

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «КИЄВО-МОГИЛЯНСЬКА АКАДЕМІЯ»
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ ІМ. В. П. КУХАРЯ

Кваліфікаційна наукова праця на
правах рукопису

КЛІПКОВ АНТОН АНАТОЛІЙОВИЧ

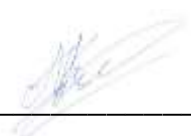
УДК [54.057+54.04]:546.16:547.7/.8:615.28

ДИСЕРТАЦІЯ
**СИНТЕЗ, ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 2,3-ДИГІДРО-1H-
ПРОЛІЗИНІВ ТА 5,6,7,8-ТЕТРАГІДРОІНДОЛІЗИНІВ НА ОСНОВІ
 α,β -НЕНАСИЧЕНИХ ФЛУОРОАЛКІЛКЕТОНІВ**

спеціальність 102 «Хімія» (галузь знань – 10 «Природничі науки»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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


_____ (Кліпков А. А.)

Науковий керівник:
Герус Ігор Іванович
доктор хімічних наук



КИЇВ – 2023

АНОТАЦІЯ

Кліпков А. А. Синтез, хімічні та біологічні властивості 2,3-дигідро-1*H*-піролізинів та 5,6,7,8-тетрагідроіндолізинів на основі α,β -ненасичених флуороалкілкетонів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія» (10 – Природничі науки) – Національний університет «Києво-Могилянська академія», Київ, 2023.

Дисертація присвячена розробці ефективних методик препаративного синтезу нових поліфлуороалкілвмісних моно- та біциклічних піролів, зокрема 2,3-дигідро-1*H*-піролізинів та 5,6,7,8-тетрагідроіндолізинів, на основі легкодоступних *N*-(β -трифлуороацетил)вініл (TFAV) похідних α -амінокислот, також дослідженню можливостей функціоналізації та біомедичного застосування синтезованих сполук.

Літературні джерела свідчать, що синтетичний потенціал β -алкоксивініл(поліфлуороалкіл)кетонів (АРАК) не розкритий повною мірою, а розробка методів використання АРАК в синтезі флуорованих нітрогеновмісних гетероциклів є перспективним напрямком органічної хімії. З іншої сторони, флуороалкілвмісні піроли можуть бути зручними білдинг-блоками для одержання флуороалкілвмісних піролізидинів та індолізидинів шляхом відновлення пірольного ядра. Такі 1-азабіциклоалкани важко отримати іншими способами, у тому числі методами прямого флуороалкілювання. У той же час, введення атомів флуору в структуру насичених *N*-гетероциклів змінює їх метаболічну стабільність, ліпофільність і біодоступність, тим самим роблячи їх привабливими сполуками для потреб біоорганічної та медичної хімії.

N-(β -Трифлуороацетил)вінілпролін було синтезовано взаємодією β -етоксивініл(трифлуорометил)кетону з проліном та використано як модельну сполуку для скринінгу умов реакції гетероциклізації, які б дозволили селективно одержати CF_3 -дигідропіролізин. Нами було досліджено ряд дегідратуючих реагентів, які, зокрема, включали TsCl, DCC, CDI, SOCl_2 ,

(COCl)₂ та трифосген і з'ясовано, що використання оцтового або трифлуорооцтового ангідридів призводить до селективного утворення цільового 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізину. Зважаючи на новизну подібного перетворення, нами було запропоновано механізм утворення трифлуорометилвмісних похідних піролізину, ключовою стадією якого є формування проміжної біполярної структури, яка зазнає циклізації в результаті внутрішньомолекулярної 6π-електроциклічної реакції з утворенням нового C–C зв'язку, що було підтверджено результатами *in silico* моделювання. Досить неочікувано, взаємодією *N*-(β-трифлуороацетил)вінілпіпеколінової кислоти з оцтовим ангідридом було отримано тетрагідроіндолізін, що містить трифлуороацетильну групу і ацетатний фрагмент в своїй структурі. Для раціоналізації такого результату реакції нами також було запропоновано механізм перебігу реакції. Згідно з ним *N*-(β-трифлуороацетил)вініл-похідна піпеколінової кислоти за реакції з оцтовим ангідридом спочатку утворює змішаний ангідрид з наступним внутрішньомолекулярним ацилюванням атому вуглецю у α-положенні енамінового фрагменту та ацетилюванням гідроксигрупи на останній стадії. Утворення таких суттєво різних продуктів реакції в однакових умовах може бути пояснено різною конформаційною поведінкою 5- та 6-членних циклів і, як наслідок, стабільністю та реакційною здатністю проміжних продуктів. Цільовий 1-(трифлуорометил)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін було отримано гетероциклізацією *N*-(β-трифлуороацетил)вінілпіпеколінової кислоти дією трифлуорооцтового ангідриду.

Базуючись на одержаних експериментальних даних, розроблені методи гетероциклізації було протестовано на ширшому колі вихідних сполук. Було отримано ряд нових енаміонів (продуктів реакції α-амінокислот та β-алкокси-α,β-ненасичених флуороалкілкетонів), з варіацією будови поліфлуороалкільного замісника, замісників в α- та β-положеннях вінільного фрагменту енону, а також природи амінокислоти. Одержані сполуки було вивчено в реакціях з оцтовим та трифлуорооцтовим ангідридами. Експерименти засвідчили, що у випадку енаміонів, що містять CF₂H-, CF₂Cl-, та CF₂Br-групи,

цільові сполуки не було одержано жодним з методів. Це можна пояснити схильністю дифлуорометильних груп до гідролітичного розщеплення в процесі реакції, внаслідок цього відбувається сильне осмолення реакційної суміші. Збільшення довжини поліфлуороалкільного замісника (C_2F_5 , $n-C_3F_7$) у вихідному субстраті за умов циклізації з оцтовим ангідридом призводить до утворення сполук, що містять ацетатний фрагмент та поліфлуороацетильну групу в своїй структурі. В результаті реакції з TFAA було синтезовано піроли, які містять поліфлуороалкільні замісники, з помірними виходами. Збільшення стеричних факторів подібним чином проявляється у випадку *N*-заміщених гліцинів. У випадку *N*-(β -трифлуороацетил)вініл-похідної *N*-фенілгліцину утворення цільового піролу чи побічного продукту з ацетатною групою зафіксувати не вдалося, що можна пояснити впливом розмірів фенільного фрагмента.

Наступним етапом роботи була розробка методів функціоналізації дигідропіролізинової системи. Спочатку для ряду азабіциклічних каркасів було одержано похідні з трифлуороацетильним замісником у положенні 5. У подальшому як модельний об'єкт для детальнішого дослідження хімічних властивостей було обрано 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин. Проведені дослідження показали, що синтезовані трифлуорометилвмісні піроли можна функціоналізувати за α -положенням пірольного фрагмента за допомогою реакції ацилювання за Фріделем-Крафтсом. У випадку застосування сильних ацилюючих реагентів реакція перебігає легко без необхідності використання додаткових каталізаторів. Застосування менш реакційноздатних реагентів потребує активації процесу за допомогою каталізаторів – кислот Льюїса.

Галогенування пірольного циклу *N*-галогеносукцинімідами відбувається легко за кімнатної температури. За цим методом було синтезовано сполуки з атомами хлору, бромю та йоду в положенні 5 7- CF_3 -дигідропіролізинової платформи. Було помічено, що у випадку використання надлишку реагенту утворюється домішка дигалогенозаміщеного продукту, як наслідок галогенування у вільне положення пірольного ядра. На основі цього

спостереження в реакції з NBS було задіяно α -заміщені дигідропіролізини з метою одержання сполук з двома функціональними групами. Одержані продукти є особливо цікавими як білдинг-блоки для органічного синтезу.

Також було проведено металювання 5-бромо-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізину з використанням *n*-бутиллітію. Утворену літійорганічну похідну було досліджено в реакціях з різними електрофільними реагентами, як то CO₂, DMF, MeCHO, Me₂CO. Як результат було одержано дигідропіролізин, функціоналізований карбоксильною, альдегідною та гідроксилвмісною групами. Таким чином, використання металоорганічних сполук є потужним методом модифікації α -положення зазначеної гетероциклічної системи.

У ході підбору умов каталітично відновлення пірольного циклу дигідропіролізинового каркасу було досліджено ряд каталізаторів (Pd/C, Pd(OH)₂/C, PtO₂, каталізатор Уілкінсона), а також вплив на перебіг реакції інших параметрів, як то рН реакційного середовища. Було визначено, що використання каталізатора 10% Pd/C та оцтової кислоти як розчинника є найбільш ефективною системою для реалізації окресленого завдання. У результаті вперше одержано діастереомерно чистий трифлуорогеліотридан з *цис*-конфігурацією хіральних центрів у грамових кількостях. Ця сполука є флуоровмісним аналогом геліотридану – базової структури ряду природніх піролізидинових алкалоїдів.

Для дослідження протимікробної активності було обрано набір з 13 синтезованих у роботі сполук. Серед його представників – різні молекулярні каркаси з різним типом заміщення. Зокрема, туди входили 2,3-дигідро-1*H*-піролізини, які містили різні замісники у положеннях 5 та 7, а також 1- та 3-заміщені 5,6,7,8-тетрагідроіндолізینی. Крім того, до списку сполук увійшов 2,3-дигідро-1*H*-піролізин, що містить замісник в аліфатичному циклі, а також повністю відновлений піролізидин. На основі розробленої регресійної QSAR-моделі було відібрано 6 сполук з цього набору, як перспективних похідних для визначення *in vitro* їх протимікробної активності. Дослідження проводили диско-дифузійним методом за використання твердого поживного середовища Мюллера-Хінтона проти ряду найпоширеніших збудників інфекційних

захворювань – стандартних та антибіотикорезистентних штамів грамнегативних та грампозитивних бактерій, а також грибів. Згідно отриманих результатів, досліджувані речовини виявилися ефективними синтетичними антимікробними агентами з широким спектром антимікробної дії, в тому числі проти мультирезистентних грампозитивних та грамнегативних бактеріальних патогенів.

Також було досліджено *in vivo* гостру токсичність трифлуорометилвмісних піролів на моделі гідробіонта *D. magna*. За результатами цих експериментів сполуки відносяться до категорії помірно- та малотоксичних.

Ключові слова: трифлуорометил, енони, енамінони, гетероциклізація, механізм, піролізин, індолізін, пірол, амінокислоти, антимікробна активність.

SUMMARY

Klipkov A. A. Synthesis, chemical and biological properties of 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizines and 5,6,7,8-tetrahydroindolizines based on α,β -unsaturated fluoroalkyl ketones. – Qualification scientific work on manuscript rights.

Dissertation for Doctor of Philosophy degree by specialty 102 “Chemistry”. National University of "Kyiv-Mohyla Academy", Kyiv, 2023.

The thesis is devoted to the development of preparative methods for the synthesis of new polyfluoroalkyl containing mono- and bicyclic pyrroles, in particular 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizines and 5,6,7,8-tetrahydroindolizines, based on readily available *N*-(β -trifluoroacetyl)vinyl (TFAV) derivatives of α -amino acids, as well as research into the possibilities of functionalization and biomedical application of the synthesized compounds.

Literature data indicate that the synthetic potential of β -alkoxyvinyl(polyfluoroalkyl)ketones (АРАК) was not fully revealed, and the

development of methods for using APAK in the synthesis of fluorinated nitrogen-containing heterocycles is a promising direction of organic chemistry research. On the other hand, fluoroalkyl-containing pyrroles can be convenient building blocks for preparation of fluoroalkyl-containing pyrrolizidines and indolizidines by reduction of the pyrrole ring. Such 1-azabicycloalkanes are difficult to obtain by other methods, including direct fluoroalkylation methods. At the same time, introduction of fluorine atoms into the structure of saturated *N*-heterocycles changes their metabolic stability, lipophilicity, and bioavailability, thereby making them attractive compounds for the needs of bioorganic and medicinal chemistry.

N-(β -Trifluoroacetyl)vinylproline was synthesized by interaction of β -ethoxyvinyl(trifluoromethyl)ketone with proline and used as a model compound for the screening of heterocyclization conditions that would allow the selective formation of CF₃-dihydropyrrolizine. Therefore, we investigated a number of dehydrating reagents, in particular TsCl, DCC, CDI, SOCl₂, (COCl)₂, and triphosgene, and found that the use of acetic or trifluoroacetic anhydrides leads to the selective formation of the target 7-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine. Considering the novelty of such a transformation, we proposed a mechanism for the formation of trifluoromethyl-containing pyrrolizine derivatives, the key stage of which is the formation of an intermediate bipolar structure that undergoes cyclization as a result of an intramolecular 6π -electrocyclic reaction with the formation of a new C–C bond. The mechanism was confirmed by *in silico* modeling. Rather unexpectedly, the interaction of *N*-(β -trifluoroacetyl)vinylpipercolic acid with acetic anhydride led to tetrahydroindolizine containing a trifluoroacetyl group and an acetate fragment. In order to rationalize such a reaction result, we suggested a reaction mechanism. According to it, the *N*-(β -trifluoroacetyl)vinyl derivative of pipercolic acid firstly reacts with acetic anhydride giving a mixed anhydride followed by intramolecular acylation of the carbon atom in the α -position of the enamine fragment. Subsequent acetylation of the hydroxy group at the last stage provides the final product. The formation of different reaction products under the same conditions can be explained by different conformational behavior of the 5- and 6-membered rings and different stability and reactivity of intermediate products. Finally, the target 1-

(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizine was obtained by heterocyclization of *N*-(β -trifluoroacetyl)vinylpipecolic acid under the reaction with trifluoroacetic anhydride.

Further, the developed heterocyclization methods were tested on a wider range of starting compounds. A number of new enaminones (reaction products of α -amino acids and β -ethoxy- α,β -unsaturated fluoroalkyl ketones) were obtained with variations in the structure of the polyfluoroalkyl substituent, substituents in the α - and β -positions of the vinyl fragment, as well as the nature of the amino acid. The obtained compounds were studied in reactions with acetic and trifluoroacetic anhydrides. Experiments proved that in the case of enaminones containing CF_2H -, CF_2Cl -, and CF_2Br -groups, the target compounds were not obtained by any of the methods. This can be explained by the propensity of difluoromethyl groups to hydrolytic cleavage during the reaction, as a result of which strong tarring occurs. Increasing the length of the polyfluoroalkyl substituent (C_2F_5 , *n*- C_3F_7) in the substrate leads to the formation of compounds containing an acetate fragment and a polyfluoroacetyl group in their structure when acetic anhydride was used as a condensing agent. Pyrroles containing polyfluoroalkyl substituents were synthesized in moderate yields by reaction with TFAA. An increase in steric factors is similarly manifested in the case of *N*-substituted glycines. In the case of *N*-(β -trifluoroacetyl)vinyl derivative of *N*-phenylglycine the formation of either the target pyrrole or by-product with an acetate group could not be detected, which can be explained by the influence of the size of the phenyl fragment.

The next part of the work was the development of methods for the functionalization of dihydropyrrolizine system. First, derivatives with a trifluoroacetyl substituent in position 5 were obtained for a number of azabicyclic compounds. Subsequently, 7-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine was chosen as a model object for a more detailed study of chemical properties. The conducted studies showed that synthesized trifluoromethyl-containing pyrroles can be functionalized at the α -position of the pyrrole fragment using an acylation Friedel-Crafts reaction. In case of strong acylating reagents, the reaction proceeds easily

without any catalyst. The use of less reactive reagents required activators – Lewis's acids.

Halogenation of the pyrrole ring with *N*-halogensuccinimides occurred easily at room temperature. Using this method, compounds with chlorine, bromine, and iodine atoms in position 5 of the 7-CF₃-dihydropyrrolizine platform were synthesized. It was observed that in the case of using an excess of the reagent, a small amount of dihalogen substituted product is formed as a result of halogenation in the free position of pyrrole ring. Based on this observation, α -substituted dihydropyrrolizines were used in the reaction with NBS for preparation of compounds with two functional groups. The resulting products are particularly interesting as building blocks for organic synthesis.

Metalation of 5-bromo-7-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine using *n*-butyllithium was also carried out. The formed organolithium derivative was investigated in reactions with various electrophilic reagents, such as CO₂, DMF, MeCHO, Me₂CO. As a result, dihydropyrrolizines functionalized with carboxyl, aldehyde and hydroxyl groups were obtained. In this way, the use of organometallic compounds is a powerful method of modifying the α -position of outlined heterocyclic system.

In the course of selecting conditions for the catalytic reduction of the pyrrole cycle of the dihydropyrrolizine framework, a number of catalysts (Pd/C, Pd(OH)₂/C, PtO₂, Wilkinson's catalyst) as well as the influence of other parameters on the course of the reaction, such as pH of the reaction medium were investigated. It was determined that the use of 10% Pd/C catalyst and acetic acid as a solvent is the most efficient combination for the implementation of the outlined task. As a result, diastereomerically pure trifluoroheliotridane with *cis*-configuration of the chiral centers was obtained for the first time in gram scale. This compound is a fluorine-containing analogue of heliotridane – the parent structure for a number of naturally occurring pyrrolizidine alkaloids.

A set of 13 compounds synthesized in the work was selected for the study of antimicrobial activity. It was represented by various molecular frameworks with different substitution types. In particular, it included 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizines

containing various substituents in positions 5 and 7, as well as 1- and 3-substituted 5,6,7,8-tetrahydroindolizines. In addition, the list included 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine with a substituent in the aliphatic ring and fully hydrogenated pyrrolizidine. Based on the developed QSAR model, 6 compounds from this set were selected as promising derivatives for *in vitro* determination of their antimicrobial activity. The research was carried out by the disk-diffusion method using a solid Müller-Hinton nutrient medium against a number of the most common pathogens – standard and antibiotic-resistant strains of gram-negative and gram-positive bacteria, as well as fungi. According to the obtained results, the studied substances turned out to be effective synthetic antimicrobial agents with a wide spectrum of antimicrobial activity, including multiresistant gram-positive and gram-negative bacterial pathogens.

The *in vivo* acute toxicity of trifluoromethyl-containing pyrroles was also investigated in the *D. magna* hydrobiont model. According to the results of these experiments, the compounds belong to the category of moderately and slightly toxic.

Keywords: trifluoromethyl, enones, enamines, heterocyclization, mechanism, pyrrolizine, indolizine, pyrrole, amino acids, antimicrobial activity.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Klipkov, A. A.; Sorochinsky, A. E.; Tarasenko, K. V.; Rusanova, J. A.; Gerus, I. I. Synthesis of trifluoromethyl and trifluoroacetyl substituted dihydropyrrolizines and tetrahydroindolizines. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61* (12), 151633. *Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз спектральних даних та підготовка статті.*
2. Klipkov, A. A.; Sorochinsky, A. E.; Tarasenko, K. V.; Gerus, I. I. The Synthesis of Polyfluoroalkyl Substituted Pyrroles As Building Blocks for Obtaining Fluorinated Pyrrolidine-Containing Alkaloids. *J. Org. Pharm. Chem.* **2020**, *18* (2), 23-31. *Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз спектральних даних та підготовка статті.*
3. Klipkov, A. A.; Gerus, I. I.; Sorochinsky, A. E. Synthesis of Fluorinated Pyrrolizidine, Indolizidine and Quinolizidine Derivatives. *Ukr. Bioorg. Acta* **2022**, *17*, 22-39. *Особистий внесок здобувача: літературний пошук, аналіз літературних даних та підготовка статті.*
4. Klipkov, A. A.; Gerus, I. I. Electrophilic Reactions of 7-(Trifluoromethyl)-2,3-Dihydro-1H-Pyrrolizine: A Way Towards New Building Blocks. *J. Org. Pharm. Chem.* **2023**, *21* (2), 36-40. *(Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз спектральних даних та підготовка статті).*
5. Кліпков, А. А.; Герус, І. І. Синтез трифлуорометил-вмісних піролів. *Тези доповідей XXXIV наукова конференція з біоорганічної хімії та нафтохімії*, Київ, 16 травня 2019 р., с. 76.
6. Gerus, I. I.; Klipkov, A. A.; Tarasenko, K. V.; Shaitanova, E. N. Synthesis of trifluoromethylpyrroles – verification of previous data. *Abstracts of 19th European Symposium on Fluorine Chemistry*, Warsaw, Poland, August 25-31 2019, p. 182 (O-C11).
7. Tarasenko, K. V.; Gerus, I. I.; Klipkov, A. A.; Shaitanova, E. N. Synthesis of trifluoromethylpyrroles verification of previous data. *Abstracts of Asian*

Federation of Medicinal Chemistry (AFMC) 12th International Symposium, Istanbul, Turkey, September 08-11 2019, p. 168 (PP52).

8. Година, Д. М.; Качаєва, М. В.; Кліпков, А. А.; Шульга, Ю. В.; Ковалішин, В. В. Похідні 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізину як потенційні антибактеріальні агенти. *Тези доповідей I Міжнародної наукової конференції «Період трансформаційних процесів в світовій науці: задачі та виклики», Одеса, 2 червня 2023 р., с. 104-106.*

ЗМІСТ

	стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	15
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ПОХІДНИХ ПІРОЛІЗИДИНІВ ТА ІНДОЛІЗИДИНІВ (літературний огляд)	22
1.1. Загальний характеристика флуорованих піролізидинів та індолізидинів	22
1.2. Синтез β -алкоксивініл(поліфлуороалкіл)кетонів та їх використання для побудови похідних піролу	24
1.3. Синтез флуоровмісних похідних піролізидину та індолізидину	29
1.3.1. Трифлуороометилвмісні похідні піролізидину та індолізидину	29
1.3.2. Дифлуороометилвмісні похідні піролізидину, індолізидину та хінолізидину	40
РОЗДІЛ 2. ВИКОРИСТАННЯ β-ЕТОКСИВІНІЛ-(ФЛУОРОАЛКІЛ)КЕТОНІВ В СИНТЕЗІ ФЛУОРОАЛКІЛВМІСНИХ ПІРОЛІВ	53
2.1. Вступ	53
2.2. Гетероциклізація TFAV-похідних проліну та піпеколінової кислоти	54
2.3. Гетероциклізація N-(β -поліфлуороацил)вініл похідних проліну та N-заміщених гліцинів	61
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 7-(ПОЛІФЛУОРОАЛКІЛ)-2,3-ДИГІДРО-1H-ПІРОЛІЗИНІВ	69
3.1. Ацилювання 7-(поліфлуороалкіл)-2,3-дигідро-1H-піролізинів	69
3.2. Галогенування 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізинів	73
3.3. Металювання 5-бромо-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізину	77
3.4. Відновлення 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізину	79

РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ, ПРОТИГРИБКОВОЇ АКТИВНОСТІ ТА ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК	82
4.1. Проблема антибіотикорезистентності та криза створення нових антимікробних засобів	82
4.2. Дослідження синтезованих сполук як потенційних антимікробних агентів	84
4.2.1. QSAR-моделювання антибактеріальної активності віртуальної бібліотеки похідних піролів	84
4.2.2. QSAR-прогнозування антибактеріальної активності	86
4.2.3. Мікробіологічні дослідження синтезованих сполук з високою прогнозованою антибактеріальною активністю	90
4.2.4. Встановлення гострої токсичності похідних піролів	102
РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	106
5.1. Загальна частина	106
5.2. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 2	107
5.3. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 3	119
ВИСНОВКИ	133
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	135
ДОДАТОК 1	152
ДОДАТОК 2	154
ДОДАТОК 3	156

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

DMSO-d₆	дейтерований диметилсульфоксид
CDCl₃	дейтерований хлороформ
м.ч.	мільйонні частки
TMC	тетраметилсилан
Гц	герц
δ	хімічний зсув
J або KCCB	константа спін-спінової взаємодії
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
HRMS	мас-спектрометрія високої роздільної здатності
АРАК	β-алкоксивініл(поліфлуороалкіл)кетони
MS	мас-спектрометрія
r.t.	кімнатна температура
TFAA	трифлуорооцтовий ангідрид
NOESY	ядерна спектроскопія з ефектом Оверхаузера
COSY	гомоядерна кореляційна спектроскопія
TFAV	<i>N</i> -(β-трифлуорооацетил)-вініл
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамід
NBS	<i>N</i> -бромосукцинімід
TsOH	<i>para</i> -толуенсульфокислота
EDCI	1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід
MeOH	метанол
EtOH	етанол
atm	відносний тиск у атмосферах
Py	піридин
TEA	триетиламін
DMCO	диметилсульфоксид
THF, ТГФ	тетрагідрофуран
AIBN	азобісізобутиронітрил
MTBE	<i>tert</i> -бутил метиловий етер

MeCN	ацетонітрил
DCM	дихлорометан
DMAP	4-диметиламінопіридин
AcOH	оцтова кислота
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -бутиллітій
QSAR	кількісні співвідношення між структурою та властивістю
OCHEM	online chemical database with modelling environment
МК	мінімальна інгібуюча концентрація
SMILES	simplified molecular-input line-entry system
ATCC	американська колекція типових культур
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
РСА	рентгеноструктурний аналіз

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Хімія флуороорганічних сполук є динамічною галуззю органічної хімії, що вже тривалий час знаходиться в топі досліджень, пов'язаних з розробкою нових синтетичних протоколів та створенням нових низькомолекулярних білдинг-блоків для прикладних, часто біомедичних, досліджень. Така увага зумовлена багатогранністю атома флуору та можливістю його використання для цілеспрямованої модифікації фізико-хімічних та медикорелевантних властивостей молекули. Зокрема, введення атома флуору може підвищити метаболічну стабільність молекули, зменшити її основність, змінити проникність до клітини, збільшити ліпофільність сполуки та ін. Досягнення в галузі флуороорганічної хімії суттєво вплинули на фармацевтичну галузь та призвели до появи великого відсотка флуоровмісних субстанцій на ринку. Для прикладу, у період з 2016 по 2021 відсоток нових схвалених молекул, які містили атоми флуору коливався від 30 до 44%, що є приголомшливими цифрами. Останнім часом парадигма досліджень у цьому напрямку змінилася в бік конструювання флуоровмісних sp^3 -збагачених азагетероциклічних молекулярних платформ, що обумовлено великою роллю нітрогеновмісних гетероциклів для живих організмів та сучасними вимогами медичної хімії до зменшення ненасиченості молекул. З огляду на це модифікація аналогів природніх каркасів атомами флуору бачиться як «гаряча» тема для досліджень. Одним з таких каркасів є біциклічні аза-гетероцикли з вузловим атомом нітрогену – піролізидин та індолізидін, які є базовими структурами великої родини рослинних алкалоїдів. На сьогодні введення флуоровмісних замісників у ці структури є майже не дослідженою областю хімії, хоча численні знайдені приклади природніх біоактивних похідних із цієї групи роблять тематику конструювання флуоровмісних піролізидинів та індолізидинів «ласим шматочком» хіміків-синтетиків. Представленою роботою ми робимо свій внесок до цього сучасного та актуального напрямку органічної хімії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Робота виконувалась в рамках бюджетних науково-дослідних тем Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України в 2016-2023: “Синтез нових фтор- та фосфорорганічних реагентів для одержання біологічно активних сполук” (2014-2018 рр., тема 2.1.10.19-14, № держреєстрації 0114U003043), “Синтез нових флуоро- і фосфоровмісних ациклічних та гетероциклічних аналогів природних сполук” (2019-2021 рр., тема 2.1.10.19-19, № держреєстрації 0119U100611), “Розробка нових підходів до синтезу флуоровмісних поліфункціоналізованих природних сполук та їх структурних аналогів” (2022-2024 рр., тема 2.1.10.19-22, № держреєстрації 0122U000443). Дослідницька робота проводилась за фінансової підтримки Національного університету “Києво-Могилянська академія”.

Мета і завдання дослідження

Метою даної роботи було розробити препаративні методи синтезу нових функціоналізованих флуороалкілвмісних 2,3-дигідро-1*H*-піролізинів та 5,6,7,8-тетрагідроіндолізинів на основі доступних α,β -ненасичених флуороалкілкетонів та дослідити їх синтетичний і біомедичний потенціал.

Завдання дослідження:

- розробити препаративні підходи до синтезу нових *N*-(β -поліфлуороацил)вінілпохідних α -амінокислот на основі β -алкоксивініл(поліфлуороалкіл)кетонів;
- розробити ефективний метод одержання флуороалкілвмісних піролів, 2,3-дигідро-1*H*-піролізинів та 5,6,7,8-тетрагідроіндолізинів з використанням *N*-(β -поліфлуороацил)вінілпохідних α -амінокислот як вихідних сполук;
- раціоналізувати напрямок перебігу досліджуваних перетворень та визначити закономірності у взаємозв'язку «структура вихідних сполук – реакційна здатність»;
- вивчити синтетичний потенціал флуороалкілвмісних біциклічних піролів та дослідити підходи до функціоналізації цих гетероциклічних систем;

- розробити метод гідрування дигідропіролізинової платформи для одержання флуорованих аналогів алкалоїду геліотридану;
- дослідити антибактеріальну, протигрибкову активність та токсичність синтезованих сполук.

Об'єкти дослідження: *N*-(β -поліфлуороалкіл)вініл-похідні α -амінокислот та флуоровані похідні піролу.

Предмет дослідження: методи синтезу, фізико-хімічні та біологічні властивості моно- та біциклічних флуорованих похідних піролу, методи дослідження біологічної активності синтезованих сполук, встановлення закономірностей «хімічна структура – біологічна (хімічна) активність».

Методи дослідження: органічний синтез; інструментальні методи визначення структури синтезованих сполук (ЯМР спектроскопія на ядрах ^1H , ^{13}C та ^{19}F , 2D ЯМР спектроскопія (COSY, NOESY, HMBC), мас-спектрометрія (MS), HRMS, елементний аналіз, рентгеноструктурний аналіз); дослідження біологічних властивостей з використанням стандартних методик (в системах *in vitro* та *in vivo*); аналіз отриманих результатів та їх узагальнення.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше систематично досліджено циклізацію *N*-(β -поліфлуороацил)вінілпохідних α -амінокислот та розроблено препаративний метод синтезу нових флуороалкілвмісних піролів, 2,3-дигідро-1*H*-піролізинів та 5,6,7,8-тетрагідроіндолізинів. Отримано нові експериментальні дані щодо напрямку перебігу досліджуваної реакції залежно від структурних особливостей субстрату та умов проведення реакції.

Вперше запропоновано та обгрунтовано механізм утворення поліфлуороалкілвмісних піролів циклізацією *N*-(β -поліфлуороацил)вінілпохідних α -амінокислот. Встановлено та доведено хибність уявлень про структуру продукту цієї взаємодії, каталізованої трифлуорооцтовим ангідридом.

Вперше систематично досліджено шляхи модифікації пірольного фрагмента дигідропіролізинового ядра та одержано нові функціоналізовані похідні, що містять карбоксильну, естерну, альдегідну, гідроксильну групи.

Вперше синтезовано трифлуорометилвмісний аналог природного алкалоїду геліотридану з визначеною конфігурацією хіральних центрів, яка відповідає природному геліотридану.

Вперше одержано дані про антимікробну активність та токсичність ряду дигідропіролізинів.

Практичне значення отриманих результатів

Розроблено прості препаративні методи отримання моно- та біциклічних поліфлуороалкілпіролів, які є перспективними вихідними сполуками для синтезу флуорованих похідних алкалоїдів ряду піролідину.

З'ясовано закономірності перебігу реакції гетероциклізації *N*-(β -поліфлуороацил)вінілпохідних α -амінокислот та раціоналізовано їх перебіг.

Розроблено практичні методики функціоналізації дигідропіролізинового ядра з флуоровмісними замісниками та одержано ряд цінних білдинг-блоків для органічної та медичної хімії.

Розроблено стереоселективний грамовий протокол синтезу флуорованого аналогу природного алкалоїду геліотридану.

Створено нову якісну регресійну QSAR-модель з високою стабільністю та прогнозуючою здатністю для аналізу та відбору нових потенційних інгібіторів бактеріальних патогенів серед похідних піролів. Проведений фармакологічний скринінг синтезованих сполук виявив нові перспективні антимікробні агенти проти широкого спектру грамнегативних та грампозитивних бактеріальних культур, таких як *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, та грибів роду *Candida*, в тому числі антибіотикорезистентних клінічних штамів. Отримані *in silico* та *in vitro* результати досліджень антимікробної активності серії похідних піролів є фундаментальними і можуть бути використані для конструювання нових антимікробних засобів як мішень-орієнтованих біологічно активних агентів із селективним механізмом дії проти мультирезистентних мікробних патогенів.

Апробація матеріалів дисертації

Результати роботи доповідались і обговорювались на XXXIV науковій конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (Київ, Україна, 2019); 19th

European Symposium on Fluorine Chemistry (Варшава, Польща, 2019); Asian Federation of Medicinal Chemistry (AFMC) 12th International Symposium (Стамбул, Туреччина, 2019); I Міжнародній науковій конференції “Період трансформаційних процесів в світовій науці: задачі та виклики” (Одеса, Україна, 2023).

Публікації за темою дисертації

Результати дисертації відображено у 8 публікаціях: 3 статтях у фахових журналах України, 1 статті у виданні, індексованому базами даних Web of Science Core Collection та Scopus та 4 тезах доповідей на конференціях різного рівня.

Особистий внесок здобувача

Систематизація та аналіз літературних даних, основний обсяг експериментальної роботи, оформлення та узагальнення отриманих результатів, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук проведені здобувачем особисто. Визначення напрямку роботи, обговорення результатів та корекція матеріалів для публікації проведені з науковим керівником д.х.н. І. І. Герусом. Рентгеноструктурні дослідження сполук виконані у співробітництві з с.н.с., к.х.н. Е. Б. Русановим та с.н.с., к.х.н. С. В. Шиловою, двовимірні ЯМР експерименти з В. В. Половинко. Дослідження антибактеріальної, протибгрибкової активності, а також гострої токсичності здійснено разом з с.н.с. канд. біол. наук Д. М. Годиною в рамках гранту НАН України для молодих вчених “Нові антимікробні сполуки гетероциклічної природи проти мультирезистентних бактеріальних штамів: синтез, *in silico*, *in vitro* дослідження” Н1/6-2021 за договором №24/02-2023(4).

Структура та обсяг дисертації

Дисертація викладена на 161 сторінці і складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків та переліку використаних джерел (147 найменувань), 3 додатків. Робота містить 68 схем, 23 рисунки та 14 таблиць.

РОЗДІЛ 1

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ ПІРОЛІЗИДИНІВ ТА ІНДОЛІЗИДИНІВ

(літературний огляд)

1.1. Загальний характеристика флуорованих піролізидинів та індолізидинів

Піролізидинові та індолізидинові похідні становлять значну групу природних алкалоїдів, які зазвичай зустрічаються в рослинах, мікроорганізмах, комах або тваринах. Ці сполуки можна легко ідентифікувати за двома конденсованими гетероаліфатичними ядрами із вузловим атомом нітрогену (**Рисунок 1.1**) [1, 2, 3]. Згадана група 1-азабіцклоалканів вже тривалий час привертає до себе велику увагу науковців з галузей синтетичної органічної та медичної хімії, що зумовлено їх структурною різноманітністю і широким спектром біологічної активності, зокрема антибактеріальною, протівірусною, протипухлинною та протизапальною [4, 5]. Також, полігидроксильні алкалоїди піролізидину та індолізидину розглядаються як потенційні інгібітори глікозидаз [6, 7]. Висока токсичність алкалоїдів з цих груп дозволяє застосовувати їх у сільському господарстві як природні інсектициди [8]. Піролізидиновий алкалоїд геліотридан та індолізидиновий алкалоїд мономорин є одними з найпростіших прикладів цієї групи алкалоїдів (**Рисунок 1.1**).

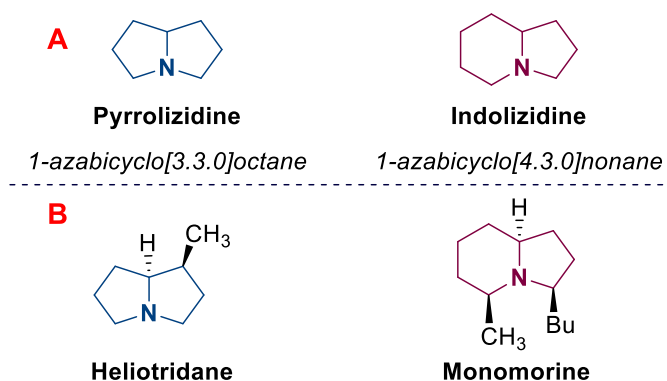


Рисунок 1.1. Структури піролізидину та індолізидину (A) та приклади найпростіших алкалоїдів на їх основі (B)

Введення атома флуору або флуоровмісної групи в ядра цих насичених N-гетероциклів може одночасно змінити їх метаболічну стабільність, ліпофільність і біодоступність, а також обмежити конформаційну поведінку

порівняно з вихідними молекулами [9, 10, 11, 12, 13, 14]. Флуоровмісні замісники зазвичай знижують основність циклічних амінів, тому вони можуть існувати в нейтральній формі за фізіологічних значень рН. Така зміна цих фізико-хімічних властивостей молекул обумовлена фундаментальними фізичними характеристиками атома флуору (висока електронегативність, відносно малий розмір, низька поляризованість, висока міцність зв'язку С–F), які зумовлюють максимальну зміну розподілу електронної густини, але при цьому з мінімальними змінами молекулярного розміру і форми. Через свою високу полярність зв'язок С–F використовується як ізостерична та ізополярна заміна для гідроксильних груп у біологічно активних сполуках, тоді як дифлуорометиленова група розглядається як ізостерична та ізополярна заміна для карбонільних та естерних фрагментів [15]. У той же час трифлуорометильна група зазвичай використовується як ізостер етильної або ізопропільної груп і до того ж виявляє високу електронегативність (індуктивна σ -константа +0,42) і ліпофільність (параметр Ганча +0,88) [16], які підвищують метаболічну стабільність і мембранну проникність біоактивної молекули порівняно з вихідною сполукою без флуорованих замісників. На цей час існує кілька традиційних і сучасних методів побудови флуорофункціоналізованих похідних піролізидину та індолізидину, зокрема 1,3-диполярне циклоприєднання азометинлідів до електрофільних олефінів; внутрішньомолекулярне відновне амінування; внутрішньомолекулярну радикальну циклізацію; побудову аліфатичного циклу на основі піролів і селективне дефлуорування трифлуорометильних сполук. Одними із можливих та перспективних прекурсорів для конструювання і синтезу окреслених біциклічних молекулярних платформ є β -алкоксивініл(поліфлуороалкіл)кетони. З огляду на їх приховану 1,3-дикарбонільну природу та активацію флуоровмісним фрагментом, ці поліфункціональні сполуки є зручними синтонами для побудови різноманітних гетероциклічних структур [17, 18], проте найчастіше тих, що містять трифлуорометильну групу.

Зважаючи на вищезазначене та обраний напрям наукових досліджень, ця частина дисертаційної роботи має на меті надати коротку характеристику β -

алкоксивініл(поліфлуороалкіл)кетонам, а також розглянути синтетичні методи одержання флуорованих похідних піролізидину та індолізидину, включаючи їх поліциклічні та ненасичені аналоги.

1.2. Синтез β -алкоксивініл(поліфлуороалкіл)кетонів та їх використання для побудови похідних піролу

На цей час відомо декілька способів побудови β -алкоксивініл(поліфлуороалкіл)кетонів (АРАК). Зокрема, активовані алкени та сполуки, з яких вони утворюються *in situ*, можуть бути поліфлуороацетильовані за допомогою ангідридів та галогенангідридів поліфлуороалканових кислот [10-12]. У випадку необхідності одержати трифлуорометильні похідні використовується трифлуорооцтовий ангідрид (ТФАА). Цей метод широко використовується завдяки своїй простоті та застосовності до широкого діапазону субстратів.

Для синтезу 1,1,1-трифлуоро-4-(гетарил)-бут-3-ен-2-онів **1.2** застосовували трифлуороацетильовання дією ТФАА у присутності піридину [19]. Вихідними речовинами були диметилацеталі відповідних кетонів **1.1** (Схема 1.1). За цим методом необхідним є використання двох еквівалентів ТФАА: перший використовується для генерування енольного етеру, який потім трифлуороацетильується другим еквівалентом ТФАА. Продукти отримували у вигляді суміші *E*- і *Z*-ізомерів з переважанням *E*-ізомеру.

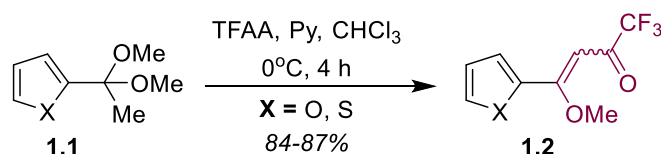


Схема 1.1. Синтез АРАК на основі диметилацеталей кетонів

Подібну методологію трифлуороацетильовання диметилацеталей кетонів **1.3** було використано для синтезу 1,1,1-трифлуоро-4-метокси-4-алкіл-3-бутен-2-онів **1.4** (Схема 1.2) [20]. Слід зазначити, що, у випадку субстратів **1.3**, які містять об'ємні алкільні замісники, необхідним є використання більш високої температури $\sim 60^\circ\text{C}$, тоді як для у випадку малих алкільних замісників

достатньою є кімнатна температура. Специфічною характеристикою продуктів реакції **1.4** є їх висока леткість навіть за кімнатної температури.

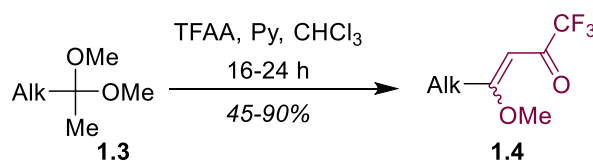


Схема 1.2. Використання диметилкеталей аліфатичних кетонів у синтезі АРАК

O-Вінілоксими кетонів також можуть розглядатися як *O*-заміщені вінілові етери. Є кілька прикладів трифлуороацилювання *O*-вінілоксимів кетонів **1.5** з утворенням відповідних трифлуорометилкетонів **1.6** (Схема 1.3) [21]. Реакція є стереоселективною і утворюється лише один більш стабільний *транс*-ізомер. Також було досліджено трифлуороацилювання *O*-вінілоксиму бензофенону **1.7**. Реакція перебігала за кімнатної температури протягом кількох годин з утворенням цільового продукту **1.8**, проте з низьким виходом.

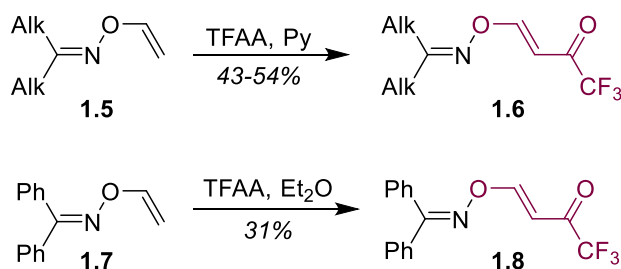


Схема 1.3. Використання *O*-вінілоксимів кетонів у синтезі АРАК

З метою одержання ряду β-алкоксиенонів із флуоровмісними замісниками різної довжини і розгалуженості, а також різним числом атомів флуору було досліджено реакцію хлороангідридів поліфлуорокарбонових кислот **1.10** з етилвініловим етером (**1.9**) (Схема 1.4) [22]. Як результат було одержано серію відповідних β-етоксикетонів **1.11** із різними флуорованими замісниками і хорошими виходами.

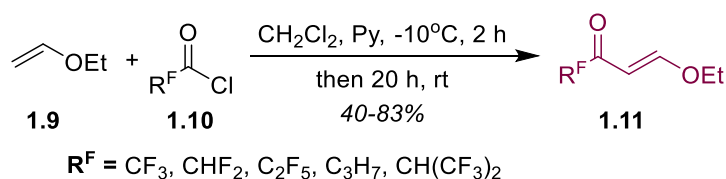


Схема 1.4. Використання етилвініловий етер у синтезі АРАК

Крім того, було описано ацилювання 2-метоксипропену (**1.12**) перфлуороангідрідами кислот або перфлуороацилхлоридами і флуоридами **1.13** у присутності триетиламіну або піридину (Схема 1.5) [21]. Незалежно від довжини вуглецевого ланцюга в ацилюючому агенті цільові кетони **1.14** було ізольовано із задовільними виходами.

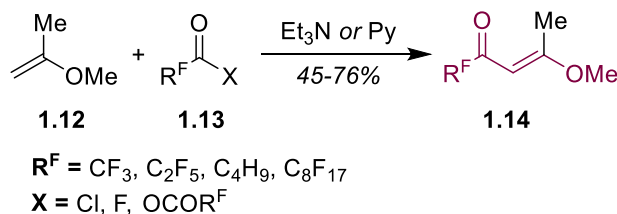


Схема 1.5. Використання 2-метоксипропену у синтезі АРАК

Подібний підхід також було застосовано для дизамічених вінілових етерів **1.15** (Схема 1.6). У роботах [23, 24] було визначено, що енони **1.16** можна легко одержати поліфлуороацилюванням вінілових етерів **1.15** ангідридами або хлороангідрідами поліфлуороалканових кислот **1.13** у присутності піридину за 0°C з високим виходом. Якщо в енонах **1.16** R = H, то більш жорсткі умови призводять до *бис*-ацильованих продуктів **1.17**.

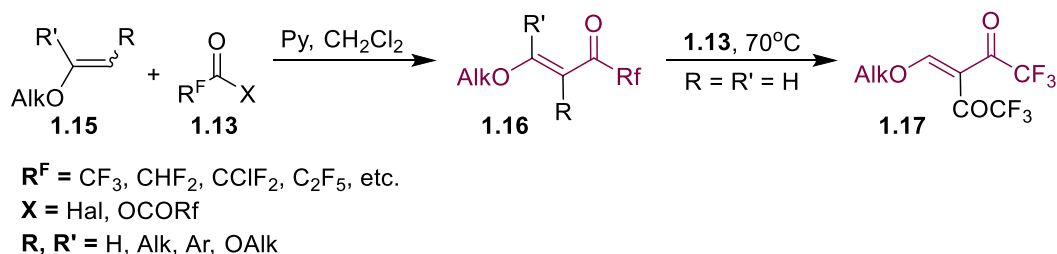


Схема 1.6. Використання замічених алкілвінілових етерів у синтезі АРАК

Іншим способом синтезу енонів **1.19**, подібних **1.17**, є реакція 1,3-дикарбонільних сполук **1.18** із ортоформіатами у присутності каталітичної кількості кислоти (Схема 1.7) [25].

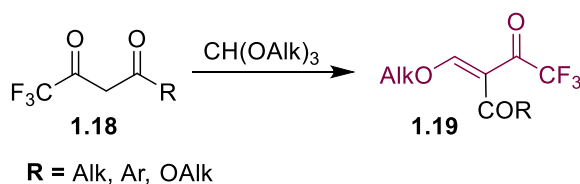


Схема 1.7. Використання 1,3-дикарбонільних сполук у синтезі АРАК

АРАК є поліфункціональними сполуками, оскільки мають кілька реакційних центрів. Зокрема, виходячи із загальних уявлень теорії зміщення електронної густини та молекулярних орбіталей можна зробити висновок, що 1 та 3 атоми карбону спряженої системи взаємодіють з нуклеофілами, у той час як електрофіли мають атакувати атом С-2 (**Рисунок 1.2**).

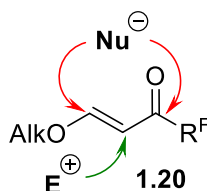


Рисунок 1.2. Реакційні центри у молекулі АРАК

Енони **1.20** широко використовуються для синтезу гетероциклічних сполук різного розміру, що містять поліфлуороалкільну групу. У межах цього огляду літератури ми розглянемо побудову на їх основі похідних піролу, оскільки це безпосередньо відноситься до теми дисертаційної роботи.

Вивчення реакції CF_3 -енону **1.21** з натрій азидом і потім натрій ціанідом у водно-спиртовому середовищі призвело до неочікуваного утворення піролідинону **1.24** у вигляді суміші діастереомерів (**Схема 1.8**) [26]. Пізніше було показано, що сполуку **1.24** можна синтезувати прямою взаємодією енону **1.21** із NaCN [27], як результат каскадних перетворень приєднання ціанід-йона за β -положенням сполуки **1.21** та подальшим гідролізом ціано групи до амідної та утворенням піролу **1.24**.

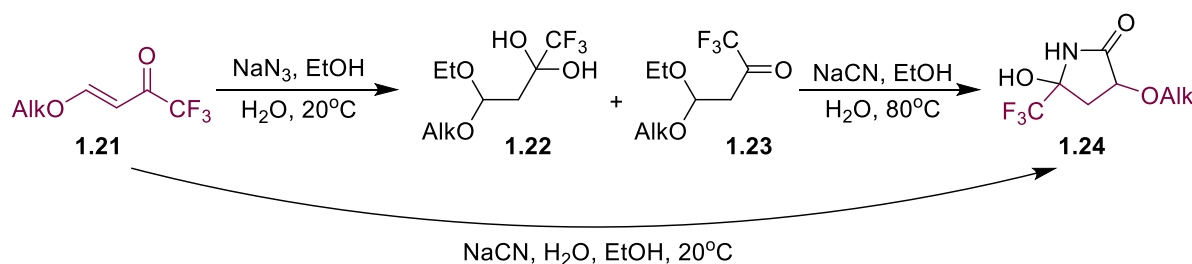


Схема 1.8. АРАК в синтезі піролідонів-2

Подібним чином 5- та 6-членні циклічні енони **1.25** з ядрами 2,3-дигідрофурану та 2,3-дигідропірану при взаємодії з натрій ціанідом за кімнатної температури утворюють біциклічні піролідони **1.26** з гарними виходами (**Схема 1.9**) [27].

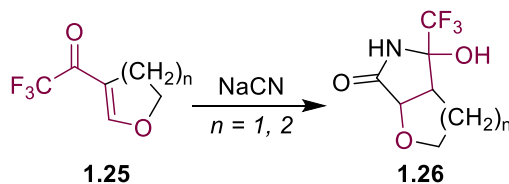


Схема 1.9. Циклічні CF_3 -енони в синтезі піролідонів

Взаємодія NaCN з еноном **1.27**, що містить у β -положенні дві етоксигрупи, у водному етанолі призводила до утворення піролідінону **1.28** з гарним виходом (Схема 1.10) [28].

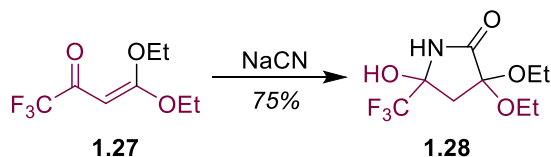


Схема 1.10. Синтез 3,3-діетокси-5-гідрокси-5-(трифлуорометил)піролідін-2-ону

Однак, піролідони **1.24**, **1.26**, **1.28** не було перетворено на відповідні трифлуорометилвмісні піроли. Для одержання α -трифлуорометилпіролів було застосовано реакцію азидометильних похідних β -алкокси- **1.30** або β -аміно- **1.31** похідних із фосфінами, в результаті якої утворювалися β -алкокси- **1.33** або β -аміно- **1.32** піроли відповідно [29].

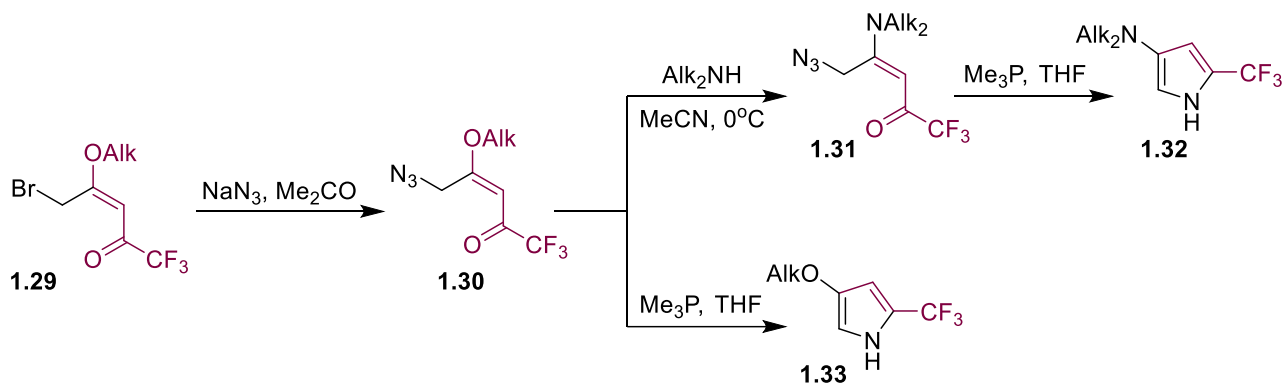


Схема 1.11. Синтез α - CF_3 -піролів на основі бромометил вмісних АРАК

Існують й інші приклади синтезу пірольної платформи на основі АРАК, проте, як ми бачимо, ці підходи буде набагато доречніше розглянути далі при обговоренні результатів експериментальної частини дисертаційної роботи. Тим не менш, вже зараз можна зробити висновок про нерозкритий потенціал β -алкоксивініл(поліфлуороалкіл)кетонів у синтезі піролів та їх гідрованих похідних.

