** (69 мг, 0.16 ммоль, 33%). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.76$ (2H, д, $J = 6.5$ Гц), 7.58 (2H, д, $J = 6.5$ Гц), 7.40 (2H, розшир. с), 7.31 (2H, розшир. с), 5.29 (1H, д, $J = 8.5$ Гц), 4.49

(1H, псевдо т, $J = 8.5$ Гц), 4.40 (1H, псевдо т, $J = 8.5$ Гц), 4.20 (1H, розшир. с), 1.80 (6H, розшир. с), 1.80 (6H, розшир. с).

Пептидний синтез: трипептиди **2.28a/b** синтезують на 2-хлоротритильній смолі, використовуючи стандартну процедуру твердофазного Fmoc-синтезу. L-Аланін наносять на 2-хлоротритильну смолу, використовуючи 0.70 ммоль/г (30 мг, 1 екв.). Зняття захисту N-Fmoc проводять 20% піперидином у DMF впродовж 20 хв. Конденсацію **2.27** проводять, використовуючи наступне молярне співвідношення реагентів: **2.27** (1.2 екв.), HOBT (1.2 екв.), PyBOP (1.2 екв.), DIPEA (2.4 екв.); час реакції 40 хв. Амінокислоту Bz-Gly вводять у суміші: Bz-Gly-OH (4 екв.), HOBT (4 екв.), PyBOP (4 екв.), DIPEA (8 екв.); час реакції 20 хв. Після завершення синтезу смолу промивають DCM та висушують у вакуумі 24 год. Трипептид відщеплюють від смола дією TFA/триізопропілсилан/вода = 92.5/2.5/5 (об/об), 5 мл, 30 хв. Леткі продукти фільтрують, розчин видаляють. Залишок розчиняють в суміші ацетонітрил-вода (1:1) та піддають ліофілізації. Ізомери розділяють за допомогою препаративної RP-HPLC (Vydac[®] C18 колонка (22 мм×250 мм), швидкість потоку 17 мл/хв) з лінійним градієнтом А:В, 2% В/хв, де розчинник А: 90% вода, 10% ацетонітрил; розчинник В: 10% вода, 90% ацетонітрил. Будова кожного пептидоміметика підтверджено за методом MALDI-TOF; $m/z = 434$ [Bz-Gly-(S)**2.12**-Ala-OH, Bz-Gly-(R)**2.12**-Ala-OH]. Bz-Gly-(S)**2.12**-Ala-OH – мажорний продукт, Bz-Gly-(R)**2.12**-Ala-OH – міnorний.

Діізопропіл-3-оксо-1,1-циклобутандикарбоксилат (2.38). Суспензію **2.37** (2.00 г, 6.9 ммоль) в 6 Н водн. HCl (10 мл) перемішують 24 год. Реакційну суміш екстрагують DCM (3×10 мл), органічну фазу відділяють, висушують над Na₂SO₄, випарюють та отримують кетон **2.38** (1.68 г, 6.9 ммоль, 100%) у вигляді безбарвної олієподібної речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃): $\delta = 5.10$ (м, $J = 6.4$ Гц, 2H, CH(CH₃)₂), 3.58 (с, 4H, CH₂), 1.26 (д, $J = 6.4$ Гц, 12H, CH(CH₃)₂). ¹³C ЯМР (CDCl₃): $\delta = 200.95$ (с, CH₂CO), 169.64 (с, COO), 69.66 (с, CH(CH₃)₂), 54.98 (с, CH₂CO), 43.54 (с, C(COOiPr)₂), 21.14 (с, CH(CH₃)₂). $m/z = 243$ (M+1).

Диізопропіл-6,8-діоксо-5,7-діазаспіро[3.4]октан-2,2-дикарбоксилат

(**2.39**). Т.пл. = 142–143 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 8.75 (розшир. с, 1H, **NH**), 6.69 (с, 1H, **NH**), 5.03 (м, 2H, **CH**(CH_3)₂), 3.14 (д, J = 13.6 Гц, 2H, **CH**₂), 2.63 (д, J = 13.6 Гц, 2H, **CH**₂), 1.18 (2×д, J = 6.4 Гц, 12H, **CH**(CH_3)₂). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 175.70 (с, **CCONH**), 172.22 (с, **COO**), 169.20 (с, **COO**), 156.08 (с, **NHCONH**), 70.64 (с, **CH**(CH_3)₂), 69.55 (с, **CH**(CH_3)₂), 58.16 (с, **NHCCO**), 46.72 (с, **CH**₂), 41.98 (с, **C**(**COOiPr**)₂), 39.14 (с, **CH**₂), 21.68 (с, **CH**(CH_3)₂), 21.63 (с, **CH**(CH_3)₂). m/z = 313 (**M**+1).

2,2-Бістрифлуорометил-5,7-діазаспіро[3.4]октан-6,8-діон (2.41). Т.пл. > 230 °С. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = 10.88 (с, 1H, **NH**), 8.59 (с, 1H, **NH**), 3.14 (д, J = 12.0 Гц, 2H, **CH**₂), 2.69 (д, J = 12.0 Гц, 2H, **CH**₂). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = –71.72 (кв, $^4J_{\text{F-F}}$ = 7.4 Гц, **CF**₃), –73.13 (кв, $^4J_{\text{F-F}}$ = 7.4 Гц, **CF**₃). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = 176.23 (с, **CCONH**), 157.14 (с, **NHCONH**), 126.87 (кв, $^1J_{\text{C-F}}$ = 280.0 Гц, **CF**₃), 125.15 (кв, $^1J_{\text{C-F}}$ = 277.5 Гц, **CF**₃), 55.52 (с, **NHCCO**), 42.73 (м, **C**(**CF**₃)₂), 33.79 (с, **CH**₂). m/z = 277 (**M**+1).

1-Аміно-3,3-бістрифлуорометилциклобутанаміній хлорид (2.34). Т.пл. > 230 °С. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = 3.21 (д, J = 16.0 Гц, 2H, **CH**₂), 3.07 (д, J = 16.0 Гц, 2H, **CH**₂). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = –67.21 (кв, $^4J_{\text{F-F}}$ = 7.4 Гц, **CF**₃), –67.49 (кв, $^4J_{\text{F-F}}$ = 7.4 Гц, **CF**₃). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = 173.35 (с, **COOH**), 125.15 (кв, $^1J_{\text{C-F}}$ = 273.0 Гц, **CF**₃), 124.65 (кв, $^1J_{\text{C-F}}$ = 272.4 Гц, **CF**₃), 53.35 (с, **NHCCO**), 40.39 (м, **C**(**CF**₃)₂), 31.81 (с, **CH**₂). m/z = 252 (**M**-Cl).

цис-2-Трифлуорометил-5,7-діазаспіро[3.4]октан-6,8-діон (2.44a). Т.пл. > 230 °С. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = 10.76 (с, 1H, **NH**), 8.41 (с, 1H, **NH**), 3.05 (м, 1H, **CHCF**₃), 2.58 (псевдо т, J = 10.0 Гц, 2H, **CH**₂), 2.35 (псевдо т, J = 10.0 Гц, 2H, **CH**₂). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = –72.46 (д, $^3J_{\text{H-F}}$ = 11.3 Гц, **CF**₃). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = 178.26 (с, **CCONH**), 156.34 (с, **NHCONH**), 127.02 (кв, $^1J_{\text{C-F}}$ = 274.0 Гц, **CF**₃), 56.73 (с, **NHCCO**), 32.46 (кв, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3.0 Гц, **CH**₂), 28.86 (кв, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32.0 Гц, **CHCF**₃). m/z = 209 (**M**+1).

цис-1-Карбокси-3-трифлуорометилциклобутанаміній хлорид (2.35). Т.пл. > 230 °С. ^1H ЯМР (D_2O): δ = 3.26 (м, 1H, **CHCF**₃), 2.64 (псевдо т, J = 12.8,

8.8 Гц, 2H, CH_2), 2.48 (псевдо т, $J = 10.0$ Гц, 2H, CH_2). ^{19}F ЯМР (D_2O): $\delta = -76.53$ (д, $^3J_{\text{H-F}} = 7.5$ Гц, CF_3). ^{13}C ЯМР (D_2O): $\delta = 174.40$ (с, COOH), 125.10 (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 273.0$ Гц, CF_3), 52.26 (с, NHCCO), 29.39 (кв, $^2J_{\text{C-F}} = 32.0$ Гц, CHCF_3), 28.80 (кв, $^3J_{\text{C-F}} = 3.0$ Гц, CH_2). $m/z = 184$ (M-Cl).

Діізопропіл-3,3-дифлуоро-1,1-циклобутандикарбоксилат (2.47). До розчину кетону **2.38** (900 мг, 3.7 ммоль) у DCM (10 мл) повільно при перемішуванні за температури 0°C додають $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NSF}_3$ (1.40 г, 0.80 ммоль, 2.2 екв.). Суміш доводять до кімнатної температури та перемішують 72 год. Далі реакційну суміш вносять до насич. водн. розчину NaHCO_3 . Органічну фазу відділяють, водну фазу промивають DCM (3×10 мл). Об'єднані органічні фази висушують над Na_2SO_4 та обережно випарюють у вакуумі, отримують **2.47** (970 мг, 3.7 ммоль, 100%) у вигляді жовтуватої олієподібної речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 5.10$ (м, $J = 6.4$ Гц, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.07 (т, $^3J_{\text{H-F}} = 11.6$ Гц, 4H, CH_2), 1.21 (д, $J = 6.4$ Гц, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -95.03$ (квін, $^3J_{\text{F-H}} = 11.6$ Гц, CF_2). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 169.35$ (т, $^4J_{\text{C-F}} = 3.0$ Гц, COO), 117.60 (т, $^1J_{\text{C-F}} = 275.6$ Гц, CF_2), 70.05 (с, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 42.81 (т, $^2J_{\text{C-F}} = 26.2$ Гц, CH_2), 42.68 (т, $^3J_{\text{C-F}} = 11.1$ Гц, $\text{C}(\text{COO}i\text{Pr})_2$), 21.61 (с, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ІЧ ($\nu \text{ cm}^{-1}$): 1731 ($\nu \text{ C=O}$, CO_2iPr). $m/z = 265$ ($\text{M}+1$).

3,3-дифлуоро-1-(ізопропоксикарбоніл)циклобутанкарбонова кислота (2.48). При перемішуванні до розчину **2.47** (970 мг, 3.7 ммоль) в MeOH (4 мл) додають впродовж 10 хв. розчин NaOH (149 мг, 3.7 ммоль, 1 екв.) в H_2O (5 мл) при 0°C . Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури 24 год. та випарюють розчинник. Додають воду (20 мл), суміш промивають DCM (3×10 мл). Органічну фазу видаляють, водну фазу підкислюють до pH 4 конц. водн. HCl. Отриману суспензію екстрагують EtOAc (3×10 мл), органічну фазу відділяють, висушують над Na_2SO_4 , випарюють у вакуумі, отримують **2.48** (457 мг, 2.1 ммоль, 56%) у вигляді жовтуватої олієподібної речовини, що з часом кристалізується. Т.пл. = $61\text{--}62^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 9.40$ (розшир. с,

1H, COOH), 5.05 (м, $J = 6.4$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.10 (т, $^3J_{\text{H-F}} = 11.6$ Гц, 4H, CH_2), 1.21 (д, $J = 6.4$ Гц, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -95.11$ (AB система, д квін, $J = 199.8, 11.6$ Гц, 1F, CF_2), -95.85 (AB система, д квін, $J = 199.8, 11.6$ Гц, 1F, CF_2). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 175.50$ (дд, $^4J_{\text{C-F}} = 4.0, 2.0$ Гц, COOH), 169.05 (дд, $^4J_{\text{C-F}} = 3.0, 2.0$ Гц, COOCH), 117.34 (т, $^1J_{\text{C-F}} = 275.9$ Гц, CF_2), 70.79 (с, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 43.11 (т, $^2J_{\text{C-F}} = 26.2$ Гц, CH_2), 42.68 (т, $^3J_{\text{C-F}} = 11.1$ Гц, CCOOH), 21.56 (с, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ІЧ ($\nu \text{ см}^{-1}$): 1732 (розшир., $\nu \text{ C=O}$). $m/z = 223$ (M+1).

1-Аміно-3,3-дифлуороциклобутанкарбонова кислота (2.45). До розчину монокислоти **2.48** (200 мг, 0.9 ммоль) у DCM (5 мл), додають SOCl_2 (320 мг, 2.7 ммоль, 3 екв.) та кип'яють реакційну суміш 3 год, далі випарюють у вакуумі. Залишок розчиняють в ацетоні (5 мл), охолоджують до 0°C . До отриманої суміші додають розчин NaN_3 (115 мг, 1.8 ммоль, 2 екв.) у воді (5 мл), реакційну суміш перемішують при 0°C впродовж 2 год. Ацетон обережно видаляють у вакуумі та додають толуен (10 мл). Водну фазу видаляють, органічну фазу висушують над Na_2SO_4 30 хв. Далі толуенову фазу кип'яють 2 год, випарюють та обробляють конц. водн. HCl . Далі кип'яють отриману суміш впродовж 3 год. Залишок після випарювання розчинника очищують йоно-обмінною хроматографією, отримують білу тверду речовину (57 мг, 0.38 ммоль, 42%). Т.пл. $> 220^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (D_2O): $\delta = 3.26$ (м, 2H, CH_2), 2.95 (м, 2H, CH_2). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -90.25$ (д квін, $J = 196.0, 11.6$ Гц, 1F, CF_2), -95.21 (д квін, $J = 196.0, 11.6$ Гц, 1F, CF_2). ^{13}C ЯМР (D_2O): $\delta = 173.21$ (дд, $^4J_{\text{C-F}} = 2.0, 1.0$ Гц, COOH), 115.0 (дд, $^1J_{\text{C-F}} = 273.9, 277.9$ Гц, CF_2), 61.32 (с, $\text{C}(\text{NH}_2)\text{COOH}$), 42.01 (т, $^2J_{\text{C-F}} = 25.2$ Гц, CH_2). $m/z = 152$ (M+1).

8,8-Дифлуоро-1,4-діоксаспіро[4.5]декан (2.56). Метод А: розчин кетону **2.55** (4.40 г, 28.2 ммоль) у сухому DCM (100 мл) охолоджують до 0°C в атмосфері аргону. По краплинах при перемішуванні додають morph-DAST (11.85 г, 67.7 ммоль, 2.4 екв.). Реакційну суміш доводять до кімнатної температури та продовжують перемішування 72 год. Додають насич. водн.

розчин NaHCO_3 (50 мл), та перемішують отриману суміш 10 хв. для видалення надлишку флуоруючого реагента. Органічний шар розділяють, водну фазу екстрагують DCM (2×50 мл). Об'єднані органічні фази висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі при 30°C (*продукти дуже леткі*), отримують безбарвну олієподібну суміш **2.56/2.59** = 4:1 (4.61 г, 25.8 ммоль, 92%). Всю кількість сполук **2.56/2.59** розчиняють у DCM (100 мл). Додають розчин KMnO_4 (5.7 г, 36 ммоль, 10 екв.) у воді (100 мл) та отриману суспензію інтенсивно перемішують 24 год. Органічний шар відділяють, водну фазу екстрагують DCM (2×100 мл). Об'єднані органічні фази висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі, отримують чистий продукт **2.56** (3.38 г, 19.0 ммоль, 74%; 67% за дві стадії, виходячи з кетону **2.55**) у вигляді безбарвної олієподібної речовини, що з часом кристалізується. Т.пл. $48\text{--}49^\circ\text{C}$.

Метод Б: проводять відповідно до методу А, але DCM-екстракти, отримані після обробки реакційної суміші NaHCO_3 , не випарюють, а одразу додають розчин KMnO_4 . Після 24 год. перемішування, екстракції DCM, висушування та випарювання у вакуумі при 30°C отримують чисту сполуку **2.56** (3.65 г, 20.5 ммоль, 73%). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 3.98$ (4H, с, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.07 (4H, тт, $J = 13.5, 6.6$ Гц, CH_2CF_2), 1.82 (4H, т, $J = 6.6$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 122.84$ (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 241.3$ Гц, CF_2), 107.26 (с, $\text{C}(\text{OCH}_2)_2$), 64.50 (с, OCH_2), 31.44 (т, $^2J(\text{C,F}) = 25.1$ Гц, CH_2CF_2), 31.02 (т, $^3J(\text{C,F}) = 6.3$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2$). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -100.16$ (с, CF_2). $m/z = 178$ (M) $^+$.

8,8-Дифлуоро-1,3-діазаспіро[4.5]декан-2,4-діон (2.58). 1 Н водн. HCl (25 мл) додають до розчину сполуки **2.56** (2.55 г, 14.3 ммоль) в $i\text{PrOH}$ (50 мл). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури 96 год. Доводять рН розчину до 8-9 додаванням 2 Н водн. розчину KOH . Реакційну суміш переносять в скляну ампулу, додають KCN (1.40 г, 21.5 ммоль) та $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (4.10 г, 42.7 ммоль). Ампулу закривають та витримують при 100°C 24 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш переносять у колбу та випарюють розчинник до об'єму ~ 30 мл. Отриману тверду речовину відфільтровують, промивають водою (2×10 мл), висушують на повітрі,

отримують білий твердий гідантоїн **2.58** (1.76 г, 8.6 ммоль, 60%). Т.пл. > 220 °С. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = 8.51 (1H, розшир. с, NH), 2.22 (4H, м), 1.80 (2H, м), 1.74 (2H, м). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = 178.18 (с, CO), 156.94 (с, CO), 123.52 (т, $^1J(\text{C},\text{F}) = 240.0$ Гц, CF_2), 60.63 (с, $\text{C}(\text{NH})\text{CO}$), 30.73 (с, CH_2), 29.01 (т, $^2J(\text{C},\text{F}) = 23.9$ Гц, CH_2CF_2). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = -91.31 (розшир. д, $^2J(\text{F},\text{F}) = 233.7$ Гц, CFF), -100.31 (розшир. д, $^2J(\text{F},\text{F}) = 233.7$ Гц, CFF). $m/z = 204$ (M) $^+$.

1-Аміно-4,4-дифлуороциклогексанкарбонова кислота (2.54). Метод А: суміш сполуки **2.58** (935 мг, 4.6 ммоль), NEt_3 (834 мг, 9.2 ммоль) та каталітичної кількості DMAP (12 мг) в 1,2-диметоксиетані (30 мл) обробляють Woc_2O (5.0 г, 22.9 ммоль). Реакційну суміш інтенсивно перемішують 12 год, додають ще одну порцію DMAP (12 мг) і продовжують перемішування ще 12 год. Розчинник видаляють у вакуумі, до залишку додають EtOAc (50 мл) та воду (10 мл). Суміш перемішують 10 хв. Органічну фазу відділяють та промивають 1 Н водн. HCl (2×10 мл) та водою (10 мл), висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі. Залишок додатково висушують при 50 °С та 0.1 мм рт. ст. 1 год, отримують жовтуватий олієподібний продукт **2.65** (1.78 г, 4.4 ммоль, 96%, чистота ~ 90%), який використовують в наступній стадії без очищення. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = 2.90 (2H, м, CH_2), 2.55 (2H, м, CH_2), 2.11 (2H, м, CH_2), 1.83 (2H, м, CH_2), 1.61 та 1.55 (18H, $2 \times$ с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{C}(\text{CH}_3)_3$). Всю кількість сполуки **2.65** розчиняють в 1,2-диметоксиетані (30 мл), додають 2 Н водн. KOH (23 мл, 46 ммоль, 10 екв.). Реакційну суміш інтенсивно перемішують за кімнатної температури 2 год. Розчинники видаляють у вакуумі, додають воду (30 мл). Водну фазу промивають DCM (2×5 мл). Об'єднані органічні фази видаляють, водну фазу підкислюють водн. HCl до $\text{pH} \sim 4$. Отриманий осад відфільтровують, отримують чисту сполуку **2.66** (84 мг, 0.3 ммоль, 6%). Т.пл. > 220 °С. ^1H ЯМР ($\text{DMDO}[D_6]$): δ = 2.63 (2H, т, $J = 5.0$ Гц, CH_2), 2.01 (2H, м, CH_2), 1.92 (2H, м, CH_2), 1.47 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C ЯМР ($\text{DMDO}[D_6]$): δ = 177.20 (с, CO), 156.94 (с, CO), 148.44 (с, CO , Woc), 123.04 (т, $^1J(\text{C},\text{F}) = 241.3$ Гц, CF_2), 83.12 (с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 62.93 (с, $\text{C}(\text{NH})\text{CO}$), 29.65 (т, $^2J(\text{C},\text{F}) = 25.0$ Гц, CH_2CF_2), 28.15 (с,

$C(CH_3)_3$), 26.92 (д, $^3J(C,F) = 6.4$ Гц, $CH_2CH_2CF_2$). ^{19}F ЯМР (DMSO- d_6): $\delta = -91.77$ (д, $^2J(F,F) = 236.9$ Гц, CFF), -100.83 (дтт, $J = 236.9, 37.7, 11.3$ Гц). $m/z = 304$ (M) $^+$.

Значення рН водної фази знову доводять до ~ 9 водн. КОН і випарюють розчин у вакуумі до ~ 5 мл. Очищують за допомогою катіонообмінної смоли Cu-2, спочатку проводять елюювання водою для видалення неорганічних солей, далі 25% NH_3 . Отримують чисту амінокислоту **2.54** (360 мг, 2.0 ммоль, 45%, виходячи з **2.65**, 43% за дві стадії, виходячи з **2.58**) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. > 220 °C. 1H ЯМР ($D_2O + CF_3COOD$): $\delta = 2.21$ (2H, м), 2.11 (2H, м), 2.94 (4H, м). ^{13}C ЯМР ($D_2O + CF_3COOD$): $\delta = 172.28$ (с, CO_2H), 122.29 (т, $^1J(C,F) = 238.8$ Гц, CF_2), 57.44 (с, $C(NH_2)CO_2H$), 28.49 (т, $^2J(C,F) = 25.0$ Гц, CH_2CF_2), 28.30 (с, CH_2). ^{19}F ЯМР (D_2O): $\delta = -95.95$ (розшир. д, $^2J(F,F) = 233.0$ Гц, CFF), -99.56 (розшир. д, $^2J(F,F) = 233.0$ Гц, CFF).

Метод В: проводять відповідно до методу А, але після додавання другої порції DMAP суміш перемішують 24 год. Далі додають 2 Н водн. КОН (34 мл, 69 ммоль, 15 екв.), реакційну суміш інтенсивно перемішують за кімнатної температури ще 24 год. Розчинники видаляють у вакуумі, додають воду (50 мл), водну фазу промивають DCM (2×10 мл), об'єднані органічні фази видаляють, водну фазу випарюють у вакуумі до ~ 10 мл. Отриманий розчин очищують на катіонообмінній смолі відповідно до методу А. Отримують чисту амінокислоту **2.54** (410 мг, 2.3 ммоль, 50%) у вигляді білої твердої речовини.

Метил-3-(ацетиламіно)-5-трифлуорометил-4,5-дигідро-3H-піразол-3-карбоксилат (2.73). До суміші водн. розчину $NaNO_2$ (227 г, 1.68 моль, 5 екв.) та додекану повільно ($\sim 5-7$ год) при перемішуванні додають водн. розчин $CF_3CH_2NH_2 \cdot HCl$ (116 г, 1.68 моль, 5 екв.). CF_3CHN_2 , що утворюється під час додавання аміну, поступово видують струменем інертного газу крізь колбу з $MgSO_4$ до реактора з розчином **2.72** (48 г, 335 ммоль, 1 екв.) в DCM при перемішуванні. Після додавання всієї кількості аміну розчинник видаляють

на роторному випарювачі за кімнатної температури, отримують білий твердий залишок – сирий продукт **2.73** (84 г, 335 ммоль, 100%). Т.пл. > 40 °С (розкл.). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 7.36 (розшир. с, 1H, NH), 5.82 (м, 1H, CHCF_3), 3.87 (с, 3H, OCH_3), 2.25 (дд, J = 13.5, 10.0 Гц, 1H, CH_2), 2.09 (дд, J = 13.5, 7.0 Гц, 1H, CH_2), 2.05 (с, 3H, CH_3CO). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ = -72.09 (с, CF_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 169.46 (с, COO), 167.57 (с, CONH), 123.61 (кв, $^1J(\text{C}, \text{F})$ = 278.8 Гц, CF_3), 102.82 (с, NHCCO), 93.10 (кв, $^2J(\text{C}, \text{F})$ = 28.8 Гц, CHCF_3), 54.44 (с, OCH_3), 25.70 (с, CH_2), 23.44 (с, CH_3CO). m/z = 226 ($\text{M}-\text{N}_2+1$)⁺.

Метил-1-(ацетиламіно)-2-трифлуорометилциклопропанкарбоксилат (2.71a/b). Після випарювання всього DCM з розчину **2.73** (див. попередню стадію) температуру бані піднімають до 50–70 °С, що приводить до екзотермічного виділення азоту. Після 1 год. при 70 °С отримують суміш циклопропанів **2.71a/b** 65 г (288 ммоль, 86%) у вигляді олієподібної речовини. Міліграмові кількості суміші **2.71a/b** розділяють колонковою флеш-хроматографією (DCM/MeOH = 5:1), через незначну різницю R_f (< 0.05) для грамових кількостей метод неефективний. m/z = 2 піки 226 ($\text{M}+1$)⁺.

Метил-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5-трифлуорометил-4,5-дигідро-3H-піразол-3-карбоксилат (2.75). Сиру сполуку **2.75** отримують з алкену **2.74** (46 г, 229 ммоль) аналогічно до синтезу **2.73** у вигляді білої твердої речовини, яку одразу без очищення використовують в наступній стадії. Т.пл. > 40 °С (розкл.). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 6.48 (розшир. с, 1H, NH), 5.79 (м, 1H, CHCF_3), 3.86 (с, 3H, OCH_3), 2.24 (дд, J = 13.5, 9.0 Гц, 1H, CH_2), 2.13 (дд, J = 13.5, 7.0 Гц, 1H, CH_2), 1.39 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). m/z = 284 ($\text{M}-\text{N}_2+1$)⁺.

(±)-Метил-(1S,2R)-1-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-трифлуорометилциклопропанкарбоксилат (2.76a) та (±)-метил-(1S,2S)-1-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-трифлуорометилциклопропанкарбоксилат (2.76b). Подібно до процедури одержання **2.71a/b**, отримують сиру суміш **2.76a/b**, виходячи з піразоліну **2.75**. Для видалення домішок алкенів сиру суміш **2.76a/b** розчиняють у DCM, промивають 5% водн. KMnO_4 , потім водою, висушують над MgSO_4 та випарюють. Діастереомерну суміш **2.76a/b** (~ 45 г) розділяють

колонковою флеш-хроматографією (гексан/EtOAc 10:1). Ізомер **2.76a** (33 г, 117 ммоль, 51%, виходячи з **2.74**) виходить з колонки першим, $R_f = 0.4$. Біла тверда речовина. Т.пл. = 53–54 °C. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 5.33$ (розшир. с, 1H, NH), 3.75 (с, 3H, OCH_3), 2.18 (м, 2H, CH_2), 1.61 (м, 1H, CHCF_3), 1.43 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -61.48$ (розшир. с, CF_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 168.79$ (с, COOMe), 155.36 (с, NCO), 125.13 (кв, $^1J(\text{C}, \text{F}) = 269.1$ Гц, CF_3), 80.92 (с, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 52.84 (с, OCH_3), 38.74 (с, NCCOOH), 31.33 (розшир. с, CHCF_3), 28.16 (с, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 18.72 (с, CH_2). ІЧ (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 1730 (розшир., $\nu \text{ C=O}$). $m/z = 284 (\text{M}+1)^+$.

Другим виходить з колонки ізомер **2.76b** (9 г, 32 ммоль, 14%, виходячи з **2.74**), біла тверда речовина, $R_f = 0.3$. Т.пл. = 53–54 °C. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 5.10$ (розшир. с, 1H, NH), 3.75 (с, 3H, OCH_3), 2.45 (м, 1H, CHCF_3), 1.96 (м, 1H, CHH), 1.79 (м, 1H, CHH), 1.43 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -49.04$ (д, $^3J(\text{F}, \text{H}) = 4.7$ Гц, CF_3). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$, ротамери): $\delta = 167.44$ (с, COOMe), 156.03 (с, NCO), 126.23 (кв, $^1J(\text{C}, \text{F}) = 272.3$ Гц, CF_3), 79.22 (с, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 53.14 (с, OCH_3), 37.86 (с, NCCOOH), 28.52, 28.17 (2×с, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 25.85 ($^2J(\text{C}, \text{F}) = 36.5$ Гц, CHCF_3), 16.95 (с, CH_2). $m/z = 284 (\text{M}+1)^+$.

(±)-(1S,2R)-1-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-2-трифлуорометилциклопропанкарбонова кислота (**2.77a**). До розчину **2.76a** (34 г, 117 ммоль, 1 екв.) у 1.4 л суміші MeOH/THF (3:4) повільно при перемішуванні додають LiOH·H₂O (20 г, 476 ммоль, 4 екв.). Суміш перемішують ще 3 год. та випарюють. Отримують жовтувату тверду речовину, яку розчиняють у ~ 500 мл води та екстаргують DCM (3×70 мл). Водну фазу підкислюють до pH 4 конц. HCl. Отриману суспензію екстрагують EtOAc (3×100 мл), відділяють органічний шар, висушують над Na₂SO₄, випарюють та отримують білу тверду сполуку **2.77a** (26 г, 96 ммоль, 82 %). Т.пл. = 152–153 °C. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 2.19$ (м, 2H, CH_2), 1.62 (м, 1H, CHCF_3), 1.46 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = -62.39$ (розшир. с, CF_3). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = 171.70$ (с, COOMe), 156.22 (с, NCO), 125.42 (кв, $^1J(\text{C}, \text{F}) = 272.9$ Гц, CF_3),

79.02 (с, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 38.47 (с, NCCOOH), 29.53 (кв, $^2J(\text{C}, \text{F}) = 37.7$ Гц, CHCF_3), 28.59 (с, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 18.71 (с, CH_2). $m/z = 270$ ($\text{M}+1$)⁺.

(±)-(1*S*,2*S*)-1-[(трет-Бутоксикарбоніл)аміно]-2-трифлуорометилциклопропанкарбонова кислота (**2.77b**). Отримують, виходячи з **2.76b** (9 г, 32 ммоль) аналогічно до **2.77a**. Біла тверда речовина (6.5 г, 24 ммоль, 76 %). Т.пл. = 157–158 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 5.14$ (NH), 2.50 (розшир. с, 1H, CHCF_3), 2.00 (розшир. с, 1H, CHH), 1.80 (розшир. с, 1H, CHH), 1.46 (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = -61.48$ (розшир. с, CF_3). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$, ротамери): $\delta = 171.90, 171.68$ (2×с, COOMe), 156.00, 155.33 (2×с, NCO), 125.35 (кв, $^1J(\text{C}, \text{F}) = 271.6$ Гц, CF_3), 78.93 (с, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 38.55, 37.66 (2×с, NCCOOH), 28.56, 28.19 (2×с, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 25.62 (кв, $^2J(\text{C}, \text{F}) = 32.7$ Гц, CHCF_3), 16.79 (с, CH_2). $m/z = 270$ ($\text{M}+1$)⁺.

(±)-(1*S*,2*S*)-1-Аміно-2-трифлуорометилциклопропанкарбонова кислота гідрохлорид (**2.70a***HCl). До розчину **2.77a** (26 г, 96 ммоль) в THF (200 мл) додають 8*N* HCl (45 мл) та перемішують отриману суміш 2 год. при 65 °С. Охолоджують до кімнатної температури, промивають EtOAc (3×70 мл), водний шар випарюють у вакуумі, отримують білу тверду сполуку **2.70a***HCl (19 г, 93 ммоль, 96%). Т.пл. > 200 °С. ^1H ЯМР (D_2O): $\delta = 2.57$ (м, 1H, CHCF_3), 2.11 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H, CHH), 1.35 (т кв, $J = 9.0, 1.5$ Гц, 1H, CHH). ^{19}F ЯМР (D_2O): $\delta = -60.82$ (д, $^3J(\text{F}, \text{H}) = 9.4$ Гц, CF_3). ^{13}C ЯМР (D_2O): $\delta = 168.38$ (с, COOH), 123.55 (кв, $^1J(\text{C}, \text{F}) = 271.3$ Гц, CF_3), 37.74 (кв, $^3J(\text{C}, \text{F}) = 2.5$ Гц, NCCOOH), 27.75 (кв, $^2J(\text{C}, \text{F}) = 40.0$ Гц, CHCF_3), 15.46 (кв, $^3J(\text{C}, \text{F}) = 2.5$ Гц, CH_2). $m/z = 170$ ($\text{M}-\text{Cl}$)⁺.

(±)-(1*S*,2*R*)-1-Аміно-2-трифлуорометилциклопропанкарбонова кислота гідрохлорид (**2.70b***HCl). Отримують аналогічно до **2.70a***HCl, виходячи з **2.77b** (6.5 г, 24 ммоль). Біла тверда речовина (4.6 г, 23 ммоль, 93 %). Т.пл. = 157–158 °С. ^1H ЯМР (D_2O): $\delta = 2.77$ (м, 1H, CHCF_3), 1.93 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H, CHH), 1.83 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H, CHH). ^{19}F ЯМР (D_2O): $\delta = -60.47$ (д, $^3J(\text{F}, \text{H}) = 9.3$ Гц, CF_3). ^{13}C ЯМР (D_2O): $\delta = 169.90$ (с, COOH), 124.10 (кв, $^1J(\text{C}, \text{F}) = 272.9$

Гц, CF_3), 37.13 (с, NCCOOH), 24.75 (кв, $^2J(\text{C}, \text{F}) = 37.7$ Гц, CHCF_3), 15.02 (кв, $^3J(\text{C}, \text{F}) = 1.3$ Гц, CH_2). $m/z = 170 (\text{M}-\text{Cl})^+$.

Діізопропіл-3-гідрокси-3-трифлуорометилциклобутан-1,1-дикарбоксилат (2.80). Розчин сполуки **2.38** (20 г, 82.6 ммоль) та CsF (попередньо висушений при 120 °С впродовж 2 год, 5 г, 32.9 ммоль) в сухому THF (300 мл) охолоджують льодяною банею в атмосфері аргону. До охолодженого розчину при перемішуванні додають CF_3SiMe_3 (12.2 мл, 11.7 г, 82.7 ммоль). Льодяну баню прибирають та перемішують реакційну суміш 15 год. за кімнатної температури. Додають насич. водн. розчин NH_4Cl (100 мл), перемішують 15 хв, додають 1 М розчин *тетра*-бутиламоній флуориду в THF (100 мл). Отриману суміш перемішують 1 год, продукт екстрагують EtOAc (2×200 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водою (100 мл), насич. водн. розчином NaCl (100 мл), висушують над MgSO_4 та фільтрують крізь силікагель. Випарюванням фільтрату отримують жовту в'язку сполуку **2.80** (23.3 г, 90%). ^1H ЯМР (CDCl_3) 1.25 (6H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.26 (6H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.66 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 14$ Гц, $\text{C}(\text{CHH})_2\text{C}$), 3.04 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 15$ Гц, $\text{C}(\text{CHH})_2\text{C}$), 3.49 (1H, розшир. с, OH), 5.04–5.12 (2H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) 21.38 (с, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 37.32 (с, $\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{C}$), 45.66 (с, $\text{C}(\text{COOi-Pr})_2$), 69.53 (с, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 70.00 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 33.3$ Гц, CCF_3), 70.20 (с, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 124.55 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 280.5$ Гц, CF_3), 169.41 (с, COOi-Pr), 171.30 (с, COOi-Pr); ^{19}F ЯМР (CDCl_3) –84.94 (с).

Діізопропіл-3-бензилокси-3-трифлуорометилциклобутан-1,1-дикарбоксилат (2.81). Сполуку **2.80** (21.9 г, 70.1 ммоль) та бензилбромід (8.75 мл, 73.6 ммоль) розчиняють у сухому DMF (200 мл) під аргоном, розчин охолоджують до 0 °С. Невеликими порціями при інтенсивному перемішуванні додають NaH (60 % суспензія у парафіні, 2.86 г, 71.5 ммоль) та продовжують перемішування ще 18 год. Обережно додають воду (500 мл), екстрагують продукт AcOEt (3×150 мл), об'єднані органічні екстракти промивають водою (3×200 мл), насич. водн. розчином NaCl (200 мл), висушують над Na_2SO_4 , фільтрують та випарюють. Отримують жовту в'язку

сполуку **2.81** (27.7 г, 98%). ^1H ЯМР (CDCl_3) 1.24 (6H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.27 (6H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.94 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 15$ Гц, $\text{C}(\text{CHH})_2\text{C}$), 3.02 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 14.5$ Гц, $\text{C}(\text{CHH})_2\text{C}$), 4.65 (2H, с, PhCH_2), 5.04–5.15 (2H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7.29–7.41 (5H, м, Ph); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) 21.43 (с, CH_3), 34.41 (с, $(\text{CH}_2)_2$), 45.93 (с, $\text{C}(\text{COOi-Pr})_2$), 67.61 (с, PhCH_2) 69.53 (с, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 69.76 (с, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 74.39 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 31.4$ Гц, CCF_3), 125.00 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 285.3$ Гц, CF_3), 127.42, 127.82, 128.43, 137.44 (с, $\text{C}(\text{CH})_5$), 169.38 (с, COOi-Pr), 169.98 (с, COOi-Pr); ^{19}F ЯМР (CDCl_3) –84.90 (с).

3-Бензилокси-1-ізопропоксикарбоніл)-3-трифлуорометилциклобутан-карбонова кислота (2.82). Діестер **2.81** (27.7 г, 76.9 ммоль) розчиняють в *i*-PrOH (200 мл) та доводять розчин до кипіння, по краплинах додають розчин КОН (85%, 4.6 г, 76.9 ммоль) в *i*-PrOH (300 мл) впродовж 3 год. при перемішуванні та кип'ятінні. Суміш кип'ятять ще 15 хв, охолоджують до кімнатної температури, відфільтровують білий осад біс-калієвої солі відповідної дикарбонової кислоти та випарюють фільтрат у вакуумі. Залишок розчиняють у воді (300 мл) та екстрагують ефіром (2×100 мл). Екстракти, що містять вихідний діестер можуть бути знову введені у реакцію. Водний шар підкислюють 6 Н водн. Розчином HCl до pH ~ 1, продукт екстрагують AcOEt (3×100 мл). Об'єднані екстракти промивають насич. водн. розчином NaCl (100 мл), висушують над Na_2SO_4 . Випарювання розчинника дає моноестер **2.82** (15.9 г, 64%, світло-жовта олієподібна речовина), який є сумішшю *цис*- та *транс*-діастереомерів 1:2. ^1H ЯМР (CDCl_3) 1.25 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ *цис*-), 1.30 (4H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ *транс*-), 2.95–3.03 (2H, м, $\text{C}(\text{CHH})_2\text{C}$), 3.05–3.12 (2H, м, $\text{C}(\text{CHH})_2\text{C}$), 4.66 (2H, с, PhCH_2), 5.06–5.17 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7.29–7.40 (5H, м, Ph), 9.06 (1H, розшир. с, COOH); ^{19}F ЯМР (CDCl_3) –80.19 (с, *транс*-), –79.99 (с, *цис*-).

Ізопропіл-цис-3-(бензилокси)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-трифлуорометилциклобутанкарбоксилат (цис-2.83). Моноестер **2.82** (15.6 г, 43 ммоль) розчиняють у толуені (200 мл). Додають однією порцією TEA (7.2 мл, 52 ммоль) та DPPA (10.3 мл, 48 ммоль). Отриманий розчин нагрівають до 80 °C

впродовж 5 год. (до припинення виділення газу), далі додають *t*-BuOH та продовжують нагрівання ще 15 год. Розчин охолоджують та випарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у DCM, промивають водою, 10% водн. цитратною кислотою, насич. розчином Na_2CO_3 , та насич. водн. розчином NaCl. Розчин висушують над Na_2SO_4 та фільтрують крізь силікагель. Випарюванням розчинника отримують сирий продукт **2.83** (18.5 г) у вигляді суміші *цис*- та *транс*-діастереомерів 2:1. Мажорний діастереомер (*цис*-**2.83**, конфігурація визначена ^1H -NOESY та підтверджена РСД) ізолюють фракційною кристалізацією з гексану. Індивідуальний *цис*-**2.83** отримують у вигляді білих кристалів (7.2 г, 39%). Т.пл. = 126 °C. ^1H ЯМР (CDCl_3) 1.28 (6H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.49 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.45 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 14.5$ Гц, $\text{C}(\text{CHH})_2\text{C}$), 3.13 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 15.5$ Гц, $\text{C}(\text{CHH})_2\text{C}$), 4.66 (2H, с, PhCH_2), 5.07 (1H, квінт, $^3J_{\text{HH}} = 6$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.13 (1H, розшир. с, NH), 7.31–7.42 (5H, м, Ph); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) 21.59 (с, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.28 (с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.34 (с, $(\text{CH}_2)_2$), 52.51 (с, CNHBoc), 67.90 (с, PhCH_2), 69.43 (с, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 69.05 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 33.9$ Гц, CCF_3), 80.40 (с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.72 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 284.1$ Гц, CF_3), 127.51, 127.96, 128.55, 137.50, 154.60 (с, COOt-Bu), 171.28 (с, COOi-Pr); ^{19}F ЯМР (CDCl_3) – 78.43 (с).

транс-**2.83**: ^1H ЯМР (CDCl_3) 1.26 (6H, д, $^3J_{\text{HH}} = 6$ Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.46 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.58 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 13$ Гц, $\text{C}(\text{CHH})_2\text{C}$), 3.10 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 16$ Гц, $\text{C}(\text{CHH})_2\text{C}$), 4.68 (2H, с, PhCH_2), 5.05–5.13 (2H, м, NH + $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 7.29–7.42 (5H, м, Ph).

цис-1-Аміно-3-гідрокси-3-трифлуорометилциклобутанкарбонова кислота гідрохлорид (*цис*-**2.79***HCl). До *цис*-**2.83** (300 мг, 0.7 ммоль) додають 6H водн. розчин HCl (5 мл), перемішують отриману суспензію до розчинення вихідної сполуки, далі кип'ятять 6 год. Реакційну суміш охолоджують, екстрагують ефіром (3×10 мл), ефірні екстракти видаляють. Водний шар випарюють у вакуумі та ще двічі совипарюють з водою (5 мл). Отримують білі кристали амінокислоти *цис*-**2.79***HCl (120 мг, 72%), Т.пл. > 220 °C (розкл.). ^1H ЯМР (D_2O) 2.37 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 11.5$ Гц, $\text{C}(\text{CHH})_2\text{C}$), 3.24 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 12.5$ Гц,

$C(CHH)_2C$); ^{13}C ЯМР (D_2O) 37.33 (с, $(CH_2)_2$), 52.16 (с, $CCOON$), 69.05 (кв, $^2J_{CF} = 33.9$ Гц, CCF_3), 124.06 (кв, $^1J_{CF} = 281.6$ Гц, CF_3), 171.93 (с, $COON$); ^{19}F ЯМР (D_2O) –84.04.

цис-3-Бензилокси-1-(трет-бутоксикарбоніл)-3-трифлуорометилциклобутанкарбонова кислота (цис-2.84). Розчин *цис-2.83* (4.9 г, 11.4 ммоль) та КОН (1 г, 17.9 ммоль) в етанолі (100 мл) кип'ятять 2 год, охолоджують та випарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у воді (100 мл), екстрагують ефіром (2×40 мл), екстракти видаляють. Водний шар підкислюють 6 Н НСІ (рН ~ 1) та екстрагують продукт $AcOEt$ (2×50 мл). Об'єднані екстракти промивають насич. водн. розчином $NaCl$ (100 мл) та висушують над Na_2SO_4 . Випарюванням розчину отримують білі кристали *цис-2.84* (4.4 г, 97%). Т.пл. = 159 °С. 1H ЯМР ($CDCl_3$) 1.47 (9H, с, $C(CH_3)_3$), 2.47 (2H, д, $^3J_{HH} = 14.5$ Гц, $C(CHH)_2C$), 3.18 (2H, д, $^3J_{HH} = 15$ Гц, $C(CHH)_2C$), 4.66 (2H, с, $PhCH_2$), 5.24 (1H, розшир. с, NH), 7.31–7.43 (5H, м, Ph); ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) 28.25 (с, CH_3), 36.17 (с, $(CH_2)_2$), 52.55 (с, $C(COON)$), 67.97 (с, $PhCH_2$), 69.03 (кв, $^2J_{CF} = 33.9$ Гц, CCF_3), 81.73 (с, $C(CH_3)$), 124.51 (кв, $^1J_{CF} = 286.6$ Гц, CF_3), 127.47, 128.04, 128.60, 137.32, 155.80 (с, $COON$), 174.73 (с, $COOt-Bu$); ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$) –79.34 (с).

цис-1-Аміно-3-бензилокси-3-трифлуорометилциклобутанкарбонова кислота гідрохлорид (цис-2.85). Кислоту *цис-2.84* (4.1 г, 10.5 ммоль) розчиняють у сухому ефірі (30 мл), охолоджують льодяною банею та при перемішуванні додають 2 Н ефірний розчин НСІ (20 мл). Отримують білий осад *цис-2.85*, який фільтрують, промивають сухим ефіром та висушують у вакуумі (3.4 г, кількісний вихід), Т.пл. > 220 °С (розкл.). 1H ЯМР ($DMSO[D_6]$) 2.90 (2H, д, $^3J_{HH} = 15.5$ Гц, $C(CHH)_2C$), 3.13 (2H, д, $^3J_{HH} = 15$ Гц, $C(CHH)_2C$), 4.72 (2H, с, $PhCH_2$), 7.32 (1H, т, $^3J_{HH} = 7$ Гц, $n-C_6H_4H$), 7.38 (2H, дд, $^3J_{HH} = 8$ Гц, $^3J_{HH} = 7.5$ Гц, $m-C_6H_3H_2$), 7.44 (2H, д, $^3J_{HH} = 8$ Гц, $o-C_6H_3H_2$), 9.26 (3H, розшир. с, NH_3); ^{13}C ($DMSO[D_6]$) 35.84 (с, $(CH_2)_2$), 50.35 (с, $CCOON$), 67.85 (с, $PhCH_2$), 73.08 (кв, $^2J_{CF} = 31.4$ Гц, CCF_3), 125.37 (кв, $^1J_{CF} = 285.3$ Гц, CF_3), 128.13, 128.68, 137.64, 170.68 (с, $COON$); ^{19}F ($DMSO[D_6]$) –77.31 (с).

цис-1-([*(9H-флуорен-9-іл)метокси*]/карбоніл)-3-бензилокси-3-трифлуорометилциклобутанкарбонова кислота (*цис*-**2.86**). До охолодженої льодяною банею суспензії сполуки *цис*-**2.85** (2.9 г, 8.9 ммоль) у сухому DCM (50 мл) при перемішуванні додають TMSCl (3.4 мл, 27.6 ммоль) та DIEA (7 мл, 44.9 ммоль). Розчин стає прозорим, перемішування продовжують 30 хв, далі додають FmocCl (2.4 г, 9.26 ммоль). Перемішують 3 год. за кімнатної температури та випарюють DCM у вакуумі. Залишок розподіляють між водою (50 мл) та AcOEt (50 мл), водний шар додатково екстрагують AcOEt (50 мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (50 мл), 10 % водн. цитратною кислотою (50 мл), насич. водн. розчином NaCl (50 мл) та висушують над Na₂SO₄. Випарюванням розчинника отримують сирий *цис*-**2.86** (2.8 г), який очищують кристалізацією з суміші гексан-AcOEt (5:1) для одержання чистого продукту (2.5 г, 54%). Т.пл. 182 °C. ¹H (DMSO[D₆]) 2.60 (2H, д, ³J_{HH} = 14 Гц, C(CHH)₂C), 2.98 (2H, д, ³J_{HH} = 14.5 Гц, C(CHH)₂C), 4.24 (1H, т, ³J_{HH} = 6.5 Гц, (C₆H₄)₂CHCH₂), 4.30 (2H, д, ³J_{HH} = 6.5 Гц, (C₆H₄)₂CHCH₂), 4.63 (2H, с, PhCH₂), 7.25–7.46 (9H, м, C₆H₅+(C₆H₂H₂)₂), 7.72 (2H, д, ³J_{HH} = 7 Гц, (C₆H₃H)₂), 7.89 (2H, д, ³J_{HH} = 7 Гц, (C₆HH₃)₂), 8.35 (1H, розшир. с, NH); ¹³C (DMSO[D₆]) 35.40 (с, (CH₂)₂), 47.23 (с, (C₆H₄)₂CHCH₂), 51.78 (с, CCOOH), 65.96 (с, (C₆H₄)₂CHCH₂), 67.46 (с, PhCH₂), 74.77 (кв, ²J_{CF} = 30.2 Гц, CCF₃), 120.58 (с, CH), 125.50 (кв, ¹J_{CF} = 284.1 Гц, CF₃), 125.66 (с, CH), 127.53 (с, CH), 127.92 (с, CH), 128.12 (с, CH), 128.74 (с, CH), 138.07 (с, C(CH)₅), 141.23 (с), 144.23 (с), 155.57 (с, NHCOO), 173.86 (с, COOH); ¹⁹F (DMSO[D₆]) –77.94 (с).

Пептидний синтез. Всі пептиди синтезують з використанням методик стандартного Fmoc-твердофазного пептидного синтезу. Використовують смолу Novabiochem (100-200 меш, 0.64 ммоль/г). Для депротекції використовують розчин піперидину (22 % у DMF) (30 хв). Fmoc-амінокислоти (4 екв.) активують у DMF сумішшю HBTU або TBTU (3.9 екв.), HOBT (4 екв.) та DIEA (8 екв.). Розщеплення проводять TFA/TIS/H₂O коктейлем (92.5:5:2.5 об.) за кімнатної температури. Леткі продукти

видавають азотом, залишки ліофілізують з MeCN/H₂O перед HPLC очищенням.

2-(4-Флуорофеніл)пропан-1,3-діол (2.96). Сухий ефір (700 мл) вносять до 2 л 3-горлого реактора, оздобленого механічною мішалкою, холодильником та крапельною лійкою, обережно додають LiAlH₄ (9.6 г, 0.25 моль). До отриманої суспензії по краплинах при інтенсивному перемішуванні додають сполуку **2.95** (26.0 г, 0.10 моль, олієподібна речовина). Суміш кип'ятять 2 год. та охолоджують до кімнатної температури. Повільно (2-3 краплі на хв) додають воду (9 мл), а потім 10% водн. NaOH (9 мл) та знову воду (32 мл). Білий осад відфільтровують і промивають ефіром (200 мл), фільтрат сушать MgSO₄ та випарюють. Вакуумною перегонкою (110 °C, 0.5 мм рт. ст.) отримують безбарвний в'язкий олієподібний діол **2.96** (13.4 г, 69 ммоль, 69%).

Діетил-3-(4-флуорофеніл)циклобутан-1,1-дикарбоксилат (2.97). Діол **2.96** (13.4 г, 69 ммоль) розчиняють у DCM (250 мл). Додають TEA (33 мл, 237 ммоль) і отриману суміш охолоджують до –30 °C. По краплинах додають MsCl (14.6 мл, 189 ммоль), підтримуючи температуру нижче –20 °C. Далі суміш доводять до кімнатної температури, промивають водою (100 мл), 10% водн. цитратною кислотою (100 мл), насич. водн. розчином NaHCO₃ (100 мл) та насич. водн. розчином NaCl (100 мл). Отриманий розчин висушують над Na₂SO₄ і після випарювання у вакуумі отримують відповідний димезилат (26.0 г, 69 ммоль, 100%) у вигляді в'язкої олієподібної речовини, що кристалізується з часом. Продукт (26.0 г, 80 ммоль) вносять до 2 л 3-горлого реактора, оздобленого механічною мішалкою та холодильником Димрота, додають сухий діоксан (300 мл) та діетилмалонат (13 мл, 88 ммоль). Отриманий розчин нагрівають до кипіння та маленькими порціями додають NaN (6.4 г, 0.16 моль, 60% суспензія у парафіні) впродовж 3 год. Реакційну суміш кип'ятять 18 год, охолоджують до кімнатної температури, фільтрують крізь силікагель та випарюють у вакуумі. Залишок розподіляють між гексаном (200 мл) та водою (200 мл). Водний шар додатково екстрагують гексаном (2×150 мл). Об'єднані органічні фракції промивають насич. водн.

розчином NaCl, висушують Na₂SO₄ та випарюють у вакуумі, отримують оранжеву олієподібну речовина (18.6 г, 63 ммоль, 79%). Продукт використовують в наступній стадії без очищення. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 1.29 (3H, т, J = 7.0 Гц, CH₂CH₃), 1.33 (3H, т, J = 7.0 Гц, CH₂CH₃), 2.68 (2H, т J = 11.0 Гц, C(CHH)₂C), 2.95 (2H, т, J = 10.5 Гц, C(CHH)₂C), 3.61 (1H, квінт, J = 9.5 Гц, ArCH), 4.24 (2H, кв, J = 7.0 Гц, CH₂CH₃), 4.30 (2H, кв, J = 7.0 Гц, CH₂CH₃), 7.02 (2H, т, J = 8.5 Гц, м-Ar), 7.21 (2H, розшир. т, о-Ar).

1-Етоксикарбоніл-3-(4-флуорофеніл)циклобутанкарбонова кислота (2.98).

Діестер **2.97** (8.2 г, 28 ммоль) розчиняють в етанолі (80 мл) та нагрівають розчин до кипіння. По краплинах впродовж 1 год. при інтенсивному перемішуванні додають розчин КОН (1.5 г, 27 ммоль) в етанолі (70 мл). Суміш кип'ятять ще 15 хв. та охолоджують до кімнатної температури. Білий осад біс-калієвої солі відповідної дикарбонової кислоти (0.9 г, 3 ммоль) відфільтровують. Фільтрат випарюють у вакуумі, залишок розчиняють у воді (80 мл) та екстрагують ефіром (2×50 мл). Органічна фаза містить вихідний діестер **2.97** (1.7 г, 6 ммоль). Водний шар підкислюють 6Н водн. розчином HCl до рН ~ 1, продукт екстрагують DCM (3×50 мл). Об'єднані екстракти промивають насич. водн. розчином NaCl (50 мл), висушують над Na₂SO₄. Випарюванням розчинника отримують сирий моноестер **2.98** (5.6 г) у вигляді червонуватої олієподібної речовини. Цей продукт розчиняють у DCM (100 мл) та додають водн. розчин KMnO₄ (6%, 150 мл). Гетерогенну суміш інтенсивно перемішують 16 год. Додають розб. сульфатну кислоту (20%, 50 мл) та насич. водн. розчин NaHSO₃ (70 мл) до утворення двох безбарвних шарів. Органічний шар відділяють, висушують над Na₂SO₄ та випарюють у вакуумі, отримують бажаний продукт **2.98** (4.3 г, 16 ммоль, 58%) у вигляді жовтої в'язкої олієподібної суміші 3:2 *цис*- та *транс*-діастереомерів. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 1.26–1.38 (3H, м, CH₂CH₃), 2.65–2.83 (2H, м, C(CHH)₂C), 2.93–3.07 (2H, м, C(CHH)₂C), 3.60–3.75 (1H, м, ArCH), 4.21–4.37 (2H, м, CH₂CH₃), 7.02 (2H, м, м-Ar), 7.22(2H, м, о-Ar), 8.82 (1H, розшир., COOH).

Етил-1-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(4-флуорофеніл)циклобутан-карбоксилати (2.99a/b). Розчин сполуки **2.98** (4.0 г, 15 ммоль) у DCM (40 мл) та SOCl₂ (3.3 мл, 45 ммоль) кип'ятять 1 год. до припинення виділення газу. Реакційну суміш випарюють у вакуумі, тричі додають CCl₄ (по 30 мл) та випарюють для видалення слідів of SOCl₂. Далі залишок розчиняють в ацетоні (20 мл) та отриманий розчин додають по краплинах до розчину NaN₃ (4.9 г, 75 ммоль) у воді (16 мл) при перемішуванні і охолодженні льодяною банею. Отриману суміш перемішують 1 год. при 0–5 °С та виливають на подрібнений лід (~ 80 г). Суміш екстрагують ефіром (3×60 мл), об'єднані органічні фракції висушують MgSO₄, концентрують у вакуумі до 20 мл та додають по краплинах до попередньо розігрітого толуену (120 мл, 90 °С) при інтенсивному перемішуванні. Після 3 год. виділення газу припиняється. Додають *t*BuOH (30 мл) та кип'ятять суміш 18 год. Після охолодження до кімнатної температури розчин випарюють у вакуумі. Залишок очищують колонковою хроматографією (7:1 гексан/АсОEt), отримують **2.99a** (2.6 г, 7.7 ммоль, 51%) та **2.99b** (1.7 г, 5.0 ммоль, 33%) у вигляді білих кристалічних речовин.

2.99a: Т.пл. 78–79 °С. Rf = 0.36. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 1.32 (3H, т, J = 7.2 Гц, CH₂CH₃), 1.43 (9H, с, C(CH₃)₃), 2.15–2.59 (2H, розшир. м, C(CHH)₂C), 3.00 (2H, м, C(CHH)₂C), 3.61 (1H, квінт, J = 8.8 Гц, ArCH), 4.27 (2H, кв, J = 7.2 Гц, CH₂CH₃) 5.30 (1H, розшир. с, NH), 6.98 (2H, т, J = 8.4 Гц, *m*-Ar), 7.23 (2H, розшир. с, *o*-Ar); ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 14.2 (с, CH₂CH₃), 28.3 (с, C(CH₃)₃), 32.5 (с, ArCH), 39.8 (с, C(CH₂)₂C), 54.5 (с, CNHBoc), 61.5 (с, CH₂CH₃), 79.9 (с, C(CH₃)₃), 115.1 (д, ²J(C,F)=21 Гц, *m*-Ar), 128.1 (с, ³J(C,F)=8 Гц, *o*-Ar), 140.3 (с), 154.7 (с, NHCOO) 161.5 (с, ¹J(C,F)=245 Гц, FC), 174.1 (с, COOEt); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = –117.51 (с).

2.99b: Т.пл. 111–112 °С. Rf = 0.29; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 1.27 (3H, т, J = 7.2 Гц, CH₂CH₃), 1.45 (9H, с, C(CH₃)₃), 2.57 (2H, розшир. с, C(CHH)₂C), 2.75 (2H, т, J = 11.0 Гц, C(CHH)₂C), 3.71 (1H, квінт, J = 9.0 Гц, ArCH), 4.19 (2H, кв, J = 7.2 Гц, CH₂CH₃) 5.33 (1H, розшир. с, NH), 6.98 (2H, т, J = 8.8 Гц, *m*-

Ar), 7.28 (2H, м, *o*-Ar); ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 14.2 (с, CH_2CH_3), 28.3 (с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.3 (с, ArCH), 38.6 (с, $\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{C}$), 55.6 (с, CNHBoc), 61.4 (с, CH_2CH_3), 80.1 (с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 115.1 (д, $^2J(\text{C},\text{F})=21$ Гц, *m*-Ar), 128.1 (с, $^3J(\text{C},\text{F})=9$ Гц, *o*-Ar), 139.9 (с), 155.4 (с, NHCOO) 161.5 (д, $^1J(\text{C},\text{F})=244$ Гц, FC), 173.2 (с, COOEt); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta_{\text{F}} = -117.26$ (с).

*цис-1-Аміно-3-(4-флуорофеніл)циклобутанкарбонова кислота гідрохлорид (2.94a*HCl)*. Суспензію сполуки **2.99a** (2.10 г, 6.2 ммоль) у 20% водн. HCl (20 мл) кип'ятять 2 год. Після охолодження до кімнатної температури розчин випарюють у вакуумі. Твердий залишок обробляють ефіром (80 мл), осад фільтрують, висушують на повітрі, отримують **2.94a*HCl** (1.25 г, 6.0 ммоль, 96%). Т.пл. > 220 °C (розкл.). ^1H ЯМР (D_2O): δ = 2.49 (2H, т, $J = 11.0$ Гц, $(\text{CHH})_2$), 2.95 (2H, т, $J = 10.0$ Гц, $(\text{CHH})_2$) 3.78 (1H, квінт, $J = 9.5$ Гц, ArCH), 7.03 (2H, псевдо т, $J = 9.0$ Гц, *m*-Ar), 7.24 (2H, м, *o*-Ar); ^{13}C ЯМР (D_2O): δ = 31.5 (с, ArCH), 37.4 (с, $(\text{CH}_2)_2$), 53.4 (с, CCOOH), 115.3 (д, $^2J(\text{C},\text{F})=21$ Гц, *m*-Ar), 128.1 (д, $^3J(\text{C},\text{F})=9$ Гц, *o*-Ar), 139.2 (д, $^4J(\text{C},\text{F})=4$ Гц), 161.4 (д, $^1J(\text{C},\text{F})=241$ Гц, FC), 174.1 (с, COOH); ^{19}F ЯМР (D_2O): $\delta = -115.00$ (тт, $J(\text{H},\text{F})=10.0, 5.0$ Гц).

