НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СУКАЧ
Володимир Андрійович

Прим. №_____

УДК 547.233+547.284+547.824+543.239.1+
547.466+547.754+547.853.5+547.221+544.437.3

ДИСЕРТАЦІЯ

ТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНИ ТА ЇХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ АНАЛОГИ В РЕГІО- ТА СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНИХ РЕАКЦІЯХ ІЗ С-НУКЛЕОФІЛАМИ

Спеціальність 02.00.03 – органічна хімія
10 – природничі науки

на здобуття наукового ступеня

доктора хімічних наук

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

Науковий консультант: доктор хімічних наук, професор

Вовк Михайло Володимирович

Ідентичність усіх примірників дисертації

Засвідчую:

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

Д 26.217.01 д.х.н., Ю.В. Рассукана

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Сукач В. А. Трифторометилкетіміни та їх гетероциклічні аналоги в регіо- та стереоселективних реакціях із С-нуклеофілами. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 «Органічна хімія». – Інститут органічної хімії НАН України, Київ, 2021.

В дисертаційній роботі досліджувались нові регіо- та стереоселективні перетворення трифторометилкетімінів та їх гетероциклічних аналогів в реакціях з широким колом функціональних С-нуклеофілів. В результаті розроблені оригінальні підходи до синтезу похідних α-трифторометил α-третинних амінів, включаючи амінокислоти та частково ненасичені гетероциклічні системи, які є перспективними синтетичними блоками та молекулярними скефолдами для застосування в медичній хімії.

Розроблено ефективна органокаталітична енантіоселективна методологія одержання нових оптично активних β-трифторометилзаміщених β-амінокетонів – 4-аміно-4-арил-5,5,5-тріфторпентан-2-онів на основі реакції Манніха арилтрифторометилкетімінів з ацетоном у присутності L-проліну як органокаталізатора. Визначена оптична чистота методом ЯМР ^{19}F з використанням хірального лантаноїдного зсуваючого реагента та встановлена їх абсолютна конфігурація методом рентгеноструктурного дослідження. Отримані експериментальні дані стосовно енантіоселективності взаємодії арилтрифторометилкетіміну з ацетоном у присутності L-проліну узгоджуються з результатами квантово-хімічних досліджень механізму знайденої органокаталітичної реакції. Показано, що вона реалізується через стадію утворення єнамінового інтермедіата ацетона з L-проліном і подальшим приєднанням кетіміну. Запропонована будова низькоенергетичного перехідного стану на стереоконтрольованій стадії процесу. Вивчені хімічні властивості одержаних продуктів, синтезовані відповідні похідні 1,3-аміноспиртів та 1,3-діамінів з трифторометильною групою.

Знайдено зручний підхід до синтезу раніше невідомих трифторометилвмісних оптично активних 5,6-дигідропіридин-2(1*H*)-онів, який полягає в ацилюванні β-трифторометил-β-амінокетонів хлорангідридами арилоцтових кислот та подальшій внутрішньомолекулярній гетероциклізації утворених β-ациламінокетонов в піридиновий цикл. Схоже перетворення може бути реалізовано в одну стадію в умовах термічного ацилювання з використанням ацетооцтового естеру. Показано, що циклоконденсації енантіозбагачених β-трифторометил-β-аміно-кетонів з (тіо)ціанатом калію, арилізоціанатами або ацилізотіоціанатами є ефективним способом одержання оптично активних похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів(тіонів). Вперше встановлено, що реакція енантіозбагачених β-трифторометил-β-амінокетонів з 1-хлорбензилізоціанатами дає оптично активні 6-(2-арилвініл)-4-арил-4-трифторометил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-они. Запропоновано метод синтезу перших представників β-трифторометил-β-ізоціанатокетонів і вивчено їх реакції з первинними амінами, які приводять до утворення альтернативних продуктів – 4-трифторометил-3,4-дигідро-1,3-оксазин-2-онів або 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів. Встановлено, що гетероциклізації енантіозбагачених N-[1-арил-3-оксо-1-(трифторометил)бутил]-ацет(бенз)амідів дією пентахлориду і пентасульфіду фосфору приводять до оптично активних 4-трифторометил-4*H*-1,3-окса(тіа)зинів. Запропоновано зручну схему для синтезу перших хіральних трифторометилзаміщених похідних 1,4-діазепіну, що грунтується на внутрішньомолекулярній циклізації аза-Віттіга імінофосфоранів, синтезованих шляхом функціональних перетворень аміногрупи вихідних β-амінокетонів. Слід відзначити, що зазначені перетворення відбуваються без участі карбонового стереоцентру у вихідних β-амінокетонах, тому у всіх одержаних продуктах зберігається високий енантіомерний надлишок (68-91% ee).

Розроблено новий підхід до синтезу естерів 4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбонової кислоти. Продемонстровані широкі можливості подальшої функціоналізації піримідинової системи, зокрема за участю

екзоциклічних карбонільної та метильної груп, а також ендоциклічної кон'югованої системи C=C–C=N. Здійснені перетворення дали змогу одержати ряд синтетично цінних трифторометилвмісних сполук з ядром піримідину.

Встановлено, що реакція Чана-Еванса-Лама 1-незаміщених 4-фторалкілпіримідин-2(1*H*)-онів з бороновими кислотами є зручним методом синтезу раніше недоступних N1-(гет)арил- та N1-алкеніл-4-фторалкілпіримідин-2(1*H*)-онів. Показано, що при використанні добавки борної кислоти ефективне C,N-крос-сполучення у присутності ацетату міді (II) також спостерігається при взаємодії з боронпінаколатними естерами. Наявність фтороалкільної групи в положенні 4 піримідинового субстрату значно полегшує утворення цільових N1-заміщених продуктів, на відміну від 4-метилзаміщеного та 4-незаміщеного субстратів, які в аналогічних умовах не арилюються.

З'ясовано, що органокаталітичне приєднання C-нуклеофілів (нітрометан, ацетон, ціанід) до 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів, що містять два альтернативні електрофільні центри відбувається у відповідності до класичних закономірностей при кінетичному і термодинамічному контролі реакції і дає регіоізомерні функціонально заміщені продукти з дигідропіримідоновим циклом. Встановлений взаємозв'язок між регіо- та енантіоселективністю досліджуваних реакцій приєднання C-нуклеофілів та структурою піримідинового субстрату, умовами проведення реакції та природою органокаталізатора та замісників в положеннях 1, 5 та 6 піримідинового циклу. Знайдені закономірності дозволили здійснити селективний синтез регіоізомерних продуктів, а у випадку реакції Манніха з ацетоном та нітрометаном також енантіомерно збагачених похідних 4-трифторометил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів.

Запропоновано зручний метод синтезу ізомерних піроло[3,4-*d*]піримідин-2,5-діонів, який базується на регіоселективному приєднанні нітрометану до 4-трифторометилпіримідин-5-карбоксилатів, відновленні нітрогрупи дією

металічного цинку в оцтовій кислоті та подальшою спонтанною або термічною циклізацією в цільові продукти.

Регіоселективним приєднанням триметилсилілціаніду як безпечного синтетичного еквівалента ціановодневої кислоти до 5,6-незаміщених 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів синтезовані та спектрально охарактеризовані нестійкі карбонітрильні адукти. Подальшим перетворенням отриманих продуктів в кислих умовах через проміжні іміноестери запропоновано препаративний спосіб синтезу біоперспективних трифторометилвмісних аналогів 4,5-дигідрооротової кислоти та її естерів в рацемічній та енантіомерно чистій формах. Селективним відновленням ендоциклічного подвійного зв'язку вказаних сполук воднем у присутності Pd/C синтезовані *цис*-ізомери відповідних тетрагідропіримідонів. В результаті рентгеноструктурного дослідження монокристалу 2-оксо-6-(трифторометил)-гексагідро-піримідин-4-карбоксилату описаний рідкісний конформаційний ефект трифторометильної групи. Особливістю вказаної кристалічної структури є стерично несприятлива конформація молекули з аксіальною орієнтацією CF_3 та CO_2Me груп, що пояснюється ефектом внутрішньомолекулярної диполярної C–F···C=O взаємодії.

Досліджені особливості реакції органокаталітичного декарбоксилювального приєднання малонової кислоти, моно(тіо)малонатів, ціаноцтової та β-кетооцтових кислот до арилтрифторометилкетімінів, їх N-триметилсилільних (TMS) похідних, а також до гетероциклічних аналогів кетімінів – похідних 4-трифторометилпіримідонів.

Вперше розроблено загальний високоефективний метод синтезу β-фторалкіл-β-амінокислот на основі декарбоксилювального приєднання малонової кислоти до N-незаміщених трифторометилкетімінів та їх доступніших синтетичних еквівалентів – N-TMS-трифторометилкетімінів. Метод являє собою невідому раніше варіацію реакції Родіонова. Запропоновано однореакторний спосіб одержання β-трифторометил-β-амінокислот з арилтрифторометилкетонів. Описані перші приклади (гет)арилзаміщених

β-фтороалкіл-β-амінокислот. Застосування у розробленому методі тартронової кислоти дозволило легко отримати низку раніше невідомих рацемічних α-гідрокси-β-фтороалкіл-β-амінокислот. Останні були отримані у вигляді чистих діастереомерів, які є повними фтороалкілзаміщеними аналогами ключового структурного фрагмента протиракового препарату паклітаксел. Однакова відносна конфігурація хіральних центрів в цих структурах доведена методом РСА.

Створена методологія була поширена на моноестери малонової кислоти, що відкрило прямий шлях до синтезу естерів β-трифторометил-β-амінокислот. Декарбоксилювальне приєднання (–)-*R,S,S*-ментилового моноестеру малонової кислоти до N-TMS-трифторометилкетіміну, розділення отриманої суміші діастереомерів перекристалізацією та подальший гідроліз мажорної діастереомерної форми вперше дозволив отримати оптично чисту (*R*)-3-аміно-4,4,4-трифторо-3-фенілбутанову кислоту та описати її хірооптичні та фізико-хімічні властивості.

Синтезований перший 4-трифторометилзаміщений представник класу N-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-іл)бензамідів, який є структурним аналогом відомого скефолду анти-ВІЛ препарату Ефавіренз. Метод базується на ефективних модифікаціях функціональних груп 3-аміно-4,4,4-трифторо-3-фенілбутанової кислоти, а ключовою стадією є окисна гетероциклізація під дією біс(трифтороацетокси)йодобензену. Метилові естери β-трифторометил-β-амінокислот виявились зручними субстратами також для синтезу низки інших оригінальних трифторометилвмісних гетероциклічних систем: 4-арил-4-(трифторометил)-1,3-оксазин-2-онів, 8-арил-8-(трифторометил)-5-окса-9-азаспіро[3.5]нонанів, 2-арил-2-(трифторометил)азетидинів та 3-(арил)-3-(трифторометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-1-онів.

В результаті дослідження взаємозв’язку між співвідношенням регіоізомерних продуктів та природою замісників у субстратах запропоновані методи регіоселективного декарбоксилювального приєднання малонової кислоти до 4-трифторометилпіримідонів. Вивчено вплив полярності

реакційного середовища на регіонаправленість декарбоксилювального приєднання. Встановлено, що застосування низькополярного толуену дає продукти 3,4-приєднання типу Манніха, а в високополярних розчинниках (в оптимальному варіанті ДМСО) реакція відбувається за схемою декарбоксилювального кон'югованого 3,6-приєднання Міхаеля. В результаті розроблено регіоселективні методи синтезу 4-[(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл]оцтових кислот та ізомерних 6-[(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл]оцтових кислот і їх (тіо)естерів.

Каталітичною гідрогенізацією отриманих регіоізомерних продуктів декарбоксилювального приєднання до 4-трифторометилпіримідонів були отримані гетероциклічні аналоги β(δ)-трифторометил-β-амінокислот. Для продуктів 3,6-приєднання розроблені умови діастереоселективного відновлення, що приводять до похідних (гексагідропіримідин-4-іл)оцтових кислот та їх естерів з відносною *цис*-конфігурацією трифторометильної групи та замісника в положенні 4 гетероциклу.

Декарбоксилювальне приєднання β-кетооцтових кислот до 4-трифторометилпіримідонів запропоновано як ефективний метод регіоселективного введення ацилметиленового фрагмента в положення 6 піримідону. Аналогічне перетворення за участю ціаноцтової кислоти в присутності органічної основи було успішно застосоване для отримання 6-(трифторометил)тетрагідропіримідинілацетонітрилів. Знайдено, що при проведенні реакції за відсутності основи при сплавленні реагентів селективно утворюються регіоізомерні продукти декарбоксилювального 3,4-приєднання за Манніхом.

Ключові слова: трифторометилкетіміни, піримідин-2(1*H*)-они, асиметричний органокаталіз, амінокетони, амінокислоти, гетероциклізації, нуклеофільне приєднання, регіоселективність, енантіоселективність.

SUMMARY

Sukach V. A. – Manuscript rights. Dissertation for Doctor of Chemical Sciences degree by speciality 02.00.03 “Organic chemistry”. Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2021.

Novel regio- and stereoselective transformations of trifluoromethylketimines and their heterocyclic analogues in reactions with a wide range of functional C-nucleophiles were investigated in the dissertation work. As a result, original approaches to the synthesis of α-trifluoromethyl α-tertiary amine derivatives including amino acids and partially unsaturated heterocyclic systems, which are promising synthetic blocks and molecular scaffolds for use in medical chemistry, have been developed.

An effective organocatalytic enantioselective methodology for the preparation of previously unknown optically active β-trifluoromethyl substituted β-aminoketones (4-amino-4-aryl-5,5,5-trifluoropentan-2-ones) has been developed based on the Mannich reaction of aryltrifluoromethylketimines with acetone in the presence of L-proline. Optical purity was determined by ^{19}F NMR experiments using a chiral lanthanide shift reagent. The absolute configuration of the major enantiomer was established by X-ray diffraction study. The obtained experimental data on the enantioselectivity of the interaction of aryltrifluoromethylketimine with acetone in the presence of L-proline are consistent with the results of quantum chemical studies on the organocatalytic reaction mechanism. It was shown that the reaction key step includes formation of the enamine intermediate of acetone with L-proline and its subsequent addition to the ketimine. The structure of low-energy transition state at the stereocontrolled step of the process has been proposed. The chemical properties of the obtained β-aminoketone products were investigated to obtain of 1,3-amino alcohols and 1,3-diamines drivatives substituted with a trifluoromethyl group.

A convenient approach to the synthesis of previously unknown trifluoromethyl-containing optically active 5,6-dihydropyridin-2(1*H*)-ones has been uncovered, which consists in the acylation of β-trifluoromethyl-β-aminoketones with arylacetic acid chlorides and the subsequent intramolecular cyclocondensation. A similar conversion

can be carried out in a single step under thermal conditions with acetoacetic esters. It has been shown that cyclocondensation of enantioenriched β-trifluoromethyl-β-amino-ketones with potassium (thio)cyanate, aryl isocyanates or acyl isothiocyanates is an efficient way for obtaining optically active derivatives of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones. It was found for the first time that the reaction of enantioenriched β-trifluoromethyl-β-aminoketones with 1-chlorobenzylisocyanates gives optically active 6-(2-arylvinyl)-4-aryl-4-trifluoromethyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones. A method for synthesizing the first representatives of β-trifluoromethyl-β-isocyanatoketones and their reactions with primary amines, which lead to the formation of alternative products - 4-trifluoromethyl-3,4-dihydro-1,3-oxazin-2-ones or 3,4-dihydropyrimidine-2-(1*H*)-ones, has been developed. It was found that heterocyclizations of enantioenriched N-[1-aryl-3-oxo-1-(trifluoromethyl)butyl] acet(benz)amides induced by pentachloride and phosphorus pentasulfide treatment lead to optically active 4-trifluoromethyl-4H-1,3-oxa(thia)zines. A convenient scheme for synthesizing first chiral trifluoromethyl substituted 1,4-diazepine derivatives has been proposed, which is based on the intramolecular aza-Wittig cyclization of iminophosphoranes prepared by functional group transformations of the original β-aminoketones. All described above transformations occur without participation of the carbon stereocenter in the parent β-aminoketone fragment, hence all the obtained chiral products retain high enantiomeric excess values (68-91% ee).

A new approach to the synthesis of 4-trifluoromethyl-1,2-dihydropyrimidine-5-carboxylic acid esters has been developed. Several ways of further functionalization of the pyrimidine system have been demonstrated, in particular due to participation of exocyclic carbonyl and methyl groups, as well as C=C–C=N endocyclic conjugated system. The transformations allowed facile preparation of a number of medchem-promising trifluoromethyl containing compounds with pyrimidine core.

It was found that Chan-Evans-Lam reaction of N1-unsubstituted 4-fluoroalkylpyrimidine-2(1*H*)-one with boronic acids is a convenient method for synthesizing previously unavailable N1-(het)aryl- and N1-alkenyl-4-fluoroalkylpyrimidine-2(1*H*)-ones. It was shown that boric acid additive in the

presence of copper (II) acetate promotes an effective C,N-cross-coupling reaction with otherwise unreactive boron pinacolate esters. The presence of the fluoroalkyl group at position 4 of the pyrimidine substrate significantly facilitates formation of the targeted N1-substituted products, in contrast to 4-methyl substituted and 4-unsubstituted substrates, which do not undergo arylation under similar conditions.

It was found that the organocatalytic addition of C-nucleophiles (nitromethane, acetone, cyanide) to 4-trifluoromethylpyrimidin-2-(1*H*)-ones featuring two electrophilic centers occurs in accordance to classic kinetic and thermodynamic reaction control which gives rise to regioisomeric functionally substituted products with a dihydropyrimidone ring. The relationship between regio- and enantioselectivity of the studied C-nucleophile addition reactions and pyrimidine substrate structure, reaction conditions, organocatalyst nature and substituents present in positions 1, 5 and 6 of the pyrimidine ring have been determined. This resulted in selective synthesis of the corresponding regioisomeric products. In the case of Mannich reaction with acetone and nitromethane enantiomerically enriched derivatives of 4-trifluoromethyl-3,4-dihydropyrimidin-2-(*1H*)-ones were prepared.

A convenient method for preparation of isomeric pyrrolo[3,4-d]pyrimidine-2,5-diones was proposed, which is based on the regioselective addition of nitromethane to 4-trifluoromethylpyrimidine-5-carboxylates, reduction of the nitro group with zinc dust in acetic acid and subsequent cyclyzation to desired products.

Regioselective addition of trimethylsilylcyanide as a safe synthetic equivalent of hydrogen cyanide to 5,6-unsubstituted 4-trifluoromethylpyrimidin-2(1*H*)-ones leads to unstable carbonitrile adducts which have been fully characterized by NMR method. As found, further conversion of the obtained products *via* intermediate iminoesters represent a convenient preparative method for synthesizing promising trifluoromethyl-containing analogues of 4,5-dihydroorotic acid and its esters in racemic and enantiomerically pure forms. *cis*-Isomers of the corresponding tetrahydropyrimidones were prepared by selective hydrogenation of the endocyclic double bond of these compounds in the presence of Pd/C. A rare conformational effect of trifluoromethyl group has been described as a result of X-ray diffraction

study of 2-oxo-6-(trifluoromethyl)-hexahydropyrimidine-4-carboxylate single crystal. The unexected feature of this crystal structure is sterically unfavorable conformation of the molecule with axial orientation of CF_3 and CO_2Me groups, which can be explained by attractive intramolecular dipolar C–F···C=O interaction.

Organocatalytic decarboxylative reaction of malonic acid, its mono (thio) esters, cyanoacetic and β-ketoacetic acids to aryltrifluoromethylketimines, their N-trimethylsilyl and heterocyclic derivatives have been thoroughly investigated. For the first time, a general highly efficient method for synthesizing β-fluoroalkyl-β-amino acids based on decarboxylative addition of malonic acid to N-unsubstituted trifluoromethylketimines and their readily available synthetic equivalents, N-TMS-trifluoromethylketimines, has been developed. The method represents a previously unknown variation of the Rodionov reaction. A one-pot method for preparation β-trifluoromethyl-β-amino acids from aryltrifluoromethyl ketones has been proposed. The first examples of (het)aryl substituted β-fluoroalkyl-β-amino acids have been described. Utilization of tartronic acid in the developed approach allowed obtaining a series of previously unknown racemic α-hydroxy-β-fluoroalkyl-β-amino acids. The latter were isolated as individual diastereomers, which are full fluoroalkyl substituted analogs of a key structural fragment of the anticancer drug paclitaxel. The same relative configuration of chiral centers in these structures was confirmed by X-ray diffraction study.

The developed methodology was extended to malonic acid monoesters, which opened a direct path to the synthesis of β-trifluoromethyl-β-amino acid esters. Decarboxylative addition of (–)-(*R,S,S*)-menthyl monomalonate to N-TMS-trifluoromethylketimine, separation of the resulting mixture of diastereomers by recrystallization and subsequent hydrolysis of the major diastereomeric form afforded optically pure (*R*)-4-amino-4-trifluoro-3-phenylbutanoic acid. Its chirooptical and physicochemical properties have been presented for the first time.

The first 4-trifluoromethyl substituted example of N-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl) benzamides was synthesized, which is a structural analogue of the anti-HIV drug Efavirenz scaffold. The method is based on effective functional

groups modification of 3-amino-4,4,4-trifluoro-3-phenylbutanoic acid. The key step is oxidative heterocyclization mediated by bis-(trifluoroacetoxy)iodobenzene. Methyl esters of β-trifluoromethyl-β-amino acids have been proved to be suitable substrates for synthesizing a number of other original trifluoromethyl containing heterocyclic systems: 4-aryl-4-(trifluoromethyl)-1,3-oxazin-2-ones, 8-aryl-8-(trifluoromethyl))-5-oxa-9-azaspiro[3.5]nonanes, 2-aryl-2-(trifluoromethyl)azetidines and 3-(aryl)-3-(trifluoromethyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-1-ones.

Investigations on the relationship between the observed ratio of regioisomeric products and substituents nature in substrates provided practical ways to regioselective decarboxylative addition of malonic acid to 4-trifluoromethylpyrimidones. The influence of reaction medium polarity on the direction of the nucleophilic attack was studied. As found, the use of low-polarity solvent toluene gives rise to the products of Mannich-type addition. The same reaction in high-polarity solvents (optimal was DMSO) occurs according to the scheme of decarboxylative conjugate 3,6-addition. As a result, regioselective methods for synthesizing of 4-[(trifluoromethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-4-yl] acetic acids and isomeric 6-[(trifluoromethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-4-yl] acetic acids and their (thio) esters have been developed. Lower activity of the pyrimidine substrate was found to correlate with the presence of electron-donating alkyl substituents at position 1 of the heterocycle.

Heterocyclic derivatives of β(δ)-trifluoromethyl-β-amino acids were synthesized by catalytic hydrogenation of the obtained regioisomeric products of decarboxylative addition to 4-trifluoromethylpyrimidones. For 3,6-addition products, diastereoselective reduction leads to derivatives of (hexahydropyrimidin-4-yl)acetic acid and their esters with the relative *cis*-configuration of trifluoromethyl group and substituent at position 4 of the heterocycle ring.

Decarboxylative addition of β-ketoacetic acids to 4-trifluoromethylpyrimidones has been proposed as an effective approach to regioselective introduction of an acylmethylene moiety at position 6 of the pyrimidone substrate. A similar transformation involving cyanoacetic acid under organic base catalysis was

successfully used for the synthesis of 6-(trifluoromethyl)-tetrahydropyrimidinyl acetonitriles. It was found that thermal reaction under base- and solvent-free conditions selectively gives isomeric products of the decarboxylative 3,4-Mannich-type addition.

Key words: trifluoromethylketimines, pyrimidine-2(1*H*)-ones, asymmetric organocatalysis, aminoketones, aminoacids, heterocyclizations, nucleophilic addition, regioselectivity, enantioselectivity.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України

1. Головач Н., **Сукач В.**, Вовк М. / Синтез оптично активних 6-арил-6-трифторометил-5,6-дигідропіридин-2(1Н)-онів // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2009. – Т. 7, вип. 3. – С. 45–48 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, розробка методик синтезу, узагальнення отриманих результатів, написання статті*).

2. Ткачук В., **Сукач В.**, Шоба В., Вовк М. / (S)-(–)-1-(2-Піролідинілметил)-піролідин – ефективний органокаталізатор асиметричного синтезу // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2014. – Т. 12, вип. 1. – С. 3–16 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, написання статті*).

3. Ткачук В., Мельниченко Н., Ковальчук К., **Сукач В.**, Вовк, М., Ненайденко В. / Синтез та деякі перетворення алкіл N-(2-арил-3-нітро-1,1,1-трифторопропан-2-іл)карбаматів // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2014. – Т. 12, вип. 4. – С. 71–76. (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, розробка методик синтезу, узагальнення отриманих результатів, написання статті*).

4. Мельников С.В., Ткачук В.М., **Сукач В.А.**, Вовк М.В. / Трифторометиловмісні 3,4-дигідропіримідин-2-они та їх конденсовані аналоги // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2018. – Т. 16, вип. 3. – С. 3–23 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, узагальнення літературних даних, написання статті*).

5. Мельников С.В., Ткачук В.М., Грозав А.М., Жілазо І., **Сукач В.А.** / Синтез 3-арил-3-трифторометил-2,3-дигідро-1Н-піролізин-1-онів // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2019. – С. 17, вип. 1. – С. 13–19 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, розробка методик синтезу, узагальнення отриманих результатів, написання статті*).

Статті у наукових періодичних виданнях інших держав

6. **Sukach V.A.**, Golovach N.M., Pirozhenko V.V., Rusanov E.B., Vovk M.V. / Convenient enantioselective synthesis of β-trifluoromethyl-β-aminoketones by organocatalytic asymmetric Mannich reaction of aryl trifluoromethyl ketimines with acetone // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – Vol. 19, №6. P. 761–764 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

7. **Sukach V.A.**, Golovach N.M., Melnichenko N.V., Tsymbal I.F., Vovk M.V. / Optically active 4-amino-4-aryl-5,5,5-trifluoropentan-2-ones: versatile reagents for synthesis of chiral 4-trifluoromethyl-3,4-dihydroazin-2-ones // *J. Fluor. Chem.* – 2008. – Vol. 129, №12. – P. 1180–1186 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

8. Golovach N.M., **Sukach V.A.**, Vovk M.V. / Synthesis of chiral 3-aryl-1-methyl-3-trifluoromethyl-3H-pyrrolizines // *Russ. J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 45, №6. – P. 948–949 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

9. Golovach N.M., **Sukach V.A.**, Vovk M.V. / Synthesis of (S)-(+)-6-aryl-3-acetyl-6-trifluoromethyl-5,6-dihydropyridin-2(1H)-ones // *Russ. J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 46, №7. – P. 1070–1073 (*Особистий внесок здобувача: постановка*

задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті).

10. Vovk M.V., Golovach N.M., **Sukach V.A.**, Chernyuk O.N., Manoilenko O.V. / Synthesis of (7S)-(−)-7-aryl-5-methyl-7-trifluoromethyl-1,3,6,7-tetrahydro-2H-1,4-diazepin-2-ones // *Russ. J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 46, №4. – P. 480–484 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

11. Vovk M.V., Golovach N.M., **Sukach V.A.** / Optically active 4-aryl-4-trifluoromethyl-4H-1,3-oxa(thia)zines // *J. Fluor. Chem.* – 2010. – Vol. 131, №2. – P. 229–233 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

12. Golovach N.M., **Sukach V.A.**, Vovk M.V. / Reaction of (S)-(+)-4-amino-4-aryl-5,5,5-trifluoropentan-2-ones with α-chlorobenzyl osocyanates. Synthesis of (S)-(+)-4-aryl-6-(2-arylethenyl)-4-trifluoromethyl-3,4-dihydro-pyrimidin-2(1H)-ones // *Russ. J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 46, №10. – P. 1571–1574 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

13. Golovach N.M., Tkachuk V.N., **Sukach V.A.**, Vovk M.V. / Asymmetric organocatalytic Mannich reaction of 1-aryl-2,2,2-trifluoroethylidenecarbamic acid derivatives with acetone // *Russ. J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 48, №9. – P. 1187–1190 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

14. **Sukach V.A.**, Tkachuk V.M., Rusanov E.B., Röschenthaler G.-V., Vovk M.V. / Heterocyclization of N-(1-chloro-2,2,2-trifluoroethylidene)carbamates with β-enaminoesters – a novel synthetic strategy to functionalized trifluoromethylated pyrimidines // *Tetrahedron* – 2012. – Vol. 68, №40. – P. 8408–8415 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

15. Golovach N.M., **Sukach V.A.**, Vovk M.V. / Synthesis of (S)-(–)-1,4-diaryl-6-methyl-4-trifluoromethyl-3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-thiones // *Russ. J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 48, №3. – P. 430–433 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

16. Shoba V., Tkachuk V., **Sukach V.**, Vovk M. / Synthesis, chemical and biological properties of trifluoromethylated pyrimidin-2-ones(thiones) and their fused analogues // In *Targets in Heterocyclic Systems, Chemistry and Properties*; Attanasi O., Spinelli D., Eds.; Italian Society of Chemistry. – 2013. – Vol. 17. – P. 147–175 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, написання статті*).

17. Mel'nichenko N.V., Tkachuk V.N., Rusanov E.B., **Sukach V.A.**, Boiko V.I. Vovk M.V. / N-Benzyloxycarbonyl-2,2,2-trifluoroacetimidoyl chloride – a convenient reagent for the synthesis of 2-trifluoromethyl-4H-pyrido[1,2-a][1,3,5]triazin-4-one // *Russ. J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 49, №1. – P. 119–122 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

18. **Sukach V.A.**, Tkachuk V.M., Shoba V.M., Pirozhenko V.V., Rusanov E.B., Chekotilo A.A., Röschenthaler G.-V., Vovk M.V. / Control of regio- and enantioselectivity in the asymmetric organocatalytic addition of acetone to 4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2(1H)-ones // *European J. Org. Chem.* – 2014. – №7. –P. 1452–1460 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів*

дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті).

19. **Sukach V.A.**, Resetnic A.A., Tkachuk V.M., Lin Z., Kortz U., Vovk M.V., Röschenthaler G.-V. / Synthesis of trifluoromethylated analogues of 4,5-dihydroorotic acid // *European J. Org. Chem.* – 2015. – №6. – P. 1290–1301 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

20. Tkachuk V.M., **Sukach V.A.**, Kovalchuk K.V., Vovk M.V., Nenajdenko V.G. / Development of an efficient route to CF3-substituted pyrrolopyrimidines through understanding the competition between Michael and aza-Henry reactions // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Vol. 13, №5. – P. 1420–1428 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

21. Kutovaya I.V. Shmatova O.I. Tkachuk V.M. **Sukach V.A.**; Vovk M.V. Nenajdenko V.G. / Oxidative Nef reaction of trifluoromethylated 2-nitroalkanamines // *Mendeleev Commun.* – 2016. – Vol. 26, №6. – P. 511–512 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

22. Melnykov S.V., Pataman A.S., Dmytriv Y.V., Shishkina S.V., Vovk M.V., **Sukach V.A.** / Regioselective decarboxylative addition of malonic acid and its mono(thio)esters to 4-trifluoromethylpyrimidin-2(1H)-ones // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2017. – №13. – P. 2617–2625 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

23. Tkachuk V.M., Mel'nikov S.V., **Sukach V.A.**, Vovk M.V. / The addition of β-ketoacids to 4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2(1H)-ones with decarboxylation: an

effective method for the synthesis of 4-(2-oxoalkyl)-6-(trifluoromethyl)-3,4-dihydropyrimidin-2-ones // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2017. – Vol. 53, №10. – P. 1124–1127 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

24. Tkachuk V.M., Melnykov S.V., Vorobei A.V., **Sukach V.A.**, Vovk M.V. / Study of regioselectivity in cyanomethylation of 4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2(1H)-ones // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2019. – Vol. 55, №1. – P. 66–71 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

25. **Sukach V.**, Melnykov S., Bertho S., Diachenko I., Retailleau P., Vovk M., Gillaizeau I. / Access to unprotected β-fluoroalkyl β-amino acids and their α-hydroxy derivatives // *Org. Lett.* – 2019. – Vol. 21, №7. – P. 2340–2345 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

26. Melnykov S., **Sukach V.**, Vovk M. / Recent achievements in nucleophilic decarboxylative addition reactions // *Curr. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 24, №19. – P. 2193–2215 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, написання статті*).

Патенти

27. Патент на корисну модель 125363 Україна; МПК (2006): C07D 239/00, C07C 49/00. Спосіб одержання 4-(2-оксоалкіл)-6-(трифторомети)-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів / Вовк М.В., Ткачук В.М., Мельников С.В., **Сукач В.А.**; заявник і власник Інститут органічної хімії НАН України. – № u201711395; заявл. 21.11.2017; опубл. 10.05.2018, бюл. № 9 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, виконання частини експериментальних робіт, підготовка матеріалів до заявки*).

28. Патент на корисну модель 120099 Україна; МПК (2006): C07D 239/10, C07B 53/00, A61Q 13/00. Спосіб одержання [1-алкіл-2-оксо-4-

(трифторометил)-1,2.3,4- тетрагідро-4-піримідиніл]оцтових кислот / Вовк М.В., Мельников С. В., **Сукач В.А.**; заявник і власник Інститут органічної хімії НАН України. – № u201703601; заявл. 13.04.2017; опубл. 25.10.2017, бюл. № 20 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, виконання частини експериментальних робіт, підготовка матеріалів до заявки*).

29. Патент на корисну модель 120098 Україна; МПК (2006): C07D 239/10, C07B 53/00, A61Q 13/00. Спосіб одержання [3-алкіл-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2.3,4- тетрагідро-4-піримідиніл]оцтових кислот / Вовк М.В., Мельников С.В., **Сукач В.А.**; заявник і власник Інститут органічної хімії НАН України. – № u201703600; заявл. 13.04.2017; опубл. 25.10.2017, бюл. № 20 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, виконання частини експериментальних робіт, підготовка матеріалів до заявки*).

30. Патент на корисну модель 62422 Україна; МПК (2011.01): C07D 239/00. Спосіб одержання естерів 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбонової кислоти / Вовк М.В., **Сукач В.А.**, Ткачук В.М.; заявник і власник Інститут органічної хімії НАН України. – № u201101885; заявл. 18.02.2011; опубл. 25.08.2017, бюл. № 16 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, виконання частини експериментальних робіт, підготовка матеріалів до заявки*).

31. Патент на корисну модель 46588 Україна; МПК (2009): C07D 213/00, C07B 53/00. Спосіб одержання S(+)-6-арил-3-трифтороацетил-6-трифторометил-5,6-дигідропіридин-2(1H)-онів / Вовк М.В., **Сукач В.А.**, Головач Н.М.; заявник і власник Інститут органічної хімії НАН України. – № u200907726; заявл. 22.07.2009; опубл. 25.12.2009, бюл. № 24 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, виконання частини експериментальних робіт, підготовка матеріалів до заявки*).

32. Патент 84821 Україна; МПК C07B 53/00 C07C 221/00 C07C 225/00. Спосіб одержання хіральних 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів / Вовк М.В., **Сукач В.А.**, Головач Н.М., Піроженко В.В., Русанов Е.Б.; заявник і власник Інститут органічної хімії НАН України. – № a200713679; заявл.

07.12.07; опубл. 25.11.08, бюл. № 22 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, виконання частини експериментальних робіт, підготовка матеріалів до заявки*).

33. Патент на корисну модель 37018 Україна; МПК C07D 209/00 C07B 53/00. Спосіб одержання S(-)-3-арил-1-метил-3-трифторометил-3H-піролізинів / Вовк М.В., **Сукач В.А.**, Головач Н.М.; заявник і власник Інститут органічної хімії НАН України. – № u200808252; заявл. 18.06.08; опубл. 10.11.08, бюл. № 21 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, виконання частини експериментальних робіт, підготовка матеріалів до заявки*).

34. Патент на корисну модель 34965 Україна; МПК C07D 239/00 C07B 53/00. Спосіб одержання S(-)-1,4-діарил-4-трифторометил-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів / Вовк М.В., **Сукач В.А.**, Головач Н.М.; заявник і власник Інститут органічної хімії НАН України. – № u200804680; заявл. 11.04.08; опубл. 26.08.08, бюл. № 16 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, виконання частини експериментальних робіт, підготовка матеріалів до заявки*).

Тези доповідей на міжнародних і вітчизняних наукових конференціях

35. Органокаталітичний асиметричний синтез β-трифторометил-β-амінокетонів / Н.М. Головач, **В.А. Сукач**, М.В. Вовк // XXI Українська конференція з органічної хімії, м. Чернігів, 1-5 жовтня 2007 р.: тези доп. – Чернігів, 2007. – С. 321.

36. Синтез хіральних 4-трифторометилвмісних 3,4-дигідропіримідинів та 3,4-дигідрооксазинів / Н.М. Головач, **В.А. Сукач**, Н.В. Мельниченко, М.В. Вовк // Національна науково-технічна конференція з міжнародною участю “Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів” XXI Українська конференція з органічної хімії, м. Львів, 15-18 жовтня 2008 р.: тези доп. – Львів, 2008. – С. 49.

37. Синтез хіральних азотистих гетероциклів на основі S(+)-β-трифторометил-β-амінокетонів / Н.М. Головач, **В.А. Сукач** // XI Конференція молодих вчених та студентів-хіміків південного регіону України, присвячена

90-річчю НАН України, м. Одеса, 13-14 листопада 2008 р.: тези доп. – Одеса, 2008. – С. 9.

38. Синтез S(-)-7-арил-5-метил-7-трифторметил-1,3,6,7-тетрагидро-2Н-диазепин-2-онов / Н.М. Головач, **В.А. Сукач**, М.В. Вовк // Международная конференция “Новые направления в химии гетероциклических соединений”, г. Кисловодск, 3-8 мая 2009 г.: тезы док. – Кисловодск, 2009. – С. 300.

39. Chiral trifluoromethyl-substituted azines and diazepines / N.M. Golovach, **V.A. Sukach**, M.V. Vovk // International conference on the chemistry of nitrogen containing heterocycles CNCH-2009, Kharkiv, October 5-9, 2009: book of abstracts – Kharkiv, 2009. – P. 0-43.

40. Синтез эфиров 2-оксо-4-трифторметил-1,2-дигидропиримидин-5-карбоновой кислоты / В.Н. Ткачук, **В.А. Сукач**, М.В. Вовк // Вторая Международная научная конференция “Новые направления в химии гетероциклических соединений”, г. Железноводск, 25-30 апреля 2011 г.: тезисы док. – Железноводск, 2011. – С. 232.

41. Асимметрический органокаталитический синтез производных 4-(2-оксопропил)-4-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов / **В.А. Сукач**, В.М. Ткачук, М.В. Вовк // Катализ в органическом синтезе: сб. тезисов и статей международной молодежной конференции, г. Новочеркасск, 4-6 июля 2012 г. – Новочеркасск: ЛИК, 2012. – С. 153-155.

42. Синтез естерів 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбонової кислоти / В.М. Ткачук, В.М. Шоба, **В.А. Сукач**, М.В. Вовк // V Всеукраїнська наукова конференція “Домбровські хімічні читання – 2012”: Тез. доп. Ніжин, 26-28 вересня 2012 р. – Ніжин: Вид-во НДУ ім. Миколи Гоголя, 2012. – С. 101-102.

43. Thermodynamic and kinetic control of enantioselective addition of acetone to 2-oxo-4-trifluoromethyl-1,2-dihydropyrimidine-5-carboxylates / V.M. Tkachuk, V.M. Shoba, **V.A. Sukach**, M.V. Vovk // VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH–2012, Kharkiv, November 12-16, 2012. – P-68.

44. Thermodynamic and kinetic control of regio- and enantioselectivity in organocatalytic addition of acetone to 4-trifluoromethylpyrimidin-2(1H)-ones / M.V. Vovk, **V.A. Sukach**, V.M. Tkachuk, V.M. Shoba // 17th European Symposium on Fluorine Chemistry, Paris, July 21-25, 2013. – P. 2.18.

45. Закономірності асиметричного органокаталітичного приєднання ацетону до 4-трифторометилпіримідонів / В.М. Ткачук, В.М. Шоба, **В.А. Сукач**, М.В. Вовк // XXIII Українська конференція з органічної хімії присвячена 95-річчю НАН України, м. Чернівці, 16-20 вересня 2013 р. – С-177.

46. Application of Asymmetric Organocatalytic Mannich Reaction to the Synthesis of Chiral Trifluoromethylated Heterocycles / **V.A. Sukach**, V.M. Tkachuk, V.M. Shoba, M.V. Vovk // IX Regular German-Russian-Ukrainian Symposium on Fluorine Chemistry, Kyiv, October 1-5 2012. – P-1.

47. Regioselective Functionalization of 4-Trifluoromethyl Pyrimidin-2(1H)-ones: Synthesis of Novel Fluorinated Building Blocks / **V.A. Sukach**, A.A. Resetnic, V.M. Tkachuk, Z. Lin, U. Kortz, M.V. Vovk, G.-V. Röschenthaler // X German-Russian-Ukrainian Symposium on Fluorine Chemistry, Berlin, Germany, November 26-28, 2014. – P. 18.

48. Acyclic and heterocyclic trifluoromethyl ketimines: regio- and enantioselective addition of C-nucleophiles with organocatalysis / **V.A. Sukach**, V.M. Tkachuk, S.V. Melnykov; M.V. Vovk, G.-V. Röschenthaler // 5th International Symposium on Organofluorine Compounds in Biomedical, Materials and Agricultural Sciences (“Bremen Fluorine Days”), Bremen, Germany, July 3-8 2016. – P. 53.

49. Synthesis of trifluoromethyl-containing 4,5-dihydroorotic acid analogs and their homologs / **V.A. Sukach**, V.M. Tkachuk, S.V. Melnykov, M.V. Vovk, G.-V. Röschenthaler // 18th European Symposium on Fluorine Chemistry, 7-12 August 2016. – P. 182.

50. Декарбоксилювальне приєднання арилмоно(тіо)естерів малонової кислоти до 4- трифторометилпіримідин-2(1H)-онів / С.В. Мельников, **В.А.**

Сукач, М.В. Вовк // XXIV Українська конференція з органічної хімії, м. Полтава, 19-23 вересня 2016 р. – С-159.

51. Трифторометилкетіміни в регіо- та енантіоселективних органокаталітичних реакціях з С-нуклеофілами / **В.А. Сукач**, С.В. Мельников, В.М. Ткачук, М.В. Вовк, Г.-В. Рошенталер // XXIV Українська конференція з органічної хімії, м. Полтава, 19-23 вересня 2016 р. – Л-3.

