

А. А. Кліпков^{1,2}, О. Є. Сорочинський¹, К. В. Тарасенко¹, І. І. Герус¹

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

² Національний університет «Києво-Могилянська академія», Україна

Синтез поліфтороалкілвмісних піролів як будівельних блоків для отримання фторовмісних алкалоїдів піролідинового ряду

Мета. Вивчити синтетичні можливості циклізації *N*-(β-поліфтороацил)вінілпохідних проліну та *N*-заміщених гліцинів у поліфтороалкілпіроли, які є потенційними проміжними речовинами до фторовмісних алкалоїдів піролідинового ряду.

Результати та їх обговорення. Синтезовано ряд *N*-(β-поліфтороацил)вінілпохідних проліну та *N*-заміщених гліцинів, які було трансформовано в поліфтороалкілвмісні піроли дією оцтового або трифторооцтового ангідриду.

Експериментальна частина. Дією β-алкоксивініл-(поліфтороалкіл)кетонів на пролін та *N*-заміщені гліцини синтезовано *N*-(β-поліфтороацил)вінілпохідні відповідних амінокислот, які було трансформовано у поліфтороалкілвмісні піроли під дією оцтового або трифторооцтового ангідриду. Структуру і склад синтезованих речовин доведено даними ¹H і ¹⁹F ЯМР-спектроскопії та елементним аналізом.

Висновки. Встановлено, що збільшення стеричних навантажень в *N*-(β-поліфтороацил)вінілпохідних проліну (подовження поліфтороалкільної групи з трифторометильної до перфтороетильної) та *N*-заміщених гліцинах (заміна *N*-метильної групи на *N*-бензильну) приводить до переважного утворення поліфтороацилпіролілацетатів при нагріванні в оцтовому ангідриді. Ряд поліфтороалкілвмісних піролів було синтезовано при дії трифторооцтового ангідриду на *N*-(β-поліфтороацил)вінілпохідні проліну та *N*-заміщені гліцини.

Ключові слова: енони; амінокислоти; енамінони; циклізація; поліфтороалкілпіроли

А. А. Клипков^{1,2}, А. Е. Сорочинский¹, К. В. Тарасенко¹, И. И. Герус¹

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

² National University of "Kyiv-Mohyla Academy", Ukraine

The synthesis of polyfluoroalkyl substituted pyrroles as building blocks for obtaining fluorinated pyrrolidine-containing alkaloids

Aim. To study the synthetic potential of cyclization of *N*-(β-polyfluoroacyl)vinyl derivatives of proline and *N*-substituted glycines into polyfluoroalkyl pyrroles, which are useful intermediates to fluorinated pyrrolidine alkaloids.

Results and discussion. *N*-(β-Polyfluoroacyl)vinyl derivatives of proline and *N*-substituted glycines have been obtained and transformed to polyfluoroalkyl-containing pyrroles using acetic or trifluoroacetic anhydride.

Experimental part. *N*-(β-Polyfluoroacyl)vinyl derivatives of proline and *N*-substituted glycines were obtained from β-alkoxyvinyl polyfluoroalkyl ketones and the corresponding amino acids. The enaminones so obtained were transformed to polyfluoroalkyl-containing pyrroles with acetic or trifluoroacetic anhydride. The structure and composition of the compounds synthesized were proven by the data of ¹H and ¹⁹F NMR spectroscopy and elemental analysis.

Conclusions. It has been shown that an increase of steric hindrance in *N*-(β-polyfluoroacyl)vinyl derivatives of proline (the perfluoroethyl group instead of the trifluoromethyl group) and *N*-substituted glycines (replacement of the *N*-methyl group with the *N*-benzyl group) gives mainly polyfluoroacyl pyrrolyl acetates when heating in acetic anhydride. Polyfluoroalkyl-containing pyrroles have been obtained by treatment of *N*-(β-polyfluoroacyl)vinyl derivatives of proline and glycine with trifluoroacetic anhydride.

Key words: enones; amino acids; enaminones; cyclization; polyfluoroalkyl pyrroles

А. А. Клипков^{1,2}, А. Е. Сорочинский¹, К. В. Тарасенко¹, И. И. Герус¹

¹ Институт биорганической химии и нефтехимии имени В. П. Кухаря НАН Украины, Украина

² Национальный университет «Киево-Могилянская академия», Украина

Синтез полифторалкилзамещенных пирролов в качестве строительных блоков для получения фторсодержащих алкалоидов пирролидинового ряда

Цель. Изучить синтетические возможности циклизации *N*-(β-полифтороацил)винилпроизводных пролина и *N*-замещенных глицинов в полифторалкилпирролы, которые являются потенциальными промежуточными соединениями к фторированным алкалоидам пирролидинового ряда.

Результаты и их обсуждение. Синтезирован ряд *N*-(β-полифтороацил)винилпроизводных пролина и *N*-замещенных глицинов, которые были трансформированы в полифторалкилсодержащие пирролы действием уксусного или трифтороуксусного ангидрида.

Экспериментальная часть. Действием β-алкоксивинил(полифторалкил)кетонів на пролін и *N*-замещенные глицины синтезированы *N*-(β-полифтороацил)винилпроизводные соответствующих аминокислот, которые были трансформированы в полифторалкилсодержащие пирролы под действием уксусного или трифтороуксусного ангидрида. Структуру и состав синтезированных соединений доказано данными ¹H и ¹⁹F ЯМР-спектроскопии и элементным анализом.

Выводы. Установлено, что увеличение стерических препятствий в *N*-(β-полифторацил)винилпроизводных пролина (удлинение полифторалкильной группы с трифторметильной до перфторэтильной) и *N*-замещенных глицинах (замена *N*-метильной группы на *N*-бензильную) приводит к преимущественному образованию полифторацилпирролилацетатов. Ряд полифторалкилсодержащих пирролов синтезирован при действии трифторуксусного ангидрида на *N*-(β-полифторацил)винилпроизводные пролина и глицина.

Ключевые слова: еноны; аминокислоты; енаминоны; циклизация; полифторалкилпирролы

Природні алкалоїди піролідину (нецинові основи, які демонструють антихолінергічну активність, рис. 1) характеризуються значною біологічною активністю [1–3], і суттєва увага приділяється розробці загальних методів синтезу таких азабіциклічних систем [4–6].