*транс-1-Аміно-3-(4-флуорофеніл)циклобутанкарбонова кислота гідрохлорид (2.94b*HCl)*. Суспензію сполуки **2.99b** (1.30 г, 3.8 ммоль) у 20% водн. HCl (20 мл) кип'ятять 2 год. Після охолодження до кімнатної температури розчин випарюють у вакуумі. Твердий залишок обробляють ефіром (60 мл), осад фільтрують, висушують на повітрі, отримують **2.94b*HCl** (0.74 г, 3.5 ммоль, 92%). Т.пл. > 220 °C (розкл.). ^1H ЯМР (D_2O): δ = 2.70 (2H, м $(\text{CHH})_2$), 2.89 (2H, м, $(\text{CHH})_2$) 3.83 (1H, квінт, $J = 9.5$ Гц, ArCH), 7.04 (2H, псевдо т, $J = 9.0$ Гц, *m*-Ar), 7.24 (2H, м, *o*-Ar); ^{13}C ЯМР (D_2O): δ = 31.3 (с, ArCH), 36.5 (с, $(\text{CH}_2)_2$), 55.3 (с, CCOOH), 115.3 (д, $^2J(\text{C},\text{F})=21$ Гц, *m*-Ar), 128.3 (д, $^3J(\text{C},\text{F})=9$ Гц, *o*-Ar), 139.0 (д, $^4J(\text{C},\text{F})=3$ Гц), 161.5 (д, $^1J(\text{C},\text{F})=241$ Гц, FC), 173.6 (с, COOH); ^{19}F ЯМР (D_2O): $\delta = -114.88$ (тт, $J(\text{H},\text{F})=10.0, 5.0$ Гц).

цис-1-{[(9H-Флуорен-9-ілметокси)карбоніл]аміно}-3-(4-флуорофеніл)-циклобутанкарбонова кислота (2.100a). Суспензію сполуки **2.94a*HCl** (1.2 г, 5.8 ммоль) у сухому DCM (30 мл) охолоджують льодяною банею, при

перемішуванні додають TMSCl (2.2 мл, 17.7 ммоль) та DIPEA (4.5 мл, 28.7 ммоль), розчин стає прозорим. Суміш перемішують 30 хв, додають FmocCl (1.5 г, 5.93 ммоль). Після перемішування впродовж 3 год. за кімнатної температури розчинник впарюють у вакуумі, залишок розподіляють між 5% водн. NaHCO_3 (50 мл) та ефіром (50 мл), органічну фазу видаляють. Водний шар підкислюють 1 Н HCl до $\text{pH} \sim 1$ та екстрагують AcOEt (3×50 мл). Об'єднані органічні фази промивають водою (50 мл) та насич. водн. розчином NaCl (50 мл), висушують над Na_2SO_4 . Випарюванням розчинника отримують сирий **2.100a** (2.20 г), який очищують кристалізацією з суміші 8:1 гексан/ AcOEt для одержання чистого продукту (1.62 г, 3.7 ммоль, 65%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = 2.25$ (2H, т, $J = 11.0$ Гц, $\text{C}(\text{CHH})_2\text{C}$), 2.92 (2H, т, $J = 10.5$ Гц, $\text{C}(\text{CHH})_2\text{C}$), 3.51 (1H, квінт, $J = 9.0$ Гц, ArCH), 4.24 (1H, т, $J = 6.0$ Гц, $(\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{CHCH}_2$), 4.30 (2H, д, $J = 6.5$ Гц, $(\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{CHCH}_2$), 7.15 (2H, т, $J = 8.5$ Гц, флуореніл-**H**), 7.30-7.35 (4H, м), 7.43 (2H, т, $J = 8.0$ Гц, флуореніл-**H**), 7.73 (2H, д, $J = 8.0$ Гц), 7.91 (2H, д, $J = 7.0$ Гц), 8.05 (1H, с, **NH**) 12.62 (1H, розшир. с, **COOH**); ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = 32.3$ (с, ArCH), 47.2 (с, $(\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{CHCH}_2$), 53.8 (с, **CCOOH**), 65.8 (с, $(\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{CHCH}_2$), 115.5 (д, $^2J(\text{C},\text{F})=21$ Гц, *m*-Ar), 120.6 (с), 125.7 (с), 127.5 (с), 128.1 (с), 128.8 (д, $^3J(\text{C},\text{F})=8$ Гц, *o*-Ar), 141.2 (с), 141.5 (с), 144.3 (с), 155.3 (с, NHCOO), 161.2 (д, $^1J(\text{C},\text{F})=242$ Гц, **FC**) 175.6 (с, **COOH**); ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = -116.98$ (с).

Пептидний синтез. цикло[*Val-Orn-Leu-2.100a-Pro-Val-Orn-Leu-DPhe-Pro*] (**2.102**). *D*-Фенілаланін наносять на 2-хлоротритильну смолу (50 мг, 1 екв., 100-200 меш, 0.73 ммоль/г). Конденсацію амінокислот проводять за наступною схемою: Fmoc -амінокислота (4 екв.) + 6Cl-HOBt (4 екв.), HCTU (3.9 екв.), DIPEA (8 екв.). Fmoc-Leu (52 мг), Fmoc-(Boc)Orn (66 мг), Fmoc-Val (50 мг), Fmoc-Pro (50 мг). 6Cl-HOBt (25 мг), HCTU (59 мг), DIPEA (51 мкл). Конденсацію сполуки **2.100a** (24 мг, 1.5 екв.) проводять з 6Cl-HOBt (10 мг, 1.6 екв.), HCTU (22 мг, 1.5 екв.) та DIPEA (19 мкл, 3 екв.). Перед нанесенням на смолу Fmoc -амінокислоти та інші реагенти попередньо перемішують у *N*-метил-2-піролідоні (1 мл) впродовж 2 хв. Час конденсаціїх – 2 год, для

2.100a— 3 год. Fmoc-захист знімають обробкою смоли 22% піперидином в DMF впродовж 30 хв. Після завершення синтезу смолу промивають DCM та висушують у вакуумі 24 год. Лінійний пептид відщеплюють від смоли змішуванням з 1:3 гексафлуоропропан-2-олом/DCM (2×25 хв). Всі леткі сполуки видувують аргоном, залишок обробляють сумішшю CH₃CN-вода та ліофілізують, отримують сирий лінійний пептид **2.101**. Сполуку **2.101** розчиняють у DCM (400 мл). Додають розчин PyBOP (57 мг, 3 екв.), HOBT (15 мг, 3 екв.) у DMF (1 мл) та DIPEA (38 мкл, 6 екв.). Реакційну суміш перемішують 7 год, додають іншу порцію конденсуючих реагентів. Після 13 год. розчинник випарюють у вакуумі, залишок розчиняють у суміші CH₃CN-вода та ліофілізують. До залишку додають суміш для депротекції (10 мл) — TFA/триізопропілсилан/вода 92.5:5:2.5 (об.). Після 15 хв. леткі сполуки видувують аргоном. Залишок висаджують 15 мл холодного ефіру центрифугують. Білий осад **2.102** ліофілізують з суміші CH₃CN-вода та очищують з використанням RPLC (градієнт CH₃CN-вода, 5 mM HCl) [6b], отримують 3.2 мг бажаного циклічного пептиду (загальний вихід 7.4%). MALDI-TOF спектр, m/z: 1186[M+H]⁺.

КД спектроскопія. Для одержання зразків використовують ліофілізовані порошки пептидів після RPLC-очищення. Гравіметрично визначену кількість пептиду розчиняють у мембраноімітуючих розчинах до кінцевої концентрації пептиду 75 мг/мл (для GS: 65 мкМ; для **2.102**: 63 мкМ). Температура вимірювань 20 °C.

Метил-rel-(2S,5S)-1-фенілметил-2,5-піролідиндикарбоксилат (2.105a). 0.93 N розчин NaOH у воді (66.5 мл, 61.9 ммоль) додають до розчину сполуки **2.104a** (17.1 г, 61.9 ммоль) в MeOH (80 мл) при перемішуванні за 30 хв. Реакційну суміш перемішують ще 24 год. за кімнатної температури. Розчинник випарюють у вакуумі, до залишку додають воду (200 мл), промивають EtOAc (3×50 мл). Водну фазу підкислюють 12N водн. HCl до pH 5.4. Реакційну суміш екстрагують EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні

фази висушують над Na_2SO_4 , та випарюють у вакуумі, отримують чистий **2.105a** (12.0 г, 45.6 ммоль, 74%). Випарюванням органічної фази після першої екстракції виділяють вихідну сполуку **2.104a** (2.5 г, 9.0 ммоль, 15%).

rel-(2*S*,5*S*)-5-(Гідроксиметил)-1-(фенілметил)-2-піролідинкарбонова кислота (**2.106a**). До розчину монокислоти **2.105a** (2.9 г, 0.011 моль) у THF (120 мл) при 0 °C під аргоном додають TEA (1.7 мл, 0.012 моль), далі по краплинах додають етилхлороформіат (1.19 мл, 0.012 моль). Реакційну суміш перемішують 3 год, гідрохлорид TEA відфільтровують, твердий залишок тричі промивають THF. Фільтрат додають по краплинах до суспензії NaBH_4 (1.67 г, 0.044 моль) у воді (5.0 мл) при 0 °C. Реакційну суміш перемішують при 0 °C впродовж 1 год, додають воду, суміш екстрагують EtOAc (3×100 мл). Органічний шар промивають водою (2×100 мл), висушують над MgSO_4 та концентрують у вакуумі, отримують сирий продукт **2.106a** (2.3 г, 0.009 ммоль, 87%) у вигляді жовтуватої олієподібної речовини. Сполуку використовують в наступній стадії без очищення. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[\text{D}_6]$): δ = 7.26 (5H, м, Ph), 4.46 (1H, розшир. с, OH), 4.02 (1H, д, $^2J(\text{H}, \text{H}) = 13.5$ Гц, NCHNHPh), 3.67 (1H, д, $^2J(\text{H}, \text{H}) = 13.5$ Гц, NCHNHPh), 3.58 (3H, с, OCH_3), 3.47 (1H, д, $J = 7.0$, NCHCO_2Me), 3.41 (1H, м, NCHCHNHf), 3.27 (1H, м, NCHCHNHf), 3.17 (1H, розшир. с, NCHCH_2OH), 2.01 (2H, м, 3- CH_2), 1.70 (2H, м, 4- CH_2). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[\text{D}_6]$): δ = 174.42 (с, CO_2Me), 139.19 (с, C, Ph), 128.73 (с, CH, Ph), 128.65 (с, CH, Ph), 127.45 (с, CH, Ph), 63.66 (с, NCHCO_2Me), 62.26 (с, NCHCH_2OH), 53.00 (с, NCH_2Ph), 51.34 (с, OCH_3), 28.80 (с, 3- CH_2), 27.13 (с, 4- CH_2). $m/z = 249$ (M^+).

rel-Метил-(2*S*,5*S*)-5-(Флуорометил)-1-(фенілметил)пролінат (**2.107a**) та *rel*-метил-(2*S*,5*R*)-5-флуоро-1-(фенілметил)-2-піперидинкарбоксилат (**2.108a**). Розчин **2.106a** (3.55 г, 14.3 ммоль) у DCM (100 мл) охолоджують до 0 °C під аргоном. При перемішуванні однією порцією додають morph-DAST (2.74 г, 15.7 ммоль, 1.1 екв.). Реакційну суміш доводять до кімнатної температури та перемішують 72 год. Далі додають насич. водний розчин NaHCO_3 (100 мл). Органічний шар відділяють, водну фазу екстрагують DCM

(2×50 мл). Об'єднані органічні фази висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі, отримують суміш **2.107a/2.108a** у вигляді жовтуватої олієподібної речовини. Ізomerи розділяють за допомогою колонкової флеш-хроматографії (гексан/ЕтОАс 18:1). Спочатку з колонки виходить ізомер **2.107a** (1.43 г, 5.7 ммоль, 40%) у вигляді безбарвної олієподібної речовини. $R_f = 0.60$ (гексан/ЕтОАс 6:1). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.31$ (5H, м, Ph), 4.30 (2H, дд, $J = 48.0, 3.5$ Гц, CH_2F), 4.05 (1H, д, $^2J(\text{H}, \text{H}) = 13.5$ Гц, NCHHPh), 3.85 (1H, д, $^2J(\text{H}, \text{H}) = 13.5$ Гц, NCHHPh), 3.69 (4H, розшир. с, $\text{OCH}_3 + \text{NCHCH}_2\text{F}$), 2.25 (1H, м, CHH), 2.14 (1H, м, CHH), 1.78 (2H, м, CH_2). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 174.01$ (с, CO_2Me), 139.53 (с, C, Ph), 128.48 (с, CH, Ph), 128.29 (с, CH, Ph), 127.05 (с, CH, Ph), 85.48 (д, $^1J(\text{C}, \text{F}) = 170.0$ Гц, CH_2F), 63.68 (с, CHCO_2Me), 61.12 (д, $^2J(\text{C}, \text{F}) = 21.3$ Гц, CHCH_2F), 53.82 (с, NCH_2Ph), 51.15 (с, OCH_3), 28.25 (с, 3- CH_2), 26.19 (д, $^3J(\text{C}, \text{F}) = 5.0$ Гц, 4- CH_2). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -229.50$ (тд, $J(\text{F}, \text{H}) = 45.2, 18.9$ Гц, CH_2F). $m/z = 251$ (M^+). Далі з колонки виходить ізомер **2.108a** (1.02 г, 4.1 ммоль, 29%), безбарвна олієподібна речовина. $R_f = 0.55$ (гексан/ЕтОАс, 6:1). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.29$ (5H, м, Ph), 4.71 (1H, д, $^2J(\text{H}, \text{F}) = 48.0$ Гц, CHF), 3.84 (1H, д, $^2J(\text{H}, \text{H}) = 14.0$ Гц, NCHHPh), 3.75 (с, OCH_3), 3.64 (1H, д, $^2J(\text{H}, \text{H}) = 14.0$ Гц, NCHHPh), 3.37 (1H, т, $^3J(\text{H}, \text{H}) = 5.0$ Гц, NCHCO_2Me), 3.25 (1H, ддд, $J = 28.5, 12.0, 2.0$ Гц, NCHH), 2.60 (1H, тд, $J = 11.5, 5.5$ Гц, NCHH), 2.19 (1H, м, CHH), 1.84 (3H, м, $\text{CHH} + \text{CH}_2$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 173.15$ (с, CO_2Me), 137.84 (с, C, Ph), 129.07 (с, CH, Ph), 128.48 (с, CH, Ph), 127.41 (с, CH, Ph), 87.40 (д, $^1J(\text{C}, \text{F}) = 171.0$ Гц, CHF), 61.66 (с, CHCO_2Me), 59.89 (с, NCH_2Ph), 52.77 (д, $^2J(\text{C}, \text{F}) = 23.0$ Гц, CH_2CHF), 51.71 (с, OCH_3), 27.41 (д, $^2J(\text{C}, \text{F}) = 20.0$ Гц, 4- CH_2), 24.53 (д, $^3J(\text{C}, \text{F}) = 5.0$ Гц, 3- CH_2). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -188.43$ (м, CHF). $m/z = 251$ (M^+).

rel-(2S,5S)-5-(Флуорометил)-1-(фенілметил)пролін гідрохлорид (2.109a).

Суспензію **2.107a** (200 мг, 0.8 ммоль) в 6 Н водн. HCl (10 мл) кип'ятять 3 год, випарюють у вакуумі, отримують сирий **2.109a**· HCl у вигляді коричневої олієподібної речовини, яка кристалізується з часом. Сполуку використовують в наступній стадії без очищення. ^1H ЯМР (D_2O): $\delta = 7.40$ (5H, м, Ph), 4.97

(0.5H, д, $J = 12.0$ Гц, **CHHF**), 4.85–4.75 (1.5H, м, **CHHF**+**CHHF**), 4.62 (1H, д, $^2J(\text{H}, \text{H}) = 12.5$ Гц, **NCHHPh**), 4.37 (1H, д, $^2J(\text{H}, \text{H}) = 12.5$ Гц, **NCHHPh**), 4.28 (2H, м, **CHCO₂H**+**NCHCH₂F**), 2.46 (1H, м, **CHH**), 2.25 (1H, м, **CHH**), 2.09 (2H, м, **CH₂**). ^{13}C ЯМР (D_2O): $\delta = 171.52$ (с, **CO₂H**), 130.82 (с, **CH**, Ph), 130.35 (с, **CH**, Ph), 129.45 (с, **CH**, Ph), 129.34 (с, **C**, Ph), 80.03 (д, $^1J(\text{C}, \text{F}) = 170.0$ Гц, **CH₂F**), 66.33 (д, $^2J(\text{C}, \text{F}) = 17.5$ Гц, **CHCH₂F**), 65.97 (с, **CHCO₂H**), 55.81 (с, **NCH₂Ph**), 27.44 (с, 3-**CH₂**), 24.72 (д, $^3J(\text{C}, \text{F}) = 4.5$ Гц, 4-**CH₂**). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -1.46$ (тд, $J(\text{F}, \text{H}) = 49.0, 22.6$ Гц, **CH₂F**).

rel-(2*S*,5*S*)-5-(Флуорометил)пролін (**2.103a**). Всю кількість **2.109a***HCl, отриману в попередній стадії розчиняють в MeOH (10 мл) та проводять гідрування за кімнатної температури та тиску 60 атм. впродовж 12 год, використовуючи 10% Pd/C як каталізатор. Розчин фільтрують, фільтрат випарюють у вакуумі, залишок очищують катіонообмінною хроматографією на смолі CU-2. Елююванням водою, а потім водн. NH_3 (10%) отримують **2.103a** (40 мг, 34% за дві стадії з **2.107a**). ^1H ЯМР (D_2O): $\delta = 4.95$ –4.75 (0.5H, **CHHF**), 4.67 (0.5H + 0.5H, м, **CHHF**+**CHHF**), 4.17 (1H, т, $^3J(\text{H}, \text{H}) = 8.0$ Гц, **CHCO₂H**), 4.55 (0.5H, дд, $J = 11.2, 6.4$ Гц, **CHHF**), 4.09 (1H, м, **NCHCH₂F**), 2.41 (1H, м, 4-**CHH**), 2.17 (1H, м, 4-**CHH**), 2.05 (1H, дт, $J = 20.6, 8.0$ Гц, 3-**CHH**), 1.91 (1H, дт, $J = 20.6, 8.0$ Гц, 3-**CHH**). ^{13}C ЯМР (D_2O): $\delta = 174.07$ (с, **CO₂H**), 81.19 (д, $^1J(\text{C}, \text{F}) = 167.5$ Гц, **CH₂F**), 62.00 (с, **CHCO₂H**), 59.75 (д, $^2J(\text{C}, \text{F}) = 18.8$ Гц, **CHCH₂F**), 28.73 (с, 3-**CH₂**), 25.34 (д, $^3J(\text{C}, \text{F}) = 6.3$ Гц, 4-**CH₂**). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -226.28$ (тд, $J(\text{F}, \text{H}) = 49.0, 22.6$ Гц, **CH₂F**). $m/z = 147$ (M^+).

rel-(2*S*,5*R*)-5-Флуоро-1-(фенілметил)-2-піперидинкарбонова кислота гідрохлорид (**2.110a**). Суспензію **2.108a** (100 мг, 0.8 ммоль) у 6 Н водн. HCl (7 мл) кип'ятять 3 год. Розчин випарюють у вакуумі, отримують сирий **2.110a***HCl у вигляді білої твердої речовини. Сполуку використовують в наступній стадії без очищення. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = 7.59$ (2H, с, Ph), 7.46 (3H, с, Ph), 5.05 (1H, д, $^2J(\text{H}, \text{F}) = 46.8$ Гц, **CHF**), 4.52 (1H, д, $^2J(\text{H}, \text{H}) = 12.8$ Гц, **NCHHPh**), 4.38 (1H, д, $^2J(\text{H}, \text{H}) = 12.8$ Гц, **NCHHPh**), 4.07 (1H, розшир. с, **NCHCO₂H**), 3.55 (1H, розшир. с, **NCHH**), 3.20 (1H, розшир. с, **NCHH**), 2.34

(1H, м, **CHH**), 1.92 (3H, м, **CHH** + **CH₂**). ¹³C ЯМР (CD₃OD): δ = 167.26 (с, CO₂H), 129.63 (с, CH, Ph), 128.62 (с, CH, Ph), 127.52 (с, CH, Ph), 126.90 (с, C, Ph), 81.41 (д, ¹J(C, F) = 172.5 Гц, CHF), 57.85 (с, CHCO₂Me), 57.71 (с, NCH₂Ph), 49.48 (д, ²J(C, F) = 25.0 Гц, CH₂CHF), 23.38 (розшир. с, 4-CH₂), 19.80 (с, 3-CH₂). ¹⁹F ЯМР (DMSO[D₆]): δ = -182.34 (м, CHF).

rel-(2S,5R)-5-Флуоро-2-піперидинкарбонова кислота (**2.111a**). Всю кількість **2.110a***HCl, отриману в попередній стадії розчиняють у MeOH (7 мл) та піддають гідруванню за кімнатної температури та тиску 60 атм. впродовж 12 год, використовуючи 10% Pd/C як каталізатор. Розчин фільтрують, фільтрат випарюють у вакуумі, залишок очищують катіонообмінною хроматографією на смолі KU-2. Елююванням водою, потім водн. NH₃ (10%) отримують **2.111a** (43 мг, 73% за дві стадії з **2.110a**) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 5.02 (1H, дм, ²J(H, F) = 45.6 Гц, CHF), 3.95 (1H, т, ³J(H, H) = 5.0 Гц, NCHCO₂H), 3.61 (1H, ддд, J = 31.6, 13.6, 2.0 Гц, NCHH), 3.37 (1H, м, NCHH), 2.25 (1H, м, CHH), 2.05 (2H, м, CH₂), 1.74 (1H, м, CHH). ¹³C ЯМР (D₂O): δ = 172.80 (с, CO₂H), 85.05 (д, ¹J(C, F) = 167.5 Гц, CHF), 56.15 (с, CHCO₂H), 44.20 (д, ²J(C, F) = 23.8 Гц, NCH₂CHF), 24.85 (д, ²J(C, F) = 20.0 Гц, 4-CH₂), 19.98 (д, ³J(C, F) = 5.0 Гц, 3-CH₂). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -188.80 (м, CHF). m/z = 147 (M⁺).

rel-(2S,5R)-1-(Фенілметил)-2,5-піролідиндикарбонова кислота (**2.112**). 0.93Н водн. розчин NaOH (66.5 мл, 61.9 ммоль) додають до розчину сполуки **2.104b** (5.7 г, 20.6 ммоль) в MeOH (80 мл) при перемішуванні впродовж 30 хв. Реакційну суміш перемішують ще 24 год. за кімнатної температури. Розчинник випарюють у вакуумі, до залишку додають воду (50 мл), промивають EtOAc (3×50 мл), підкислюють водний шар 12 Н водн. HCl до рН 2.0. Реакційну суміш залишають в холодильнику при 0°C на 12 год. Осад відфільтровують та висушують на повітрі, отримують чистий продукт **2.112** (3.6 г, 14.2 ммоль, 70%).

rel-(2S,5R)-5-(Флуорометил)-1-(фенілметил)проліну метиловий естер (**2.107b**) та *rel*-(2S,5S)-5-флуоро-1-(фенілметил)-2-піперидинкарбонової кислоти метиловий естер (**2.108b**). Розчин **2.106b** (1.76 г, 10.0 ммоль) у DCM

(80 мл) охолоджують до 0 °C в атмосфері аргону. Додають однією порцією при перемішуванні morph-DAST (2.74 г, 11.1 ммоль, 1.1 екв.). Реакційну суміш доводять до кімнатної температури та перемішують 72 год. Далі додають насич. водн. розчин NaHCO₃ (80 мл), органічний шар відділяють, водну фазу екстрагують DCM (2×40 мл). Об'єднані органічні фази висушують над Na₂SO₄, випарюють у вакуумі, отримують суміш **2.107b/2.108b** у вигляді жовтуватої олієподібної речовини. Ізomerи розділяють колонковою флеш-хроматографією (гексан/EtOAc, 15:1). Першим з колонки виходить **2.108b** (0.51 г, 2.0 ммоль, 20%), безбарвна олієподібна речовина. *R_f* = 0.30 (гексан/EtOAc, 15:1). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7.32 (5H, м, Ph), 4.62 (1H, д, ²*J*(H, F) = 48.5 Гц, CHF), 3.87 (1H, д, ²*J*(H, H) = 10.8 Гц, NCHHPh), 3.77 (с, OCH₃), 3.74 (1H, д, ²*J*(H, H) = 10.8 Гц, NCHHPh), 3.37 (1H, дд, ³*J*(H, H) = 7.5, 5.0 Гц, NCHCO₂Me), 3.25 (1H, дт, *J* = 11.0, 7.0 Гц, NCHH), 2.76 (1H, тд, *J* = 11.0, 2.0 Гц, NCHH), 2.16 (1H, ддд, *J* = 20.5, 8.5, 3.5 Гц, CHH), 1.93 (1H, м, CHH), 1.84 (1H, м, CHH), 1.73 (1H, м, CHH). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 173.14 (с, CO₂Me), 138.11 (с, C, Ph), 128.77 (с, CH, Ph), 128.34 (с, CH, Ph), 127.25 (с, CH, Ph), 87.17 (д, ¹*J*(C, F) = 172.5 Гц, CHF), 60.61 (с, CHCO₂Me), 59.55 (с, NCH₂Ph), 52.10 (д, ²*J*(C, F) = 23.8 Гц, CH₂CHF), 51.42 (с, OCH₃), 27.73 (д, ²*J*(C, F) = 20.0 Гц, 4-CH₂), 25.43 (д, ³*J*(C, F) = 8.8 Гц, 3-CH₂). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -186.57 (дм, ²*J*(F, H) = 49.0 Гц, CHF). *m/z* = 251 (M⁺). Наступним з колонки виходить ізомер **2.107b** (1.10 г, 4.4 ммоль, 44%), безбарвна олієподібна речовина. *R_f* = 0.25 (гексан/EtOAc, 15:1). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7.31 (5H, м, Ph), 4.31-4.14 (2H, дддд, *J* = 47.5, 22.5, 8.5, 5.5 Гц, CH₂F), 3.92 (2H, с, NCH₂Ph), 3.58 (3H, с, OCH₃), 3.48 (1H, т, ³*J*(H, H) = 8.0 Гц, NCHCO₂Me), 3.20 (1H, м, NCHCH₂F), 2.07 (1H, м, CHH), 1.96 (2H, м, CH₂), 1.81 (1H, м, CHH). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 174.48 (с, CO₂Me), 138.34 (с, C, Ph), 129.29 (с, CH, Ph), 128.19 (с, CH, Ph), 127.25 (с, CH, Ph), 86.30 (д, ¹*J*(C, F) = 170.0 Гц, CH₂F), 66.65 (с, CHCO₂Me), 63.09 (д, ²*J*(C, F) = 22.5 Гц, CHCH₂F), 58.71 (с, NCH₂Ph), 51.69 (с, OCH₃), 28.58 (с, 3-CH₂), 27.17 (д, ³*J*(C, F) = 3.8 Гц,

4-CH₂). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -224.57 (тд, J(F, H) = 45.2, 11.3 Гц, CH₂F). m/z = 251 (M⁺).

rel-(2*S*,5*R*)-5-(Флуорометил)-1-(фенілметил)-проліну гідрохлорид (**2.109b**). Суспензію **2.107b** (200 мг, 0.8 ммоль) в 6 Н водн. HCl (10 мл) кип'ятять 3 год. Розчин випарюють у вакуумі, отримують сирий **2.109b***HCl у вигляді твердої коричневої речовини. Сполуку використовують в наступній стадії без очищення. ¹H ЯМР (D₂O): δ = 7.46 (5H, м, Ph), 4.77-4.68 (2H, м, CH₂F), 4.65 (1H, д, ²J(H, H) = 13.0 Гц, NCHNHPh), 4.44 (1H, д, ²J(H, H) = 13.0 Гц, NCHNHPh), 4.29 (1H, дд, J = 9.0, 5.5 Гц, CHCO₂H), 4.10 (1H, м, NCHCH₂F), 2.38 (1H, м, CHH), 2.22 (1H, м, CHH), 2.11 (1H, м, CHH), 1.90 (1H, м, CHH). ¹³C ЯМР (D₂O): δ = 171.42 (с, CO₂H), 131.25 (с, CH, Ph), 130.50 (с, CH, Ph), 129.46 (с, CH, Ph), 128.79 (с, C, Ph), 80.73 (д, ¹J(C, F) = 170.0 Гц, CH₂F), 68.25 (д, ²J(C, F) = 17.5 Гц, CHCH₂F), 67.74 (с, CHCO₂H), 58.68 (с, NCH₂Ph), 27.48 (с, 3-CH₂), 24.72 (д, ³J(C, F) = 6.3 Гц, 4-CH₂). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -225.87 (тд, J(F, H) = 49.0, 22.6 Гц, CH₂F).

rel-(2*S*,5*R*)-5-Флуорометилпролін (**2.103b**). Всю кількість **2.109b***HCl, отриману в попередній стадії розчиняють у MeOH (10 мл) та піддають гідруванню за кімнатної температури та тиску 60 атм. впродовж 12 год, використовуючи 10% Pd/C як каталізатор. Розчин фільтрують, фільтрат випарюють у вакуумі, залишок очищують катіонообмінною хроматографією на смолі KU-2. Елююванням спочатку водою та потім водн. NH₃ (10%) отримують **2.103b** (42 мг, 36% за дві стадії з **2.107b**). ¹H ЯМР (D₂O): δ = 4.76 (0.5H, дд, J = 11.0, 3.0 Гц, CHNHf), 4.73-4.61 (0.5H + 0.5H, CHNHf+CHNHf), 4.55 (0.5H + 0.5H, дд, J = 11.0, 6.5 Гц, CHNHf+CHNHf), 4.13 (1H, дд, J = 8.5, 4.5 Гц, CHCO₂H), 3.94 (1H, м, NCHCH₂F), 2.26 (1H, м, CHH), 2.10 (2H, м, CH₂), 1.71 (1H, м, CHH). ¹³C ЯМР (D₂O): δ = 174.15 (с, CO₂H), 81.48 (д, ¹J(C, F) = 168.8 Гц, CH₂F), 61.79 (с, CHCO₂H), 60.28 (д, ²J(C, F) = 18.8 Гц, CHCH₂F), 28.43 (с, 3-CH₂), 24.57 (д, ³J(C, F) = 6.3 Гц, 4-CH₂). ¹⁹F ЯМР (D₂O): δ = -224.67 (тд, J(F, H) = 45.2, 18.9 Гц, CH₂F). m/z = 147 (M⁺).

rel-(2*S*,5*R*)-5-Флуоро-1-(фенілметил)-2-піперидинкарбонова кислота гідрохлорид (**2.110b**). Суспензію **2.108b** (100 мг, 0.8 ммоль) у 6 Н водн. HCl (7 мл) кип'ятять 3 год. Розчин випарюють у вакуумі, отримують сирий **2.110b***HCl у вигляді білої твердої речовини. Сполуку використовують в наступній стадії без очищення. ¹H ЯМР (DMSO[D₆]): δ = 7.48 (5H, с, Ph), 5.03 (1H, д, ²J(H, F) = 44.8 Гц, CHF), 4.53 (1H, д, ²J(H, H) = 13.2 Гц, NCHHPh), 4.30 (1H, д, ²J(H, H) = 13.2 Гц, NCHHPh), 3.92 (1H, розшир. с, NCHCO₂H), 3.68 (1H, т, J = 10.4 Гц, NCHH), 3.20 (1H, т, J = 40.0, 10.4 Гц, NCHH), 2.18 (3H, м, CHH + CH₂), 1.78 (1H, м, CHH). ¹³C ЯМР (DMSO[D₆]): δ = 171.30 (с, CO₂H), 131.99 (с, CH, Ph), 130.60 (с, CH, Ph), 129.31 (с, CH, Ph), 127.30 (с, C, Ph), 84.70 (д, ¹J(C, F) = 170.0 Гц, CHF), 63.88 (с, CHCO₂Me), 59.87 (с, NCH₂Ph), 53.08 (розшир. с, NCH₂CHF), 25.53 (д, ²J(C, F) = 17.0 Гц, 4-CH₂), 22.57 (с, 3-CH₂). ¹⁹F ЯМР (DMSO[D₆]): δ = -187.12 (м, CHF).

rel-(2*S*,5*S*)-5-Флуоро-2-піперидинкарбонова кислота (**2.111b**). Всю кількість **2.110b***HCl, отриману в попередній стадії розчиняють у MeOH (7 мл) та піддають гідруванню за кімнатної температури та тиску 60 атм. впродовж 12 год, використовуючи 10% Pd/C як каталізатор. Розчин фільтрують, фільтрат випарюють у вакуумі, залишок очищують катіонообмінною хроматографією на смолі CU-2. Елююванням водою та потім водн. NH₃ (10%) отримують **2.111** (47 мг, 80% за дві стадії з **2.108 b**). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 5.02 (1H, д, ²J(H, F) = 45.5 Гц, CHF), 3.57 (2H, м, NCHH + NCHCO₂H), 3.19 (1H, дд, J = 40.6, 14.5 Гц, NCHH), 2.14 (2H, м, CH₂), 1.79 (2H, м, CH₂). ¹³C ЯМР (D₂O): δ = 173.69 (с, CO₂H), 85.04 (д, ¹J(C, F) = 168.8 Гц, CHF), 58.40 (с, CHCO₂H), 46.25 (д, ²J(C, F) = 21.1 Гц, NCH₂CH₂F), 26.75 (д, ²J(C, F) = 20.0 Гц, 4-CH₂), 20.97 (с, 3-CH₂). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -226.28 (дтм, J(F, H) = 33.9, 41.5 Гц, CHF). m/z = 147 (M⁺).

Метил-(*S*)-5-оксо-піролідин-2-карбоксилат (Pyr-OMe). (*S*)-Піроглутаматну кислоту (Pyr, 33 г, 0.26 моль) розчиняють у MeOH (для HPLC, 1 л), по краплинах при перемішуванні під аргоном впродовж 1 хв. додають SOCl₂ (2.5

мл, 0.03 моль). Розчин перемішують за кімнатної температури впродовж ночі. Додають насич. розчин Na_2CO_3 до $\text{pH} \sim 7$. Метанол видаляють у вакуумі. Продукт розчиняють у DCM (250 мл), промивають насич. водн. розчином NaCl (100 мл), висушують над MgSO_4 , концентрують у вакуумі, отримують 29.75 г (81%) продукту у вигляді блідо-жовтої олієподібної речовини, яку використовують в наступній стадії без очищення.

2-трет-Бутил-3-метил-(1S,3S,5R)-6,6-дифлуоро-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (Вос-транс-4,5- $\text{F}_2\text{MePro-OMe}$). До 3-горлого реактора на 250 мл, оздобленого крапельною лійкою та холодильником Лібіга вносять Вос-DhPro-OMe (**2.115**) (1 г, 4.4 ммоль) та сухий диглім (60 мл) під аргоном. Суміш нагрівають до 177°C на силіконовій бані, при перемішуванні впродовж 15 хв. додають суспензію $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ (10.1 г, 66.4 ммоль, 15 екв.) у диглімі (40 мл). Суміш нагрівають при перемішуванні 5 хв, утримуючи температуру в межах $175\text{--}178^\circ\text{C}$. Суміш охолоджують до кімнатної температури та фільтрують крізь паперовий фільтр. Твердий залишок промивають ефіром, фільтрат випарюють у вакуумі. Залишок очищують колонковою хроматографією (силікагель, гексан/ AcOEt 2:1, $R_f = 0.5$). Отримують продукт Вос-4,5- $\text{F}_2\text{MePro-OMe}$ (0.860 г, 71%) у вигляді блідо-жовтої рідини. ^1H ЯМР (CDCl_3 , ротамери): $\delta = 4.39$ (мажорний) та 4.17 (мінорний) (м, 1H, N-**CH**- CO_2Me), 3.99 (мінорний) та 3.80 (мажорний) (м, 1H, N-**CH**- CF_2), 3.76 (с, 3H, CO_2CH_3), 2.62 (м, $J = 10\text{--}11\text{Гц}$, 1H, **CHH**), 2.34 та 2.28 ($2\times$ м, 2H, **CH-CH-CHH**), 1.48 (мажорний) та 1.43 (мінорний) (с, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , ротамери): $\delta = 172.1$ (с, CO_2Me), 155.0 та 154.3 (с, N- CO_2tBu), 111.9 (т, $J = 293\text{Гц}$, CF_2), 81.8 та 81.7 (с, O-**CMe**₃), 62.3 та 61.6 (с, **CH**- CO_2Me), 52.6 та 52.4 (с, CO_2CH_3), 42.9 ($2\times$ т, $J = 12\text{Гц}$, N-**CH**- CF_2), 29.3 (с, **CH**₂), 28.4 та 28.2 (с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.4 та 24.7 (т, $J = 12\text{Гц}$, **CH-CH-CH**₂). ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , ротамери): $\delta = -129.7$ (мажорний) та -130.0 (мінорний) (дд, $J_{\text{F-F}} = 160\text{Гц}$, $J_{\text{F-H}} = 10\text{Гц}$, екзо-**F**), -155.7 (мінорний) та -156.2 (мажорний) (д, $J_{\text{F-F}} = 160\text{Гц}$, ендо-**F**). $m/z = 277 [\text{M}]^+$, $221 [\text{M-tBu}]^+$, $177 [\text{M-Вос}]^+$ (100%), $163 [\text{M-}$

$\text{Woc-Me}]^+$, 118 $[\text{M-Woc-CO}_2\text{Me}]^+$. ІЧ (cm^{-1}): 2978, 1750, 1704. $[\alpha]_{\text{D}} = 105^\circ$ ($c = 1.01$, CHCl_3).

(1*S*,3*S*,5*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбоніл)-6,6-дифлуоро-2-азабіцикло[3.1.0]-гексан-3-карбонова кислота (Вос-транс-4,5-**F₂MePro-OH**). Вос-транс-4,5-**F₂MePro-OMe** (0.5 г, 1.8 ммоль) розчиняють у MeOH (15 мл), при перемішуванні впродовж 2 хв. додають розчин NaOH (1 М у воді, 7.3 мл, 4 екв.). Розчин перемішують 6 год. за кімнатної температури, MeOH випарюють у вакуумі (температура бані < 40 °C). Залишок обробляють водою (15 мл), екстрагують ефіром (2×15 мл), ефірні екстракти видаляють. Водний шар підкислюють 1 М розчином HCl до pH 1-2 та продукт екстрагують DCM (4×15 мл). Об'єднані екстракти висушують MgSO_4 та випарюють, отримують кристалічний продукт (0.433 г, 91%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , ротамери): $\delta = 8.80$ (розшир. с, 1H, CO_2H), 4.39 (мажорний) та 4.24 (мінорний) (м, 1H, **CH**- CO_2Me), 4.02 та 3.76 (м, 1H, N-**CH**- CF_2), 2.73 (м, 1H), 2.61 (мажорний) та 2.47 (мінорний) (м, 1H, **CH**₂), 2.36 (м, 1H, **CH-CH-CH**₂). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , ротамери): $\delta = 176.7$ та 173.6 (с, CO_2H), 157.3 та 154.1 (с, N- CO_2tBu), 111.5 (т, $J = 293$ Гц, CF_2), 83.0 та 82.0 (с, O-**CMe**₃), 62.6 та 61.5 (с, **CH**- CO_2Me), 43.1 та 42.6 (т, $J = 12$ Гц, N-**CH**- CF_2), 29.3 та 28.2 (с, O- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.3 (с, **CH**₂), 26.3 та 24.6 (т, $J = 12$ Гц, **CH-CH-CH**₂). ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , ротамери): $\delta = -129.9$ (мінорний) та -130.8 (мажорний) (дд, $J_{\text{F-F}} = 162$ Гц, $J_{\text{F-H}} = 12$ Гц, *екзо*-**F**), -155.9 (мінорний) та -156.3 (мажорний) (д, $J_{\text{F-F}} = 161$ Гц, *ендо*-**F**). Для двох сигналів ^{19}F ЯМР N-Вос ротамерів при нагріванні зразка до 60 °C спостерігають коалесценцію. $m/z = 263$ $[\text{M}]^+$ (залишки), 163 $[\text{M-Woc}]^+$ (100%), 118 $[\text{M-Woc-CO}_2\text{H}]^+$. ІЧ (cm^{-1}): розшир. 3300–2500, 2981, 2935, 1747, 1632. Т.пл. = 125 °C. $[\alpha]_{\text{D}} = -126^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3).

трет-Бутил-(*S*)-5-оксопіролідин-2-карбоксилат (**Pyr-OtBu**). Вихід 96%. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 6.34$ (розшир. с, 1H, N**H**), 4.16 (м, 1H, HN-**CH**- CO_2tBu), 2.50–2.31 (м, 3H), 2.24–2.25 (м, 1H), 1.49 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 177.9$ (с, HN-**C=O**), 171.0 (с, CO_2tBu), 82.5 (с, **CMe**₃), 56.1 (HN-**CH**- CO_2tBu), 29.4 (с, **CH**₂), 28.0 (с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.8 (с, **CH**₂).

трет-Бутил-(2S)-2-{[(2S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-5-оксопіролідин-1-іл]карбоніл}піролідин-1-карбоксилат (Вос-Pro-Pyr-OtBu). NaH (60% суспензія у парафіні, 0.59 г, 14.8 ммоль) промивають сухим толуеном в атмосфері аргону (3×5 мл) та готують суспензію у толуені (70 мл). Невеликими порціями при перемішуванні за кімнатної температури додають Pyr-OtBu (2.60 г, 14 ммоль), отриману суміш перемішують 30 хв. Готують суспензію Вос-Pro-ONr (4.5 г, 13.4 ммоль) у сухому толуені (45 мл) та додають її до реакційної суміші при перемішуванні. Перемішування продовжують 21 год, суміш набуває жовтого, азгодом оранжевого кольору. Тверду речовину відфільтровують, фільтрат промивають 10% водн. розчином NaOH (2×50 мл) та насич. водн. розчином NaCl (2×75 мл), висушують над MgSO₄ та випарюють. Продукт очищують колонковою хроматографією (силікагель, толуен/АсОEt, 9:2, R_f = 0.4), отримують білі кристали бажаного продукту 3.70 г (82%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 2×ротамери): δ = 5.37 (м, 1H, N-CH-C=O), 4.70 (м, 1H, N-CH-C=O), 3.58 (м, 1H, N-CHH), 3.44 (м, 1H, N-CHH), 2.76–2.49 (м, 2H), 2.43–2.29 (м, 2H), 2.13–1.96 (м, 2H), 1.89 (м, 2H), 1.47, 1.46, 1.45 та 1.38 (4×с, 18H, C(CH₃)₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 2×ротамери): δ = 174.5, 173.8 та 173.2 (3×с, два C-C(=O)-N), 170.2 та 169.9 (2×с, C-CO₂tBu), 154.3 та 153.6 (2×с, tBuO-C(=O)-N), 82.6, 82.3, 79.6 та 79.4 (4×с, два O-CMe₃), 59.9, 59.8, 58.5 та 58.4 (4×с, два N-CH-C=O), 47.0 та 46.7 (2×с, N-CH₂), 31.9 та 31.8 (2×с, CH₂), 30.2 та 29.3 (2×с, CH₂), 28.5, 28.3 та 27.9 (3×с, два C(CH₃)₃), 23.7 та 23.0 (2×с, CH₂), 21.8 та 21.6 (2×с, CH₂). m/z = 382 [M]⁺, 326 [M-tBu]⁺, 270 [M-2tBu]⁺, 253, 255 [M-(tBu,Вос)]⁺. ІЧ (см⁻¹): 2976, 2940, 2891, 1740, 1691. Т.пл. = 106 °С. [α]_D = –116° (с = 1.01, CHCl₃).

трет-Бутил-(5S)-1-{[(2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл]карбоніл}-2-піролін-5-карбоксилат (Вос-Pro-DhPro-OtBu). Вос-Pro-Pyr-OtBu (3 г, 7.9 ммоль) розчиняють у сухому THF (50 мл) в атмосфері аргону; розчин охолоджують (сухий лід/ацетон). До охолодженого розчину впродовж 2 хв. при перемішуванні додають LiBHET₃ (1 М розчин у THF, 8.6 мл, 8.6 ммоль), отриману суміш перемішують 1 год. та послідовно додають DMAP

(50 мг, 0.4 ммоль), DIPEA (8.2 мл, 47.4 ммоль) та TFA-ангідрид (1.6 мл, 11.9 ммоль). Суміш перемішують 20 год. та доводять до кімнатної температури. Додають воду (10 мл), органічні розчинники видаляють у вакуумі, водний шар екстрагують ефіром (3×75 мл). Об'єднані екстракти висушують над MgSO_4 та випарюють. Сирий продукт очищують колонковою хроматографією (силікагель, толуен/ AcOEt , 9:2, $R_f = 0.6$), отримують кристалічний **Вос-Pro-DhPro-OtBu** (1.85 г, 70%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , два ротамери): $\delta = 6.55$ (м, 1H, N-CH=CH), 5.07 (м, 1H), 4.70 (м, 1H), 4.52 та 4.39 (2×м, 1H), 3.53 (м, 1H), 3.42–3.28 (м, 1H), 2.97–2.86 (м, 1H), 2.55–2.43 (3×м, 1H), 2.18–2.05 (м, 1H), 2.05–1.91 (м, 2H), 1.86–1.74 (м, 1H), 1.39, 1.38, 1.38 та 1.31 (4×с, 18H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , два ротамери): $\delta = 170.2$, 170.0, 168.7 та 168.1 (2×C-C=O), 154.5 та 153.7 ($t\text{BuO-C(=O)-N}$), 128.2 та 128.1 (N-CH=CH), 109.2 та 109.1 (N-CH=CH), 81.6, 81.4 та 79.6 (2×O-CMe₃), 58.6, 58.5 та 57.5 (2×N-CH-C=O), 46.8 та 46.6 (N-CH₂), 33.3 та 33.2 (CH₂), 30.4 та 29.3 (CH₂), 28.5, 28.4 та 27.1 (2×C(CH₃)₃), 24.2 та 23.6 (CH₂). $m/z = 366$ [M]⁺, 293 [M-OtBu]⁺, 237 [M-(OtBu, tBu)]⁺, 209 [M-(tBu, Вос)]⁺. ІЧ (см⁻¹): 2971, 2926, 2870, 1746, 1698, 1660, 1625. Т.пл. = 130°C. $[\alpha]_D = -160^\circ$ (с = 1.01, CHCl_3).

трет-Бутил (1S,3S,5R)-6,6-дифлуоро-2-{[(2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл]карбоніл}-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (Вос-Pro-транс-4,5-F₂MePro-OtB^t). Вос-Pro-DhPro-OtBu (1 г, 2.7 ммоль) розчиняють у сухому диглімі (25 мл), реакційну суміш нагрівають на масляній бані до 175 °С. Впродовж 20 хв. при перемішуванні додають суспензію $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ (11.33 г, 74.6 ммоль) у диглімі (55 мл), підтримують температуру бані 174–179 °С. Після додаткових 10 хв. нагрівання та перемішування баню видаляють, суміш доводять до кімнатної температури. Розчин фільтрують, випарюють та залишок піддають двом колонковим хроматографічним очищенням (силікагель, гексан/ AcOEt , 2:1, $R_f = 0.3$). Спершу збирають змішану фракцію Вос-Pro-цис-4,5-F₂MePro-OtBu та Вос-Pro-транс-4,5-F₂MePro-OtBu, далі фракції, що містять чистий Вос-Pro-транс-4,5-F₂MePro-OtBu. Загальний вихід ізомерів становить 657 мг (53%),

співвідношення ізомерів у вихідній суміші (1:5). Чистий Вос-Про-*транс*-4,5- $F_2MePro-OtBu$ (537 мг) отримують у вигляді білої твердої речовини. 1H ЯМР ($CDCl_3$, два ротамери): δ = 4.53 (м, два N-CH-C=O, мінорний ізомер, два амінокислотні залишки), 4.47 (м, N-CH-C=O, мажорний ізомер, F_2MePro залишок), 4.40 (м, N-CH-C=O, мажорний ізомер, Про залишок) – загалом 2H, 3.72 (м, 1H, N-CH-CF₂), 3.53–3.30 (м, 2H, N-CH₂), 2.44 (м, 2H, CF₂-CH-CHH), 2.24 (м, 2H, CF₂-CH-CHH та N-C(=O)-CH-CHH), 2.01 (м, 1H, N-C(=O)-CH-CHH), 1.96–1.77 (м, 2H, N-CH₂-CH₂), 1.39 та 1.33 (2×с, C(CH₃)₃). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, два ротамери): δ = 171.6 та 171.5, 170.2 та 170.0 (2×C-C=O), 154.3 та 154.0 (*t*BuO-C(=O)-N), 111.6 (т, J = 295 Гц, CF₂), 82.1 та 81.9, 79.9 та 79.4 (2×O-CMe₃), 64.6 та 64.4 (N-CH-C=O, F_2MePro залишок), 58.3 та 58.0 (N-CH-C=O, Про залишок), 46.9 та 46.7 (N-CH₂), 41.9 (м, N-CH-CF₂), 30.4 та 29.4 (CH₂), 28.5, 28.3 та 27.9 (2×C(CH₃)₃), 27.7 (т, J = 12 Гц, CF₂-CH-CH₂), 27.0 (CH₂), 23.9 та 23.1 (CH₂). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, два ротамери): δ = –126.7 (мінорний), –127.0 (мажорний) (ддд, J_{F-F} = 158 Гц, J_{F-H} = 14, 3 Гц, *екзо*-F), –154.2 (мажорний), –154.5 (мінорний) (д, J_{F-F} = 158 Гц, *ендо*-F). m/z = 417 [M]⁺, 360 [M-*t*Bu]⁺, 343 [M-*Ot*Bu]⁺, 287 [M-(*Ot*Bu, *t*Bu)]⁺, 259 [M-(*t*Bu, Вос)]⁺. ІЧ (см⁻¹): 2973, 2931, 2877, 1718, 1688, 1662. Т.пл. = 152 °С. $[\alpha]_D$ = –138° (с = 1.01, CHCl₃).

трет-Бутил (1*R*,3*S*,5*S*)-6,6-дифлуоро-2-{[(2*S*)-1-(*трет*-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл]карбоніл}-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (**Вос-Pro-цис-4,5- $F_2MePro-OtBu$**). Змішану фракцію ізомерів з попереднього синтезу (~120 мг) розчиняють у THF/DCM (0.5 мл) та піддають HPLC-очищенню, використовуючи C18 препаративну колонку з оберненою фазою (градієнт вода/MeOH, від 48 до 66%). Збирають фракцію, починаючи з часу входу 13 хв. Спочатку збирають *транс*-ізомер (Вос-Pro-*транс*-4,5- $F_2MePro-OtBu$, 49 мг), далі *цис*-ізомер (Вос-Pro-*цис*-4,5- $F_2MePro-OtBu$, 54 мг). Елюент випарюють, залишок ліофілізують, отримують білі кристалічні продукти. 1H ЯМР ($CDCl_3$, два ротамери): δ = 4.78 (м, 1H, N-CH-CO₂*t*Bu), 4.55 та 4.45 (2×м, 1H, N-CH-C(=O)-N), 4.19 та 3.91 (2×м, 1H, N-CH-CF₂), 3.60–3.29 (м, 2H, N-

CH_2), 2.57 та 2.21 (2×м, 2H, CH_2 , F_2MePro залишок), 2.32 (м, 1H, $\text{CF}_2\text{-CH-CH}_2$), 2.05 (м, 3H, $\text{CH-CH}_2\text{-CHH-CH}_2$), 1.81 (м, 1H, $\text{CH-CH}_2\text{-CHH-CH}_2$), 1.38, 1.35 та 1.34 (3×с, 18H, два $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , два ротамери): $\delta = 171.6$ та 171.5 (CO_2tBu), 168.6 та 168.4 (C(=O)-N), 154.7 та 153.5 (N-C(=O)-OtBu), 111.5 (т, $J = 293$ Гц, CF_2), 81.7 та 81.5, 79.8 та 79.7 (CMe_3), 64.0 та 62.8 (N-CH-C=O , F_2MePro залишок), 57.9 та 57.9 (N-CH-C=O , Pro залишок), 46.9 та 46.7 (N-CH_2), 43.6 (м, $J = 17$ Гц, N-CH-CF_2), 30.6 та 29.6 (CH_2), 28.5, 28.4 та 27.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.5 (м, $\text{CF}_2\text{-CH-CH}_2$), 26.3 (CH_2), 24.4 та 23.6 (CH_2). ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , два ротамери): $\delta = -126.0$ (мінорний) та -126.3 (мажорний) (дд, $J_{\text{F-F}} = 162$ Гц, $J_{\text{F-H}} = 14$ Гц, *екзо-F*), -151.7 (мажорний) та -151.9 (мінорний) (д, $J_{\text{F-F}} = 162$ Гц, *ендо-F*). ІЧ (cm^{-1}): 2973, 2939, 2882, 1746, 1681. $[\alpha]_{\text{D}} = -48^\circ$ ($c = 0.98$, CHCl_3).

(1*S*,3*S*,5*R*)-6,6-Дифлуоро-2-{[(2*S*)-1-(9*H*-флуорен-9-ілметокси)карбоніл-піролідин-2-іл]карбоніл}-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбонова кислота (**Фмос-Pro-транс-4,5- $\text{F}_2\text{MePro-OH}$**). Вос-Pro-транс-4,5- $\text{F}_2\text{MePro-OtBu}$ (130 мг, 0.31 ммоль) розчиняють у DCM (6 мл), при перемішуванні за кімнатної температури додають TFA (3 мл) та продовжують перемішування ще 1 год. Розчин випарюють у вакуумі, залишок розчиняють у DCM та випарюють у вакуумі (2×5 мл). Обережно додають 1 М водн. розчин Na_2CO_3 (1.5 мл), далі ацетон (1 мл) та воду (3 мл). Суміш охолоджують льодяною банею і додають Фмос-OSu (116 мг, 0.34 ммоль) в ацетоні (1 мл) впродовж 1 хв, далі додають воду (1 мл) та ацетон (5 мл), охолоджуючу баню прибирають, суміш перемішують 23 год. за кімнатної температури. Ацетон видаляють у вакуумі, до залишку додають воду (40 мл), отриману суміш екстрагують ефіром (2×15 мл). Водний шар підкислюють 1М водн. розчином HCl до pH 1-2 та екстрагують AcOEt (4×25 мл). Об'єднані органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 , випарюють, залишок обробляють сумішшю $\text{CH}_3\text{CN/вода}$ та ліофілізують. Отримують Фмос-Pro-транс-4,5- $\text{F}_2\text{MePro-OH}$ (141 мг, 94%) у вигляді білого порошку. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.67$ (м, 2H), 7.56–7.44 (м, 2H), 7.31 (м, 2H), 7.23 (м, 2H), 7.07 (розшир. с, 1H), 4.70-4.10 (м, 5H), 3.73-3.44 (м,

3H), 2.57-1.83 (м, 7H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , два ротамери): $\delta = 174.0, 173.7, 172.3, 171.9, 155.0, 154.6, 144.2, 144.1, 144.1, 143.8, 141.3, 141.3, 141.2, 127.8, 127.7, 127.6, 127.1, 126.8, 125.4, 125.3, 125.1, 125.1, 120.0, 119.9, 68.3, 67.7, 64.6, 64.4, 58.7, 58.3, 47.4, 47.2, 47.1, 46.8, 41.8$ (м), 30.6, 29.3, 28.3 (т, $J = 11$ Гц), 28.0, 26.4, 26.2, 25.4, 24.3, 23.3. ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , два ротамери): $\delta = -128.0$ (дм, $J = 161$ Гц, *екзо-F*), -153.9 (мінорний) та -154.1 (мажорний) ($2\times\text{д}$, $J = 160$ Гц, *ендо-F*). $m/z = 178$ [флуоренілметил] $^+$. ІЧ (cm^{-1}): 3600-2400 (розшир.), 2958, 2889, 1706, 1674, 1522. Т.пл. = 55°C . $[\alpha]_{\text{D}} = -109^\circ$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$).

(1*R*,3*S*,5*S*)-6,6-дифлуоро-2-{[(2*S*)-1-(9*H*-флуорен-9-ілметокси)карбоніл-піролідин-2-іл]карбоніл}-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбонова кислота (**Фмос-Pro-цис-4,5-F₂MePro-OH**). Сполуку отримують аналогічно Фмос-Pro-транс-4,5-F₂MePro-OH, виходячи з Вос-Pro-цис-4,5-F₂MePro-OtBu (42 мг, 0.1 ммоль). Оскільки кількість синтезованого продукту (33 мг) недостатня для повної характеристики, вимірюють ^{19}F ЯМР спектр та сполуку одразу використовують у пептидному синтезі. ^{19}F ЯМР (CDCl_3 два ротамери, 2:1): $\delta = -126.9$ (мінорний) та -127.4 (мажорний) (дм, $J_{\text{F-F}} = 162$ Гц, *екзо-F*), -151.4 (мажорний) та -151.8 (мінорний) (д, $J_{\text{F-F}} = 163$ Гц, *ендо-F*).

Пептидний синтез. Val-Arg-Leu-Pro-Pro-Pro-Val-Arg-Leu-Pro-транс-4,5-F₂MePro-Pro-Val-Arg-Leu-Pro-Pro-Pro (**SAP-11(Pro)-транс-4,5-F₂MePro, 2.125**). Пролін попередньо наносять на 2-хлоротритильну смолу (85 мг, 100-200 меш, 0.59 ммоль/г). Відповідні Фмос-амінокислоти (6 екв., 0.3 ммоль: Фмос-Pro, 101.5 мг; Фмос-Leu, 106.3 мг; Фмос-(Pbf)Arg, 195.2 мг; та Фмос-Val, 102.1 мг) попередньо змішують з 6-Cl-NOBt (51.1 мг, 0.3 ммоль, 6 екв.), TBUTU (93.4 мг, 0.24 ммоль, 4.8 екв.), DIPEA (105 мкл, 0.6 ммоль, 12 екв.) в *N*-метилпіролідоні (2 мл) впродовж 2 хв. та далі додають до смоли. Для конденсації Фмос-Pro-транс-4,5-F₂MePro-OH використовують два екв. дипептиду (48.4 мг), який попередньо змішують з 6-Cl-NOBt (17 мг, 0.1 ммоль, 2 екв.), TBUTU (31.4 мг, 1.6 екв.) та DIPEA (35 мкл, 4 екв.) в *N*-метилпіролідоні (2 мл) впродовж 2 хв. Час реакції 4 год. Фмос-захист знімають 22% піперидином в DMF (1.5 мл) впродовж 30 хв. Після синтезу

смолю промивають MeOH, THF, CH₃CN та DCM, висушують у вакуумі 24 год. Пептид відщеплюють від смоли обробкою 5 % (об.) водою у TFA (2×2 мл). TFA видувають аргонном, залишок ліофілізують з суміші CH₃CN/вода. Очищують за допомогою препаративної HPLC, використовуючи C18 колонку з оберненою фазою (5 мМ HCl, CH₃CN/вода). ¹⁹F ЯМР (H₂O): δ = −129.3 (дд, J_{F-F} = 161 Гц, J_{F-H} = 12 Гц), −152.9 (д, J_{F-F} = 161 Гц). MALDI-TOF: m/z = 2046.

Val-Arg-Leu-Pro-Pro-Pro-Val-Arg-Leu-Pro-цис-4,5-F₂MePro-Pro-Val-Arg-Leu-Pro-Pro-Pro (**SAP-11(Pro)-цис-4,5-F₂MePro, 2.126**) синтезують та очищують аналогічно *SAP-11(Pro)-транс-4,5-F₂MePro*, використовуючи меншу кількість смоли (28 мг). Після ліофілізації отримують 2.6 мг пептиду. ¹⁹F ЯМР (H₂O): δ = −125.9 (дм, J_{F-F} = 160 Гц, J_{F-H} = 14 Гц), −151.7 (д, J_{F-F} = 159 Гц). MALDI-TOF: m/z = 2046.

трет-Бутил (2S)-1-[(2R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-фенілпропаноїл]-5-окспіролідін-2-карбоксилат (**2.128**). NaN (60% суспензія у парафіні, 512 мг, 12.8 ммоль) промивають сухим толуеном (2×5 мл) в атмосфері аргону. Додають ще порцію сухого толуену (70 мл), а далі при перемішуванні сполуку **2.121** (2.26 г, 12.2 ммоль). Після 30 хв. швидко додають суспензію Boc-^DPhe-ONp (**2.127**) (4.5 г, 11.6 ммоль) в толуені (40 мл) та перемішування продовжують 16 год. Реакційну суміш фільтрують та фільтрат концентрують у вакуумі. Очищенням колонковою хроматографією (силікагель, гексан/AcOEt, 3:1, R_f = 0.3) отримують чистий **2.128** (4.69 г, 89%) у вигляді білих кристалів. ¹H ЯМР (CDCl₃, два ротамери, 3:1): δ = 7.32–7.17 (м, 5H, Ph), 5.78 та 5.70 (м та розшир. м, 1H, C^H-C(=O)-N), 5.19 та 4.99 (д та розшир. м, J = 8.5 Гц, 1H, N^H), 4.49 (д, J = 9.3 Гц, 1H, C^H-CO₂tBu), 3.16 та 3.08 (2×м, 1H, C^{HH}-N) та 2.90 (м, 1H, C^{HH}-N), 2.76 (2×м, 1H, C^{HH}, Ph), 2.51 (ддд, J = 17.8, 9.2 та 2.1 Гц, 1H, C^{HH}, Ph), 2.24 (м, 1H, N-CH₂-C^{HH}), 2.07 (м, 1H, N-CH₂-C^{HH}), 1.47, 1.40 та 1.31 (3×с, C^H₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃, два ротамери): δ = 174.0 та 173.1 (2×с, CO₂tBu), 169.6 (с, CH-C(=O)-N), 154.8 (с, N-C(=O)-OtBu), 136.1 (с, C, Ph), 129.5 (с, CH, Ph), 128.3 (с, CH, Ph), 126.9 (с,

CH, Ph), 82.6 та 79.5 (2×с, **CMe**₃), 59.1 (с, CH-CO₂tBu), 55.0 (с, CH-C(=O)-N), 39.0 (с, N-CH₂), 31.8 (с, CH₂, Ph), 28.3 та 27.8 (2×с, C(CH₃)₃), 21.7 (с, N-CH₂-CH₂). m/z = 432 [M]⁺, 341 [M-Bn]⁺, 303, 241 [M-(Ph, Boc)]⁺, 185. ІЧ, см⁻¹: 3422, 2981, 2934, 1730, 1717, 1702. Т.пл. = 98 °С. [α]_D = -75.7° (с = 1.00, CHCl₃).