52. Декарбоксилювальне приєднання малонової кислоти та її похідних до 4-(трифторометил)піримідин-2(1Н)-онів / С.В. Мельников, **В.А. Сукач**, В.М. Ткачук, М.В. Вовк / // VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017», м. Яремче, 12-16 вересня 2017 р. – С-79.

53. 4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2(1H)-ones in organocatalytic decarboxylative addition of malonicacid derivatives / S.V. Melnykov, **V.A. Sukach**, V.M. Tkachuk, M.V. Vovk // IX International conference in chemistry Kyiv-Toulouse (ICKT-9), Kyiv, 4-9 June 2017. – P. 90.

54. Органокаталітичне декарбоксилювальне приєднання малонової кислоти, її похідних та кетооцтових кислот до 4-(трифторометил)піримідин-2(1Н)-онів / С.В. Мельников, **В.А. Сукач**, В.М. Ткачук, М.В. Вовк // XXXIII Наукова конференція з біоорганічної хімії та нафтохімії, м. Київ, 16-17 травня 2018. – С-3.

55. 4-Trifluoromethylpyrimidin-2(1H)-ones in organocatalytic decarboxylative addition of malonic acid and its derivatives / **V.A. Sukach**, S. Melnykov, I. Gillaizeau // Journées de la Section Régionale Centre-Ouest (SCF), Université de La Rochelle, La Rochelle, France, 7-9 février 2018. – P. 5.

56. A modification of the Rodionov reaction for the synthesis of β-fluoroalkyl β-amino acids / **V.A. Sukach**, S.V. Melnykov, M.V. Vovk, I. Gillaizeau // XXII International Conference on Organic Synthesis, Florence, Italy, 16 - 21 September 2018. – P. 622.

57. Fluoroalkyl ketimines in decarboxylative Mannich reaction / **V.A. Sukach**, S. Bertho, S.V. Melnykov, M.V. Vovk, I. Gillaizeau // Le Studium

Conference: Progress in Organofluorine Chemistry, Orléans, France, 15-17 October 2018. – P. 10.

58. Regioselective decarboxylative addition of malonic acid and its derivatives to 4-trifluoromethylpyrimidin-2(1H)-ones / **V.A. Sukach**, S.V. Melnykov, M.V. Vovk, I. Gillaizeau // Le Studium Conference: Progress in Organofluorine Chemistry, Orléan, France, 15-17 October 2018. – P. 39

59. Synthesis of β-fluoroalkyl β-amino acids via a modification of the Rodionov reaction / **V.A. Sukach**, S. Bertho, S.V. Melnykov, M.V. Vovk, I. Diachenko, I. Gillaizeau // Carbohydrate and Fluorine Symposium, Poitiers, France, 18-19 October 2018. – P. 35.

60. β-Fluoroalkyl β-amino acids – effective reagents for preparation of 3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one derivatives / **V.A. Sukach**, S.V. Melnykov, M.V. Vovk, S. Bertho, I. Gillaizeau // 8th International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles», Kharkiv, Ukraine, 12-16 November 2018. – P. 153.

61. Organocatalytic decarboxylative addition of malonic acid, its derivatives and ketoacetic acids to 4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2(1H)-ones / S.V. Melnykov, **V.A. Sukach**, V.M. Tkachuk, M.V. Vovk // 8th International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles», Kharkiv, Ukraine, 12-16 November 2018. – P. 154.

62. Ациклічні та гетероциклічні трифторометилкетіміни в синтезі функціональних похідних α-третинних амінів / **В.А. Сукач**, С.В. Мельников, В.М. Ткачук, М.В. Вовк // Ювілейна XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, м. Луцьк, 16-20 вересня 2019 р. – С-23.

63. Регіоселективне декарбоксилювальне приєднання бета-кето- та ціанооцтової кислот до 4-CF3-піримідин-2(1H)-онів / **В.А. Сукач**, С.В. Мельников, В.М. Ткачук, А.В. Воробей, М.В. Вовк // Ювілейна XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, м. Луцьк, 16-20 вересня 2019 р. – Д-20.

Публікації, які додатково висвітлюють результати дослідження

64. **Sukach V.A.**, Golovach N.M., Melnichenko N.V., Tsymbal I.F., Vovk M.V. / Synthesis of chiral 4-trifluoromethyl-3,4-dihydroazin-2-ones // *Synfacts*. – 2009. – №3. – P. 0259 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків*).

65. Vovk M.V., Golovach N.M., **Sukach V.A. /** Synthesis of 4-aryl-4-trifluoromethyl-4H-1,3-oxa(thia)zines // *Synfacts*. – 2010. – №4. – P. 0400 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків*).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 29

ВСТУП 30

РОЗДІЛ 1 РЕАКЦІЇ ПРИЄДНАННЯ С-НУКЛЕОФІЛІВ ДО АЦИКЛІЧНИХ ТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНІВ 43

1.1 ОСНОВНІ СТРУКТУРНІ ТИПИ АЦИКЛІЧНИХ ТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНІВ ТА ЇХ ВЗАЄМОДІЯ З С-НУКЛЕОФІЛАМИ. ЛІТЕРАТУРНА ДОВІДКА 46

1.1.1 N-Алкіл(арил)трифторометилкетіміни 47

1.1.2 Активовані N-ацил- та N-сульфонілтрифторометилкетіміни 58

1.1.3 Хіральні N-сульфінілтрифторометилкетіміни 66

1.1.4 N-Незаміщені трифторометилкетіміни 74

1.2 ОРГАНОКАТАЛІТИЧНА АСИМЕТРИЧНА РЕАКЦІЯ МАННІХА N-НЕЗАМІЩЕНИХ АРИЛТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНІВ З АЦЕТОНОМ 81

1.2.1 Синтез енантіомерно збагачених хіральних 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів 83

1.2.2 Квантово-хімічне дослідження механізму утворення 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів у присутності L-проліну 87

1.3 ДЕКАРБОКСИЛЮВАЛЬНА РЕАКЦІЯ ПРИЄДНАННЯ МАЛОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ ПОХІДНИХ ДО N-НЕЗАМІЩЕНИХ АРИЛФТОРОАЛКІЛКЕТІМІНІВ 89

1.3.1 Синтез 3-аміно-3-(гет)арил-3-фторалкілпропанових кислот 90

1.3.2 Синтез естерів β-трифторометил-β-амінокислот. Асиметричний синтез (R)-3-аміно-3,3,3-трифторо-3-фенілбутанової кислоти методом наведеної хіральності 96

1.3.3 Діастереоселективний синтез 3-аміно-3-(гет)арил-3-фторалкіл-2-гідроксипропанових кислот 97

1.4 ОРГАНОКАТАЛІТИЧНІ РЕАКЦІЇ ПРИЄДНАННЯ С-НУКЛЕОФІЛІВ ЗА УЧАСТЮ N-(ТРИФТОРОМЕТИЛ-АЛКІЛІДЕН)КАРБАМАТІВ ТА СЕЧОВИН 100

1.4.1 Органокаталітична асиметрична реакція Манніха похідних 1-арил-2,2,2-трифторетиліденкарбамінової кислоти з ацетоном 100

1.4.2 Приєднання нітрометану до ациклічних N-ацил трифторометилкетімінів – 1-арил-2,2,2-трифтороетиліденкарбаматів 102

1.4.3 Органокаталітична реакція Штрекера похідних 1-арил-2,2,2-трифтороетиліденкарбаматів 103

РОЗДІЛ 2. ЗАСТОСУВАННЯ ПРОДУКТІВ ПРИЄДНАННЯ С-НУКЛЕОФІЛІВ ДО АЦИКЛІЧНИХ ТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНІВ В СИНТЕЗІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ 104

2.1 СИНТЕЗИ НА ОСНОВІ 4-АМІНО-4-АРИЛ-5,5,5-ТРИФТОРОПЕНТАН-2-ОНІВ 104

2.1.1 Реакції β-амінокетонів з нуклеофільними реагентами 105

2.1.1 Синтез оптично активних 4-трифторометил-5,6-дигідропіридин-2(1Н)-онів.....106

2.1.2 Синтез оптично активних 4-трифторометил-3,4-дигідропіримідин-2(1Н)-онів та 3,4-дигідрооксазин-2-онів.....108

2.1.3 Синтез оптично активних 4-арил-4-трифторометил-4Н-1,3-окса(тіа)зинів 116

2.1.4 Синтез S(-)-7-арил-5-метил-7-трифторометил-1,3,6,7-тетрагідро-2Н-1,4-діазепін-2-онів 118

2.1.5 Синтез S(-)-3-арил-1-метил-3-трифторометил-3Н-піролізинів.....120

2.2 СИНТЕЗИ НА ОСНОВІ 3-АМІНО-3-(ГЕТ)АРИЛ-3-ФТОРОАЛКІЛПРОПАНОВИХ КИСЛОТ.....121

2.2.1 Синтез похідних 4-аміно-4-(трифторометил)-3,4-дигідрохінолін-2(1Н)-ону та 1,3-оксазинонів 121

2.2.2 Синтез 2-арил-2-(трифторометил)азетидинів.....122

2.2.3 Синтез 3-арил-3-(трифторометил)-2,3-дигідро-1Н- піролізин-1-онів.....123

РОЗДІЛ 3. РЕАКЦІЇ ПРИЄДНАННЯ С-НУКЛЕОФІЛІВ ДО ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНІВ 127

3.1 ОСНОВНІ СТРУКТУРНІ ТИПИ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНІВ ТА ЇХ ВЗАЄМОДІЯ З С-НУКЛЕОФІЛАМИ. ЛІТЕРАТУРНА ДОВІДКА.....129

3.1.1 4-Трифторометилхіназолін-2(1Н)-они 130

3.1.2 Циклічні трифторометил N-сульфонілкетіміни.....135

3.1.3 Трифторометилзаміщені 1,4-бензоксазинони та хіноксалін-2(1Н)-они 138

3.1.4 Неактивовані гетероциклічні трифторометилкетіміни 140

3.2 НОВІ ПІДХОДИ ДО СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 4-ТРИФТОРОМЕТИЛПІРИМІДИН-2(1Н)-ОНІВ 142

3.2.1 Синтез 4-трифторометил-1,2-дигідропіримідинкарбоксилатів циклоконденсацію N-(1-хлоро-2,2,2-трифтороетиліден)карбаматів з β-енаміноестерами 143

3.2.2 N1-Арилювання та N1-алкенілювання 4-фторалкілпіримідин-2(1Н)-онів в умовах реакції Чана-Еванса-Лама 152

3.3 КОНТРОЛЬ РЕГІО- ТА ЕНАНТІОСЕЛЕКТИВНОСТІ В АСИМЕТРИЧНОМУ ОРГАНОКАТАЛІТИЧНОМУ ПРИЄДНАННІ АЦЕТОНУ ДО 4-(ТРИФТОРОМЕТИЛ)ПІРИМІДИН-2(1Н)-ОНІВ 164

3.3.1 Органокаталітичне приєднання ацетону до 6-заміщених 4-(трифторометил)-піримідин-2(1*Н*)-онів: оптимізація каталітичної системи 167

3.3.2 Органокаталітичне приєднання ацетону до 6-незаміщених 4-(трифторометил)-піримідин-2(1Н)-онів: контроль регіоселективності 172

3.4 РЕАКЦІЇ ДЕКАРБОКСИЛЮВАЛЬНОГО ПРИЄДНАННЯ ДО 4-(ТРИФТОРОМЕТИЛ)-ПІРИМІДИН-2(1Н)-ОНІВ 181

3.4.1 Приєднання малонової кислоти та її моно(тіо)естерів до 4-трифторометилпіримідин-2(1Н)-онів.....182

3.4.2 Декарбоксилювальне приєднання β-кетокислот до 4-трифторометилпіримідин-2(1H)-онів 190

3.4.3 Декарбоксилювальне приєднання ціаноцтової кислоти до 4-трифторометилпіримідин-2(1H)-онів 192

3.5 РЕГІОСЕЛЕКТИВНЕ ПРИЄДНАННЯ НІТРОМЕТАНУ ДО 2-ОКСО-4-ТРИФТОРОМЕТИЛ-1,2-ДИГІДРОПІРИМІДИН-5-КАРБОКСИЛАТІВ 196

3.5.1 Приєднання нітрометану до 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилатів 197

3.5.2 Асиметрична органокаталітична реакція нітро-Манніха 4-(трифторометил)-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилатів 202

3.6 ГІДРОЦІАНУВАННЯ 4-(ТРИФТОРОМЕТИЛ)-ПІРИМІДИН-2(1H)-ОНІВ 206

3.6.1 Гідроціанування 5,6-незаміщених 4-(трифторометил)-піримідин-2(1H)-онів 206

3.6.2 Гідроціанування 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилатів 210

РОЗДІЛ 4. ПОСТФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ ПРОДУКТІВ ПРИЄДНАННЯ С-НУКЛЕОФІЛІВ ДО ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ АНАЛОГІВ ТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНІВ 212

4.1 ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ ЕСТЕРІВ 2-ОКСО-4-ТРИФТОРОМЕТИЛ-1,2-ДИГІДРОПІРИМІДИН-5-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ 213

4.2 ПЕРЕТВОРЕННЯ НІТРОВМІСНИХ ДИГІДРОПІРИМІДИН-2(1H)-ОНІВ 215

4.3 СИНТЕЗ ТРИФТОРОМЕТИЛВМІСНИХ АНАЛОГІВ 3,4-ДИГІДРООРОТОВОЇ КИСЛОТИ 216

4.3.1 Синтез 3-алкіл-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбонових кислот 218

4.3.2 Синтез частково гідрованих трифторометилвмісних аналогів 4,5-дигідрооротової кислоти 221

4.4 ПЕРЕТВОРЕННЯ ТЕТРАГІДРОПІРИМІДИНІЛОЦТОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ (ТІО)ЕСТЕРІВ 225

РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА 227

ВИСНОВКИ 303

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 307

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Δ	нагрівання
Bn	бензил
Boc	трет-бутилоксикарбоніл
Cbz	бензилоксикарбоніл
CDCl3	дейтерований хлороформ
d.r.	співвідношення діастереомерів
HPLC	високоефективна рідинна хроматографія
J	константа спін-спінової взаємодії
LCMS	хромато-мас спектр
PIFA	біс(трифтороацетат) фенілйоду
PMB	пара-метоксибензил
PMP	пара-метоксифеніл
Py	піридин
TMB	2,4,6-триметоксибензил
TMSCl	триметилсилілхлорид
TMSCN	триметилсилілціанід
Tol	толіл
Ts	тозил
δ	хімічний зсув
ν	валентні коливання
а.о.	атомні одиниці
Гц	Герц
ДБУ	1,8-діазобіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
ДМАП	N,N-диметиламінопіридин
ДМСО-d6	дейтерований диметилсульфоксид
ДМФ	диметилформамід
Еакт.	енергія активації
ee	енантіомерний надлишок
ІЧ спектр	інфрачервоний спектр
к.т.	кімнатна температура
ЛДА	діізопропіламід літію
ЛЗР	лантаноїдний зсуваючий реагент
м.ч.	мільйонна частка
МТБЕ	метилтретбутиловий етер
ПМП	1-(2-піролідинілметил)піролідин
ПС	перехідний стан
п-ТСК	пара-толуенсульфонова кислота
Спектр ЯМР (13C)	спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах 13C
Спектр ЯМР (19F)	спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах 19F
Спектр ЯМР (1H)	спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах 1H
ТГФ	тетрагідрофуран
ТМС	тетраметилсилан

ВСТУП

Актуальність теми. Фторорганічні сполуки набули вагомого значення в сучасній хімічній промисловості та знайшли широке застосування у медицині, виробництві хімічних засобів захисту рослин та матеріалознавстві. Стійка зацікавленість фторовмісними сполуками викликана їх унікальними хімічними, фізико-хімічними та біологічними властивостями, поява яких зумовлена впливом атомів фтору. Трифторометильна група є однією з найбільш поширених фторовмісних функціональних груп і в переважній більшості випадків представляє поліфторалкільний замісник. Завдяки сильній електроноакцепторній природі (електронегативність за шкалою Полінга становить 3.5) вона суттєво впливає як на фізико-хімічні параметри сусідніх груп, так і загалом на молекулярні властивості речовини, включаючи її реакційну здатність, кислотність або ліпофільність. CF_3-група має високий індекс гідрофобності Ганча-Лео (π_x=0.88), тому її введення в структуру органічної (макро)молекули значно поліпшує показники клітинної проникності та сприяє транспорту активної речовини до біологічної мішені всередині організму. Наявність трифторометильного замісника покращує метаболічну стабільність, знижує токсичність лікарського засобу і може мати прямий вплив на зв'язування з активним сайтом ензиму або рецептором внаслідок достатньо сильної міжмолекулярної взаємодії атомів фтору з донорами водневих зв'язків, електронодефіцитними функціональними фрагментами і ліпофільними амінокислотними залишками. Широкі можливості оптимізації фармакологічних властивостей за рахунок введення трифторометильної групи у специфічне положення біоактивної молекули наразі є потужним інструментом сучасної медичної хімії. Успішність даного підходу була продемонстрована при розробці таких життєво важливих лікарських засобів, як антидепресант флуоксетин, анти-ВІЛ засіб ефавіренц, антималярійний препарат мефлохін, анальгетик селекоксіб, інгібітор тирозинкінази нілотініб та багато інших.

Саме тому особлива роль в органічному синтезі належить трифторометилвмісним реагентам та синтетичним будівельним блокам, в ряду

яких чільне місце займають трифторометилкетіміни. Реакції приєднання С-нуклеофілів до таких систем видаються найбільш ефективною та загальною стратегією побудови скелету α-третинних амінів із трифторометильною групою. Електроноакцепторні властивості цієї групи сприяють підвищенню електрофільності відповідних кетімінів, таким чином перетворюючи їх в високореакційні субстрати для синтезу не тільки найпростіших трифторометилвмісних α-третинних амінів, а також їх різноманітних поліфункціональних похідних: α- та β-амінокетонів, β-амінонітроалканів, α-амінонітрилів, α- та β-амінокислот. Слід зазначити, що трифторометильний замісник часто надає необхідні опції для успішного проведення енантіоселективного приєднання С-нуклеофілів, що має вагоме значення для асиметричного синтезу хіральних CF_3-заміщених похідних α-третинних амінів. При використанні N-захищених трифторометилкетімінів в реакціях нуклеофільного приєднання постає типова проблема подальшого зняття захисної групи. З метою пошуку прямих методів одержання відповідних незахищених похідних первинних амінів, у тому числі в асиметричному варіанті, останнім часом почали досліджуватись N-незаміщені кетіміни. На відміну від нестабільних NH-альдімінів такі сполуки тривалий час зберігаються за звичайних умов у вільній формі, або ж можуть бути ефективно згенеровані *in situ*.

Окрім цього, C=N подвійний зв’язок трифторометилкетіміну може виступати в ролі структурного елемента гетероциклічної системи. У випадку 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів, як яскравих представників такої системи, кон’югація іміно-групи з ендоциклічним подвійним зв’язком приводить до формування другого електрофільного центру, що є унікальною структурною особливістю гетероциклічних кетімінів даного типу. В результаті виникає два альтернативних варіанти приєднання С-нуклеофілів, що приводять до утворення регіоізомерних похідних дигідропіримідин-2(1*H*)-онів. Відомо, що піримідинові структури відіграють важливу роль в медичній хімії як популярні гетероциклічні скафолди, тому дослідження регіоселективних каталітичних

реакцій нуклеофільного приєднання до 4-трифторометилвмісних піримідин-2(1*H*)-онів має принципове значення як для розвитку теоретичних уявлень про їх реакційну здатність, так і для розроблення синтетичних підходів до їх біоперспективних функціональних похідних. В силу цього N-незаміщені трифторометилкетіміни та похідні 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-ону, як малодосліджені типи фторорганічних реагентів, безперечно заслуговують на більш широке застосування у вирішенні нетривіальних задач органічного синтезу, насамперед регіо- та стереоселективного конструювання фторовмісних ациклічних та гетероциклічних систем з четвертинним хіральним центром. Саме тому дослідження нових ефективних реакцій С-нуклеофільного приєднання до трифторометилкетімінів та їх гетероциклічних аналогів є актуальною та науково обгрунтованою проблемою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалася в рамках бюджетних наукових тем Інституту органічної хімії НАН України "Створення базових методологій для синтезу фторовмісних аналогів природних та біологічно активних сполук на основі єнамінів та π-електронозбагачених гетероциклів" (2007-2011 рр., № держреєстрації 0107U000056), "Електрофільна циклізація алкенілкарбонових кислот, їх похідних та гетариламіноалкенів в функціоналізовані гетероциклічні системи" (2011−2015 рр., № держреєстрації 0110U004998), "Дослідження закономірностей циклоутворення та структурна модифікація нових типів функціональних азинових і азепінових систем" (2016–2020 рр., № держреєстрації 0115U004724).

Робота була підтримана грантом для молодих вчених НАН України "Синтез та асиметричні органокаталітичні перетворення естерів 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідинкарбонової кислоти" (2012-2013 рр., № держреєстрації 0111U008362), грантом Державного фонду фундаментальних досліджень (2013-2014 рр., проект №Ф53/201-201), грантом фонду Deutsche Forschungsgemeinschaft (2014 р., проект RO 362/56-1, «Initiation of International Collaboration», Jacobs University Bremen, Germany) та грантом Le Studium /

European Union's Horizon 2020 research and innovation programme (2017-2018 pp., Marie Skłodowska-Curie grant agreement №665790, University of Orleans, France).

Мета роботи та завдання дослідження.

Мета роботи полягала в дослідженні регіо- та стереоселективних органокаталітичних реакцій приєднання С-нуклеофілів до трифторометилкетімінів та їх гетероциклічних аналогів, розробленні нових підходів до синтезу субстратів для таких перетворень та розкритті синтетичного потенціалу одержаних продуктів приєднання для побудови нових функціональних трифторометилзаміщених ациклічних та гетероциклічних систем.

Для досягнення поставленої мети необхідно було розв'язати наступні завдання:

- вивчити перетворення арилтрифторометилкетімінів в органокаталітичній реакції Манніха та розробити ефективний асиметричний підхід до синтезу β-трифторометил-β-амінокетонів;
- грунтовно вивчити хімічні властивості отриманих енантіозбагачених β-трифторометил-β-амінокетонів та продемонструвати їх синтетичний потенціал в реакціях гетероциклізації;
- дослідити реакційну здатність *β*-єнаміноестерів, як бінуклеофільних [CCN]-синтонів в циклоконденсації із N-(1-хлоро-2,2,2-трифтороетиліден)-карбаматами, розробити зручний підхід до регіоселективного синтезу 4-трифторометил-1,2-дигідропіримідинкарбоксилатів та запропонувати можливі шляхи їх постфункціоналізації;
- провести детальне дослідження органокаталітичних реакцій приєднання до 4-трифторометилпіримід-2(1*H*)-онів модельних С-нуклеофілів (ацетон, нітрометан, триметилсилілціанід) та на основі виявлених закономірностей розробити ефективні регіо- та енантіоселективні підходи до одержання нових хіральних похідних трифторометилзаміщених дигідропіримідин-2(1*H*)-онів;

- детально вивчити процеси декарбоксилювального приєднання до 1-арил-2,2,2-трифтороетилкетімінів малонової кислоти, її моно(тіо)естерів, а також тартронової кислоти та розробити зручні методи синтезу β-трифторометил-β-арил-β-амінокислот та їх похідних;
- дослідити реакції органокаталітичного декарбоксилювального приєднання до 4-трифторометилпіримідин-2(*1H*)-онів малонової кислоти, її моно(тіо)естерів, а також β-кетооцтових і ціаноцтової кислот та встановити залежність між природою субстрату, умовами реакції та регіоселективністю декарбоксилювального варіанту функціоналізації піримідонового ядра; на основі одержаних результатів створити регіоселективні методи синтезу 4-(трифторометил)-3,4-дигідропіримідин-2(*1H*)-онів із фрагментами оцтової кислоти, кетону або ацетонітрилу у визначеному положенні піримідинової системи та вивчити їх синтетичний потенціал для отримання гетероциклічних похідних трифторометилзаміщених амінокислот.

Об'єкти дослідження: 1-арил-2,2,2-трифтороетилкетіміни та 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-они як електрофільні ациклічні та гетероциклічні системи в органокаталітичних реакціях приєднання С-нуклеофілів; синтетичний потенціал трифторометилзаміщених β-амінокетонів, β-амінокислот та інших функціональних похідних α-трифторометил-α-третинних амінів, а також заміщених функціональними групами 3,4-дигідро-4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів.

Предмет дослідження: синтез хіральних β-трифторометил-β-амінокетонів, β-трифторометилнітроалканів, α-трифторометилнітрилів та β-амінокислот, гетероциклізації за їх участю; синтез естерів 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбонової кислоти та N1-(гет)арил-N1-алкеніл-4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів та їх регіо- і енантіоселективні органокаталітичні реакції із С-нуклеофілами; реакція декарбоксилювального приєднання малонової кислоти та її похідних до 1-арил-2,2,2-трифтороетилкетімінів та 4-(трифторометил)піримідин-2(1*H*)-онів.

Методи дослідження: органічний синтез, елементний аналіз, колонкова хроматографія, препаративна високоефективна рідинна хроматографія, спектральні методи (УФ, ІЧ та ЯМР спектроскопія), хроматомас-спектрометрія, рентгеноструктурні дослідження, квантово-хімічні розрахунки.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше на основі N-незаміщених арилтрифторометилкетімінів розроблено ефективний асиметричний органокаталітичний метод синтезу раніше невідомих енантіомерно збагачених 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів, виконана оптимізація умов реакції; за допомогою квантово-хімічного дослідження представлено теоретичне обґрунтування отриманих результатів та запропонований найбільш ймовірний механізм знайденої енантіоселективної реакції.

Знайдено, що циклізація енантіозбагачених N-[1-арил-3-оксо-1-(трифторометил)бутил]арилацетамідів під дією основ приводить до оптично активних трифторометилвмісних 5,6-дигідропіридин-2(1*H*)-онів.

Показано, що термічна циклоконденсація енантіозбагачених 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторо-пентан-2-онів з ацетооцтовим та трифтороацетооцтовим естерами дає оптично активні 6-арил-4-метил-3-(трифторо)ацетил-6-трифторометил-5,6-дигідропіридин-2(1*H*)-они.

Встановлено, що взаємодія енантіозбагачених β-трифторометил-β-амінокетонів з (тіо)ціанатом калію в оцтовій кислоті або термічна циклізація N-ароїл-N'-[1-арил-3-оксо-1-(трифторометил)бутил](тіо)сечовин є зручним препаративним підходом до синтезу оптично активних 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів(тіонів).

На основі реакцій приєднання нітрометану та триметилсилілціаніду до 1-арил-2,2,2-трифтороетиліденкарбаматів розроблено альтернативний метод синтезу рацемічних 4-арил-4-трифторометилімідазолідин-2-онів та знайдено новий спосіб одержання 2-арил-3,3,3-трифторопропан-1,2-діамінів. Показано, що при дії нітриту натрію в диметилформаміді продукти приєднання

нітрометану неочікувано дають похідні N-гідроксигідантоїнів як результат оксидативної реакції Нефа.

Встановлено, що енантіозбагачені β-трифторометил-β-амінокетони взаємодіють з 1-хлоробензилізоціанатами з утворенням похідних 6-(2-арилвініл)-4-арил-4-трифторометил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів. Показано, що піримідиновий цикл формується внаслідок внутрішньомолекулярної циклоконденсації, а стирилфункціоналізація положення 6 піримідину відбувається за міжмолекулярним механізмом.

Реакцією енантіозбагачених 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів з трифосгеном в присутності органічних основ отримані невідомі раніше оптично активні β-трифторометил-β-ізоціанатокетони. Показано, що останні реагують з первинними аліфатичними амінами з утворенням суміші оптично активних 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів та 3,4-дигідрооксазин-2-онів. Реакція з вторинними амінами приводить до суміші 3,4-дигідрооксазин-2-онів і відповідної сечовини, а з ароматичними амінами – виключно до 3,4-дигідрооксазин-2-онів.

Взаємодією енантіозбагачених N-[1-арил-3-оксо-1-(трифторометил)бутил]ацет(бенз)амідів з пентахлоридом та пентасульфідом фосфору синтезовані оптично активні 4-трифторометил-4*H*-1,3-окса(тіа)зини.

Запропонована препаративна методологія отримання 7-арил-5-метил-7-трифторометил-1,3,6,7-тетрагідро-2*H*-1,4-діазепін-2-онів на основі функціоналізації хлорометильної групи енантіозбагачених 2-хлоро-N-[1-арил-3-оксо-1-(трифторометил)-бутил]ацетамідів та подальшої циклізації в діазепінову систему.

Встановлено, що реакція енантіозбагачених 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів з 2,5-диметокситетрагідрофураном в умовах кислотного каталізу є зручним варіантом синтезу оптично активних 3-трифторометил-3*H*-піролізинів.

Декарбоксилювальним приєднанням малонової кислоти та її моноестерів до згенерованих *in situ* N-триметилсиліл-1-арил-2,2,2-трифторометилкетімінів

розроблено метод синтезу раніше неописаних в літературі β-трифторометил-β-амінокислот та відповідних алкіл(арил) 3-аміно-4,4,4-трифторо-3-фенілбутаноатів. Аналогічний варіант декарбоксилювального приєднання за участю тартронової кислоти є ефективним способом одержання невідомих раніше діастереомерно чистих α-гідроксизаміщених β-(гет)арил-β-трифторометил-β-амінокислот. Вперше синтезовано та охарактеризовано оптично чисту (*R*)-3-аміно-4,4,4-трифторо-3-фенілбутанову кислоту.

Підтверджено вагомий синтетичний потенціал β-арил-β-трифторометил-β-амінокислот як багатофункціональних будівельних блоків для конструювання важливих трифторометилзаміщених гетероциклічних систем: 4-арил-4-(трифторометил)-1,3-оксазин-2-онів, 8-арил-8-(трифторометил)-5-окса-9-азаспіро[3.5]нонанів, 2-арил-2-(трифторометил)азетидинів та 3-(арил)-3-(трифторометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-1-онів.

Вперше на основі циклоконденсації доступного бензил-N-(1-хлоро-2,2,2-трифтороетиліден)карбамату з β-амінокротонатами розроблено новий підхід до синтезу раніше невідомих естерів 4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбонової кислоти. Показано, що виділені продукти є зручною синтетичною платформою для одержання трифторометилзаміщених похідних 2-амінопіримідин-5-карбоксилатів, 2-оксо-6-(діалкіламіно)метил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилатів, 1,2-дигідропіримідин-5-карбонових кислот та 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилатів.

Показано, що реакція Чана-Еванса-Лама 1-незаміщених 4-фторалкілпіримідин-2(1*H*)-онів з бороновими кислотами є зручним методом синтезу раніше недоступних N1-(гет)арил- та N1-алкеніл-4-фтороалкілпіримідин-2(1*H*)-онів. Показано, що при використанні добавки борної кислоти ефективне C,N-крос-сполучення у присутності ацетату міді (II) також можливе при взаємодії з боронпінаколатними естерами.

Встановлено, що приєднання C-нуклеофілів до кон’югованої системи ендоциклічних C=N та C=C зв’язків 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів відбувається у відповідності до принципів класичного кінетичного і

термодинамічного контролю і приводить до регіоізомерних тетрагідропіримідинових систем – адуктів 1,2-приєднання та 3,6-приєднання. Знайдена асиметрична органокаталітична реакція 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів з ацетоном є прикладом рівноважної системи в якій продукти Міхаеля утворюються в умовах кінетичного контролю і схильні до перегрупування за міжмолекулярним механізмом в ізомерні термодинамічно стабільні продукти Манніха. Останні одержуються в енантіозбагаченій формі (*ee* 40-69%) при використанні хірального органокаталізатора (*S*)-(+)-1-(2-піролідинілметил)піролідину. При цьому необхідною умовою для реалізації асиметричного перетворення є наявність естерної групи в положенні 5 вихідного субстрату.

Запропоновано зручний метод синтезу ізомерних піроло[3,4-d]піримідин-2,5-діонів, який базується на регіоселективному приєднанні нітрометану до 4-трифторометилпіримідин-5-карбоксилатів, відновленні нітрогрупи дією металічного цинку в оцтовій кислоті та подальшій спонтанній або термічній циклізації в цільові продукти.

Регіоселективним гідроціануванням 5,6-незаміщених 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів в органокаталітичній реакції з триметилсилілціанідом та подальшим перетворенням виділених нестабільних карбонітрилів у відповідні стабільні метилові естери запропоновано препаративно зручний метод синтезу трифторометилвмісних похідних 4,5-дигідрооротової кислоти та її естерів в рацемічній та енантіомерно чистій формах.

Описано новий приклад рідкісної ортогональної внутрішньомолекулярної C–F···C=O взаємодії між атомом фтору CF_3 групи та атомом карбону естерної групи в молекулі метил 2-оксо-6-(трифторометил)гексагідропіримідин-4-карбоксилату, яка в кристалічному стані набуває стерично несприятливої конформації з аксіальною орієнтацією вказаних замісників.

Показано, що декарбоксилювальне приєднання малонової кислоти до 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів, завдяки наявності двох альтернативних

електрофільних центрів у вигляді ендоциклічних C=N та C=C зв'язків приводить до регіоізомерних тетрагідропіримідинових систем – адуктів 3,4-приєднання за Манніхом або 3,6-приєднання за Міхаелем. З'ясовано, що проведення реакції у високополярному ДМСО регіоселективно приводить до 2-(2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)оцтових кислот, а в малополярному толуені утворюються ізомерні 2-(2-оксо-4-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)оцтові кислоти.

Встановлено, що декарбоксилювальне приєднання моно(тіо)естерів малонової кислоти та β-кетооцтових кислот до 4-трифторометилпіримідин-2(*1H*)-онів приводить виключно до продуктів 3,6-приєднання за Міхаелем незалежно від природи розчинника та регіоселективного синтезу 6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)етан(тіо)атів та (2-оксоалкіл)-6-(трифторометил)-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів. Декарбоксилювальним приєднанням ціаноцтової кислоти до 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів в ДМСО та методом сплавлення реагентів синтезовані відповідно 2-(2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)ацетонітрили та ізомерні до них 4-трифторометилзаміщені похідні.

Практичне значення одержаних результатів полягає у розробленні препаративно зручного органокаталітичного енантіоселективного методу синтезу хіральних β-трифторометил-β-амінокетонів та створенні на їх основі оригінальних синтетичних підходів до оптично активних трифторометилвмісних похідних піридину, піримідину, 1,3-окса(тіа)зину, піролізину та діазепіну; розробленні нових регіоселективних підходів до синтезу 4-фторалкілпіримідин-2(1*H*)-онів та отриманні на їх основі різноманітних трифторометилвмісних функціоналізованих піримідинових систем: 2-амінопіримідин-5-карбоксилатів, 2-оксо-6-(діалкіламіно)метил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилатів, 1,2-дигідропіримідин-5-карбонових кислот, 1-алкеніл-4-фторалкілпіримідин-2(1*H*)-онів, нових аналогів дигідрооротової кислоти та піроло[3,4-*d*]піримідин-2,5-діонів; розробленні методів декарбоксилювального приєднання C-нуклеофілів до 1-арил-2,2,2-

трифтороетилкетімінів та 4-(трифторометил)піримідин-2(*1H*)-онів та створенні ефективного синтетичного підходу до синтезу раніше невідомих β-трифторометил-β-амінокислот, 4(6)-CF_3-вмісних піримідинілоцтових кислот, їх (тіо)естерів, піримідинілацетонітрилів та 4-(2-оксоалкіл)піримідонів; розробленні перспективних шляхів використання β-трифторометил-β-амінокислот як будівельних блоків для одержання 4-(трифторометил)-1,3-оксазин-2-онів, 8-(трифторометил)-5-окса-9-азаспіро[3.5]нонанів, 2-(трифторометил)-азетидинів і 3-(трифторометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-1-онів.

Особистий внесок здобувача є визначальним на всіх етапах дослідження. Формування наукового напрямку роботи, вибір об’єктів дослідження, генерування ідей, планування експериментів, основний обсяг експериментальної роботи, аналіз та інтерпретація спектральних даних, встановлення будови синтезованих сполук, узагальнення отриманих результатів та формулювання висновків дисертаційної роботи виконані особисто здобувачем. Постановка задачі та обговорення результатів проведені із науковим керівником д.х.н., проф. М.В. Вовком, окремих етапів роботи разом з д.х.н., проф. В.Г. Ненайденком (МДУ ім. М.В. Ломоносова, Росія), проф. Г.-В. Рошенталером (Jacobs University, м. Бремен, Німеччина) та проф. Жілазо І. (Інститут органічної та аналітичної хімії, м. Орлеан, Франція). Окремі етапи досліджень виконані у співпраці з к.х.н. Головач Н., к.х.н. Ткачуком В. М., к.х.н. Мельниковим С.В. (ІОХ НАН України), к.х.н. Грозав А. М. (Буковинський державний медичний університет), к.х.н. Дяченко І.В., наук. співр. Реталью П. та Берто С. (Інститут органічної та аналітичної хімії, м. Орлеан, Франція). Квантово-хімічні розрахунки механізму органокаталітичної реакції арилтрифторометилкетімінів з ацетоном та відносних енергій конформерів тетрагідропіримідонів виконані у співробітництві з к.х.н. О.М. Нестеренком та д.х.н. О.Б. Роженком. Синтез конденсованих 3,4-дигідро-1,3-оксазин-2-онів та похідних N-(1-арил-2,2,2-трифтороетиліден)-карбамінової кислоти проведено в співпраці з провідним інженером Н.В. Мельниченко.

Спектральні дослідження виконані спільно із к.х.н. В.В. Піроженком, к.х.н. І.Ф. Цимбалом та інженером В.В. Половинко. Рентгеноструктурні дослідження виконані у співпраці з д.х.н. О.М. Чернегою, к.х.н. Е.Б. Русановим, Ж. Ліном та проф. У. Кьорцем (Jacobs University, м. Бремен, Німеччина), а також к.х.н. С.В. Шишкіною (Інститут монокристалів НАН України).

Апробація роботи. Основні результати дисертаційної роботи доповідались на національних та міжнародних конференціях: XXI Українській конференції з органічної хімії (м. Чернігів, 2007 р.), XXXIX Конференції молодих вчених з органічної хімії та хімії елементоорганічних сполук (м. Київ, 2008 р.), Національній науково-технічній конференції з міжнародною участю “Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів” (м. Львів, 2008 р.), XI Конференції молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України, присвяченій 90-річчю НАН України (м. Одеса, 2008 р.), Міжнародній конференції “Нові напрямки в хімії гетероциклічних сполук” (м. Кисловодськ, Росія, 2009 р.), Міжнародній конференції “Хімії азотовмісних гетероциклів” (“ХАГ-2009”, м. Харків, 2009 р.), II Міжнародній науковій конференції “Нові напрямки в хімії гетероциклічних сполук” (м. Железноводськ, Росія, 2011 р.), міжнародній молодіжній конференції “Каталіз в органічному синтезі” (м. Новочеркаськ, Росія, 2012 р.), V Всеукраїнській науковій конференції “Домбровські хімічні читання – 2012” (м. Ніжин, 2012 р.), IX Regular German-Russian-Ukrainian Symposium on Fluorine Chemistry (м. Київ, 2012 р.), VI міжнародній конференції “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles” (м. Харків, 2012 р.), 17th European Symposium on Fluorine Chemistry (м. Париж, Франція, 2013 р.), XXIII Українській конференції з органічної хімії, присвяченої 95-річчю НАН України (м. Чернівці, 2013 р.), X Regular German-Russian-Ukrainian Symposium on Fluorine Chemistry (м. Берлін, Німеччина, 2014 р.), 5th International symposium on organofluorine compounds in biomedical, materials and agricultural sciences (“Bremen Fluorine Days”) (Bremen, Germany, 2016); 18th European symposium on fluorine chemistry (Kyiv, Ukraine, 2016); XXIV Українській конференції з

органічної хімії (м. Полтава, 2016); VII Українській конференції «Домбровські хімічні читання-2017» (м. Яремче, 2017); IX International conference in chemistry Kyiv-Toulouse (ICKT-9) (Kyiv, 2017); XXXIII Науковій конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (м. Київ, 2018); Journées de la section régionale centre-ouest (SCF) (La Rochelle, France, 2018); XXII International conference on organic synthesis (Florence, Italy, 2018); Le Studium conference: progress in organofluorine chemistry (Orléans, France, 2018); Carbohydrate and fluorine symposium (Poitiers, France, 2018); 8th International conference «Chemistry of nitrogen containing heterocycles» (Kharkiv, Ukraine, 2018), XXV Українській конференції з органічної та біоорганічної хімії (м. Луцьк, 16-20 вересня 2019).

Публікації за темою дисертації. За темою дисертації опубліковано **28** статей у наукових фахових хімічних виданнях, з них **5** статей у наукових фахових виданнях України, **21** стаття у наукових періодичних виданнях інших держав та **2** роботи у публікаціях, які додатково висвітлюють результати досліджень. Отримано **1** патент України та **7** патентів України на корисні моделі. Опубліковано **29** тез доповідей на українських та міжнародних наукових конференціях.

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, п’яти розділів, висновків та переліку використаних джерел (513 посилань). Основний зміст роботи представлений на 277 сторінках друкованого тексту. Робота містить 141 схему, 24 таблиці та 29 рисунків. Загальний обсяг дисертації 372 сторінки.

РОЗДІЛ 1 РЕАКЦІЇ ПРИЄДНАННЯ С-НУКЛЕОФІЛІВ ДО АЦИКЛІЧНИХ ТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНІВ

Аміни та їх функціональні похідні, в тому числі аміноспирти, амінокетони та амінокислоти, є фундаментальним класом азотовмісних органічних сполук [1–3]. Загальним синтетичним підходом до амінів є пряме приєднання карбон-центрованих нуклеофілів до подвійного зв'язку C=N імінів [4,5]. Створення нового зв'язку карбон-карбон супроводжується трансфером протону і є атом-економним процесом, що важливо з точки зору «зеленої хімії» [6]. Ці реакції також властиві кетімінам [7–9]. В цьому випадку відбувається утворення фармакологічно привабливих похідних α-третинних амінів, які характеризуються наявністю стереогенного тетразаміщеного карбонового центру у альфа-положенні до атома нітрогену. Про важливість α-третинних амінів як ключових компонентів біоактивних сполук свідчать близько 150 відомих прикладів різноманітних синтетичних та природних речовин, що містяться в базі даних drugbank.ca (з виключенням структур з фрагментом *трет*-бутиламіну, **рисунок 1-1**).