Селективне введення фторовмісних груп до піролідинових алкалоїдів може забезпечити їх високу ліпофільність, метаболічну стабільність та біодоступність, що зробить отримані сполуки привабливими в біоорганічній хімії [7, 8]. Хоча було розроблено декілька методів синтезу піролідинів, що містять дифторометиленову групу в насичених 5- або 6-членних циклах, раніше було відомо лише два приклади, що описують одержання трифторометилвмісних піролідинових алкалоїдів. Так, каталітичне асиметричне алкілювання піролу за Фріделем–Крафтсом застосовували для синтезу хірального похідного піролу з високою енантіомерною чистотою 98% *ee* (схема 1a), гідроліз якого з подальшим каталітичним гідруванням фрагменту піролу, циклізацією та дезоксигенацією алюмогідридом літію приводило до трифторованого геліотридану [9]. Трифторометильовані піролізини також синтезували в результаті реакції азометинових ілідів, що утворюються з *L*-проліну та альдегідів, з β-трифторометилакриламідом з відмінною діастереоселективністю та помірною регіоселективністю (схема 1b) [10].

Нещодавно ми розробили новий ефективний шлях до одержання важкодоступних 3-трифторометилпіролів (дигідропіролізину **2** і тетрагідроіндолізину **3**). Для цього було використано β-етоксивініл(трифторометил)кетон і відповідні амінокислоти як вихідні сполуки *via N*-(β-трифтороацетил)вініл (TFAV) похідні проліну та піпеколінової кислоти **1** (схема 2) [11]. Продукти **2** і **3** є перспективними будівельними блоками, зокрема для син-

тезу фторованих нецинових алкалоїдів (наприклад, трифторогеліотридан та інші) шляхом гідрування пірольного кільця.

Ми запропонували механізм утворення трифторометилпіролів **2**, **3** з TFAV-похідних амінокислот **1**, що ґрунтується на внутрішньомолекулярній реакції ацилювання атома кисню карбонільної групи енамінового фрагменту з утворенням проміжної сполуки **ТС** і наступним декарбоксілюванням та електроциклізацією азаметиніліду (схема 3) [11].

Слід зазначити, що нами було знайдено суттєву різницю в структурі продуктів, отриманих з TFAV-похідних проліну та піпеколінової кислоти [11]. Так, TFAV-похідне проліну **1a** дає дигідропіролізин **2** з високим виходом при нагріванні розчину в оцтовому ангідриді (схема 2), тоді як при дії невеликого (5–10%) надлишку трифторооцтового ангідриду (TFAA) в реакційній суміші завжди утворюється сполука **4** як результат трифтороацетилювання пірольного циклу продукту **2** (схема 4).

TFAV-Похідне піпеколінової кислоти **1aa** при дії невеликого (5–10%) надлишку TFAA дає тетрагідроіндолізин **3** з невисоким виходом (схема 2), а в реакційній суміші утворюється гомолог піролу **4** в результаті трифтороацетилювання пірольного циклу продукту **3**. При нагріванні розчину TFAV-похідного піпеколінової кислоти **1aa** в оцтовому ангідриді з високим виходом утворюється сполука **5** замість очікуваного тетрагідроіндолізину **3** (схема 5) [11].

Було запропоновано механізм утворення піролілацетату **5** з TFAV-похідного піпеколінової кислоти **1aa**, який передбачає внутрішньомолекулярне ацилювання α-положення енамінового фрагмента (схема 6) [11].

Таку різницю в хімічній поведінці між TFAV-похідними проліну та піпеколінової кислоти і TFAA та оцтового ангідриду можливо пов'язано з різними конформаційними факторами 5- та 6-членних циклів проміжних сполук. Роз'яснення цього питання потребує подальшого вивчення.

Крім того, метою даної роботи є вивчення синтетичних можливостей циклізації *N*-(β-поліфторацил)вінілпохідних проліну та *N*-заміщених гліцинів у поліфтороалкілпіролі, які є потенційними синтонами, в тому числі як проміжні речовини для отримання фторовмісних алкалоїдів піролідинового ряду.