трет-Бутил (2S)-1-{(2R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-фенілпропаноїл}-2,3-дигідро-1H-пірол-2-карбоксилат (2.129). Розчин сполуки **2.128** (3 г, 6.9 ммоль) в сухому THF (50 мл) при -78 °С обробляють LiBHEt₃ (1 М в THF; 7.6 мл, 1.1 екв.) впродовж 5 хв. в атмосфері аргону. Суміш перемішують 1 год. та додають сухий діізопропіламін (7.3 мл, 6 екв.), DMAP (50 мг) та TFA-ангідрид (1.6 мл, 1.5 екв.). Охолоджуючу баню видаляють, суміш перемішують ще 20 год. за кімнатної температури. Реакційну суміш обробляють водою (10 мл), THF випарюють у вакуумі. Продукт екстрагують ефіром (3×75 мл). Органічні екстракти об'єднують, висушують над MgSO₄ та випарюють. Чистий продукт **2.129** (2.20 г, 76%) отримують після хроматографії (силікагель, гексан/AcOEt, 4:1, R_f = 0.3) у вигляді жовтуватої олієподібної речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7.33–7.15 (м, 5H, Ph), 6.39 (м, 1H, N-CH=CH), 5.39 (д, J = 9 Гц, 1H, NH), 5.02 (м, 1H, N-CH=CH), 4.76 (м, 1H, CH-C(=O)-N), 4.52 (дд, J = 5, 11 Гц, 1H, CH-CO₂tBu), 3.03 (д, J = 7 Гц, 2H, CH=CH-CH₂), 2.90 (м, 1H, CHH, Ph), 2.52 (2×м, 1H, CHH, Ph), 1.47 та 1.43 (2×с, 18H, CH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 169.6 (с, C-C=O), 167.1 (с, C-C=O), 155.0 (с, N-C(=O)-O), 136.3 (с, C, Ph), 129.4 (с, CH, Ph), 128.4 (с, CH, Ph), 128.1 (с, N-CH=CH), 126.8 (с, CH, Ph), 109.9 (с, N-CH=CH), 81.7 (с, C(CH₃)₃), 79.8 (с, C(CH₃)₃), 58.8 (с, CH-CO₂tBu), 53.2 (с, CH-C(=O)-N), 39.6 (с, CH=CH-CH₂), 33.4 (с, CH₂, Ph), 28.3 (с, C(CH₃)₃), 27.9 (с, C(CH₃)₃). m/z = 416 [M]⁺, 360 [M- tBu]⁺, 343, 304 [M-(2×tBu)]⁺, 287, 169. ІЧ, см⁻¹: розшир. 3307, 2977, 2931, 1736, 1705, 1649, 1621. [α]_D = -115° (с = 1.00, CHCl₃).

трет-Бутил (1S,3S,5R)-6,6-дифлуоро-2-{(2R)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-фенілпропаноїл}-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (2.130) та трет-бутил-(1S,3S,5R)-6,6-дифлуоро-2-{(2R)-2-[хлородифлуороацетиламіно]-3-фенілпропаноїл}-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат

(**2.131**). Розчин сполуки **6** (1 г, 2.4 ммоль) у сухому диглімі нагрівають до 175 °С (температура масляної бані) в атмосфері аргону. Додають впродовж 30 хв. суспензію $\text{CClF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ (9.2 г, 60.3 ммоль, 25 екв.) у сухому диглімі (50 мл) (температура бані 175-179 °С). Температуру бані витримують ~ 170 °С впродовж 10 хв, потім баню прибирають. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрують, залишок промивають ефіром. Об'єднані органічні фази концентрують у вакуумі, отриманий залишок хроматографують (силікагель, гексан/ AcOEt , $R_f = 0.6$). Сполука **2.131** виходить з колонки першою, далі виходить **2.130** (30 мг чистого продукту **2.131**, 195 мг суміші **2.131/2.130** 1:3 та 175 мг чистого **2.130**, загальний вихід 36%).

Сполука **2.130**. ^1H ЯМР (CDCl_3 , два ротамери, 4:1): $\delta = 7.31\text{--}7.18$ (м, 5H, Ph), 5.20 (м, 1H, NH), 4.83 (кв, $J = 7$ Гц, 1H, $\text{CH-CH}_2\text{-Ph}$), 4.36 (дд, $J = 10$, 4Гц, $\text{CH-CO}_2t\text{Bu}$), 4.30 (дд, $J = 9$, 5 Гц, N- CH-CF_2), 3.13 (дд, $J = 14$, 6 Гц, 1H, CHH , Ph), 2.86 (дд, $J = 14$, 7 Гц, 1H, CHH , Ph), 2.59–2.49 (м, 2H, $\text{CF}_2\text{-CH-CHH}$), 2.33 (м, 1H, $\text{CF}_2\text{-CH-CHH}$), 1.47 та 1.40 (2 $\times$ с, 9H, CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 172.2$ (с, C- C=O), 169.4 (с, C- C=O), 155.1 (с, N-(C=O)-O), 136.0 (с, C, Ph), 129.4, 128.5 та 126.8 (3 $\times$ с, 3 $\times$ CH, Ph), 111.3 (т, $J = 296$ Гц, CF_2), 82.1 (с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 79.8 (с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 64.3 (с, $\text{CH-CO}_2t\text{Bu}$), 53.4 (с, CH-C(=O)-N), 42.7 (дд, $J = 12$ та 15 Гц, N- CH-CF_2), 38.0 (с, CH_2 , Ph), 28.3 (с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.9 (с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.3 (с, $\text{CF}_2\text{-CH-CH}_2$), 27.2 (м, $\text{CF}_2\text{-CH-CH}_2$). ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , два ротамери, 4:1): $\delta = -127.9$ (мінорний) та -128.7 (мажорний) (ддд, $J_{\text{F-F}} = 160$ Гц, $J_{\text{F-H}} = 15$, 4 Гц, *екзо*-F), -153.9 (мажорний) та -157.0 (мінорний) (д, $J_{\text{F-F}} = 160$ Гц, *ендо*-F). m/z : 467 $[\text{M}]^+$, 411 $[\text{M-}t\text{Bu}]^+$, 367 $[\text{M-Boc}]^+$, 355, 311. ІЧ, cm^{-1} : 3319, 2981, 2936, 1738, 1705, 1658. $[\alpha]_D = -113^\circ$ (с = 1.19, CHCl_3).

Сполука **2.131**. ^1H ЯМР (CDCl_3 , наведені сигнали лише мажорного ротамеру, вміст мінорного ротамеру $< 10\%$): $\delta = 7.33\text{--}7.13$ (м, 5H, Ph), 5.11 (кв, $J = 7$ Гц, 1H, $\text{CH-CH}_2\text{-Ph}$), 4.54 (дд, $J = 9$, 4Гц, 1H, $\text{CH-CO}_2t\text{Bu}$), 4.24 (дд, $J = 5$, 9 Гц, 1H, N- CH-CF_2), 3.30 (дд, $J = 14$, 5 Гц, 1H, CHH , Ph), 3.00 (дд, $J = 14$, 7 Гц, 1H, CHH , Ph), 2.63 (м, 2H, $\text{CF}_2\text{-CH-CHH}$), 2.40 (м, 2H, $\text{CF}_2\text{-CH-CHH}$).

CHH), 1.47 (с, 9H, **CH**₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 169.1 (с, C(=O)-N та C(=O)-OtBu), 158.7 (т, *J* = 31 Гц, CClF₂-C=O), 134.5 (с, C, Ph), 129.4, 128.7 та 127.4 (3×с, три CH, Ph), 118.8 (т, *J* = 301 Гц, CClF₂), 111.2 (т, *J* = 124 Гц, CF₂), 82.6 (с, C(CH₃)₃), 64.9 (с, α-CH, **1**), 52.9 (с, α-CH, Phe), 42.7 (дд, *J* = 15, 17 Гц, N-CH-CF₂), 36.7 (с, CH₂, Phe), 27.9 (с, C(CH₃)₃), 27.4 (м, CF₂-CH-CH₂), 27.3 (с, CF₂-CH-CH₂). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -63.8 (с, 2F, CF₂), -128.3 (ддд, *J*_{F-F} = 160 Гц, *J*_{F-H} = 14, 4 Гц, екзо-F), -153.2 (д, *J*_{F-F} = 160 Гц, ендо-F). *m/z*: 478 [M]⁺, 405, 337, 219 [**1**-OtBu]⁺. ІЧ, см⁻¹: 3255, 3073, 2984, 2931, 2859, 1748, 1718, 1654, 1553. [α]_D = -121° (с=1.33, CHCl₃).

(1*S*,3*S*,5*R*)-6,6-дифлуоро-2-{(2*R*)-2-[(9H-флуорен-9-ілметокси)аміно]-3-фенілпропанойл}-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбонова кислота (**2.132**). Сполуку **2.130** (206 мг, 0.44 ммоль) розчиняють у DCM (5 мл), при перемішуванні додають TFA (1.5 мл). Після 1.5 год. перемішування суміш випарюють у вакуумі, додають DCM (5 мл) та знову випарюють, повторюють цю процедуру двічі. До залишку додають 10% розчин Na₂CO₃ (1.2 мл) до pH 8-9. Додають ацетон (2 мл) і розчин Fmoc-OSu (164 мг, 0.49 ммоль) в ацетоні (2 мл). Суміш перемішують 27 год. за кімнатної температури, випарюють у вакуумі (температура бані ≤ 30 °C), та додають воду (50 мл). Водний шар екстрагують ефіром (2×20 мл), органічний шар видаляють, водний шар підкислюють 1 Р HCl до pH ~ 1, далі екстрагують AcOEt (4×30 мл). Об'єднані органічні екстракти висушують над Na₂SO₄ та концентрують у вакуумі. Залишок ліофілізують з суміші CH₃CN/вода, отримують **2.132** (193 мг, 82%) у вигляді білий порошку. ¹H ЯМР (CDCl₃, наведено сигнали мажорного ротамеру, вміст міnorного ротамеру < 20%): δ = 7.76 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H), 7.53 (т, *J* = 8 Гц, 2H), 7.40 (т, *J* = 7 Гц, 2H), 7.34–7.18 (м, 7H), 7.04 (розшир. с, CO₂H), 5.80 (д, 1H, **NH**), 4.91 (м, 1H), 4.70–4.05 (м, 5H), 3.17 (дд, *J* = 5.7, 14 Гц, 1H, **CHH**, Phe), 2.93 (дд, *J* = 7.8, 14 Гц, 1H, **CHH**, Phe), 2.64–2.48 (м, 3H). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 172.8, 172.1, 156.0, 143.8, 143.6, 141.2, 135.5, 129.3, 128.7, 127.7, 127.2, 127.1, 125.2, 120.0, 111.0 (т, *J* = 294 Гц, CF₂), 67.3, 64.4, 54.2, 47.0, 42.6 (дд, *J* = 12, 17 Гц), 37.5, 27.5 (т, *J* = 12 Гц), 26.7, 25.4. ¹⁹F ЯМР

(CDCl₃): δ = –128.2 (мінорний) та –128.8 (мажорний) (дд, J = 12, 161 Гц, *екзо-F*), –153.0 (мінорний) та –153.4 (мажорний) (д, J = 160 Гц, *ендо-F*). m/z : 178 [флуоренілметил]⁺. ІЧ, см^{–1}: 3500–2200 (розшир.), 3304, 3064, 2954, 1714, 1659, 1520. $[\alpha]_D$ = –89.7° (c = 1.00, CHCl₃).

Пептидний синтез (2.134). D-Фенілаланін наносять на 2-хлоротритильну смолу (150 мг, 1 екв., 100-200 меш, 0.73 ммоль/г). Для конденсації амінокислот використовують: Fmoc-амінокислота (4 екв.) + 6Cl-NOBt (4 екв.), HCTU (3.9 екв.), DIPEA (8 екв.). Fmoc-Leu (154.8 мг), Fmoc-(Boc)Orn (199.1 мг), Fmoc-Val (148.7 мг), Fmoc-Pro (147.8 мг). 6Cl-NOBt (74.3 мг), HCTU (176.7 мг) DIPEA (153 мкл). Для конденсації сполуки **2.132** використовують: **2.132** (116.6 мг, 2 екв.), 6Cl-NOBt (37.2 мг, 2 екв.), HCTU (88.3 мг, 2 екв.) та DIPEA (76 мкл, 4 екв.). Fmoc-амінокислоти та реагенти попередньо змішують у *N*-метилпіролідоні (2 мл) впродовж 2 хв. перед нанесенням на смолу. Час реакції 2 год, для **2.132** – 5 год, далі для Fmoc-Val – 3 год. *N*-Fmoc-захист знімають 22% піперидином у DMF за 30 хв. Після завершення синтезу смолу промивають DCM, CH₃CN та THF, висушують у вакуумі 48 год. Лінійний пептид відщеплюють від смоли сумішню гексафлуоропропан-2-ол/DCM = 1/3 (2×25 хв), далі продувають розчин аргонном. Залишок обробляють сумішню CH₃CN/вода та ліофілізують, отримують сирий лінійний пептид **2.133**. Сполуку **2.133** розчиняють у DCM, додають розчин PyBOP (171 мг, 3 екв.) та NOBt (44.4 мг, 3 екв.) у DMF (1 мл), далі DIPEA (114 мкл, 6 екв.). Реакційну суміш перемішують 7 год, додають іншу порцію конденсуючих реагентів. Після 13 год. розчинник випарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші CH₃CN/вода та ліофілізують. Додають суміш для депротекції (10 мл): TFA/триізопропілсилан/вода 92.5:5:2.5 (об.), після 15 хв. продувають аргонном. Залишок висаджують 15 мл холодного ефіру та центрифугують. Білий осад ліофілізують з суміші CH₃CN/вода та очищують RP-HPLC градієнтом CH₃CN/вода (з 5 mM HCl). ¹⁹F ЯМР (H₂O-CH₃CN): δ = –127.6 (дд, J_{F-F} = 159

Гц, $J_{F-H} = 12$ Гц, *екзо-F*), -152.5 (д, $J_{F-F} = 159$ Гц, *ендо-F*). MALDI-TOF, m/z : 1191.

4-Кетопролін (2.138). Сполуку **2.137** (50 г) розчиняють у DCM (700 мл), додають TEA (91 мл), розчин охолоджують на льодяній бані в атмосфері аргону. Порціями впродовж 8 хв. додають суспензію комплексу піридин- SO_3 (63.5 г, 2 екв.) у DMSO (250 мл). Суміш перемішують 18 год. за кімнатної температури та виливають на лід (1 кг). Органічний шар відділяють, послідовно промивають розчинами цитратної кислоти (10%, 2×500 мл), HCl (4%, 1×500 мл), $NaHCO_3$ (насич., 1×500 мл), цитратної кислоти (10%, 1×500 мл) та $NaHCO_3$ (насич., 1×500 мл), висушують над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують у вакуумі. Отримують **2.137** у вигляді жовтуватої олієподібної речовини (46.9 г, 90%).

Сполука 2.139. 2.138 (44.72 г, 184 ммоль) розчиняють у THF (300 мл) під аргоном. Розчин охолоджують на льодяній бані. Додають CF_3TMS (28.5 мл, 193 ммоль) впродовж 5 хв, далі додають TBAF (1 М у THF, 1 мл). Суміш перемішують за кімнатної температури 22 год. Додають насич. розчин NH_4Cl (300 мл), суміш перемішують 20 хв, додають TBAF (1 М у THF, 190 мл). Суміш перемішують 1 год, органічний шар відділяють, водну фазу екстрагують ефіром (2×150 мл). Об'єднані органічні фракції промивають водою (1×300 мл), насич. водн. розчином NaCl (1×300 мл), висушують над Na_2SO_4 та концентрують у вакуумі. Отримують **2.139** (54.1 г, 94 %) у вигляді склоподібної речовини. 1H ЯМР ($CDCl_3$, два ротамери): $\delta = 4.52$ та 4.43 ($2 \times$ д, $J = 4.5$ Гц, 1H), 4.37 та 4.22 ($2 \times$ розшир с, 1H), 3.77 та 3.75 ($2 \times$ с, 3H), $3.75-3.62$ (м, 2H), 2.53 (м, 1H), 2.19 (т, 1H, $J = 13$ Гц), 1.44 та 1.39 ($2 \times$ с, 9H). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$, два ротамери 1:1): $\delta = -81.1$ та -81.2 ($2 \times$ с, CF_3).

2-трет-Бутил-2-метил-(2S)-трифлуорометил-3-піролін-1,2-дикарбоксилат (2.140). До 2 л реактора вносять під аргоном **2.139** (33.9 г, 108 ммоль) та сухий піридин (1 л). Додають $SOCl_2$ (100 мл), суміш кип'ятять 20 хв. та охолоджують до кімнатної температури. Суміш вносять до льодяної води (0.5

кг). Водний шар екстрагують ефіром (4×300 мл) та AcOEt (1×1 л). Об'єднані органічні фракції концентрують у вакуумі до ~ 300 мл. Отриманий розчин промивають водн. розчином HCl (5%, 2×150 мл), NaHCO₃ (насич., 1×150 мл) та насич. водн. розчином NaCl (1×150 мл), висушують над Na₂SO₄, концентрують у вакуумі. Чорний сирий матеріал фільтрують крізь коротку колонку з силікагелем (70 г, гексан/AcOEt, 2:1). Продукт **2.140** (19.2 г, 60 %) отримують у вигляді жовтуватої олієподібної речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃, два ротамери): δ = 6.19 (тд, *J* = 19 та 2 Гц, 1H, CH=C), 5.08 (2×м, 1H, N-CH-CO₂Me), 4.33 (м, 2H, N-CH₂), 3.71 (2×с, 3H, OCH₃), 1.42 та 1.37 (2×с, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃, два ротамери): δ = 169.2 та 168.8 (2×с, CO₂Me), 153.4 та 152.8 (2×с, N-C(=O)-O), 132.8 та 132.6 (2×кв, *J* = 36 Гц, C=CH), 128.3 та 128.1 (2×кв, *J* = 5 Гц, C=CH), 120.7 (2×кв, *J* = 270 Гц, CF₃), 81.1 (2×с, O-C(CH₃)₃), 66.5 та 66.3 (2×с, CH-CO₂Me), 52.8 та 52.6 (2×с, OCH₃), 51.0 та 50.8 (2×с, N-CH₂), 28.3 та 28.2 (2×с, C(CH₃)₃). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -65.3 (д, *J*_{F-H} = 19 Гц, CF₃). ІЧ: 3093, 2983, 2876, 1748, 1703, 1667, 1460 см⁻¹. m/z: 236 [M-tBu]⁺, 195 [M-Boc]⁺. [α]_D²⁰ = -202 (CHCl₃, c = 0.55).

Метил-(2S,4S)-N-трет-бутоксикарбоніл-4-трифлуорометилпролінат (2.141). Суміш **2.140** (13 г; 44 ммоль) та Pd/C (5%, 3 г) у MeOH (100 мл) піддають гідруванню (1 атм) впродовж 5 год. Суміш фільтрують та концентрують у вакуумі, отримують **2.141** (12.3 г, 94 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃, два ротамери): δ = 4.42 та 4.33 (2×т, *J* = 8 Гц, 1H), 3.92 та 3.84 (2×т, *J* = 10 Гц, 1H), 3.77 (с, 3H), 3.51 (т, *J* = 10 Гц), 2.96 (м, 1H), 2.56 (м, 1H), 2.14 (м, 1H), 1.49 та 1.43 (2×с, 9H). ¹³C ЯМР (CDCl₃, два ротамери): δ = 172.3 та 172.0 (2×с, CO₂Me), 153.8 та 153.2 (2×с, N-C(=O)-O), 126.0 (кв, *J* = 277 Гц, CF₃), 80.8 (с, O-C(CH₃)₃), 58.5 та 58.2 (2×с, N-CH-CO₂Me), 52.4 та 52.2 (2×с, OCH₃), 45.8 та 45.7 (2×м, N-CH₂), 41.9 та 41.1 (кв, *J* = 30 Гц, CH-CF₃), 30.1 та 29.1 (2×с, CH₂-CH-CO₂Me), 28.3 та 28.2 (2×с, C(CH₃)₃). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -70.4 (д, *J*_{H-F} = 8 Гц, CF₃). ІЧ: 2987, 2870, 1747, 1695, 1481 см⁻¹. m/z: 297 [M]⁺, 240 [M-tBu]⁺, 239 [M-CO₂Me]⁺, 224, 196 [M-Boc]⁺. Т.пл. = 50 °C, [α]_D = -70 (CHCl₃, c = 2.1).

Сполука 2.135. До розчину **2.141** (10.88 г, 36.6 ммоль) у MeOH (100 мл) додають розчин NaOH (1 М у MeOH, 40 мл). Суміш перемішують 2 год. за кімнатної температури, концентрують у вакуумі (температура бані ≤ 40 °C). Залишок розчиняють у воді (200 мл) та промивають ефіром (2×40 мл) та органічні фракції видаляють. Водну фракцію підкислюють розчином HCl (13 %, 17 мл) до pH ~ 1 -2, екстрагують DCM (4×60 мл), органічні фракції висушують над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі. Отримують **2.135** (8.98 г, 86%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃, два ротамери): δ = 6.75 (розшир. с, 1H), 4.43 та 4.36 (2×м, 1H), 3.93 та 3.85 (2×м, 1H), 3.50 (м, 1H), 2.97 (м, 1H), 2.61 та 2.54 (2×м, 1H), 2.41 та 2.22 (2×м, 1H), 1.49 та 1.43 (2×с, 9H). Спектральні дані ідентичні літературним [29]. $[\alpha]_D -77$ (с = 1.0, CHCl₃).

(2S,4S)-N-(9-флуоренілметоксикарбоніл)-4-трифлуорометилпролін
(**2.143**). До розчину **2.135** (569 мг, 2.0 ммоль) у DCM (10 мл) додають TFA (3 мл), розчин перемішують за кімнатної температури 2 год. Рідину видаляють у вакуумі (температура бані 30 °C), знову додають DCM (10 мл) та повторюють випарювання. Додають воду (10 мл) та розчин Na₂CO₃ (10%, 7 мл) до pH ~ 8 -9 та ацетон (5 мл). Отриману суміш охолоджують на льодяній бані, додають суспензію Fmoc-OSu (745 мг, 2.2 ммоль) в ацетоні (2 мл) впродовж 1 хв. при перемішуванні, потім додають ще 10 мл ацетону. Після 4 год. баню прибирають, перемішування продовжують ще 25 год. за кімнатної температури. Ацетон видаляють у вакуумі (температура бані ≤ 31 °C), прозорий розчин виливають у воду (100 мл), отриману суспензію промивають ефіром (4×30 мл). Водний шар підкислюють розчином HCl (1 М) до pH ~ 1 , екстрагують AcOEt (4×50 мл). Органічні фракції висушують над MgSO₄ та концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші CH₃CN/вода, розчин ліофілізують впродовж ночі, отримують **2.143** (813 мг, 100%) у вигляді бежевого аморфного порошку. ¹H ЯМР (CDCl₃, два ротамери 3:2): δ = 7.89 (ушир. с, 1H, CO₂H), 7.79 (мажорний) та 7.73 (мінорний) (2×д, J = 7 Гц, 2H, аром. CH), 7.58 (мажорний) та 7.54 (мінорний) (м, 2H, аром. CH),

7.43 (мажорний) та 7.37 (мінорний) (м, 2H, аром. CH), 7.34 (мажорний) та 7.30 (мінорний) (м, 2H, аром. CH), 4.55-4.40 (м, 2H, CH₂-O), 4.50 (мажорний) та 4.31 (мінорний) (2×т, $J = 8$, 1H, α-CH), 4.27 (мажорний) та 4.15 (мінорний) (2×т, $J = 7$ Гц, **CH**-CH₂-O), 3.54 (м, 1H, δ-CH), 2.98 (мажорний) та 2.94 (мінорний) (м, 1H, γ-CH), 2.61 (м, 1H, β-CH), 2.28 (мажорний) та 2.21 (мінорний) (2×м, 1H, β-CH). ¹³C ЯМР (CDCl₃, два ротамери): δ = 176.1 та 175.2 (CO₂H), 155.0 та 154.1 (N-C(=O)-O), 143.8, 143.5, 141.4 та 141.3 (аром. C), 127.9, 127.7, 127.2, 127.1, 125.0, 124.8, 120.04 та 120.0 (аром. CH), 125.8 (CF₃), 68.2 та 67.8 (CH₂-O), 58.5 та 57.7 (α-CH), 47.13 та 47.10 (CH-CH₂-O), 46.2 та 45.8 (δ-CH₂), 41.9 (мажорний) та 41.0 (мінорний) (кв, $J = 30$ Гц, CH-CF₃), 30.1 та 28.8 (β-CH₂). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, два ротамери): δ = -70.34 (мажорний) та -70.38 (мінорний) (д, $J = 8$ Гц). ІЧ: 3600–2150 розшир. 2957, 1705 розшир., 1430 см⁻¹. m/z: 405 [M]⁺, 179 [Fmoc]⁺. [α]_D = -50.7 (CHCl₃, c = 1.04).

Метил-(2S,4S)-N-ацетил-4-трифлуорометилпролінат (2.142). CH₃COCl (0.45 мл, 6.3 ммоль) змішують з сухим MeOH (25 мл) та отриманий розчин додають до **2.141** (1.57 г, 5.3 ммоль) в MeOH (75 мл), перемішують за кімнатної температури 2 год, потім кип'ятять 4 год. Суміш концентрують у вакуумі, додають DCM (70 мл) та TEA (1.62 мл, 11.6 ммоль), перемішують 5 хв, додають CH₃COCl (0.41 мл; 5.8 ммоль), суміш перемішують за кімнатної температури 3 дні. Далі суміш концентрують у вакуумі, залишок виварюють ефіром (2×50 мл, 2×20 мл), органічні фракції концентрують у вакуумі, продукт очищують колонковою хроматографією (силікагель, AcOEt), отримують **2.142** (1.03 г, 82%) у вигляді безбарвної олієподібної речовини. ¹H ЯМР (D₂O, два ротамери): δ = 4.81 (дд, $J = 9.7$ та 3.7 Гц, мінорний) та 4.50 (т, $J = 8.2$ Гц, мажорний, 1H, CH-CO₂Me), 4.00 (дд, $J = 8.7$ та 9.7 Гц, 1H мажорний, 1H, N-CH), 3.75 (с, мінорний) та 3.71 (с, мажорний, 3H, OCH₃), 3.69 (т, $J = 10.0$ Гц, мажорний) та 3.42 (дд, $J = 12.7$ та 6.3 Гц, мінорний, 1H, N-CH), 3.28 (м, мажорний) та 3.18 (м, мінорний, 1H, CH-CF₃), 2.75 (м, мінорний) та 2.63 (м, мажорний, 1H, CH-CH-CO₂Me), 2.42 (м, мінорний) та 2.11 (м, мажорний, 1H, CH-CH-CO₂Me), 2.07 (с, мажорний) та 1.98 (с,

мінорний, 3H, CH₃-C=O). ¹³C ЯМР (CDCl₃, два ротамери): δ = 173.62 (с, мажорний, CO₂Me), 173.60 (с, мінорний, N-C=O), 173.3 (с, мінорний, CO₂Me), 172.9 (с, мажорний, N-C=O), 126.7 (кв, J = 277 Гц, мінорний) та 126.0 (кв, J = 276 Гц, мажорний, CF₃), 59.7 (с, мінорний) та 58.6 (с, мажорний, CH-CO₂Me), 53.4 (с, мінорний) та 53.1 (с, мажорний, OCH₃), 47.2 (кв, J = 3 Гц, мажорний) та 45.6 (кв, J = 3 Гц, мінорний, N-CH₂), 41.3 (кв, J = 29 Гц, мажорний) та 39.4 (кв, J = 29 Гц, мінорний, CH-CF₃), 29.4 (кв, J = 2 Гц, мінорний) та 28.3 (кв, J = 3 Гц, мажорний, CH₂-CH-CO₂Me). ¹⁹F ЯМР (D₂O, два ротамери): δ = -71.0 (мажорний, J_{F-H} = 9 Гц) та -71.3 (мінорний, J_{F-H} = 10 Гц); (DMSO[D₆]): δ = -69.4 (мажорний, J_{F-H} = 9 Гц) та -69.9 (мінорний, J_{F-H} = 10 Гц); (CDCl₃): δ = -70.7 (мажорний, J_{F-H} = 8 Гц) та -71.1 (мінорний, J_{F-H} = 9 Гц). ІЧ: 2959, 2892, 1743, 1652, 1438 см⁻¹. m/z: 239 [M⁺], 180, 139. [α]_D = 78 (CHCl₃, c = 0.56).

Пептидний синтез. Лінійні пептиди синтезують на 2-хлоротритильній смолі, з попередньо нанесеним Val. Амінокислоти використовують у вигляді N-Fmoc похідних (орнітиновий бік був Boc-захищений). Суміш амінокислоти (4 екв.), 4 екв. 6Cl-NOBt, 3.9 екв. HCTU, 8 екв. DIPEA попередньо змішують у 2 мл DMF, наносять на смолу і проводять конденсацію впродовж 2 год. Fmoc видаляють 22% піперидином у DMF за 20-30 хв. Лінійні пептиди відщеплюють від смоли дією 25% гексафлуоропропан-2-олу у DCM за 15 хв. Циклізацію проводять в умовах високого розбавлення у DCM (0.15 ммоль/1 л) з 3 екв. NOBt, 3 екв. PyBOP та 6 екв. DIPEA, які попередньо змішують у DMF (1.5 мл). Реакцію продовжують 12 год. Boc-захист орнітину видаляють дією суміш TFA/TIS/вода 92.5:5:2.5 за > 15 хв. Сиру матерію очищують за допомогою RP-HPLC на напівпрепаративній колонці C18 (10×250 мм, градієнт вода/CH₃CN, 5 mM HCl).

1TfmPro-GS: ¹⁹F ЯМР (1:1, об./об., CH₃CN/вода): δ = -70.5 (д, J_{F-H} = 10 Гц, CF₃). MALDI-TOF, m/z 1211.

2TfmPro-GS: ¹⁹F ЯМР (1:1, об./об., CH₃CN/вода): δ = -70.5 (д, J_{F-H} = 9 Гц, CF₃). MALDI-TOF, m/z 1278.3.

Кореляції ^1H – ^{15}N через один зв'язок отримують за допомогою методу sofast-HMQC. Знайдені HN сигнали ($^1\text{H}/^{15}\text{N}$). **GS** ($\text{DMSO}[\text{D}_6]$): 9.08/128.1 ($^{\text{D}}\text{Phe}$), 8.72/125.8 (Leu), 8.34/124.0 (Orn), 7.24/113.3 (Val); **2TfmPro-GS** ($\text{DMSO}[\text{D}_6]$): 9.12/128.0 ($^{\text{D}}\text{Phe}$), 8.70/125.8 (Leu), 8.32/123.4 (Orn), 7.34/110.5 (Val); **GS** (PB-TFE): 8.76/129.6 (Leu), 8.48/127.5 ($^{\text{D}}\text{Phe}$), 8.12/125.8 (Orn), 7.83/121.2 (Val); **2TfmPro-GS** (PB-TFE): 8.77/129.4 (Leu), 8.66/127.7 ($^{\text{D}}\text{Phe}$), 8.13/125.8 (Orn), 7.91/117.4 (Val).

Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 3

Дигідро-5-фенілметил-3-трифлуорометилпіроло[3,4-с]піразол-4,6(3H,5H)-діон (3.3). До суміші NaNO_2 (водний розчин, 106.7 г, 790 ммоль, 5 екв.) та додекану при перемішуванні впродовж ~ 5 –7 год. додають розчин $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ (54.5 г, 790 ммоль, 5 екв.) у воді. Отриманий CF_3CHN_2 повільно видують інертним газом крізь осушувач (MgSO_4) до колби з розчином **3.2** (29.6 г, 158 ммоль, 1 екв.) у DCM (400 мл) при перемішуванні за кімнатної температури. DCM обережно видаляють на роторному випарювачі без нагрівання, отримують білий твердий продукт **3.3** (47.0 г, 158 ммоль, 100%). Т.пл. > 40 °C (розкл.). За даними ЯМР чистота одержаної сполуки $\sim 90\%$, її використовують в наступній стадії без очищення. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[\text{D}_6]$): $\delta = 7.37$ – 7.24 (5H, м, Ph), 6.41 (1H, д, $^3J_{\text{H-H}} = 6.0$ Гц, NCHCO), 6.19 (1H, розшир. с, NCHCF_3), 4.55 (1H, д, $^2J_{\text{H-H}} = 15.0$ Гц, NCHNHPh), 4.55 (1H, д, $^2J_{\text{H-H}} = 15.0$ Гц, NCHNHPh), 3.61 (1H, м, CHCHCF_3). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[\text{D}_6]$): $\delta = 173.45$ (с, NCO), 169.12 (с, NCO), 135.72 (с, **C**, Ph), 128.96 (с, **CH**, Ph), 128.17 (с, **CH**, Ph), 128.10 (с, **CH**, Ph), 123.53 (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 278.8$ Гц, CF_3), 96.48 (с, NCHCO), 90.81 (кв, $^2J_{\text{C-F}} = 27.5$ Гц, CHCF_3), 42.71 (с, CH_2Ph), 38.91 (с, CHCHCO). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[\text{D}_6]$): $\delta = -72.17$ (д, $^2J_{\text{F-H}} = 9.4$ Гц, CF_3). $m/z = 269$ ($\text{M}-28$) $^+$.

Дигідро-5-фенілметил-3-трифлуорометилпіроло[3,4-с]піразол-4,6(1H,5H)-діон (3.4). До суміші NaNO_2 (водний розчин, 10.7 г, 79 ммоль, 5 екв.) та додекану при перемішуванні впродовж ~ 5 –7 год. додають розчин

$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ (5.5 г, 79 ммоль, 5 екв.) у воді. Отриманий CF_3CHNH_2 повільно видувують інертним газом крізь осушувач (MgSO_4) до колби з розчином **3.2** (3.0 г, 15.8 ммоль, 1 екв.) у Et_2O (40 мл) при перемішуванні за кімнатної температури. Et_2O обережно видаляють на роторному випарювачі без нагрівання, отримують чистий білий твердий продукт **3.4** (4.7 г, 15.8 ммоль, 100%). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.31$ (5H, с, Ph), 6.95 (1H, розшир. с, **NH**), 4.84 (1H, д, $^3J_{\text{H-H}} = 10.5$ Гц, **COCHNH**), 4.70 (1H, д, $^2J_{\text{H-H}} = 14.0$ Гц, **NCHNHPh**), 4.64 (1H, д, $^2J_{\text{H-H}} = 14.0$ Гц, **NCHNHPh**), 4.40 (1H, д, $^3J_{\text{H-H}} = 10.5$ Гц, **COCHNH**). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 174.01$ (с, **NCO**), 170.57 (с, **NCO**), 135.15 (кв, $^2J_{\text{C-F}} = 38.8$ Гц, **CCF}_3**), 134.61 (с, **C**, Ph), 128.86 (с, **CH**, Ph), 128.70 (с, **CH**, Ph), 128.43 (с, **CH**, Ph), 119.76 (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 268.8$ Гц, **CF}_3**), 63.54 (с, **CHCO**), 51.31 (с, **CHCO**), 43.24 (с, **CH}_2\text{Ph}**). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = -64.99$ (с, **CF}_3**). $m/z = 269$ (**M-28**)⁺.

транс-3-Бензил-6-трифлуорометил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон (**3.5a**) та *цис-3-Бензил-6-трифлуорометил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон* (**3.5b**). Сполуку **3.3** (15.1 г, 51.0 ммоль) нагрівають впродовж 1 год. на масляній бані у вакуумі (20 мм) при 150 °С, спостерігають екзотермічну реакцію з виділенням азоту. Отримують сиру суміш **3.5a/b**, яку розчиняють у DCM (500 мл), обробляють 5% водн. KMnO_4 (500 мл), промивають водою, висушують над MgSO_4 та випарюють. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією (гексан/ EtOAc , 2:1), спочатку з колонки виходить **3.5a** (7.0 г, 26.0 ммоль, 51%). Біла тверда речовина, Т.пл. 114–116 °С. $R_f = 0.4$. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.33$ (5H, м, Ph), 4.55 (2H, с, **NCH}_2\text{Ph}**), 2.81 (2H, д, $^3J_{\text{H-H}} = 3.0$ Гц, **CH**), 2.56 (1H, м, **CHCF}_3**). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 170.96$ (с, **NCO**), 135.29 (с, **C**, Ph), 128.87 (с, **CH**, Ph), 128.67 (с, **CH**, Ph), 128.28 (с, **CH**, Ph), 122.15 (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 271.3$ Гц, **CF}_3**), 42.26 (с, **CH}_2\text{Ph}**), 31.25 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 38.8$ Гц, **CHCF}_3**), 31.25 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 1.3$ Гц, **CHCHCF}_3**). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -69.05$ (д, $^2J_{\text{F-H}} = 4.7$ Гц, **CF}_3**). $m/z = 269$ (**M**)⁺.

Другим з колонки виходить ізомер **3.5b** (1.6 г, 5.9 ммоль, 12%). Біла тверда сполука. Т.пл. 114–116 °С. $R_f = 0.3$. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.40$ – 7.32 (5H, м, Ph), 4.54 (2H, с, **NCH}_2\text{Ph}**), 2.82 (2H, д, $^3J_{\text{H-H}} = 9.0$ Гц, **CH**), 2.49 (1H, м,

CHCF₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 169.84 (с, NCO), 135.03 (с, C, Ph), 129.16 (с, CH, Ph), 128.61 (с, CH, Ph), 128.09 (с, CH, Ph), 123.21 (кв, ¹J_{C-F} = 273.8 Гц, CF₃), 42.93 (с, CH₂Ph), 32.86 (д, ²J_{C-F} = 38.8 Гц, CHCF₃), 24.91 (д, ³J_{C-F} = 1.3 Гц, CHCHCF₃). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -60.21 (д, ²J_{F-H} = 4.7 Гц, CF₃). m/z = 269 (M)⁺.

транс-3-Бензил-6-трифлуорометил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан (3.6a). До суспензії LiAlH₄ (2.13 г, 56.1 ммоль) у сухому Et₂O (50 мл) при перемішуванні по краплинах додають розчин **3.5a** (6.05 г, 22.5 ммоль) у сухому Et₂O (50 мл). Отриману суспензію кип'ятять 3 год, охолоджують до кімнатної температури та по краплинах додають воду (3 мл). Розчин випарюють у вакуумі, додають воду (50 мл), екстрагують DCM (3×50 мл). Об'єднані органічні фази висушують над Na₂SO₄, випарюванням у вакуумі отримують олієподібний продукт **3.6a** (5.37 г, 22.3 ммоль, 99%) у достатньо чистій формі для використання у наступній стадії без очищення. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7.36–7.25 (5H, м, Ph), 3.63 (2H, с, NCH₂Ph), 3.05 (2H, д, ²J_{H-H} = 9.0 Гц, NCH₂CH), 2.40 (2H, д, ²J_{H-H} = 9.0 Гц, NCH₂CH), 2.05 (1H, м, CHCF₃), 1.78 (2H, с, CH of циклопропан). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -68.07 (д, ²J_{F-H} = 9.4 Гц, CF₃). m/z = 241 (M)⁺.

*транс-6-Трифлуорометил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан гідрохлорид (3.1a*HCl)*. До насич. розчину сухого HCl у MeOH (50 мл) додають **3.6a** (5.0 г, 20.7 ммоль). Випарюванням суспензії у вакуумі отримують чистий продукт **3.6a*HCl**, який розчиняють у MeOH (50 мл) та піддають гідруванню впродовж 12 год. (50 атм, 35 °C), використовуючи 10% Pd/C (50 мг) як каталізатор. Реакційну суміш фільтрують, фільтрат випарюють у вакуумі, додають Et₂O (20 мл). Відфільтровують білу тверду речовину, отримують чистий **3.1a*HCl** (3.7 г, 19.7 ммоль, 95%). Т.пл. > 200 °C. ¹H ЯМР (D₂O): δ = 3.52 (4H, розшир. с, NCH₂), 2.58 (2H, розшир. с, CH), 1.73 (1H, м, CHCF₃). ¹³C ЯМР (D₂O): δ = 124.82 (кв, ¹J_{C-F} = 270.0 Гц, CF₃), 47.15 (с, NCH₂), 21.41 (д, ²J_{C-F} = 36.3 Гц, CHCF₃), 22.01 (д, ³J_{C-F} = 1.3 Гц, CHCHCF₃). ¹⁹F ЯМР (D₂O): δ = -68.39 (д, ²J_{F-H} = 4.7 Гц, CF₃).

цис-3-Бензил-6-трифлуорометил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан (3.6b).

Сполуку **3.6b** (1.05 г, 4.4 ммоль, 98%) одержують з **3.5b** (1.20 г, 4.5 ммоль) за методикою, використаною в синтезі **3.6a**. Олієподібна речовина. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.30$ (5H, м, Ph), 3.65 (2H, с, NCH_2Ph), 3.20 (2H, д, $^2J_{\text{H-H}} = 9.5$ Гц, NCHHCH), 2.55 (2H, д, $^2J_{\text{H-H}} = 9.5$ Гц, NCHHCH), 1.78 (2H, д, $J = 8.0$ Гц, **CH**, циклопропан), 1.51 (1H, м, **CHCF**₃). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 139.34$ (с, **C**, Ph), 128.44 (с, **CH**, Ph), 128.09 (с, **CH**, Ph), 126.80 (с, **CH**, Ph), 127.21 (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 273.8$ Гц, **CF**₃), 58.93 (с, CH_2Ph), 52.25 (с, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{Ph}$), 23.52 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 37.5$ Гц, **CHCF**₃), 22.01 (с, **CHCHCF**₃). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -56.28$ (д, $^2J_{\text{F-H}} = 9.4$ Гц, **CF**₃). $m/z = 241$ (M)⁺.

*цис-6-трифлуорометил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан гідрохлорид (3.1b*HCl).*

Сполуку **3.1b*HCl** (0.74 г, 4.0 ммоль, 96%) отримують з **3.6b** (1.00 г, 4.1 ммоль) за методикою, використаною в синтезі **3.1a**. Біла тверда речовина. Т.пл. > 200 °C. ^1H ЯМР (D_2O): $\delta = 3.77$ (2H, д, $^2J_{\text{H-H}} = 13.0$ Гц, NCHHCH), 3.53 (2H, д, $^2J_{\text{H-H}} = 13.0$ Гц, NCHHCH), 2.37 (2H, розшир. с, **CH**), 2.02 (1H, м, **CHCF**₃). ^{13}C ЯМР (D_2O): $\delta = 126.93$ (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 271.3$ Гц, **CF**₃), 45.82 (с, NCH_2), 25.01 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 35.0$ Гц, **CHCF**₃), 23.15 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 1.3$ Гц, **CHCHCF**₃). ^{19}F ЯМР (D_2O): $\delta = -59.37$ (д, $^2J_{\text{F-H}} = 9.4$ Гц, **CF**₃).

3-(4-Нітробензоїл)-транс-6-трифлуорометил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан (3.7). До розчину **3.1a*HCl** (200 мг, 1.07 ммоль) у THF (5 мл) при перемішуванні при 0 °C додають NEt_3 (0.45 мл, 3.21 ммоль), потім по краплинах додають розчин *n*-нітробензоїлхлориду (218 мг, 1.18 ммоль) у THF (5 мл), підтримуючи температуру реакційної суміші < 5 °C. Далі суміш перемішують за кімнатної температури 2 год, випарюють у вакуумі, додають EtOAc (30 мл). Органічний шар промивають 15% водн. розчином цитратної кислоти (10 мл), насич. NaHCO_3 (10 мл), та насич. водн. розчином NaCl (10 мл). Об'єднані органічні фази висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі. Перекристалізацією залишку з суміші ефір/гексан 1:4 отримують чистий амід **3.7** (298 мг, 1.00 ммоль, 93%). Біла тверда речовина. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = 8.28$ (2H, д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Гц, **CH**, Ph), 7.75 (2H, д, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Гц, **CH**, Ph), 4.00 (1H, д, $^2J_{\text{H-H}} = 12.5$ Гц, NCHHCH), 3.67 (2H, м, NCHHCH), 3.45 (2H, NCH_2),

2.11 (1H, м, **CHCHCF₃**), 2.06 (1H, м, **CHCHCF₃**), 1.96 (1H, м, **CHCF₃**). ¹³C ЯМР (DMSO[D₆]): δ = 167.78 (с, C=O), 148.40 (с, C, Ph), 143.32 (с, C, Ph), 129.90 (с, CH, Ph), 126.51 (кв, ¹J_{C-F} = 267.5 Гц, CF₃), 124.03 (с, CH, Ph), 50.02 (с, NCH₂), 47.32 (с, NCH₂), 21.90 (д, ²J_{C-F} = 35.0 Гц, CHCF₃), 20.26 (розшир. с, CHCHCF₃), 18.84 (розшир. с, CHCHCF₃). ¹⁹F ЯМР (DMSO[D₆]; Me₄Si): δ = -62.70 (д, ²J_{F-H} = 9.4 Гц, CF₃).

транс-трет-Бутил-5-трифлуорометил-2-азабіцикло[2.1.0]пентан-2-карбоксилат (3.13a). До суміші NaNO₂ (водний розчин, 10.87 г, 80.5 ммоль, 5 екв.) та додекану при перемішуванні впродовж ~ 5–7 год. додають розчин CF₃CH₂NH₂*HCl (5.55 г, 80.5 ммоль, 5 екв.) у воді. Отриманий CF₃CHN₂ повільно видують інертним газом крізь осушувач (MgSO₄) до колби з сумішшю **3.12** (2.5 г, 16.1 ммоль) та безводного CuCl (0.3 г) у DCM (50 мл) при перемішуванні за кімнатної температури. Моніторинг реакції здійснюють за ¹H та ¹⁹F ЯМР. Після зникнення вихідної речовини, продування CF₃CHN₂ припиняють. Реакційну суміш відфільтровують та випарюють у вакуумі. Олієподібний залишок піддають флеш-хроматографії (гексан/EtOAc 5:1), отримують **3.13a** (0.96 г, 4.0 ммоль, 25%) у вигляді вувтуватої твердої речовини. Т.пл. = 37–38°C, R_f = 0.45. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 4.05 (1H, дд, J = 9.0, 3.0 Гц, NCHH), 3.96 (1H, д, J = 3.0 Гц, NCH), 3.50 (1H, д, J = 9.0 Гц, NCHH), 2.15 (1H, м, 4-CH), 1.91 (1H, кв, J = 7.0 Гц, CHCF₃), 1.49 (9H, с, (CH₃)₃C). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 156.9 (с, NCOO), 124.75 (кв, ¹J_{C-F} = 270.0 Гц, CF₃), 80.6 (с, OC(CH₃)₃), 52.2 (с, NCH₂), 49.7 (с, NCH), 28.7 (кв, ²J_{C-F} = 35.0 Гц, CHCF₃), 28.2 (с, OC(CH₃)₃), 10.9 (кв, ³J_{C-F} = 2.5 Гц, 4-CH). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -63.86, -65.50 (2×розшир. с, CF₃). m/z = 237 (M)⁺.

*транс-5-Трифлуорометил-2-азабіцикло[2.1.0]пентан трифлуороацетат (3.8a*TFA).* Сполуку **3.13a** (30 мг, 0.126 ммоль) розчиняють у DCM (2 мл), додають TFA (58 мг, 0.508 ммоль), реакційну суміш перемішують за кімнатної температури 3 год. (ТШХ-моніторинг, гексан/EtOAc 5:1). Розчинник видаляють у вакуумі, отримують чистий **3.8a***TFA (32 мг, 0.126

ммоль, кількісний) у вигляді олієподібної речовини. ^1H ЯМР (D_2O): $\delta = 4.11$ (1H, д, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ Гц, NCHH), 4.08 (1H, с, NCH), 3.50 (1H, д, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ Гц, NCHH), 2.63 (1H, кв, $^3J_{\text{HF}} = 6.5$ Гц, CHCF_3), 2.56 (1H, с, 4- CH). ^{13}C ЯМР (D_2O): $\delta = 161.8$ (с, CF_3COO), 122.8 (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 270.0$ Гц, CF_3), 114.5 (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 251.0$ Гц, CF_3COO), 49.6 (с, NCH_2), 37.3 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.8$ Гц, NCH), 25.1 (кв, $^2J_{\text{C-F}} = 35.0$ Гц, CHCF_3), 16.9 (кв, $^3J_{\text{C-F}} = 1.3$ Гц, 4- CH). ^{19}F ЯМР (D_2O): $\delta = -66.35$ (д, $^3J_{\text{FH}} = 7.5$ Гц, CF_3), -76.44 (с, CF_3COO).

трет-Бутил-3-трифлуорометилпіролідин-1-карбоксилат (3.14). Сполуку **3.13a** (200 мг, 0.84 ммоль) розчиняють у MeOH (2 мл) та піддають гідруванню впродовж 12 год. (15 атм, 20°C), використовуючи 10% Pd/C (5 мг) як каталізатор. Реакційну суміш відфільтровують, фільтрат випарюють у вакуумі, отримують чистий олієподібний продукт **3.14** (201 мг, 0.84 ммоль, 100%). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 3.53\text{--}3.35$ (4H, 2×розшир. с, CH_2NCH_2), 2.87 (1H, м, CHCF_3), $2.12\text{--}2.01$ (2H, 2×розшир. с, CH_2). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , два ротамери): $\delta = 154.1$ (с, NCOO), 126.81 (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 276.3$ Гц, CF_3), 79.8 (с, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 45.0 , 44.8 (2×с, CH_2NCH_2), 42.5 (кв, $^2J_{\text{C-F}} = 27.5$ Гц, CHCF_3), 28.4 (с, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 25.4 (розшир. с, CH_2). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -71.95$ (2×розшир. с, CF_3). $m/z = 239$ (M) $^+$.

*3-Трифлуорометилпіролідин гідрохлорид (3.15*HCl)*. Сполуку **3.14** (150 мг, 0.63 ммоль) розчиняють у MeOH (1 мл), насиченому сухим HCl , перемішують за кімнатної температури 6 год. Розчинник видаляють у вакуумі, додають до залишку Et_2O (1 мл), осад відфільтровують, отримують білий твердий продукт **3.15*HCl** (102 мг, 0.58 ммоль, 92%). ^1H ЯМР (D_2O): $\delta = 2.15$ (1H, м), 2.29 (1H, м), 3.32 (2H, м), 3.42 (2H, м), 3.55 (1H, м). ^{13}C ЯМР (D_2O): $\delta = 24.3$ (CH_2CH), 40.8 (кв, $J = 30.1$ Гц, CHCF_3), 44.6 (CH_2N), 45.7 (CH_2N), 126.5 (кв, $J = 277.2$ Гц, CF_3). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = -69.1$ (д, $J = 8.1$ Гц). m/z (%) = 140 (M-Cl+1) $^+$. Т.пл. $> 200^\circ\text{C}$.

транс-трет-Бутил-6-трифлуорометил-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (3.18a) та цис-трет-бутил-6-трифлуорометил-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (3.18b). CF_3CHN_2 (5 екв.), отриманий за

вищенаведеним способом, поступово видують інертним газом крізь осушувач (MgSO_4) до колби з сумішшю **3.17** (2.5 г, 14.8 ммоль), безв. CuCl (0.3 г) у DCM (50 мл) при перемішуванні. Реакцію контролюють за ^1H та ^{19}F ЯМР. Додавання CF_3CHN_2 припиняють одразу після зникнення сигналів вихідної сполуки. Реакційну суміш фільтрують та випарюють у вакуумі. Хроматографуванням олієподібного залишку (гексан/ EtOAc 5:1) отримують спершу сполуку **3.18a** (1.9 г, 7.9 ммоль, 50%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 64–65 °C. $R_f = 0.4$. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 3.66$ (2H, т, $J = 12.5$ Гц, NCH_2), 2.97 (1H, розшир. с, NCH), 2.19 (1H, м, CHH), 2.04 (1H, т, $J = 12.5$ Гц, CHH), 1.95 (1H, розшир. с, CHCHCF_3), 1.57 (1H, розшир. с, CHCF_3), 1.45 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 154.8$ (с, NCOO), 124.8 (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 268.8$ Гц, CF_3), 80.2 (с, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 44.0 (с, NCH_2), 38.7 (с, NCH), 28.4 (с, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 25.1 (с), 20.2 (с), 15.0 (с). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -67.65, -67.90$ (2×розшир. с, CF_3). $m/z = 251$ (M) $^+$.

Другим з колонки виходить ізомер **3.18b** (1.3 г, 5.2 ммоль, 33%) у вигляді олієподібної речовини. $R_f = 0.3$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , два N -Вос ротамери): $\delta = 3.72$ – 3.38 (3H, м, $\text{NCH} + \text{NCH}_2$), 2.26 (1H, м), 2.04 (1H, м), 1.56 (1H, м), 1.48–1.47 (9H, 2 с, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , два N -Вос ротамери): $\delta = 155.20, 155.95$ (2×с, NCOO), 124.4, 126.55 (2×кв, $^1J_{\text{C-F}} = 273.4$ Гц, CF_3), 79.96, 79.92 (2×с, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 49.64, 49.62 (2×кв, $J = 2.5$ Гц, NCH), 40.35, 39.97 (2×кв, $J = 1.3$ Гц, NCH_2), 28.33, 28.28 (2×с, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 27.45, 26.88 (2×кв, $J = 35.0$ Гц, CHCF_3), 23.36, 22.35, 21.11, 21.09 (4 с, $\text{CH}_2 + \text{CH}$). ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , два N -Вос ротамери): $\delta = -58.59$ (мінорний, д, $^2J_{\text{F-H}} = 4.7$ Гц), -58.68 (мажорний, д, $^2J_{\text{F-H}} = 9.4$ Гц, CF_3). $m/z = 251$ (M) $^+$.

*транс-6-Трифлуорометил-2-азабіцикло[3.1.0]гексан гідрохлорид (3.9a*HCl).* Сполуку **3.18a** (3.00 г, 11.9 ммоль) розчиняють у MeOH (20 мл), насиченому сухим HCl . Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури 6 год, випарюють у вакуумі, додають Et_2O (10 мл). Осад відфільтровують, отримують чистий **3.9a*HCl** (2.20 г, 11.7 ммоль, 98%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. > 200 °C. ^1H ЯМР (D_2O): $\delta = 3.71$ (1H, дд, $J = 6.0, 2.0$ Гц, NCH), 3.49 (1H, т, $J = 5.5$ Гц, NCHH), 2.91 (1H, дд, $J = 5.5, 5.0$ Гц, NCHH),

2.38–2.19 (4H, м, $\text{CH}_2+\text{CH}+\text{CH}$). ^{13}C ЯМР (D_2O): $\delta = 124.2$ (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 268.8$ Гц, CF_3), 42.3 (с, NCH_2), 36.4 (кв, $^3J_{\text{C-F}} = 3.8$ Гц, NHCHCHCF_3), 24.5 (с), 20.0 (кв, $^3J_{\text{C-F}} = 2.5$ Гц, $\text{CH}_2\text{CHCHCF}_3$), 19.8 (кв, $^2J_{\text{C-F}} = 37.5$ Гц, CHCF_3). ^{19}F ЯМР (D_2O): $\delta = -66.45$ (д, $^2J_{\text{F-H}} = 4.7$ Гц, CF_3).

*цис-6-Трифлуорометил-2-азабіцикло[3.1.0]гексан гідрохлорид (3.9b*HCl).* Сполуку **3.9b*HCl** (0.74 г, 4.0 ммоль, 96%) отримують з **3.18b** (1.00 г, 4.1 ммоль) за методикою, використаною для синтезу **3.9a**. Біла тверда речовина. Т.пл. > 200 °C. ^1H ЯМР (D_2O): $\delta = 3.64$ (2H, м, $\text{NCH}+\text{NCHH}$), 3.35 (1H, м, NCHH), 2.49–2.35 (2H, м), 2.30 (1H, м), 2.13 (1H, м). ^{13}C ЯМР (D_2O): $\delta = 124.9$ (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 271.3$ Гц, CF_3), 47.9 (кв, $^3J_{\text{C-F}} = 2.5$ Гц, NHCHCHCF_3), 40.2 (с, NCH_2), 24.3 (кв, $^2J_{\text{C-F}} = 37.5$ Гц, CHCF_3), 23.7 (с), 23.1 (с). ^{19}F ЯМР (D_2O): $\delta = -56.98$ (квінт, $J = 11.3$ Гц, CF_3).

транс-трет-Бутил-7-трифлуорометил-2-азабіцикло[4.1.0]гептан-2-карбоксилат (3.21a) та цис-трет-бутил-7-трифлуорометил-2-азабіцикло[4.1.0]гептан-2-карбоксилат (3.21b). CF_3CHN_2 (5 екв.) поступово видують інертним газом крізь осушувач (MgSO_4) до колби з сумішшю **3.20** (5.0 г, 27.3 ммоль), безв. CuCl (0.6 г) у DCM (50 мл) при перемішуванні. Реакцію контролюють за ^1H та ^{19}F ЯМР. Додавання CF_3CHN_2 припиняють одразу після зникнення сигналів вихідної сполуки. Реакційну суміш фільтрують та випарюють у вакуумі. Олієподібний залишок очищують за допомогою колонкової флеш-хроматографії (гексан/ EtOAc 9:1), отримують суміш **3.21a/b**. $R_f = 0.4$. 100 мг суміші розділяють на індивідуальні ізомери другою колонковою хроматографією. Спершу отримують **3.21a** у вигляді олієподібної речовини. $R_f = 0.40$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , мажорний *N*-Вос ротамер): $\delta = 3.84$ (1H, д, $J = 13.0$ Гц, NCHH), 3.17 (1H, дд, $J = 8.5, 1.5$ Гц, NCH), 2.55 (1H, т, $J = 13.0$ Гц, NCHH), 1.95 (1H, м), 1.84 (1H, м), 1.68 (2H, м), 1.48 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.37 (1H, м), 1.26 (1H, м). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , мажорний *N*-Вос ротамер): $\delta = 155.8$ (с, NCOO), 125.4 (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 270.0$ Гц, CF_3), 80.3 (с, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 44.0 (с, NCH_2), 32.2 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 2.5$ Гц, NCH), 28.3 (с, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 25.6 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 36.3$ Гц, CHCF_3), 21.8 (с), 19.3 (с), 15.8 (с). ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , мажорний

N-Вос ротамер): $\delta = -66.10$ (д, $J = 7.5$ Гц, CF_3). $m/z = 265$ (M)⁺. Другим отримують олієподібний ізомер **3.21b**. $R_f = 0.35$. ¹H ЯМР (CDCl₃, мажорний *N*-Вос ротамер): $\delta = 3.31$ (1H, м), 3.09 (2H, м), 2.04 (1H, м, $CHCF_3$), 1.70–1.40 (14H, м, $(CH_3)_3C+CH_2+CH_2+CH$). ¹³C ЯМР (CDCl₃, мажорний *N*-Вос ротамер): $\delta = 155.8$ (с, NCOO), 125.4 (кв, $^1J_{C-F} = 270.0$ Гц, CF_3), 125.7 (кв, $^1J_{C-F} = 270.0$ Гц, CF_3), 79.5 (с, OC(CH₃)₃), 40.4 (с, NCH₂), 29.6 (кв, $^3J_{CF} = 3.7$ Гц, NCH), 27.8 (с, OC(CH₃)₃), 21.3 (кв, $^2J_{CF} = 35.0$ Гц, $CHCF_3$), 21.3 (с), 15.4 (с), 14.3 (с). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, мажорний *N*-Вос ротамер): $\delta = -56.70$ (д, $J = 7.5$ Гц, CF_3). $m/z = 265$ (M)⁺.

*транс-7-Трифлуорометил-2-азабіцикло[3.1.0]гептан гідрохлорид (3.10a*HCl).*

Сполуку **3.21a** (100 мг, 0.38 ммоль) розчиняють у MeOH (1 мл), насиченому сухим HCl, перемішують за кімнатної температури 6 год. Розчинник видаляють у вакуумі та додають Et₂O (1 мл). Розчинник випарюють знову, отримують білий твердий продукт **3.10a*HCl** (74 мг, 0.37 ммоль, 98%). Т.пл. > 200 °C. ¹H ЯМР (D₂O): $\delta = 3.17$ (1H, д, $J = 7.0$ Гц, NCHH), 2.99 (1H, м, NCH), 2.91 (1H, т, $J = 7.0$ Гц, NCHH), 2.25 (1H, м), 1.93 (2H, м), 1.82 (1H, м), 1.68 (1H, м), 1.45 (1H, м). ¹³C ЯМР (D₂O): $\delta = 124.2$ (кв, $^1J_{C-F} = 270.0$ Гц, CF_3), 40.2 (с, NCH₂), 28.8 (кв, $^3J_{C-F} = 3.8$ Гц, NHCHCHCF₃), 20.9 (кв, $^2J_{C-F} = 37.5$ Гц, $CHCF_3$), 16.5 (с), 15.8 (с), 12.7 (кв, $^3J_{C-F} = 1.3$ Гц, CH₂CHCHCF₃). ¹⁹F ЯМР (D₂O): $\delta = -66.35$ (м, CF_3).

