

**Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
Інститут високих технологій**

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії  
д.х.н., професор Ігор Володимирович Комаров  
Протокол № \_\_\_\_ засідання кафедри  
Від «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ року

**ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ 2-(ТРИФТОРМЕТИЛ)-1Н-ПРОЛУ  
В СИНТЕЗІ БУДІВЕЛЬНИХ БЛОКІВ ТА АНАЛОГІВ ПРОЛІНУ**

Випускна кваліфікаційна робота бакалавра  
студента напряму підготовки

102 Хімія

**Шевчука Олександра Івановича**

Науковий керівник:

к.х.н., доцент

**Грабчук Галина Петрівна**

Співкерівник:

д.х.н., доцент

**Григоренко Олександр Олегович**

Оцінка захисту роботи

---

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	3
ВСТУП .....	5
РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ТА ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ 2-(ТРИФТОРМЕТИЛ) -1 <i>H</i> -піролу. ОТРИМАННЯ 2-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ПРОЛІНІВ.....	6
1.1. Функціоналізовані 2-(трифторметил)-1 <i>H</i> -піроли.....	6
1.1.1 Отримання функціоналізованих 2-(трифторметил)- 1 <i>H</i> -піролів методами циклізації .....	6
1.1.2 Отримання функціоналізованих 2-(трифторметил)- 1 <i>H</i> -піролів введенням трифторметильної групи.....	15
1.2. Отримання 2-(трифторметил)-пролінів.....	20
РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ .....	24
2.1 Отримання функціоналізованих 2-(трифторметил)-1 <i>H</i> - піролів .....	24
2.2 Отримання ізомерних (трифторметил)пролінів .....	29
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....	33
ВИСНОВКИ .....	57
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	58

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ADME	абсорбція, розподіл, метаболізм та виведення
ADME/TOX властивості	ADME та токсичні властивості речовини
Boc	<i>трет</i> -Бутоксикарбоніл, захисна група
CAN	Амоній церій(IV) нітрат
DDQ	2,3-дихло-5,6-диціано-1,4-бензохінон
DCM	Дихлорметан
DMA	N,N-диметилацетамід
DMAP	4-(N,N-диметиламіно)піридин
DMF	Диметилформахід
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Диметилсульфоксид- <i>d</i> <sub>6</sub>
FDA	Управління з продовольства і медикаментів США
HOSA	Гідроксиламін- <i>O</i> -сульфо кислота
LDA	Діізопропіламід літію
MTBE	Метил <i>трет</i> -бутиловий етер
NBS	<i>N</i> -бромсукцинімід
NOE	Ядерний ефект Оверхаузера
NOESY	Двомірнa спектроскопія ядерного магнітного резонансу з ефектом Оверхаузера
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Бутиллітій
PPTS	Піридиній <i>n</i> -толуолсульфонат
Py	Піридин
TBAF	Тетра- <i>n</i> -бутиламоній фторид
TFA	Трифтороцтова кислота
TFAA	Трифтороцтовий ангідрид
TMPLi	2,2,6,6-тетраметилпіридин літію

TMS

Триметилсіліл

THF

Тетрагідрофуран

Ts

Тозил (4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>)

## ВСТУП

Використання гетероциклічних сполук як будівельних блоків у медичній хімії дає можливість для модифікації розчинності, ліпофільності, полярності та здатності утворювати водневі зв'язки біологічно активних речовин, що дозволяє оптимізувати їх ADME/Tox властивості. В свою чергу, нітрогеновмісні гетероциклічні сполуки є найпоширенішими фрагменти біологічно активних речовин, а піролідин входить у топ п'ять нітрогеновмісних гетероциклічних сполук за кількістю затверджених FDA препаратів [1].

Відомо, що введення атомів фтору в молекулу, зокрема заміна метилу на трифторметил може кардинально змінювати біологічні властивості речовини. Тому останнім часом значно зріс інтерес до відповідних модифікацій, так зване фторне сканування стало стандартною процедурою при підборі драг-кандидатів, а частка присутніх на ринку фторвмісних препаратів протягом останніх років невпинно зростає [2-6]. Зокрема трифторметил заміщені піроли є досить поширеними фрагментами фармацевтичних і природніх сполук. Так сполука 1 є інсектицидом, сполука 2 використовується при загальній анестезії, а 3 є протипухлинним препаратом [7] (рис. 1.1). Тому нові підходи до отримання відповідних фторзаміщених нітрогеновмісних гетероциклічних сполук можуть бути використані для отримання лікарських препаратів з кращою селективністю та більшою ефективністю.

Ключові слова: ADME/Tox, FDA, лікарські препарати, селективність, ефективність.

# РОЗДІЛ 1

## СИНТЕЗ ТА ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ

### 2-(ТРИФТОРМЕТИЛ)-1H-ПІРОЛУ. ОТРИМАННЯ 2-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ПРОЛІНІВ

У розділі описані методи отримання похідних 2-(трифторметил)-1H-піролу та 2-(трифторметил)-проліну шляхом конструювання циклу та шляхом функціоналізації.

#### 1.1 Функціоналізовані 2-(трифторметил)-1H-піроли

Описані методи отримання 2-(трифторметил)-1H-піролів можна поділити на ті, які базуються на реакціях циклізації, та ті, де використовується функціоналізація, зокрема введення трифторметильної групи. Розглянемо ці підходи окремо.

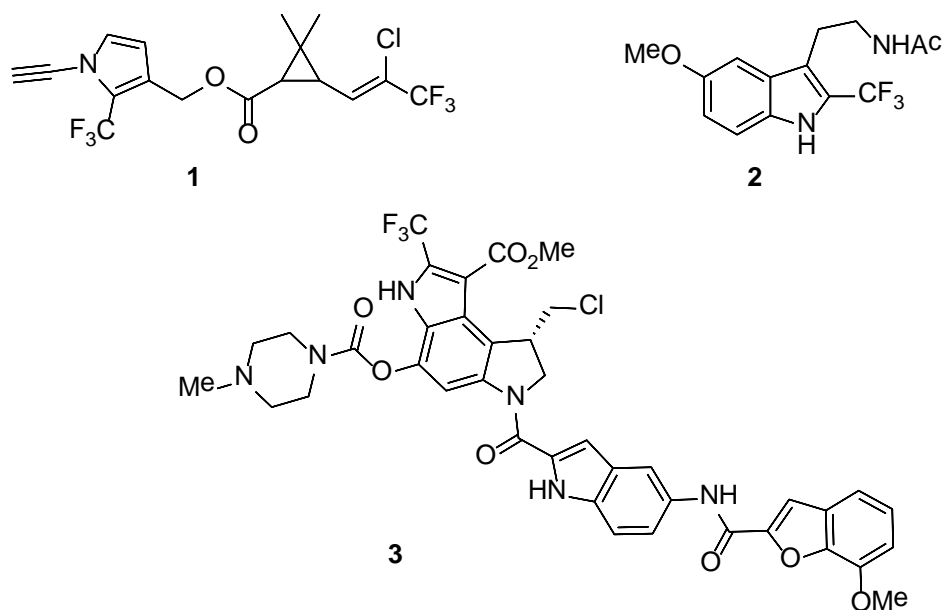


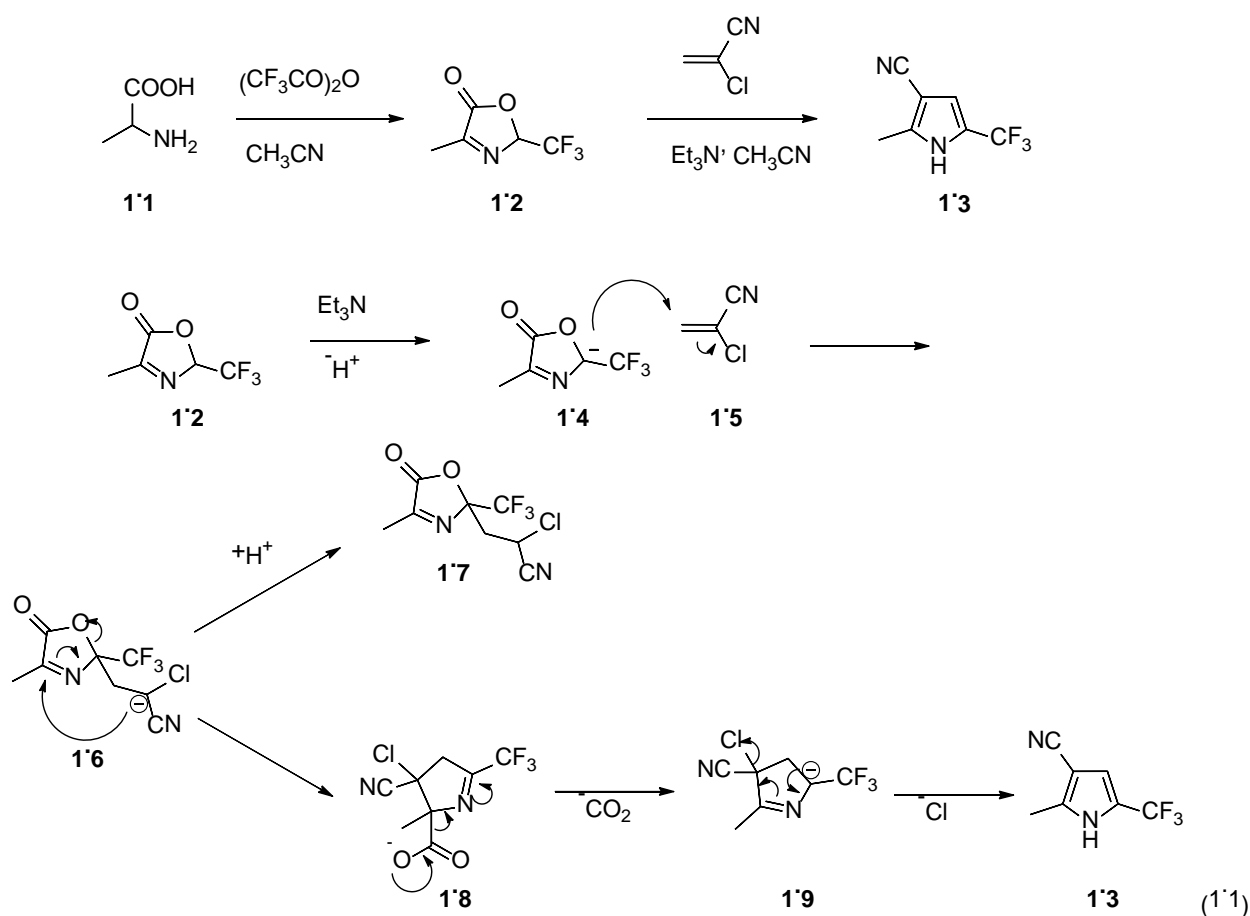
Рис. 1.1 Приклади біологічно важливих похідних піролу

1.1.1 Отримання функціоналізованих 2-(трифторметил)-1H-піролів шляхом циклізації.

Отримання функціоналізованих 2-(трифторметил)-1H-піролів шляхом циклізації не металокаталітичними методами.

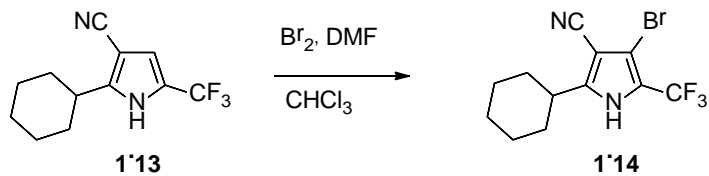
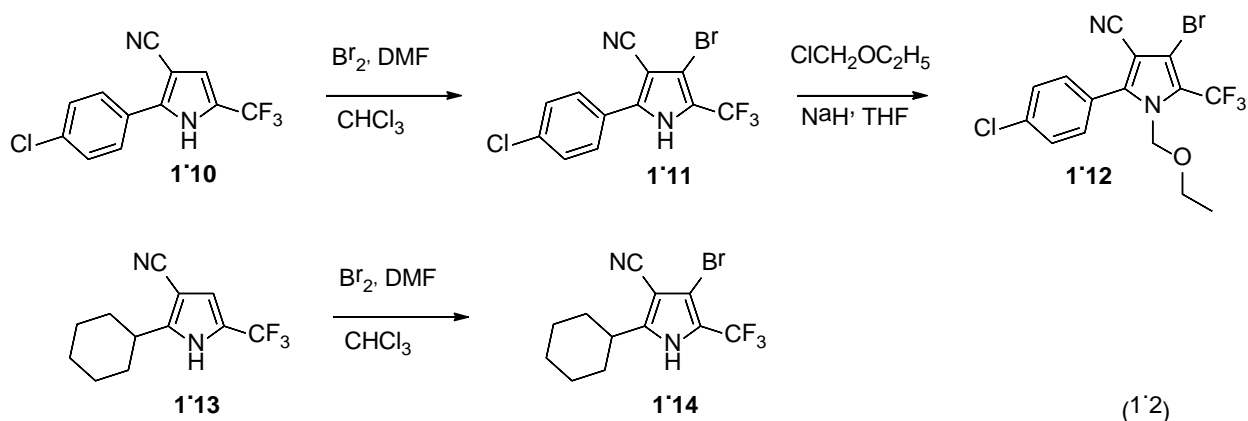
Одні з перших методів отримання 2-(трифторметил)-1H-піролів базувалися на взаємодії відповідних оксазолонів з акцепторними алкенами. Так взаємодією 4-алкіл(арил)-2-трифторметил-1,3-оксазол-5-онів з 2-хлоракрилонітрилом отримували відповідні заміщені піроли [8,9].

В літературі описано метод синтезу 2-метил-5-(трифторметил)пірол-3-нітрилу та запропоновано механізм для даного перетворення. Вихідний оксазолон **1.2** отримують шляхом взаємодії аланіну з трифтороцтовим ангідридом. Далі відбувається нуклеофільна атака аніону **1.4**, який утворюється з **1.2** під дією слабкої основи, на подвійний зв'язок 2-хлоракрилонітрилу з подальшою циклізацією карбаніону **1.6**. Послідовне елімінування молекули  $\text{CO}_2$  та хлорид аніону призводить до утворення піролу **1.3**. У даному перетворенні в незначних кількостях утворюється побічний продукт **1.17** внаслідок протонування інтермедиату **1.6** (схема 1.1).

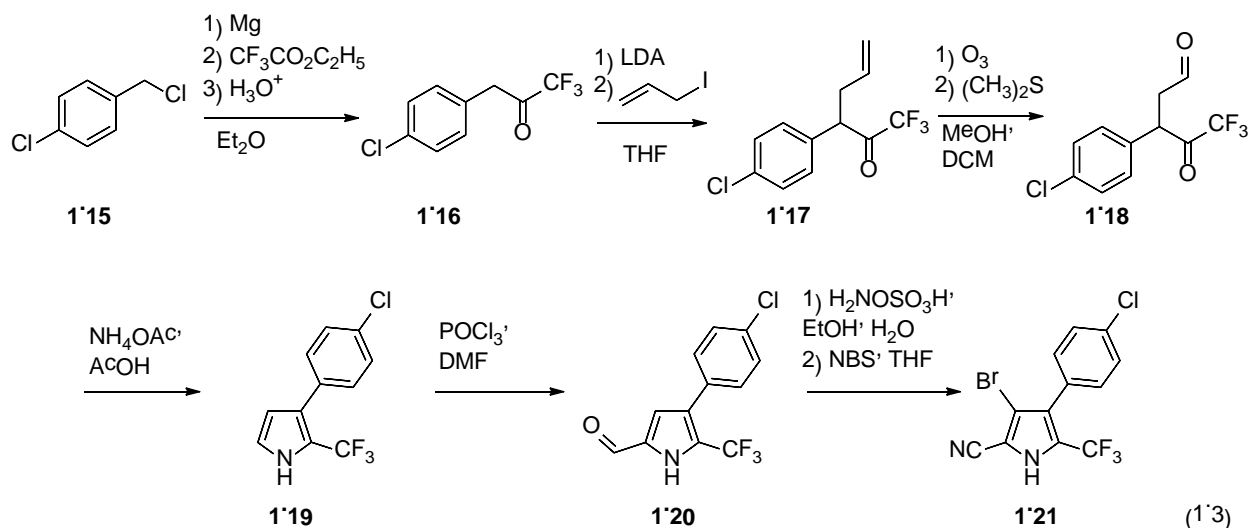


Таким методом з відповідних амінокислот отримували піроли **1.10** та **1.13**, які можна додатково функціоналізувати шляхом електрофільного ароматичного заміщення та алкілування пірольного атома нітрогену, зокрема були описані броміди **1.11**, **1.12** та **1.14** [8,9] (схема 1.2).

Сполука **1.12** використовується як пестицид (про-інсектицид), багато 2-алкіл-4-бром-5-(трифторметил)пірол-3-нітрилів отримували для оптимізації їх інсектицидних, гербіцидних та фунгіцидних властивостей [9].

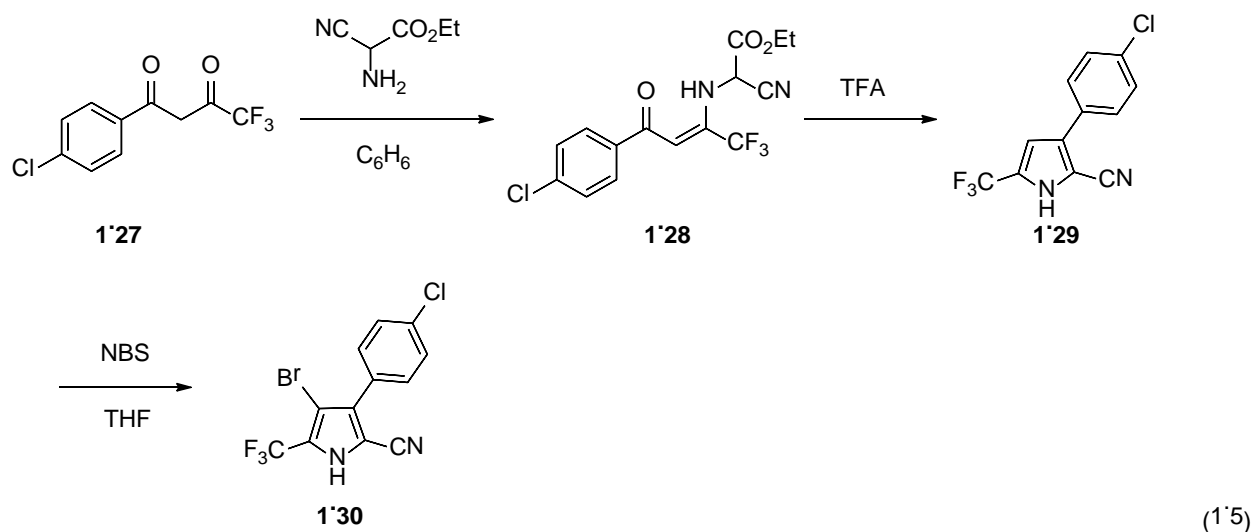
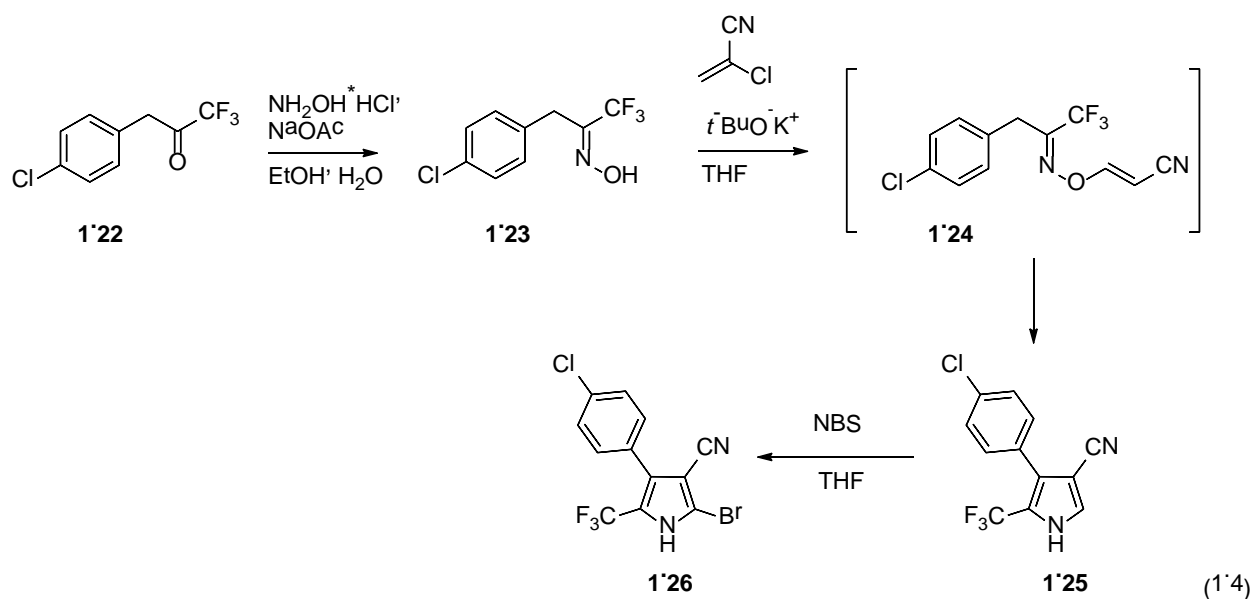


Ізомерний 3-бром-5-(трифторметил)-4-(4-хлорфеніл)пірол-2-нітрил **1.21** отримують класичною циклізацією за Паалем-Кнором відповідного кетоальдегіду **1.18** з подальшим формілюванням за Вільсмайєром-Хааком, взаємодією отриманого альдегіду **1.20** з HOSA та електрофільним бромуванням (схема 1.3).



Ключовою стадією в синтезі 2-бром-5-(трифторметил)пірол-4-(4-хлорфеніл)-3-нітрилу **1.26** є перегрупування відповідного О-вініл оксиму **1.24**, який отримують алкілуванням оксиму **1.23** 2-хлоракрилонітрилом, в присутності сильної основи з утворенням піролу **1.25** (схема 1.4).

При отриманні 4-бром-5-(трифторметил)-3-(4-хлорфеніл)пірол-2-нітрилу **1.30** виходили з дизаміщеного 1,3-дикетону **1.27** (отриманий конденсацією відповідного ацетофенону з етил трифторацетатом) шляхом його конденсації з етилціаногліцинатом. Отриманий кетоенамін **1.28** при кислотно каталізованій циклізації з одночасним декарбоксілюванням утворює тризаміщений пірол **1.29** [8] (схема 1.5).

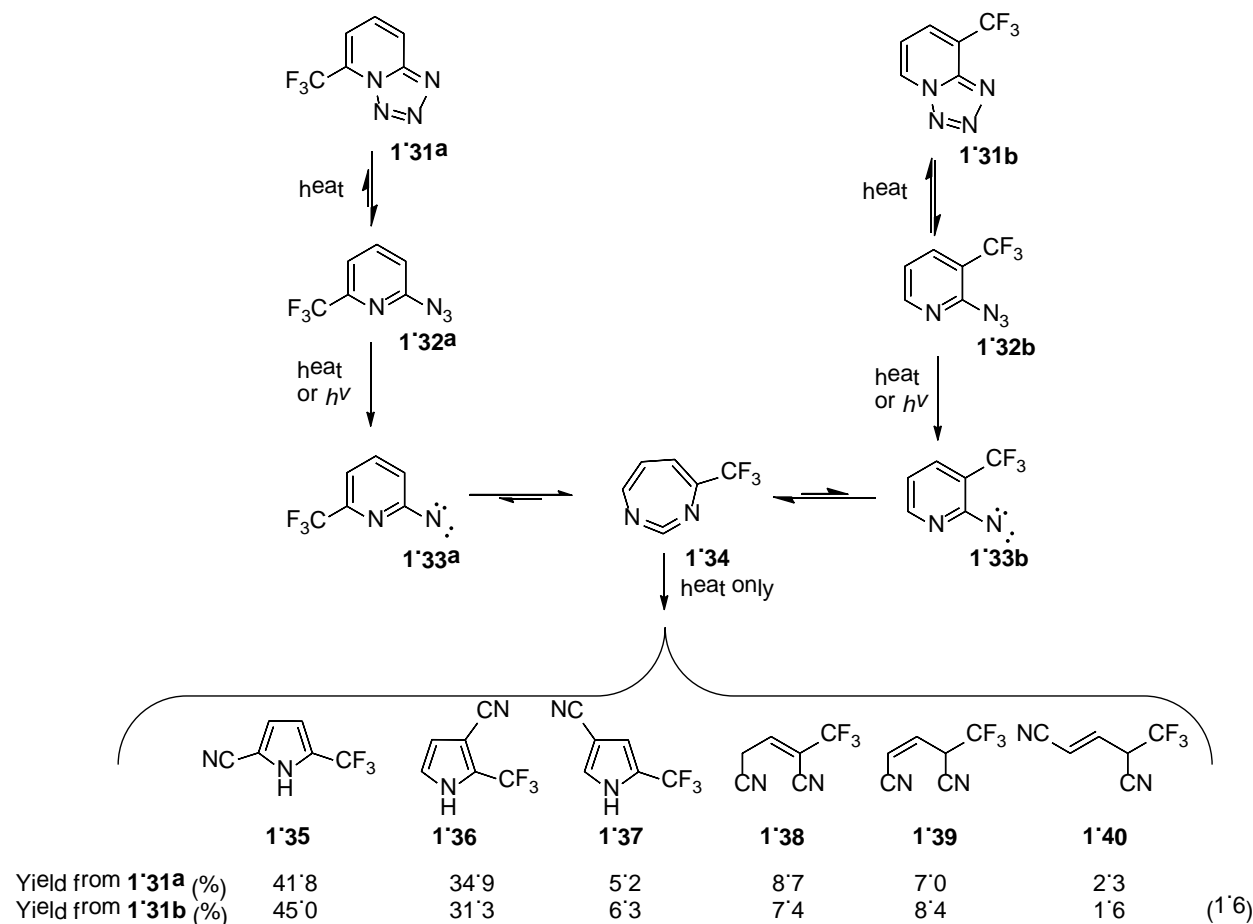


Один з неспецифічних методів отримання ізомерних 2-(трифторметил)піроліїтринів базується на термічному перегрупуванні відповідних трифторметил заміщених дегідродіазепінів. Вихідними сполуками при такому підході є тетразоли або азиди, які отримують з 2-хлорпіридинів шляхом нуклеофільного заміщення азидом натрію або двохстадійним перетворенням, яке включає діазотування відповідних гідрозинів.