1.3. Синтез флуоровмісних похідних піролізидину та індолізидину

У цій частині огляду наведено літературні дані стосовно синтезу флуорованих піролізидинів та індолізидинів. Загалом, характеризуючи цю тематику, необхідно зазначити, що синтез трифлуорометильних похідних вимагає використання як вихідних сполук комерційно доступних білдинг-блоків, що містять попередньо інстальовану CF_3 групу, або ж CF_3 -вмісних платформ, що містять хіральний елемент. З іншого боку, нуклеофільне або радикальне дифлуорометилування з наступними реакціями циклізації, що використовують різні типи стабільних і легкодоступних дифлуорометилуючих агентів є ефективним підходом до синтезу CHF_2 -вмісних піролізидинів та індолізидинів. Більш детально ці та інші аспекти будуть розглянуто далі.

1.3.1. Трифлуороометилвмісні похідні піролізидину та індолізидину

Огляд літератури вказує, що на сьогодні відомі методи прямого трифлуорометилування органічних сполук [30] не використовуються для введення трифлуорометильної групи в необхідне положення піролізидинів та індолізидинів. Таким чином, трифлуорометильовані 1-азабіциклоалкани синтезують починаючи з доступних трифлуорометилвмісних сполук та використовуючи класичні протоколи синтетичної органічної хімії. Наприклад, 1,3-диполярне циклоприєднання азометин-лідів до електрофільних олефінів описано як ефективна та проста методологія синтезу трифлуорометильованих піролізидинів. При алкілюванні трифлуоротіоацетаміду **1.34** незначним надлишком метилтрифлату утворюється відповідна сіль трифлуорометилтіоамідію **1.35** (Схема 1.12) [31]. Депротонування тіоамідієвої солі **1.35** нуклеофільною основою, як то DBU, за низької температури генерувало трифлуорометилазозометинлід **1.41**, який вступав у реакцію циклоприєднання із олефінами, які містять електронодефіцитний подвійний зв'язок. така однореакторна методологія дозволила отримати доступ до тіоаміналів **1.36-1.38**, причому слід відмітити високу діастереоселективність перетворення. Аналогічне циклоприєднання до *N*-метил- і *N*-фенілмалеїнімідів

як диполярфілів призвело до утворення трициклічних похідних **1.39** та **1.40** відповідно, проте з гіршим діастереомерним співвідношенням, ніж у випадку ациклічних алкенів. Структуру та стереохімію циклоаддуктів **1.36-1.40** було визначено за допомогою ^1H , ^{13}C та ^{19}F ЯМР спектрів, а також рентгеноструктурного аналізу. Стереохімічний результат може бути раціоналізований додаванням *ендо*-диполярфілу до більш стабільної *анти*-форми трифлуорометилазометиніліду **1.41**.

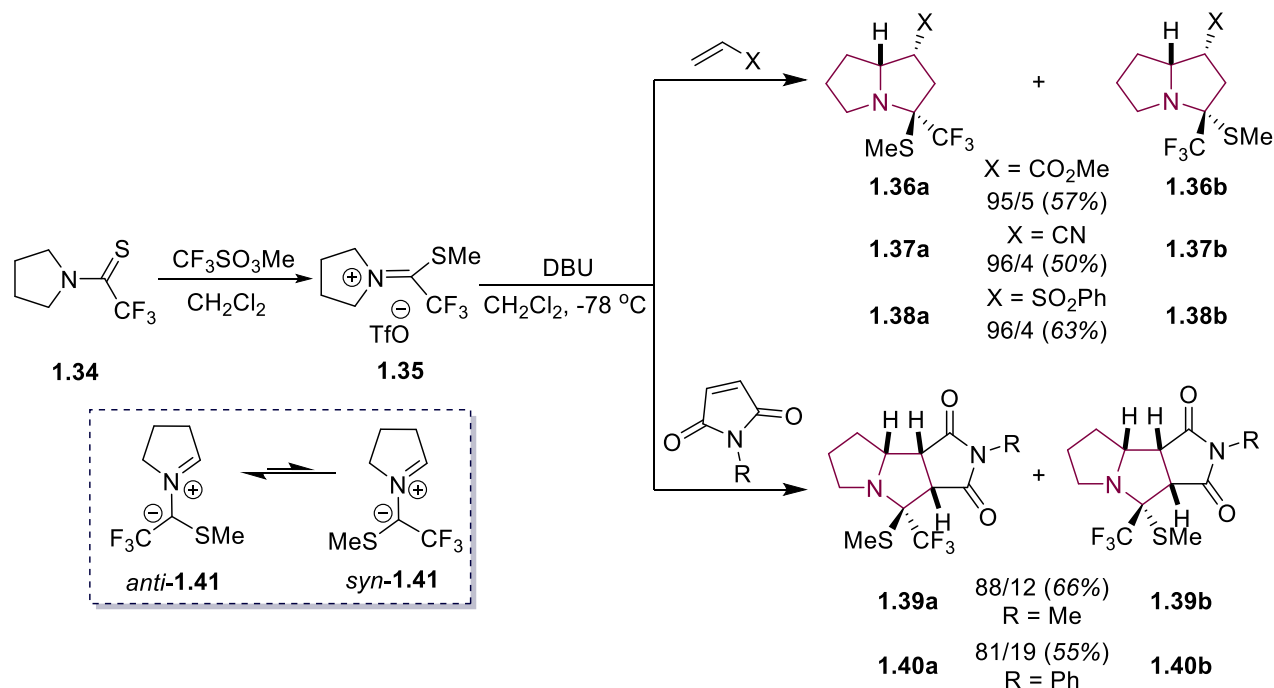


Схема 1.12. 1,3-Диполярне циклоприєднання азометинілідів до електрофільних олефінів

Отримані тіоамінали **1.36-1.38** виявилися корисними проміжними продуктами для подальшого перетворення в трифлуорометильовані похідні піролідину. Так, обробка тіоаміналю **1.36a** трифлатною кислотою та подальша реакція проміжної солі імінію **1.42** із NaBH_4 призводили до утворення аміноборану **1.43**, який очищали хроматографічно або дистиляцією (Схема 1.13). Стереохімічний результат цього перетворення пояснюється гідридною атакою на сіль імінію **1.42** з менш стерично утрудненої сторони біциклічної системи. Зняття захисту з аміноборану **1.43** кислотою та наступною обробкою основою давало вільну основу **1.44** з виходом 55%. Гідроліз тіоаміналів **1.36a** і **1.37a** *m*-хлорпероксибензойною кислотою давав геміамінали **1.45** і **1.46** як термодинамічно більш вигідні діастереомери. Геміамінали **1.45** і

1.46 були стабільними за кімнатної температури завдяки електроноакцепторному ефекту трифлуорометильної групи. Рентгеноструктурний аналіз підтвердив стереохімію сполуки **1.45** і вказав на існування внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між гідроксильною та естерною групами.

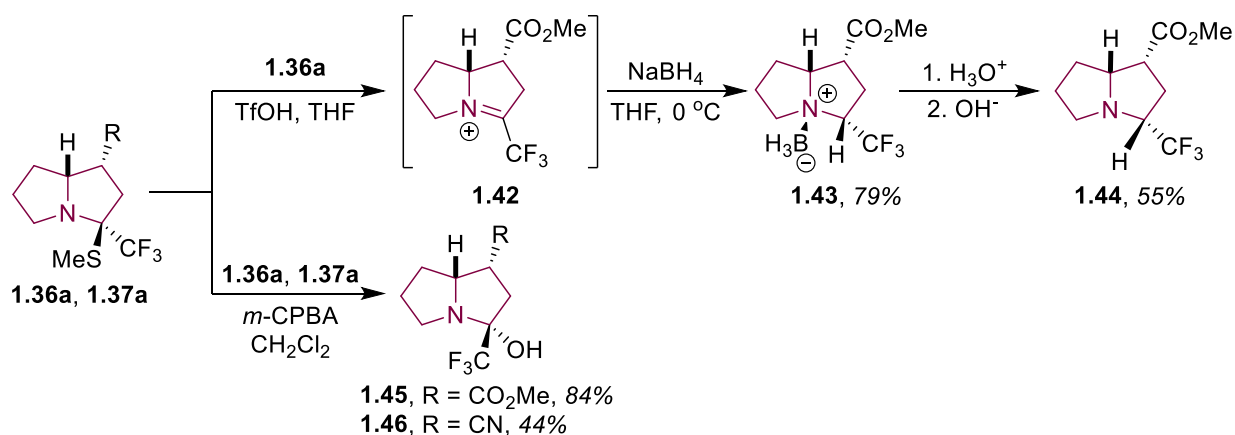


Схема 1.13. Структурна модифікація тіоаміналей **1.36-1.38**

Ще одним прикладом використання 1,3-диполярного циклоприєднання у синтезі трифлуорометильованих піролізидинів є взаємодія нефлуороованих азометинілідів **1.50**, утворених з *L*-проліну та ароматичних або аліфатичних альдегідів з β-трифлуорометилакриламідом **1.47** (Схема 1.14) [32]. Реакцію 1,3-диполярного циклоприєднання проводили в ДМСО за температури 80 °С, що призводило до утворення суміші трифлуорометильованих піролізидинів **1.48** і **1.49** з помірною регіоселективністю (до 6/1), проте чудовою діастереоселективністю для кожного регіоізомеру (>20/1); виходи за цим методом були задовільні і склали 54-82%. Згідно з DFT розрахунками, *анти*-форма азометинілідів **1.50** була більш стабільною, ніж *син*-форма. Регіо-, а також діастереоселективність 1,3-диполярного циклоприєднання з *анти*-формою азометиніліду **1.50** визначали за стеричними ефектами та електростатичними взаємодіями у перехідних станах. Структуру, зокрема просторову, похідних **1.48** і **1.49** було визначено на з використанням методів ¹H, ¹⁹F, ¹³C ЯМР, а також двовимірних COSY і NOESY ЯМР.

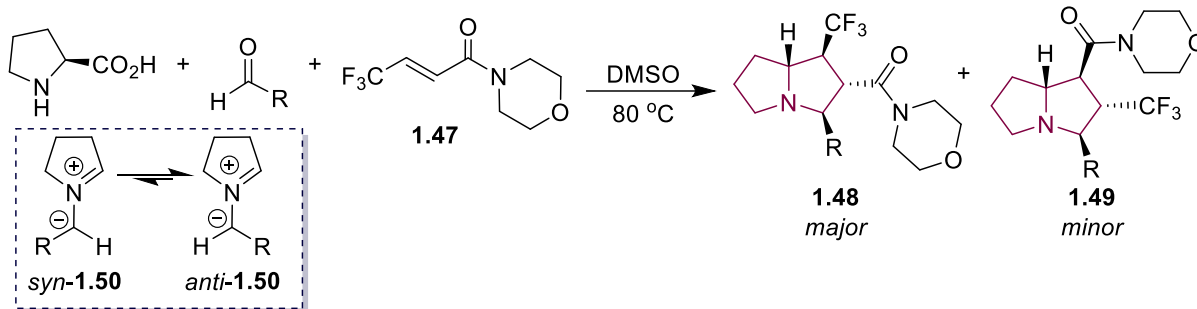


Схема 1.14. 1,3-Диполярне циклоприєднання β -трифлуороометилакриламиду **1.47** до азометинілідів **1.50**

Таблиця 1.1. Виходи та співвідношення продуктів реакції 1,3-диполярного циклоприєднання β -трифлуороометилакриламиду **1.47** до азометинілідів **1.50**

№	R	Сумарний вихід (%)	1.48/1.49
1	C ₆ H ₅	66	4,4:1
2	4-Me-C ₆ H ₄	78	4,7:1
3	4-MeO-C ₆ H ₄	82	4,7:1
4	3-MeO-C ₆ H ₄	62	3,9:1
5	2-MeO-C ₆ H ₄	81	5,9:1
6	4-F-C ₆ H ₄	68	3,5:1
7	4-Cl-C ₆ H ₄	54	2,9:1
8	1-нафтил	72	5,8:1
9	2-нафтил	76	4,8:1
10	(Me) ₂ CHCH ₂	66	1,6:1

Іншою реалізацією методології 1,3-диполярного циклоприєднання є одностадійна трикомпонентна реакція азометиніліду, утвореного *in situ* з проліну та нінгідрину **1.52**, з (*E*)-3,3,3-трифлуоро-1-нітропропеном **1.51**. Реакція перебігала в бензені за температури 35°C з утворенням суміші двох регіоізомерів **1.55a** і **1.55b**, що мають *транс*-конфігурацію груп CF₃ і NO₂, зі співвідношенням 84:16 (Схема 1.15) [33]. Подібне перетворення (*E*)-3,3,3-трифлуоро-1-нітропропену **1.51** з азометинілідом, одержаним з інденохіноксалінону **1.53** і проліну в ізопропанолі за 45°C також призводила до суміші спіроциклоаддуктів **1.56a** і **1.56b**, проте з вищою регіоселективністю, ніж у попередньому прикладі (96:4). У випадку інденохіноксалінону **1.54** як карбонільного компонента отримано виключно ендоізомер спіропіролізидину **1.57**. Головні спіроциклоаддукти реакцій **1.55-1.57** утворювалися у результаті *ендо*-приєднання (відносно NO₂ групи) азометиніліду до найбільш електрофільного атома β-С диполярфілу з високими виходами (86-94%). Структуру циклоаддуктів **1.55-1.57** ідентифіковано методами ЯМР-спектроскопії та рентгеноструктурного аналізу.

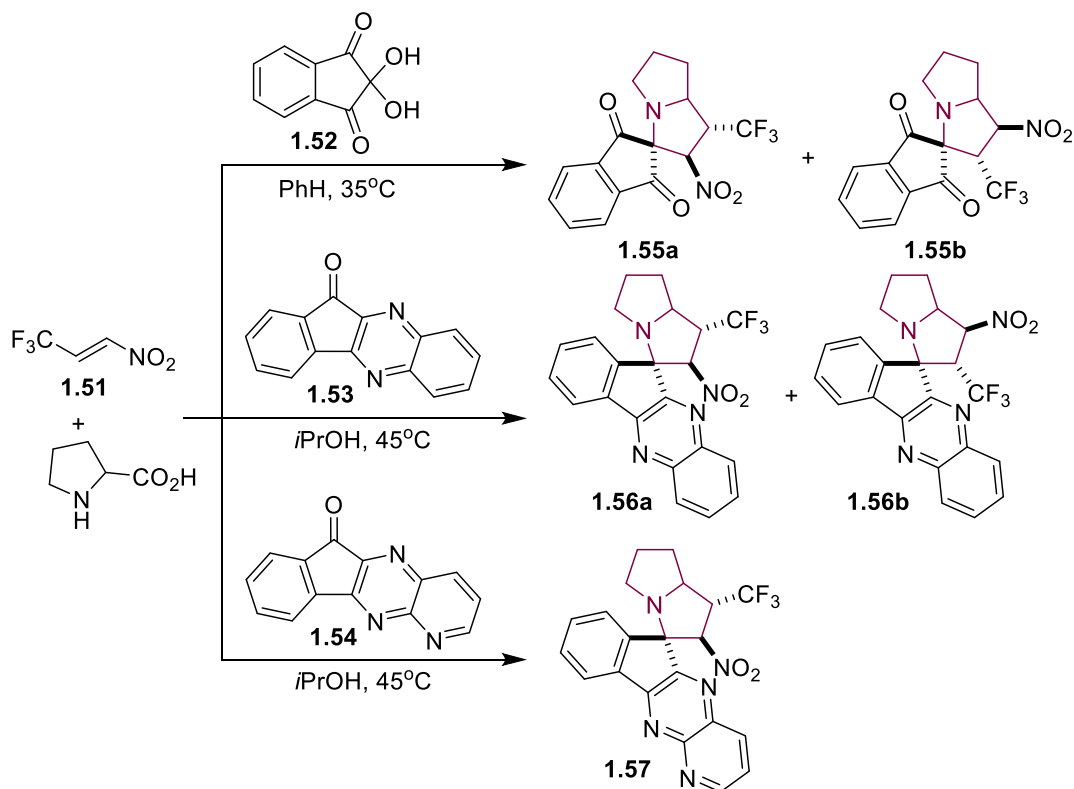


Схема 1.15. Використання (*E*)-3,3,3-трифлуоро-1-нітропропену у реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання

Наступним підходом до CF₃-індолізинів є використання у синтетичному протоколі β-трифлуорометильованого акрилату **1.58**. Каталітичне асиметричне алкілювання Фріделя–Крафтса незахищеного піролу цим акрилатом з подальшим відновленням гетероароматичної молекули відкрило стереоселективний шлях до трифлуорометильованого похідного піролізидину **1.65** (Схема **1.16**) [34, 35]. Інтерес до синтезу **1.65** був зумовлений фармакологічними властивостями вихідного піролізидинового алкалоїду геліотридану. Також було визначено, що алкілювання за Фріделем–Крафтсом працює найбільш ефективно за каталізу сумішшю Zn(NTf₂)₂ і бісоксазоліну (*R,R*)-**1.59** у середовищі CH₂Cl₂ та за низької температури; за цих умов досягається високий рівень енантіоселективності реакції і похідна піролу **1.60** утворюється з майже кількісним виходом. Аддукт Фріделя–Крафтса **1.60** після його трансформації у β-трифлуорометильовану карбонову кислоту **1.61** і каталізованого родієм гідрування пірольного фрагмента перетворюється на 2-піролідінкарбонову кислоту **1.62**. У дослідженні було показано, що фосфіноксид **1.63** є ефективним реагентом для лактамізації 2-піролідінкарбонової кислоти **1.62** у трифлуорометильований гексагідропіролізин-3-он **1.64** з помірною діастереоселективністю. Зокрема, фосфіноксид **30** був ефективніший за інші широко використовувані дегідратуючі агенти. Основний ізомер *syn*-**1.64** було відокремлено за допомогою колонкової хроматографії, а його структуру було доведено за допомогою 2D ¹H ЯМР (¹H-¹H COSY) і ¹⁹F ЯМР спектрів. Деоксигенація *syn*-**1.64** літій алюміній гідридом на останній стадії дозволила одержати трифлуороований аналог геліотридану *syn*-**1.65**, який виділявся у вигляді пікрату **1.66**.

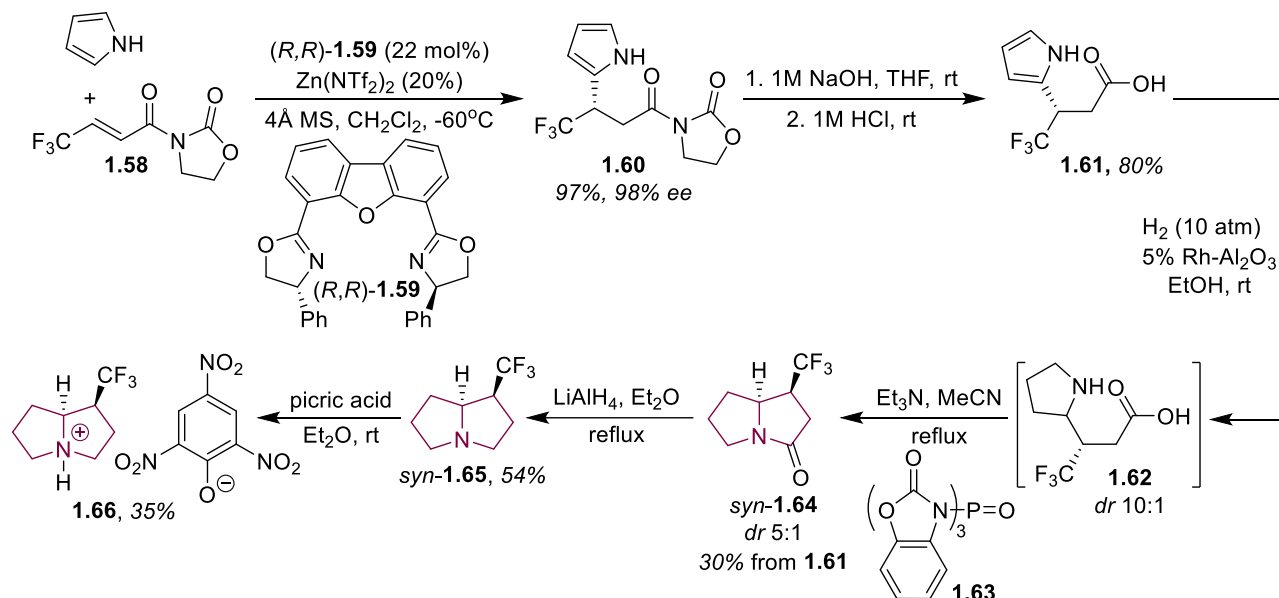


Схема 1.16. β -Трифлуорометильований акрилат в синтезі CF_3 аналогу геліотридану

Стереоселективні синтетичні підходи до трифлуорометильованих похідних індолізидину базуються на внутрішньомолекулярних реакціях відновного амінування. Наприклад, перший синтез нерацемічного трифлуорованого аналога відомого алкалоїду мономорину **1.73** було реалізовано, починаючи з хірального біциклічного лактаму **1.68**, який можна легко одержати циклоконденсацією (*S*)-фенілгліцинолу з 6,6,6-трифлуоро-5-оксогексанової кислоти **1.67** у присутності *n*-толуолсульфо кислоти (Схема **1.17**) [36]. Реакція біциклічного лактаму **1.68** з *N*-(5-хлор-2-піридиніл)трифлімідом за присутності калій *bis*(триметилсиліл)аміду призводила до утворення трифлату **1.69** із чудовим виходом. Наступний крос-каплінг одержаного трифлату з 1-гептин-3-олом, каталізований $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ і CuI , давав енамін **1.70** з виходом 65%, каталітичне гідрування якого над утворювало захищений оксазоліном піперидин **1.71**. Одержаний біциклічний оксазолідин був окиснений реагентом Десса-Мартіна до карбонільного прекурсора **1.72** з виходом 91% і високою енантіомерною чистотою $> 98\%$. Однореакторний процес видалення хірального індуктора з наступним відновним амінуванням проміжної піперидинової сполуки дозволив ізолювати

трифлуороований аналог мономорину **1.73** із визначеною просторовою будовою з виходом 62%.

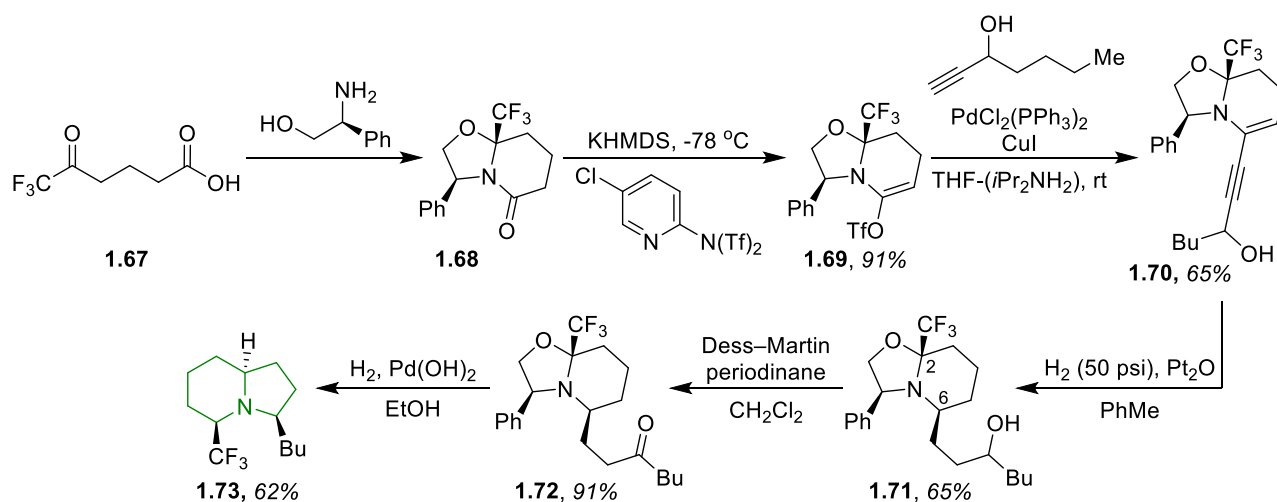


Схема 1.17. Синтез трифлуорованого аналога мономорину

Іншим прекурсором для синтезу індолізинів, що містять трифлуорометильну групу, був енантімерно чистий амінокеталь **1.74** (Схема 1.18) [37]. За цим протоколом першою стадією була внутрішньомолекулярна реакція Манніха амінокеталю **1.74** з етил-(*E*)-оксобутеноатом за кислотного каталізу, що давала продукт циклізації **1.75** з хорошою діастереоселективністю (*de* 85%) та препаративним виходом. Відновлення дизаміщеного піперидину **1.75** з використанням надлишку діізобутилалюмінійгідриду за низької температури призводило до утворення алілового спирту **1.76** з виходом 90%. Останній далі було перетворено на альдегід **1.77** шляхом опосередкованого MnO_2 окислення. Наступна стадія каталітичного гідрування за м'яких умов дозволяла одержати *in situ* відповідний імінієвий інтермедіат, який далі відновлювався з утворенням трифлуороометильованого індолізидину **1.78**. У той же час реакція альдегіду **1.77** з метилмагній бромідом за -78°C в тетрагідрофурані продукувала суміш стереоізомерів **1.79** з виходом 71 %, яка окиснювалася MnO_2 до відповідного енону **1.80**. Гідрування **1.80** за каталізу паладій гідроксидом згідно даних ГХ/МС та ^1H ЯМР аналізом реакційної суміші перебігало з високою стереоселективністю і утворювало трифлуорометильований індолізидин **1.81**. Застосуванням тієї ж синтетичної послідовності для бутилмагній хлориду відкрило доступ до трифлуоропохідної природного алкалоїду мономорину **1.84** з проміжним утворенням похідних **1.82**

та **1.83**; у цьому випадку також спостерігалася висока стереоселективність стадій окиснення та відновлення.

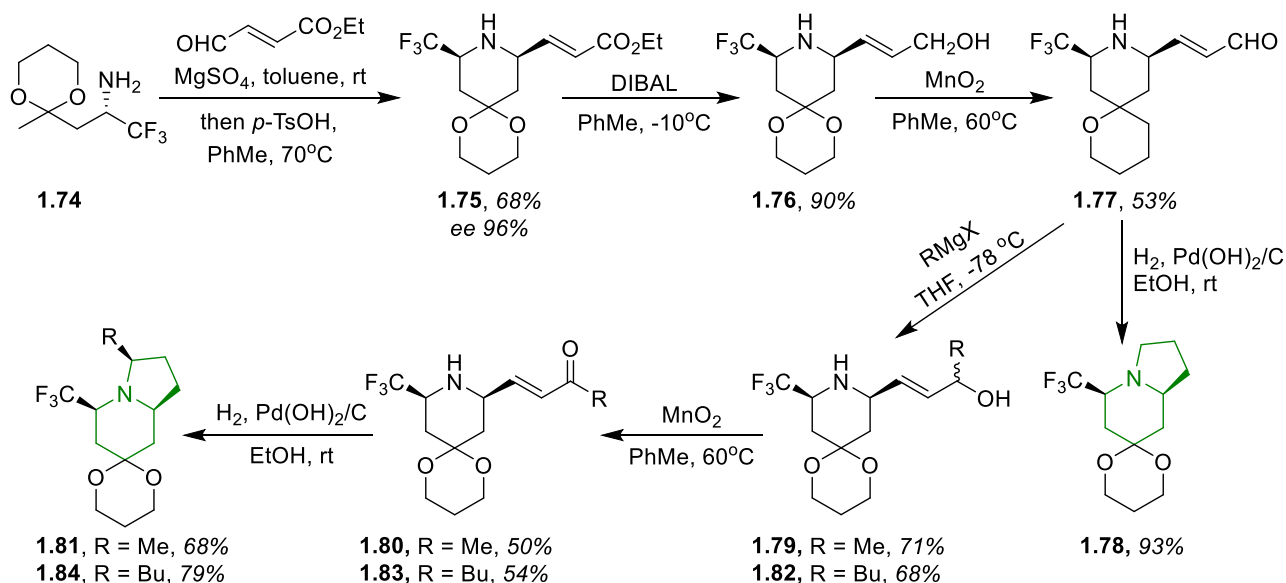


Схема 1.18. Використання амінокеталю **1.74** у синтезі CF_3 похідної алкалоїду монорморину

Синтез похідних індолізидину із вузловою трифлуороометильною групою було реалізовано шляхом внутрішньомолекулярної циклізації трифлуорометилдигідропіридинонів, що містять *орто*-йодобензоїльний і галогеналкільний бічні ланцюги, в умовах вільнорадикального процесу. Для цього 6,6,6-трифлуоро-5-оксогексанову кислоту **1.85** перетворювали спочатку на суміш відповідних ацилазиду **1.86** та азидолактону **1.87** (співвідношення 1:1) (**Схема 1.19**) [38]. На наступній стадії термічно нестабільний ацилазид **1.86** *in situ* вводився у реакцію Штаудінгера/аза-Віттіга з PPh_3 або P^iBu_3 з утворенням циклічного ациліміну **1.88**. Останній виявився реакційноздатним інтермедіатом із активним подвійним зв'язком та виділявся як аддукт з метанолом **1.89** з низьким виходом 9%. У випадку проведення реакції у середовищі бензену у відсутності нуклеофільних агентів циклічний ацилімін **1.88** ізомеризувався до стійкої енамідної форми **1.90**.

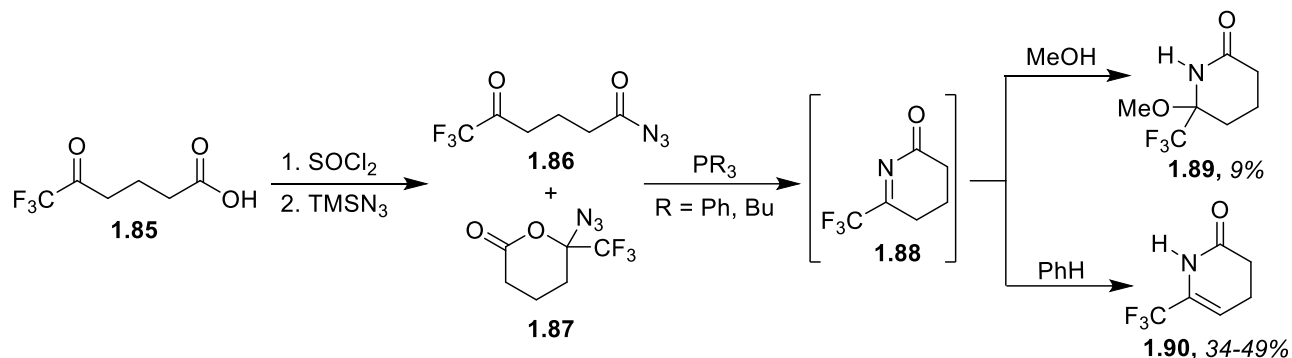


Схема 1.19. Синтез енамиду **1.90** – прекурсора для одержання індолізинової платформи

N-Йодобензоїлування та *N*-галогеналкілювання депротонованого гідридом натрію енамиду **1.90** в середовищі ТГФ, дали *o*-йодобензоїльну похідну **1.91a** та галогеналкільні продукти **1.91b-e**, які виявилися ефективними інтермедіатами для синтезу трифлуорометильованих похідних індолізинону **1.92a-d** (Схема 1.20, Таблиця 1.2). З цією метою, радикальна циклізація продуктів **1.91**, активована гідридом трибутилстаннану (SnBu_3H) і каталітичною кількістю азобісізобутиронітрилу (AIBN) дозволяла одержати відповідні похідні індолізинону **1.92** з високим виходом. Варто відзначити, що як (*E*)-, так і (*Z*)-3-бромоалільні похідні **1.91c**, що були виділені у вигляді чистих ізомерів, утворювали продукт циклізації **1.92c** з однаковим виходом.

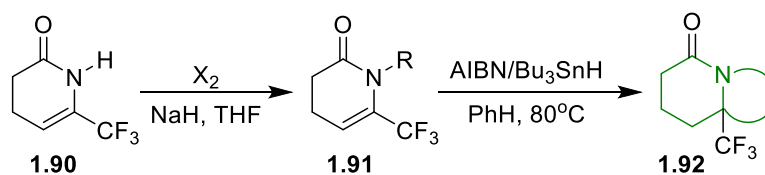
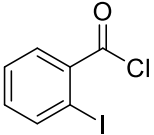
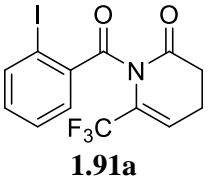
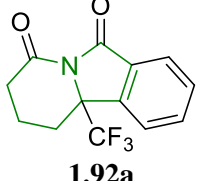
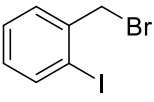
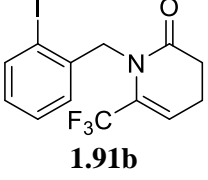
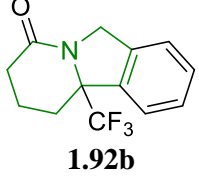
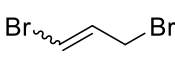
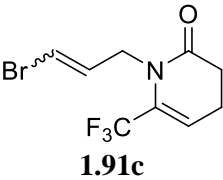
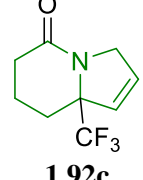
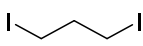
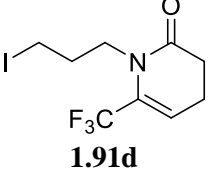
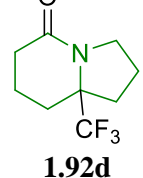


Схема 1.20. Радикальний підхід до синтезу трифлуорометильованих похідних індолізинону

Таблиця 1.2. Виходи сполук **1.91** та **1.92**

№	R-галоген	1.91	Вихід, %	1.92	Вихід, %
1			71		97
2			60		92
3			77		64 з <i>E</i> 65 з <i>Z</i>
4			60		84

Нарешті, селективне відновлення циклічних продуктів **1.92a,b,d** комплексом BH_3/THF за кімнатної температури дало відповідні трифлуорометильовані похідні індолізидину **1.93** і **1.94** з виходами 86-93% (Схема 1.21).

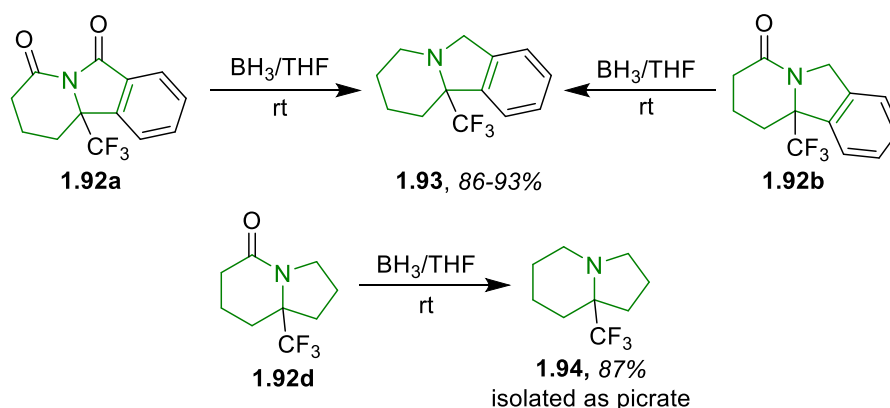


Схема 1.21. Відновлення індолізидионів **1.92**

Аналогічна стратегія з використанням енантімерно чистих 3-заміщених 6,6,6-трифлуоро-5-оксогексанових кислот **1.95** також була ефективним шляхом асиметричного синтезу похідних індолізидину **1.98** і **1.99** із вузловим розташуванням трифлуорометильної групи (Схема 1.22) [39]. Першою стадією синтезу цих індолізидинів була реакція хіральних кетокислот **1.95** з амоній

карбонатом при кип'ятінні реакційної суміші у толуені та наступним ініціюванням циклізації шляхом додавання каталітичної кількості TsOH. Як результат дигідропіридинони **1.96** утворювалися з виходом 74-80%.

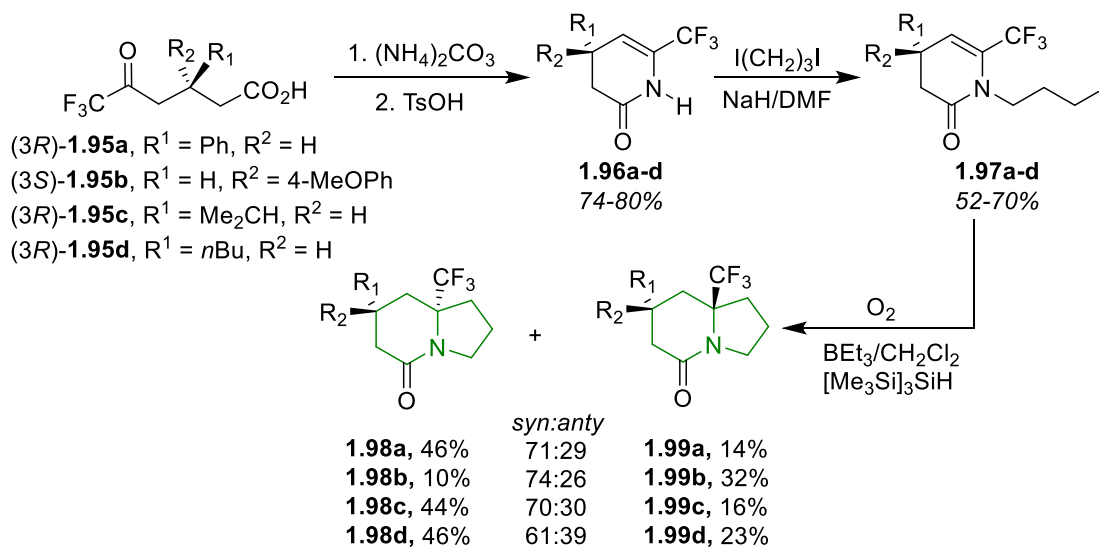


Схема 1.22. Асиметричний синтез піролізидинів на основі 6,6,6-трифлуоро-5-оксгексанових кислот

Алкілювання амідного нітрогену похідних **1.96** йодопропільним фрагментом у системі NaH/DMF призводило до йодопропілпіридинонів **1.97**. Цільові індолізини синтезували за допомогою стереоселективної радикальної циклізації йодопохідних **1.97** та виділяли у вигляді *syn/anti* суміші ізомерів **1.98** і **1.99**. Радикальний процес реалізовувався за допомогою триетилборану та *трис*(триметилсиліл)силану у присутності кисню та за кімнатної температури. Як було визначено усі основні продукти мали відносні конфігурації *syn*. Цю тезу було підтверджено рентгеноструктурним аналізом мінорного ізомеру **1.99c**, який мав *anti*-відносну конфігурацію.

1.3.2. Дифлуорометиленвмісні похідні піролізидину, індолізидину та хінолізидину

Дифлуорометиленова група є цінним структурним фрагментом, і як наслідок розробка практичних методологій для інсталювання цієї групи в структуру органічних молекул є предметом досліджень багатьох синтетичних груп науковців.

Першим прикладом синтетичної стратегії для одержання дифлуорометильованих піролізидинів та індолізидинів є нуклеофільне дифлуоро(фенілсульфаніл)метильовання циклічних імідів з *N*-ненасиченими замісниками з подальшою радикальною циклізацією продуктів. Так, взаємодія PhSCF₂SiMe₃ [40] із *N*-аліловими і *N*-гомоаліловими похідними фталіміду та сукциніміду **1.100**, ініційована флуорид-аніоном, давала відповідні аддукти **1.101** із помірним та високим виходами (**Схема 1.23**) [41]. Подальше відновне десульфанілювання одержаних на попередній стадії α -дифлуоро(фенілтіо)метильованих спиртів за допомогою Bu₃SnH і субстехіометричних кількостей AIBN у толуені генерувало радикальні проміжні сполуки, які піддавалися внутрішньомолекулярній радикальній циклізації з утворенням піролізидинів **1.102** та індолізидинів **1.103** із ендоциклічним дифлуорометиленовим фрагментом. Реакція характеризувалася стереоселективністю із *транс*-розташуванням гідроксильної групи та залишку алкенового фрагмента. Відносну стереохімію *транс*-ізомерів **1.102a** і **1.103a** було визначено за даними РСА.

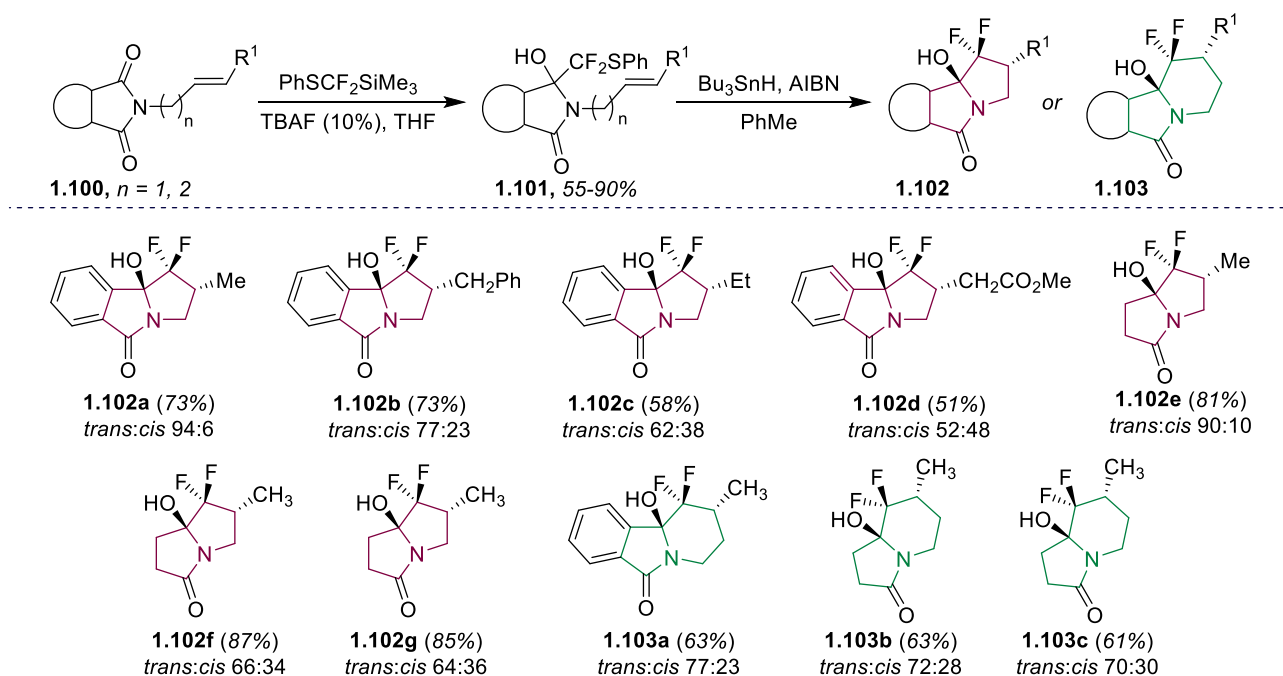


Схема 1.23. Синтез дифлуорометильованих піролізидинів та індолізидинів на основі циклічних імідів

Відновлення отриманих аддуктів **1.102b** (*транс/цис* 77:23) і **1.103a** (*транс/цис* 88:12) шляхом обробки їх сумішшю триетилсилан/трифлуорид

бору–діетиловий етер дозволило одержати відповідний дифлуорометильований піролізидион **1.104** та індолізидион **1.108** з високою стереоселективністю, що було підтверджено NOE експериментами (Схема 1.24). Крім того, нуклеофільне заміщення гідроксильної групи за допомогою алілтриметилсилану в присутності кислоти Льюїса утворювало відповідні продукти **1.105** і **1.109** з хорошими виходами. Обидві сполуки **1.105** і **1.109** було одержано у вигляді окремих діастереомерів. Відновлення цих кетопохідних з використанням літій алюмогідриду дозволило ізолювати трициклічні CF₂ похідні піролізидину **1.106** та індолізидину **1.110**. Утворення діастереомерно чистих гомологів за карбонільним атомом карбону **1.107** вдалося реалізувати шляхом послідовної обробки кето-похідної **1.105** *n*-бутиллітієм/церій хлоридом та NaBH₃CN. Відносну стереохімію трициклічних похідних **1.106**, **1.107** і **1.110** було визначено за допомогою NOE експериментів. Стереохімічний результат описаних реакцій можна пояснити переважною атакою нуклеофілів проміжного імінієвого продукту з менш стерично утрудненої сторони.

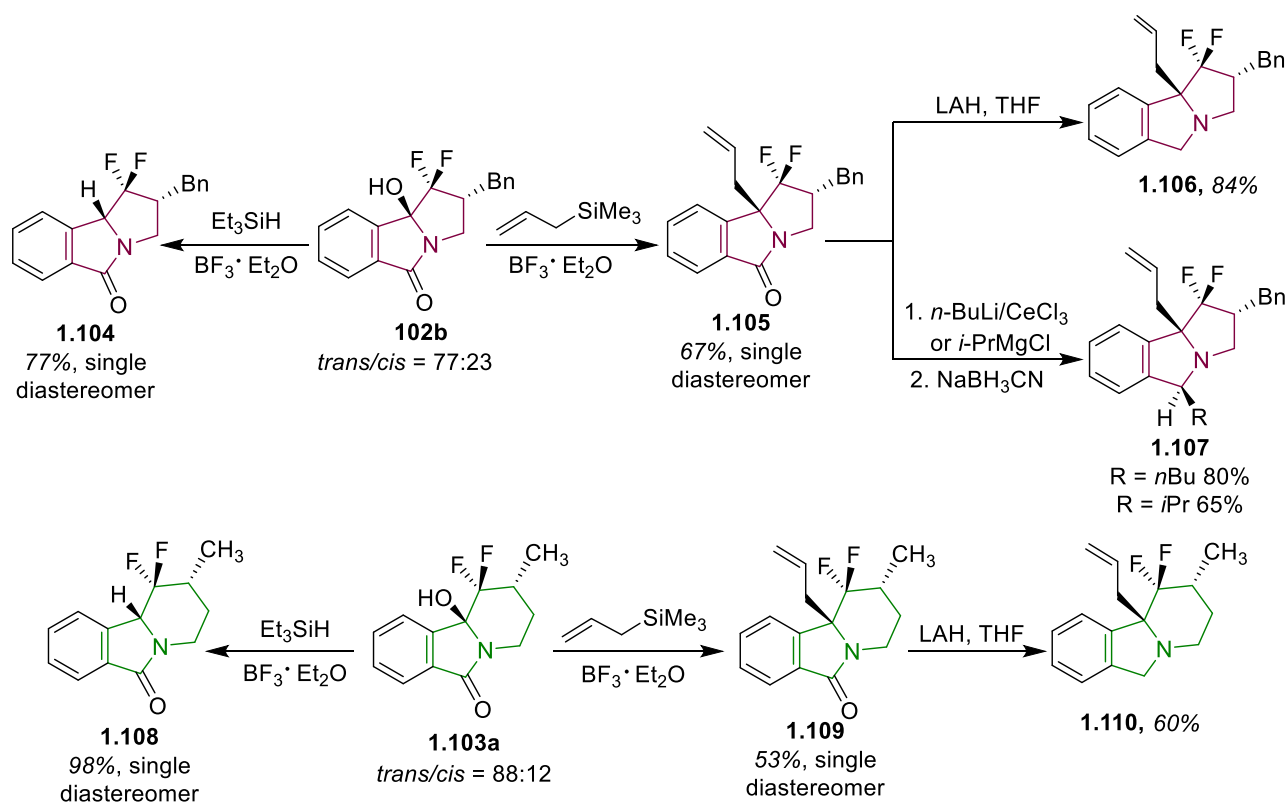


Схема 1.24. Відновлення та функціоналізація похідних **1.104** та **1.108**

Подібну стратегію «нуклеофільного приєднання/радикальної циклізації» також застосовували для асиметричного синтезу дифлуорометиленових

дигідроксипіролізидинів та дигідроксиіндолізидинів [42]. Каталізоване флуороидом нуклеофільне дифлуоро(фенілсульфаніл)метилування хіральних *N*-алкеніл-3,4-дигідроксильованих сукцинімідів **1.111** (які легко можна одержати з *L*-винної кислоти) генерувало суміш *син*- та *анти*-ізомерів аддуктів **1.112** з різним ступенем діастереоселективності (Схема 1.25). Подібні діастереомери можуть бути легко розділені за допомогою колонкової хроматографії. Такі стереохімічні результати каталізованої флуороидом реакції приєднання пояснюються атакою нуклеофілу карбонільного фрагменту іміду з того напрямку, який більшою мірою мінімізує стеричне відштовхування із сусідньою групою OR, що обумовлює утворення *син*-ізомеру як основного продукту.

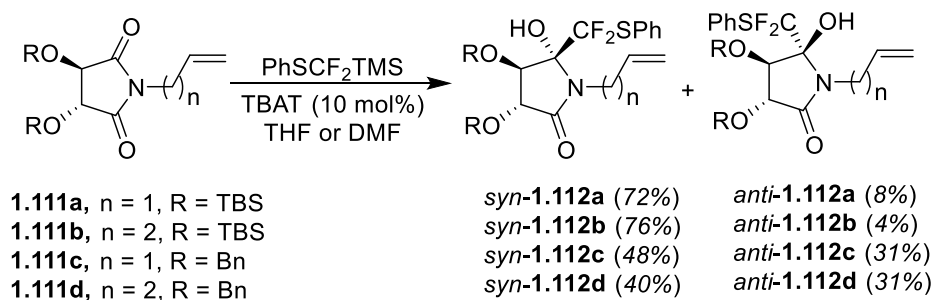


Схема 1.25. Нуклеофільне дифлуоро(фенілсульфаніл)метилування хіральних сукцинімідів

Дифлуорометильні радикали, генеровані в умовах відновного розщеплення *син*-ізомерів **1.112** за допомогою $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$, зазнавали внутрішньомолекулярної циклізації за участі алкенільного фрагмента. Як результат дифлуорометиленові похідні **1.113** було одержано у вигляді суміші *цис*- і *транс*-ізомерів, які легко розділяються за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії (Схема 1.26).

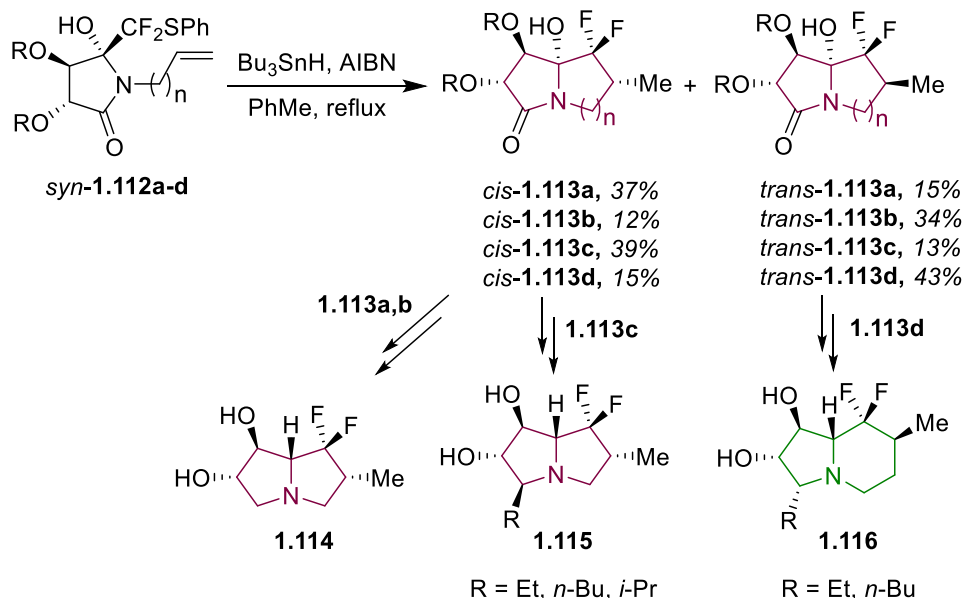


Схема 1.26. Радикальна циклізація похідних **1.112** та відновлення утворених амідів

Відносну стереохімію *цис*-**1.113** і *транс*-**1.113** було визначено за допомогою рентгеноструктурного аналізу. У подальшому *цис*- і *транс*-ізомери **1.113** було перетворено на дигідроксипіролізини **1.114** і **1.115**, а також дигідроксиіндолізини **1.116** з ендоциклічним CF₂ фрагментом шляхом відновного розщеплення естерної групи та металоорганічного приєднання до карбонільної групи з наступним гідрогенолізом утвореного аддукту.

Нещодавно було продемонстровано, що PhSCF₂SiMe₃ може зазнавати каталізованого флуорид-йонем нуклеофільного приєднання до хіральних циклічних нітронів з високою діастереоселективністю, та використано для конструювання похідних піролідину та індолідину [43]. Так, приєднання PhSCF₂SiMe₃ до хіральних нітронів **1.117**, каталізоване тетрабутиламоній флуоридом, з подальшим відновленням зв'язку N-O утворювало піролідини **1.118** у вигляді єдиного стереоізомеру з виходом 60-73% (Схема 1.27). Відносну стереохімію одержаних піролідинів було визначено експериментами з використанням ядерного ефекту Оверхаузера. Стереоспецифічний характер цієї взаємодії може бути раціоналізований атакою нуклеофілу, згенерованого з PhSCF₂SiMe₃, нітронів **1.117** зі сторони протилежної до групи C3-OBn, щоб уникнути стеричного відштовхування.