*цис-7-Трифлуорометил-2-азабіцикло[3.1.0]гептан гідрохлорид (3.10b*HCl).*

Сполуку **3.21b** (100 мг, 0.38 ммоль) розчиняють у MeOH (1 мл), насиченому сухим HCl, перемішують за кімнатної температури 6 год. Розчинник видаляють у вакуумі та додають Et₂O (1 мл). Розчинник випарюють знову, отримують олієподібний продукт **3.10b*HCl** (72 мг, 0.36 ммоль, 96%). ЯМР (D₂O): $\delta = 3.05$ (1H, т, $J = 7.0$ Гц), 2.99 (2H, м), 2.15 (1H, м), 1.96 (1H, м), 1.72 (2H, м), 1.58 (2H, м). ¹³C ЯМР (D₂O): $\delta = 125.1$ (кв, $^1J_{C-F} = 270.0$ Гц, CF_3), 40.8 (с, NCH₂), 28.1 (с), 19.9 (кв, $^2J_{C-F} = 36.5$ Гц, $CHCF_3$), 16.2 (с), 12.7 (с), 10.5 (с). ¹⁹F ЯМР (D₂O): $\delta = -66.35$ (д, $J = 11.3$ Гц, CF_3).

трет-Бутил 6,6-дифлуоро-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (3.27).

Суміш сухого толуену (150 мл), *N*-Вос-2-піроліну (1.5 г; 8.9 ммоль) та сухого LiF (23 мг; 0.88 ммоль) кип'ятять під аргоном 30 хв. Далі порціями по 1 мл при перемішуванні і кип'ятінні впродовж 140 хв. додають розчин TFDA (3.88 г; 15.5 ммоль) у толуені (загальний об'єм 10 мл). Суміш кип'ятять ще 5 год, розчинник видаляють у вакуумі, сирий матеріал очищують колонковою хроматографією (гексан/АсОEt 2:1, $R_f = 0.4$). Отримують продукт **3.27** (1.01 г, 52%) у вигляді оранжевої олієподібної речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3 , два Вос-ротамери 3:2): 3.86 та 3.71 (розшир. м, 1H, N-CH) 3.68 (розшир. м, 1H, N-CHN), 3.8 та 3.15 (2× розшир. м, 1H, N-CHN), 2.19 (м, 3H, CH-CH₂), 1.45 (с, 9H, CH₃). ^{13}C ЯМР (CDCl_3), Вос-ротамери: 154.3 (с, C=O), 111.9 (дд, $J = 293$ та 302 Гц, CF₂), 80.0 (с, CMe₃), 46.6 (розшир. с, мажорний) та 46.0 (розшир. с, мінорний, N-CH₂), 41.4 (дд, $J = 11$ та 15 Гц, N-CH), 27.9 (с, CH₃), 26.7 (м, мажорний) та 25.3 (м, мінорний, CH), 22.9 (с, мінорний) та 22.2 (с, мажорний, CH₂). ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , два Вос-ротамери): -128.9 (дд, $J_{\text{F-F}} = 161$, $J_{\text{F-H}} = 11$ Гц, мажорний) та -129.3 (дм, $J_{\text{F-F}} = 160$ Гц, мінорний, екзо-F), -153.9 (д, $J_{\text{F-F}} = 160$ Гц, мінорний) та -154.4 (д, $J_{\text{F-F}} = 161$ Гц, мажорний, ендо-F). ІЧ: 3076, 2974, 1683. m/z : 200, 164 [M-tBu+1].

трет-Бутил 7,7-дифлуоро-2-азабіцикло[4.1.0]гептан-2-карбоксилат (3.28).

Розчин *N*-Вос-2,3-дегідропіролідину (1.5 г, 8.1 ммоль) в сухому диглімі (100 мл) нагрівають під аргоном до 175–180°C. Впродовж 25 хв. при перемішуванні додають ClF₂CCO₂Na (12.5 г, 82 ммоль) у сухому диглімі (40 мл). Нагрівання продовжують ще 10 хв, розчинник видаляють у вакуумі, сирий матеріал очищують колонковою хроматографією (гексан/ефір 2:1, $R_f = 0.5$). Отримують продукт (1.39 г, 73%) у вигляді блідо-жовтої олієподібної речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3 , два Вос-ротамери 4:1): 3.78 (дт, $J = 13$ та 4 Гц, мажорний) та 3.54 (дт, $J = 13$ та 5 Гц, мінорний, 1H, N-CHN), 3.22 (дд, $J = 8$ та 11 Гц) та 3.12 (ддд, $J = 2$, 8 та 10 Гц, мажорний, 1H, N-CH), 2.67 (тм, $J = 11$ Гц, мінорний) та 2.48 (ддт, $J = 11$, 13 та 2 Гц, мажорний, 1H, N-CHN), 1.81-1.62 (м, 3H, CH-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.54-1.37 (м, 2H, CH-CH₂), 1.41 (с, 9H). ^{13}C

ЯМР (CDCl_3 , два Вос-ротамери): 156.0 (с, $\text{C}=\text{O}$), 111.2 (дд, $J = 286$ та 290 Гц, CF_2), 80.3 (с, мінорний) та 80.2 (с, мажорний, CMe_3), 41.2 (с, мінорний) та 39.6 (д, $J = 2$ Гц, мажорний, N-CH_2), 33.1 (дд, $J = 10$ та 16 Гц, N-CH), 28.3 (с, мінорний) та 28.2 (с, мажорний, CH_3), 22.0 (м, мінорний) та 21.8 (т, $J = 2$ Гц, мажорний, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 19.9 (т, $J = 11$ Гц, мажорний) та 19.6 (м, мінорний, CH), 14.8 (с, мажорний) та 14.7 (с, мінорний, CH-CH_2). ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , два Вос-ротамери): -131.5 (ддд, $J_{\text{F-F}} = 163$, $J_{\text{F-H}} = 12$ та 8 Гц, мінорний) та -132.0 (ддд, $J_{\text{F-F}} = 163$, $J_{\text{F-H}} = 13$ та 8 Гц, мажорний, *екзо*-F), -153.7 (д, $J_{\text{F-F}} = 163$ Гц, мажорний) та -154.4 (д, $J_{\text{F-F}} = 163$ Гц, мінорний, *ендо*-F). ІЧ: 2976, 2940, 2870, 1699. m/z : 134 $[\text{M}]^+$, 114.

трет-Бутил 8,8-дифлуоро-2-азабіцикло[5.1.0]октан-2-карбоксилат (3.29). Суміш сухого толуену (150 мл), *N*-Вос-2,3-дегідрозепану (2.56 г, 13.0 ммоль) та LiF (17 мг, 0.65 ммоль) кип'ять під аргоном 30 хв. При перемішуванні та кип'ятінні порціями по 1 мл впродовж 100 хв. додають TFDA (5.18 г, 20.7 ммоль) у толуені (загальний об'єм 10 мл). Суміш кип'ять ще 4 год, розчинник видаляють у вакуумі, залишок очищують колонковою хроматографією (гексан/ AcOEt 4:1, $R_f = 0.35$). Отримують продукт у вигляді безбарвної олієподібної речовини, що з часом перетворюється на білі кристали (2.07 г, 64%). Розчин 2,3-дегідрозепану (1.5 г, 7.6 ммоль) у сухому диглімі (75 мл) нагрівають під аргоном до $175\text{--}180^\circ\text{C}$. Впродовж 1 год. додають при перемішуванні $\text{ClF}_2\text{CCO}_2\text{Na}$ (11.6 г, 76 ммоль) у сухому диглімі (40 мл). Нагрівання продовжують ще 15 хв, розчинник видаляють у вакуумі, залишок хроматографують (гексан/ефір 9:1, $R_f = 0.3$). Отримують продукт у вигляді жовтої олієподібної речовини (0.68 г, 36 %). ^1H ЯМР (CDCl_3): 3.95 (д, $J = 13$ Гц, 1H, N-CHH), 2.93 (дд, $J = 10$ та 13 Гц, 1H, N-CH), 2.79 (т, $J = 12$ Гц, 1H, N-CHH), 1.99 (м, 1H, CHH), 1.80-1.64 (м, 3H, CHH , CHH та CH), 1.54-1.36 (м, 3H, CHH , CHH та CHH), 1.42 (с, 9H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): 155.9 (с, $\text{C}=\text{O}$), 111.4 (т, $J = 287$ Гц, CF_2), 79.7 (с, CMe_3), 49.1 (с, N-CH_2), 39.5 (дд, $J = 15$ та 8 Гц, N-CH), 30.1 (с, CH_2), 27.6 (с, CH_3), 26.9 (д, $J = 2$ Гц, CH_2), 26.4 (т, $J = 8$ Гц, CH), 21.6 (д, $J = 5$ Гц). ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , два Вос-

ротамери 8:1): -127.7 (дм, $J_{F-F} = 163$ Гц, мінорний) та -128.5 (дм, $J_{F-F} = 160$ Гц, $J_{F-H} = 11$ Гц, мажорний, *екзо*-F), -149.9 (д, $J_{F-F} = 160$ Гц, мажорний) та -150.6 (д, $J_{F-F} = 163$ Гц, мінорний, *ендо*-F). ІЧ: 2978, 2933, 2868, 1702. m/z : 248 $[M]^+$, 192 $[M-tBu]^+$, 178.

*6,6-Дифлуоро-2-азоніабіцикло[3.1.0]гексан трифлуороацетат (3.24*TFA).* До **3.27** (162 мг, 0.74 ммоль) у DCM (2 мл) додають TFA (0.5 мл). Після 1 год. суміш продувають аргоном впродовж 40 хв. для видалення летких речовин. Продукт отримують у вигляді червоної олієподібної речовини. Сполука містить деяку кількість TFA, що не дає можливості точно розрахувати вихід, який має бути кількісним. 1H ЯМР (D_2O): 3.78 (т, $J = 9$ Гц, 1H, N-CH), 3.49 (м, 1H, N-CH $\underline{H}$), 3.10 (м, 1H, N-CH $\underline{H}$), 2.65 (м, 1H, CH), 2.32 (м, 2H, CH $_2$). ^{13}C ЯМР (D_2O): 162.2 (кв, $J = 37$ Гц, C=O), 115.7 (кв, $J = 293$ Гц, CF $_3$), 109.9 (дд, $J = 283$ та 296 Гц, CF $_2$), 45.6 (д, $J = 11$ Гц, N-CH $_2$), 39.5 (дд, $J = 11$ та 18 Гц, N-CH), 27.5 (т, $J = 11$ Гц, CH), 23.1 (с, CH $_2$). ^{19}F ЯМР (D_2O): -74.2 (с, CF $_3$), -126.8 (дт, $J_{F-F} = 178$ Гц, $J_{F-H} = 11$ Гц, 1F, *екзо*-F), -147.3 (д, $J_{F-F} = 178$ Гц, 1F, *ендо*-F). Час напіврозкладу у хлороформі 3 дні.

*7,7-Дифлуоро-2-азоніабіцикло[4.1.0]гептан трифлуороацетат (3.25*TFA).* Отримують за аналогічною процедурою, виходячи з **3.28** у вигляді жовтої олієподібної речовини. 1H ЯМР (D_2O): 3.34 (т, $J = 10$ Гц, 1H, N-CH), 3.03 (м, 1H, N-CH $\underline{H}$), 2.84 (т, $J = 11$ Гц, 1H, N-CH $\underline{H}$), 2.14 (м, 1H, CH), 1.87 (м, 2H, CH $_2$ -CH $\underline{H}$ -CH $_2$), 1.64 (м, 1H, CH $\underline{H}$ -CH), 1.51 (м, 1H, CH $\underline{H}$ -CH). ^{13}C ЯМР (D_2O): 162.8 (кв, $J = 36$ Гц, C=O), 116.2 (кв, $J = 291$ Гц, CF $_3$), 109.9 (дд, $J = 284$ та 292 Гц, CF $_2$), 40.8 (с, N-CH $_2$), 29.7 (дд, $J = 9$ та 16 Гц, N-CH), 17.7 (т, $J = 11$ Гц, CH), 16.7 (с, CH $_2$). ^{13}C ЯМР (CDCl $_3$): 161.2 (кв, $J = 36$ Гц, C=O), 115.0 (кв, $J = 290$ Гц, CF $_3$), 108.7 (дд, $J = 285$ та 295 Гц, CF $_2$), 41.7 (с, N-CH $_2$), 30.3 (дд, $J = 9$ та 16 Гц, N-CH), 17.9 (т, $J = 11$ Гц, CH), 17.2 (с, CH $_2$), 12.7 (с, CH $_2$). ^{19}F ЯМР (D_2O): -73.7 (с, CF $_3$), -128.3 (дт, $J_{F-F} = 174$ Гц, $J_{F-H} = 12$ Гц, 1F, *екзо*-F), -146.8 (д, $J_{F-F} = 173$ Гц, 1F, *ендо*-F). ІЧ: 3300-2150 розшир., 1779, 1662, 1617. m/z : 134 $[M]^+$.

*8,8-Дифлуоро-2-азабіцикло[5.1.0]октан трифлуороацетат (3.26*ТФА).*

Отримують за аналогічною процедурою, виходячи з **3.29** у вигляді білої олієподібної речовини. ^1H ЯМР (D_2O): 3.48 (д, $J = 13$ Гц, 1H), 3.44 (т, $J = 10$ Гц, 1H), 3.10 (т, $J = 13$ Гц, 1H), 2.23 (м, 2H), 1.93 (д, $J = 15$ Гц, 1H), 1.86 (м, 1H), 1.60 (м, 1H), 1.50 (м, 1H), 1.40 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (D_2O): 162.9 (кв, $J = 36$ Гц, C=O), 116.3 (кв, $J = 291$ Гц, CF_3), 110.8 (дд, $J = 284$ та 296 Гц, CF_2), 50.8 (с, N- CH_2), 40.0 (дд, $J = 10$ та 15 Гц, N-CH), 27.4 (с, CH_2), 26.4 (д, $J = 3$ Гц, CH_2), 26.2 (т, $J = 11$ Гц, CH), 21.5 (д, $J = 5$ Гц, CH_2). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): 161.0 (кв, $J = 39$ Гц, C=O), 115.2 (кв, $J = 288$ Гц, CF_3), 109.4 (дд, $J = 286$ та 298 Гц, CF_2), 50.8 (с, N- CH_2), 38.7 (дд, $J = 10$ та 15 Гц, N-CH), 27.3 (с, CH_2), 26.6 (с, CH_2), 26.1 (т, $J = 11$ Гц, CH), 21.2 (д, $J = 4$ Гц, CH_2). ^{19}F ЯМР (D_2O): -73.7 (с, CF_3), -125.7 (дт, $J_{\text{F-F}} = 171$ Гц, $J_{\text{F-H}} = 12$ Гц, 1F, екзо-F), -147.2 (д, $J_{\text{F-F}} = 171$ Гц, ендо-F). ІЧ: 3300-2200 розшир., 1779, 1663, 1617. m/z: 147 $[\text{M}]^+$, 132, 118, 96.

Аналітичні зразки амінів **3.24–3.26** отримують за наступною схемою: Вос-аміни **3.27–3.29** (100–105 мг) розчиняють у DCM (2 мл), додають ТФА (0.5 мл) та залишають розчин за кімнатної температури (20°C) на 50 хв, леткі сполуки видувують аргоном впродовж 30 хв, до залишку додають 10% розчин K_2CO_3 (2 мл). Водний шар екстрагують CDCl_3 (1 мл), органічну фазу висушують над Na_2SO_4 та переносять до ЯМР ампули.

7,7-Дифлуоро-2-азабіцикло[4.1.0]гептан (3.25). ^1H ЯМР (CDCl_3): 2.83 (тд, $J = 2$ та 11 Гц, 1H), 2.77 (дт, $J = 3$ та 13 Гц, 1H), 2.37 (м, 1H), 1.92 (м, 1H), 1.80 (м, 1H), 1.55 (м, 1H), 1.46 (м, 1H), 1.28 (м, 1H), 2.0–1.3 (розшир. с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): 113.3 (т, $J = 287$ Гц, CF_2), 40.8 (с, N- CH_2), 32.8 (т, $J = 12$ Гц, N-CH), 21.7 (с, CH_2), 17.8 (т, $J = 12$ Гц, CH), 14.3 (с, CH_2). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): -128.2 (дт, $J_{\text{F-F}} = 159$ Гц, $J_{\text{F-H}} = 12$ Гц, 1F, екзо-F), -151.5 (д, $J_{\text{F-F}} = 160$ Гц, 1F, ендо-F). Час ніпіврозкладу у хлороформі 2 дні.

8,8-Дифлуоро-2-азабіцикло[5.1.0]октан (3.26). ^1H ЯМР (CDCl_3): 3.09 (д, $J = 13$ Гц, 1H), 2.87 (м, 1H), 2.66 (м, 1H), 1.97 (м, 1H), 1.88 (м, 1H), 1.81 (м, 1H), 1.62 (м, 2H), 1.8-1.5 (розшир. с, 1H, NH), 1.43 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): 114.2 (т, $J = 290$ Гц, CF_2), 50.0 (с, N- CH_2), 42.1 (дд, $J = 10$ та 14 Гц, N-CH),

34.2 (с, CH₂), 28.7 (д, $J = 2$ Гц, CH₂), 28.4 (т, $J = 9$ Гц, CH), 21.9 (д, $J = 4$ Гц, CH₂). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): –125.5 (дт, $J_{F-F} = 156$ Гц, $J_{F-H} = 14$ Гц, 1F, *екзо*-F), –152.9 (д, $J_{F-F} = 156$ Гц, 1F, *ендо*-F). Час ніпіврозкладу у хлороформі 6 днів.

(7,7-Дифлуоро-2-азабіцикло[4.1.0]гепт-2-ил)-4-флуорофенілметанон

(3.31). *N*-Вос амін **3.28** (0.23 г; 0.98 ммоль) розчиняють у DCM (4 мл) та додають TFA (1 мл). Суміш залишають за кімнатної температури на 40 хв, далі продувають ароном впродовж 10 хв. Швидко додають *n*-флуоробензоїлхлорид (0.24 г; 1.5 ммоль) у сухому піридині (5 мл), суміш перемішують 15 год, додають воду (30 мл), екстрагують DCM (2×80 мл). Органічний шар промивають 13% водн. HCl (2×50 мл), насич. розчином Na₂CO₃ (2×50 мл), 13% HCl (50 мл), водою (50 мл), висушують над Na₂SO₄ та випарюють. Сирий продукт хроматографують (гексан/AcOEt 2:1, $R_f = 0.35$). Отримують білі кристали продукту (0.11 г, 44 %). ¹H ЯМР (CDCl₃, амідні ротамери 3:1): 7.53 (т, $J = 6$ Гц, мажорний) та 7.46 (розшир. м, мінорний, 2H, *орто*-H), 7.13 (т, $J = 9$ Гц, 2H, *мета*-H), 4.31 (д, $J = 13$ Гц, мажорний), 3.58 (м, мінорний, 1H, N-CHH), 3.67 (м, мінорний), 3.15 (т, $J = 8$ Гц, мажорний, N-CH), 2.91 (т, $J = 11$ Гц, мінорний), 2.73 (т, $J = 12$ Гц, мажорний, 1H, N-CHH), 2.06–1.58 (м, 5H, CH-CH₂-CH₂). ¹³C ЯМР (CDCl₃, амідні ротамери): 172.1 (с, C=O), 163.6 (д, $J = 250$ Гц, CF), 132.0 (с, C-C=O), 129.5 (д, $J = 8$ Гц, CH-C-C=O), 115.5 (д, $J = 22$ Гц, CH-CF), 110.6 (дд, $J = 287$ та 293 Гц, CF₂), 44.8 (с, мінорний) та 39.5 (с, мажорний, N-CH₂), 35.8 (дд, $J = 9$ та 16 Гц, мажорний) та 33.4 (м, мінорний, N-CH), 21.2 (с, CH₂), 20.2 (т, $J = 11$ Гц, CH), 15.0 (с, CH₂). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, амідні ротамери 3:1): –109.85 (м, мажорний) та –109.93 (розшир. м, мінорний, 1F, CF), –129.9 (дм, $J_{F-F} = 166$ Гц, мінорний), –130.9 (дм, $J_{F-F} = 166$ Гц, мажорний, 1F, *екзо*-F), –150.5 (д, $J_{F-F} = 166$ Гц, мажорний), –152.2 (д, $J_{F-F} = 166$ Гц, мінорний, 1F, *ендо*-F). ІЧ: 3052, 2926, 1619, 1600, 1592, 1513. m/z : 256 [M+1]⁺, 214. Т.пл. = 97 °С.

(8,8-Дифлуоро-2-азабіцикло[5.1.0]окт-2-ил)-4-флуорофенілметанон

(3.32). Отримують за аналогічною процедурою виходячи з **3.29** (0.29 г; 1.17 ммоль), хроматографію не проводять. Жовті кристали (0.25 г, 79 %). ¹H ЯМР

(CDCl₃): 7.57 (дд, $J = 5.5$ та 8.2 Гц, 2H), 7.08 (т, $J = 8.5$ Гц, 2H), 4.33 (розшир., 1H, N-CHH), 3.39 (розшир., 1H, N-CH), 3.00 (т, $J = 13$ Гц, 1H, N-CHH), 2.09 (розшир., 1H, CH-CHH), 1.89 (м, 2H, N-CH₂-CH₂-CHH та N-CH₂-CHH), 1.82 (м, 1H, CH), 1.72 (м, 1H, N-CH₂-CH₂-CHH), 1.51 (розшир., 2H, N-CH₂-CHH та CH-CHH). ¹³C ЯМР (CDCl₃): 163.4 (д, $J = 250$ Гц, CF), 131.5 (с, C=O), 129.8 (д, $J = 9$ Гц, CH-C=O), 114.5 (д, $J = 22$ Гц, CH-CF), 111.1 (т, $J = 288$ Гц, CF₂), 50.8 (розшир., N-CH₂), 41.9 (розшир., N-CH), 30.1 (розшир., CH-CH₂-CH₂), 27.4 (розшир., CH), 26.9 (с, N-CH₂-CH₂), 21.9 (д, $J = 5$ Гц, CH-CH₂). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, амідні ротамери 3:1): -110.1 (с, 1F, CF), -125.8 (мажорний, д, $J \sim 156$ Гц) та -128.2 (мінорний, розшир., 1F, екзо-F), -145.1 (мажорний, розшир. д, $J \sim 162$ Гц) та -151.5 (мінорний, розшир., 1F, ендо-F). ІЧ: 3069, 2940, 2866, 1708, 1646, 1601, 1510. m/z: 270 [M+1]⁺. Т. пл. = 73 °C.

(4-Флуорофеніл)(піперидин-1-іл)метанон (3.33). ¹H ЯМР (CDCl₃): 7.39 (м, 2H), 7.06 (т, $J = 8.5$ Гц, 2H), 3.68 (розшир. с, 2H), 3.34 (розшир. с, 2H), 1.69-1.48 (розшир. м, 6H). ¹³C ЯМР (CDCl₃): 169.0 (с, C=O), 162.8 (д, $J = 249$ Гц, CF), 132.1 (д, $J = 4$ Гц, C=O), 128.7 (д, $J = 8$ Гц, CH-C=O), 115.0 (д, $J = 22$ Гц, CH-CF), 48.4 (розшир. с), 42.9 (розшир. с), 26.1 та 25.2 (розшир. с), 24.1 (с). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): -111.5 (м, 1F, CF). ІЧ: 2950, 2930, 2855, 1634, 1602, 1504. m/z: 208 [M+1]. Т.пл. = 63 °C.

Азепан-4-іл(4-флуорофеніл)метанон (3.34). ¹H ЯМР (CDCl₃): 7.35 (м, 2H), 7.04 (т, $J = 8.6$ Гц, 2H), 3.63 (м, 2H), 3.34 (м, 2H), 1.84–1.53 (м, 8H). ¹³C ЯМР (CDCl₃): 170.3 (с, C=O), 162.6 (д, $J = 249$ Гц, CF), 133.0 (д, $J = 4$ Гц, C=O), 128.3 (д, $J = 8$ Гц, CH-C=O), 115.0 (д, $J = 22$ Гц, CH-CF), 49.4 (с), 46.0 (с), 29.1 (с), 27.4 (с), 26.8 (с), 26.0 (с). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): -111.9 (м, 1F, CF). ІЧ: 2928, 2856, 1628, 1604, 1509. m/z: 222 [M+1].

N-Бензил-1-трифлуорометиламіноетанол (3.39). Трифлуорометил-оксиран 3.41 (175.0 г, 1.56 моль) додають по краплинах при перемішуванні до бензиламіну (170.0 г, 1.56 моль) з такою швидкістю, щоб реакційна суміш повільно кипіла. Після охолодження до ~ 40 °C додають гексан (200 мл) та

продовжують перемішування ще 2 год. Отриманий осад відфільтровують, промивають гексаном (100 мл), сумішшю гексан/ефір 1:1 (100 мл) та висушують на повітрі, отримують **3.39** (242.1 г, 1.10 моль, 70%) у вигляді білої твердої речовини.

N-Бензил-2-трифлуорометилморфолін-5-он (**3.37**). Хлороацетилхлорид (60.0 г, 0.53 моль) додають по краплинах до суміші аміноспирту **3.39** (112.0 г, 0.51 моль) та NEt_3 (112.0 г, 1.11 моль) у DCM (1000 мл) при охолодженні льодом. Суміш перемішують впродовж ночі, додають воду, органічний шар промивають насич. розчином NaHCO_3 , насич. водн. розчином NaCl , висушують та випарюють у вакуумі. Темний олієподібний залишок розчиняють у MeOH (500 мл), додають K_2CO_3 (100.0 г) та воду (50 мл), суміш кип'ятять 15 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш випарюють, залишок розчиняють у DCM (500 мл), органічний шар промивають водою (2×250 мл), 2Н розчином HCl (250 мл), насич. водн. розчином NaCl , висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі, отримують продукт **3.37** (82.0 г, 317.0 ммоль, 62%) у вигляді блідо-жовтої олієподібної речовини, яку використовують без очищення в наступній стадії. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.25\text{--}7.45$ (5H, м); 4.75 (1H, д, $^3J = 14$ Гц); 4.56 (1H, д, $^3J = 14$ Гц); 4.48 (1H, д, $^3J = 16.5$ Гц); 4.27 (1H, д, $^3J = 16.5$ Гц); 4.19 (1H, м); 3.51 (1H, т, $^3J = 10$ Гц); 3.31 (1H, дд, $^3J = 12$ Гц). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 165.2$ (с); 135.3 (с); 128.9 (с); 128.3 (с); 128.1 (с); 122.8 (кв, $^1J(\text{C},\text{F}) = 278$ Гц); 71.4 (кв, $^2J(\text{C},\text{F}) = 34$ Гц); 67.4 (с); 49.8 (с); 43.8 (с). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -77.6$ (д, $^3J(\text{F},\text{H}) = 7.5$ Гц).

N-Бензил-2-трифлуорометилморфолін (**3.43**). До охолодженого розчину морфолінону **3.37** (82.0 г, 317 ммоль) у сухому THF (1000 мл) додають NaBH_4 (23.5 г, 620 ммоль) однією порцією. Суміш перемішують при 0 °C 30 хв. та додають по краплинах впродовж 45 хв. свіжоперегнаний над CaH_2 $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ (82.6 мл, 620 ммоль), підтримуючи температуру реакційної суміші -5 °C. Далі реакційну суміш кип'ятять 2 год. та перемішують впродовж ночі за кімнатної температури. Обережно при охолодженні льодом по краплинах додають MeOH (250 мл) та випарюють. До залишку додають 2 Н розчин HCl

(750 мл) та кип'ять 2 год. Після охолодження до кімнатної температури екстрагують DCM (3×500 мл). Об'єднані органічні фази висушують над Na_2SO_4 , випарюють у вакуумі, отримують чистий **3.43** (62.7 г, 256.0 ммоль, 81%) у вигляді безбарвної олієподібної речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 7.4–7.26 (5H, м); 3.99 (2H, д, 3J = 10.5 Гц); 3.73 (1H, т, 3J = 11 Гц); 3.58 (2H, с); 2.93 (1H, с, 3J = 11 Гц); 2.7 (1H, с, 3J = 11 Гц); 2.27 (1H, дт, 3J = 10.5 Гц), 2.21 (1H, т, 3J = 10.5 Гц). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 137 (с); 129 (с); 128.5 (с); 127.5 (с); 123.5 (кв, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 277 Гц); 73.7 (кв, $^2J(\text{C},\text{F})$ = 31 Гц); 67 (с); 63 (с); 52.2 (с); 51.2 (с). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ = –78 (д, $^3J(\text{F},\text{H})$ = 7.5 Гц).

*2-Трифлуорометилморфолін гідрохлорид (3.35*HCl)*. До розчину аміну **3.43** (62.7 г, 256.0 ммоль) у MeOH (400 мл) додають конц. HCl (50 мл) та Pd/C (10%, 20.0 г). Суміш перемішують 3 год. в атмосфері водню. Каталізатор відфільтровують, фільтрат випарюють. Залишок обробляють сумішшю етер/ацетон 1:1 (200 мл), відфільтровують чистий **3.35** (43.1 г, 225.0 ммоль, 87%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = 10.18 (2H, розшир. с); 4.64 (1H, м); 4.12 (1H, д, 3J = 15 Гц); 3.99 (1H, т, 3J = 12 Гц); 3.43 (1H, д, 3J = 12 Гц); 3.1 (1H, д, 3J = 14 Гц); 3.02 (1H, т, 3J = 12 Гц). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = 123.1 (кв, $^1J(\text{C},\text{F})$ = 278 Гц); 70.3 (кв, $^2J(\text{C},\text{F})$ = 32.5 Гц); 63.75 (с); 42.1 (с); 40.76 (с). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = –76.63 (д, $^3J(\text{F},\text{H})$ = 7.5 Гц).

N-Бензилтрифлуорометилазиридин (3.44). CCl_4 (600 мл) додають до розчину Ph_3P (625.0 г, 2.38 моль) у сухому CH_3CN (1650 мл) та перемішують суміш 1 год. Додають розчин сполуки **3.39** (130 г, 594.0 ммоль) в CH_3CN (2500 мл) та Et_3N (415 мл), перемішують 24 год. Суміш відфільтровують, осад ретельно промивають гексаном (1000 мл). Об'єднані органічні фази випарюють. Перегонкою у вакуумі отримують чистий продукт **3.44** (40 г, 199 ммоль, 31%) у вигляді жовтуватої рідини. Т.кип. = 120 °C (20 мбар).

N-Бензил-2-трифлуорометиламіноетанол (3.40). До суспензії **3.44** у воді (600 мл) додають конц. H_2SO_4 (11.7 мл, 210.0 моль) та перемішують суміш 24 год. Далі екстрагують DCM (2×500 мл), органічну фазу видаляють, водну фазу вносять до насич. розчину NaHCO_3 . Продукт екстрагують DCM (2×500

мл), об'єднані органічні фази висушують та випарюють у вакуумі, отримують чистий **3.40** (33.0 г, 150.0 ммоль, 76.3%).

N-Бензил-3-трифлуорометилморфолін-5-он (**3.38**). Хлороацетилхлорид (51.0 г, 45.0 ммоль) додають по краплинах до суміші сполуки **3.40** (33.0 г, 150.0 ммоль) та NEt₃ (60.0 г, 594.0 ммоль) у DCM (1000 мл) при охолодженні льодом. Суміш перемішують 48 год, розбавляють водою, органічну фазу промивають насич. розчином NaHCO₃, насич. водн. розчином NaCl, висушують та випарюють у вакуумі. Темний олієподібний залишок розчиняють у MeOH (500 мл), додають твердий K₂CO₃ (100.0 г) та воду (50 мл), кип'ятять суміш 15 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш випарюють, залишок розчиняють у DCM (500 мл), органічний шар промивають водою (2×250 мл), 2 Н HCl (250 мл), насич. водн. розчином NaCl, висушують над Na₂SO₄ та випарюють у вакуумі, отримують **3.38** (24.5 г, 95.0 ммоль, 63%) у вигляді жовтої олієподібної речовини, яку використовують без очищення в наступній стадії. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7.41–7.26 (5H, м); 5.83 (1H, д, ³J=15 Гц); 4.44 (1H, д, ³J=17 Гц); 4.29 (1H, д, ³J=17 Гц); 4.23 (1H, д, ³J=12.5 Гц); 3.89 (1H, д, ³J=15 Гц); 3.67 (1H; дт, ³J=12.5 Гц); 3.60 (1H, м). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 167 (с); 135 (с); 129 (с); 128.6 (с); 128.3 (с); 124.7 (кв, ¹J(C,F) = 284 Гц); 67.6 (с); 63.2 (с); 54.2 (кв, ²J(C,F) = 29 Гц), 47.7 (с). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = –70.3 (д, ³J(F,H) = 7.5 Гц).

N-Бензил-3-трифлуорометилморфолін (**3.46**). Отримують подібно **3.43** відновленням морфолінону **3.38** (24.5 г, 95.0 ммоль) у вигляді блідожовтої олієподібної речовини (16.5 г, 67.0 ммоль, 73%). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7.42–7.28 (5H, м); 4.08 (1H, дд, ³J=10 Гц); 3.99 (1H, д, ³J=13.5 Гц); 3.92–3.79 (3H, м); 3.17 (1H, м); 3.06 (1H, д, ³J=10.5 Гц); 2.46 (1H, д, ³J=12 Гц). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 137.36 (с); 128.7 (с); 128 (с); 127.5 (с); 126 (кв, ¹J(C,F) = 289 Гц); 66.84 (с); 65.2 (с); 59.26 (с); 58.5 (кв, ²J(C,F) = 29 Гц); 46.7 (с). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = –64.5 (д, ³J(F,H) = 7.5 Гц).

3-Трифлуорометилморфолін гідрохлорид (**3.36***HCl). Отримують подібно аміну **3.35** з морфоліну **3.46** (16.5 г, 67.0 ммоль) у вигляді білої

твердої речовини (11.4 г, 60.0 ммоль, 89%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = 10\text{--}12$ (2H, розшир. с); 4.53 (1H, м); 4.12 (1H, дд, $^3J=16.0$ Гц); 3.94 (1H, д, $^3J=16$ Гц); 3.87–3.75 (2H, м); 3.25–3.13 (2H, м). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = 123.2$ (кв, $^1J(\text{C},\text{F}) = 280$ Гц); 63.42 (с); 62.2 (с); 53.1 (кв, $^2J(\text{C},\text{F}) = 31$ Гц); 43.05 (с). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = -76.35$ (д, $^3J(\text{F},\text{H}) = 7.5$ Гц).

4-{[(4-Ізопропілфеніл)тіо]ацетил}-2-трифлуорометилморфолін (3.50).

Суміш аміну **3.35***HCl (200 мг, 1.04 ммоль), (4-ізопропілфеніл)тіоацетатної кислоти (220 мг, 1.04 ммоль), TBTU (335 мг, 1.04 ммоль) та NEt_3 (0.290 мл, 2.08 ммоль) у DMF (10 мл) перемішують 15 год. за кімнатної температури. Розчин випарюють, залишок очищують колонковою хроматографією (гексан/MeOtBu 3:1), отримують чистий **3.50** (199 мг, 0.57 ммоль, $R_f = 0.4$, 55%) у вигляді олієподібної речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.40$ (2H, м); 7.20 (2H, д, $^3J=8.0$ Гц); 4.49 (0.5H, д, $^3J=13.0$ Гц); 4.40 (0.5H, д, $^3J=13.0$ Гц); 3.99 (1H, т, $^3J=12.0$ Гц); 3.85–3.70 (4H, м); 3.57–3.52 (1H, м); 3.32 (0.5H, т, $^3J=12.0$ Гц); 3.23 (0.5H, т, $^3J=12.0$ Гц); 2.91–2.79 (2H, м); 1.24 (6H, д, $^3J=7.0$ Гц). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 167.7$ (с); 149.1–148.7 (2×с); 131.9 (с); 131.4 (с); 130.7 (с); 130.4 (с); 127.4 (с); 122.8 (кв, $^1J(\text{C},\text{F}) = 277.5$ Гц); 73.5–72.6 (2×кв, $^2J(\text{C},\text{F}) = 31$ Гц); 66.5 (с); 66.3 (с); 46.7 (с); 45.9 (с); 44.9 (с); 41.4 (с); 40.2 (с); 36.8–36.7 (2×с); 33.8 (с); 23.8 (с). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -77.9$ (д, $^3J(\text{F},\text{H}) = 7.5$ Гц); -78.1 (д, $^3J(\text{F},\text{H}) = 7.5$ Гц).

4-{[(4-Ізопропілфеніл)тіо]ацетил}-3-трифлуорометилморфолін (3.51).

Отримують з аміну **3.36***HCl (170 мг, 0.89 ммоль) аналогічно синтезу сполуки **3.50** після очищення колонковою хроматографією ($\text{CHCl}_3/\text{MeOtBu}$ 95:5) у вигляді олієподібної речовини (230 мг, $R_f = 0.4$, 75%). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.41$ (2H, д, $^3J=8.5$ Гц); 7.21 (2H, м); 4.96–4.19 (2H, м); 3.94 (1H, м); 3.75 (2H, с); 3.75–3.15 (4H, м); 2.90 (1H, м); 1.25 (6H, д, $^3J=7.0$ Гц). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 168.6$ (с); 149.0 (с); 131.9–131.8 (2×с); 130.0 (с); 127.4–127.1 (2×с); 124.9 (кв, $^1J(\text{C},\text{F}) = 285$ Гц); 66.4–66.2 (2×с); 63.8–63.5 (2×с); 48.5 (кв, $^2J(\text{C},\text{F}) = 30$ Гц); 43.5 (с); 38.6 (с); 37.0 (с); 36.6 (с); 33.8 (с); 23.8 (с). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -69.9$ (д, $^3J(\text{F},\text{H}) = 7.5$ Гц); -70.2 (д, $^3J(\text{F},\text{H}) = 7.5$ Гц).

Загальна методика одержання (2,2,2-трифлуороетил)нітробензенів (3.53a-с). Нітрофенілацетатну кислоту (90.5 г, 0.5 моль) вносять до сталевого автоклаву на 500-мл, який потім охолоджують рідким азотом та вносять SF₄ (162 г, 1.5 моль). Автоклав витрмують за кімнатної температури впродовж 72 год. Газоподібні продукти видаляють, залишок розчиняють у DCM, виливають на лід та обробляють конц. розчином NH₄OH (200 мл). Після 2 год. суміш фільтрують, органічну фазу відділяють, висушують над Na₂SO₄ та концентрують на роторному випарювачі. Сирий продукт перегоняють у вакуумі.

1-Нітро-2-(2,2,2-трифлуороетил)бензен (3.53a). 43.1 г (42%); Т.пл. 21–22 °С, Т.кип. 63–65 °С/0.13 мбар. ¹H ЯМР: δ = 3.91 (кв, ³J_{HF} = 10.4 Гц, 2H), 7.47 (д, ³J_{HH} = 7.6 Гц, 1H), 7.52 (т, ³J_{HH} = 8.2 Гц, 1H), 7.62 (т, ³J_{HH} = 7.6 Гц, 1H), 8.00 (д, ³J_{HH} = 8.2 Гц, 1H). ¹³C ЯМР: δ = 36.25 (кв, ²J_{CF} = 30.7 Гц), 124.67 (кв, ³J_{CF} = 3 Гц), 125.21 (кв, ¹J_{CF} = 277.7 Гц), 125.34, 129.55, 133.23, 133.4, 149.93. ¹⁹F ЯМР: δ = –65.58 (т, ³J_{FH} = 10.4 Гц). m/z = 205 (M⁺).

1-Нітро-3-(2,2,2-трифлуороетил)бензен (3.53b). 79.4 г (78%); Т.пл. 45–46 °С; Т.кип. 90–92 °С/0.2 мбар. ¹H ЯМР: δ = 3.48 (кв, ³J_{HF} = 10.4 Гц, 2H), 7.55 (т, ³J_{HH} = 7.9 Гц, 1H), 7.63 (д, ³J_{HH} = 7.9 Гц, 1H), 8.18 (с, 1H), 8.21 (д, ³J_{HH} = 7.9 Гц, 1H). ¹³C ЯМР: δ = 39.86 (кв, ²J_{CF} = 30.7 Гц), 123.29, 125.10, 125.19 (кв, ¹J_{CF} = 277 Гц), 129.77, 132.05 (кв, ³J_{CF} = 3 Гц), 136.20, 148.46. ¹⁹F ЯМР: δ = –66.29 (т, ³J_{FH} = 10.4 Гц). m/z = 205 (M⁺).

1-Нітро-4-(2,2,2-трифлуороетил)бензен (3.53c). 92.3 г (90%); Т.пл. 66–67 °С; Т.кип. 95–97 °С/0.2 мбар. ¹H ЯМР: δ = 3.49 (кв, ³J_{HF} = 10.4 Гц, 2H), 7.48 (д, ³J_{HH} = 8.4 Гц, 2H), 8.22 (д, ³J_{HH} = 8.4 Гц, 2H). ¹³C ЯМР: δ = 39.97 (кв, ²J_{CF} = 30.3 Гц), 123.82, 125.12 (кв, ¹J_{CF} = 277 Гц), 131.16, 137.26 (кв, ³J_{CF} = 2.7 Гц), 147.96. ¹⁹F ЯМР: δ = –66.00 (т, ³J_{FH} = 10.4 Гц). m/z = 205 (M⁺).

Загальний метод одержання (2,2,2-трифлуороетил)анілінів (3.52a-с). Розчин нітросполуки 3.53 (97 г, 0.473 моль) в MeOH (500 мл) перемішують в атмосфері водню за кімнатної температури у присутності каталізатора 10%

Pd/C (10 г) до припинення поглинання водню. Каталізатор відфільтровують, фільтрат концентрують та перегоняють у вакуумі.

2-(2,2,2-Трифлуороетил)анілін (3.52a). 78.7 г (95%); Т.пл. 46–47 °С; Т.кип. 73–75 °С/16 мбар. ^1H ЯМР: δ = 3.34 (кв, $^3J_{\text{HF}}$ = 11.0 Гц, 2H), 3.69 (розшир. с, 2H), 6.74 (д, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.9 Гц, 1H), 6.80 (т, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.4 Гц, 1H), 7.15 (м, 2H). ^{13}C ЯМР: δ = 35.94 (кв, $^2J_{\text{CF}}$ = 30.0 Гц), 115.51 (кв, $^3J_{\text{CF}}$ = 3 Гц), 117.09, 119.42, 126.48 (кв, $^1J_{\text{CF}}$ = 277.7 Гц), 129.42, 132.42, 145.41. ^{19}F ЯМР: δ = –65.62 (т, $^3J_{\text{FH}}$ = 10.4 Гц). m/z = 176 (M + H⁺).

3-(2,2,2-Трифлуороетил)анілін (3.52b). Жовтувата олієподібна речовина, 75.4 г (91%); Т.кип. 91–92 °С/16 мбар. ^1H ЯМР: δ = 3.29 (кв, $^3J_{\text{HF}}$ = 11.0 Гц, 2H), 3.71 (розшир. с, 2H), 6.63 (с, 1H), 6.68 (д, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.8 Гц, 1H), 6.71 (д, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.8 Гц, 1H), 7.16 (т, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.8 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР: δ = 40.10 (кв, $^2J_{\text{CF}}$ = 29.3 Гц), 114.71, 116.62, 120.23, 125.89 (кв, $^1J_{\text{CF}}$ = 277 Гц), 129.50, 131.19 (кв, $^3J_{\text{CF}}$ = 3 Гц), 146.69. ^{19}F ЯМР: δ = –66.15 (т, $^3J_{\text{FH}}$ = 11.0 Гц). m/z = 176 (M + H⁺).

4-(2,2,2-Трифлуороетил)анілін (3.52c). 80.3 г (97%); Т.пл. 45–46 °С; Т.кип. 108–110 °С/18.6 мбар. ^1H ЯМР: δ = 3.23 (кв, $^3J_{\text{HF}}$ = 10.9 Гц, 2H), 3.55 (розшир. с, 2H), 6.65 (д, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Гц, 2H), 7.06 (д, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР: δ = 39.44 (кв, $^2J_{\text{CF}}$ = 29.7 Гц), 115.16, 119.85 (кв, $^3J_{\text{CF}}$ = 2.7 Гц), 126.08 (кв, $^1J_{\text{CF}}$ = 276.3 Гц), 131.11, 146.33. ^{19}F ЯМР: δ = –66.99 (т, $^3J_{\text{FH}}$ = 10.9 Гц). m/z = 176 (M + H⁺).

Загальна методика флуорування нітро-3-фенілпропанових кислот 3.57a-c). Нітро-3-фенілпропанову кислоту **3.57a-c** (97.5 г, 0.5 моль) вносять до сталевого автоклаву на 500-мл, який потім охолоджують рідким азотом та вносять SF₄ (162 г, 1.5 моль). Автоклав витримують за кімнатної температури впродовж 4 днів. Газоподібні продукти видаляють, залишок розчиняють у DCM, виливають на лід та обробляють конц. розчином NH₄OH (200 мл). Після 2 год. суміш фільтрують, органічну фазу відділяють, висушують над Na₂SO₄ та концентрують на роторному випарювачі. Отримують суміш двох сполук: RCF₃ та RCF₂OCF₂R. Залишок перегоняють у вакуумі.

1-Нітро-4-(3,3,3-трифлуоропропіл)бензен (3.58a). 72%; Т.пл. 32–33 °С; Т.кип. 101–103 °С/0.15 мм рт. ст. ^1H ЯМР: $\delta = 2.42\text{--}2.51$ (м, 2H), 3.01 (т, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц, 2H), 7.40 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, 2H), 8.19 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР: $\delta = 27.99$ (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.3$ Гц), 34.78 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 29$ Гц), 123.82, 126.21 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 276.7$ Гц), 129.03, 146.33, 146.82. ^{19}F ЯМР: $\delta = -66.96$ (с). $m/z = 219$ (M^+).

1-Нітро-3-(3,3,3-трифлуоропропіл)бензен (3.58b). 78%; олієподібна речовина; Т.кип. 95–97 °С/0.15 мм рт. ст. ^1H ЯМР: $\delta = 2.42\text{--}2.52$ (м, 2H), 3.02 (т, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, 2H), 7.51 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц, 1H), 7.57 (д, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц, 1H), 8.09 (с, 1H), 8.11 (д, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР: $\delta = 27.78$ (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.3$ Гц), 34.93 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 29$ Гц), 121.75, 122.98, 126.23 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 276$ Гц), 129.56, 134.4, 140.74, 148.36. ^{19}F ЯМР: $\delta = -67.04$ (с). $m/z = 219$ (M^+).

1-Нітро-2-(3,3,3-трифлуоропропіл)бензен (3.58c). 80%, олієподібна речовина; Т.кип. 80–81 °С/0.1 мм рт. ст. ^1H ЯМР: $\delta = 2.46\text{--}2.56$ (м, 2H), 3.15 (т, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц, 2H), 7.4 (д, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, 1H), 7.44 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц, 1H), 7.6 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, 1H), 7.99 (д, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР: $\delta = 26.14$ (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.3$ Гц), 34.5 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 28.7$ Гц), 125.0, 126.36 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 276.7$ Гц), 127.99, 132.09, 133.42, 133.98, 148.92. ^{19}F ЯМР: $\delta = -66.98$ (с). $m/z = 219$ (M^+).

Загальний метод гідрування (3,3,3-трифлуоропропіл)нітробензенів 3.58a-c. Розчин нітросполуки **3.58** (82.4 г, 0.376 моль) в MeOH (500 мл) перемішують в атмосфері водню за кімнатної температури у присутності каталізатора 10% Pd/C (12 г) до припинення поглинання водню. Каталізатор відфільтровують, фільтрат концентрують та перегоняють у вакуумі.

4-(3,3,3-Трифлуоропропіл)анілін (3.55a). 91%; олієподібна речовина; Т.кип. 103–104 °С/11 мм рт. ст. ^1H ЯМР: $\delta = 2.26\text{--}2.36$ (м, 2H), 2.74 (т, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц, 2H), 3.55 (розшир. с, 2H), 6.62 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, 2H), 6.96 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР: $\delta = 27.14$ (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3$ Гц), 35.78 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 28$ Гц), 115.23, 126.66 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 277$ Гц), 128.76, 128.86, 144.79. ^{19}F ЯМР: $\delta = -67.15$ (с). $m/z = 190$ ($\text{M} + \text{H}^+$).

3-(3,3,3-Трифлуоропропіл)анілін (3.55b). 95%; олієподібна речовина; Т.кип. 105–107 °С/12 мм рт. ст. ^1H ЯМР: $\delta = 2.28\text{--}2.38$ (м, 2H), 2.74 (т, $^3J_{\text{HH}} =$

8.4 Гц, 2H), 3.57 (розшир. с, 1H), 6.47 (с, 1H), 6.52 (д, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц, 1H), 6.56 (д, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц, 1H), 7.07 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР: $\delta = 27.96$ (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3$ Гц), 35.33 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 28.3$ Гц), 113.2, 114.7, 118.13, 126.63 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 276.7$ Гц), 129.46, 140.1, 146.6. ^{19}F ЯМР: $\delta = -67.25$ (с). $m/z = 190$ ($\text{M} + \text{H}^+$).

2-(3,3,3-Трифлуоропропіл)анілін (3.55с). 94%; олієподібна речовина; Т.кип. 108–109 °C/14 мм рт. ст. ^1H ЯМР: $\delta = 2.33$ – 2.43 (м, 2H), 2.71 (т, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц, 2H), 3.49 (розшир. с, 1H), 6.67 (д, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц, 1H), 6.74 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, 1H), 7.01 (д, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, 1H), 7.06 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР: $\delta = 23.69$ (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.3$ Гц), 32.69 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 28.3$ Гц), 115.84, 118.98, 122.95, 126.8 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 277$ Гц), 127.78, 129.09, 143.9. ^{19}F ЯМР: $\delta = -66.97$ (с). $m/z = 190$ ($\text{M} + \text{H}^+$).

Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 4

Загальна методика: 5-бензил-3-трифлуорометил-3а,6а-дигідропіроло[3,4-с]піразол-4,6(3H,5H)-діон (3.3а). До розчину алкену **3.2** (50.0 г, 0.27 моль) у сухому DCM (400 мл) за кімнатної температури додають розчин NaNO_2 (27.9 г, 0.40 моль) у воді (200 мл), охолоджують суспензію до 0 °C та порціями при перемішуванні додають $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ (54.2 г, 0.40 моль). Реакційну суміш перемішують 1 год., охолоджуючу баню прибирають та перемішують ще 12 год. Органічний шар відділяють, промивають насич. водн. розчином NaCl , висушують над Na_2SO_4 та випарюванням у вакуумі отримують продукт **3.3а** (76.2 г, 0.26 моль, 95%) у формі Δ^1 -піразоліну у вигляді одного стереоізомеру. Аналітичний зразок отримують кристалізацією (гексан/ EtOAc 4:1) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. = 108–109 °C. Аналітичні характеристики продукту ідентичні літературним даним [10с].

5-Трифлуорометил-4,5-дигідро-1H-піразол-3-карбонітрил (4.6b). Отримують у формі Δ^2 -піразоліну у вигляді білої твердої речовини (2.0 г, 97%). Т.пл. = 91 °C. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 3.12$ (1H, дд, CHH , $^2J = 17.9$ Гц, $^3J = 7.9$ Гц), 3.24 (1H, дд, CHH , $^2J = 17.9$ Гц, 3J (H,H) = 12.6 Гц), 4.44–4.52 (1H, м, CHCF_3), 6.69 (1H, с, NH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 34.2$ (с, CH_2), 60.8 (кв, CHCF_3 ,

$^2J(\text{C},\text{F}) = 32$ Гц), 113.1 (с, **CH**), 120.5–127.2 (кв, **CF₃**, $^1J(\text{C},\text{F}) = 280$ Гц), 123.4 (с, **CN**). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -78.0$ (д, $^3J(\text{F},\text{H}) = 7.0$ Гц). m/z : 163 (M).

5-Трифлуорометил-4,5-дигідро-1H-піразол-3-сульфоніл флуорид (4.7b).

Отримують у стабільній формі Δ^2 -піразоліну (2.0 г, 92%) у вигляді жовтої олієподібної речовини (чистота за LC/MS 94%). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 3.33$ (1H, дд, **CHH**, $^2J = 17.6$ Гц, $^3J = 8.1$ Гц), 3.47 (1H, дд, **CHH**, $^2J = 17.6$ Гц, $^3J = 8.1$ Гц), 4.71 (1H, м, **CHCF₃**), 7.25 (1H, с, **NH**). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 31.8$ (с, **CH₂**), 62.7 (кв, **CHCF₃**, $^2J(\text{C},\text{F}) = 32$ Гц), 123.5 кв, **CF₃**, $^1J(\text{C},\text{F}) = 280$ Гц), 140.2 (д, **C=N**, $^2J(\text{C},\text{F}) = 38$ Гц). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -78.17$ (**CF₃**, д, $^3J(\text{F},\text{H}) = 6.0$ Гц). $m/z = 220$ (M).

2-[(5-Трифлуорометил)-4,5-дигідро-3H-піразол-3-іл]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон (4.8a). Використовують $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ у загальній кількості 2.0 г. (12 екв.: 4 екв. + 4 екв. після 3 дн. + 4 екв. після 6 дн). Час реакції: 14 дн. Сирий продукт кристалізують з Et_2O /гексан 9:1, отримують Δ^1 -піразолін **4.8a** (80 %). Т.пл. = 137–139 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 2.08$ –2.21 (2H, м, **CH₂**), 5.74–5.79 (1H, м, **CHCF₃**), 6.86–6.90 (1H, м, **NCHN**); 7.79–7.82 (2H, м, **Pht**), 7.89–7.82 (2H, м, **Pht**); ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 20.9$ (с, **CH₂**), 89.52 (с, **NCHN**), 90.6 (кв, **CHCF₃**, $^2J(\text{C},\text{F}) = 28$ Гц), 123.7 (кв, **CF₃**, $^1J(\text{C},\text{F}) = 279$ Гц), 124.8 (с, 2**CH**, **Pht**), 131.4 (с, 2**C**, **Pht**), 134.8 (с, 2**CH**, **Pht**), 166.4 (с, **CO**); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -71.72$ (**CF₃**, д, $^3J(\text{F},\text{H}) = 7.0$ Гц); $m/z = 283$ (M).

Етил-3-(3-нітропіридин-2-іл)-5-трифлуорометил-4,5-дигідро-3H-піразол-3-карбоксилат (4.17a). Отримують у формі Δ^1 -піразоліну (200 мг, 98%, суміш ізомерів 90:10) у вигляді жовтуватої олієподібної речовини, що я засом твердіє. Т.пл. = 67–68 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3 , *мажорний ізомер*): $\delta = 1.27$ (3H, т, **COCH₂CH₃**, $^3J = 7.15$ Гц), 2.72 (2H, д, **CH₂**, $^3J = 9.1$ Гц), 4.29 (2H, м, **COCH₂**), 5.13 (1H, м, **CHCF₃**), 7.58 (1H, дд, $^3J = 4.5$ Гц), 8.46 (1H, д, $^3J(\text{H},\text{H}) = 4.5$ Гц), 8.73 (1H, д, $^3J(\text{H},\text{H}) = 4.5$ Гц). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *мажорний ізомер*): $\delta = 13.7$ (с, **CH₃**), 28.4 (с, **CH₂**), 63.3 (с, **CH₂CH₃**), 90.5 (кв, **CHCF₃**, $^3J(\text{C},\text{F}) = 29.3$ Гц), 103.6 (с, **CCOOEt**), 123.1 (кв, **CF₃**, $^1J(\text{C},\text{F}) = 280$ Гц), 124.6 (с, **CH**), 133.8 (с,), 144.4

(с, C), 149.3 (с, CNO₂), 152.5 (с, CH), 166.0 (с, CO). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, *мажорний ізомер*): $\delta = -71.22$ (д, CF₃, ³J(F,H) = 8.0 Гц). m/z = 305 (M-28).

Метил-3-(2-метокси-2-оксоетил)-5-трифлуорометил-4,5-дигідро-3H-піразол-3-карбоксилат (4.18a). Сполуку отримують у формі Δ^1 -піразоліну (5.0 г, 94%, суміш ізомерів 50:50) у вигляді прозорої олієподібної речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃): $\delta = 1.57$ (0.46H, м), 2.12 (0.51H, м), 2.24 (0.51H, м), 2.73 (0.91H, м), 2.90 (0.52H, д, ²J = 17.6 Гц, CHHCOOMe), 3.27 (0.52H, д, ²J = 17.2 Гц, CHHCOOMe), 3.63 (1.49H, с, COOCH₃), 3.68 (1.42H, с, COOCH₃), 3.73 (1.40H, с, COOCH₃), 3.77-3.81 (1.98H, COOCH₃+ CHHCOOMe), 5.19-5.29 (0.5H, м, CF₃CH), 5.3-5.36 (0.5H, м, CF₃CH); ¹³C ЯМР (CDCl₃): $\delta = 37.7$ (с, CH₂), 39.4 (с, CH₂COOMe), 51.9 (с, CH₂COOCH₃, діастереомер А), 51.0 (с, CH₂COOCH₃, діастереомер В), 53.3 (с, COOCH₃), 90.4-91.3 (м, CHCF₃, А, В діастереомери), 98.4 (с, C(COOMe)CH₂COOMe, діастереомер А), 98.0 (с, C(COOMe)CH₂COOMe, діастереомер В), 123.5 (кв, CF₃, діастереомер А, ¹J(C,F) = 279 Гц), 123.6 (кв, CF₃, діастереомер В, ¹J(C,F) = 279 Гц), 167.4 (с, CH₂COOMe, діастереомер А), 168.3 (с, CH₂COOMe, діастереомер В), 169.4 (с, COOMe, діастереомер А), 169.6 (с, COOMe, діастереомер В); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): $\delta = -72.34$ (д, ³J(F,H) = 8.0 Гц, CF₃, діастереомер А), -71.82 (д, ³J(F,H) = 8.0 Гц, CF₃, діастереомер В). m/z = 268.

5-Феніл-3-трифлуорометил-3a,6a-дигідропіроло[3,4-с]піразол-4,6(3H,5H)-діон (4.19a). Отримують у формі Δ^1 -піразоліну (2.0 г, 96%, один стереоізомер). Т.пл. = 166–168 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): $\delta = 3.53$ (1H, дд, CHCHCO, ³J = 3.0 Гц, ³J = 7.3 Гц), 5.81 (1H, м, CHCF₃), 6.03 (1H, дд, NCHCO, ³J = 7.8 Гц, ⁴J = 2.4 Гц), 7.23 (2H, м, Ph), 7.47 (3H, м, Ph). ¹³C ЯМР (CDCl₃): $\delta = 38.8$ (с, CHCO), 92.9 (кв, CHCF₃, ²J(C,F) = 29 Гц), 94.8 (с, NCHCO), 122.3 (кв, CF₃, ¹J(C,F) = 280 Гц), 126.1 (с, 2CH, Ph), 129.4 (с, 3CH, Ph), 130.4 (с, C, Ph), 166.4 (с, CO), 171.6 (с, CO). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): $\delta = -71.97$ (CF₃, д, ³J(F,H) = 8.0 Гц). m/z = 283 (M).

Диметил-5-трифлуорометил-4,5-дигідро-1H-піразол-3,4-дикарбоксилат (4.20b). Отримують у формі Δ^2 -піразоліну (2.5 г, 97%, один ізомер). Т.пл. =

91 °C. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 3.78 (3H, с, CHCOOCH_3), 3.82 (3H, с, N=CCOOCCH_3), 4.20 (1H, д, CHCOOMe , $^3J = 7.8$ Гц), 4.63–4.71 (1H, м, CHCF_3), 7.02 (1H, с, NH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 50.1 (кв, CHCOOCH_3 , $^3J(\text{C},\text{F}) = 3$ Гц), 52.2 (с, CHCOOCH_3), 53.0 (с, N=CCOOCCH_3), 65.5 (кв, CHCF_3 , $^2J(\text{C},\text{F}) = 32$ Гц), 123.2 (кв, CF_3 , $^1J(\text{C},\text{F}) = 279$ Гц), 138.5 (с, N=C), 160.8 (с, CHCOOMe), 168.6 (с, N=CCOOMe). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ = –87.50 (CF_3 , д, $^3J(\text{F},\text{H}) = 7.0$ Гц). m/z = 255 ($\text{M}+1$).

Діетил-5-трифлуорометил-4,5-дигідро-1H-піразол-3,4-дикарбоксилат (4.21b). Отримують у формі Δ^2 -піразоліну (2.3 г, 98%, суміш ізомерів 92:8) у вигляді прозорої олієподібної речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3 ; *мажорний ізомер*): δ = 1.18–1.25 (6H, м, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.09–4.24 (5H, м, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3 + \text{CHCOOEt}$), 4.57–4.65 (1H, м, CHCF_3), 7.25 (1H, с, NH); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *мажорний ізомер*): δ = 13.4 (с, $\text{CCOCH}_2\text{CH}_3$), 13.6 (с, $\text{N=CCOCH}_2\text{CH}_3$), 50.4 (с, CHCOOEt), 61.2 (с, $\text{CCOCH}_2\text{CH}_3$), 62.0 (с, $\text{N=CCOCH}_2\text{CH}_3$), 65.5 (кв, CHCF_3 , $^2J(\text{C},\text{F}) = 32$ Гц), 123.4 (кв, CF_3 , $^1J(\text{C},\text{F}) = 279$ Гц), 138.7 (с, C=N), 160.4 (с, CHCOOEt), 168.3 (с, N=CCOEt); ^{19}F ЯМР (CDCl_3 ; *мажорний ізомер*): δ = –87.46 (CF_3 , д, $^3J(\text{F},\text{H}) = 7.0$ Гц). m/z = 283 ($\text{M}+1$).