Азиди **1.32a** і **1.32b** існують як рівноважні суміші з тетразолами **1.31a** і **1.31b**. При їх нагріванні або опроміненні утворюються нітрени **1.33a** та **1.33b**, які при подальшому нагріванні перегруповуються в один дегідродіазепін **1.34**. Термічне перетворення останнього приводить до суміші ізомерних 2-(трифторметил)піроліїтринів **1.35-1.37** та міночних дизаміщених акрилонітринів **1.38-1.40** (схема 1.6).

Окрім того, даним методом термічного перетворення ди(трифторметил) дегідродіазепіну **1.44** отримують виключно суміш ди(трифторметил) піролінітрилів **1.45-1.47**.

Попередниками дегідродіазепіну **1.44** можуть бути три ізомерні азиди **1.42a-1.42c**. При цьому використання азидів **1.42a** і **1.42c** приводить до практично однакового співвідношення ізомерних піролів, при цьому пірол **1.47** є мінорним. Якщо ж вихідною сполукою є азид **1.42b**, то практично селективно можна отримати пірол **1.47** [10] (схема 1.7).

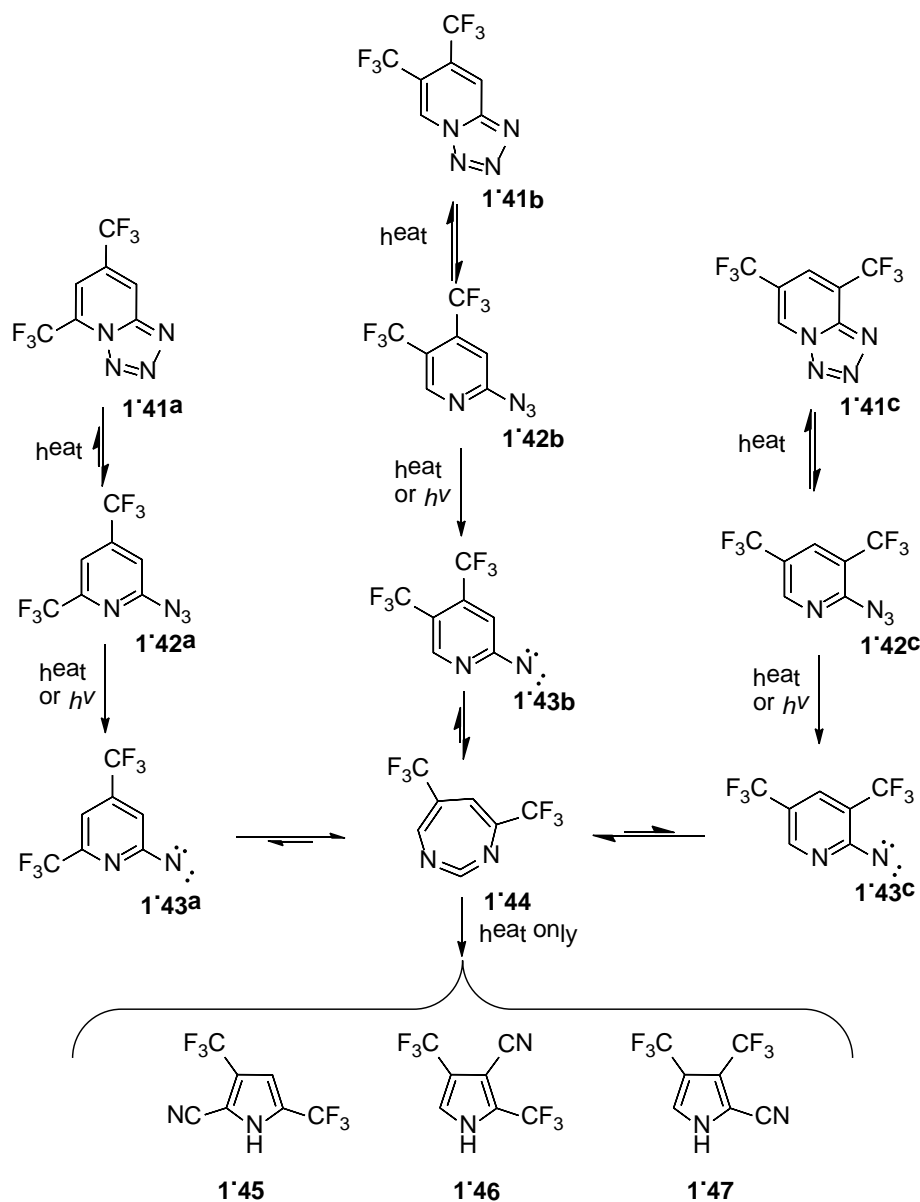


З високими виходами і при використанні досить м'яких умов описано отримання пентазаміщених 2-(трифторметил)піролів **1.49 a-o**. Джерелом трифторметильної групи в даному методі виступає TFAA. Оптимізація умов і використання  $\text{PPh}_3$  для реалізації внутрішньомолекулярної реакції Віттіга дозволили проводити таке перетворення при кімнатній температурі й отримувати відповідні піроли в мультиграмових кількостях [7] (схема 1.8).

2-Трифторметилпіроли можна отримувати одnoreакторним трикомпонентним синтезом. Так, було підібрано і оптимізовано умови для

отримання відповідних піролів **1.54a-q**. Синтез розпочинається з нуклеофільної атаки аніліном(аміном) **1.51e-q** бромацетофенону **1.50a-f**. Друга стадія полягає у приєднанні за реакцією аза-Міхаеля амінокетону **1.52a-q** до ацетилену **1.53**, послідовній внутрішньомолекулярній циклізації та дегідратації [11] (схема 1.9).

Іншим прикладом одnoreакторного трикомпонентного синтезу є взаємодія ізонітрилів, ацетиленів та трифторметилімідоїлхлоридів з отриманням 2-трифторметилпіролів **1.58a-i**. В даному методі процес розпочинається з приєднання за Міхаелем ізонітрилу **1.55** до симетричного ацетилену **1.56**. Згенерований цвітеріон **1.59** нуклеофільно атакує імідоїл хлорид **1.57**, після чого відбувається внутрішньомолекулярна циклізація з



Yield from **1'42a** (%)  
Yield from **1'42c** (%)  
Yield from **1'42b** (%)

**1'45**

56'8

57'0

1'8

**1'46**

38'5

41'3

1'6

**1'47**

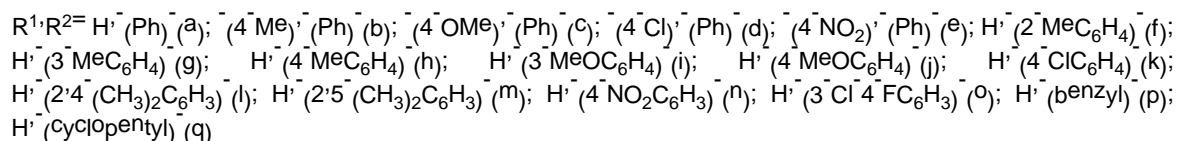
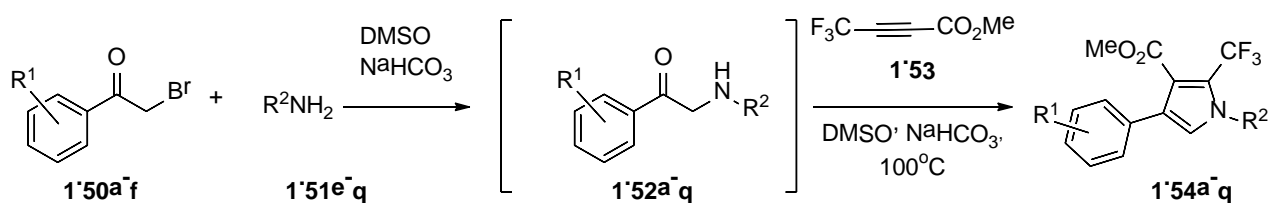
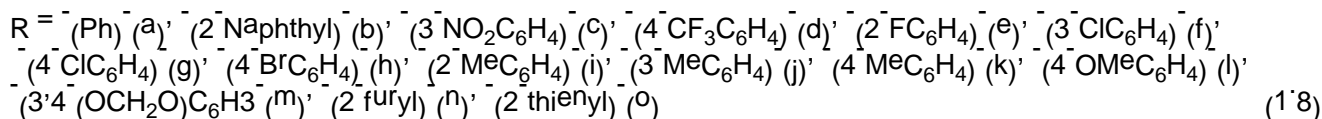
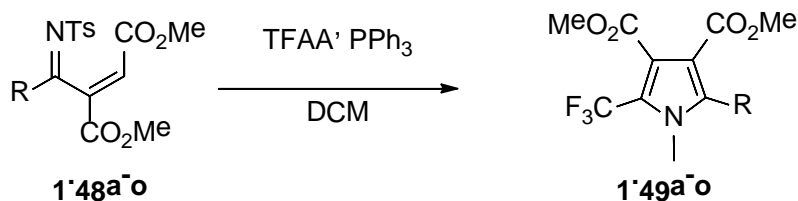
1'4

1'7

94'0

(1'7)

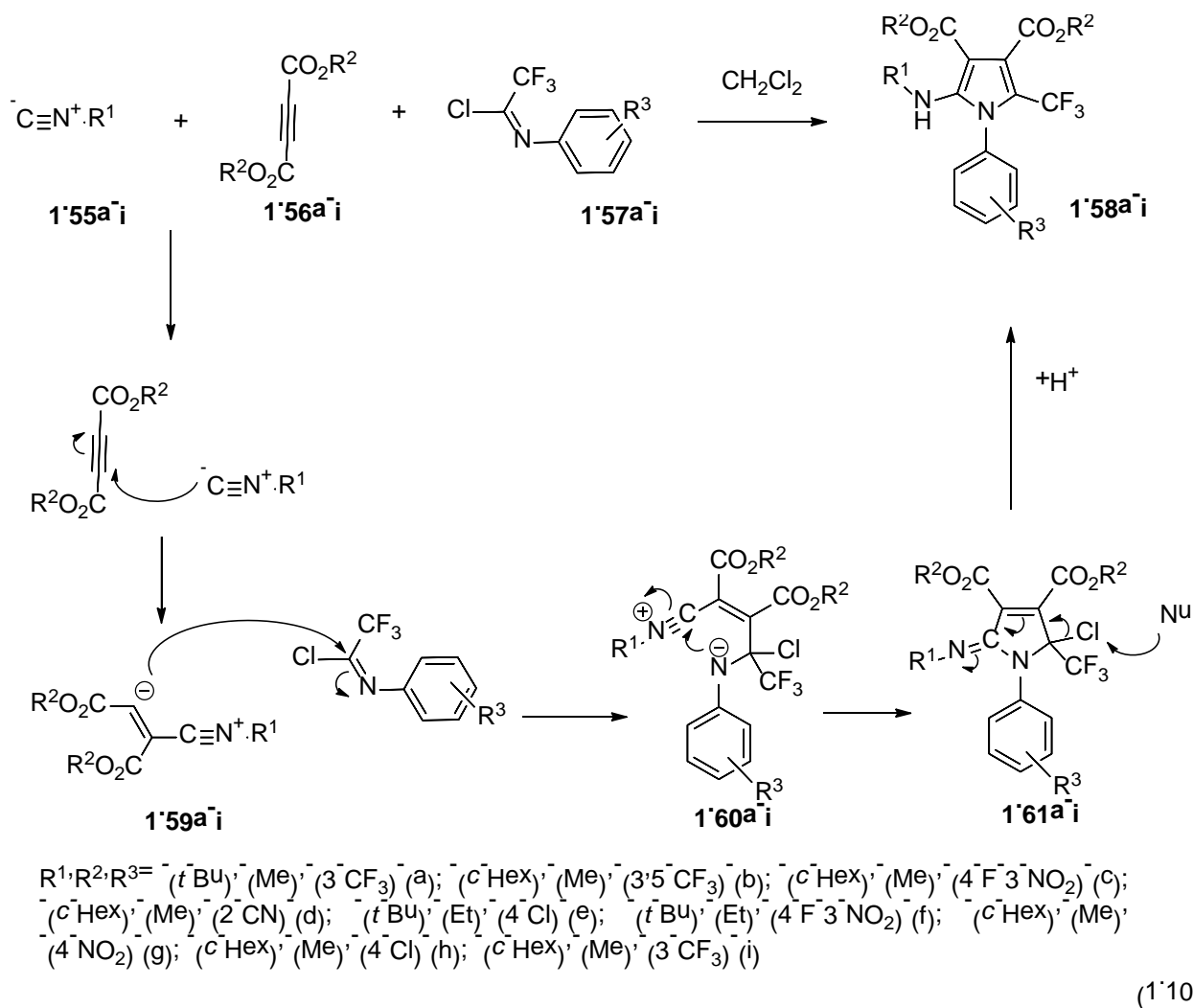
елімінуванням хлорид-аніону. Перевагою даного методу є можливість отримання високозаміщених 2-трифторметилпіролів з високими виходами і при м'яких нейтральних некаталітичних умовах [12,13] (схема 1.10).



1'9

В якості будівельних блоків для отримання 2-трифторметилпіролів можна використовувати відповідні азирини **1.66**. При цьому проводять їх циклізацію з N-фенацилпіридиновими ілідами, які утворюються в рівноважних кількостях у процесі реакції з солі **1.65**. В результаті реакції утворюються тетразаміщені піроли **1.67** з бетаїноюв структурою. Виходи для таких перетворень не завжди є задовільними, але було показано, що їх можна підвищувати при збільшенні електроноакцепторності замісників в азириновому циклі.

Отримані бетаїни можна модифікувати шляхом відновлення при різних умовах з отриманням відповідних заміщених **1.65** та незаміщених **1.68** анілінів. Також існує можливість модифікації алкілуванням пірольного атома нітрогену. При гідролізі естерної групи отриманих піролів **1.64** можна отримувати відповідні кислоти, що існують у вигляді рівноважної суміші **1.66** двох бетаїнів [14] (схема 1.11).



Було описано отримання біциклічних 2-трифторметилпіролів, виходячи з  $\alpha, \beta$ -ненасичених трифторметилкетонів з циклобутеновою структурою. Так пірол **1.71** синтезували з циклобутену **1.69** та 1-(метиленаміно)піролідину **1.70** (схема 1.12). Взаємодія розпочинається з приєднання за реакцією Міхаеля, після чого відбувається внутрішньомолекулярна циклізація утвореного гідразину з подальшою дегідратацією. Таким методом були одержані піроли **1.72-1.77** [15] (рис. 1.2).

2-(трифторметил)піроли можна отримувати шляхом [3+2] циклоприєднання N-арил трифторметильованих імінів **1.78** та алєноатів **1.79**. Даний процес каталізується фосфінами, було показано, що одночасно найбільшій конверсії та утворення переважно необхідного продукту можна досягти при використанні трициклогексилфосфіну (PCu<sub>3</sub>). Утворені 3-піроліни **1.80** можна окислювати далі з утворенням відповідних піролів **1.81** [16,17] (схема 1.13).

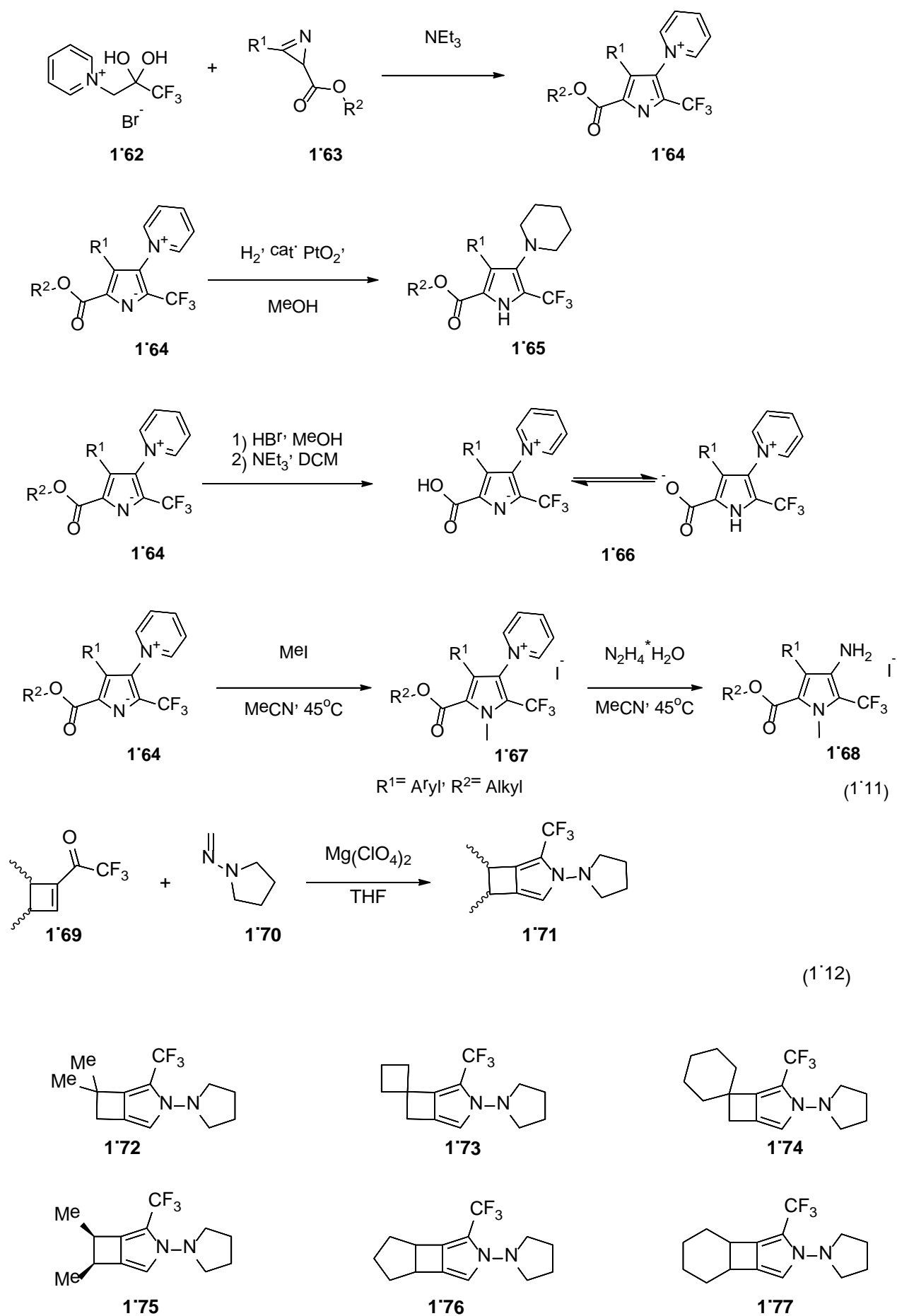
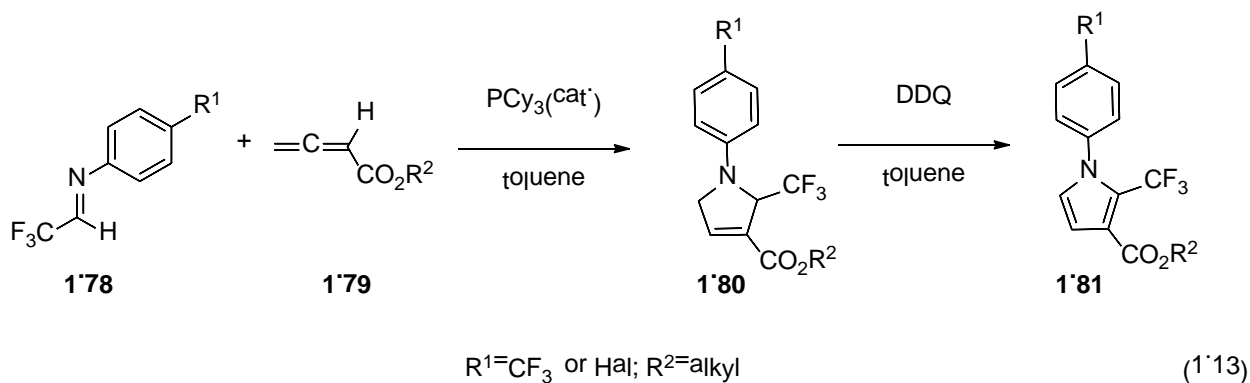


Рис. 1.2 Приклади анельованих 2-(трифторметил)піролів

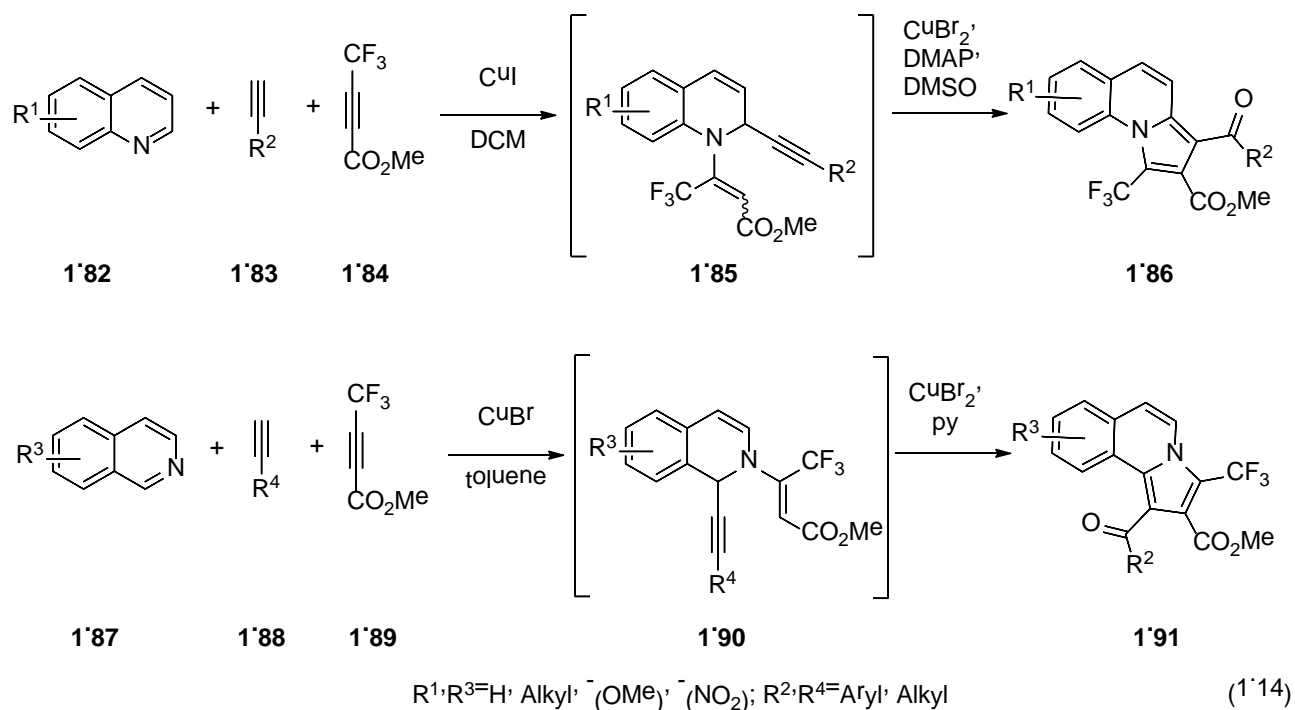


Отримання функціоналізованих 2-(трифторметил)-1H-піролів циклізацією металокаталізованими методами.