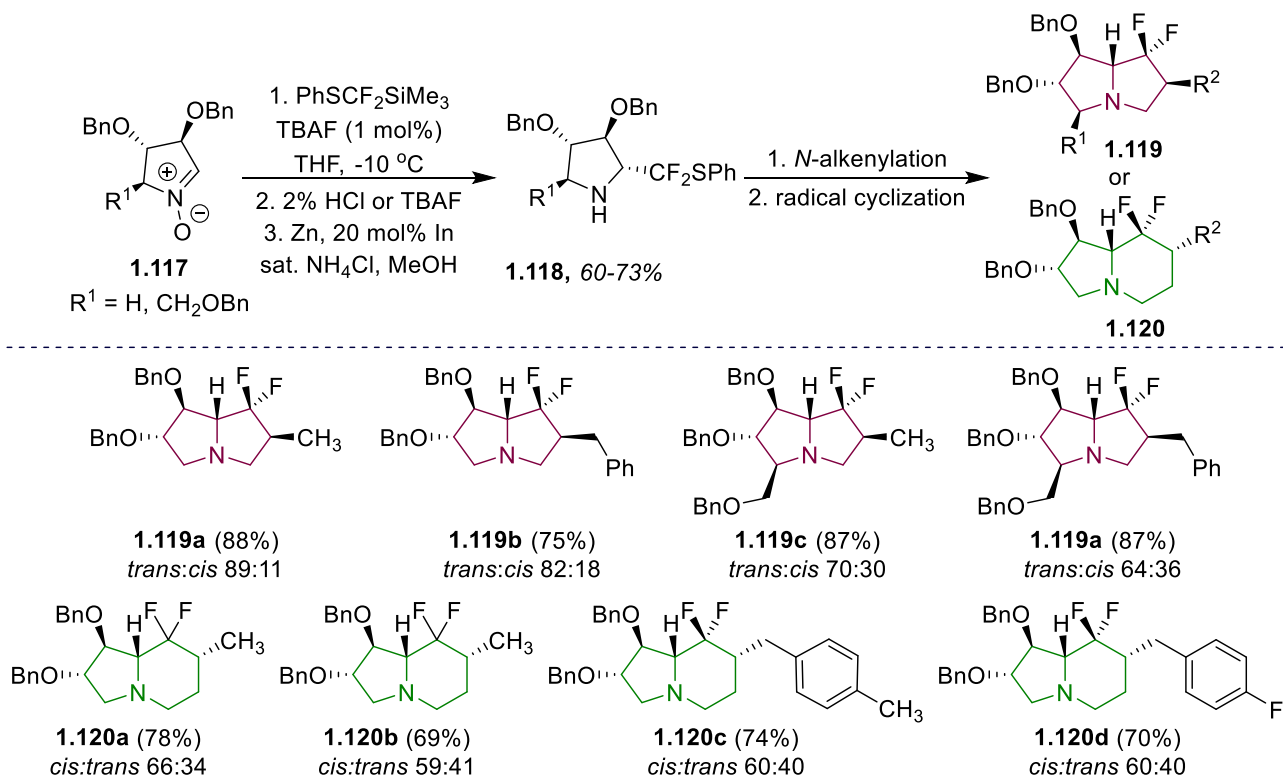


Схема 1.27.

Алкілювання атома нітрогену піролідинів **1.118** алкілгалогенідами із фрагментом алкену створювало структурні передумови для радикальної циклізації. Як було продемонстровано, обробка алкільованих похідних $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ призводила до утворення відповідних дифлуорованих піролідинів **1.119** і індолізидинів **1.120** у вигляді суміші *цис*- і *транс*-ізомерів. Цю суміш можна було лише частково розділити колонковою хроматографією. Слід зазначити, що радикальна циклізація була певною мірою селективною та призводила до утворення переважно *транс*-ізомерів піролідинів **1.119** та *цис*-ізомерів індолізидинів **1.120**. Видалення захисних бензильних груп шляхом каталітичного гідратування забезпечило доступ до цікавих хіральних білдинг-блоків – CF_2 -вмісних похідних полігідроксипіролідину та полігідроксііндолізидину.

Окислювальне введення PhSCF_2 групи до α -положення похідних 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну (фактичне заміщення атома гідрогену біля sp^3 карбону) було досягнуто дією згаданого вище TMSCF_2SPh , проте у присутності $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ який виконував роль окисника (Схема 1.28). На першій стадії шляхом окиснення утворювався катіон імінію, який легко реагував з

TMSCF₂SPh, утворюючи прекурсори для отримання дифлуорометильованих хінолізидинів. Вибір параметрів реакції, включаючи окиснювачі, джерела флуору, розчинники та допоміжні речовини, виявився вирішальним етапом для успіху дослідження. Найоптимальнішими умовами виявилися взаємодія *N*-аліл або *N*-гомоаліл тетрагідроізохінолінів **1.121** і TMSCF₂SPh у присутності TEMPO⁺BF₄⁻, CsF як джерела флуорид-йонів та невеликих кількостей AcOH в середовищі ацетонітрилу за кімнатної температури. Цей протокол дозволяв одержати аддукти **1.122** із середніми та високими виходами [44]. За умов проведення реакцій *E*-ізомери *N*-гомоалілзаміщених тетрагідроізохінолінів **1.121** ізомеризувалися з утворенням аддуктів **1.122** у вигляді нероздільної суміші *E*- та *Z*-ізомерів. Відновне десульфанилювання *N*-алілзаміщених аддуктів **89** за описаних вище умов (дія Bu₃SnH у присутності AIBN), що супроводжувалося внутрішньомолекулярною циклізацією проміжного дифлуорометильованого радикалу, відкрило доступ до дифлуорометильованих індолізидинів **1.123**, причому взаємодія перебігала із помірною та високою *транс*-стереоселективністю.

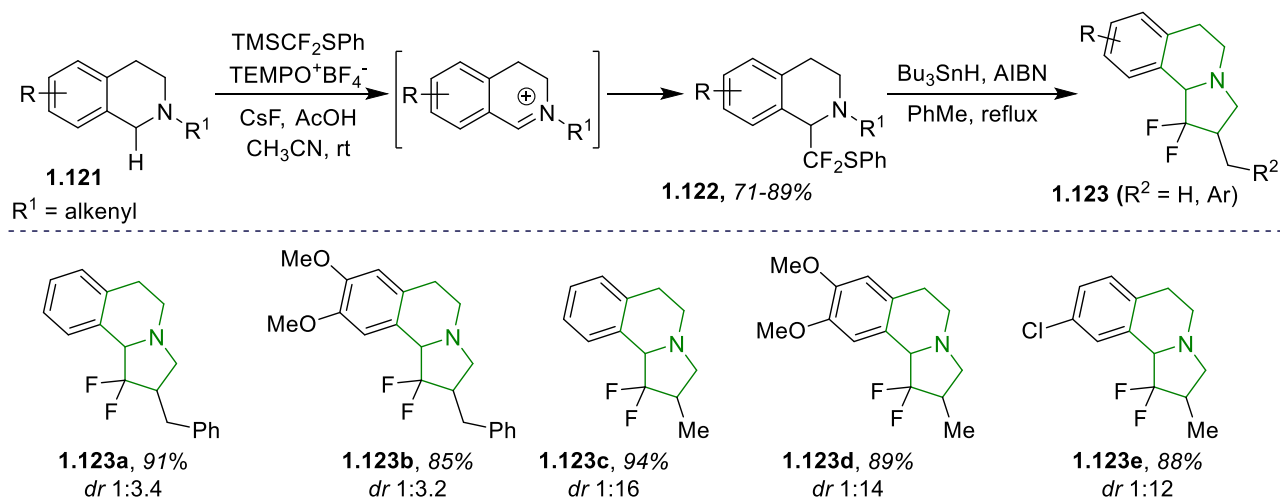


Схема 1.28. Окислювальне фенілсульфанілдифлуорометильовання тетрагідроізохінолінів як шлях до трициклічних індолізидинів

Іншим цінним джерелом CF₂ фрагменту при конструюванні різноманітних циклічних платформ є етилбромодифлуороацетат. Раніше його було використано для побудови насичених *аза*-гетероциклічних похідних з різним розміром циклу, які містять ендочиклічну *гем*-дифлуорометильовану групу [45, 46, 47, 48, 49]. Ряд CF₂-вмісних похідних піролідину та

індолізидину також було синтезовано за допомогою каталізованої міддю радикальної циклізації при взаємодії ненасичених амінів із етилбромодифлуороацетатом. Зокрема, застосування у цій реакції аліфатичних первинних амінів **1.124** за каталізу CuI та присутності полідентантного ліганда пентаметилдіетилентриаміну дозволило отримати дифлуорометиленові похідні піролізидину та індолізидину **1.125a,b,d,e** з хорошими виходами (Схема 1.29) [50]. Цікаво, що за відсутності гемінальних замісників у вихідному аміні вихід продукту суттєво зменшується (піролізидин **1.125c**). Також було встановлено, що бензиламін, що містить алільну групу в *орто*-положенні гарно працює за умов проведення реакції та забезпечує гарний вихід CF₂-похідної тетрагідроізохіноліну **1.125f**. Крім того, у дослідженні було оптимізовано умови реакції з метою уникнути утворення бромодифлуороацетамідів як побічних продуктів.

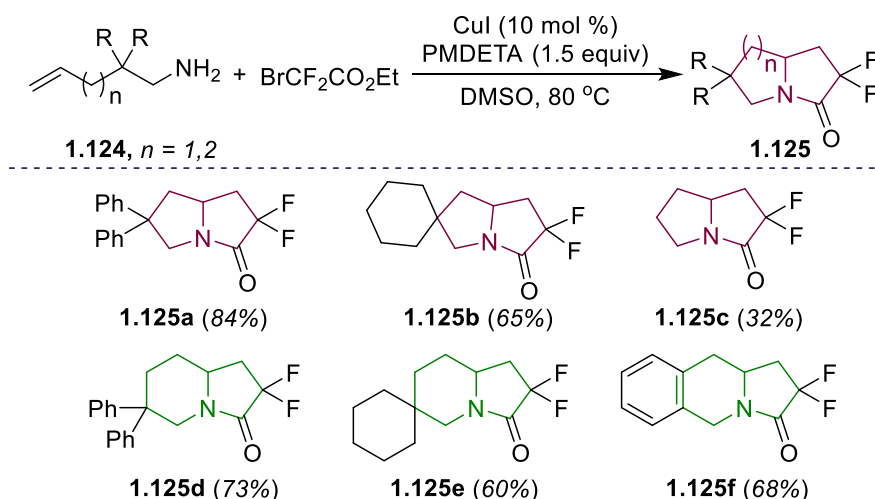


Схема 1.29. Використання етилбромодифлуороацетату для синтезу піролізидинів та індолізидинів

Замість аліфатичних первинних амінів у цій реакції також можна використовувати *орто*-аліл заміщені аніліни. З цим, взаємодія похідних **1.126**, які містять замісники різної електронної природи у бензеновому ядрі, із етилбромодифлуороацетатом легко перебігала за наведених вище умов, утворюючи трициклічні піролізидинові кетони **1.127** із високими виходами (Схема 1.30).

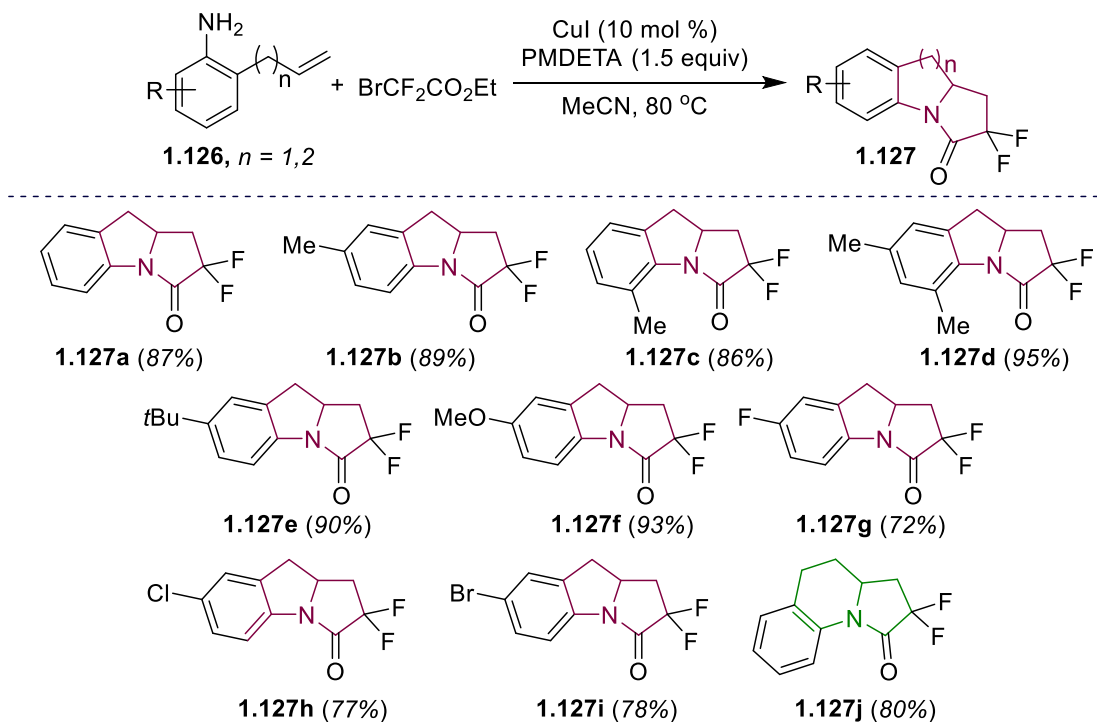


Схема 1.30. Використання *орто*-аліланілінів у Cu(I) -каталізованому синтезі піролізидинів та індолізидинів

У присутності поглиначів радикалів, таких як TEMPO , зазначена реакція за участі *орто*-аліланіліну інгібувалася, і утворювався аддукт $\text{TEMPO-CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ з виходом 14%, який було ідентифіковано за допомогою спектроскопії ^{19}F ЯМР. Цей результат вказує на те, що ця реакція є вільнорадикальним процесом. Автори дослідження [50] запропонували вірогідний механізм, наведений на **Схемі 1.31**. Каталітичний цикл ініціюється генерацією електрофільного флуороалкільного радикалу **A** та катіонів Cu(II) за реакцією одноелектронного переносу з CuBr до $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$. Флуороалкільний радикал **A** далі приєднувався до алкену з утворенням більш стабільного алкільного радикала **B**, який потім окиснюється до проміжного карбокатиону **C** під дією Cu(II) . Карбокатион **C** внутрішньомолекулярно реагував з нуклеофільним атомом нітрогену аміногрупи з утворенням дифлуорованого піролідинового проміжного продукту **D** (шлях *a*). Автори також запропонували альтернативний шлях, за яким захоплення алкільного радикала **B** йоном Cu(II) призводить до Cu(III) комплексу **E**. Наступне відновне елімінування утворювало проміжний піролідин **D** і регенерувало каталізатор Cu(I) (шлях *b*).

Нарешті, кінцевий продукт утворювався шляхом внутрішньомолекулярної реакції амідування.

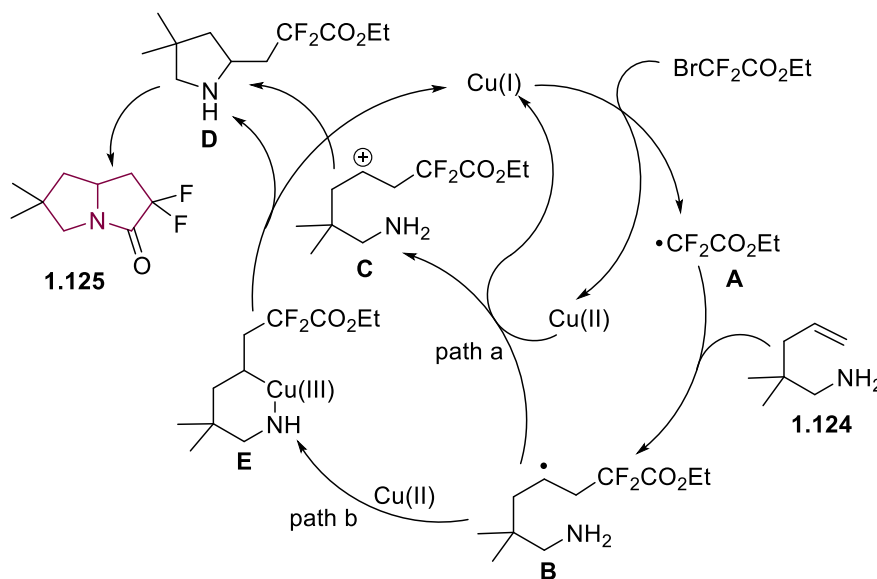


Схема 1.31. Можливі механізми радикальної циклізації, каталізованої міддю

Каталітичне асиметричне радикальне амінодифлуорометилування алкенів із застосуванням флуороалкілсульфонілхлоридів як попередників CF_2 -вмісних радикалів виявилось ефективним шляхом до синтезу гем-дифлуоропіролізидину. Цей метод передбачав використання *N*-алкенілсечовини **1.128** як субстрату у реакції з метил хлоросульфонілдифлуороацетатом як стабільним і м'яким дифлуорометилуючим реагентом. Крім того, реакція потребувала присутності CuBr /хіральної фосфорної кислоти (*S*)-**1.129** як подвійної каталітичної системи та Ag_2CO_3 як основи (**Схема 1.32**) [51]. Скринінг хіральних фосфорних кислот і солей міді показав, що подвійний каталізатор, що складається з CuBr і (*S*)-**1.129**, є найбільш ефективним з точки зору енантіоселективності. З іншого боку, було виявлено, що карбонат срібла особливо ефективний для уникнення побічної реакції гідроамінування, викликаного HCl , що утворюється *in situ*. За оптимальних умов реакції *N*-алкенілсечовини **1.128**, що містять електроноакцепторні або електронодонорні групи в різних положеннях ароматичного кільця, легко реагували з утворенням дифлуороацетилвмісних аддуктів **1.130** із відмінними виходами 95-97%. Абсолютну конфігурацію похідних **1.130** було визначено на основі

рентгеноструктурного аналізу. Обробка дифлуороацетиламіну **1.130** ($R = 3\text{-OMe}$) комплексом $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ дозволила одержати CF_2 -піролізидин **1.131** з виходом 43% та без втрати енантіочистоти.

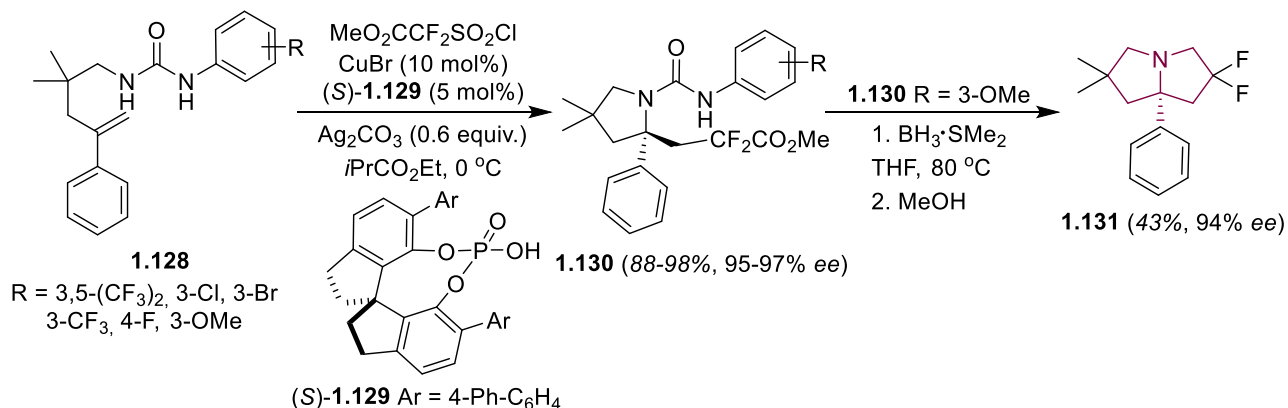


Схема 1.32. Каталітичне асиметричне радикальне амінодифлуорометилування *N*-алкенілсечовини

Механізм описаного амінодифлуорометилування, запропонований авторами проєкту, наведено на **Схемі 1.33**. Він передбачає одноелектронне окиснення Cu(I) за допомогою $\text{MeO}_2\text{CCF}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ з утворенням електрофільного дифлуороалкільного радикалу та хірального монофосфату або біфосфату Cu(II) **В** або **В'**. Сульфонілхлоридний фрагмент стехіометрично перетворюється на діоксид сірки та хлорид аніон. Використання стехіометричної кількості Ag_2CO_3 було необхідним для поглинання хлорид йону з утворенням нерозчинного AgCl . Флуороалкільний радикал далі приєднувався до фрагменту алкену з утворенням алкільного радикала **С**. Останній міг бути захоплений Cu(II) фосфатом **В** або **В'** з утворенням внутрішньомолекулярної солі за типом **Д**, яка мала можливість стабілізуватися шляхом взаємодії Cu(II) з радикальним центром та генерацією Cu(III) (інтермедіат **Е**). Хіральний фосфат може контролювати стереоселективність реакції як через утворення водневих зв'язків із N-H групою, так і через взаємодії іонних пар у переходному стані. На останній стадії механізму відновне елімінування Cu(III) із комплексу **Е** призводить до кінцевого продукту **1.130** і регенерації каталізатора Cu(I) і ліганда – фосфорної кислоти **1.129**.

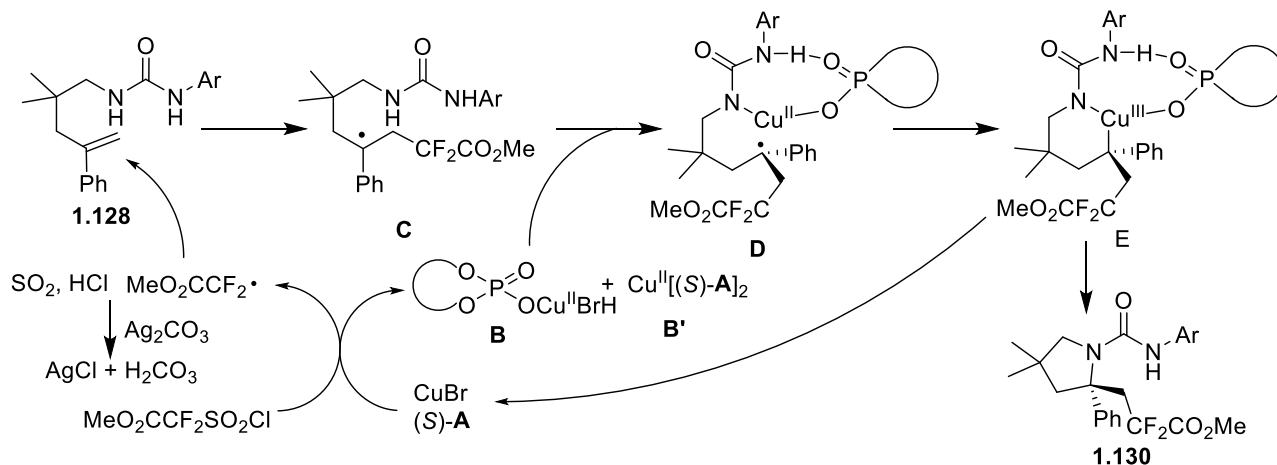


Схема 1.33. Запропонований механізм каталітичного асиметричного радикального амінодифлуорометилування *N*-алкенілсечовини

Таким чином, як короткий підсумок цього розділу огляду літературних джерел, який охоплює більшість доступних процедур синтезу флуорованих похідних піролізидину та індолізидину варто акцентувати увагу на наступних тезах. Для побудови трифлуорометильованого та дифлуорометильованого 1-азабіциклічного скелета обговорюваних гетероциклічних сполук було успішно застосовано класичні методи органічного синтезу, зокрема реакції циклоприєднання, відновлення гетероароматичних молекул, конденсації карбонільних сполук і процеси радикальної циклізації. У більшості випадків ці протоколи використовували хіральні субстрати із преінстальованою трифлуорометильною групою. Для синтезу скаффолдів піролізидину та індолізидину із ендоциклічною *гем*-дифлуорогрупою також було розроблено кілька синтетичних стратегій, які включають радикальну каскадну взаємодію аміновмісних олефінів із етилбромдифлуороацетатом, каталізовану міддю, а також каталітичне асиметричне радикальне амінодифлуорометилування алкенів із застосуванням метил флуоросульфонілдифлуороацетату. Ці методи характеризуються високою стереоселективністю і часто гарними виходами цільових продуктів.

Проте, незважаючи на те, що в літературі було описано низку стратегій діастерео- та енантіоселективного синтезу флуорованих піролізидинів та індолізидинів, ці насичені 1-азабіциклічні сполуки все ще є складними мішенями для хіміків-синтетиків. Це, зокрема, обумовлено недоліками

існуючих методів, до яких слід віднести використання специфічних каталізаторів, низькі виходи, складність масштабування та ін. Також, хочеться наголосити на тому, що більшість описаних у цьому розділі методів генерують нефункціоналізовані похідні піролізидину та індолізидину. Окреслений факт суттєво обмежує використання цих білдинг-блоків, оскільки можливість легко включати нові скаффолди в різні молекулярні каркаси є ключовим фактором, що визначає, наскільки добре білдинг-блоки будуть адаптовані практичними галузями і, зокрема, медичною хімією. Це створює серйозні передумови для пошуку нових методів та реагентів для одержання флуорованих 1-азабіциклічних скелетів. Більш того, «гарячий мікс» алкалоїдоподібних каркасів з високою біологічною активністю та органічно зв'язаних атомів флуору, які також знаходяться в топі напрямків сучасних досліджень, створює додатковий імпульс досліджень з поєднання цих фрагментів у одній молекулі та розширення існуючих методологій їх конструювання. Наступні експериментальні розділи дисертаційної роботи повною мірою розкривають наші досягнення у цьому напрямку.

РОЗДІЛ 2

ВИКОРИСТАННЯ β -ЕТОКСИВІНІЛ-(ФЛУОРОАЛКІЛ)КЕТОНІВ В СИНТЕЗІ ФЛУОРОАЛКІЛВМІСНИХ ПІРОЛІВ

2.1. Вступ

Похідні піролізидину та індолізидину є добре відомими природними похідними, які часто є ядром алкалоїдів та, як наслідок, виявляють широкий спектр біорелевантних властивостей [52, 53]. Це є однією з причин великої уваги дослідників до цих азабіциклічних систем, зокрема в сфері розробки препаративних методів їх одержання [54, 55, 56, 57, 58]. Селективне введення флуоровмісних фрагментів, як то трифлуорметильної групи, до базової структури піролізидинів та індолізидинів може бути корисним інструментом для цілеспрямованої зміни ADME-профілю сполуки, оскільки дозволить збільшити їх ліпофільність, метаболічну стабільність та, вірогідно, біодоступність, що робить отримані білдинг-блоки привабливими для (біо)органічної хімії [59, 60, 61]. У попередньому розділі було наведено приклади синтезу флуорованих піролізидинів та індолізидинів. Варто зазначити, що побудова дифлуорометиленвмісних похідних цих сполук описана значно краще, ніж синтез CF_3 -вмісних аналогів, для яких є лише два літературні приклади. Це, зокрема, підхід, що починається з каталітичного асиметричного алкілування Фріделя–Крафтса піролу β -трифлуорметильованим акрилатом (Схема 1.16). Другим методом є одержання трифлуорметильованих піролізидинів за допомогою реакції азометин-ілідів, утворених з *L*-проліну та альдегідів, з β -трифлуорметилакриламідом (Схема 1.14).

У попередніх дослідженнях нашої синтетичної групи було розроблено новий ефективний шлях для конструювання 3-трифлуорометилпіролів, які важко одержанти іншими методами, використовуючи β -алкоксивініл(трифлуорметил)кетони як зручні вихідні білдинг-блоки [62]. Логічним продовженням цієї роботи стала адаптація цієї методики та розробка альтернативних синтетичних методологій для отримання трифлуорметильованих похідних піролізидину та індолізидину з визначеною

стереохімією. Ретро-синтетичний аналіз вказує на те, що останні можуть бути одержані шляхом гідрування біциклічних піролів із преінстальованою CF_3 -групою. Таким чином, ключовим кроком на шляху до CF_3 -піролізидинів та індолізидинів є розробка ефективних методів побудови молекулярної платформи згаданих флуорованих піролів. Серед класичних методів конструювання трифлуорметильованих похідних піролу можна згадати пряме трифлуорметильовання пірольного кільця, 1,3-дипольні циклоприєднання та циклізацію з використанням трифлуорметильованих будівельних блоків, таких як α,β -ненасичені трифлуорметилкетони та трифлуорметильовані 1,3- або 1,4-дикарбонільні сполуки [63, 64, 65]. Інші методи включають однореакторне гідроамінування 2-трифлуорометил-1,3-енінів аліфатичними первинними амінами та подальшу електрофільну циклізацію/окислення продукту гідроамінування, опосередковану галогенуючим агентом [66], циклізацію амінотрифлуорметилпропаргілових спиртів каталізовану Au-вмісними сполуками [67], розширення циклу 2*H*-азирину за обробки 1-(3,3,3-трифлуоро-2,2-дигідроксипропіл)піридиній-1 бромідом і триетиламіном [68], а також трикомпонентну реакцію між *N*-арил-2,2,2-трифлуороацетімідойлхлоридами, діалкілацетилендикарбоксилатом та ізоціанідами [69].

2.2. Гетероциклізація TFAV-похідних проліну та піпеколінової кислоти

З огляду на окреслену вище стратегію досліджень важливим аспектом є вибір вихідних сполук для реалізації подальших синтетичних кроків. Наш попередній досвід вказує на те, що β -етоксивініл(трифлуорометил)кетон та його похідні, є зручними та доступними реагентами в синтезі трифлуорометилвмісних гетероциклічних сполук. Так, *N*-(β -трифлуороацетил)-вініл (TFAV) похідні проліну (**2.1**) та піпеколінової кислоти (**2.2**) раніше було використано [70] як вихідні сполуки для отримання біциклічних піролів **2.5** та **2.6**, що містять у своїй структурі трифлуорометильну та трифлуороацетильну групи (Схема 2.1).

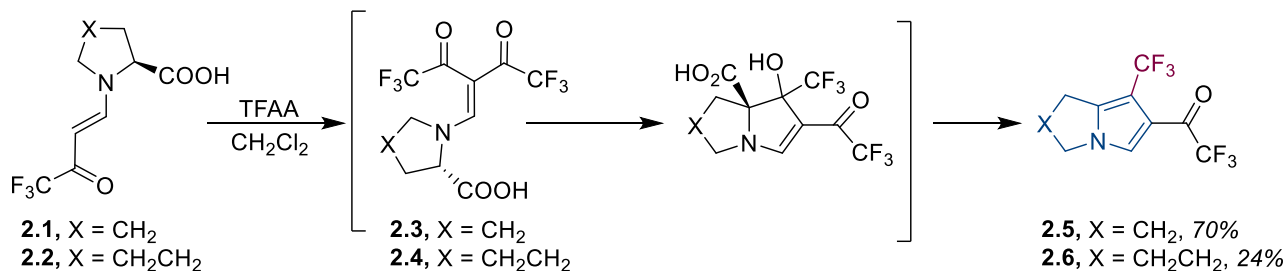


Схема 2.1. Використання TFAV похідних в синтезі біциклічних піролів

Розглядаючи можливий механізм утворення цих продуктів, автори припустили, що в ході реакції спочатку відбувається трифлуороацилювання вільного фрагменту з утворенням енаміндіонів **2.3** та **2.4** з наступною внутрішньомолекулярною циклізацією, дегідратацією та декарбоксілюванням. Разом з тим, у випадку TFAV-похідного тіапроліну **2.7** (Схема 2.2) в аналогічних умовах було отримано біциклічний трифлуорометилвмісний пірол **2.8** з виходом 52%, а аналогічний описаному вище *bis*-трифлуорометильний аналог **2.9** утворювався з виходом лише 14% [70].

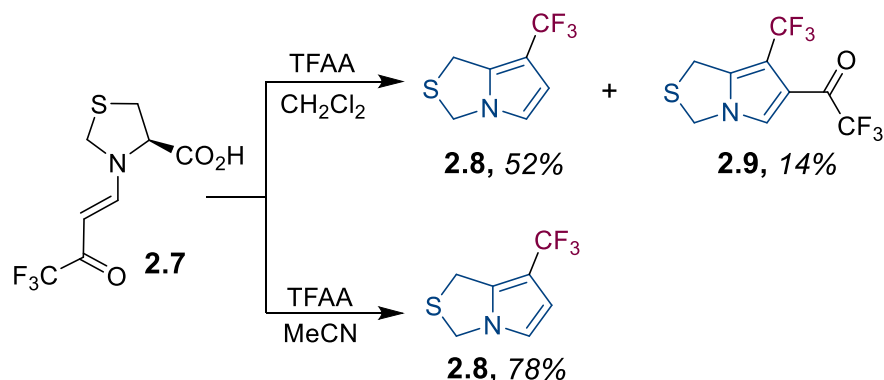


Схема 2.2. Взаємодія TFAV-похідного тіапроліну з TFAA

У процесі оптимізації умов цього перетворення було з'ясовано, що заміна розчинника з дихлорометану на ацетонітрил суттєво підвищує селективність процесу і продуктом циклізації TFAV-похідного **2.7** у цьому випадку став виключно біциклічний пірол **2.8** з високим виходом [71]. На основі цих результатів, нами було зроблено припущення, що за таких модифікованих умов циклізації енамінони **2.1** та **2.2** мають селективно утворювати цінні біциклічні трифлуорометилвмісні піроли – похідні дигідропіролізину та тетрагідроіндолізину – як основні продукти реакції. Ці речовини, як було окреслено раніше, є перспективними білдинг-блоками, в тому числі для синтезу

флуоровмісних аналогів природніх алкалоїдів шляхом відновлення пірольного циклу (Схема 2.3).

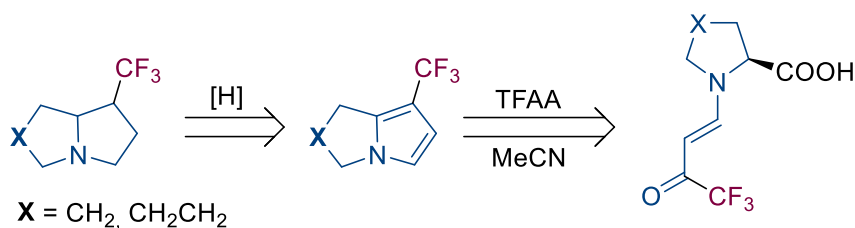


Схема 2.3. Ретро-синтетичний аналіз CF_3 -вмісних піролізидинів та індолізидинів

Для перевірки застосовності цієї ідеї для синтезу цільових похідних ми детально дослідили стадію циклізації шляхом скринінгу умов проведення реакції. На першому етапі нами було синтезовано енамінони **2.1** та **2.2** з відповідних *L*-амінокислот та β -етоксивініл(трифлуорометил)кетону (**2.11a**) за раніше опубліковано методикою (Схема 2.4) [72].

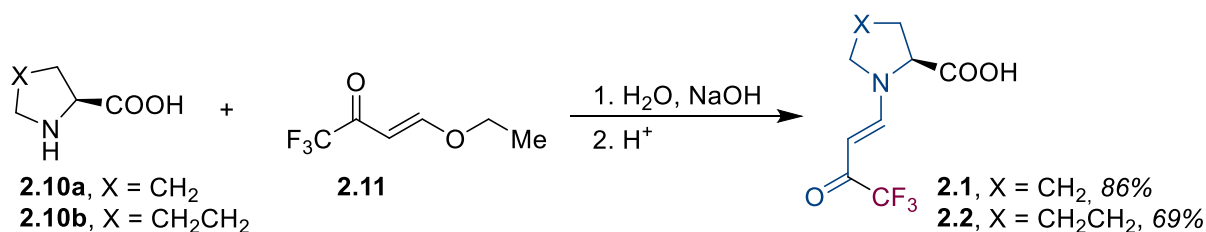


Схема 2.4. Синтез енамінонів – вихідних сполук для циклізації

У подальшому було вивчено циклізацію TFAV-похідної **2.1**. Реакцію проводили у середовищі ацетонітрилу з невеликим надлишком (5-10%) трифлуорооцтового ангідриду (TFAA) за кімнатної температури. Як результат із реакційної суміші було ізольовано цільовий трифлуорометилвмісний дигідропіролізин **2.12**, що містив невелику кількість (~2%) дизаміщеного ацильованого дигідропіролізину **2.13** згідно з даними ^{19}F ЯМР спектру суміші. Сполуку **2.12** було виділено та очищено шляхом перегонки у вакуумі з виходом 70% (Схема 2.5).

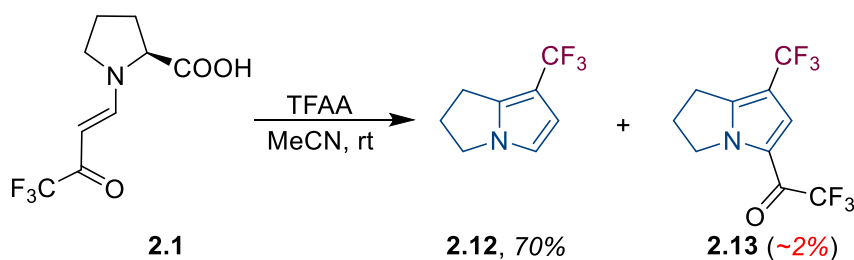


Схема 2.5. Циклізація TFAV-похідної проліну

Структуру одержаного трифлуорометилдигідропіролізину **2.12** було підтверджено даними ^1H , ^{19}F , ^{13}C ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії та даними елементного аналізу. У ^{19}F ЯМР спектрі CF_3 група дає сигнал у вигляді синглету за $-56,6$ м.ч., що є характерним для CF_3 групи 3-трифлуорометилпіролів [73]. Також будову сполуки **2.12** було доведено даними двовимірної ЯМР-спектроскопії (**Рисунок 2.1**).

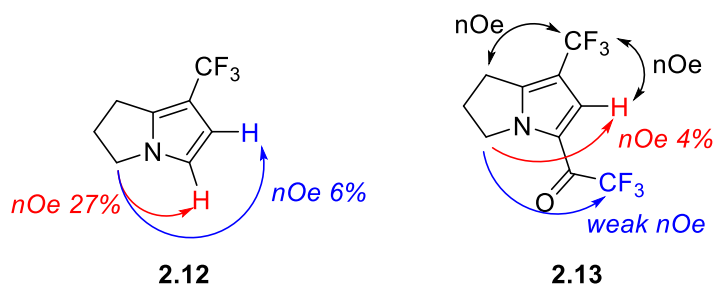


Рисунок 2.1. Результати NOE експериментів для сполуки **2.12**

У продовження експериментів нами було визначено, що додавання TFAA до розчину сполуки **2.12** в дихлорометані призводить до трифлуороацетилювання в α -положення пірольного ядра (**Схема 2.6**). Для повної конверсії вихідної сполуки потрібен лише невеликий надлишок TFAA (10%).

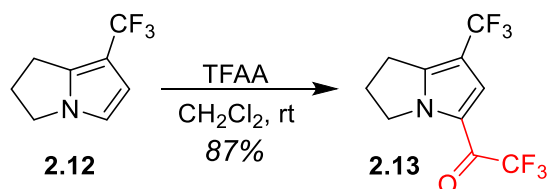


Схема 2.6. Трифлуороацетилювання сполуки **2.12**

Крім даних ^1H , ^{19}F , ^{13}C ЯМР-спектроскопії і мас-спектрометрії, будову речовини **2.13** було підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу (РСА) (**Рисунок 2.2**) та двовимірних NOESY ЯМР експериментів (**Рисунок 2.1**), що дає повну впевненість в структурі, а саме у взаємному положенні трифлуороацетильної та трифлуорометильної груп в пірольному циклі.

Аналізуючи дані попередніх досліджень *Andrew et al.* [70] ми несподівано виявили, що спектральні дані та фізичні характеристики сполуки **2.13** з великою точністю співпадали з даними, описаними для речовини **2.5** (**Схема 2.1**). Це дає змогу стверджувати, що автори помилились у інтерпретації

одержаних результатів, зокрема у положенні трифлуороацетильної групи та у послідовності стадій у процесі циклізації TFAV-похідної **2.1** (Схема 2.1).

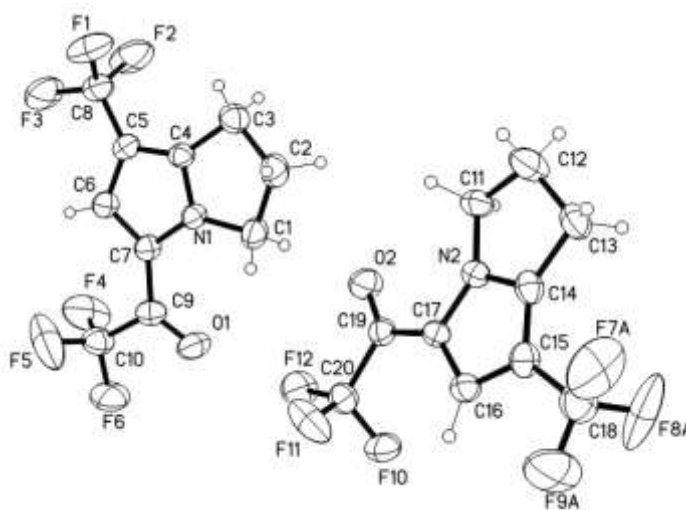


Рисунок 2.2. Результати рентгеноструктурного аналізу сполуки **2.13**

З огляду на одержані нові дані, ми запропонували можливий механізм циклізації похідної проліну **2.1** (Схема 2.7). Згідно з ним, на першому етапі відбувається утворення спряженого азометиніліду **A** за дії TFAA як дегідратуючого агента [74]. Утворення інтермедіату **A** створює передумови для декарбоксілювання і 1,5-електроцилізації [75], в результаті чого утворюється циклоаддукт **B**, який є резонансною структурою дигідропіролізину **2.12**. Можливість реалізації запропонованого механізму, який містить ключову стадію 1,5-електроцилізації проміжних азометинів було підтверджено проведеними комп'ютерними розрахунками (див. Додаток 2).

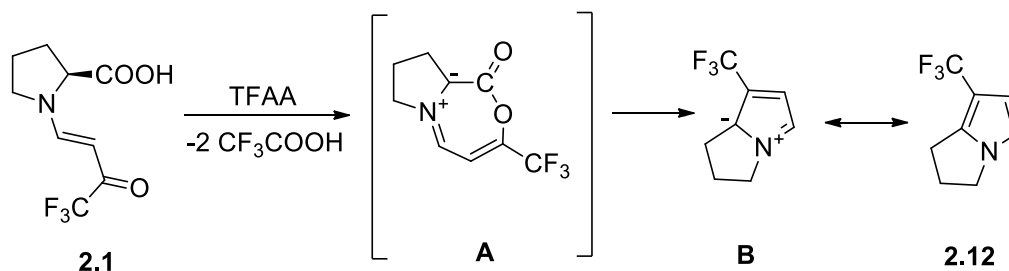


Схема 2.7. Запропонований механізм утворення сполуки **2.12**

Наступним етапом нашої роботи став пошук умов циклізації, які б дозволяли досягти утворення лише дигідропіролізину **2.12** без домішки трифлуороацетилзаміщеної похідної **2.13**. Для цього нами було досліджено взаємодію піролідину **2.1** з рядом конденсуючих реагентів. З цим, спроби провести циклізацію з такими реагентами як TsCl, DCC, CDI, SOCl₂, (COCl)₂ та

трифосгеном у середовищі ацетонітрилу або за відсутності розчинника виявились безуспішними. Зокрема, результатом використання DCC та TsCl у присутності піридину стало утворення цільового продукту **2.12** в суміші з рядом інших побічних продуктів згідно з даними ^{19}F ЯМР-спектроскопії. Разом з тим, продуктом реакції за використання оцтового ангідриду був лише цільовий біциклічний трифлуорометилвмісний пірол **2.12**, що був отриманий у чистому вигляді з виходом 65% після перегонки у вакуумі (Схема 2.8).

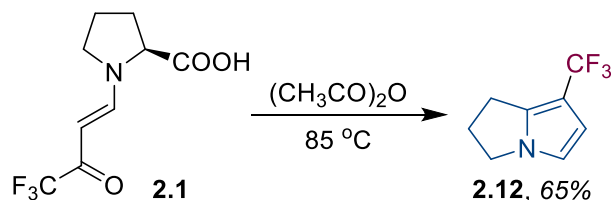


Схема 2.8. Селективне одержання похідної **2.12**

Надихнувшись цим результатом ми випробували вищеописані умови для циклізації іншого субстрату – TFAV-похідної піпеколінової кислоти **2.2**, яка мала б надати прямий доступ до CF_3 -тетрагідроіндолізинового каркасу. Проте досить несподівано нагрівання енамінону **2.2** в оцтовому ангідриді призвело до утворення тетрагідроіндолізину **2.14**, що містить трифлуороацетильну групу і ацетатний фрагмент в своїй структурі (Схема 2.9). При цьому цільовий біциклічний пірол **2.15** утворювався лише в незначній кількості (співвідношення продуктів 25:1 за даними ^{19}F ЯМР спектрів реакційної суміші).

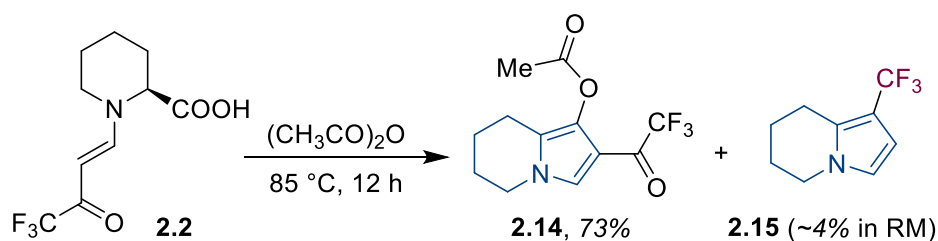


Схема 2.9. Циклізація TFAV-похідної піпеколінової кислоти, опосередкована оцтовим ангідридом

Речовину **2.14** було виділена і очищено перекристалізацією з гексану з виходом 73%. Поряд з даними ^1H , ^{19}F , ^{13}C ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії структуру **2.14** було додатково доведено даними РСА (Рисунок 2.3). Слід зазначити, що синтезований дизаміщений тетрагідроіндолізін **2.14** є новою не описаною раніше біциклічною похідною піролу.

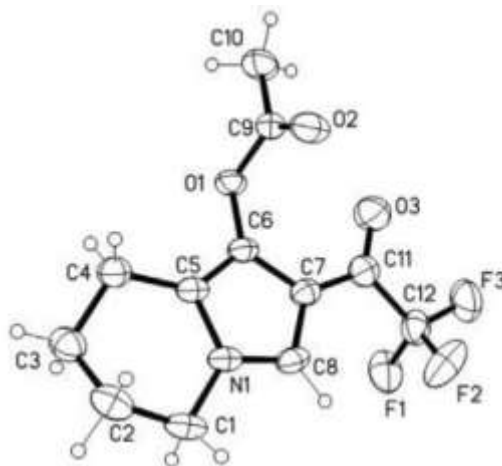


Рисунок 2.3. Результати рентгеноструктурного аналізу сполуки **2.14**

Зважаючи на новизну сполуки **2.14** та нетривіальний результат циклізації похідної **2.2** нами було раціоналізовано утворення біциклічної похідної шляхом запропонованого механізму цього перетворення. Згідно з ним ТFAV-похідна піпеколінової кислоти **2.2** за реакції з оцтовим ангідридом спочатку утворює змішаний ангідрид **C** (Схема 2.10). На наступному етапі, у результаті внутрішньомолекулярного ацилювання атому вуглецю за α -положенням енамінового фрагменту відбувається утворення кето-форми **D** гідроксивмісного піролу **E**, ацилювання якого призводить до утворення відповідного тетрагідроіндолізину **2.14**. Слід відмітити, що запропонований механізм базується на дослідженнях подібних перетворень структурно схожих фрагментів, які було проведено раніше [76].

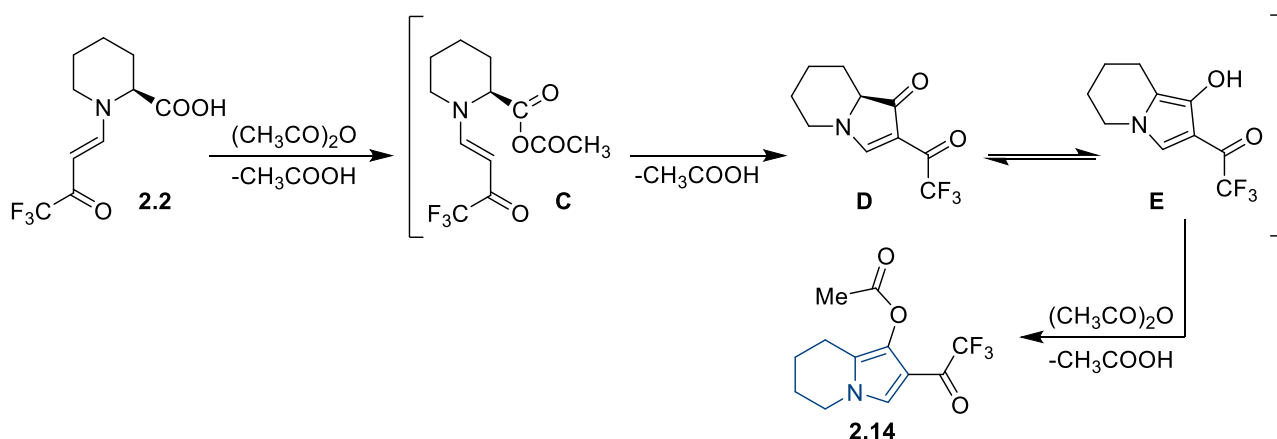


Схема 2.10. Запропонований механізм утворення сполуки **2.14**

Однією з причин такої відмінності у реакційній поведінці ТFAV-похідних проліну (**2.1**) та піпеколінової кислоти (**2.2**) може бути суттєва різниця у

конформаційній поведінці 5- та 6-членних циклів, і, як наслідок, у стабільності та реакційній здатності проміжних продуктів.

Тим не менш, цільовий біциклічний трифлуорометилвмісний пірол **2.15** було синтезовано взаємодією похідної **2.2** з 1.1 екв. TFAA в ацетонітрилі, як для похідної проліну **2.1**. За результатами ЯМР-спектроскопії тетрагідроіндолізін **2.15** був основним продуктом в реакційній суміші, його було виділено і очищено методом колонкової хроматографії з невисоким виходом 28% (Схема 2.11).

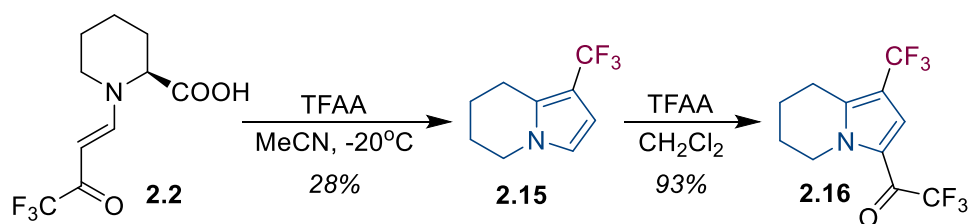


Схема 2.11. Синтез та трифлуороацетилювання CF₃-тетрагідроіндолізіну **2.15**

Подібно до 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізіну (**2.12**), сполука **2.15** за кімнатної температури легко взаємодіє з TFAA в дихлорметані утворюючи α -трифлуороацетилзаміщений біциклічний пірол **2.16**, який було виділено в чистому вигляді та з високим виходом 93%. Так само, як і у випадку дигідропіролізіну **2.13**, спектральні дані та фізичні характеристики трифлуороацетилвмісного піролу **2.16** виявились ідентичними сполуці **2.6** (Схема 2.1), описаній у попередній роботі [70], що ставить під великий сумнів інтерпретацію авторів цього дослідження стосовно структури тетрагідроіндолізинового продукту.

2.3. Гетероциклізація *N*-(β -поліфлуороацил)вініл похідних проліну та *N*-заміщених гліцинів

Наступним етапом нашої роботи стало застосування методів розроблених для синтезу біциклічних трифлуорометилвмісних піролів до розширеного кола вихідних субстратів, та дослідження їх поведінки в умовах реакції. Для цього шляхом взаємодії *L*-проліну (**2.10a**) з відповідними енонами **2.17a-i** було одержано ряд нових енаміонів **2.18a-f**, з варіацією будови

поліфлуороалкільного замісника та замісників у α - та β -положеннях вінільного фрагменту (Схема 2.12).

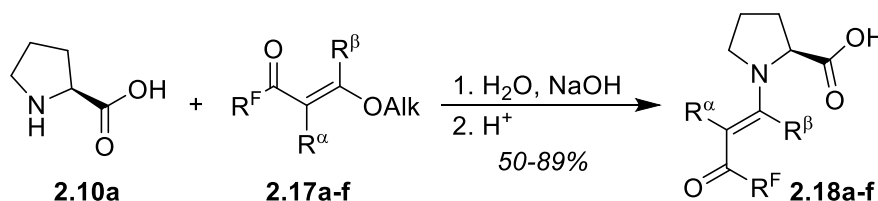


Схема 2.12. Синтез поліфлуороалкільвмісних субстратів для дослідження циклізації у похідні дигідропіролізину

Варто зазначити, що продукти **2.18a-f** було отримано з досить високими виходами, у той час як результати реакції проліну з енонами **2.17g-i** виявились негативними (Таблиця 2.1).