Етил-4,5-біс(трифлуорометил)-4,5-дигідро-1H-піразол-3-карбоксилат (4.22b). Отримують у формі Δ^2 -піразоліну (5.0 г, 91%, суміш ізомерів 91:9) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. = 66–68 °C. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 1.32 (0.36H, т, $^3J = 7.1$ Гц), 1.37 (2.64H, т, $^3J = 7.1$ Гц), 4.15–4.22 (1H, м, CHCF_3), 4.30–4.40 (2H, м, CH_2CH_3), 4.53–4.60 (0.91H, м, $\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}$), 4.89 (0.8H, м, $\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}$), 6.47 (0.08H, с, NH), 6.87 (0.81H, с, NH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 13.4 (с, CH_3 , діастереомер А), 13.7 (с, CH_3 , діастереомер В), 49.1–50.1 (м, CHCF_3 , А, В діастереомери), 61.7 (с, CH_2), 61.7–62.7 (м, $\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}$, А, В діастереомери), 122.7 (кв, CF_3 , діастереомер А, $^1J(\text{C},\text{F}) = 281$ Гц), 123.2 (кв, CF_3 , діастереомер В, $^1J(\text{C},\text{F}) = 280$ Гц), 134.9 (с, C=N), 159.8 (с, C=O). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ = –82.30 (CHCF_3 , д, $^3J(\text{F},\text{H}) = 7$ Гц), –91.48 (NHCHCF_3 , д, $^3J(\text{F},\text{H}) = 7$ Гц). m/z = 279 ($\text{M}+1$).

Метил-4-метил-5-трифлуорометил-4,5-дигідро-1H-піразол-3-карбоксилат (4.23b). Сполуку отримують у формі Δ^2 -піразоліну та $\sim 10\%$ Δ^1 -піразоліну (75 г, 85%, суміш ізомерів 90:10) у вигляді безбарвної олієподібної речовини (чистота продукту 90%), яку використовують без очищення в синтезі піразолу **4.46**. ^1H ЯМР (CDCl_3 ; *мажорний ізомер*): $\delta = 1.39$ (3H, д, CHCH_3 $^3J = 7$ Гц), 3.51 (1H, м, CHCH_3), 3.85 (3H, с, COOCH_3), 3.97 (1H, м, CHCF_3), 6.53 (1H, с, NH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 17.5$ (с, CHCH_3), 40.4 (с, CHCH_3), 52.2 (с, COOCH_3), 68.3 (кв, CHCF_3 , $^1J(\text{C},\text{F}) = 31$ Гц), 124.4 (кв, CF_3 , $^1J(\text{C},\text{F}) = 280$ Гц), 145.6 (с, $\text{C}=\text{N}$), 161.9 (с, COOMe). $m/z = 211$ (M+1).

3-Трифлуорометил-2,3,3a,4,5,6-гексагідро-7H-індазол-7-он (4.24b). Використовують 4.5 г (3 екв.) $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$, час реакції 48 год. Біла тверда речовина (90%). Т.пл. = 168–170 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 1.66$ –1.74 (1H, м, **CH**), 1.91–1.99 (1H, м, **CH**), 2.17–2.30 (2H, м, **CH**₂), 2.42–2.49 (1H, м, **CH**), 2.72–2.76 (1H, м, **CH**), 3.41–3.47 (1H, м, **CHCHCF**₃), 4.25–4.30 (1H, м, **CHCF**₃), 6.55 (1H, с, NH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 23.2$ (с, **CH**₂), 28.5 (с, **CH**₂CH), 40.7 (с, **CH**₂CO), 46.5 (с, **CHC**=N), 70.1 (кв, **CHCF**₃, $^2J(\text{C},\text{F}) = 31$ Гц), 124.6 (кв, **CF**₃, $^1J(\text{C},\text{F}) = 277$ Гц), 150.4 (с, **C**=N), 193.2 (с, CO). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -82.4$ (**CF**₃, д, $^3J(\text{F},\text{H}) = 5.0$ Гц). $m/z = 207$ (M+1).

Метил-5-трифлуорометил-1H-піразол-3-карбоксилат (4.39a). 2.0 г (99%). Т.пл. = 126 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 3.99$ (3H, с, COOCH_3), 7.10 (1H, с, NH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 52.8$ (с, COOCH_3), 107.4 (с, **CH**), 120.5 (кв, **CF**₃, $^1J(\text{C},\text{F}) = 269$ Гц), 135.2 (с, N-C), 144.20 (с, **C**=N), 159.1 (с, CO). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -62.9$ (с, **CF**₃). $m/z = 195$ (M+1).

2-Феніл-1-[5-трифлуорометил-1H-піразол-3-іл]-етанон (4.40a). Жовтувата тверда речовина (180 мг, 99%). Т.пл. = 74 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 4.17$ (2H, с, **CH**₂Ph), 7.05 (1H, с, **CH**), 7.27–7.38 (5H, м, **CH**, Ph); ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 46.2$ (с, **CH**₂Ph), 106.7 (с, **CH**), 120.1 (кв, **CF**₃, $^1J(\text{C},\text{F}) = 268$ Гц), 127.3 (с, *n*-CH, Ph), 128.6 (с, *m*-CH, Ph), 129.0 (с, *o*-CH, Ph), 132.1 (с, **C**, Ph), 141.0 (с, **CCOCH**₂Ph), 143.3 (кв, **CCF**₃, $^2J(\text{C},\text{F}) = 39$ Гц), 188.0 (с, CO); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -61.55$ (с, **CF**₃); $m/z = 255$ (M+1).

3-(Дифенілфосфорил)-5-трифлуорометил-1H-піразол (4.41a). Біла тверда речовина (200 мг, 99%). Т. субл. ~ 220 °C. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 6.48$ (1H, с, **CH**), 7.44–7.61 (10H, м, **CH**, Ph). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 110.6$ (д, **CH**, $^2J(\text{C,P}) = 17$ Гц), 120.7 (кв, **CF**₃, $^1J(\text{C,F}) = 269$ Гц), 128.4 (д, *m*-**CH**, Ph₂, $^3J(\text{C,P}) = 13$ Гц), 129.8 (д, **C**, Ph₂, $^1J(\text{C,P}) = 113$ Гц), 131.2 (д, *o*-**CH**, Ph₂, $^2J(\text{C,F}) = 11$ Гц), 132.5 (д, *n*-**CH**, Ph₂, $^4J(\text{C,F}) = 2$ Гц), 135.7 (д, **CPO**Ph₂, $^1J(\text{C,F}) = 117$ Гц), 142.3–143.3 (м, **CCF**₃); ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -60.82$ (с, **CF**₃); ^{31}P ЯМР (CDCl_3): $\delta = 19.8$ (т, **P**Ph₂, $^3J(\text{P,H}) = 12$ Гц); $m/z = 337$ (M+1).

Диметил-5-трифлуорометил-1H-піразол-3,4-дикарбоксилат (4.42a). Жовтувата тверда речовина (500 мг, 96%). Т.пл. = 66 °C. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 3.83$ (1H, с, **NH**), 3.94 (3H, с, **C=CCOOCH**₃), 3.97 (3H, с, **N=CCOOCH**₃). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 53.0$ (с, **C=CCOOCH**₃), 53.3 (с, **N=CCOOCH**₃), 115.0 (с, **C=CCOOCH**₃), 119.9 (кв, **CF**₃, $^1J(\text{C,F}) = 270$ Гц), 134.9 (с, **N=CCOOMe**), 141.8 (кв, **CF**₃**C**, $^2J(\text{C,F}) = 39$ Гц), 158.2 (с, **C=CCOOMe**), 161.6 (с, **N=CCOOMe**). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -62.35$ (с, **CF**₃). $m/z = 253$ (M+1).

3,4,5-Трифлуорометил-1H-піразол (4.43a). Готують розчин *біс*-трифлуорометиласетилену (**4.35**) у сухому DCM при -30 °C (Колба 1). Аліквоту розчину **4.35** (1.0 г, 6.2 ммоль) у сухому DCM (~ 50 мл) додають до попередньо генерованого розчину (колба 2) **CF**₃**CHN**₂ (отримують з 1.3 г **CF**₃**CH**₂**NH**₂·**HCl**, 1.5 екв.) у DCM при -10 °C. Реакційну суміш повільно доводять до кімнатної температури та залишають на 12 год, органічний шар відділяють, промивають насич. водн. розчином **NaCl**, висушують над **Na**₂**SO**₄, концентрують у вакуумі, отримують піразол **4.43a** (1.3 г, 4.9 ммоль, 80%) у вигляді білої твердої легкої речовини. Аналітичний зразок отримують низькотемпературною перекристалізацією з пентану.

1-[3-Трифлуорометил-5-(триметилсиліл)-1H-піразол-4-іл]етанон (4.44b). Сирий матеріал кристалізують з гексану, отримують чистий продукт **4.44b** (140 мг, 65%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. = 120 °C (субл). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 0.39$ (9H, с, **Si(CH**₃)₃), 2.57 (3H, с, **COCH**₃); ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = -2.6$ (с, **Si(CH**₃)₃), 29.2 (с, **CH**₃), 120.8 (кв, **CF**₃, $^1J(\text{C,F}) = 270$ Гц),

127.1 (с, CTMS), 141.0 (кв, CCF₃, ²J(C,F) = 36 Гц), 151.3 (с, CCO), 192.6 (с, CO); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -58.14 (с, CF₃). m/z = 251 (M+1).

5-Трифлуорометил-1H-піразол-3-карбонова кислота (4.45). До суспензії піразолу **4.39a** (1.0 г, 5.15 ммоль) у суміші діоксан/вода 2:1 (20 мл) додають водн. 20% HCl (5 мл). Реакційну суміш кип'ятять впродовж ночі, розчинник випарюють у вакуумі, твердий залишок кристалізують з пропан-2-олу, отримують чистий продукт **4.45** (0.862 г, 4.79 ммоль, 93%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. = 167 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 2.31 (3H, с, CH₃), 4.72 (2H, розшир. с, NH, COOH). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 106.7 (с, CH), 121.0 (кв, CF₃, ¹J(C,F) = 268 Гц), 136.4 (с, C=N), 141.3 (с, CCF₃), 159.4 (с, COOH). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -70.75 (с, CF₃). m/z = 180 (M).

Метил-4-метил-5-трифлуорометил-1H-піразол-3-карбоксилат (4.46). Піразолін **4.23b** (75.0 г, 0.36 моль) розчиняють в Et₂O (700 мл), розчин охолоджують до 0 °С, повільно по краплинах додають бром (22.3 мл, 0.43 моль). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури 24 год. та випарюють у вакуумі. Твердий залишок розчиняють у DCM (500 мл), промивають двічі насич. розчином NaHCO₃ (150 мл) та насич. водн. розчином NaCl. Органічну фазу висушують над Na₂SO₄, випарюють у вакуумі, отримують сирий продукт. Кристалізацією з гексану отримують чистий піразол **4.46** (68.9 г, 0.33 ммоль, 92%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. = 77 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 2.42 (3H, с, CH₃), 3.99 (3H, с, COOCH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 8.1 (с, CCH₃), 52.4 (с, COOCH₃), 120.1 (с, CCH₃), 121.2 (кв, CF₃, ¹J(C,F) = 269 Гц), 132.3 (с, CCOOMe), 142.7 (кв, CCF₃, ²J(C,F) = 37 Гц), 159.6 (с, COOMe); ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -62.36 (CF₃, с). m/z = 209 (M+1).

4-Метил-5-трифлуорометил-1H-піразол-3-карбонова кислота (4.47). До суспензії піразолу **4.46** (67.0 г, 0.32 моль) у суміші діоксан/вода 2:1 (300 мл) додають водн. 20% HCl (100 мл). Реакційну суміш кип'ятять впродовж ночі, розчинник випарюють у вакуумі, твердий залишок кристалізують з пропан-2-олу, отримують чистий продукт **4.47** (58.3 г, 0.3 моль, 94%) у вигляді білої

твердої речовини. Т.пл. = >250 °C (розкл). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 2.30 (3H, с, CH_3), 14.34 (1H, с, COOH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 7.9 (с, CH_3), 118.3 (с, CCH_3), 121.8 (кв, CF_3 , $^1J(\text{C},\text{F}) = 268$ Гц), 133.0 (с, CCOOH), 140.2 (кв, CCF_3 , $^2J(\text{C},\text{F}) = 36$ Гц), 160.1 (с, COOH). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ = -58.39 (с, CF_3). m/z = 195 ($\text{M}+1$).

3,4,5-(CF₃)₃PzH. Кристалізацією з гексану піразол отримують у вигляді білих кристалів напівгідрату. Т.пл. 82–83 °C. Обробкою розчину піразолу в DCM безв. Na_2SO_4 впродовж 24 год., випарюванням розчинника та наступною повільної сублімацією крізь шар безв. CaSO_4 у вакуумі отримують безв. піразол **4.43a** ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 12.30 (розшир. с, NH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 138.0 [розшир. м, 3,5-(CCF_3)₂], 119.8 (кв, $J = 268.8$ Гц, 4- CF_3), 118.6 [розшир. кв, $J = 271.0$ Гц, 3,5-(CF_3)₂], 111.2 (квм, $J = 42.3$ Гц, 4- CCF_3). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ = -56.1 (гепт, 3F, 4- CF_3 , $J = 6.3$ Гц), -61.3 [розшир. с, 6F, 3,5-(CF_3)₂].

[HB(3,4,5-(CF₃)₃Pz)₃]Na(THF). Свіжовисушений 3,4,5-(CF₃)₃PzH (1030 мг, 3.8 ммоль) та NaBH_4 (38 мг, 1.0 ммоль) об'єднують у колбі Шленка, яку приєднують до холодильника та повільно нагрівають до 190 °C та витримують при 190–200 °C впродовж 4 год. в атмосфері азоту. Далі розплав охолоджують, отримуючи твердий залишок, з якого видаляють надлишок піразолу сублімацією при 95–100 °C. Білу тверду речовину охолоджують до кімнатної температури, промивають гексаном (~ 5 мл) та розчиняють у 15 мл THF. Перемішуванням впродовж ночі та видаленням розчинника у вакуумі отримують **[HB(3,4,5-(CF₃)₃Pz)₃]Na(THF)** у вигляді білого порошку (553 мг, 60 %, виходячи з NaBH_4). Т.пл. = 230–235 °C (розкл.). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ = 55.1 (м), -57.0 (розшир. с), -62.3 (кв, $J = 8.0$ Гц); ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 3.78 (м), 1.90 (м).

[HB(3,4,5-(CF₃)₃Pz)₃]Ag(C₂H₄). **[HB(3,4,5-(CF₃)₃Pz)₃]Na(THF)** (170 мг, 0.18 ммоль) та AgOTf (51 мг, 0.20 ммоль) вносять у колбу Шленка з 10 мл

THF, колбу загортають алюмінієвою фольгою для захисту від світла та перемішують впродовж ночі за кімнатної температури. Продувають крізь розчин етилен, концентрують розчин до ~2 мл та висушують слабким струменем етилену. Залишок екстрагують гексаном, фільтрують крізь Celite, крізь фільтрат продувають етилен впродовж кількох хв. та видаляють розчинник у вакуумі, отримують $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Ag}(\text{C}_2\text{H}_4)$ у вигляді білого порошку (150 мг, 70%, виходячи з $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Na}(\text{THF})$). Безбарвні кристали для РСД отримують з розчину **№** у гексані під шаром DCM при $\sim 5^\circ\text{C}$. Т.пл. = $130\text{--}134^\circ\text{C}$ (розкл.). ^{19}F ЯМР (CD_2Cl_2): $\delta = 55.4$ (м), ~ 57.5 (розшир. с), ~ 61.2 (квд, $J = 3.2$ Гц та 8.8 Гц); ^1H ЯМР (CD_2Cl_2): $\delta = 5.65$ (с, $\text{CH}_2=\text{CH}_2$); ^{13}C ЯМР (CD_2Cl_2 , вибрані піки): $\delta = 111.6$ (с, $\text{CH}_2=\text{CH}_2$). Raman (cm^{-1} , вибрані піки): 1581 ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$), 1460.

$[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_4)$. $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Na}(\text{THF})$ (100 мг, 0.11 ммоль) та $[\text{CuOTf}]_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$ (65 мг, 0.13 ммоль) вносять до колби Шленка з 12 мл THF та перемішують впродовж ночі за кімнатної температури. Розчинник видаляють у вакуумі та залишок розчиняють у 12 мл DCM. Крізь розчин продувають етилен впродовж кількох хв., концентрують до ~2 мл та висушують струменем етилену. Отриману твердої речовину двічі екстрагують гексаном, фільтрують крізь Celite, продувають етиленом та видаляють розчинник у вакуумі, отримують тверду речовину, що містить $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_4)$ та деякі побічні продукти. ^1H ЯМР спектр сирової суміші містить сигнали двох аддуктів метал-етилен ($\delta = 5.06$ (мажорний) та 4.97 (мінорний)). Суміш промивають DCM (~5 мл) для видалення побічних продуктів та висушують у вакуумі, отримують $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_4)$ у вигляді білого порошку (55 мг, 54%, виходячи з $[\text{HB}(3,4,5\text{-(CF}_3)_3\text{Pz)}_3]\text{Na}(\text{THF})$). Т.пл. = $154\text{--}159^\circ\text{C}$ (розкл.). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = 54.7$ (м), ~ 56.5 (розшир. с) ~ 59.6 (кв, $J = 9.9$ Гц); ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 5.06$ (с, $\text{CH}_2=\text{CH}_2$); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , вибрані піки): $\delta = 94.9$ (с, $\text{CH}_2=\text{CH}_2$). Мінорний продукт не було ідентифіковано.

$[HB(3,4,5-(CF_3)_3Pz)_3]Ag(CO)$. $[HB(3,4,5-(CF_3)_3Pz)_3]Ag(C_2H_4)$ (100 мг, 0.10 ммоль) розчиняють у 25 мл DCM продувають впродовж кількох хв. CO (1 атм), концентрують розчин у вакуумі до ~2 мл та висушують струменем CO. Залишок двічі екстрагують гексаном, фільтрують крізь Celite, продувають CO, видаляють розчинник у вакуумі, отримують $[HB(3,4,5-(CF_3)_3Pz)_3]Ag(CO)$ у вигляді білого порошку (70 мг, 70%, виходячи з $[HB(3,4,5-(CF_3)_3Pz)_3]Ag(C_2H_4)$). Безбарвні кристали для РСД отримують з гексану під шаром DCM при $\sim 5^\circ C$. Т.пл. = $117\text{--}120^\circ C$ (розкл.). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = \sim 55.0$ (м), ~ 56.9 (розшир. с), ~ 60.9 (квд, $J = 3.6$ Гц, 8.7 Гц). ІЧ (KBr, cm^{-1}): 2177 (CO); Raman (зразок твердої речовини у запаяному капілярі, cm^{-1} , вибрані піки): 2179 (CO, широкий), 1461.

Загальна методика: До суспензії $C_2F_5CH_2NH_2 \cdot HCl$ (45 мг, 0.24 ммоль, 1.5 екв.) у суміші DCM (2.0 мл)/вода (0.1 мл) при перемішуванні та охолодженні до $0^\circ C$ додають $NaNO_2$ (33 мг, 0.48 ммоль, 3.0 екв.). Реакційну суміш інтенсивно перемішують 10 хв, додають алкен (0.16 ммоль, 1.0 екв.). Після 1 год. охолоджуючу баню прибирають, реакційну суміш додатково перемішують 72 год. за кімнатної температури. Додають воду (1.0 мл) та DCM (3 мл). Органічний шар відділяють, водний шар промивають DCM (2×3 мл). Об'єднані органічні шари висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі, отримують чистий продукт.

(3*RS*,3*RS*,6*RS*)-5-Бензил-3-пентафлуороетил-3*a*,6*a*-дигідропіроло[3,4-*c*]піразол-4,6(3*H*,5*H*)-діон (**4.48a**) та (3*RS*,6*RS*)-5-бензил-3-пентафлуороетил-3*a*,6*a*-дигідропіроло[3,4-*c*]піразол-4,6(1*H*,5*H*)-діон (**4.48b**). Суміш **4.48a/b** (1/0.14) отримують у вигляді білої твердої речовини (55 мг, 99%) за загальною методикою. Т.пл. = $94\text{--}95^\circ C$. 1H ЯМР ($CDCl_3$; мажорний ізомер): $\delta = 7.32$ (с, 5H, Ph), 5.91 (дд, $J = 7.5, 1.0$ Гц, 1H), 5.65 (м, 1H), 3.45 (дд, $J = 7.5, 1.0$ Гц, 1H), 4.62 (с, 2H, CH_2Ph). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$ мажорний ізомер): $\delta = 172.4$ (с, NCO), 167.2 (с, NCO), 134.3 (с, C, Ph), 128.9 (с, CH, Ph), 128.8 (с, CH, Ph), 128.6 (с, CH, Ph), 118.4 (квт, $^1J_{C-F} = 285.0$ Гц, $^2J_{C-F} = 35.0$ Гц, CF_2CF_3), 111.8

(ткв, $^1J_{C-F} = 257.8$ Гц, $^2J_{C-F} = 40.0$ Гц, CF_2CF_3), 95.0 (с, $NCHCO$), 91.1 (т, $^2J_{C-F} = 35.0$ Гц, $CHCF_2CF_3$), 43.3 (с, CH_2Ph), 38.1 (с, $CHCHCO$). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$; мажорний ізомер): $\delta = -83.51$ (с, 3F, CF_2CF_3), 118.10 (дд, $^2J_{F-F} = 273.8$ Гц, $^3J_{F-H} = 7.5$ Гц, 1F, $CFFCF_3$), 118.11 (дд, $^2J_{F-F} = 273.8$ Гц, $^3J_{F-H} = 18.8$ Гц, 1F, $CFFCF_3$). $m/z = 320 [M+1-N_2]^+$.

(3RS,6RS)-5-Бензил-3-пентафлуороетил-3а,6а-дигідропіроло[3,4-с]піразол-4,6(1H,5H)-діон (**4.48b**). Суміш **4.48a/b** (20 мг) розчиняють у DCM (1 мл), додають CF_3CO_2H (5 мкл). Після 3 год. витримування за кімнатної температури додають DCM (5 мл). Органічну фазу промивають 2 Н водн. K_2CO_3 (2×1 мл), водою (1 мл) та висушують над Na_2SO_4 . Випарюванням розчинника у вакуумі отримують чистий ізомер **4.48b** (19 мг, 95%) у вигляді олієподібної речовини. 1H ЯМР ($CDCl_3 + CF_3CO_2D$): $\delta = 7.34$ (с, 5H, *Ph*), 5.04 (1H, д, $^3J_{H-H} = 10.5$ Гц, $COCH$), 4.76 (1H, д, $^2J_{H-H} = 14.5$ Гц, $NCHHPh$), 4.73 (1H, д, $^2J_{H-H} = 14.5$ Гц, $NCHHPh$), 4.60 (1H, д, $^3J_{H-H} = 10.5$ Гц, $COCH$). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3 + CF_3CO_2D$): $\delta = 175.7$ (с, NCO), 171.6 (с, NCO), 134.1 (дд, $^2J_{C-F} = 32.5$, 28.8 Гц, CCF_2), 133.8 (с, **C**, *Ph*), 129.0 (с, **CH**, *Ph*), 128.7 (с, **CH**, *Ph*), 128.6 (с, **CH**, *Ph*), 118.2 (квт, $^1J_{C-F} = 285.0$ Гц, $^2J_{C-F} = 36.3$ Гц, CF_2CF_3), 109.8 (ткв, $^1J_{C-F} = 248.8$ Гц, $^2J_{C-F} = 38.1$ Гц, CF_2CF_3), 63.0 (с, $CHCO$), 51.8 (с, $CHCO$), 43.7 (с, CH_2Ph). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = -83.15$ (т, $^3J_{F-F} = 3.8$ Гц, 3F, CF_2CF_3), 111.39 (д, $^2J_{F-F} = 294.0$ Гц, 1F, $CFFCF_3$), 112.91 (д, $^2J_{F-F} = 294.0$ Гц, 1F, $CFFCF_3$). $m/z = 348 [M+1]^+$.

(3RS,3RS,6RS)-5-Феніл-3-пентафлуороетил-3а,6а-дигідропіроло[3,4-с]піразол-4,6(3H,5H)-діон (**4.54a**) та (3RS,6RS)-5-феніл-3-пентафлуороетил-3а,6а-дигідропіроло[3,4-с]піразол-4,6(1H,5H)-діон (**4.54b**). Суміш **4.54a/b** (1/5.6) отримують у вигляді білої твердої речовини (52 мг, 98%) за загальною методикою. Т.пл. = 124–125 °С. 1H ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = 7.51$ (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, *Ph*, **b**), 7.45 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, *Ph*, **a**), 7.27 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, *Ph*, **b**), 7.22 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, *Ph*, **a**), 7.06 (розшир. с, **NH**, 1H, **b**), 6.04 (дд, $J = 7.5$, 1.0 Гц, 1H, **a**), 5.81 (м, 1H, **a**), 5.04 (1H, д, $^3J_{H-H} = 10.5$ Гц, $COCH$, **b**), 4.60 (1H, д, $^3J_{H-H} = 10.5$ Гц, $COCH$, **b**), 3.65 (дд, $J = 7.5$, 1.0 Гц, 1H, **a**). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$; мажорний

ізомер **b**): $\delta = 173.3$ (с, NCO), 169.9 (с, NCO), 134.7 (дд, $^2J_{C-F} = 33.8, 30.0$ Гц, CCF₂), 130.9 (с, C, Ph), 129.4 (с, CH, Ph), 129.3 (с, CH, Ph), 126.1 (с, CH, Ph), 118.4 (квт, $^1J_{C-F} = 285.0$ Гц, $^2J_{C-F} = 36.3$ Гц, CF₂CF₃), 111.3 (ткв, $^1J_{C-F} = 255.1$ Гц, $^2J_{C-F} = 38.9$ Гц, CF₂CF₃), 63.1 (с, CHCO), 51.2 (с, CHCO). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): $\delta = -82.41$ (с, 3F, CF₂CF₃, **a**), 83.07 (т, $^3J_{F-F} = 3.8$ Гц, 3F, CF₂CF₃, **b**), 111.40 (д, $^2J_{F-F} = 293.3$ Гц, 1F, CFFCF₃, **b**), 112.81 (д, $^2J_{F-F} = 293.3$ Гц, 1F, CFFCF₃, **b**), 117.60 (дд, $^2J_{F-F} = 278.2$ Гц, $^3J_{F-H} = 7.5$ Гц, 1F, CFFCF₃, **a**), 125.11 (дд, $^2J_{F-F} = 278.2$ Гц, $^3J_{F-H} = 18.8$ Гц, 1F, CFFCF₃, **a**). $m/z = 334$ [M+1]⁺.

(3RS,3RS,6RS)-5-(2-Бромовеніл)-3-пентафлуоретил-3а,6а-дигідропіроло[3,4-с]піразол-4,6(3H,5H)-діон (**4.55a**) та (3RS,6RS)-5-(2-бромовеніл)-3-пентафлуоретил-3а,6а-дигідропіроло[3,4-с]піразол-4,6(1H,5H)-діон (**4.55b**). Суміш **4.55a/b** (1/3.7) отримують у вигляді білої твердої речовини (65 мг, 99%) за загальною методикою. Т.пл. = 62–63 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): $\delta = 7.50$ (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, C₆H₄, **b**), 7.46 (м, 2H, C₆H₄, **a**), 7.25 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, C₆H₄, **b**), 7.20 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, C₆H₄, **a**), 7.06 (розшир. с, NH, 1H, **b**), 6.01 (дд, $J = 7.5, 2.0$ Гц, 1H, **a**), 5.80 (м, 1H, **a**), 5.01 (1H, д, $^3J_{H-H} = 10.5$ Гц, COCH, **b**), 4.57 (1H, д, $^3J_{H-H} = 10.5$ Гц, COCH, **b**), 3.61 (дд, $J = 7.5, 3.0$ Гц, 1H, **a**). ¹³C ЯМР (CDCl₃; мажорний ізомер **b**): $\delta = 173.4$ (с, NCO), 169.8 (с, NCO), 134.5 (дд, $^2J_{C-F} = 33.8, 31.3$ Гц, CCF₂), 130.9 (с, C, Ph), 129.4 (с, CH+CH, Ph), 129.3 (с, CH+CH, Ph), 126.1 (с, CH, Ph), 118.4 (квт, $^1J_{C-F} = 284.0$ Гц, $^2J_{C-F} = 35.0$ Гц, CF₂CF₃), 110.2 (ткв, $^1J_{C-F} = 250.0$ Гц, $^2J_{C-F} = 40.0$ Гц, CF₂CF₃), 63.1 (с, CHCO), 51.8 (с, CHCO). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): $\delta = -82.45$ (с, 3F, CF₂CF₃, **a**), 83.07 (т, $^3J_{F-F} = 3.8$ Гц, 3F, CF₂CF₃, **b**), 111.41 (д, $^2J_{F-F} = 293.3$ Гц, 1F, CFFCF₃, **b**), 112.83 (д, $^2J_{F-F} = 293.3$ Гц, 1F, CFFCF₃, **b**), 117.56 (дд, $^2J_{F-F} = 274.5$ Гц, $^3J_{F-H} = 7.5$ Гц, 1F, CFFCF₃, **a**), 125.10 (дд, $^2J_{F-F} = 274.5$ Гц, $^3J_{F-H} = 18.8$ Гц, 1F, CFFCF₃, **a**). $m/z = 412, 414$ [M+1]⁺.

(3RS,3RS,6RS)-5-(4-Метоксифеніл)-3-пентафлуоретил-3а,6а-дигідропіроло[3,4-с]піразол-4,6(3H,5H)-діон (**4.56a**) та (3RS,6RS)-5-(4-метоксифеніл)-3-пентафлуоретил-3а,6а-дигідропіроло[3,4-с]піразол-4,6(1H,5H)-діон (**4.56b**). Суміш **4.56a/b** (1/0.9) отримують у вигляді білої твердої речовини (56

мг, 97%) за загальною методикою. Т.пл. = 125–126 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 7.17 (д, J = 8.5 Гц, 2H, C_6H_4 , **b**), 7.12 (д, J = 8.5 Гц, 2H, C_6H_4 , **a**), 7.05 (розшир. с, **NH**, 1H, **b**), 7.00 (д, J = 8.5 Гц, 2H, C_6H_4 , **a**), 6.97 (розшир. с, **NH**, 1H, **b**), 6.01 (д, J = 7.5 Гц, 1H, **a**), 5.80 (м, 1H, **a**), 5.03 (1H, д, $^3J_{\text{H-H}}$ = 10.5 Гц, **COCH**, **b**), 4.58 (1H, д, $^3J_{\text{H-H}}$ = 10.5 Гц, **COCH**, **b**), 3.84 (с, 3H, **OCH}_3**, **a**), 3.83 (с, 3H, **OCH}_3**, **b**), 3.60 (дд, J = 7.5, 2.5 Гц, 1H, **a**). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 173.5, 172.0 (2×с, **NCO**, **a+b**), 169.9, 166.0 (2×с, **NCO**, **a+b**), 160.1, 160.0 (с, **COMe**, Ph, **a+b**), 134.7 (дд, $^2J_{\text{C-F}}$ = 33.8, 30.0 Гц, **CCF}_2**, **b**), 127.4 (с, **CH**, Ph, **a+b**), 123.4, 122.8 (2×с, **CH**, Ph, **a+b**), 118.4 (квт, $^1J_{\text{C-F}}$ = 283.4 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35.0 Гц, **CF}_2\text{CF}_3**, **a+b**), 114.7 (2×с, **CH**, Ph, **a+b**), 111.1 (ткв, $^1J_{\text{C-F}}$ = 263.8 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 40.0 Гц, **CF}_2\text{CF}_3**, **a+b**), 94.8 (с, **NCHCO**, **a**), 91.6 (т, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35.0 Гц, **CHCF}_2\text{CF}_3**, **a**), 63.0 (с, **CHCO**, **b**), 55.5 (с, **OCH}_3**, **a+b**), 51.7 (с, **CHCO**, **b**), 38.1 (с, **CHCHCO**, **a**). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ = –82.44 (с, 3F, **CF}_2\text{CF}_3**, **a**), 83.08 (т, $^3J_{\text{F-F}}$ = 3.8 Гц, 3F, **CF}_2\text{CF}_3**, **b**), 111.38 (д, $^2J_{\text{F-F}}$ = 293.3 Гц, 1F, **CFFCF}_3**, **b**), 112.82 (д, $^2J_{\text{F-F}}$ = 293.3 Гц, 1F, **CFFCF}_3**, **b**), 117.55 (дд, $^2J_{\text{F-F}}$ = 274.5 Гц, $^3J_{\text{F-H}}$ = 7.5 Гц, 1F, **CFFCF}_3**, **a**), 125.31 (дд, $^2J_{\text{F-F}}$ = 274.5 Гц, $^3J_{\text{F-H}}$ = 18.8 Гц, 1F, **CFFCF}_3**, **a**). m/z = 364 $[\text{M}+1]^+$.

(3RS,3RS,6RS)-5-(1-Нафтил)-3-пентафлуороетил-3а,6а-дигідропіроло-[3,4-с]піразол-4,6(3H,5H)-діон (**4.57a**) та (3RS,6RS)-5-(1-нафтил)-3-пентафлуороетил-3а,6а-дигідропіроло[3,4-с]піразол-4,6(1H,5H)-діон (**4.57b**).

Суміш **4.57a/b** (1/1.5) отримують у вигляді білої твердої речовини (61 мг, 99%) за загальною методикою. Т.пл. = 85–86 °С. ЯМР спектри складні через існування кожного з ізомерів у вигляді двох атропоізомерів за рахунок обмеженого обертання навколо зв'язку *N*-нафтил. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 8.01–6.92 (м, **Naph a+b + NH b**), 6.17, 6.07 (2×д, J = 7.5 Гц, 1H, **a**), 5.94 (м, 1H, **a**), 5.16, 5.09 (1H, д, $^3J_{\text{H-H}}$ = 10.5 Гц, **COCH**, **b**), 4.71, 4.64 (1H, д, $^3J_{\text{H-H}}$ = 10.5 Гц, **COCH**, **b**), 3.83, 3.74 (2×д, J = 7.5, 1H, **a**). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 ; мажорний ізомер **b**): δ = 173.3, 173.2 (2×с, **NCO**), 169.5 (с, **NCO**), 133.7 (дд, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32.5, 30.0 Гц, **CCF}_2**), 134.3 (с), 130.3 (с), 128.6 (с), 128.4 (с), 127.4 (с), 127.0 (с), 126.9 (с), 126.6 (с), 126.5 (с), 125.8 (с), 121.1 (с), 124.9 (с), 121.0 (с), 120.5 (с), 118.0 (квт, $^1J_{\text{C-F}}$ = 285.0 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35.0 Гц, **CF}_2\text{CF}_3**), 109.8 (ткв, $^1J_{\text{C-F}}$ = 266.3 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ =

38.9 Гц, CF_2CF_3), 63.2, 62.9 ($2\times\text{с}$, CHCO), 51.7 ($2\times\text{с}$, CHCO). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -82.37, 82.39$ ($2\times\text{с}$, 3F, CF_2CF_3 , **a**), $82.93, 83.02$ ($2\times\text{с}$, 3F, CF_2CF_3 , **b**), $110.70, 111.30$ ($2\times\text{д}$, $^2J_{\text{F-F}} = 297.0$ Гц, 1F, CFFCF_3 , **b**), $112.41, 112.62$ ($2\times\text{д}$, $^2J_{\text{F-F}} = 297.0$ Гц, 1F, CFFCF_3 , **b**), $117.62, 117.65$ ($2\times\text{дд}$, $^2J_{\text{F-F}} = 275.0$ Гц, $^3J_{\text{F-H}} = 7.5$ Гц, 1F, CFFCF_3 , **a**), $125.28, 125.38$ ($2\times\text{дд}$, $^2J_{\text{F-F}} = 275.0$ Гц, $^3J_{\text{F-H}} = 18.8$ Гц, 1F, CFFCF_3 , **a**). $m/z = 384 [\text{M}+1]^+$.

Етил-4-[(3RS,6RS)-4,6-діоксо-3-пентафлуороетил-3а,4,6,6а-тетрагід-ропіроло[3,4-с]піразол-5(1H)-іл]бензоат (4.58b). Сполуку **4.58b** отримують у вигляді білої твердої речовини (64 мг, 99%) за загальною методикою. Т.пл. = 149°C . ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 8.17$ (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.40 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.07 (розшир. с, 1H, NH), 5.09 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H, COCH), 4.63 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H, COCH), 4.42 (кв, $J = 7.5$ Гц, 2H, OCH_2CH_3), 1.42 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, OCH_2CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 172.8$ (с, NCO), 169.2 (с, NCO), 165.5 (с, COO), 134.6 (с, C , C_6H_4), 134.1 (дд, $^2J_{\text{C-F}} = 32.5, 30.0$ Гц, CCF_2), 131.1 (с, C , C_6H_4), 130.6 (с, CH , C_6H_4), 125.9 (с, CH , C_6H_4), 118.4 (квт, $^1J_{\text{C-F}} = 285.0$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 36.3$ Гц, CF_2CF_3), 109.7 (ткв, $^1J_{\text{C-F}} = 250.0$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 36.3$ Гц, CF_2CF_3), 63.1 (с, CHCO), 61.4 (с, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 51.8 (с, CHCO), 14.3 (с, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -83.07$ (с, 3F, CF_2CF_3), 111.38 (д, $^2J_{\text{F-F}} = 293.3$ Гц, 1F, CFFCF_3), -112.91 (д, $^2J_{\text{F-F}} = 293.3$ Гц, 1F, CFFCF_3). $m/z = 406 [\text{M}+1]^+$.

3-Пентафлуороетил-4,5-дигідро-1H-піразол-5-карбонітрил (4.65с). Сполуку **4.65с** отримують у вигляді білої твердої речовини (33 мг, 97%) за загальною методикою. Т.пл. = $34\text{--}35^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 6.67$ (розшир. с, 1H, NH), 4.55 (м, 1H, CH), 3.20 (м, 2H, CH_2). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 123.3$ (с, CN), 118.2 (квт, $^1J_{\text{C-F}} = 283.8$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 35.0$ Гц, CF_2CF_3), 112.6 (с, C), 111.9 (ткв, $^1J_{\text{C-F}} = 256.3$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 36.3$ Гц, CF_2CF_3), 59.4 (т, $^2J_{\text{C-F}} = 22.5$ Гц, CCF_2), 33.5 (с, CH_2). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -83.31$ (с, 3F, CF_2CF_3), -125.81 (дд, $^2J_{\text{F-F}} = 270.7$ Гц, $^3J_{\text{F-H}} = 11.3$ Гц, 1F, CFFCF_3), -126.92 (дд, $^2J_{\text{F-F}} = 270.7$ Гц, $^3J_{\text{F-H}} = 15.0$ Гц, 1F, CFFCF_3). $m/z = 214 [\text{M}+1]^+$.

Метил-3-пентафлуороетил-4,5-дигідро-1H-піразол-5-карбоксилат (4.66с) та *метил-(3RS,5RS)-5-пентафлуороетил-4,5-дигідро-3H-піразол-3-*

карбоксилат (**4.66a**). Суміш **4.66c/a** (1/0.12) отримують у вигляді білої твердої речовини (39 мг, 98%) за загальною методикою. Т.пл. = 91–92 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 6.50 (розшир. с, 1H, NH, с), 5.64 (м, 1H, NCHCO, а), 5.29 (м, 1H, CHCF₂, а), 4.51 (м, 1H, CH, с), 3.86 (с, 3H, CH₃, с), 3.23 (м, 2H, CH₂, с), 2.29 (м, 1H, CHH, а), 1.98 (м, 1H, CHH, а). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 ; мажорний ізомер с): δ = 161.9 (с, CO), 142.2 (с, C), 118.7 (квт, $^1J_{\text{C-F}}$ = 285.0 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35.0 Гц, CF₂CF₃), 112.7 (ткв, $^1J_{\text{C-F}}$ = 256.3 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 37.5 Гц, CF₂CF₃), 60.2 (дд, $^2J_{\text{C-F}}$ = 23.8, 21.3 Гц, CCF₂), 52.4 (с, OCH₃), 32.0 (с, CH₂). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ = –83.29 (с, 3F, CF₂CF₃, а), –83.33 (с, 3F, CF₂CF₃, с), –120.85 (дд, $^2J_{\text{F-F}}$ = 278.2 Гц, $^3J_{\text{F-H}}$ = 15.0 Гц, 1F, CFFCF₃, а), –124.29 (дд, $^2J_{\text{F-F}}$ = 278.2 Гц, $^3J_{\text{F-H}}$ = 18.8 Гц, 1F, CFFCF₃, а), –125.91 (дд, $^2J_{\text{F-F}}$ = 270.7 Гц, $^3J_{\text{F-H}}$ = 11.3 Гц, 1F, CFFCF₃, с), –127.10 (дд, $^2J_{\text{F-F}}$ = 270.7 Гц, $^3J_{\text{F-H}}$ = 15.0 Гц, 1F, CFFCF₃, с). m/z = 257 [M+1]⁺.

трет-Бутил-5-пентафлуороетил-4,5-дигідро-1H-піразол-3-карбоксилат

(**4.67c**). Сполуку **4.67c** отримують у вигляді білої твердої речовини (46 мг, 99%) за загальною методикою. Т.пл. = 116–117 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 6.29 (розшир. с, 1H, NH), 4.45 (м, 1H, CH), 3.17 (м, 2H, CH₂), 1.55 (с, 9H, tBu). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 160.3 (с, CO), 144.0 (с, C), 118.4 (квт, $^1J_{\text{C-F}}$ = 285.0 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 36.3 Гц, CF₂CF₃), 112.4 (ткв, $^1J_{\text{C-F}}$ = 255.0 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 37.5 Гц, CF₂CF₃), 82.3 (с, OC(CH₃)₃), 59.7 (т, $^2J_{\text{C-F}}$ = 23.8 Гц, CCF₂), 31.8 (с, CH₂) 27.7 (с, OC(CH₃)₃). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ = –83.33 (с, 3F, CF₂CF₃), –125.74 (дд, $^2J_{\text{F-F}}$ = 270.7 Гц, $^3J_{\text{F-H}}$ = 11.3 Гц, 1F, CFFCF₃), –126.91 (дд, $^2J_{\text{F-F}}$ = 270.7 Гц, $^3J_{\text{F-H}}$ = 15.0 Гц, 1F, CFFCF₃). m/z = 289 [M+1]⁺.

*1-[5-Пентафлуороетил-4,5-дигідро-1H-піразол-3-іл]етанон (**4.68c**)*

Сполуку **4.68c** отримують у вигляді білої твердої речовини (39 мг, 97%) за загальною методикою. Т.пл. = 61–62 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 6.50 (розшир. с, 1H, NH), 4.48 (м, 1H, CH), 3.16 (м, 2H, CH₂), 1.55 (с, 3H, CH₃). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 193.7 (с, CO), 150.3 (с, C), 118.8 (квт, $^1J_{\text{C-F}}$ = 283.8 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 36.3 Гц, CF₂CF₃), 112.8 (ткв, $^1J_{\text{C-F}}$ = 255.0 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35.0 Гц, CF₂CF₃), 60.3 (дд, $^2J_{\text{C-F}}$ = 25.0, 21.3 Гц, CCF₂), 30.4 (с, CH₂) 25.5 (с, CH₃). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ = –83.27

(с, 3F, CF₂CF₃), −125.74 (дд, ²J_{F-F} = 270.7 Гц, ³J_{F-H} = 11.3 Гц, 1F, CFFCF₃), −126.85 (дд, ²J_{F-F} = 270.7 Гц, ³J_{F-H} = 11.3 Гц, 1F, CFFCF₃). m/z = 251 [M+1]⁺.

5-Пентафлуороетил-4,5-дигідро-1H-піразол-3-сульфоніл флуорид (4.69с). Сполуку **4.69с** отримують у вигляді жовтуватої олієподібної речовини (41 мг, 95%) за загальною методикою. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 6.92 (розшир. с, 1H, NH), 4.77 (м, 1H, CH), 3.44 (м, 2H, CH₂). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 140.7 (д, ²J_{C-F} = 38.8 Гц, CSO₂F), 118.0 (квт, ¹J_{C-F} = 285.0 Гц, ²J_{C-F} = 35.0 Гц, CF₂CF₃), 111.6 (ткв, ¹J_{C-F} = 256.3 Гц, ²J_{C-F} = 36.3 Гц, CF₂CF₃), 61.3 (д, ²J_{C-F} = 23.8 Гц, CCF₂), 31.3 (с, CH₂). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = −83.14 (с, 3F, CF₂CF₃), 126.01 (дд, ²J_{F-F} = 274.5 Гц, ³J_{F-H} = 11.3 Гц, 1F, CFFCF₃), 126.92 (дд, ²J_{F-F} = 274.5 Гц, ³J_{F-H} = 11.3 Гц, 1F, CFFCF₃), 191.00 (с, 1F, SO₂F). m/z = 271 [M+1]⁺.

3-(Метилсульфоніл)-5-пентафлуороетил-4,5-дигідро-1H-піразол (4.70с). Сполуку **4.70с** отримують у вигляді білої твердої речовини (40 мг, 95%) за загальною методикою. Т.пл. = 74–75 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 6.50 (розшир. с, 1H, NH), 4.59 (м, 1H, CH), 3.37 (м, 2H, CH₂), 3.18 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 150.7 (с, C), 118.3 (квт, ¹J_{C-F} = 285.0 Гц, ²J_{C-F} = 35.0 Гц, CF₂CF₃), 112.1 (ткв, ¹J_{C-F} = 255.0 Гц, ²J_{C-F} = 36.3 Гц, CF₂CF₃), 60.4 (т, ²J_{C-F} = 23.8 Гц, CCF₂), 40.7 (с, OCH₃), 30.4 (с, CH₂). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = −83.28 (розшир. с, 3F, CF₂CF₃), −125.20–126.80 (м, 2F, CF₂CF₃). m/z = 267 [M+1]⁺.

5-Пентафлуороетил-3-(фенілсульфоніл)-4,5-дигідро-1H-піразол (4.71с). Сполуку **4.71с** отримують у вигляді жовтуватої олієподібної речовини (51 мг, 98%) за загальною методикою. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7.95 (д, ³J_{H-H} = 7.0 Гц, 2H, Ph), 7.69 (т, ³J_{H-H} = 7.0 Гц, 1H, Ph), 7.60 (т, ³J_{H-H} = 7.0 Гц, 2H, Ph), 4.56 (псевдо квінт, J = 11.5 Гц, 1H, CH), 3.36 (дд, J = 17.0, 11.5 Гц, CHH), 3.19 (дд, J = 17.0, 11.5 Гц, CHH). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 150.6 (с, C=N), 137.5 (с, Ph), 134.1 (с, Ph), 129.1 (с, Ph), 128.0 (с, Ph), 118.5 (квт, ¹J_{C-F} = 286.0 Гц, ²J_{C-F} = 36.5 Гц, CF₂CF₃), 111.9 (ткв, ¹J_{C-F} = 256.0 Гц, ²J_{C-F} = 36.5 Гц, CF₂CF₃), 60.7 (т, ²J_{C-F} = 23.8 Гц, CCF₂), 31.1 (с, CH₂). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = −83.29 (розшир. с, 3F, CF₂CF₃), −125.78 (дд, ²J_{F-F} = 274.5 Гц, ³J_{F-H} = 11.3 Гц, 1F, CFFCF₃), −126.59 (дд, ²J_{F-F} = 274.5 Гц, ³J_{F-H} = 11.3 Гц, 1F, CFFCF₃). m/z = 329 [M+1]⁺.

Етил-3-(3-нітропіридин-2-іл)-5-пентафлуороетил-4,5-дигідро-3Н-піразол-3-карбоксилат (4.77a). Сполуку **4.77a** отримують як суміш ізомерів у вигляді жовтої рідини (61 мг, 99%) за загальною методикою. Індивідуальний мажорний ізомер (37 мг) отримують випарюванням розведеного розчину **4.77a** в пропан-2-олі. Біла тверда речовина. Т.пл. = 97–98 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 8.73 (розшир. с, 1H, Py), 8.45 (д, J = 8.5 Гц, 1H, Py), 7.58 (м, 1H, Py), 5.08 (м, 1H, CHCF₂), 4.03 (розшир. м, 2H, CH₂CH₃), 2.80 (м, 1H, CHH), 2.71 (м, 1H, CHH), 1.27 (т, J = 7.0 Гц, 3H, CH₂CH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 165.6 (с, CO), 152.1 (с, Py), 148.7 (с, Py), 144.0 (с, Py), 133.4 (с, Py), 124.2 (с, Py), 118.7 (квт, ¹J_{C-F} = 284.0 Гц, ²J_{C-F} = 35.0 Гц, CF₂CF₃), 102.8 (с, NCCO), 88.2 (т, ²J_{C-F} = 21.3 Гц, CCF₂), 62.9 (с, OCH₂), 27.6 (с, CH₂), 13.4 (с, CH₃). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = –83.35 (с, 3F, CF₂CF₃), –120.91 (дд, ²J_{F-F} = 274.5 Гц, ³J_{F-H} = 11.3 Гц, 1F, CFFCF₃), –122.54 (дд, ²J_{F-F} = 274.5 Гц, ³J_{F-H} = 15.0 Гц, 1F, CFFCF₃). m/z = 355 [M+1-N₂]⁺.

Метил-3-флуоро-5-пентафлуороетил-4,5-дигідро-3Н-піразол-3-карбоксилат (4.78a) та *метил-3-пентафлуороетил-1Н-піразол-5-карбоксилат*. За загальною методикою отримують суміш **4.78a** (*цис*- + *транс*-)/піразол (2/1) у вигляді жовтуватої олієподібної речовини (39 мг, 95%). ¹H ЯМР (CDCl₃; мажорний **4.78a**): δ = 5.32, 5.17 (2×м, 1H, CHCF₂), 3.97, 3.96 (2×с, 3H, OCH₃), 2.69, 2.34 (2×м, 1H, CHH), 1.95(м, 1H, CHH). Індивідуальний піразол отримують з суміші наступним чином: до розчину суміші (39 мг, 0.15 ммоль) у DCM (1 мл) додають NEt₃ (45 мг, 0.15 ммоль). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури 3 год, додають DCM (2 мл), промивають водою (1 мл), 1 Н водн. HCl (1 мл) та знову водою (1 мл). Органічну фазу висушують над Na₂SO₄ та випарюють у вакуумі, отримують чистий піразол (15 мг, 0.14 ммоль) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. = 80 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 11.8 (розшир. с, 1H, NH), 7.11 (с, 1H, CH), 3.96 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 159.0 (с, CO), 142.8 (розшир. с, C), 135.5 (розшир. с, C), 118.6 (квт, ¹J_{C-F} = 285.0 Гц, ²J_{C-F} = 36.3 Гц, CF₂CF₃), 110.2 (ткв,

$^1J_{C-F} = 250.0$ Гц, $^2J_{C-F} = 38.9$ Гц, CF_2CF_3), 108.6 (с, CH), 52.7 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = -85.14$ (с, 3F, CF_2CF_3), -113.82 (с, CF_2CF_3). $m/z = 245 [M+1]^+$.

Метил-3-метил-5-пентафлуороетил-4,5-дигідро-3H-піразол-3-карбоксилат (4.79a). Сполуку **4.79a** отримують у вигляді суміш *цис-/транс*-ізомерів (2/1) у вигляді безбарвної олієподібної речовина (40 мг, 96%) за загальною методикою. 1H ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = 5.16, 5.05$ ($2 \times m$, 1H, $CHCF_2$), 3.86, 3.77 ($2 \times c$, 3H, OCH_3), 2.48, 2.23 ($2 \times dd$, $J = 13.5, 9.0$ Гц, CHH , 1H), 1.92, 1.52 ($2 \times m$, CHH , 1H), 1.82, 1.53 ($2 \times c$, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = 169.8, 168.9$ ($2 \times c$, CO), 118.4 (квт, $^1J_{C-F} = 280.0$ Гц, $^2J_{C-F} = 36.3$ Гц, CF_2CF_3), 112.3 (ткв, $^1J_{C-F} = 255.0$ Гц, $^2J_{C-F} = 36.3$ Гц, CF_2CF_3), 97.1, 96.0 ($2 \times c$, $NCCO$), 88.4, 86.2 ($2 \times t$, $^2J_{C-F} = 23.0$ Гц, CCF_2), 52.8 (с, OCH_3), 28.5, 27.3 ($2 \times c$, CH_2), 21.9, 20.8 ($2 \times c$, CH_3). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = -83.24, -83.29$ ($2' c$, 3F, CF_2CF_3), $-121.34, -121.36$ ($2' dd$, $^2J_{F-F} = 274.5$ Гц, $^3J_{F-H} = 15.0$ Гц, 1F, $CFFCF_3$), $-123.27, -123.53$ ($2' dd$, $^2J_{F-F} = 274.5$ Гц, $^3J_{F-H} = 18.9$ Гц, 1F, $CFFCF_3$). $m/z = 233 [M+1-N_2]^+$.

Метил-3-(2-метокси-2-оксоетил)-5-пентафлуороетил-4,5-дигідро-3H-піразол-3-карбоксилат (4.80a). Сполуку **4.80a** отримують у вигляді як суміш *цис-/транс*-ізомерів (1/1) у вигляді безбарвної олієподібної речовини (49 мг, 97%) за загальною методикою. 1H ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = 5.35, 5.25$ ($2 \times m$, 1H, $CHCF_2$), 3.84, 3.77, 3.74, 3.68 ($4' c$, 6H, $OCH_3 + OCH_3$), 3.89, 3.32 ($2' d$, $^2J_{H-H} = 17.5$ Гц, $CHHCO$), 2.95, 2.74 ($2' d$, $^2J_{H-H} = 17.5$ Гц, 1H, $CHHCO$), 2.77, 2.36 ($2' dd$, $^2J_{H-H} = 13.5, 8.0$ Гц, CHH), 2.16, 1.68 ($2' dd$, $^2J_{H-H} = 13.5, 8.0$ Гц, CHH). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = 169.4, 169.1, 168.0, 166.9$ (4 с, $CO + CO$), 98.5, 97.7 ($2' c$, $NCCO$), 88.9, 88.8 ($2' t$, $^2J_{C-F} = 22.5$ Гц, CCF_2), 53.2 (с, OCH_3), 53.2, 51.9, 51.8 ($3' c$, $OCH_3 + OCH_3$), 39.3, 37.3 ($2' c$, CH_2), 28.5, 27.3 ($2' c$, CH_2). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = -83.29, -83.31$ ($2' c$, 3F, CF_2CF_3), $-120.64, -121.60$ ($2 \times dd$, $^2J_{F-F} = 285.8$ Гц, $^3J_{F-H} = 15.0$ Гц, 1F, $CFFCF_3$), $-123.27, -123.53$ ($2 \times dd$, $^2J_{F-F} = 285.8$ Гц, $^3J_{F-H} = 18.9$ Гц, 1F, $CFFCF_3$). $m/z = 291 [M+1-N_2]^+$.

Діетил-(4RS,5SR)-5-пентафлуороетил-4,5-дигідро-1H-піразол-3,4-дикарбоксилат (4.81c). Сполуку **4.81c** отримують у вигляді білої твердої речовини (52 мг, 98%) за загальною методикою. Містить 7% *цис*-ізомеру. Т.пл. = 51–52

°C. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 6.53 (розшир. с, 1H, NH), 4.78 (псевдо кв, J = 8.5 Гц, 1H, CHCF_2), 4.30 (м, 5H, $\text{CH}+\text{CH}_2+\text{CH}_2$), 1.35 (т, J = 7.0 Гц, 3H, CH_3), 1.31 (т, J = 7.0 Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 168.4 (с, CO), 160.3 (с, CO), 139.6 (с, NCCO), 64.5 (дд, $^2J_{\text{C-F}}$ = 25.0, 22.3 Гц, CCF_2), 62.2 (с, OCH_2), 61.5 (с, OCH_2), 50.3 (с, CHCO), 13.7 (с, CH_3), 13.5 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ = -83.30 (с, 3F, CF_2CF_3), -124.91 (дд, $^2J_{\text{F-F}}$ = 274.5 Гц, $^3J_{\text{F-H}}$ = 11.3 Гц, 1F, CFFCF_3), -126.32 (дд, $^2J_{\text{F-F}}$ = 274.5 Гц, $^3J_{\text{F-H}}$ = 11.3 Гц, 1F, CFFCF_3). m/z = 333 $[\text{M}+1]^+$.

Диметил-(4RS,5SR)-5-пентафлуороетил-4,5-дигідро-1H-піразол-3,4-дикарбоксилат (4.82с). Сполуку **4.82с** отримують у вигляді безбарвної олієподібної речовини (48 мг, 98%) за загальною методикою. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 6.82 (розшир. с, 1H, NH), 4.80 (псевдо кв, J = 12.0 Гц, 1H, CHCF_2), 4.33 (д, J = 9.0 Гц, 1H, CHCO), 3.85 (с, 3H, CH_3), 3.82 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 169.3 (с, CO), 161.2 (с, CO), 139.1 (с, NCCO), 118.6 (квт, $^1J_{\text{C-F}}$ = 285.0 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 35.0 Гц, CF_2CF_3), 112.2 (ткв, $^1J_{\text{C-F}}$ = 255.0 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 37.5 Гц, CF_2CF_3), 64.8 (дд, $^2J_{\text{C-F}}$ = 26.3, 22.5 Гц, CCF_2), 53.4 (с, OCH_3), 52.6 (с, OCH_3), 50.3 (с, CHCO). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ = -83.11 (с, 3F, CF_2CF_3), -124.85 (дд, $^2J_{\text{F-F}}$ = 274.5 Гц, $^3J_{\text{F-H}}$ = 11.3 Гц, 1F, CFFCF_3), -126.18 (дд, $^2J_{\text{F-F}}$ = 274.5 Гц, $^3J_{\text{F-H}}$ = 15.0 Гц, 1F, CFFCF_3). m/z = 305 $[\text{M}+1]^+$.

Загальна методика: до суспензії $\text{C}_2\text{F}_5\text{CH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ (90 мг, 0.48 ммоль, 3.0 екв.) у суміші DCM (4.0 мл)/вода (0.2 мл) додають NaNO_2 (54 мг, 0.78 ммоль, 5.0 екв.) та відповідний алкін (0.16 ммоль, 1.0 екв.). Реакційну суміш інтенсивно перемішують 72 год. за кімнатної температури. Додають воду (1.0 мл) та DCM (3 мл). Органічний шар відділяють, водну фазу промивають DCM (2×3 мл). Об'єднані органічний екстракти висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі, отримують чистий продукт.

Метил-3-пентафлуороетил-1H-піразол-5-карбоксилат (4.95а). Сполуку **4.95а** отримують у вигляді білої твердої речовини (39 мг, 99%) за загальною методикою. Т.пл. = 79–80 °C. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 11.81 (розшир. с, 1H, NH), 7.11 (с, 1H, CH), 3.96 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 159.0 (с, CO), 142.8 (розшир. с, C), 135.5 (розшир. с, C), 118.6 (квт, $^1J_{\text{C-F}}$ = 285.0 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 36.3 Гц,

CF_2CF_3), 110.2 (ткв, $^1J_{\text{C-F}} = 250.0$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 38.9$ Гц, CF_2CF_3), 108.6 (с, CH), 52.7 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -85.1$ (с, 3F, CF_2CF_3), -113.8 (с, 2F, CF_2CF_3). $m/z = 245$ $[\text{M}+1]^+$.

Етил-3-пентафлуороетил-1H-піразол-5-карбоксилат (4.96a). Сполуку **4.96a** отримують у вигляді білої твердої речовини (41 мг, 98%) за загальною методикою. Т.пл. = 90 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 11.89$ (розшир. с, 1H, NH), 7.13 (с, 1H, CH), 4.45 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.42 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 158.3$ (с, CO), 142.2 (розшир. с, C), 135.4 (розшир. с, C), 118.3 (квт, $^1J_{\text{C-F}} = 285.3$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 36.3$ Гц, CF_2CF_3), 109.8 (ткв, $^1J_{\text{C-F}} = 250.0$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 38.0$ Гц, CF_2CF_3), 108.2 (с, CH), 61.8 (с, OCH_2), 13.7 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -85.1$ (т, $^3J(\text{F,F}) = 3.8$ Гц, 3F, CF_2CF_3), -113.8 (кв, $^3J(\text{F,F}) = 3.8$ Гц, 2F, CF_2CF_3). $m/z = 259$ $[\text{M}+1]^+$.

Ізопропіл-3-пентафлуороетил-1H-піразол-5-карбоксилат (4.97a).

Сполуку **4.97a** отримують у вигляді білої твердої речовини (42 мг, 97%) за загальною методикою. Т.пл. = 85–86 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.12$ (с, 1H, CH), 5.31 (м, $J = 6.5$ Гц, 1H, CHCH_3), 1.38 (6, $J = 6.5$ Гц, 6H, CHCH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 158.0$ (с, CO), 141.8 (т, $^2J_{\text{C-F}} = 30.0$ Гц, CCF_2), 135.7 (розшир. с, C), 118.2 (квт, $^1J_{\text{C-F}} = 285.3$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 36.3$ Гц, CF_2CF_3), 109.9 (ткв, $^1J_{\text{C-F}} = 250.0$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 38.0$ Гц, CF_2CF_3), 108.1 (с, CH), 70.1 (с, OCH), 21.3 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -85.1$ (с, 3F, CF_2CF_3), -113.8 (с, 2F, CF_2CF_3). $m/z = 273$ $[\text{M}+1]^+$.

N-Метил-3-пентафлуороетил-1H-піразол-5-карбоксамід (4.98a).