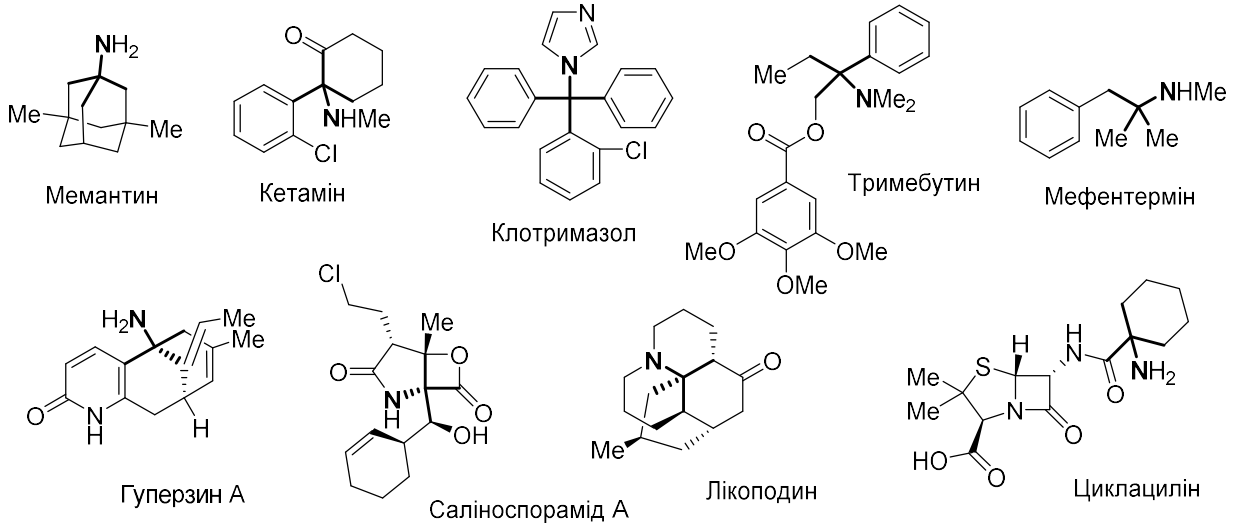


Рисунок 1-1. Синтетичні та природні біоактивні похідні α-третинних амінів.

Фторорганічні сполуки набули вагомого значення в сучасній хімічній промисловості та знайшли широке застосування у виробництві хімічних засобів захисту рослин, а також в медицині та матеріалознавстві. Широкі можливості

оптимізації фармакологічних властивостей за рахунок введення трифторометильної групи у специфічне положення біоактивної молекули наразі є потужним інструментарієм сучасної медичної хімії [10,11]. Успішність даного підходу була продемонстрована при розробці таких життєво важливих лікарських засобів, як антидепресант флуоксетин, анти-ВІЛ засіб ефавіренц, антималярійний препарат мефлохін, анальгетик селекоксіб, інгібітор тирозинкінази нілотініб та багато інших (**рисунок 1-2**).

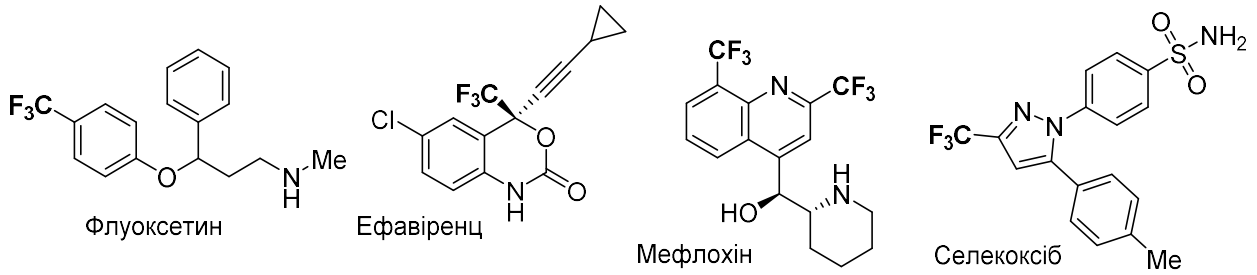


Рисунок 1-2. Структури трифторометилвмісних активних інгредієнтів лікарських препаратів.

Саме тому особливе місце в органічному синтезі займають трифторометилвмісні реагенти та синтетичні будівельні блоки, у тому числі трифторометилкетіміни [24]. Реакції приєднання С-нуклеофілів до таких систем є найбільш вживаною та загальною стратегією побудови скелету α-третинних амінів, що додатково містять у α-положенні трифторометильну групу (**рисунок 1-3**). Електроноакцепторні властивості CF_3 групи сприяють підвищенню електрофільності відповідних кетімінів, перетворюючи їх таким чином в високореакційні субстрати для синтезу не тільки найпростіших фторалкілвмісних α-третинних амінів, а також їх різноманітних поліфункціональних похідних, насамперед α- та β-амінокетонів, β-амінонітроалканів, α-амінонітрилів, α- та β-амінокислот.

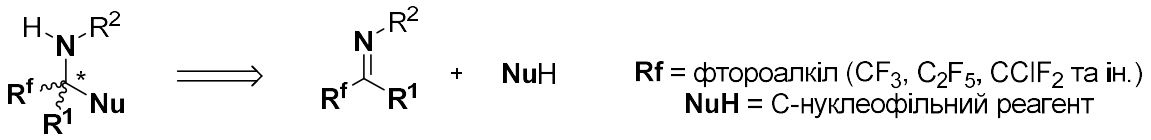


Рисунок 1-3. Реакції приєднання С-нуклеофілів до фтороалкілкетімінів як загальна стратегія синтезу похідних α-фтороалкіл-α-третинних амінів.

Окрім того, трифторометильний замісник часто надає необхідні опції для успішного проведення енантіоселективного приєднання С-нуклеофілів, що має вагоме значення для синтезу хіральних CF_3-заміщених похідних α-третинних амінів, серед яких відомі і важливі біоактивні сполуки (**рисунок 1-4**) [13–21].

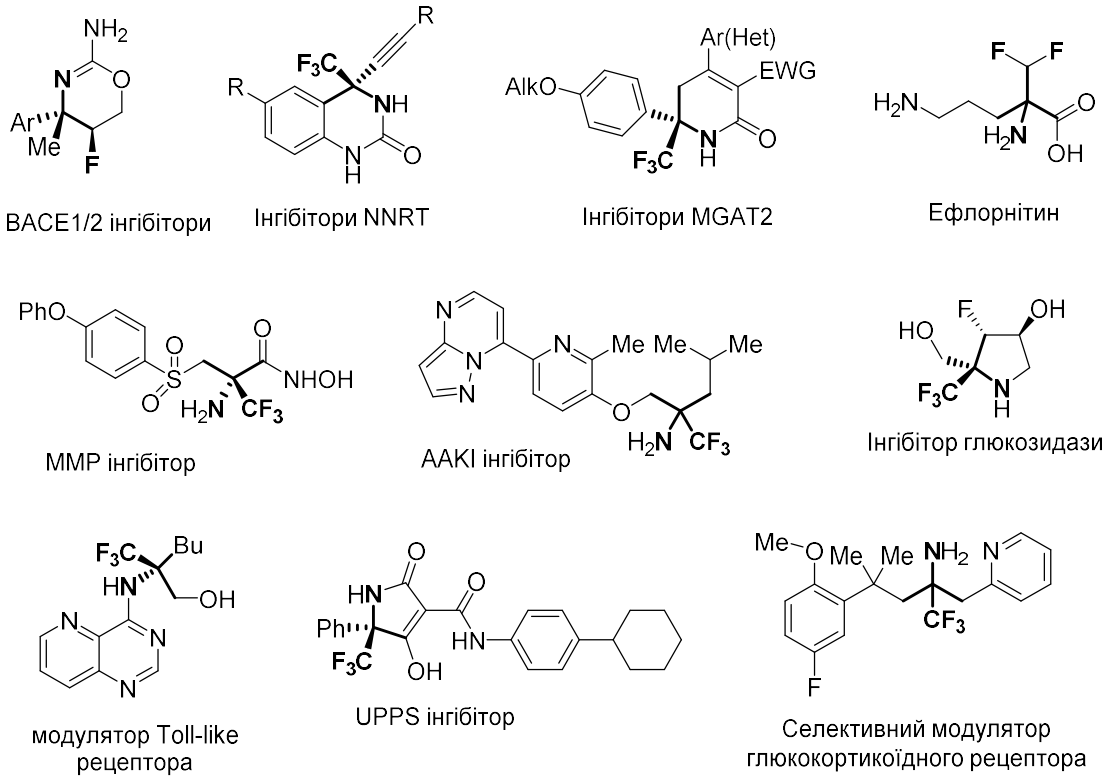


Рисунок 1-4. Біоактивні хіральні α-фторалкіл-α-третинні аміни.

Таким чином, трифторометилкетіміни є перспективними об’єктами досліджень завдяки унікальному синтетичному потенціалу в реакціях з С-нуклеофільними реагентами. Актуальні літературні дані про основні структурні типи ациклічних трифторометилкетімінів, їх взаємодії з С-нуклеофілами та подальші перетворення отриманих продуктів детально висвітлені у наступному **розділі 1.1**. Структурні особливості та властивості в реакціях з С-нуклеофілами гетероциклічних аналогів трифторометилкетімінів узагальнені у **розділі 3.1**.

1.1 ОСНОВНІ СТРУКТУРНІ ТИПИ АЦИКЛІЧНИХ ТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНІВ ТА ЇХ ВЗАЄМОДІЯ З С-НУКЛЕОФІЛАМИ. ЛІТЕРАТУРНА ДОВІДКА

Прикметно, що переважна більшість реакцій приєднання С-нуклеофілів до трифторометилкетімінів відбуваються за участю їх N-захищених похідних. Типовими замісниками при атомі нітрогену при цьому виступають прості арильні (4-метоксифеніл) або алкільні замісники (4-метоксибензил). Стратегія захисту кетімінної функції також надає додаткові переваги при використанні низки ацильних, сульфонільних або фосфорильних захисних груп завдяки значному збільшенню електрофільності подвійного зв'язка C=N (**рисунок 1.1-1**) [22].

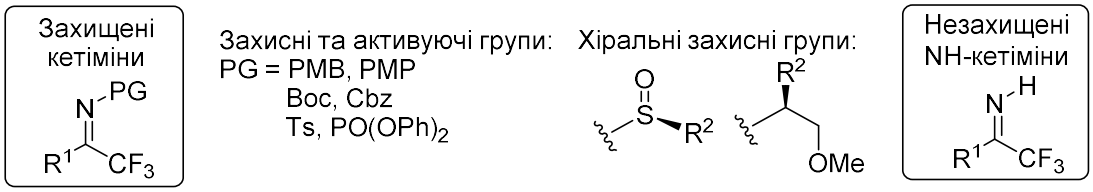


Рисунок 1.1-1. Основні структурні елементи ациклічних трифторометилкетімінів.

Іншим аспектом раціонального застосування методів захисту кетімінів є введення хіральних замісників, найчастіше *N-трет*-бутил(*п*-толіл)сульфінільної групи. Такі субстрати здатні приводити до продуктів приєднання з високими показниками діастереомерного співвідношення. Даним методом можуть бути одержані оптично активні похідні амінів із стереогенним тетразаміщеним атомом карбону у α-положенні та α-фторалкільним замісником.

При використанні N-захищених кетімінів в реакціях нуклеофільного приєднання постає типова проблема подальшого зняття захисної групи з метою отримання відповідних незахищених похідних первинних амінів. Відомо, що вибір найбільш вдалого типу захисної групи та умов депротекції часто важко піддається оптимізації, особливо при проведенні багатостадійних перетворень [23]. Очевидним та найпростішим вирішенням даної проблеми

могло би бути використання N-незаміщених (NH) кетімінів, оскільки на відміну від нестабільних NH-альдімінів такі сполуки можуть бути отримані і тривалий час зберігаються за звичайних умов у вільній формі, або ж можуть бути ефективно згенеровані *in situ*. Для їх успішного використання в реакціях з C-нуклеофілами необхідним є дотримання певних вимог:

(1) сумісність новоутвореної первинної аміно функції з C-нуклеофільним реагентом та(або) каталізаторами в умовах реакції;
(2) усунення можливого депротонування NH-кетіміну, що може приводити до побічних процесів або навіть зупиняти нуклеофільне приєднання;
(3) уникнення можливих процесів олігомеризації та оборотної прототропної таутомеризації в ізомерні єнаміни (у випадку кетімінів з аліфатичним замісником) з нуклеофільним карбоновим центром.

Особливим класом трифторометилкетімінів є похідні, що містять алкеніл- та алкініл замісники біля атома карбону іміногрупи. За рахунок наявності кон'югованої системи C=C–C=N або C≡C–C=N взаємодія C-нуклеофілів може відбуватися за схемою 1,2- або 1,4-приєднання, що вимагає контролю регіоселективності.

В даному розділі зібрані та узагальнені найактуальніші літературні відомості про синтетичне застосування реакцій приєднання C-нуклеофілів до основних типів трифторометилкетімінів, які були класифіковані у відповідності до наявності та характеру вищезазначених ключових структурних елементів. Акцентовано вплив природи замісників при атомі нітрогену кетімінів на їх реакційну здатність та значення різних захисних груп при реалізації подальших перетворень продуктів приєднання.

1.1.1 N-Алкіл(арил)трифторометилкетіміни

N-Алкіл(арил)трифторометилкетіміни є найбільш поширеним класом трифторометилкетімінів завдяки простим методам одержання з відповідних кетонів і алкіл(арил)амінів та достатній реакційній здатності іміногрупи [24–

31]. Нещодавно були запропоновані цілком нові підходи до синтезу їх менш доступних функціональних похідних, що містять естерну або нітрильну групу. Зокрема, каталізоване комплексом паладію *трет*-бутилкарбонілювання трифтороацетімідоїл йодидів **1.1-1** приводить до *трет*-бутил іміноестерів **1.1-2** (**схема 1.1-1**). Нуклеофільне алкілування отриманих продуктів простими металоорганічними реагентами та подальше зняття *N*-PMP та *O-трет*-бутильного захисту є зручним варіантом синтезу 2-заміщених 2-аміно-3,3,3-трифторопропанових кислот **1.1-3** [32].

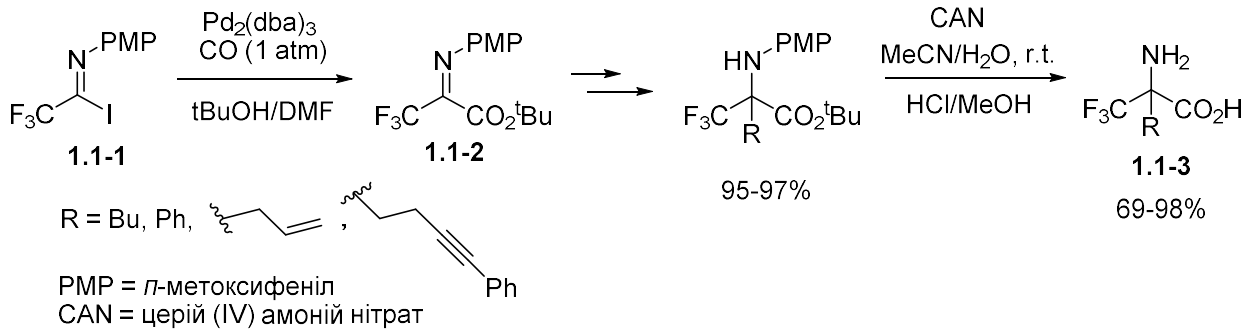


Схема 1.1-1

Нова трикомпонентна реакція, що каталізується комплексом гексафторофосфонату міді (I), за участю ароматичних ізонітрилів, реагенту Тогні та TMSCN вперше дозволила отримати трифторометилацетімідоїл нітрили **1.1-4**. Інсталяція трифторометильної та ціано груп до одного атома карбону відбувається внаслідок приєднання CF_3 радикалу до ізонітрилу з подальшим перехопленням ціаніду. Продукти даного перетворення були використані як субстрати в реакціях з С-нуклеофілами. При цьому взаємодія з надлишком феніл- або бутиллітію дає дифеніл- або дибутиламіни. Послідовним додаванням двох різних С-нуклеофільних металоорганічних реагентів з контролем стехіометрії вдається виділити хіральні похідні α-третинних амінів **1.1-5**, які, одначе, обов'язково містять *N*-арильний фрагмент (**схема 1.1-2**) [33].

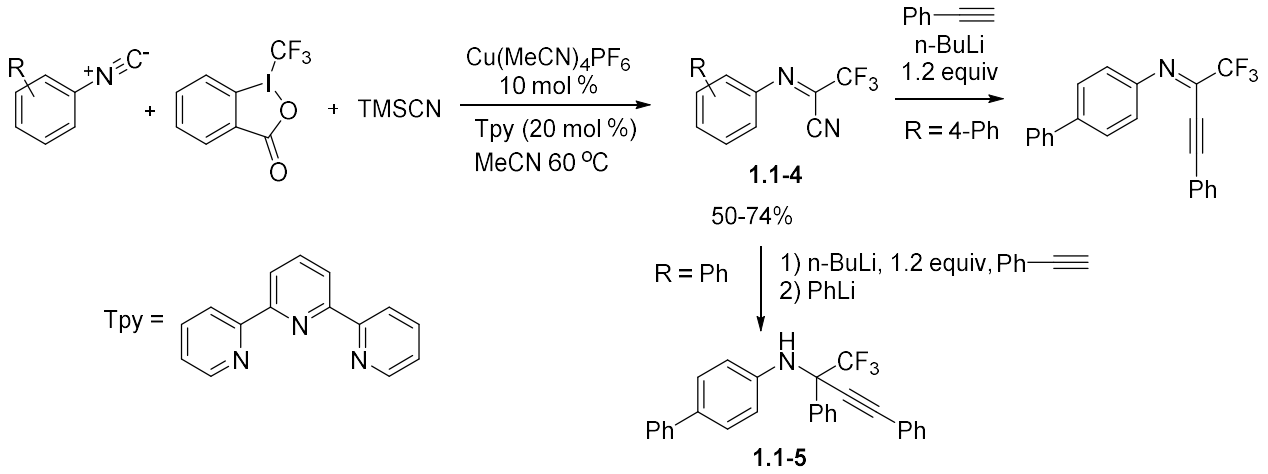


Схема 1.1-2

Інший елегантний тип дифункціоналізації ізонітрилів полягає у використанні алкінілтрифлонів **1.1-6** як джерела трифторометил радикалів, що генеруються у присутності ацетату міді. Цікаво, що ізоціанід є не тільки реагентом у даному перетворенні, а також бере участь у ініціюванні радикального процесу. Спроба подальшої функціоналізації отриманих алкінілтрифторометикетімінів **1.1-7** дією *н*-бутиллітію при –78 °C в диетиловому етері привела до виділення неочікуваного продукту SN2' заміщення **1.1-8**. Одначе в тетрагідрофурані реакція проходить, як і передбачалось, з утворенням продукту приєднання до C=N подвійного зв'язку **1.1-9**. Механізм впливу розчинника на хемоселективність реакції з *н*-бутиллітієм залишається нез'ясованим (**схема 1.1-3**) [34].

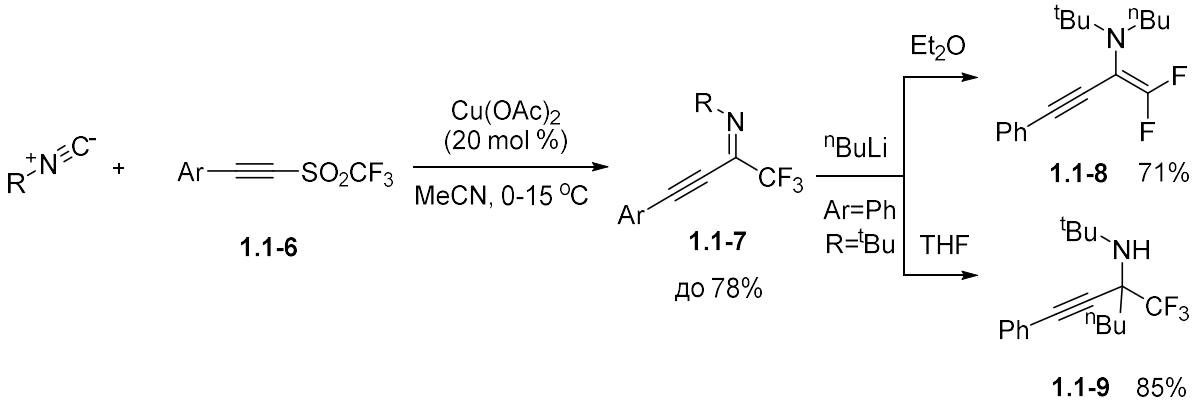


Схема 1.1-3

Вінілзаміщені α-третинні аміни **1.1-12** були одержані взаємодією іміноестерів **1.1-11** та 2-(триметилсиліл)етилсульфоксиду як еквіваленту вініл

аніону. Фрагментація сульфоксидного фрагменту відбувається в умовах реакції приєднання до кетіміну, тому цільові продукти утворюються в одну стадію [35]. Вихідні іміноестери були синтезовані з трифтороацетилімідоїлхлоридів **1.1-10** методом каталітичного алкоксикарбонілювання (**схема 1.1-4**).

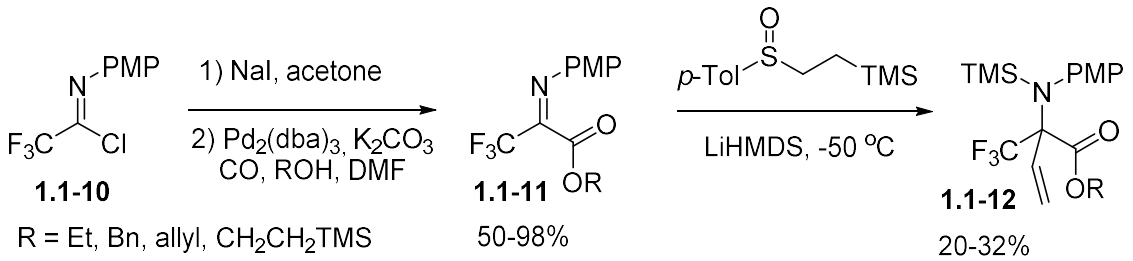


Схема 1.1-4

Приєднання карбаніону, одержаного з дифторометилфосфонату **1.1-13** дією LDA в THF, до N-алкіл(арил) заміщених кетімінів **1.1-14** приводить до поліфторовмісних похідних β-амінофосфонових кислот **1.1-15**. Авторами дослідження відзначається, що лише активовані кетіміни з трифторометильною групою володіють достатньою реакційною здатністю в даному перетворенні (**схема 1.1-5**) [36].

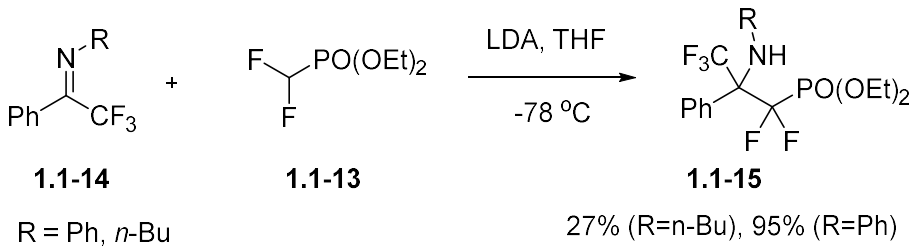


Схема 1.1-5

Групою S. Fustero було показано, що 2-(*n*-толілсульфініл)бензильні кабаніони можуть виступати ефективними хіральними бензильними С-нуклеофілами в реакціях з фторовмісними кетімінами [37–39]. Крос-метатезис одержаних продуктів **1.1-16**, що містять С=С подвійний зв'язок, і подальше діастереоселективне внутрішньомолекулярне приєднання за аза-Міхаелем приводить до похідних гомопроліну **1.1-17** або **1.1-18** з трьома стереоцентрами. Важливо, що при цьому стереоселективність процесу

циклізації успішно контролюється зміною реакційних умов [40], тобто метод є стереодивергентним (**схема 1.1-6**).

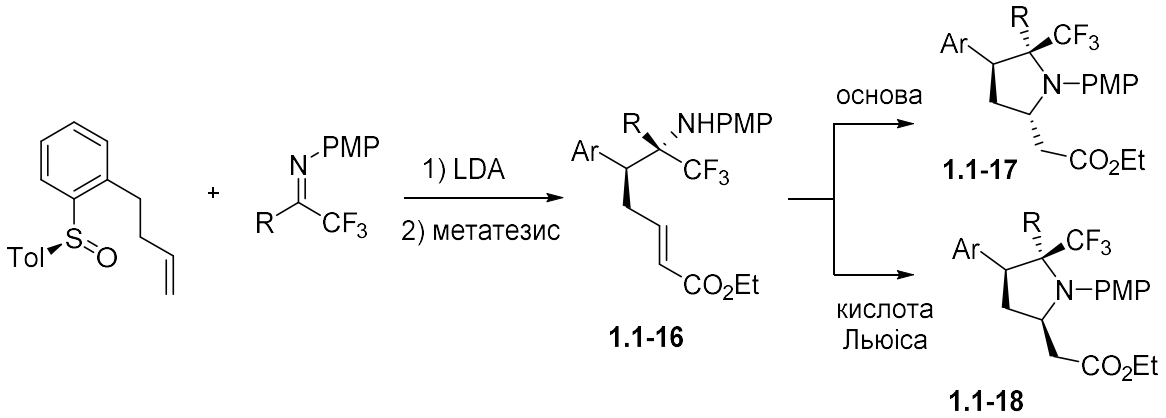


Схема 1.1-6

Кетіміни на основі трифторометилпірувату з хіральним залишком метилового етеру (*R*)-фенілгліцинолу **1.1-19** були використані для асиметричного синтезу похідних α-трифторометилфенілаланіну **1.1-20** [41]. З цією метою було успішно адаптовано приєднання цинкорганічних реагентів у присутності $MgCl_2$ як промотора (цинкорганічні реагенти Кнохеля). Зняття хіральної захисної групи відбувається в умовах гідрогенолізу (**схема 1.1-7**). Нуклеофільне алілування сполук **1.1-19** індійорганічними реагентами з високою діастереоселективністю приводить до аналогічних продуктів **1.1-21**, які були перетворені в оригінальні оптично активні азиридини **1.1-22** [42].

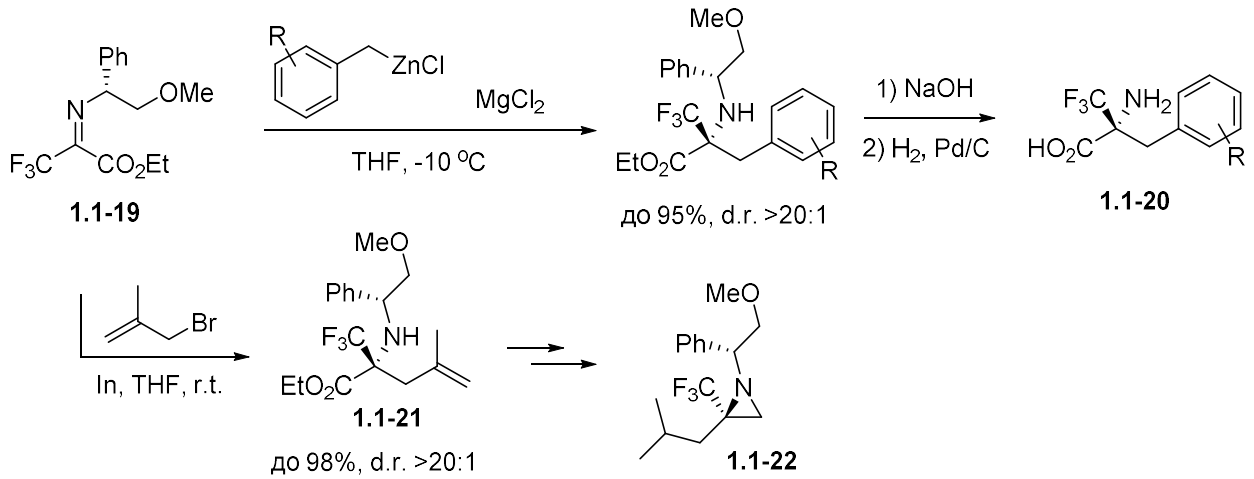


Схема 1.1-7

Альтернативним підходом до енантіоселективного синтезу α-трифторометиламінокислот з четвертинним стереоцентром є нуклеофільне алкінілювання N-арилкетімінів на основі естерів трифторопіруватної кислоти **1.1-23**. В даному процесі спочатку відбувається генерування реакційноздатних алкінілцинкорганічних реагентів виходячи з термінальних алкінів та Me_2Zn в толуені при кімнатній темературі, які у присутності хірального BINOL-ліганду дають α-алкінілзаміщені продукти **1.1-24** з високою енантіомерною чистотою (**схема 1.1-8**) [43,44]. Найбільш ефективними арильними захисними групами виявились N-(2-метоксифеніл) та N-(2-метокси-4-нітрофеніл) замісники. *орто*-Метоксигрупа, очевидно, сприяє додатковій координації субстрату з хіральним літійорганічним комплексом, що визначає енантіонаправленість перетворення. Важливим застосуванням розробленого методу став синтез амінокислот **1.1-25** та перший асиметричний синтез метилового естеру α-(*R*)-трифторометилпроліну **1.1-26** (**схема 1.1-8**).

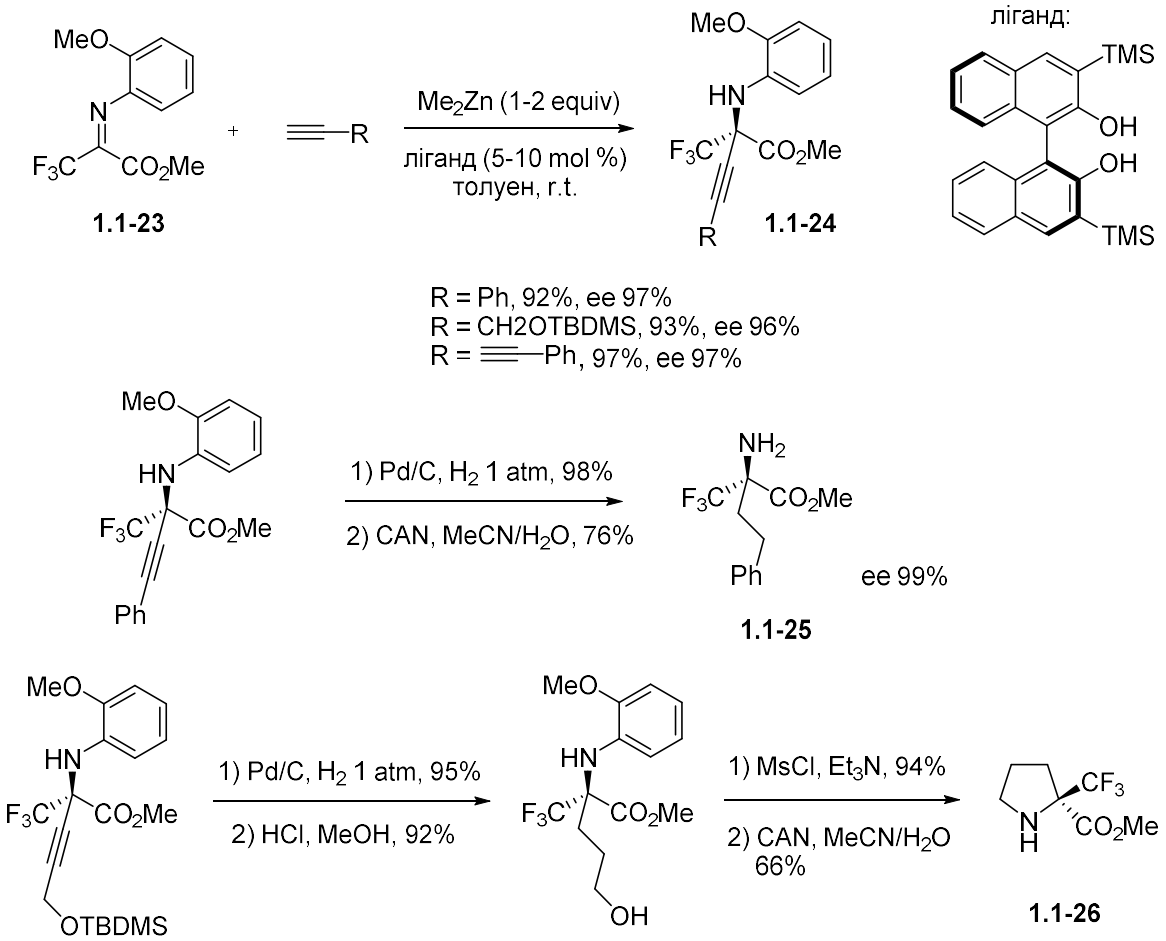


Схема 1.1-8

Введення *пара*-нітро групи в N2-метоксифенільний замісник підвищує електрофільність кетімінної функції та дало змогу розширити межі застосування вищезгаданого методу до похідних менш електрофільних арилтрифторометилкетімінів **1.1-27** (**схема 1.1-9**) [45]. Одначе, відщеплення даного арильного захисту в стандартних умовах дією церій (IV) амоній нітрату (CAN) з метою одержання α-третинних амінів **1.1-28** вимагає попереднього відновлення нітро групи в аміно групу.

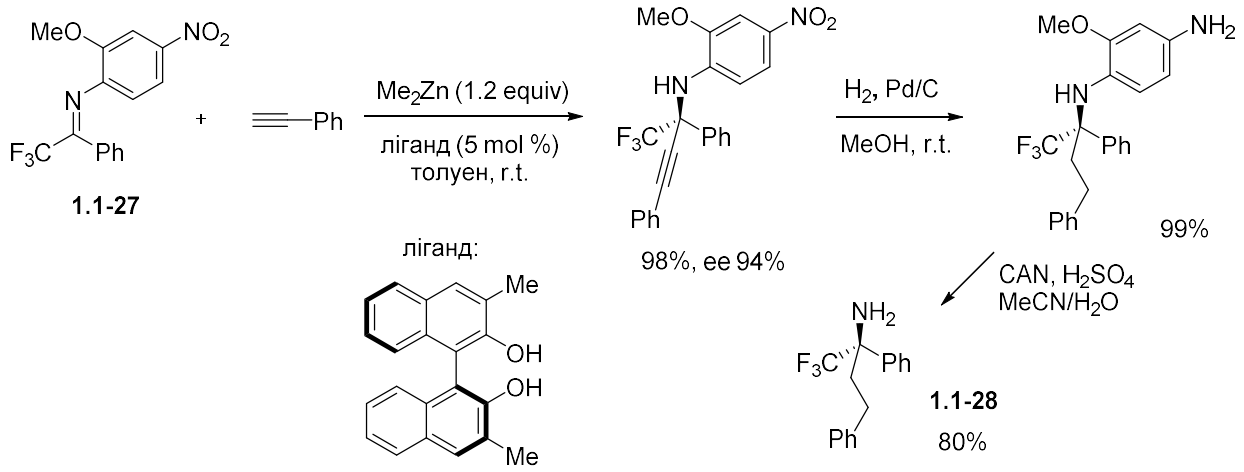


Схема 1.1-9

Як С-нуклеофільні компоненти в умовах каталізу сильною кислотою Бренстеда були успішно використані електронозбагачені гетероциклічні системи, такі як індоли та піроли. За наявності в структурі кетіміну на основі етилтрифторопірувату **1.1-29** α-метилбензильної хіральної захисної групи приєднання відбувається з високою регіо- та стереоселективністю і після гідрогенолізу бензильного угрупування приводить до оптично активних естерів α-гетарил-α-трифторометилгліцину **1.1-30** і **1.1-31** (**схема 1.1-10**) [46]. Слід відмітити, що енантіоселективне аміноалкілування галоген-заміщених (Cl та Br) індолів та піролів відбувається так само з високою ефективністю та селективністю, однак через лабільність звязку C-Hal виділити цільові галогенвмісні амінокислоти після проведення каталітичного гідрогенолізу не вдається, що є суттєвим обмеженням застосування хіральних бензильних захисних груп.

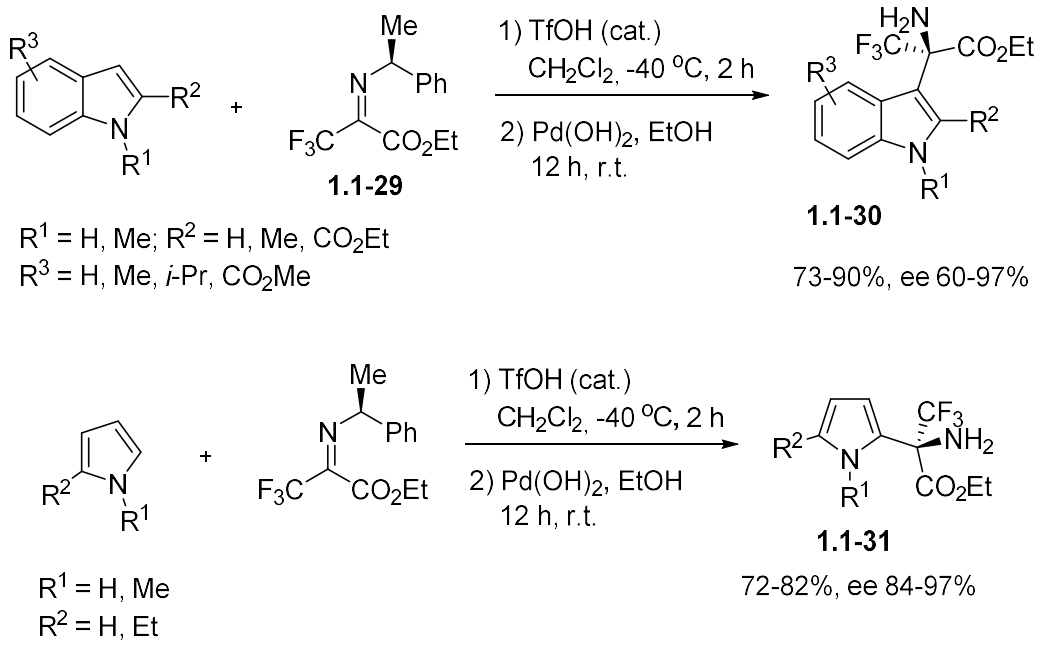


Схема 1.1-10

Реакція Фріделя-Крафтса N-*пара*-метоксифенілкетімінів на основі трифторопіруватної кислоти **1.1-32** із заміщеними індолами відбувається у присутності сильних кислот Льюіса (трифторацетат міді або трихлорид алюмінію) вже при кімнатній температурі і була обрана для синтезу серії естерів α-(3-індоліл)-α-трифторометиламінокислот **1.1-33** для подальшого їх детального вивчення як нових інгібіторів оборотної транскриптази ВІЛ та противірусних засобів (**схема 1.1-11**) [24]. Показано, що при використанні каталітичних кількостей трифтороацетату міді (II) відповідні продукти, що не містять захисної *N*-PMP групи, в багатьох випадках можуть бути виділені в одну стадію. При тестуванні антивірусної активності були ідентифіковані високоактивні та низькотоксичні похідні, що пригнічували розмноження вірусів з EC_{50} до 47 nM. Окремо було відзначено, що (*R*)-енантіомери описаних сполук є значно активнішими інгібіторами у порівнянні з (*S*)-енантіомерами.

Хіральні трифторометил-N-бензилкетіміни **1.1-34** вступають в реакцію Штрекера з TMSCN в умовах каталізу кислотами Льюіса і приводять до похідних α-амінонітрилів **1.1-35** з помірною діастереоселективністю (**схема 1.1-12**) [47].

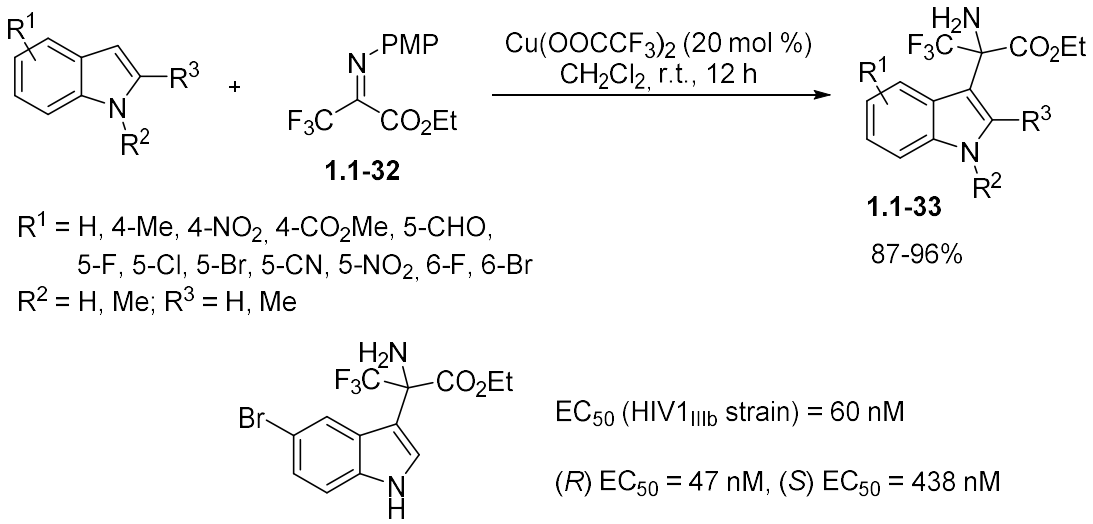


Схема 1.1-11

У більшості випадків отримані суміші діастереомерів були розділені за допомогою колонкової хроматографії. Енантіомерно чисті амінонітрили (*R*,*R*)-**1.1-35а** та (*S*,*R*)-**1.1-35б** були перетворені двома різними методами в (*R*)- та (*S*)-α-трифторометилаланін **1.1-36** з виходами 66% та 60% відповідно.