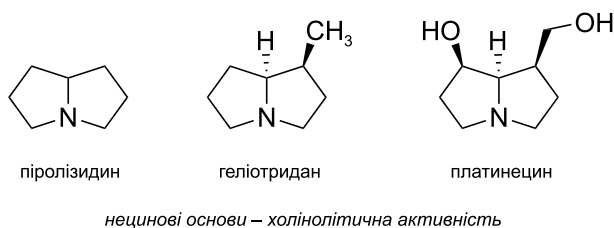


Рис. 1. Приклади нецинових основ – алкалоїдів з піролідиновим скелетом

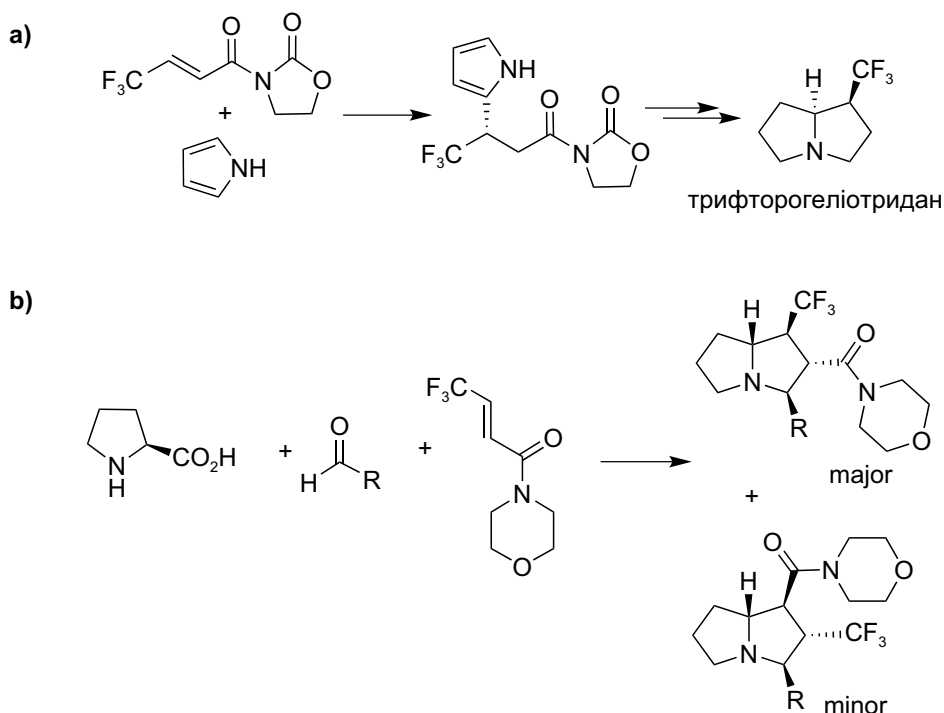


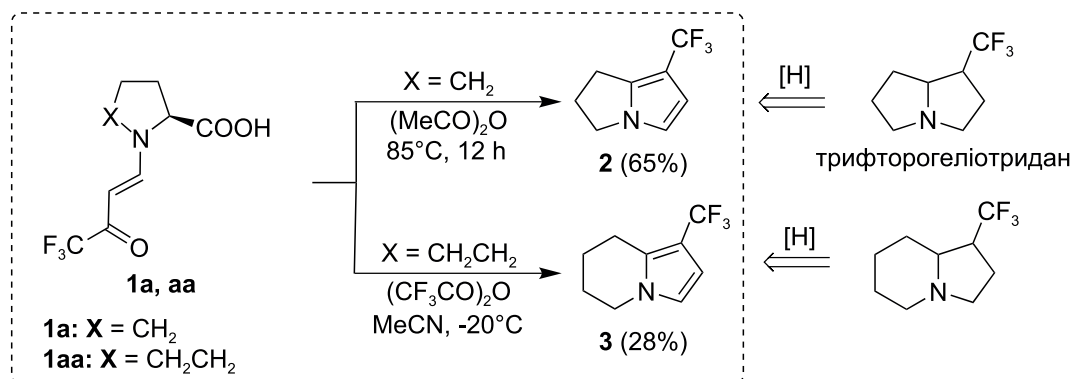
Схема 1. Одержання трифторометилвмісних піролізидинів [9, 10]

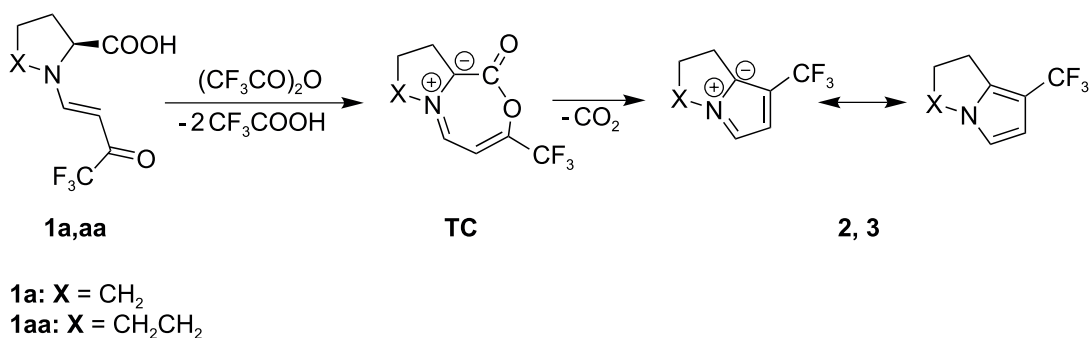
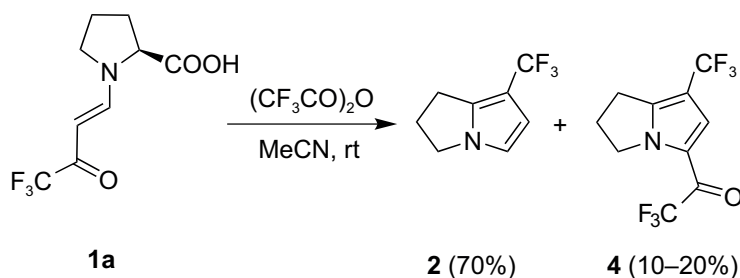
Нами синтезовано вихідні сполуки – TFAV-похідні **1a, g, h, 8a–c** і поліфтороацетилвініл (PFAV) похідні **1b–e** взаємодією відповідних амінокислот з енонами **6** за методикою, опублікованою раніше [11, 12] для TFAV-проліну **1a**, варіюючи як структуру поліфтороалкілвмісних енамінонових фрагментів (на прикладі проліну, схема 7), так і залишок амінокислоти (на прикладі *N*-заміщених гліцинів, схема 8).

Слід зазначити, що похідні **1a–g** та **8a–c** було отримано з високими виходами, тоді як реакція проліну з α -заміщеними енонами **6h–j** була значно менш успішною. Так, основним результатом у випадку з еноном **6h** ($R_\alpha = \text{Me}$) був продукт його гідролізу – відповідний кетоальдегід – $\text{CF}_3\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{COH}$ (за даними ^1H та ^{19}F ЯМР-спектрів). Енамінон **1i** не вдалося виділити в чистому вигляді з реакційної суміші, тоді як утворення продукту **1j** взагалі не було зафіксовано за допомогою ^{19}F ЯМР-спектроскопії, що може бути пов'язано з

побічними реакціями нуклеофільного заміщення $R_\alpha = \text{Cl, Br}$ [13]. Структуру сполук **1b–g** та **8a–c** доведено даними ^1H та ^{19}F ЯМР-спектроскопії та елементного аналізу. Загальною характеристикою синтезованих сполук **1** та **8** є динамічна рівновага двох конформерів *s-cis* і *s-trans* (рис. 2) через загальмоване обертання навколо C–N одинарного зв'язку як результат сильного спряження в енаміноновому фрагменті. Це проявляється в розширенні і подвоєнні сигналів в ЯМР-спектрах, співвідношення яких залежить від полярності розчинника, температури та природи замісників при атомі нітрогену [14, 15].