Таблиця 2.1. Виходи енамінонів **2.18**, одержаних з проліну

Сполука	R^F	R^α	R^β	Alk	Вихід, %
2.18a	C_2F_5	H	H	Et	80
2.18b	<i>n</i> - C_3F_7	H	H	Et	68
2.18c	CF_2Cl	H	H	Et	75
2.18d	CF_2Br	H	H	Et	71
2.18e	CHF_2	H	H	Et	50
2.18f	CF_3	H	Me	Me	89
2.18g	CF_3	Me	H	Et	-
2.18h	CF_3	Cl	H	Et	-
2.18i	CF_3	Br	H	Et	-

Так, у випадку взаємодії проліну з еноном **2.17g**, що містить метильну групу в α -положенні, результатом реакції був продукт гідролізу енону – відповідний кетоальдегід, що існує енольній формі, і стабілізований внутрішньомолекулярним водневим зв'язком. У випадку α -галогензаміщених енонів **2.17h,i** спостерігалось утворення складної суміші продуктів, цільові енамінони в чистому вигляді виділити не вдалося. Це може бути спричинене побічними процесами нуклеофільного заміщення атомів галогену [72].

Для варіювання структури піролідинового фрагмента у реакції з еноном **2.11** було використано комерційно доступний (4*R*)-4-гідрокси-*L*-пролін (**2.10c**).

Реакція перебігала легко з утворенням відповідної TFAV-похідної **2.18j**, що містить функціональну групу в циклічному амінокислотному фрагменті (Схема **2.13**).

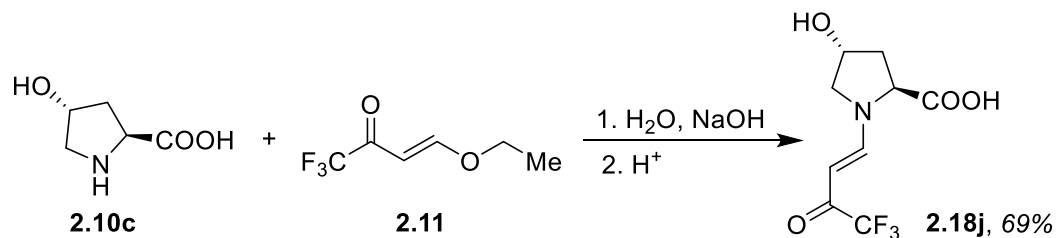


Схема 2.13. Використання 4-гідроксипроліну в синтезі TFAV-похідної

Окрім циклічних пролінів **2.10** у взаємодії з еноном **2.11** було використано ряд ациклічних амінокислот **2.19a-c**. Як результат, з високими виходами було одержано ряд *N*-(β-трифлуороацетил)вініл похідних гліцинів **2.20a-c** (Схема **2.14**).

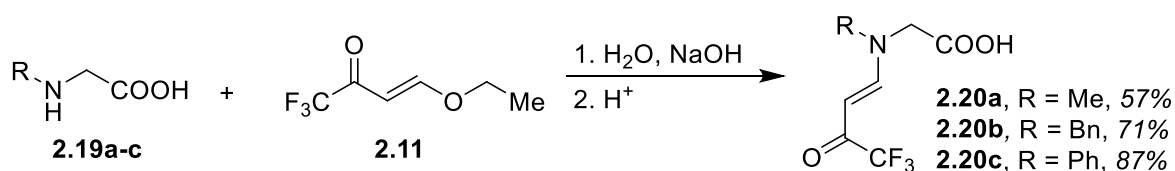


Схема 2.14. Синтез *N*-(β-трифлуороацетил)вініл похідних гліцинів

Внаслідок сильного спряження між ендоциклічним нітрогеном та еноновим фрагментом обертання навколо C-N зв'язку загальмоване. З цієї причини сполуки **2.18a-f**, **2.18j** та **2.20a-c** існують у вигляді динамічної рівноважної суміші двох конформерів – *s-cis* та *s-trans* (Схема **2.15**).

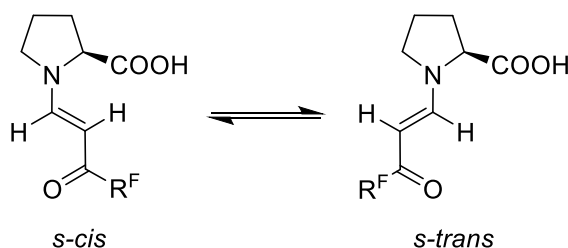


Схема 2.15. Конформери *N*-вініл похідних проліну

Існування *N*-вініл похідних проліну у вигляді двох конформерів підтверджується їх ЯМР спектрами, у яких спостерігається подвоєння та уширення відповідних сигналів. Співвідношення конформерів залежить від ряду чинників: природи розчинника, концентрації енамініонів, температури та структури замісників, що зв'язані з атомом нітрогену [77, 78]. Для прикладу, в ^1H ЯМР спектрі сполуки **2.18c** (розчинник – $\text{DMSO}-d_6$, кімнатна температура)

спостерігається співвідношення конформерів 78:22 (**Рисунок 2.4**); *транс*-конфігурація подвійного зв'язку підтверджується характерним значенням КССВ (12.1 Гц) для обох конформерів. А в спектрі цієї ж речовини в CDCl_3 (**Рисунок 2.5**) співвідношення конформерів було 90:10.

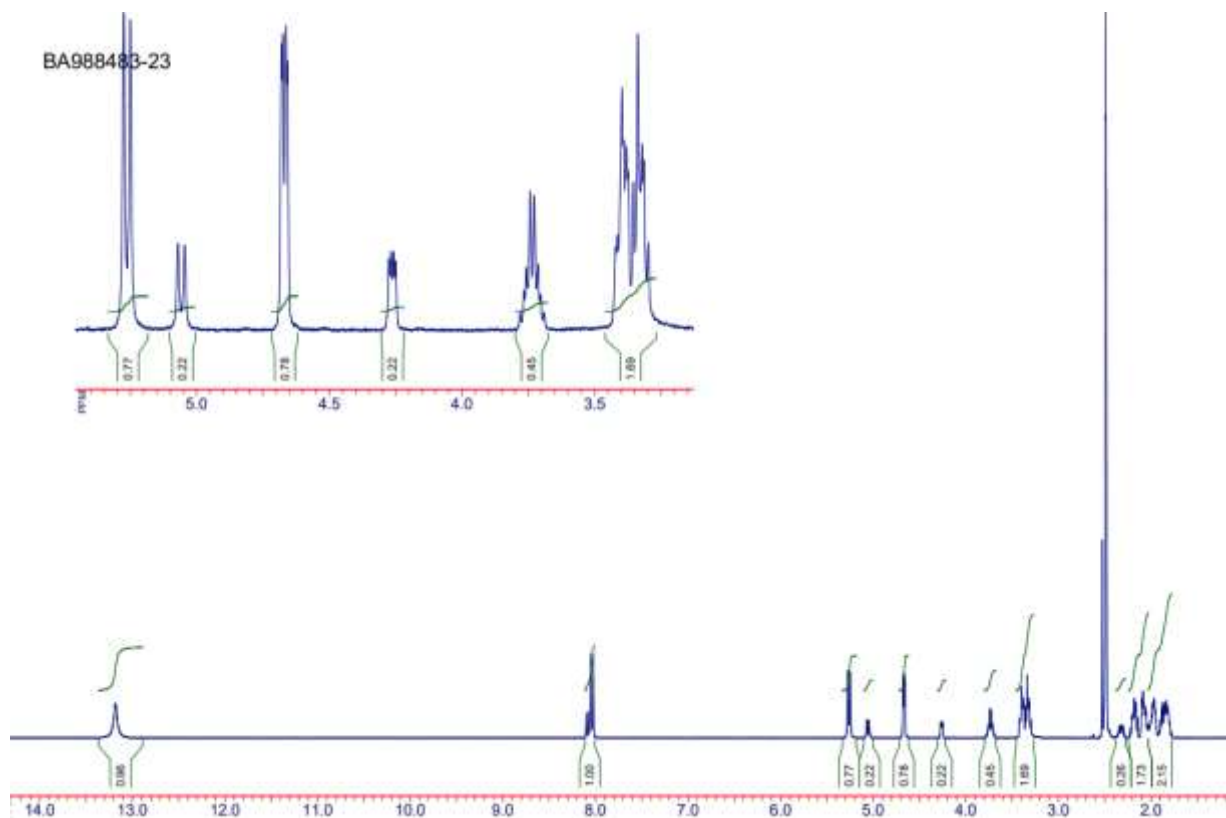


Рисунок 2.4. ^1H ЯМР спектр сполуки **2.18c** ($\text{DMSO-}d_6$, r.t.)

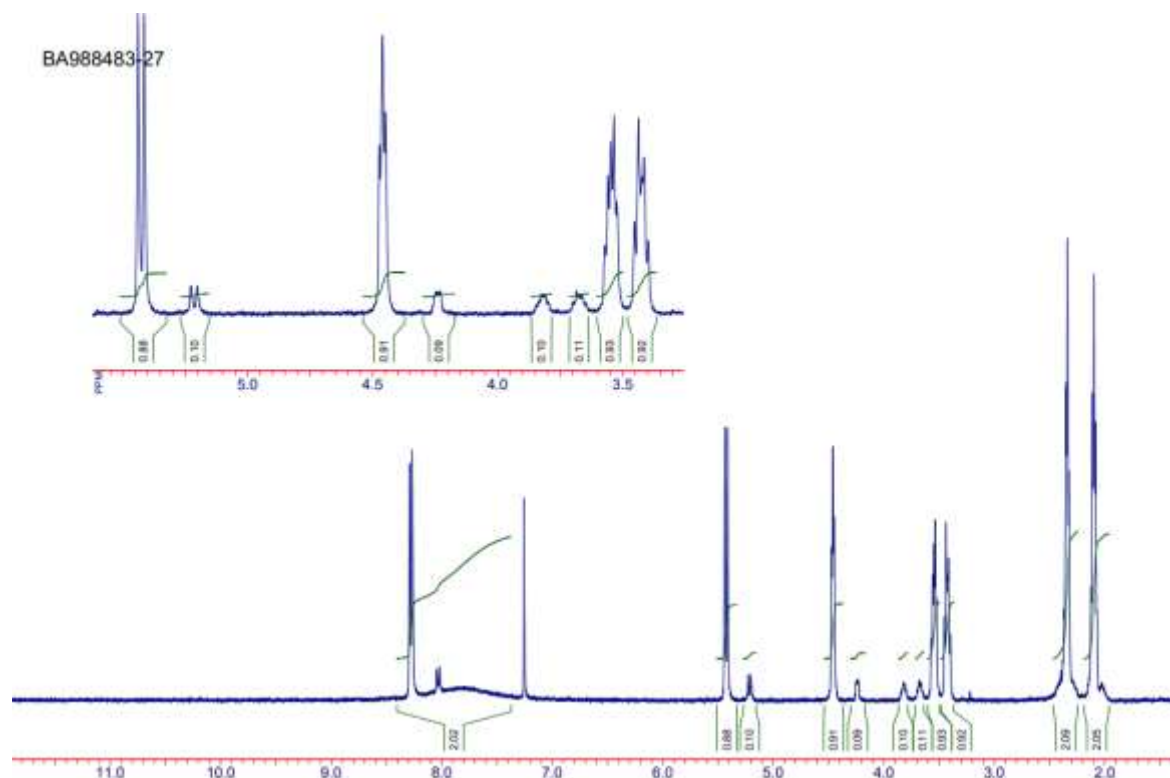


Рисунок 2.6. ^1H ЯМР спектр сполуки **2.18c** (CDCl_3 , r.t.)

Циклізацію одержаних *N*-вініл похідних **2.18a-f** та **2.20a-c** в трифлуорометил- та поліфлуороалкілпіроли було досліджено за умов, знайдених раніше: (а) нагрівання в оцтовому ангідриді за 85-100°C; (б) взаємодія з TFAA в дихлорометані за кімнатної температури. Для інтерпретації результатів реакцій було використано аналіз ¹⁹F ЯМР спектрів реакційних сумішей. Завдяки значній чутливості флуоровмісних фрагментів, хімічний зсув сигналів CF₃- та CF₂-груп, що безпосередньо зв'язані з пірольним циклом, зсувається в слабше поле на 15-20 м.ч. порівняно із сигналами вихідних сполук, що робить цей метод аналізу простим і ефективним одночасно.

У результаті проведених експериментів було визначено, що заміна трифлуорометильної групи на перфлуороетильну призводить до утворення суміші 5 флуоровмісних сполук. Використосуючи колонкову хроматографію було виділено її основний компонент – ацетоксивмісну похідну **2.21a** (Схема 2.16), механізм утворення якої є аналогічним описаному для сполуки **2.14** (Схема 2.9).

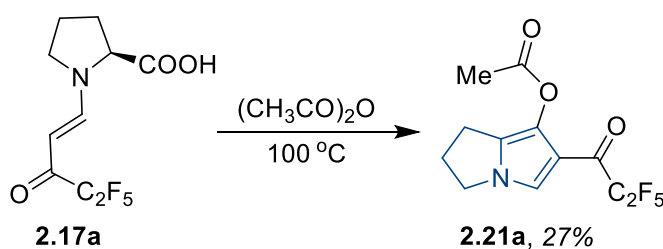


Схема 2.16. Перфлуороетильна похідна **2.17a** в реакції з оцтовим ангідридом

Подальше збільшення довжини перфлуороалкільного фрагменту призводить до утворення ще більш складної суміші сполук. Так, внаслідок взаємодії енамінону **2.17b** з оцтовим ангідридом утворюється суміш неідентифікованих продуктів, з якої виділити цільову речовину не вдалося. Спираючись на той факт, що продуктом реакції енамінону **2.2** з TFAA був цільовий біциклічний пірол **2.15**, гетероциклізацію сполук **2.17a** та **2.17b** також було вивчено за цих умов з надією отримати бажаний результат (Схема 2.17). У результаті, як і в випадку сполуки **2.2**, було отримано цільові поліфлуороалкілвмісні дигідропіролізини з помірними виходами.

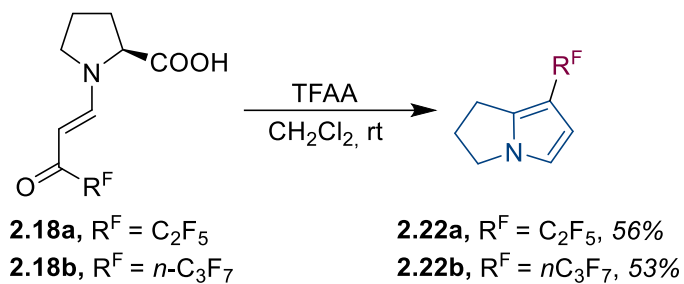


Схема 2.17. Циклізація C_2F_5 та nC_3F_7 похідних дією TFAA

Наслідком заміни CF_3 групи у еноновому фрагменті на CF_2Cl , CF_2Br або CHF_2 стало сильне осмолення реакційної суміші за нагрівання енамініонів **2.18c-e** в оцтовому ангідриді або їх взаємодії з TFAA за кімнатної температури. У цих випадках нам не вдалося виділити жодного флуоровмісного продукту реакції. За даними ^{19}F ЯМР спектрів можна констатувати повну деструкцію флуороалкільних груп. Ймовірним поясненням цього, є припущення, що у цільових дигідропіролізінах, які утворюються, дифлуорометильний фрагмент є менш стійким до гідролітичних процесів у порівнянні з CF_3 -групою. Наслідком цього є перетворення цих замісників на карбоксильну ($R_F = CF_2Cl$, CF_2Br) або альдегідну ($R_F = CF_2H$) функції, що сприяє полімеризації, деструкції та осмоленню компонентів реакційної суміші внаслідок ацидофобності пірольного ядра. Схожу поведінку CF_2Cl - та CF_2H -груп в β -положенні пірольного циклу раніше було обгрунтовано значним електродонорним ефектом піролу [73].

У випадку нагрівання енамінону **2.18f** в оцтовому ангідриді було одержано цільовий біциклічний пірол **2.22f** як основний продукт реакції, який було хроматографічно очищено з помірним виходом (**Схема 2.18**).

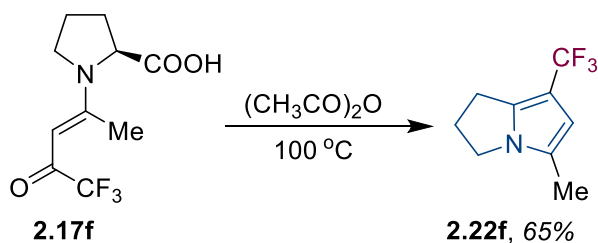


Схема 2.18. TFAV-похідна з β -Me групою у реакції з оцтовим ангідридом

Внаслідок взаємодії гідроксивмісної TFAV-похідної **2.18j** з оцтовим ангідридом утворення цільового піролу в реакційній суміші було зафіксоване, однак, через осмолення та значну кількість побічних продуктів, виділити його в

чистому вигляді не вдалося. Зміна конденсуючого реагента на TFAA дозволила ізолювати дигідропіролізин **2.22j** з виходом 64% (Схема 2.19).

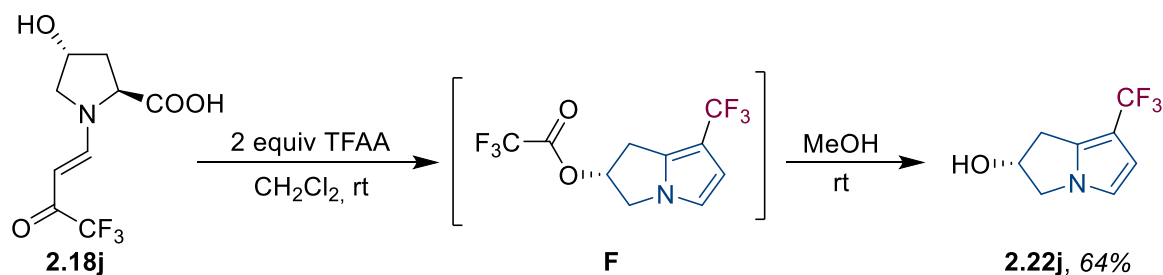


Схема 2.19. Синтез CF₃-гідроксидигідропіролізину

Особливістю цієї реакції було використання 2 еквівалентів TFAA, що пояснюється початковим трифлуороацетилюванням гідроксильної групи. Утворений внаслідок циклізації інтермедіат **F**, легко втрачає трифлуороацетил за рахунок переестерифікації після розчинення його в метанолі і витримування певний час за кімнатної температури.

Ациклічні енаміони **2.19** також було досліджено у реакціях гетероциклізації. Зокрема, за даними ¹⁹F ЯМР спектрів було визначено, що нагрівання суміші TFAV-похідної *N*-метилгліцину **2.19a** з оцтовим ангідридом впродовж 2 годин призводило до невисокої конверсії вихідної сполуки. Проте завдяки тому, що вміст побічних продуктів був невеликим, пірол **2.23a** вдалося ізолювати, хоча і з невеликим виходом, що може бути обумовлено його високою леткістю (Схема 2.20).

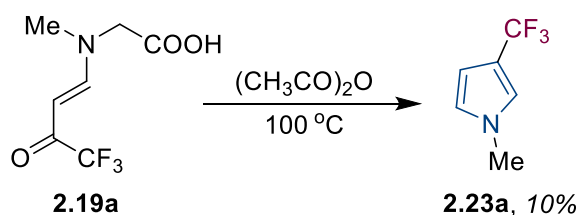


Схема 2.20. Синтез 1-Ме-3-СF₃-піролу

Збільшення часу проведення реакції суттєво не підвищує конверсію **2.19a**, однак збільшує вміст побічних продуктів. Внаслідок взаємодії **2.19a** з TFAA в дихлорометані утворення піролу **2.23a** не було зафіксовано взагалі.

Взаємодія *N*-бензиленамінону **2.19b** з оцтовим ангідридом дала суміш двох продуктів (Схема 2.21): піролу **2.23b** та продукту **2.24b** (структура якого аналогічна **2.14**) зі співвідношенням приблизно 1:3 за даними ¹⁹F ЯМР-спектроскопії та LC-MS. Цю суміш вдалося розділити хроматографічно, проте

чисті продукти було ізольовано з невисокими виходами. У цьому випадку метод з використанням TFAA показав себе з кращої сторони і цільовий 1-бензил-3-(трифлуорометил)-1*H*-пірол (**2.23b**) було виділено зі значно кращим виходом (Схема 2.20).

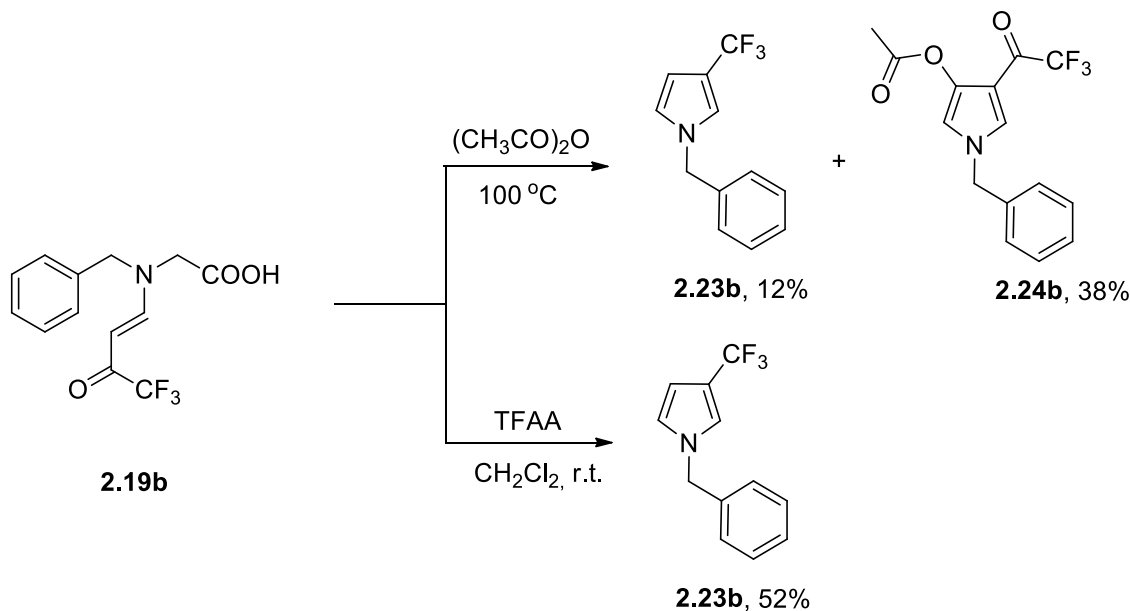


Схема 2.21. Використання *N*-бензил похідної гліцину **2.19b** в реакції гетероциклізації

Реакція TFAV-похідного **2.19c** в оцтовому ангідриді не призводила до утворення структур подібних **2.23b** чи **2.24b**. Для цієї похідної спостерігається утворення кількох CF_3 -вмісних речовин з невизначеною структурою. Подібна ситуація має місце і в випадку взаємодії **2.19c** з TFAA. Такий негативний результат можна пояснити побічними додатковими процесами ацилювання та\або конденсації за участю анілінового фрагменту, чутливого до електрофільних реагентів.

Таким чином у результаті описаних у цьому розділі досліджень було визначено найперспективніші умови для проведення гетероциклізації енамініонів, а саме їх нагрівання в оцтовому ангідриді та взаємодія з TFAA за кімнатної температури. Вибір умов у кожному конкретному випадку залежить від структури вихідного енону та визначається експериментально. Застосування цих конденсуючих агентів дозволило одержати ряд перспективних низькомолекулярних флуоровмісних білдинг-блоків із ядром дигідропіролізину, тетрагідроіндолізину та піролу.

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 7-(ПОЛІФЛУОРОАЛКІЛ)-2,3-ДИГІДРО-1H-ПІРОЛІЗИНІВ

Відомо, що трифлуорометилвмісні піроли та їх похідні є важливим структурним фрагментом природних та синтетичних біологічно активних молекул, що робить білдинг-блоки на їх основі важливими складовими в синтетичній та медичній органічній хімії [79, 80]. З іншої сторони, привабливість та легкість використання білдинг-блоків у синтетичних протоколах дуже часто пов'язана з можливістю їх подальшої функціоназації. Зазвичай, бажаним є наявність у структурі функціональних фрагментів, які легко модифікувати та використати таким чином для введення вихідного білдинг-блоку до структури більш складного каркасу. З огляду на це, наступним етапом роботи стала функціоналізація отриманих нами 7-(поліфлуороалкіл)-2,3-дигідро-1H-піролізинів, для чого нами було проведено дослідження хімічних властивостей цієї гетероциклічної системи та розроблено синтетичні підходи до інсталювання функціональних груп.

3.1. Ацилювання 7-(поліфлуороалкіл)-2,3-дигідро-1H-піролізинів

У розділі 2.2 було показано, що 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізин (**2.12**) та 1-(трифлуорометил)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін (**2.15**) легко реагують з TFAA за кімнатної температури (за типом реакції Фріделя-Крафтса) без необхідності додаткових каталізаторів, утворюючи α -трифлуороацетилзаміщені похідні з високими виходами (Схеми 2.6 та 2.11). Аналогічним чином нами було синтезовано трифлуороацетилвмісний пірол **3.1a** з виходом 78% (Схема 3.1).

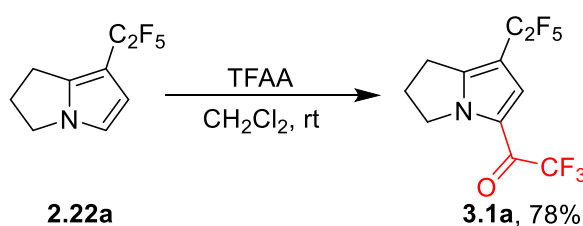


Схема 3.1. Трифлуороацетилювання сполуки **2.22a**

Вихід продукту **3.1a** був дещо нижчим ніж для CF₃-похідної **2.13**. Це можна пояснити більш сильним негативним індуктивним ефектом перфлуороетильної групи порівняно з трифлуорометильною, внаслідок чого сполука **2.22a** є менш чутливою до електрофільної атаки ніж пірол **2.12**.

Схожим чином, було синтезовано гідроксивмісну похідну **3.1b** (Схема 3.2). Як і у випадку циклізації гідроксивмісного енамінону **2.18j** для проведення реакції необхідною умовою було використання додаткового еквівалента TFAA, порівняно з піролами, які не містять гідроксильної функції. Спочатку утворюється трифлуороацетильований за атомом кисню інтермедіат **G**, який без виділення конвертується у спирт **3.1b** за обробки метанолом.

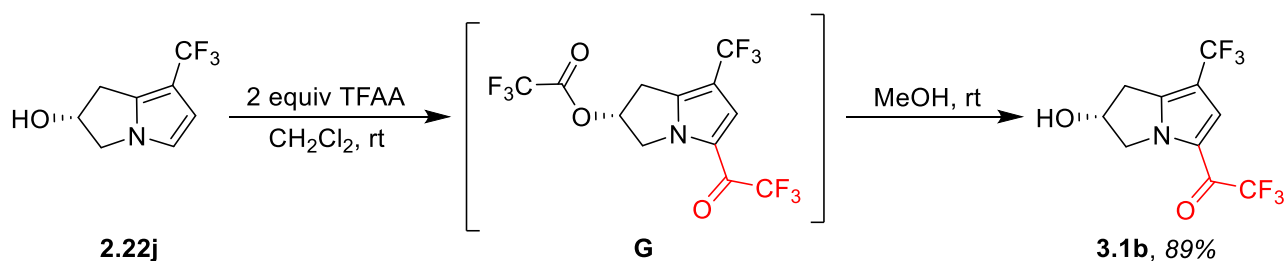


Схема 3.2.

Таким чином, структурні відмінності вихідних субстратів для трифлуороацетилювання (подовження поліфлуороалкільного замісника, розширення конденсованого аліфатичного циклу, наявність замісника в аліфатичному циклі) не викликали серйозних відмінностей у перебігу цієї реакції. Усі чотири α -трифлуороацетилзаміщені піроли було отримано з високими виходами (78-93%, **Рисунок 3.1**), що свідчить про майже однакову реакційну здатність субстратів і гарну відтворюваність результатів.

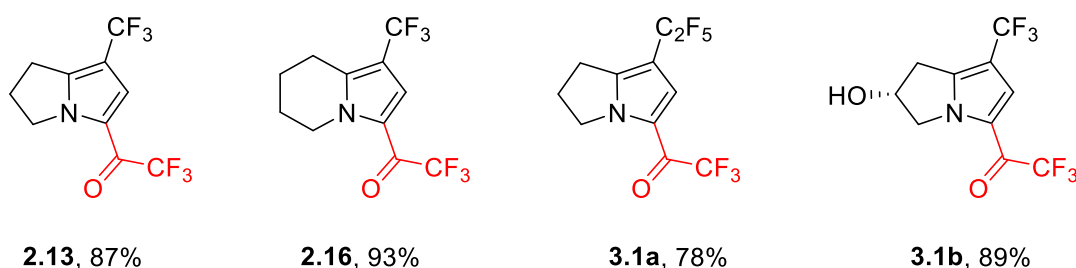


Рисунок 3.1. Структури та виходи трифлуороацетильованих продуктів

Зважаючи на такі результати, 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин (**2.12**), як найбільш доступний представник отриманих гетероциклів,

було обрано модельним об'єктом для подальшого дослідження хімічних властивостей і функціоналізації біциклічних піролів (**Рисунок 3.2**).

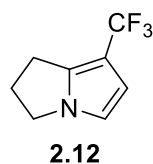


Рисунок 3.2. Модельна сполука для дослідження хімічних властивостей біциклічних піролів

Подібним чином, як у випадку реакції з TFAA, біциклічний пірол **2.12** вступає в взаємодію з трихлороацетил хлоридом (**Схема 3.3**). Реакція перебігає за кімнатної температури та за відсутності каталізаторів. Для повної конверсії вихідної сполуки необхідним є використання лише невеликого надлишку (10%) ацилюючого реагенту. Сполука **3.2** була виділена з майже кількісним виходом та використана в наступній стадії без додаткової очистки. Галоформним розщепленням трихлороацетилвмісного кетону з високим виходом було одержано перспективний білдинг-блок – карбонову кислоту **3.3**. За класичних умов на основі кислоти **3.3** було синтезовано метиловий естер **3.4**, вихід продукту також був високим.

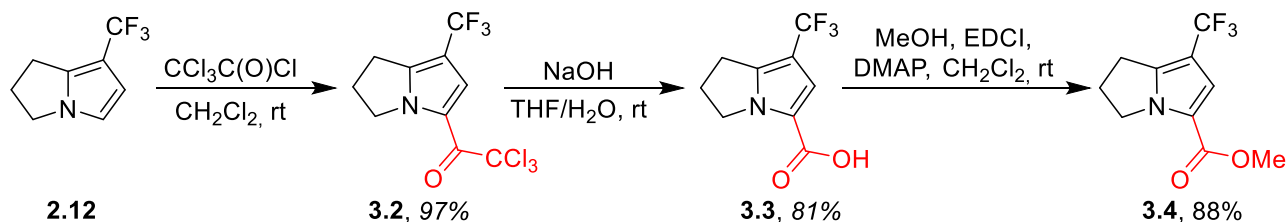


Схема 3.3. Уведення карбоксильної функції до структури сполуки **2.12**

Ацилювання

7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізину

етоксалілхлоридом потребувало дещо вищої температури проведення реакції (40°C). За кімнатної температури конверсія склала лише близько 60% через 16 годин взаємодії згідно з даними ЯМР спектрів (**Схема 3.4**).

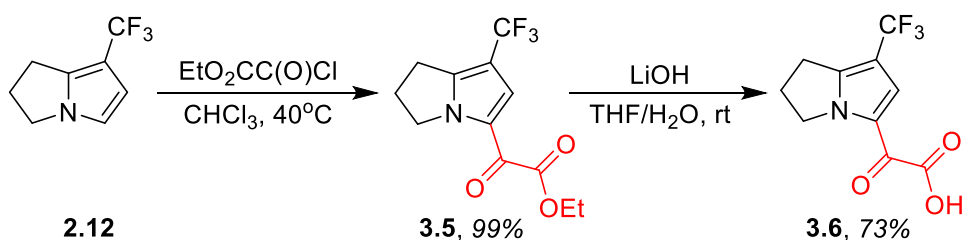


Схема 3.4. Ацилювання піролу **2.12** етоксалілхлоридом

Естер **3.5** було виділено в чистому вигляді з кількісним виходом. Лужний гідроліз одержаного естеру дозволив одержати відповідну кето-кислоту **3.6**.

Використання слабкіших електрофілів у реакції ацилювання мало свої особливості. Як було показано в попередньому розділі, сполука **2.12** утворюється в чистому вигляді без домішки ацетил-заміщеного піролу, за нагрівання (85°C) енамінону **2.1** в оцтовому ангідриді. Навіть у більш жорстких умовах ($115\text{-}120^{\circ}\text{C}$) ацетилювання піролу **2.12** не відбувається. Більш того, за відсутності каталізатора сполука **2.12** не реагує навіть з більш реакційноздатним ацетилхлоридом. Одержати відповідну ацетилвмісну похідну **3.7** вдалось шляхом ацетилювання **2.12** оцтовим ангідридом в дихлорометані у присутності комплексу трифлуориду бору з діетиловим етером (Схема 3.4). Наявність кислоти Льюїса значно полегшує даний процес, і реакція з Ac_2O відбувається вже за кімнатної температури.

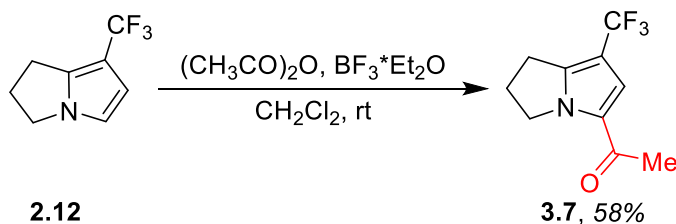


Схема 3.4. Каталітичне ацетилювання дигідропіролізину **2.12**

Варто відзначити, що спроби використати інші каталізатори (AlCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4) в комбінації з оцтовим ангідридом або ацетилхлоридом виявились безуспішними: спостерігалось сильне осмолення реакційної суміші та утворення великої кількості побічних продуктів, що є наслідком високої ацидофобності пірольного фрагмента біциклу. Так, наприклад, за додавання AlCl_3 до розчину **2.12** в дихлорометані, навіть у відсутності AcCl чи Ac_2O , розчин відразу чорніє, обробка водою реакційної суміші через 3-5 хв призводила до виділення суміші, що містила велику кількість важко ідентифікованих продуктів за даними ЯМР спектрів. У випадку використання ZnCl_2 та проведення реакції за кімнатної температури конверсія піролу **2.12** була невисокою.

Каталіз комплексом трифлуориду бору з діетиловим етером було використано у взаємодії піролу **2.12** з бензоїлхлоридом та хлороацетилхлоридом. Однак, в обох випадках спостерігалось утворення значної кількості побічних продуктів і цільові сполуки виділити в чистому вигляді не вдалося.

Таким чином, пірольний цикл в 7-(поліфлуороалкіл)-2,3-дигідро-1*H*-піролізинах можна успішно функціоналізувати за α -положенням з використанням класичної реакції Фріделя-Крафтса та сильних ацилюючих реагентів. У той же час менш реакційноздатні ацилятори потребують застосування кислот Льюїса як каталізаторів і не завжди дозволяють одержати бажаний продукт.

Синтезовані кетони можуть бути успішно використані для одержання відповідних вторинних спиртів. Так, на прикладі відновлення сполуки **2.13** з використанням натрій борогідриду було отримано спирт **3.8** з високим виходом (Схема 3.5).

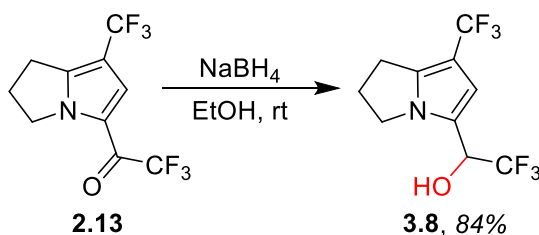


Схема 3.5. Відновлення ацильованого продукту **2.13**

3.2. Галогенування 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізинів

Наступним етапом нашої роботи стала розробка методів галогенування трифлуорометилзаміщених піролів, з огляду на важливість подібних галогенвмісних білдинг-блоків для органічного синтезу. Такі галогеновані сполуки є субстратами для великої кількості перетворень, як то реакції металювання, крос-сполучення та ін.

Результатом взаємодії піролу **2.12** з бромом за кімнатної температури в оцтовій кислоті, хлороформі та етанолі було утворення суміші моно-, дибромозаміщених похідних та інших побічних продуктів. Використання стехіометричної кількості *N*-бромсукциніміду як альтернативного джерела

«електрофільного» броду в розчині диметилформаміду дозволило одержати цільову похідну **3.9** в чистому вигляді з високим виходом (**Схема 3.6**).

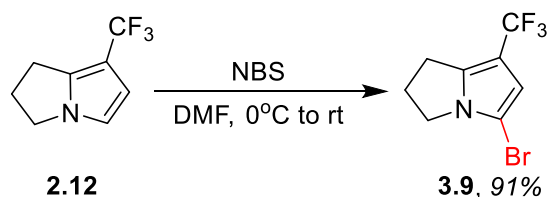


Схема 3.6. Бродування похідної **2.12**

Будову бродованого продукту **3.9** було підтверджено методами ^{13}C АРТ та ^1H - ^{13}C НМВС (**Рисунок 3.3**).

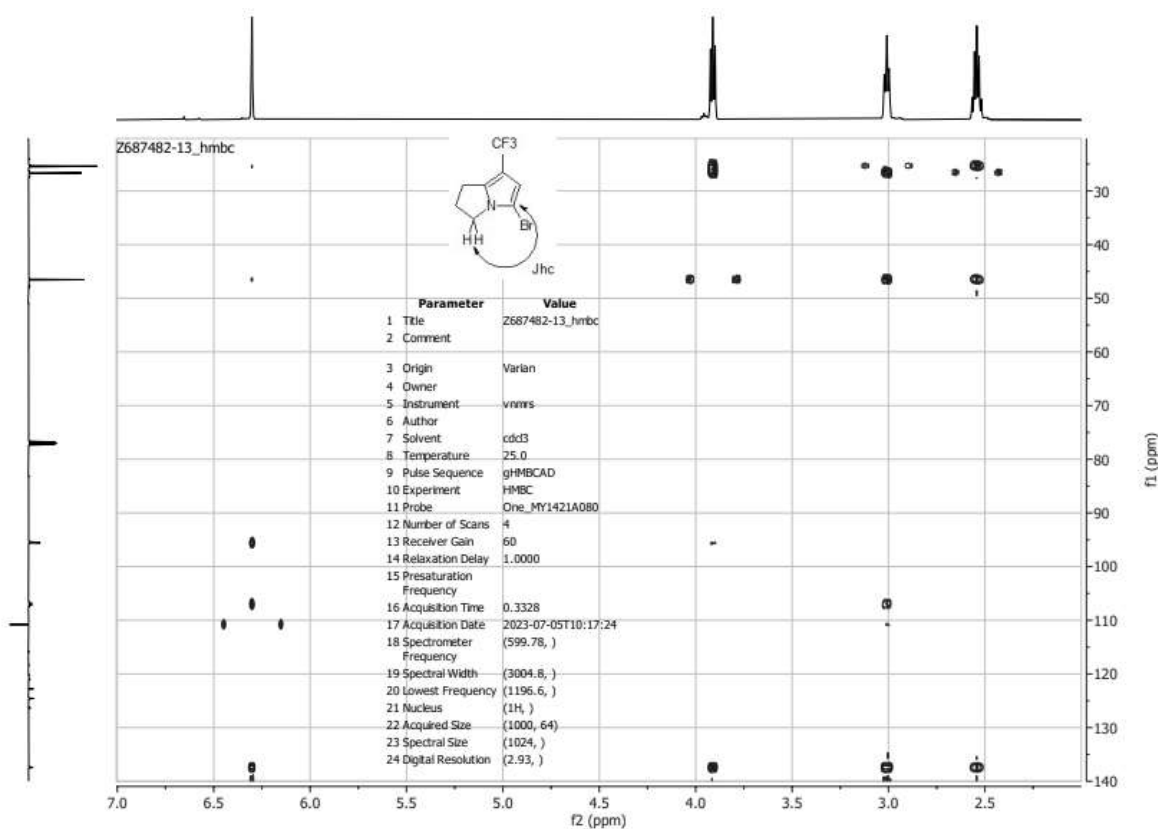


Рисунок 3.3. ^1H - ^{13}C НМВС продукту бродування **3.9**

Аналогічним чином було отримано 5-хлор- та 5-йодпохідні **3.10** та **3.11** шляхом взаємодії піролу **2.12** з *N*-хлоросукцинімідом та *N*-йодосукцинімідом, відповідно (**Схема 3.7**).

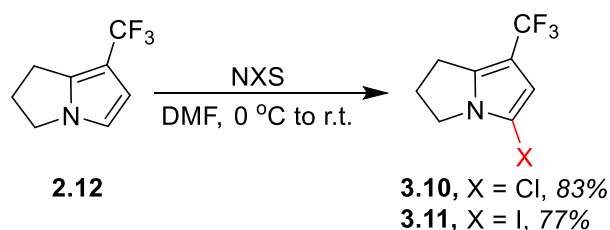


Схема 3.7. Хлорування та йодування піролу **2.12**

Слід відмітити, що для одержання 5-галогено-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізинів в чистому вигляді необхідно використовувати точну стехіометричну кількість відповідного галогенуючого реагенту. У випадку використання навіть невеликого його надлишку (1,1 еквівалент) було зафіксовано утворення 5-7% домішки дигалогензаміщеного піролу, як наслідок галогенування продуктів **3.9-3.11** у вільне положення 6 гетероциклічної системи. На основі цих спостережень, слід очікувати, що сполуки з замісником (FG) в α -положенні пірольного фрагмента можуть вступати в реакцію з *N*-галогеносукцинімідами з утворенням нових біфункціоналізованих продуктів, які є особливо цікавими для органічного синтезу (**Схема 3.8**).

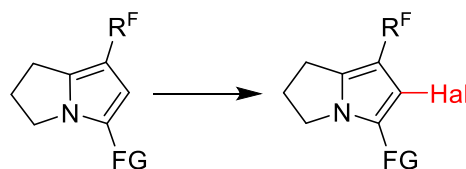


Схема 3.8. Напрямок галогенування α -функціоналізованих дигідропіролізинів

З метою одержання таких біфункціональних реагентів, сполуки із замісником в положенні 5 піролізинової системи було використано в реакції з *N*-бромосукцинімідом (**Схема 3.9**).

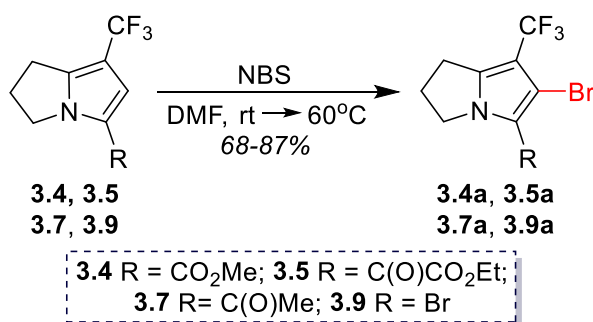


Схема 3.9. Галогенування 5-заміщених дигідропіролізинів

Експериментально було визначено, що піроли **3.7** і **3.9** із ацетильною групою або атомом бром у положенні 5 пірольного циклу, доволі легко за кімнатної температури утворюють монобромід **3.7a** та дибромід **3.9a**, відповідно із прийнятними виходами (**Таблиця 3.1**).

Таблиця 3.1. Виходи та умови проведення реакції галогенування 5-заміщених дигідропіролізинів

Вихідна речовина	R	Продукт	Температура, °C	Вихід, %
3.4	COOMe	3.4a	40 °C	74
3.5	C(O)OOEt	3.5a	60 °C	87
3.7	C(O)Me	3.7a	r.t.	68
3.9	Br	3.9a	r.t.	73

Взаємодія карбонових кислот **3.3** та **3.6** з NBS за кімнатної температури була менш препаративною та цільові сполуки утворювалися зі значною кількістю побічних продуктів. У той же час, естери цих кислот **3.4** та **3.5** повертали реакції селективність і відповідні бромовмісні похідні було виділено в чистому вигляді. Підвищення конверсії у випадку естерів потребувало незначного нагріву реакційної суміші. Для одержання бромозаміщених карбонових кислот **3.3a** та **3.6a** було реалізовано альтернативний шлях гідролізу відповідних естерів **3.4a** та **3.5a** (Схема 3.10).

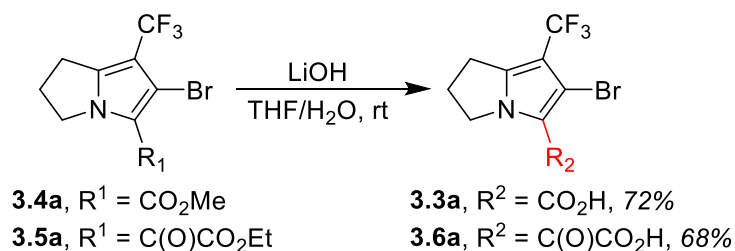


Схема 3.10. Гідроліз бромозаміщених естерів

Реакція бромовання 5-трифлуороацетил заміщеного піролу **2.13** не відбувалася як за стандартних умов, так і за підвищеної температури реакційної суміші 60°C. Це можна легко пояснити значним електроакцепторним ефектом трифлуороацетильної групи. Подальше підвищення температури реакційної суміші призводить до осмолення її вмісту і утворення ряду побічних продуктів.

Доволі цікавий результат було одержано при спробі бромовання 5-хлоридигідропіролізину **3.10**. Проведення реакції за стандартних для цієї роботи умов дією NBS у розчині диметилформаміду за кімнатної температури замість очікуваного продукту реакції, було ізольовано суміш чотирьох дигалогеновмісних піролів **3.10a-d** (Схема 3.11) з приблизно однаковим співвідношенням за даними GC-MS і ЯМР-спектроскопії. Спираючись на

літературні дані, утворення такої суміші речовин можна пояснити процесами міграції галогенів в процесі реакції [81].

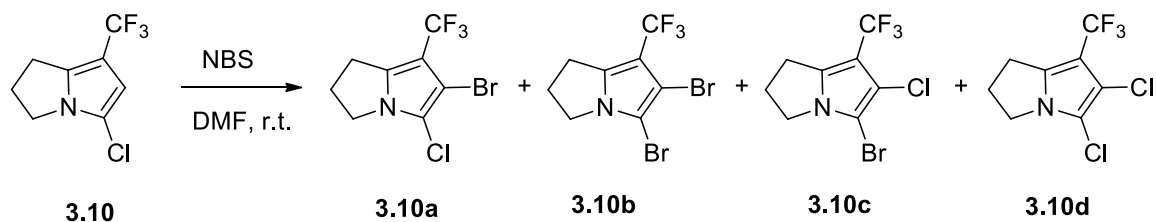


Схема 3.11. Бромовання 5-хлородигідропіролізину **3.10**

3.3 Металювання 5-бромо-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізину

Відомо, що бромовмісні піроли використовуються як вихідні речовини для реакцій на основі металорганічних сполук. Для металювання 2-бромопохідних піролів використовують такі металюючі реагенти як *n*-бутиллітій [82, 83], *трет*-бутиллітій [84, 85], ізопропілмагній бромід [86], а отримані металорганічні похідні знайшли широке використання в синтезі складних природних сполук та їх аналогів [87, 88, 89]. З огляду на це, ми також дослідили можливість металювання синтезованих бромопохідних та потенціал останніх для синтезу функціоналізованих дигідропіролізинів.

Проведені нами експерименти засвідчили, що 5-бромо-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізин (**3.8**) реагує з *n*-бутиллітієм в розчині THF за низької температури, бром-літій обмін відбувається за відносно короткий період часу з утворенням металорганічної похідної **Н** (Схема 3.12).

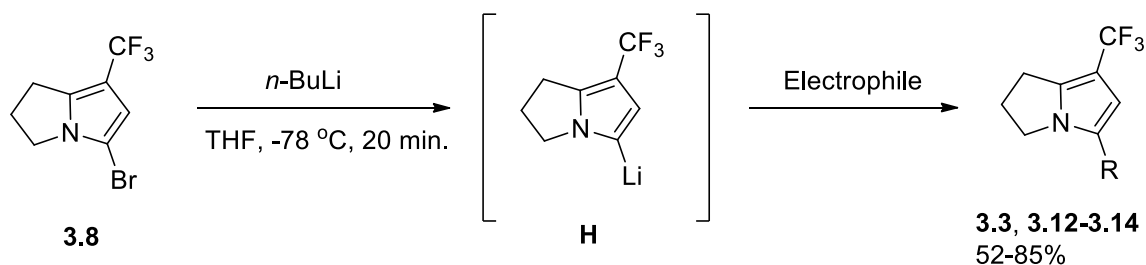
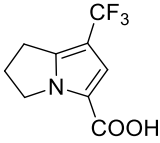
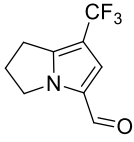
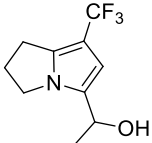
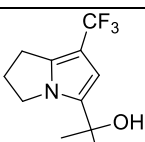


Схема 3.12.

Сполука **Н** є реакційноздатним інтермедіатом і внаслідок взаємодії з різними електрофілами дозволяє легко одержати ряд функціоналізованих біциклічних трифлуорометилвмісних піролів з карбоксильною, альдегідною та спиртовою групами (Таблиця 3.2).

Таблиця 3.2. Структури та виходи продуктів взаємодії інтермедіату **Н** (Схема 3.12) з електрофільними реагентами

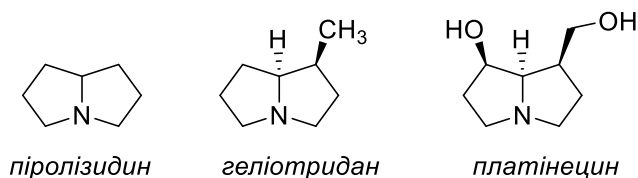
Електрофіл	Номер та структура продукту	Вихід, %
CO ₂	3.3 	85
DMF	3.12 	52
CH ₃ C(O)H	3.13 	73
(CH ₃) ₂ CO	3.14 	80

Взаємодія Li-органічного інтермедіату **Н** з CO₂ (сухий лід) виявилось альтернативним шляхом для одержання карбонової кислоти **3.3** – спектральні дані та фізичні характеристики синтезованої за цим методом речовини повністю співпадали з такими для кислоти, отриманої в результаті галоформного розщеплення кетону **3.2** (Схема 3.3). Взаємодією металорганічної похідної **Н** з DMF отримано альдегід **3.12**. Варто відзначити, що в цьому випадку, препаративно доцільним є завершення реакції за температури –60°C, оскільки це мінімізує кількість побічних продуктів. Обробки розчину похідної **Н** оцтовим альдегідом або ацетоном призводить до утворення вторинного **3.13** та третинного спирту **3.14** відповідно, з гарними виходами.

Одержані результати свідчать про велику синтетичну привабливість 5-бромодигідропіролізинів, які можна успішно застосовувати в реакціях металювання і використовувати цей підхід як додатковий метод функціоналізації за α-положенням гетероциклічної системи.

3.4 Відновлення 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізину

Природні алкалоїди піролізидину, так звані нецинові основи (деякі приклади зображені на **Рисунку 3.4**), володіють широким спектром біологічної активності [90], особлива увага приділяється розробці загальних методів синтезу цих азабіциклічних систем [91].



нецинові основи

Рисунок 3.4. Приклади нецинових основ – похідних піролізидину

Селективне введення флуоровмісних фрагментів до піролізидинових алкалоїдів може забезпечити високу ліпофільність, метаболічну стабільність та біодоступність, що робить флуоровані аналоги природних сполук привабливими в біоорганічній хімії [92].

Як зазначалось в попередньому розділі (**Схема 2.3**), біциклічні трифлуорометилвмісні піроли (дигідропіролізини та тетрагідроіндолізини) можуть бути використані як вихідні сполуки для синтезу флуоровмісних аналогів природних алкалоїдів шляхом відновлення пірольного циклу. Тож ми спробували використати реакцію каталітичного відновлення 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізину **2.12** для одержання трифлуорогеліотридану – флуорованого аналогу геліотридану (**Рисунок 3.4**), що є базовою структурою ряду піролізидинових алкалоїдів.

Варто зазначити, що використання таких каталізаторів як Pd/C (3, 5, 10%), 20% Pd(OH)₂/C, PtO₂, каталізатор Уілкінсона [RhCl(PPh₃)₃] в нейтральному середовищі виявилось недостатньо успішним. Навіть за високих температур (60°C) та тиску водню (80-100 атм.) конверсія була не більше 40-50%, а кількість побічних продуктів була значною. Ми припустили, що утворення продукту (основного біциклічного триалкіламіну) інгібує відновлення пірольного циклу. Це припущення було підтверджено практично повною зупинкою відновлення в 5% метанольному розчині амоніаку за присутності 10% Pd/C. Трохи кращою була ситуація за використання цього ж каталізатору в

присутності соляної кислоти. Найкращі результати відновлення піролу **2.12** було одержано за проведення реакції в оцтовій кислоті за температури 50°C, тиску водню 60 атм. та за присутності 10% Pd/C. Ці умови дозволили одержати відновлений продукт **3.15** (Схема 3.13) з виходом 66% після перегонки у вакуумі.