Описано багато методів отримання піролів циклізацією при використанні каталізаторів [18–20]. Отримання 2-(трифторметил)піролів описано при використанні Cu-каталізованих процесів. Так отримували відповідні анельовані піроло[1,2-*a*]хіноліни **1.86** та піроло[2,1-*a*]ізохіноліни **1.91**. Ці методи являють собою однореакторні трикомпонентні синтети. Взаємодія розпочинається з тандемного утворення C-N зв'язку за реакцією Міхаєля з ацетиленами **1.84** та **1.89** і арилювання по C-H зв'язку ацетиленів **1.83** та **1.88**. Далі відбувається циклізація за Хеком проміжних ацетиленів з наступним окисненням киснем повітря з утворенням кінцевих піролів. Було показано що як каталізатор для тандемної реакції у випадку хінолінів краще працює CuI, а для ізохінолінів – CuBr. Для циклізації в обох підходах в якості каталізатора використовували CuBr<sub>2</sub> [21,22] (схема 1.14).

1.1.2 Отримання функціоналізованих 2-(трифторметил)-1H-піролів введенням трифторметильної групи.

В літературі описано багато методів фотохімічного радикального введення трифторметильної групи [23-53]. При цьому використовуються як класичні реагенти **1.92-1.95**, так і більш складні попередники відповідного радикалу **1.96-1.99**, які дозволяють проводити подібні перетворення значно селективніше і в м'якших умовах (рис.1.3).



Було розроблено рутеній каталізований метод введення трифторметильної групи з використанням реагенту **1.92** (схема 1.15). Дане перетворення фотокаталізується світлом видимого діапазону і проводиться в проточному мікрореакторі. При цьому на прикладі піролу **1.101** було показано, що реакція не проходить через ланцюговий радикальний механізм, а реалізується фотовідновний механізм. Цей метод дозволяє отримати багато функціоналізованих 2-(трифторметил)піролів [25-27].

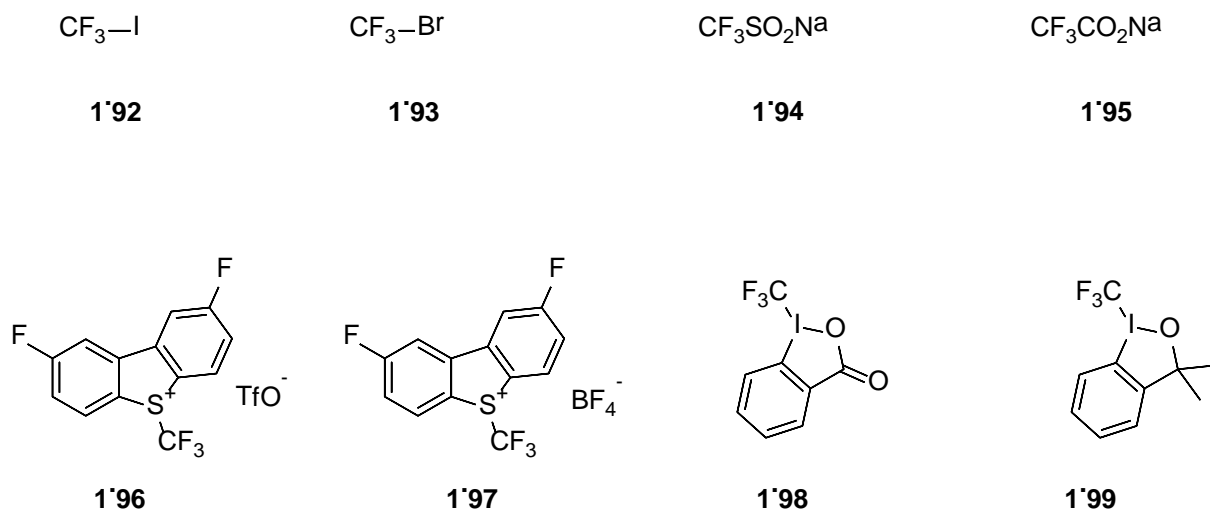
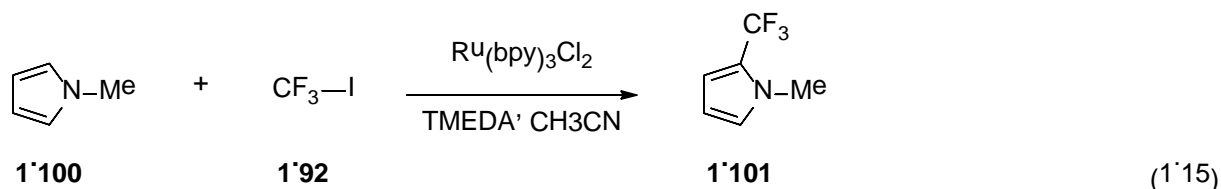
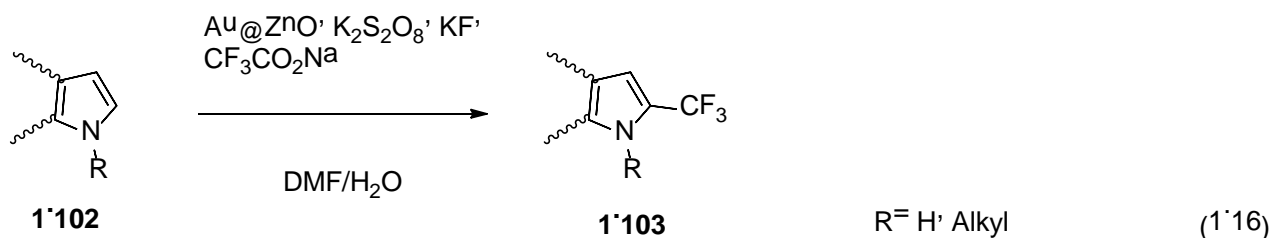


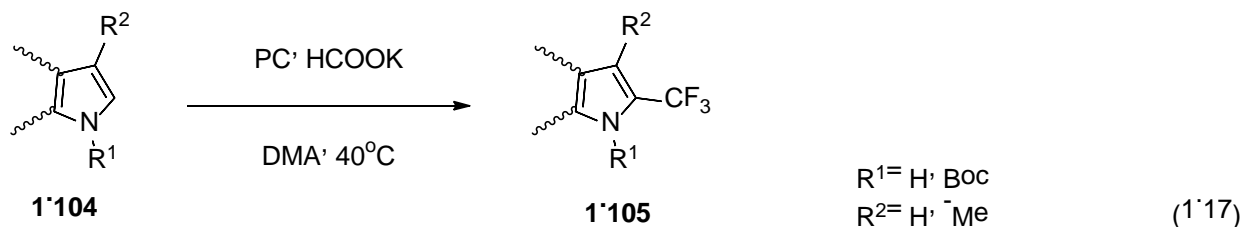
Рис. 1.3 Приклади реагентів для радикального введення трифторметильної групи



Іншим прикладом металокаталізованого введення трифторметильної групи є використання для каталізу композиту оксиду цинку та золота (вміст останнього кілька %). Реагентом для введення трифторметильної групи в даному методі є трифторацетат натрію. За допомогою даного методу можна функціоналізувати як анельовані, так і неанельовані піроли **1.102** з отриманням відповідних трифторметильованих похідних **1.103** (схема 1.16). Якщо в  $\alpha$ -положенні пірольного кільця знаходиться замісник, то функціоналізацію можна проводити у відповідне  $\beta$ -положення [28].



Як альтернативу каталізу перехідними металами було запропоновано використання органічних фоторедокс каталізаторів **1.106-1.107** (рис. 1.4), які використовують енергію світла видимого діапазону. При такому підході отримували піроли **1.105** з майже кількісними виходами при використанні трифторметилйодиду **1.92** як джерела трифторметильної групи [29] (схема 1.17).



При використанні інших органічних фоторедокс каталізаторів можна покращувати виходи та робити умови більш м'якими, а у випадку більш складних органічних молекул з напівпровідниковими властивостями проводили навіть одночасну біфункціоналізацію [30-32].

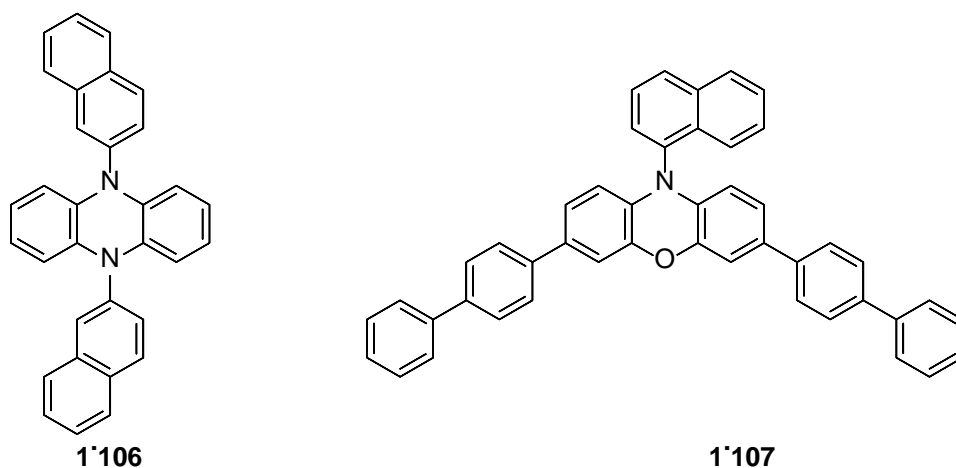
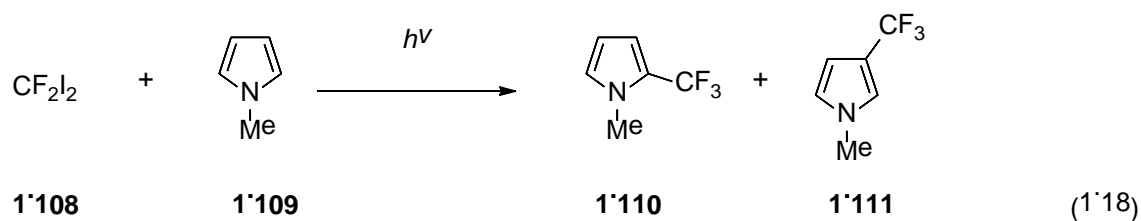


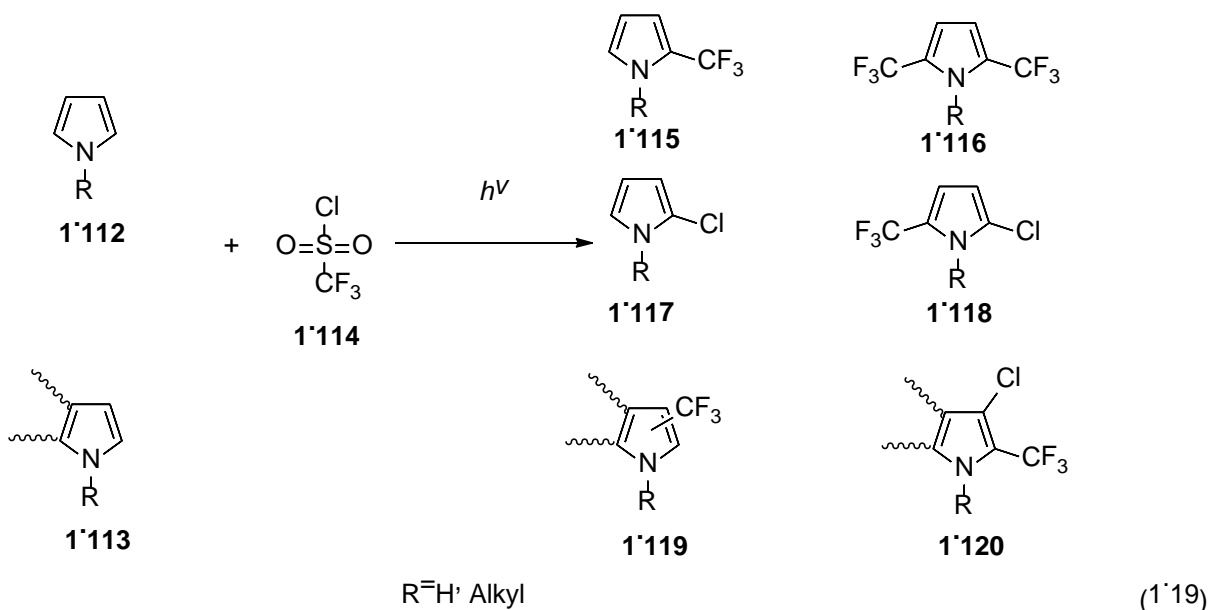
Рис. 1.4 Органічні фоторедокс каталізатори для введення трифторметильної групи

При використанні трифторметилуючих агентів **1.94** та **1.96-1.99**, а також трифторметансульфонового ангідриду були розроблені підходи, які можна називати фотоіндукованими, але не потребують використання жодних каталізаторів [33-39].

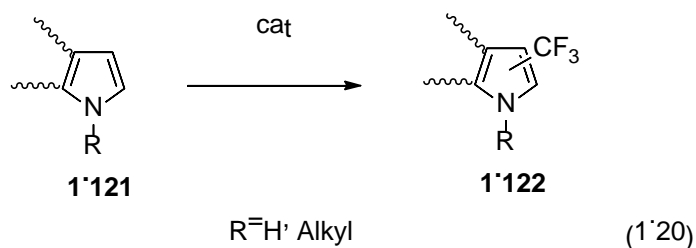
Також можна неселективно отримувати суміш  $\alpha$ - і  $\beta$ - (трифторметил)піролів індукованими світлом реакціями відповідних незаміщених піролів з дийоддифторметаном [40] (схема 1.18).



Цікавим прикладом фоторедокс каталізу є використання карбон нітридного полімеру з графітовою структурою. В якості попередника трифторметильної компоненти виступає хлорангідрид трифторметансульфонової кислоти. З незаміщених піролів **1.112** при цьому отримують суміш сполук **1.115-1.118** з різним співвідношенням продуктів, що варіюється залежно від умов. У випадку  $\alpha$ -монозаміщених або анельованих піролів **1.113** утворюється суміш ізомерних (трифторметил)піролів та  $\alpha$ -трифторметил- $\beta$ -хлор піролів **1.119-1.120**. При збільшенні ступеня заміщення вихідних піролів зростає селективність даного перетворення [42] (схема 1.19).



При використанні уже згаданих трифторметилуючих агентів вдається досягати значно кращої селективності та використовувати м'якші умови проведення реакції у випадку нефотоіндукованих звичайних металкаталітичних процесів. Всі ці перетворення є радикальними процесами[43], їх селективність має загальну тенденцію, хоча й відрізняється в кожному конкретному випадку (схема 1.20). Так якщо вільне одне з двох  $\alpha$ -положень, то відповідно отримують  $\alpha$ -трифторметилпіроли з високим виходом і мінорними домішками  $\beta$ -ізомерів. Якщо два  $\alpha$ -положення зайняті, то функціоналізація проходить з утворенням  $\beta$ -ізомерів (інклюзивно або суміші), якщо обидва  $\alpha$ -положення вільні, то утворюється суміш  $\alpha$ -,  $\alpha'$ -(трифторметил)піролів, співвідношення компонентів якої залежить від властивостей наявних замісників та типу використаного каталізатора. Найбільшої селективності можна досягти при використанні каталізаторів на основі Pd і Pt [44-49].



Був також описаний електрохімічний контроль трифторметилування при використанні цинкового сульфінату  $Zn(SO_2CF_3)_2$ . Для прикладу таким методом були отримані сполуки **1.123-1.125** (рис. 1.5). Показано, що при такій постановці реакції можна значно підвищувати регіоселективність [50].

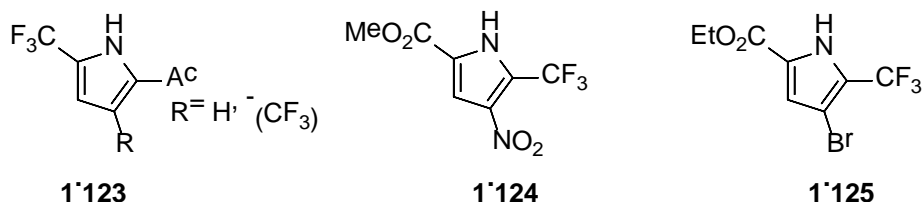
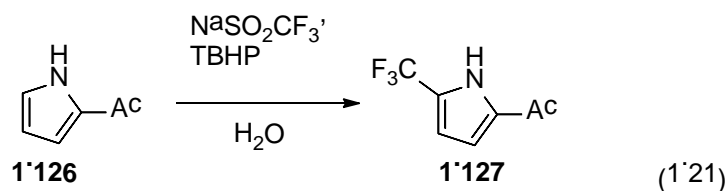
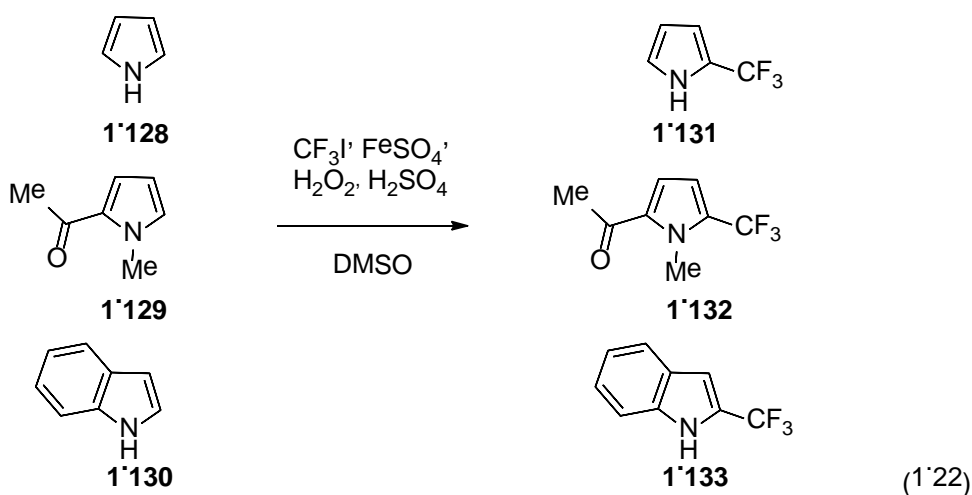


Рис. 1.5 Приклади піролів отриманих трифторметилуванням при електрохімічному контролі

При дуже м'яких умовах отримували пірол **1.127**. Реакцію проводять у воді при кімнатній температурі. У якості ініціатора радикальної реакції використовують трет-бутил гідропероксид (ТВНР), тому необхідне додаткове використання поверхнево-активних речовин [51] (схема 1.21).



При використанні як ініціатора радикальної реакції системи сульфат феруму (II) / пероксид водню в кислому середовищі було отримано (трифторметил)піроли **1.131-1.132** з практично кількісними виходами. Описаний вихід для індолу **1.133** в такому методі значно менший [52-53] (схема 1.22).



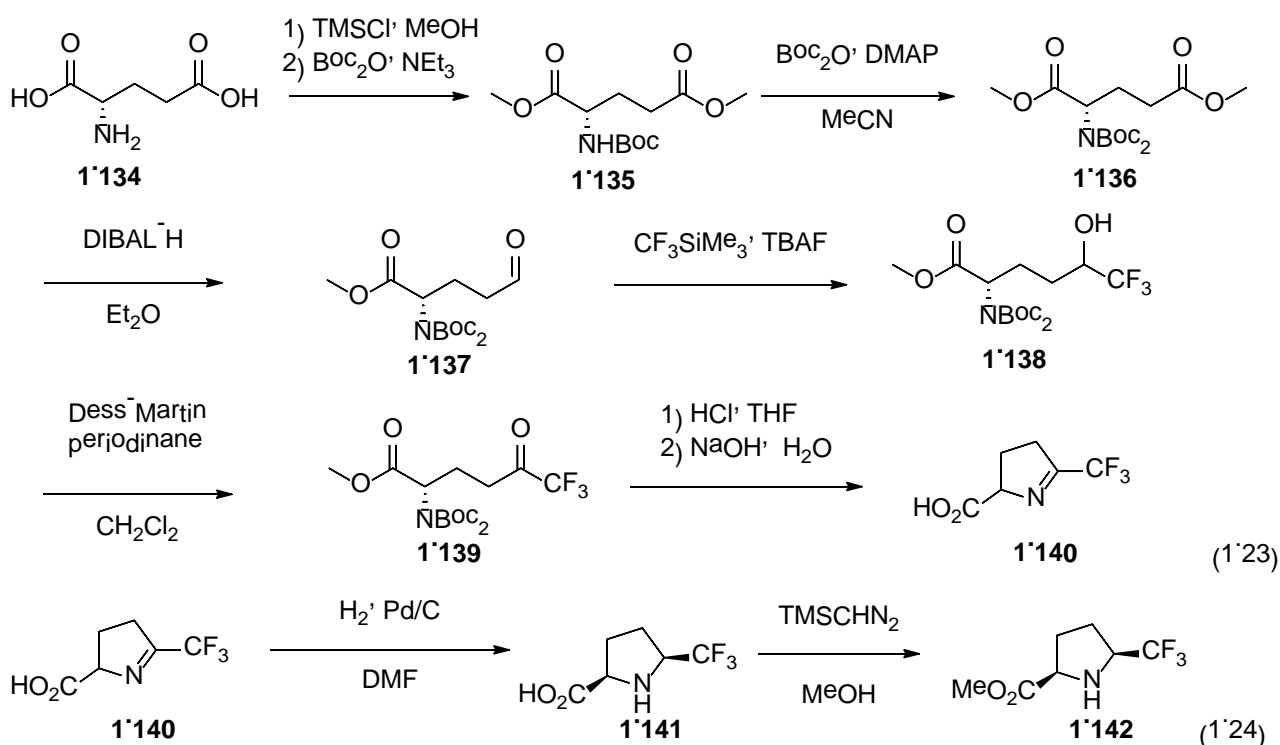
## 1.2 Отримання 2-(трифторметил)-пролінів

Отримання цис-5-(трифторметил)проліну **1.141** проводили відновленням відповідного циклічного іміну **1.140** (схема 1.24). Останній отримували з L-

глутамінової кислоти **1.134** шляхом перетворення однієї карбоксильної групи на трифторацильну (схема 1.23).

Пролін **1.141** можна далі функціоналізувати, перетворивши у відповідний естер **1.142** [54] (схема 1.24).

Було описано отримання енантімерно чистих транс-2,5-дизаміщених (трифторметил) піролідинів і (2*S*,5*R*)-5-(трифторметил)проліну. Вихідною сполукою для відповідних піролідинів був оксазолпіролідин **1.147**. Останній утворювався при циклізації аміноспирту **1.146** (схема 1.25).

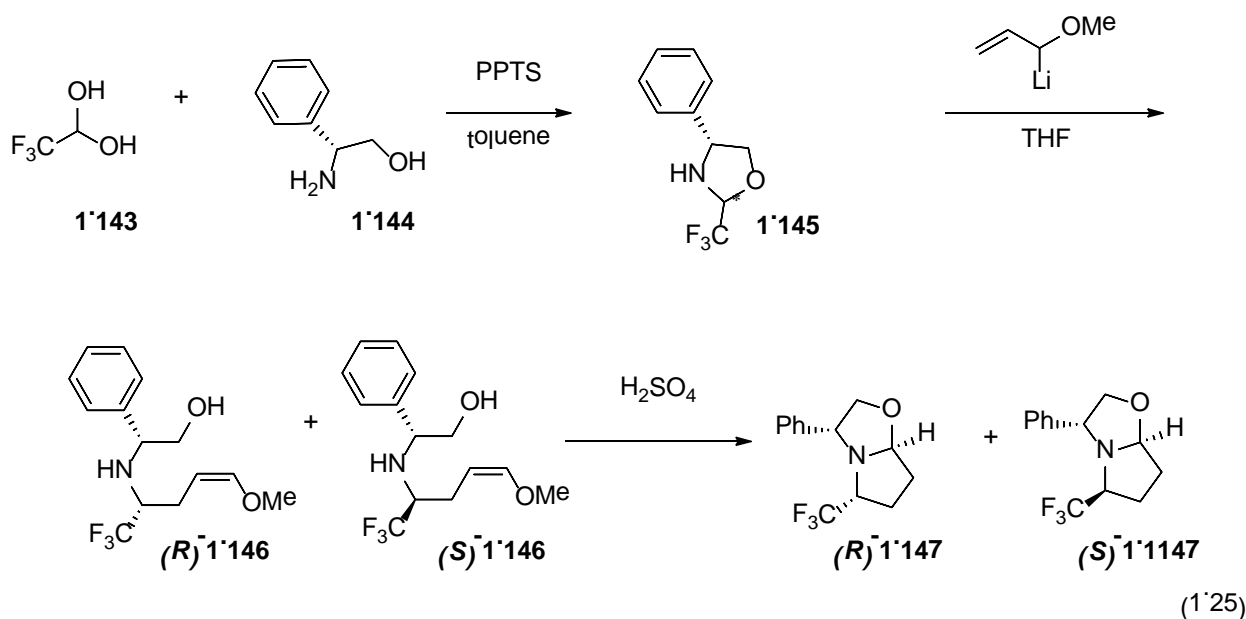


При приєднанні металоорганічних реагентів до сполуки **1.147** можна отримувати різноманітні алкільовані піролідини **1.148**, які утворюються у вигляді суміші двох діастереомерів. При знятті бензольного захисту CAN отримували відповідні дизаміщені піролідини **1.149**.