Далі ми використали енамінони **1b–g** та **8a–c** як вихідні сполуки для синтезу поліфтороалкіл- та трифторометилпіролів за умов, знайдених раніше [11]. Щоб зафіксувати утворення поліфтороалкілпіролів після нагрівання розчинів енамінонів **1b–g** та **8a–c** в оцтовому ангідриді при 100–110°C впродовж однієї години (схеми 9 і 10) було засто-

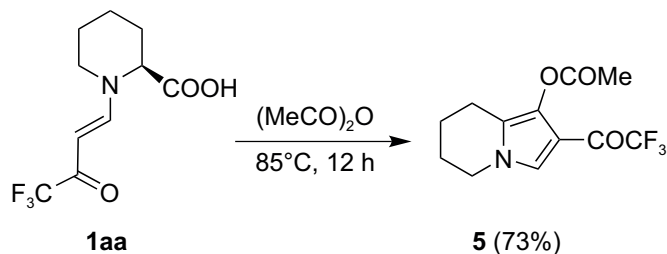
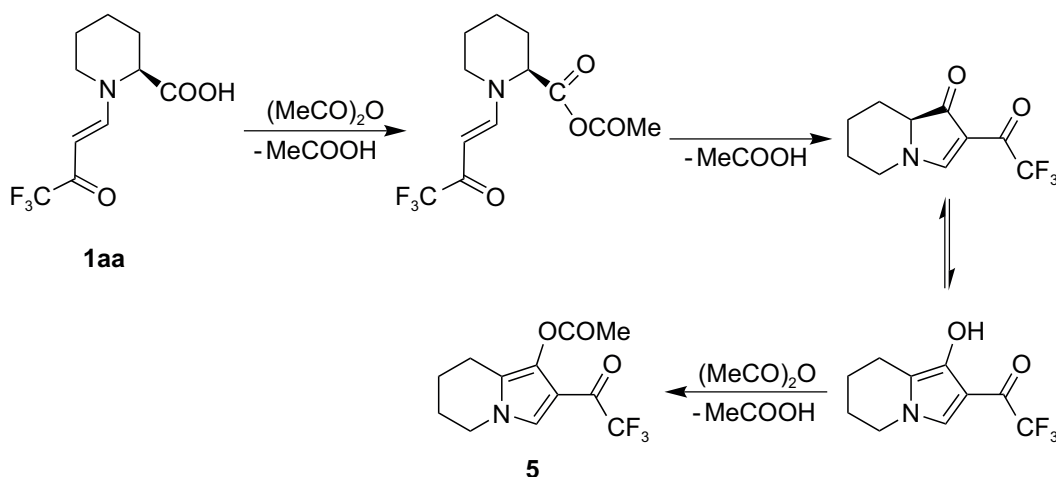
Схема 2. Синтез трифторометилвмісних дигідропіролізину **2** і тетрагідроіндолізину **3** як проміжних сполук для отримання фторованих алкалоїдів [11]

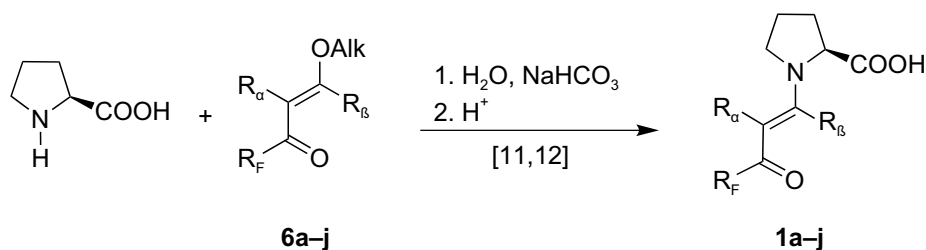

 Схема 3. Запропонований механізм утворення трифторометилпіролів **2** і **3** [11]

 Схема 4. Синтез трифторометилпіролів **2** і **4** [11]

совано аналіз ¹⁹F ЯМР-спектрів реакційних сумішей, що є простим і ефективним методом, оскільки хімічний зсув сигналів CF₃- і CF₂-груп, безпосередньо зв'язаних з ядром піролу, зазнає сильного слабопольного зсуву на 15–20 м.ч. в порівнянні з відповідними сигналами вихідних сполук.

Отримані дані дозволяють зробити такі висновки: подовження поліфтороалкільної групи кар-

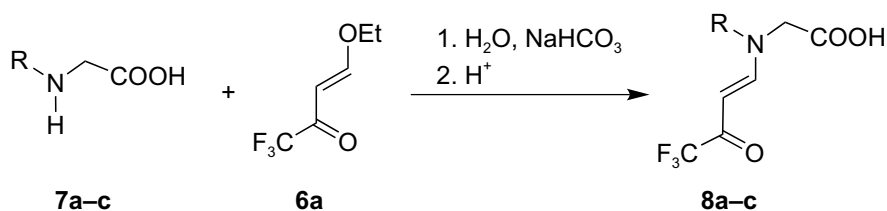
динально змінює характер отриманих продуктів. Так, заміна CF₃-групи на C₂F₅-групу приводить до утворення складної суміші неідентифікованих продуктів (у кількості 7–10 сполук), але за допомогою колонкової хроматографії було отримано ацетат **10b** (структура якого аналогічна сполуці **5**, схема 5) з невисоким виходом. Подальше подовження поліфтороалкільної групи до *n*-C₃F₇ дає ще


 Схема 5. Синтез трифтороацетилпіролу **5** [11]

 Схема 6. Запропонований механізм утворення трифтороацетилпіролу **5** [11]



1, 6	R _F	R _α	R _β	Alk	Вихід, %
a	CF ₃	H	H	Et	86 [11]
b	C ₂ F ₅	H	H	Et	80
c	<i>n</i> -C ₃ F ₇	H	H	Et	68
d	CClF ₂	H	H	Et	75
e	CBrF ₂	H	H	Et	71
f	CHF ₂	H	H	Et	50
g	CF ₃	H	Me	Me	89
h	CF ₃	Me	H	Et	–
i	CF ₃	Cl	H	Et	–
j	CF ₃	Br	H	Et	–

Схема 7. Синтез TFAV- і PFAV-похідних проліну



7, 8	R	Вихід, %
a	Me	57
b	Bn	71
c	Ph	87

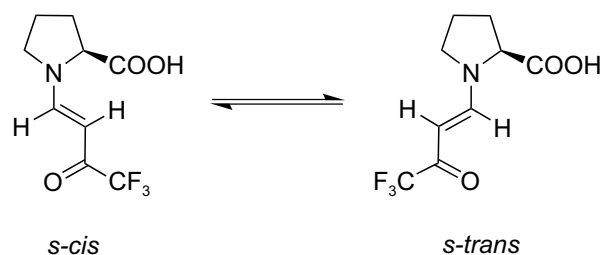
Схема 8. Синтез TFAV-похідних *N*-заміщених гліцинів

більш складну суміш неідентифікованих продуктів, з якої нам не вдалося виділити сполуку з очікуваною структурою.