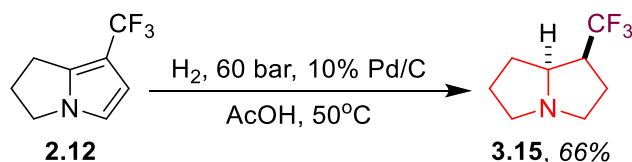


Схема 3.13. Відновлення пірольного фрагмента сполуки **2.12** з утворення флуорованого аналога геліотридану

Слід відмітити, що продукт **3.15** було одержано у рацемічній діастереомерно чистій формі з *цис*-конфігурацією, як у природного геліотридану. Просторову будову ізольованого продукта було підтверджено за допомогою 2D ЯМР експериментів (**Рисунок 3.5**, повні дані наведено у *Додатку 3*).

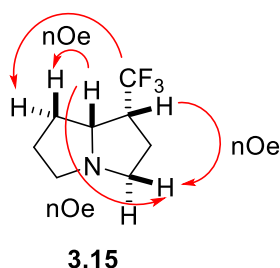


Рисунок 3.5. Результати 2D ЯМР кореляцій

Піролізидин **3.15** є рідиною за нормальних умов. Для нього було одержано кристалічну сіль **3.16** (Схема 3.14) з *пара*-толуенсульфоновою кислотою (PTSA), структуру якої було підтверджено даними PCA (**Рисунок 3.6**).

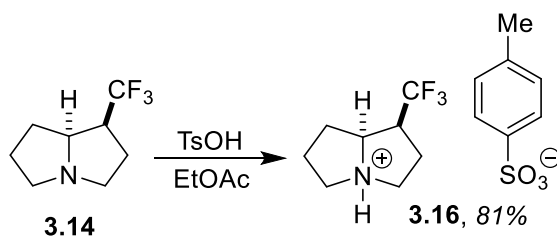


Схема 3.14. Утворення солі 7-трифлуопіролізидину з PTSA

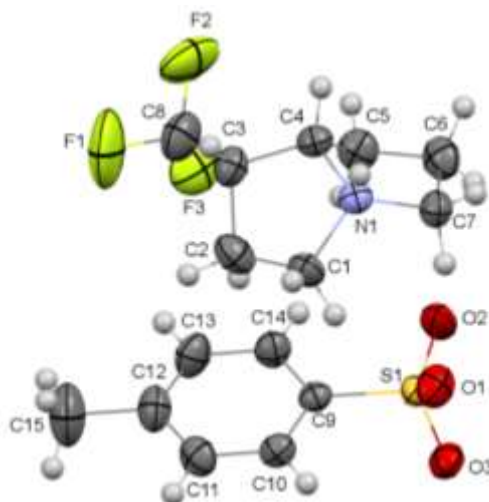


Рисунок 3.6. Результати PCA аналізу солі **3.16**

Таким чином, нами розроблено метод синтезу флуорованих аналогів геліотридану і вперше отримано його трифлуоропохідна у грамових кількостях. Наступним кроком у майбутньому буде розділення енантіомерів трифлуорогеліотридану **3.15** і визначення їх біологічної активності у порівнянні з природним алкалоїдом.

Як короткий підсумок, у результаті синтетичних досліджень за цим розділом дисертаційної роботи було синтезовано функціоналізовані похідні дигідропіролізидину, які є потенційними будівельними блоками для потреб медичної хімії. Одержані дані свідчать, що розроблені протоколи можуть бути використані для функціоналізації інших флуорованих похідних піролізину та індолізіну. Вінцем дослідження стало одержання трифлуорометильного аналога природної молекулярної платформи геліотридану у грамових кількостях і визначеною стереохімією.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ, ПРОТИГРИБКОВОЇ АКТИВНОСТІ ТА ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

4.1. Проблема антибіотикорезистентності та криза створення нових антимікробних засобів

До початку 20-го століття інфекційні захворювання були основним джерелом високої захворюваності та смертності в усьому світі [93]. Період антибіотиків, який ознаменувався відкриттям і розробкою численних антибактеріальних препаратів, почався з відкриття Флемінгом пеніциліну в 1929 році [94]. На жаль, поява резистентних штамів була викликана надмірним використанням і неправильним використанням антибіотиків [95, 96, 97]. Інфекційні захворювання, викликані мультирезистентними мікробними патогенами, становлять значну загрозу для охорони здоров'я через високу захворюваність і смертність. Крім того, швидкий розвиток антимікробної резистентності через надмірне та неправильне використання протимікробних препаратів та появу бактерій із множинною лікарською резистентністю створює додатковий тягар для медицини та фармацевтики [98]. ВООЗ визначила 12 родин бактерій як найбільш небезпечних для здоров'я людини та розділила їх на три пріоритетні групи: критичні патогени (*Acinetobacter*, *Pseudomonas* та *Enterobacteriaceae*) [99], високопріоритетні патогени (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Salmonella spp.*, *Nisseria gonorrhoeae*) [100], а також збудники середнього пріоритету (*Streptococcus pneumoniae*, *Shigella spp.*) [101, 102]. Одними з найпоширеніших мікроорганізмів з високим рівнем стійкості до лікарських засобів, таких як карбапенеми, цефалоспорини, флуорохінолони та аміноглікозиди, є ESKAPE патогени, до яких відносяться *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* [103, 104]. Вони вважаються первинними факторами ризику, і, безсумнівно, є найчастішою причиною появи

внутрішньолікарняних інфекцій [105, 106]. Ще однією причиною внутрішньолікарняних інфекцій і, як наслідок, смерті пацієнтів, є грибкові збудники. До найпоширеніших умовно-патогенних грибів належать гриби роду *Candida*, які є основним інфекційним збудником захворюваності та смертності у світі протягом останніх кількох десятиліть [107, 108]. Крім того, гриби також виявляють зростаючу тенденцію до формування резистентності, що сприяє збільшенню кількості фатальних системних мікозів [109].

Згідно з проведеним системним аналітичним дослідженням у 2019 році зафіксовані 4,95 мільйони летальних випадків були пов'язані з інфекціями, викликаними стійкими до антимікробних препаратів патогенами. І ця тенденція зростає у зв'язку з втратою ефективності значної частини протимікробних препаратів [110]. Тому запобігання широкому діапазону уражень, спричинених мікробними інфекціями, особливо в умовах зростаючої кількості лікарсько-резистентних штамів, є ключовим стимулом розробки нових ефективних антимікробних агентів [111, 112]. Одну із головних ролей у цьому процесі, нарівні із біохімією та мікробіологією, відіграє синтетична органічна хімія, оскільки саме вона є головним постачальником потенційних антибактеріальних та протигрибкових засобів, як шляхом модифікації природніх та існуючих агентів, так і за рахунок створення абсолютно нових синтетичних молекул.

Серед широкого діапазону хімічних класів сполук піроли та їх похідні займають значне місце в області розробки лікарських засобів. Завдяки своїй електронозбагаченій ароматичній структурі піроли здатні реагувати з рядом біоорганічних електрофілів, демонструючи широкий спектр біологічної активності. Наразі відомі похідні піролів, які виявляють протиалергійну, протипухлинну, антибактеріальну, протигрибкову, протизапальну, болезаспокійливу, протисудомну, протитуберкульозну активність [113, 114, 115, 116]. Піролізидинові похідні також привертають увагу спеціалістів в області медичної хімії останніми десятиліттями з огляду на знайдений для них широкий спектр біологічної активності [117]. Зокрема для ряду представників було знайдено антибактеріальну та протигрибкову активності. Так, єуропін та лазіокарпін виявили активність проти *Escherichia coli* та *Enterobacter cloacae*.

Єуропін також характеризувався протигрибковою активністю щодо *Aspergillus flavus*, *Drechslera tetramera* та *Fusarium moniliforme* [118]. В інших роботах також було виявлено антимікробні властивості цього класу сполук [119, 120]. Інший клас досліджуваних у цій роботі сполук – похідні індолізину – також є відомими біологічно активними сполуками. Алкалоїди з цією базовою структурою було виділено з різних морських і наземних рослин і тварин та встановлено для них безліч важливих видів фармакологічної активності [121]. Серед іншого, багато робіт вказують на антимікробні та протигрибкові властивості цих похідних [122, 123]. Тому логічним було вивчити можливості синтезованих нами сполук, які містять зазначені фрагменти, на можливість пригнічувати ріст патогенних мікроорганізмів.

Щодо методології конструювання нових біологічно активних сполук, в тому числі потенційних антибактеріальних засобів, слід зазначити, що ключовий вклад у цей процес вносять сучасні методи *in silico* прогнозування активності органічних молекул та визначення молекулярних механізмів їх взаємодії із біологічними мішенями клітин [124, 125]. У моделях *in silico* можна використовувати майже безмежні параметри для отримання інформації, що з етичної чи практичної точки зору неможливо зібрати звичайними методами. Цю тезу було підтверджено рядом вдалих досліджень з пошуку та швидкої ідентифікації нових сполук-лідерів – кандидатів у антимікробні засоби [126, 127]. У поєднанні із експериментальними біологічними методами дослідження такий підхід дозволяє ідентифікувати найбільш перспективні хімічні об'єкти та визначити рівень їх селективної дії.

4.2. Дослідження синтезованих сполук як потенційних антимікробних агентів

4.2.1. QSAR-моделювання антибактеріальної активності віртуальної бібліотеки похідних піролів

Дані для нашого аналізу було отримано з онлайн хімічної бази даних і середовища моделювання (Online Chemical Database with Modeling Environment, OCHEM). Інтерактивну платформу OCHEM було використано для розробки

моделей прогнозування антимікробної активності похідних піролів. Структура сполук, антибактеріальна активність, літературні джерела та інші характеристики всіх молекул знаходяться у вільному доступі на сайті OCHEM [128]. Початковий набір даних складався з 971 сполуки з антибактеріальними властивостями проти *S. aureus* зі значеннями МІК (мінімальна інгібуюча концентрація) від 9,027 нМ до 13 мМ, які було перетворено на значення $-\log M$ і використано як цільову змінну для побудови регресійних моделей. У цьому дослідженні QSAR-моделі було розроблено з використанням різних інструментів, доступних на веб-платформі OCHEM [129]. Спочатку 189 (приблизно 20% молекул) сполук із початкового набору було «випадковим чином» відібрано інструментарієм OCHEM у зовнішньому незалежному тестовому наборі, решта молекул використовувалася як навчальний набір (~80% сполук).

Для створення *in silico* моделей було використано 3 методи машинного навчання – транс-згорткова нейронна мережа (Transformer Convolutional Neural Network, Trans-CNN) [130], текстова згорткова нейронна мережа (Text Convolutional Neural Network, Text-CNN) [131] метод випадкового лісу (Random Forest, RF) [132].

Алгоритм Trans-CNN використовує позначення молекул SMILES для отримання різних даних про сполуки та побудови моделей на основі цього внутрішнього представлення [130]. Text-CNN було спеціально розроблено для завдань розпізнавання тексту [131]. Мережа навчена на мільярдах слів із новин Google. Молекули можуть бути закодовані як текстові послідовності за допомогою зображення молекули SMILES. Це представлення кодує топологічну інформацію молекули на основі загальних правил хімічного зв'язку. Метод адаптовано для роботи зі SMILES розробниками DeepChem [133]. Метод випадкового лісу базується на дереві рішень. Кожне дерево створюється за допомогою копії навчального набору та випадково вибраних підмножин дескрипторів [132]. Алгоритм RF робить прогнози, враховуючи більшість голосів окремих дерев. Модель Random Forest Regression була побудована з використанням дескрипторів CDK2 [134]. Пакет CDK здатний

обчислювати загалом 256 молекулярних дескрипторів, які включають топологічні, геометричні, конституційні, електронні та гібридні дескриптори. Метод парної кореляції Пірсона використовувався як фільтр для дескрипторів перед їх використанням як вхідних даних для машинного навчання.

Для створення моделей вихідні дані було випадково розподілено на навчальний і тестовий набори. Для навчального набору було використано п'ятикратну перехресну перевірку з відбором змінних на кожному етапі аналізу для оцінки точності моделей [135]. Кожен набір даних був розділений на 5 підмножин приблизно однакового розміру. З п'яти підмножин одну підмножину було збережено для перевірки, а решта наборів використовувалися для навчання. Після п'ятикратного повторення процедури статистичні коефіцієнти для всіх 5-тестових наборів були усереднені. Ефективність прогнозування остаточної моделі перевіряли за допомогою тестового набору сполук. було використано два протоколи перевірки.

Для оцінки точності регресійних QSAR-моделей було задіяно два основні критерії оцінки точності отриманого прогнозу для кожного передбачення – значень квадрату коефіцієнта кореляції R^2 і коефіцієнту перехресної оцінки q^2 . Крім того, для оцінки похибок у прогнозах було використано середньоквадратичну помилку (Root Mean Squared Error, RMSE) і середню абсолютну помилку (Mean Absolute Error, MAE) прогнозу [136].

4.2.2. QSAR-прогнозування антибактеріальної активності

За допомогою програмного забезпечення OCHEM було створено ряд найефективніших регресійних QSAR-моделей методами Trans-CNN, Text-CNN і RF. Для кількісної оцінки можливих інгібіторів *S. aureus* використовували консенсусну модель (**Рисунок 4.1**). Прогнози консенсусної моделі також використовувалися для оцінки області її застосування. У **Таблиці 4.1** та **Рисунку 4.1** представлено розраховані статистичні параметри побудованих регресійних QSAR-моделей.

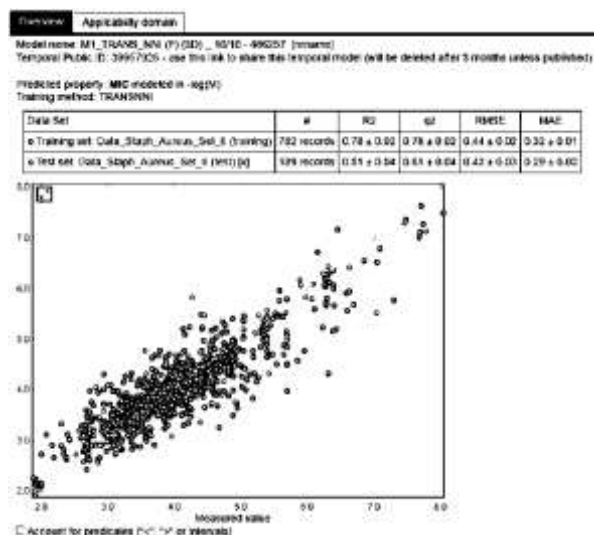
Таблиця 4.1. Статистичні коефіцієнти регресійних QSAR-моделей *анти-S. aureus* активності віртуальної бібліотеки похідних піролів

Метод машинного навчання	Вибірка	Кільк. молекул	R^2	q^2	RMSE ^б	MAE ^в
Trans-CNN (модель 1)	навчальна	782	0,78 ± 0,02	0,78 ± 0,02	0,44 ± 0,02	0,32 ± 0,01
	тестова	189	0,81 ± 0,04	0,81 ± 0,04	0,42 ± 0,03	0,29 ± 0,02
Text-CNN (модель 2)	навчальна	780	0,78 ± 0,02	0,78 ± 0,02	0,44 ± 0,01	0,32 ± 0,01
	тестова	189	0,80 ± 0,04	0,80 ± 0,04	0,43 ± 0,03	0,30 ± 0,02
RF (модель 3)	навчальна	777	0,74 ± 0,02	0,72 ± 0,02	0,49 ± 0,02	0,36 ± 0,01
	тестова	189	0,79 ± 0,04	0,78 ± 0,04	0,46 ± 0,03	0,34 ± 0,02
Консенсус ^а	навчальна	782	0,80 ± 0,02	0,79 ± 0,02	0,43 ± 0,02	0,32 ± 0,01
	тестова	189	0,83 ± 0,03	0,82 ± 0,03	0,41 ± 0,03	0,29 ± 0,02

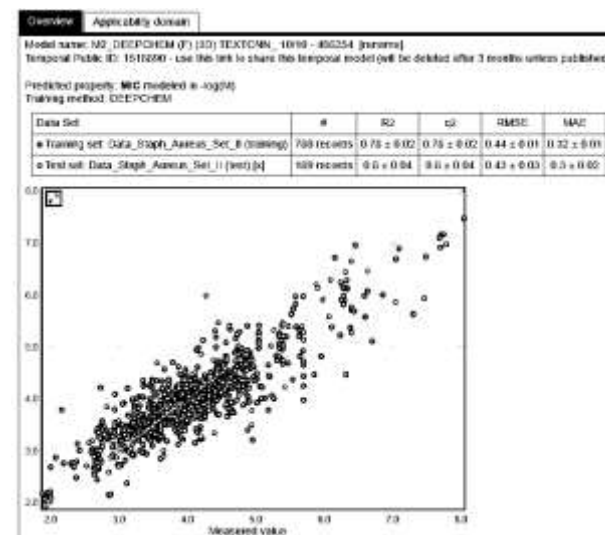
Примітка: ^а Консенсусна модель була побудована шляхом усереднення результатів трьох моделей Trans-CNN, Text-CNN і RF; R^2 – квадрат коефіцієнта кореляції; q^2 – коефіцієнт перехресної оцінки; ^бRMSE – середньоквадратична помилка прогнозу; ^вMAE – середня абсолютна помилка прогнозу

Розраховані статистичні коефіцієнти моделей (**Таблиця 4.1**) свідчать про їх високу якість та прогнозуючу здатність – значення коефіцієнту перехресної оцінки q^2 знаходилося в діапазоні 0,72-0,79 та 0,78-0,82 для навчальних і тестових наборів відповідно. Інші статистичні параметри моделей представлено на **Рисунку 4.1**. Консенсусна модель, побудована на основі усереднення трьох регресійних QSAR-моделей, показала найкращу прогнозуючу здатність. Її використовували для кількісної оцінки активності сполук проти *S. aureus*. Розбіжності індивідуальних прогнозів консенсусної моделі було використано для калібрування похибок прогнозу та оцінки області їх застосування.

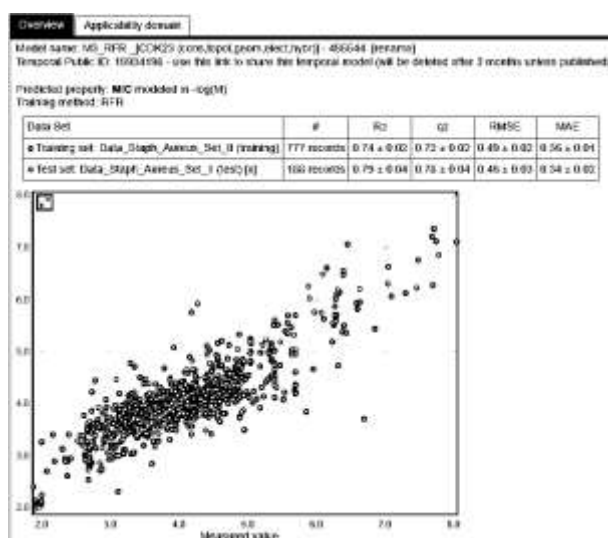
A



B



C



D

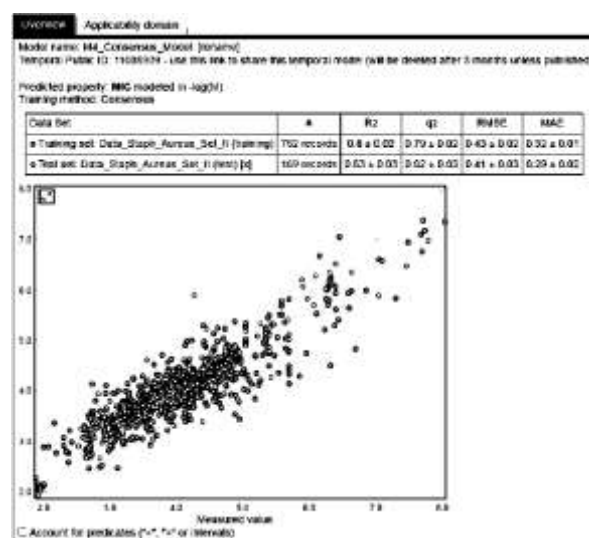


Рисунок 4.1. Регресійні QSAR-моделі *анти-S. aureus* активності похідних піролів, розроблені за використання платформи OCHEM: A, B, C – статистичні коефіцієнти та візуалізація індивідуальних моделей; D – консенсусна модель

З метою оцінки практичного застосування та перспективності розробленої регресійної QSAR-моделі для пошуку активних антимікробних молекул для послідовного *in silico* та *in vitro* дослідження з масиву нових речовин, що описані в попередніх розділах, було обрано 13 сполук (**Рисунок 4.2**). Для більшого розуміння ефективності ідентифікованої моделі, обраний набір сполук містив різні молекулярні каркаси із різним типом заміщення. Зокрема, туди входили 2,3-дигідро-1*H*-піролізини, які містили різні замісники у положеннях 5 та 7, а також 1- та 3-заміщені 5,6,7,8-тетрагідроіндолізини. Крім того, до списку сполук увійшли 2,3-дигідро-1*H*-піролізин, що містить

гідроксильну групу в аліфатичному циклі, а також повністю відновлений піролізин.

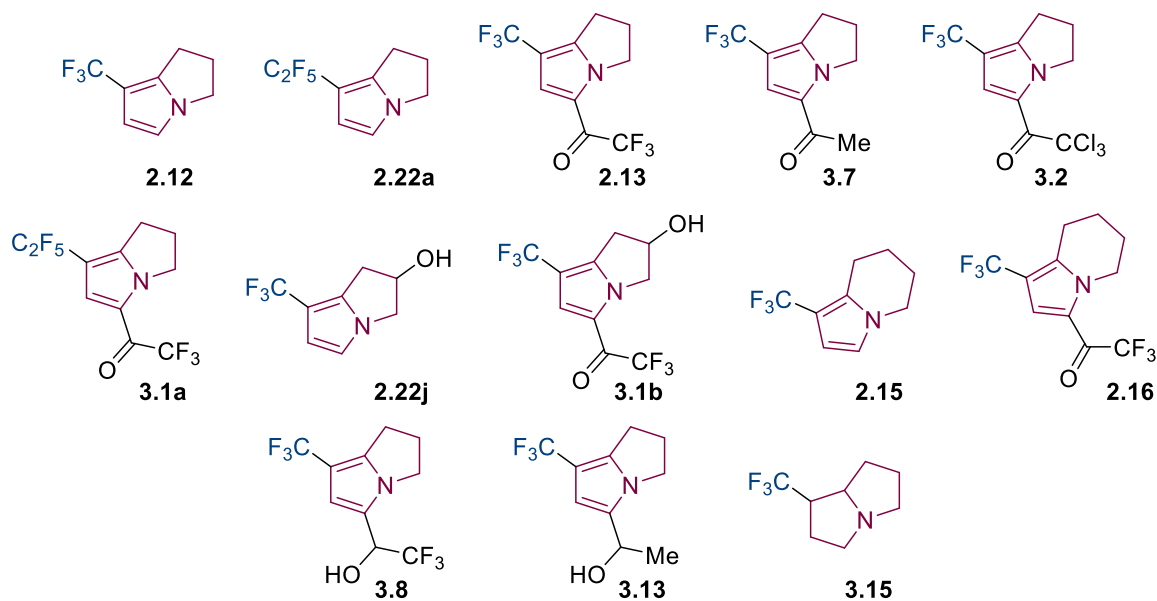


Рисунок 4.2. Набір із 13 похідних піролів, досліджуваних на аспект антимікробної активності

Активність відібраних 13 віртуальних сполук проти грампозитивної бактерії *S. aureus*, розрахована за допомогою запропонованої консенсусної регресійної QSAR-моделі, представлена у **Таблиці 4.2**.

Чотири сполуки, прогнозована активність яких виходила за межі області застосування моделі, було виключено. Для подальшої оцінки та *in vitro* досліджень було відібрано 6 сполук (**2.13**, **2.16**, **2.22j**, **3.1b**, **3.2**, **3.8**), як потенційно є найбільш активні в межах області застосування моделі, тобто сполуки з МІК < 50 мкМ; показники МІК аналізували з урахуванням відхилень (**Таблиця 4.2**). Також ці сполуки було проаналізовано за допомогою набору Structural Alerts [137] реалізованого в ОСНЕМ для ідентифікації молекул із небажаними структурними фрагментами, які можуть бути причиною токсичних, мутагенних, онкогенних, подразнювальних властивостей сполуки, а також впливати на репродуктивну спроможність.

Таблиця 4.2. Прогнозована *анти-S. aureus* активність похідних піролів за розробленою консенсусною QSAR-моделлю

№ сполуки	Прогноз активності, $\log(1/\text{МІК}), \text{M}$	Стандартне відхилення прогнозів (CONSENSUS-STD)	Сер. квадр. помилка (RMSE)	Область застосування (AD)
2.12	4,51	0,72	0,43	за межами області
2.13^a	4,11	0,20	0,43	в межах області
3.7	4,01	0,12	0,43	в межах області
2.22a	4,70	0,71	0,43	за межами області
3.1a	3,96	0,22	0,43	в межах області
2.15	4,69	0,83	0,43	за межами області
2.16^a	4,30	0,26	0,43	в межах області
2.22j^a	4,35	0,13	0,43	в межах області
3.1b^a	4,10	0,22	0,43	в межах області
3.2^a	4,42	0,18	0,43	в межах області
3.8^a	4,13	0,20	0,43	в межах області
3.13	3,98	0,18	0,43	в межах області
3.15	4,12	0,11	0,43	в межах області

Примітка: МІК – мінімальна інгібуєча концентрація.

4.2.3. Мікробіологічні дослідження синтезованих сполук з високою прогнозованою антибактеріальною активністю

Антибактеріальну активність 6 синтезованих біциклічних трифлуорометилвмісних піролів *in vitro* визначали диско-дифузійним методом [138] за використання твердого поживного середовища Мюллера-Хінтона проти ряду найпоширеніших збудників інфекційних захворювань – стандартних (American Type Culture Collection, ATCC) та внутрішньолікарняних мультирезистентних (MR) штамів грамнегативних бактерій, таких як *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter baumannii*, а також грампозитивних бактеріальних штамів *Staphylococcus aureus*

та *Bacillus subtilis*. Усі штами бактеріальних культур було отримано з колекції Музею мікробних культур Національного університету охорони здоров'я України ім. В.П. Шупика.

Кінцева концентрація інокуляту становила 1×10^5 колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл і контролювалася за допомогою стандарту мутності 0,5 за МакФарландом. Досліджувані сполуки розчиняли в диметилсульфоксиді (ДМСО) і наносили на стандартні паперові диски діаметром 6 мм об'ємом 0,02 мл і далі розміщували на чашках Петрі із інокульованим поживним середовищем. Вміст кожної сполуки на диску становив 3,0 мкмоль. Досліджувані бактеріальні культури були нечутливі до розчинника ДМСО, який використовувався як негативний контроль в експерименті. Чашки Петрі з інкубаційним середовищем і досліджуваними сполуками культивували протягом 24 годин за 37°C.

Активність досліджуваних сполук визначали шляхом вимірювання діаметрів зон затримки бактеріального росту як показника ступеню чутливості або резистентності досліджуваних бактерій до тестових сполук. Випробування повторювали тричі. Антибіотики різних класів, що включають β -лактами (оксацилін, цефтазидим, цефокситин); тетрацикліни (тетрациклін), поліміксини (колістин), макроліди (рокситроміцин) і глікопептиди (тейкопланін) відповідно до рекомендацій Європейського комітету з тестування чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST) [139], використовувалися для визначення чутливості досліджених бактеріальних штамів, як референсні препарати.

Отримані результати антибактеріальної активності похідних піролів з прогнозованою високою активністю проти ряду відібраних стандартних і МР грампозитивних бактеріальних штамів наведено у **Таблиці 4.3**.

Таблиця 4.3. *In vitro* активність похідних піролів проти грампозитивних бактерій

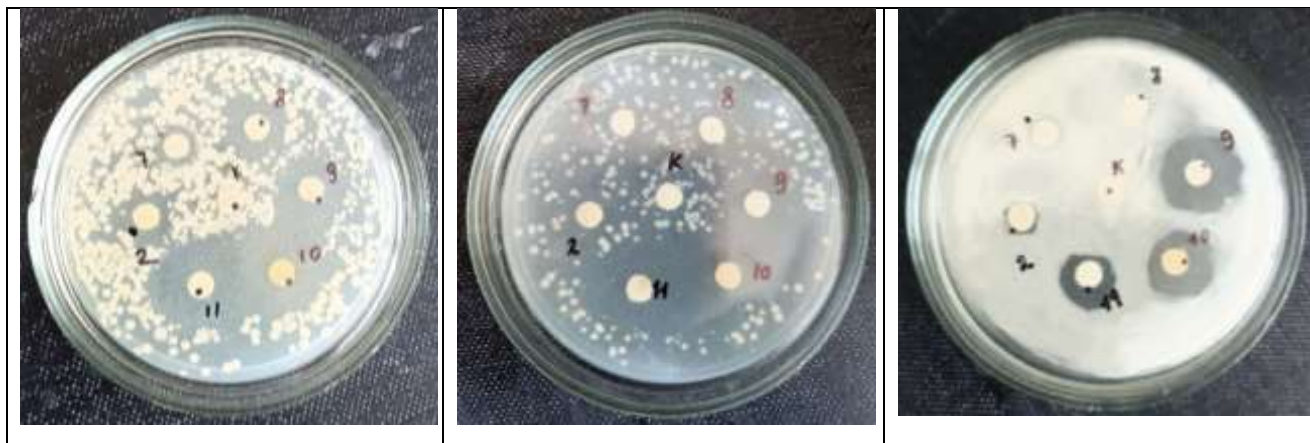
Сполука	Діаметри зон затримки росту бактеріальних штамів (мм)		
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>S. aureus</i> MP ізолят	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633
2.13	13	15	12
2.16	14	12	11
2.22j	17	15	НА
3.1b	22	19	21
3.2	24	23	15
3.8	26	24	20
Оксацилін ^а	НА*	НА	16
Цефтазидим ^а	13	НА	НВ
Цефокситин ^а	23	12	20
Тетрациклін ^б	24	НА	НВ
Колістин ^в	НА	НА	НА
Рокситроміцин ^г	26	23	НВ
Тейкопланін ^д	24	24	НВ
ДМСО	НА	НА	НА

Примітка: *НА – сполука неактивна, зона затримки росту ≤ 10 мм. НВ – не встановлено.

^аВ – лактами (вміст на диску оксациліну 0,003 мкМ, цефтазидиму 0,06 мкМ, цефокситину 0,07 мкМ). ^бТетрацикліни (вміст на диску тетрацикліну становить 0,07 мкМ). ^вПоліміксини (вміст на диску становить 0,09 мкМ). ^гМакроліди (вміст на диску становить 0,04 мкМ). ^дГлікопептиди (вміст на диску становить 0,02 мкМ).

Візуалізація антимікробної активності досліджуваних сполук на чашках Петрі наведено на **Рисунку 4.3**.

Результати, представлені в **Таблиці 4.3** та на Рисунку 4.3, засвідчили *in vitro* високий антибактеріальний потенціал всіх досліджених сполук (100%) проти грампозитивного штаму *S. aureus* (ATCC 25923) та MP ізоляту *S. aureus* із зонами затримки росту у діапазоні 12-26 мм як і було передбачено розробленими QSAR-моделями. Слід відмітити, що п'ять похідних піролів (83% усіх досліджених сполук) продемонстрували активність і проти грампозитивного штаму *B. subtilis* (ATCC 6633) для яких діаметр зон затримки росту культури становив 11-21 мм.



Штам *S. aureus* (ATCC 25923)
К – Колістин

Штам *S. aureus* MP
К – Колістин

Штам *B. subtilis* ATCC 6633
К – Колістин

Рисунок 4.3. *In vitro* активність похідних піролів **2.13**, **2.16**, **2.22j**, **3.1b**, **3.2**, **3.8**

Зважаючи на вищезазначені позитивні експериментальні результати активності похідних піролів було проведено дослідження сумісної дії пар сполук із різним рівнем зафіксованого антибактеріального потенціалу. У **Таблиці 4.4** та **Рисунку 4.4** представлено експериментальний матеріал, отриманий на основі аналізу сумісного впливу ряду досліджених похідних піролів, які продемонстрували певний рівень активності проти штамів *S. aureus*. Для запланованого тестування було обрано **2.22j** і **2.13** із достатньо низьким рівнем *анти-S. aureus* активності та **3.2** і **3.8** із найбільш високим рівнем активності проти цього штаму (**Таблиця 4.4**).

Таблиця 4.4. Експериментальний аналіз сумісної антибактеріальної дії ряду досліджених похідних піролів проти тест-штамів *S. aureus*

Сполука	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>S. aureus</i> (MP ізолят)
2.22j	17	16
2.13	14	15
2.22j+2.13*	16	16
3.2	24	23
3.8	26	24
3.2+3.8	31	30

Примітка: *- вміст на диску обох тестованих сполук складав загалом 20 мкл (по 10 мкл кожної сполуки) аналогічно до індивідуального вмісту сполук в умовах експерименту (20 мкл)

Дані **Таблиці 4.4** свідчать про те, що похідні піролів **2.22j** і **2.13** (з нижчим рівнем *in vitro анти-S. aureus* активності) в умовах сумісної

антибактеріальної дії не продемонстрували достовірної зміни антибактеріального ефекту проти обох штамів *S. aureus* (15,5 мм). З іншого боку, виражений синергічний (посилюючий) ефект показали похідні піролів **3.2** і **3.8** як проти *S. aureus* (ATCC 25923), так і проти *S. aureus* (МР ізолят) – обидві сполуки з аналогічним рівнем активності (23,5 мм та 25 мм) в умовах сумісної дії проявили тенденцію до збільшення антибактеріального потенціалу (30,5 мм).



Рисунок 4.4. Візуалізація рівня антибактеріальної активності аналізованих похідних проти штамів *S. aureus* (ATCC 25923) та *S. aureus* (МР ізолят); А – Оксацилін

Таблиця 4.5. – *In vitro* анти-*E. coli* активність похідних піролів

Сполука	Діаметри зон затримки росту бактеріальних штамів <i>E. coli</i> (мм)		
	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>E. coli</i> гемолітичний АБР ізолят	<i>E. coli</i> МР ізолят
2.13	16	18	15
2.16	НА*	НА	НА
2.22j	15	17	19
3.1b	20	23	22
3.2	24	26	24
3.8	25	20	24
Оксацилін ^а	НА	НА	НА
Цефтазидим ^а	НА	НА	НА
Цефокситин ^а	14	13	НА
Тетрациклін ^б	25	21	НА
Колістин ^в	НА	НА	НА
Рокситроміцин ^г	36	21	17
Тейкопланін ^д	30	24	19
ДМСО	НА	НА	НА

Примітка: *НА – сполука неактивна, зона затримки росту ≤ 10 мм. ^aВ – лактами (вміст на диску оксациліну 0,003 мкМ, цефтазидиму 0,06 мкМ, цефокситину 0,07 мкМ). ^bТетрацикліни (вміст на диску тетрацикліну становить 0,07 мкМ). ^cПоліміксини (вміст на диску становить 0,09 мкМ). ^dМакроліди (вміст на диску становить 0,04 мкМ). ^eГлікопептиди (вміст на диску становить 0,02 мкМ).

Результати антибактеріальної активності похідних піролів проти ряду відібраних стандартних і МР грамнегативних бактеріальних штамів *E. coli* представлено в **Таблиці 4.5** і візуалізовано на **Рисунку 4.5**. Одержані результати засвідчили *in vitro* високий антибактеріальний потенціал 83,3% досліджених похідних піролів проти всіх штамів грамнегативної *E. coli* – як проти стандартного штаму *E. coli* АТСС 25922 (діапазон активності 15-25 мм за діаметрами зон затримки росту), так і проти двох клінічних ізолятів – гемолітичного штаму *E. coli* АБР (діапазон активності 17-26 мм за діаметрами зон затримки росту) та МР штаму *E. coli* (діапазон активності 15-24 мм за діаметрами зон затримки росту).



Штам *E. coli* (АТСС 25922)
К – Колістин



Гемолітичний АБР ізолят *E. coli*
К – Колістин



МР ізолят *E. coli*
К – Колістин

Рисунок 4.5. *In vitro* активність похідних піролів 2.13, 2.16, 2.22j, 3.1b, 3.2, 3.8

Результати антибактеріальної активності похідних піролів проти ряду штамів грамнегативної бактерії *A. baumannii* з множинною лікарською стійкістю наведені в **Таблиці 4.6** та візуалізовано на **Рисунку 4.6**.

Дані **Таблиці 4.6** свідчать, що всі досліджені похідних піролів виявили різного рівня *анти-A. baumannii* активність. Найбільш чутливі МР штами *A. baumannii* 871 та 1536 продемонстрували чутливість до дії 83,3% досліджуваних сполук у діапазоні від 14 мм до 28 мм за діаметрами зон

затримки росту. Штам *A. baumannii* МР 1355 виявився чутливим до дії 50% похідних піролів у діапазоні 16-22 мм за діаметрами зон затримки росту. Найменш чутливий штам *A. baumannii* МР 725 проявив чутливість лише до дії 33,3% сполук досліджених у роботі у діапазоні 12-19 мм за діаметрами зон затримки росту.

Таблиця 4.6. *In vitro* анти-*A. baumannii* активність похідних піролів

Сполука	Діаметри зон затримки росту бактеріальних штамів <i>A. baumannii</i> (мм)			
	<i>A. baumannii</i> МР ізолят 871	<i>A. baumannii</i> МР ізолят 1536	<i>A. baumannii</i> МР ізолят 1355	<i>A. baumannii</i> МР ізолят 725
2.13	14	15	НА	12
2.16	НА*	НА	НА	НА
2.22j	25	22	16	НА
3.1b	20	18	18	19
3.2	23	19	НА	НА
3.8	28	26	22	НА
Оксацилін ^а	НА	НА	НА	НА
Цефтазидим ^а	НА	15	22	НА
Цефокситин ^а	НА	НА	НА	НА
Тетрациклін ^б	15	18	22	12
Колістин ^в	НА	НА	НА	НА
Рокситро-міцин ^г	НА	НА	НА	НА
Тейкопланін ^д	19	26	НА	25
ДМСО	НА	НА	НА	НА

Примітка: *НА – сполука неактивна, зона затримки росту ≤ 10 мм. ^аВ – лактами (вміст на диску оксациліну 0,003 мкМ, цефтазидиму 0,06 мкМ, цефокситину 0,07 мкМ). ^бТетрацикліни (вміст на диску тетрацикліну становить 0,07 мкМ). ^вПоліміксини (вміст на диску становить 0,09 мкМ). ^гМакроліди (вміст на диску становить 0,04 мкМ). ^дГлікопептиди (вміст на диску становить 0,02 мкМ).



Штам *A. baumannii* МР
ізолят 871
К – Колістин

Штам *A. baumannii* МР
ізолят 1536
К – Колістин

Штам *A. baumannii* МР
ізолят 1355
К – Колістин

Рисунок 4.6. *In vitro* активність похідних піролів **2.13, 2.16, 2.22j, 3.1b, 3.2, 3.8**

Результати антибактеріальної активності похідних піролів проти двох штамів грамнегативної *P. aeruginosa* наведено в **Таблиці 4.7** та візуалізовано на **Рисунку 4.7**.

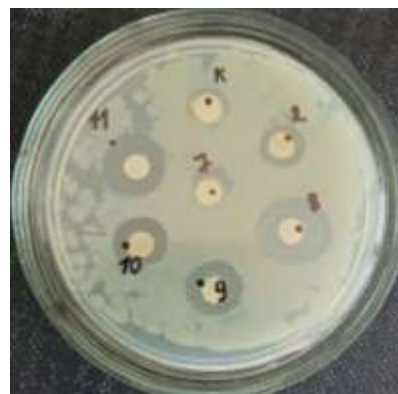
Таблиця 4.7. *In vitro* анти-*P. aeruginosa* активність похідних піролів

Сполука	Діаметри зон затримки росту бактеріальних штамів <i>P. aeruginosa</i> (мм)	
	<i>P. aeruginosa</i> РА 01	<i>P. aeruginosa</i> МР ізолят
2.13	16	14
2.16	НА*	НА
2.22j	14	32
3.1b	15	23
3.2	21	18
3.8	17	30
Оксацилін ^а	НА	НА
Цефтазидим ^а	23	НА
Цефокситин ^а	НА	НА
Тетрациклін ^б	13	НА
Колістин ^в	11	12
Рокситроміцин ^г	НВ	НВ
Тейкопланін ^д	НА	30
ДМСО	НА	НА

Примітка: *НА – сполука неактивна, зона затримки росту ≤ 10 мм. НВ – не встановлено.

^аβ – лактами (вміст на диску оксациліну 0,003 мкМ, цефтазидиму 0,06 мкМ, цефокситину 0,07 мкМ). ^бТетрацикліни (вміст на диску тетрацикліну становить 0,07 мкМ). ^вПоліміксини (вміст на диску становить 0,09 мкМ). ^гМакроліди (вміст на диску становить 0,04 мкМ).

^дГлікопептиди (вміст на диску становить 0,02 мкМ).



Штам *P. aeruginosa* РА 01

Штам *P. aeruginosa* МР

К – Колістин

ізоляту 1355

К – Колістин

Рисунок 4.7. *In vitro* активність похідних піролів **2.13, 2.16, 2.22j, 3.1b, 3.2, 3.8**

Результати, представлені в **Таблиці 4.7** та на **Рисунку 4.7**, засвідчили *in vitro* високий антибактеріальний потенціал 83,3% досліджених похідних піролів проти всіх штамів грамнегативної *P. aeruginosa*, як проти стандартного штаму *P. aeruginosa* PA 01 (діапазон активності 14-21 мм за діаметрами зон затримки росту), так і проти МР клінічного ізоляту *P. aeruginosa* (діапазон активності 14-32 мм за діаметрами зон затримки росту).

Таким чином, згідно аналізу отриманих результатів (**Рисунок 4.8**), антибактеріальна активність похідних піролів **3.1b, 3.2, 3.8** виявилася вищою, ніж антибактеріальна активність представлених антибіотиків різного механізму дії. Що цікаво, сполука **3.8** продемонструвала високий антибактеріальний потенціал проти досліджених бактеріальних культур, особливо проти МР штамів. Слід зазначити, що **2.13** та **2.22j** проявили також високий антибактеріальний потенціал – зареєстрована активність цих сполук вище у порівнянні з дослідженими антибіотиками, за винятком активності тейкопланіну.

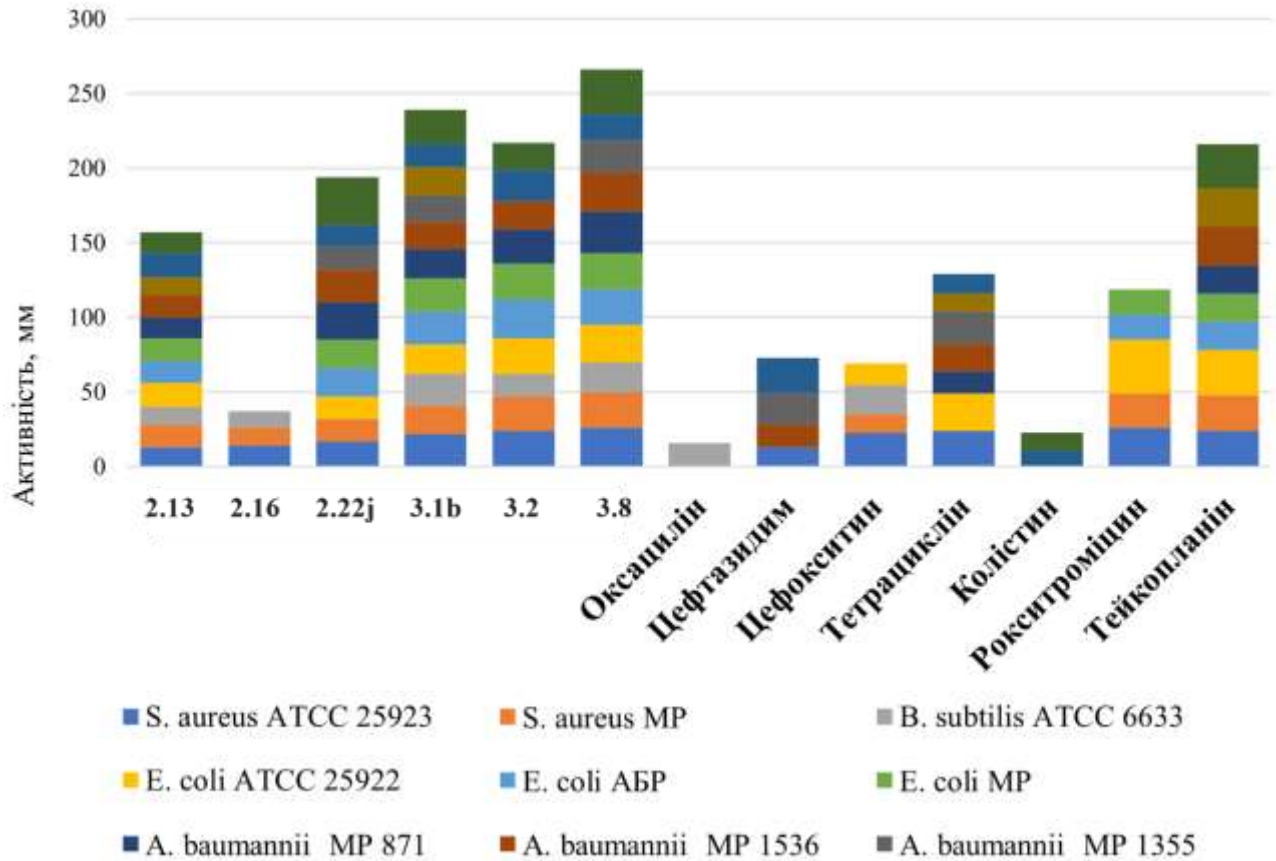


Рисунок 4.8. Порівняльний аналіз антибактеріальної активності похідних піролів 2.13, 2.16, 2.22j, 3.1b, 3.2, 3.8 та відомих антибіотиків різних класів

Ще одним завданням роботи було дослідити протигрибкову активність похідних піролу. Незважаючи на те, що багато протигрибкових агентів наразі доступні для клінічного лікування, підвищення стійкості грибів, особливо видів *Candida*, до доступних препаратів вимагає розробки нових безпечних і нетоксичних сполук з новим механізмом дії як ефективних лікарських засобів проти резистентних мікроорганізмів. *Candida* spp., зокрема *Candida albicans*, є одним із найважливіших умовно-патогенних грибкових мікроорганізмів, які можуть колонізувати шлунково-кишковий тракт, ротову порожнину, шкіру та сечостатеву систему людини без шкоди здоров'ю [140]. Однак цей грибок також може викликати інфекції, особливо у людей з ослабленою імунною системою, вражаючи шкіру, слизові оболонки, потрапляючи в кров і внутрішні органи. Фактори ризику, що сприяють розвитку системних інфекцій, спричинених *Candida* включають тривале перебування у відділеннях інтенсивної терапії, хірургічне втручання (особливо операції в черевній порожнині), прийом антибіотиків широкого спектру дії та імунодепресантів.

Патогенність грибів роду *Candida* характеризується їх здатністю специфічно фіксуватися на різних тканинах організму, пластмасах, що використовуються у катетерах, трансфузійних системах та ендопротезах.

Як відомо, клінічні ізоляти грибів роду *Candida* мають найнижчий ступінь чутливості до існуючих протигрибкових препаратів. Вони є найбільш поширеними умовно-патогенними грибами, що здатні викликати серйозні грибкові захворювання, та є збудниками внутрішньо-лікарняних інфекцій. Наразі гриби *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* та *C. krusei* вважаються головними збудниками кандидозу. Не дивлячись на те, що найбільш розповсюдженим збудником залишається гриб *C. albicans*, за останні 15 років реєструється значне збільшення кількості інфекцій, викликаних *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* та *C. krusei*.

Протигрибкову активність синтезованих похідних піролів визначали диско-дифузійним методом за використання твердого поживного середовища Сабуро проти стандартного штаму гриба *Candida albicans* ATCC 10231 та клінічних резистентних ізолятів грибів *C. albicans*, *C. krusei* та *C. glabrata* отриманих з колекції Музею мікробних культур Національного університету охорони здоров'я України ім. В. П. Шупика. Мікробне навантаження становило $1 \cdot 10^5$ КУО в 1 мл культуральної рідини і контролювалося за оптичним стандартом мутності (0,5 за МакФарландом). Досліджені сполуки наносили на стандартні паперові диски (з діаметром 6 мм) в об'ємі 0,02 мл. Вміст кожної сполуки на диску становив 3,0 мкмоль. Інкубацію проводили протягом 24 годин за температури $+37^\circ\text{C}$. Активність досліджених сполук визначали шляхом вимірювання діаметрів зон затримки грибкового росту. Протигрибкові препарати флуконазол, клотримазол, метронідазол та ітраконазол використовували в експериментах як референс-препарати. ДМСО використовували як негативний контроль. Тести проводили тричі для кожної досліджуваної сполуки та розраховували середні значення активності.

Отримані результати протигрибкової активності досліджуваних похідних піролів наведено в **Таблиці 4.8**.

Таблиця 4.8. Протигрибкова активність похідних піролів проти культур грибів роду *Candida*

Сполука	Діаметри зон затримки росту грибкових культур (мм)			
	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	<i>C. albicans</i> ізолят	<i>C. krusei</i> ізолят	<i>C. glabrata</i> ізолят
2.13	НА*	16	18	НА
2.16	НА	НА	18	НА
2.22j	НА	15	НА	16
3.1b	16	20	24	16
3.2	НА	НА	НА	НА
3.8	17	21	12	15
Флуконазол	21	НА	НА	НА
Клотримазол	17	15	НА	16
Метронідазол	НА	НА	НА	НА
Ітраконазол	НА	21	НА	13
ДМСО	НА	НА	НА	НА

Примітка: *НА – сполука неактивна, зона затримки росту ≤ 10 мм. Вміст на диску флуконазолу, клотримазолу та метронідазолу становив 0,03 мкМ, ітраконазолу – 0,06 мкМ

Представлені результати (**Таблиця 4.8**) експериментального тестування похідних піролів проти грибів роду *Candida* засвідчили, що досліджені сполуки **2.13**, **2.22j**, **3.1b** і **3.8** виявили значну протигрибкову активність проти резистентних до флуконазолу та метронідазолу ізолятів *C. albicans* (діаметри зони затримки росту в межах 15-21 мм), тоді як лише дві сполуки **3.1b** і **3.8** виявили активність проти *C. albicans* ATCC 10231 (діаметри зони затримки росту 16 мм і 17 мм відповідно). Похідні піролів **2.13**, **2.16**, **3.1b** та **3.8** продемонстрували найкращу протигрибкову дію проти флуконазол-, клотримазол-, ітраконазол- та метронідазол-резистентної *C. krusei* (діаметри зон затримки росту становили 12-24 мм). Три сполуки (**2.22j**, **3.1b** і **3.8**) продемонстрували активність проти флуконазол- і метронідазол-резистентної *C. glabrata* (діаметри зон затримки росту становили 15-16 мм).

Згідно аналізу узагальнених результатів, представлених на **Рисунку 4.9**, похідні піролу **3.1b** і **3.8** продемонстрували найвищу протигрибкову активність у порівнянні з контрольними протигрибковими препаратами.