Також можна отримувати суміш діастереомерних нітрилів **1.150**. При гідролізі діастереомерно чистих нітрилів утворюється суміш діастереомерів **1.151**. Тому для кожного з них були запропоновані індивідуальні шляхи отримання.

Так ізомер **(R,S)-1.151** був отриманий при послідовному гідролізі нітрильної групи до естерної, а потім до карбоксильної, після чого бензольний захист з проліну **(R,S)-1.153** знімали гідрогенолізом.

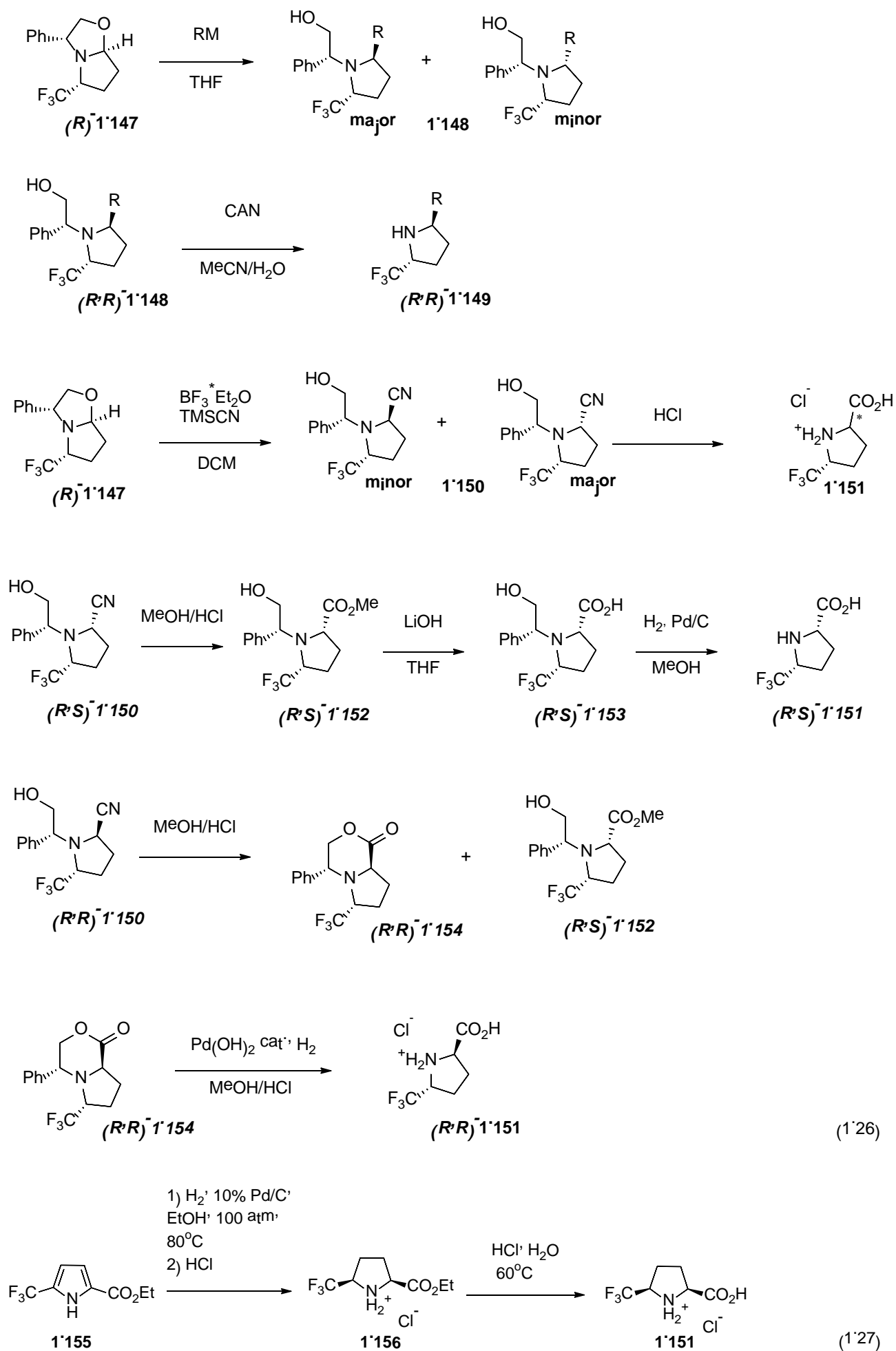
Ізомерний пролін **(R,R)-1.151** був отриманий шляхом гідрогенолізу біциклічної сполуки **(R,R)-1.154**, яка є основним продуктом при кислотному гідролізі в безводному середовищі **(R,R)-1.150** [55] (схема 1.26).



Отримання проліну **1.151** було також описано шляхом гідролізу етилового ефіру **1.156**, який отримували каталітичним гідруванням відповідного піролу **1.155** [56] (схема 1.27).

Проаналізувавши описані у літературі підходи до отримання 2-(трифторметил)піролів та 2-(трифторметил)пролінів можна зробити наступні висновки:

- 1) Можливі варіанти введення трифторметильної групи полягають або в її радикальному введенні, або у циклізації відповідних трифторметил функціоналізованих ациклічних попередників.
- 2) Існуючі методи збірки трифторметильованих пірольного та піролідинового кілець і реакції введення трифторметильної групи в пірол, попри велику різноманітність, дозволяють отримувати обмежену кількість можливих комбінацій замісників, тому особливо актуальними є підходи, які полягають у подальшій функціоналізації (трифторметил)піролів.



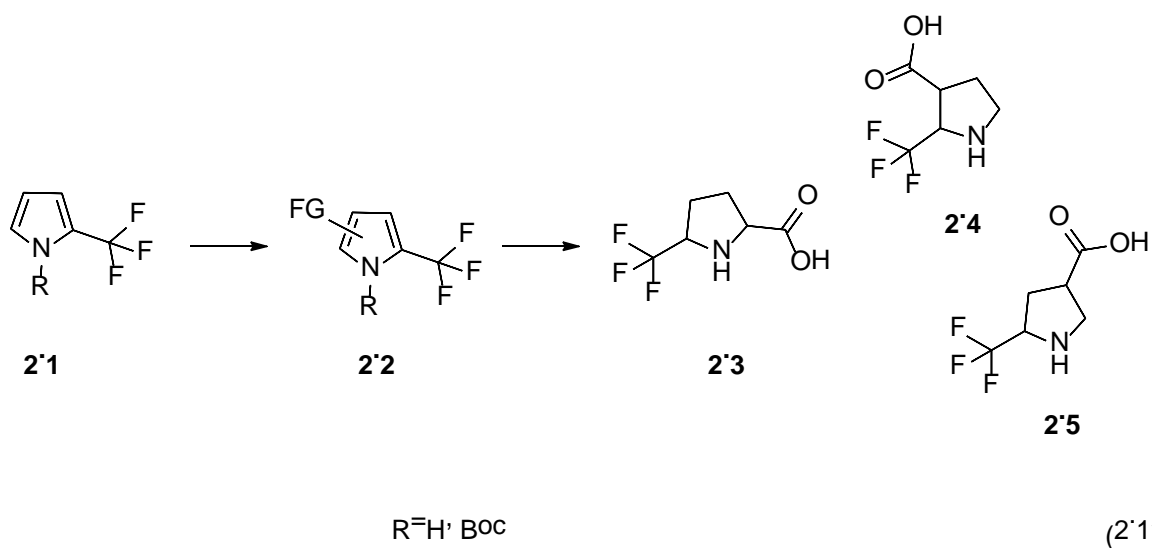
(1'26)

(1'27)

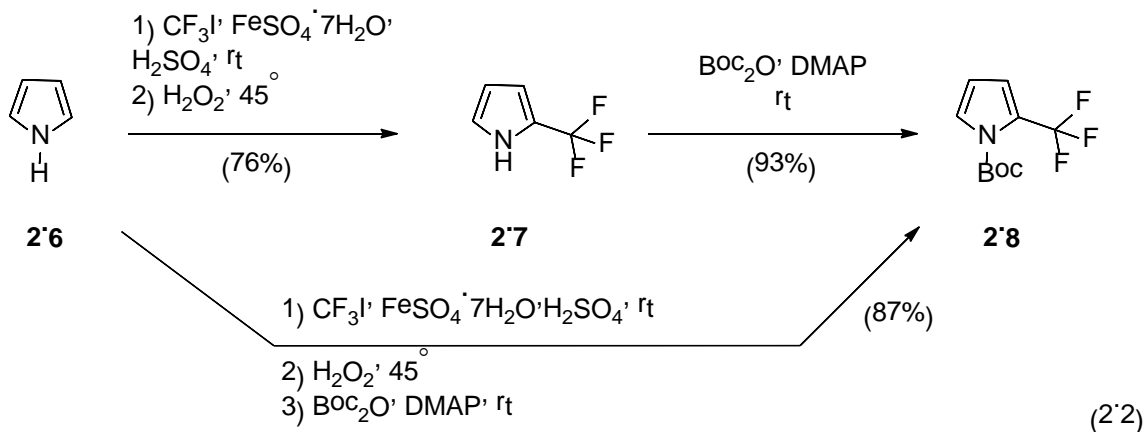
## РОЗДІЛ 2

## ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ

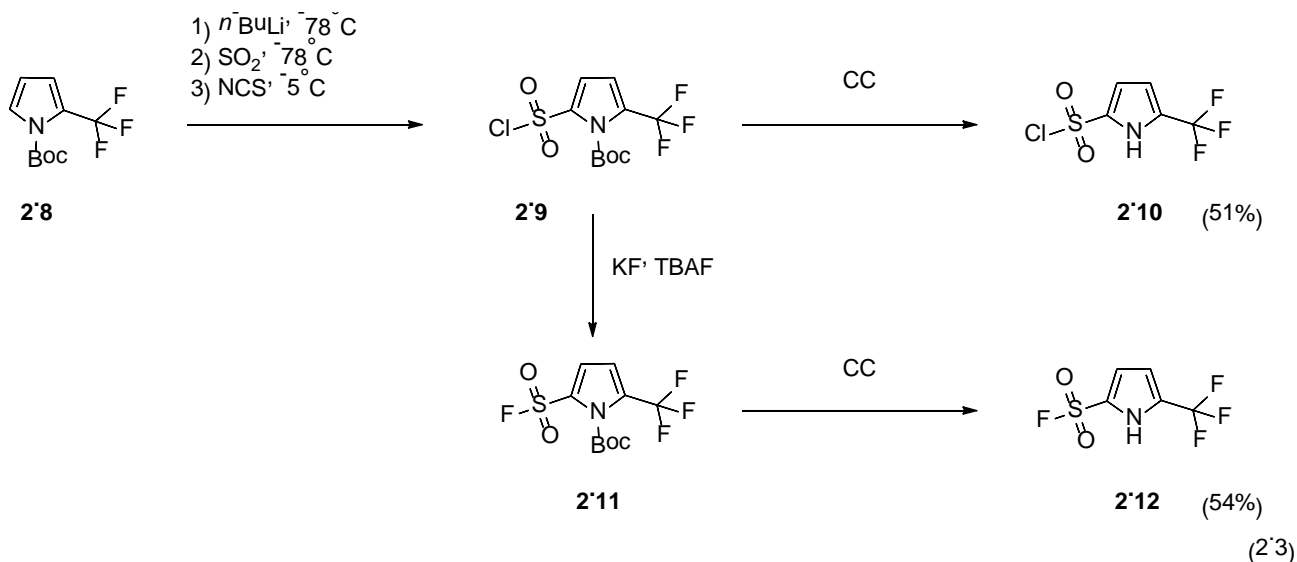
Дана робота присвячена отриманню 2,5- і 3,5-дизаміщених (трифторметил)піролів шляхом функціоналізації 2-(трифторметил)-1*H*-піролу та їх подальшому перетворенні у ізомерні 2-(трифторметил)-проліни (схема 2.1).

2.1 Отримання функціоналізованих 2-(трифторметил)-1*H*-піролів

Для досягнення мети цієї роботи було оптимізовано раніше описаний метод отримання 2-(трифторметил)-1*H*-піролу шляхом радикального трифторметилування незаміщеного піролу. Виявилось, що при додаванні невеликих надлишків трифтор(йодо)метану утворюється суміш, в якій присутні відповідні дитрифторметильовані піроли, спроби розділення якої були безуспішними, оскільки температури кипіння її компонентів дуже близькі. Але при використанні еквімолярної кількості трифтор(йодо)метану вдається отримати пірол **2.7** з хорошими виходами. При подальшому введенні *Boc*-захисної групи в отриманий трифторметилпірол використовували DMAP в каталітичних кількостях. Виділення і очистка 2-(трифторметил)-1*H*-піролу ускладнюється його леткістю, тому отримання похідної **2.8** було проведено без випарювання розчину піролу **2.7**, що дозволило підвищити сумарний вихід двохстадійного перетворення (схема 2.2).

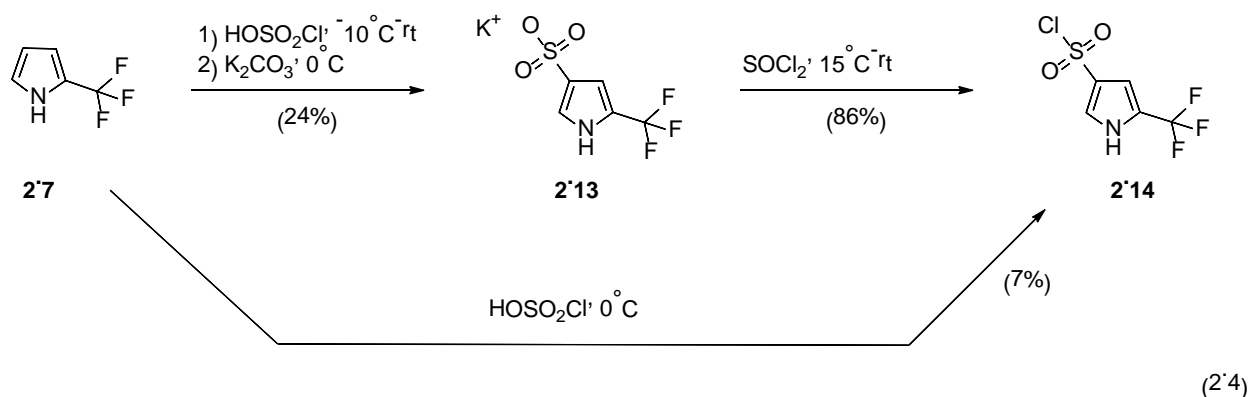


В реакціях металювання піролу активним є  $\alpha$ -положення, тому отримання сульфоніл хлориду **2.9** проводили шляхом літіювання сполуки **2.8** з подальшою взаємодією органолітієвого інтермедіату з  $\text{SO}_2$  і наступним окисним хлоруванням. При використанні LDA та LiTMP при  $-78^\circ\text{C}$  та  $0^\circ\text{C}$  спостерігається дуже низька конверсія піролу **2.8**. Кількісне металювання вдалося здійснити при використанні  $n\text{-BuLi}$  та тривалому вимішуванні реакційної суміші при температурі  $-78^\circ\text{C}$ . Отриманий сульфоніл хлорид **2.9** є недостатньо стабільним, через що окисне хлорування супроводжується значним осмоленням реакційної суміші, а при спробі очистки за допомогою колонкової флеш-хроматографії було виділено виключно незахищений аналог **2.10**. Оскільки, як відомо, сульфоніл фториди володіють більшою стабільністю, проводили перетворення неочищеного сульфоніл хлориду **2.9** у відповідну похідну **2.11**. Проте після хроматографічної очистки також спостерігали лише незахищений аналог **2.12** (схема 2.3).

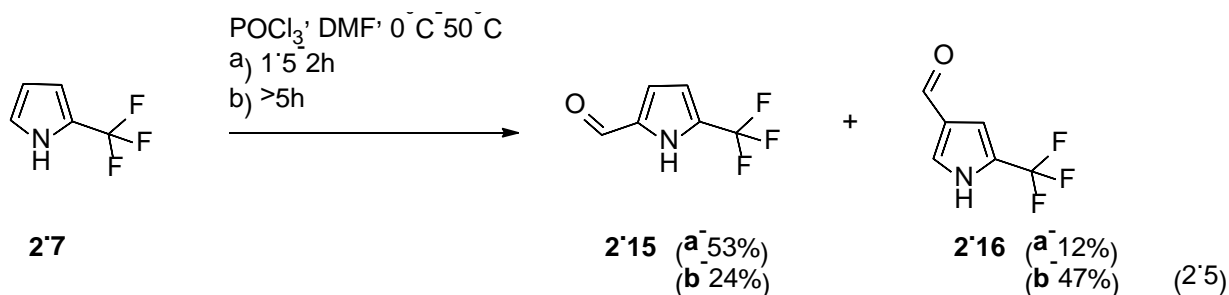


Трифторметильна група в положенні 2 пірольного циклу направляє

подальші реакції ароматичного електрофільного заміщення в положення 4 та 5. Перевірялося два шляхи отримання  $\beta$ -сульфоніл хлориду з незахищеного 2-(трифторметил)-1*H*-піролу **2.7**. Пряме сульфохлорування в надлишку хлорсульфонової кислоти проходить селективно з утворенням необхідного ізомеру **2.14**, але вихід такої реакції є незадовільним, при цьому частина продукту втрачається на етапі очистки. При використанні трьохстадійного процесу, де проміжною сполукою є калієва сіль сульфо кислоти **2.13**, яку вдається ефективно очистити шляхом перекристалізації, сульфоніл хлорид **2.14** був отриманий у мультиграмових кількостях (схема 2.4).

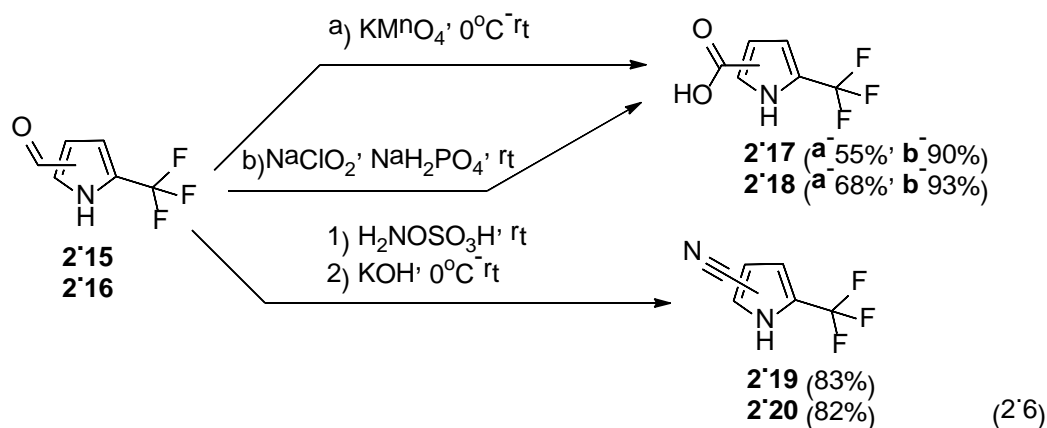


При формілюванні за Вільсмайєром-Хааком 2-(трифторметил)-1*H*-піролу **2.7** утворюється суміш ізомерних альдегідів **2.15** та **2.16**, яку вдається кількісно розділити шляхом колнкової хроматографії. Залежно від часу витримування реакційної суміші можна отримувати різне співвідношення її компонентів. Якщо час проведення реакції незначний (~1,5-2 год при завантаженні 50 г сполуки **2.7**) відповідний  $\beta$ -ізомер утворюється в дуже малих кількостях, а при довшому перемішуванні при  $50^\circ\text{C}$  він стає переважаючим (схема 2.5).

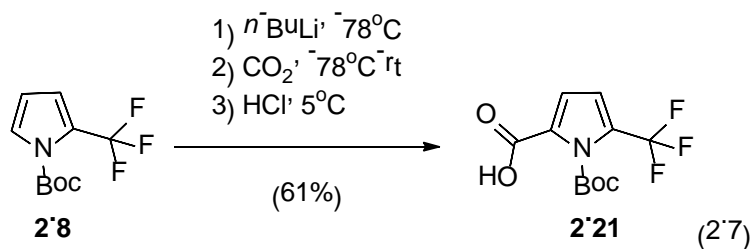


Для окислення згаданих альдегідів до відповідних кислот використовували дві стратегії. При обробці відповідних піролів **2.15** та **2.16** перманганатом калію 2-(трифторметил)-(1*H*)-пірол-карбонові кислоти **2.17**, **2.18**

утворювалися з задовільними виходами, але спостерігалось значне осмолення реакційної суміші, через що виділення продуктів потребувало значної кількості маніпуляцій. При проведенні окислення за Пінніком, де умови реакції значно м'ягші, вдалося досягти практично кількісного виділення продуктів без необхідності подальшої очистки. Нітрили **2.19** та **2.20** були отримані з відповідних альдегідів **2.15** та **2.16** при взаємодії з гідроксиламін-О-сульфоною кислотою (схема 2.6).

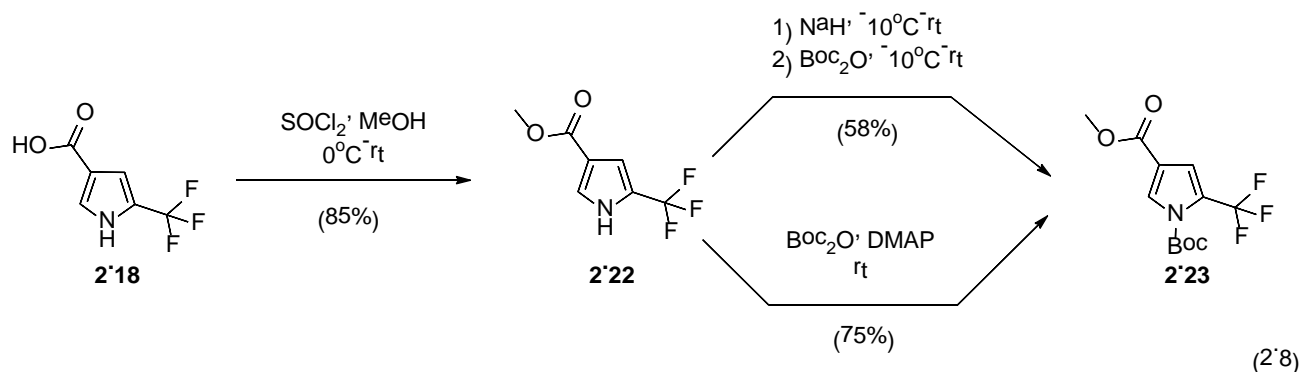


Альтернативний підхід до отримання  $\alpha$ -ізомерної кислоти полягає в літіюванні Вос-захищеного піролу **2.8** з наступною взаємодією отриманої металоорганічної сполуки з сухим льодом. На відміну від відповідних  $\text{SO}_2\text{X}$  похідних **2.9** і **2.11** кислота **2.21** стійка за умов реакції, а зняття захисної групи не спостерігалось. Простої процедури перекристалізації вистачило для отримання чистого продукту (схема 2.7).