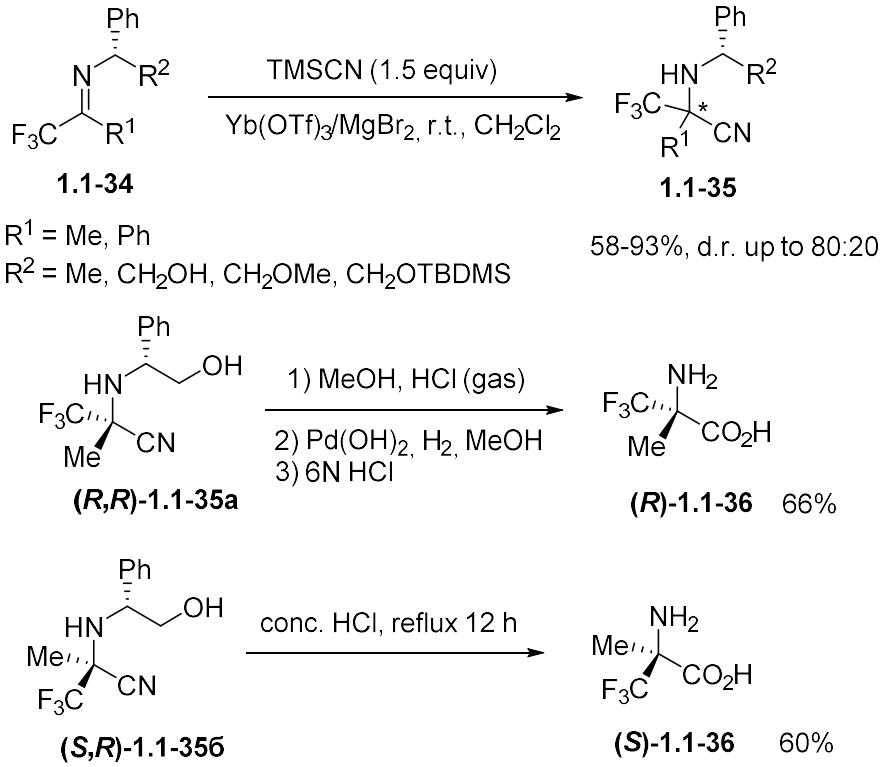


Схема 1.1-12

Перший органокаталітичний енантіоселективний синтез за Штрекером α-трифторометилзаміщених амінокислот з четвертинним стереоцентром був

здійснений із застосуванням тіосечовини Такемото як каталізатора (**схема 1.1-13**) [48]. Енантіомерно чисті продукти приєднання ціано групи **1.1-37** одержувались простим методом перекристалізації. Подальше зняття захисної PMP групи ти кислотний гідроліз приводив до цільової оптично чистої амінокислоти **1.1-38**.

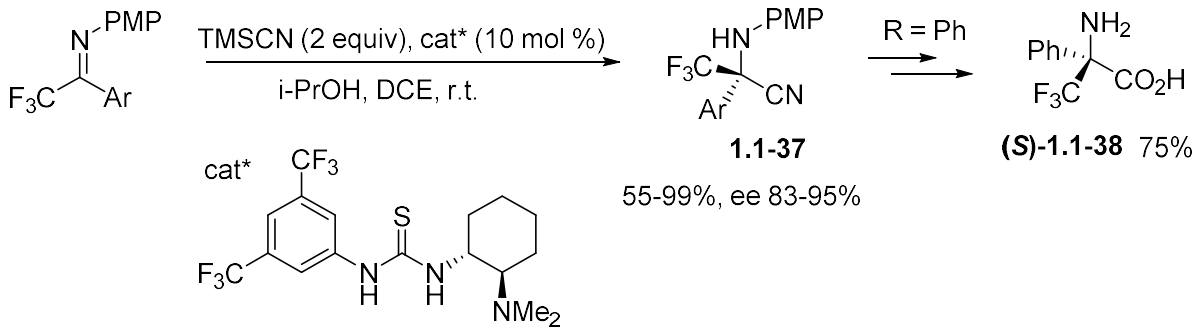


Схема 1.1-13

Більш детальне вивчення органокаталітичної реакції Штрекера виявило неочікуваний ефект трифторометильної групи на реакційну здатність субстрату та енантіоселективність приєднання ціаніду (**схема 1.1-14**) [49]. Показано, що в умовах каталізу модельною тіосечовиною Шрайнера **1.1-39** більш електрофільні фтороалкілкетіміни **1.1-40a,b** не вступали в реакцію з TMSCN на противагу аналогічному метилкетіміну **1.1-40c**, який давав відповідний продукт типу **1.1-37c** з виходом 48% в однакових умовах. Автори припускають, що тіосечовина **1.1-39** є більш ефективним каталізатором у випадку нефторованого кетіміну завдяки утворенню водневих звязків з атомом нітрогену за участю обох NH груп (комплекс **A**). При введенні атомів фтору, більш вигідним стає комплекс **B**, який менш ефективно компенсує негативний заряд на атомі нітрогену в перехідному стані реакції Штрекера. Запропонований механізм підтверджується квантово-хімічними розрахунками. Знайдено, що хіральна біфункціональна сечовина **1.1-41** є більш активним органокаталізатором завдяки наявності фрагмента основи Льюіса і приводить до утворення бажаних фтороалкілвмісних амінонітрилів **1.1-37a,b** з високими виходами та енантіоселективністю. Цікаво, що метилкетімін при цьому давав лише рацемічний продукт **1.1-37c**. Таким чином, механізм каталітичної дії

органокаталізатора, який може змінюватись при введенні в структуру кетіміну **1.1-40** фторалкільних груп, має визначальне значення для енантіоконтролю реакції.

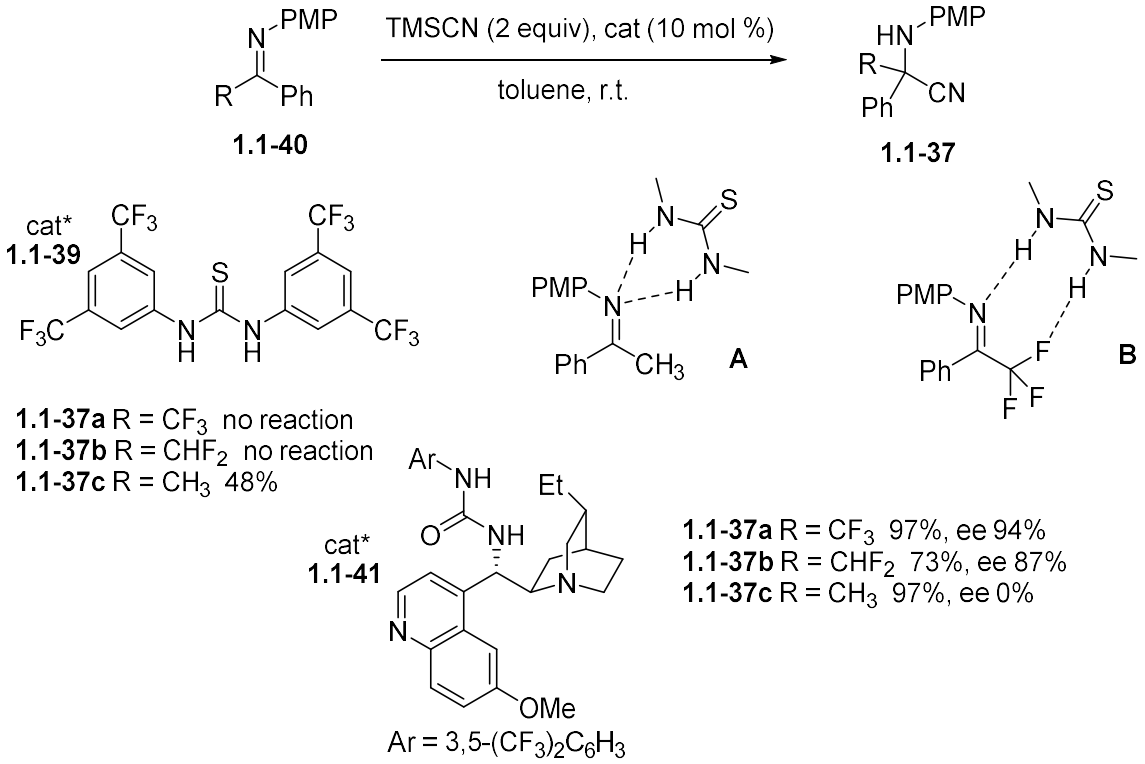


Схема 1.1-14

Окрім того, пізніше в якості ефективного середовища для реакції Штрекера був запропонований етиленгліколь, в якому приєднання TMSCN може відбуватися без каталізатора [50]. Також був розроблений більш економний та удосконалений однореакторний органокаталітичний метод синтезу α-амінонітрилів виходячи з трифторометилкетонів, анілінів та TMSCN як джерела нуклеофільного ціаніду [51]. Реакція аза-Генрі за участю кетімінів **1.1-42** на основі трифторопіруватів та нітроалканів як С-нуклеофілів давала відповідні нітроаміни **1.1-43** з виходами до 98% (**схема 1.1-15**) [52].

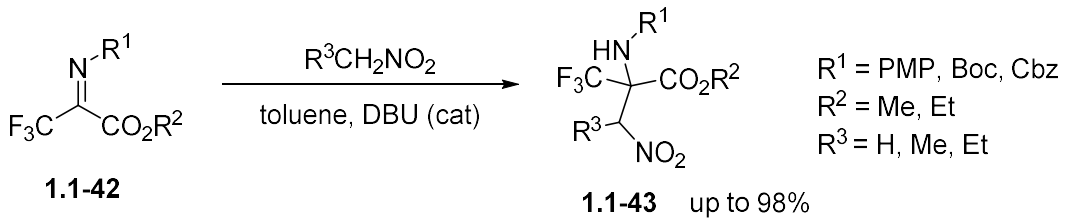


Схема 1.1-15

1.1.2 Активовані N-ацил- та N-сульфонілтрифторометилкетіміни

Згідно літературних даних ациклічні N-ацил трифторометилкетіміни в реакціях з C-нуклеофільними реагентами представлені майже виключно похідними N-ацил трифторопіруватімінів. Поясненням їх поширеності є доступні методи синтезу, що базуються на конденсації естерів трифторопіруватної кислоти з карбаматами [53]. Наявність додатково естерної групи разом з електроноакцепторним N-ацильним угрупованням суттєво підвищує електрофільність C=N зв'язку, внаслідок чого вказані кетіміни вступають в реакції приєднання в значно м'якших умовах [54–60]. Окрім того, їх іншою беззаперечною перевагою є легкість зняття типових N-ацильних захисних груп, особливо *трет*-бутоксикарбонільної (Boc) та бензилоксикарбонільної (Cbz), на відміну від описаних у попередньому підрозділі субстратів з N-арильними(алкільними) замісниками.

N-Cbz-фторалкілкетіміни **1.1-44** знайшли застосування як білдинг блоки в синтезі фтороалкілзаміщених аналогів біоактивних циклічних пептидів (**схема 1.1-15**). З цією метою продукт приєднання бензилмагнійброміду **1.1-45** внутрішньомолекулярною циклізацію за участю N-Cbz групи перетворювався в циклічний ангідрид **1.1-46**, який був задіяний у формуванні пептидних зв'язків із фрагментами природних амінокислот [61]. Одержані у вигляді двох діастереомерних форм фторовмісні циклічні пептиди **1.1-47** були розділені методом HPLC. Лише (*S*)-ізомер показав високу спорідненість до рецепторів тромбоцитів, яка у кількісному вираженні практично не відрізнялась від активності природного аналога. Додаткові дослідження структури пептидів методом ЯМР показали мінімальний вплив CF_3 групи на частку біоактивних конформаційних популяцій, що підтверджує значний потенціал введення фтороалкільних груп як інструменту модулювання фізико-хімічних властивостей та фармакокінетичних параметрів поліпептидів [62].

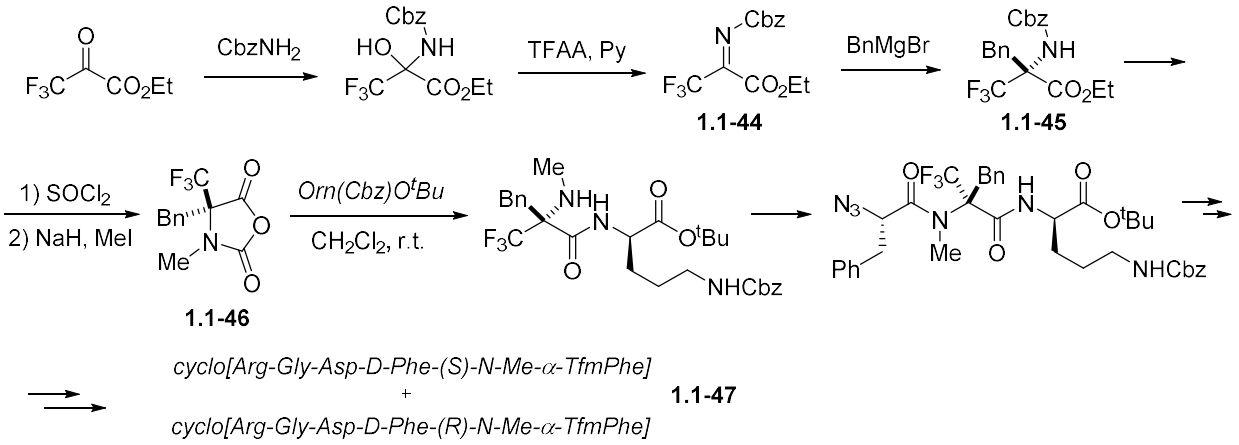


Схема 1.1-15

Одним з ефективних методів синтезу рацемічного лікарського препарату проти хвороби африканський трипаносомоз та Pneumocystis carinii pneumonia ефлорнітину (α-дифторометилорнітину) **1.1-48** та його трифторометилвмісного аналога **1.1-49** є нуклеофільне приєднання N,N-біс(TMS)амінометилацетиліду літію до N-Boc-захищених кетімінів **1.1-50** з подальшим гідрогенуванням, що супроводжується спонтанною лактимізацією, та обробкою гідрохлоридною кислотою при 80 °C (**схема 1.1-16**) [63].

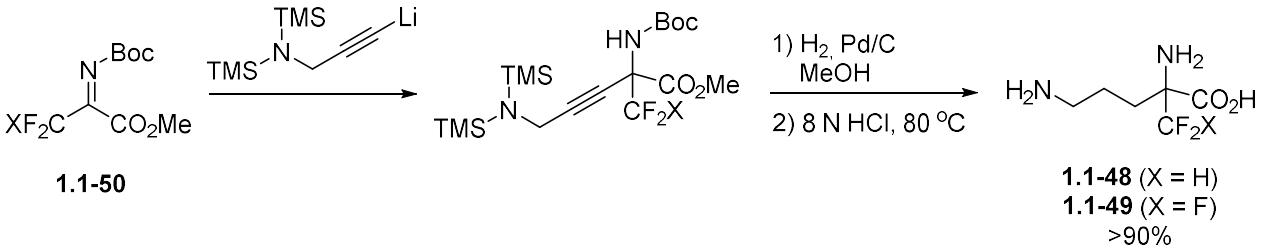


Схема 1.1-16

Нещодавно було повідомлено про каталітичний енантіоселективний підхід до нуклеофільного алкінілювання N-Cbz кетімінів **1.1-51** [64,65]. Метод базується на використанні хіральних комплексів родію (**схема 1.1-17**) та може слугувати для одержання оптично чистих трифторометилзаміщених аналогів талідоміду **1.1-52**, для яких, як відомо, конфігурація стереоцентру має визначальний вплив на спектр терапевтичної дії та побічних ефектів [66].

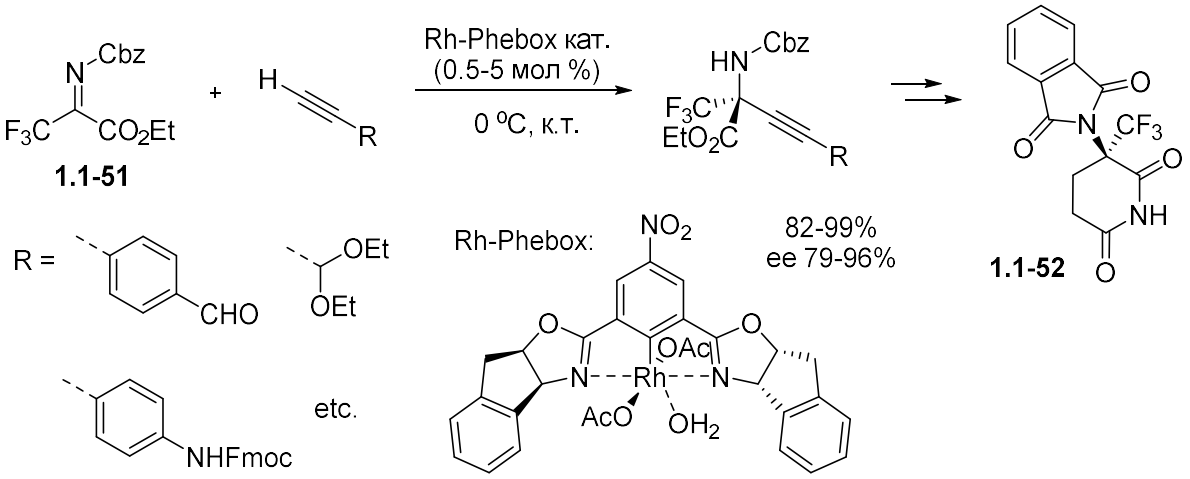


Схема 1.1-17

α-Алкінілзаміщені продукти приєднання **1.1-53** використані як інтермедіати в синтезі важкодоступних похідних амінокислот **1.1-54** [67] та як прекурсори для внутрішньомолекулярної реакції «єн-ін» метатезису в синтезі високофункціоналізованих піролідинів **1.1-55** (**схема 1.1-18**) [68].

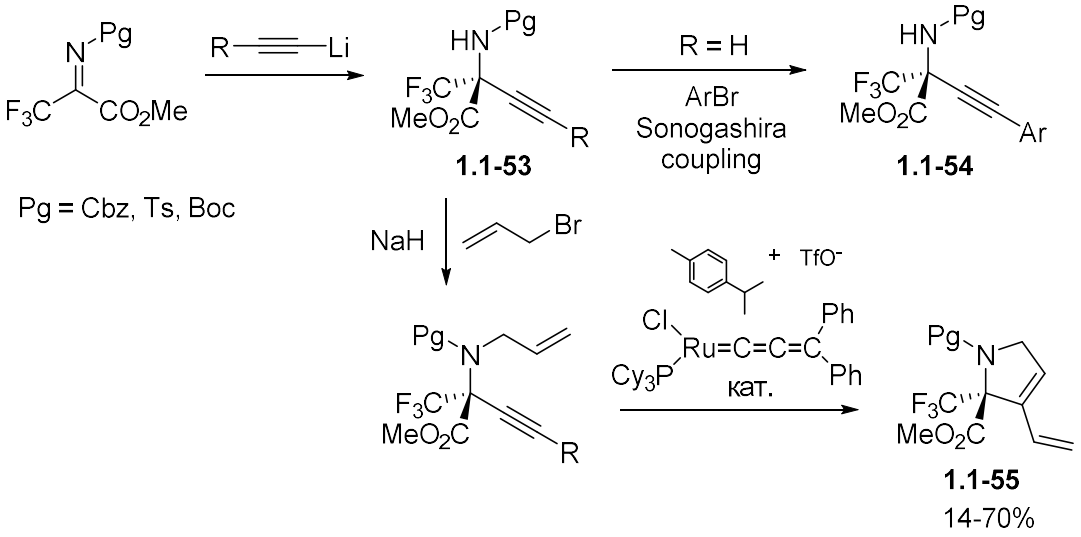


Схема 1.1-18

Гетероциклічні аналоги трифтораланіну **1.1-56**, **1.1-57** та **1.1-58** були одержані циклоконденсацією N-Boc-іміну метилтрифторопірувату **1.1-59** з C,N-1,3-бінуклеофільними ациклічними та гетероциклічними єнамінами, або C,O-1,3-бінуклеофільним ацетилацетоном відповідно [69–71]. Вважається, що в усіх випадках реакція починається з аміноалкілування нуклеофільного атома карбону (**схема 1.1-19**).

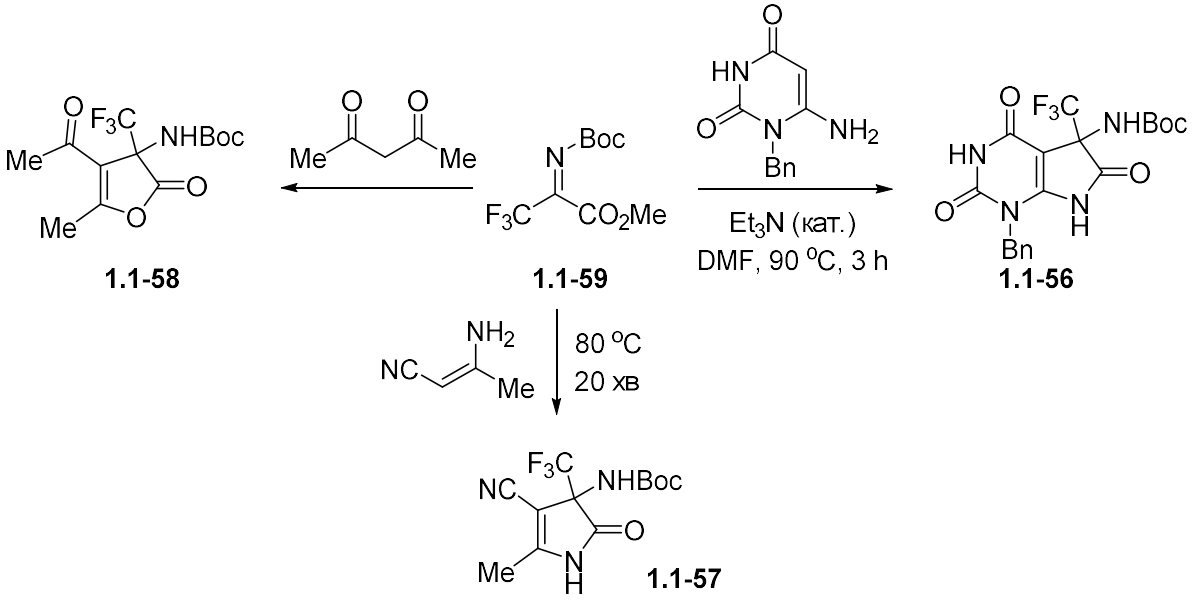


Схема 1.1-19

Біоперспективні похідні α-(3-індоліл)-α-трифторометиламінокислот **1.1-60** були отримані в м'яких умовах з високою енантіоселективністю асиметричною органокаталітичною реакцією за участю активованих N-Boc захищених кетімінів **1.1-61** та індолів **1.1-62** [72]. Ефективним каталізатором такого процесу є хіральна кислота Бренстеда **1.1-63** (**схема 1.1-20**).

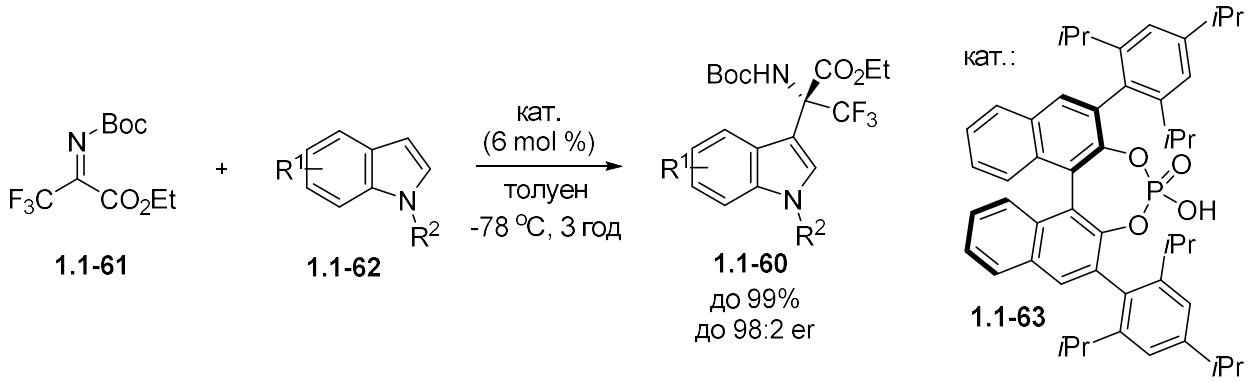


Схема 1.1-20

Хіральний етил-*п*-толілсульфоксид **1.1-64** може виступати синтетичним еквівалентом α-гідроксиетил аніону при реалізації нуклеофільного приєднання до кетімінів **1.1-65** з наступним перегрупуванням Паммерера (**схема 1.1-21**) [73]. Перегрупування діастереомерно чистого продукту приєднання **1.1-66** ініціюється трифтороцтовим ангідридом та відбувається через стадію утворення проміжного циклічного σ-сульфурану **1.1-68**, який у присутності

основи перегруповується в сульфенамід **1.1-69** з повною інверсією конфігурації третинного стереоцентру. Відновне відщеплення сірковмісного угруповання приводить до оптично чистого естеру α-трифторометилтреоніну **1.1-70**. Другий діастереомер **1.1-67** також вступає в дане перетворення, однак перегрупування відбувається дещо повільніше.

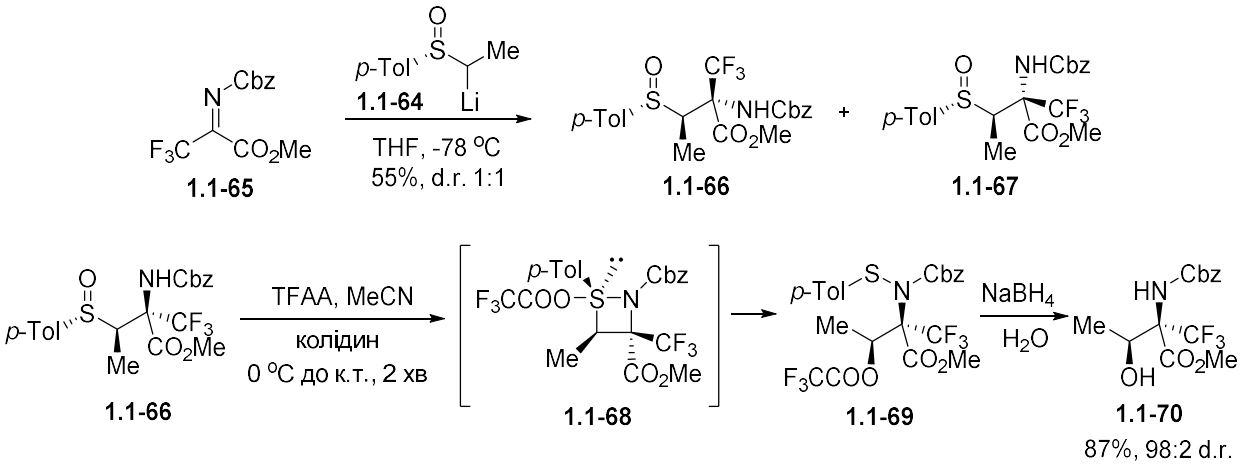


Схема 1.1-21

Рацемічні α-трифторометил-α-аміно-β-сульфонілгідроксамати **1.1-70** були синтезовані шляхом нуклеофільного приєднанням стабілізованих карбаніонів метилсульфонів до N-Cbz-заміщеного кетіміну **1.1-71** (**схема 1.1-22**) [21]. Одержані сполуки досліджувались як інгібітори металопротеїназ (ММР) для з'ясування впливу трифторометильної групи на інгібуючу активність в серії споріднених похідних α-аміногідроксаматів. Найактивніший гідроксамат **1.1-70** пригнічував ММР-3 та ММР-9 з IC50 14 та 1 nM відповідно, але практично не впливав на ММР-1 (>5000 кратна різниця активності). Результати біологічних тестів вказують на те, що трифторометильна група, не дивлячись на її високу гідрофобність та об'ємність, може бути введена в α-положення структур даного класу інгібіторів з метою суттєвого підвищення активності та покращення профілю селективності до ізоформ досліджуваного ензиму.

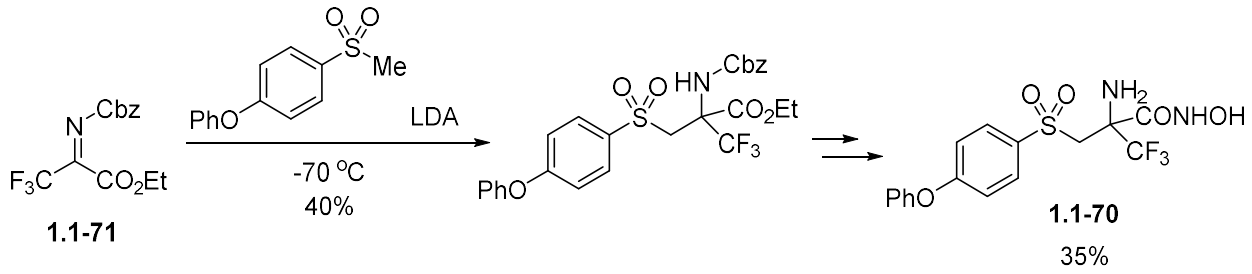


Схема 1.1-22

N-Boc- та N-Bz-захищені кетіміни також легко реагують з β-амінофосфонатами **1.1-72** у присутності *н*-бутиллітію (**схема 1.1-23**) [74]. Диметиламіногрупа може бути відщеплена за Гофманом з утворенням функціональних похідних вінілфосфонатів **1.1-73**.

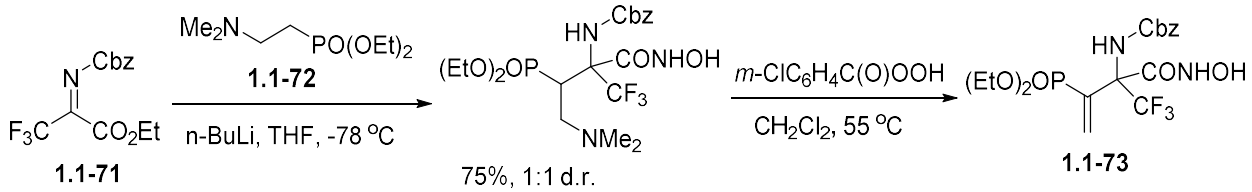


Схема 1.1-23

Одним з напрямків досліджень з пошуку міметиків RGD-вмісних пептидів, що містять трифторометильну групу як конформаційний модифікатор, став дизайн та випробовування антитромботичної дії пептидних сполук на основі α-трифторометил-α-гідроксиаспарагінової кислоти. Знайдено, що нуклеофільний титанорганічний єнолят, згенерований в системі $TiCl_4/(i\text{-Pr})_2EtN$ з хірального N-ацилоксазолідинону Еванса **1.1-74** в реакції з кетіміном **1.1-71** здатний стереоселективно давати лише *анти* продукти приєднання **1.1-75** та **1.1-76** у співвідношенні 91:9 за оптимальних умов (**схема 1.1-24**) [75]. Адукт **1.1-75** був перетворений в бажане похідне амінокислоти **1.1-77** з *R* конфігурацією α-стереоцентру.

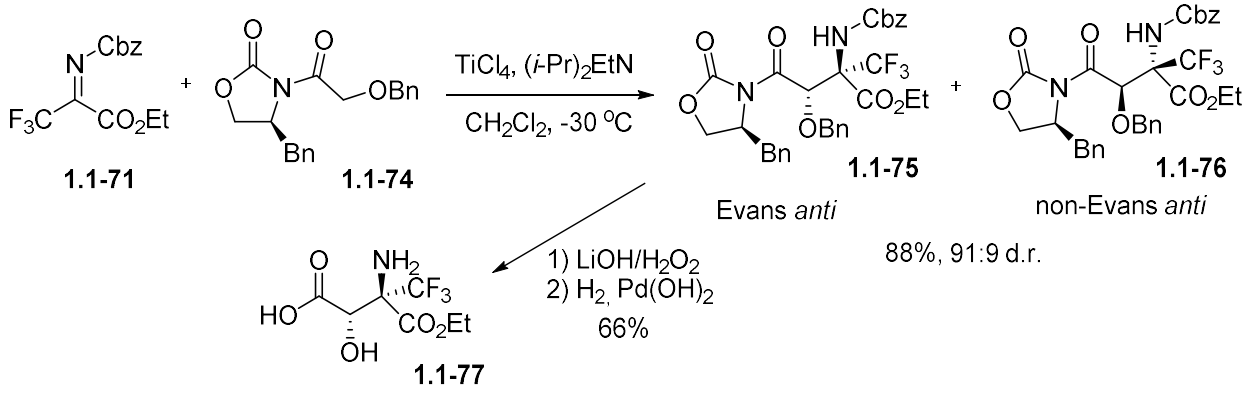


Схема 1.1-24

Енантіоселективна аза-бензоїнова реакція, що каталізується хіральними N-гетероциклічними карбенами є оригінальним прикладом приєднання «unpolung» C-нуклеофілів до активованого звязку C=N. Показано, що N-Boc-заміщені кетіміни **1.1-78** є зручними субстратами для асиметричного органокаталітичного синтезу четвертинних трифторометилвмісних α-амінокетонів **1.1-79** за Штеттером (**схема 1.1-25**) [76]. Приєднання α,β-ненасичених альдегідів відбувається з високими виходами та енантіомерним надлишком лише при наявності вільної гідрокси групи в структурі каталізатора типу **1.1-80**, що, очевидно, сприяє додатковій координації та активації кетіміну на стадії електрофільної атаки інтермедіата Бреслоу [77]. Діастереослективне відновлення кето групи в продуктах реакції реалізовано дією $LiBH_4$ в диетиловому етері в результаті чого одержані аміноспирти **1.1-81**.

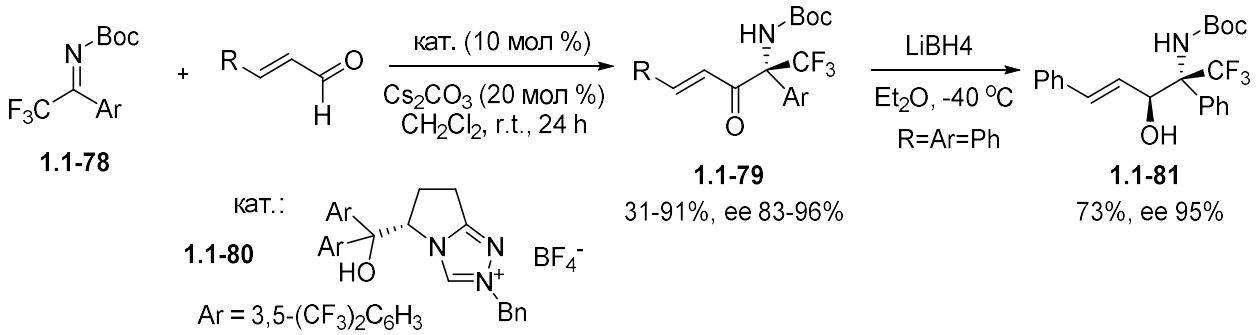


Схема 1.1-25

Унікальним прикладом ациклічних N-Boc-трифторометилкетімінів є сполуки **1.1-82**, які містять стирильний замісник і тому можуть розглядатися як активовані азадієни. В циклоконденсації з α-хлоральдегідами **1.1-83** вони дають похідні 3,4-дизаміщених 6-трифторометилдигідропіридин-2(1*H*)-ону **1.1-84** (**схема 1.1-26**) [78]. Як і в попередньому випадку реакція каталізується хіральними N-гетероциклічними карбенами і характеризується високими *цис*-діастереоселективністю та енантіоселективністю. У зв'язку з цим припускається, що ключова стадія [2+4]-циклоприєднання нуклеофільного інтермедіату **A** до азадієну відбувається за синхронним механізмом.

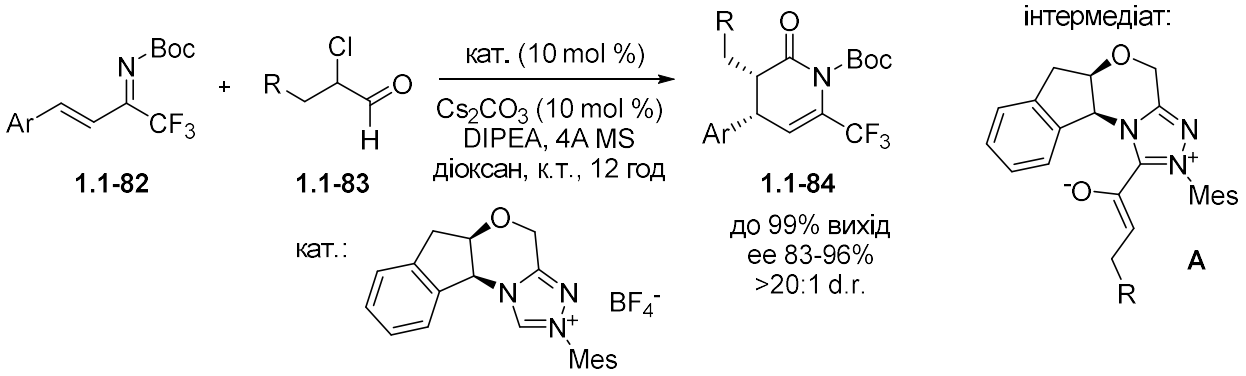


Схема 1.1-26

Асиметрична вінілогічна реакція типу Манніха між бутенолідами **1.1-85** та активованими алкініл кетімінами **1.1-86** була адаптована для синтезу високофункціональних спіроциклічних систем з двома послідовними четвертинними стереоцентрами (**схема 1.1-27**) [79]. Каталізатором даного перетворення слугував хіральний комплекс Zn-ProPhenol. Отримані продукти **1.1-87** були запропоновані як білдинг блоки для синтезу фторовмісних аналогів ряду біоактивних природних сполук, наприклад (–)-секурініну.

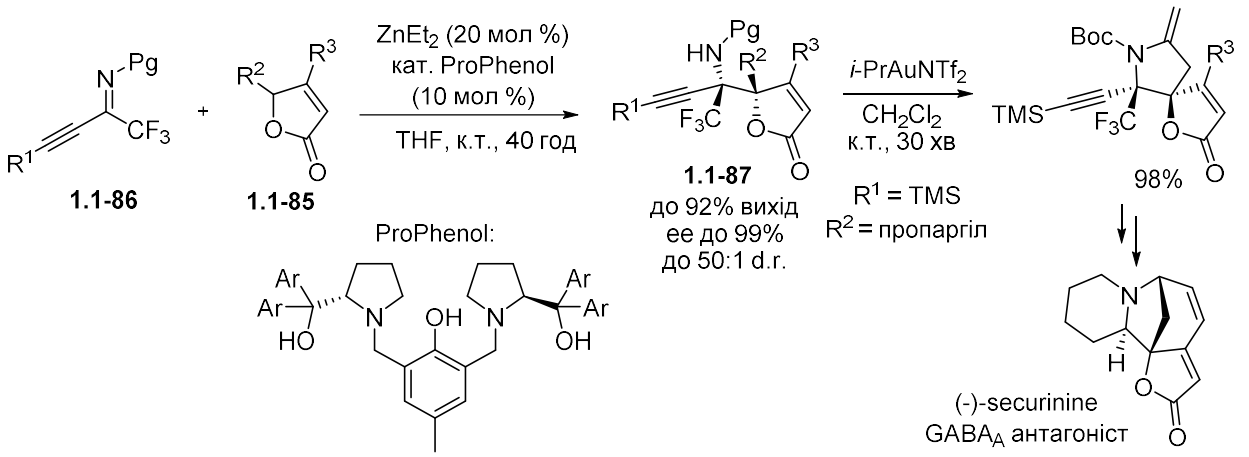


Схема 1.1-27

1.1.3 Хіральні N-сульфінілтрифторометилкетіміни

Хіральні N-*п*-толіл- та N-*трет*-бутилсульфінільна групи є найбільш поширеними асиметричними індукторами в синтезі нерацемічних похідних амінів на основі реакцій приєднання до відповідних альдімінів та кетімінів. До того ж, вказані групи володіють електронокацепторними властивостями, які є менш вираженими ніж у сульфонільних груп, однак достатніми для прояву підвищеної електрофільності та реакційної здатності зв'язаної імінної функції. Для добування вихідних субстратів найчастіше застосовується конденсація хіральних сульфініламідів Девіса-Ельмана з карбонільною компонентою (альдегіди та кетони) у присутності етилату/ізопропілату титану або метод Штаудінгера, що базується на використанні хіральних сульфінілімінофосфоранів. Приєднання С-нуклеофілів характеризується високим і часто легко передбачуваним стереоконтролем завдяки стабільності *Е*-конфігурацій імінів, у тому числі кетімінів з трифторометильною групою, в яких N-сульфінільна та CF_3 групи знаходяться у *транс*-положенні одна до одної.

N-*п*-Толілсульфінілтрифторометилкетіміни **1.1-88** приєднують алкілмагнійгалогеніди з помірною діастереоселективністю, що зростає при нарощуванні стеричних перешкод з боку алкільної групи R (**схема 1.1-28**) [80–82]. Бензил та аллілмагнійгалогеніди приводять до суміші продуктів **1.1-89** та **1.1-90** з оберненим співвідношенням ізомерів. Перевагою розробленої

методології є можливість відщеплення захисної сульфінільної групи дією (–)-ментолу в кислих умовах. (–)-Ментилсульфінат **1.1-91** при цьому може бути регенерований у вигляді індивідуального епімеру та застосований повторно для синтезу хірального субстрату **1.1-88** [34,35]. N-*трет*-Бутилсульфінілтрифторометилкетімін в реакції з аллілцинкорганічним реагентом приводить до продукту з діастереомерним співвідношенням 85:15, що загалом є набагато нижчим показником у порівнянні з аналогічними перетвореннями за участю нефторованих кетімінів [83].

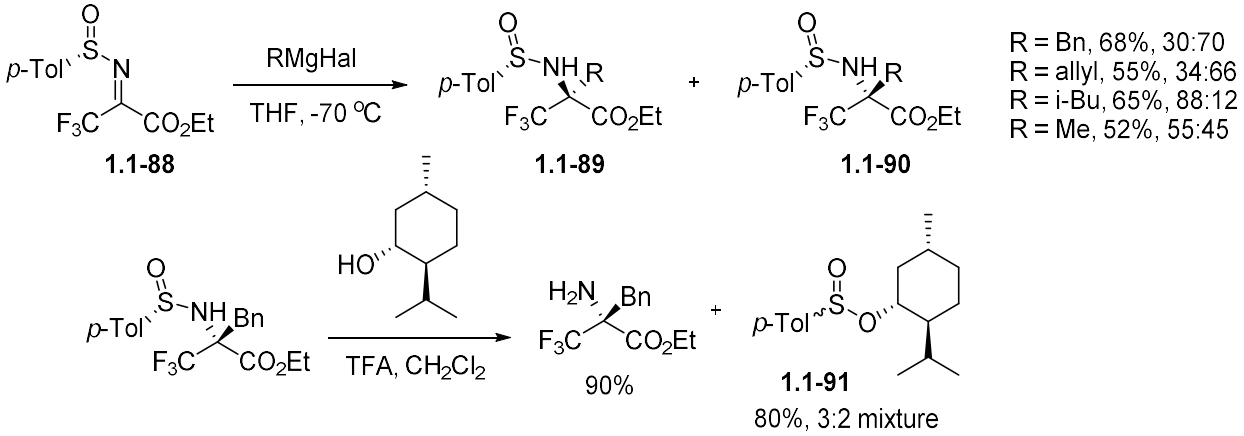


Схема 1.1-28

На противагу простим алкіллітійорганічним реагентам приєднання ацетиленідів літію до N-*трет*-бутилсульфінілтрифторометилкетімінів **1.1-92** було здійснене з повною діастереоселективністю при додаванні до реакційної суміші ізопропілату титану як каталізатора (**схема 1.1-29**) [84]. Метод дозволяє одержувати оптично чисті пропаргілтрифторометиламіни **1.1-93** після зняття сульфінільної групи з сульфінамідів **1.1-94** в м'яких умовах.