Заміна атома флуору в CF₃-групі на атоми хлору, бром або гідрогену приводить до сильного осмолення реакційної суміші, а ¹⁹F ЯМР-спектри вказують на повну деградацію поліфторометильних груп. Найбільш вірогідним поясненням цих спостережень є припущення, що цільові піроли **9d–f**, які утворюються, менш стійкі до гідролізу

дифторометильної групи у порівнянні з трифторометильною групою і трансформуються до карбоксильної (при R_F = CClF₂ і CBrF₂) або альдегідної (при R_F = CHF₂) функціональних груп. Подібну поведінку хлородифторометильної та дифторометильної груп у β-положенні пірольного кільця раніше було пояснено значним електрондонорним ефектом піролу [16].

У випадку нагрівання TFAV-похідного *N*-метилгліцину **8a** у розчині оцтового ангідриду за дани-

Рис. 2. Динамічна рівновага *s-cis* та *s-trans* конформерів енамініонів (на прикладі TFAV-похідного проліну **1a**)

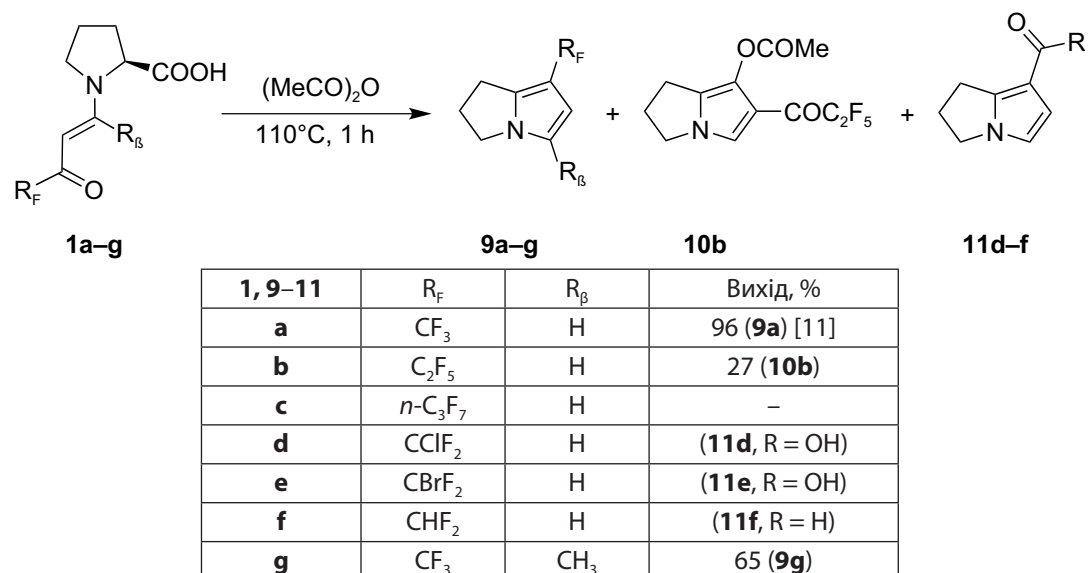


Схема 9. Реакція TFAV- і PFAV-похідних проліну з оцтовим ангідридом

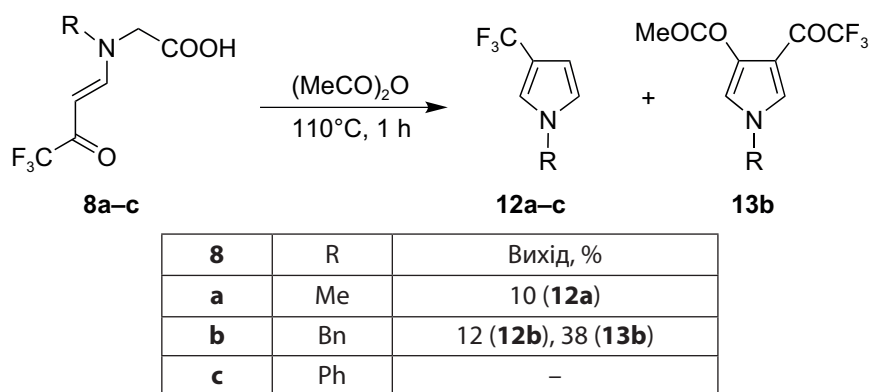


Схема 10. Реакція TFAV-похідних N-заміщених гліцинів з оцтовим ангідридом

ми ¹H та ¹⁹F ЯМР-спектроскопії сполука **12a** утворюється з невисокою конверсією вихідної сполуки, але кількість побічних продуктів у реакційній суміші була незначною. Піролу **12a** було отримано за допомогою колонкової хроматографії з неви-

соким виходом. TFAV-похідне *N*-бензилгліцину **8b** дало суміш двох продуктів – піролу **12b** з невисоким виходом і ацетату **13b** (структура якого аналогічна сполуці **5**, схема 5), кількість якого була значно більшою, ніж цільового піролу **12b** (за да-