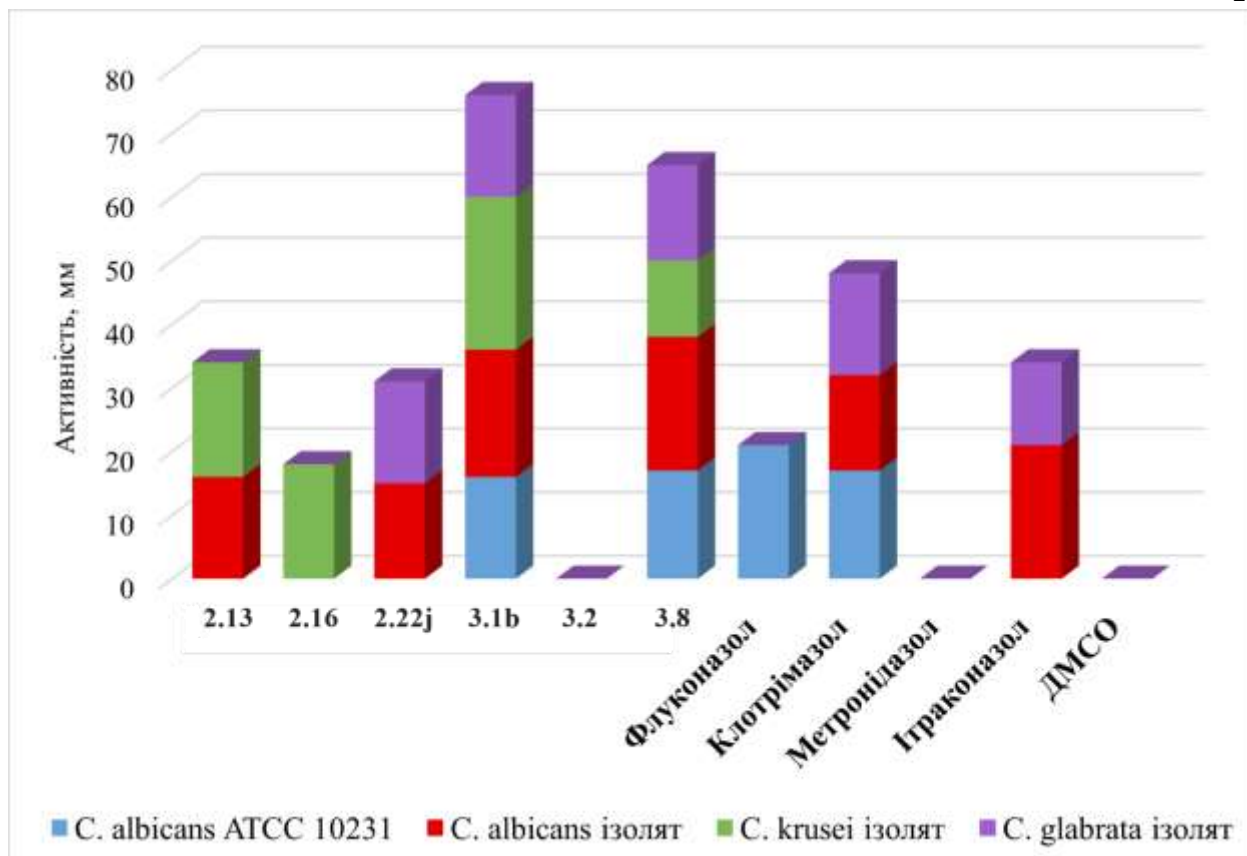


Рисунок 4.9. Порівняльний аналіз протигрибкової активності похідних піролу та відомих хіміотерапевтичних засобів

Таким чином, підсумовуючи одержані експериментальні результати можна стверджувати, що синтезовані похідні 2,2,2-трифлуоро-1-[(2*R*)-2-гідрокси-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-5-іл]етанон (**3.1b**) та 2,2,2-трифлуоро-1-[7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-5-іл]етанол (**3.8**) виявилися ефективними синтетичними антимікробними агентами з широким спектром антимікробної дії, в тому числі проти мультирезистентних грампозитивних, грамнегативних бактеріальних патогенів та грибів *Candida* spp. Все це підтверджує ефективність розробленої QSAR-моделі для ідентифікації перспективних антимікробних засобів серед похідних піролів, що дозволить раціоналізувати процес пошуку та аналізувати великі віртуальні бібліотеки сполук без необхідності їх попереднього синтезу.

4.2.4. Встановлення гострої токсичності похідних піролів

У зв'язку із широким застосуванням біологічно активних сполук в останні роки приділяється все більше уваги їх потенційному токсикологічному

впливу на макроорганізм та навколишнє середовище. Оцінка екологічного ризику хімічних речовин (промислових хімікатів, біоцидів, пестицидів, фармацевтичних препаратів) на навколишнє середовище ґрунтується на визначенні їх токсичних ефектів від гострого до хронічного з використанням як тест-об'єктів організмів трьох трофічних рівнів – продуцентів (представниками яких є прісноводні мікрководорості – *Scenedesmus quadricauda*, *Chlorella vulgaris* та морські – *Phaeodactylum tricornutum*), первинних консументів, представниками яких є безхребетні ракоподібні (дафнії, церіодафнії, солонуватоводні артемії), а також консументів і хижаків вищого рівня, представниками яких є риби.

Одним із найбільш використовуваних у міжнародному масштабі біологічних аналізів для скринінгу токсичності хімічних речовин і для моніторингу забруднення стічних вод є тест на гостру токсичність з використанням безхребетних ракоподібних [141]. Розповсюдження безхребетних у прісних та солоних водоймах зумовлює використання їх не тільки як аналітичних індикаторів якості гідроекосистем, а і як тестові організми з метою визначення екотоксикологічних ефектів хімічних сполук. Планктонні види гіллястовусих рачків використовуються в лабораторному біотестуванні з початку ХХ століття. Вони легко культивуються і мають нетривалий цикл розвитку, що робить їх дуже привабливими для біотестів.

Як тест-об'єкти найчастіше використовують циклопів, амфіпод, артемії, окремі види дафній та церіодафній, однак найрозповсюдженішим є невелике планктонне ракоподібне *Daphnia magna* з підряду гіллястовусих (Cladocera), що відповідає низці вимог до біотестів: доступність у природі, простота лабораторного утримування, високий темп розмноження та достатні для візуального спостереження розміри. Крім того, *D. magna* має більшу чутливість, ніж риби та фітопланктон [142].

Визначення гострої токсичності досліджуваних піролів проводили за показником LC_{50} (найнижча концентрація сполук, що призводить до 50% смертності особин) в умовах *in vivo* на моделі гідробіонта *D. magna* згідно з процедурами, викладеними в Рекомендаціях Організації економічного

співробітництва та розвитку [143] відповідно до 48-годинної процедури тесту на гостру токсичність.

Для культивування дафній використовували відстояну водопровідну воду. Температура води для розведення становила $22 \pm 1^\circ\text{C}$, а світловий період / період темряви становив 16/8 год. Концентрацію кисню ($> 6,0$ мг/л) та рівень рН ($7,3 \pm 0,3$) визначали після початку тесту. Новонароджені особини *D. magna* (віком < 24 год) відбиралися для контролю та для тестування серії концентрацій кожної досліджуваної речовини. Шість новонароджених дафнід розміщували в 50 мл скляний стакан, що містив 30 мл досліджуваного розчину. За дві години до проведення досліджень новонароджених дафній годували концентрованою суспензією *Chlorella vulgaris* і не годували під час тестування. Кількість живих і мертвих новонароджених у кожній склянці реєстрували через 48 годин після початку кожного випробування, що було кінцевою точкою для розрахунку ефекту LC_{50} . Новонароджені вважалися нерухомими в тому випадку, коли після легкого перемішування тестової посудини вони не здатні плавати протягом 15 с. Усі експерименти проводили у трьох повторах. Крім того, перед початком проведення експерименту було оцінено чутливість *D. magna* до еталонного токсиканту калій бихромату ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$), і за величиною LC_{50} за 24 год визначали відповідність культури стандарту ($0,9 - 2,0$ мг/л для дафній віком 18 ± 6 год). Значення LC_{50} в мг/л з їх 95% довірчими інтервалами (ДІ) визначали за допомогою програми Statistica 7. Ступінь токсичності досліджуваних сполук визначали за класифікацією *Passino D.R.* і *Smith S.B.* [144].

Результати вивчення гострої токсичності досліджених похідних піролу **2.13**, **2.16**, **2.22j**, **3.1b**, **3.2**, **3.8** на біомоделі *D. magna* як перспективних антимікробних засобів представлено у **Таблиці 4.9**. Наведені в таблиці результати тестувань показують, що значення LC_{50} досліджуваних речовин щодо моделі гідробіонта *D. magna* знаходилися в діапазоні від 1,21 до 33,39 мг/л. Відповідно до класифікації гострої токсичності, розробленої *Passino D.R.* і *Smith S.B.* для *D. magna*, досліджувані сполуки **2.13**, **2.16**, **3.1b**, **3.2** відносяться до категорії помірно токсичних. Крім того, сполука **2.22j**, яка містить

гідроксильну групу в аліфатичному циклі, показала меншу токсичність у порівнянні з іншими сполуками (малотоксична речовина).

Таблиця 4.9. Гостра токсичність похідних піролу як потенційних антимікробних агентів з використанням біомаркера *D. magna*

Сполука	LC_{50} , мг/л	95% ДІ*
2.13	4,89 ± 1,32	2,12 – 7,65
2.16	6,99 ± 1,13	4,61 – 9,37
2.22j	33,39 ± 4,57	23,79 – 42,99
3.1b	9,10 ± 2,87	3,23 – 14,90
3.2	7,76 ± 1,75	4,19 – 11,34
3.8	1,21 ± 0,26	0,68 – 1,75

Примітка: *ДІ – довірчий інтервал значення LC_{50} . Класифікація токсичності за діапазоном значень показника LC_{50} : відносно нетоксичні (> 1000 мг/л); практично нетоксичні (100–1000 мг/л); малотоксичні (10–100 мг/л); помірно токсичні (1–10 мг/л); високотоксичні (0,1–1 мг/л); надзвичайно токсичні (0,01–0,1 мг/л); супертоксичні (< 0,01 мг/л)

Таким чином, створені за допомогою платформи OCHEM нові регресійні QSAR-моделі з високою стабільністю, точністю та прогнозуючою здатністю було використано для пошуку та розробки нових похідних піролу як потенційних антибактеріальних агентів. На основі отриманих результатів *in silico* та *in vitro* досліджень 6 синтезованих похідних ідентифіковано як ефективні антибактеріальні агенти з широким спектром антимікробної дії, в тому числі проти мультирезистентних клінічних ізолятів грамнегативних та грампозитивних бактерій.

РОЗДІЛ 5

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

5.1. Загальна частина

Усі вихідні сполуки, каталізатори, розчинники та інші допоміжні речовини було одержано з комерційних джерел, якщо не вказано інше. Для очищення розчинників використовували стандартні методики [145]. За необхідності концентрування розчинів у вакуумі температуру водяної бані підтримували в межах 35–45°C. Температури плавлення було виміряно з використанням блоку Кофлера та не відкориговано. Спектри ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР було зареєстровано на ЯМР спектрометрах Bruker 170 Avance 500 або Bruker DRX-500 (за 500 МГц для ^1H ЯМР, за 126 МГц для $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР, за 470 МГц для $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР) та Varian Unity Plus 400 (за 400 МГц для ^1H ЯМР, за 101 МГц для $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР, за 376 МГц для ^{19}F ЯМР) за температури 25°C. Хімічні зсуви наведені в м.ч., у шкалі δ відносно залишкових піків ЯМР розчинників при 7.26 та 77.16 м.ч. для ^1H та ^{13}C у CDCl_3 , 2.50 та 39.52 м.ч. для ^1H та ^{13}C у $\text{DMSO}-d_6$. Для ^{19}F ЯМР як внутрішній стандарт було використано CCl_3F . Константи спінової взаємодії (J) наведені у Гц. Мультиплетність сигналів у спектрах позначали як (с) для синглету, (уш. с) для уширеного синглету, (д) для дублету, (т) для триплету, (кв) для квартету, (тт) для триплету триплетів, (ткв) для триплету квартетів, (квт) для квартету триплетів (м) для мультуплету. Мас-спектри високої роздільної здатності (HRMS) (іонізація електроспреем за нормального тиску – ES-API) було записано за допомогою спектрометра Agilent Infinity 1260 UHPLC (Agilent Technologies, Waldbronn, Німеччина) поєднаного з аналізатором 6224 Accurate Mass TOF LC/MS (Agilent Technologies, Сінгапур). Відповідно до одержаних спектроскопічних та хроматографічних даних чистота всіх синтезованих сполук була не нижче 95% (якщо не вказано інше). Моніторинг процесу перебігу реакцій проводився за допомогою ТШХ (силікагель 60 F254, Merck), за даними ^{19}F ЯМР-спектроскопії та LC-MS. Очистка сполук за допомогою колонкової хроматографії відбувалася на силікагелі 60 (Merck, розмір часток 0,040–0,063

мм). Експерименти з визначення елементного аналізу синтезованих сполук було проведено на базі Аналітичної лабораторії Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії імені В. П. Кухаря НАН України ручними методами.

Експериментальна частина містить всі методики одержання цільових (та за необхідності проміжних) сполук, а також їх фізичні характеристики та спектральні дані.

Сполуки **2.11**, **2.17a-i** синтезовано за опублікованими методиками [52, 72, 146].

5.2. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 2

Загальна методика синтезу *N*-(β-поліфлуороацил)вінілпохідних проліну (2.1, 2.18a-f, 2.18j), піпеколінової кислоти (2.2) та *N*-заміщених гліцинів (2.20a-c).

До розчину амінокислоти (проліну або *N*-заміщених гліцинів) (0,1 моль) у 2 М розчині NaOH (50 мл) додавали відповідний енон (0,1 моль) за 20–25°C та перемішували до повного розчинення енону (1–5 годин). Реакційну суміш підкислювали 6 М HCl до pH = 3 та екстрагували етилацетатом (3×20 мл), органічну фазу відділяли, сушили над Na₂SO₄, розчинник видаляли у вакуумі і залишок перекристалізовували із суміші гексан–МТБЕ (3:1).

(E)-(4,4,4-Трифлуоро-3-оксобут-1-ен-1-іл)-L-пролін (2.1)

Вихід – 86%. Білі кристали; т. пл. 103–104°C (гексан/МТБЕ, 3:1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 1,85 – 2,20 (м, 4H, 2×CH₂); 3,36 та 3,74 (два м, 2H, NCH₂); 4,28 та 4,67 (два м, 1H, NCH); 5,08 та 5,30 (два д, *J* = 12.2 Гц, 1H, =CH); 8,07 та 8,12 (два д, *J* = 12.2 Гц, 1H, =CH); 10,4 (уш. с, 1H, OH). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: –75,6 та –75,7 (3F, два с, CF₃). Розраховано для C₉H₁₀FNO₃, %: C 45,58; H 4,25; N 5,91. Знайдено, %: C 45,72; H 4,19; N 5,83.

(S)-1-[(E)-(4,4,4-Трифлуоро-3-оксо-1-бутеніл)піперидин-2-карбонова кислота (2.2)

Вихід – 69%. Білі кристали; т. пл. 126–127°C (гексан/МТБЕ, 3:1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 1,24 – 1,56 (м, 4H, 2×CH₂); 1,75 – 1,5 (м, 2H, CH₂); 3,04 та 3,42 (два т, *J* = 12.7 Гц, 1H, NCH); 3,77 та 4,73 (два м, 2H, NCH₂); 5,52 (д,

$J = 12.4$ Гц, 1H, =CH); 7,91 та 7,95 (два д, $J = 12.4$ Гц, 1H, =CH); 10,92 (уш. с, 1H, OH). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: $-76,4$ та $-76,5$ (3F, два с, CF_3). Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$, %: С 47,81; Н 4,82; N 5,58. Знайдено, %: С 47,68; Н 4,95; N 5,71.

(Е)-(4,4,5,5,5-Пентафлуоро-3-оксопент-1-ен-1-іл)-L-пролін (2.18a)

Вихід – 80%. Білі кристали; т. пл. $134\text{--}136^\circ\text{C}$ (гексан/МТБЕ, 3:1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2,05 – 2,25 (м, 2H, CH_2); 2,28 – 2,45 (м, 2H, CH_2); 3,5 та 3,74 (два м, 2H, NCH_2); 4,25 та 4,45 (два м, 1H, NCH); 5,30 та 5,50 (два д, $J = 12.1$ Гц, 1H, =CH); 8,08 та 8,24 (два д, $J = 12.1$ Гц, 1H, =CH); 9,0 (уш. с, 1H, OH). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ $-82,92$ та $-83,0$ (два с, 3F, CF_3); $-123,69$ та $-124,17$ (2F, два с, CF_2). Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{NO}_3$, %: С 41,82; Н 3,51; N 4,88. Знайдено, %: С 41,98; Н 3,50; N 4,76.

(Е)-(4,4,5,5,6,6,6-Гептафлуоро-3-оксогекс-1-ен-1-іл)-L-пролін (2.18b)

Вихід – 68%. Білі кристали; т. пл. $128\text{--}130^\circ\text{C}$ (гексан/МТБЕ, 3:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 1,80 – 2,25 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 3,37 та 3,76 (два м, 2H, NCH_2); 4,27 та 4,68 (два м, 1H, NCH); 5,14 та 5,34 (два д, $J = 12.1$ Гц, 1H, =CH); 8,09 та 8,15 (два д, $J = 12.1$ Гц, 1H, =CH); 12,4 (уш. с, 1H, OH). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: $-79,56$ та $-79,59$ (два т, $J = 8.3$ Гц, 3F, CF_3); $-119,45$ та $-119,72$ (два кв, $J = 8.3$ Гц, 2F, CF_2); $-125,96$ та $-126,10$ (два с, 2F, CF_2). Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_7\text{NO}_3$, %: С 39,18; Н 2,99; N 4,15. Знайдено, %: С 39,29; Н 3,05; N 4,23.

(Е)-(4-Хлоро-4,4-дифлуоро-3-оксобут-1-ен-1-іл)-L-пролін (2.18c)

Вихід – 75%. Світло-жовті кристали; т. пл. $137\text{--}138^\circ\text{C}$ (гексан/МТБЕ, 3:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 1,80 – 2,30 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 3,36 та 3,74 (два м, 2H, NCH_2); 4,24 та 4,63 (два м, 1H, NCH); 5,06 та 5,26 (два д, $J = 12.1$ Гц, 1H, =CH); 8,02 та 8,08 (два д, $J = 12.1$ Гц, 1H, =CH); 11,4 (уш. с, 1H, OH). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: $-64,00$ та $-64,11$ (два с, 2F, CF_2). Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{NO}_3$, %: С 42,62; Н 3,97; N 5,52. Знайдено, %: С 42,76; Н 4,09; N 5,62.

(Е)-(4-Бromo-4,4-дифлуоро-3-оксобут-1-ен-1-іл)-L-пролін (2.18d)

Вихід – 71%. Жовті кристали; т. пл. 103–105°C (гексан/МТБЕ, 3:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 1,80 – 2,37 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 3,37 та 3,75 (два м, 2H, NCH_2); 4,25 та 4,66 (два м, 1H, NCH); 5,04 та 5,25 (два д, $J = 12.2$ Гц, 1H, $=\text{CH}$); 8,02 та 8,07 (два д, $J = 12.2$ Гц, 1H, $=\text{CH}$); 11,1 (уш. с, 1H, OH). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: –60,42 та –60,60 (два с, 2F, CF_2). Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrF}_2\text{NO}_3$, %: С 36,26; Н 3,38; N 4,70. Знайдено, %: С 36,32; Н 3,43; N 4,59.

(E)-(4,4-Дифлуоро-3-оксобут-1-ен-1-іл)-L-пролін (2.18e)

Вихід – 50%. Білі кристали; т. пл. 122–123°C (гексан/МТБЕ, 3:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 1,76 – 2,38 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 3,30 та 3,68 (два м, 2H, NCH_2); 4,14 та 4,58 (два м, 1H, NCH); 5,04 та 5,23 (два уш. д, $J = 12.0$ Гц, 1H, $=\text{CH}$); 6,08 (уш. т, $J = 54.0$ Гц, 1H, CHF_2); 7,91 та 7,97 (два д, $J = 12.0$ Гц, 1H, $=\text{CH}$); 12,1 (уш. с, 1H, OH). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: –125,5 – 126,5 (м, 2F, CHF_2). Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_3$, %: С 49,32; Н 5,06; N 6,39. Знайдено, %: С 49,37; Н 5,16; N 6,30.

(E)-(5,5,5-Трифлуоро-4-оксопент-2-ен-2-іл)-L-пролін (2.18f)

Вихід – 89%. Білі кристали; т. пл. 108–110°C (гексан/МТБЕ, 3:1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2,07 (м, 2H, CH_2); 2,30 (м, 2H, CH_2); 2,50 та 2,60 (два с, 3H, CH_3); 3,30 – 3,80 (м, 2H, NCH_2); 4,38 та 4,58 (два м, 1H, NCH); 5,09 та 5,28 (два с, 1H, $=\text{CH}$); 10,2 (уш. с, 1H, OH). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –77,17 та –77,26 (два с, 3F, CF_3). Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$, %: С 47,81; Н 4,82; N 5,58. Знайдено, %: С 47,71; Н 4,87; N 5,51.

(2S,4R)-4-гідрокси-1(E)- (4,4,4-Трифлуоро-3-оксобут-1-ен-1-іл)-піролідин-2-карбонова кислота (2.18j)

Вихід – 62%. Білі кристали; т. пл. 143–144°C (гексан/МТБЕ, 3:1). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 2,07 – 2,35 (м, 2H, CH_2); 3,26 та 3,14 (два м, 2H, NCH_2); 4,30 (м, 1H, CH); 4,35 та 4,72 (два м, 1H, NCH); 5,10 та 5,31 (два д, $J = 12.3$ Гц, 1H, $=\text{CH}$); 5,39 (уш. с, 1H, OH); 8,05 та 8,17 (два д, $J = 12.3$ Гц, 1H, $=\text{CH}$); 13,26 (уш. с, 1H, OH). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: –76,4 та –76,6 (3F, два с, CF_3). Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_4$, %: С 42,70; Н 3,98; N 5,53. Знайдено, %: С 42,96; Н 3,88; N 5,45.

(E)-N-Метил-N-(5,5,5-трифлуоро-4-оксопент-2-ен-2-іл)гліцин (2.20a)

Вихід – 57%. Білі кристали; т. пл. 121–123°C (гексан/МТБЕ, 3:1). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 2,95 та 3,22 (два с, 3H, CH₃); 4,17 та 4,35 (два с, 2H, NCH₂); 5,32 та 5,37 (два д, $J = 12.3$ Гц, 1H, =CH); 7,97 та 7,99 (два д, $J = 12.3$ Гц, 1H, =CH); 13,1 (уш. с, 1H, OH). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: –75,52 та –75,56 (два с, 3F, CF₃). Розраховано для C₇H₈F₃NO₃, %: C 39,82; H 3,82; N 6,63. Знайдено, %: C 39,85; H 3,78; N 6,69.

(Е)-N-Бензил-N-(5,5,5-трифлуоро-4-оксопент-2-ен-2-іл)гліцин (2.20b)

Вихід – 71%. Світло-жовті кристали; т. пл. 139–140°C (гексан/МТБЕ, 3:1). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 4,07 і 4,33 (два с, 2H, NCH₂); 4,61 та 4,72 (два с, 2H, CH₂); 5,38 та 5,56 (два д, $J = 12.2$ Гц, 1H, =CH); 7,23 – 7,45 (м, 5H, C₆H₅); 8,06 та 8,21 (два д, $J = 12.2$ Гц, 1H, =CH); 13,0 (уш. с, 1H, OH). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: –75,63 і –75,69 (два с, 3F, CF₃). Розраховано для C₁₃H₁₂F₃NO₃, %: C 54,36; H 4,21; N 4,88. Знайдено, %: C 54,28; H 4,25; N 4,79.

(Е)-N-Феніл-N-(5,5,5-трифлуоро-4-оксопент-2-ен-2-іл)гліцин (2.20c)

Вихід – 87%. Жовті кристали; т. пл. 134–136°C (гексан/МТБЕ, 3:1). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 4,66 (уш. с, 2H, NCH₂); 5,05 та 5,75 (два уш. д, $J = 12.0$ Гц, 1H, =CH); 7,25 – 7,58 (м, 5H, C₆H₅); 8,06 та 8,21 (два д, $J = 12.0$ Гц, 1H, =CH); 12,0 (уш. с, 1H, OH). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: –75,67 та –75,99 (два с, 3F, CF₃). Розраховано для C₁₂H₁₀F₃NO₃, %: C 52,75; H 3,69; N 5,13. Знайдено, %: C 52,67; H 3,61; N 5,15.

Загальна методика циклізації N-(β -поліфлуороацил)вінілпохідних проліну 2.1, 2.18a-f та N-заміщених гліцинів 2.20a–c в оцтовому ангідриді

Розчин відповідного енамінону (1,0 ммоль) в оцтовому ангідриді (2 мл) нагрівали, перемішуючи, за температури 110°C протягом 2 годин. Після цього розчин охолоджували, реакційну суміш аналізували за допомогою ^{19}F ЯМР-спектроскопії та LC-MS спектрометрії. Розчинник відганяли за зниженого тиску, залишок обробляли насиченим водним розчином NaHCO₃ та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відділяли, сушили над Na₂SO₄ та відганяли. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі або перегонкою.

7-(Трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізин (2.12)

Сирий продукт очищували перегонкою за зниженого тиску, т. кип. 78-80°C (10 мм рт. ст.).

Вихід – 65%. Безбарвні кристали; т. пл. 41–42°C (гексан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2,57 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH_2); 2,97 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH_2); 3,99 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH_2); 6,39 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H, CH); 6,62 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H, CH). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 24,0; 27,4; 46,6; 105,2 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 37.1$ Гц); 109,8 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 2.9$ Гц); 114,5; 124,6 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 266.4$ Гц); 137,2 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.8$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –56,64 (с, 3F, CF_3). HRMS (ES-API), m/z : розраховано для $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_3\text{N}^+$ 176,06871 $[\text{M}+\text{H}]^+$; знайдено 176.06844. Розраховано для $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{N}$, %: C 54,86; H 4,60; N 8,00. Знайдено, %: C 54,98; H 4,49; N 7,93.

5-Метил-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізин (2.22f)

Сполука була очищена методом колонкової хроматографії на силікагелі, елюент – гексан : EtOAc 4:1.

Вихід – 65%. Світло-жовте масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2,11 (с, 3H, CH_3); 2,46 (м, 2H, CH_2); 2,87 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_2); 3,77 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, CH_2); 6,35 (уш. с, 1H, CH). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –56,35 (уш. с, 3F, CF_3). Мас-спектр, m/z : 190 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}$, %: C 57,14; H 5,33; N 7,40. Знайдено, %: C 57,31; H 5,45; N 7,31.

6-(2,2,3,3,3-Пентафлуоропропанойл)-2,3-дигідро-1H-піролізин-7-іл-ацетат (2.21a)

Сполука була очищена методом колонкової хроматографії на силікагелі, елюент – гексан : хлороформ 1:1.

Вихід – 27%. Безбарвні кристали; т. пл. 108–109°C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 2,34 (с, 3H, CH_3); 2,51 (м, 2H, CH_2); 2,90 (уш. т, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2); 4,29 (уш. т, $J = 7.3$ Гц, 2H, CH_2); 6,98 (уш. с, 1H, CH). ^{19}F NMR (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: –85,87 (уш. с, 3F, CF_3); –109,91 (уш. с, 2F, CF_2). Мас-спектр, m/z : 284 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{NO}_3$, %: C 46,31; H 3,24; N 4,50. Знайдено, %: C 46,35; H 3,29; N 4,41.

1-Метил-3-(трифлуорометил)-1H-пірол (2.23a)

Сполука була очищена методом колонкової хроматографії на силікагелі, елюент – гексан.

Вихід – 10%. Світло-жовте масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3,68 (с, 3H, CH_3); 6,32 (уш. с, 1H, CH); 6,61 (уш. с, 1H, CH); 6,93 (уш. с, 1H, CH). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –57,41 (с, 3F, CF_3). Мас-спектр, m/z : 150 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Розраховано для $\text{C}_6\text{H}_6\text{F}_3\text{N}$, %: С 48,33; Н 4,06; N 9,39. Знайдено, %: С 48,51; Н 4,16; N 9,27.

1-Бензил-3-(трифлуорометил)-1H-пірол (2.23b)

Сполука була очищена методом препаративної ВЕРХ. Параметри – 20–45% вода-ацетонітрил 2–7 хв.; швидкість потоку 30 мл/хв (подача зразка до колонки – ацетонітрил, 4 мл/хв); колонка –SunFireC18 100×19 mm 5 μm (R).

Вихід – 12%. Безбарвні кристали; т. пл. 54–55°C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 4,99 (уш. с, 2H, CH_2); 6,32 (уш. с, 1H, CH); 6,62 (уш. с, 1H, CH); 6,94 (уш. с, 1H, CH); 7,10 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, C_6H_5); 7,31 (м, 3H, C_6H_5). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 53,73; 104,3 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 36.5$ Гц); 106,6 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.0$ Гц); 120,5 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.9$ Гц); 123,9 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 266.1$ Гц); 127,3; 128,2; 128,9. ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: –57,43 (с, 3F, CF_3). Мас-спектр, m/z : 226 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}$, %: С 64,00; Н 4,48; N 6,22. Знайдено, %: С 64,21; Н 4,58; N 6,02.

1-Бензил-4-(2,2,2-трифлуороацетил)-1H-пірол-3-іл-ацетат (2.24b)

Сполука була очищена методом препаративної ВЕРХ. Параметри – 20–45% вода-ацетонітрил 2–7 хв.; швидкість потоку 30 мл/хв (подача зразка до колонки – ацетонітрил, 4 мл/хв); колонка –SunFireC18 100×19 mm 5 μm (R).

Вихід – 38%. Світло-жовтий порошок; т. пл. 101–103°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2,20 (с, 3H, CH_3); 5,23 (уш. с, 2H, CH_2); 7,09 (уш. с, 1H, CH); 7,3 – 7,4 (м, 5H, C_6H_5); 7,98 (уш. с, 1H, CH). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –73,15 (с, 3F, $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$). Мас-спектр, m/z : 312 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$, %: С 57,88; Н 3,89; N 4,50. Знайдено, %: С 58,18; Н 3,92; N 4,45.

Методика циклізації (S)-1-[(E)-(4,4,4-трифлуоро-3-оксо-1-бутеніл)піперидин-2-карбонової кислоти (2.2) дією оцтового ангідриду

Розчин енамінону **2.2** (1,0 ммоль) у оцтовому ангідриді (1,4 мл) нагрівали, перемішуючи, за температури 85°C протягом 12 годин. Після цього розчин охолоджували, розчинник відганяли за зниженого тиску, залишок обробляли насиченим водним розчином NaHCO₃ та екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар відділяли, сушили над Na₂SO₄ та відганяли.

2-(2,2,2-Трифлуороацетил)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл-ацетат (2.14)

Сирий продукт очищували кристалізацією із гексану.

Вихід – 73%. Білі кристали; т. пл. 67-68°C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 1,84 (уш. с, 2H, CH₂); 1,99 (уш. с, 2H, CH₂); 2,33 (с, 3H, CH₃); 2,63 (т, J = 6.4 Гц, 2H, CH₂); 3,98 (т, J = 5.8 Гц, 2H, CH₂); 7,23 (с, 1H, CH). ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 19,1; 19,3; 20,1; 22,4; 46,2; 108,2; 116,4 (кв, ¹J_{CF} = 292.1 Гц); 122,2; 126,6 (кв, ³J_{CF} = 4.6 Гц); 131,7; 168,6; 172,6 (кв, ²J_{CF} = 34.5 Гц). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: -73,84 (с, 3F, C(O)CF₃). HRMS (ES-API), *m/z*: розраховано для C₁₂H₁₃F₃NO₃⁺ 276,08475 [M+H]⁺; знайдено 276,08461.

Загальна методика циклізації N-(β-поліфлуороацил)вінілпохідних проліну в трифлуорооцтовому ангідриді

До розчину *N*-(β-поліфлуороацил)вінілпохідного амінокислоти (5 ммоль) у CH₂Cl₂ (20 мл) додавали трифлуорооцтовий ангідрид (5,5 ммоль) за перемішування та температури -20°C. Температуру реакційної суміші поступово підвищували до кімнатної, через 5 годин розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок обробляли насиченим розчином NaHCO₃, екстрагували CH₂Cl₂, органічну фазу відділяли та сушили над Na₂SO₄ і розчинник видаляли у вакуумі.

7-(Трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізін (2.12)

Сполуку **2.12** було одержано за цим методом із виходом 85%. Усі спектральні та фізико-хімічні характеристики виділеного продукту аналогічні тим, що отримані при застосуванні оцтового ангідриду як конденсуючого реагента.

7-(Перфлуороетил)-2,3-дигідро-1H-піролізін (2.22a)

Сполука була очищена методом колонкової хроматографії на силікагелі, елюент – гексан : EtOAc 6:1.

Вихід – 56%. Безбарвна рідина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2,51 (тт, $J = 7.0, 7.2$ Гц, 2H, CH_2); 2,91 (уш. т, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH_2); 3,95 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, CH_2); 6,31 (уш. д, $J = 2.4$ Гц, 1H, CH); 6,59 (уш. д, $J = 2.4$ Гц, 1H, CH). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 24,27; 27,94; 46,61; 102,79 (т, $^2J_{\text{CF}} = 28.8$ Гц); 110,82 (т, $^3J_{\text{CF}} = 5.1$ Гц); 113,70 (ткв, $^1J_{\text{CF}} = 248.4$ Гц, $^2J_{\text{CF}} = 40.4$ Гц); 114,18; 119,70 (квт, $^1J_{\text{CF}} = 284.4$ Гц, $^2J_{\text{CF}} = 40.6$ Гц); 138,32 (т, $^3J_{\text{CF}} = 5.4$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –85,39 (м, 3F, CF_3); –108,29 (уш. с, 2F, CF_2). Мас-спектр, m/z : 226 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_5\text{N}$, %: С 48,01; Н 3,58; N 6,22. Знайдено, %: С 48,22; Н 3,71; N 6,08.

7-(Перфлуоропропіл)-2,3-дигідро-1H-піролізин (2.2b)

Сполука була очищена методом колонкової хроматографії на силікагелі, елюент – гексан : EtOAc 6:1.

Вихід – 53%. Світло-жовта олієподібна рідина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2,55 (тт, $J_1 = 7.0, 7.2$ Гц, 2H, CH_2); 2,94 (уш. т, $J = 7.0$ Гц, 2H, CH_2); 3,99 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, CH_2); 6,34 (уш. с, 1H, CH); 6,63 (уш. с, 1H, CH). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –80,69 (т, $J = 9.8$ Гц, 3F, CF_3); –106,03 (уш. кв, $J = 9.8$ Гц, 2F, CF_2); –127,38 (уш. с, 2F, CF_2). Мас-спектр, m/z : 276 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_7\text{N}$, %: С 43,65; Н 2,93; N 5,09. Знайдено, %: С 43,82; Н 2,99; N 5,01.

Методика синтезу 1-(трифлуорометил)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізину (2.15)

До розчину (*S*)-1-[(*E*)-(4,4,4-трифлуоро-3-оксо-1-бутеніл)піперидин-2-карбонової кислоти (**2.2**) (6,33 ммоль) у ацетонітрилі (25 мл) при перемішуванні по краплям додавали трифлуорооцтовий ангідрид (6,96 ммоль) за температури реакційного середовища -20°C . Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 12 годин та додавали до неї насичений водний розчин NaHCO_3 . Одержану суміш екстрагували CH_2Cl_2 , органічний шар сушили над Na_2SO_4 та розчинник видаляли за зниженого тиску. Одержаний залишок

очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюент – гексан, одержуючи цільову сполуку.

Вихід – 28%. Безбарвне масло або легкоплавкі кристали; т. пл. 19-21°C. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 1,83–1,88 (м, 2H, CH₂); 1,94–1,98 (м, 2H, CH₂); 2,88 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H, CH₂); 3,94 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H, CH₂); 6,30 (д, *J* = 3.0 Гц, 1H, CH); 6,49 (д, *J* = 3.0 Гц, 1H, CH). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 20,3; 21,9; 23,1; 45,5; 106,0; 109,0 (кв, ²*J*_{CF} = 34.7 Гц); 119,0; 124,8 (кв, ¹*J*_{CF} = 266.6 Гц); 129,2. ¹⁹F NMR (376 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: –56,13 (с, 3F, CF₃). HRMS (ES-API), *m/z*: розраховано для C₉H₁₁F₃N⁺ 190,08436 [M+H]⁺; знайдено 190,08417. Розраховано для C₉H₁₀F₃N, %: C 57,14; H 5,33; N 7,40. Знайдено, %: C 56,96; H 5,45; N 7,29.

Методика синтезу (*R*)-7-(Трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-2-олу (2.22j)

До розчину (2*S*,4*R*)-4-гідрокси-1(*E*)- (4,4,4-трифлуоро-3-оксобут-1-ен-1-іл)-піролідин-2-карбонової кислоти (2.18j) (5 ммоль) у CH₂Cl₂ (20 мл) додавали трифлуорооцтовий ангідрид (10,1 ммоль), перемішуючи, за температури 0 – 5°C. Температуру реакційної суміші поступово підвищували до кімнатної, через 6 годин розчинник видаляли за зниженого тиску. Отриману в'язку рідину розчиняли в метанолі (30 мл), залишали на 16 годин при перемішуванні за кімнатної температури. Розчинник видаляли за зниженого тиску, залишок перекристалізували з суміші гексан : хлороформ 6:1.

Вихід – 64%. Білі кристали; т. пл. 117-118°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч.: 2,69 (д, *J* = 16.1 Гц, 1H, CH); 3,12 (дд, *J* = 16.3, 6.1 Гц, 1H, CH); 3,76 (д, *J* = 11.7 Гц, 1H, CH); 4,12 (дд, *J* = 11.4 Гц, 5 Гц, 1H, CH); 4.86-4.81 (м, 1H, CHOH); 5.41 (уш. с 1H, OH); 6.29 (с, 1H, CH); 6.79 (с, 1H, CH). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: –54,7 (с, 3F, CF₃). Мас-спектр, *m/z*: 192 [M+H]⁺(100). Розраховано для C₈H₈F₃NO, %: C 50,27; H 4,22; N 7,33. Знайдено, %: C 50,03; H 4,36; N 7,19.

Загальна методика трифлуороацетилювання поліфлуороалкіл піролів 2.12, 2.15 та 2.22a

До розчину біциклічного поліфлуороалкілпіролу (5,70 ммоль) у дихлорометані (15 мл) при перемішуванні по краплям додавали трифлуорооцтовий ангідрид (6,27 ммоль) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували протягом 12 годин за кімнатної температури та додавали до неї насичений водний розчин NaHCO_3 . Органічний шар відділяли, сушили над Na_2SO_4 та розчинник випаровували за зниженого тиску.

2,2,2-Трифлуоро-1-[7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-5-іл]етанон (2.13)

Вихід – 87%. Безбарвні кристали; т. пл. 39-40°C (гексан). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2,65 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2); 3,04 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_2); 4,40 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_2); 7,33 (с, 1H, CH). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 24,2; 26,4; 49,1; 109,7 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 38.8$ Гц); 116,7 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 290.1$ Гц); 121,2, 122,7 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.6$ Гц); 122,8 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 265.8$ Гц); 147,8 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.4$ Гц); 170,0 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 36.8$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: -58,43 (с, 3F, CF_3); -73.14 (с, 3F, $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$). HRMS (ES-API), m/z : розраховано $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_6\text{NO}^+$ 272,05101 $[\text{M}+\text{H}]^+$; знайдено 272,05086. Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_6\text{NO}$, %: C 44,29; H 2,60; N 5,17. Знайдено, %: C 44,02; H 2,52; N 5,06.

2,2,2-Трифлуоро-1-[1-(трифлуорометил)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-3-іл]етанон (2.16)

Вихід – 93%. Білі кристали; т. пл. 62-63°C. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1,88-1,93 (м, 2H, CH_2); 2,01-2,06 (м, 2H, CH_2); 2,98 (т, $J = 6.3$ Гц, 2H, CH_2); 4,41 (т, $J = 6.1$ Гц, 2H, CH_2); 7,36 (с, 1H, CH). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 18,4; 22,5; 22,7; 46,9; 113,3 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 37.4$ Гц); 116,8 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 290.7$ Гц); 121,0 (м); 123,0 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 267.3$ Гц); 123,1; 141,2; 169,8. ^{19}F ЯМР (470 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: -58,37 (с, 3F, CF_3); -72,06 (с, 3F, $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$). HRMS (ES-API), m/z : розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{NO}^+$ 286,06666 $[\text{M}+\text{H}]^+$; знайдено 286,06656. Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_6\text{NO}$, %: C 46,33; H 3,18; N 4,91. Знайдено, %: C 46,47; H 3,25; N 5,02.

2,2,2-Трифлуоро-1-[7-(перфлуороетил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-5-іл]етанон (3.1a)

Вихід – 78%. Світло-жовта олієподібна рідина. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2,63 (тт, $J = 7.6$ і 7.6 Гц, 2H, CH_2); 3,01 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, CH_2); 4,39 (т, $J = 6.8$ Гц, 2H, CH_2); 7,29 (с, 1H, CH). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 24,03; 25,91; 48,65; 106,83 (т, $^2J_{\text{CF}} = 30.2$ Гц); 111,67 (ткв, $^1J_{\text{CF}} = 250.2$ Гц, $^2J_{\text{CF}} = 40.0$ Гц); 116,13 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 290.2$ Гц); 118,67 (квт, $^1J_{\text{CF}} = 285.3$ Гц, $^2J_{\text{CF}} = 40.4$ Гц); 121,22; 123,16 (т, $^3J_{\text{CF}} = 4.1$ Гц); 169,51 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 36.7$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: $-73,11$ (с, 3F, $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$); $-85,94$ (т, $^3J_{\text{FF}} = 2.7$ Гц, 3F, CF_3); $-110,88$ (кв, $^3J_{\text{FF}} = 2.7$, 2F, CF_2). Мас-спектр, m/z : 322 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_8\text{NO}$, %: С 41,14; Н 2,20; N 4,36. Знайдено, %: С 41,29; Н 2,01; N 4,29.

Методика синтезу (R)-2,2,2-трифлуоро-1-[2-гідрокси-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізин-5-іл]етанону 3.1b

До розчину (R)-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізин-2-олу **2.22j** (5 ммоль) у CH_2Cl_2 (20 мл) додавали трифлуорооцтовий ангідрид (12 ммоль), перемішуючи, за температури $0 - 5^\circ\text{C}$. Температуру реакційної суміші підвищували до кімнатної і через 12 годин розчинник видаляли за зниженого тиску. Залишок розчиняли в метанолі (30 мл), залишали на 12 годин, додавали насичений водний розчин NaHCO_3 . Одержану суміш екстрагували CH_2Cl_2 , органічний шар сушили над Na_2SO_4 та розчинник видаляли за зниженого тиску.

Вихід – 89%. Світло-жовта рідина. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч: 2,53 (уш. с, 1H, OH); 3.03 (д, $J = 17.9$ Гц, 1H, CH); 3.29 (дд, $J = 17.9$ Гц, 6.3 Гц, 1H, CH); 4.41 (д, $J = 14.1$ Гц, 1H, CH); 4.47 (дд, $J = 14.1, 5.2$ Гц, 1H, CH); 5.14-5.08 (м, 1H, OH); 7.34 (с, 1H, CH). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч: 34.35; 57.54; 72.80; 110.13 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 39.0$ Гц); 116.09 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 289.4$ Гц); 120.99; 122.09 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 266.7$ Гц); 122.31 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.3$ Гц); 144.85 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.4$ Гц); 169.79 ($^2J_{\text{CF}}$, $^2J_{\text{CF}} = 37.0$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч: -58.39 (с, 3F, CF_3); -73.12 (с, 3F, $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$). Мас-спектр, m/z : 288 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_6\text{NO}_2$, %: С 41,83; Н 2,46; N 4,88. Знайдено, %: С 41,98; Н 2,42; N 4,96.

Результати рентгеноструктурного дослідження сполук 2.13 та 2.14

Структура 2,2,2-трифлуоро-1-(7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізин-5-іл)етан-1-ону (2.13)

Брутто-формула $C_{10}H_7F_6NO$, $M = 271,17$ Да, моноклінний, просторова група $P2_1/c$, $a = 10,017(3)$, $b = 13,591(3)$, $c = 15,732(3)$ Å, $\beta = 94,848(6)^\circ$, $V = 2134,2(8)$ Å³, $Z = 8$, $d_c = 1,688$ г/см³, $\mu = 0,180$ мм⁻¹, $F(000) = 1088$, розмір кристалу *ca.* 0,20×0,23×0,36 мм. Усі кристалографічні вимірювання було проведено за температури 173 К на дифрактометрі Bruker Smart Apex II, режим роботи ω -сканування. Дані інтенсивностей було одержано в межах $1,98 \leq \theta \leq 25,50^\circ$ з використанням монохроматичного Mo-K α випромінювання ($\lambda = 0,71078$ Å). Було одержано дані по інтенсивності 19470 відбиттів (3970 незалежних, $R_{int} = 0,0579$). Структуру уточнено за параметром F^2 з використанням методу найменших квадратів в анізотропному наближенні для неводневих атомів (лише атоми F7b, F8B та F9B з низькою заселеністю були уточнені ізотропно) використовуючи програмне забезпечення Bruker SHELXTL. [147] У несиметричній комірці було знайдено дві незалежні молекули, у одній з них атоми флуору F7-F9 CF₃ групи розосереджені за двома положеннями А та В із відносною заселеністю 0,88 та 0,12 відповідно. Положення СН атомів Гідрогену було виявлено за картами різниці електронної густини та уточнено за моделлю «вершника». Наближення було одержано за $R_1 = 0,0498$ та $wR_2 = 0,0933$ для 2323 зареєстрованих відбиттів з $I \geq 2\sigma(I)$, $R_1 = 0,1038$ та $wR_2 = 0,1126$, GOF = 1,037 для 3970 незалежних відбиттів, 338 параметрів, найбільший та найменший піки на кінцевій різницевій карті були 0,33 та -0,28 е/Å³.

Структура **2.13** є біциклічною системою і складається з плоского пірольного циклу N1C4-C7(N2C14-C17) та непланарного тригідропірольного циклу N1C1-C4(N2C11-C14), який має конформацію конверта. Двогранний кут між площинами C1C2C3(C11C12C13) та C1N1C3C4(C11N2C13C14) складає 20,7(2) та 21,8(2)° відповідно. Довжини зв'язків C7-C9 та C17-C19 є значно коротшими (1,438 та 1,428 Å) порівняно зі стандартним значенням для C-C зв'язку як результат впливу CF₃ групи та сильного спряження π -системи карбонільної групи із фрагментом піролу.

Структура 2-(2,2,2-трифлуороацетил)-5,6,7,8-тетрагідроіндолізін-1-іл-ацетату (2.14)

Брутто-формула $C_{11}H_{12}F_3NO_2$, $M = 423,55$ Да, моноклінний, просторова група $C2/c$, $a = 18,930(3)$, $b = 9,0113(18)$, $c = 14,691(2)$ Å, $\beta = 103,749(5)^\circ$, $V = 2434,2(8)$ Å³, $Z = 8$, $d_c = 1,349$ г/см³, $\mu = 0,123$ мм⁻¹, $F(000) = 1024$, розмір кристалу *ca.* 0,27×0,40×0,50 мм. Усі кристалографічні вимірювання було проведено за температури 173 К на дифрактометрі Bruker Smart Apex II, режим роботи ω -сканування. Дані інтенсивностей було одержано в межах $2,22 \leq \theta \leq 25,09^\circ$ з використанням монохроматичного Mo-K α випромінювання ($\lambda = 0,71078$ Å). Було одержано дані по інтенсивності 11296 відбиттів (2182 незалежних відбиттів, $R_{int} = 0,0291$). Структуру уточнено за параметром F^2 з використанням методу найменших квадратів в анізотропному наближенні для неводневих атомів використовуючи програмне забезпечення Bruker SHELXTL. Положення СН атомів Гідрогену було виявлено за картами різниці електронної густини та уточнено за моделлю «вершника». Наближення було одержано за $R_1 = 0,0383$ та $wR_2 = 0,0836$ для 1757 зареєстрованих відбиттів з $I \geq 2\sigma(I)$, $R_1 = 0,0495$ та $wR_2 = 0,0906$, $GOF = 1,01$ для 2182 незалежних відбиттів, 286 параметрів, найбільший та найменший піки на кінцевій різницевої мапі були 0,23 та $-0,20$ е/Å³.

Структура молекули **2.14** є біциклічною системою і складається із плоского пірольного циклу та непланарного тетрагідропіридинового фрагмента. Довжина зв'язку C7-C11 (1.436)Å і є коротшою за нормальну довжину одинарного C–C зв'язку.

Повні кристалографічні дані структур **2.13** та **2.14** задепоновані та доступні у Cambridge Crystallographic Data Centre за номерами CCDC 1937528 та CCDC 1937529 відповідно.

5.3. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 3

Методика синтезу 2,2,2-трихлоро-1-[7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізин-5-іл]етанону (3.2)

До розчину 30,0 ммоль 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізину **2.12** у DCM (100 мл) прикапували трихлороацетилхлорид (33,0 ммоль) за температури реакційного середовища 0–5°C. Після закінчення додавання

реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Після завершення реакції розчинник видаляли за зниженого тиску з одержанням сполуки **3.2** у вигляді оранжевого порошка, яка використовувалася у наступній стадії без додаткової очистки.

Вихід сирого продукту – 97%. Т. пл. 116–118°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2,63 (тт, $J = 7.7$ і 7.7 Гц, 2H, CH_2); 3,03 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, CH_2); 4,41 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, CH_2); 7,54 (с, 1H, CH). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 23,41; 25,32; 26,25; 48,16; 106,54 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 38.1$ Гц); 117,78 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.2$ Гц); 122,96 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 266.1$ Гц); 127,04; 143,13 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.7$ Гц); 187,14. ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –58,02 (с, 3F, CF_3). Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_3\text{F}_3\text{NO}$, %: C 37,47; H 2,20; N 4,37. Знайдено, %: C 37,38; H 2,18; N 4,32.

Методика синтезу 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізин-5-карбонової кислоти (3.3)

До розчину 10 ммоль 2,2,2-трихлоро-1-[7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізин-5-іл]етанону **3.2** в THF (20 мл) додавали розчин 35 ммоль натрій гідроксиду у воді (30 мл), підтримуючи температуру реакційного середовища у межах 0–10°C. Утворений розчин перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин та відганяли більшу частину розчинника за зниженого тиску. Залишок промивали МТВЕ (2×20 мл) та підкислювали 10 М розчином HCl до pH = 1. Утворений осад відфільтровували і отримували цільову сполуку у вигляді сірого порошку.

Вихід – 81%. Т. пл. 184–185°C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 2,41 – 2,48 (м, 2H, CH_2); 2,90 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, CH_2); 4,20 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, CH_2); 6,96 (с, 1H, CH); 12,63 (уш. с, 1H, COOH). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 23,77; 26,23; 48,15; 104,95 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 37.1$ Гц); 115,92 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 2.9$ Гц); 119,75; 123,76 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 265.6$ Гц); 142,20 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.9$ Гц); 160,95. ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: –55,75 (с, 3F, CF_3). Мас-спектр, m/z: 220 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Розраховано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2$, %: C 49,32; H 3,68; N 6,39. Знайдено, %: C 49,48; H 3,40; N 6,32.

Методика синтезу метил 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізин-5-карбоксилату (3.4)

До розчину 10 ммоль кислоти **3.3** та 30 ммоль метанолу в дихлорометані (20 мл) додавали 0,1 ммоль DMAP та 10.1 ммоль, підтримуючи температуру реакційного середовища у межах 0–10°C. Утворений розчин перемішували за кімнатної температури протягом 16 годин. Утворений розчин промивали водою (100 мл), насиченим водним розчином NaHCO₃ (1×100 мл) та водним розчином NaCl (50 мл), органічний шар відділяли, сушили над Na₂SO₄ та випаровували розчинник за зниженого тиску.

Вихід – 88%. Прозора рідина. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 2,44 – 2,55 (м, 2H, CH₂); 2,91 (т, *J* = 6.9 Гц, 2H, CH₂); 3,75 (с, 3H, COOCH₃); 4,20 (т, *J* = 6.9 Гц, 2H, CH₂); 7,02 (с, 1H, CH). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 24,99; 26,70; 48,74; 51,76; 105,90 (кв, ²*J*_{CF} = 37.5 Гц); 116,72 (кв, ³*J*_{CF} = 2.8 Гц); 118,93; 124,13 (кв, ¹*J*_{CF} = 266.7 Гц); 143,29 (кв, ³*J*_{CF} = 4.2 Гц); 160,49. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: –56,09 (с, 3F, CF₃). Мас-спектр, *m/z*: 234 [M+H]⁺(100).

Методика синтезу етил-2-оксо-2-(7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-5-іл)ацетату (3.5)

До розчину 30,0 ммоль 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізину **2.12** у хлороформі (100 мл) прикапували 33,0 ммоль етил оксаліл хлориду, підтримуючи температуру реакційного середовища в межах 0–5°C. Після закінчення додавання реакційну суміш повільно нагрівали до 40°C та перемішували за цієї температури протягом 16 годин. Після закінчення реакції одержаний розчин охолоджували до кімнатної температури і розчинник видаляли за зниженого тиску, одержуючи естер **3.5** у вигляді світло-жовтої рідини, який використовували у наступній стадії без додаткової очистки.

Вихід сирого продукту – 99%. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 1,40 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H, CH₃); 2,60 (тт, *J* = 7.5 і 7.5 Гц, 2H, CH₂); 2,99 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H, CH₂); 4,30 – 4,43 (м, 4H, 2×CH₂); 7,53 (с, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 13,48; 23,70; 26,01; 48,49; 61,91; 108,63 (кв, ²*J*_{CF} = 38.6 Гц); 122,75 (кв, ¹*J*_{CF} = 266.5 Гц); 123,50 (кв, ³*J*_{CF} = 3.4 Гц); 146,47 (кв, ³*J*_{CF} = 3.4 Гц); 161,40; 172,23. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: –58,08 (с, 3F, CF₃). Розраховано для C₁₂H₁₂F₃NO₃, %: C 52,37; H 4,39; N 5,09. Знайдено, %: C 52,42; H 4,41; N 5,05.