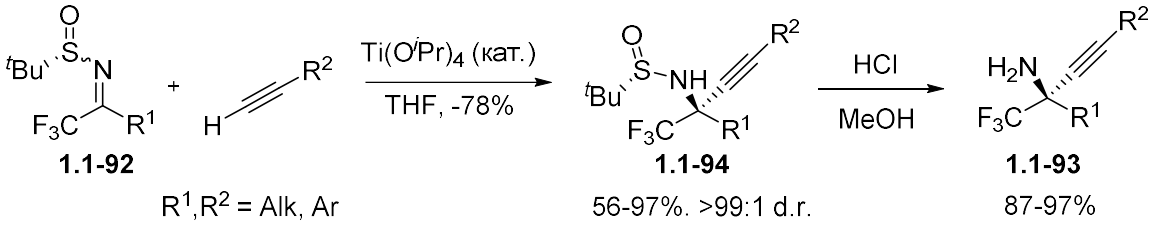


Схема 1.1-29

α,β-Ненасичені N-*трет*-бутилсульфінілтрифторометилкетіміни **1.1-95** містять систему кон'югованих подвійних зв'язків C=C та C=N однак в реакціях з літійорганічними сполуками різноманітного типу приводять лише до продуктів 1,2-приєднання з близькими до ідеальних показниками діастереоселективності (**схема 1.1-30**) [85]. З'ясовано, що виходи сульфінамідів **1.1-96** залежать від природи розчинника і, що характерно, значно зростають при зниженні концентрації літійорганічного реагенту. Синтетичний потенціал методу було продемонстровано одержанням оптично чистої амінокислоти **1.1-97** з хорошим загальним виходом відповідно до схеми, в якій ключовою стадією виступав озоноліз C=C зв'язку.

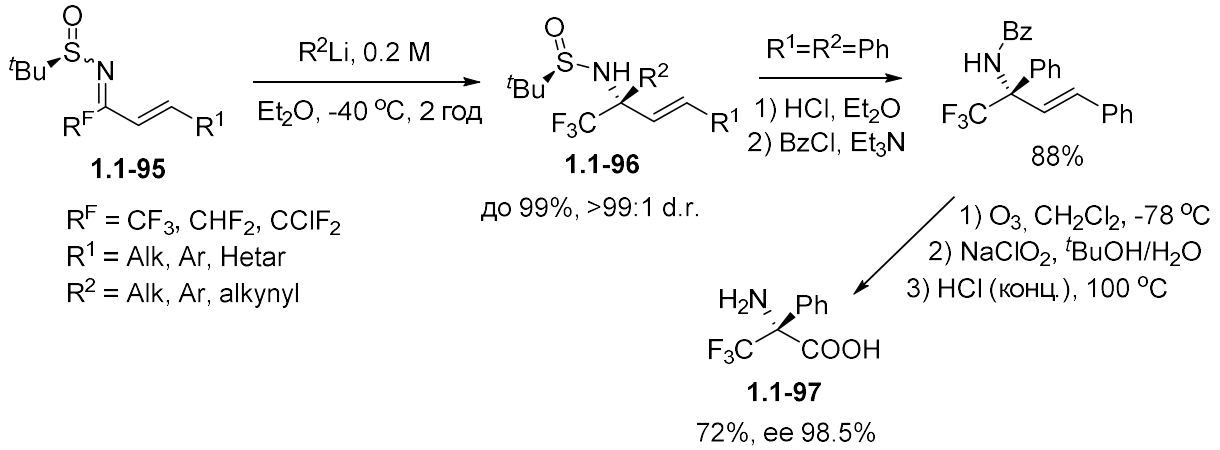


Схема 1.1-30

Практичний метод конструювання азиридинових циклів з трифторометильною групою у альфа-положенні до атома нітрогену було запропоновано взаємодією триметилсульфоксоніум іліду з N-*трет*-бутилсульфінілкетімінами **1.1-98** (схема 1.1-30) [86]. N-Сульфінільна група в продуктах даного перетворення типу **1.1-99** була окиснена в більш електроноакцепторну N-сульфонільну, що дозволило провести нуклеофільне розкриття азиридинового циклу дією триметилсульфоніум іліду та, в кінцевому результаті, отримати оптично чисті похідні алліламінів **1.1-100**. Приєднання метилфосфонату до кетімінів **1.1-98** відкриває шлях до синтезу похідних β-амінофосфонових кислот **1.1-101** (**схема 1.1-31**) [87].

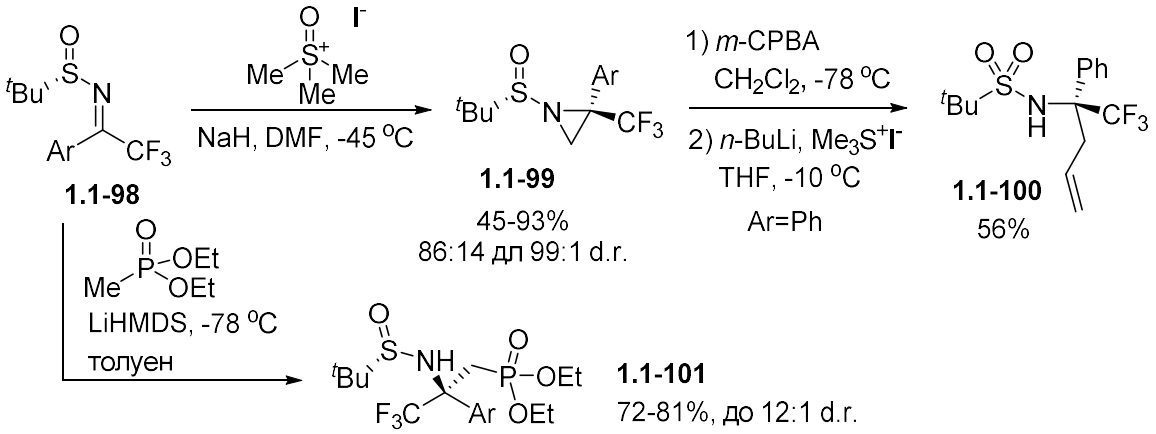


Схема 1.1-31

Єнолати ацетофенонів також легко приєднуються до кетімінів **1.1-98** з діастереоселективним утворенням продуктів **1.1-102** (**схема 1.1-32**) [88]. N-Бензоїл β-амінокетон **1.1-103**, синтезований заміною N-сульфінільної групи на бензоїльну, в реакції з пентахлоридом фосфору неочікувано приводив до утворення суміші ізомерів азиридину **1.1-104** замість похідної оксазину **1.1-105**.

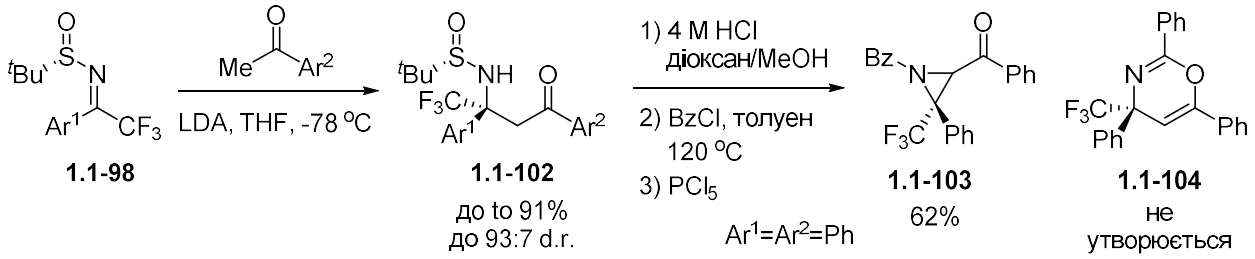
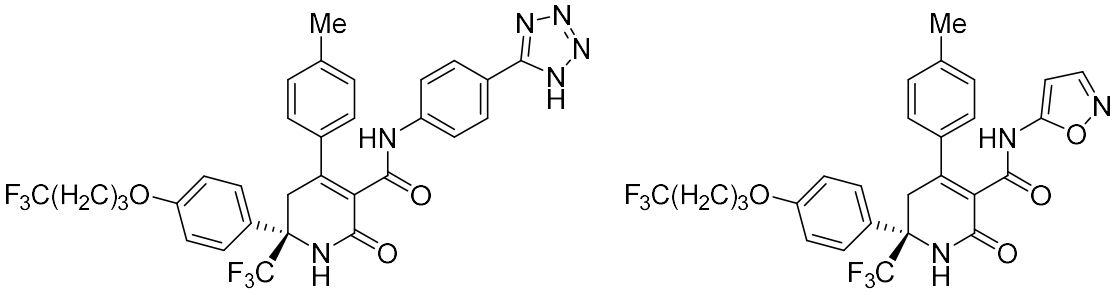


Схема 1.1-32

Постфункціоналізація продуктів приєднання типу **1.1-102** з метою синтезу біоактивних похідних 6-трифторометилпіридин-2(1*H*)-ону була опублікована в патентах компанії Bristol-Myers Squibb (**рисунок 1.1-2**) [89]. Ряд сполук **1.1-105** завдяки вираженим інгібуючим властивостям по відношенню до моноацил гліцеролтрансферази 2 (IC50 до 2 nM) розглядались як клінічні кандидати для лікування хвороб, повязаних з порушеннями метаболізму, таких як діабет 2-го типу та гіперліпідемія.

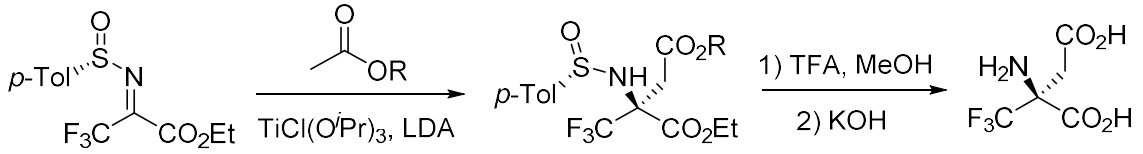


1.1-105а
h-MGAT2 IC50 7 nM

1.1-105б
h-MGAT2 IC50 2 nM

Рисунок 1.1-2

Перший асиметричний синтез енантіомерно чистих (*R*)- та (*S*)-α-трифторометиласпарагінових кислот **1.1-106** у вільній формі було здійснено шляхом приєднання ацетат єнолатів, згенерованих у системі $TiCl(O^iPr)_3$/LDA, до кетімінів **1.1-107** та подальшим послідовним відщепленням сульфінільного захисту та гідролізом продуктів **1.1-108** (схема 1.1-33) [90].



1.1-107

1.1-108
до 96:4 d.r.

(*S*)-1.1-106
70 %

Схема 1.1-33

Реакція Реформатського у присутності CuCl з одержаними *in situ* N-*трет*-бутилсульфінілкетімінами **1.1-109** є доступним варіантом синтезу енантіомерно збагачених білдинг блоків на основі трифторометилзаміщених β-амінокислот (**схема 1.1-34**) [91]. З метою розробки зручного препаративного підходу до одержання цільових продуктів **1.1-110** як вихідні субстрати були запропоновані стабільні геміаміналі **1.1-111**, які на відміну від чутливих до гідролізу та нестабільних кетімінів **1.1-109**, легко виділяються у чистому вигляді та зберігаються за нормальних умов. Діастереоселективність перетворення забезпечується координацією цинку до сульфінільного атома оксигену та більш вигідним екваторіальним положенням CF_3 групи в циклічному перехідному стані типу Циммермана-Тракслера [92]. Відомо, що фторовмісні амінокислоти є цінними компонентами в дизайні пептидоміметиків [93,94]. Для включення

фрагменту нової β-CF_3-β-Me-β-амінокислоти в модельну структуру α/β/α-трипептиду **1.1-112**, була досліджена функціоналізація C- та N-кінців відповідного оптично чистого сульфініламіду **1.1-110**. При цьому утворення пептидного звязку за участю α-третинної аміногрупи через її низьку нуклеофільність вимагало ретельної оптимізації та, як наслідок, нестандартних умов (використання чистих ацилхлоридів) [91].

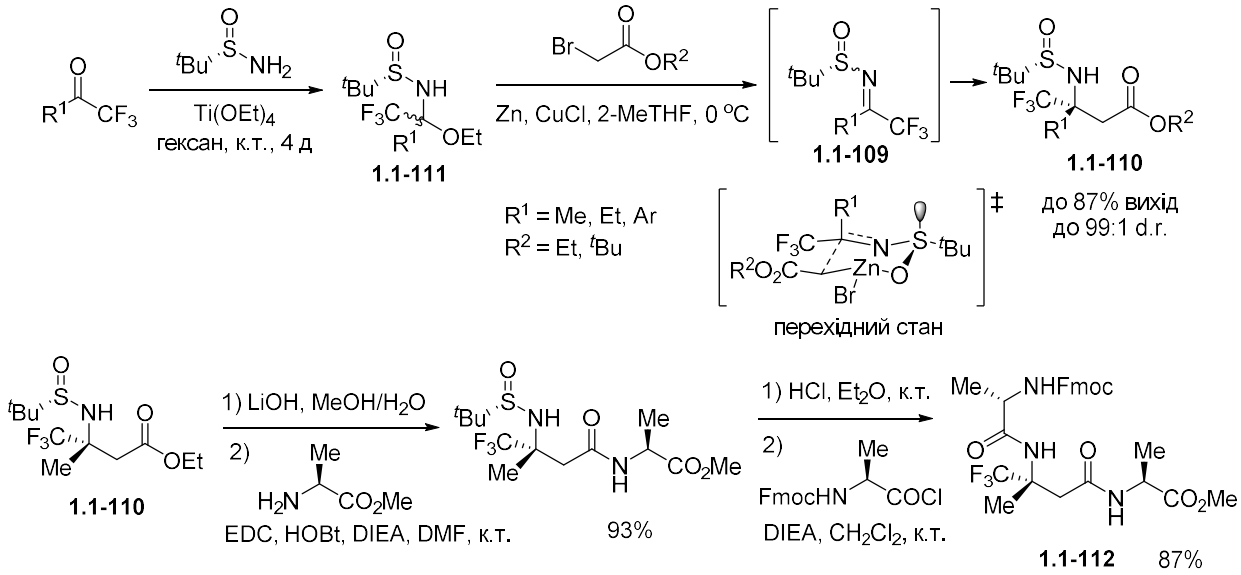


Схема 1.1-34

На основі реакції типу Штрекера з TMSCN був розроблений оригінальний стереоселективний підхід до одержання обох енантіомерів 2-аміно-2-феніл-2,2,2-трифторопропанової кислоти **1.1-113** виходячи з одного енантіомерно чистого кетіміну (*R*)-**1.1-114** (**схема 1.1-35**) [95]. Знайдено, що конфігурація новоствореного карбонового стереоцентру контролюється в залежності від природи розчинника. При використанні гексану при кімнатній температурі з високою діастереселективністю утворювались (*S,R*^{s})-α-сульфініламідонітрили **1.1-115**, тоді як в середовищі DMF у більшості випадків вдалося досягти майже повної інверсії стереоселективності та утворення (*R,R*^{s})-ізомерів **1.1-115** з d.r. до 96:4. Ефект розчинника був пояснений переходом від циклічного перехідного стану **ПС1** типу вже згаданого Циммермана-Тракслера, що найбільш вірогідний в неполярному гексані, до моделі Фудзісава **ПС2** [96], згідно якої

активація TMSCN відбувається із залученням молекули нуклеофільного розчинника ДМФ.

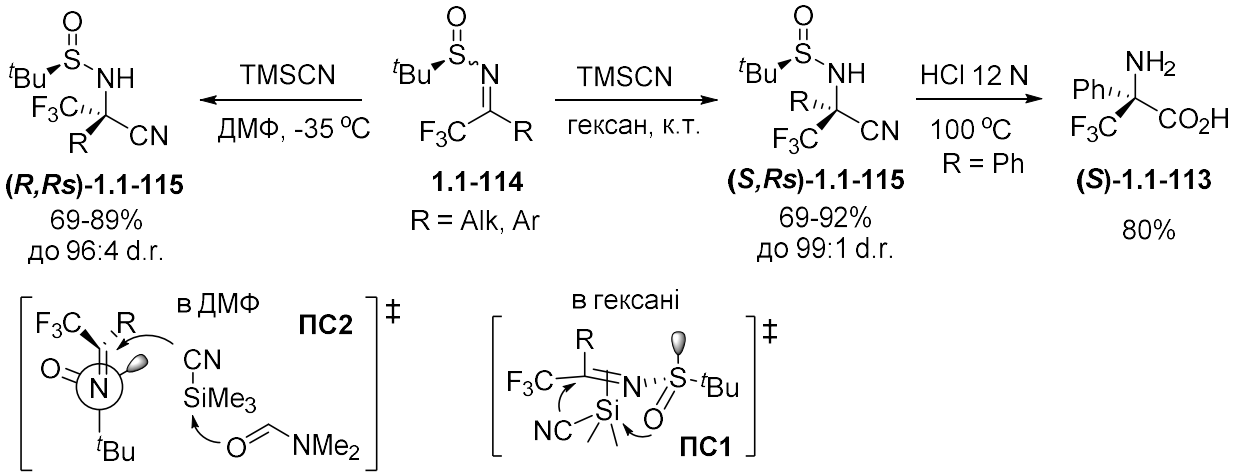


Схема 1.1-35

Прямий метод синтезу аміду 2-аміно-2-арил-2,2,2-трифторопропанової кислоти **1.1-116** можливий методом приєднання карбамоїл аніону формаміду **1.1-117** до сульфінілкетімінів. Однак трифторометилвмісний субстрат в даній роботі був представлений лише одним прикладом **1.1-118** (**схема 1.1-36**) [97].

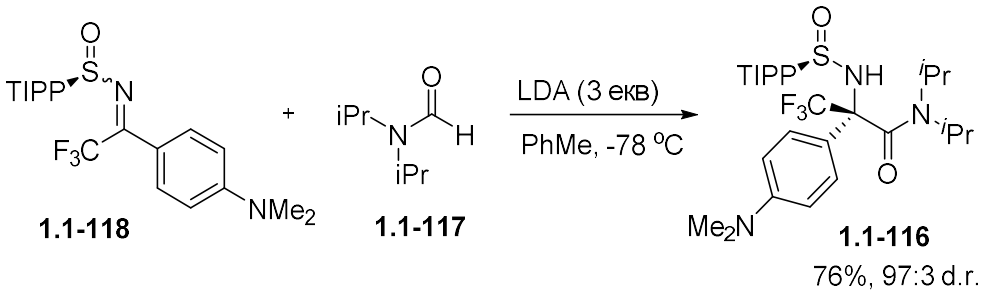


Схема 1.1-36

Асиметрична реакція Реформатського була поширена на α,β-ненасичені сульфінілкетіміни **1.1-119**, які приводили до синтетичних попередників β-вініл-β-амінокислот **1.1-120** (**схема 1.1-37**) [98]. Слід відмітити, що кетіміни **1.1-119** на відміну від некон'югованих аналогів **1.1-114** є значно зручнішими в користуванні реагентами завдяки вищій стабільності за рахунок розподілення електронодефіцитних центрів в кон'югованій системі C=C–C=N. В той же час реакція характеризується повною регіоселективністю, оскільки альтернативний продукт 1,4-приєднання не був зафіксований навіть в слідових кількостях.

Дослідження нуклеофільного ціанування кетімінів **1.1-119** також виявило детермінуючий вплив розчинника на конфігурацію четвертинного стереоценту в продуктах **1.1-121**, аналогічно до некон'югованих субстратів **1.1-114** [99].

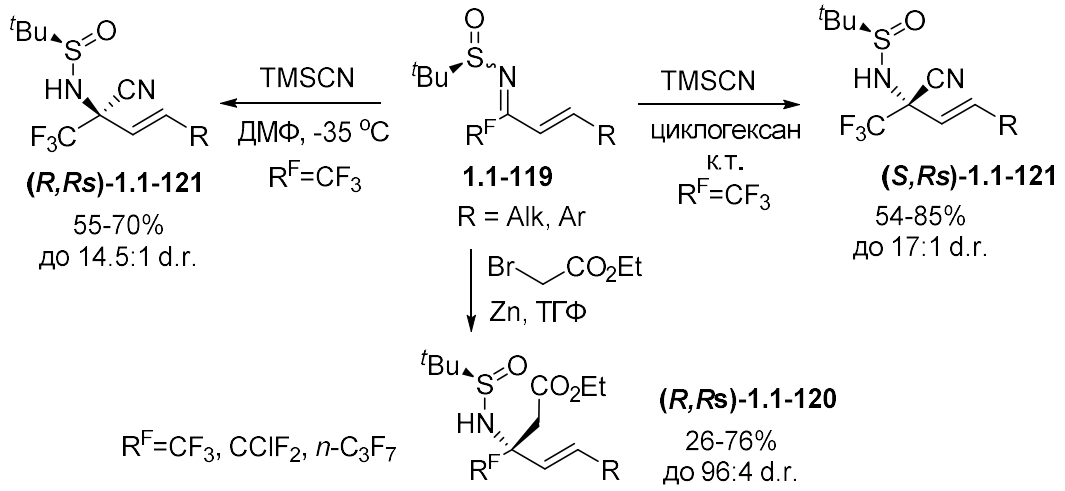


Схема 1.1-37

Нітрометан реагує з α,β-ненасиченими сульфінілкетімінами **1.1-119** у присутності каталітичної кількості K_2CO_3 з регіо- та діастереоселективним утворенням нітропохідних **1.1-122** (**схема 1.1-38**) [100]. Такі продукти є гнучкими мультифункціональними білдинг блоками, що було показано перетвореннями в оптично активні діаміни **1.1-123** та діамінокислоту **1.1-124**. Цікаво, що перфторопропілзаміщений субстрат типу **1.1-119** приводив до суміші стабільних імін-єнамін таутомерів **1.1-125** і **1.1-126** відповідно, які є результатом реалізаціїї кон'югованого 1,4-приєднання нітрометан-аніону. Автори також відмічають, що у разі заміни фтороалкільного замісника R^F на метильну або фенільну групи така реакція не спостерігається в подібних умовах навіть при використанні 1 еквіваленту основи, що вказує на визначальну роль електрофільних груп R^F на реакційну здатність кетімінів.

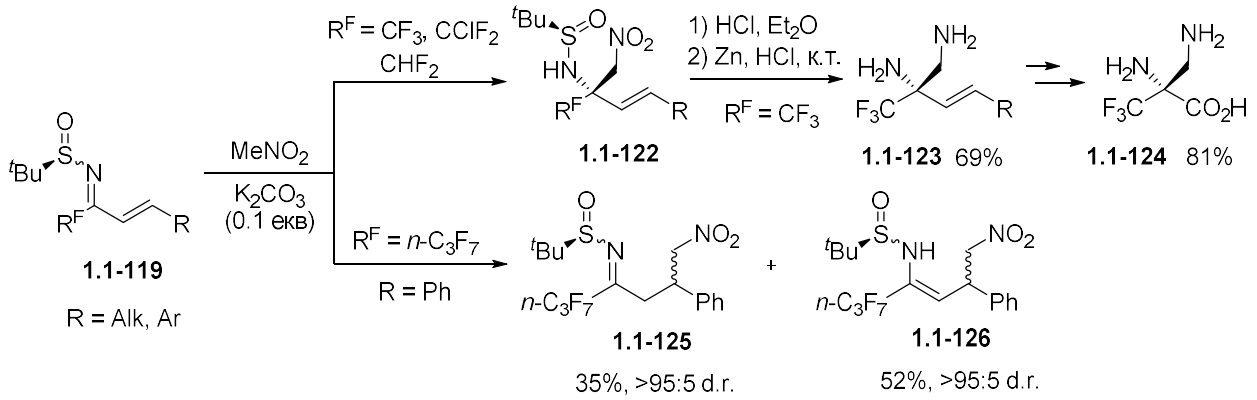


Схема 1.1-38

1.1.4 N-Незаміщені трифторометилкетіміни

N-Незаміщені кетіміни (NH-кетіміни) є поширеними субстратами для каталітичної C-H функціоналізації та анелювання в інденові системи [101–104]. В декількох публікаціях повідомлялось про перегрупування та гетероциклізації, опосередковані участю NH-кетімінів, в похідні кетаміну [105], індолу [106] і хромену [107]. В реакціях алілування кетонів борорганічними реагентами в присутності водного аміаку постулювалось проміжне утворення реакційноздатних N-незаміщених кетімінів [108]. Нещодавно був розроблений каталітичний енантіоселективний варіант даного методу одержання α-третинних первинних амінів [109].

Відносно легкодоступні похідні ізатину **1.1-127**, що містять екзоциклічний фрагмент NH-кетіміну, були використані як субстрати енантіоселективної декарбоксилювальної реакції Манніха з β-кетокислотами та монотіоестерами малонової кислоти (**схема 1.1-39**) [110]. Перетворення каталізується трифлатом міді (II) у присутності хірального ліганду Ph-Box. Продукти реакції **1.1-128** були запропоновані як вихідні сполуки для реалізації короткого синтезу антагоніста cholecystokinin-B/gastrin рецептора (+)-AG-041R.

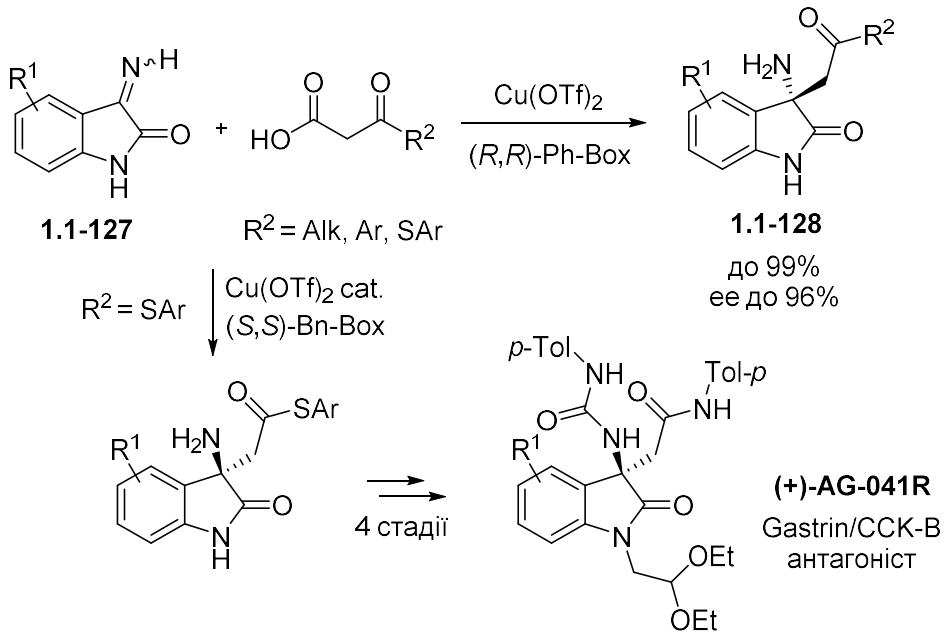


Схема 1.1-39

Про реакції фторалкіл NH-кетімінів з С-нуклеофілами вперше повідомлялось при дослідженні хімічних властивостей найбільш активного N-незаміщеного іміну гексафторацетону [111,112]. В 1993 році Мошером було показано, що менш електрофільний NH-фенілтрифторометилкетімін легко реагує з ціанистоводневою кислотою у присутності органічної основи з утворенням відповідного α-амінонітрилу. Останній розглядався автором повідомлення як потеційна хіральна сольватуюча основа для аналізу нерацемічних сумішей методом ЯМР [113].

Однак систематичне вивчення NH-арилтрифторометилкетімінів та NH-кетімінів на основі естерів трифторопіруватної кислоти як субстратів в реакціях з утворенням нового С-С звязку, в тому числі асиметричних, розпочалось лише останньої декади. Значний внесок в даному напрямку був здійснений нашою групою та групою Ошима. В працях Ошима показано, що кетіміни **1.1-129** можуть бути застосовані в реакціях приєднання з термінальними ацетиленами, включно з фунціоналізованими, що каталізуються діетилцинком в присутності органічної кислоти Бренстеда (**схема 1.1-40**) [114]. Перетворення є хемоселективним по відношенню до NH-кетімінів, оскільки N-PMP заміщені похідні є недостатньо реакційноздатними в даних умовах. Більше того,

приєднання ацетилену відбувається лише по C=N зв'язку кетіміну навіть за присутності в структурі ацетиленвмісного реагенту N-PMP заміщеного фрагменту альдіміну. Використання каталітичної добавки хіральної кислоти приводило до цільових продуктів **1.1-130** лише з помірним значенням енантіомерного надлишку (ee 42-60%).

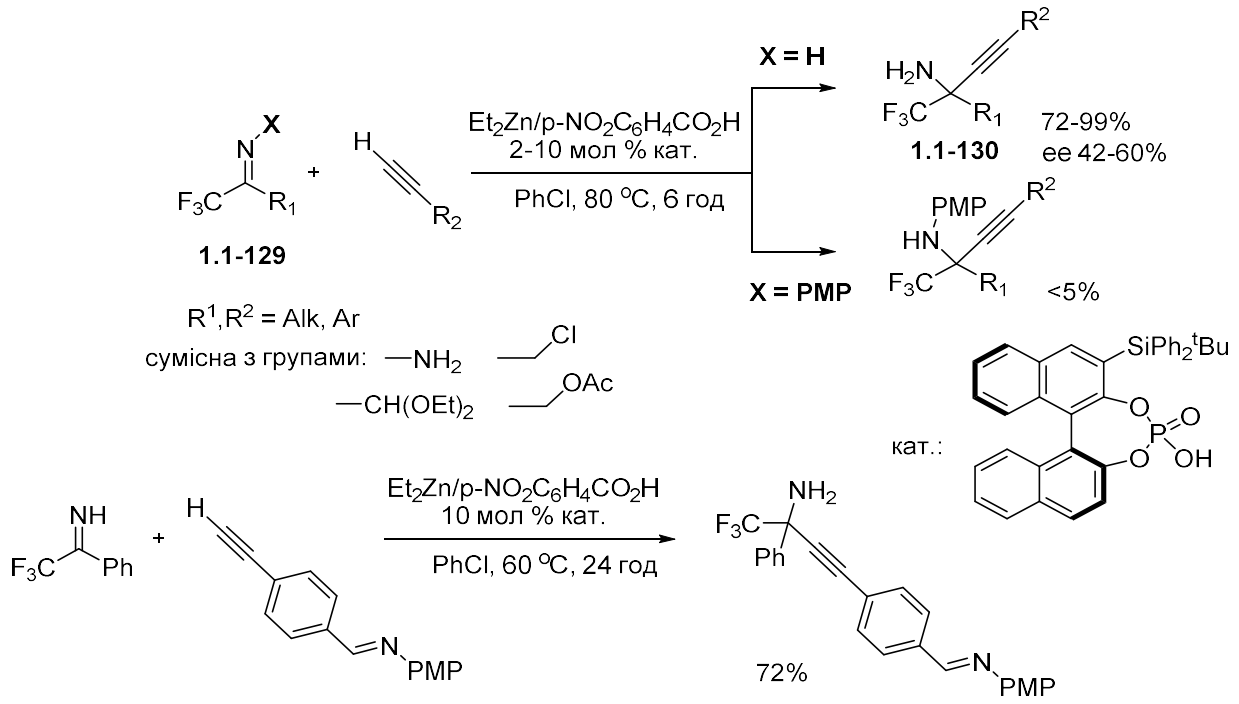


Схема 1.1-40

Трифлати цинку та індію (III) як кислоти Льюіса є ефективними каталізаторами приєднання за Манніхом N-незаміщених трифторометилкетімінів **1.1-131** до C-нуклеофільних 1,3-дикетонів та дибензилмалонату (**схема 1.1-41**). У випадку використання в даному перетворенні найбільш реакційноздатних кетімінів **1.1-132** на основі трифторометилпірувату (R^1=CO_2Et) та додавання біфункціональної тіосечовини як хірального органокаталізатора замість вказаних солей металів спостерігалась енантіоселективна реакція з утворенням похідних β-амінокетонів та β-аміноестерів **1.1-133** з ee 81-94% [115]. Метод був поширений на заміщені інданони **1.1-134** та індолони **1.1-135**, що вперше дозволило отримати оптично збагачені похідні типу **1.1-136** та **1.1-137** з віцинально розташованими двома четвертинними стереоцентрами.

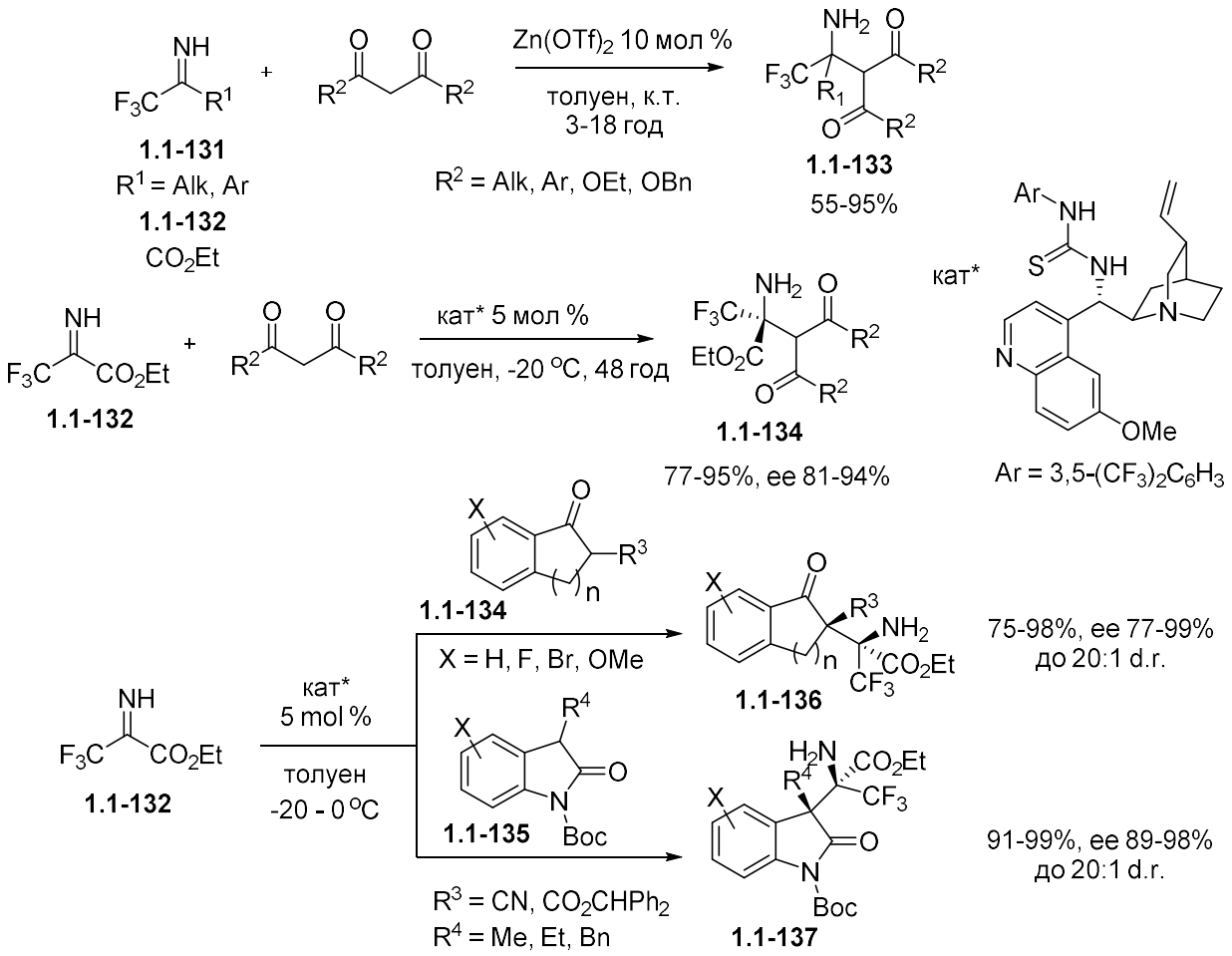


Схема 1.1-41

Електронозбагачені гетероцикли (піроли та індоли) були досліджені як нуклеофільні компоненти в реакціях аміноалкілування трифторометилкетімінами **1.1-132** з метою одержання похідних трифтороаланіну **1.1-138** з відповідним гетероциклічним фрагментом [116,117]. Лише нещодавно дане перетворення було реалізоване в асиметричному варіанті в умовах каталізу хіральними кислотами Бренстеда **1.1-139**. Виявилось, що для досягнення високих показників енантіоселективності достатньою була наявність лише одного об’ємного замісника в положенні 3 циклічної фосфорної кислоти за умови використання активних кетімінів **1.1-132** з естерною функцією (**схема 1.1-42**) [118].

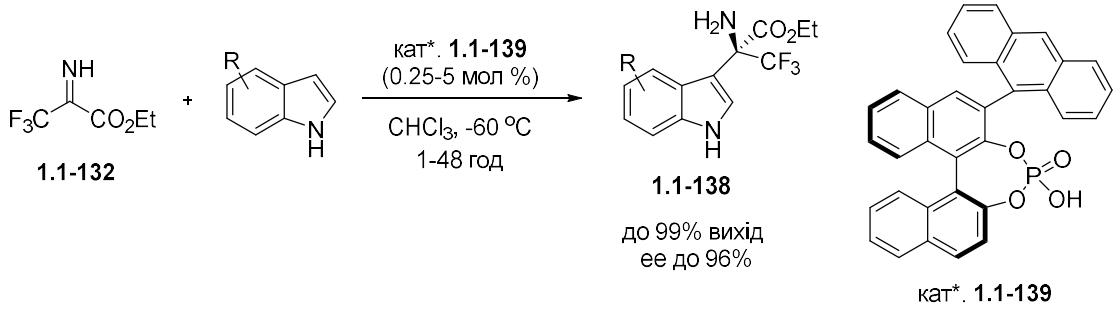


Схема 1.1-42

Енантіоселективне органокаталітичне аміноалкілування за Фріделем-Крафтсом піролів та індолів також можливе за участю арилтрифторометилкетімінів. В даному випадку застосовувались 3,3-дизаміщені хіральні фосфорні кислоти [119]. Авторами вказаної роботи проведено порівняльну характеристику реакційної здатності N-незаміщених кетімінів з їх N-PMP заміщеними аналогами. Виявилось, що останні приводили лише до слідових кількостей бажаних продуктів приєднання. Таким чином, це ще раз експериментально доводить вагомий, але наразі недостатньо розкритий синтетичний потенціал NH-кетімінів як унікальних електрофільних реагентів.

α,β-Ненасичені NH-кетіміни **1.1-140** одержуються з хорошими виходами шляхом обробки легкодоступних фосфорвмісних єнамінів **1.1-141** бутиллітієм з подальшим додаванням до реакційної суміші ароматичних карбальдегідів. Реакція є стереоселективною і приводить виключно до транс кетімінів **1.1-140** з трифторометильною або дифторометильною групою, які можуть зберігатися у чистому вигляді при низьких температурах лише декілька днів і тому використовувались *in situ*. Їх взаємодія з єнолатом метилацетату дає змогу отримати β-алкеніл-β-аміноестери **1.1-142**, які утворюються внаслідок регіоселективного 1,2-приєднання до C=N зв'язка (**схема 1.1-43**) [120]. Обидві стадії (утворення кетіміну та приєднання єнолату) можуть бути проведені одноколбовим способом.

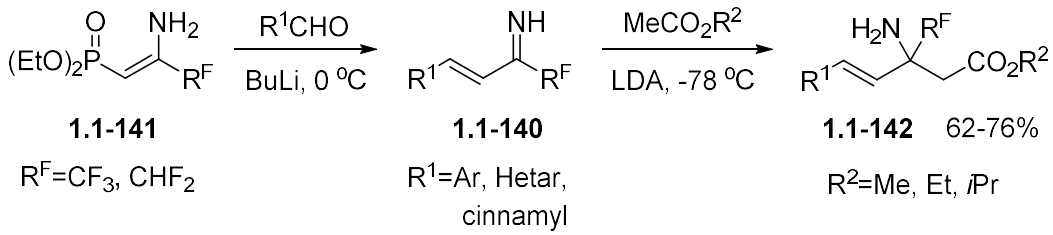


Схема 1.1-43

При використанні єноляту 2-фенілацетату у попередньому перетворенні був виділений 3,4-дигідропіридин-2-он **1.1-143** у вигляді *транс*-ізомеру, що пояснюється зміною регіонаправленості реакції та утворенням інтермедіатів 1,4-кон'югованого приєднання типу **1.1-144** [120]. Останні внаслідок внутрішньомолекулярної атаки нуклеофільного нітрогену єнамінового фрагменту на естерну групу приводять до формування піридинової системи продуктів 1.1-143 (**схема 1.1-44**).

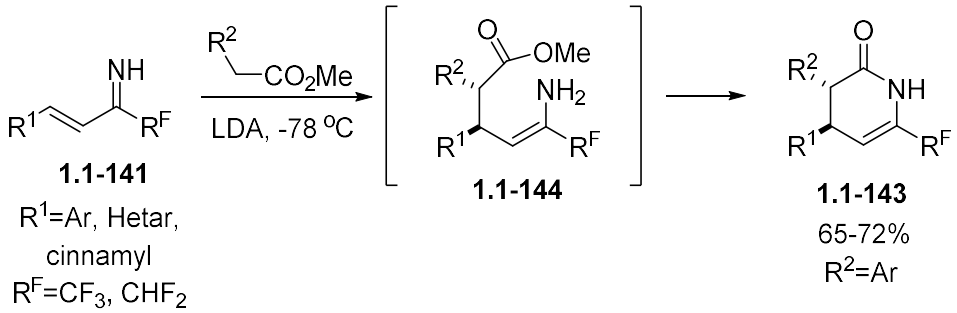


Схема 1.1-44

Авторами даного дослідження також була з'ясована поведінка естерів малонової кислоти у реакції з α,β-ненасиченими NH-кетімінами **1.1-141** [120]. Виявилось, що приєднання діалкілмалонату у присутності LDA при -78 °C відбувається за схемою 1,2-приєднання, внаслідок чого були виділені β-амінодіестери **1.1-145** зі збереженням *транс*-конфігурації подвійного зв'язку C=C. Генерація малонату натрію дією NaH в тетрагідрофурані при 0-25 °C приводить до обернення регіонаправленості в бік першочергового кон'югованого 1,4-приєднання та циклоконденсації в дигідропіридони **1.1-146** (**схема 1.1-45**). На жаль, в опублікованій роботі автори не обговорюють можливі фактори контролю регіоселективності в знайдених перетвореннях.