Реакцію проводять у суміші PhMe/вода при 45 °С за загальною методикою. Сирий продукт промивають циклогексаном (0.3 мл), отримують чистий **4.98a** у вигляді білої твердої речовини (30 мг, 78%). Т.пл. = 172–173 °С. ^1H ЯМР (CD_3OD): $\delta = 7.09$ (с, 1H, CH), 2.90 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (CD_3OD): $\delta = 158.9$ (с, CO), 144.3 (с, C), 140.8 (розшир. с, C), 103.4 (с, CH), 24.5 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): $\delta = -85.4$ (розшир. с, 3F, CF_2CF_3), -113.3 (розшир. с, 2F, CF_2CF_3). $m/z = 244$ $[\text{M}+1]^+$.

N-(2-Бромофеніл)-3-пентафлуороетил-1H-піразол-5-карбоксамід

(4.99a). Реакцію проводять у суміші PhMe/вода при 45 °С за загальною методикою. Сирий продукт промивають хлороформом (0.3 мл), отримують чистий **4.99a** у вигляді білої твердої речовини (54 мг, 78%). Т.пл. = 152–153 °С. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = 14.81 (с, 1H, NH), 10.37 (с, 1H, NH), 7.74 (д, 3J = 10.5 Гц, 1H, Ph), 7.57 (с, 1H, CH), 7.52 (розшир. с, 1H, Ph), 7.46 (т, $^3J_{\text{H-H}}$ = 9.0 Гц, 1H, Ph), 7.27 (т, 3J = 9.0 Гц, 1H, Ph). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = 156.7 (с, CO), 139.9 (т, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31.1 Гц, CCF_2), 138.7 (с), 135.2 (с), 133.0 (с), 129.4 (с), 128.8 (с), 128.4 (с), 120.9 (с), 105.5 (с, CH). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = –83.2 (розшир. с, 3F, CF_2CF_3), –110.6 (розшир. с, 2F, CF_2CF_3). m/z = 383, 385 $[\text{M}+1]^+$.

Циклобутил[3-пентафлуороетил-1H-піразол-5-іл]метанон **(4.100a).**

Сполуку **4.100a** отримують у вигляді жовтої твердої речовини (43 мг, 99%) за загальною методикою. Т.пл. = 67–68 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 11.78 (розшир. с, 1H, NH), 6.56 (с, 1H, CH), 3.82 (кв, J = 7.0 Гц, 1H, CH), 2.46 (м, 2H), 2.33 (м, 2H), 2.14 (м, 1H), 1.98 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 191.5 (с, CO), 142.2 ($^2J_{\text{C-F}}$ = 31.3 Гц, CCF_2), 140.4 (розшир. с, C), 118.3 (квт, $^1J_{\text{C-F}}$ = 285.3 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 36.3 Гц, CF_2CF_3), 109.8 (ткв, $^1J_{\text{C-F}}$ = 250.0 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 38.0 Гц, CF_2CF_3), 107.2 (с, CH), 42.5 (с, CH), 24.3 (с, CH_2), 17.8 (с, CH_2). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ = –85.0 (розшир. с, 3F, CF_2CF_3), –113.5 (розшир. с, 2F, CF_2CF_3). m/z = 269 $[\text{M}+1]^+$.

1-[3-Пентафлуороетил-1H-піразол-5-іл]-2-фенілетанон **(4.101a).**

Сполуку **4.101a** отримують у вигляді білої твердої речовини (49 мг, 98%) за загальною методикою. Т.пл. = 75–76 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 11.67 (розшир. с, 1H, NH), 7.36–7.26 (м, 5H, Ph), 7.04 (с, 1H, CH), 4.16 (с, 2H, CH_2). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 187.8 (с, CO), 142.0 (т, J = 28.7 Гц, CCF_2), 141.3 (с, C), 132.0 (с, Ph), 129.1 (с, Ph), 128.6 (с, Ph), 127.3 (с, Ph), 118.3 (квт, $^1J_{\text{C-F}}$ = 285.0 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 36.3 Гц, CF_2CF_3), 109.7 (ткв, $^1J_{\text{C-F}}$ = 250.0 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 38.9 Гц, CF_2CF_3), 108.9 (с, CH), 46.1 (с, CH_2). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ = –85.0 (т, $^3J(\text{F,F})$ = 3.8 Гц, 3F, CF_2CF_3), –113.5 (кв, $^3J(\text{F,F})$ = 3.8 Гц, 2F, CF_2CF_3). m/z = 305 $[\text{M}+1]^+$.

1-[3-Пентафлуороетил-1H-піразол-5-іл]-3-феніл-1-пропанон (**4.102a**).

Сполуку **4.102a** отримують у вигляді білої твердої речовини (49 мг, 97%) за загальною методикою. Т.пл. = 57–58 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 7.33–7.21 (м, 5H, *Ph*), 7.04 (с, 1H, *CH*), 4.16 (с, 2H, CH_2), 3.25 (т, J = 7.5 Гц, 2H, CH_2), 3.09 (т, J = 7.5 Гц, 2H, CH_2). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 189.7 (с, CO), 142.1 (т, J = 28.5 Гц, CCF_2), 141.5 (с, C), 139.6 (с, *Ph*), 128.3 (с, *Ph*), 128.0 (с, *Ph*), 126.2 (с, *Ph*), 118.2 (квт, $^1J_{\text{C-F}}$ = 281.0 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 36.3 Гц, CF_2CF_3), 109.5 (ткв, $^1J_{\text{C-F}}$ = 250.0 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 38.9 Гц, CF_2CF_3), 107.4 (с, *CH*), 41.0 (с, CH_2), 29.1 (с, CH_2). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ = –85.1 (с, 3F, CF_2CF_3), –113.6 (с, CF_2CF_3). m/z = 319 $[\text{M}+1]^+$.

5-(Дифенілфосфорил)-3-пентафлуороетил-1H-піразол (**4.103a**). Синтез

проводять за загальною методикою. Впродовж реакції продукт порціями висаджується з реакційної суміші. Після 3 дн. додають воду (1.0 мл) та DCM (10 мл). Водну фазу відділяють, органічну фазу випарюють у вакуумі, отримують чистий продукт **4.103a** у вигляді білої твердої речовини (59 мг, 95%). Т.пл. > 200 °С. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = 14.81 (розшир. с, NH), 7.67 (розшир. с, 6H, *Ph+Ph*), 7.59 (розшир. с, 4H, *Ph+Ph*), 6.82 (с, 1H, *CH*). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = 140.0 (розшир. с, C), 132.7 (д, $^4J(\text{C,P})$ = 2.5 Гц, *CH*, *Ph*), 131.4 (д, $^1J(\text{C,P})$ = 97.5 Гц, C, *Ph*), 131.2 (д, $^3J(\text{C,P})$ = 11.3 Гц, *CH*, *Ph*), 128.9 (д, $^2J(\text{C,P})$ = 12.5 Гц, *CH*, *Ph*), 118.5 (квт, $^1J_{\text{C-F}}$ = 285.0 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 36.3 Гц, CF_2CF_3), 112.0 (д, $^2J(\text{C,P})$ = 16.3 Гц, *CH*), 110.6 (ткв, $^1J_{\text{C-F}}$ = 250.0 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 38.9 Гц, CF_2CF_3). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = –83.7 (розшир. с, 3F, CF_2CF_3), –110.6 (розшир. с, 2F, CF_2CF_3). ^{31}P ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = 8.8 (розшир. с). m/z = 387 $[\text{M}+1]^+$.

2-[3-Пентафлуороетил-1H-піразол-5-іл]-1,3-бензотіазол (**4.104a**).

Реакцію проводять у суміші PhMe/вода при 45 °С за загальною методикою. Сирий продукт перекристалізують з гексану (0.5 мл), отримують чистий **4.104a** у вигляді сірої твердої речовини (24 мг, 45%). Т.пл. = 142–143 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 12.07 (розшир. с, 1H, NH), 8.11 (д, J = 8.0 Гц, 1H, *CH*), 7.96 (д, J = 8.0 Гц, 1H, *CH*), 7.56 (т, J = 8.0 Гц, 1H, *CH*), 7.48 (т, J = 8.0 Гц, 1H, *CH*), 7.13 (с, 1H, *CH*). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 152.7 (с, NCS), 139.0 (розшир. с, C),

134.2 (с, CH), 126.6 (с, CH), 125.8 (с, CH), 123.1 (с, CH), 121.5 (с, CH), 105.4 (с, CH). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -84.6$ (с, 3F, CF_2CF_3), -113.4 (с, 2F, CF_2CF_3). $m/z = 320 [\text{M}+1]^+$.

2-[3-Пентафлуороетил-1H-піразол-5-іл]-тіазол (4.105a). Реакцію проводять у суміші DCM/вода при 40°C впродовж 72 год. за загальною методикою. Сирий продукт промивають циклогексаном (0.2 мл), отримують чисту сполуку **4.105a** у вигляді сірої твердої речовини (24 мг, 57%). Т.пл. = $127\text{--}128^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = 14.77$ (розшир. с, 1H, NH), 8.01 (с, 1H, CH), 7.92 (с, 1H, CH), 7.34 (с, 1H, CH). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = 155.2$ (розшир. с, NCS), 143.7 (с, CH), 140.5 (розшир. с, C), 138.4 (розшир. с, C), 121.9 (с, CH), 104.4 (с, CH). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = -83.2$ (с, 3F, CF_2CF_3), -110.6 (с, 2F, CF_2CF_3). $m/z = 270 [\text{M}+1]^+$.

2-[3-(Пентафлуороетил-1H-піразол-5-іл)-хіноксалін (4.106a). Реакцію проводять у суміші DCM/вода при 40°C впродовж 72 год. за загальною методикою. Отриманий білий осад фільтрують, висушують на повітрі, отримують чистий продукт **4.106a** у вигляді білої твердої речовини (18 мг, 38%). Т.пл. $> 200^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = 15.10\text{--}14.65$ (розшир. с, 1H, NH), 9.56 (с, 1H, CH), 8.14 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, CH), 7.91 (м, 2H, CH), 7.99 (с, 1H, CH). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = 143.7$ (с), 142.5 (с), 141.5 (с), 141.1 (с), 131.2 (с), 130.6 (с), 129.2 (с), 128.9 (с), 105.6 (с). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = -83.1$ (с, 3F, CF_2CF_3), -110.5 (с, 2F, CF_2CF_3). $m/z = 315 [\text{M}+1]^+$.

Диметил-3-пентафлуороетил-1H-піразол-4,5-дикарбоксилат (4.112a). Сполуку **4.112a** отримують у вигляді білої твердої речовини (48 мг, 99%) за загальною методикою. Т.пл. = $59\text{--}60^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 3.97$ (с, 3H, CH_3), 3.95 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 162.0$ (с, CO), 158.0 (с, CO), 139.9 (т, $J = 28.7$ Гц, CCF_2), 134.1 (с, C), 118.4 (квт, $^1J_{\text{C-F}} = 285.0$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 36.3$ Гц, CF_2CF_3), 117.1 (с, C), 110.1 (ткв, $^1J_{\text{C-F}} = 250.0$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 38.9$ Гц, CF_2CF_3), 53.3 (с, CH_3), 53.2 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -84.3$ (т, $^3J(\text{F,F}) = 3.8$ Гц, 3F, CF_2CF_3), -112.3 (кв, $^3J(\text{F,F}) = 3.8$ Гц, 2F, CF_2CF_3). $m/z = 303 [\text{M}+1]^+$.

Діетил-3-пентафлуороетил-1H-піразол-4,5-дикарбоксилат (4.113a).

Сполуку **4.113a** отримують у вигляді безбарвної олієподібної речовини (52 мг, 98%) за загальною методикою. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 12.05$ (розшир. с, 1H, NH), 4.41 (м, 4H, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2$), 1.37 (м, 6H, $\text{CH}_3 + \text{CH}_3$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 161.2$ (с, CO), 157.2 (с, CO), 139.4 (т, $J = 28.7$ Гц, CCF_2), 133.7 (с, C), 117.9 (квт, $^1J_{\text{C-F}} = 285.0$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 36.3$ Гц, CF_2CF_3), 117.1 (с, C), 109.9 (ткв, $^1J_{\text{C-F}} = 250.0$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 38.9$ Гц, CF_2CF_3), 62.3 (с, OCH_2), 62.0 (с, OCH_2), 13.5 (с, CH_3), 13.4 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -84.3$ (с, 3F, CF_2CF_3), -112.2 (с, 2F, CF_2CF_3). $m/z = 331$ $[\text{M}+1]^+$.

3-Пентафлуороетил-4,5-біс-трифлуорометил-1H-піразол (4.114a).

Розчин біс-трифлуорометилацетилену (**4.35**) у сухому DCM отримують при -30 °C (колба 1). Аліквоту розчину **4.35** (100 мг, 0.62 ммоль) у сухому DCM (~5 мл) додають до попередньо генерованого розчину (колба 2) $\text{C}_2\text{F}_5\text{CHN}_2$ (отдержаного з $\text{C}_2\text{F}_5\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ (115 мг, 0.62 ммоль, 1.0 екв.)) у DCM при -10 °C. Реакційну суміш повільно доводять до кімнатної температури та залишають на 12 год. Органічний шар відділяють, висушують над Na_2SO_4 та концентрують у вакуумі, отримують піразол **4.114a** (129 мг, 0.40 ммоль, 65%) у вигляді жовтуватої леткої рідини. ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[\text{D}_6]$): $\delta = 137.8$ – 136.0 (розшир. с, $\text{CF}_3\text{—C=N+C}_2\text{F}_5\text{—C=N}$), 119.4 (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 267.5$ Гц, CF_3), 118.2 (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 268.8$ Гц, CF_3), 117.7 (квт, $^1J_{\text{C-F}} = 285.0$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 36.3$ Гц, CF_2CF_3), 112.3 (кв, $^2J_{\text{C-F}} = 41.3$ Гц, CCF_3), 109.0 (ткв, $^1J_{\text{C-F}} = 250.0$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 38.9$ Гц, CF_2CF_3). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[\text{D}_6]$): $\delta = -55.7$ (с, 3F, CF_3), -61.4 (с, 3F, CF_3), -84.2 (с, 3F, CF_2CF_3), -111.7 (с, 2F, CF_2CF_3). $m/z = 321$ $[\text{M}-1]^+$.

Етил-3-пентафлуороетил-4-трифлуорометил-1H-піразол-5-карбоксилат (**4.115a**) та *етил-3-пентафлуороетил-5-трифлуорометил-1H-піразол-4-карбоксилат* (**4.115b**). Сполуку **4.115** отримують у вигляді суміші нерозділюваних регіоізомерів (2.6:1, безбарвна олієподібна речовина) за загальною методикою (51 мг, 99%). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 4.49$, 4.39 (2×кв, $J = 7.0$ Гц, OCH_2), 1.43, 1.37 (2×т, $J = 7.0$ Гц, CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 ; ізомер **a**): $\delta = 156.7$ (с, CO) 139.8 (т, $J = 31.5$ Гц, CCF_2), 134.8 (с, C), 120.0 (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 267.5$

Гц, CF₃), 109.9 (ткв, ¹J_{C-F} = 250.0 Гц, ²J_{C-F} = 38.9 Гц, CF₂CF₃), 62.9 (с, OCH₂), 13.4 (с, CH₃). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -55.1, 61.6 (2×с, 3F, CF₃), 83.1, 83.6 (2×с, 3F, CF₂CF₃), -109.5, 111.0 (2×с, 2F, CF₂CF₃). m/z = 327 [M+1]⁺.

1-[3-Пентафлуороетил-5-(триметилсиліл)-1H-піразол-4-іл]етанон (4.116b). Реакцію проводять при 40 °С за загальною методикою. Сирий продукт промивають охолодженим циклогексан (0.1 мл), отримують чистий **4.116b** у вигляді білої твердої речовини (35 мг, 73%). Т.пл. = 102–103 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 10.51 (розшир. с, 1H, NH), 2.56 (с, 3H, CH₃), 0.38 (с, 9H, Si(CH₃)₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 193.4 (с, CO), 150.4 (с, C), 139.5 (т, J = 28.7 Гц, CCF₂), 128.8 (с, C), 118.2 (квт, ¹J_{C-F} = 285.0 Гц, ²J_{C-F} = 36.3 Гц, CF₂CF₃), 111.1 (ткв, ¹J_{C-F} = 250.0 Гц, ²J_{C-F} = 38.9 Гц, CF₂CF₃), 29.9 (т, ⁵J_{CF} = 7.5 Гц, CH₃), -2.3 (с, Si(CH₃)₃). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -82.4 (с, 3F, CF₂CF₃), -104.9 (с, 2F, CF₂CF₃). m/z = 301 [M+1]⁺.

2-Хлоро-1-[3-пентафлуороетил-5-(триметилсиліл)-1H-піразол-4-іл]-етанон (4.117b). Реакцію проводять при 40 °С за загальною методикою. Сирий продукт (суміш діастереомерів 4:1) промивають охолодженим гексаном (0.2 мл), отримують чистий **4.117b** у вигляді білої твердої речовини (29 мг, 55%). Т.пл. = 107–108 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 10.60 (розшир. с, 1H, NH), 4.68 (с, 2H, CH₂), 0.40 (с, 9H, Si(CH₃)₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 187.1 (с, CO), 151.7 (с, C), 139.2 (т, J = 31.5 Гц, CCF₂), 125.6 (с, C), 48.3 (т, ⁵J_{CF} = 7.5 Гц, CH₂), -2.5 (с, Si(CH₃)₃). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -82.4 (с, 3F, CF₂CF₃), -105.2 (с, 2F, CF₂CF₃). m/z = 336 [M+1]⁺.

2,2-Дифлуоро-1-[3-пентафлуороетил-4-(триметилсиліл)-1H-піразол-5-іл]-етанон (4.118a) та 2,2-дифлуоро-1-[3-пентафлуороетил-5-(триметилсиліл)-1H-піразол-4-іл]-етанон (4.118b). Сполуку **4.118b/a** отримують у вигляді суміші нерозділюваних регіоізомерів (2.6:1, безбарвна олієподібна речовина) за загальною методикою (48 мг, 89%). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 10.79 (розшир. с, 1H, NH), 6.56, 6.32 (2×т, ²J_{HF} = 53.6 Гц, 1H, CHF₂), 0.38, 0.30 (2×с, 9H, Si(CH₃)₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃; ізомер **b**): δ = 185.3 (т, ²J_{C-F} = 26.3 Гц, COCHF₂), 151.8 (с, C), 139.9 (т, ²J_{C-F} = 31.3 Гц, CCF₂), 123.2 (с, C), 118.4 (квт,

$^1J_{C-F} = 285.0$ Гц, $^2J_{C-F} = 36.3$ Гц, CF_2CF_3), 110.4 (ткв, $^1J_{C-F} = 250.0$ Гц, $^2J_{C-F} = 38.9$ Гц, CF_2CF_3), 107.4 (тт, $^1J_{C-F} = 247.5$ Гц, $^5J_{C-F} = 7.5$ Гц, CHF_2), -2.6 (с, $Si(CH_3)_3$). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = -83.1, -83.8$ (с + розшир. с, 3F, CF_2CF_3), $-107.2, -108.4$ (с + розшир. с, 2F, CF_2CF_3), $-127.3, 127.0$ (розшир. с + дт, $^2J_{FH} = 52.6$ Гц, $^6J_{FF} = 7.5$ Гц, 2F, CHF_2). $m/z = 337 [M+1]^+$.

1-[3-Пентафлуороетил-1H-піразол-4-іл]-етанон (4.119). Сполуку **4.116b** (50 мг, 0.17 ммоль) розчиняють у MeOH (3 мл). Додають воду (0.5 мл) та KHF_2 (5 мг). Реакційну суміш кип'ятять 10 год. Після охолодження до кімнатної температури MeOH випарюють у вакуумі. Додають воду (1 мл), суміш екстрагують DCM (3×2 мл). Органічні фракції об'єднують, висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі, отримують піразол **4.119** (17 мг, 0.08 ммоль, 46%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. = $152-153$ °C. 1H ЯМР ($DMSO[D_6]$): $\delta = 8.75$ (с, 1H, CH), 2.44 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР ($DMSO[D_6]$): $\delta = 190.2$ (с, CO), 137.9 (т, $J = 28.7$ Гц, CCF_2), 136.7 (с), 121.5 (с), 119.1 (квт, $^1J_{C-F} = 285.0$ Гц, $^2J_{C-F} = 36.3$ Гц, CF_2CF_3), 110.9 (ткв, $^1J_{C-F} = 250.0$ Гц, $^2J_{C-F} = 38.9$ Гц, CF_2CF_3), 29.0 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР ($DMSO[D_6]$): $\delta = -80.9$ (с, 3F, CF_2CF_3), -107.4 (с, 2F, CF_2CF_3). $m/z = 229 [M+1]^+$.

3-Пентафлуороетил-1H-піразол-5-карбонова кислота (4.120). До розчину піразолу **4.95a** (93 мг, 0.38 ммоль) у MeOH (0.5 мл) додають 1N NaOH (1.6 мл, 1.60 ммоль). Реакційну суміш інтенсивно перемішують за кімнатної температури впродовж 20 год. Розчинник випарюють у вакуумі, додають воду (5 мл), водну фазу промивають DCM (2×1 мл). Органічний шар видаляють. Водну фазу підкислюють конц. HCl до pH = 1. Одержану суспензію екстрагують EtOAc (3×5 мл). Об'єднані органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 , випарюють у вакуумі, отримують чисту кислоту **4.120** (71 мг, 0.31 ммоль, 81%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. = $134-135$ °C. 1H ЯМР ($DMSO[D_6]$): $\delta = 14.78$ (с, 1H, NH), 7.20 (с, 1H, CH). ^{13}C ЯМР ($DMSO[D_6]$): $\delta = 159.6$ (с, CO_2H), 140.2 (т, $^2J(C,F) = 28.8$ Гц, CCF_2), 136.8 (с, C), 118.3 (квт, $^1J_{C-F} = 285.0$ Гц, $^2J_{C-F} = 36.3$ Гц, CF_2CF_3), 112.4 (ткв, $^1J_{C-F} = 250.0$

Гц, $^2J_{C-F} = 38.9$ Гц, CF_2CF_3), 108.1 (с, CH). ^{19}F ЯМР (DMSO- d_6): $\delta = -85.2$ (с, 3F, CF_2CF_3), -113.8 (с, 2F, CF_2CF_3). $m/z = 231$ $[M+1]^+$.

Метил-1-Метил-3-пентафлуороетил-1H-піразол-5-карбоксилат (4.121).

Піразол **4.95a** (450 мг, 1.8 ммоль) розчиняють у сухому DMF (5 мл), додають сухий K_2CO_3 (472 мг, 3.6 ммоль) та MeI (523 мг, 3.6 ммоль). Реакційну суміш інтенсивно перемішують за кімнатної температури впродовж 20 год. Далі реакційну суміш хроматографують на силікагелі (гексан/EtOAc 4:1). Отримують **4.121** ($R_f = 0.6$) у вигляді безбарвної рідини (328 мг, 1.2 ммоль, 69%). 1H ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = 7.10$ (с, 1H, CH), 4.25 (с, 3H, CH_3), 3.92 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = 158.9$ (с, CO), 139.0 (т, $^2J(C,F) = 28.8$ Гц, CCF_2), 133.5 (с, C), 118.3 (квт, $^1J_{C-F} = 285.0$ Гц, $^2J_{C-F} = 36.3$ Гц, CF_2CF_3), 108.6 (с, CH), 110.4 (ткв, $^1J_{C-F} = 250.0$ Гц, $^2J_{C-F} = 38.9$ Гц, CF_2CF_3), 52.0 (с, CH_3), 40.0 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = -85.2$ (с, 3F, CF_2CF_3), -113.8 (с, 2F, CF_2CF_3). $m/z = 259$ $[M+1]^+$.

1-Метил-3-пентафлуороетил-1H-піразол-5-карбонова кислота (4.122).

До розчину піразолу **4.121** (100 мг, 0.38 ммоль) в MeOH (0.5 мл) додають 1N NaOH (0.8 мл, 0.80 ммоль). Реакційну суміш інтенсивно перемішують за кімнатної температури впродовж 20 год. Розчинник випарюють у вакуумі, додають воду (5 мл). Водну фазу промивають DCM (2×1мл). Органічний шар видаляють, водну фазу підкислюють конц. HCl до pH = 1. Отриману суспензію екстрагують DCM (3×5мл). Об'єднані органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі, отримують чисту кислоту **4.122** (92 мг, 0.37 ммоль, 97%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. = 125–126 °C. 1H ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = 7.25$ (с, 1H, CH), 4.28 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = 162.4$ (с, CO), 139.4 (т, $^2J(C,F) = 28.5$ Гц, CCF_2), 132.8 (с, C), 118.2 (квт, $^1J_{C-F} = 285.0$ Гц, $^2J_{C-F} = 36.5$ Гц, CF_2CF_3), 109.8 (ткв, $^1J_{C-F} = 250.0$ Гц, $^2J_{C-F} = 38.9$ Гц, CF_2CF_3), 112.0 (с, CH), 40.0 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = -85.1$ (с, 3F, CF_2CF_3), -113.8 (с, 2F, CF_2CF_3). $m/z = 243$ $[M-1]^+$.

Загальна методика на прикладі синтезу метил-3-пентафлуороетил-1H-піразол-5-карбоксилату (4.95a). До суспензії $\text{C}_2\text{F}_5\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ (120 мг, 0.64 ммоль, 2.0 екв.) у суміші DCM (8.0 мл)/вода (0.4 мл) додають NaNO_2 (64 мг, 0.96 ммоль, 3.0 екв.) та метилпропіолат (26 мг, 0.32 ммоль, 1.0 екв.). Реакційну суміш інтенсивно перемішують 72 год. при 20 °C. Додають воду (2.0 мл) та DCM (6 мл), органічний шар відділяють, водний шар промивають DCM (2×6 мл). Об'єднані органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 та випарюють у вакуумі, отримують чистий продукт **4.95a** у вигляді білої твердої речовини (78 мг, 99%).

Диметил-3,3'-(1,1,2,2,3,3,4,4-октафлуоробутан-1,4-диїл)біс(1H-піразол-5-карбоксилат) (4.133a). Реакцію проводять за загальною методикою, використовують 0.5 екв. $(\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2)_2 \cdot 2\text{HCl}$ + 1.0 екв. метилпропіолату + 2 екв. NaNO_2 . Після 72 год. при 20 °C реакційну охолоджують до 0 °C впродовж 12 год. Отриманий світло-жовтий осад відфільтровують, промивають водою та висушують на повітрі. Жовта тверда речовина (125 мг, 87%). Т.пл. > 200 °C. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[\text{D}_6]$): δ = 7.20 (с, 2H, CH), 3.86 (с, 6H, CH_3). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[\text{D}_6]$): δ = 158.9 (с, CO), 140.8 (розшир. с, C), 135.6 (розшир. с, C), 109.4 (тт, $^1J_{\text{C-F}}$ = 250 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 38 Гц, CF_2), 108.6 (с, CH), 52.5 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[\text{D}_6]$): δ = -108.1 (т, J = 11.3 Гц, 4F, CF_2), -121.5 (т, J = 11.3 Гц, 4F, CF_2). m/z = 451 $[\text{M}+1]^+$.

Метил-3-(1,1,2,2-тетрафлуороетил)-1H-піразол-5-карбоксилат (4.134a). Біла тверда речовина (70 мг, 97%). Т.пл. 67–68 °C. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 7.12 (с, 1H, CH), 6.13 (т, J = 52.0 Гц, 1H, CHF_2), 3.97 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 159.1 (с, CO), 143.2 (т, J = 30 Гц, C), 135.1 (с, C), 109.3 (тт, $^1J_{\text{C-F}}$ = 250 Гц, $^2J_{\text{C-F}}$ = 38 Гц, CF_2), 108.1 (с, CH), 52.4 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ = -113.6 (розшир. с, 2F, CF_2), -136.4 (дт, $^2J_{\text{F-H}}$ = 52.0 Гц, $^2J_{\text{F-F}}$ = 7.5 Гц). m/z = 227 $[\text{M}+1]^+$.

Метил-3-діазо-2-оксопропаноат (4.135b). Реакцію проводять за загальною методикою, використовують: 1 екв. $\text{MeO}_2\text{CCF}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ + 1.0 екв. метилпропіолату + 3.0 екв. NaNO_2 . Реакційну суміш залишають при 20

°C на 24 год., спостерігають часткову кристалізацію. Суміш промивають циклогексаном (0.5 мл). Білу тверду речовину висушують на повітрі, отримують діазокетон **4.135b** (42 мг, 51%). Т.пл. 44–45 °C (*розкл.*) ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 6.18 (с, 1H, CH), 3.88 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 176.1 (с, CO), 160.4 (с, CO), 56.7 (с, CH), 53.0 (с, CH_3). m/z = 128 $[\text{M}]^+$.

2-Діазо-1-фенілетанон (4.136b) та метил-3-бензоїлізоксазол-5-карбоксилат (4.136c). Реакцію проводять за загальною методикою, використовують: 1 екв. $\text{PhCF}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ + 1.0 екв. метилпропіолату + 3.0 екв. NaNO_2 . Сиру реакційну суміш очищують колонковою хроматографією (гексан/ EtOAc 5:1). Фракція з R_F = 0.4 (11 мг) містить ~ 90% ізоксазолу **4.136c**. Перекристалізацією цієї фракції з циклогексану отримують чистий ізоксазол **4.136c** (8 мг, 10%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 95–96 °C. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 8.32 (д, J = 8.0 Гц, 2H, Ph), 7.69 (т, J = 8.0 Гц, 1H, Ph), 7.55 (т, J = 8.0 Гц, 2H, Ph), 7.41 (с, 1H, CH), 4.02 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 184.0 (с, CO), 161.8 (с), 160.4 (с), 156.3 (с), 134.8 (с), 134.1 (с), 130.3 (с), 128.4 (с), 109.9 (с), 52.8 (с, CH_3). m/z (%) = 231 $[\text{M}]^+$. Фракція з R_F = 0.3 (8 мг, 17%) містить ~ 90% діазокетону **4.136b**. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 7.75 (д, J = 8.0 Гц, 2H, Ph), 7.55 (т, J = 8.0 Гц, 1H, Ph), 7.45 (т, J = 8.0 Гц, 2H, Ph), 7.91 (с, 1H, CH).

Метил-3-гліколілізоксазол-5-карбоксилат (4.138c). Реакцію проводять за загальною методикою, використовують: 1 екв. $\text{HOCH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ + 1.0 екв. метилпропіолату + 3.0 екв. NaNO_2 . Суміш олієподібної речовини та кристалічного продукту промивають циклогексаном (0.5 мл), отримують чистий ізоксазол **4.138c** (18 мг, 31%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 158–159 °C. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = 7.58 (с, 1H, CH), 5.50 (розшир. с, 1H, OH), 4.77 (розшир. с, 2H, CH_2), 3.92 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = 192.6 (с, CO), 161.0 (с), 160.3 (с), 156.3 (с), 108.1 (с), 66.1 (с, CH_2), 53.3 (с, CH_3). m/z (%) = 185 $[\text{M}]^+$.

Метил-3-пропіонілізоксазол-5-карбоксилат (4.139c) та метил-3-пропіоніл-1H-піразол-5-карбоксилат (4.139d). Сиру реакційну суміш

очищують колонковою хроматографією (гексан/EtOAc 1:1). Фракція з $R_F = 0.7$ містить чистий ізоксазол **4.139c** (4 мг, 7%) у вигляді білих кристалів. Т.пл. 53–54 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.26$ (с, 1H, CH), 4.00 (с, 3H, OCH_3), 3.12 (кв, $J = 8.0$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.24 (кв, $J = 8.0$ Гц, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 193.7$ (с, CO), 161.5 (с), 161.0 (с), 144.3 (с), 107.4 (с), 52.8 (с, OCH_3), 33.1 (с, CH_2), 6.7 (с, CH_3). MS (ES): m/z (%) = 183 $[\text{M}]^+$. Фракція з $R_F = 0.3$ містить чистий ізоксазол **4.139d** (12 мг, 21%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 116–117 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.33$ (с, 1H, CH), 3.96 (с, 3H, CH_3), 2.99 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH_2), 1.23 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 193.7$ (с, CO), 160.6 (с, CO), 109.5 (с, CH), 53.3 (с), 32.2 (с), 7.4 (с). $m/z = 183$ $[\text{M}+1]^+$.

5,5-Дифлуоро-1,3-оксазинан-2-он (**4.140e**). Реакцію проводять за загальною методикою, використовують: 1 екв. $\text{WocNHCH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ + 1.0 екв. метилпропіолату + 3.0 екв. NaNO_2 . Суміш олієподібної речовини та кристалічного продукту промивають циклогексаном (0.5 мл), отримують чистий продукт **4.140e** (21 мг, 47%) у вигляді білих кристалів. Т.пл. 66–67 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 6.41$ (розшир. с, 1H, NH), 4.37 (т, $J = 10.5$ Гц, 4H, CH_2), 3.69 (т, $J = 10.5$ Гц, 4H, CH_2). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 152.0$ (с, CO), 113.6 (т, $J = 244$ Гц, CF_2), 67.2 (т, $J = 33$ Гц, CH_2CF_2), 46.4 (т, $J = 33$ Гц, CH_2CF_2). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -112.3$ (кв, $^3J(\text{F},\text{H}) = 11.3$ Гц, 2F, CF_2). MS (ES): $m/z = 137$ $[\text{M}]^+$.

Етил-3-(1,1,2,2-тетрафлуороетил)-1H-піразол-5-карбоксилат (**4.141a**). Біла тверда речовина (74 мг, 97%). Т.пл. = 67–68 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.09$ (с, 1H, CH), 6.11 (т, $J = 52.0$ Гц, 1H, CHF_2), 4.40 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.38 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 158.6$ (с, CO), 143.5 (т, $J = 30$ Гц, C), 135.3 (с, C), 111.7 (тт, $^1J_{\text{C-F}} = 245$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 28$ Гц, CF_2), 109.3 (тт, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 38$ Гц, CF_2), 107.9 (с, CH), 61.8 (с, OCH_2), 13.8 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -113.6$ (псевдо кв, $J = 4.0$ Гц, 2F, CF_2), -136.5 (дт, $^2J_{\text{F-H}} = 52.0$ Гц, $^2J_{\text{F-F}} = 4.0$ Гц). $m/z = 241$ $[\text{M}+1]^+$.

Ізопроніл-3-(1,1,2,2-тетрафлуороетил)-1H-піразол-5-карбоксилат (**4.142a**). Біла тверда речовина (78 мг, 96%). Т.пл. = 72–73 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.08$ (с, 1H, CH), 6.11 (тт, $^2J_{\text{H-F}} = 52.0$ Гц, $^3J_{\text{H-F}} = 16.0$ Гц, 1H,

CHF_2CF_2), 5.27 (м, $J = 6.5$ Гц, 1H, CHCH_3), 1.36 (т, $J = 6.5$ Гц, 6H, CHCH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 158.1$ (с, CO), 143.6 (т, $J = 30$ Гц, C), 135.6 (с, C), 111.6 (тт, $^1J_{\text{C-F}} = 245$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 28$ Гц, CF_2), 109.3 (тт, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 38$ Гц, CF_2), 107.7 (с, CH), 69.9 (с, OCH), 21.3 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -113.7$ (псевдо кв, $J = 4.0$ Гц, 2F, CF_2), -136.5 (дт, $^2J_{\text{F-H}} = 52.0$ Гц, $^2J_{\text{F-F}} = 4.0$ Гц). $m/z = 255$ $[\text{M}+1]^+$.

Циклобутил[3-(1,1,2,2-тетрафлуороетил)-1H-піразол-5-іл]метанон

(4.143a). Безбарвна олієподібна речовина (77 мг, 96%). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 6.97$ (с, 1H, CH), 6.15 (тт, $^2J_{\text{H-F}} = 52.0$ Гц, $^3J_{\text{H-F}} = 16.0$ Гц, 1H, CHF_2CF_2), 3.82 (квінт, $J = 7.0$ Гц, 1H, CH), 2.46 (м, 2H), 2.33 (м, 2H), 2.14 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 191.4$ (с, CO), 143.8 (т, $J = 30$ Гц, C), 140.2 (с, C), 111.5 (тт, $^1J_{\text{C-F}} = 245$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 28$ Гц, CF_2), 109.3 (тт, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 38$ Гц, CF_2), 107.0 (с, CH), 42.4 (с), 26.5 (с), 24.3 (с), 17.8 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -113.5$ (псевдо кв, $J = 4.0$ Гц, 2F, CF_2), -136.6 (дт, $^2J_{\text{F-H}} = 52.0$ Гц, $^2J_{\text{F-F}} = 4.0$ Гц). $m/z = 251$ $[\text{M}+1]^+$.

1-[3-(1,1,2,2-Тетрафлуороетил)-1H-піразол-5-іл]-2-фенілетанон

(4.144a). Безбарвна олієподібна речовина (87 мг, 95%). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.36$ – 7.26 (м, 5H, Ph), 7.05 (с, 1H, CH), 6.12 (тт, $^2J_{\text{H-F}} = 52.0$ Гц, $^3J_{\text{H-F}} = 16.0$ Гц, 1H, CHF_2CF_2), 4.16 (с, 2H, CH_2). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 188.0$ (с, CO), 143.4 (т, $J = 28.7$ Гц, CCF_2), 141.5 (с, C), 132.0 (с, Ph), 129.1 (с, Ph), 128.6 (с, Ph), 127.2 (с, Ph), 111.6 (тт, $^1J_{\text{C-F}} = 245$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 28$ Гц, CF_2), 109.3 (тт, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 38$ Гц, CF_2), 107.8 (с, CH), 46.1 (с, CH_2). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -113.4$ (псевдо кв, $J = 4.0$ Гц, 2F, CF_2), -136.4 (дт, $^2J_{\text{F-H}} = 52.0$ Гц, $^2J_{\text{F-F}} = 4.0$ Гц). $m/z = 287$ $[\text{M}+1]^+$.

1-[3-(1,1,2,2-Тетрафлуороетил)-1H-піразол-5-іл]-3-феніл-1-пропаноат

(4.145a). Безбарвна олієподібна речовина (91 мг, 94%). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.33$ – 7.21 (м, 5H, Ph), 7.02 (с, 1H, CH), 6.12 (тт, $^2J_{\text{H-F}} = 52.0$ Гц, $^3J_{\text{H-F}} = 16.0$ Гц, 1H, CHF_2CF_2), 3.22 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2), 3.06 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 190.0$ (с, CO), 143.4 (т, $J = 28.5$ Гц, CCF_2), 141.6 (с, C), 139.7 (с, Ph), 128.3 (с, Ph), 128.0 (с, Ph), 126.1 (с, Ph), 111.6 (тт, $^1J_{\text{C-F}} = 245$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} =$

28 Гц, CF₂), 109.3 (тт, ¹J_{C-F} = 250 Гц, ²J_{C-F} = 38 Гц, CF₂), 107.3 (с, CH), 40.9 (с, CH₂), 29.2 (с, CH₂). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -113.5 (псевдо кв, J = 4.0 Гц, 2F, CF₂), -136.4 (дт, ²J_{F-H} = 52.0 Гц, ²J_{F-F} = 4.0 Гц). m/z = 301 [M+1]⁺.

Диметил-3-(1,1,2,2-тетрафлуороетил)-1H-піразол-4,5-дикарбоксилат

(4.146a). Жовтувата олієподібна речовина (83 мг, 91%). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 6.28 (тт, ²J_{H-F} = 52.0 Гц, ³J_{H-F} = 16.0 Гц, 1H, CHF₂CF₂), 3.92 (с, 3H, CH₃), 3.90 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 161.9 (с, CO), 158.0 (с, CO), 141.3 (т, J = 28.7 Гц, CCF₂), 134.7 (с, C), 115.6 (с, C), 111.4 (тт, ¹J_{C-F} = 245 Гц, ²J_{C-F} = 28 Гц, CF₂), 109.1 (тт, ¹J_{C-F} = 250 Гц, ²J_{C-F} = 38 Гц, CF₂), 53.8 (с, CH₃), 53.7 (с, CH₃). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -114.9 (псевдо кв, J = 4.0 Гц, 2F, CF₂), -137.4 (дт, ²J_{F-H} = 52.0 Гц, ²J_{F-F} = 4.0 Гц). m/z = 285 [M+1]⁺.

Діетил-3-(1,1,2,2-тетрафлуороетил)-1H-піразол-4,5-дикарбоксилат

(4.147a). Безбарвна олієподібна речовина (92 мг, 92%). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 6.27 (тт, ²J_{H-F} = 52.0 Гц, ³J_{H-F} = 16.0 Гц, 1H, CHF₂CF₂), 4.41 (м, 4H, CH₂+CH₂), 1.37 (м, 6H, CH₃+CH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 161.4 (с, CO), 157.5 (с, CO), 141.5 (т, J = 28.7 Гц, CCF₂), 134.5 (с, C), 116.1 (с, C), 109.4 (тт, ¹J_{C-F} = 250 Гц, ²J_{C-F} = 38 Гц, CF₂), 62.3 (с, OCH₂), 61.9 (с, OCH₂), 13.6 (с, CH₃), 13.5 (с, CH₃). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -114.7 (псевдо кв, J = 4.0 Гц, 2F, CF₂), -137.4 (дт, ²J_{F-H} = 52.0 Гц, ²J_{F-F} = 4.0 Гц). m/z = 313 [M+1]⁺.

5-(Дифенілфосфорил)-3-(1,1,2,2-тетрафлуороетил)-1H-піразол (4.148a).

Біла тверда речовина (109 мг, 93%). Т.пл. > 200 °С. ¹H ЯМР (DMSO[D₆]): δ = 14.66 (розшир. с, NH), 7.67 (розшир. с, 6H, Ph+Ph), 7.59 (розшир. с, 4H, Ph+Ph), 6.84 (псевдо т, ²J_{H-F} = 52.0 Гц, 2H, CHF₂CF₂ + CH). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 142.7 (розшир. с, C), 137.9 (д, ¹J(C,P) = 111.9 Гц, C), 132.9 (с, n-CH, Ph), 132.5 (д, ¹J(C,P) = 116.5 Гц, C), 131.2 (д, ³J(C,P) = 11.3 Гц, CH, Ph), 120.1 (д, ²J(C,P) = 12.5 Гц, CH, Ph), 111.8 (д, ²J(C,P) = 16.3 Гц, CH). ¹⁹F ЯМР (CDCl₃): δ = -111.1 (псевдо кв, J = 4.0 Гц, 2F, CF₂), -136.7 (дт, ²J_{F-H} = 52.0 Гц, ²J_{F-F} = 4.0 Гц). ³¹P ЯМР (DMSO[D₆]): δ = 14.7 (розшир. с). m/z = 369 [M+1]⁺.

2-[3-((1,1,2,2-Тетрафлуороетил)-1H-піразол-5-іл)]-хіноксалін (4.149a).

Реакцію проводять за загальною методикою, використовують: 5.0 екв.

$\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl} + 1.0$ екв. алкіну $+ 8.0$ екв. NaNO_2 . Продукт промивають CHCl_3 (0.5 мл), отримують чистий піразол **4.149a** у вигляді сірої твердої речовини (69 мг, 73%). Т.пл. > 200 °С. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[\text{D}_6]$): $\delta = 14.19$ (розшир. с, 1H, NH), 9.55 (с, 1H, CH), 8.14 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, CH), 7.91 (м, 2H, CH), 7.75 (с, 1H, CH), 6.91 (т, $^2J_{\text{H-F}} = 52.0$ Гц, 1H, CHF_2CF_2). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[\text{D}_6]$): $\delta = 143.7$ (с), 142.5 (с), 141.5 (с), 141.1 (с), 131.2 (с), 130.6 (с), 129.2 (с), 128.9 (с), 110.0 (тт, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ Гц, $^2J_{\text{C-F}} = 38$ Гц, CF_2), 105.1 (с). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[\text{D}_6]$): $\delta = -111.3$ (розшир. с, 2F, CF_2), -136.5 (дт, $^2J_{\text{F-H}} = 52.6$ Гц, $^2J_{\text{F-F}} = 7.6$ Гц). $m/z = 297$ $[\text{M}+1]^+$.

Загальна методика на прикладі синтезу метил-3-дифлуорометил-1H-піразол-5-карбоксилату (4.151a). До розчину $\text{CF}_2\text{HCH}_2\text{NH}_2$ (193 мг, 2.38 ммоль, 2.0 екв.) у сухому CHCl_3 (20 мл) при перемішуванні додають $t\text{BuONO}$ (294 мг, 2.86 ммоль, 2.4 екв.) та HOAc (28 мг, 0.48 ммоль, 0.4 екв.). Розчин кип'ятять 10 хв, реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та додають однією порцією метилпропіонат (100 мг, 1.19 ммоль, 1.0 екв.). Реакційну суміш залишають за кімнатної температури впродовж 24 год. Розчинник випарюють у вакуумі, отриманий олієподібний залишок очищують колонковою хроматографією (гексан/ EtOAc 2:1), отримують чистий піразол **4.151a** (159 мг, 0.90 ммоль, 76%) у вигляді безбарвної твердої речовини. $R_F = 0.6$. Т.пл. $= 76\text{--}77$ °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.04$ (с, 1H, CH), 6.76 (т, $J = 58.0$ Гц, 1H, CHF_2), 3.94 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 159.3$ (с, CO), 147.4 (розшир. с, C), 135.0 (розшир. с, C), 110.0 (т, $^1J_{\text{C-F}} = 234$ Гц, CHF_2), 106.3 (с, CH), 52.3 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -112.9$ (д, $^2J_{\text{F-H}} = 58.0$ Гц, CHF_2). $m/z = 177$ $[\text{M}+1]^+$.

Етил-3-дифлуорометил-1H-піразол-5-карбоксилат (4.154a). Безбарвні кристали (167 мг, 0.88 ммоль, 74%). $R_F = 0.7$ (гексан/ EtOAc 2:1). Т.пл. $= 55\text{--}56$ °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.06$ (с, 1H, CH), 6.78 (т, $J = 58.0$ Гц, 1H, CHF_2), 4.45 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.42 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 158.9$ (с, CO), 147.4 (т, $^2J_{\text{C-F}} = 29$ Гц, CCHF_2), 135.3 (розшир. с, C),

110.0 (т, $^1J_{C-F} = 234$ Гц, CHF_2), 106.1 (с, CH), 61.6 (с, OCH_2), 13.8 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = -112.9$ (д, $^2J_{F-H} = 58.0$ Гц, CHF_2). $m/z = 191 [M+1]^+$.

Изопропіл-3-дифлуорометил-1H-піразол-5-карбоксилат (4.155a).

Безбарвна олієподібна речовина (199 мг, 0.97 ммоль, 51%). $R_F = 0.7$ (гексан/EtOAc 2:1). 1H ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = 7.05$ (с, 1H, CH), 6.78 (т, $J = 58.0$ Гц, 1H, CHF_2), 5.28 (м, $J = 6.5$ Гц, 1H, $CHCH_3$), 1.38 (д, $J = 6.5$ Гц, 6H, $CHCH_3$). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = 158.4$ (с, CO), 147.5 (розшир. с, CCF_2), 135.7 (розшир. с, C), 110.1 (т, $^1J_{C-F} = 234$ Гц, CHF_2), 106.1 (с, CH), 69.7 (с, OCH), 21.4 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = -112.7$ (д, $^2J_{F-H} = 58.0$ Гц, CHF_2). $m/z = 205 [M+1]^+$.

N-Метил-3-дифлуорометил-1H-піразол-5-карбоксамід (4.156a). Чистий піразол **6a** (106 мг, 0.61 ммоль, 51%) отримують за загальною методикою, використовують 5.0 екв. $CF_2HCH_2NH_2$, час реакції 72 год. Після колонкової хроматографії ($R_F = 0.2$, гексан/EtOAc 1:1) продукт вимивають гарячим хлороформом (0.5 мл). Біла тверда речовина. Т.пл. = 86–87 °С. 1H ЯМР ($DMSO[D_6]$): $\delta = 14.01$ (розшир. с, 1H, NH), 8.56 (розшир. с, 1H, NH), 7.15–6.87 (м, 2H, CHF_2+CH), 2.76 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР ($DMSO[D_6]$): $\delta = 158.6$ (с, CO), 146.3 (т, $^2J_{C-F} = 29$ Гц, $CCHF_2$), 138.6 (с, C), 111.5 (т, $^1J_{C-F} = 234$ Гц, CHF_2), 102.2 (с, CH), 25.7 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР ($DMSO[D_6]$): $\delta = -110.3$ (д, $^2J_{F-H} = 58.0$ Гц, CHF_2). $m/z = 176 [M+1]^+$.

Метил[3-дифлуорометил-1H-піразол-5-іл]метанон (4.157a). Безбарвні кристали (154 мг, 0.96 ммоль, 81%). $R_F = 0.5$ (гексан/EtOAc 2:1). Т.пл. = 49–50 °С. 1H ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = 7.04$ (с, 1H, CH), 6.79 (т, $J = 55.0$ Гц, 1H, CHF_2), 2.56 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = 188.6$ (с, CO), 147.3 (т, $^2J_{C-F} = 29$ Гц, $CCHF_2$), 142.0 (с, C), 110.0 (т, $^1J_{C-F} = 234$ Гц, CHF_2), 106.1 (с, CH), 26.7 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = -112.7$ (д, $^2J_{F-H} = 55.0$ Гц, CHF_2). $m/z = 161 [M+1]^+$.

Циклобутил[3-дифлуорометил-1H-піразол-5-іл]метанон (4.158a).

Безбарвні кристали (196 мг, 0.98 ммоль, 83%). $R_F = 0.6$ (гексан/EtOAc 2:1). Т.пл. = 61–62 °С. 1H ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = 11.88$ (розшир. с, 1H, NH), 6.92 (с, 1H, CH), 6.78 (т, $J = 55.0$ Гц, 1H, CHF_2), 3.84 (квінт, $J = 7.0$ Гц, 1H, CH), 2.46 (м, 2H), 2.33 (м, 2H), 2.14 (м, 1H), 1.98 (м, 1H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = 191.9$ (с,

CO), 147.6 (розшир. с), 140.3 (с, C), 110.2 (т, $^1J_{C-F} = 234$ Гц, CHF_2), 105.3 (с, CH), 42.5 (с, CH), 24.3 (с, CH_2), 17.8 (с, CH_2). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -112.6$ (д, $^2J_{F-H} = 55.0$ Гц, CHF_2). $m/z = 201$ $[\text{M}+1]^+$.

1-[3-дифлуорометил-1H-піразол-5-іл]-2-фенілетанон (4.159a). Безбарвна олієподібна речовина (217 мг, 0.92 ммоль, 78%). $R_F = 0.6$ (гексан/EtOAc 2:1). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7.36\text{--}7.26$ (м, 5H, Ph), 7.04 (с, 1H, CH), 6.78 (т, $J = 55.0$ Гц, 1H, CHF_2), 4.18 (с, 2H, CH_2). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 188.4$ (с, CO), 147.2 (розшир. с), 141.3 (с, C), 132.0 (с, Ph), 129.1 (с, Ph), 128.6 (с, Ph), 127.2 (с, Ph), 110.0 (т, $^1J_{C-F} = 234$ Гц, CHF_2), 106.1 (с, CH), 46.1 (с, CH_2). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -112.7$ (д, $^2J_{F-H} = 55.0$ Гц, CHF_2). $m/z = 237$ $[\text{M}+1]^+$.

1-[3-Дифлуорометил-1H-піразол-5-іл]-3-феніл-1-пропанон (4.160a). Безбарвна олієподібна речовина (211 мг, 0.84 ммоль, 71%). $R_F = 0.6$ (гексан/EtOAc 2:1). ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 11.97$ (розшир. с, 1H, NH), 7.33–7.21 (м, 5H, Ph), 7.00 (с, 1H, CH), 6.79 (т, $J = 55.0$ Гц, 1H, CHF_2), 3.25 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2), 3.09 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 190.1$ (с, CO), 141.5 (розшир. с), 139.8 (с, C), 139.6 (с, Ph), 128.3 (с, Ph), 128.0 (с, Ph), 126.2 (с, Ph), 110.0 (т, $^1J_{C-F} = 234$ Гц, CHF_2), 105.5 (с, CH), 40.8 (с, CH_2), 29.2 (с, CH_2). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): $\delta = -112.8$ (д, $^2J_{F-H} = 55.0$ Гц, CHF_2). $m/z = 251$ $[\text{M}+1]^+$.

(4-Бromo-2-флуорофеніл)[3-дифлуорометил-1H-піразол-5-іл]-метанон (4.161a). Чистий піразол **4.161a** (299 мг, 0.92 ммоль, 79%) отримують у вигляді жовтуватої твердої речовини за загальною методикою після випарювання реакційної суміші та промивання залишку циклогексаном (1 мл). Аналітичний зразок отримують перекристалізацією з суміші циклогексан/MeOH. Т.пл. = 136–137 °C. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = 14.56$ (розшир. с, 1H, NH), 7.67–7.55 (м, 3H, Ph), 7.00 (розшир. с, 2H, CH+ CHF_2). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = 160.5$ (с), 158.5 (с), 141.3 (розшир. с), 132.1 (с), 127.9 (с), 126.3 (д, $J = 26$ Гц), 125.0 (розшир. с), 120.0 (д, $J = 26$ Гц), 108.5 (розшир. с). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = -110.2$ (с, 1F, Ph), -111.1 (розшир. с, 2F, CHF_2). $m/z = 319, 321$ $[\text{M}+1]^+$.

5-(Дифенілфосфорил)-3-дифлуорометил-1H-піразол (**4.162a**). Білі кристали (204 мг, 0.64 ммоль, 54%). Т.пл. = 199–200 °С. R_F = 0.5 (гексан/ЕтОАс 3:1). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 7.61 (м, 6H, *Ph+Ph*), 7.44 (псевдо т, J = 4.0 Гц, 4H, *Ph+Ph*), 6.79 (т, J = 55.0 Гц, 1H, CHF_2), 6.51 (с, 1H, *CH*). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 144.3 (с), 135.5 (д, $^1J(\text{C,P})$ = 97 Гц), 132.3 (д, $J(\text{C,P})$ = 2.5 Гц), 131.2 (д, $J(\text{C,P})$ = 11.3 Гц), 130.1 (д, $^1J(\text{C,P})$ = 90 Гц), 128.3 (с), 109.9 (т, $^1J_{\text{C-F}}$ = 234 Гц, CHF_2). ^{19}F ЯМР (CDCl_3): δ = –111.9 (д, $^2J_{\text{F-H}}$ = 56.5 Гц, CHF_2). ^{31}P ЯМР (CDCl_3): δ = 19.8 (розшир. с). m/z = 319 $[\text{M}+1]^+$.

2-[3-((Дифлуорометил)-1H-піразол-5-іл)-хіноксалін (**4.163a**). Чистий піразол **13a** (84 мг, 0.34 ммоль, 29%) отримують у вигляді сірої твердої речовини за загальною методикою після випарювання реакційної суміші та промивання залишку гарячим хлороформом (1 мл). Аналітичний зразок отримують перекристалізацією з суміші хлороформ/MeOH. Т.пл. > 200 °С. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = 14.51 (розшир. с, 1H, *NH*), 9.56 (с, 1H, *CH*), 8.14 (д, J = 8.0 Гц, 2H, *CH*), 7.91 (м, 2H, *CH*), 7.51 (с, 1H, *CH*), 7.21 (т, J = 55.0 Гц, 1H, CHF_2). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = 143.7 (с), 142.5 (с), 141.5 (с), 141.1 (с), 131.2 (с), 130.6 (с), 129.2 (с), 128.9 (с), 111.7 (т, $^1J_{\text{C-F}}$ = 234 Гц, CHF_2), 105.6 (с). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = –83.1 (с, 3F, CF_2CF_3), –110.5 (с, 2F, CF_2CF_3). m/z = 247 $[\text{M}+1]^+$.

Диметил-3-дифлуорометил-1H-піразол-4,5-дикарбоксилат (**4.164a**). Безбарвна тверда речовина (192 мг, 0.82 ммоль, 69%). R_F = 0.5 (гексан/ЕтОАс = 1/1). Т.пл. = 59–60 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 7.02 (т, J = 53.0 Гц, 1H, CHF_2), 3.95 (с, 3H, CH_3), 3.91 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 161.3 (с, CO), 158.9 (с, CO), 144.5 (розшир. с), 137.1 (с, C), 113.4 (т, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4 Гц), 110.0 (т, $^1J_{\text{C-F}}$ = 236 Гц, CHF_2), 52.7 (с, CH_3), 52.2 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}[D_6]$): δ = –116.4 (д, $^2J_{\text{F-H}}$ = 53.0 Гц, CHF_2). m/z = 235 $[\text{M}+1]^+$.

Діетил-3-дифлуорометил-1H-піразол-4,5-дикарбоксилат (**4.165a**). Безбарвна олієподібна речовина (225 мг, 0.86 ммоль, 73%). R_F = 0.5 (гексан/ЕтОАс 2:1). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 7.01 (т, J = 53.0 Гц, 1H, CHF_2), 4.41 (м, 4H, CH_2+CH_2), 1.37 (м, 6H, CH_3+CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 161.0 (с, CO), 158.4 (с, CO), 144.8 (розшир. с), 136.7 (с, C), 113.8 (т, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4 Гц), 108.7 (т,

$^1J_{C-F} = 236$ Гц, CHF_2), 62.1 (с, OCH_2), 61.4 (с, OCH_2), 13.6 (с, CH_3), 13.5 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР ($DMSO[D_6]$): $\delta = -116.2$ (д, $^2J_{F-H} = 53.0$ Гц, CHF_2). $m/z = 263$ $[M+1]^+$.

Етил-3-дифлуорометил-4-трифлуорометил-1H-піразол-5-карбоксилат

(4.166a). За загальною методикою отримують сиру суміш двох ізомерів **4.166a/b** 8:1. Чистий ізомер **4.166a** (181 мг, 0.70 ммоль, 59%) отримують у вигляді безбарвної твердої речовини колонковою хроматографією (гексан/ $EtOAc$ 2:1). $R_F = 0.5$. Т.пл. = 46–47 °С. 1H ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = 6.85$ (т, $J = 53.0$ Гц, 1H, CHF_2), 4.49 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H, OCH_2), 1.41 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = 157.5$ (с, CO) 143.9 (розшир. с), 135.4 (розшир. с), 120.0 (кв, $^1J_{C-F} = 266$ Гц, CF_3), 109.9 (кв, $^2J_{C-F} = 37$ Гц, CCF_3), 108.5 (т, $^1J_{C-F} = 236$ Гц, CHF_2), 62.6 (с, OCH_2), 13.4 (с, CH_3). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = -55.6$, (розшир. с, 3F, CF_3), -115.2 (дкв, $^2J_{F-H} = 53.0$ Гц, $^5J_{F-F} = 3.8$ Гц, 2F, CHF_2). $m/z = 259$ $[M+1]^+$.

1-[3-Дифлуорометил-5-триметилсиліл-1H-піразол-4-іл]етанон (4.167b).

За загальною методикою отримують сиру суміш двох ізомерів **4.167b/a** 7:1. Чистий ізомер **4.167b** (113 мг, 0.70 ммоль, 41%) отримують перекристалізацією з циклогексану. Т.пл. = 134–135 °С. 1H ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = 6.88$ (т, $J = 53.0$ Гц, 1H, CHF_2), 2.62 (с, 3H, CH_3), 0.38 (с, 9H, $Si(CH_3)_3$). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = 193.4$ (с, CO), 150.7 (с, C), 145.3 (т, $J = 16$ Гц, CCF_2), 126.7 (с, C), 111.3 (т, $^1J_{C-F} = 234$ Гц, CHF_2), 29.7 (с, CH_3), -2.5 (с, $Si(CH_3)_3$). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = -110.0$ (д, $^2J_{F-H} = 33.0$ Гц, CHF_2). $m/z = 233$ $[M+1]^+$.

Загальна методика на прикладі синтезу метил-3-ціано-1H-піразол-5-карбоксилату (**4.170**).^{*} При перемішуванні до $CNCH_2NH_2 \cdot HCl$ (220 мг, 2.38 ммоль, 2.0 екв.) та метилпропіолату **4.31** (100 мг, 1.19 ммоль, 1.0 екв.) у суміші $CHCl_3$ (10 мл)/ H_2O (0.33 мл) однією порцією додають $NaNO_2$ (246 мг, 3.57 ммоль, 3.0 екв.). Реакційну суміш інтенсивно перемішують впродовж 12 год. за кімнатної температури (можливе утворення чорного нерозчинного полімеру – продукт часткового розкладу діазоацетонітрилу водою) і далі

кип'ятять впродовж 3 год. Після охолодження до кімнатної температури додають CHCl_3 (20 мл). Чорну реакційну суміш фільтрують крізь паперовий фільтр, отриману жовтувату органічну фазу промивають водою (2×3 мл) та висушують над Na_2SO_4 . Випарюванням органічної фази у вакуумі кількісно отримують сирий продукт (чистота ~ 90% за даними ^1H ЯМР) у вигляді сірої олієподібної речовини, що твердіє з часом. Чистий продукт отримують промиванням гексаном (0.5 мл), наступною сублімацією при зниженому тиску (0.05 мм рт. ст, 150 °C), та повторним промиванням гексаном (0.5 мл). Отримують білі кристали **4.170** (129 мг, 0.85 ммоль, 71%).** Т.пл. = 101–102 °C. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 7.22 (с, 1H, CH), 4.00 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 158.5 (с, CO), 135.0 (розшир. с, C), 125.8 (розшир. с, C), 113.7 (с, CH), 112.3 (с, CN), 52.7 (с, CH_3). m/z = 152 $[\text{M}+1]^+$.