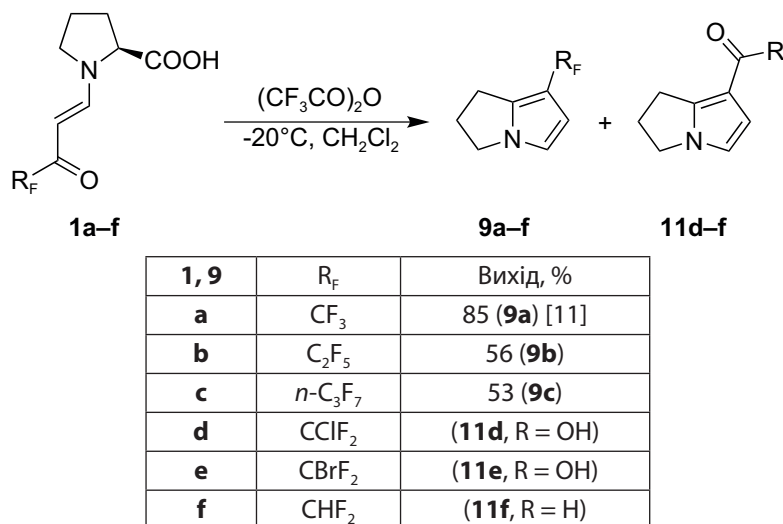


Схема 11. Реакція TFAV- і PFAV-похідних проліну з трифторооцтовим ангідридом

Таблиця 1

Дані ^1H та ^{19}F ЯМР-спектрів синтезованих сполук

Сполука	^1H ЯМР-спектр, δ , м. ч.	^{19}F ЯМР-спектр, δ , м. ч.
1a* [11]	1,85–2,20 (4H, м, 2CH_2), 3,36 і 3,74 (2H, два м, N-CH_2), 4,28 і 4,67 (1H, два м, N-CH), 5,08 і 5,30 (1H, два д, $J = 12,2$ Гц, $=\text{CH}$), 8,07 і 8,12 (1H, два д, $J = 12,2$ Гц, $=\text{CH}$), 10,4 (1H, уш. с, OH)	–75,6 і –75,7 (3F, два уш. с, CF_3)
1b**	2,05–2,25 (2H, м, CH_2), 2,28–2,45 (2H, м, CH_2), 3,5 і 3,74 (2H, два м, N-CH_2), 4,25 і 4,45 (1H, два м, N-CH), 5,30 і 5,50 (1H, два д, $J = 12,1$ Гц, $=\text{CH}$), 8,08 і 8,24 (1H, два д, $J = 12,1$ Гц, $=\text{CH}$), 9,0 (1H, уш. с, OH)	–82,92 і –83,0 (3F, два уш. с, CF_3), –123,69 і –124,17 (2F, два уш. с, CF_2)
1c*	1,80–2,25 (4H, м, 2CH_2), 3,37 і 3,76 (2H, два м, N-CH_2), 4,27 і 4,68 (1H, два м, N-CH), 5,14 і 5,34 (1H, два д, $J = 12,1$ Гц, $=\text{CH}$), 8,09 і 8,15 (1H, два д, $J = 12,1$ Гц, $=\text{CH}$), 12,4 (1H, уш. с, OH)	–79,56 і –79,59 (3F, два уш. т, $J = 8,3$ Гц, CF_3), –119,45 і –119,72 (2F, два уш. кв, $J = 8,3$ Гц, CF_2), –125,96 і –126,10 (2F, два уш. с, CF_2)
1d*	1,80–2,30 (4H, м, 2CH_2), 3,36 і 3,74 (2H, два м, N-CH_2), 4,24 і 4,63 (1H, два м, N-CH), 5,06 і 5,26 (1H, два д, $J = 12,1$ Гц, $=\text{CH}$), 8,02 і 8,08 (1H, два д, $J = 12,1$ Гц, $=\text{CH}$), 11,4 (1H, уш. с, OH)	–64,00 і –64,11 (2F, два уш. с, CF_2)
1e*	1,80–2,37 (4H, м, 2CH_2), 3,37 і 3,75 (2H, два м, N-CH_2), 4,25 і 4,66 (1H, два м, N-CH), 5,04 і 5,25 (1H, два д, $J = 12,2$ Гц, $=\text{CH}$), 8,02 і 8,07 (два д, 1H, $J = 12,2$ Гц, $=\text{CH}$), 11,1 (1H, уш. с, OH)	–60,42 і –60,60 (2F, два уш. с, CF_2)
1f*	1,76–2,38 (4H, м, 2CH_2), 3,30 і 3,68 (2H, два м, N-CH_2), 4,14 і 4,58 (1H, два м, N-CH), 5,04 і 5,23 (1H, два уш. д, $J = 12,0$ Гц, $=\text{CH}$), 6,08 (1H, уш. т, $J = 54,0$, CHF_2), 7,91 і 7,97 (1H, два д, $J = 12,0$ Гц, $=\text{CH}$), 12,1 (1H, уш. с, OH)	–125,5–126,5 (2F, уш. м, CHF_2)
1g**	2,07 (2H, м, CH_2), 2,30 (2H, м, CH_2), 2,50 і 2,60 (3H, два с, CH_3), 3,30–3,80 (2H, м, N-CH_2), 4,38 і 4,58 (1H, два м, N-CH), 5,09 і 5,28 (1H, два с, $=\text{CH}$), 10,2 (1H, уш. с, OH)	–77,17 і –77,26 (3F, два уш. с, CF_3)
8a*	2,95 і 3,22 (3H, два с, CH_3), 4,17 і 4,35 (2H, два с, N-CH_2), 5,32 і 5,37 (1H, два д, $J = 12,3$ Гц, $=\text{CH}$), 7,97 і 7,99 (1H, два д, $J = 12,3$ Гц, $=\text{CH}$), 13,1 (1H, уш. с, OH)	–75,52 і –75,56 (3F, два уш. с, CF_3)
8b*	4,07 і 4,33 (2H, два с, N-CH_2), 4,61 і 4,72 (2H, два с, CH_2), 5,38 і 5,56 (1H, два д, $J = 12,2$ Гц, $=\text{CH}$), 7,23–7,45 (5H, м, C_6H_5), 8,06 і 8,21 (1H, два д, $J = 12,2$ Гц, $=\text{CH}$), 13,0 (1H, уш. с, OH)	–75,63 і –75,69 (3F, два уш. с, CF_3)
8c*	4,66 (2H, уш. с, N-CH_2), 5,05 і 5,75 (1H, два уш. д, $J = 12,0$ Гц, $=\text{CH}$), 7,25–7,58 (5H, м, C_6H_5), 8,06 і 8,21 (1H, два д, $J = 12,0$ Гц, $=\text{CH}$), 12,0 (1H, уш. с, OH)	–75,67 і –75,99 (3F, два уш. с, CF_3)
9a** [11]	2,57 (2H, тт, $J_1 = 7,0$ Гц, $J_2 = 7,0$ Гц, CH_2), 2,97 (2H, т, $J = 7,0$ Гц, CH_2), 3,99 (2H, т, $J = 7,0$ Гц, CH_2), 6,39 (1H, д, $J = 2,8$ Гц, CH), 6,62 (1H, уш. д, $J = 2,8$ Гц, CH)	–56,64 (3F, с, CF_3)
9b**	2,51 (2H, тт, $J_1 = 7,0$ Гц, $J_2 = 7,2$ Гц, CH_2), 2,91 (2H, уш. т, $J = 7,0$ Гц, CH_2), 3,95 (2H, т, $J = 7,2$ Гц, CH_2), 6,31 (1H, уш. д, $J = 2,4$ Гц, CH), 6,59 (1H, уш. д, $J = 2,4$ Гц, CH)	–85,39 (3F, м, CF_3), –108,29 (2F, уш. с, CF_2)
9c**	2,55 (2H, тт, $J_1 = 7,0$ Гц, $J_2 = 7,2$ Гц, CH_2), 2,94 (2H, уш. т, $J = 7,0$ Гц, CH_2), 3,99 (2H, т, $J = 7,2$ Гц, CH_2), 6,34 (1H, уш. с, CH), 6,63 (1H, уш. с, CH)	–80,69 (3F, т, $J = 9,8$ Гц, CF_3), –106,03 (2F, уш. кв, $J = 9,8$ Гц, CF_2), –127,38 (2F, с, CF_2)
9g**	2,11 (3H, с, CH_3), 2,46 (2H, м, CH_2), 2,87 (2H, т, $J = 7,4$ Гц, CH_2), 3,77 (2H, т, $J = 7,2$ Гц, CH_2), 6,35 (1H, уш. с, CH)	–56,35 (3F, уш. с, CF_3)
10b*	2,34 (3H, с, CH_3), 2,51 (2H, м, CH_2), 2,90 (2H, уш. т, $J = 7,1$ Гц, CH_2), 4,29 (2H, уш. т, $J = 7,3$ Гц, CH_2), 6,98 (1H, уш. с, CH)	–85,87 (3F, уш. с, CF_3), –109,91 (2F, уш. с, CF_2)
12a**	3,68 (3H, с, CH_3), 6,32 (1H, уш. с, CH), 6,61 (1H, уш. с, CH), 6,93 (1H, уш. с, CH)	–57,41 (3F, с, CF_3)
12b*	4,99 (2H, уш. с, CH_2), 6,32 (1H, уш. с, CH), 6,62 (1H, уш. с, CH), 6,94 (1H, уш. с, CH), 7,10 (2H, д, $J = 7,1$ Гц, C_6H_5), 7,31 (3H, м, C_6H_5)	–57,43 (3F, с, CF_3)
13b**	2,20 (3H, с, CH_3), 2,51 (2H, м, CH_2), 5,23 (2H, уш. с, CH_2), 7,09 (1H, уш. с, CH), 7,3–7,4 (5H, м, C_6H_5), 7,98 (1H, уш. с, CH)	–73,15 (3F, с, CF_3)