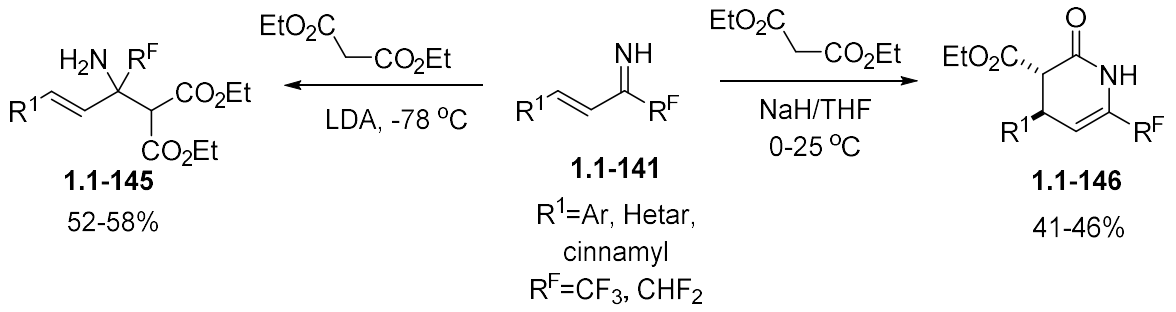


Схема 1.1-45

Цими ж авторами були знайдені умови регіоселективного приєднання до кетімінів **1.1-141** ціанід аніону та карбаніону згенерованого з ацетонітрилу та розроблено підходи до синтезу алкеніл заміщених α- та β-амінонітрилів **1.1-147** та **1.1-148** відповідно [121,122]. Одержані продукти були переведені з помірними виходами у відповідні амінокислоти **1.1-149** та **1.1-150** шляхом основного гідролізу, а β-амінонітрили **1.1-148** слугували зручними стартовими синтез-блоками для одержання первинних 1,3-діамінів **1.1-151** (**схема 1.1-46**).

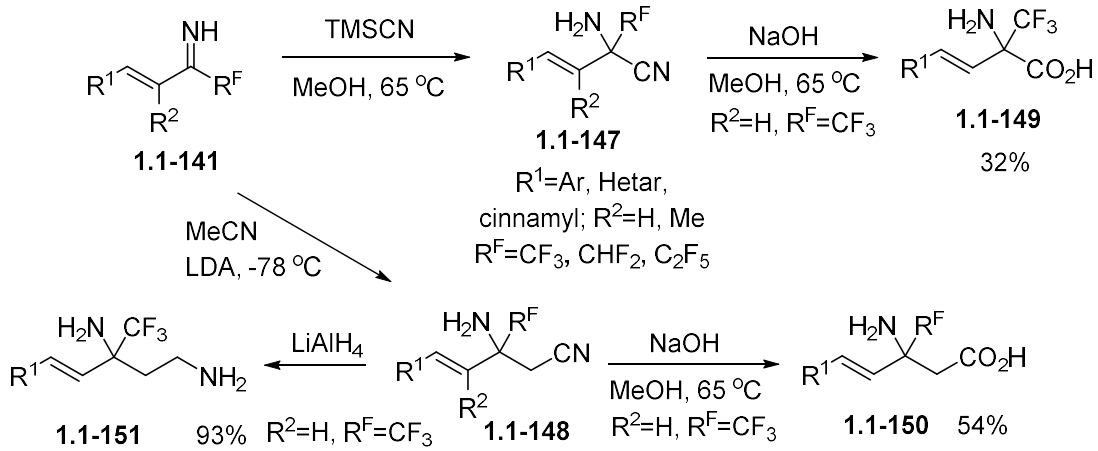


Схема 1.1-46

Фенілацетонітрил та малонодинітрил при дії LDA в тетрагідрофурані приєднуються до кетімінів **1.1-141** за схемою реакції Міхаеля, що зрештою приводить до формування часткового ненасиченого піридинового кільця сполук **1.1-152** з *транс*-конфігурацією замісників R^1 та R^2 [123]. Утворення нециклічних 1,4-адуктів на першій стадії було підтверджено перериванням реакції при низькій температурі, виділенням єнаміну **1.1-153** у вигляді сумішей діастереомерів та гідролізом в стабільний кетон **1.1-154**. Одержані

амінопіридини **1.1-152** легко ароматизуються в ароматичні амінопіридини **1.1-155** при обробці хлоранілом (**схема 1.1-47**).

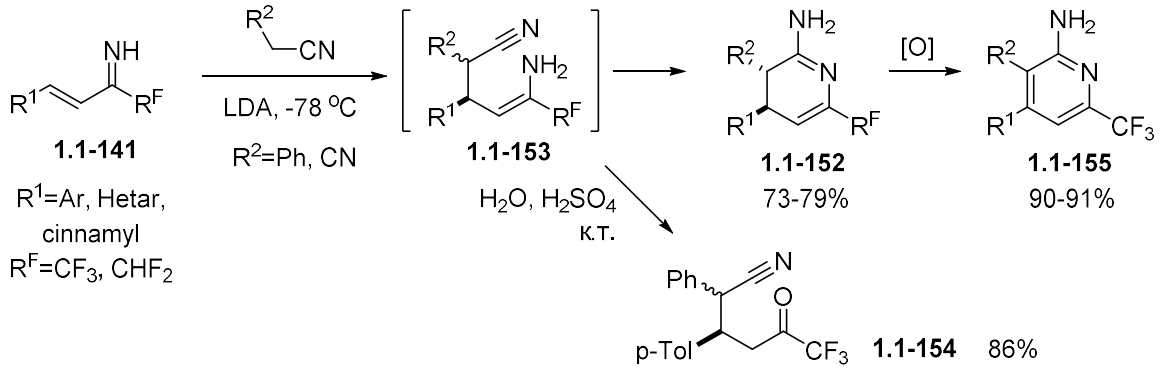


Схема 1.1-47

Отже наведені літературні джерела переконливо доводять, що лише в останні роки NH-кетіміни були визнані не менш ефективними субстратами за їх N-захищені аналоги. Цей напрямок досліджень переховує значний нерозкритий потенціал для синтезу поліфторалкілвмісних похідних α-третинних амінів, у тому числі в енантіоселективному варіанті.

1.2 ОРГАНОКАТАЛІТИЧНА АСИМЕТРИЧНА РЕАКЦІЯ МАННІХА N-НЕЗАМІЩЕНИХ АРИЛТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНІВ З АЦЕТОНОМ

Розробка ефективних енантіоселективних підходів до синтезу хіральних біологічно активних сполук безумовно є актуальною проблемою сучасної органічної хімії у зв’язку з постійним підвищенням вимог до енантіомерної чистоти вже відомих та нових терапевтичних засобів та, як наслідок, до їх синтетичних попередників [124]. Важливим хіральним класом органічних сполук є похідні β-амінокетонів. Серед них зустрічаються складові деяких важливих фармацевтичних препаратів з широким спектром терапевтичної дії. Ряд структурних хемотипів β-амінокетону володіють вираженою біоактивністю [125–129]. Асиметричний синтез таких сполук вимагає стереоселективного формування нового стереоцентру, заміщеного аміногрупою, і є предметом інтенсивних досліджень в останні десятиліття. Серед відомих підходів до вирішення вказаної синтетичної задачі центральне місце посідає асиметрична

реакція Манніха, що ґрунтується на взаємодії СН-кислотних карбонільних реагентів з (кет)імінами та їх прекурсорами, перш за все альдегідами та кетонами [130–139]. При цьому заслуговує на особливу увагу зростаюча роль органокаталітичного варіанту реакції Манніха, як ефективного та сучасного методу енантіоселективного синтезу β-амінокетонів [140,141].

Асиметричний органокаталіз, як оригінальний варіант енантіоселективного синтезу хіральних сполук, набуває все більшої ролі та має ряд значних переваг у порівнянні з металокомплексним та біоорганічним каталізом [142]. До таких переваг відносяться біоміметичний принцип дії, доступність органокаталізаторів, їх стійкість до вологи та повітря, відсутність в їх складі металів [143–147]. Зазначений метод створює підґрунтя для реалізації багатокомпонентних перетворень, тандемних реакцій та багатоступінчатих реакцій, що дозволяє розширити структурну складність продуктів реакції та забезпечити їх високий стереоконтроль [148,149]. Отже органокаталіз є концептуально новим напрямом в препаративному органічному синтезі. Свідченням цього є новітні розробки в методології одержання життєво важливих лікарських засобів, таких як Таміфлю, Кеторолак, Лірика [150]. Показано, що використання органокаталітичного підходу на ключових стереоселективних стадіях синтезу цих препаратів має суттєві переваги в економічному та екологічному аспектах їх промислового виробництва. Ці досягнення стали можливими завдяки інтенсивним фундаментальним дослідженням, виконаних протягом останнього десятиліття визнаними світовими лідерами в галузі органокаталізу – дослідницькими групами Б. Ліста, К. Йоргенсена, Д. МакМілана та інших. В той же час розвиток органокаталітичних методологій у працях вчених України все ще знаходиться на початковому етапі і заслуговує більш детальної уваги.

Бурхливий розвиток в останні 10 років асиметричного органокаталізу також значно збагатив асортимент доступних інструментів для реалізації ефективних енантіоселективних перетворень за участю фторовмісних субстратів і розширив число оригінальних хіральних фторорганічних

продуктів, отриманих даним способом [72,151–153]. Особливо перспективними видаються розробки нових енантіоселективних синтетичних підходів до фторозаміщених β-амінокетонів, оскільки атоми фтору, як відомо, здатні істотно впливати на фізико-хімічні та фармакологічні властивості органічних сполук [11,152,154–157]. Вцілому, β-амінокарбонільні похідні, що містять гемінальні фтороалкільну та аміно групи залишались маловивченим типом фторорганічних похідних [158–160], особливо в асиметричних перетвореннях. Серед поодиноких прикладів таких перетворень слід відзначити метод з використанням наведеної хіральності [161] і одні з перших прикладів органокаталітичної реакції Манніха фторалкілальдімінів з альдегідами та ацетоном як нуклеофільних компонент [162,163]. Знайдено, що L-пролін є ефективним органокаталізатором даної реакції, одначе виходи продуктів не перевищували 55% через наявність побічних процесів. Окрім того, для досягнення достатніх показників енантіомерної чистоти та кращих виходів була необхідна ретельна оптимізація умов проведення реакції, а для одержання цільових хіральних β-аміноальдегідів та β-амінокетонів як синтетичних блоків для подальших перетворень потребувало спеціальних реагентів для зняття захисної N-*пара*-метоксифенільної групи. Раніше в Інституті органічної хімії НАН України був розроблений препаративний метод синтезу NH-арилтрифторометилкетімінів, синтетичний потенціал яких залишався недостатньо розкритим [164]. Тому було вирішено дослідити асиметричні органокаталітичні реакції Манніха цих сполук в умовах каталізу природною оптично чистою амінокислотою – L-проліном.

1.2.1 Синтез енантіомерно збагачених хіральних 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів

Знайдено, що модельний кетімін **1.2-1a** реагує з надлишком ацетону (5 екв.) у присутності 10 мольних відсотків L-проліну у розчині ДМСО при кімнатній температурі. За три доби конверсія вихідного субстрату в продукт приєднання наближалась до 100% (моніторинг реакції методом ЯМР ^{19}F), а

вихід ізольованого 4-аміно-5,5,5-трифторо-4-фенілпентан-2-ону **1.2-2a** складав 81% (**схема 1.2-1**) [165].

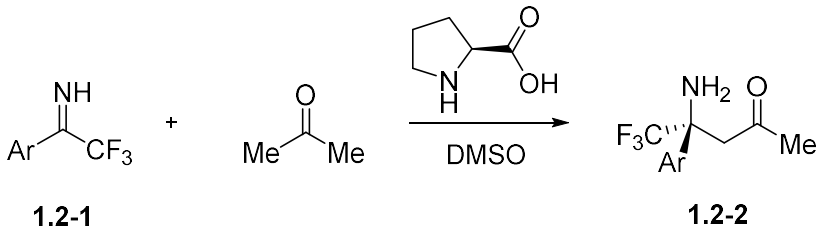


Схема 1.2-1

Зниження виходу амінокетону **1.2-2a** пояснюється втратами продукту в процесі очистки від домішки ізофорону, побічного продукту самоконденсації ацетону. З препаративної точки зору важливо, що процедура очищення цільового продукту цієї реакції проводилась стандартним способом екстракції без використання хроматографії. Значення енантіомерного надлишку сполуки **1.2-2a** досягало 80% і легко визначалось класичним способом ЯМР ^{19}F із застосуванням хірального шифт-реагенту – тріс[3-(гептафторобутирил)-L-камфорато]європію (III) (**рисунок 1.2-1**).

Рацемічна форма *Хіральна форма*

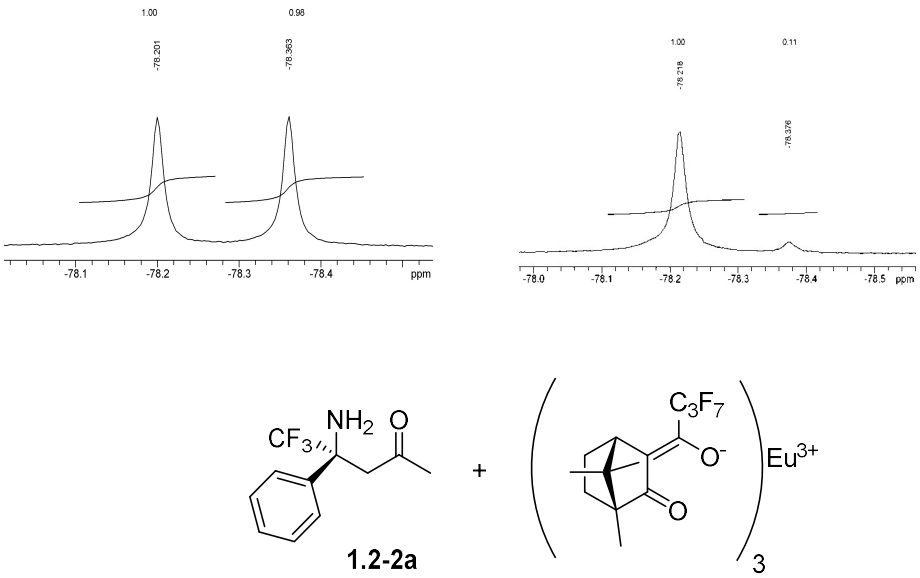


Рисунок 1.2-1. Спектр ЯМР ^{19}F рацемічної та оптично активної форми сполуки **1.2-2a** у присутності 50% лантаноїдного зсуваючого реагенту (ЛЗР).

В спектрах ЯМР ^{19}F сполуки **1.2-2a** у присутності ЛЗР спостерігається чітке розщеплення сигналів трифторометильної групи завдяки формуванню

комплексів з двома енантіомерами. Це дозволило провести точне інтегрування і встановити енантіоселективність реакції.

Диметилсульфоксид є оптимальним середовищем для знайденого перетворення. Схожі виходи отримані в ДМФ (**таблиця 1.2-1**).

Таблиця 1.2-1. Умови одержання S(+)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів **1.2-2а-д**, конверсія реакції, виходи та оптична чистота цільових продуктів

1.2-2	**Ar**	**Розчинник**	**Час, год**	**Темп., °C**	**Конв., %**	**Вихід, %**	***ee*, %**
а	Ph	ДМСО	72	20	100	86	80
а	Ph	ДМФА	72	20	100	77	78
а	Ph	CH_2Cl_2	48	40	44	25	82
а	Ph	CH_3CN або діоксан	120	20	<5	-	-
а	Ph	Ацетон	240	20	42	23	82
б	3-$CH_3C_6H_4$	ДМСО	72	20	100	80	92
в	4-$CH_3C_6H_4$	ДМСО	72	20	100	82	74
г	4-FC_6H_4	ДМСО	72	20	100	82	84
д	4-$CH_3OC_6H_4$	ДМСО	72	20	100	75	78

В ацетоні як розчиннику реакція сильно сповільнюється і приводить до переважного утворення побічного продукту – ізофорону (конверсія за 10 діб становила 42%, *ee* виділеного з низьким виходом амінокетону **1.2-2а** становило 82%). Реакція в дихлорометані при нагріванні забезпечувала лише помірну конверсіяю 44%, але енантіоселективність залишалась практично незмінною. Використання ацетонітрилу та діоксану як розчинників при кімнатній температурі приводило до фіксування слідових кількостей продукту **1.2-2а**.

Додавання більшої кількості L-проліну (>20%) не мало значного впливу на швидкість реакції.

Ефективна методика енантіоселективного синтезу амінокетону **1.2-2а** була поширена на інші заміщені арилтрифторометилкетіміни **1.2-1**. В результаті з високими виходами та оптичною чистотою були одержані також S(+)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-они **1.2-2б-д**. Реакція виявилась малочутливою до вполиву доступних замісників в арильній групі, за винятком *мета*-толіл вмісного субстрату, який приводив до відповідного продукту з вищим значенням оптичної чистоти (*ee* 92%). Амінокетони **1.2-2** являють собою стабільні безбарвні маслоподібні речовини, за винятком кристалічної сполуки **1.2-2б** (т. топл. 67-68 °C), яку вдалося також одержати в оптично чистій формі перекристалізацією з суміші бензен-гексан (3:1). Будова синтезованих сполук **1.2-2а-д** підтверджена комплексним застосуванням спектральних методів.

Трифторометильний замісник в сполуках **1.2-2** значно знижує нуклеофільність сусідньої аміно групи. Незважаючи на це, в реакції з *пара*-бромобензилхлоридом вдалося виділити продукт N-ацилювання зі збереженням конфігурації хірального центру. Перекристалізація одержаного аміду **1.2-3** із суміші бензен-гексан (9:1) привела до оптично чистого зразка переважного енантіомеру. З нього був отриманий монокристал та встановлена абсолютна (*S*)-конфігурація молекули (**рисунок 1.2-2**).

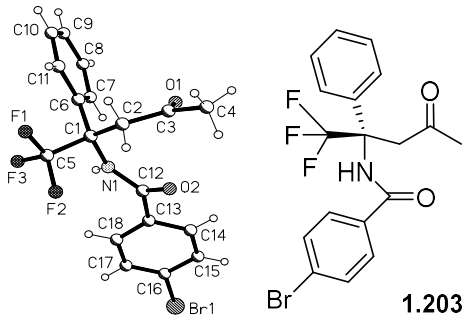


Рисунок 1.2-2. Структура *S*-(–)-4-бромо-N-[3-оксо-1-феніл-1-(трифторометил)бутил]бензаміду **1.2-3**. CCDC номер 670156.

Можна стверджувати, що з високою вірогідністю природа арильної групи не має значного впливу на напрям атаки нуклеофіла, тому одержаним

β-трифторометил-β-амінокетонам **1.2-2а-д** також властива саме (*S*)-конфігурація асиметричного центру.

1.2.2 Квантово-хімічне дослідження механізму утворення 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів у присутності L-проліну

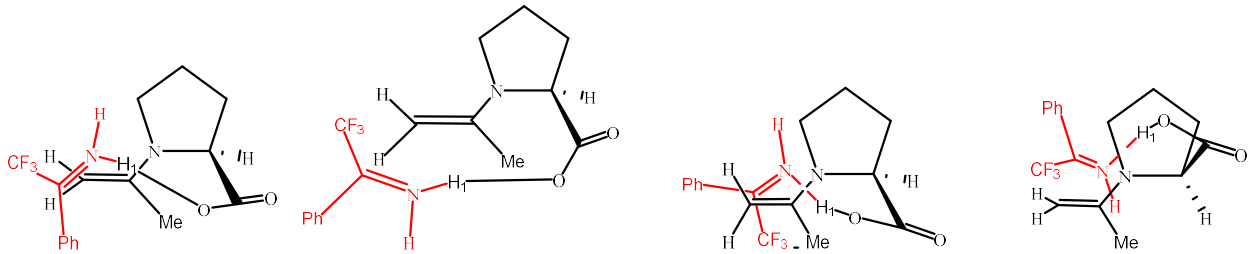
З метою теоретичного обгрунтування високої стереоселективності взаємодії арилтрифторометилкетімінів з ацетоном в присутності органо-каталізатора (L-проліну) нами було виконано квантово-хімічне дослідження цієї реакції напівемпіричним методом PM3. Розрахунки проведено у “вакуумі” та в розчиннику програмою MOPAC2009 [124], вплив середовища враховувався в рамках моделі COSMO [125]. Розрахунки *ab-initio* (модель **А**) виконувались з 6-31G(d,p) базисним набором та дифузними атомними орбіталями на атомах водню (GAMESS/Firefly QC) [126] [127]. Кінцеві результати (модель **Б**) отримали методом матриці густини (DFT) з функціоналом B3LYP та базисом 6-31++G(d,p) в Gaussian 03 [128].

Найважливішим етапом реакції є енантіоконтролююча стадія – взаємодія 1-ізопропенілпроліну з 2,2,2-трифторометилфенілкетіміном. Вказані реактанти конформаційно лабільні. *Син-* та *анти-* конформації 1-ізопропенілпроліну можуть реагувати з *Z*- та *E*-конформаціями 2,2,2-трифторометилфенілкетіміну. При цьому існують два можливі варіанти орієнтації замісників по відношенню до C=N зв’язку, тому загалом 8 варіантів будови прехідного стану можуть приводити до цільового продукту в двох енантіомерних формах. Перехідні стани зображені на **рисунку 1.2-3**.

Для порівняння відносних енергій ПС розглядались дві моделі. Для моделі **А** використано неемпіричні розрахунки в базисі 6-31G(d,p) з додатковим врахуванням дифузних АО на атомах водню (дифузні АО на атомах водню додавались для більш точного врахування енергії переносу протона, який є одним з найважливіших факторів, що зумовлює будову ПС і в значній мірі забезпечує стереоспецифічність реакції). Модель **Б** є більш досконалою (використано більший базисний набір 6-31++G(d,p)); енергію електронної

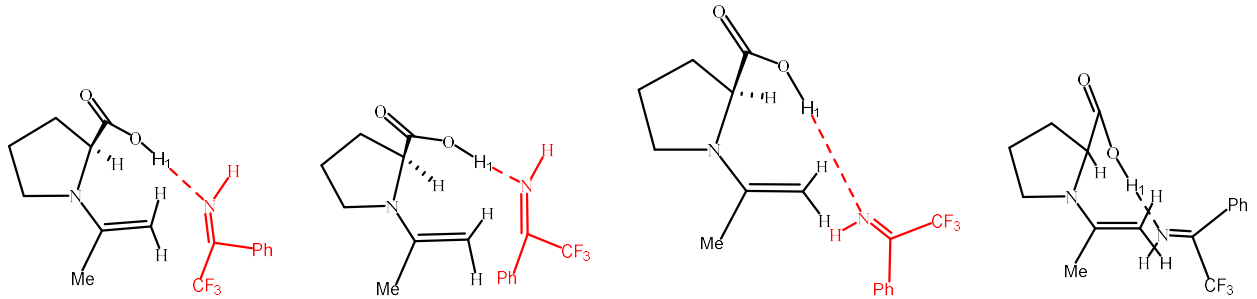
кореляції вирахувано за допомогою методу матриці густини (DFT) при застосуванні багатопараметричної процедури B3LYP. Природа кожного ПС підтверджена наявністю однієї уявної частоти коливань у матриці Геса.

Анти –конформації:



Z-Anti-E *E-Anti-E* *E-Anti-Z* *Z-Anti-Z*

Син –конформації:



E-Syni-Z *Z-Syn-E* *E-Syn-E* *Z-Syn-Z*

Рисунок 1.2-3. Конфігурації прехідних станів при взаємодії 1-ізопропенілпроліну з 2,2,2-трифторометилфенілкетіміном.

Порівнюючи відносну енергію активації ($\Delta E_{акт.}$) моделей **А** та **Б**, можна сказати, що в цілому вони близькі, одначе, значення для *син*-конформації в моделі **Б** помітно нижчі (**таблиці 1.2-2, 1.2-3**). Данний ефект найбільш помітний для Z-конформації *Z-син-Z*, причиною такого явища є значна різниця в ступені переносу протона.

Обидва методи свідчать про найнижчу відносну енергію перехідного стану для орієнтації реагентів *Z-анти-E*. Згідно з принципом Кертина-Гамета [129], досить велика різниця відносних енергій з іншими ПС свідчить про високу енантіоселективність реакції, тобто про переважне утворення кінцевих продуктів з *S*-конфігурацією асиметричного центру.

Таблиця 1.2-2. Енергії ПС для різних конформацій в ПС, модель **А**

Тип конформацій	Повна енергія, а.о.	ZPE, Хартрі/моль	$\Delta E_{акт.}$, кДж/моль	$i\times\nu_1$, $см^{-1}$
Z-анти-E	-1173.8805805926	0.359701	0.0	368.5
E-анти-E	-1173.8671339193	0.359329	34.4	358.0
E-анти-Z	-1173.8690413634	0.358863	28.3	395.3
Z-анти-Z	-1173.8763929534	0.360307	12.4	362.6
E-син-Z	-1173.8633672370	0.359691	45.2	587.4
Z-син-E	-1173.8651823313	0.359355	39.6	589.4
E-син-E	-1173.861435196	0.358550	47.5	568.9
Z-син-Z	-1173.8644833345	0.357780	37.7	628.7

Таблиця 1.2-3. Енергії ПС для різних конформацій в ПС, модель **Б**

Тип конформацій	Повна енергія, а.о.	ZPE, Хартрі/моль	$\Delta E_{акт.}$, кДж/моль	$i\times\nu_1$, $см^{-1}$
Z-анти-E	-1180.66739054	0.332824	0.0	199.7
E-анти-E	-1180.65579226	0.332483	29.57	151.7
E-анти-Z	-1180.65855846	0.332359	21.97	224.6
Z-анти-Z	-1180.66219103	0.332691	13.30	173.5
E-син-Z	-1180.65364238	0.330149	29.07	634.3
Z-син-E	-1180.65786272	0.333181	25.95	139.7
E-син-E	-1180.65417017	0.331509	31.26	290.1
Z-син-Z	-1180.66115025	0.333217	17,43	205.2

1.3 ДЕКАРБОКСИЛЮВАЛЬНА РЕАКЦІЯ ПРИЄДНАННЯ МАЛОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ ПОХІДНИХ ДО N-НЕЗАМІЩЕНИХ АРИЛФТОРОАЛКІЛКЕТІМІНІВ

Декарбоксилювальне приєднання С-нуклеофілів та радикалів до С=С, С=N та С=О зв’язків займає вагоме місце серед сучасних методів створення нового С–С зв’язку. На відміну від інших поширених підходів до формування

нового С–С зв'язку, перш за все із використанням металорганічних реагентів, декарбоксилювальний підхід відзначається низкою переваг: доступністю карбонових кислот як ключових реактантів, відсутністю потреби проводити синтез в інертній атмосфері та м'якими умовами реакції [166–168]. Важливим аспектом таких перетворень є можливість реалізації асиметричного синтезу в класичних та органокаталітичних умовах [169,170]. Окремо слід відмітити, що реакції декарбоксилювального приєднання можуть розглядатись як біоміметичний підхід в органічному синтезі, оскільки завдяки їм можливий процес подовження карбонового ланцюга в біосинтезі полікетидів [171].

1.3.1 Синтез 3-аміно-3-(гет)арил-3-фторалкілпропанових кислот

β-Амінокислоти є важливим класом непротеїногенних амінокислот [172–175] і є ключовими елементами структури ряду біоактивних сполук [176,177], перш за все β-лактамних антибіотиків [178]. Вони є синтетичними білдинг блоками для одержання життєво важливих фармпрепаратів ситагліптину та паклітаксел [179,180]. Великого значення набули фторовмісні β-амінокислоти, як маркери для вивчення тривимірної структури пептидів методом ^{19}ЯМР [181,182]. Фторовмісні β-амінокислоти відомі як проміжні сполуки в раціональному дизайні пептидоміметиків та інгібіторів ензимів. Як приклад, введення 3-аміно-4,4,4-трифторобутанової кислоти як структурного елементу пептидоміметиків надавало останнім властивостей інгібіторів матрикс металопротеїнази [183]. З подальшим розвитком концепції фторовмісних аналогів пептидоміметиків було знайдено, що такі фодифікації оліго-β-пептидів є ефективнии шляхом дизайну стабільніших спіралей за рахунок ефектів трифторометильних груп [184,185].

Синтез 3-аміно-4,4,4-трифторо-3-фенілбутанової кислоти вперше був здійснений групою В.П. Кухаря в 1991 році [186] шляхом реакції циклоприєднання за участю 2,2,2-трифторо-N-(2,2,2-трифторо-1-фенілетиліден)ацетаміду. Метод характеризується очевидними недоліками, особливо стосовно жорстких умов стадії гідролізу захисної трифтороацетильної

групи, а також низькими загальним виходом та синтетичними межами. Лише відносно нещодавно було повідомлено про перший діастерео- та енантіоселективний підхід до отримання β-алкіл(арил)-β-трифторометил-β-амінокислот, що полягав у використанні мідь-каталітичної реакції Реформатського [187]. Аналогічні синтетичні методи за участю єнолятів літію як нуклеофілів за патентними даними застосовувались в синтезі інгібіторів MGAT2 [188] та модуляторів mGluR4 [189]. Варіант реакції Манніха при взаємодії дикетонів та естерів малонової кислоти з NH-трифторометилкетімінами [115] був також реалізований використанням сильної кислоти Льюїса.

Відомості про препаративні та зручні методи синтезу β-(гет)арил-β-фтороалкіл-β-амінокислот до сих пір відсутні в літературі, що створює значні перешкоди для їх більш ширшого застосування в практиці органічного синтезу. Відомою є лише найпростіша β-трифторометил-β-феніл-β-амінокислота [186], при цьому аналогічні амінокислоти без трифторометильної групи є легкодоступними сполуками завдяки відкритому відомим вченим В. Родіоновим ще на початку минулого століття методу їх синтезу [190,191] виходячи з бензальдегідів, малонової кислоти та амоній ацетату. Спроби поширення даного методу до арилтрифторометилкетонів як нових субстратів виявились неуспішними [191,192] (та власні експериментальні дані), що обумовлено впливом β-трифторометильної групи на стабільність проміжного геміаміналю, внаслідок чого не відбувається необхідного процесу дегідратації, утворення кетіміну та, як наслідок, декарбоксилювального приєднання (**схема 1.3-1**) [193].

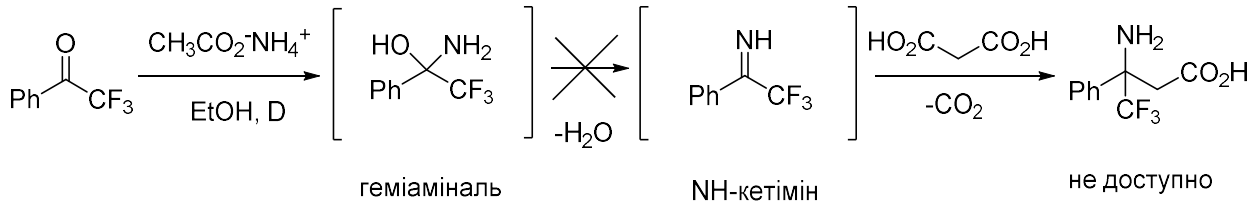


Схема 1.3-1

Саме тому було запропоновано здійснити декарбоксилювальне приєднання малонової кислоти до трифторометил NH-кетімінів, попередньо згенерованих *in situ* більш ефективними методами [165], що дозволило б обійти згадані обмеження реакції Родіонова та відкрити шлях до одержання β-фтороалкіл-β-амінокислот, які залишались практично невідомими.

З даною метою було досліджені три варіанти перетворень. Метод **А** грунтується на синтезі та виділенні вихідного кетіміну **1.2-1a** в чистому вигляді із відповідного кетону **1.3-1a** через проміжне утворення N-TMS-похідної **1.3-2a**. Такий спосіб дозволяє уникнути використання токсичного трифтороацетонітрилу або важкодоступного іміно(трифеніл)фосфорану, за допомогою яких одержання кетіміну **1.2-1a** проводилось раніше [113,114,194]. Сполука **1.3-2a** була ізольована з практично кількісним виходом відтворенням описаного методу на основі гексаметилдисилазіду літію і використовувалась без додаткової очистки (**схема 1.3-2**) [195]. Подальше зняття триметилсилільної групи було здійснено в слабокислому середовищі дією водного розчину амоній хлориду при кімнатній температурі. Перегонкою при пониженому тиску сполука **1.2-1a** одержувалась з виходом 56% і була вперше досліджена в реакції з малоновою кислотою.

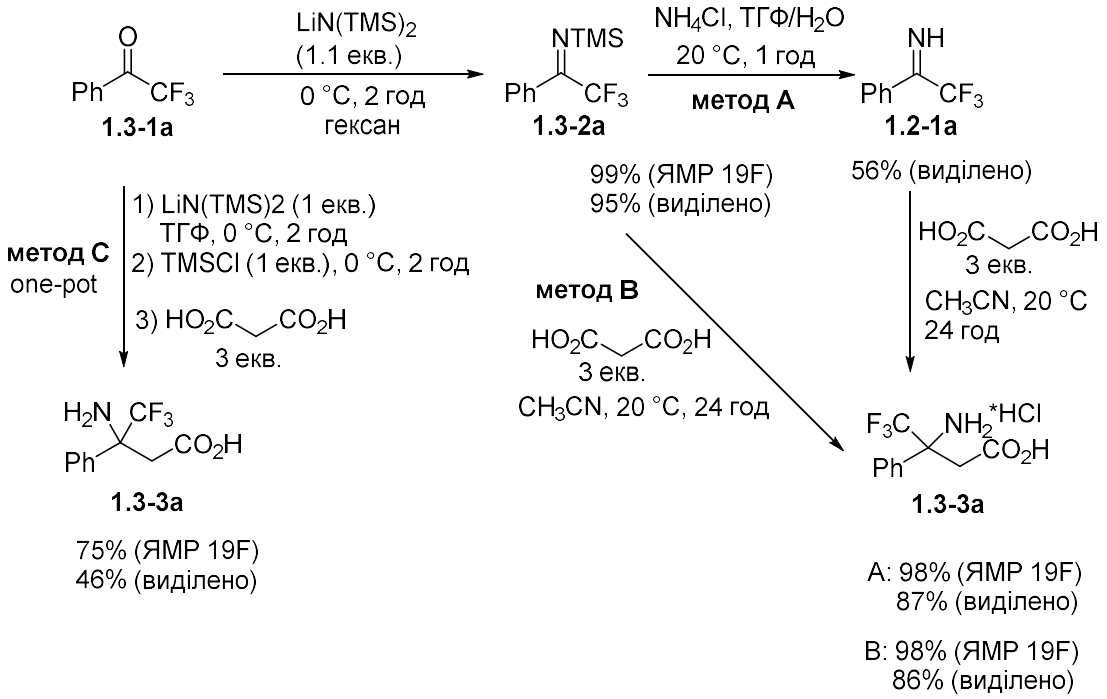


Схема 1.3-2

Знайдено, що реакція легко відбувається в безводному ацетонітрилі при кімнатній температурі. За добу в цих умовах вихідний кетімін претворюється в 3-аміно-4,4,4-трифторо-3-фенілбутанову кислоту **1.3-3a** практично кількісно за даними спектрального аналізу методом ^{19}F ЯМР та випадає з реакційної суміші у вигляді білого кристалічного осаду. Подальшою обробкою одержаної суміші амінокислота **1.3-3a** була ізольована у формі гідрохлориду з високим виходом 87%. Головними недоліками методу **А** є постадійність процесу та чутливість гідролізу до часу реакції. Впродовж меншого часу за оптимальний (1 год) спостерігалась неповна конверсія N-TMS-кетіміну **1.3-2a**. Триваліша обробка в даних м'яких гідролітичних умовах приводила до часткового гідролізу утвореного NH-кетіміну **1.2-1a** до вихідного кетону **1.3-1a**. Електронодонорні та електроноакцепторні замісники арильної групи можуть суттєво впливати на швидкість TMS-депротекції, що вимагало для синтезу кожного продукту типу **1.2-1** ретельної оптимізації умов. Тому метод **А** не є препаративно зручним.

Альтернативний метод **Б** базується на взаємодії малонової кислоти з окремо ізольованим інтермедіатом **1.3-2a**. Такий підхід скорочує схему синтезу **1.3-3a** на одну стадію. Утворення NH-кетіміну **1.2-1a** відбувається *in situ* шляхом відщеплення TMS групи у присутності надлишку малонової кислоти.

Останній варіант синтезу може бути зреалізований «*one pot*» методом **В**. Недоліком такої модифікації є невідворотне утворення під час реакції триметилсиланолату літію (TMSOLi). Подальше додавання малонової кислоти генерує нестабільний триметилсиланол, який перетворюється в гексаметилдисилоксан із вивільненням молекули води. Остання може брати участь у небажаному процесі гідролізу кетіміну **1.2-1a** до вихідного кетону. Додавання до реакційної суміші еквіваленту триметилсилілхлориду (TMSCl) частково прехоплює небажаний TMSOLi, що дало можливість, в кінцевому результаті, синтезувати бажану амінокислоту з загальним середнім виходом 46%.

Таким чином найкращий вихід амінокислоти **1.3-3a** та найзручніший протокол характерні для методу **Б**, для якого було проведено подальшу

оптимізацію реакційних умов (**таблиця 1.3-1**). Зручним способом моніторингу конверсії та виходу є запис спектрів ЯМР ^{19}F зразків реакційної суміші в ДМСО. Показано, що в багатьох стандартних розчинниках реакція відбувається з високими виходами. Помірні виходи за високої конверсії характерні для ацетону та метанолу. Найвищі виходи спостерігались при нагріванні в ацетонітрилі (2 год).

Таблиця 1.3-1. Оптимізація умов декарбоксилювальної реакції малонової кислоти з N-TMS-кетіміном **1.3-2a**

Розчинник	HO_2C⌵CO_2H **екв**	**Температура, °C**	**Час, год**	**Конверсія, %**	**Вихід, %**
толуен	3	80	1	99	97
діоксан	3	80	1	99	96
$CHCl_3$	3	61	1	93	89
ТГФ	3	66	1	95	93
еталацетат	3	77	1	99	97
ацетон	3	56	1	99	<25
диметилкарбонат	3	80	1	99	97
МТБЕ	3	55	1	94	90
MeOH	3	65	1	99	13
CH_3CN	3	80	1	99	98
CH_3CN	3	20	24	99	97
CH_3CN	2	80	1	94	89
CH_3CN	**2**	**80**	**2**	**99**	**98**
CH_3CN	1.2	80	2	66	64
без розчинника	2	80	2	99	98

Оптимальні умови модельної реакції були поширені на різноманітні стартові субстрати з різними за природою арильними(гетарильними) замісниками (**схема 1.3-3**). Відповідні β-арил-β-трифторометиламінокислоти **1.3-3а-у** були синтезовані з високими виходами у присутності як електронодонорних, так і електроноакцепторних замісників в арильній групі. Варіації різних фтороалкільних груп в структурі вихідних сполук **1.3-2** введенням $CClF_2$ та C_2F_5 замісників приводили до відповідних амінокислот **1.3-3ф,х** також з високими виходами. Всі синтезовані продукти виділялись в чистому вигляді без застосування методів хроматографічної очистки.