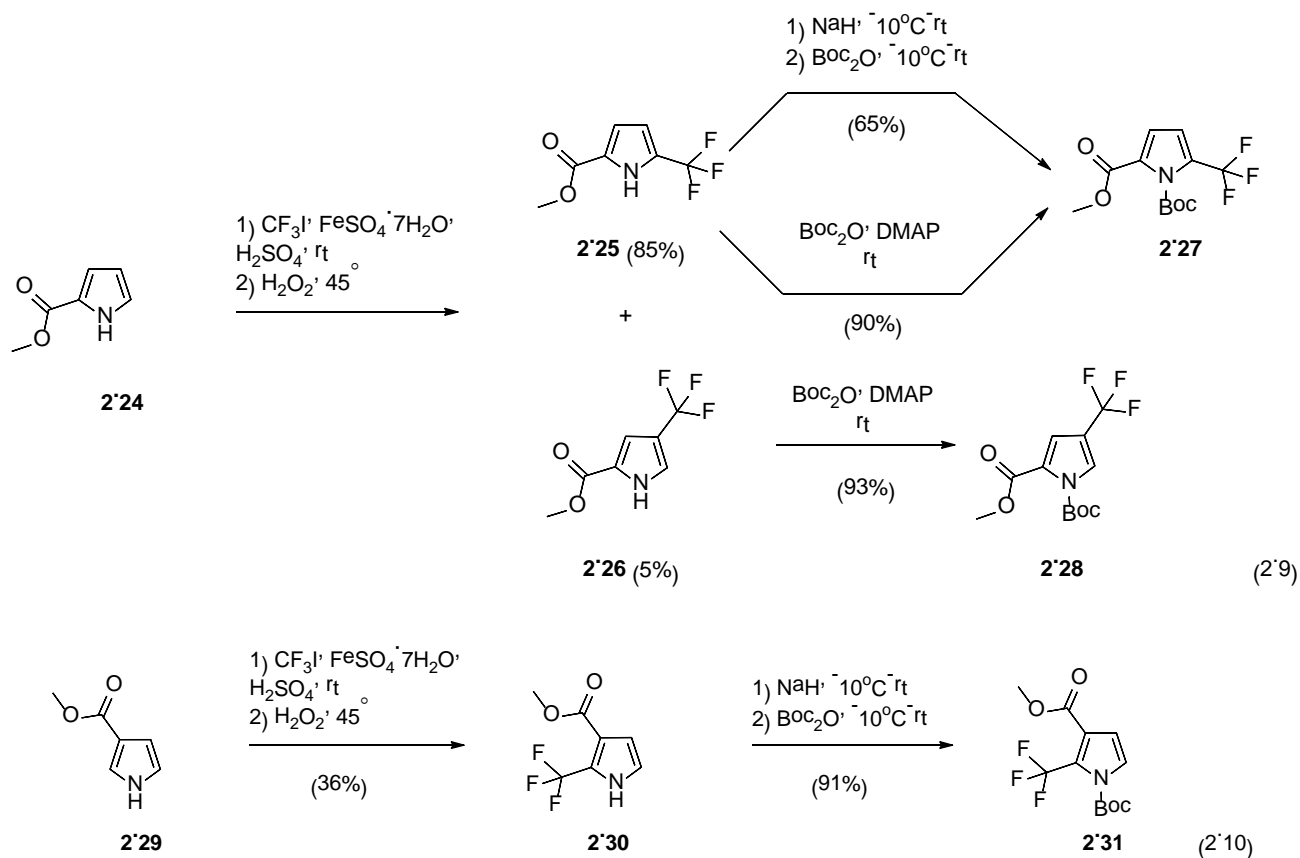
В якості *N*-захищеного аналога  $\beta$ -кислоти **2.18** було отримано відповідний естер **2.23**, оскільки усі спроби ввести Вос-захисну групу в альдегід **2.16** та кислоту **2.18** були безуспішними. Метильний естер **2.22** був отриманий взаємодією 5-(трифторметил)-1*H*-пірол-3-карбонової кислоти **2.18** з еквімолярною кількістю тіоніл хлориду в метанолі. Для наступної стадії перевірялося два методологічних підходи. Кращі результати були отримані при

взаємодії естеру **2.22** з еквімолярною кількістю Вос-ангідриду в присутності каталітичної кількості DMAP, хоча двохстадійний процес, що включає депротонування гідридом натрію, також дозволяє отримати сполуку **2.23** з задовільним виходом (схема 2.8).



На основі наявних літературних даних було зроблене припущення, що при введенні трифторметильної групи в метиловий естер **2.24** заміщення повинне переважно проходити у вільне  $\alpha$ -положення з утворенням ізомеру **2.25**. Справді, виявилось, що навіть з кращим виходом, ніж при отриманні 2-(трифторметил)-1*H*-піролу **2.7**, таким чином можна отримати метил 5-(трифторметил)-1*H*-пірол-2-карбоксилат **2.25**. Також у мінорних кількостях утворювався ізомерний метиловий естер **2.26**. Кращі виходи даного перетворення у порівнянні з трифторметилуванням незаміщеного 1*H*-піролу **2.6** зумовлені тим, що електроноакцепторна естерна група практично запобігає кислотнокаталізованій полімеризації субстрату в умовах реакції. Аналогічно до введення Вос-захисної групи в пірол **2.22**, пірол **2.27** утворюється з кращими виходами при використанні DMAP-каталізованого процесу. На основі раніше отриманих даних для отримання Вос-захисної похідної **2.28** використовували виключно DMAP-каталізовану реакцію (схема 2.9).

При спробі отримати метил 5-(трифторметил)-1*H*-пірол-3-карбоксилат **2.22** з естеру **2.29** утворювався лише виключно 2,3-дизаміщений ізомер **2.30** без навіть слідових кількостей 3,5-дизаміщеного продукту. Подібні результати раніше не описувалися в літературі. Вос-захисний аналог **2.31** отримували депротонуванням за допомогою гідриду натрію з хорошими виходами, а загалом синтез вдалося змасштабувати на дециграмові кількості (схема 2.10).

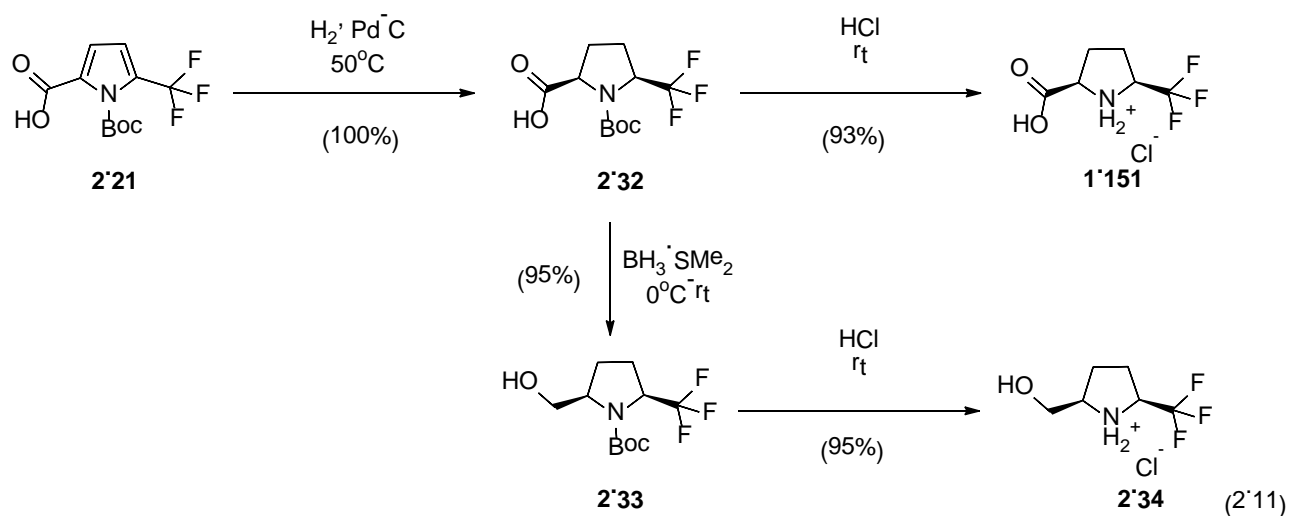


## 2.2 Отримання ізомерних (трифторметил)пролінів

Для того, щоб показати практичну доцільність отриманих трифторметильованих похідних, з піролів **2.21**, **2.23**, **2.27**, **2.28** та **2.31** каталітичним гідруванням отримували відповідні пролінові похідні. Попередньо було показано, що всі отримані сполуки, які пізніше відновлювали до піролідинів, модифікували введенням Boc-захисної групи, оскільки при каталітичному гідруванні незахищених аналогів спостерігається низька конверсія субстратів. Остання, ймовірно, зумовлена інактивацією каталізатора внаслідок координації продукту.

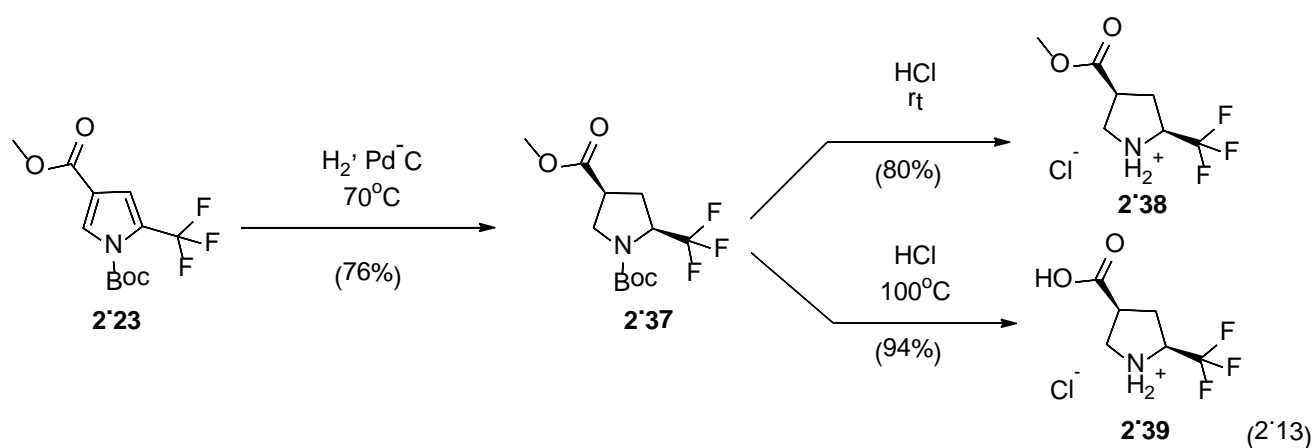
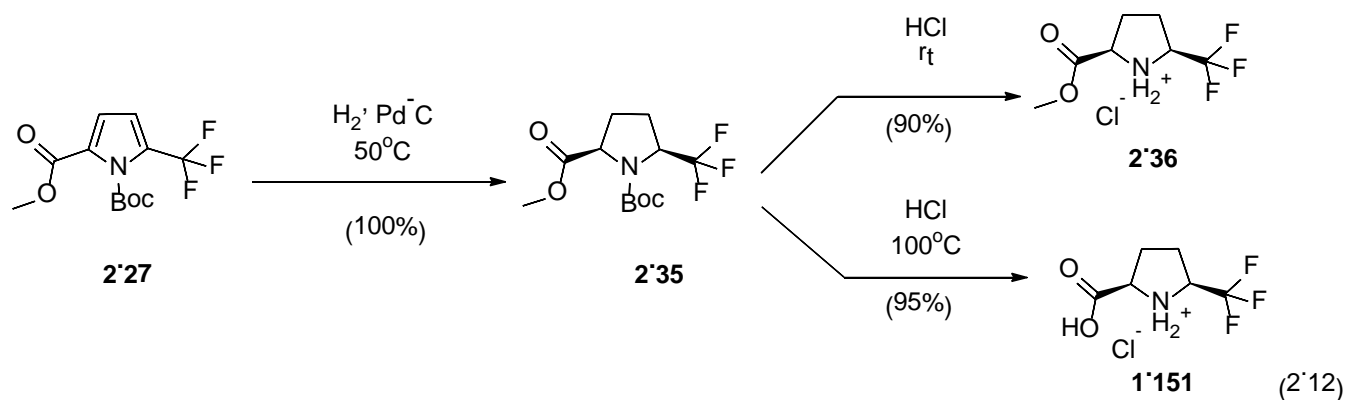
Так відновлення сполуки **2.21** в автоклаві в присутності каталітичних кількостей паладію, адсорбованого на вугіллі, проходило з кількісним утворенням виключно *цис*-діастереомеру **2.32**. При повторних проведеннях даного перетворення виникали проблеми, пов'язані з низькою конверсією, що, ймовірно, було зумовлено недостатньою чистотою використовуваного розчинника. В останньому випадку кількісний вихід був досягнутий при проведенні реакції при вищій температурі ( $70^\circ\text{C}$ ). Наступне зняття Boc-групи

проводили в діоксановому розчині соляної кислоти з подальшим фільтруванням чистого гідрохлориду **1.151** з реакційної суміші з практично кількісним виходом. На прикладі сполуки **2.32** було показано, що отримані проліни можна перетворювати у відповідні спирти. Взаємодія відповідної захищеної кислоти з диметилсульфідним комплексом борану з кількісним виходом дає спирт **2.33**. Гідрохлорид **2.34** отримували уже згаданим способом (схема 2.11).

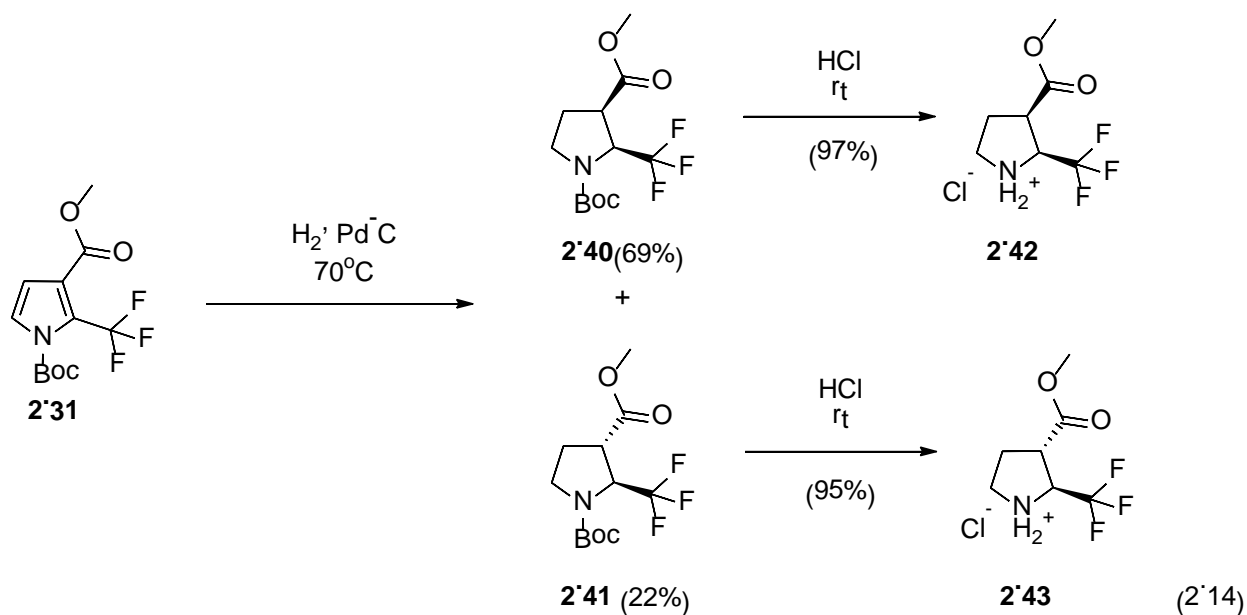


При каталітичному відновленні піролу **2.27** продукт **2.35** утворюється з кількісним виходом, відповідний естер **2.36** отримували зняттям Boc-захисної групи за кімнатної температури, а при нагріванні до  $100^\circ\text{C}$  з соляною кислотою в системі діоксан/вода був отриманий гідрохлорид проліну **1.151**. Загалом процес, де вихідною сполукою є естер **2.24** набагато ефективніший, ніж аналогічний, коли вихідною речовиною є *1H*-пірол **2.6**. Кислота **1.151** раніше отримувалася і описана в літературі, проте запропонований нами підхід ефективніший і дозволяє отримувати дециграмові кількості продукту (схема 2.12).

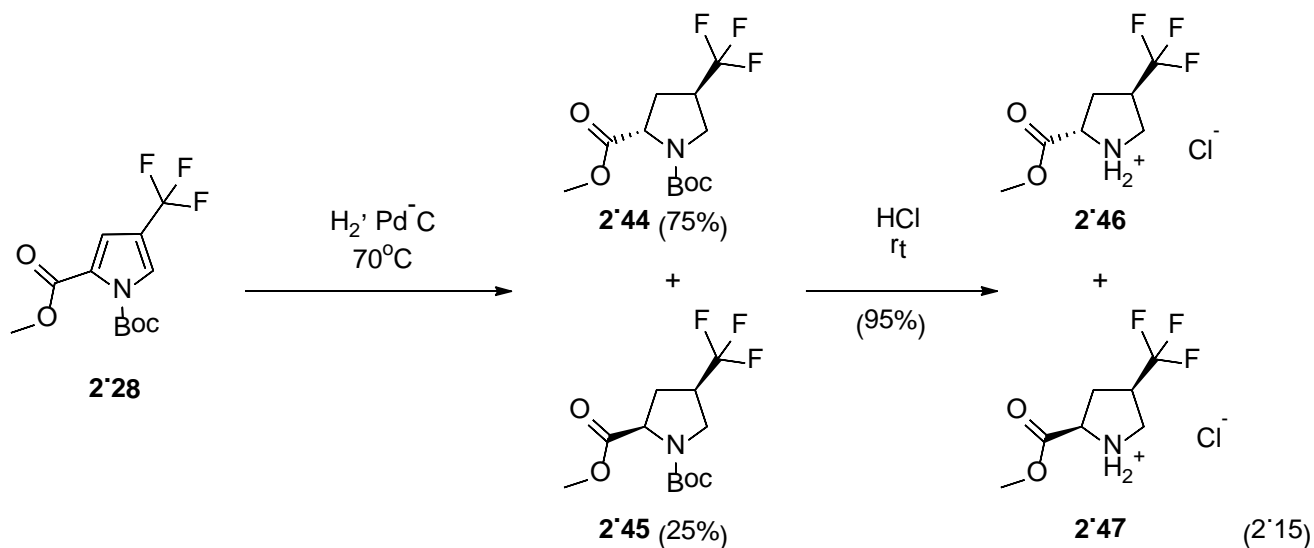
Відновлення  $\beta$ -ізомерного естеру **2.23** також проходить діастереоселективно з утворенням *цис*-діастереомеру **2.37**, проте в даному випадку продукт потребував додаткової очистки за допомогою колонкової флеш-хроматографії. Аналогічно до  $\alpha$ -ізомеру отримували аміноестер **2.38** та амінокислоту **2.39** (схема 2.13).



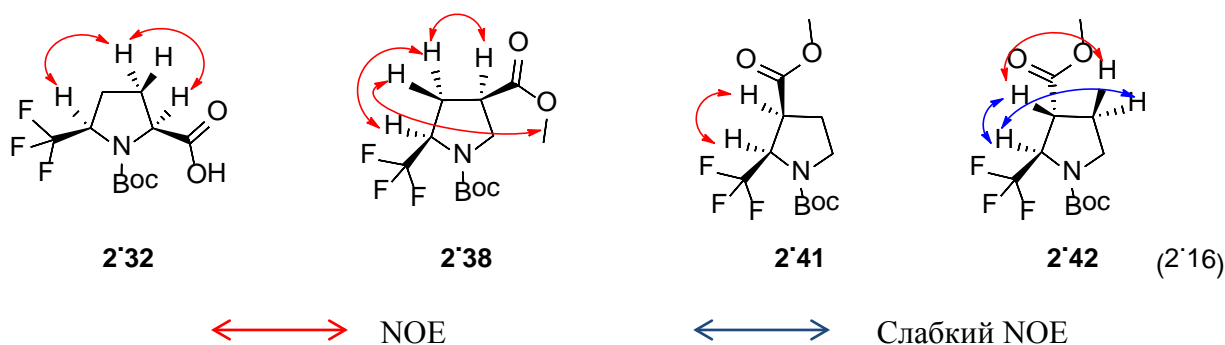
Каталітичне відновлення естеру **2.31** проводили при більшому тиску (100 атм). Дане перетворення є менш діастереоселективним, проте основним продуктом все одно є *цис*-діастереомер. Отриману суміш розділяли за допомогою колонкової флеш-хроматографії, а подальше зняття захисної групи дало аміноестери **2.42** та **2.43** (схема 2.14).



Відновлення ізомерного естеру **2.28** також не є діастереоселективним, але, на відміну від піролу **2.31**, в даному випадку основним продуктом є *транс*-діастереомер **2.44**. Розділення отриманої діастереомерної суміші сполук **2.44** та **2.45** не проводили, а після зняття Boc-групи отримували діастереомерну суміш сполук **2.46** та **2.47**, розділення якої також не проводили (схема 2.15).



Визначення структури отриманих діастереомерів проводили за допомогою аналізу відповідних 2D NOESY спектрів (схема 2.16). У випадку сполук **2.46** та **2.47** використовувалися раніше описані спектральні дані [57].



## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### Загальна частина

Очищення розчинників проводили за стандартними процедурами.

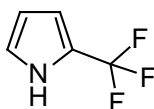
Спектри ЯМР записано на спектрометрах Varian Unity Plus 400 (400.4 МГц для  $^1\text{H}$ ; 100.7 МГц для  $^{13}\text{C}$  та 376.7 МГц для  $^{19}\text{F}$ ) та Bruker Avance 500 (499.9 МГц для  $^1\text{H}$ ; 124.9 МГц для  $^{13}\text{C}$  та 470.3 МГц для  $^{19}\text{F}$ ). Хімічні зсуви наведені в м. ч. відносно ТМС ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) та  $\text{C}_6\text{F}_6$  або  $\text{CFCl}_3$  ( $^{19}\text{F}$ ) як внутрішніх стандартів.

Мас-спектри зареєстровано на спектрометрі Agilent 1100 LCMSD SL методом хімічної іонізації (CI, LCMS) або на приладі GCMS іонізацією методом електронного удару (EI).

Аналітична тонкошарова хроматографія здійснена на пластинках Polychrom SI F<sub>254</sub>.

Колонкова хроматографія проведена з використанням Kieselgel Merck 60 (230–400 меш) як стаціонарної фази.

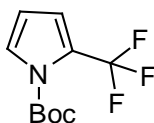
### 2-(Трифторметил)-1H-пірол (2.7)



В 750 мл ДМСО вносили 73,0 г (0.745 моль)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  та 61,9 г (0.224 моль)  $\text{Fe}_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ . В отриманий розчин задували 146 г (0.745 моль)  $\text{CF}_3\text{I}$ . Після цього вносили 50 г (0.745 моль) 1H-піролу. До отриманої суміші повільно прикапували 149 мл  $\text{H}_2\text{O}_2$  при температурі 40-50°C, контролюючи температуру за допомогою водяної бані, після чого отриманий розчин перемішували ще 0,5 год. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, після чого вилили на 1500 мл води з льодом, екстрагували тричі по 250 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічні екстракти об'єднали, промили двічі по 250 мл води, 250 мл насиченого розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і 250 мл розсолу. Органічний екстракт сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , пропускали через 100 мл  $\text{SiO}_2$  та змивали 250 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Отриманий розчин упарили *in vacuo* при 20°C. Отриману рідину зберігали в холодильнику при 4°C. Очистку проводили шляхом перегонки при пониженому тиску (Т. кип.=33°C при P=10 мм. рт. ст.). Вихід 77,1 г (0,57 моль, 76%). Безбарвна рідина. Т. кип. 33°C (10 мм. рт. ст.).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.03 (с, 1H), 7.02 (кв,  $J = 2.4$  Гц, 1H), 6.62 – 6.48 (м, 1H), 6.20 – 6.09 (м, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  122.4, 122.2 (кв,  $J = 266$  Гц), 119.1 (кв,  $J = 38.5$  Гц), 110.0 (кв,  $J = 3.0$  Гц), 108.7.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  –57.6. GC/MS (EI):  $m/z = 135$   $[\text{M}]^+$  Розрах. для  $\text{C}_5\text{H}_4\text{F}_3\text{N}$ : С 44.46; Н 2.98; N 10.37. Знайдено: С 44.16; Н 3.12; N 10.61.

### трет-Бутил-2-(трифторметил)-1H-пірол-1-карбоксилат (2.8)



#### Метод А (з 2-(трифторметил)-1H-піролу)

В 1000 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  вносили 77,1 г (0,57 моль) 2-(трифторметил)-1H-піролу **2.7** і 7,06 г (0,058 моль) ДМАР. До отриманого розчину повільно прикапували 138 г (0,63 моль)  $\text{Boc}_2\text{O}$  при кімнатній температурі, контролюючи температуру за допомогою водяної бані. Отриманий розчин перемішували до припинення виділення газу (~48 год), після чого промили двічі по 250 мл води, 100 мл водного розчину лимонної кислоти, 250 мл насиченого розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і 250 мл розсолу. Органічний екстракт посушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , пропустили через 250 мл  $\text{SiO}_2$  та змили 250 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Отриманий розчин упарили *in vacuo*. Отриману рідину очищали шляхом перегонки при пониженому тиску. Вихід 124,5 г (0,53 моль, 93,3%). Безбарвна рідина. Т. кип. 37°C (1 мм. рт. ст.).