* CN-піразоли з незахищеною NH-групою нестабільні під час очищення колонковою хроматографією на силікагелі. Тому сирі продукти очищують кристалізацією або сублімацією у вакуумі, або обома методами. ** Аналогічну процедуру використовують для грамових синтезів (1.2 г) **4.170**, використовують 1.8 екв. $\text{CNCH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$.

Етил-3-ціано-1H-піразол-5-карбоксилат (4.172). Рожеві кристали (133 мг, 0.81 ммоль, 68%). Т.пл. = 95–96 °C. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 12.12 (розшир. с, 1H, NH), 7.06 (с, 1H, CH), 4.45 (кв, J = 7.0 Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.42 (т, J = 7.0 Гц, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 158.3 (с, CO), 135.6 (розшир. с, C), 126.3 (розшир. с, C), 113.9 (с, CH), 112.8 (с, CN), 62.6 (с, OCH_2), 14.1 (с, CH_3). m/z = 166 $[\text{M}+1]^+$.

Ізопропіл-3-ціано-1H-піразол-5-карбоксилат (4.173). Безбарвні кристали (113 мг, 0.63 ммоль, 53%). Т.пл. = 125–127 °C. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 7.15 (с, 1H, CH), 5.28 (м, J = 6.5 Гц, 1H, CHCH_3), 1.38 (д, J = 6.5 Гц, 6H, CHCH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 157.6 (с, CO), 135.6 (розшир. с, C), 125.8 (розшир. с, C), 113.4 (с, CN), 112.5 (с, CH), 70.5 (с, OCH), 21.4 (с, CH_3). m/z = 180 $[\text{M}+1]^+$.

Метил[3-ціано-1H-піразол-5-іл]метанон (4.174). Безбарвні кристали (117 мг, 0.86 ммоль, 73%). Т.пл. = 88–89 °C. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 7.21 (с, 1H,

CH), 2.60 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 188.1 (с, CO), 142.3 (с), 135.6 (розшир. с, C), 125.8 (с, C), 113.6 (с, CN), 112.8 (с, CH), 27.2 (с, CH₃). m/z = 136 [M+1]⁺.

трет-Бутил-[3-ціано-1H-піразол-5-іл]метанон (4.175). Отримують за загальною методикою без очищення у вигляді білих кристалів (120 мг, 0.68 ммоль, 57%) з наступною перекристалізацією з циклогексану. Т.пл. = 103–104 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 11.74 (розшир. с, 1H, NH), 7.19 (с, 1H, CH), 1.37 (с, 9H, (CH₃)₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 195.6 (с, CO), 144.3 (розшир. с, C), 126.0 (с, C), 112.7 (с, CN+CH), 43.3 (с, tBu), 26.7 (с, CH₃). m/z = 178 [M+1]⁺.

Циклобутил-[3-ціано-1H-піразол-5-іл]метанон (4.176). Жовтуваті кристали (135 мг, 0.77 ммоль, 65%). Т.пл. = 137–138 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7.07 (с, 1H, CH), 3.84 (квінт, J = 7.0 Гц, 1H, CH), 2.46 (м, 2H), 2.33 (м, 2H), 2.14 (м, 1H), 1.98 (м, 1H). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 191.2 (с, CO), 139.9 (розшир. с, C), 126.1 (розшир. с, C), 112.6 (с, CH), 112.5 (с, CN), 42.6 (с, CH), 24.3 (с, CH₂), 17.8 (с, CH₂). m/z = 176 [M+1]⁺.

1-[3-Ціано-1H-піразол-5-іл]-2-фенілетанон (4.177). Безбарвна олієподібна речовина (160 мг, 0.76 ммоль, 64%). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 7.36–7.26 (м, 5H, Ph), 7.11 (с, 1H, CH), 4.16 (с, 2H, CH₂). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 187.7 (с, CO), 141.2 (с, C), 135.6 (розшир. с, C), 131.9 (с, Ph), 129.1 (с, Ph), 128.7 (с, Ph), 127.4 (с, Ph), 125.5 (с), 113.4 (с, CH), 112.3 (с, CN), 46.4 (с, CH₂). m/z = 212 [M+1]⁺.

1-[3-Ціано-1H-піразол-5-іл]-3-феніл-1-пропанон (4.178). Отримують за загальною методикою без очищення у вигляді жовтуватих кристалів (163 мг, 0.72 ммоль, 61%) з наступною перекристалізацією з циклогексану. Т.пл. = 119–120 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ = 11.62 (розшир. с, 1H, NH), 7.33–7.21 (м, 5H, Ph), 7.09 (с, 1H, CH), 3.18 (т, J = 7.5 Гц, 2H, CH₂), 3.05 (т, J = 7.5 Гц, 2H, CH₂). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 189.5 (с, CO), 139.8 (с, C, Ph), 139.6 (с, Ph), 128.3 (с, Ph), 128.0 (с, Ph), 126.2 (с, Ph), 112.9 (с, CH), 112.6 (с, CN), 41.3 (с, CH₂), 29.5 (с, CH₂). m/z = 226 [M+1]⁺.

(4-Бromo-2-флуорофеніл)[3-ціано-1H-піразол-5-іл]-метанон (4.179). Жовтувата тверда речовина (133 мг, 0.45 ммоль, 37%). Сублімацію проводять

за температури 200 °С. Т.пл. = 104–105 °С. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ = 7.64 (псевдо т, J = 8.0 Гц, 1H, *Ph*), 7.56 (псевдо т, J = 10.0 Гц, 2H, *Ph*), 7.31 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (CD_3OD): δ = 162.0 (с), 159.5 (с), 132.4 (с), 128.7 (с), 128.0 (с), 125.2 (с), 120.9 (с), 120.7 (д, J = 30 Гц), 115.8 (с). ^{19}F ЯМР (CD_3OD): δ = –110.8 (с, 1F). m/z = 294, 296 $[\text{M}+1]^+$.

Диметил-3-ціано-1H-піразол-4,5-дикарбоксилат (4.169). Біла тверда речовина (169 мг, 0.81 ммоль, 68%). Т.пл. = 98–99 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 3.97 (с, 3H, CH_3), 3.94 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 159.9 (с, CO), 157.9 (с, CO), 135.3 (розшир. с, C), 127.4 (с, C), 119.2 (с, C), 111.6 (с, CN), 53.5 (с, CH_3), 52.9 (с, CH_3). m/z = 210 $[\text{M}+1]^+$.

(3RS,6RS)-5-Феніл-3-ціано-3a,6a-дигідропіроло[3,4-с]піразол-4,6(1H,5H)-діон (4.180). Отримують за загальною методикою без очищення у вигляді безбарвної твердої речовини (190 мг, 0.80 ммоль, 67%) з наступною перекристалізацією з MeOH. Т.пл. = 175–176 °С. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ = 7.51 (т, J = 7.5 Гц, 3H, *Ph*), 7.27 (д, J = 7.5 Гц, 2H, *Ph*), 5.14 (1H, д, $^3J_{\text{H-H}}$ = 10.5 Гц, COCH), 4.63 (1H, д, $^3J_{\text{H-H}}$ = 10.5 Гц, COCH). ^{13}C ЯМР (CD_3OD): δ = 173.0 (с, NCO), 171.5 (с, NCO), 133.8 (с, C), 131.4 (с, C, *Ph*), 129.5 (с, CH, *Ph*), 129.3 (с, CH, *Ph*), 128.3, 126.1 (с, CH, *Ph*), 115.2 (с, C), 112.9 (с, CN+C), 63.6 (с, CHCO), 52.3 (с, CHCO). m/z = 241 $[\text{M}+1]^+$.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено шляхи вирішення наукової проблеми розробки стратегій синтезу нових конформаційно обмежених флуоровмісних аналогів природних амінокислот, структурно різноманітних флуоровмісних амінів і діазоалканів як цінних будівельних блоків для одержання на їх основі біологічно активних молекул для медичної та агрохімічної промисловості.

1. Проведено дизайн та синтезовано серію флуоровмісних моно- та біциклічних конформаційно обмежених амінокислот на основі циклопропану, циклобутану, циклогексану, біцикло[1.1.1]пентану, біцикло[2.2.2]октану та азабіцикло[3.1.0]гексану як міток ^{19}F -ЯМР для заміни залишків природних амінокислот: Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Ser, Thr, Pro.
2. Для ряду одержаних амінокислот (3- CF_3 -біциклопент[1.1.1]-1-илгліцину, 1-аміно-3-гідрокси-3- CF_3 -циклогексанкарбонової кислоти, 1-аміно-3-(4-флуорофеніл)циклобутан карбонової кислоти, 6,6-дифлуоро-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбонової кислоти, 2-аміно-(4-флуоробіцикло[2.2.2]окт-1-ил)ацетатної кислоти та 4- CF_3 -проліну) продемонстровано сумісність зі стандартними методами твердофазного пептидного синтезу, що дало можливість одержання ^{19}F -мічених пептидів та дослідження їх будови за допомогою методу твердотілого ^{19}F -ЯМР. Встановлено, що одержані амінокислоти є перспективними ^{19}F -ЯМР мітками, адже структури мічених пептидів не набувають змін через конформаційно обмежений бічний ланцюг.
3. На прикладі 1-аміно-4,4-дифлуороциклогексанкарбонової кислоти досліджено вплив атома Флуору на властивості молекули. Встановлено, що введення Флуору не змінює геометрію молекули, але впливає на значення pK_a (підвищує кислотність карбоксильної функції та знижує основність атома Нітрогену) та збільшує ліпофільність молекули.
4. Розроблено практичні синтетичні підходи для одержання ряду біциклічних флуоровмісних амінів – аналогів піперидину, піролідину та

азепану, а також мультиграмові синтетичні підходи до ізомерних як рацемічних, так і енантімерно чистих 2- і 3-CF₃-морфолінів.

5. На прикладі ізомерних CF₃-морфолінів досліджено вплив трифлуорометильної групи на їх властивості і показано, що введення CF₃-замісника не змінює геометрію морфолінового фрагмента, але знижує основність і збільшує ліпофільність молекул.
6. Розроблено надійну процедуру двохетапного мультиграмового одержання трьох ізомерних C-(2,2,2-трифлуоретил)анілінів і практичний загальний підхід до ізомерних (3,3,3-трифлуоропропіл)анілінів.
7. Показано, що генерування *in situ* ряду діазоалканів (CF₃CHN₂, C₂F₅CHN₂, HCF₂CF₂CHN₂, CF₂HCHN₂, CNCHN₂) з подальшим введенням в реакцію з алкенами/алкінами є ефективним способом одержання цінних піразолів та піразолінів з різними флуоровмісними замісниками. Розроблені процедури є високопрактичними, оскільки не вимагають ізоляції потенційно токсичних і вибухонебезпечних газоподібних діазосполук, не потребують застосування інертної атмосфери, каталізаторів та особливої підготовки розчинників, також легко масштабуються, що дозволяє отримувати граміві кількості піразол(ін)ових будівельних блоків.
8. Експериментально підтверджено, що взаємодія генерованих *in situ* флуоровмісних діазоалканів з електронодефіцитними алкенами/алкінами відбувається за I типом [3+2]-циклоприєднання, яке прискорюється субстратами з електроноакцепторними залишками та уповільнюється субстратами з електронодонорними групами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology / [ed. Iwao Ojima]. – Chippenhams: Blackwell Publishing, Ltd, 2009. – 640 p.
2. Peters R. A. Observations on the Metabolism of Fluoride in *Acacia georginae* and Some Other Plants / R. A. Peters, M. Shorthouse // *Nature*. – 1967. – Vol. 216. – P. 80–81.
3. Peters R. A. Identification of a Volatile Constituent formed by Homogenates of *Acacia georginae* exposed to Fluoride / R. A. Peters, M. Shorthouse // *Nature*. – 1971. – Vol. 231. – P. 123–124.
4. O'Hagan D. Fluorine-containing natural products / D. O'Hagan, D. B. Harper // *J. Fluorine Chem.* – 1999. – Vol. 100. – P. 127–133.
5. Fried J. Synthesis of 17α -hydroxycorticosterone and its 9α -halo derivatives from 11-epi- 17α -hydroxycorticosterone / J. Fried, E. F. Sabo // *J. Am. Chem. Soc.* – 1953. – Vol. 75. – P. 2273–2274.
6. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumor-inhibitory compounds / C. Heidelburger, N. K. Chaudhuri, P. Danneberg [та ін.] // *Nature*. – 1957. – Vol. 179. – P. 663–643.
7. Fluorine in medicinal chemistry / H.-J. Bohm, D. Banner, S. Bendels [та ін.] // *ChemBioChem*. – 2004. – Vol. 5. – P. 637–643.
8. MDL Drug Data Report (MDDR), version 2007.2 / MDL Information Services, Inc., Elsevier MDL: San Ramon, CA. – 2007.
9. Markovski L. N. Application of dialkylaminosulfur trifluorides in the synthesis of fluoroorganic compounds / L. N. Markovski, V. E. Pashinnik, A. V. Kirsanov // *Synthesis*. – 1973. – P. 787–789.
10. Middleton W. J. New fluorinating reagents. Dialkylaminosulfur fluorides / W. J. Middleton // *J. Org. Chem.* – 1975. – Vol. 40. – P. 574–578.
11. Next Generation of Fluorine-Containing Pharmaceuticals, Compounds Currently in Phase II–III Clinical Trials of Major Pharmaceutical Companies: New Structural Trends and Therapeutic Areas / Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu [та ін.] // *Chem. Rev.* –

2016. – Vol. 116(2). – P. 422–518.

12. Fujiwara T. Successful fluorine-containing herbicide agrochemicals / T. Fujiwara, D. O'Hagan // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2014. – Vol. 167. – P. 16–29.
13. Hagmann W. K. The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry / W. K. Hagmann // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2008. – Vol. 51 (15). – P. 4359–4369.
14. Fluorine in pharmaceutical industry: fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001–2011) / J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña [та ін.] // *Chem. Rev.* – 2014. – Vol. 114(4). – P. 2432–2506.
15. Kirsch P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications* / P. Kirsch. – Weinheim: Wiley-VCH, 2004. – 380 p.
16. O'Hagan D. Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C–F bond / D. O'Hagan // *Chem. Soc. Rev.* – 2008. – Vol. 37. – P. 308–319.
17. Smith M. B. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* / M. B. Smith, J. March [7th ed.]. – New York: Wiley-Interscience, 2013. – 2080 p.
18. Bondi A. van der Waals volumes and radii / A. Bondi // *J. Phys. Chem.* – 1964. – Vol. 68. – P. 441–451.
19. Wiberg K. B. Origin of the stability of carbon tetrafluoride: negative hyperconjugation reexamined / K. B. Wiberg, P. R. Rablen // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. – Vol. 115. – P. 614–625.
20. Lien P.-Y. Theoretical Modeling of the Hydrogen Abstraction Reaction of Fluoromethane by the Hydroxyl Radical / P.-Y. Lien, R.-M. You, W.-P. Hu // *J. Phys. Chem. A*. – 2001. – Vol. 105. – P. 2391–2400.
21. Шеппард У. Органическая химия фтора / У. Шеппард, К. Шартс. – М.: Мир, 1972. – 480 с.
22. Smart B. E. Fluorine substituent effects (on bioactivity) / B. E. Smart // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2001. – Vol. 109 (1). – P. 3–11.
23. Predicting and tuning physicochemical properties in lead optimization: amine basicities / M. Morgenthaler, E. Schweizer, A. Hoffmann-Roder [та ін.] // *ChemMedChem*. – 2007. – Vol. 2. – P. 1100–1115.

-
24. Lange's Handbook of Chemistry / [ed. J. A. Dean]. – New York: McGraw-Hill Inc., 1998 (15th ed). – 1414 p.
25. Brown H. C. In Determination of Organic Structures by Physical Methods / H. C. Brown [eds. E. A. Braude, F. C. Nachod]. – New York: Academic Press, 1955. – 810 p.
26. Schlosser M. Parametrization of Substituents: Effects of Fluorine and Other Heteroatoms on OH, NH, and CH Acidities / M. Schlosser // *Angewandte Chemie International Edition*. – 1998. – Vol. 37. – P. 1496–1513.
27. Smith D. A. Methods and Principles in Medicinal Chemistry. Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design / D. A. Smith, H. van de Waterbeemd, D. K. Walker. – Weinheim: Wiley-VCH, 2006. – Vol. 31. – 141 p.
28. 3-(4-Fluoropiperidin-3-yl)-2-phenylindoles as high affinity, selective, and orally bioavailable h5-HT(2A) receptor antagonists / M. Rowley, D. J. Hallett, S. Goodacre [та ін.] // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 44. – P. 1603–1614.
29. Fluorination of 3-(3-(piperidin-1-yl)propyl)indoles and 3-(3-(piperazin-1-yl)propyl)indoles gives selective human 5-HT1D receptor ligands with improved pharmacokinetic profiles / M. B. Van Niel, I. Collins, M. S. Beer // *J. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 42. – P. 2087–2104.
30. Hansch C. Exploring QSAR: Hydrophobic, electronic, and steric constants / C. Hansch, A. Leo, D. H. Hoekman / Washington, D. C.: American Chemical Society, 1995. – 557 p.
31. On the polarity of partially fluorinated methyl groups / Q. A. Huchet, B. Kuhn, B. Wagner [та ін.] // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2013. – Vol. 152. – P. 119–128.
32. Ganguly T. Hydrogen bonding ability of fluoroalcohols / T. Ganguly, S. Mal, S. Mukherjee // *Spectrochim. Acta, Part A*. – 1983. – Vol. 39A. – P. 657–660.
33. Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Pharmacological Evaluation of a Series of Fluorinated 3-Benzyl-5-Indolecarboxamides: Identification of 4-[[5-[[((2R)-2-Methyl-4,4,4-trifluorobutyl)carbamoyl]-1-methylindol-3-yl)methyl]-3-methoxy-N-[(2-methylphenyl)sulfonyl]benzamide, a Potent, Orally Active Antagonist of

-
- Leukotrienes D4 and E4 / R. T. Jacobs, P. R. Bernstein, L. A. Cronk [та ін.] // J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 37. – P. 1282–1297.
34. 26,26,26,27,27,27-hexafluoro-1,25-dihydroxyvitamin D3: A highly potent, long-lasting analog of 1,25-dihydroxyvitamin D3 / Y. Tanaka, H. F. DeLuca, Y. Kobayashi [та ін.] // Arch Biochem Biophys. – 1984. – Vol. 229. – P. 348–354.
35. Kaufman S. The enzymic conversion of 4-fluorophenylalanine to tyrosine / S. Kaufman // Biochem. Biophys. Acta. – 1961. – Vol. 51. – P. 619–621.
36. Discovery of 1-(4-Fluorophenyl)-(3R)-[3-(4-fluorophenyl)-(3S)-hydroxypropyl]-(4S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone (SCH 58235): A Designed, Potent, Orally Active Inhibitor of Cholesterol Absorption / S. B. Rosenblum, T. Huynh, A. Afonso [та ін.] // J. Med. Chem. – 1998. – Vol. 41. – P. 973–980.
37. In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. / M. Van Heek, C. F. France, D. S. Compton [та ін.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1997. – Vol. 283. – P. 157–163.
38. Clader J. W. The discovery of ezetimibe: a view from outside the receptor / J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 47(1). – P. 1–9.
39. Improving metabolic stability of phosphodiesterase-4 inhibitors containing a substituted catechol: prevention of reactive intermediate formation and covalent binding / N. Chauret, D. Guay, C. Li [та ін.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2002. – Vol. 12. – P. 2149–2152.
40. Difluorothromboxane A2 and stereoisomers: stable derivatives of thromboxane A2 with differential effects on platelets and blood vessels / T. A. Morinelli, A K. Okwu, D. E. Mais [та ін.] // J. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 1989. – Vol. 86. – P. 5600–5604.
41. Synthesis of chemically stable prostacyclin analogs / K. Bannai, T. Toru, T. Oba [та ін.] // Tetrahedron. – 1983. – Vol. 39. – P. 3807–3819.
42. 7,7-Difluoroprostacyclin derivative, AFP-07, a highly selective and potent agonist for the prostacyclin receptor / C.-S. Chang, M. Negishi, T. Nakano [та ін.] //

Prostaglandins. – 1997. – Vol. 53. – P. 83–90.

43. The difluoromethylene group as a replacement for the labile oxygen in steroid sulfates: a new approach to steroid sulfatase inhibitors / J. Lapierre, V. Ahmed, M.-J. Chen [та ін.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14. – P. 151–155.

44. Trifluoroethylamines as amide isosteres in inhibitors of cathepsin K / W. C. Black, C. I. Bayly, D. E. Davis [та ін.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15. – P. 4741–4744.

45. Stereospecific determination, chiral inversion in vitro and pharmacokinetics in humans of the enantiomers of thalidomide / T. Eriksson, S. Bjorkman, B. Roth [та ін.] // *Chirality.* – 1995. – Vol. 7. – P. 44–52.

46. (*R*)- and (*S*)-3-Fluorothalidomides: Isosteric Analogues of Thalidomide / Y. Takeuchi, T. Shiragami, K. Kimura [та ін.] // *Org. Lett.* – 1999. – Vol. 1. – P. 1571–1573.

47. Significant inter - and intramolecular O – H · · · FC hydrogen bonding / T. J. Barbarich, C. D. Rithner, S. M. Miller [та ін.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – Vol. 121. – P. 4280–4281.

48. Katagiri T. Chiral recognition by multicenter single proton hydrogen bonding of trifluorolactates / T. Katagiri, K. Uneyama // *Chem. Lett.* – 2001. – P. 1330–1331.

49. Bartolomé C. Is there any bona fide example of O–H · · · F–C bond in solution? The cases of $\text{HOC}(\text{CF}_3)_2(4\text{-X-2,6-C}_6\text{H}_2(\text{CF}_3)_2)(\text{X}=\text{Si}(\text{i-Pr})_3\text{CF}_3)$ / C. Bartolomé, P. Espinet, J. Martín-Alvarez // *Chem. Commun.* – 2007. – P. 4384–4386.

50. Effect of fluorine substitution on the agonist specificity of norepinephrine / D. Cantacuzene, K. L. Kirk, D. H. McCulloh [та ін.] // *Science.* – 1979. – Vol. 204. – P. 1217–1219.

51. Müller K. Fluorine in pharmaceuticals: looking beyond intuition / K. Müller, C. Faeh, F. Diederich // *Science.* – 2007. – Vol. 317. – P. 1881–1886.

52. Wu D. Conformational Properties of 1,3-Difluoropropane / D. Wu, A. Tian, H. Sun // *J. Phys. Chem. A.* – 1998. – Vol. 102. – P. 9901–9905.

53. Synthesis and Conformation of Multi-Vicinal Fluoroalkane Diastereoisomers / L.

-
- Hunter, A. M. Z. Slawin, P. Kirsch [та ін.] // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2007. – Vol. 46. – P. 7887–7890.
54. 3-Fluoropiperidines and *N*-Methyl-3-fluoropiperidinium Salts: The Persistence of Axial Fluorine / A. M. Sum, D. C. Lankin, K. Hardcastle [та ін.] // *Chem. Eur. J.* – 2005. – Vol. 11. – P. 1579–1591.
55. The observation of a large gauche preference when 2-fluoroethylamine and 2-fluoroethanol become protonated / C. R. Briggs, M. J. Allen, D. O'Hagan [та ін.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – Vol. 2. – P. 732–740.
56. An Electrostatic Gauche Effect in β -Fluoro- and β -Hydroxy-*N*-ethylpyridinium Cations / N. E. J. Gooseman, D. O'Hagan, M. J. G. Peach [та ін.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – Vol. 46. – P. 5904–5908.
57. Origin of the Gauche Effect in substituted ethanes and ethenes / K. B. Wiberg, M. A. Murcko, K. E. Laidig [та ін.] // *J. Phys. Chem.* – 1990. – Vol. 94. – P. 6956–6959.
58. The preferred conformation of *N*- β -fluoroethylamides. Observation of the fluorine amide gauche effect / D. O'Hagan, C. Bilton, J. A. K. Howard [та ін.] // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 2000. – P. 605–607.
59. Solid state and theoretical evaluation of beta-fluoroethyl esters indicate a fluorine-ester gauche effect / C. R. Briggs, D. O'Hagan, H. S. Rzepa [та ін.] // *J. Fluorine Chem.* – 2004. – Vol. 125. – P. 19–25.
60. Juaristi E. Recent studies of the anomeric effect / E. Juaristi, G. Cuevas // *Tetrahedron.* – 1992. – Vol. 48. – P. 5019–5087.
61. Tozer D. The conformation and internal rotational barrier of benzyl fluoride / D. Tozer // *J. Chem. Phys. Lett.* – 1999. – Vol. 308. – P. 160–164.
62. Fluorine in medicinal chemistry / S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow [та ін.] // *Chem. Soc. Rev.* – 2008. – Vol. 37. – P. 320–330.
63. Crystal structure at 1.9-Å resolution of human immunodeficiency virus (HIV) II protease complexed with L-735,524, an orally bioavailable inhibitor of the HIV proteases / Z. Chen, Y. Li, E. Chen [та ін.] // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269. – P. 26344–26348.

-
64. Myers A. G. Asymmetric Synthesis of Chiral Organofluorine Compounds: Use of Nonracemic Fluoriodoacetic Acid as a Practical Electrophile and Its Application to the Synthesis of Monofluoro Hydroxyethylene Dipeptide Isosteres within a Novel Series of HIV Protease Inhibitors / A. G. Myers, J. K.; Barbay, B. J. Zhong // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – Vol. 123. – P. 7207–7219.
65. Synthesis, conformation and biological evaluation of the enantiomers of 3-fluoro- γ -aminobutyric acid ((*R*)- and (*S*)-3F-GABA): An analogue of the neurotransmitter GABA / G. Deniau, A. M. Z. Slawin, T. Lebl [та ін.] // *ChemBioChem.* – 2007. – Vol. 8. – P. 2265–2274.
66. Спектроскопія ядерного магнітного резонанса для хіміків / [Ю. М. Воловенко, В.Г. Карцев, И.В. Комаров та ін.]. – М: МБФНП, 2011. – 704 с.
67. Solid-state ^{19}F -nuclear magnetic resonance analysis of membrane-active peptides / [A. S. Ulrich, P. Wadhvani, U. Dürr та ін.] // *NMR Spectroscopy of Biological Solids* [Ed. A. Ramamoorthy]. – Taylor & Francis. – 2004. – P. 215–236.
68. Ulrich A. S. Solid state ^{19}F -NMR methods for studying biomembranes / A. S. Ulrich // *Prog. NMR Spectr.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1–21.
69. Grage S. L. Orientation-dependent ^{19}F dipolar couplings within a trifluoromethyl-group are revealed by multipulse solid state NMR / S. L. Grage, A. S. Ulrich // *J. Magn. Res.* – 2000. – Vol. 146. – P. 81–88.
70. Qiu X. Synthesis of fluorinated amino acids / X. Qiu, W. Meng, F. Qin // *Tetrahedron.* – 2004. – Vol. 60. – P. 6711–6745.
71. 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.] // *Angewandte Chemie International Edition.* – 2006. – Vol. 45(34). – P. 5659–5661.
72. Synthesis of Trifluoromethyl-Substituted Proline Analogues as ^{19}F -NMR Labels for Peptides in the Polyproline II Conformation / P. K. Mykhailiuk, S. Afonin, G. V. Palamarchuk [та ін.] // *Angewandte Chemie International Edition.* – 2008. – Vol.

47(31). – P. 5765–5767.

73. Orientation of the antimicrobial peptide PGLa in lipid membranes determined from ^{19}F -NMR dipolar couplings of 4- CF_3 -phenylglycine labels / R.W. Glaser, C. Sachse, U. H. N. Durr [та іх.] // J. Magn. Reson. – 2004. – Vol. 168. – P. 153–163.

74. Concentration-Dependent Realignment of the Antimicrobial Peptide PGLa in Lipid Membranes Observed by Solid-State ^{19}F -NMR / R.S.W. Glaser, C. Sachse, U.H.N. Durr [та іх.] // Biophys. J. – 2005. – Vol. 88. – P. 3392–3397.

75. Solid state NMR analysis of the dipolar couplings within and between distant CF_3 -groups in a membrane-bound peptide / S. L. Grage, A. V. Suleymanova, S. Afonin [та іх.] // J. Magn. Reson. – 2006. – Vol. 203. – P. 77–86.

76. Evaluating the amino acid CF_3 -bicyclopentylglycine as a new label for solid-state ^{19}F -NMR structure analysis of membrane-bound peptides / S. Afonin, P. K. Mykhailiuk, I. V. Komarov, A. S. Ulrich // J. Pept. Sci. – 2007. – Vol. 13. – P. 614–623.

77. Mykhailiuk P. K. New Fluorine-Labelled Amino Acids as ^{19}F NMR Reporters for Structural Peptide Studies: Design, Synthesis, and Applications: PhD Thesis / P. K. Mykhailiuk. – University of Karlsruhe, 2008.

78. Tiltak D. Strukturelle und funktionelle Untersuchungen der antimikrobiellen Peptide MSI- 103 und Temporin A: PhD Thesis / D. Tiltak. – University of Karlsruhe, 2009.

79. Synthesis of Trifluoromethyl-Substituted Proline Analogues as ^{19}F NMR Labels for Peptides in the Polyproline II Conformation / P. K. Mykhailiuk, S. Afonin, G. V. Palamarchuk [та іх.] // Angew. Chem. Int. Ed. – 2008. – Vol. 45. – P. 5765–5767.

80. Ehni S. Die charakterisierung von Transportan 10 in der biomembran: Diploma Thesis / S. Ehni. – University of Karlsruhe, 2009.

81. Compatibility of the conformationally rigid CF_3 -Bpg side chain with the hydrophobic coiled-coil interface / M. Salwiczek, P. K. Mikhailiuk, S. Afonin [та іх.] // Amino Acids. – 2010. – Vol. 39. – P. 1589–1593.

82. Wadhwani P. Structure Analysis of Membrane-Active Peptides Using ^{19}F -labeled

Amino Acids and Solid-State NMR / P. Wadhwani, E. Strandberg // Wiley-Blackwell. – 2009. – P. 463–493.

83. Adcock J. L. Nucleophilic substitution in 1-substituted 3-iodobicyclo[1.1.1]pentanes. A new synthetic route to functionalized bicyclo[1.1.1]pentane derivatives / J. L. Adcock, A. A. Gack // J. Org. Chem. – 1992. – Vol. 57. – P. 6206–6210.

84. Membrane-bound structure and alignment of the antimicrobial β -sheet peptide gramicidin S derived from angular and distance constraints by solid state ^{19}F -NMR / J. Salgado, S. L. Grage, L. H. Kondejewski [та іх.] // J. Biomol. NMR. – 2001. – Vol. 21. – P. 191–208.

85. 4-Fluorophenylglycine as a Label for ^{19}F NMR Structure Analysis of Membrane-Associated Peptides / S. Afonin, R. W. Glaser, M. Berditchevskaia [та іх.] // ChemBioChem. – 2003. – Vol. 4. – P. 1151–1163.

86. “Boomerang”-like insertion of a fusogenic peptide in a lipid membrane revealed by solid-state ^{19}F NMR / S. rr, R. Glaser, A. Ulrich // Magn. Reson. Chem. – 2004. – Vol. 42. – P. 195–203.

87. ^{19}F -Labeling of Peptides Revealing Long-Range NMR Distances in Fluid Membranes / S. L. Grage, X. Xu, M. Schmitt [та іх.] // J. Phys. Chem. Lett. – 2014. – Vol. 5. – P. 4256–4259.

88. Evaluation of selective inhibitors of 11 β -HSD1 for the treatment of hypertension / D. R. Bauman, A. Whitehead, L. C. Contino [та іх.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2013. – Vol. 23. – P. 3650–3653.

89. Discovery of 4-heteroaryl bicyclo[2.2.2]octyltriazoles as potent and selective inhibitors of 11 β -HSD1: Novel therapeutic agents for the treatment of metabolic syndrome / X. Gu, J. Dragovic, G. C. Koo [та іх.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15. – P. 5266–5269.

90. Adcock W. Synthesis of 4-substituted bicyclo[2.2.2]oct-1-yl fluorides / W. Adcock, A. N. Abeywickrema // J. Org. Chem. – 1982. – Vol. 47. – P. 2951–2957.

91. Della E. Synthesis of bridgehead fluorides by fluorodeiodination / E. W. Della, N.

-
- J. Head // *J. Org. Chem.* – 1992. – Vol. 57. – P. 2850–2855.
92. Della E. W. Synthesis of Bridgehead-Bridgehead Substituted Bicycloalkanes / E. W. Della, J. Tsanaktsidis // *Aust. J. Chem.* – 1985. – Vol. 38. – P. 1705–1718.
93. Rodlike Molecules by Kolbe Electrolysis / G. Nuding, F. Voegtle, K. Danielmeier, E. Steckhan // *Synthesis*. – 1996. – Vol. 1. – P. 71–76.
94. Grob C. A. Die Synthese von 4-substituierten Bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-nitrobenzolsulfonaten / C. A. Grob, R. Rich // *Helv. Chim. Acta.* – 1979. – Vol. 62. – P. 2802–2816.
95. An Efficient and Practical Synthesis of L- α -Amino Acids Using (R)-Phenylglycinol as a Chiral Auxiliary / T. Inaba, I. Kozono, M. Fujita, K. Ogura // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1992. – Vol. 65. – P. 2359–2365.
96. Chakraborty T. K. α -Phenylglycinol as chiral auxiliary in diastereoselective Strecker synthesis of α -amino acids // T. K. Chakraborty, K. A. Hussain, G. V. Reddy // *Tetrahedron*. – 1995. – Vol. 51. – P. 9179–9190.
97. Inaba T. Thermodynamically controlled 1,3-asymmetric induction in an acyclic system: equilibration of α -amino nitriles derived from α -alkylbenzylamines and aldehydes / T. Inaba, M. Fujita, K. J. Ogura // *Org. Chem.* – 1991. – Vol. 56. – P. 1274–1279.
98. Peptide sweeteners. 6. Structural studies on the C-terminal amino acid of L-aspartyl dipeptide sweeteners // J. W. Tsang, B. Schmied, R. Nyfeler, M. Goodman // *J. Med. Chem.* – 1984. – Vol. 27. – P. 1663–1668.
99. 1-Aminocyclobutanecarboxylic Acid Derivatives as Novel Structural Elements in Bioactive Peptides: Application to Tuftsin Analogs / E. Gershonov, R. Granoth, E. Tzehoval [та ил.] // *J. Med. Chem.* – 1996. – Vol. 39. – P. 4833–4843.
100. Conformational Characterization of the 1-Aminocyclobutane-1-carboxylic Acid Residue in Model Peptides / M. Gatos, F. Formaggio, M. Crisma [та ил.] // *J. Pept. Sci.* – 1997. – Vol. 3. – P. 110–122.
101. Conformational Analysis of 2-Substituted Cyclobutane- α -amino Acid Derivatives. A Synergistic Experimental and Computational Study / G. Jiménez-Osés,

-
- F. Corzana, J. H. Busto [та ін.] // J. Org. Chem. – 2006. – Vol. 71. – P. 1869–1878.
102. On-bead combinatorial techniques for the identification of selective aldose reductase inhibitors / L. I. Robins, S. M. Dixon, D. K. Wilson, M. Kurth // J. Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14. – P. 7728–7735.
103. Cyclobutane derivatives as potent NK₁ selective antagonists / M. L. Wroblewski, G. A. Reichard, S. Paliwal [та ін.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – Vol. 16. – P. 3859–3863.
104. Synthesis, NMDA Receptor Antagonist Activity, and Anticonvulsant Action of 1-Aminocyclobutanecarboxylic Acid Derivatives / Y. Gaoni, A. G. Chapman, N. Parvez [та ін.] // J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 37. – P. 4288–4292.
105. Allan R. D. Synthesis and activity of a potent N-methyl-D-aspartic acid agonist, trans-1-aminocyclobutane-1,3-dicarboxylic acid, and related phosphonic and carboxylic acids / R. D. Allan, J. R. Hanrahan, T. W. Hambley // J. Med. Chem. – 1990. – Vol. 33. – P. 2905–2915.
106. Kabalka G. W. Synthesis of 1-Amino-3-[(dihydroxyboryl)methyl]-cyclobutanecarboxylic Acid as a Potential Therapy Agent / G. W. Kabalka, M.-L. Yao // J. Org. Chem. – 2004. – Vol. 69. – P. 8280–8286.
107. Synthesis of syn- and anti-1-Amino-3-[¹⁸F]fluoromethyl-cyclobutane-1-carboxylic Acid (FMACBC), Potential PET Ligands for Tumor Detection / L. Martarello, J. McConathy, V. M. Camp [та ін.] // J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 45. – P. 2250–2259.
108. Shoup T. M. Synthesis of [F-18]-1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid (FACBC): a PET tracer for tumor delineation / T. M. Shoup, M. M. Goodman // J. Labelled Compd. Radiopharm. – 1999. – Vol. 42. – P. 215–225.
109. Пат. WO2007001940, МПК A61K51/00. Imaging Agents / M. M. Goodman; appl. Univ Emory. – № 2007001940; заявл. 19.06.2006; опубл. 04.01.2007. – 42 p.
110. Gallucci R. R. Chlorination of aliphatic ketones in methanol / R. R. Gallucci, R. Going // J. Org. Chem. – 1981. – Vol. 46. – P. 2532–2538.
111. Perkin W. H. Ueber die Einwirkung von Trimethylenbromid auf Acetessigäther,

- Benzoylessigäther und Malonsäureäther / W. H. Perkin // Ber. Dtsch. Chem. Ges. – 1883. – Vol. 16. – P. 1787–1797.
112. Perkin W. H. Ueber die Einwirkung von Aethylenbromid auf Malonsäureäther / W. H. Perkin // Ber. Dtsch. Chem. Ges. – 1884. – Vol. 17. – P. 54–59.
113. Pigou P. E. Convenient route to 1,3-disubstituted cyclobutanes. An inexpensive synthesis of 3-oxocyclobutanecarboxylic acid / P. E. Pigou, C. H. Schiesser // J. Org. Chem. – 1988. – Vol. 53. – P. 3841–3843.
114. Пат. DE566094, МПК C07D233/72. Verfahren zur Darstellung von Hydantoinen / H. Bergs. – № 566094; заявл. 26.05.1929; опубл. 01.12.1932. – 2 p.
115. Bucherer H. R. Hydroxy nitriles of cyclic ketones / H. R. Bucherer, H. J. Barsch // J. Prakt. Chem. – 1934. – Vol. 140. – P. 151–171.
116. Dmowski W. Houben–Weyl Methods of Organic Chemistry / W. Dmowski [B. Baasner, H. Hagemann, J. C. Tatlow, Eds.] // Stuttgart: Thieme, 1999. – Vol. E10a. – 321 p.
117. Sikorska E. Conformational studies of highly potent 1-aminocyclohexane-1-carboxylic acid substituted V2 vasopressin agonists / E. Sikorska, R. Ślusarz, B. Lammek / J. Pept. Res. – 2006. – Vol. 66. – P. 30–40.
118. Binaphthyl-anchored antibacterial tripeptide derivatives with hydrophobic C-terminal amino acid variations / J. B. Bremner,; P. A. Keller,; S. G. Pyne [та ін.] // Beilstein J. Org. Chem. – 2012. – Vol. 8. – P. 1265–1270.
119. Application of 1-Aminocyclohexane Carboxylic Acid to Protein Nanostructure Computer Design / F. Rodrigues-Ropero, D. Zanuy, J. Casanovas [та ін.] // J. Chem. Inf. Model. – 2008. – Vol. 48. – P. 333–343.
120. Potent Antagonists of the SH2 Domain of Grb2: Optimization of the X+1 Position of 3-Amino-Z-Tyr(PO₃H₂)-X+1-Asn-NH₂ / C. Garcia-Escheverria, P. Furet, B. Gay [та ін.] // J. Med. Chem. – 1998. – Vol. 41. – P. 1741–1744.
121. Highly potent inhibitors of the Grb2-SH2 domain / J. Schoepfer, H. Fretz, B. Gay [та ін.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1999. – Vol. 9. – P. 221–226.
122. Mann A. Conformational Restriction and/or Steric Hindrance in Medicinal

Chemistry In The Practice of Medicinal Chemistry / [C. G. Wermuth Ed. 3rd ed.] // Amsterdam: Academic/Elsevier. – 2008. – 363 p.

123. Lipinski C. A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability / C. A. Lipinski // J. Pharmacol. Toxicol. Methods. – 2000. – Vol. 44. – P. 235–249.

124. Double-Blind Clinical Trials of Oral Cycloacillin and Ampicillin / J. A. Gold, C. P. Hegarty, M. W. Deitch, B. R. Walker // Antimicrob. Agents Chemother. – 1979. – Vol 15(1). – P. 55–58.

125. Phase I Trial of Spiromustine (NSC 172112) and Evaluation of Toxicity and Schedule in a Murine Model / R. Pazdur, B. G. Redman, T. Corbett [та ін.] // Cancer Res. – 1987. – Vol. 47. – P. 4213–4217.

126. Effect of One Year Treatment with the Cathepsin-K Inhibitor, Balicatib, on Bone Mineral Density (BMD) in Postmenopausal Women with Osteopenia/Osteoporosis / S. Adami, J. Supronik, T. Hala [та ін.] // J. Bone Miner. Res. – 2006. – Vol. 21. – P. S24.

127. Lysosomotropism of basic cathepsin K inhibitors contributes to increased cellular potencies against off-target cathepsins and reduced functional selectivity / J.-P. Falgueyret, S. Desmarais, R. Oballa [та ін.] // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48. – P. 7535–7543.

128. Solution phase parallel synthesis and evaluation of MAPK inhibitory activities of close structural analogues of a Ras pathway modulator / D. S. Middleton, A. R. MacKenzie, S. D. Newman [та ін.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15. – P. 3957–3962.

129. β -Substituted Cyclohexanecarboxamide: A Nonpeptidic Framework for the Design of Potent Inhibitors of Cathepsin K / S. N. Crane, W. C. Black, J. T. Palmer [та ін.] // J. Med. Chem. 2006, 49, 1066–1079.

130. Bradykinin B1 receptor antagonists: An α -hydroxy amide with an improved metabolism profile / S. D. Kuduk, R. K. Chang, R. M. DiPardo [та ін.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol. 18. – P. 5107–5110.

-
131. Identification of a series of 4-[3-(quinolin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]piperaziny l ureas as potent smoothened antagonist hedgehog pathway inhibitors / J. M. Ontoria, L. L. Bufi, C. Torrisi [та ін.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21. – P. 5274–5282.
132. Praziquantel analogs with activity against juvenile *Schistosoma mansoni* / Y. Dong, J. Chollet, M. Vargas [та ін.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20. – P. 2481–2484.
133. Overcoming HERG affinity in the discovery of the CCR5 antagonist maraviroc / D. A. Price, D. Armour, M. de Groot [та ін.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16. – P. 4633–4637.
134. Пат. EP1806342, МПК C07D213/82. 3-Carbamoyl-2-pyridone derivative / N. Shizuka, T. Sasatani, Y. Hiramatsu [та ін.]; appl. Shionogi & Co. – № 1806342; заявл. 28.10.2005; опубл. 07.11.2007. – 398 p.
135. Bucherer H. T., Fischbeck H. T. / *J. Prakt. Chem.* – 1934. – Vol. 140. – P. 69.
136. Bucherer H. T., Steiner W. / *J. Prakt. Chem.* – 1934. – Vol. 140. – P. 291.
137. Aminodifluorosulfinium Salts: Selective Fluorination Reagents with Enhanced Thermal Stability and Ease of Handling / A. L'Heureux, F. Beaulieu, F. Laflamme [та ін.] // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75. – P. 3401–3411.
138. Aminodifluorosulfinium Tetrafluoroborate Salts as Stable and Crystalline Deoxofluorinating Reagents / F. Beaulieu, L.-P. Beauregard, G. Courchesne [та ін.] // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11. – P. 5050–5053.
139. Bis(2-methoxyethyl)aminosulfur Trifluoride: A New Broad-Spectrum Deoxofluorinating Agent with Enhanced Thermal Stability / G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi [та ін.] // *J. Org. Chem.* – 1999. – Vol. 64. – P. 7048–7054.
140. Haycock-Lewandowski S. J. Development of a Bulk Enabling Route to Maraviroc (UK-427,857), a CCR-5 Receptor Antagonist / S. J. Haycock-Lewandowski, A. Wilder, J. Ahman // *Org. Process Res. Dev.* – 2008. – Vol. 12. – P. 1094–1103.
141. Kruger G. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie / Thieme:

Stuttgart. – 1985. – Vol. E5. – P. 534–546.

142. Kubik S. Synthesis of α,α -dialkylated amino acids with adenine or thymine residues a new mild and facile hydrolysis of hydantoins / S. Kubik, R. Meissner, S. Rebek // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – Vol. 35. – P. 6635–6638.

143. Alicyclic Ring Structure: Conformational Influence of the CF₂ Group in Cyclododecanes / M. Skibinski, Y. Wang, A. M. Z. Slawin [та ін.] // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2011. – Vol. 50. – P. 10581–10584.

144. Dunitz J. D. Crystal Structure of 1,1,4,4-Tetrafluorocyclohexane at 95 K / J. D. Dunitz, W. B. Schweizer, P. Seiler // *Helv. Chim. Acta.* – 1983. – Vol. 66. – P. 134–137.

145. Redetermination of 1-carboxycyclohexan-1-aminium chloride / L. M. Belandria, G. E. Delgado, A. J. Mora [та ін.] // *Acta Crystallogr., Sect. E.* – 2009. – Vol. 65. – P. o245.

146. Zefirov N. S. Stereochemical studies. XXXIV. Quantitative description of ring puckering via torsional angles. The case of six-membered rings / N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, E. E. Dashevskaya // *J. Phys. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 3. – P. 147–158.

147. Two Cyclohexanespiro-5'-hydantoin Monohydrates / T. J. Gauthier, T. S. Yokum, G. A. Morales [та ін.] // *Acta Crystallogr., Sect. C.* – 1997. – Vol. 53. – P. 1659–1661.

148. Medicinal chemistry of hERG optimizations: Highlights and hang-ups / C. Jamieson, M. E. Moir, Z. Rankovic, G. Wishart // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49. – P. 5029–5046.

149. Oxetanes in Drug Discovery: Structural and Synthetic Insights / G. Wuitschik, E. M. Carreira, B. Wagner [та ін.] // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53. – P. 3227–3246.

150. Cativiela C. Recent progress on the stereoselective synthesis of cyclic quaternary α -amino acids / C. Cativiela, M. Ordycez // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2009. – Vol. 20. – P. 1–63.

151. Brackmann F. Natural Occurrence, Syntheses, and Applications of Cyclopropyl-Group-Containing α -Amino Acids. 1. 1-Aminocyclopropanecarboxylic Acid and

Other 2,3-Methanoamino Acids / F. Brackmann, A. de Meijere // Chem. Rev. – 2007. – Vol. 107. – P. 4493–4537.

152. Brackmann F. Natural Occurrence, Syntheses, and Applications of Cyclopropyl-Group-Containing α -Amino Acids. 2. 3,4- and 4,5-Methanoamino Acids / F. Brackmann, A. de Meijere // Chem. Rev. – 2007. – Vol. 107. – P. 4538–4583.

153. On the biosynthesis of ethylene. Determination of the stereochemical course using modified substrates / J. E. Baldwin, R. M. Adlington, G. A. Lajoie, B. J. Rawlings // J. Chem. Soc. Chem. Commun. – 1985. – P. 1496–1498.

154. Hill R. K. Stereochemistry of the enzymatic ring opening of 1-aminocyclopropanecarboxylic acid / R. K. Hill, S. R. Prakash // J. Am. Chem. Soc. – 1984. – Vol. 106. – P. 795–796.

155. Breckenridge R. J. Enzyme inhibition by electrophilic cyclopropane derivatives / R. J. Breckenridge, C. J. Suckling // Tetrahedron. – 1986. – Vol. 42. – P. 5665–5677.

156. Ahmad S. Inhibition of pig kidney L-aromatic amino acid decarboxylase by 2,3-methano-m-tyrosines / S. Ahmad, R. S. Phillips, C. H. Stammer // J. Med. Chem. – 1992. – Vol. 35. – P. 1410–1417.

157. Kukhar V. P. Fluorine Containing Amino Acids: Synthesis and Properties / V. P. Kukhar, V. A. Soloshonok // Chichester: Wiley. – 1994.

158. Synthetic strategies to α -trifluoromethyl and α -difluoromethyl substituted α -amino acids. / R. Smits, C. Damiano Cadicamo, K. Burger, B. Kokschi // Chem. Soc. Rev. – 2008. – Vol. 37. – P. 1727–1739.

159. A Convenient Route to Trifluoromethyl-Substituted Cyclopropane Derivatives / P. K. Mykhailiuk, S. Afonin, A. S. Ulrich, I. V. Komarov // Synthesis. – 2008. – Vol. 11. – P. 1757–1760.

160. Fluoroalkyl substituted (Z)-dehydro α -amino ester as a building block for the fluorine-containing cyclopropyl α -amino esters and dihydrooxazole / W. Wan, Y. Gao, H. Jiang, J. Hao // J. Fluorine Chem. – 2008. – Vol. 129. – P. 510–514.

161. Katagiri T. Syntheses of Optically Active Trifluoronorcoronamic Acids / T. Katagiri, M. Irie, K. Uneyama // Org. Lett. – 2000. – Vol. 2. – P. 2423–2425.

-
162. Jiang B. A convenient stereoselective synthesis of trifluoromethyl-substituted polyfunctionalized cyclopropane: synthesis of ($\pm$)-trans-trifluoronorcoronamic acid / B. Jiang, F. Zhang, W. Xiong // *Chem. Commun.* – 2003. – P. 536–537.
163. Sloan M. J. Synthesis of a fluorinated analog of 1-aminocyclopropane carboxylic acid / M. J. Sloan, K. L. Kirk // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38. – P. 1677–1680.
164. Katagiri T. Stereospecific substitution at α -carbon to trifluoromethyl group: Application to optically active fluorinated amino acid syntheses / T. Katagiri, K. Uneyama // *Chirality.* – 2003. – Vol. 15. – P. 4–9.
165. Stammer C. H. Cyclopropane amino acids: 2,3- and 3,4-Methanoamino acids / C. H. Stammer // *Tetrahedron.* – 1990. – Vol. 46. – P. 2231–2254.
166. Facile synthesis and highly efficient resolution of a constrained cyclopropane analogue of phenylalanine / A. I. Jiménez, P. López, L. Oliveros, C. Cativiela // *Tetrahedron.* – 2001. – Vol. 57. – P. 6019–6026.
167. High yielding synthesis of dehydroamino acid and dehydropeptide derivatives / P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, J. Sacramento // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1999. – P. 3697–3703
168. Synthesis Using Suzuki Cross Couplings of Sulfur Analogues of Dehydrotryptophan with a Definite Stereochemistry / N. O. Silva, A. S. Abreu, P. M. T. Ferreira [та ін.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2002. – P. 2524–2528.
169. Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry: From Biophysical Aspects to Clinical Applications / V. S. Kubyshkin, I. V. Komarov, S. Afonin [та ін.] [Eds. V. Gouverneur, K. Müller]. – London: Imperial College Press. – 2012. – P. 91–139.
170. Swindells M. B. Intrinsic ϕ , ψ propensities of amino acids, derived from the coil regions of known structures / M. B. Swindells, M. W. MacArthur, J. M. Thornton // *Nature Structural & Molecular Biology.* – 1995. – Vol. 2. – P. 596–603.
171. Urban S. The rhomboid protease family: a decade of progress on function and mechanism / S. Urban, W. Dickey // *Genome Biol.* – 2011. – Vol. 12. – P. 231–241.
172. Unexpected role for a serine/threonine-rich domain in the *Candida albicans* Iff protein family / A. Boisrame [та ін.] // *Eukaryotic Cell.* – 2011. – Vol. 10. – P. 1317–

1330.

173. Dawson J. P. Motifs of serine and threonine can drive association of transmembrane helices / J. P. Dawson, J. S. Weinger, D. M. Engelman // *J. Mol. Biol.* – 2002. – Vol. 316. – P. 799–805.

174. Characterization of a membrane protein folding motif, the Ser zipper, using designed peptides / North B. [та ін.] // *J. Mol. Biol.* – 2006. – Vol. 359. – P. 930–939.

175. Threonine-rich repeats increase fibronectin binding in the candida albicans adhesin Als5p / Rauceo J. M. [та ін.] // *Eukaryot. Cell.* – 2006. – Vol. 5. – P. 1664–1673.

176. Antonny B. Mechanisms of membrane curvature sensing / B. Antonny // *Annu. Rev. Biochem.* – 2011. – Vol. 80. – P. 101–123.

177. Drin G. Amphipathic helices and membrane curvature / G. Drin, B. Antonny // *FEBS Lett.* – 2010. – Vol. 584. – P. 1840–1847.

178. Addition of Chiral Glycine, Methionine, and Vinylglycine Enolate Derivatives to Aldehydes and Ketones in the Preparation of Enantiomerically Pure α -Amino- β -Hydroxy Acids / D. Seebach, E. Juaristi, D. D. Miller [та ін.] // *Helv. Chim. Acta.* – 1987. – Vol. 70. – P. 237–261.

179. Kitamoto T. Preparation and conformational study of CF₃-containing enkephalin-derived oligopeptide / T. Kitamoto, S. Marubayashi, T. Yamazaki // *Tetrahedron.* – 2008. – Vol. 64. – P. 1888–1894.

180. Ballinger P. Acid Ionization Constants of Alcohols. II. Acidities of Some Substituted Methanols and Related Compounds / P. Ballinger, F. A. Long // *J. Am. Chem. Soc.* – 1960. – Vol. 82. – P. 795–798.

181. Ballinger P. Acid Ionization Constants of Alcohols. I. Trifluoroethanol in the Solvents H₂O and D₂O / P. Ballinger, F. A. Long // *J. Am. Chem. Soc.* – 1959. – Vol. 81. – P. 1050–1053.

182. Trifluoromethyl-substituted analogues of 1-aminocyclobutane-1-carboxylic acid / D. S. Radchenko, P. K. Mykhailiuk, A. V. Bezdudny, I. V. Komarov // *Synlett.* – 2009. – Vol. 11. – P. 1827–1829.

-
183. Ruppert I. Die ersten CF_3 -substituierten organyl(chlor)silane / I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach // *Tetrahedron Lett.* – 1984. – Vol. 25. – P. 2195–2198.
184. Prakash G. K. S. Perfluoroalkylation with Organosilicon Reagents / G. K. S. Prakash, A. K. Yudin // *Chem. Rev.* – 1997. – Vol. 97. – P. 757–786.
185. Preparation of oligomer-free N^α -Fmoc and N^α -urethane amino acids / D. R. Bolin, I. I. Sytwu, F. Humiec, J. Meienhofer // *Int. J. Peptide Prot. Res.* – 1989. – Vol. 33. – P. 353–359.
186. In vitro activity and killing effect of temporin A on nosocomial isolates of *Enterococcus faecalis* and interactions with clinically used antibiotics / A. Giacometti, O. Cirioni, W. Kamysz J. *Antimicrob. Chemother.* – 2005. – Vol. 55. – P. 272–274.
187. Grage S. L. Structural Parameters from ^{19}F Homonuclear Dipolar Couplings, Obtained by Multipulse Solid-State NMR on Static and Oriented Systems / S. L. Grage, A. S. Ulrich // *J. Magn. Reson.* – 1999. – Vol. 138. – P. 98–106.
188. Alignment of Druglike Compounds in Lipid Bilayers Analyzed by Solid-State ^{19}F -NMR and Molecular Dynamics, Based on Dipolar Couplings of Adjacent CF_3 Groups / U. H. N. Dürr, S. Afonin, B. Hoff [та ін.] // *J. Phys. Chem. B* – 2012. – Vol. 116. – P. 4769–4782.
189. Yu M. Recent Developments in Donor-acceptor Cyclopropanes / M. Yu, B. L. Pagenkopf // *Tetrahedron.* – 2005. – Vol. 61. – P. 321–347.
190. Reissig H.-U. Donor–Acceptor-Substituted Cyclopropane Derivatives and Their Application in Organic Synthesis / H.-U. Reissig, R. Zimmer // *Chem. Rev.* – 2003. – Vol. 103. – P. 1151–1196.
191. Reissig H.-U. Donor-Acceptor-Substituted Cyclopropanes: Versatile Building Blocks in Organic Synthesis / H.-U. Reissig // *Top. Curr. Chem.* – 1988. – Vol. 144. – P. 73–135.
192. Control of peptide conformation by the Thorpe-Ingold effect (α -tetrasubstitution) / C. Toniolo, M. Crisma, F. Formaggio, C. Peggion // *Biopolymers.* – 2001. – Vol. 60. – P. 396–419.

-
193. Maity P. Enantio- and diastereoselective syntheses of cyclic C α -tetrasubstituted α -amino acids and their use to induce stable conformations in short peptides / P. Maity, B. König // *Biopolymers*. – 2008. – Vol. 90. – P. 8–27.
194. Katz C. E. Unusual Tethering Effects in the Schmidt Reaction of Hydroxyalkyl Azides with Ketones: Cation- π and Steric Stabilization of a Pseudoaxial Phenyl Group / C. E. Katz, J. Aubé // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125. – P. 13948–13949.
195. Enzymatic Desymmetrization of Prochiral 2-Substituted-1,3-Diamines: Preparation of Valuable Nitrogenated Compounds / N. Rios-Lombardía, E. Busto, E. García-Urdiales [та ін.] // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74. – P. 2571–2574.
196. Accelrys Software Inc., Discovery Studio Modeling Environment [release 3.5]. – San Diego. – 2012.
197. Dunbrack R. L. Backbone-dependent rotamer library for proteins. Application to side-chain prediction / R. L. Dunbrack, M. Karplus // *J. Mol. Biol.* – 1993. – Vol. 230. – P. 543–574.
198. Gause G. F. Gramicidin S review of recent work / G. F. Gause // *Lancet*. – 1946. – Vol. 248. – P. 46–47.
199. Gramicidin S is active against both gram-positive and gram-negative bacteria / L. H. Kondejewski, S. W. Farmer, D. S. Wishart [та ін.] // *Int. J. Pept. Prot. Res.* – 1996. – Vol. 47. – P. 460–466.
200. Confining the χ space of basic natural amino acids: cyclobutane-derived χ_1, χ_2 - constrained analogues of arginine, lysine and ornithine / D. S. Radchenko, O. M. Michurin, O. O. Grygorenko [та ін.] // *Tetrahedron*. – 2013. – Vol. 69. – P. 505–511.
201. Optimized protocol for synthesis of cyclic Gramicidin S: starting amino acid is key to high yield / P. Wadhwani, Afonin S., Ieronimo M. [та ін.] // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71. – P. 55–61.
202. A new reagent for the cleavage of fully protected peptides synthesised on 2-chlorotriyl chloride resin / R. Bollhagen, M. Schmiedberger, K. Barlos, E. Grell // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1994. – P. 2559–2560.

-
203. Triple-Helix Propensity of Hydroxyproline and Fluoroproline: Comparison of Host–Guest and Repeating Tripeptide Collagen Models / A. V. Persikov, J. A. M. Ramshaw, A. Kirkpatrick, B. Brodsky // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125. – P. 11500–11501.
204. Stereoelectronic and steric effects in side chains preorganize a protein main chain / M. D. Shoulders, K. A. Satyshur, K. T. Forest, R. T. Raines // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2010. – Vol. 107. – P. 559–564.
205. Naduthambi D. Stereoelectronic Tuning of the Structure and Stability of the Trp Cage Miniprotein / D. Naduthambi, N. J. Zondlo // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – Vol. 128. – P. 12430–12431.
206. Tuning the cis/trans conformer ratio of Xaa-Pro amide bonds by intramolecular hydrogen bonds: the effect on PPII helix stability / M. Kuemin, Y. A. Nagel, S. Schweizer [та ін.] // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2010. – Vol. 49. – P. 6324–6327.
207. Peptidyl prolyl cis/trans-isomerases: comparative reactivities of cyclophilins, FK506-binding proteins, and parvulins with fluorinated oligopeptide and protein substrates / R. Golbik, C. Yu, E. Weyher-Stingl [та ін.] // *Biochemistry.* – 2005. – Vol. 44. – P. 16026–16034.
208. Improta R. Understanding the Role of Stereoelectronic Effects in Determining Collagen Stability. 1. A Quantum Mechanical Study of Proline, Hydroxyproline, and Fluoroproline Dipeptide Analogues in Aqueous Solution / R. Improta, C. Benzi, V. Barone // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – Vol. 123. – P. 12568–12577.
209. Fluorination-Free Synthesis of a 4,4-Difluoro-3,3-Dimethylproline Derivative / L. Chen, Y. M. Kim, D. J. Kucera [та ін.] // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71. – P. 5468–5473.
210. Code for collagen's stability deciphered / S. K. Holmgren, K. M. Taylor, L. E. Bretscher, R. T. Raines // *Nature.* – 1998. – Vol. 392. – P. 666–667.
211. Pharmacological characterization of the competitive GLUK5 receptor antagonist decahydroisoquinoline LY466195 in vitro and in vivo / B. Weiss, A. Alt, A. M. Ogden, M. Gates [та ін.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2006. – Vol. 318. – P. 772–

781.

212. Пат. WO2006040625, МПК A61K31/4015. Novel dipeptidyl peptidase iv inhibitors, pharmaceutical compositions containing them, and process for their preparation / A. Thomas, B. Gopalan, P. Lingam, V. S. Rao, D. M. Shah; appl. Glenmark pharmaceuticals SA. № 2006040625; заявл. 26.07.2005; опубл. 20.04.2006. – 142 p.