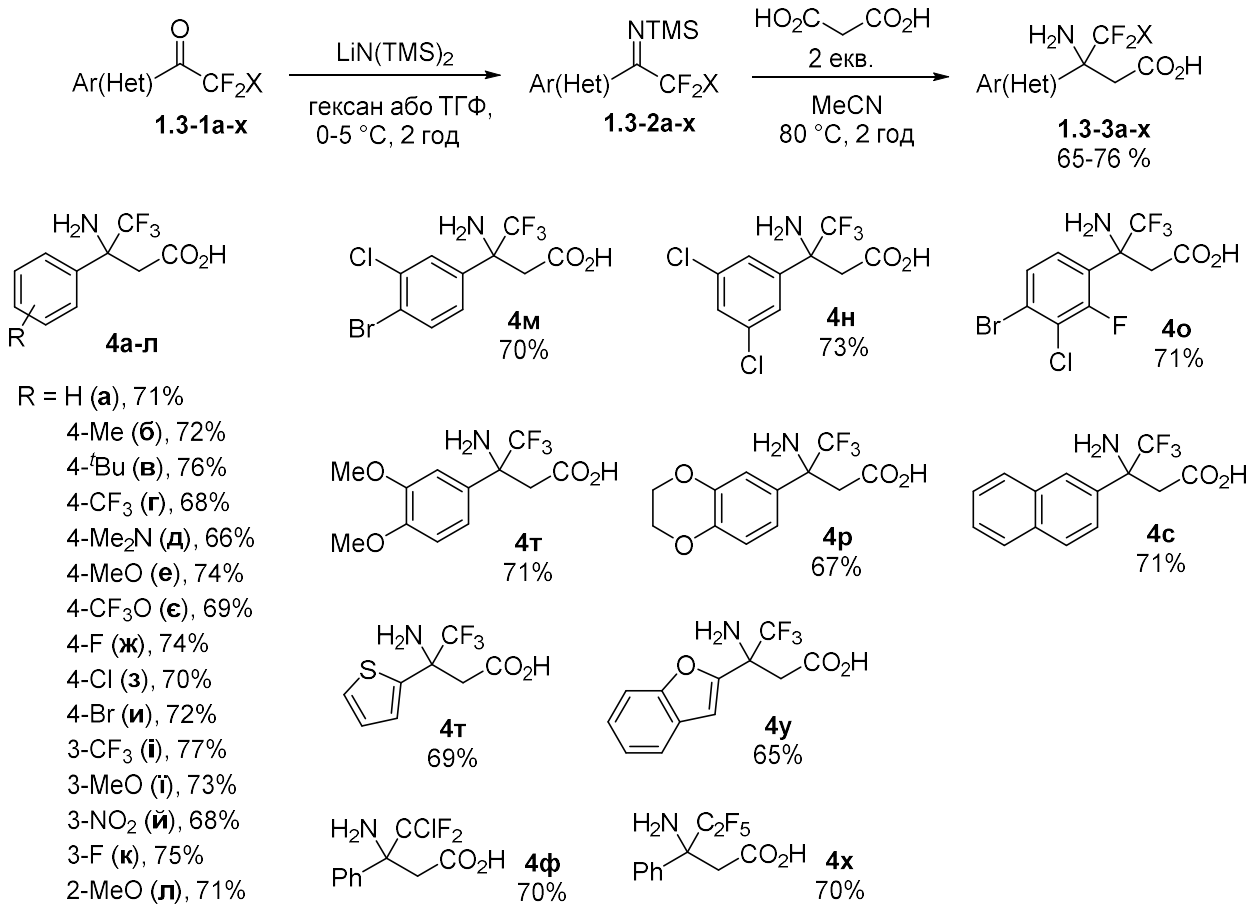


Схема 1.3-3

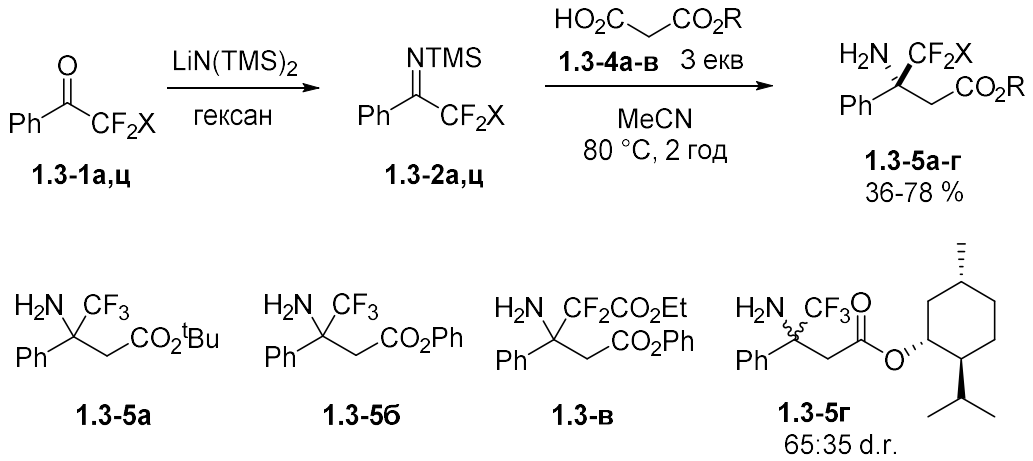
Сполуки **1.3-3а-х** є стабільними білими кристалічними речовинами. Їх структура доведена комплксними спектральними методами В спектрах ЯМР ^{19}F сполук **1.3-3а-у** хімічні зсуви ядер фтору фіксуються в області –78.5÷–76.8 м.ч. Групі CF_2Cl в амінокислоті **1.3-3ф** відповідає синглет при –61.9 м.ч., а C_2F_5

фрагмент амінокислоти **1.3-3х** проявляється як синглет при –76.8 м.ч. та два дублети при –118.8 та –119.6 м.ч. (КССВ 271.1 Гц).

1.3.2 Синтез естерів β-трифторометил-β-амінокислот. Асиметричний синтез (R)-3-аміно-3,3,3-трифторо-3-фенілбутанової кислоти методом наведеної хіральності

Для розширення синтетичних меж декарбоксилювального приєднання в розробленому методі були випробовані моноестери малонової кислоти **1.3-4а-г**. Нагріванням N-TMS-кетімінів **1.3-2а,ц** з надлишком мономалонатів **1.3-4а-г** при 80 °С в ацетонітрилі були синтезовані декілька прикладів естерів β-трифторометил-β-амінокислот **1.3-5а-г** з виходами 36-78 % (**схема 1.3-4**).

Естери **1.3-5а-г** є олієподібними або низькоплавкими твердими речовинами, які були одержані в чистому вигляді за допомогою хроматографічної очистки (хлороформ/метанол як елюент).



1.3-1–1.3-2: X = F (**а**); X = CO_2Et (**ц**); **1.3-4:** R = *t*-Bu (**а**); R = Ph (**б**) R = ментил (**в**); **1.3-5:** R = *t*-Bu (**а**); R = Ph (**б, в**); R = ментил (**г**)

Схема 1.3-4

Модифікація малонової кислоти хіральним фрагментом (–)-ментолу та використання сполуки **1.3-4в** як нуклеофільної компоненти привело до продукту **1.3-5г** як суміші діастереомерів з *d.r.* 65:35. Переважний діастереомер (*R*)-**1.3-5г** був ізольований в індивідуальному стані перекристалізацією з пентану. Абсолютна конфігурація хірального центру була визначена рентгеноструктурним дослідженням (**рисунок 1.3-1**).

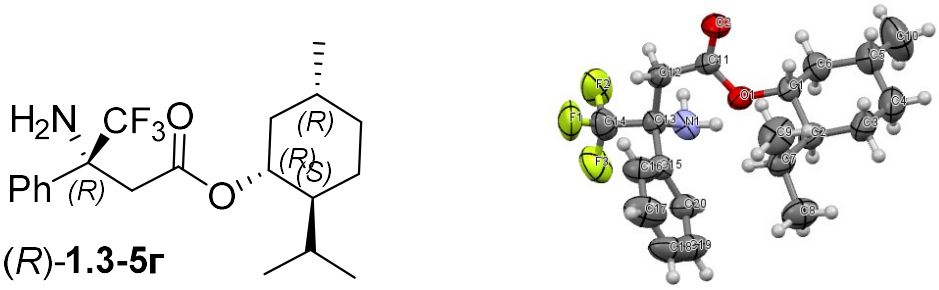


Рисунок 1.3-1. Загальний вигляд молекули сполуки (*R*)-**1.3-5г** в кристалічному стані.

Кислотним гідролізом діастереомерно чистого естеру при 100 °C впродовж 20 год вперше з загальним виходом 22% було виділено оптично чисту (*R*)-3-аміно-3,3,3-трифторо-3-фенілбутанову кислоту (*R*)-**1.3-3а** (**схема 1.3-5**). Кут обертання площини поляризованого світла для ментилового естеру (*R*)-**1.3-5г** та кислоти (*R*)-**1.3-3а** становив відповідно –44.8° (C 0.5, хлороформ) та –42.7° (C 0.5, вода).

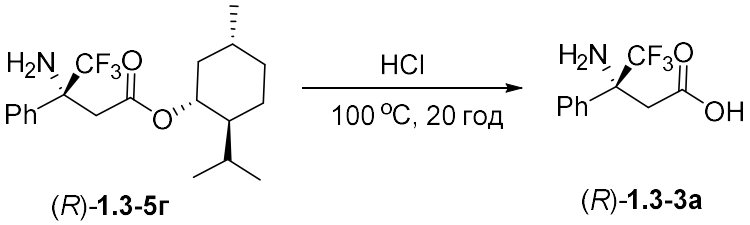


Схема 1.3-5

1.3.3 Діастереоселективний синтез 3-аміно-3-(гет)арил-3-фторалкіл-2-гідроксипропанових кислот

α-Гідрокси-β-амінокислоти є елементами важливих природних сполук, а також зустрічаються як складові низки протиракових препаратів групи таксанів [196]. Їх β-фтороалкілвмісні похідні досі не відомі в літературі і є привабливими синтетичними цілями. Тому розроблена методологія синтезу β-амінокислот **1.3-3** була поширена на синтез їх α-гідроксизаміщених аналогів. З цією метою як С-нуклеофільний реагент була використана гідроксималонова (тартронова) кислота (**схема 1.3-6**). Взаємодія N-TMS-кетімінів **1.3-2** з тартроновою кислотою при 80 °C за аналогічних умов привела до очікуваних

α-гідрокси-β-амінокислот **1.3-6а-ж** з виходами 33-39%. Всі речовини були одержані у діастереомерно чистому вигляді після кристалізації з ацетонітрилу.

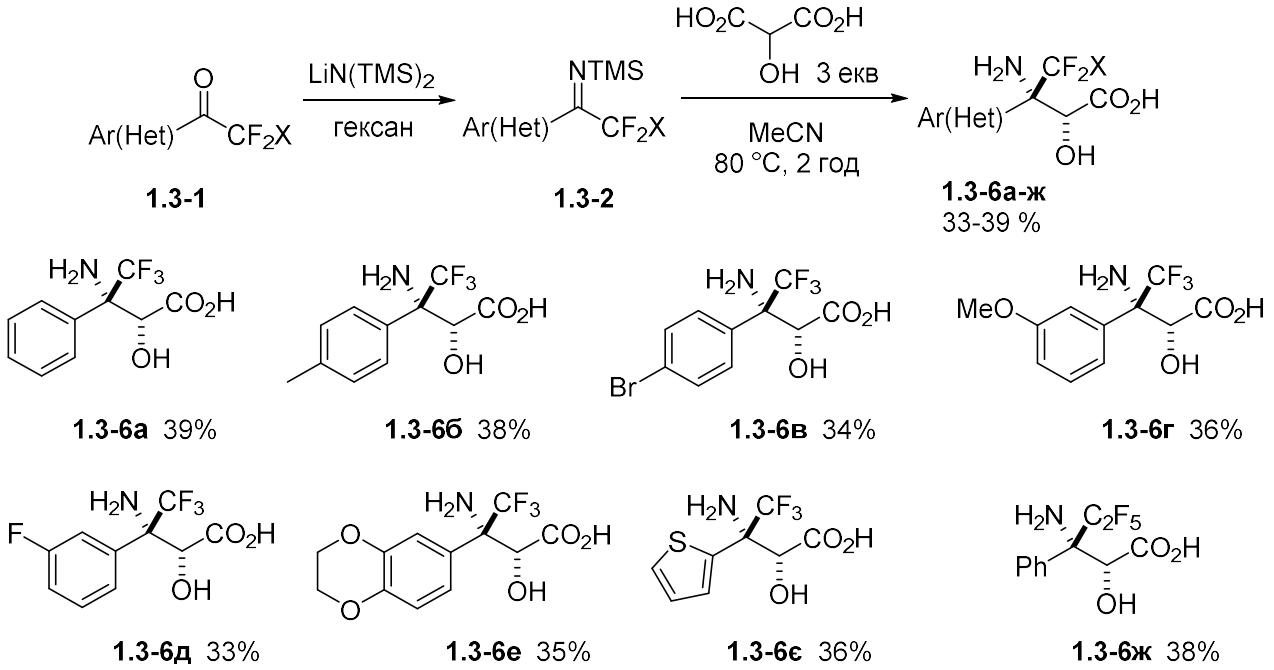


Схема 1.3-6

На прикладі стартового N-TMS-кетіміну **1.3-2б** було продемонстровано, що діастереоселективна взаємодія з тартроновою кислотою (*d.r.* в реакційній суміші до 1:6 та до 80% ЯМР вихід) переважно приводить до утворення діастереомера **1.3-6б** (>98:2 *d.r.* після перекристалізації з ацетонітрилу). Відносна конфігурація хіральних центрів даного переважного діастереомера була визначена рентгеноструктурним дослідженням (**рисунок 1.3-2**). Синтезовані сполуки **1.3-6** є першими рацемічними β-трифторометилвмісними аналогами ключового структурного елементу лікарського засобу паклітаксел.

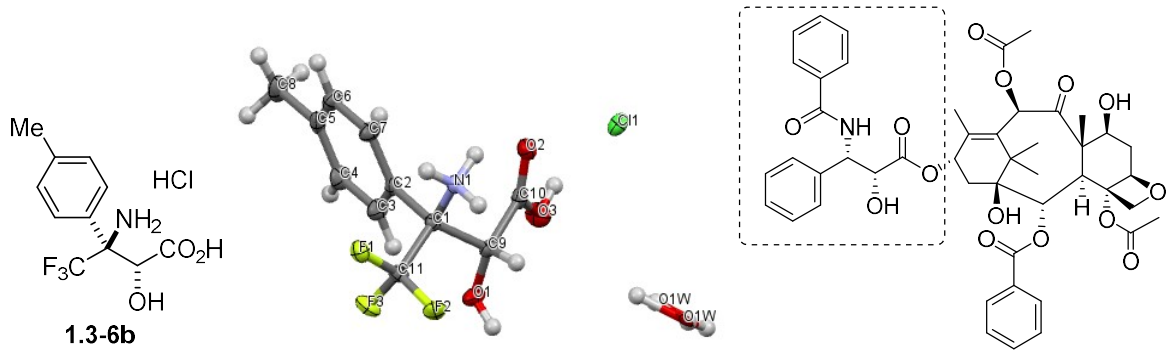


Рисунок 1.3-2. Загальний вигляд молекули сполуки **1.3-6б** в крстиалічному стані та структура паклітакселу.

Структура сполук **1.3-6а-ж** була підтверджена методами ЯМР спектроскопії, ІЧ спектроскопії, хроматомас-спектрометрії та методом HRMS.

На основі отриманих експериментальних даних запропонована механістична схема декарбоксилювального приєднання малонової та тартронової кислот до NH-кетімінів. Зазначимо, що реакція є нечутливою до впливу органічних кислот та основ (трифтороцтової кислоти, трифлатної кислоти, піридину, триетиламіну та хіральних органічних основ). Ймовірно, що кетімін типу **1.2-1а**, який є органічною основою, здатний активувати α-положення малонової кислоти та її похідних з утворенням єнолят-аніона, який в свою чергу приєднується до іншої молекули кетіміну. Необоротне декарбоксилювання через інтермедіат типу **I** приводить до цільового продукту. У випадку тартронової кислоти селективне утворення діастереомерних продуктів, згідно принципу Куртіна-Гамметта, визначається значеннями енергій активації для процесу декарбоксилювання інтермедіатів **II** та **III**, які стабілізовані водневими зв'язками між NH_3^+ та COO^-/COOH групами. Трансфер протона є швидким процесом, тому утворення інтермедіатів **II** та **III** є також швидким та оберненим, а етап декарбоксилювання є повільнішим та необоротним.

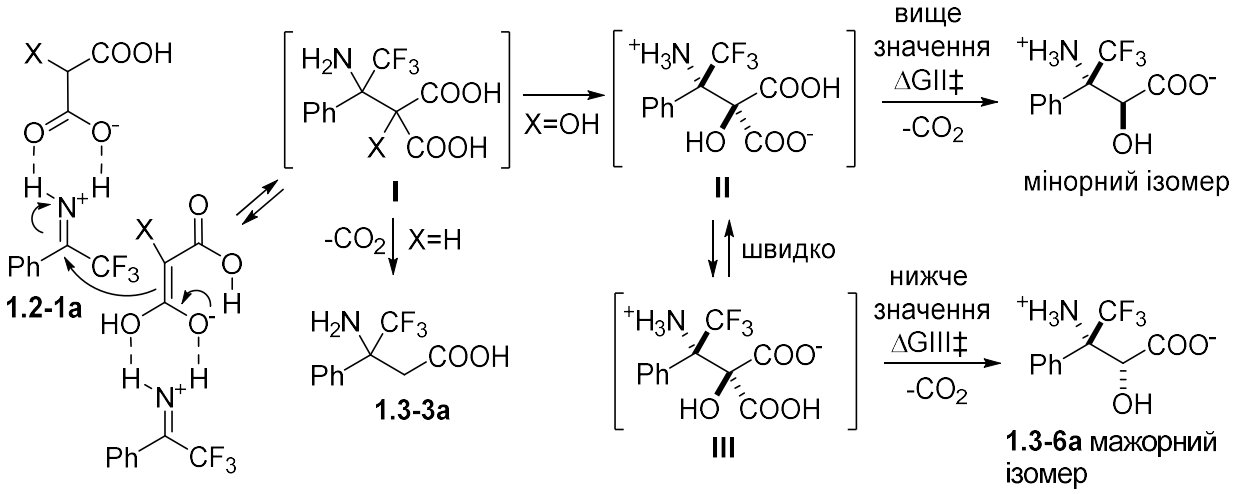


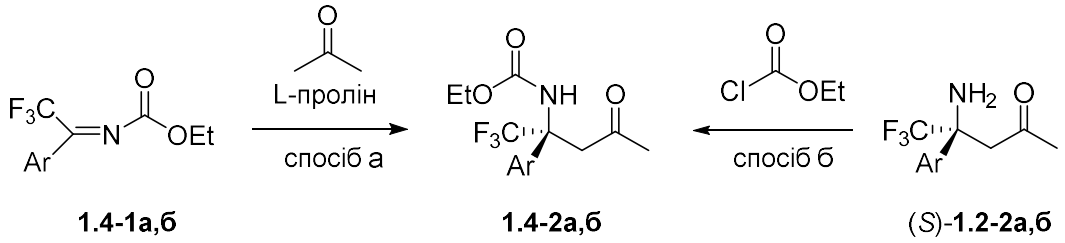
Схема 1.3-7

1.4 ОРГАНОКАТАЛІТИЧНІ РЕАКЦІЇ ПРИЄДНАННЯ С-НУКЛЕОФІЛІВ ЗА УЧАСТЮ N-(ТРИФТОРОМЕТИЛ-АЛКІЛІДЕН)КАРБАМАТІВ ТА СЕЧОВИН

1.4.1 Органокаталітична асиметрична реакція Манніха похідних 1-арил-2,2,2-трифторетиліденкарбамінової кислоти з ацетоном

З метою пошуку нових реакційноздатних субстратів для органокаталітичної реакції Манніха та альтернативних шляхів синтезу амінокетонів додатково були вивчені похідні 1-арил-2,2,2-трифторетиліденкарбамінової кислоти, а саме алкіл 1-арил-2,2,2-трифтороетиліденкарбамати **1.4-1а,б** та N-(1-арил-2,2,2-трифтороетиліден)-N'-арисечовини **1.4-3а-є** як оригінальні високоелектрофільні азометинові системи.

Сполуки **1.4-1а,б** приєднують ацетон у присутності L-проліну і дають 1-арил-3-оксо-1-(трифторометил)бутилкарбамати **1.4-2а,б** (спосіб *а*) (**схема 1.4-1**). Вищі виходи продуктів, 89% для **1.4-2а** та 87% для **1.4-2б**, були досягнуті при проведенні реакції при кімнатній температурі впродовж доби і з надлишком ацетону в ДМСО в присутності L-проліну (20%). Визначення співвідношення енантіомерів у продуктах **1.4-2а,б** методом ЯМР ^{19}F із застосуванням добавки шифт-реагенту *mpic*[3-(гептафторо-бутирил)-*d*-камфорато]європію вказувало на енантіомерний надлишок у продуктах на рівні 26% та 24% відповідно. Наведені значення *ee* є нижчими у порівнянні з *ee* цих продуктів (77% для **1.4-2а** та 82% для **1.4-2б**), отриманих альтернативним шляхом, а саме ацилюванням енантіомерно збагачених *β*-амінокетонів **1.2-2а,б**) етилхлороформіатом (спосіб *б*) (**схема 1.4-1**).

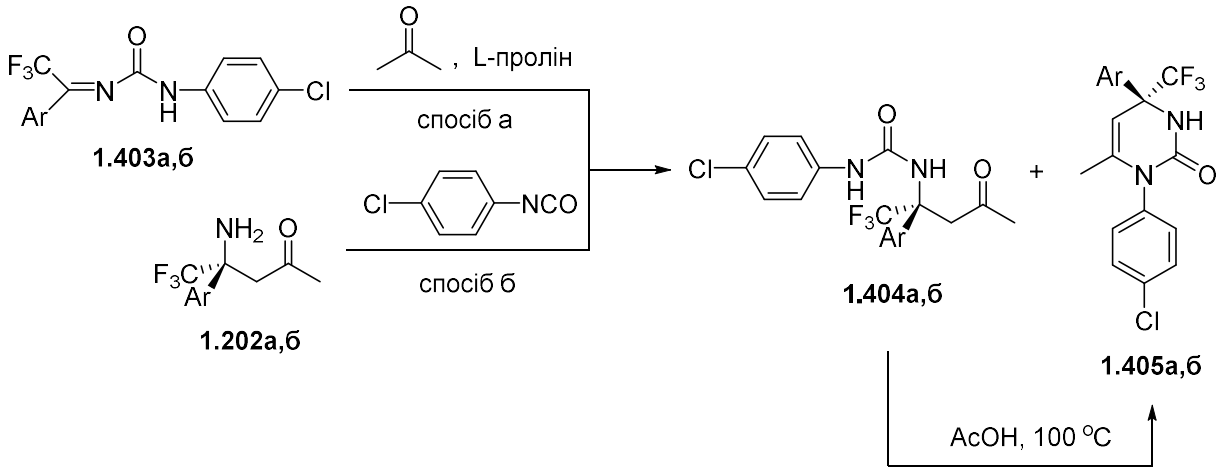


Ar = Ph (**а**); 4-FC_6H_4 (**б**)

Схема 1.4-1

Порівняння кутів обертання сполук **1.4-2а,б**, отриманих двома способами вказує на (*S*)-конфігурацію мажорного енантіомера [197].

Інший варіант активованих трифторометилкетімів – N-етиліденсечовини **1.4-3а,б** також взаємодіють із ацетоном в аналогічних умовах (спосіб *а*, **схема 1.4-2**). Спектральними методами виявлено, що разом із цільовими сечовинами **1.4-4а,б** додатково утворюються (в кількості 5-7 мольних відсотків) гетероциклічні продукти **1.4-5а,б** (**схема 1.4-2**). При нагріванні виділених сумішей в оцтовій кислоті сечовини **1.4-4а,б** повністю циклізуються в енантіомерно збагачені 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-они **1.4-5а,б**, *ee* яких складав 32 та 54% відповідно.



Ar = Ph (**а**); 4-MeOC$_6$H$_4$ (**б**)

Схема 1.4-2

Величини *ee*, отримані в даних експериментальних умовах, є помітно нижчими порівняно з *ee* сполук **1.4-4а,б** (*ee* 77% та 78%), отриманих альтернативних шляхом (**розділ 1.2**), що грунтується на взаємодії *β*-амінокетонів **1.2-2а,б** із 4-хлорофенілізоціанатом (спосіб *б*). Порівняння хірооптичних характеристик дигідропіримідонів **1.4-5а,б**, синтезованих різними підходами, дозволяє надійно приписати (*S*)-конфігурацію преважному енантіомеру.

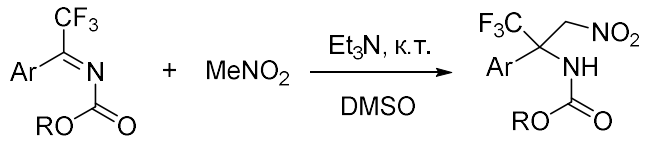
Отже N-ацильовані арилтрифторометилкетіміни є реакційноздатними субстратами в каталізованій L-проліном асиметричній реакції Манніха, але

енантіоселективність таких процесів поступається подібним реакціям за участю N-незаміщених ациклічних аналогів.

1.4.2 Приєднання нітрометану до ациклічних N-ацил трифторометилкетімінів – 1-арил-2,2,2-трифтороетиліденкарбаматів

Взаємодія нітроалканів з (кет)імінами, відома також під назвою реакції аза-Генрі або нітро-Манніха, є ефективним методом синтезу таких важливих синтетичних білдинг блоків як β-нітроаміни [198,199]. Відомі в літературі підходи до їх отримання як правило грунтуються на приєднанні нуклеофільних амінів до заміщених похідних 1-нітро-2-пропену (реакція аза-Міхаеля). Лише останнім часом з'явились повідомлення про успішні реакції нітро-Манніха за участю фтороалкілвмісних імінів, зокрема, трифторометилальдімінів [200] та фторалкіл-α,β-ненасичених N-*трет*-бутилсульфінілкетімінів [100]. Тому введення в реакцію аза-Генрі нових трифторометилзаміщених кетімінів видавалось важливою синтетичною задачею.

Як модельні об'єкти були обрані 1-арил-2,2,2-трифтороетиліденкарбамати **1.4-1а-є**, оригінальні похідні активованих кетімінів, яким властива висока електрофільність завдяки взаємному впливу акцепторних трифторометильної та алкоксикарбонільної груп. Показано, що сполуки **1.4-1а-є** легко реагують із нітрометаном в ДМСО за присутності каталітичних кількостей триетиламіну і приводять до N-(2-арил-3-нітро-1,1,1-трифторопропан-2-іл)карбаматів **1.4-6а-є** з виходами 82-90%. Важливим фактором для знайденої реакції є електрофільність кетімінної функції. Використання у ролі субстратів N-незаміщених арилтрифторометилкетімінів в аналогічних умовах не приводить до утворення бажаних продуктів приєднання (**схема 1.4-3**) [201]. Будова синтезованих сполук підтверджується спектральними дослідженнями. В спектрах ЯМР ^{13}C квартет атома карбону поряд із CF_3 групою, знаходиться при 63.2-63.6 м.ч. [201].



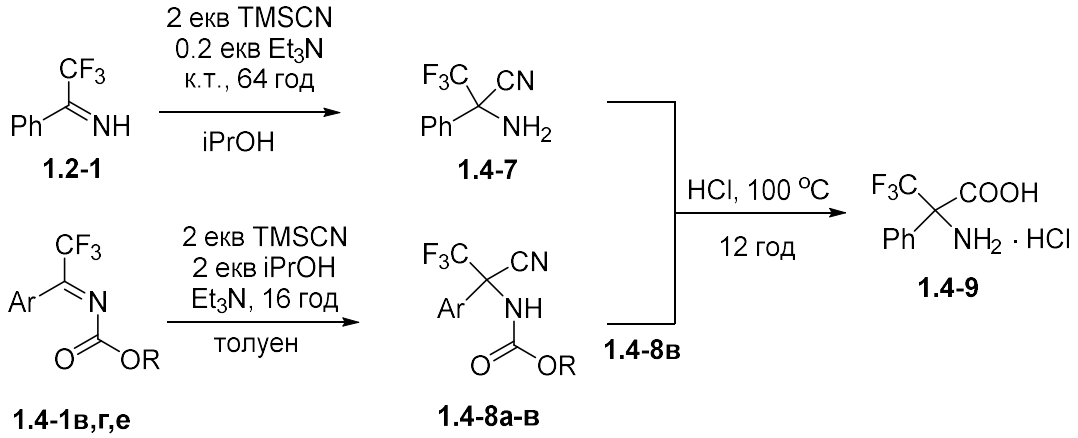
1.4-1a-є **1.4-6a-є**

1.4-1, 1.4-6а-є: R = Me, Ar = 4-FC_6H_4 (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**); R = Et, Ar = Ph (**в**), 4-FC_6H_4 (**г**), 4-$MeOC_6H_4$ (**д**); R = *t*-Bu, Ar = Ph (**е**), 4-MeC_6H_4 (**є**)

Схема 1.4-3

1.4.3 Органокаталітична реакція Штрекера похідних 1-арил-2,2,2-трифтороетиліденкарбаматів

Органокаталітична реакція Штрекера з N-незаміщеними трифторометилкетімінами **1.2-1** була описана в 1990 р. відомим хіміком Генрі Мошером в неасиметричному варіанті [113]. Незважаючи на високий вихід одержаного амінонітрилу, даний метод вимагає використання чистого ціановодню. Спосіб Мошера був модифікований нами застосуванням препаративно зручного синтетичного еквіваленту ціановодню – триметилсилілціаніду (TMSCN). При дії TMSCN реакція відбувається набагато повільніше із досягненням повної конверсії лише за три доби (**схема 1.4-4**).



1.4-1: R = Et, Ar = Ph (**в**), 4-FC_6H_4 (**г**), R = *t*-Bu, Ar = Ph (**е**)

1.4-8: R = Et, Ar = Ph (**а**), 4-FC_6H_4 (**б**), R = *t*-Bu, Ar = Ph (**в**)

Схема 1.4-4

Наявність алкоксикарбонільної групи поряд з атомом нітрогену кетіміну в сполуках **1.4-1** значно підвищує електрофільність іміногрупи, тому реакція з TMSCN приводить до цільових адуктів **1.4-7а-в** за 16 год з виходом 88-90%.

Відщеплення Boc захисної групи та одночасний гідроліз нітрильної групи амінонітрилу **1.4-7в** при нагріванні в хлороводневій кислоті впродовж 10 год приводить до рацемічної амінокислоти **1.4-8** з виходом 68% [95,113].

РОЗДІЛ 2. ЗАСТОСУВАННЯ ПРОДУКТІВ ПРИЄДНАННЯ С-НУКЛЕОФІЛІВ ДО АЦИКЛІЧНИХ ТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНІВ В СИНТЕЗІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ

2.1 СИНТЕЗИ НА ОСНОВІ 4-АМІНО-4-АРИЛ-5,5,5-ТРИФТОРОПЕНТАН-2-ОНІВ

Вперше одержані нами оптично активні β-трифторометил-β-амінокетони містять дві функціональні групи (аміно та карбонільна) і тому є перспективними хіральними білдинг-блоками для дизайну та конструювання нітрогенвмісних гетероциклічних систем. Синтез трифторометилзаміщених енантіомерно збагачених хіральних гетероциклів є важливою синтетичною задачею, що пов'язано з відомою біоактивністю таких похідних (див. **розділ 3.1**). Однак дана проблема до теперішнього часу залишається актуальною, зважаючи на важкодоступність ефективних оптично чистих будівельних блоків та потребі в розробці загальних методів їх отримання. β-Трифторометил-β-амінокетони є поліфункціональними реагентами здатними формувати різноманітні гетероциклічні продукти шляхом прямих циклоконденсацій з іншими біфункціональними системами (електрофільно-нуклеофільними та діелектрофільними) або постадійними перетвореннями (**рисунок 2.1-1**). Таким чином, вони відповідають вимогам до будови синтетичних блоків для одержання нових енантіомерно збагачених гетероциклів.

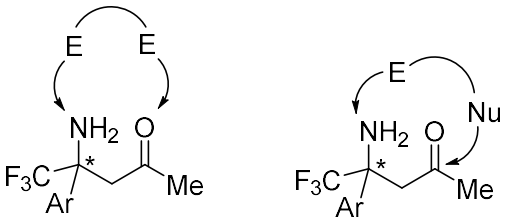
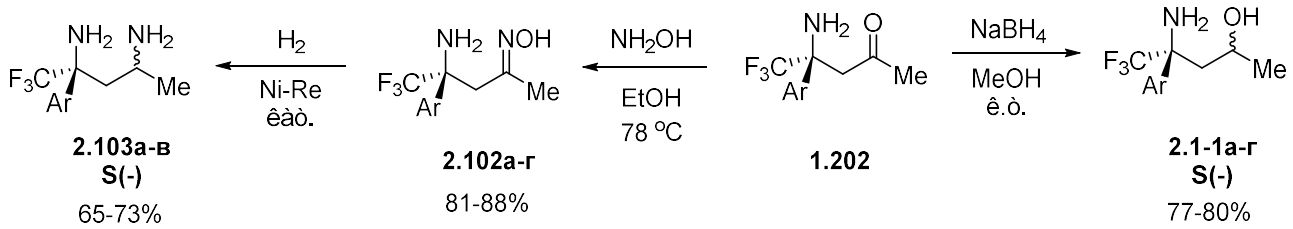


Рисунок 2.1-1

Важливо, що хіральний карбоновий стереоцентр у вихідних субстратах, інтермедіатах та кінцевих гетероциклічних продуктах є четвертинно заміщеним. Це означає, що такі похідні є конфігураційно стабільними в хімічних перетвореннях, які не зачіпають даний структрний елемент.

2.1.1 Реакції β-амінокетонів з нуклеофільними реагентами

Реакції за участю карбонільної групи амінокетонів **1.2-2** були використані для подальшої дериватизації цих похідних та синтезу деяких найпростіших ациклічних похідних. 4-Аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-они **1.2-2а-г** відновлюються борогідридом натрію до відповідних трифторометилвмісних хіральних 1,3-аміноспиртів **2.1-1а-г** (**схема 2.1-1**). В той же час, взаємодія із гідроксиламіном приводить до оксимів **2.1-2а-г**, каталітичне гідрогенування яких приводить до 1,3-діамінів **2.1-3а-в**. Слід відмітити, що діастереоселективність цих перетворень, незважаючи на високі виходи, виявилась невисокою. Значення діастереомерного співвідношення для аміноспиртів типу **2.1-1** становило 5.5:1, а для діамінів типу **2.1-2** не більше 2.4:1. Сполуки **2.1-1а-г**, **2.1-2а-г** та **2.1-3а-в** – маслоподібні в'язкі речовини, будова та структура яких надійно встановлена комплексними фізико-хімічними методами.

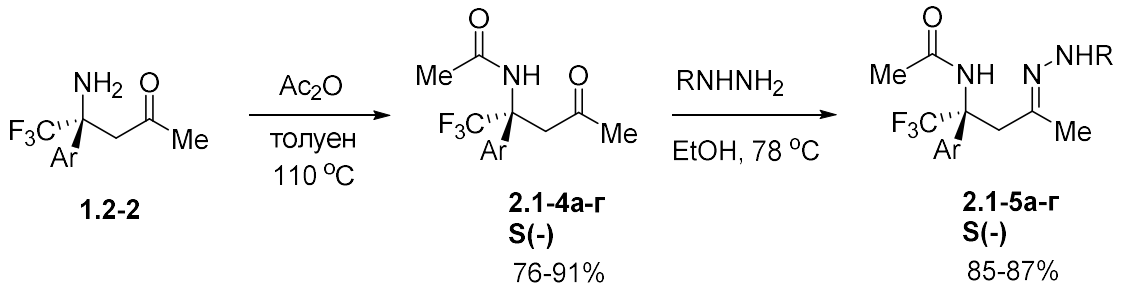


Ar = Ph (**а**), 4-MeC_6H_5 (**б**), 4-FC_6H_5 (**в**), 4-$MeOC_6H_5$ (**г**)

Схема 2.1-1

У звязку із високою вірогідністю ретрореакції Манніха при обробці гідразином синтезувати гідразони на основі β-амінокетонів виявилося не можливим. Однак ацилюванням амінокетонів **1.1-2а-в** оцтовим ангідридом і були одержані β-[N-(ацетиламіно)]кетони **2.1-4а-в**, які реагують з N-

арилгідразинами при нагріванні в етанолі та легко перетворюються в бажані гідразони **2.1-5а-в** (**схема 2.1-2**).



Ar = Ph, R = 2-ClC_6H_4 (**а**); Ar = 4-MeC_6H_4, R = 3-$CF_3C_6H_4$ (**б**); Ar = 4-FC_6H_4, R = Ph (**в**)

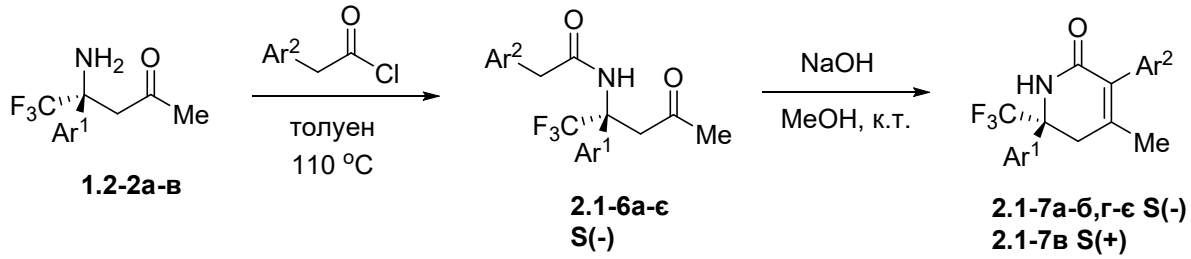
Схема 2.1-2

2.1.1 Синтез оптично активних 4-трифторометил-5,6-дигідропіридин-2(1Н)-онів

Ненасичені деароматизовані похідні піримідинів входять до складу біоактивних природних сполук [202], а також знаходять широке використання в агрохімічній та фармацевтичній галузях. 5,6-Дигідропіридин-2(1*H*)-они проявляють антивірусні та антилейкемічні властивості, гербіцидну дію. Серед них знайдені сполуки, що здатні регулювати порушення тиску [203]. З синтетичного аспекту практичного застосування 5,6-дигідропіридин-2(1*H*)-онів слід відмітити піридинвмісні прекурсори в синтезах важливих алкалоїдів: андрохіну, анатабіну [204], піперместину [205] та піплартину [206,207]. В літературі описані різноманітні методи одержання 5,6-дигідро-2-піридинів [208–211]. Однак дані про оптично активні похідні, що містять фтороалкільний замісник у положенні 6 є відсутніми, а можливі підходи до їх одержання вкрай обмеженими. Розробка нових синтетичних варіантів побудови 5,6-дигідро-2-піридинового ядра з вказаними структурними особливостями може розширити коло їх практично корисних властивостей.

Нами було досліджено ацилювання S(+)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів **1.2-2а-в** хлороангідридами арилоцтових кислот з метою синтезу фторовмісних хіральних 5,6-дигідро-піридин-2(1*H*)-онів. Знайдено, що при нагріванні в толуені вказана реакція відбувається з утворенням амідів **2.1-6а-є** з високими виходами. Гетероциклізація останніх в бажані S(-)-(+)-3,6-діарил-4-

метил-6-трифторометил-5,6-дигідропіридин-2(1*H*)-они **2.1-7а-є** швидко відбувається при додаванні 5% розчину гідроксиду натрію в метанолі (**схема 2.1-3**) [212].



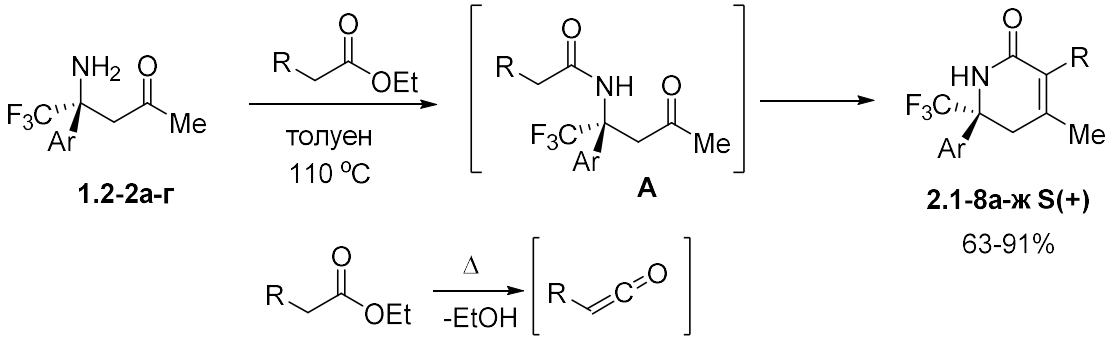
1.2-2: Ar^1 = Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**), 4-FC_6H_4 (**в**); Ar^2 = Ph (**а**), 4-FC_6H_4 (**б**), 4-MeC_6H_4 (**в**), 4-$CF_3C_6H_4$ (**г**), 2,4-$Cl_2C_6H_3$ (**д**);

2.1-6, **2.1-7**: Ar^1 = Ph, Ar^2 = Ph (**а**), 4-FC_6H_4 (**б**); Ar^1 = 4-MeC_6H_4, Ar^2 = 4-$CF_3C_6H_4$ (**в**), 2,4-$Cl_2C_6H_3$ (**г**), Ph (д), Ar^1 = 4-FC_6H_4, Ar^2 = 2,4-$Cl_2C_6H_3$ (**е**), 4-MeC_6H_4 (**є**)

Схема 2.1-3

Спектри ЯМР ^{19}F S(-)-(+)-3,6-діарил-4-метил-6-трифторометил-5,6-дигідропіридин-2(1*H*)-онів **2.1-7а-є** характеризуються синглетами групи CF_3 в діапазоні –78 ÷ 79 м.ч. Це вказує на присутність в структурі гетероциклу фрагмента [C-C(CF_3)Ar-NH]. Важливо, що зазначені перетворення не впливають на конфігурацію хірального атома карбону і тому енантіомерний надлишок інтермедіату та кінцевого продукту зберігається на рівні вихідного субстрату. Оптична чистота сполук **2.1-6** та **2.1-7а-є** була визначена методом ЯМР ^{19}F за допомогою шифт-реагента *mpic*[3-(гептафторобутирил)-*L*-камфорато]європію (III). Одержані значення знаходились в межах 68-84% *ee*.

Термічною циклоконденсацією S(+)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів **1.2-2а-г** з ацетооцтовим та трифтороацетооцтовим естерами були синтезовані енантіомерно збагачені S(+)-6-арил-4-метил-3-(трифторо)ацетил-6-трифторометил-5,6-дигідропіридин-2(1*H*)-они **2.1-8а-ж** (виходи 63-91%, *ee* 84-91%, **схема 2.1-4**) [213].



1.2-2: Ar = Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**в**), 4-FC_6H_4 (**б**), 4-MeOC_6H_4 (**г**);
2.1-8: R = Me, Ar = Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**), 4-FC_6H_4 (**в**), 4-MeOC_6H_4 (**г**);
R = CF_3, Ar = Ph (**д**), 4-MeC_6H_4 (**е**), 4-FC_6H_4 (**є**), 4-MeOC_6H_4 (**ж**).

Схема 2.1-4

Відомо, що низьконуклеофільні аміни **1.2-2** вступають в реакції ацилювання лише з високоелектрофільними ацилюючими реагентами, до яких не відносяться ацетооцтові естери. Тому логічно припустити, що останні за високих температур дають високореакційноздатні α-кетокетени, які взаємодіють з амінами з утворенням проміжних амідів типу **А**. Внутрішньомолекулярна циклоконденсація в кінцеві сполуки **2.1-8** також відбувається в нейтральних термічних умовах. На користь запропонованої схеми свідчить невдала реакція з ціанооцтовим естером, який не реагує в даних умовах, оскільки не здатний приводити до аналогічних кетенів.

2.1.2 Синтез оптично активних 4-трифторометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів та 3,4-дигідрооксазин-2-онів

Заміщені 3,4-дигідропіримідини **I** та 3,4-дигідрооксазини **II** є привабливими скефолдами для дизайну нових біоактивних сполук (**рисунок 2.1-2**). Структури типу **I** є основою так званих сполук Біджинеллі [214,215], серед яких знайдені різноманітні похідні з антибактеріальною, противірусною, протизапальною та антигіпертензивною активністю [216]. Інтенсивний скринінг сполук даного класу дозволив вивити ефективні інгібітори KSP [217] і FATP4 [218], а також блокатори кальцієвих іонних каналів [219]. Фармакологічно перспективними виявились і їх бензоанельовані аналоги –

3,4-дигідрохіназоліни, що містять трифторометильний та алкінільний замісники у положенні 4. Такі похідні володіють противірусною активністю [220].