Методика синтезу 2-оксо-2-(7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-5-іл)оцтової кислоти (3.6)

До розчину 10 ммоль етил-2-оксо-2-(7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-5-іл)ацетату **3.5** у THF (20 мл) додавали розчин 15 ммоль літій гідроксиду у воді (20 мл), підтримуючи температуру реакційного середовища в межах 0–10°C. Одержаний розчин перемішували протягом 16 годин за кімнатної температури після чого випаровували розчинник за зниженого тиску. Залишок промивали МТВЕ (2×20 мл) та підкисляли 10 М розчином HCl до pH = 1. Утворений осад відфільтровували і одержували цільовий продукт **8** у вигляді коричневого порошку.

Вихід – 73%. Т. пл. 168–170°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 2,57 – 2.50 (м, 2H, CH₂); 2,94 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H, CH₂); 4,27 (т, *J* = 7.2 Гц, 2H, CH₂); 7,41 (с, 1H, CH); 11,85 (уш. с, 1H, COOH). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 25,85; 28,37; 50,93; 108,93 (кв, ²*J*_{CF} = 37.6 Гц); 124,48 (кв, ³*J*_{CF} = 3.1 Гц); 125,45 (кв, ¹*J*_{CF} = 266.0 Гц); 126,16; 149,00 (кв, ³*J*_{CF} = 3.6 Гц); 166,07; 177,20. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: –56,34 (с, 3F, CF₃). Мас-спектр, *m/z*: 248 [M+H]⁺(100). Розраховано для C₁₀H₈F₃NO₃, %: C 48,59; H 3,26; N 5,67. Знайдено, %: C 48,51; H 3,31; N 5,72.

Методика синтезу 1-[7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-5-іл]етанону (3.7)

До розчину 30,0 ммоль 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізину **2.12** у дихлорометані (100 мл) додавали комплекс бор трифлуориду з діетиловим етером (45,0 ммоль). Одержаний розчин охолоджували до 0°C на льодяній бані та додавали до нього оцтовий ангідрид (31,5 ммоль), підтримуючи температуру реакційного середовища не вище 5°C. Після закінчення додавання ангідриду, реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Утворений розчин промивали водою (100 мл), насиченим водним розчином NaHCO₃ (2×100 мл) та водним розчином NaCl (50 мл), органічний шар відділяли, сушили над Na₂SO₄ та випаровували розчинник за зниженого тиску. Залишок очищали перегонкою,

т. кип. 61–62°C/1 мбар, одержували безбарвну рідину, яка з часом затверділа, утворюючи білий легкоплавкий порошок.

Вихід – 58%. Білий порошок; т. пл. 42–44°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2,34 (с, 3H, CH_3); 2,52 (тт, $J = 7.5$ і 7.5 Гц, 2H, CH_2); 2,92 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, CH_2); 4,29 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, CH_3); 7,01 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 23,41; 25,32; 26,25; 48,16; 106,54 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 38.1$ Гц); 117,78 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.2$ Гц); 122,96 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 266.1$ Гц); 127,04; 143,13 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.7$ Гц); 187,14. ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –57,58 (с, 3F, CF_3). Мас-спектр, m/z : 218 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$, %: С 55,30; Н 4,64; N 6,45. Знайдено, %: С 55,45; Н 4,72; N 6,39.

Методика синтезу 2,2,2-трифлуоро-1-[7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізин-5-іл]етанолу (3.8)

До розчину 20 ммоль кетону **2.13** у етанолі (40 мл) порціями додавали боргідрид натрію (25 ммоль) за температури 0–5°C, потім реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 2 годин за кімнатної температури. Після цього до суміші додавали водний розчин NaHCO_3 (120 мл) та екстрагували МТВЕ. Органічний шар відділяли, промивали два рази водою, сушили над Na_2SO_4 , розчинник видаляли за зниженого тиску.

Вихід – 84%. Прозора в'язка рідина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2,53 (тт, $J = 7.3$ і 7.3 Гц, 2H, CH_2); 2,94 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_2); 4,04 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2); 4,97 (кв, $J = 6.7$ Гц, 1H, CH); 5,58 (уш. с, 1H, OH) 6,44 (с, 1H, CH). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 23,52; 26,60; 46,03; 66,72 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 34.1$ Гц); 105,21 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 38.0$ Гц); 110,07 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.1$ Гц); 119,78 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.0$ Гц); 123,35 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 280.0$ Гц); 123,50 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 265.1$ Гц); 135,28 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 2.8$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –58,13 (с, 3F, CF_3); –78,27 (с, 3F, $\text{C}(\text{OH})\text{CF}_3$). Мас-спектр, m/z : 274 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$.

Загальна методика галогенування 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізину (2.12)

До розчину 20 ммоль 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізину **2.12** у DMF (40 мл) порціями додавали відповідний N-галогенсукцинімід (20 ммоль) за температури 0–5°C, потім реакційну суміш залишали перемішуватися

протягом 5 годин за кімнатної температури. Після цього до суміші додавали воду (120 мл) та екстрагували МТВЕ. Органічний шар відділяли, промивали два рази водою, сушили над Na_2SO_4 , розчинник видаляли за зниженого тиску, отримуючи відповідний 5-галогено-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин.

5-Бromo-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин (3.9)

Вихід – 91%. Жовтий порошок за 0°C, легкоплавкий. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 2,54 (тт, $J = 7.3$ і 7.3 Гц, 2H, CH_2); 2,98 – 3,03 (м, 2H, CH_2); 3,91 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, CH_2); 6,30 (с, 1H, CH). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 25,37; 26,63; 46,53; 95,56; 106,99 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 38.0$ Гц); 110,77 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.0$ Гц); 123,65 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 265.9$ Гц); 137,39 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 4.4$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –57,41 (с, 3F, CF_3). Мас-спектр, m/z : 254, 256 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Розраховано для $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrF}_3\text{N}$, %: C 37,82; H 2,78; N 5,51. Знайдено, %: C 37,75; H 2,79; N 5,57.

5-Хлоро-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин (3.10)

Вихід – 83%. Білий порошок за 0°C, легкоплавкий. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2,56 (тт, $J = 7.3$ і 7.3 Гц, 2H, CH_2); 2,97 – 3,04 (м, 2H, CH_2); 3,94 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, CH_2); 6,21 (с, 1H, CH). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 24,52; 26,82; 45,01; 105,25 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 38.1$ Гц); 106,29 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 3.0$ Гц); 110,86; 123,21 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 265.6$ Гц); 135,28 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 4.4$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –57,38 (с, 3F, CF_3). Мас-спектр, m/z : 210, 212 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Розраховано для $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClF}_3\text{N}$, %: C 45,84; H 3,37; N 6,68. Знайдено, %: C 45,89; H 3,41; N 6,58.

5-Йодо-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин (3.11)

Вихід – 77%. Жовтий порошок за 0°C, легкоплавкий. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,54 (тт, $J = 7.2$ і 7.2 Гц, 2H, CH_2); 3,02 – 3,12 (м, 2H, CH_2); 3,87 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2); 6,48 (с, 1H, CH). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 25,38; 25,83; 47,72; 108,05; 108,19 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 37.8$ Гц); 117,68 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 2.9$ Гц); 123,01 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 266.0$ Гц); 139,27 (кв, $^3J_{\text{CF}} = 4.1$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: –57,34 (с, 3F, CF_3). Мас-спектр, m/z : 302 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Розраховано для $\text{C}_8\text{H}_7\text{IF}_3\text{N}$, %: C 31,92; H 2,34; N 4,65. Знайдено, %: C 31,99; H 2,31; N 4,59.

Загальна методика синтезу сполук 3.7а та 3.9а

До розчину 20 ммоль піролу **3.7** або **3.9** у DMF (40 мл) порціями додавали N-бромосукцинімід (30 ммоль) за кімнатної температури, отриманий розчин залишали перемішуватися протягом 16 годин. Після цього до суміші додавали воду (120 мл) та екстрагували МТВЕ. Органічний шар відділяли, промивали два рази водою, сушили над Na₂SO₄, розчинник видаляли за зниженого тиску, отримуючи відповідний продукт.

1-[6-бромо-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізин-5-іл]етанон(3.7a)

Вихід – 68%. Світло-жовтий порошок; т. пл. 95–97°C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 2,48 (тт, *J* = 7.4 і 7.4 Гц, 2H, CH₂); 2,62 (с, 3H, CH₃); 2,99 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H, CH₂); 4,36 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H, CH₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 24,49; 24,82; 29,40; 50,24; 102,64 (кв, ³*J*_{CF} = 3.0 Гц); 107,47 (кв, ²*J*_{CF} = 36.9 Гц); 122,39 (кв, ¹*J*_{CF} = 268.1 Гц); 126,59; 142,45 (кв, ³*J*_{CF} = 3.3 Гц); 187,78. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: –57,52 (с, 3F, CF₃). Мас-спектр, *m/z*: 296, 298 [M+H]⁺(100). Розраховано для C₁₀H₉BrF₃NO, %: C 40,57; H 3,06; N 4,73. Знайдено, %: C 40,68; H 2,99; N 4,81.

5,6-дибромо-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізин(3.9a)

Вихід – 73%. Жовтий порошок; т. пл. 77–79°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 2,43 (тт, *J* = 7.1 і 7.1 Гц, 2H, CH₂); 2,98 т, *J* = 7.0 Гц, 2H, CH₂); 3,96 (т, *J* = 7.0 Гц, 2H, CH₂). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 25,64; 26,52; 48,56; 95,84 (кв, ³*J*_{CF} = 2.5 Гц); 100,07; 105,44 (кв, ²*J*_{CF} = 36.7 Гц); 123,46 (кв, ¹*J*_{CF} = 266.7 Гц); 139,30 (кв, ³*J*_{CF} = 4.1 Гц). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: –57,92 (с, 3F, CF₃). Мас-спектр, *m/z*: 332, 334, 336 [M+H]⁺(100). Розраховано для C₈H₆Br₂F₃N, %: C 28,86; H 1,82; N 4,21. Знайдено, %: C 28,92; H 1,78; N 4,28.

Методика синтезу метил 6-бромо-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізин-5-карбоксилату (3.4a)

До розчину 20 ммоль естеру **3.4** у DMF (40 мл) порціями додавали N-бромосукцинімід (30 ммоль) за кімнатної температури, потім реакційну суміш нагрівали до температури 40 °C і залишали перемішуватися протягом 16 годин. Після цього до суміші додавали воду (120 мл) та екстрагували МТВЕ. Органічний шар відділяли, промивали два рази водою, сушили над Na₂SO₄,

розчинник видаляли за зниженого тиску, отримуючи продукт **3.4a** у вигляді прозорої в'язкої рідини, який використовували у наступній стадії без додаткової очистки.

Вихід – 74%. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 2,47 (тт, $J = 7.1$ і 7.1 Гц, 2H, CH_2); 3,01 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_2); 3,85 (с, 3H, COOCH_3) 4,29 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, CH_2). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: $-57,63$ (с, 3F, CF_3). Мас-спектр, m/z : 312, 314 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{NO}_2$, %: С 38,49; Н 2,91; N 4,49. Знайдено, %: С 38,40; Н 3,02; N 4,38.

Методика синтезу етил-2-оксо-2-(6-бромо7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізин-5-іл)ацетату (3.5a)

До розчину 20 ммоль естеру **3.5** у DMF (40 мл) порціями додавали N-бромусукцинімід (30 ммоль) за кімнатної температури, потім реакційну суміш нагрівали до температури 60°C і залишали перемішуватися протягом 16 годин. Після цього до суміші додавали воду (120 мл) та екстрагували МТВЕ. Органічний шар відділяли, промивали два рази водою, сушили над Na_2SO_4 , розчинник видаляли за зниженого тиску, отримуючи продукт **3.5a** у вигляді жовтої олієподібної рідини, який використовували у наступній стадії без додаткової очистки.

Вихід – 87%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1,43 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3); 2,57 (тт, $J = 7.5$ і 7.5 Гц, 2H, CH_2); 3,07 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, CH_2); 4,38 – 4,47 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2$). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: $-58,85$ (с, 3F, CF_3). Мас-спектр, m/z : 354, 356 $[\text{M}+\text{H}]^+(100)$. Розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{NO}_3$, %: С 40,70; Н 3,13; N 3,96. Знайдено, %: С 40,89; Н 3,22; N 3,88.

Загальна методика гідролізу естерів (3.4a) та (3.5a)

До розчину 10 ммоль відповідного естеру в THF (20 мл) додавали розчин 20 ммоль літій гідроксиду у воді (30 мл), підтримуючи температуру реакційного середовища в межах $0-10^\circ\text{C}$. Одержаний розчин перемішували протягом 16 годин за кімнатної температури після чого випаровували більшу частину розчинника за зниженого тиску. До залишку додали воду (20 мл) та промивали МТВЕ (2×20 мл) та підкисляли 10 М розчином HCl до $\text{pH} = 1$.

Утворений осад відфільтровували і очищали перекристалізацією із суміші вода-етанол (4:1).

6-Бromo-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-5-карбонова кислота (3.3a)

Вихід – 72%. Сірий порошок; т. пл. 162–164°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 2,44 (тт, *J* = 7.1 і 7.1 Гц, 2H, CH₂); 2,98 (т, *J* = 6.9 Гц, 2H, CH₂); 3,99 (т, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH₂). Протони групи COOH знаходяться в обміні з молекулами води дейтеророзчинника. ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 25,68; 26,55; 48,59; 106,02 (кв, ²*J*_{CF} = 36.5 Гц); 109,45 (кв, ³*J*_{CF} = 3.0 Гц); 124,84; 123,35 (кв, ¹*J*_{CF} = 265.8 Гц); 139,38 (кв, ³*J*_{CF} = 3.6 Гц); 162,08. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: –56,28 (с, 3F, CF₃). Мас-спектр, *m/z*: 298, 300 [M+H]⁺(100). Розраховано для C₉H₇BrF₃NO₂, %: C 36,27; H 2,37; N 4,70. Знайдено, %: C 36,35; H 2,31; N 4,82.

2-Оксо-2-(6-бromo-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-5-іл)оцтова кислота (3.6a)

Вихід – 68%. Світло-жовтий порошок; т. пл. 139–141°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 2,48 – 2.40 (м, 2H, CH₂); 3,00 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H, CH₂); 4,28 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H, CH₂). Протони групи COOH знаходяться в обміні з молекулами води дейтеророзчинника. ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: 25,38; 25,56; 50,73; 106,28 (кв, ³*J*_{CF} = 2.9 Гц); 108,01 (кв, ²*J*_{CF} = 36.9 Гц); 122,42; 123,01 (кв, ¹*J*_{CF} = 270.6 Гц); 147,24 (кв, ³*J*_{CF} = 3.2 Гц); 166,22; 178,32. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.ч.: –56,39 (с, 3F, CF₃). Мас-спектр, *m/z*: 247, 249 [M+H]⁺(100). Розраховано для C₁₀H₇BrF₃NO₃, %: C 36,84; H 2,16; N 4,30. Знайдено, %: C 36,67; H 2,19; N 4,21.

Методика синтезу 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-5-карбоної кислоти (3.3) металюванням 5-бromo-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізину (3.9)

До розчину 20 ммоль 5-бromo-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізину **3.9** в 50мл сухого THF в атмосфері аргону при темпарутрі -78 °C прикапали 22 ммоль *n*-бутиллітію (8,8 мл, 2,5 М розчин в гексані). Одержаний світло-жовтий розчин витримали при цій же температурі протягом 20хв. Потім,

реакційну суміш обережно додали в стакан з подрібненим сухим льодом і перемішували додатково 30 хв, та випаровували більшу частину розчинника за зниженого тиску. До залишку додавали воду (40 мл), промивали МТВЕ (30 мл) та підкисляли 10 М розчином HCl до pH = 1. Утворений осад відфільтровували і очищали перекристалізацією із суміші вода-етанол (4:1).

Сполуку **3.3** було одержано за цим методом із виходом 85%. Усі спектральні та фізико-хімічні характеристики виділеного продукту аналогічні тим, що отримані при галоформному розщепленні кетону **3.2**.

Методика синтезу 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-5-карбальдегіду (3.12)

До розчину 20 ммоль 5-бромо-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізину **3.9** в 50мл сухого THF в атмосфері аргону при темпарутрі -78 °C прикапали 22 ммоль *n*-бутиллітію (8,8 мл, 2,5 М розчин в гексані). Одержаний світло-жовтий розчин витримали при цій же температурі протягом 20хв. Потім, до реакційної суміші прикапали 30 ммоль сухого DMF, отриманий розчин витримали 1 годину, підтримуючи температуру реакційного середовища в межах -60 – (-70) °C. Після цього до суміші додавали водний розчин NH₄Cl (150 мл) та екстрагували МТВЕ. Органічний шар відділяли, промивали два рази водою, сушили над Na₂SO₄, розчинник видаляли за зниженого тиску, залишок кристалізували з гексану.

Вихід – 52%. Т. пл. 69–71°C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 2,60 (тт, *J* = 7.7 і 7.7 Гц, 2H, CH₂); 2,99 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H, CH₂); 4,33 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H, CH₃); 7,08 (с, 1H, CH); 9,46 (с, 1H, CHO). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 23,31; 26,30; 47,57; 108,12 (кв, ²*J*_{CF} = 38.2 Гц); 121,98 (кв, ³*J*_{CF} = 2,8 Гц); 122,72 (кв, ¹*J*_{CF} = 267.5 Гц); 127,67; 144,72 (кв, ³*J*_{CF} = 3.2 Гц); 178,31. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: -57,86 (с, 3F, CF₃). Мас-спектр, m/z: 204 [M+H]⁺(100). Розраховано для C₉H₈F₃NO, %: C 53,21; H 3,97; N 6,89. Знайдено, %: C 53,35; H 4,02; N 6,75.

Методика синтезу 1-[7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-5-іл]етанолу (3.13)

До розчину 20 ммоль 5-бромо-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізину **3.9** в 50мл сухого THF в атмосфері аргону при темпарутрі -78 °C

прикапали 22 ммоль *n*-бутиллітію (8,8 мл, 2,5 М розчин в гексані). Одержаний світло-жовтий розчин витримали при цій же температурі протягом 20хв. Потім, до реакційної суміші прикапали 40 ммоль оцтового альдегіду, отриманий розчин повільно нагріли до 0 °С та витримали 1 годину при цій температурі. Після цього до суміші додавали водний розчин NH₄Cl (150 мл) та екстрагували МТБЕ. Органічний шар відділяли, промивали два рази водою, сушили над Na₂SO₄, розчинник видаляли за зниженого тиску, одержали безбарвну рідину, яка з часом затверділа, утворюючи білий легкоплавкий порошок.

Вихід – 73%. Білий порошок; т. пл. 30–31°С. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч.: 1,37 (дд, *J* = 6.4, 1.4 Гц, 3H, CH₃); 2,44 (тт, *J* = 7.1 і 7.1 Гц, 2H, CH₂); 2,83 (т, *J* = 7.2 Гц, 2H, CH₂); 3,88-4,07 (м, 2H, CH₂); 4,61-4,70 (м, 1H, OH); 5,06 (дд, *J* = 5.5, 1.4 Гц, 1H, CH); 6,11 (с, 1H, CH). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч.: 23,42; 24,45; 26,76; 44,41; 61,09; 102,19 (кв, ²*J*_{CF} = 36.0 Гц); 104,74 (кв, ³*J*_{CF} = 3.4 Гц); 124,89 (кв, ¹*J*_{CF} = 265.1 Гц); 132,97; 136,29 (кв, ³*J*_{CF} = 4,3 Гц). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч.: –54,59 (с, 3F, CF₃). Мас-спектр, *m/z*: 220 [M+H]⁺(100). Розраховано для C₁₀H₁₂F₃NO, %: С 54,79; Н 45,52; N 6,39. Знайдено, %: С 55,02; Н 5,42; N 6,42.

Методика синтезу 2-[7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-5-іл]пропан-2-олу (3.14)

До розчину 20 ммоль 5-бромо-7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізину **3b** в 50мл сухого THF в атмосфері аргону при темпарутрі -78 °С прикапали 22 ммоль *n*-бутиллітію (8,8 мл, 2,5 М розчин в гексані). Одержаний світло-жовтий розчин витримали при цій же температурі протягом 20хв. Потім, до реакційної суміші прикапали 60 ммоль сухого ацетону, отриманий розчин повільно нагріли до кімнатної температури та витримали 16 годин. Після цього до суміші додавали водний розчин NH₄Cl (150 мл) та екстрагували МТБЕ. Органічний шар відділяли, промивали два рази водою, сушили над Na₂SO₄, розчинник видаляли за зниженого тиску, залишок перекристалізували з суміші гексан–МТБЕ (4:1).

Вихід – 80%. Т. пл. 79–81°С. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч.: 1,42 (с, 6H, (CH₃)₂); 2,42 (тт, *J* = 7.0 і 7.0 Гц, 2H, CH₂); 2,84 (т, *J* = 7.0 Гц, 2H, CH₂); 4,08

(т, $J = 6.9$ Гц, 2H, CH₂); 4,99 (уш. с, 1H, OH). 6,05 (с, 1H, CH); ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.ч.: 23,73; 27,53; 30,42; 47,60; 67,57; 102,41 (кв, ² $J_{CF} = 36.8$ Гц); 104,46 (кв, ³ $J_{CF} = 2.7$ Гц); 125,46 (кв, ¹ $J_{CF} = 265.8$ Гц); 136,75; 137,13 (кв, ³ $J_{CF} = 4.4$ Гц). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆), δ , м.ч.: -54,74 (с, 3F, CF₃). Мас-спектр, m/z : 234 [M+H]⁺(100). Розраховано для C₁₁H₁₄F₃NO, %: С 56,65; Н 6,05; N 6,01. Знайдено, %: С 56,78; Н 5,97; N 6,15.

Методика синтезу 1-(трифлуорометил)гексагідро-1*H*-піролізину (3.15)

В автоклав ємністю 150 мл поміщали 40мл крижаної оцтової кислоти, 20 ммоль піролу **2.12**, 0.4 г 10% Pd/C і нагрівали 50 °С під тиском водню 60 атм. протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували, відфільтровували каталізатор, фільтрат упарювали, до залишку додавали 5% водний розчин Na₂CO₃ (40 мл) та екстрагували дихлорометаном (3×50 мл). Органічний шар відділяли, сушили над Na₂SO₄ та випаровували розчинник за зниженого тиску. Залишок очищали перегонкою, т. кип. 42–44°С/ 20 мм. рт. ст., одержували безбарвну рідину.

Вихід – 66%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.ч.: 1,53-1,78 (м, 3H); 1,85-1,94 (м, 3H); 2,44-2,52 (м, 1H); 2,64 (тт, $J = 5.8$ і 5.3 Гц, 1H); 2,86 (тт, $J = 9.2$ і 9.2 Гц, 1H); 2,93-3,02 (м, 1H); 3,05-3,11 (м, 1H); 3,49-3,56 (м, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ , м.ч.: 24,36 (кв, ³ $J_{CF} = 2.1$ Гц); 26,51; 26,64; 45,28 (кв, ² $J_{CF} = 27.3$ Гц); 53,22; 55,06; 64,16 (кв, ³ $J_{CF} = 2.0$ Гц); 127,29 (кв, ¹ $J_{CF} = 278.8$ Гц). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ , м.ч.: -65,81 (с, 3F, CF₃). Мас-спектр, m/z : 180 [M+H]⁺(100).

Методика синтезу *para*-толуолсульфонату 1-(трифлуорометил)гексагідро-1*H*-піролізину (3.16)

До розчину 10 ммоль **3.15** в етилацетаті (30 мл) порціями присипали 10 ммоль TsOH, одержаний розчин перемішували 4 години за кімнатної температури, після чого розчинник упарили за зниженого тиску. Залишок перекристалізовували з суміші гексан-етилацетат (1:1).

Вихід – 81%. Білі кристали; т. пл. 107–108°С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.ч.: 1,70-1,95 (м, 2H); 2,01-2,10 (м, 2H); 2,20-2,27 (м, 2H); 2,29 (с, 3H, CH₃); 3,02-3,11 (м, 1H); 3,37-3,55 (м, 3H); 3,63-3,72 (м, 1H); 4,22-4,30 (м, 1H); 7,11 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, 2xCH); 7,48 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, 2xCH); 10,27 (уш. с, 1H, NH). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ , м.ч.: -64,17 (с, 3F, CF₃).

Структура пара-толуолсульфату 1-(трифлуорометил)гексагідро-1H-піролізину (3.16)

Брутто-формула $C_{15}H_{22}F_3NO_4S$, $M = 369,39$ Да, триклінний, просторова група $P-1$, $a = 7,3426$ (6), $b = 8,5387$ (7), $c = 15,2165$ (13) Å, $\beta = 97,547(4)^\circ$, $V = 873,74$ (13) Å³, $Z = 2$, $d_c = 1,404$ г/см³, $\mu = 0,324$ мм⁻¹, $F(000) = 388$, розмір кристалу *ca.* 0,10×0,16×0,22 мм. Усі кристалографічні вимірювання було проведено за температури 273 К на дифрактометрі Bruker Smart Apex II, режим роботи ω -сканування. Дані інтенсивностей було одержано в межах $2,58 \leq \theta \leq 26,00^\circ$ з використанням монохроматичного Mo-K α випромінювання ($\lambda = 0,71073$ Å). Було одержано дані по інтенсивності 12401 відбиттів (3066 незалежних відбиттів, $R_{int} = 0,0258$). Структуру уточнено за параметром F^2 з використанням методу найменших квадратів в анізотропному наближенні для неводневих атомів використовуючи програмне забезпечення Bruker SHELXTL [147]. Положення атомів Гідрогену було виявлено за картами різниці електронної густини та уточнено за моделлю «вершника». Наближення було одержано за $R_1 = 0,0472$ та $wR_2 = 0,1073$ для 2592 зареєстрованих відбиттів з $I \geq 2\sigma(I)$, $R_1 = 0,0472$ та $wR_2 = 0,1073$, GOF = 1,046 для 3066 незалежних відбиттів, 222 параметрів, найбільший та найменший піки на кінцевій різницевої мапі були 0,25 та -0,32 е/Å³.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення та експериментальне вирішення наукової задачі, що полягає в розробці препаративних підходів до синтезу широкого ряду функціоналізованих флуороалкілвмісних 2,3-дигідро-1*H*-піролізинів та 5,6,7,8-тетрагідроіндолізинів та дослідженні їх біологічних властивостей.

1. Розроблено практичні синтетичні підходи до синтезу ряду нових *N*-(β -поліфлуороацил)вінілпохідних проліну, гідроксипроліну та *N*-заміщених гліцинів дією β -алкоксивініл(поліфлуороалкіл)кетонів на відповідні амінокислоти.

2. Досліджено реакції гетероциклізації *N*-(β -поліфлуороацил)вінілпохідних амінокислот за дії конденсуючих агентів – оцтового або трифлуорооцтового ангідридів, та на їх основі розроблено простий і ефективний метод синтезу флуорометилвмісних піролів, 2,3-дигідро-1*H*-піролізинів та 5,6,7,8-тетрагідроіндолізинів.

3. Запропоновано механізм циклоутворення поліфлуороалкілвмісних піролів, ключовою стадією якого є формування проміжної біполярної структури, яка зазнає циклізації в результаті внутрішньомолекулярної $\beta\gamma$ -електроциклічної реакції з утворенням нового C–C зв'язку, що було підтверджено результатами *in silico* моделювання.

4. Встановлено, що збільшення стеричних навантажень в *N*-(β -поліфлуороацил)вінілпохідних проліну та *N*-заміщених гліцинів призводить до переважного утворення альтернативних продуктів реакції – поліфлуороацилпіролілацетатів, за їх нагріванні в оцтовому ангідриді.

5. Розроблено ряд методів функціоналізації поліфлуороалкілвмісної гетероциклічної системи дигідропіролізину та тетрагідроіндолізину з використанням реакцій галогенування, ацилювання та тандемного «металювання/взаємодія з електрофілами». Отримані флуоровмісні азабіциклічні галогенопохідні, спирти, альдегіди, кетони, кислоти та естери є цінними білдинг-блоками для досліджень в галузі органічного синтезу та медичної хімії.

6. Розроблено умови для мультиграмового одержання трифлуорометильного аналога природного алкалоїда геліотридану шляхом відновлення 7-трифлуорометил-2,3-дигідро-1*H*-піролізину. Визначено стереохімічні аспекти перебігу реакції.

7. Створено регресійну QSAR-модель для пошуку перспективних антимікробних агентів серед похідних піролу. Розроблену модель протестовано на масиві із 13 похідних, синтезованих у рамках дисертаційного дослідження. Визначено 6 сполук, які було прогнозовано як високоактивні за регресійними консенсусними QSAR-моделями. Дослідження *in vitro* відібраних сполук підтвердило, що вони є ефективними антибактеріальними агентами з широким спектром антимікробної дії, в тому числі проти мультирезистентних клінічних ізолятів грамнегативних та грампозитивних бактерій. *In vivo* оцінка гострої токсичності досліджених *in vitro* похідних піролу на моделі гідробіонта *D. magna* засвідчила, що досліджені сполуки належать до класів помірно- та малотоксичних речовин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

- 1 Michael, J. P. Simple Indolizidine and Quinolizidine Alkaloids. In *The alkaloids: chemistry and biology*; Knölker, H.-J., Ed.; Academic Press: Oxford, 2016; vol. 75, pp 1-498.
- 2 Robertson, J.; Stevens, K. Pyrrolizidine alkaloids: occurrence, biology, and chemical synthesis. *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 62-89.
- 3 Ratmanova, N. K.; Andreev, I. A.; Leontiev, A. V.; Momotova, D.; Novoselov, A. M.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V. Strategic approaches to the synthesis of pyrrolizidine and indolizidine alkaloids. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131031.
- 4 Schramm, S.; Köhler, N.; Rozhon, W. Pyrrolizidine alkaloids: biosynthesis, biological activities and occurrence in crop plants. *Molecules* **2019**, *24*, 498.
- 5 Tamariz, J.; Burgueño-Tapia, E.; Vázquez, M. A.; Delgado, F. Pyrrolizidine alkaloids. *Alkaloids Chem. Biol.* **2018**, *80*, 1-314.
- 6 Harit, V. K.; Ramesh, N. G. Amino-functionalized iminocyclitols: Synthetic glycomimetics of medicinal interest. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 109528-109607.
- 7 Massicot, F.; Messire, G.; Vallée, A.; Vasse J.-L.; Py, S.; Behr, J.-B. Regiospecific formation of sugar-derived ketonitrone towards unconventional C-branched pyrrolizidines and indolizidines. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7066-7077.
- 8 Robins, D. J. Pyrrolizidine alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 413-418.
- 9 Sedgwick, D. M.; Román, R.; Barrio, P.; Trabanco, A.; Fustero, S. in *Fluorine in life sciences: pharmaceuticals, medicinal diagnostics, and agrochemicals*; Haufe, G., Leroux, F., Eds.; Academic Press, Oxford, 2019, ch. 16, pp 575-599.
- 10 Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N. Contribution of organofluorine compounds to pharmaceuticals. *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633-10640.
- 11 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*, 8315-8359
- 12 Zhu, W.; Wang, J.; Wang, S.; Gu, Z.; Acen, J. L.; Izawa, K.; Liu, H.; Soloshonok, V. A. Recent advances in the trifluoromethylation methodology and new CF₃-containing drugs. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 37-54.

-
- 13 Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. Next generation of fluorine-containing pharmaceuticals, compounds currently in phase II-III clinical trials of major pharmaceutical companies: new structural trends and therapeutic areas. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422-518.
- 14 Johnson, B. M.; Shu, Y.-Z.; Zhuo, X.; Meanwell, N. A. Metabolic and pharmaceutical aspects of fluorinated compounds. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 6315-6386.
- 15 Reddy, V. *Organofluorine compounds in biology and medicine*, 1st ed., Elsevier, 2015.
- 16 Smart, B. E. Fluorine substituent effects (on bioactivity). *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3-11.
- 17 Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G., Recent advances in the chemistry of α,β -unsaturated trifluoromethylketones. *Tetrahedron* **2007**, *63* (33), 7753-7808.
- 18 Nenajdenko, V.G.; Sanin, A.V.; Balenkova, E.S. Preparation of α,β -Unsaturated Ketones Bearing a Trifluoromethyl Group and Their Application in Organic Synthesis. *Molecules* **1997**, *2*, 186-232.
- 19 Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P., Synthesis of 1,1,1-trihalo-4-methoxy-4-[2-heteroaryl]-3-buten-2-ones, the corresponding butan-1,3-dione andazole derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (48), 8701-8705.
- 20 Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C., Trifluoroacetylation of unsymmetrical ketone acetals. A convenient route to obtain alkyl side chain trifluoromethylated heterocycles. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99* (2), 177-182.
- 21 Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G., Recent advances in the chemistry of α,β -unsaturated trifluoromethylketones. *Tetrahedron* **2007**, *63* (33), 7753-7808.
- 22 Gorbunova, M. G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P., Synthesis and Properties of β -Ethoxyvinyl Polyfluoroalkyl Ketones. *Synthesis* **2000**, *2000* (05), 738-742.

- 23 Bravo, P.; Bruché, L.; Farina, A.; Gerus, I. I.; Kolytcheva, M. T.; Kukhar, V. P.; Meille, S. V.; Viani, F., Synthesis and use of (E)-1-ethoxy-3-fluoroalkyl-3-hydroxy-4-(4-methylphenylsulfinyl)but-1-enes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 13, 1667-1671.
- 24 Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E., A Convenient Synthetic Route to Functionalized 5-Trifluoroacetyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-pyrans: Hetero-Diels-Alder Reaction of β,β -Bis(trifluoroacetyl)vinyl Ethers with Electron-Rich Alkenes. *Synthesis* **1990**, 1990 (04), 347-350.
- 25 Palanki, M. S. S.; Erdman, P. E.; Gayo-Fung, L. M.; Shevlin, G. I.; Sullivan, R. W.; Goldman, M. E.; Ransone, L. J.; Bennett, B. L.; Manning, A. M.; Suto, M. J., Inhibitors of NF- κ B and AP-1 Gene Expression: SAR Studies on the Pyrimidine Portion of 2-Chloro-4-trifluoromethylpyrimidine-5-[N-(3',5'-bis(trifluoromethyl)phenyl)carboxamide]. *J. Med. Chem.* **2000**, 43 (21), 3995-4004.
- 26 Zanatta, N.; da Rosa, L. S.; Loro, E.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P., Synthesis of novel trifluoromethylated β -acetal-diols and their application to the synthesis of 3-ethoxy-5-hydroxy-5-trifluoromethyl-pyrrolidin-2-one. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 107 (1), 149-154.
- 27 Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Cortelini, M. F. M.; Beux, S.; Santos, A. P. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P., One-Pot Synthesis of a New Series of 3-Alkoxy-5-hydroxy-5-trifluoromethylpyrrolidin-2-ones from 1,1,1-Trifluoro-4-alkoxyalk-3-en-2-ones. *Synthesis* **2002**, 2002 (16), 2404-2408.
- 28 Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G., Regiospecific synthesis of polyfluorinated heterocycles. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123 (2), 261-265.
- 29 Krasnykh, O. P.; Karpenko, N. S.; Filyakova, V. I.; Charushin, V. N., Unusual transformation of a fluoroalkyl-containing β -aminovinyl ketone. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, 53 (6), 1355-1356.
- 30 Alonso, C.; Martínez de Marigorta, E.; Rubiales, G.; Palacios, F. Carbon Trifluoromethylation Reactions of Hydrocarbon Derivatives and Heteroarenes. *Chem. Rev.* **2015**, 115 (4), 1847-1935.

-
- 31 Laduron, F.; Viehe, H. G. Diastereoselective 1,3-dipolar cycloadditions of new azomethine ylides derived from trifluorothioacetamides or cyanothioformamides. *Tetrahedron* **2002**, *58* (18), 3543-3551.
- 32 Toma, Y.; Kunigami, M.; Watanabe, K. j.; Higashi, M.; Arimitsu, S. One-pot synthesis and theoretical calculation for trifluoromethylated pyrrolizidines by 1,3-dipolar cycloaddition with azomethine ylides and β -trifluoromethyl acrylamides. *J. Fluorine Chem.* **2016**, *189*, 22-32.
- 33 Barkov, A. Y.; Zimnitskiy, N. S.; Kutyashev, I. B.; Korotaev, V. Y.; Moshkin, V. S.; Sosnovskikh, V. Y. Highly regio- and stereoselective 1,3-dipolar cycloaddition of stabilised azomethine ylides to 3,3,3-trihalogeno-1-nitropropenes: Synthesis of trihalomethylated spiroindenepyrroli(z)idines. *J. Fluorine Chem.* **2017**, *204*, 37-44.
- 34 Huang, Y.; Tokunaga, E.; Suzuki, S.; Shiro, M.; Shibata, N. Enantioselective Friedel–Crafts Reaction of β -Trifluoromethylated Acrylates with Pyrroles and Its Application to the Synthesis of Trifluorinated Heliotridane. *Org. Lett.* **2010**, *12* (5), 1136-1138.
- 35 Huang, Y.; Suzuki, S.; Liu, G.; Tokunaga, E.; Shiro, M.; Shibata, N. Asymmetric synthesis of chiral trifluoromethylated heliotridane via highly catalytic asymmetric Friedel-Crafts alkylation with β -trifluoromethylated acrylates and pyrroles. *New J. Chem.* **2011**, *35*, 2614-2621.
- 36 Kim, G.; Kim, N. Hydrogenation condition for sequential processes to (+)-trifluoromethyl monomorphine. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 423-425.
- 37 Jatoi, W. B.; Desiront, A.; Job, A.; Troin, Y.; Canet, J.-L. Asymmetric synthesis of trifluoromethyl-piperidine based γ -amino acids and of trifluoromethyl-indolizidines. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *145*, 8-17.
- 38 Okano, T.; Sakaida, T.; Eguchi, S. Generation of 6-(trifluoro-methyl)-4,5-dihydro-2(3H)-pyridone and the application to synthesis of some fused nitrogen heterocycles carrying a trifluoromethyl group on the bridgehead position via radical cyclization of dihydropyridones. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8826-8830.

- 39 Okano, T.; Fumoto, M.; Kusukawa, T.; Fujita, M. Synthesis of optically active trifluoromethylated indolizidine derivatives via stereoselective radical cyclization. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1571-1573.
- 40 Prakash, G. K. S.; Hu, J. Selective fluoroalkylations with fluorinated sulfones, sulfoxides, and sulfides. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 921-930.
- 41 Bootwicha, T.; Panichakul, D.; Kuhakarn, C.; Prabpai, S.; Kongsaree, P.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V.; Pohmakotr, M. Fluoride-catalyzed addition of PhSCF₂SiMe₃ to N-substituted cyclic imides followed by radical cyclization: general synthetic strategy of gem-difluoromethylenated 1-azabicyclic compounds. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3798-3805.
- 42 Thaharn, W.; Bootwicha, T.; Tuchinda, D.; Reutrakul, V.; Pohmakotr, M. Asymmetric synthesis of gem-difluoromethylenated dihydroxypyrrolizidines and indolizidines. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8465-8479.
- 43 Korvorapun, K.; Soorukram, D.; Kuhakarn, C.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V.; Pohmakotr, M. Stereoselective nucleophilic addition of PhSCF₂SiMe₃ to chiral cyclic nitrones: asymmetric synthesis of gem-difluoromethylenated polyhydroxypyrrolizidines and-indolizidines. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 948-968.
- 44 Punirun, T.; Soorukram, D.; Kuhakarn, C.; Reutrakul, V.; Pohmakotr, M. Oxidative difluoromethylation of tetrahydro-isoquinolines using TMSCF₂SPh: synthesis of fluorinated pyrrolo-[2,1-a]isoquinolines and benzo[a]quinolizidines. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 765-782.
- 45 Taguchi, T.; Kitagawa, O.; Suda, Y.; Ohkawa, S.; Hashimoto, A.; Iitaka, Y.; Kobayashi, Y., Synthesis of 3,3-difluoro-2-azetidinones and 2,3-dideoxy-2,2-difluoro-3-amino-sugars through the reformatsky reaction of difluoroacetate with imine. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (41), 5291-5294.
- 46 Kim, B. M.; San, Q.-Z.; Bhatt, L. R.; Kim, S. K.; Chai, K.-Y. Efficient Preparation of 3-Fluoropyrrole Derivatives. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31* (1), 31-34.
- 47 Prajapati, S.; Lee, H.; Ioannidis, S.; Omoto, K.; Rolfe, A.; Liu, X.; Sheehan, M.; Dransfield, P.; Cook, A. PPAR γ modulators and methods of use. WO2022099144 A1, 2022.

-
- 48 Cottrell, K. M.; Maxwell, J. P. Piperidin-1-yl-*n*-pyridine-3-yl-2-oxoacetamide derivatives useful for the treatment of mta-deficient and/or mta-accumulating cancers. WO2022026892 A1, 2022.
- 49 Hartman, G. D. Azepane derivatives and methods of treating hepatitis B infections. US20150197493 A1, 2015.
- 50 Wang, X.; Li, M.; Yang, Y.; Guo, M.; Tang, X.; Wang, G. One-pot construction of difluorinated pyrrolizidine and indolizidine scaffolds via copper-catalyzed radical cascade annulation. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2151-2156.
- 51 Lin, J.-S.; Wang, F.-L.; Dong, X.-Y.; He, W.-W.; Yuan, Y.; Chen, S.; Liu, X.-Y. Catalytic asymmetric radical aminoperfluoroalkylation and aminodifluoromethylation of alkenes to versatile enantioenriched-fluoroalkyl amines. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14841.
- 52 Schramm, S.; Köhler, N.; Rozhon, W. Pyrrolizidine Alkaloids: Biosynthesis, Biological Activities and Occurrence in Crop Plants. *Molecules* **2019**, *24*, 498.
- 53 Singh, G. S.; Mmatli, E. E. Recent progress in synthesis and bioactivity studies of indolizines. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46* (11), 5237-5257.
- 54 Nájera, C.; Sansano, J. M. Synthesis of pyrrolizidines and indolizidines by multicomponent 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides. *Pure Appl. Chem.* **2019**, *91* (4), 575-596.
- 55 Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Sofiadis, M.; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. Photooxygenation of Furylalkylamines: Easy Access to Pyrrolizidine and Indolizidine Scaffolds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (14), 4605-4609.
- 56 Ye, L.; Lo, K.-Y.; Gu, Q.; Yang, D. Pd-Catalyzed Intramolecular Aminoalkylation of Unactivated Alkenes: Access to Diverse N-Heterocycles. *Org. Lett.* **2017**, *19* (2), 308-311.
- 57 Prasad, S. S.; Baskaran, S. Iminosugar C-Nitromethyl Glycoside: Stereoselective Synthesis of Isoxazoline and Isoxazole-Fused Bicyclic Iminosugars. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (3), 1558-1564.

- 58 Gu, Q.-S.; Yang, D. Enantioselective Synthesis of (+)-Mitomycin K by a Palladium-Catalyzed Oxidative Tandem Cyclization. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (21), 5886-5889.
- 59 Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. Next Generation of Fluorine-Containing Pharmaceuticals, Compounds Currently in Phase II–III Clinical Trials of Major Pharmaceutical Companies: New Structural Trends and Therapeutic Areas. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (2), 422-518.
- 60 O'hagan, D. Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C–F bond. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (2), 308-319.
- 61 Liu, X.; Xu, C.; Wang, M.; Liu, Q. Trifluoromethyltrimethylsilane: Nucleophilic trifluoromethylation and beyond. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (2), 683-730.
- 62 Shaitanova, E. N.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. A new synthetic route to 3-polyfluoroalkyl-containing pyrroles. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (7), 1184-1187.
- 63 Ge, H.; Shen, Q. Trifluoromethyl-substituted selenium ylide: a broadly applicable electrophilic trifluoromethylating reagent. *Organic Chemistry Frontiers* **2019**, *6* (13), 2205-2209.
- 64 Cheng, Y.; Yuan, X.; Ma, J.; Yu, S. Direct Aromatic C–H Trifluoromethylation via an Electron-Donor–Acceptor Complex. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21* (23), 8355-8359.
- 65 Sommer, H.; Braun, M.; Schröder, B.; Kirschning, A. 4-Ethoxy-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-one (ETFBO), a Versatile Precursor for Trifluoromethyl-Substituted Heteroarenes - A Short Synthesis of Celebrex® (Celecoxib). *Synlett* **2018**, *29* (1), 121-125.
- 66 Huang, C.; Zeng, Y.; Cheng, H.; Hu, A.; Liu, L.; Xiao, Y.; Zhang, J. A One-Pot Construction of Halogenated Trifluoromethylated Pyrroles through NXS (X = Br, I) Triggered Cascade. *Org. Lett.* **2017**, *19* (18), 4968-4971.
- 67 Guieu, B.; Le Roch, M.; David, M.; Gouault, N. Gold-Catalyzed Synthesis of Substituted 3-Trifluoromethylpyrroles from Mesylated Amino Trifluoromethylpropargylic Alcohols. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (24), 13708-13713.

- 68 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. *Synthesis (Germany)* **2018**, 50 (24), 4809-4822.
- 69 Rahmani, F.; Darehkordi, A. Synthesis of Trifluoromethylated Pyrroles via a One-Pot Three-Component Reaction. *Synlett* **2017**, 28 (10), 1224-1226.
- 70 Andrew, R. J.; Mellor, J. M. Synthesis of Trifluoromethylpyrroles and Related Heterocycles from 4-Ethoxy-1,1,1-trifluorobut-3-ene-2-one. *Tetrahedron* **2000**, 56 (37), 7267-7272.
- 71 Nunes, C. M.; Ramos Silva, M.; Matos Beja, A.; Fausto, R.; Pinho e Melo, T. M. V. D. Cycloaddition of trifluoromethyl azafulvenium methides: synthesis of new trifluoromethylpyrrole-annulated derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (2), 411-414.
- 72 Gorbunova, M. G.; Gerus, I. I.; Galushko, S. V.; Kukhar, V. P. 4-Ethoxy-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-one as a New Protecting Reagent in Peptide Synthesis. *Synthesis* **1991**, 1991 (03), 207-209.
- 73 Shaitanova, E. N.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. A new synthetic route to 3-polyfluoroalkyl-containing pyrroles. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49 (7), 1184-1187.
- 74 Coldham, I.; Hufton, R. Intramolecular Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides. *Chem. Rev.* **2005**, 105 (7), 2765-2810.
- 75 Pinho e Melo, T. M. V. D. Conjugated Azomethine Ylides. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006 (13), 2873-2888.
- 76 Friary, R. J.; Gilligan, J. M.; Szajewski, R. P.; Falci, K. J.; Franck, R. W. Heterocyclic synthesis via the intramolecular acylation of enamines derived from amino acids. *J. Org. Chem.* **1973**, 38 (20), 3487-3491.
- 77 Wöjcik, J.; Domalewski, W.; Kamińska-Trela, K.; Stefaniak, L.; Vdovienko, S. I.; Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G. Conformational behaviour of some trifluoroenaminones by multinuclear magnetic resonance. *Magn. Reson. Chem.* **1993**, 31 (9), 808-814.
- 78 Vdovenko, S. I.; Gerus, I. I.; Fedorenko, E. A. The conformational analysis of push-pull enamino ketones using Fourier transform IR and NMR spectroscopy, and

quantum chemical calculations: II. β -Dimethylaminoacrolein. *Spectrochim. Acta, Part A* **2009**, *74* (5), 1010-1015.

79 Huang, Y.; Suzuki, S.; Liu, G.; Tokunaga, E.; Shiro, M.; Shibata, N. Asymmetric synthesis of chiral trifluoromethylated heliotridane via highly catalytic asymmetric Friedel–Crafts alkylation with β -trifluoromethylated acrylates and pyrroles. *New J. Chem.* **2011**, *35* (11), 2614-2621.

80 Muzalevskiy, V. M.; Shastin, A. V.; Balenkova, E. S.; Haufe, G.; Nenajdenko, V. G. Synthesis of Trifluoromethyl Pyrroles and Their Benzo Analogues. *Synthesis* **2009**, *2009* (23), 3905-3929.

81 Gilow, H. M.; Burton, D. E. Bromination and chlorination of pyrrole and some reactive 1-substituted pyrroles. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (11), 2221-2225.

82 Chen, W.; Cava, M. P. Convenient synthetic equivalents of 2-lithiopyrrole and 2,5-dilithiopyrrole. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (48), 6025-6026.

83 Roman, B. I.; Monbaliu, J.-C.; De Coen, L. M.; Verhasselt, S.; Schuddinck, B.; Van Hoeylandt, E.; Stevens, C. V. Feruloylbenzotriazole and Weinreb Amide as Bioinspired Building Blocks: A Reactivity Study towards O-, N-, S-, and C-Nucleophiles. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (12), 2594-2611.

84 Fürstner, A.; Krause, H.; Thiel, O. R. Efficient relay syntheses and assessment of the DNA-cleaving properties of the pyrrole alkaloid derivatives permethyl storniamide A, lycogalic acid A dimethyl ester, and the halitulins core. *Tetrahedron* **2002**, *58* (32), 6373-6380.

85 Hasse, K.; Willis, A. C.; Banwell, M. G. Modular Total Syntheses of Lamellarin G Trimethyl Ether and Lamellarin S. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011* (1), 88-99.

86 Abarbri, M.; Dehmel, F.; Knochel, P. Bromine-magnesium-exchange as a general tool for the preparation of polyfunctional aryl and heteroaryl magnesium-reagents. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (42), 7449-7453.

87 Okui, Y.; Mori, A.; Okano, K. Formal Synthesis of Dictyodendrin B. *Org. Lett.* **2023**, *25* (15), 2669-2673.

88 Davies, J. A.; Elangovan, A.; Sullivan, P. A.; Olbricht, B. C.; Bale, D. H.; Ewy, T. R.; Isborn, C. M.; Eichinger, B. E.; Robinson, B. H.; Reid, P. J.; Li, X.; Dalton, L. R.

Rational Enhancement of Second-Order Nonlinearity: Bis-(4-methoxyphenyl)heteroaryl-amino Donor-Based Chromophores: Design, Synthesis, and Electrooptic Activity. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (32), 10565-10575.

89 Stien, D.; Anderson, G. T.; Chase, C. E.; Koh, Y.-h.; Weinreb, S. M. Total Synthesis of the Antitumor Marine Sponge Alkaloid Agelastatin A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (41), 9574-9579.

90 Tamariz, J.; Burgueño-Tapia, E.; Vázquez, M. A.; Delgado, F. Chapter One - Pyrrolizidine Alkaloids. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Knölker, H.-J., Ed. Academic Press: 2018; Vol. 80, pp 1-314.

91 Schramm, S.; Köhler, N.; Rozhon, W. Pyrrolizidine Alkaloids: Biosynthesis, Biological Activities and Occurrence in Crop Plants. *Molecules* **2019**, *24*, 498.

92 Gouverneur, V.; Seppelt, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 563–565.

93 Shaw-Taylor, L. An introduction to the history of infectious diseases, epidemics and the early phases of the long-run decline in mortality. *The Economic history review* **2020**, *73* (3), E1-e19.

94 Bennett, J. W.; Chung, K.-T. Alexander Fleming and the discovery of penicillin. In *Adv. Appl. Microbiol.*, Academic Press: 2001; Vol. 49, pp 163-184.

95 Agyeman, W. Y.; Bisht, A.; Gopinath, A.; Cheema, A. H.; Chaludiya, K.; Khalid, M.; Nwosu, M.; Konka, S.; Khan, S. A Systematic Review of Antibiotic Resistance Trends and Treatment Options for Hospital-Acquired Multidrug-Resistant Infections. *Cureus* **2022**, *14* (10), e29956.

96 Urban-Chmiel, R.; Marek, A.; Stępień-Pyśniak, D.; Wieczorek, K.; Dec, M.; Nowaczek, A.; Osek, J. Antibiotic Resistance in Bacteria-A Review. *Antibiotics (Basel, Switzerland)* **2022**, *11* (8).

97 Larsson, D. G. J.; Flach, C.-F. Antibiotic resistance in the environment. *Nature Reviews Microbiology* **2022**, *20* (5), 257-269.