#### Метод Б (з 1H-піролу)

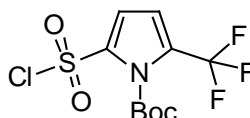
В 750 мл ДМСО вносили 73,0 г (0.75 моль)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 61,9 г (0.22 моль)  $\text{Fe}_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ . В отриманий розчин задували 146,0 г (0.75 моль)  $\text{CF}_3\text{I}$ . Після цього додавали 50,0 г (0.75 моль) 1H-піролу. До отриманої суміші повільно прикапували 149,0 мл  $\text{H}_2\text{O}_2$  при температурі 40-50°C, контролюючи температуру за допомогою водяної бані, після чого отриманий розчин перемішували ще 0,5 год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш вилили на 1500 мл води з льодом, екстрагували тричі по 250 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічні екстракти об'єднали, промили двічі по 250 мл води, 250 мл насиченого розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і 250 мл розсолу. Органічний екстракт сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , пропустили через 250 мл  $\text{SiO}_2$  та змили 250 мл

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Отриманий розчин перенесли у реактор, додали 9,1 г (0,075 моль) DMAP, після чого повільно прикапали 179 г (0,82 моль) Вos<sub>2</sub>O при охолодженні на водяній бані. Отриманий розчин перемішували до припинення виділення газу (~48 год), після чого промили двічі по 250 мл води, 100 мл водного розчину лимонної кислоти, 250 мл насиченого розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і 250 мл розсолу. Органічний екстракт посушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, пропустили через 250 мл SiO<sub>2</sub> та змили 250 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Отриманий розчин упарили *in vacuo*. Отриману рідину очищали шляхом перегонки при пониженому тиску. Вихід 160 г (0,68 моль, 86,74%). Безбарвна рідина. Т. кип. 37°C (1 мм. рт. ст.).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 – 7.42 (м, 1H), 6.74 (д, J = 2.6 Гц, 1H), 6.19 (т, J = 3.3 Гц, 1H), 1.61 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.4, 125.8 (кв, J = 1.9 Гц), 121.7 (кв, J = 41.1 Гц), 120.5 (кв, J = 266 Гц), 117.8 (кв, J = 4.5 Гц), 109.6, 85.6, 27.7. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ –58.8. GC/MS (EI): m/z = 235 [M]<sup>+</sup>  
Розрах. для C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>: C 51.07; H 5.14; N 5.96. Знайдено: C 51.07; H 4.75; N 5.93.

### ***трет*-Бутил 2-(хлорсульфоніл)-5-(трифторметил)-1*H*-пірол-1-карбоксилат**

(2.9)

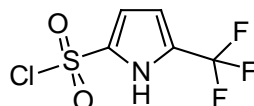


В атмосфері Ar в 1000 мл ТГФ вносили 35,0 г (0,149 моль) *трет*-бутил-2-(трифторметил)-1*H*-пірол-1-карбоксилату **2.8**. Отриманий розчин охолодили до –78 °C, після чого повільно прикапували 71,4 мл (0,178 моль) 2,5 М розчин *n*-BuLi в гексані. Отриманий розчин перемішували при температурі –78 °C протягом 4 год, після чого при –78 °C швидко прикапали розчин 28,4 г (0,441 моль) SO<sub>2</sub> в 150 мл ТГФ. Після вигрівання до кімнатної температури отриманий розчин залишили перемішуватися ще на 18 год. Отриманий розчин упарили *in vacuo*, а залишок суспендували в 1000 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Отриману суміш охолодили до температури –5°C, після чого порціями присипали 30,1 г (0,222 моль) *N*-хлорсукциніміду при температурі –5–0°C. Отриманий розчин вигріли до кімнатної температури та додатково перемішували протягом 0,5 год, після чого промили двічі по 500 мл води, 250 мл розведеного розчину HCl, 250 мл

насиченого розчину  $K_2CO_3$ , 250 мл розсолу, постійно додаючи лід для охолодження. Органічний екстракт сушили над безводним  $Na_2SO_4$ , пропустили через 250 мл  $SiO_2$  та змили 250 мл  $CH_2Cl_2$ . Отриманий розчин упарили *in vacuo*. Вихід 46,35 г (0,1 моль, 70%, чистота – 75%).

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.19 (д,  $J = 4.1$  Гц, 1H), 6.77 (д,  $J = 4.1$  Гц, 1H), 1.67 (с, 9H).

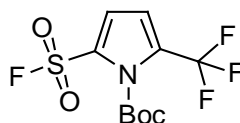
### 5-(Трифторметил)-1H-пірол-2-сульфоніл хлорид (2.10)



При спробі очистки *трет*-бутил 2-(хлорсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-пірол-1-карбоксилату **2.9** за допомогою колонкової хроматографії (Гексан :  $CHCl_3 = 1:1$  як елюент) спостерігалось зняття Вос-групи. Вихід 17,5 г (0,075 моль, 50,3% за дві стадії). Коричневий порошок. Т. плавл. 72-74°C.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.63 (с, 1H), 7.08 (с, 1H), 6.72 (с, 1H).  $^{13}C$  ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  132.5, 126.7 (кв,  $J = 41.2$  Гц), 119.4 (кв,  $J = 269$  Гц), 116.7, 111.4 (кв,  $J = 2.4$  Гц).  $^{19}F$  ЯМР (376 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -61.3. LC/MS (CI):  $m/z = 232/234$  [M-H]<sup>-</sup> Розрах. для  $C_5H_3ClF_3NO_2S$ : C 25.71; H 1.29; N 6.00; S 13.72; Cl 15.18. Знайдено: C 25.59; H 1.14; N 5.69; S 13.35; Cl 14.91

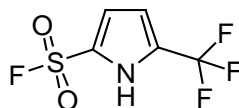
### *трет*-Бутил 2-(фторсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-пірол-1-карбоксилат (2.11)



В суміш 500 мл  $EtOAc$  і 100 мл води вносили 48,7 г (0,146 моль) неочищеного *трет*-бутил 2-(хлорсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-пірол-1-карбоксилату **2.9**. До отриманого розчину додавали 29,2 мл (0,0292) 1 М розчину TBAF в ТГФ і 25,4 г (0,438 моль) KF. Отриману суміш залишили перемішуватися на ніч. Після проходження реакції органічний шар відділили, промили двічі по 100 мл води і 100 мл розсолу. Органічний екстракт посушили над безводним  $Na_2SO_4$ , пропустили через 100 мл  $SiO_2$  та змили 100 мл  $EtOAc$ . Отриманий розчин упарили *in vacuo*. Вихід 45 г (0,095 моль, 95%, чистота – 67%).

Отриманий сульфоніл фторид існує у вигляді суміші ротамерів.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 (д,  $J = 3.3$  Гц, 0.5H) і 7.23 (д,  $J = 3.3$  Гц, 0.5H), 6.82 (д,  $J = 3.7$  Гц, 0.5H) і 6.81 (д,  $J = 3.7$  Гц, 0.5H), 1.66 (с, 4.5H) і 1.66 (с, 4.5H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (470 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  63.5, -59.0.

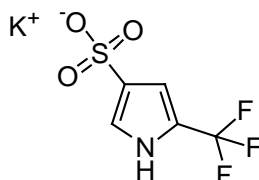
### 5-(Трифторметил)-1H-пірол-2-сульфоніл фторид (2.12)



При спробі очистки *трет*-бутил 2-(фторсульфоніл)-5-(трифторметил)-1H-пірол-1-карбоксилату **2.11** за допомогою колонкової хроматографії (Гексан : МТБЕ = 1:1 як елюент) спостерігалось зняття Вос-групи. Вихід 17 г (0,078 моль, 53,65% за три стадії). Безбарвна рідина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.77 (с, 1H), 7.12 (д,  $J = 3.5$  Гц, 1H), 6.74 (д,  $J = 3.9$  Гц, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  127.6 (кв,  $J = 40.7$  Гц), 121.7 (кв,  $J = 32.4$  Гц), 119.4 (кв,  $J = 269$  Гц), 118.8, 111.7 (кв,  $J = 2.8$  Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  69.5, -61.4. LC/MS (CI):  $m/z = 216$  [M-H]<sup>-</sup>. Розрах. для  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{NO}_4\text{S}$ : C 37.86; H 3.50; N 4.42; S 10.11. Знайдено: C 37.66; H 3.73; N 4.54; S 10.06.

### Калій 5-(трифторметил)-1H-пірол-3-сульфонат (2.13)

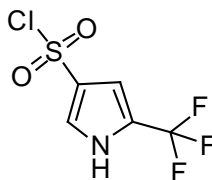


В 750 мл ДМСО вносили 73 г (0.745 моль)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  та 61,9 г (0.22 моль)  $\text{Fe}_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ . В отриманий розчин задували 146 г (0.745 моль)  $\text{CF}_3\text{I}$ , після чого вносили 50г (0.745 моль) 1H-піролу. До отриманої суміші повільно прикапували 149 мл  $\text{H}_2\text{O}_2$  при температурі 40–50°C, контролюючи температуру за допомогою водяної бані. Після закінчення реакції отриманий розчин охолодили до кімнатної температури і вилили на 1500 мл води з льодом, екстрагували тричі по 250 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічні екстракти об'єднали, промили двічі по 250 мл води, 250 мл насиченого розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і 250 мл розсолу. Органічний екстракт сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , пропустили через 250 мл  $\text{SiO}_2$  та промили 250 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Отриманий розчин перенесли у реактор та

охолодили до  $-10^{\circ}\text{C}$ . Далі повільно прикапували 86,8 г (0,74 моль)  $\text{HSO}_3\text{Cl}$ , підтримуючи температуру  $-10-0^{\circ}\text{C}$ . Після закінчення реакції отриманий розчин вигріли до кімнатної температури та упарили *in vacuo*. До отриманого залишку повільно додали, контролюючи газовиділення, 500 мл насиченого розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , постійно охолоджуючи суміш льодом. Отриману суміш залишали наніч в холодильнику при  $4^{\circ}\text{C}$ . Отриманий осад відфільтрували та промили тричі по 50 мл холодної води та тричі по по 250 мл МТБЕ. Отриманий продукт сушили над  $\text{P}_2\text{O}_5$  *in vacuo*. Вихід 46 г (0,18 моль, 24% за дві стадії). Білі кристали. Т.розкл.  $203^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.03 (с, 1H), 6.55 (с, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  132.8, 121.9 (кв,  $J = 266$  Гц), 121.1, 118.5 (кв,  $J = 38.7$  Гц), 108.5 (д,  $J = 3.5$  Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (470 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$   $-57.6$ . LC/MS (CI):  $m/z = 214$   $[\text{M-K}]^+$ . Розрах. для  $\text{C}_5\text{H}_3\text{F}_3\text{KNO}_3\text{S}$ : С 23.71; Н 1.19; N 5.53; S 12.66. Знайдено: С 23.85; Н 0.84; N 5.91; S 12.64.

### 5-(Трифторметил)-1H-пірол-3-сульфоніл хлорид (2.14)



#### Метод А (з 2-(трифторметил)-1H-піролу)

40,77 г (0,302 моль) 2-(трифторметил)-1H-піролу **2.7** повільно прикапували до 351,6 г (3,018 моль)  $\text{HSO}_3\text{Cl}$  при  $0^{\circ}\text{C}$ , після чого його залишили наніч в холодильнику при  $4^{\circ}\text{C}$ . Отриманий розчин повільно вилили в 1,5 л льоду та екстрагували тричі по 500 мл  $\text{EtOAc}$ , підтримуючи температуру суміші не більше  $5^{\circ}\text{C}$ . Органічні шари об'єднали, промили тричі по 250 мл холодної води, 250мл насиченого розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , та двічі по 250 мл розсолу. Органічний екстракт сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та упарили *in vacuo*. Отриманий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (Гексан :  $\text{EtOAc} = 7:3$  як елюент). Вихід 10,8г (0,046 моль, 6,5%) .

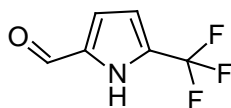
#### Метод Б (з калій 5-(трифторметил)-1H-пірол-3-сульфонату)

46 г (0,182моль) калій 5-(трифторметил)-1H-пірол-3-сульфонату **2.13** суспендували в 500 мл  $\text{DMF}$ , отриману суміш охолодили до  $15^{\circ}\text{C}$  на льодяній

бані. При 15°C повільно прикапали 21,09 мл (0,291 моль)  $\text{SOCl}_2$ , після чого реакційну суміш вигріли до кімнатної температури та перемішували ще 0,5 год. Отриманий розчин вилили в 1,5 л води з льодом та екстрагували тричі по 500 мл  $\text{EtOAc}$ , підтримуючи температуру суміші не більше 5°C. Органічні шари об'єднали, промили тричі по 500 мл холодної води, 250 мл насиченого розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та 300 мл розсолу. Органічний екстракт сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та упарили *in vacuo*. Отриманий продукт очищали шляхом перекристалізації з системи Гексан :  $\text{EtOAc}$ =8:2. Вихід 36,05 г (0,15 моль, 84,8%). Безбарвні кристали. Т. плавл. 76-78°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.23 (с, 1H), 7.65 (с, 1H), 7.11 (с, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  129.1, 124.9, 123.2 (кв,  $J = 41.4$  Гц), 119.5 (кв,  $J = 268$  Гц), 109.3 (кв,  $J = 2.9$  Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -61.1. LC/MS (CI):  $m/z = 232/234$  [M-H]<sup>-</sup>. Розрах. для  $\text{C}_5\text{H}_3\text{ClF}_3\text{NO}_2\text{S}$ : C 25.71; H 1.29; N 6.00; S 13.72; Cl 15.18. Знайдено: C 26.08; H 1.49; N 5.79; S 13.71; Cl 14.95.

### 5-(Трифторметил)-1H-пірол-2-карбальдегід (2.15)

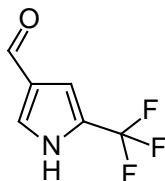


До 900 мл DMF при 0°C прикапували 123,5 мл (1,32 моль)  $\text{POCl}_3$ . Отриманий розчин вигріли до кімнатної температури, після чого повільно прикапували 90,0 г (0,662 моль) 2-(трифторметил)-1H-піролу **2.7**. Отриманий розчин нагріли до 50°C і перемішували протягом 2 год при цій температурі. Після охолодження реакційну суміш вилили на розчин  $\text{K}_2\text{CO}_3$  з льодом, слідкуючи щоб рН було >7. Отриманий розчин екстрагували тричі по 250 мл  $\text{EtOAc}$ , після чого об'єднаний органічний екстракт промили двічі по 250 мл води і 250 мл розсолу. Органічний екстракт посушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , пропустили через 250 мл  $\text{SiO}_2$ , змили 250 мл  $\text{EtOAc}$  та упарили *in vacuo*. Отриману суміш ізомерів **2.15** та **2.16** очищали за допомогою колонкової хроматографії (Гексан :  $\text{EtOAc} = 7:3$  як елюент). Вихід 25,3 г (0,16 моль, 23,45%). Безбарвні кристали. Т. плавл. 92-94°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.84 (с, 1H), 9.66 (с, 1H), 6.98 (с, 1H), 6.69 (с, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.6, 133.8, 127.4 (кв,  $J = 40.3$  Гц), 120.2 (кв,  $J$

= 268 Гц), 120.1, 111.3 (кв,  $J = 2.9$  Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta -61.5$ . MS (GCMS) 163 (M+). Розрах. для  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_3\text{NO}$ : С 44.19; Н 2.47; N 8.59. Знайдено: С 44.42; Н 2.42; N 8.20.

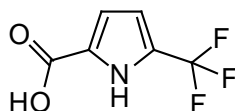
### 5-(Трифторметил)-1Н-пірол-3-карбальдегід (2.16)



Даний альдегід виділяли при очистці суміші, що отримували за методикою, описаною для карбальдегіду **2.15**. Вихід 50,6 г (0,31 моль, 46,9%). Жовтуваті кристали. Т. плавл. 119-121°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.85 (с, 1H), 9.44 (с, 1H), 7.55 (с, 1H), 7.06 (с, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  185.5, 127.9, 126.7, 123.1 (кв,  $J = 40.7$  Гц), 120.8 (кв,  $J = 267$  Гц), 109.2 (кв,  $J = 2.5$  Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta -61.5$ . MS (GCMS) 163 (M+). Розрах. для  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_3\text{NO}$ : С 44.19; Н 2.47; N 8.59. Знайдено: С 43.94; Н 2.29; N 8.87.

### 5-(Трифторметил)-1Н-пірол-2-карбонова кислота (2.17)



#### Метод А

В 300 мл ацетону вносили 25 г (0,153 моль) 5-(трифторметил)-1Н-пірол-2-карбальдегіду **2.15**. До отриманого розчину додавали порціями 60,56 г (0,384 моль)  $\text{KMnO}_4$ , охолоджуючи при цьому реакційну суміш на льодяній бані. Реакційну суміш вигріли до кімнатної температури та перемішували додатково ще 1 год, після чого додали 2,42 г (0,0153 моль)  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  з наступним перемішуванням протягом 0,25 год. Отриману суспензію відфільтрували через 100 мл  $\text{SiO}_2$  та змили 100 мл розчину 6,74 г (0,169 моль)  $\text{NaOH}$ . Одержаний фільтрат підкислили до рН~4, підтримуючи температуру 0-5°C. Отриманий розчин екстрагували тричі по 100 мл  $\text{EtOAc}$ . Об'єднаний екстракт промили двічі по 100 мл води і 100 мл розсолу. Органічний екстракт посушили над

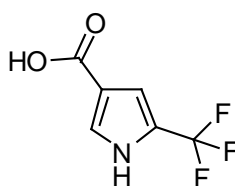
безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , пропустили через 250 мл  $\text{SiO}_2$ , змили 250 мл  $\text{EtOAc}$  та упарили *in vacuo*. Вихід 15 г (0,084 моль, 54,7%).

#### **Метод Б**

В 300 мл суміші ацетонітрил/вода (5/1) вносили 30 г (0,18 моль) 5-(трифторметил)-1H-пірол-2-карбальдегіду **2.15**, 6,62 г (0,055 моль)  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  та 21,4 мл (0,189 моль)  $\text{H}_2\text{O}_2$ . До отриманої суміші прикапували розчин 22,8 г (0,25 моль)  $\text{NaClO}_2$  в 150 мл  $\text{H}_2\text{O}$  при  $10^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішували 12 год при кімнатній температурі, після чого додавали 14,23 г (0,09 моль)  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Після розведення водою отриманий розчин екстрагували 6 разів по 150 мл  $\text{EtOAc}$ , об'єднаний органічний екстракт промили двічі по 150 мл води і 150 мл розсолу. Органічний екстракт сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та упарили *in vacuo*. Вихід 29 г (0,16 моль, 90%). Порошок тілесного кольору. Т. плавл.  $106-108^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.53 (с, 1H), 8.63 (с, 1H), 7.02 (с, 1H), 6.63 (с, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  161.8, 127.5, 123.7 (кв,  $J = 39.3$  Гц), 121.2 (кв,  $J = 267$  Гц), 114.6, 110.9 (кв,  $J = 3.1$  Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -61.1. LC/MS (CI):  $m/z = 178$  [M-H]<sup>-</sup>. Розрах. для  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_3\text{NO}_2$ : C 40.24; H 2.25; N 7.82. Знайдено: C 40.61; H 2.03; N 8.21.

### **5-(Трифторметил)-1H-пірол-3-карбонова кислота (2.18)**



Карбонову кислоту **2.18** отримували аналогічно кислоті **2.17**

#### **Метод А**

З 33,6 г (0,206 моль) 5-(трифторметил)-1H-пірол-3-карбальдегіду **2.16**. Вихід 25 г (0,14 моль, 67,8%).

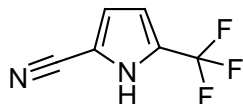
#### **Метод Б**

З 23,9 г (0,147 моль) 5-(трифторметил)-1H-пірол-3-карбальдегіду **2.16**. Вихід 24,5 г (0,14 моль, 93%). Порошок тілесного кольору. Т. плавл.  $136-139^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.89 (с, 1H), 7.57 (кв,  $J = 1.4$  Гц, 1H), 7.06 (с, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  165.0, 127.3, 121.3 (кв,  $J = 266$  Гц), 120.4

(кв,  $J = 39.4$  Гц), 117.2, 111.1 (кв,  $J = 3.1$  Гц).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta -60.7$ . LC/MS (CI):  $m/z = 178$  [M-H] $^-$ . Розрах. для  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_3\text{NO}_2$ : С 40.24; Н 2.25; N 7.82. Знайдено: С 40.26; Н 2.18; N 8.19.

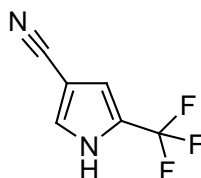
### 5-(Трифторметил)-1Н-пірол-2-карбонітрил (2.19)



20 г (0,123 моль) 5-(трифторметил)-1Н-пірол-2-карбальдегіду **2.15** додали до розчину 48,6 г (0,429 моль) гідроксиламін О-сульфо кислоти в 500 мл води. Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі 12 год. Реакційну суміш охолодили до  $0^\circ\text{C}$  та прикапали розчин 48,1 г (0,859 моль) КОН в 200 мл води, підтримуючи температуру  $0-5^\circ\text{C}$ . Отриманий розчин вигріли до кімнатної температури та додатково перемішували протягом 3 годин, після чого екстрагували тричі по 250 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , об'єднані органічні екстракти промили двічі по 250 мл води та 200 мл розсолу. Органічний екстракт сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та упарили *in vacuo*. Вихід 16,44 г (0,1 моль, 83%). Безбарвні кристали. Т. плавл.  $103-106^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.50 (с, 1Н), 6.87 (с, 1Н), 6.62 (с, 1Н).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  125.7 (кв,  $J = 40.9$  Гц), 120.3, 119.7 (кв,  $J = 268$  Гц), 112.7, 110.7 (кв,  $J = 2.9$  Гц), 103.6.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta -61.1$ . LC/MS (CI):  $m/z = 159$  [M-H] $^-$ . Розрах. для  $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_3\text{N}_2$ : С 45.01; Н 1.89; N 17.5. Знайдено: С 45.39; Н 1.60; N 17.61.

### 5-(Трифторметил)-1Н-пірол-3-карбонітрил (2.20)

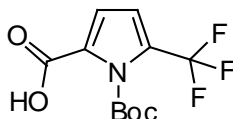


Карбонітрил **2.20** отримували аналогічно карбонітрилу **2.19** з 23 г (0,141 моль) 5-(трифторметил)-1Н-пірол-3-карбальдегіду **2.16**. Вихід 25 г (0,14 моль, 67,8%). Вихід 18,5г (0,12 моль, 82%). Жовтий порошок. Т. плавл.  $116-117^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.32 (с, 1Н), 7.40 (кв,  $J = 1.4$  Гц, 1Н), 6.87 (с, 1Н).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  127.9, 122.3 (кв,  $J = 41.1$  Гц), 119.8 (кв,  $J = 267$

Гц), 115.0, 112.9 (кв,  $J = 3.1$  Гц), 94.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -60.8. LC/MS (CI):  $m/z = 159$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ . Розрах. для  $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_3\text{N}_2$ : С 45.01; Н 1.89; N 17.5. Знайдено: С 44.77; Н 1.96; N 17.72.

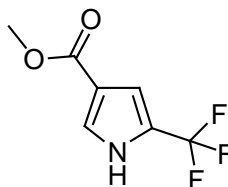
**1-[(трет-Бутокси)карбоніл]-5-(трифторметил)-1H-пірол-2-карбонова кислота (2.21)**



Розчин 35,0 г ( 0,149 моль) трет-бутил-2-(трифторметил)-1H-пірол-1-карбоксилату **2.8** в 1000 мл ТГФ охолодили до  $-78$  °С в атмосфері Ar, після чого повільно прикапали 71,4 мл ( 0,178 моль) 2,50 М розчин *n*-BuLi в гексані. Отриманий розчин перемішували при температурі  $-78$  °С протягом 4 год, вилили на 1000 г сухого льоду та залишили на 18 год при кімнатній температурі. ТГФ упарил *in vacuo*, а отриману суміш розчинили в 1000 мл води. Водний розчин промили двічі по 250 мл МТБЕ, після чого водний шар підкислили розведеною HCl до рН~3 при 5-10°C, охолоджуючи суміш льодом. Отриману суспензію екстрагували тричі по 250 мл МТБЕ. Органічні шари об'єднали та промили двічі по 250 мл води і 250 мл розсолу. Органічний екстракт посушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , пропустили через 250 мл  $\text{SiO}_2$ , змили 250 мл МТБЕ та упарили *in vacuo*. До отриманого залишку додали 250 мл гексану та відфільтрували отриманий осад при охолодженні. Вихід 25 г (0,09 моль, 60,4%). Рожевий порошок. Т. плавл. 114-116°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.98 (д,  $J = 3.9$  Гц, 1H), 6.63 (д,  $J = 3.9$  Гц, 1H), 1.58 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.8, 147.1, 126.9 (кв,  $J = 40.2$  Гц), 126.5, 119.7 (кв,  $J = 269$  Гц), 118.3, 112.8 (кв,  $J = 4.1$  Гц), 87.3, 27.1.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -59.4. LC/MS (CI):  $m/z = 278$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ . Розрах. для  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4$ : С 47.32; Н 4.33; N 5.02. Знайдено: С 47.29; Н 4.30; N 4.69.