Примітка: * – DMSO-d_6 ; ** – CDCl_3

Таблиця 2

Виходи, температури плавлення та результати елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °С	Знайдено, %			Брутто-формула	Розраховано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
1b	80	134–136	41,98	3,50	4,76	C ₁₀ H ₁₀ F ₅ NO ₃	41,82	3,51	4,88
1c	68	128–130	39,29	3,05	4,23	C ₁₁ H ₁₀ F ₇ NO ₃	39,18	2,99	4,15
1d	76	137–138	42,76	4,09	5,62	C ₉ H ₁₀ ClF ₂ NO ₃	42,62	3,97	5,52
1e	71	103–105	36,32	3,43	4,59	C ₉ H ₁₀ BrF ₂ NO ₃	36,26	3,38	4,70
1f	50	122–123	49,37	5,16	6,30	C ₉ H ₁₁ F ₂ NO ₃	49,32	5,06	6,39
1g	89	108–110	47,71	4,87	5,51	C ₁₀ H ₁₂ F ₃ NO ₃	47,81	4,82	5,58
8a	57	121–123	39,85	3,78	6,69	C ₇ H ₈ F ₃ NO ₃	39,82	3,82	6,63
8b	71	139–140	54,28	4,25	4,79	C ₁₃ H ₁₂ F ₃ NO ₃	54,36	4,21	4,88
8c	87	134–136	52,67	3,61	5,15	C ₁₂ H ₁₀ F ₃ NO ₃	52,75	3,69	5,13
9b	56	масло	48,22	3,71	6,08	C ₉ H ₈ F ₅ N	48,01	3,58	6,22
9c	53	масло	43,82	2,99	5,01	C ₁₀ H ₈ F ₇ N	43,65	2,93	5,09
9g	65	масло	57,31	5,45	7,31	C ₉ H ₁₀ F ₃ N	57,14	5,33	7,40
10b	27	108–109	46,35	3,29	4,41	C ₁₂ H ₁₀ F ₅ NO ₃	46,31	3,24	4,50
12a	10	масло	48,51	4,16	9,27	C ₆ H ₆ F ₃ N	48,33	4,06	9,39
12b	12	54–55	64,21	4,58	6,02	C ₁₂ H ₁₀ F ₃ N	64,00	4,48	6,22
13b	38	101–103	58,18	3,92	4,45	C ₁₅ H ₁₂ F ₃ NO ₃	57,88	3,89	4,50

ними LC-MS). За допомогою препаративної рідинної хроматографії було отримано чисті продукти **12b** і **13b**, структуру яких доведено даними ¹H та ¹⁹F ЯМР-спектроскопії та елементного аналізу. Нагрівання TFAV-похідного *N*-фенілгліцину **8c** в розчині оцтового ангідриду не приводить до утворення піролів **12c** або **13c**, а у реакційній суміші спостерігається утворення декількох трифторометилвмісних сполук, але встановити структуру цих сполук не вдалося.

Враховуючи те, що раніше було продемонстровано різницю дії оцтового ангідриду і TFAA на TFAV-похідне піпеколінової кислоти (схеми 2 і 5) [11], було проведено синтез поліфтороалкілпіролів **9** при дії 1,1 екв. TFAA на похідні проліну **1b–f** у розчині дихлорометану (схема 11). В результаті було одержано із помірними виходами піроли **9b** та **9c** з перфтороалкільними групами, але утворення дифторометилвмісних піролів **9d–f** не було зафіксовано за допомогою ¹⁹F ЯМР-спектроскопії. В той же час серед продуктів, одержаних з енамінону **1f**, було зафіксовано утворення сполуки, що містить альдегідну групу (синглет при 9,91 м.ч.), за допомогою ¹H ЯМР-спектроскопії, що вказує на гідроліз CHF₂ групи з високою вірогідністю трансформування CClF₂ і CBrF₂ груп у карбоксильну, як і при нагріванні в оцтовому ангідриді.