213. Discovery of Alogliptin: A Potent, Selective, Bioavailable, and Efficacious Inhibitor of Dipeptidyl Peptidase IV / J. Feng, Z. Zhang, M. B. Wallace [та ін.] // J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 50. – P. 2297–2300.

214. Discovery and Structure–Activity Relationships of Piperidinone- and Piperidine-Constrained Phenethylamines as Novel, Potent, and Selective Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors / Z. Pei, X. Li, T. W. von Geldern [та ін.] // J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 50. – P. 1983–1987.

215. Qiu X.-L. Synthesis of cis-4-Trifluoromethyl- and cis-4-Difluoromethyl-l-pyroglutamic Acids / X.-L. Qiu, F.-L. Qing // J. Org. Chem. – 2003. – Vol. 68. – P. 3614–3617.

216. Practical syntheses of 4-fluoroprolines / M. S. Chorghade, D. K. Mohapatra, G. Sahoo [та ін.] // J. Fluorine Chem. – 2008. – Vol. 129. – P. 781–784.

217. Proline Editing: A Divergent Strategy for the Synthesis of Conformationally Diverse Peptides / K. M. Thomas, D. Naduthambi, G. Tririyia, N. J. Zondlo // Org. Lett. – 2005. – Vol. 7. – P. 2397–2400.

218. Straightforward Synthesis of (S)- and (R)- α -Trifluoromethyl Proline from Chiral Oxazolidines Derived from Ethyl Trifluoropyruvate / G. Chaume, M.-C. Van Severen, S. Marinkovic, T. Brigaud // Org. Lett. – 2006. – Vol. 8. – P. 6123–6126.

219. Catalytic hydrogenation of ethyl 2-amino-2-difluoromethyl-4-cyanobutanoate and its Schiff base reaction modes / J. Zhu, B. A. Price, J. Walker, S. X. Zhao // Tetrahedron Lett. – 2005. – Vol. 46. – P. 2795–2797.

220. Shevchenko N. E. New method of preparation of C_2F_5Li and its reactions with cyclic imines and lactams: Synthesis of α -pentafluoroethyl proline / N. E. Shevchenko,

V. G. Nenajdenko, G.-V. Roschenthaler // J. Fluorine Chem. – 2008. – Vol. 129. – P. 390–396.

221. Catalytic Route to the Synthesis of Optically Active β,β -Difluoroglutamic Acid and β,β -Difluoroproline Derivatives / A. Suzuki, M. Mae, H. Amii, K. Uneyama // J. Org. Chem. – 2004. – Vol. 69. – P. 5132–5134.

222. Synthesis of optically pure N-Boc-protected (2R,3R)- and (2R,3S)-3-fluoroprolines / L. Demange, J. Cluzeau, A. Menez, C. Dugave // Tetrahedron Lett. – 2001. – Vol. 42. – P. 651–653.

223. Synthesis of 2-Trifluoromethyl-1,3-oxazolidines as Hydrolytically Stable Pseudoprolines / G. Chaume, O. Barbeau, P. Lesot, T. Brigaud // J. Org. Chem. – 2010. – Vol. 75. – P. 4135–4145.

224. Пат. WO2009151069, МПК A61K31/496. Imidazothiazole derivative having 4,7-diazaspiro[2.5]octane ring structure / K. Uoto, H. Kawato, Y. Sugimoto, H. Naito, M. Miyazaki, T. Taniguchi, M. Aonuma; appl. Daiichi Sankyo Co Ltd. № 2009151069; заявл. 10.06.2009; опубли. 17.12.2009. – 299 p.

225. Messina P. A. Aminosulfur trifluorides: relative thermal stability [1] / P. A. Messina, K. C. Mange, W. J. Middleton // J. Fluorine Chem. – 1989. – Vol. 42. – P. 137–143.

226. Hodges J. A. Stereoelectronic and Steric Effects in the Collagen Triple Helix: Toward a Code for Strand Association / J. A. Hodges, R. T. Raines // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 127. – P. 15923–15932.

227. Blackman S. W. The Synthesis of 3,8-Diazabicyclo[3.2.1]octane and Some of Its N-Substituted Derivatives / S. W. Blackman, R. Baltzly // J. Org. Chem. – 1961. – Vol. 26. – P. 2750–2755.

228. Kemp D. S. Base-catalyzed epimerization behavior and unusual reactivity of N-substituted derivatives of 2,5-dicarbalkoxypyrrolidine. Preparation of a novel mixed carbamic carbonic anhydride by a 4-(dimethylamino)pyridine-catalyzed acylation / D. S. Kemp, T. P. Curran // J. Org. Chem. – 1988. – Vol. 53. – P. 5729–5731.

229. Synthesis of pyrrolidine analogues of solamin / M. Wang, Y. Chen, L. Lou [ta

- и.н.] // Tetrahedron Lett. – 2005. – Vol. 46. – P. 5309–5312.
230. Rearrangement of β -amino alcohols via aziridiniums: a review / T.-X. Metro, B. Duthion, D. Gomez Pardo, J. Cossy // Chem. Soc. Rev. – 2010. – Vol. 39. – P. 89–102.
231. Dechamps I. Synthesis of Optically Active Substituted 3-Fluoropiperidines from Prolinols by Using DAST / I. Dechamps, D. Gomez Pardo, J. Cossy // Synlett. – 2007. – P. 263–267.
232. Dechamps I. Ring Expansion Induced by DAST: Synthesis of Substituted 3-Fluoropiperidines from Prolinols and 3-Fluoroazepanes from 2-Hydroxymethylpiperidines / I. Dechamps, D. Gomez Pardo, J. Cossy // Eur. J. Org. Chem. – 2007. – P. 4224–4234.
233. Hexafluoroacetone as a protecting and activating reagent: 5,5-difluoro- and trans-5-fluoropipecolic acids from glutamic acid / A. S. Golubev, H. Schedel, G. Radics [та и.н.] // Tetrahedron Lett. – 2004. – Vol. 45. – P. 1445–1447.
234. Пат. WO0232902, МПК A61K31/495. 3,8-Diazabicyclo[3.2.1]octanes and their use in the treatment of cardiac arrhythmias / M. Bjorsne, K.-J. Hoffmann, F. Ponten, G. Strandlund, P. Svensson, M. Wilstermann; appl. Astrazeneca AB. № 0232902; заявл. 20.10.2000; опубли. 25.04.2002. – 135 p.
235. Amphipathic peptides and drug delivery / J. Fernandez-Carneado, M. J. Kogan, S. Pujals, E. Giralt // Biopolymers. – 2004. – Vol. 76. – P. 196–203.
236. Solid state ^{19}F -nuclear magnetic resonance analysis of membrane-active peptides. In NMR spectroscopy of biological solids / Ulrich, A. S.; Wadhwani, P.; Durr [та и.н.] [Ed. A. Ramamoorthy]. – FL: CRC Boca Raton. – 2006. – P. 215–236.
237. One-pot synthesis of cyclic enecarbamates from lactam carbamates / J. Yu, V. Truc, P. Riebel [та и.н.] // Tetrahedron Lett. – 2005. – Vol. 46. – P. 4011–4013.
238. Dolbier W. R. Structure, Synthesis, and Chemical Reactions of Fluorinated Cyclopropanes and Cyclopropenes / W. R. Dolbier, M. A. Battiste // Chem. Rev. – 2003. – Vol. 103. – P. 1071–1098.
239. Birchall J. M. Difluorocarbene / J. M. Birchall, G. W. Cross, R. N. Haszeldine //

Proc. Chem. Soc. – 1960. – P. 81.

240. Voigt J. An Efficient Synthesis of Conformationally Restricted Peptides Containing β -Aminocyclopropanecarboxylic Acids / J. Voigt, M. Noltemeyer, O. Reiser // *Synlett.* – 1997. – P. 202–204.

241. Solid State NMR Structure Analysis of the Antimicrobial Peptide Gramicidin S in Lipid Membranes: Concentration-Dependent Re-alignment and Self-Assembly as a β -Barrel / S. Afonin, U.H.N. Durr, P. Wadhvani [та ін.] // *Top. Curr. Chem.* – 2008. – Vol. 273. – P. 139–154.

242. Membrane lysis by gramicidin S visualized in red blood cells and giant vesicles / S. Semrau, M. W. Monster, M. van der Knaap [та ін.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2010. – Vol. 1798. – P. 2033–2039.

243. Lee D. L. Hodges, Structure–activity relationships of de novo designed cyclic antimicrobial peptides based on gramicidin S / D. L. Lee, R. S. Hodges // *Peptide Sci.* – 2003. – Vol. 71. – P. 28–48.

244. The crystal structure of a hydrated gramicidin S–urea complex / S. E. Hull, R. Karlsson, P. Main *Nature.* – 1978. – Vol. 275. – P. 206–207.

245. Double-stranded helical twisted β -sheet channels in crystals of gramicidin S grown in the presence of trifluoroacetic and hydrochloric acids / A. L. Llamas-Saiz, G. M. Grotenbreg, M. Overhand, M. J. van Raaij // *Acta Crystallogr.* – 2007. – D63. – P. 401–407.

246. Synthesis and pharmacology of the potent angiotensin-converting enzyme inhibitor *N*-[1(S)-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-(S)-alanyl-(S)-pyroglutamic acid / A. L. Johnson, W. A. Price, P. C. Wong [та ін.] // *J. Med. Chem.* – 1985. – Vol. 28. – P. 1596–1602.

247. Zhang X. A convenient and versatile synthesis of 6,5- and 7,5-fused bicyclic lactams as peptidomimetics / X. Zhang, W. Jiang, A.C. Schmitt // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42. – P. 4943–4945.

248. Chemistry of difluorocyclopropyl acetates. Application of difluorocarbene chemistry to homologation reactions / P. Crabbe, A. Cervantes, A. Cruz [та ін.] // *J.*

Am. Chem. Soc. – 1973. – Vol. 95. – P. 6655–6665.

249. Ethyl Difluoro(trimethylsilyl)acetate and Difluoro(trimethylsilyl)acetamides – Precursors of 3,3-Difluoroazetidinones / M. Bordeaux, F. Frebault, M. Goblet, J.-P. Picard // Eur. J. Org. Chem. – 2006. – P. 4147–4154.

250. Convenient Synthesis of N-Terminal Tfm-Dipeptides from Unprotected Enantiopure α -Tfm-Proline and α -Tfm-Alanine / G. Chaume, N. Lensen, C. Caupène, T. Brigaud // Eur. J. Org. Chem. – 2009. – P. 5717–5724.

251. Incorporation of CF₃-Pseudoproline into Peptides: A Methodological Study / G. Chaume, J. Simon, C. Chaupène [та ін.] // J. Org. Chem. – 2013. – Vol. 78. – P. 10144–10153.

252. Synthesis, structure and biological activity of α -trifluoromethyl-substituted thyrotropin releasing hormone / B. Koksche, D. Ullmann, H.-D. Jakubke, K. Burger // J. Fluorine Chem. – 1996. – Vol. 80. – P. 53–57.

253. Del Valle J. R. Stereoselective Synthesis of Boc-Protected cis and trans-4-Trifluoromethylprolines by Asymmetric Hydrogenation Reactions / J. R. Del Valle, M. Goodman // Angew. Chem., Int. Ed. – 2002. – Vol. 41. – P. 1600–1602.

254. Qiu X.-l. Synthesis of Boc-protected cis- and trans-4-trifluoromethyl-D-prolines / X.-l. Qiu, F.-l. Qing // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 2002. – P. 2052–2057.

255. Qiu X.-l. Practical Synthesis of Boc-Protected cis-4-Trifluoromethyl and cis-4-Difluoromethyl-L-prolines / X.-l. Qiu, F.-l. Qing // J. Org. Chem. – 2002. – Vol. 67. – P. 7162–7164.

256. Divergent Chemical Synthesis of Prolines Bearing Fluorinated One-Carbon Units at the 4-Position via Nucleophilic 5-Endo-Trig Cyclizations / R. Nadano, Y. Iwai, T. Mori, J. Ichikawa // J. Org. Chem. – 2006. – Vol. 71. – P. 8748–8754.

257. Tailoring the cis-trans Isomerization of Amides, in cis-trans-Isomerization in Biochemistry / L. Moroder, C. Renner, J. J. Lopez [Ed. C. Dugave]. – Weinheim: Wiley. – 2006. – P. 225–259.

258. Shoulders M. D. Collagen structure and stability / M. D. Shoulders, R. T. Raines // Annu. Rev. Biochem. 2009. – Vol. 78. – P. 929–958.

-
259. Fluoroproline as Tools for Protein Design and Engineering / C. Renner, S. Alefelder, J. H. Bae [та ін.] // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2001. – Vol. 40. – P. 923–925.
260. Proline Editing: A General and Practical Approach to the Synthesis of Functionally and Structurally Diverse Peptides. Analysis of Steric versus Stereoelectronic Effects of 4-Substituted Proline on Conformation within Peptides / A. K. Pandey, D. Naduthambi, K. M. Thomas, N. J. Zondlo // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – Vol. 135. – P. 4333–4363.
261. Eberhardt E. S. Inductive Effects on the Energetics of Prolyl Peptide Bond Isomerization: Implications for Collagen Folding and Stability / E. S. Eberhardt, N. Panasik Jr., R. T. Raines // *J. Am. Chem. Soc.* – 1996. – Vol. 118. – P. 12261–12266.
262. Solution conformations of proline rings in proteins studied by NMR spectroscopy / M. Cai, Y. Huang, J. Liu, R. Krishnamoorthi // *J. Biomol. NMR.* – 1995. – Vol. 6. – P. 123–128.
263. Effects of Glycosylation of (2S,4R)-4-Hydroxyproline on the Conformation, Kinetics, and Thermodynamics of Prolyl Amide Isomerization / N. W. Owens, C. Braun, J. D. O’Neil [та ін.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 129. – P. 11670–11671.
264. Conformational Analysis and Intramolecular Interactions of l-Proline Methyl Ester and Its N-Acetylated Derivative through Spectroscopic and Theoretical Studies / C. B. Braga, L. C. Ducati, C. F. Tormena [та ін.] // *J. Phys. Chem. A.* – 2014. – Vol. 118. – P. 1748–1758.
265. (4R)- and (4S)-Fluoroproline in the Conserved cis-Prolyl Peptide Bond of the Thioredoxin Fold: Tertiary Structure Context Dictates Ring Puckering / M. Rubini, M. A. Schärer, G. Capitani, R. Glockshuber // *ChemBioChem.* – 2013. – Vol. 14. – P. 1053–1057.
266. Native peptide folding dominates over stereoelectronic effects of prolyl hydroxylation in loop 5 of the macrocyclic peptide kalata B1 / C. M. Taylor, S. E. Northfield, C. K. Wang, D. J. Craik // *Tetrahedron.* – 2014. – Vol. 70. – P. 7669–7674.

-
267. Mykhailiuk P. K. An optimized protocol for the multigram synthesis of 3-(trifluoromethyl)bicyclo[1.1.1]pent-1-ylglycine (CF₃-Bpg) / P. K. Mykhailiuk, N. M. Voievoda, S. Afonin, A. S. Ulrich, I. V. Komarov // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2010. – Vol. 131. – P. 217–220.
268. Bandak D. Design and synthesis of novel ¹⁹F-amino acid: A promising ¹⁹F NMR label for peptide studies / D. Bandak, O. Babii, R. Vasiuta, I. V. Komarov, P. K. Mykhailiuk // *Organic Letters*. – 2015. – Vol. 17. – P. 226–229.
269. Mykhailiuk P.K. 1-Amino-3,3-difluorocyclobutanecarboxylic acid / P. K. Mykhailiuk, D. S. Radchenko, I. V. Komarov // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2010. – Vol. 131. – P. 221–223.
270. Mykhailiuk P.K. 1-Amino-4,4-difluorocyclohexanecarboxylic acid as a promising building block for drug discovery: Design, synthesis and characterization / P. K. Mykhailiuk, V. Starova, V. Iurchenko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, O. Khilchevskyi, O. Zaporozhets // *Tetrahedron*. – 2013. – Vol. 69. – P. 4066–4075.
271. Artamonov O. S. Simple and efficient procedure for a multigram synthesis of both trans - And cis -1-Amino-2-(trifluoromethyl)cyclopropane-1-carboxylic Acid / O.S. Artamonov, P. K. Mykhailiuk, N. M. Voievoda, D. M. Volochnyuk, I. V. Komarov // *Synthesis*. – 2010. – P. 443–446.
272. Tkachenko A. N. A ¹⁹F NMR label to substitute polar amino acids in peptides: A CF₃-substituted analogue of serine and threonine / A. N. Tkachenko, P. K. Mykhailiuk, S. Afonin, D. S. Radchenko, V. S. Kubyshkin, A. S. Ulrich, I. V. Komarov // *Angewandte Chemie - International Edition*. – 2013. – Vol. 52. – P. 1486–1489.
273. Tkachenko A. N. Design and synthesis of a monofluoro-substituted aromatic amino acid as a conformationally restricted ¹⁹F NMR label for membrane-bound peptides / A. N. Tkachenko, P. K. Mykhailiuk, D. S. Radchenko, O. Babii, S. Afonin, A. S. Ulrich, I. V. Komarov // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – P. 3584–3591.

-
274. Mykhailiuk P.K. Exploiting morph-DAST mediated ring-expansion of substituted cyclic β -amino alcohols for the preparation of cyclic fluorinated amino acids. Synthesis of 5-fluoromethylproline and 5-fluoropipecolic acid / P. K. Mykhailiuk, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, O. A. Zaporozhets, I. V. Komarov // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67. – P. – 3091–3097.
275. Kubyshkin V. S. Incorporation of cis- and trans-4,5-Difluoromethanoproline into polypeptides / V. S. Kubyshkin, P. K. Mykhailiuk, S. Afonin, A. S. Ulrich, I. V. Komarov // *Organic Letters*. – 2012. – Vol. 14. – P. 5254–5257.
276. Kubyshkin V. S. Incorporation of labile trans-4,5-difluoromethanoproline into a peptide as a stable label for ^{19}F NMR structure analysis / V. S. Kubyshkin, P. K. Mykhailiuk, S. Afonin, S. L. Grage, I. V. Komarov, A. S. Ulrich // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2013. – Vol. 152. – P. 136–143.
277. Kubyshkin V. γ -(S)-Trifluoromethyl proline: evaluation as a structural substitute of proline for solid state ^{19}F -NMR peptide studies / V. Kubyshkin, S. Afonin, S. Kara, N. Budisa, P. K. Mykhailiuk, A. S. Ulrich // *Org. Biomol. Chem*. – 2015. – Vol. 13. – P. 3171–3181.
278. Kubyshkin V. Synthesis of a conformationally rigid analogue of 2-aminoadipic acid containing an 8-azabicyclo[3.2.1]octane skeleton / V. Kubyshkin, P. K. Mykhailiuk, A. S. Ulrich, I. V. Komarov // *Synthesis*. – 2009. – P. 3327–3331.
279. Wadhwani P. Stereochemical effects on the aggregation and biological properties of the fibril-forming peptide [KIGAKI]3 in membranes / P. Wadhwani, J. Reichert, E. Strandberg, J. Bürck, J. Misiewicz, S. Afonin, N. Heidenreich, S. Fanghänel, P. K. Mykhailiuk, I. V. Komarov, A. S. Ulrich // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2013. – Vol. 15. – P. 8962–8971.
280. Fanghänel S. Structure analysis and conformational transitions of the cell penetrating peptide transportan 10 in the membrane-bound state / S. Fanghänel, P. Wadhwani, E. Strandberg, W. P. R. Verdurmen, J. Bürck, S. Ehni, P. K. Mykhailiuk, S. Afonin, D. Gerthsen, I. V. Komarov, R. Brock, A. S. Ulrich // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9. – P. e99653

-
281. V. S. Kubyshkin, I. V. Komarov, S. Afonin, P. K. Mykhailiuk, S. L. Grage, A. S. Ulrich Trifluoromethyl-substituted α -amino acids as solid state ^{19}F -NMR labels for structural studies of membrane peptides. Book chapter in Fluorine in pharmaceutical and medicinal chemistry. From biophysical aspects to clinical applications [Eds. V. Gouverneur, K. Müller]. – 2012. – London: Imperial college press. – 546 p.
282. DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets / D. S. Wishart, C. Knox, A. C. Guo, D. Cheng, S. Shrivastaya, D. Tzur, B. Gautam, M. Hassanali // *Nucleic Acids Res.* – 2008. – 36 Database issue. – P. D901–D906.
283. Discovery of 4-aminomethylphenylacetic acids as γ -secretase modulators via a scaffold design approach / Z. Xin, H. Peng, A. Zhang [та ін.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21. – P. 7277–7280.
284. Dopamine D3 receptor antagonists: The quest for a potentially selective PET ligand. Part two: Lead optimization / F. Micheli, I. Holmes, L. Arista [та ін.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – P. 4011–4013.
285. Synthesis, SAR and intramolecular hydrogen bonding pattern of 1,3,5-trisubstituted 4,5-dihydropyrazoles as potent cannabinoid CB1 receptor antagonists / J. H. M. Lange, M. A. W. Neut, A. P. Hartog [та ін.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20. – P. 1752–1757.
286. Bohm H. J. Prediction of non-bonded interactions in drug design. In *Protein-Ligand Interactions* / H. J. Bohm, G. Schneider // Weinheim: Wiley-VCH. – 2003. – P. 3.
287. Schaeffer L. The role of functional groups in drug-receptor interactions. In *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3rd ed. / C. G. Wermuth // Amsterdam: Academic Press/Elsevier. – 2008. – P. 464.
- 288 SAR and biological evaluation of 3-azabicyclo[3.1.0]hexane derivatives as μ opioid ligands / G. Lunn, L. R. Roberts, S. Content [та ін.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22. – P. 2200–2203.
289. Discovery and synthesis of a new class of opioid ligand having a 3-azabicyclo[3.1.0]hexane core. An example of a ‘magic methyl’ giving a 35-fold

improvement in binding / G. Lunn, B. J. Banks, R. Crook [та ін.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21. – P. 4608–4611.

290. Activity of the new fluoroquinolone trovafloxacin (CP-99,219) against DNA gyrase and topoisomerase IV mutants of *Streptococcus pneumoniae* selected in vitro / T. D. Gootz, R. Zaniewski, S. Haskell [та ін.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 40. – P. 2691–2697.

291. Gilman H. 2,2,2-Trifluoroethylamine and 2,2,2-Trifluorodiazethane / H. Gilman, R. G. Jones // *J. Am. Chem. Soc.* – 1943. – Vol. 65. – P. 1458–1460.

292. Пат. WO2011086099, МПК A61K31/4196, A61P25/28, C07D401/12. Novel substituted triazole derivatives as gamma secretase modulators / S. F. A. Van Brandt, M. A. J. De Cleyn, H. J. M. Gijzen, D. J.-C. Berthelot, M. Surkyn; appl. Ortho-Mcneil-Janssen pharmaceuticals Inc. № 2011086099; заявл. 15.01.2010; опубл. 21.07.2011. – 104 p.

293. Пат. WO2012076672, МПК A61K31/4184, A61P29/00, C07D235/30. 2-Aminobenzimidazole derivatives useful in the treatment of inflammation / H. Pripke, R. Kuelzer, J. Mack, R. Pfau, D. Stenkamp, B. Pelcman, R. Roenn, D. Lubriks, E. Suna; № 2012076672; заявл. 10.12.2010; опубл. 14.06.2012. – 156 p.

294. Enantioselective Hydroformylation of N-Vinyl Carboxamides, Allyl Carbamates, and Allyl Ethers Using Chiral Diazaphospholane Ligands / R. I. McDonald, G. W. Wong, R. P. Neupane [та ін.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – Vol. 132. – P. 14027–14029.

295. Synthesis and Characterization of β -Trifluoromethyl-Substituted Pyrrolidines / S. Yarmolchuk, O. V. Shishkin, V. S. Starova, O. A. Zaporozhets, O. Kravchuk, S. Zozulya, I. V. Komarov, P. K. Mykhailiuk // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 15. – P. 3086–3093.

296. Пат. WO2004005295, МПК A61K31/403, A61K31/407, A61K31/438. Novel tricyclic spiropiperidines or spiropyrrolidines / N. Hossain, S. Ivanova, M. Mensonides-Harsema; № 2004005295; заявл. 07.08.2002; опубл. 15.01.2004. – 281 p.

-
297. One-pot conversion of lactam carbamates to cyclic enecarbamates: preparation of 1-tert-butoxycarbonyl-2,3-dihydropyrrole / J. Yu, V. Truc, P. Riebel [та ін.] // *Org. Synth.* – 2008. – Vol. 85. – P. 64–71.
298. Taguchi T. Fluorinated cyclopropanes / T. Taguchi, M. Okada // *J. Fluorine Chem.* – 2009. – Vol. 105. – P. 279–283.
299. Brams D. L. S. Fluorinated Carbenes / D. L. S. Brams, W. P. Dailey // *Chem. Rev.* – 1996. – Vol. 96. – P. 1585–1632.
300. Synthesis of (+)-(R)-1-Amino-2,2-difluorocyclopropane-1-carboxylic Acid through Lipase-Catalyzed Asymmetric Acetylation / M. Kiriha, T. Takuwa, M. Kawasaki [та ін.] // *Chem. Lett.* – 1999. – Vol. 28. – P. 405–406.
301. Nowak I. Synthesis and Properties of gem-(Difluorocyclopropyl)amine Derivatives of Bicyclo[n.1.0]alkanes / I. Nowak, J. F. Cannon, M. J. Robins // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6. – P. 4767–4770.
302. A Novel and Highly Efficient Synthesis of gem-Difluorocyclopropanes / F. Tian, V. Kruger, O. Bautista [та ін.] // *Org. Lett.* – 2000. – Vol. 2. – P. 563–564
303. Trimethylsilyl fluorosulfonyldifluoroacetate (TFDA): a new, highly efficient difluorocarbene reagent / W. R. Dolbier Jr., F. Tian, J.-X. Duan [та ін.] // *J. Fluorine Chem.* – 2004. – Vol. 125. – P. 459–469.
304. Kubyshkin V. Synthesis and studies on gem-fluorinated 2-azabicyclo-[n.1.0]alkanes / V. Kubyshkin, Y. Kheylik, P.K. Mykhailiuk / *Journal of Fluorine Chemistry.* – 2015. – Vol. 175. – P. 73–83.
305. Hanessian S. The Synthesis of Enantiopure ω -Methanoproline and ω -Methanopiperic Acids by a Novel Cyclopropanation Reaction: The “Flattering” of Proline / S. Hanessian, U. Reinhold, G. Gentile // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1997. – Vol. 36. – P. 1881–1884.
306. Yu X. Organocatalysis: asymmetric cascade reactions catalysed by chiral secondary amines / X. Yu, W. Wang // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – Vol. 6. – P. 2037–2046.
307. Fluorinated Chiral Secondary Amines as Catalysts for Epoxidation of Olefins

with Oxone / C.-Y. Ho, Y.-C. Chen, M.-K. Wong, D. Yang // J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 70. – P. 898–906.

308. Biological Relevance and Synthesis of C-Substituted Morpholine Derivatives / R. Wijtmans, M. K. S. Vink, H. E. Schoemaker [та ін.] // Synthesis. – 2004. – P. 641–662.

309. Bissantz C. A Medicinal Chemist's Guide to Molecular Interactions / B. Kuhn, M. Stahl, C. Bissantz // J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 53. – P. 5061–5084.

310. Non-nucleoside Inhibitors of the Measles Virus RNA-Dependent RNA Polymerase: Synthesis, Structure–Activity Relationships, and Pharmacokinetics / M. Ndungu, S. A. Krumm, D. Yan [та ін.] // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55. – P. 4220–4230.

311. Пат. US2012101079, МПК A61K31/44. Substituted 6-Amino-Nicotinamides As Kcnq2/3 Modulators / S. Kuehnert, G. Bahrenberg, A. Kless, W. Schroeder, S. Lucas; № 2012101079; заявл. 19.10.2011; опубл. 25.04.2012. – 115 p.

312. Пат. WO2011064288, МПК A61K31/427. Morpholinothiazoles as alpha 7 positive allosteric modulators / G. J. Macdonald, B. C. A. G. De Boeck, J. E. Leenaerts; appl. Janssen pharmaceutica NV. № 2011064288; заявл. 27.11.2009; опубл. 03.06.2011. – 88 p.

313. Пат. WO2011086099, МПК A61K31/4196. Novel substituted triazole derivatives as gamma secretase modulators / S. F. A. van Brandt, M. A. J. de Cleyn, H. J. M. Gijzen, D. J.-C. Berthelot, M. Surkyn; appl. Ortho-Mcneil-Janssen pharmaceuticals Inc. № 2011086099; заявл. 15.01.2010; опубл. 21.07.2011. – 104 p.

314. Пат. WO2011156245, МПК C07D471/04. Positive allosteric modulators of MGLUR2 / K. Arrington, V. Dudkin, M. Layton, J. Pero, A. Reif;; appl. Merck Sharp & Dohme. № 2011156245; заявл. 06.06.2011; опубл. 15.12.2011. – 229 p.

315 Пат. WO2007119463, МПК A61K31/513. 2-(Cyclic amino)-pyrimidone derivatives as TPK1 inhibitors / K. Fukunaga, T. Kohara, K. Watanabe, Y. Usui, F. Uehara, S. Yokoshima, D. Sakai, S.-I. Kusaka, K. Nakayama; appl. Mitsubishi pharma corp. № 2007119463; заявл. 14.03.2007; опубл. 25.10.2007. – 325 p.

- 316 Пат. WO0055153, МПК A61K31/517. Amide derivatives / D. S. Brown; appl. Astrazeneca AB. № 0055153; заявл. 13.03.2000; опубл. 21.09.2000. – 145 p.
- 317 Пат. US6251900, МПК A61P35/00. Heterocyclic compounds and antitumor agent containing the same as active ingredient / S. Kawashima, T. Matsuno, S. Yaguchi, T. Watanabe, M. Inaba; appl. Zenyaku Kogyo KK. № 6251900; заявл. 21.01.2000; опубл. 26.06.2001. – 12 p.
318. Nonnenmacher J. Synthesis of Enantiopure 2-Aryl(Alkyl)-2-trifluoromethyl-Substituted Morpholines and Oxazepanes / J. Nonnenmacher, F. Grellepois, C. Portella // Eur. J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 22. – P. 3726–3731.
319. Пат. WO2012113850, МПК A61K31/44. (Pyridin-4-yl)benzylamides as allosteric modulators of alpha 7 nAChR / B. C. A. G. De Boeck, G. Rombouts, J. E. Leenaerts, G. J. Macdonald; appl. Janssen Pharmaceutica NV. № 2012113850; заявл. 23.02.2012; опубл. 30.08.2012. – 79 p.
- 320 Dunn C. The synthesis of fluorine-containing pterins / C. Dunn, C. L. Gibson, C. J. Suckling // Tetrahedron. – 1996. – Vol. 52. – P. 13017–13026.
321. 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. – Vol. 54. – P. 4670–4677.
322. Highly Selective Hydrolytic Kinetic Resolution of Terminal Epoxides Catalyzed by Chiral (salen)CoIII Complexes. Practical Synthesis of Enantioenriched Terminal Epoxides and 1,2-Diols / S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow [та ін.] // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – Vol. 124. – P. 1307–1315.
323. Loehlin J. H. Analysis of structures with saturated hydrogen bonding / J. H. Loehlin, E. L. N. Okasako // Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci. – 2007. – B63. – P. 132–141.
324. Jean D. J. S. Mitigating Heterocycle Metabolism in Drug Discovery / D. J. S. Jean, C. Fotsch // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55. – P. 6002–6020.
325. Nuclear Magnetic Resonance Fragment-Based Identification of Novel FKBP12 Inhibitors / J. L. Stebbins, Z. Zhang, J. Chen [та ін.] // J. Med. Chem. – 2007. – Vol.

50. – P. 6607–6617.

326. Riluzole Series. Synthesis and in Vivo “Antiglutamate” Activity of 6-Substituted-2-benzothiazolamines and 3-Substituted-2-imino-benzothiazolines / P. Jimonet, F. Audiau, M. Barreau [та ін.] // J. Med. Chem. – 1999. – Vol. 42. – P. 2828–2843.

327. Пат. FR2265739, МПК C07D231/56. Werkwijze voor het bereiden van nieuwe verbindingen, werkwijze ter bereiding van een preparaat met phytofarmaceutische werking en zo gevormd preparaat. / V. M. Dupré, J. P. E. Pechmèze, R. F. M. Sureau; appl. Ugué Kuhlmann. № 2265739; заявл. 29.03.1974; опубл. 24.10.1975. – 8 p.

328. Fuqua S. A. A One-Step Synthesis of 1,1-Difluoro Olefins from Aldehydes / S. A. Fuqua, W. G. Duncan, R. M. Silverstein // J. Org. Chem. – 1965. – Vol. 30. – P. 1027–1029.

329. Kondratenko N. V. A Convenient Method for the Introduction of Trifluoromethyl Groups into Organic Compounds / N. V. Kondratenko, E. P. Vechirko, L. M. Yagupolskii // Synthesis. – 1980. – P. 932–933.

330. Kremlev M. M. The solid complex $\text{Zn}(\text{CF}_3)_2 \cdot 2\text{DMF}$ as an alternative reagent for the preparation of both, trifluoromethyl and pentafluoroethyl copper, CuCF_3 and CuC_2F_5 / M. M. Kremlev, W. Tyrra, A. I. Mushta [та ін.] // J. Fluorine Chem. – 2010. – Vol. 131. – P. 212–216.

331. Nguyen B. V. A New Route for the Preparation of Substituted 2,2-Difluorostyrenes and a Convenient Route to Substituted (2,2,2-Trifluoroethyl)benzenes / B. V. Nguyen, D. J. Burton // J. Org. Chem. – 1997. – Vol. 62. – P. 7758–7764.

332. Duan J.-X. Novel synthesis of 2,2,2-trifluoroethyl compounds from homoallylic alcohols: a copper(I) iodide-initiated trifluoromethyl-dehydroxylation process / J.-X. Duan, Q.-Y. Chen // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1994. – P. 725–730.

333. Clark J. H. The reactions of copper-dibromodifluoromethane-amide systems with alcohols / J. H. Clark, M. A. McClinton, R. J. Blade // J. Fluorine Chem. – 1992. – Vol. 59. – P. 257–267.

334. Ando A. Synthesis of (2,2,2-trifluoroethyl)benzene derivatives / A. Ando, T. Miki, I. Kumadaki // *J. Org. Chem.* – 1988. – Vol. 53. – P. 3637–3639.
335. Cu-Mediated Chemoselective Trifluoromethylation of Benzyl Bromides Using Shelf-Stable Electrophilic Trifluoromethylating Reagents / H. Kawai, T. Furukawa, Y. Nomura [та ін.] // *Org. Lett.* – 2011. – Vol. 13. – P. 3596–3599.
336. Пат. US2010197591, МПК A61K31/4985. 4-Amino-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-5(6h)-one derivatives / G. Aspnes, R. Dow, M. Munchhof; appl. Pfizer Inc.. № 2010197591; заявл. 01.02.2010; опубл. 05.08.2010. – 63 p.
- 337 Пат. US2010190747, МПК A61K31/519. Fused ring compound and use thereof / H. Suzuki, T. Fujimoto, T. Yamamoto. № 2010190747; заявл. 26.01.2010; опубл. 29.07.2010. – 171 p.
338. Fuchikami T. A Facile Synthesis of trans- β -Trifluoromethylstyrene, trans-2,3,4,5,6-Pentafluorostilbene and their Derivatives / T. Fuchikami, M. Yatabe, I. Ojima // *Synthesis*. – 1981. – P. 365–366.
339. Sakai T. T. Hydrolysis of hydroxybenzotrifluorides and fluorinated uracil derivatives. General mechanism for carbon-fluorine bond labilization / T. T. Sakai, D. V. Santi // *J. Med. Chem.* – 1973. – Vol. 16. – P. 1079–1084.
340. Landge S. M. Microwave-assisted preparation of trifluoroacetaldehyde (fluoral): isolation and applications / S. M. Landge, D. A. Borkin, B. Toeroek // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 36. – P. 6372–6376.
341. Hanamoto T. Synthesis and Reactions of (2,2,2-Trifluoroethyl)triphenylphosphonium Trifluoromethanesulfonate / T. Hanamoto, N. Morita, K. Shindo // *Eur. J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 21. – P. 4279–4285.
342. L. M. Yagupolskii, Y. A. Fialkov / *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)*. – 1965. – Vol. 35. – P. 1088–1095.
343. Y. A. Fialkov, A. M. Alexandrov, L. M. Yagupolskii / *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)*. – 1968. – Vol. 38. – P. 1741–1744.
344. L. M. Yagupolskii, Y. A. Fialkov / *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)*. – 1961. – Vol. 31. – P. 3586–3593.

345. Y. A. Failkov, L. M. Yagupolskii / *Sov. Prog. Chem. (Engl. Transl.)*. – 1966. – Vol. 32. – P. 996–1002.
346. Toth G. Simple, Safe, Large Scale Synthesis of 5-Arylmethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-diones and 3-Arylpropanoic Acids / G. Toth, K. E. Koeber // *Synth. Commun.* – 1995. – Vol. 25. – P. 3067–3074.
347. Artamonov O. S. Synthesis of isomeric 6-trifluoromethyl-3-azabicyclo-[31.0]hexanes: Conformationally restricted analogues of 4-trifluoromethylpiperidine / O. S. Artamonov, E. Y. Slobodyanyuk, O. V. Shishkin, I. V. Komarov, P. K. Mykhailiuk // *Synthesis*. – 2013. – Vol. 45. – P. 225–230.
348. Artamonov O. S. Synthesis of trifluoromethyl-substituted 3-azabicyclo-[n.1.0]alkanes: Advanced building blocks for drug discovery / O. S. Artamonov, E. Y. Slobodyanyuk, D. M. Volochnyuk, I. V. Komarov, A. A. Tolmachev, P. K. Mykhailiuk // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – P. 3592–3599.
349. Shcherbatiuk A.V. Synthesis of 2- and 3-trifluoromethylmorpholines: Useful building blocks for drug discovery / A. V. Shcherbatiuk, O. S. Shyshlyk, D. V. Yarmoliuk, O. V. Shishkin, S. V. Shishkina, V. S. Starova, O. A. Zaporozhets, S. Zozulya, R. Moriev, O. Kravchuk, O. Manoilenko, A. A. Tolmachev, P. K. Mykhailiuk / *Tetrahedron*. – 2013. – Vol. 69. P. 3796–3804.
350. Trofymchuk S. A facile synthesis of isomeric C-(2,2,2-trifluoroethyl)anilines / S. Trofymchuk, A. V. Bezudny, Y. M. Pustovit, O. Lukin, A. N. Boyko, A. Chekotylo, A. A. Tolmachev, P. K. Mykhailiuk // *Synthesis*. – 2012. – Vol. 44. – P. 1974–1976.
351. Trofymchuk S. Synthesis of isomeric (3,3,3-trifluoropropyl)anilines / S. Trofymchuk, A. Bezudny, Y. Pustovit, P. K. Mykhailiuk // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2015. – Vol. 171. – P. 174–176.
352. Grygorenko O. O. Trifluoromethyl-substituted cyclopropanes / O. O. Grygorenko, O. S. Artamonov, I. V. Komarov, P. K. Mykhailiuk // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67. – P. 803–823.
353. Denisenko A. V. 3-Benzyl-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-one: A promising building block for medicinal chemistry / A. V. Denisenko, A. P. Mityuk, O. O.

Grygorenko, D. M. Volochnyuk, O. V. Shishkin, A. A. Tolmachev, P. K. Mykhailiuk // *Organic Letters*. – 2010. – Vol. 12. – P. 4372–4375.

354. Пат. US20140179680, МПК C07D471/04. Substituted Imidazopyridines as HDM2 Inhibitors / M. Christopher, L. F. X. Fradera, M. Machacek, M. Martinez [та ін.]; appl. Merck Sharp & Dohme. № 20140179680; заявл. 18.12.2013; опубл. 26.06.2014. – 215 p.

355. Пат. WO2015008230, МПК A61K31/41. Autotaxin inhibitors comprising a heteroaromatic ring-benzyl-amide-cycle core / D. Beattie, U. Baettig, D. M. Legrand, M. Darren [та ін.]; appl. Novartis AG. № 20158230; заявл. 18.07.2013; опубл. 22.01.2015. – 396 p.

356. Пат. US2013338137, МПК A61K31/519. Substituted annellated pyrimidines and use thereof / M. Follmann, J.-P. Stasch, G. Redlich, N. Griebenow [та ін.]; appl. Bayer GMBH. № 2013338137; заявл. 30.08.2012; опубл. 19.12.2013. – 127 p.

357. Пат. WO2014002054, МПК A61K31/416. Pyrrolidine derivatives and their use as complement pathway modulators / E. Altmann, U. Hommel, E. L. J. Lorthiois, J. K. Maibaum [та ін.]; appl. Novartis AG. № 2014002054; заявл. 27.06.2013; опубл. 03.01.2014. – 150 p.

358. Пат. WO2013066736, A61K31/47. Quinoline carboxamide and quinoline carbonitrile derivatives as mglur2-negative allosteric modulators, compositions, and their use / C. H. Bungard, A. Converso, P. De Leon, B. Hanney [та ін.]; appl. Merck Sharp & Dohme. № 2013066736; заявл. 26.10.2012; опубл. 10.05.2013. – 219 p.

359. Пат. WO2014060770, МПК A61K31/437. Bicyclic heterocycle compounds and their uses in therapy / G. Chessari, C. N. Johnson, W. Page Lee, M. Buck Ildiko; appl. Astex Therapeutics LTD. № 2014060770; заявл. 18.10.2013; опубл. 24.04.2014. – 234 p.

360. Chenevert R. Enzymatic desymmetrization of 2,5-dideoxystreptamine precursors / R. Chenevert, F. Jacques // *Tetrahedron: Assym.* – 2006. – Vol. 17. – P. 1017–1021.

361. Catalytic synthesis of 1,3-propylenediamines / K. V. Yakovlev, D. V. Petrov, V. A. Dokichev, Y. V. Tomilov // *Russ. J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 47. – P. 168.

362. Synthesis and antimicrobial activity of amido linked pyrrolyl and pyrazolyl-oxazoles, thiazoles and imidazoles / V. Padmavathi, C. P. Kumari, B. C. Venkatesh, A. Padmaja // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – P. 5317–5326.
363. Lin H. W. Biochemistry of the Cyclopropyl Group // H. W. Lin, C. T. Walsh In *The chemistry of the cyclopropyl group* [Eds. S. Patai, Z. Rappoport]. – New York: Wiley, 1987.
364. Potent Non-Nucleoside Inhibitors of the Measles Virus RNA-Dependent RNA Polymerase Complex / A. Sun, J.-J. Yoon, Y. Yin [та ін.] // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51. – P. 3731–3741.
365. Novel potent and selective Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ (CRAC) channel inhibitors. Part 3: Synthesis and CRAC channel inhibitory activity of 4'-[(trifluoromethyl)pyrazol-1-yl]carboxanilides / Y. Yonetoku, H. Kubota, Y. Miyazaki [та ін.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – P. 9457–9466.
366. Synthesis of Celecoxib Analogues Possessing a N-Difluoromethyl-1,2-dihydropyrid-2-one 5-Lipoxygenase Pharmacophore: Biological Evaluation as Dual Inhibitors of Cyclooxygenases and 5-Lipoxygenase with Anti-Inflammatory Activity / M. A. Chowdhury, K. R. A. Abdellatif, Y. Dong [та ін.] // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52. – P. 1525–1529.
367. Discovery of Novel 2-Aminobenzamide Inhibitors of Heat Shock Protein 90 as Potent, Selective and Orally Active Antitumor Agents / K. H. Huang, J. M. Veal, R. P. Fadden [та ін.] // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52. – P. 4288–4305.
368. Integration of Lead Optimization with Crystallography for a Membrane-Bound Ion Channel Target: Discovery of a New Class of AMPA Receptor Positive Allosteric Modulators / S. E. Ward, M. Harries, L. Aldegheri [та ін.] // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54. – P. 78–94.
369. Design, synthesis and biological activity of pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7(4H)-ones as novel Kv7/KCNQ potassium channel activators / J. Qi, F. Zhang, Y. Mi [та ін.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – P. 934–943.
370. 3,5-Bis(trifluoromethyl)pyrazoles: A Novel Class of NFAT Transcription Factor

-
- Regulator / S. W. Djuric, N. Y. BaMaung, A. Basha [та ін.] // J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 43. – P. 2975–2981.
371. Halcrow M. A. Pyrazoles and pyrazolides – flexible synthons in self-assembly / Dalton Trans. – 2009. – P. 2059–2073.
372. Mukherjee R. Coordination chemistry with pyrazole-based chelating ligands: molecular structural aspects / Coord. Chem. Rev. – 2000. – Vol. 203. – P. 151–218.
373. Atherton J. H. Cycloaddition reactions of 2,2,2-trifluorodiazooethane / J. H. Atherton, R. Fields // J. Chem. Soc. C. – 1968. – P. 1507–1513.
374. Prudent Practices for Handling Hazardous Chemicals in Laboratories / National Academy Press. – 1981. – P. 57–68.
375. Atherton J. H. Reaction of trifluoromethylcarbene with cis- and trans-but-2-enes / J. H. Atherton, R. Fields // J. Chem. Soc. C. – 1967. – P. 1450–1454.
376. Fields R. Preparation of trifluoromethyl-pyrazoles and -pyrazolines by the reaction of 2,2,2-trifluorodiazooethane with carbon-carbon multiple bonds / R. Fields, J. P. Tomlinson // J. Fluorine Chem. – 1979. – Vol. 13. – P. 147.
377. Jin F. Facile conversion of trifluoroacetyltriphenylsilane 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonylhydrazone to 2,2,2-trifluorodiazooethane. An unusual example of the Bamford-Stevens reaction / F. Jin, Y. Xu, Y. Ma // Tetrahedron Lett. – 1992. – Vol. 33. – P. 6161–6164.
378. Morandi B. Iron-Catalyzed Cyclopropanation with Trifluoroethylamine Hydrochloride and Olefins in Aqueous Media: In Situ Generation of Trifluoromethyl Diazomethane / B. Morandi, E. M. Carreira // Angew. Chem. Int. Ed. – 2010. – Vol. 49. – P. 938–941.
379. Morandi B. Rhodium-Catalyzed Cyclopropanation of Alkynes: Synthesis of Trifluoromethyl-Substituted Cyclopropenes / B. Morandi, E. M. Carreira // Angew. Chem. Int. Ed. – 2010. – Vol. 49. – P. 4294–4296.
380. Morandi B. Synthesis of Trifluoroethyl-Substituted Ketones from Aldehydes and Cyclohexanones / B. Morandi, E. M. Carreira // Angew. Chem. Int. Ed. – 2011. – Vol. 50. – P. 9085–9088.

-
381. Künzi S. A. Preparation of Trifluoromethyl-Substituted Aziridines with in Situ Generated CF_3CHN_2 / S. A. Künzi, B. Morandi, E. M. Carreira // *Org. Lett.* – 2012. – Vol. 14. – P. 1900–1901.
382. Morandi B. Expedient Preparation of Trifluoromethyl-Substituted Benzofuranols / B. Morandi, E. M. Carreira // *Org. Lett.* – 2011. – Vol. 13. – P. 5984–5985.
383. Huisgen R. Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions / R. Huisgen // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1963. – Vol. 2. – P. 633–645.
384. Maas G. Diazoalkanes, in: *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products* [Eds.: A. Padwa, W. H. Pearson] / New York: Wiley. – 2002. – 539 p.
385. Silver-Mediated Cycloaddition of Alkynes with CF_3CHN_2 : Highly Regio-selective Synthesis of 3-Trifluoromethylpyrazoles / F. Li, J. Nie, L. Sun [та ін.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – Vol. 52. – P. 6255–6258.
386. Design, Synthesis, and in Vivo SAR of a Novel Series of Pyrazolines as Potent Selective Androgen Receptor Modulators / X. Zhang, X. Li, G. F. Allan [та ін.] // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50. – P. 3857–3869.
387. Schiess P. Aromatisation of 3-carbomethoxy-3-methyl-3h-pyrazol solvent effect and catalysis through acid / P. Schiess, H. Stalder // *Tetrahedron Lett.* – 1980. – Vol. 21. – P. 1413–1416.
388. Structure–activity relationship and pharmacokinetic profile of 5-ketopyrazole factor Xa inhibitors / J. G. Varnes, D. A. Wacker, D. J. P. Pinto [та ін.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18. – P. 749–754.
389. Non-nucleoside inhibitors of the measles virus RNA-dependent RNA polymerase complex activity: Synthesis and in vitro evaluation / A. Sun, N. Chandrakumar, J.-J. Yoon [та ін.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17. – P. 5199–5203.
390. Insecticidal anthranilic diamides: A new class of potent ryanodine receptor activators / G. P. Lahm, T. P. Selby, J. H. Freudenberger [та ін.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15. – P. 4898–4906.

391. "Reported, but Still Unknown." A Closer Look into 3,4-Bis- and 3,4,5-Tris(trifluoromethyl)pyrazoles / I. I. Gerus, R. X. Mironetz, I. S. Kondratov, A. V. Bezudny, Y. V. Dmytriv, O. V. Shishkin, V. S. Starova, O. A. Zaporozhets, A. A. Tolmachev, P. K. Mykhailiuk // *J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 77. – P. 47–56.
392. Effect of the replacement of a methyl by a trifluoromethyl group on the acid-base properties of pyrazoles / J. Elguero, G. I. Yranzo, J. Laynez [та ін.] // *J. Org. Chem.* – 1991. – Vol. 56. – P. 3942–3947.
393. Pettinari C. Scorpionates II: Chelating Borate Ligands / C. Pettinari // Imperial College Press: London. – 2008. – 548 p.
394. Dias H. V. R. Carbonyl and Olefin Adducts of Coinage Metals Supported by Poly(pyrazolyl)borate and Poly(pyrazolyl)alkane Ligands and Silver Mediated Atom Transfer Reactions / H. V. R. Dias, C. J. Lovely // *Chem. Rev.* – 2008. – Vol. 108. – P. 3223–3238.
395. Synthesis and properties of poly(pyrazolyl)borate and related boron-centered scorpionate ligands. Part A: Pyrazole-based systems / C. Santini, M. Pellei, G. G. Lobbia, G. Papini // *Mini-Rev. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 7. – P. 84–124.
396. Silver(I) complexes of fluorinated scorpionates: Ligand effects in silver catalyzed carbene insertion into C–H bonds in alkanes / K. Rangan, M. Fianchini, S. Singh, H. V. R. Dias // *Inorg. Chim. Acta.* – 2009. – Vol. 362. – P. 4347–4352.
397. Silver(I) Scorpionate Mediated Insertion of Carbenes into Aliphatic C–H Bonds / H. V. R. Dias, R. G. Browning, S. A. Richey, C. J. Lovely // *Organometallics.* – 2005. – Vol. 24. – P. 5784.
398. Activation of Alkyl Halides via a Silver-Catalyzed Carbene Insertion Process // H. V. R. Dias, R. G. Browning, S. A. Polach [та ін.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125. – P. 9270–9271.
399. Altomonte S. Synthetic chemistry and biological activity of pentafluorosulphanyl (SF_5) organic molecules / S. Altomonte, M. Zanda // *J. Fluorine Chem.* – 2012. – Vol. 143. – P. 57–93.
400. Acyl sulfonamides as potent protease inhibitors of the hepatitis C virus full-

Length NS3 (protease-helicase/NTPase): a comparative study of different C-terminals / A. Johansson, A. Poliakov, E. Kerblom [та ін.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 11. – P. 2551–2568.

401. Randomized phase II study of lonaprisan as second-line therapy for progesterone receptor-positive breast cancer / W. Jonat, T. Bachelot, T. Ruhstaller [та ін.] // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 2543–2548.

402. Croxtall J. D. Fulvestrant: a review of its use in the management of hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women / J. D. Croxtall, K. McKeage // *Drugs.* – 2011. – Vol. 71. – P. 363–380.

403. Ma J.-A. Asymmetric Fluorination, Trifluoromethylation, and Perfluoroalkylation Reactions / J.-A. Ma, D. Cahard // *Chem. Rev.* – 2004. – Vol. 104. – P. 6119–6146.

404. Design, Synthesis, and in Vivo SAR of a Novel Series of Pyrazolines as Potent Selective Androgen Receptor Modulators / X. Zhang, X. Li, G. F. Allan [та ін.] // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50. – P. 3857–3869.

405. Zollinger H. Diazo Chemistry I and II / H. Zollinger // Weinheim: Wiley-VCH. – 1994. – 453 p.

406. Insecticidal anthranilic diamides: A new class of potent ryanodine receptor activators / G. P. Lahm, T. P. Selby, J. H. Freudenberger [та ін.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15. – P. 4898–4906.

407. Non-nucleoside inhibitors of the measles virus RNA-dependent RNA polymerase complex activity: Synthesis and in vitro evaluation / A. Sun, N. Chandrakumar, J.-J. Yoon [та ін.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17. – P. 5199–5203.

408. Chiang Y. Diazoacetaldehyde: completion of the rate profile for hydration of its photo-Wolff rearrangement product, ketene, in aqueous solution and kinetics and mechanism of acid-catalyzed hydrolysis of the diazoaldehyde / Y. Chiang, A. J. Kresge, V. V. Popik // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1999. – P. 1107–1110.

409. Atherton J. H. Carbene chemistry. Part II. Migration in fluoroalkylcarbenes / J.

- H. Atherton, R. Fields, R. N. Haszeldine // *J. Chem. Soc. C.* – 1971. – P. 366–371.
410. Hansch C. A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters / C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft // *Chem. Rev.* – 1991. – Vol. 91. – P. 165–195.
411. *Classics in Total Synthesis III* / [Eds.: K. C. Nicolaou, J. S. Chen] // Wiley: Hoboken. – 2011. – 770 p.
412. Synthesis of diversely fluorinated pyrazoles as novel active agrochemical ingredients / F. Giornal, S. Pazenok, L. Rodefeld [та ін.] // *J. Fluorine Chem.* – 2013. – Vol. 152. – P. 2–11.
413. Takamura N. Amino acids and peptides—XIV: A simple and convenient method for preparation of α -substituted α -diazo esters / N. Takamura, T. Mizoguchi // *Tetrahedron.* – 1975. – Vol. 31. – P. 227–230.
414. Curtius T. Ueber die Einwirkung von salpetriger Säure auf salzsauren Glycocolläther / T. Curtius // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1883. – Vol. 16. – P. 2230–2231.
415. Zhang Y. Recent development of reactions with α -diazocarbonyl compounds as nucleophiles / Y. Zhang, J. Wang // *Chem. Commun.* – 2009. – P. 5350–5361.
416. Curtius T. Diazoacetonitril, $N_2:CH.CN$ / T. Curtius // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1898. – Vol. 31. – P. 2489–2492.
417. Phillips D. D. An explosion during the preparation of diazoacetonitrile / D. D. Phillips, W. C. Champion // *J. Am. Chem. Soc.* – 1956. – Vol. 78. – P. 5452.
418. Harper S. H. The chrysanthemumcarboxylic acids. VIII —A modified route to the chrysanthemic acids / S. H. Harper, K. C. Sleep // *J. Sci. Food Agric.* – 1955. – Vol. 6. – P. 116–120.
419. Dewar M. J. S. The tropylium ion. Part II. A further synthesis and some reactions of tropylium salts / M. J. S. Dewar, R. Pettit // *J. Chem. Soc.* – 1956. – P. 2026–2029.
420. Specific 1,2-Hydride Shift in the Boron Trifluoride Catalyzed Reactions of Aromatic Aldehydes with Diazoacetonitrile: Simple Synthesis of β -Ketonitriles / Z. Yang, K.-I. Son, S. Li [та ін.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – P. 6380–6384.

421. Galliford C. V. Catalytic Multicomponent Reactions for the Synthesis of N-Aryl Trisubstituted Pyrroles / C. V. Galliford, K. A. Scheidt // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72. – P. 1811–1813.
422. Ikuma N. Kinetics and regioselectivity in the Diels–Alder reaction of fulleroids vs. methanofullerene and C₆₀ / N. Ikuma, Y. Susami, T. Oshima // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – Vol. 8. – P. 1394–1398.
423. Weis C. D. 3,4,5-Tricyanopyrazole / C. D. Weis // *J. Org. Chem.* – 1962. – Vol. 27. – P. 3695–3696.
424. Schnatterer S. Phenylpyrazole-Containing Fiprole Insecticides, in: *Bioactive Heterocyclic Compound Classes, Agrochemicals* / S. Schnatterer [Eds.: C. Lamberth, J. Dinges] // Weinheim: Wiley-VCH. – 2012. – P. 239.
425. Пат. US4892956, МПК C07D231/06. 5-cyano-4,5-dihydro-3,4-dicarboxypyrazole derivatives / J. Rizzo, E. Tao; appl. Lilly Co Eli. № 4892956; заявл. 07.11.1988; опубл. 09.01.1990. – 4 p.
426. Slobodyanyuk E. Y. One-pot synthesis of CF₃-substituted pyrazolines/pyrazoles from electron-deficient alkenes/alkynes and CF₃CHN₂ generated in situ: Optimized synthesis of tris(trifluoromethyl)pyrazole / E. Y. Slobodyanyuk, O. S. Artamonov, O. V. Shishkin, P. K. Mykhailiuk // *European Journal of Organic Chemistry.* – 2014. – P. 2487–2495.
427. Mykhailiuk P. K. Generation of C₂F₅CHN₂ in situ and its first reaction: [3+2] cycloaddition with alkenes / P. K. Mykhailiuk // *Chemistry – A European Journal.* – 2014. – Vol. – P. 4942–4947.
428. Mykhailiuk P. K. Three-component synthesis of C₂F₅-substituted pyrazoles from C₂F₅CH₂NH₂·HCl, NaNO₂ and electron-deficient alkynes / P. K. Mykhailiuk // *Beilstein Journal of Organic Chemistry.* – 2015. – Vol. 11. – P. 16–24.
429. Mykhailiuk P. K. Three-component synthesis of fluorinated pyrazoles from fluoroalkylamines, NaNO₂ and electron-deficient alkynes / P. K. Mykhailiuk // *Organic and Biomolecular Chemistry.* – 2015. – Vol. 13. – P. 3438–3445.
430. Mykhailiuk P. K. In situ generation of difluoromethyl diazomethane for [3+2]

cycloadditions with alkynes / P. K. Mykhailiuk // *Angewandte Chemie – International Edition*. – 2015. – Vol. 54. – P. 6558–6561.

431. Mykhailiuk P. K. New Life for Diazoacetonitrile (N_2CHCN): In situ Generation and Practical Synthesis of CN-Pyrazoles / P. K. Mykhailiuk // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – P. 7235–7239.

432. Arkhipov A. V. Unexpected Reactivity of Trifluoromethyl Diazomethane (CF_3CHN_2): Electrophilicity of the Terminal N-Atom / A. V. Arkhipov, V. V. Arkhipov, J. Cossy, V. O. Kovtunencko, P. K. Mykhailiuk // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18. – P. 3406–3409.

433. Jayaratna N. B. Silver(I) and copper(I) adducts of a tris(pyrazolyl)borate decorated with nine trifluoromethyl groups / N. B. Jayaratna, I. I. Gerus, R. V. Mironets, P. K. Mykhailiuk, M. Yousufuddin, H. V. R. Dias // *Inorganic Chemistry*. – 2013. – Vol. 52. – P. 1691–1693.

434. Mertens L. Fluoroalkyl-Substituted Diazomethanes and Their Application in a General Synthesis of Pyrazoles and Pyrazolines / L. Mertens, K. J. Hock, R. M. Koenigs // *Chemistry a European Journal*. – 2016. – Vol. 22. – P. 9542–9545.

435. Ritter S. K. New Reagent Brings Fresh Approach To Fluorination Synthesis: Fluorinated diazomethane serves up key difluoromethyl intermediates for drugs and agrochemicals / S. K. Ritter // *Chemical and Engineering news*. – 2015. – Vol. 93. – P. 3.

436. Khutoryanskiy V. V. Synthesis of Functionalized 2-Trifluoromethylquinolines and their Heteroaromatic Analogues / V. V. Khutoryanskiy, A. V. Büitseva, P. K. Mykhailiuk // *Asian Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – Vol. 5. – P. 513–520.

437. Levterov V. Multigram synthesis of 1-(difluoromethyl)imidazoles and -benzimidazoles / V. Levterov, O. O. Grygorenko, P. K. Mykhailiuk, A. A. Tolmachev // *Synthesis*. – P. 1243–1248.

438. Yarmoliuk D. V. Direct noncatalytic electrophilic trifluoroacetylation of electron-rich pyrazoles / D. V. Yarmoliuk, V. V. Arkhipov, M. V. Stambirskyi, Y. V. Dmytriv, O. V. Shishkin, A. A. Tolmachev, P. K. Mykhailiuk // *Synthesis*. – 2014. –

Vol. 46. – P. 1254–1260.

439. Iminov R. T. A convenient route to 1-alkyl-5-trifluoromethyl-1,2,3-triazole-4-carboxylic acids employing a diazo transfer reaction / R. T. Iminov, A. V. Mashkov, B. A. Chalyk, P. K. Mykhailiuk, A. V. Tverdokhlebov, A. A. Tolmachev, Y. M. Volovenko, O. V. Shishkin, S. V. Shishkina // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – P. 2891–2897.

440. Iminov R. T. Multigram synthesis of fluoroalkyl-substituted pyrazole-4-carboxylic acids / R. T. Iminov, A. V. Mashkov, I. I. Vyzir, B. A. Chalyk, A. V. Tverdokhlebov, P. K. Mykhailiuk, L. N. Babichenko, A. A. Tolmachev, Y. M. Volovenko, A. Biitseva, O. V. Shishkin, S. V. Shishkina // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – P. 886–891.