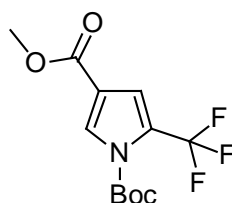
**Метил 5-(трифторметил)-1H-пірол-3-карбоксилат (2.22)**



В 50 мл абсолютного метанола внесли 5.0 г (0,028 моль) 5-(трифторметил)-1H-пірол-3-карбонової кислоти **2.18**. Отриманий розчин охолодили до 0-5°C та, підтримуючи цю температуру, прикапували 2,43 мл (0,036 моль)  $\text{SOCl}_2$ . Отриману суспензію вигрїли до кімнатної температури та пермішували 18 год при кімнатній температурі. Розчинник упарили *in vacuo*, до отриманого залишку додали 100 мл води, отриману суспензію екстрагували тричі по 100 мл МТБЕ. Органічні екстракти об'єднали, промили двічі по 100 мл води, 50 мл насиченого розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і 50 мл розсолу. Органічний екстракт посушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , пропустили через 50 мл  $\text{SiO}_2$ , змили 50 мл МТБЕ та упарили *in vacuo*. Вихід 4,7 г (0,024 моль, 87%). Білий порошок. Т. плавл. 124-127°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.77 (с, 1H), 7.66 (с, 1H), 6.90 (с, 1H), 3.71 (с, 3H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  164.0, 127.4, 121.2 (кв,  $J = 266$  Гц), 120.7 (кв,  $J = 39.6$  Гц), 115.9, 110.9 (кв,  $J = 3.2$  Гц), 51.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (470 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -58.6. LC/MS (CI):  $m/z = 238$   $[\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2+\text{H}]^+$ , 294  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Розрах. для  $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_2$ : С 43.54; Н 3.13; N 7.25. Знайдено: С 43.75; Н 2.81; N 6.94.

### 1-(трет-Бутил) 3-метил 5-(трифторметил)-1H-пірол-1,3-дикарбоксилат (2.23)



#### Метод А

В 500 мл DMF вносили 6,96 г (0.174 моль) 60% NaH. Реакційну суміш охолодили до -10 °С, після чого повільно прикапали розчин 28 г (0.145 моль) метил 5-(трифторметил)-1H-пірол-2-карбоксилату **2.22** в 50 мл DMF. Отриману

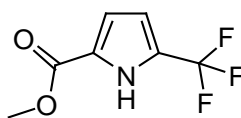
суспензію перемішували 2 год при кімнатній температурі, потім охолодили до -10 °С та прикапали 41,03 г (0.188 моль)  $\text{Vos}_2\text{O}$ . Реакційну суміш перемішували впродовж 1 год при -10 °С та додатково 18 год при кімнатній температурі. Після закінчення реакції розчин вилили в 1000 мл води з льодом, екстрагували тричі по 250 мл МТБЕ. Органічні екстракти об'єднали, промили двічі по 250 мл води і 250 мл розсолу. Органічний екстракт посушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та упарили *in vacuo*. До отриманого залишку додали 250 мл гексану та відфільтрували отриманий осад при охолодженні. Вихід 29,6 г (0,1 моль, 58%).

### Метод Б

В 500 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  внесли 28 г (0.145 моль) метил 5-(трифторметил)-1H-пірол-2-карбоксилату **2.22** і 1.77 г (0,0145 моль) DMAP. До отриманого розчину повільно прикапували 41.03 г (0,188 моль)  $\text{Vos}_2\text{O}$  при кімнатній температурі за охолодження на водяній бані. Отриманий розчин перемішували до припинення виділення газу (~24 год), після чого розчин промили двічі по 100 мл води, 100 мл водного розчину лимонної кислоти, 100 мл насиченого розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і 100 мл розсолу. Органічний екстракт посушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , пропустили через 250 мл  $\text{SiO}_2$  та змили 250 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Отриманий розчин упарили *in vacuo*. Вихід 31.9 г (0,11 моль, 75%). Жовтуваті кристали. Т. плавл. 132-134°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (с, 1H), 7.09 (с, 1H), 3.83 (с, 3H), 1.61 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.2, 146.4, 129.7, 122.6 (кв,  $J = 41.0$  Гц), 119.8 (кв,  $J = 267$  Гц), 117.3 (кв,  $J = 4.5$  Гц), 116.9, 87.06, 51.6, 27.6.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -59.5. LC/MS (CI):  $m/z = 192$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ . Розрах. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4$ : С 49.15; Н 4.81; N 4.78. Знайдено: С 49.49; Н 4.80; N 4.94.

### Метил 5-(трифторметил)-1H-пірол-2-карбоксилат (2.25)

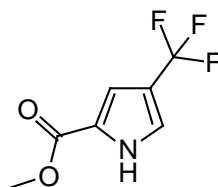


В 750 мл ДМСО вносили 78,4 г (0.8 моль)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 66,5 г (0.24 моль)  $\text{Fe}_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  та 100 г (0.8 моль) метил 1H-пірол-2-карбоксилату **2.24**. В отриману суспензію задували 157 г (0.8 моль)  $\text{CF}_3\text{I}$ . До отриманої суміші повільно прикапали 149 мл  $\text{H}_2\text{O}_2$  при температурі 40-50°C, контролюючи

температуру за допомогою водяної бані, після чого отриманий розчин перемішували ще 0,5 год. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, після чого вилили на 1500 мл води з льодом, екстрагували тричі по 250 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічні екстракти об'єднали, промили двічі по 250 мл води, 250 мл насиченого розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і 250 мл насиченого розчином розсолу. Органічний екстракт сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , пропустили через 100 мл  $\text{SiO}_2$  та промили 250 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Отриманий розчин упарили *in vacuo*. Отриманий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (Гексан : EtOAc=8:2 як елюент). Вихід 131,32 г (0,68 моль, 85%). Безбарвні кристали. Т. плавл. 90-92°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.21 (с, 1H), 6.84 (с, 1H), 6.66 (с, 1H), 3,81 (с, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -59. MS (LCMS) 194 ( $\text{MH}^+$ ). Розрах. для  $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_2$ : С 44.46; Н 2.98; N 10.37. Знайдено: С 44.30; Н 3.05; N 10.60.

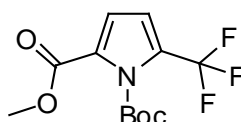
#### Метил 4-(трифторметил)-1H-пірол-2-карбоксилат (2.26)



Даний естер виділили при очистці суміші, що отримували за методикою, описаною для естеру **2.25**. Вихід 7,7 г (0,04 моль, 5%). Білий порошок. Т. плавл. 103-105°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.68 (с, 1H), 7.1 (с, 1H), 6.53 (с, 1H), 3.82 (с, 3H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -60. MS (LCMS) 194 ( $\text{MH}^+$ ). Розрах. для  $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_2$ : С 44.46; Н 2.98; N 10.37. Знайдено: С 44.40; Н 2.90; N 10.50.

#### 1-(трет-Бутил) 2-метил 5-(трифторметил)-1H-пірол-1,2-дикарбоксилат (2.27)



Естер **2.27** отримували аналогічно 1-(трет-бутил) 3-метил 5-(трифторметил)-1H-пірол-1,3-дикарбоксилату **2.23**.

**Метод А**

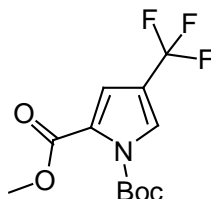
З 30 г (0,16 моль) метил 5-(трифторметил)-1H-пірол-2-карбоксилату **2.25**. Вихід 30,5 г (0,1 моль, 65%).

**Метод Б**

З 30 г (0,16 моль) метил 5-(трифторметил)-1H-пірол-2-карбоксилату **2.25**. Вихід 42,2 г (0,14 моль, 90%). Білий порошок. Т. плавл. 121-123°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.8 (д,  $J = 3,9$  Гц, 1H), 6.6 (д,  $J = 3,9$  Гц, 1H), 3.86 (с, 3H), 1.6 (с, 9H),  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -59. MS (LCMS) 294 ( $\text{MH}^+$ ). Розрах. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4$ : С 49.15; Н 4.81; N 4.78. Знайдено: С 49.10; Н 4.86; N 4.82.

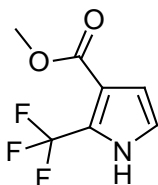
**1-(трет-бутил) 2-метил 4-(трифторметил)-1H-пірол-1,2-дикарбоксилат (2.28)**



Сполуку **2.28** отримували аналогічно **Методу Б** отримання 1-(трет-бутил) 3-метил 5-(трифторметил)-1H-пірол-1,3-дикарбоксилату **2.23** з 7,7 г (0,04 моль) метил 4-(трифторметил)-1H-пірол-2-карбоксилату **2.26**. Вихід 10,9 г (0,037 моль, 93%). Білий порошок. Т. плавл. 130-132°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.22 (д,  $J = 3$  Гц, 1H), 6.34 (д,  $J = 3$  Гц, 1H), 3.89 (с, 3H), 1.55 (с, 9H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -58.5. MS (LCMS) 294 ( $\text{MH}^+$ ). Розрах. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4$ : С 49.15; Н 4.81; N 4.78. Знайдено: С 49.18; Н 4.83; N 4.77.

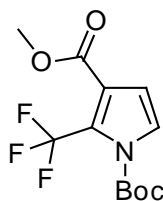
**Метил 2-(трифторметил)-1H-пірол-3-карбоксилат (2.30)**



Сполуку **2.30** отримували аналогічно метил 5-(трифторметил)-1*H*-пірол-2-карбоксилату **2.25** з 67,9 г (0,54 моль) метил 1*H*-пірол-3-карбоксилату **2.29**. Отриманий продукт очищали шляхом перекристалізації (з системи Гексан : *t*-BuOH = 8 : 2). Вихід 37,5 г (0,19 моль, 36%). Безбарвні кристали. Т. плавл. 123-124°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.02 (с, 1H), 6.80 (с, 1H), 6.74 (с, 1H), 3.84 (с, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.4, 122.6 (кв, *J* = 40.3 Гц), 120.3 (кв, *J* = 268.0 Гц), 119.0, 116.2 (кв, *J* = 2.1 Гц), 113.0, 51.7. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ –59.9. LC/MS (CI): *m/z* = 192 [M–H]<sup>–</sup>. Розрах. для C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>: C 43.54; H 3.13; N 7.25. Знайдено: C 43.31; H 3.42; N 7.14.

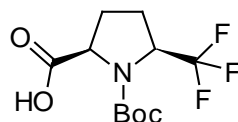
**1-(трет-Бутил) 3-метил 2-(трифторметил)-1*H*-пірол-1,3-дикарбоксилат (2.31)**



Сполуку **2.31** отримували аналогічно **Методу Б** отримання 1-(трет-бутил) 3-метил 5-(трифторметил)-1*H*-пірол-1,3-дикарбоксилату **2.23** з 28 г (0,15 моль) метил 2-(трифторметил)-1*H*-пірол-3-карбоксилату **2.30**. Вихід 38,7 г (0,13 моль, 91%). Жовта рідина.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 6.38 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 3.76 (с, 3H), 1.51 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.6, 147.0, 124.9 (кв, *J* = 1.6 Гц), 124.1 (кв, *J* = 2.6 Гц), 120.5 (кв, *J* = 40.5 Гц), 119.7 (кв, *J* = 269 Гц), 111.0, 86.8, 52.2, 27.3. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ –56.1. LC/MS (CI): *m/z* = 238 [M–H<sub>2</sub>C=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>, 294 [M+H]<sup>+</sup>. Розрах. для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>: C 49.15; H 4.81; N 4.78. Знайдено: C 49.09; H 4.96; N 4.68.

**цис-1-[(трет-Бутокси)карбоніл]-5-(трифлуорометил)піролідин-2-карбонова кислота (2.32)**

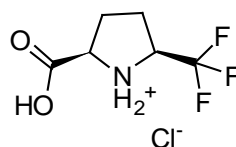


В 250 мл MeOH вносили 25 г (0,09 моль) 1-[(трет-бутокси)карбоніл]-5-(трифторметил)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти **2.21** і 5,00 г (10,0 мас%) Pd на вугіллі. Отриману суспензію перемішували 48 год в атмосфері H<sub>2</sub> при 80°C та P=100,0 атм в автоклаві. Після охолодження автоклаву і вирівнювання тиску з атмосферним осад відфільтрували, а фільтрат упарили *in vacuo*. Вихід 25,1 г (0,088 моль, 99%). Безбарвні кристали. Т. плавл. 135-137°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (с, 1H), 4.50 – 4.25 (м, 2H), 2.49 – 2.20 (м, 2H), 2.19 – 2.01 (м, 2H), 1.45 (с, 9H). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 173.5, 154.0, 126.2 (кв, J = 279 Гц), 80.5, 60.8, 58.6 (кв, J = 34.0 Гц), 29.1, 28.2, 25.5. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -75.5. LC/MS (CI): m/z = 282 [M-H]<sup>-</sup>. Розрах. для C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>: С 46.65; Н 5.69; N 4.95. Знайдено: С 46.86; Н 6.09; N 4.67.

#### **цис-5-(Трифторметил)піролідин-2-карбонова кислота, гідрохлорид**

**(1.151)**



#### **Метод А**

В 250 мл розчину HCl в діоксані внесли 25 г (0,0088 моль) *цис*-1-[(трет-бутокси)карбоніл]-5-(трифлуорометил)піролідин-2-карбонової кислоти **2.32**. Отриманий розчин перемішували протягом 18 год, після чого упарили *in vacuo*. Вихід 19,4 г (0,088 моль, 100%).

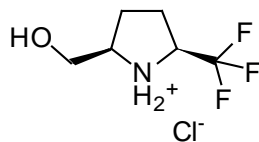
#### **Метод Б**

В 250 мл розчину HCl в (Діоксан : H<sub>2</sub>O = 1:1) внесли 20 г (0,066 моль) *цис*-1-(трет-бутил) 2-метил 5-(трифлуорометил)піролідин-1,2-дикарбоксилату **2.35**. Отриманий розчин перемішували протягом 12 год при температурі 100°C, після чого реакційну суміш охолодили і упарили *in vacuo*. Отриманий продукт сушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> *in vacuo*, після чого перекристалізували з системи Гексан : МТБЕ = 5 : 5. Вихід 13,9 г (0,063 моль, 95%). Жовті кристали. Т. плавл. 131-132°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.31 (с, 3H), 4.39 – 4.28 (м, 1H), 4.26 (т, J = 7.3 Гц, 1H), 2.29 – 2.12 (м, 2H), 2.12 – 2.01 (м, 1H), 2.00 – 1.90 (м, 1H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 171.2, 125.0 (кв, J = 280 Гц), 60.3, 58.5 (кв, J = 31.9 Гц),

27.6, 24.7.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -72.1. LC/MS (CI):  $m/z$  = 182  $[\text{M-H-Cl}]^-$ . Розрах. для  $\text{C}_6\text{H}_9\text{ClF}_3\text{NO}_2$ : С 32.82; Н 4.13; N 6.38; Cl 16.14. Знайдено: С 32.92; Н 3.79; N 6.62; Cl 15.92.

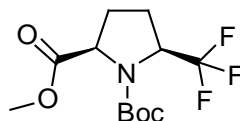
**цис-(5-(Трифторметил)піролідин-2-іл)метанол, гідрохлорид (2.34)**



В 250 мл ТГФ вносили 18,5 г (0,065 моль) цис-1-[(трет-бутоксикарбоніл)-5-(трифлуорометил)піролідин-2-карбонової кислоти **2.32** в атмосфері Аг. Отриманий розчин охолодили до 0°C, після чого повільно прикапували 13,06 мл (0,13 моль) 10 М розчину диметилсульфідного комплексу борану в ТГФ. Отриманий розчин виграли до кімнатної температури та додатково перемішували ще 18 год. Після завершення реакції отриману суміш охолодили до 10°C та, підтримуючи цю температуру, прикапали 26,3 мл (0,65 моль) MeOH. Отриманий розчин упарили *in vacuo*, до отриманого залишку додали 300 мл води і екстрагували тричі по 100 мл EtOAc. Органічні екстракти об'єднали та промили двічі по 100 мл води і 100 мл розсолу. Органічний екстракт сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , пропустили через 100 мл  $\text{SiO}_2$  та промили 100 мл EtOAc. Отриманий розчин упарили *in vacuo*. Отриманий осад залили 250 мл розчину HCl в діоксані. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год, після чого упарили *in vacuo*. Отриманий продукт сушили над  $\text{P}_2\text{O}_5$  *in vacuo*. Жовтий порошок. Т. плавл. 71-72°C. Вихід 10,45 г (0,05 моль, 95%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4.37 (г,  $J$  = 7.4 Гц, 1H), 3.84 – 3.76 (м, 2H), 3.64 (дд,  $J$  = 12.9, 8.5 Гц, 1H), 2.35 – 2.24 (м, 1H), 2.13 (тдд,  $J$  = 12.9, 7.4, 5.0 Гц, 2H), 1.85 – 1.72 (м, 1H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.01 (і, 2H), 4.47 (г,  $J$  = 8.1 Гц, 1H), 3.94 – 3.25 (м, 4H), 2.31 – 2.19 (м, 1H), 2.12 – 1.96 (м, 2H), 1.85 – 1.71 (м, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  124.3 (кв,  $J$  = 279 Гц), 63.2, 59.9, 58.3 (кв,  $J$  = 32.4 Гц), 25.8, 24.4.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -71.1. LC/MS (CI):  $m/z$  = 170  $[\text{M-HCl+H}]^+$ . Розрах. для  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}$ : С 35.05; Н 5.39; N 6.81; Cl 17.24. Знайдено: С 34.93; Н 5.65; N 6.85; Cl 16.93.

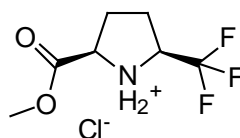
**цис-1-(трет-Бутил) 2-метил 5-(трифлуорометил)піролідин-1,2-  
дикарбоксилат (2.35)**



Сполуку **2.35** отримували аналогічно цис-1-[(трет-бутоксикарбоніл)-5-(трифлуорометил)піролідин-2-карбоновій кислоті **2.32** з 30,5 г (0,1 моль) 1-(трет-бутил) 2-метил 5-(трифторметил)-1Н-пірол-1,2-дикарбоксилат **2.27**. Вихід 30,9 г (0,1 моль, 100%). Безбарвна рідина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  4.48 (квінтет,  $J = 8$  Гц, 1H), 4.29 (т,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 3.64 (с, 3H), 2.34 – 2.28 (м, 1H), 2.22 – 2.16 (м, 1H), 2.02 – 1.97 (м, 1H), 1.90 – 1.80 (м, 1H), 1.36 (с, 9H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  –70,5. LC/MS (CI):  $m/z = 298$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Розрах. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4$ : С 48.48; Н 6.10; N 4.71.. Знайдено: С 48.50; Н 6.05; N 4.75.

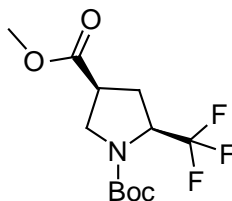
**цис-5-(Метоксикарбоніл)-2-(трифторметил)піролідин-1-іум гідро  
хлорид (2.36)**



Сполуку **2.36** отримували аналогічно *Методу А* отримання цис-5-(трифторметил)піролідин-2-карбоновій кислоті гідро хлориду **2.33** з 30,9 г (0,1 моль) цис-1-(трет-бутил) 3-метил 5-(трифлуорометил)піролідин-1,3-дикарбоксилату **2.35**. Вихід 21 г (0,09 моль, 90%). Оранжевий порошок. Т. плавл. 108°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.74 (с, 2H), 4.22 – 4.12 (м, 1H), 3.67 (с, 3H), 2.15 – 2.1 (м, 2H), 2.07 – 2.0 (м, 1H), 1.99 – 1.89 (м, 1H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  –73,2. LC/MS (CI):  $m/z = 198$   $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$ . Розрах. для  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{NO}_2$ : С 36.14; Н 4.33; N 6.02; Cl 15.24. Знайдено: С 36.20; Н 4.30; N 6.05; Cl 15.15.

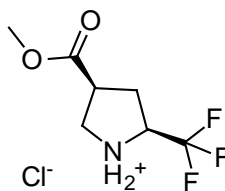
**цис-1-(трет-Бутил) 3-метил 5-(трифлуорометил)піролідин-1,3-  
дикарбоксилат (2.37)**



Сполуку **2.37** отримували аналогічно цис-1-[(трет-бутоксикарбоніл)-5-(трифлуорометил)піролідин-2-карбоновій кислоті **2.32** з 5 г (0,017 моль) 1-(трет-бутил) 3-метил 5-(трифторметил)-1Н-пірол-1,3-дикарбоксилату **2.23**. Отриманий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (Гексан : *t*-BuOH з градієнтним співвідношенням як елюент). Сполука існує у вигляді суміші ротамерів (5:4). Вихід 3,84 г (0,013 моль, 76%). Безбарвні кристали. Т. плавл. 79-81°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.60 – 4.32 (м, 1H), 4.07 – 3.91 (м, 1H), 3.66 (с, 3H), 3.43 (т,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 2.99 (кв,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 2.44 – 2.32 (м, 2H), 1.40 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.9, 153.9 і 153.5, 125.5 (к,  $J = 282$  Гц), 81.0, 57.1 (кв,  $J = 22.6$  Гц), 52.2, 48.7 і 48.3, 42.0 та 41.4, 29.0, 28.1.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -76.0. LC/MS (CI):  $m/z = 198$  [ $\text{M}-\text{CO}_2-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2+\text{H}$ ] $^+$ , 244 [ $\text{M}-\text{O}t\text{-Bu}$ ] $^+$ , 242 [ $\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2+\text{H}$ ] $^+$ . Розрах. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4$ : С 48.48; Н 6.10; N 4.71. Знайдено: С 48.10; Н 6.50; N 4.97.

**цис-4-(Метоксикарбоніл)-2-(трифторметил)піролідин-1-іум гідро  
хлорид (2.38)**

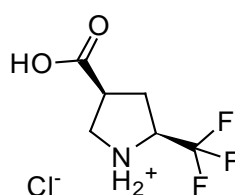


Сполуку **2.38** отримували аналогічно *Методу А* отримання цис-5-(трифторметил)піролідин-2-карбоновій кислоті гідро хлориду **2.33** з 2,5 г (0,0084 моль) цис-1-(трет-бутил) 3-метил 5-(трифлуорометил)піролідин-1,3-дикарбоксилату **2.37**. Отриманий продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії (Гексан : *t*-BuOH з градієнтним співвідношенням як елюент). Вихід 1,57 г (0,0067 моль, 80%). Легкоплавкі жовті кристали.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.63 (с, 2H), 4.47 (с, 1H), 3.61 (с, 3H), 3.52 – 3.44 (м, 1H), 3.40 – 3.29 (м, 2H), 2.59 – 2.50 (м, 1H), 2.13 – 2.05 (м, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ , АПТ)  $\delta$  171.4, 124.3 (кв,  $J = 280$  Гц), 57.9 (кв,  $J = 32.6$  Гц), 52.9, 47.7, 41.5, 28.4.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (470 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  –71.3. LC/MS (CI):  $m/z = 198$   $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$ . Розрах. для  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}_2$ : С 35.99; Н 4.75; N 6.00; Cl 15.17. Знайдено: С 35.99; Н 4.81; N 6.15; Cl 15.09.

**цис-5-(Трифторметил)піролідин-3-карбонова кислота гідро хлорид**

(2.39)



Сполуку **2.39** отримували аналогічно *Методу Б* отримання цис-5-(трифторметил)піролідин-2-карбоновій кислоті гідро хлориду **1.151** з 1,5 г (5,05 ммоль) цис-1-(трет-бутил) 3-метил 5-(трифлуорометил)піролідин-1,3-дикарбоксилату **2.37**. Вихід 1,04 г (4,8 ммоль, 94%). Світлорожеві кристали. Т. плавл. 196-197°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.04 (с, 1H), 4.58 (гептет,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 3.53 (дд,  $J = 11.2, 8.6$  Гц, 1H), 3.42 – 3.31 (м, 2H), 2.58 (дт,  $J = 13.1, 8.0$  Гц, 1H), 2.13 (дт,  $J = 13.1, 9.1$  Гц, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  172.3, 124.2 (кв,  $J = 279$  Гц), 58.0 (кв,  $J = 32.4$  Гц), 47.6, 41.5, 28.3.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  –71.4. LC/MS (CI):  $m/z = 184$   $[\text{M}-\text{HCl}+\text{H}]^+$ . Розрах. для  $\text{C}_6\text{H}_9\text{ClF}_3\text{NO}_2$ : С 32.82; Н 4.13; N 6.38; Cl 16.14. Знайдено: С 32.75; Н 3.83; N 6.73; Cl 15.94.