Експериментальна частина

Вихідні речовини було отримано з Acros, Merck, Fluka та Енамін, енони **6a–j** було синтезовано за

опублікованими методиками [11–13, 16]. Розчинники використовували після звичайних методик очищення. Спектри ¹H та ¹⁹F ЯМР одержано на спектрометрі Varian Unity Plus (400 МГц) і Bruker DRX-500 (500 МГц) при 25°C (розчинники – DMSO-d₆, CDCl₃, внутрішні стандарти – TMC, CCl₃F). Значення температур плавлення одержано за допомогою блоку Кофлера і не відкореговано. Елементний аналіз проводили в Аналітичній лабораторії Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії імені В. П. Кухаря НАН України ручними методами. Колонкову хроматографію застосовували з силікагелем 60G (Merck, розмір частинок – 0,040–0,063 мм). Чистоту сполук контролювали за допомогою ТШХ (silica gel 60G F₂₅₄, Merck).

Загальна методика синтезу *N*-(β-поліфтороацил)вінілпохідних проліну **1a–f та *N*-заміщених гліцинів **8a–c**.** До розчину 0,1 моль амінокислоти (проліну або *N*-заміщених гліцинів) в 50 мл 2 моль/л розчину NaOH додавали 0,1 моль енону **6** при 20–25°C та перемішували до повного розчинення енону (1–5 годин). Суміш підкислювали 6 моль/л HCl до рН 3 та екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл), органічну фазу сушили над Na₂SO₄, розчинник видаляли у вакуумі, залишок перекристалізували із суміші гексан–МТБЕ (3:1). Дані ¹H та ¹⁹F ЯМР-спектрів та елементного аналізу синтезованих сполук наведено в таблицях 1 і 2.

Загальна методика циклізації *N*-(β-поліфтороацил)вінілпохідних проліну **1a–g та *N*-заміщених гліцинів **8a–c** в оцтовому ангідриді.** Розчин 1 ммоль *N*-(β-поліфтороацил)вінілпохідної аміно-

кислоти **1a-g** та **8a-c** в 2 мл оцтового ангідриду нагрівали при температурі 110°C та перемішували впродовж 1 години. Охолоджену реакційну суміш аналізували за допомогою ¹⁹F ЯМР-спектроскопії та LC-MS. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок хроматографували на силікагелі. Дані ¹H та ¹⁹F ЯМР-спектрів та елементного аналізу синтезованих сполук наведено в таблицях 1 і 2.

Загальна методика циклізації N-(β-поліфтороацил)вінілпохідних проліну 1a-g в трифтороцтовому ангідриді (TFAA). До розчину 5 ммоль N-(β-поліфтороацил)вінілпохідного амінокислоти в 20 мл CH₂Cl₂ додавали 5,5 ммоль TFAA при перемішуванні за температури –20°C. Температуру реакційної суміші підвищували до кімнатної і через 5 годин розчинник видаляли у вакуумі. Залишок обробляли 5 мл насиченого розчину NaHCO₃, екстрагували CH₂Cl₂, органічну фазу сушили над Na₂SO₄. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок

хроматографували на силікагелі. Дані ¹H та ¹⁹F ЯМР-спектрів та елементного аналізу синтезованих сполук наведено в таблицях 1 і 2.

Висновки

Встановлено, що збільшення стеричних навантажень у N-(β-поліфтороацил)вінілпохідних проліну (подовження поліфтороалкільної групи з трифторометильної до перфтороетильної) та у N-заміщених гліцинах (заміна N-метильної групи на N-бензильну) приводить до переважного утворення поліфтороацилопіролілацетатів при нагріванні в оцтовому ангідриді замість відповідних перфтороетил- та трифторометилвмісних піролів. Ряд поліфтороалкільвмісних піролів було синтезовано при дії трифтороцтового ангідриду при кімнатній температурі на N-(β-поліфтороацил)вінілпохідні проліну та N-заміщені гліцини.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. 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: Oxford, 2018; Vol. 80, pp 1–314. <https://doi.org/10.1016/bs.alkal.2018.03.001>.
2. Schramm, S.; Köhler, N.; Rozhon, W. Pyrrolizidine Alkaloids: Biosynthesis, Biological Activities and Occurrence in Crop Plants. *Molecules* **2019**, *24*, 498. <https://doi.org/10.3390/molecules24030498>.
3. Robertson, J.; Stevens, K. Pyrrolizidine alkaloids: occurrence, biology, and chemical synthesis. *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34* (1), 62–89. <https://doi.org/10.1039/C5NP00076A>.
4. 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. <https://doi.org/10.1515/pac-2018-0710>.
5. Kalaitzakis, D.; Triantafyllakis, M.; Sofiadis, M.; Noutsias, D.; Vassilikogiannakis, G. Photooxygenation of Furylalkylamines: Easy Access to Pyrrolizidine and Indolizidine Scaffolds. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2016**, *55* (14), 4605–4609. <https://doi.org/10.1002/anie.201600988>.
6. 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. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03295>.
7. Gouverneur, V.; Seppelt, K. Introduction: Fluorine Chemistry. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (2), 563–565. <https://doi.org/10.1021/cr500686k>.
8. 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. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00392>.
9. 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. <https://doi.org/10.1039/C1NJ20550A>.
10. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2016.07.013>.
11. 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. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.151633>.
12. 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. <https://doi.org/10.1055/s-1991-26420>.
13. 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. [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(02\)00190-2](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(02)00190-2).
14. Wójcik, J.; Domalewski, W.; Kamińska-Trela, K.; Stefaniak, L.; Vdovienko, S. I.; Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G. Conformational behaviour of some trifluoroenaminoones by multinuclear magnetic resonance. *Magn. Reson. Chem.* **1993**, *31* (9), 808–814. <https://doi.org/10.1002/mrc.1260310904>.
15. 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. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2009.08.034>.
16. 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. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.12.048>.

Received: 01. 04. 2020

Revised: 05. 05. 2020

Accepted: 29. 05. 2020

Роботу виконано в рамках спільного конкурсу наукових проектів НАН України та НАН Білорусі 2020 року та розпорядження Президії НАН України від 30.01.2020 р. №68, назва проекту: "Синтез нових похідних гетарилхалконів і трифторометилпіролів та оцінка їх активності як інгібіторів терапевтично важливих ферментів" (№ держреєстрації: 0120U101627; період досліджень: 2020–2021 роки) та в рамках теми Національної академії наук України «Синтез нових фторо- і фосфоровмісних ациклічних та гетероциклічних аналогів природних сполук» (№ держреєстрації: 0119U100611; період досліджень: 2019 – 2021 роки).