98 Murray, C. J. L.; Ikuta, K. S.; Sharara, F.; Swetschinski, L.; Robles Aguilar, G.; Gray, A.; Han, C.; Bisignano, C.; Rao, P.; Wool, E.; Johnson, S. C.; Browne, A. J.; Chipeta, M. G.; Fell, F.; Hackett, S.; Haines-Woodhouse, G.; Kashef Hamadani, B. H.; Kumaran, E. A. P.; McManigal, B.; Achalapong, S.; Agarwal, R.; Akech, S.;

Albertson, S.; Amuasi, J.; Andrews, J.; Aravkin, A.; Ashley, E.; Babin, F.-X.; Bailey, F.; Baker, S.; Basnyat, B.; Bekker, A.; Bender, R.; Berkley, J. A.; Bethou, A.; Bielicki, J.; Boonkasidecha, S.; Bukosia, J.; Carvalheiro, C.; Castañeda-Orjuela, C.; Chansamouth, V.; Chaurasia, S.; Chiurchiù, S.; Chowdhury, F.; Clotaire Donatien, R.; Cook, A. J.; Cooper, B.; Cressey, T. R.; Criollo-Mora, E.; Cunningham, M.; Darboe, S.; Day, N. P. J.; De Luca, M.; Dokova, K.; Dramowski, A.; Dunachie, S. J.; Duong Bich, T.; Eckmanns, T.; Eibach, D.; Emami, A.; Feasey, N.; Fisher-Pearson, N.; Forrest, K.; Garcia, C.; Garrett, D.; Gastmeier, P.; Giref, A. Z.; Greer, R. C.; Gupta, V.; Haller, S.; Haselbeck, A.; Hay, S. I.; Holm, M.; Hopkins, S.; Hsia, Y.; Iregbu, K. C.; Jacobs, J.; Jarovsky, D.; Javanmardi, F.; Jenney, A. W. J.; Khorana, M.; Khusuwan, S.; Kissoon, N.; Kobeissi, E.; Kostyanev, T.; Krapp, F.; Krumkamp, R.; Kumar, A.; Kyu, H. H.; Lim, C.; Lim, K.; Limmathurotsakul, D.; Loftus, M. J.; Lunn, M.; Ma, J.; Manoharan, A.; Marks, F.; May, J.; Mayxay, M.; Mturi, N.; Munera-Huertas, T.; Musicha, P.; Musila, L. A.; Mussi-Pinhata, M. M.; Naidu, R. N.; Nakamura, T.; Nanavati, R.; Nangia, S.; Newton, P.; Ngoun, C.; Novotney, A.; Nwakanma, D.; Obiero, C. W.; Ochoa, T. J.; Olivas-Martinez, A.; Olliaro, P.; Ooko, E.; Ortiz-Brizuela, E.; Ounchanum, P.; Pak, G. D.; Paredes, J. L.; Peleg, A. Y.; Perrone, C.; Phe, T.; Phommasone, K.; Plakkal, N.; Ponce-de-Leon, A.; Raad, M.; Ramdin, T.; Rattanaovong, S.; Riddell, A.; Roberts, T.; Robotham, J. V.; Roca, A.; Rosenthal, V. D.; Rudd, K. E.; Russell, N.; Sader, H. S.; Saengchan, W.; Schnall, J.; Scott, J. A. G.; Seekaew, S.; Sharland, M.; Shivamallappa, M.; Sifuentes-Osornio, J.; Simpson, A. J.; Steenkeste, N.; Stewardson, A. J.; Stoeva, T.; Tasak, N.; Thaiprakong, A.; Thwaites, G.; Tigoi, C.; Turner, C.; Turner, P.; van Doorn, H. R.; Velaphi, S.; Vongpradith, A.; Vongsouvath, M.; Vu, H.; Walsh, T.; Walson, J. L.; Waner, S.; Wangrangsimakul, T.; Wannapiniij, P.; Wozniak, T.; Young Sharma, T. E. M. W.; Yu, K. C.; Zheng, P.; Sartorius, B.; Lopez, A. D.; Stergachis, A.; Moore, C.; Dolecek, C.; Naghavi, M. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* **2022**, 399 (10325), 629-655.

-
- 99 Breijyeh, Z.; Jubeh, B.; Karaman, R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules* **2020**, *25*, 1340.
- 100 Abdelaziz, S.; Aboshanab, K.; Yahia, I.; Yassien, M.; Hassouna, N. Correlation between the Antibiotic Resistance Genes and Susceptibility to Antibiotics among the Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Antibiotics* **2021**, *10*, 255.
- 101 Mancuso, G.; Midiri, A.; Gerace, E.; Biondo, C. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens* **2021**, *10*, 1310.
- 102 De Oliveira, D.M.P.; Forde, B.M.; Kidd, T.J.; Harris, P.N.A.; Schembri, M.A.; Beatson, S.A.; Paterson, D.L.; Walker, M.J. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin. Microbiol. Rev.* **2020**, *33*, 181.
- 103 Petchiappan, A.; Chatterji, D. Antibiotic Resistance: Current Perspectives. *ACS Omega* **2017**, *2* (10), 7400-7409.
- 104 Brown, E. D.; Wright, G. D. Antibacterial drug discovery in the resistance era. *Nature* **2016**, *529* (7586), 336-343.
- 105 Pang, Z.; Raudonis, R.; Glick, B. R.; Lin, T. J.; Cheng, Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv* **2019**, *37* (1), 177-192.
- 106 Lee, C.-R.; Lee, J. H.; Park, M.; Park, K. S.; Bae, I. K.; Kim, Y. B.; Cha, C.-J.; Jeong, B. C.; Lee, S. H. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* **2017**, *7*.
- 107 Amran, F.; Aziz, M. N.; Ibrahim, H. M.; Atiqah, N. H.; Parameswari, S.; Hafiza, M. R.; Ifwat, M. Invitro antifungal susceptibilities of *Candida* isolates from patients with invasive candidiasis in Kuala Lumpur Hospital, Malaysia. *Journal of Medical Microbiology* **2011**, *60* (9), 1312-1316.
- 108 Ivan, B.-C.; Barbuceanu, S.-F.; Hotnog, C.M.; Anghel, A.I.; Ancuceanu, R.V.; Mihaila, M.A.; Brasoveanu, L.I.; Shova, S.; Draghici, C.; Olaru, O.T.; et al. New Pyrrole Derivatives as Promising Biological Agents: Design, Synthesis,

Characterization, In Silico, and Cytotoxicity Evaluation. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 8854.

109 Mazu, K. T.; Bricker, A. B.; Flores-Rozas, H.; Ablordeppey, Y. S. The Mechanistic Targets of Antifungal Agents: An Overview. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2016**, *16* (7), 555-578.

110 Vaccines could avert half a million deaths associated with anti-microbial resistance a year. <https://www.who.int/news/item/28-07-2023-vaccines-could-avert-half-a-million-deaths-associated-with-anti-microbial-resistance-a-year> (Дата доступу 13 липня 2023 року).

111 Tavares, T.D.; Antunes, J.C.; Padrão, J.; Ribeiro, A.I.; Zille, A.; Amorim, M.T.P.; Ferreira, F.; Felgueiras, H.P. Activity of Specialized Biomolecules against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics* **2020**, *9*, 314.

112 Epan, R. M.; Walker, C.; Epan, R. F.; Magarvey, N. A., Molecular mechanisms of membrane targeting antibiotics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes* **2016**, *1858* (5), 980-987.

113 Varshney, H.; Ahmad, A.; Rauf, A.; Husain, F. M.; Ahmad, I., Synthesis and antimicrobial evaluation of fatty chain substituted 2,5-dimethyl pyrrole and 1,3-benzoxazin-4-one derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society* **2017**, *21*, S394-S402.

114 Abd El-Hameed, R. H.; Sayed, A. I.; Mahmoud Ali, S.; Mosa, M. A.; Khoder, Z. M.; Fatahala, S. S., Synthesis of novel pyrroles and fused pyrroles as antifungal and antibacterial agents. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2021**, *36* (1), 2183-2198.

115 Tokarenko, A.; Lišková, B.; Smoleň, S.; Táborská, N.; Tichý, M.; Gurská, S.; Perlíková, P.; Frydrych, I.; Tloušťová, E.; Znojek, P.; Mertlíková-Kaiserová, H.; Poštová Slavětínská, L.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Khalid, N.-U.-A.; Wenren, Y.; Laposa, R. R.; Džubák, P.; Hajdúch, M.; Hocek, M., Synthesis and Cytotoxic and Antiviral Profiling of Pyrrolo- and Furo-Fused 7-Deazapurine Ribonucleosides. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (20), 9347-9359.

-
- 116 Zhang, S.-G.; Liang, C.-G.; Sun, Y.-Q.; Teng, P.; Wang, J.-Q.; Zhang, W.-H., Design, synthesis and antifungal activities of novel pyrrole- and pyrazole-substituted coumarin derivatives. *Mol. Divers.* **2019**, *23* (4), 915-925.
- 117 Wei, X.; Ruan, W.; Vrieling, K. Current Knowledge and Perspectives of Pyrrolizidine Alkaloids in Pharmacological Applications: A Mini-Review. *Molecules* **2021**, *26*, 1970.
- 118 Jain, S. C.; Sharma, R. Antimicrobial activity of pyrrolizidine alkaloids from *Heliotropium ellipticum*. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3487–3489.
- 119 da Silva Negreiros Neto, T.; Gardner, D.; Hallwass, F.; Leite, A. J. M.; de Almeida, C. G.; Silva, L. N.; de Araújo Roque, A.; de Bitencourt, F. G.; Barbosa, E. G.; Tasca, T.; Macedo, A. J.; de Almeida, M. V.; Giordani, R. B., Activity of pyrrolizidine alkaloids against biofilm formation and *Trichomonas vaginalis*. *Biomedicine & pharmacotherapy* **2016**, *83*, 323-329.
- 120 Li, N.; Tan, S.-n.; Cui, J.; Guo, N.; Wang, W.; Zu, Y.-g.; Jin, S.; Xu, X.-x.; Liu, Q.; Fu, Y.-j., PA-1, a novel synthesized pyrrolizidine alkaloid, inhibits the growth of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* by damaging the cell membrane. *The Journal of Antibiotics* **2014**, *67* (10), 689-696.
- 121 Zhang, J.; Morris-Natschke, S. L.; Ma, D.; Shang, X.-F.; Yang, C.-J.; Liu, Y.-Q.; Lee, K.-H., Biologically active indolizidine alkaloids. *Medicinal Research Reviews* **2021**, *41* (2), 928-960.
- 122 Baumgartner, B.; Erdelmeier, C. A. J.; Wright, A. D.; Rali, T.; Sticher, O., An antimicrobial alkaloid from *Ficus septica*. *Phytochemistry* **1990**, *29* (10), 3327-3330.
- 123 Gomi, S.; Ikeda, D.; Nakamura, H.; Naganawa, H.; Yamashita, F.; Hotta, K.; Kondo, S.; Okami, Y.; Umezawa, H.; Iitaka, Y., Isolation and structure of a new antibiotic, indolizomycin, produced by a strain SK2-52 obtained by interspecies fusion treatment. *J Antibiot (Tokyo)* **1984**, *37* (11), 1491-1494.
- 124 Rollinger, J. M.; Langer, T.; Stuppner, H., Integrated in silico tools for exploiting the natural products' bioactivity. *Planta Med.* **2006**, *72* (8), 671-678.
- 125 Rivero-Pino, F.; Millan-Linares, M. C.; Montserrat-de-la-Paz, S., Strengths and limitations of in silico tools to assess physicochemical properties, bioactivity, and

bioavailability of food-derived peptides. *Trends in Food Science & Technology* **2023**, *138*, 433-440.

126 Shaldam, M. A.; Yahya, G.; Mohamed, N. H.; Abdel-Daim, M. M.; Al Naggar, Y., In silico screening of potent bioactive compounds from honeybee products against COVID-19 target enzymes. *Environmental science and pollution research international* **2021**, *28* (30), 40507-40514.

127 Cai, C.; Xu, L.; Fang, J.; Dai, Z.; Wu, Q.; Liu, X.; Wang, Q.; Fang, J.; Liu, A.-L.; Du, G.-H., In Silico Prediction and Bioactivity Evaluation of Chemical Ingredients Against Influenza A Virus From *Isatis tinctoria* L. *Frontiers in Pharmacology* **2021**, *12*.

128 OCHEM. <https://ochem.eu/static/home.do> (Дата доступу 10 травня 2023 року).

129 Sushko, I.; Novotarskyi, S.; Körner, R.; Pandey, A. K.; Rupp, M.; Teetz, W.; Brandmaier, S.; Abdelaziz, A.; Prokopenko, V. V.; Tanchuk, V. Y.; Todeschini, R.; Varnek, A.; Marcou, G.; Ertl, P.; Potemkin, V.; Grishina, M.; Gasteiger, J.; Schwab, C.; Baskin, I. I.; Palyulin, V. A.; Radchenko, E. V.; Welsh, W. J.; Kholodovych, V.; Chekmarev, D.; Cherkasov, A.; Aires-de-Sousa, J.; Zhang, Q.-Y.; Bender, A.; Nigsch, F.; Patiny, L.; Williams, A.; Tkachenko, V.; Tetko, I. V., Online chemical modeling environment (OCHEM): web platform for data storage, model development and publishing of chemical information. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2011**, *25* (6), 533-554.

130 Karpov, P.; Godin, G.; Tetko, I. V., Transformer-CNN: Swiss knife for QSAR modeling and interpretation. *Journal of Cheminformatics* **2020**, *12* (1), 17.

131 Y. Kim, *Convolutional Neural Networks for Sentence Classification*, Proceedings of the 2014 Conference on Empirical Methods in Natural Language Processing (EMNLP), Doha, (2014), pp. 1746-1751. <https://doi.org/10.3115/v1/D14-1181>.

132 Breiman, L., Random Forests. *Machine Learning* **2001**, *45* (1), 5-32.

133 DeepChem. <https://deepchem.io/> (Дата доступу 1 травня 2023 року).

134 Willighagen, E. L.; Mayfield, J. W.; Alvarsson, J.; Berg, A.; Carlsson, L.; Jeliaskova, N.; Kuhn, S.; Pluskal, T.; Rojas-Chertó, M.; Spjuth, O.; Torrance, G.;

Evelo, C. T.; Guha, R.; Steinbeck, C., The Chemistry Development Kit (CDK) v2.0: atom typing, depiction, molecular formulas, and substructure searching. *Journal of Cheminformatics* **2017**, *9* (1), 33.

135 Tetko, I. V.; Sushko, I.; Pandey, A. K.; Zhu, H.; Tropsha, A.; Papa, E.; Öberg, T.; Todeschini, R.; Fourches, D.; Varnek, A., Critical Assessment of QSAR Models of Environmental Toxicity against *Tetrahymena pyriformis*: Focusing on Applicability Domain and Overfitting by Variable Selection. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2008**, *48* (9), 1733-1746.

136 Roy, K.; Das, R. N.; Ambure, P.; Aher, R. B., Be aware of error measures. Further studies on validation of predictive QSAR models. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* **2016**, *152*, 18-33.

137 Sushko, I.; Salmina, E.; Potemkin, V. A.; Poda, G.; Tetko, I. V., ToxAlerts: A Web Server of Structural Alerts for Toxic Chemicals and Compounds with Potential Adverse Reactions. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2012**, *52* (8), 2310-2316.

138 Bauer, A. W.; Kirby, W. M.; Sherris, J. C.; Turck, M., Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *American journal of clinical pathology* **1966**, *45* (4), 493-496.

139 The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 10.0. 2020. <http://www.eucast.org> (Дата доступу 19 липня 2023 року).

140 Gow, N. A. R.; Yadav, B., Microbe Profile: *Candida albicans*: a shape-changing, opportunistic pathogenic fungus of humans. *Microbiology* **2017**, *163* (8), 1145-1147.

141 Tkaczyk, A.; Bownik, A.; Dudka, J.; Kowal, K.; Ślaska, B., *Daphnia magna* model in the toxicity assessment of pharmaceuticals: A review. *The Science of the total environment* **2021**, *763*, 143038.

142 Persoone, G.; Baudo, R.; Cotman, M.; Blaise, C.; Thompson, K. C.; Moreira-Santos, M.; Vollat, B.; Törökne, A.; Han, T., Review on the acute *Daphnia magna* toxicity test – Evaluation of the sensitivity and the precision of assays performed with

organisms from laboratory cultures or hatched from dormant eggs. *Knowl. Managt. Aquatic Ecosyst.* **2009**, (393), 01.

143 OECD Guidelines for the OECD Testing of Chemicals. Test No. 202: Daphnia sp. acute toxicity test.

<https://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdguidelinesforhetestingofchemicals.htm>, 2023 (Дата доступу 15 серпня 2023 року).

144 Smith, S. B.; Savino, J. F.; Blouin, M. A., Acute Toxicity to Daphnia Pulex of Six Classes of Chemical Compounds Potentially Hazardous to Great Lakes Aquatic Biota. *Journal of Great Lakes Research* **1988**, 14 (4), 394-404.

145 W. L. F. Armarego, C. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier: Oxford, **2003**.

146 Kacharova, L. M.; Gerus, I. I.; Kacharov, A. D. Reaction of α -halogen substituted β -ethoxyvinyl trifluoromethyl ketones with 2-aminopyridine: new route to trifluoroacetyl-containing heterocycles. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 117 (2), 193–197.

147 Sheldrick, G. *ActaCryst., Sect. A*, **2008**, 64, 112.

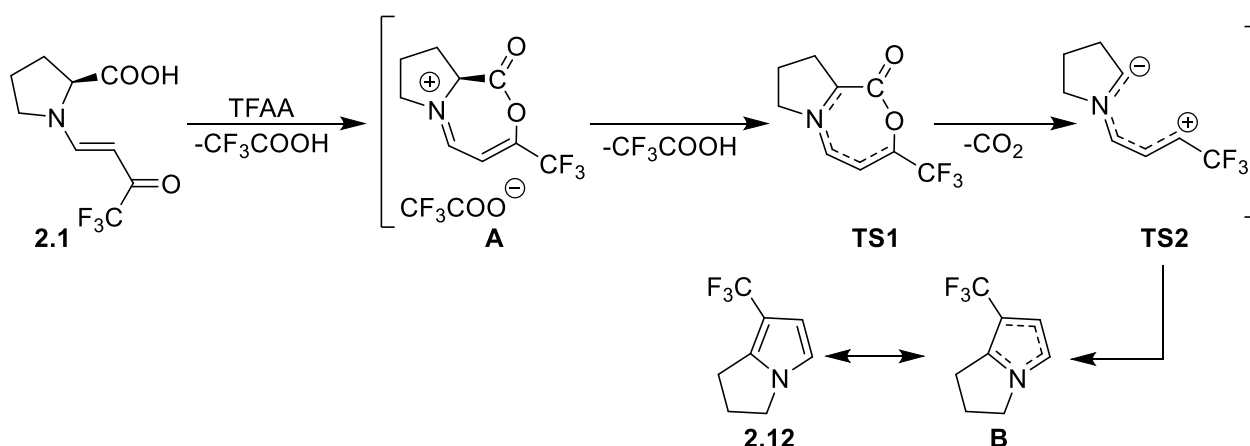
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Klipkov, A. A.; Sorochinsky, A. E.; Tarasenko, K. V.; Rusanova, J. A.; Gerus, I. I. Synthesis of trifluoromethyl and trifluoroacetyl substituted dihydropyrrolizines and tetrahydroindolizines. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61* (12), 151633. *Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз спектральних даних та підготовка статті.*
2. Klipkov, A. A.; Sorochinsky, A. E.; Tarasenko, K. V.; Gerus, I. I. The Synthesis of Polyfluoroalkyl Substituted Pyrroles As Building Blocks for Obtaining Fluorinated Pyrrolidine-Containing Alkaloids. *J. Org. Pharm. Chem.* **2020**, *18* (2), 23-31. *Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз спектральних даних та підготовка статті.*
3. Klipkov, A. A.; Gerus, I. I.; Sorochinsky, A. E. Synthesis of Fluorinated Pyrrolizidine, Indolizidine and Quinolizidine Derivatives. *Ukr. Bioorg. Acta* **2022**, *17*, 22-39. *Особистий внесок здобувача: літературний пошук, аналіз літературних даних та підготовка статті.*
4. Klipkov, A. A.; Gerus, I. I. Electrophilic Reactions of 7-(Trifluoromethyl)-2,3-Dihydro-1H-Pyrrolizine: A Way Towards New Building Blocks. *J. Org. Pharm. Chem.* **2023**, *21* (2), 36-40. *(Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз спектральних даних та підготовка статті).*
5. Кліпков, А. А.; Герус, І. І. Синтез трифлуорометил-вмісних піролів. *Тези доповідей XXXIV наукова конференція з біоорганічної хімії та нафтохімії*, Київ, 16 травня 2019 р., с. 76.
6. Gerus, I. I.; Klipkov, A. A.; Tarasenko, K. V.; Shaitanova, E. N. Synthesis of trifluoromethylpyrroles – verification of previous data. *Abstracts of 19th European Symposium on Fluorine Chemistry*, Warsaw, Poland, August 25-31 2019, p. 182 (O-C11).

-
7. Tarasenko, K. V.; Gerus, I. I.; Klipkov, A. A.; Shaitanova, E. N. Synthesis of trifluoromethylpyrroles verification of previous data. *Abstracts of Asian Federation of Medicinal Chemistry (AFMC) 12th International Symposium, Istanbul, Turkey, September 08-11 2019*, p. 168 (PP52).
 8. Година, Д. М.; Качаєва, М. В.; Кліпков, А. А.; Шульга, Ю. В.; Ковалішин, В. В. Похідні 7-(трифлуорометил)-2,3-дигідро-1H-піролізину як потенційні антибактеріальні агенти. *Тези доповідей I Міжнародної наукової конференції «Період трансформаційних процесів в світовій науці: задачі та виклики»*, Одеса, 2 червня 2023 р., с. 104-106.

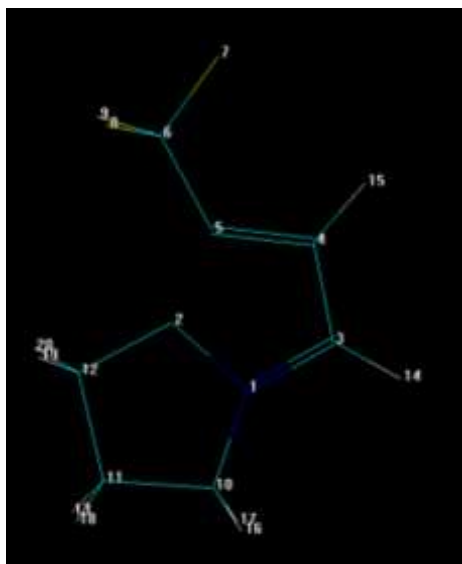
ТЕОРЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЦИКЛІЗАЦІЇ СПОЛУКИ 2.1 З УТВОРЕННЯМ ПОХІДНОЇ 2.12

Можливий механізм циклізації **2.1** передбачає утворення змішаного агідриду з наступним внутрішньомолекулярним β -трифлуороацетил вільного фрагменту, внаслідок чого утворюється імініум трифлуороацетат **A** (Схема). Внаслідок сильного електроакцепторного ефекту естерної групи відбувається депротонування за α -положенням з утворенням кон'югованого азометинового іліду **TS1**, який має бл електронів що розподілені по п'яти зв'язкам C-N-C-C-C. Далі відбувається декарбоксілювання з утворенням структури **TS2** яка є біполярним йоном, з якого далі утворюється дигідропіролізин **2.12** як наслідок внутрішньомолекулярної бл-електроциклічної реакції з утворенням нового C-C зв'язку.

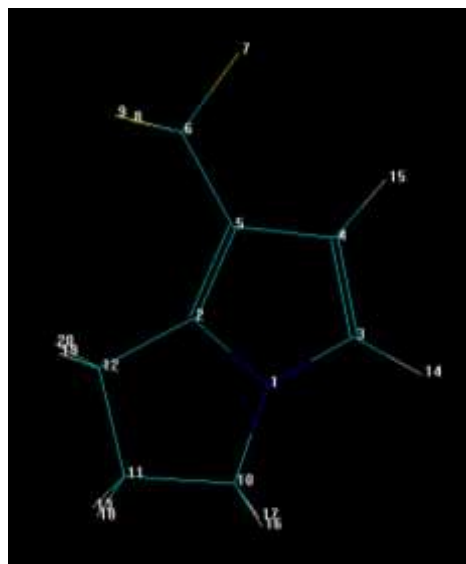


Схема

Структуру **TS2** було підтверджено комп'ютерною симуляцією з використанням програми HyperChem 8.0.8. Геометричну оптимізацію **TS2** було проведено з використанням обох напівемпіричних методів AM1 і DFT. Геометрична оптимізація **TS2** утворює планарну структуру зі значеннями довжин зв'язків між атомами та валентних кутів ідентичними для відповідних значень, що розраховані для продукту **2.12**.



Оптимізована TS2



Оптимізована 2.12

Дані геометричної оптимізації напівемпіричним методом AM1.

Довжини зв'язків та значення кутів TS2

Атом-Атом	Довжина (Å)
C2-C5	1.3988
N1-C2	1.40556
N1-C3	1.38605
C3-C4	1.4032
C4-C5	1.44141
Атом-Атом-Атом	Кут (°)
N1-C2-C5	107.705
C2-N1-C3	109.689
C4-C5-C2	107.162
N1-C3-C4-C5	0.005

Довжини зв'язків та значення кутів 2.12

Атом-Атом	Довжина (Å)
C2-C5	1.39878
N1-C2	1.40556
N1-C3	1.38606
C3-C4	1.40319
C4-C5	1.44142
Атом-Атом-Атом	Кут (°)
N1-C2-C5	107.706
C2-N1-C3	109.688
C4-C5-C2	107.162
N1-C3-C4-C5	0.0352

Дані геометричної оптимізації методом DFT

Довжини зв'язків та значення кутів TS2

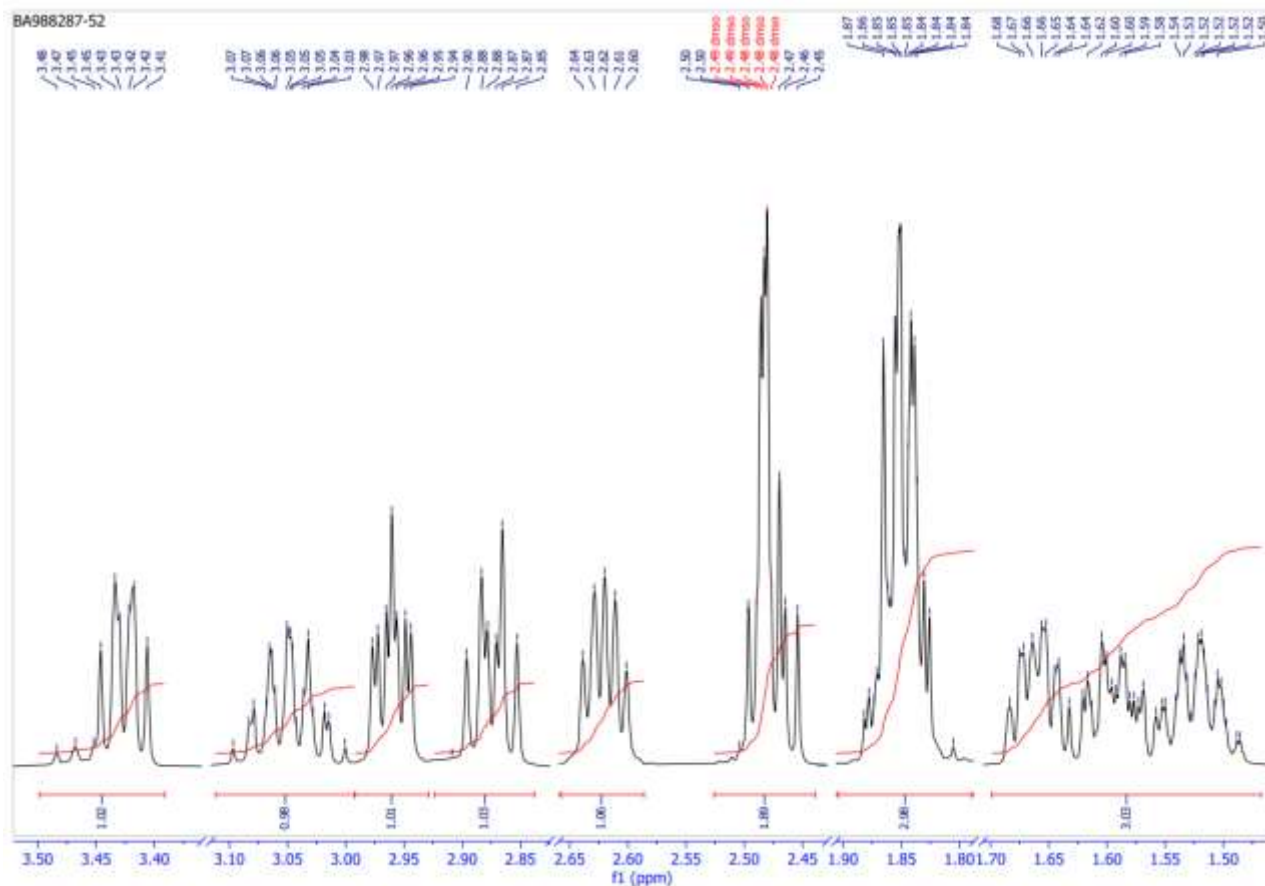
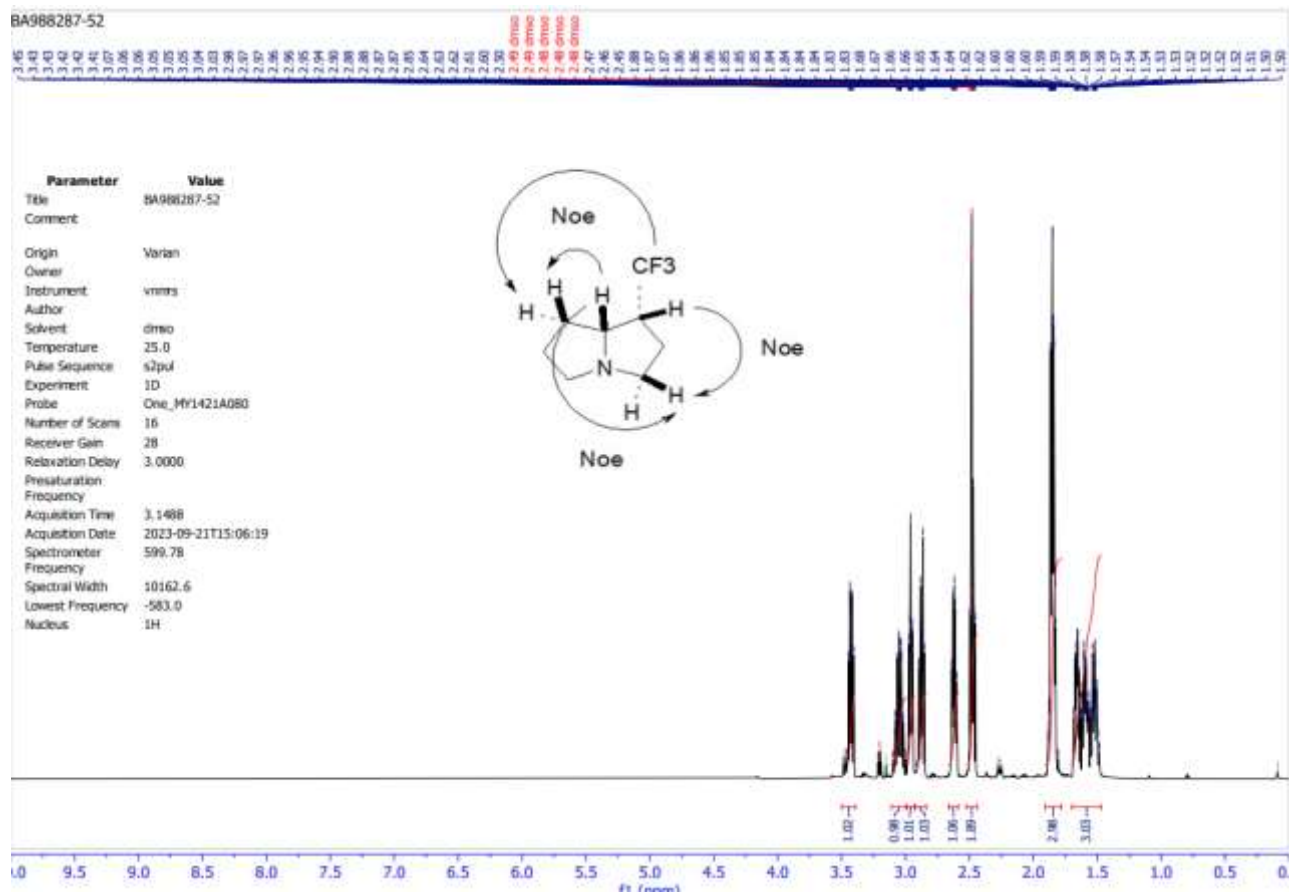
Атом-Атом	Довжина (Å)
C2-C5	1.36263
N1-C2	1.34717
N1-C3	1.36552
C3-C4	1.35853
C4-C5	1.43128
Атом-Атом-Атом	Кут (°)
N1-C2-C5	108.034
C2-N1-C3	110.409
C4-C5-C2	106.877
N1-C3-C4-C5	0.646

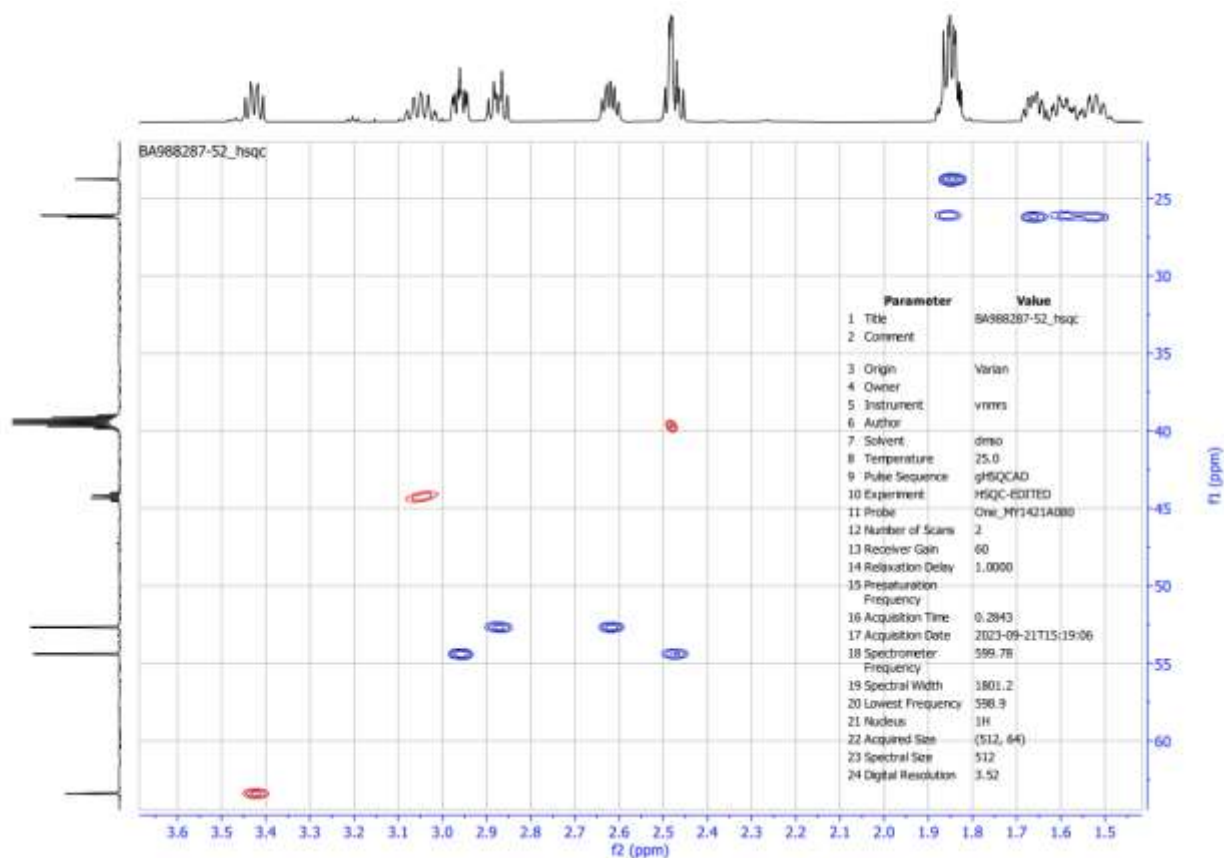
Довжини зв'язків та значення кутів 2.12

Атом-Атом	Довжина (Å)
C2-C5	1.36307
N1-C2	1.34714
N1-C3	1.36551
C3-C4	1.35834
C4-C5	1.43195
Атом-Атом-Атом	Кут (°)
N1-C2-C5	108.075
C2-N1-C3	110.391
C4-C5-C2	106.816
N1-C3-C4-C5	0.661

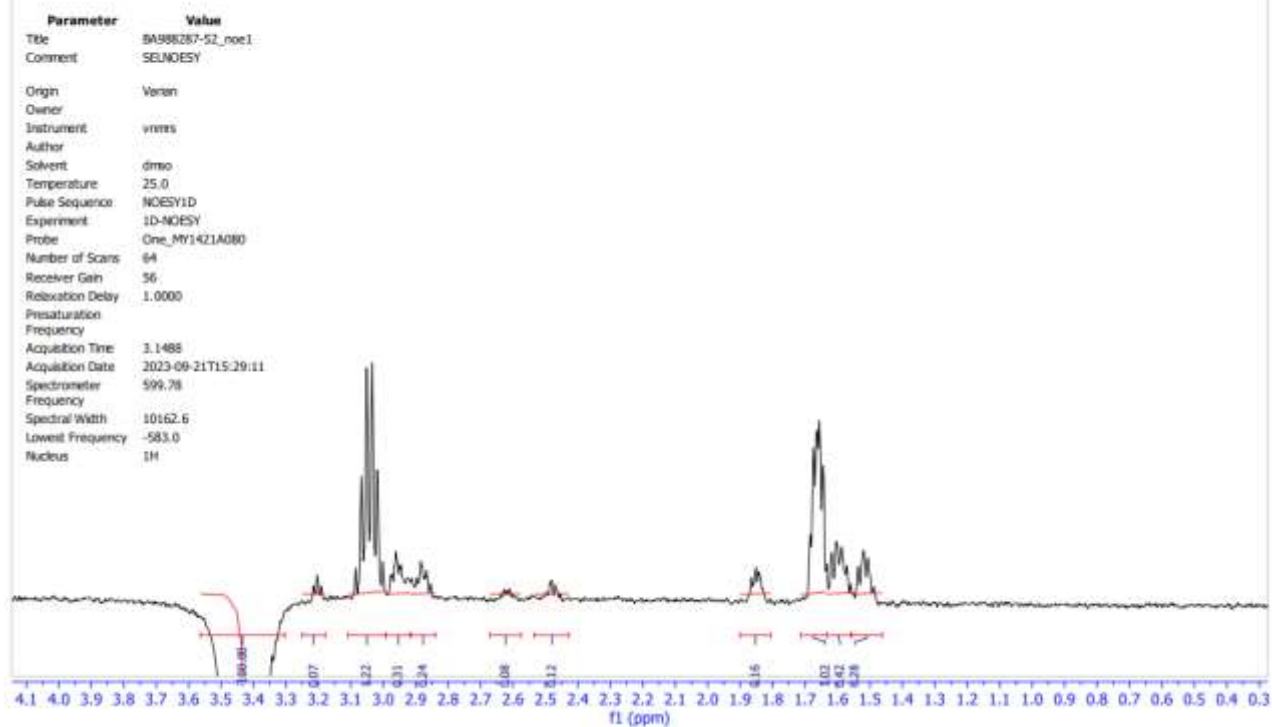
ДОДАТОК 3

ВИЗНАЧЕННЯ СТРУКТУРИ СПОЛУКИ 3.15



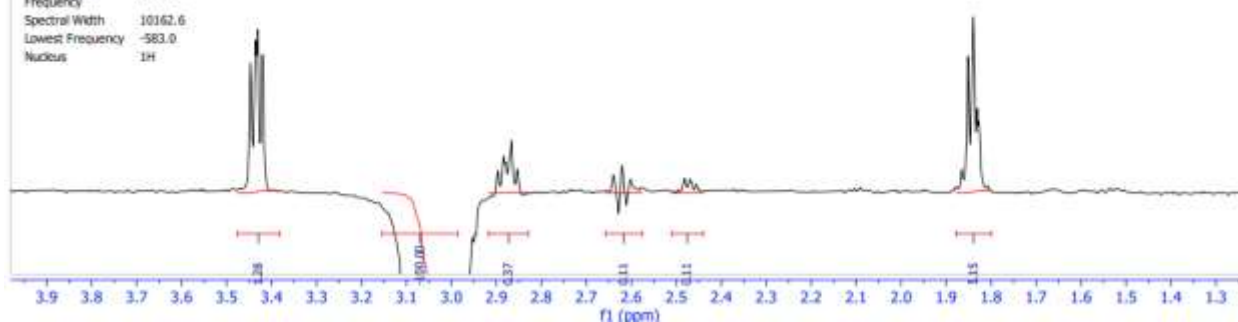


BA988287-52_noe1
SELDNOESY



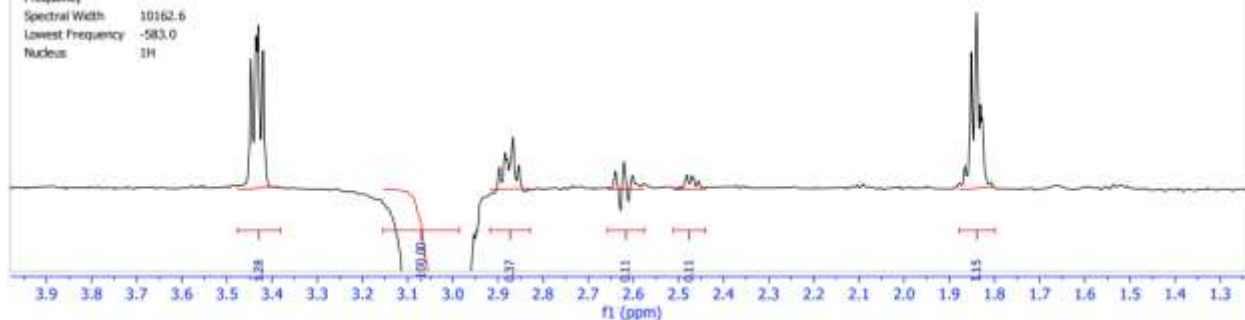
BA988287-52_noe2
SELNOESY

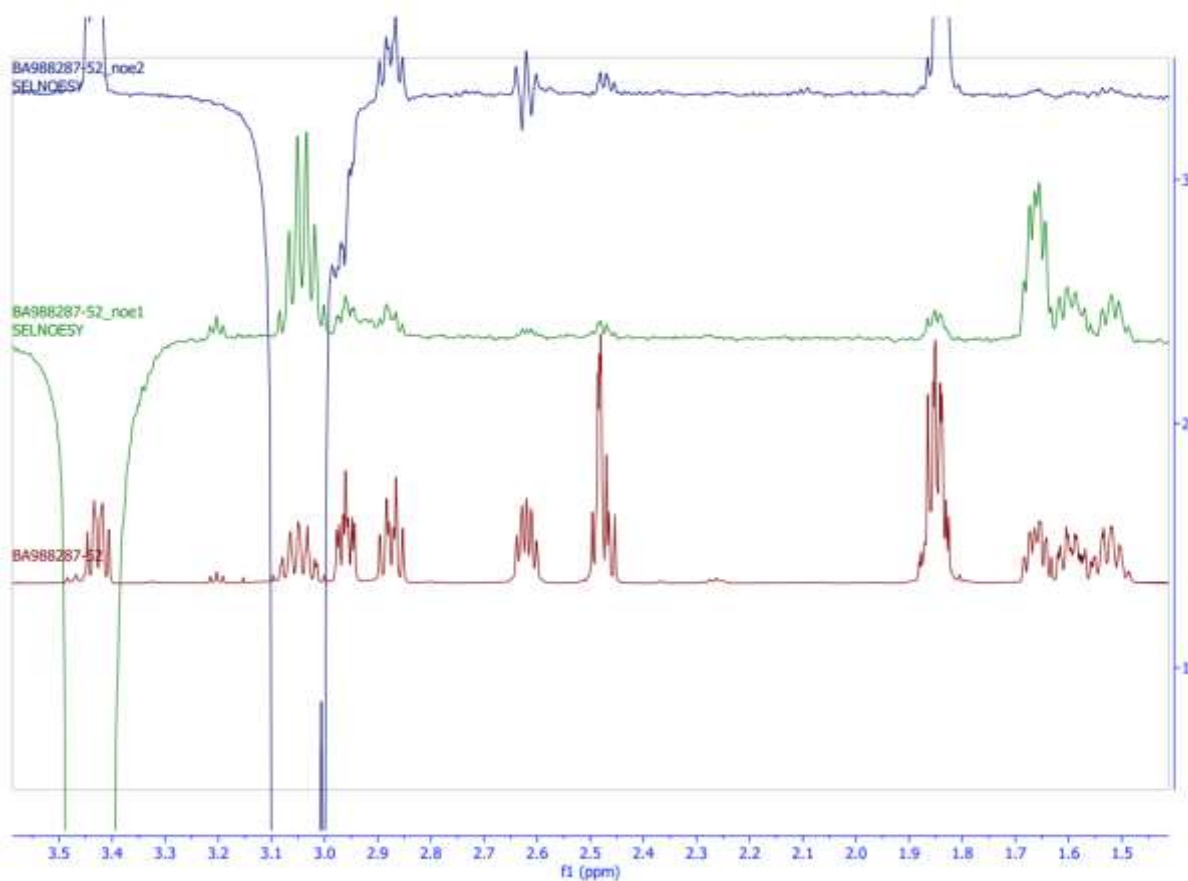
Parameter	Value
Title	BA988287-52_noe2
Comment	SELNOESY
Origin	Varian
Owner	
Instrument	vrms
Author	
Solvent	dmsc
Temperature	25.0
Pulse Sequence	NOESY1D
Experiment	1D-NOESY
Probe	One_MV1421A080
Number of Scans	64
Receiver Gain	56
Relaxation Delay	1.0000
Presaturation	
Frequency	
Acquisition Time	3.1488
Acquisition Date	2023-09-21T15:35:40
Spectrometer	599.78
Frequency	
Spectral Width	10162.6
Lowest Frequency	-583.0
Nucleus	¹ H



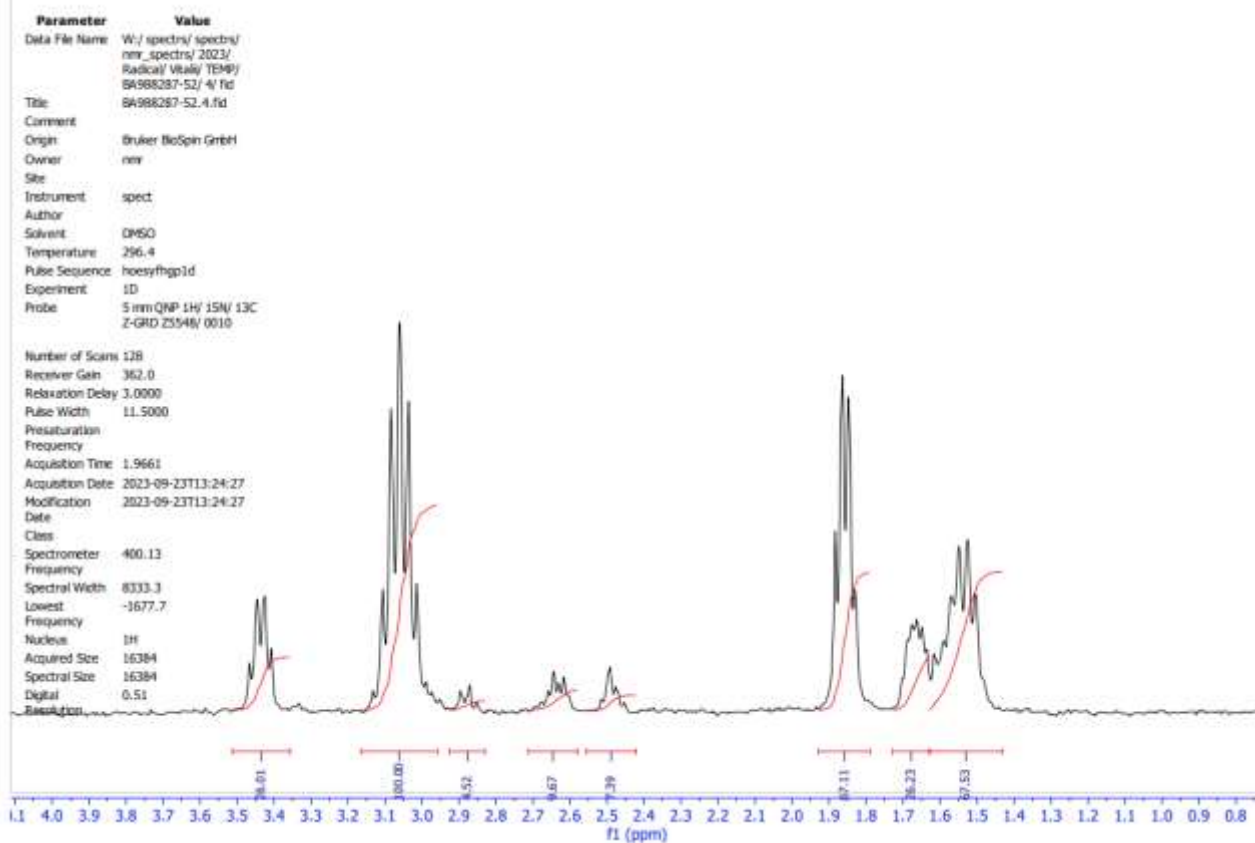
BA988287-52_noe2
SELNOESY

Parameter	Value
Title	BA988287-52_noe2
Comment	SELNOESY
Origin	Varian
Owner	
Instrument	vrms
Author	
Solvent	dmsc
Temperature	25.0
Pulse Sequence	NOESY1D
Experiment	1D-NOESY
Probe	One_MV1421A080
Number of Scans	64
Receiver Gain	56
Relaxation Delay	1.0000
Presaturation	
Frequency	
Acquisition Time	3.1488
Acquisition Date	2023-09-21T15:35:40
Spectrometer	599.78
Frequency	
Spectral Width	10162.6
Lowest Frequency	-583.0
Nucleus	¹ H

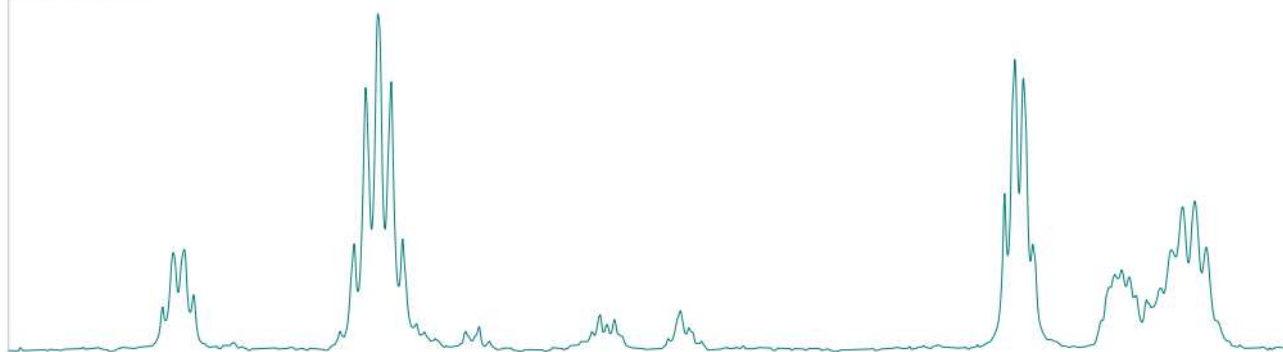




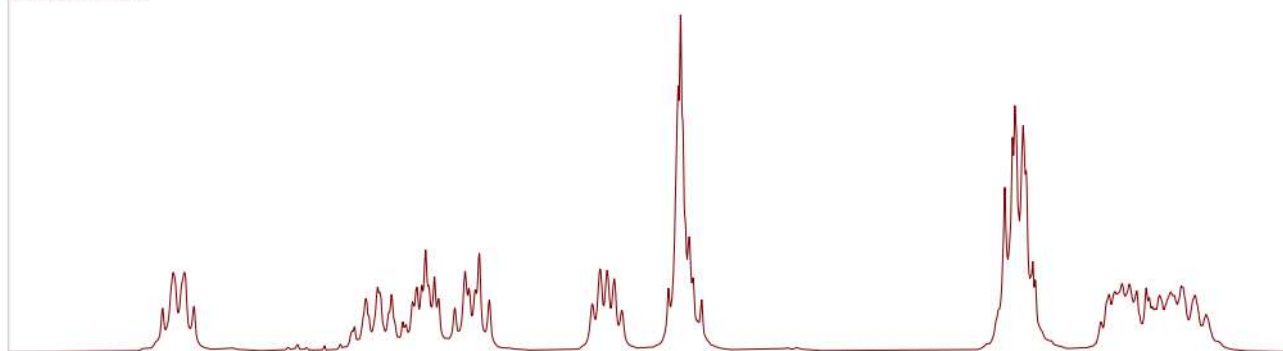
BA988287-52.4.fid



BA988287-52.4.fid



BA988287-52.1.fid



3.7 3.6 3.5 3.4 3.3 3.2 3.1 3.0 2.9 2.8 2.7 2.6 2.5 2.4 2.3 2.2 2.1 2.0 1.9 1.8 1.7 1.6 1.5 1.4

Документ підписано у сервісі Вчасно (продовження)
Дисертація_Кліпкова.pdf

Документ відправлено: 14:17 13.11.2023

Власник документу

Електронний підпис

14:17 13.11.2023

Ідентифікаційний код: 3400107675

КЛІПКОВ АНТОН АНАТОЛІЙОВИЧ

Власник ключа: КЛІПКОВ АНТОН АНАТОЛІЙОВИЧ

Час перевірки КЕП/ЕЦП: 14:17 13.11.2023

Статус перевірки сертифікату: Сертифікат діє

Серійний номер: 5E984D526F82F38F0400000086592E01046C8E04

Тип підпису: удосконалений