**цис-1-(трет-Бутил) 3-метил 2-(трифлуорометил)піролідин-1,3-дикарбоксилат (2.40)**



Діастереомерну суміш сполук **2.40** та **2.41** отримували аналогічно цис-1-[(трет-бутоксикарбоніл]-5-(трифлуорометил)піролідин-2-карбоновій кислоті

**2.32** з 5 г (0,017 моль) 1-(трет-бутил) 3-метил 2-(трифторметил)-1Н-пірол-1,3-дикарбоксилату **2.31**. Отриману суміш діастереомерів очищали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Сполука існує у вигляді суміші ротамерів (3 : 2). Вихід 2,71 г (0,012 моль, 69%). Безбарвна рідина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.68 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 4.56 (д,  $J = 7.7$  Гц, 0.6H), 3.64 (с, 3H), 3.49 – 3.35 (м, 2H), 3.19 – 3.07 (м, 1H), 2.51 – 2.32 (м, 1H), 2.05 (дтд,  $J = 13.2, 7.4, 2.4$  Гц, 1H), 1.38 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , АПТ)  $\delta$  169.0 та 169.0, 154.2 та 153.5, 124.8 (кв,  $J = 283$  Гц) та 124.7 (кв,  $J = 283$  Гц), 81.0 та 80.8, 59.1 (кв,  $J = 32.8$  Гц) та 59.0 (кв,  $J = 33.6$  Гц), 52.1, 45.4 та 44.9, 44.7 та 43.9, 28.1, 25.4 та 24.4.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  – 72.0, –72.2. LC/MS (CI):  $m/z = 197$  [ $\text{M}-\text{CO}_2-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ] $^+$ , 244 [ $\text{M}-\text{Ot-Bu}$ ] $^+$ , 241 [ $\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ] $^+$ . Розрах. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4$ : С 48.48; Н 6.10; N 4.71. Знайдено: С 48.29; Н 6.40; N 4.84.

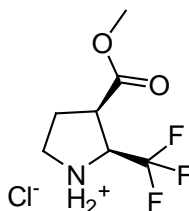
**транс-1-(трет-Бутил) 3-метил 2-(трифлуорометил)піролідин-1,3-дикарбоксилат (2.41)**



Вихід 0,864 г (3,7 ммоль, 22%). Безбарвна рідина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.69 (с, 1H), 3.66 (с, 3H), 3.64 – 3.47 (м, 1H), 3.36 – 3.23 (м, 1H), 3.16 – 3.07 (м, 1H), 2.28 – 2.08 (м, 2H), 1.38 (с, 9H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , АПТ)  $\delta$  172.1, 125.1 (кв,  $J = 283$  Гц), 80.8, 60.3 (кв,  $J = 31.7$  Гц), 52.4, 46.0, 28.0, 27.4.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  –75.4. Розрах. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4$ : С 48.48; Н 6.10; N 4.71. Знайдено: С 48.84; Н 5.98; N 4.74.

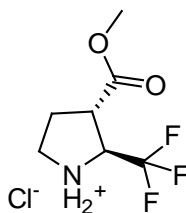
**цис-3-(Метоксикарбоніл)-2-(трифторметил)піролідин-1-іум гідрохлорид (2.42)**



Сполуку **2.42** отримували аналогічно *Методу А* отримання цис-5-(трифторметил)піролідин-2-карбонової кислоти гідро хлориду **1.151** з 2,5 г (8,1 ммоль) *цис*-1-(трет-бутил) 3-метил 2-(трифлуорометил)піролідин-1,3-дикарбоксилату **2.40**. Отриманий продукт очищали перекристалізацією з *t*-BuOH. Вихід 1,9 г (8,15 ммоль, 97%). Безбарвні кристали. Т. плавл. 103-105°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.98 (с, 2H), 4.79 (кв дублетів,  $J = 8.4, 3.0$  Гц, 1H), 3.64 (с, 3H), 3.56 – 3.51 (м, 1H), 3.46 (дтд,  $J = 11.2, 7.6, 3.0$  Гц, 1H), 3.34 (тдд,  $J = 11.2, 7.6, 3.0$  Гц, 1H), 2.27 – 2.16 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.1, 123.4 (кв,  $J = 281$  Гц), 59.6 (кв,  $J = 32.0$  Гц), 52.8, 45.0, 43.3, 27.1.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (470 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  –67.5. Розрах. для  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}_2$ : С 35.99; Н 4.75; N 6; Cl 15.17. Знайдено: С 35.78; Н 4.65; N 5.92; Cl 15.04.

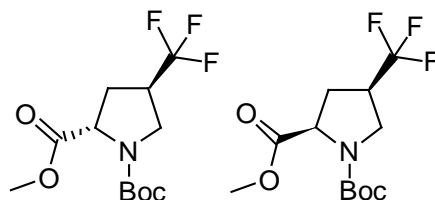
***транс*-3-(Метоксикарбоніл)-2-(трифторметил)піролідин-1-іум гідро хлорид (2.43)**



Сполуку **2.43** отримували аналогічно *Методу А* отримання цис-5-(трифторметил)піролідин-2-карбонової кислоти гідро хлориду **1.151** з 0,5 г (1,62 ммоль) *транс*-1-(трет-бутил) 3-метил 2-(трифлуорометил)піролідин-1,3-дикарбоксилату **2.41**. Отриманий продукт очищали перекристалізацією з *t*-BuOH. Вихід 0,36 г (1,57 ммоль, 97%). Безбарвні кристали. Т. плавл. 96-97 °C.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.96 (с, 2H), 4.63 (кв,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 3.69 (с, 3H), 3.53 (кв,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 3.36 – 3.22 (м, 2H), 2.33 (дублет квів,  $J = 13.8, 6.7$  Гц, 1H), 2.15 (дублет квів,  $J = 14.9, 7.7$  Гц, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (151 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.7, 124.0 (кв,  $J = 2810$  Гц), 59.6 (кв,  $J = 32.3$  Гц), 53.3, 46.5, 43.4, 28.6.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (470 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  –70.5. Розрах. для  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}_2$ : С 35.99; Н 4.75; N 6.00; Cl 15.17. Знайдено: С 36.02; Н 4.83; N 5.98; Cl 15.07.

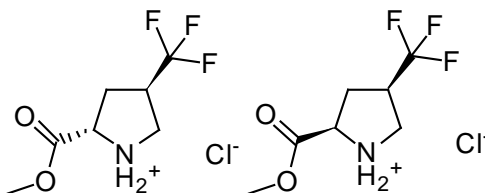
**1-(трет-бутил) 2-метил 4-(трифлуорометил)піролідин-1,2-дикарбоксилат (2.44, 2.45)**



Діастереомерна суміш сполук **2.44** та **2.45** отримували аналогічно цис-1-[(трет-бутоксикарбоніл)-5-(трифлуорометил)піролідин-2-карбоновій кислоті **2.32** з 5 г (0,017 моль) 1-(трет-бутил) 2-метил 4-(трифторметил)-1Н-пірол-1,2-дикарбоксилату **2.28**. Отриману суміш діастереомерів не розділяли. Вихід 3,83 г (0,017 моль, 99% - загальний). Безбарвна рідина.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.5 (д,  $J = 8$  Гц, 0,4Н) та 4.41 (д,  $J = 8$  Гц, 0.6Н), 3.7 (с, 3Н), 3.42 – 3.30 (м, 1.2Н), 3.12 – 3.0 (м, 0.8Н), 2.29 – 2.19 (м, 1.2Н), 2.15 – 2.05 (м, 1.8Н), 1.41 (с, 3.6Н), 1.36 (с, 5.4Н).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  –68.6, –78.65. LC/MS (CI):  $m/z = 197$  [ $\text{M}-\text{CO}_2-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ] $^+$ , 244 [ $\text{M}-\text{Ot-Bu}$ ] $^+$ , 241 [ $\text{M}-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ] $^+$ . Розрах. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4$ : С 48.48; Н 6.10; N 4.71. Знайдено: С 48.55; Н 6.0; N 4.70.

### 3-(Метоксикарбоніл)-2-(трифторметил)піролідин-1-іум гідро хлорид (2.46, 2.47)



Діастереомерна суміш сполук **2.46** та **2.47** отримували аналогічно *Методу А* отримання цис-5-(трифторметил)піролідин-2-карбонової кислоти гідрохлориду **1.151** з 1,85 г (6,7 ммоль) діастереомерної суміші 1-(трет-бутил) 2-метил 4-(трифлуорометил)піролідин-1,2-дикарбоксилату **2.44**, **2.45**. Отриману суміш діастереомерів не розділяли. Вихід 1,5 г (6,4 ммоль, 95% – загальний). Коричневе масло

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.37 (с, 2Н), 4.65 (д,  $J = 8$  Гц, 0,6Н) та 4.54 (д,  $J = 8$  Гц, 0.4Н), 3.77 (с, 3Н), 3.46 – 3.36 (м, 1.8Н), 3.32 – 3.24 (м, 1.2Н), 2.43 – 2.34 (м, 1.2Н), 2.16 – 2.06 (м, 0.8Н), 1.41.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (470 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  –69.5. Розрах. для  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}_2$ : С 35.99; Н 4.75; N 6.00; Cl 15.17. Знайдено: С 35.90; Н 4.72; N 6.05; Cl 15.17.

## ВИСНОВКИ

- 1) Було оптимізовано раніше описаний метод отримання 2-(трифторметил)-1*H*-піролу шляхом радикального трифторметилування незаміщеного піролу, що дозволило одержання багатограмових кількостей цього продукту.
- 2) Показано, що функціоналізація *трет*-бутил 2-(трифторметил)-1*H*-пірол-1-карбоксилату за  $\alpha$ -положенням можлива шляхом металювання.
- 3) Встановлено, що використовуючи реакції ароматичного електрофільного заміщення, можна отримати ряд карбонільних та  $\beta$ -сульфонільних похідних 2-(трифторметил)-1*H*-піролу.
- 4) З'ясовано, що перспективним методом синтезу похідних 2-(трифторметил)-1*H*-піролу з естеровою функцією є радикальне трифторметилування відповідних піролкарбоксилатів, причому у випадку метил 1*H*-пірол-3-карбоксилату спостерігається раніше не описана регіоселективність.
- 5) Виявлено, що для проведення каталітичного гідрування похідних 2-(трифторметил)-1*H*-піролу слід отримувати *N*-захищені аналоги, щоб підвищити конверсію у даному перетворенні, оскільки *N*-незахищені піроли погано вступають в дане перетворення.
- 6) Показано, що згадана вище реакція є зручним методом синтезу ряду ізомерних (трифторметил)пролінів, причому запропонована методологія отримання *цис*-5-(трифторметил)піролідин-2-карбонової кислоти є набагато ефективнішою у порівнянні з відомим підходом до синтезу цієї сполуки.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (24), 10257–10274.
2. Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. Fluorine in Pharmaceutical Industry: Fluorine-Containing Drugs Introduced to the Market in the Last Decade (2001-2011). *Chem. Rev.* **2014**, *114* (4), 2432–2506.
3. Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (21), 8315–8359.
4. Meanwell, N. A. Fluorine and Fluorinated Motifs in the Design and Application of Bioisosteres for Drug Design. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (14), 5822–5880.
5. O'Hagan, D. Fluorine in Health Care: Organofluorine Containing Blockbuster Drugs. *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131* (11), 1071–1081.
6. Mei, H.; Han, J.; Fustero, S.; Medio-Simon, M.; Sedgwick, D. M.; Santi, C.; Ruzziconi, R.; Soloshonok, V. A. Fluorine-Containing Drugs Approved by the FDA in 2018. *Chem. - A Eur. J.* **2019**, *25* (51), 11797–11819.
7. Tang, D. D.; Wang, Y.; Wang, J. R.; Xu, P. F. Phosphine-Mediated Synthesis of Trifluoromethyl Substituted Pyrroles Using TFAA as the CF<sub>3</sub> Source. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (30), 4133–4135.
8. Kuhn, D. G.; Kamhi, V. M.; Furch, J. A.; Diehl, R. E.; Lowen, G. T.; Kameswaran, V. The Synthesis of Pyrroles with Insecticidal Activity. *Pestic. Sci.* **1994**, *41* (3), 279–286.
9. Klenc, J.; Raux, E.; Barnes, S.; Sullivan, S.; Duszynska, B.; Bojarski, A. J.; Streckowski, L. Synthesis of 4-Substituted 2- ( 4-Methylpiperazino ) Pyrimidines and Quinazoline Analogs as Serotonin 5-HT 2A Receptor Ligands. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46* (November), 1259–1265.
10. Evans, R. A.; Wentrup, C. *F3cn.* **1992**, No. 1062, 1062–1064.

11. Sun, X.; Han, J.; Chen, J.; Deng, H.; Shao, M.; Zhang, H.; Cao, W. One-Pot Metal-Free Cascade Synthesis of 2-(Perfluoroalkyl)Pyrroles. *European J. Org. Chem.* **2015**, 2015 (32), 7086–7090.
12. Ma, Z.; Ma, Z.; Zhang, D. Synthesis of Multi-Substituted Pyrrole Derivatives through [3+2] Cycloaddition with Tosylmethyl Isocyanides (TosMICs) and Electron-Deficient Compounds. *Molecules* **2018**, 23 (10).
13. Rahmani, F.; Darehkordi, A. Synthesis of Trifluoromethylated Pyrroles via a One-Pot Three-Component Reaction. *Synlett* **2017**, 28 (10), 1224–1226.
14. Funt, L. D.; Tomashenko, O. A.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. An Azirine Strategy for the Synthesis of Alkyl 4-Amino-5-(Trifluoromethyl)-1 H - Pyrrole-2-Carboxylates. *Synth.* **2018**, 50 (24), 4809–4822.
15. Koldobskii, A. B.; Shilova, O. S.; Solodova, E. V.; Verteletskii, P. V.; Godovikov, I. A.; Kalinin, V. N. Synthesis of Novel  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Trifluoromethylketones with Cyclobutene Structure and Their Use for the Preparation of Bicyclic Trifluoromethylated Pyrroles. *J. Fluor. Chem.* **2018**, 207 (December 2017), 7–11.
16. Estévez, V.; Villacampa, M.; Carlos Menéndez, J. Recent Advances in the Synthesis of Pyrroles by Multicomponent Reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43 (13), 4633–4657.
17. Zhu, Z.; Guo, Y.; Wang, X.; Wu, F.; Wu, Y. Synthesis of Fluorinated 3 Pyrrolines and Pyrroles via [3 + 2] Annulation of N-Aryl Fluorinated Imines with Allenates Catalyzed by Phosphine. *J. Fluor. Chem.* **2017**, 195, 102–107.
18. Tan, W. W.; Hou, X.; Yoshikai, N. Pd(II)/Bu<sub>4</sub>NBr/DMSO Catalytic System for Practical Synthesis of Indoles and Pyrroles from Imines through Aerobic Dehydrogenative Cyclization. *Synth.* **2014**, 46 (20), 2727–2733.
19. Martinez-Ariza, G.; Dietrich, J.; De Moliner, F.; Hulme, C. A Tandem [3+2] Cycloaddition-Elimination Cascade Reaction to Generate Pyrrolo-[3,4-c]Pyrrole-1,3-Diones. *Synlett* **2013**, 24 (14), 1801–1804.
20. Sengmany, S.; Vasseur, S.; Lajnef, A.; Le Gall, E.; Léonel, E. Beneficial

Effects of Electrochemistry in Cross-Coupling Reactions: Electroreductive Synthesis of 4-Aryl- or 4-Heteroaryl-6-Pyrrolylpyrimidines. *European J. Org. Chem.* **2016**, 2016 (28), 4865–4871.

21. Xu, Z.; Ni, F.; Han, J.; Tao, L.; Deng, H.; Shao, M.; Chen, J.; Zhang, H.; Cao, W. Copper-Catalyzed C–H Alkynylation/Intramolecular Cyclization Cascade for the First Synthesis of Trifluoromethylated Pyrrolo[1,2-a]Quinolines. *European J. Org. Chem.* **2016**, 2016 (17), 2959–2965.

22. Tao, L.; Xu, Z.; Han, J.; Deng, H.; Shao, M.; Chen, J.; Zhang, H.; Cao, W. Copper-Catalyzed Cyclization/Oxidation/Aromatization Cascade: Efficient Synthesis of Trifluoromethylated Pyrrolo[2,1- a ]Isoquinolines. *Synth.* **2016**, 48 (23), 4228–4236.

23. Moon, J.; Moon, Y. K.; Park, D. D.; Choi, S.; You, Y.; Cho, E. J. Visible-Light-Induced Trifluoromethylation of Unactivated Alkenes with Tri(9-Anthryl)Borane as an Organophotocatalyst. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (20), 12925–12932.

24. Akiyama, T.; Kato, K.; Kajitani, M.; Sakaguchi, Y.; Nakamura, J.; Hayashi, H.; Sugimori, A. Photochemical Trifluoromethylation of Some Aromatic and Heteroaromatic Compounds with Trifluoromethyl Bromide. *Bulletin of the Chemical Society of Japan.* 1988, pp 3531–3537.

25. Iqbal, N.; Choi, S.; Ko, E.; Cho, E. J. Trifluoromethylation of Heterocycles via Visible Light Photoredox Catalysis. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53 (15), 2005–2008.

26. Su, Y.; Kuijpers, K. P. L.; König, N.; Shang, M.; Hessel, V.; Noël, T. A Mechanistic Investigation of the Visible-Light Photocatalytic Trifluoromethylation of Heterocycles Using CF<sub>3</sub>I in Flow. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, 22 (35), 12295–12300.

27. Straathof, N. J. W.; Gemoets, H. P. L.; Wang, X.; Schouten, J. C.; Hessel, V.; Noël, T. Rapid Trifluoromethylation and Perfluoroalkylation of Five-Membered Heterocycles by Photoredox Catalysis in Continuous Flow. *ChemSusChem* **2014**, 7 (6), 1612–1617.

28. Bazyar, Z.; Hosseini-Sarvari, M. Au@ZnO Core-Shell: Scalable Photocatalytic Trifluoromethylation Using CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Na as an Inexpensive Reagent under Visible Light Irradiation. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23* (11), 2345–2353.
29. Du, Y.; Pearson, R. M.; Lim, C. H.; Sartor, S. M.; Ryan, M. D.; Yang, H.; Damrauer, N. H.; Miyake, G. M. Strongly Reducing, Visible-Light Organic Photoredox Catalysts as Sustainable Alternatives to Precious Metals. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, *23* (46), 10962–10968.
30. Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. Metal-Free Photocatalytic Radical Trifluoromethylation Utilizing Methylene Blue and Visible Light Irradiation. *ACS Catal.* **2014**, *4* (8), 2530–2535.
31. Häring, M.; Abramov, A.; Okumura, K.; Ghosh, I.; König, B.; Yanai, N.; Kimizuka, N.; Díaz Díaz, D. Air-Sensitive Photoredox Catalysis Performed under Aerobic Conditions in Gel Networks. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (15), 7928–7938.
32. Ghosh, I.; Khamrai, J.; Savateev, A.; Shlapakov, N.; Antonietti, M.; König, B. Organic Semiconductor Photocatalyst Can Bifunctionalize Arenes and Heteroarenes. *Science (80-. )*. **2019**, *365* (6451), 360–366.
33. Yang, J. J.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. New Electrophilic Trifluoromethylating Agents. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (8), 2656–2660.
34. Li, L.; Mu, X.; Liu, W.; Wang, Y.; Mi, Z.; Li, C. J. Simple and Clean Photoinduced Aromatic Trifluoromethylation Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (18), 5809–5812.
35. Egami, H.; Ito, Y.; Ide, T.; Masuda, S.; Hamashima, Y. Simple Photo-Induced Trifluoromethylation of Aromatic Rings. *Synth.* **2018**, *50* (15), 2948–2953.
36. Liu, P.; Liu, W.; Li, C. J. Catalyst-Free and Redox-Neutral Innate Trifluoromethylation and Alkylation of Aromatics Enabled by Light. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (40), 14315–14321.
37. Pordea, A.; Stoeckli-Evans, H.; Dalvit, C.; Neier, R. Synthesis and Reactions of 2-[1-Methyl-1-(Pyrrolidin-2-Yl)Ethyl]-1H-Pyrrole and Some Derivatives with Aldehydes: Chiral Structures Combining a Secondary-Amine Group with an 1H-

Pyrrole Moiety as Excellent H-Bond Donor. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95* (11), 2249–2264.

38. Wiehn, M. S.; Vinogradova, E. V.; Togni, A. Electrophilic Trifluoromethylation of Arenes and N-Heteroarenes Using Hypervalent Iodine Reagents. *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131* (9), 951–957.

39. Ouyang, Y.; Xu, X. H.; Qing, F. L. Trifluoromethanesulfonic Anhydride as a Low-Cost and Versatile Trifluoromethylation Reagent. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57* (23), 6926–6929.

40. Reaction, P. E. [TcF<sub>3</sub> (1)]. **1993**, 5–8.

41. Torti, E.; Protti, S.; Fagnoni, M. N -Aryltrifluoromethanesulfonimides as New Trifluoromethylating Agents for the (Photo)Catalyst-Free Functionalization of (Hetero)Aromatics. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (33), 4144–4147.

42. Baar, M.; Blechert, S. Graphitic Carbon Nitride Polymer as a Recyclable Photoredox Catalyst for Fluoroalkylation of Arenes. *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21* (2), 526–530.

43. Jacquet, J.; Blanchard, S.; Derat, E.; Desage-El Murr, M.; Fensterbank, L. Redox-Ligand Sustains Controlled Generation of CF<sub>3</sub> Radicals by Well-Defined Copper Complex. *Chem. Sci.* **2016**, *7* (3), 2030–2036.

44. Wu, Y.; Zhang, H. R.; Jin, R. X.; Lan, Q.; Wang, X. S. Nickel-Catalyzed C–H Trifluoromethylation of Electron-Rich Heteroarenes. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (22), 3528–3533.

45. Choi, W. J.; Choi, S.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S.; Cho, E. J.; You, Y. Mechanisms and Applications of Cyclometalated Pt(II) Complexes in Photoredox Catalytic Trifluoromethylation. *Chem. Sci.* **2015**, *6* (2), 1454–1464.

46. Natte, K.; Jagadeesh, R. V.; He, L.; Rabeah, J.; Chen, J.; Taeschler, C.; Ellinger, S.; Zaragoza, F.; Neumann, H.; Brückner, A.; Beller, M. Palladium-Catalyzed Trifluoromethylation of (Hetero)Arenes with CF<sub>3</sub>Br. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55* (8), 2782–2786.

47. Meucci, E. A.; Nguyen, S. N.; Camasso, N. M.; Chong, E.; Ariafard, A.; Canty, A. J.; Sanford, M. S. Nickel(IV)-Catalyzed C-H Trifluoromethylation of (Hetero)Arenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (32), 12872–12879.
48. Zhang, S.; Rotta-Loria, N.; Weniger, F.; Rabeah, J.; Neumann, H.; Taeschler, C.; Beller, M. A General and Practical Ni-Catalyzed C-H Perfluoroalkylation of (Hetero)Arenes. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (47), 6723–6726.
49. Seo, S.; Taylor, J. B.; Greaney, M. F. Silver-Catalysed Trifluoromethylation of Arenes at Room Temperature. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (57), 6385–6387.
50. O'Brien, A. G.; Maruyama, A.; Inokuma, Y.; Fujita, M.; Baran, P. S.; Blackmond, D. G. Radical C-H Functionalization of Heteroarenes under Electrochemical Control. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53* (44), 11868–11871.
51. Fennewald, J. C.; Lipshutz, B. H. Trifluoromethylation of Heterocycles in Water at Room Temperature. *Green Chem.* **2014**, *16* (3), 1097–1100.
52. Kino, T.; Nagase, Y.; Ohtsuka, Y.; Yamamoto, K.; Uruguchi, D.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. Trifluoromethylation of Various Aromatic Compounds by CF<sub>3</sub>I in the Presence of Fe(II) Compound, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and Dimethylsulfoxide. *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131* (1), 98–105.
53. Monteiro, J. L.; Carneiro, P. F.; Elsner, P.; Roberge, D. M.; Wuts, P. G. M.; Kurjan, K. C.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. Continuous Flow Homolytic Aromatic Substitution with Electrophilic Radicals: A Fast and Scalable Protocol for Trifluoromethylation. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, *23* (1), 176–186.
54. Ortial, S.; Dave, R.; Benfodda, Z.; Béniméris, D.; Meffre, P. Synthesis of Cis - 5-Trifluoromethylproline from l -Glutamic Acid. *Synlett* **2014**, *25* (4), 569–573.
55. Lubin, H.; Pytkowicz, J.; Chaume, G.; Sizun-Thomé, G.; Brigaud, T. Synthesis of Enantiopure Trans-2,5-Disubstituted Trifluoromethylpyrrolidines and (2S,5R)-5-Trifluoromethylproline. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (5), 2700–2708.
56. Kondratov, I. S.; Dolovanyuk, V. G.; Tolmachova, N. A.; Gerus, I. I.; Bergander, K.; Fröhlich, R.; Haufe, G. Reactions of  $\beta$ -Alkoxyvinyl Polyfluoroalkyl Ketones with Ethyl Isocyanoacetate and Its Use for the Synthesis

of New Polyfluoroalkyl Pyrroles and Pyrrolidines. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (44), 8778–8785.

57. Kubyshkin, V. Polarity Effects in 4-Fluoro- And 4-(Trifluoromethyl)Prolines. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 1837–1852.