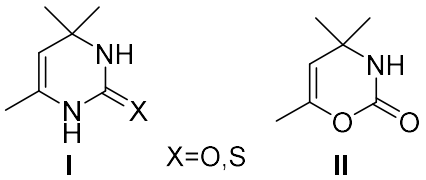


Рисунок 2.1-2

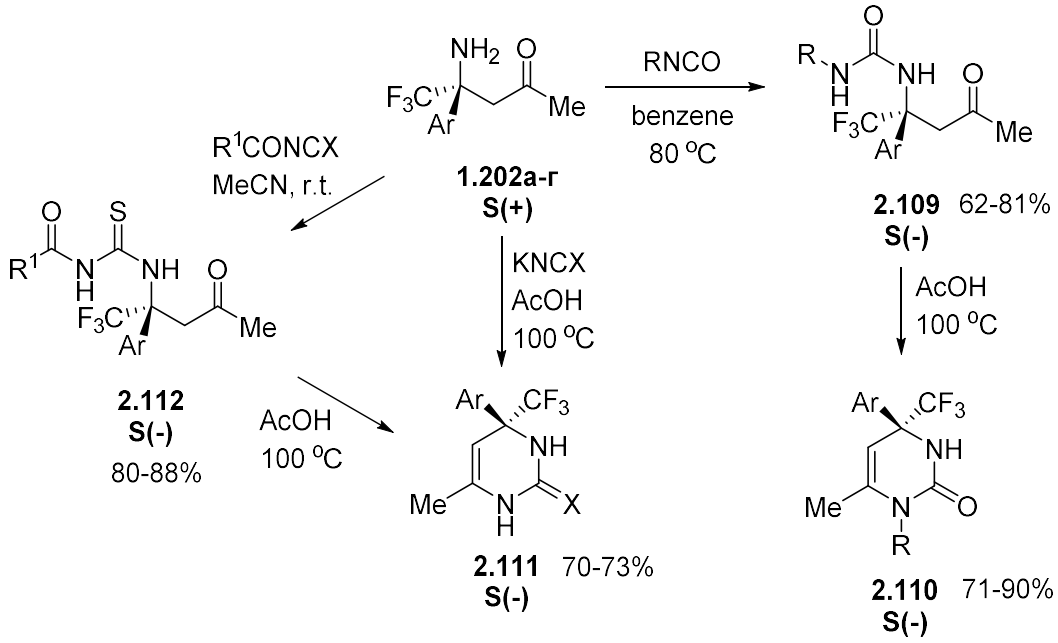
Гетероциклічні системи **I** та **II** містять четвертинний ендоциклічний хіральний центр, що приводить до появи оптичної ізомерії. В останні роки велика увага приділяється енантіоселективному одержанню 3,4-дигідроазинонів, оскільки їх енантіомерно чисті форми та рацемічні форми мають різний, та іноді протилежний, вплив на відповідні біологічні мішені [219,221]. Однак лише відносно нещодавно було знайдено перші каталітичні асиметричні варіанти синтезу сполук Біджинеллі [222–224] та успішний підхід до отримання енантіомерно чистих 3,4-дигідрохіназолінонів [225] та 3,4-дигідробензоксазинонів [226].

Вперше біфункціональні амінокетони для синтезу дигідроазинонів були використані в роботах Lantzsch та Arlt [227]. Враховуючи суттєвий вплив конфігурації хіральних центрів та фторовмісних замісників на властивості органічних молекул, у тому числі біоактивність, важливою проблемою є одержання дигідроазинонів **I** та **II**, що містять CF_3 групу біля четвертинного хірального центру. Раніше описані нами енантіозбагачені 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-они **1.2-2**, отримані шляхом енантіоселективної взаємодії трифторометилкетімінів з ацетоном [165], є доступними новими реагентами для різноманітних гетероциклізацій в азинонові системи. Для вивчення їх синтетичного потенціалу вивчені реакції з електрофільними гетерокумуленами та трифосгеном, які здатні приводити до фармакологічно переспективних похідних 3,4-дигідроазинонів у енантіомерно збагаченій формі.

Знайдено, що S-(–)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-они **1.2-2а-г** при нагріванні в бензені реагують з арилізоціанатами з утворенням з високими

виходами дизаміщених сечовин **2.1-9а-е** (**схема 2.1-5**). Останні при нагріванні в крижаній оцтовій кислоті дають продукти гетероциклізації – *S*-(+)-4-арил-4-трифторометил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-они **2.1-10а-д,ж,з**. При тривалому нагріванні замість сечовин **2.1-9е,є** були виділені піримідини **2.1-10е,є**. Аналогічне перетворення характерне також для аліфатичного *н*-бутилізоціанату, який приводить до утворення піримідину **2.1-10і** [228].

1-Незаміщені дигідропіримідини **2.1-11а,б** були отримані нагріванням амінокетонів **1.2-2** з ціанатом калію в крижаній оцтовій кислоті. Використання в зазначеній реакції роданіду калію дає 4-арил-4-трифторметил-3,4-дигідропіримідини-2(1*H*)-тіони **2.1-11в,д** з виходами 75-96%. Амінокетони **1.2-2** не реагують з арил(алкіл)ізотіоціанатами, однак більш електрофільні ароїлізотіоціанати при кімнатній температурі в сухому ацетонітрилі легко утворюють ароїлтіосечовини **2.1-12а-в**. Нагрівання їх в крижаній оцтової кислоті з високими виходами приводить до синтезованих раніше піримідинтіонів **2.1-11в,д**, внаслідок втрати ароїльної групи в проміжних N1-ароїл похідних дигідропіримідинтіонів шляхом гідролізу (**схема 2.1-5**) [229].



2.1-9: Ar = Ph, R = 4-FC_6H_4 (**а**), Ar = Ph, R = 4-ClC_6H_4 (**б**), Ar = Ph, R = 3,4-$Cl_2C_6H_3$ (**в**), Ar = Ph, R = 3-$CF_3C_6H_4$ (**г**), Ar = Ph, R = 4-Me-3-ClC_6H_3 (**д**), Ar = 4-FC_6H_4, R = 4-Me-3-ClC_6H_3 (**е**), Ar = 4-FC_6H_4, R = 4-*трет*-BuC_6H_4 (**є**)

2.1-10: Ar = Ph, R = 4-FC_6H_4 (**а**), Ar = Ph, R = 4-ClC_6H_4 (**б**), Ar = Ph, R = 3,4-$Cl_2C_6H_3$ (**в**), Ar = Ph, R = 3-$CF_3C_6H_4$ (**г**), Ar = Ph, R = 4-Me-3-ClC_6H_3 (**д**), Ar = 4-MeC_6H_4, R = ClC_6H_4 (**е**), Ar = 4-MeC_6H_4, R = 3,4-$Cl_2C_6H_3$ (**є**); Ar = 4-FC_6H_4, R = 4-Me-3-ClC_6H_3 (**ж**), Ar = 4-FC_6H_4, R = 4-*трет.*-BuC_6H_4 (**з**); Ar = Ph, R = *н*-Bu (**і**)

2.1-11: Ar = Ph, X = O (**а**), Ar = 4-$CH_3C_6H_4$, X = O (**б**), Ar = Ph, X = S (**в**), Ar = 4-MeC_6H_4, X = S (**г**), Ar = 4-FC_6H_4, X = S (**д**)

2.1-12: Ar = Ph, R^1 = Ph (**а**), Ar = Ph, R^1 = 4-ClC_6H_4 (**б**), Ar = 4-MeC_6H_4, R^1 = 4-$NO_2C_6H_4$(**в**)

Схема 2.1-5

Енантіомерний надлишок синтезованих гетероциклічних сполук встановлений методом ЯМР ^{19}F за допомогою *трис*[3-(гептафторобутирил)-*L*-камфорато]європію (III) як хірального шифт-реагента. Важливо відмітити, що для одержаних нами сполук **2.1-10** та **2.1-11** характерні дещо відмінні показники енантіомерної чистоти у порівнянні з *ее* вихідних субстратів. Дане спостереження обумовлене ефектами диспропорціонування енантіомерів в фізико-хімічних процесах кристалізації та хроматографії [230–232], враховуючи що хіральний центр в самій реакції не зачіпався. Будова синтезованих піримідинів надійно підтверджена системним фізико-хімічним дослідженням. Важливим доказом циклічної структури синтезованих продуктів є спектри ЯМР ^{13}C і ЯМР ^{19}F. Спектри ЯМР ^{19}F характеризуються сигналами трифторометильної групи в типовій для ендоциклічного фрагменту C-C(CF_3)(Ar)-NH області (–79.2 … –79.9 м.ч.) [233].

Реакції 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів з 1-хлорбензилізоціанатами

В подальшому вивченні синтетичних потенціалу амінокетонів **1.2-2** було досліджено їх взаємодію з 1,3-біелектрофільними 1-хлорбензилізоціанатами **2.1-13** [234]. З огляду на виявлені в нашій попередній роботі закономірності [228], можна було очікувати утворення в такого типу реакціях хіральних похідних N-ариліденуреїдокетонів **III** або, менш ймовірно, ізомерних їм циклічних 1,3,5-оксадіазоцинів **IV** (**рисунок 2.1-3**).

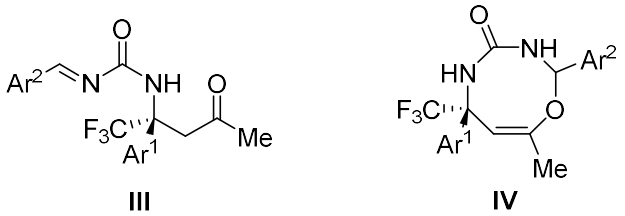
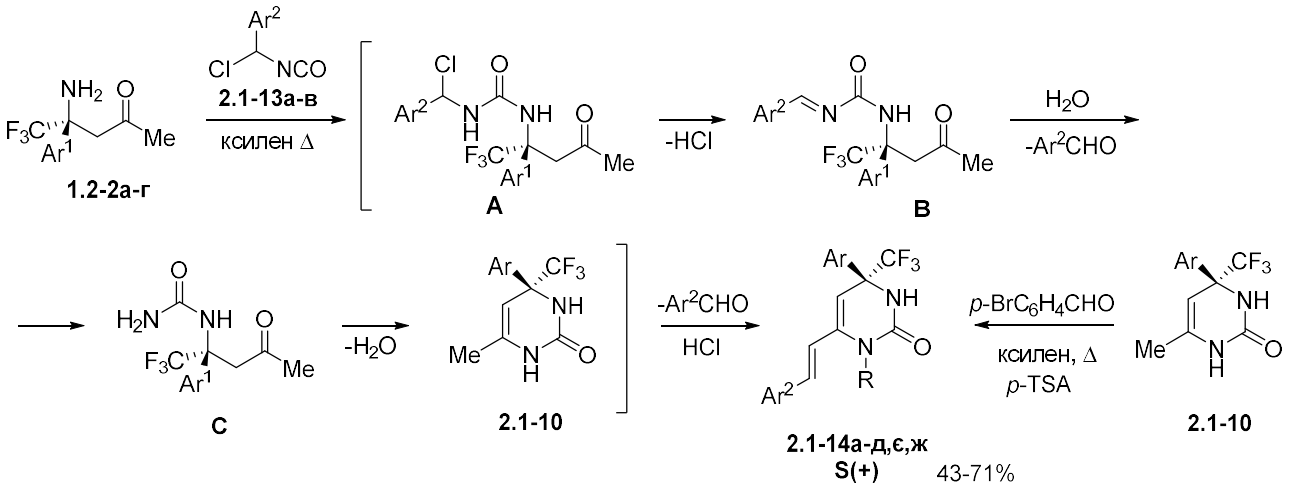


Рисунок 2.1-3

Встановлено, в противагу нашим припущенням, що нагрівання сполук **1.2-2а-**г і **2.1-13а-**в в киплячому ксилолі приводить з виходами 43-71% до S-(+)-6-(2-арилвініл)-4-арил-4-трифторометил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів **2.1-14а-д,є,ж** (**схема 2.1-6**) [235].



1.2-2: Ar = Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**), 4-FC_6H_4 (**в**), 4-$MeOC_6H_4$ (**г**)

2.1-13: Ar^2 = 4-BrC_6H_4 (**а**), 4-$NO_2C_6H_4$ (**б**), 3,4-$Cl_2C_6H_3$ (**в**)

2.1-14: Ar^1 = Ph, Ar^2 = 4-BrC_6H_4 (**а**), 3,4-$Cl_2C_6H_4$ (**б**); Ar^1 = 4-MeC_6H_4, Ar^2 = 4-BrC_6H_4 (**в**), 4-$NO_2C_6H_4$ (**г**), 3,4-$Cl_2C_6H_3$ (**д**); 4-ClC_6H_4 (**е**), Ar^1 = 4-FC_6H_4, Ar^2 = 4-$NO_2C_6H_4$ (**є**); Ar^1 = 4-$MeOC_6H_4$, Ar^2 = 3,4-$Cl_2C_6H_3$ (**ж**)

Схема 2.1-6

Утворення піримідинового ядра та одночасна функціоналізація стирильним залишком у положенні 6 може бути наслідком як внутрішньомолекулярних так і міжмолекулярних процесів. Вірогідно, що на першій стадії знайденого перетворення відбувається карбамоїлювання аміногрупи амінокетонів **1.2-2**. Елімінування хлороводню в інтермедіатах **A** приводить до N-ариліденуреїдокетонів типу **B**. Фрагмент альдіміну в останніх

зазнає гідролітичного розщеплення у присутності слідів вологи, що дає уреїдокетони **C** та ароматичний альдегід ArCHO. Нами вже відмічалось, що проміжні сполуки типу **C** в кислих умовах (хлороводень) швидко циклізуються в піримідони **2.1-10** з вивільненням молекули води, яка приводить до повного гідролізу інтермедіату **B**. Піримідони **2.1-10** в умовах реакції конденсуються з відповідними проміжними ароматичними альдегідами і приводять до кінцевих продуктів **2.1-14а-д,є,ж**. Запропонована схема була підтверджена зустрічним синтезом піримідона **2.1-14а** конденсацією окремо синтезованого зразка S-(–)-6-метил-4-феніл-4-трифторометил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону **2.1-10** з *пара*-бромбензальдегідом в киплячому ксилолі в присутності *пара*-толуолсульфокислоти (**схема 2.1-6**).

З метою підтвердження механізму реакції додатково було проведено перехресний експеримент, в якому взаємодію між амінокетоном **1.2-2б** та хлорбензилізоціанатом **2.1-13в** вивчали в присутності *пар*а-хлорбензальдегіду. В результаті була ізольована суміш продуктів **2.1-14д** та **2.1-14з** у співвідношенні 0.57:0.43 (**схема 2.1-7**), структура кожного з яких не суперечить даним вимірів ЯМР ^{1}H, ^{19}F і хроматомасс спектрів. Отже, очевидною є реалізація описаного вище міжмолекулярного механізму 6-стирилфункціоналізації піримідинового циклу. Процес циклоконденсації не зачіпає стероцентр, тому кінцеві сполуки **2.1-14а-д,є,ж** були синтезовані з високими значеннями *ee* (73-82%).

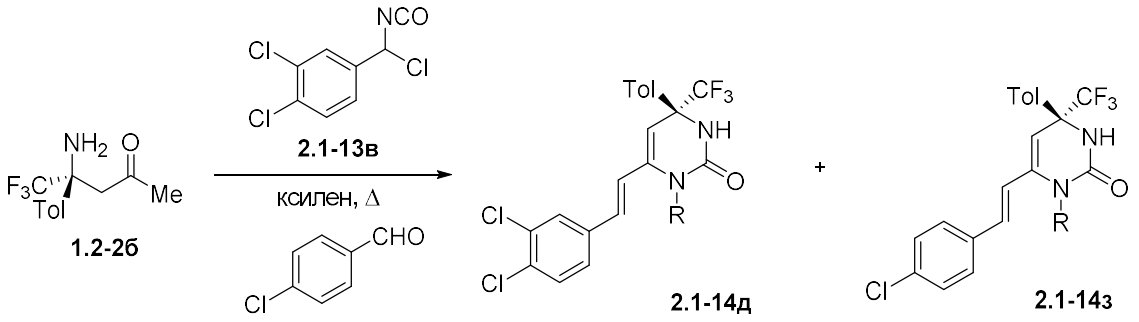


Схема 1.1-7

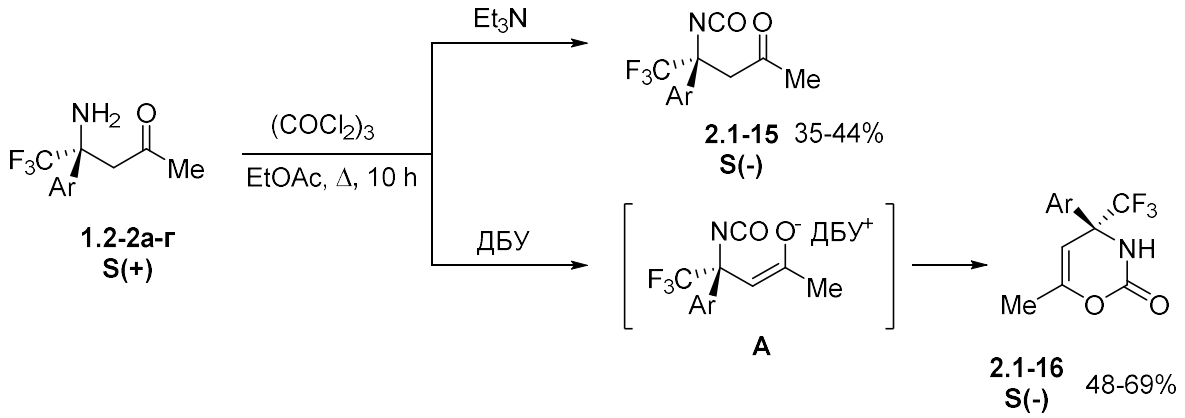
Сполуки **2.1-14** є раніше невідомими оптично активними трифторометилвмісними аналогами 6-стирил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів [167-169] [170]. Відомі [170-172] підходи до їх застосування в реакціях [4+2]-циклоприєднання з рядом дієнофілів можуть знайти застосування і для одержання нових споріднених конденсованих та спіропохідних енантіозбагачених дигідропіримідинів з трифторометильною групою. Будова одержаних продуктів надійно встановлена комплексними фізико-хімічними методами дослідження, у тому числі ІЧ- та ЯМР-спектроскопії та хроматомас-спектрометрії. Присутній в спектрі HMQC сполуки **2.1-14б** крос-пік дублета при 6.91 м.ч. з сигналом атома карбону в положенні 5 піримідину (97.09 м.ч.) дозволяє надійно віднести його до α-протона вінільного залишку. Кореляції в спектрі NOESY також свідчать, що піримідиновий протон H^5 (при 5.48 м.ч.) взаємодіє виключно з α-вінільним протоном, а протон NH^1 (9.09 м.ч.) – з β-вінільним (7.18 м.ч.) протоном. Приведені дані вказують на вищу популяцію *s-транс*-конформації 6-стирилпіримідонів **2.1-14** у розчині.

Реакції S(+)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів з трифосгеном. Синтез енантіомерно збагачених 4-трифторометил-3,4-дигідрооказин-2-онів.

В контексті розробки нових енантіоселективних методів отримання 3,4-дигідроазинів раніше було повідомлено про синтез хіральних високофункціоналізованих похідних 3,4-дигідробензоксазинів за допомогою асиметричних каталітичних реакцій Манніха [226]. Нами було вивчено можливість використання енантіомерно збагачених амінокетонів **1.2-2** з метою одержання моноциклічних оптично активних 3,4-дігідрооксазин-2-онів.

Для вирішення даної задачі була вивчена взаємодія сполук **1.2-2а-г** з трифосгеном за присутності різних основ. Передбачалось, що ключовими інтермедіатами в синтезі 4-трифторометил-3,4-дигідрооказин-2-онів повинні виступати β-трифторометил-β-ізоціанатокетони, які схильні до внутрішньомолекулярної циклоконденсації при взаємодії вільної ізоціанатної групи з гдрокси групою єнольної форми кетону. Знайдено, що помірні виходи

основних продуктів реакції ізоціанатів **2.1-15а-г** при конверсії амінокетонів 85-90% досягаються в результаті використання етилацетату як розчинника і триетиламіну як каталізатора (**схема 2.1-8**). В якості побічних продуктів в даному перетворенні утворюються симетричні *біс*-сечовини і цільові гетероциклічні сполуки – 3,4-дигідрооксазин-2-они **2.1-16а-г**, тому чистота відповідних ізольованих ізоціанатів **2.1-15а-г** становила не вище 70-80% і в такому вигляді вони використовувалися для подальших перетворень.



2.1-15, 2.1-16: Ar = Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**), 4-$MeOC_6H_4$ (**в**), 4-FC_6H_4 (**г**)

Схема 2.1-8

Аналогічна реакція в бутилацетаті (а також в толуолі і хлорбензолі) приводить до суміші продуктів. У той же час взаємодія β-амінокетонів в етилацетаті з трифосгеном та ДБУ як більш сильної основи супроводжувалась утворенням виключно 3,4-дигідрооксазин-2-онів **2.1-16а-г**, які були ізольовані і спектрально охарактеризовані. Ймовірно, що ДБУ сприяє реалізації внутрішньомолекулярної циклізації ізоціанатів **2.1-15а-г** шляхом ефективнішої генерації необхідних ізоціанатоенолятів типу **А** [236].

При нагріванні крудових ізоціанатів **2.1-15** з первинними амінами в безводному толуолі виділяються суміші двох типів сполук – 1-алкілзаміщених дигідропіримідонів типу **2.1-10** і дигідрооксазинонів **2.1-16** в співвідношеннях від 3:1 до 1:1 відповідно (**схема 2.1-9**). Утворення сполук **2.1-10** є наслідком внутрішньомолекулярної циклоконденсації проміжних сечовин типу **В**, які, як уже зазначалося, в даних умовах не стабільні. Використання морфоліну в даній

реакції дає суміш сечовини **2.1-17** і дигідрооксазину **2.1-16а**, що підтверджує це припущення. Дигідрооксазинони **2.1-16**, найбільш ймовірно, одержуються в результаті конкуруючої реакції циклізації ізоціанатокетонів, яка каталізується органічними основами. У випадку застосування ароматичних амінів (анілін та *пара*-толуїдин) реакція приводить виключно до оксазинонів **2.1-16а-г**.

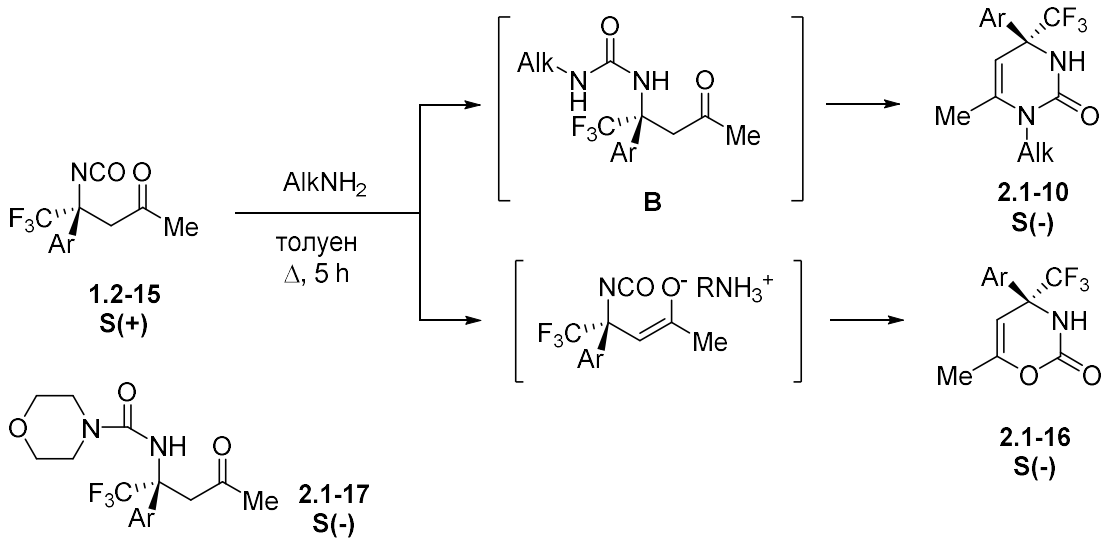


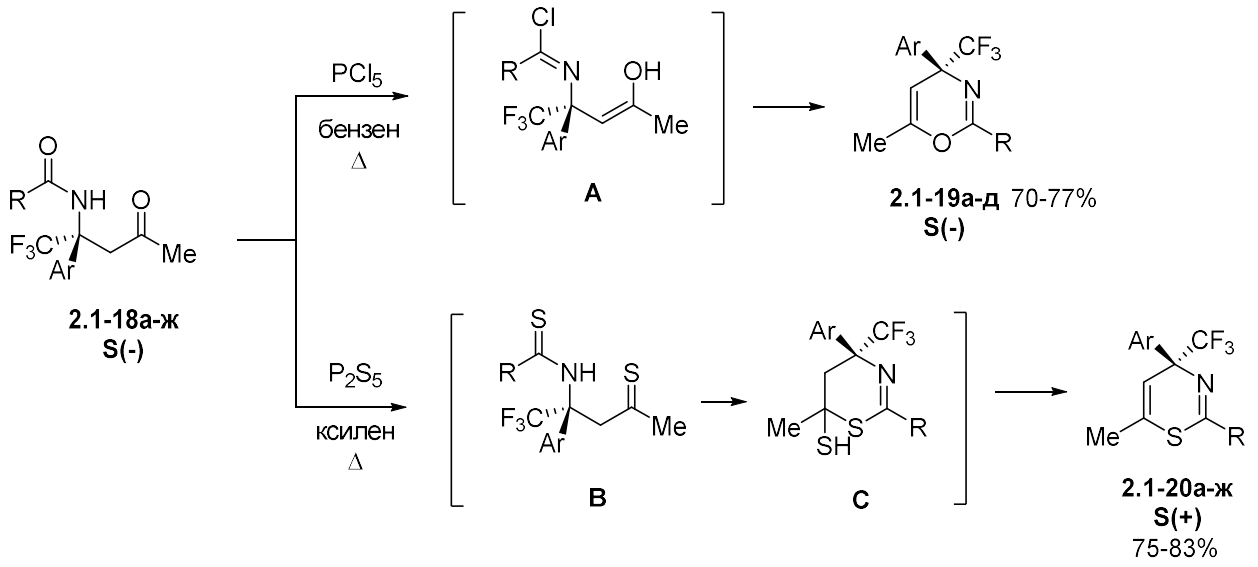
Схема 2.1-9

2.1.3 Синтез оптично активних 4-арил-4-трифторометил-4Н-1,3-окса(тіа)зинів

В літературі відомі різноманітні способи синтезу заміщених та функціоналізованих 4Н-1,3-окса(тіа)зинів, однак їх похідні з фтороалкільними замісниками залишаються маловивчинеми. Поодинокі приклади фторовмісних 1,3-окса(тіа)зинів були описані завдяки успішним реакціям циклоприєднання фтороалкілкетімінівз кетеном, а також з алкенами та алкінами [237]. Схожа взаємодія кетіміну на основі гексафтороацетону з фенілацетиленом приводить до сумішей 4Н-1,3-тіазинів та 4,5-дигідротіазолів [238].

Нами розроблений новий підхід до синтезу оптично активних представників ряду 1,3-окса(тіа)зинів, заснований на найпростіших циклоконденсаціях доступних з хіральних амінокетонів **1.2-2** S(-)-N-[1-арил-3-оксо-1-(трифторометил)бутил]ацетамідів **2.1-18а-ж** під дією пентахлориду і пентасульфіду фосфору. Показано, що на противагу описаним нефторованим

аналогам N-3-оксоакіламідів [239] сполуки **2.1-18** є менш реакційними при взаємодії з пентахлоридом фосфору і приводять до S(-)-4-арил-4-трифторометил-4Н-1,3-оксазинів **2.1-19а-д** тільки при тривалому нагріванні відповідних амідів в бензолі. Очевидно, що реакція відбувається через проміжне утворення імідоїлхлоридів типу **А** (**схема 2.1-10**) [236].



2.1-18: Ar = Ph, R = Me (**а**); Ar = 4-MeC_6H_4, R = Me (**б**); Ar = 4-FC_6H_4, R = Me (**в**); Ar = 4-$MeOC_6H_4$, R = Me (**г**); Ar = Ph, R = Ph (**д**), 4-BrC_6H_4 (**е**); Ar = 4-MeC_6H_4, R = 4-$NO_2C_6H_4$ (**є**); Ar = 4-FC_6H_4, R = Ph (**ж**)

2.1-19: Ar = R = Ph (**а**); Ar = 4-MeC_6H_4, R = 4-$NO_2C_6H_4$ (**в**), Me (**г**); Ar = 4-FC_6H_4, R = Ph (**б**), Ar = 4-$MeOC_6H_4$, R = Me (**д**)

2.1-20: Ar = Ph, R = Me (**а**), Ph (**б**), 4-BrC_6H_4 (**в**); Ar = 4-MeC_6H_4, R = Me (**г**), 4-$NO_2C_6H_4$ (**д**); Ar = 4-FC_6H_4, R = Me (**е**), Ph (**є**); Ar = 4-$MeOC_6H_4$, R = Me (**ж**)

Схема 2.1-10

З літературних даних відомо, що при взаємодії похідних N-3-оксоалкіламідів з P_2S_5 утворення 4Н-1,3-тіазінів фіксується лише в слідових кількостях. Нами знайдені умови ефективного перетворення амідів **2.1-18** в 4-арил-4-трифторометил-4Н-1,3-тіазини **2.1-20а-ж**. Застосування надлишку P_2S_5 і нагрівання реагентів в киплячому ксилолі впродовж 18 год вихід тіазінів досягає 73-95% (**схема 2.1-10**). Популярний реагент Лоуссона виявився малоефективним – вміст сполук **2.1-20** в реакційній суміші не перевищував 20%.

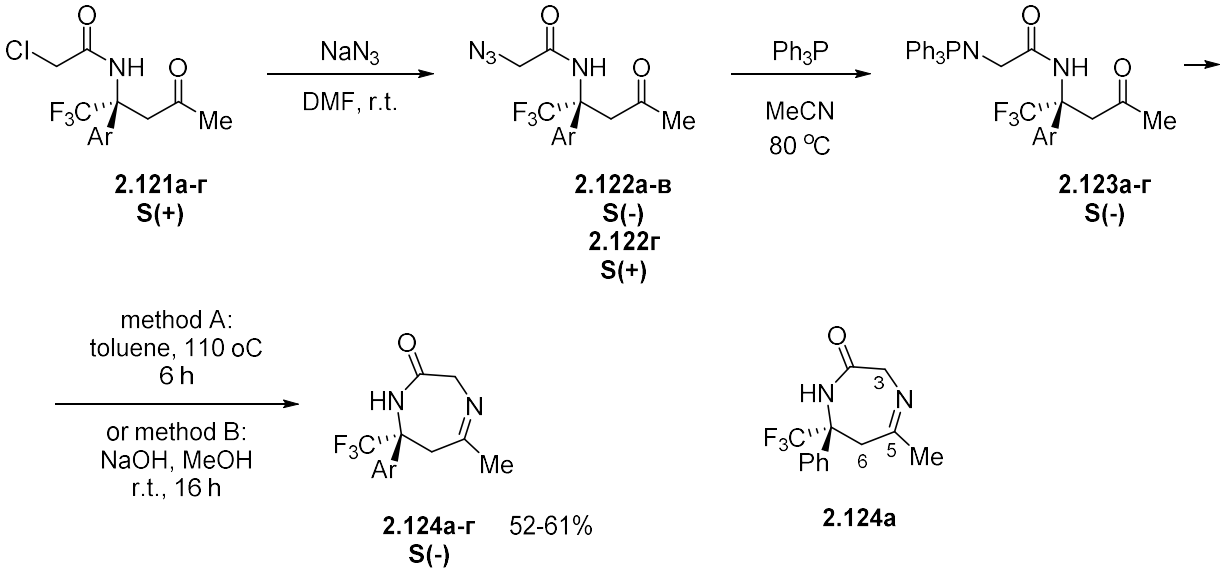
Процес формування тіазінового циклу є багатостадійним процесом послідовного тіонування карбонільних груп з вірогідним утворенням інтермедіатів **B**. Наступна термічна циклоконденсація в гетероциклічний інтермедіат **C** та фінальне елімінуванням молекули сірководню приводить до бажаного продукту **2.1-20**. Перетворення амідів **2.1-18** в оксазини **2.1-19** та тіазини **2.1-20** здійснюється на периферії від хірального карбонового центру, тому абсолютна конфігурація та оптична чистота в продуктах претворення зберігається.

2.1.4 Синтез S(-)-7-арил-5-метил-7-трифторометил-1,3,6,7-тетрагідро-2H-1,4-діазепін-2-онів

Гетероциклічна система 1,4-діазепіну є фармакологічно важливим хемотипом у медичній хімії [240–242]. В літературі відомі успішні підходи до енантіо- та діастереоселективного синтезу ряду оригінальних похідних 1,4-діазепіну, що характеризуються високими вимогами до контролю умов реакцій, природи реагентів та загалом відзначаються препаративною складністю [243–246]. Енантіомерно чисті хіральні представники таких гетероциклів з фторалкільними замісниками в альфа-положенні до ендоциклічного нітрогену діазепінового циклу залишались невивченими, незважаючи на відому роль вказаних груп в біоактивних системах, та викликають особливий інтерес.

Синтез стартових субстратів, амідів монохлорооцтової кислоти **2.1-21а-г**, для подальшого формування 1,4-діазепінового циклу із трифторометильною групою було здійснено методом ацилюванням β-амінокетонів **1.2-2а-г**. Реакції нуклеофільного заміщення атома галогену на азидо групу та утворення з азидів **2.1-22а-г** імінофосфоранів **2.1-23а-г** відбувались з високими виходами цільових продуктів, що дало змогу детально дослідити циклізацію останніх в діазепіновий цикл. Встановлено, що 7-трифторометил-1,3,6,7-тетрагідро-2H-1,4-діазепін-2-они **2.1-24а-г** можуть бути одержані двома препаративними шляхами. Перший спосіб (**схема 2.1-11**, метод **A**) полягає у термічній циклоконденсації сполук **2.1-23а-г** внаслідок внутрішньомолекулярної аза-

реакції Віттіга при нагріванні у толуолі. Перевагою методу **B** є можливість реалізації даного претворення при кімнатній температурі. Для цього попередньою обробкою розчином гідроксиду натрію в метанолі здійснюється гідроліз імінофосфоранів **2.1-23а-г** у відповідні аміни, які не виділяються в індивідуальному вигляді і спонтанно циклізуються в цільові продукти **2.1-24а-г** [247].



2.1-21, 2.1-24: Ar = Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**), 4-FC_6H_4 (**в**), 4-MeOC_6H_4 (**г**)

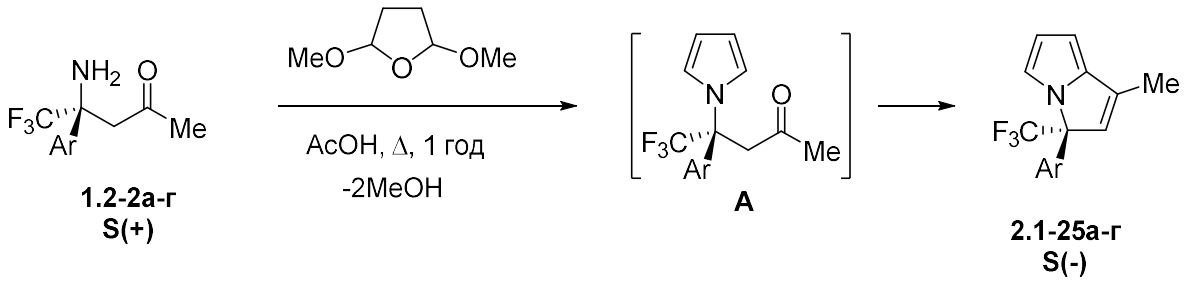
Схема 2.1-11

Зазначені перетворення відбуваються без участі карбонового стереоцентру, тому оптична чистота інтермедіатів **2.1-22а-г** та **2.1-23а-г**, а також продуктів **2.1-24а-г**, залишалась незмінною і становила 69-84%. Структуру вказаних сполук підтверджено детальним фізико-хімічним дослідженням методами ІЧ, ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F та ^{31}P спектроскопії. Для надійного доведення наявності семичленного циклу в структурі сполуки **2.1-24а** було проведено 2D ЯМР дослідження. Спостереження в спектрі HMBC крос-піків між сигналами атома C^5 (165.55 м.ч.), протонами метиленових C^3H_2 (4.48 та 4.43 м.ч.), C^6H_2 (3.45 та 3.08 м.ч.) та метильної (1.68 м.ч.) груп підтверджує наявність циклічної діазепінової системи. В спектрах LCMS сполук **2.124а-г** наявні молекулярні іони M+18 внаслідок приєднання молекули води до електрофільного ендоциклічного зв’язку C=N.

2.1.5 Синтез S(-)-3-арил-1-метил-3-трифторометил-3Н-піролізинів

Піролізини є оригінальними конденсованими гетероциклічними системами, що містять два п'ятичленних кільця з одним вузловим атомом нітрогену . Найпростішим представником цього класу є 3Н-пірролізин, який не зустрічається в природі, але дана гетероциклічна система є базовим ядром понад 660 алкалоїдів та антибіотиків [248]. Найбільш важливими та відомими серед останніх є мітоміцини та клазаміцини [249,250]. Піролізидинові природні сполуки є складними синтетичними мішенями, які постійно привертають увагу завдяки унікальним структурним особливостям та біологічній активності [251,252]. Кільце піролізину є також спільним скефолдом для багатьох синтетичних біоактивних сполук з протипухлинною [253–255] та протизапальною дією [256,257]. Саме тому пошук нових підходів до синтезу різноманітних похідних цього типу гетероциклів залишається актуальною. Враховуючи позитивні фармакологічні ефекти, обумовлені особливими фізико-хімічними параметрами трифторометильної групи, особливо перспективними є похідні піролізину, заміщені вказаною групою біля ендоциклічного стереогенного центру.

Встановлено, що енантіомерно збагачені β-трифторометил-β-амінокетони **1.2-2а-г** при короткочасному кип’ятінні у присутності 2,5-диметокситетрагідрофурану в оцтовій кислоті приводять до S(-)-3-арил-1-метил-3-трифторометил-3Н-піролізинів **2.1-25а-г** з виходами 67-89% та *ee* 72-87% (**схема 2.1-12**). Вірогідно, реакція відбувається через проміжні β-піролокетони **А** [203], які легко зазнають внутрішньомолекулярної електрофільної циклізації за участю α-положення пірольного циклу. Нові трифторометилвмісні похідні піролізину **2.1-25а-г** є в’язкими олієподібними речовинами, будова яких підтверджена спектральними методами [258].



1.2-2, 2.1-25: Ar = Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**), 4-FC_6H_4 (**в**), 4-MeOC_6H_4 (**г**)

Схема 2.1-12

2.2 СИНТЕЗИ НА ОСНОВІ 3-АМІНО-3-(ГЕТ)АРИЛ-3-ФТОРОАЛКІЛПРОПАНОВИХ КИСЛОТ

2.2.1 Синтез похідних 4-аміно-4-(трифторометил)-3,4-дигідрохінолін-2(1H)-ону та 1,3-оксазинонів

β-Трифторометил-β-амінокислоти **1.3-3** в першу чергу були вивчені як стартові субстрати в синтезі першого представника 4-аміно-4-(трифторометил)-3,4-дигідрохінолін-2(*1H*)-онів **2.2-3**, аналоги яких є відомими хемотипами противірусних засобів в медичній хімії [259]. Ключовою стадією розробленого методу синтезу стала внутрішньомолекулярна електрофільна циклізація N-метоксиаміду **2.2-2** у присутності біс(трифтороацетату) фенілйоду (PIFA) та трифтороцтової кислоти в розчині дихлорметану при кімнатній температурі (**схема 2.2-1**) [193].

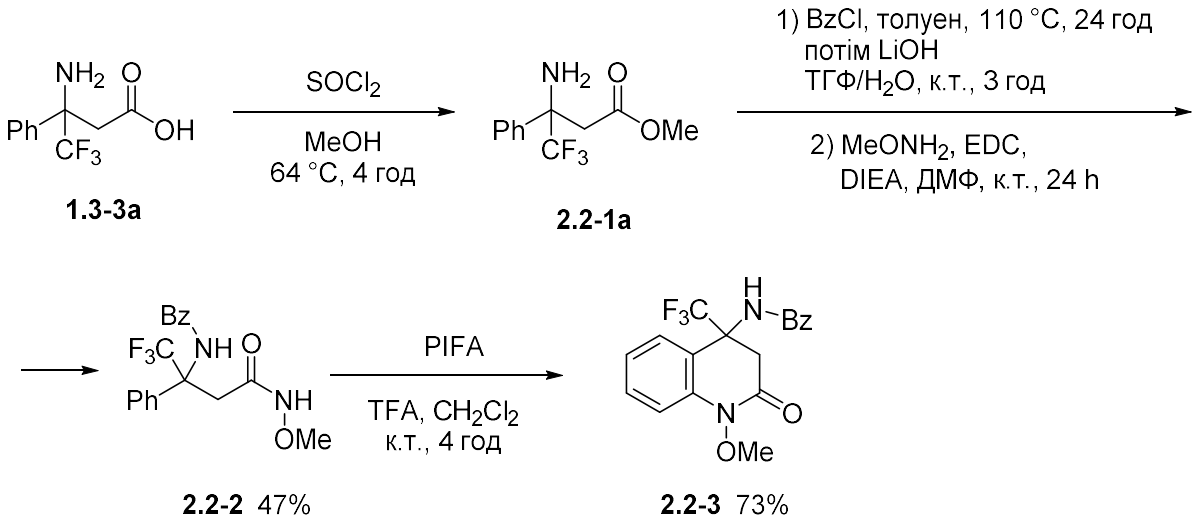


Схема 2.2-1

β-Трифторо-β-аміноестери **2.2-1а-в** відновлювались алюмогідридом літію до відповідних трифторометилвмісних 1,3-аміноспиртів **2.2-4а-в** з виходами 76–81% (**схема 2.2-2**), які далі використовувались як зручні вихідні сполуки для конструювання 1,3-оксазинового циклу. Циклізацією сполук **2.4-4** з трифосгеном були синтезовані 1,3-оксазинони **2.2-5а-в** з виходами 73-81%. Нагрівання аміноспиртів **2.2-4а-в** з циклобутаноном в толуені у присутності кислоти приводить до біологічно привабливих спіроциклічних систем **2.2-6а-в**.

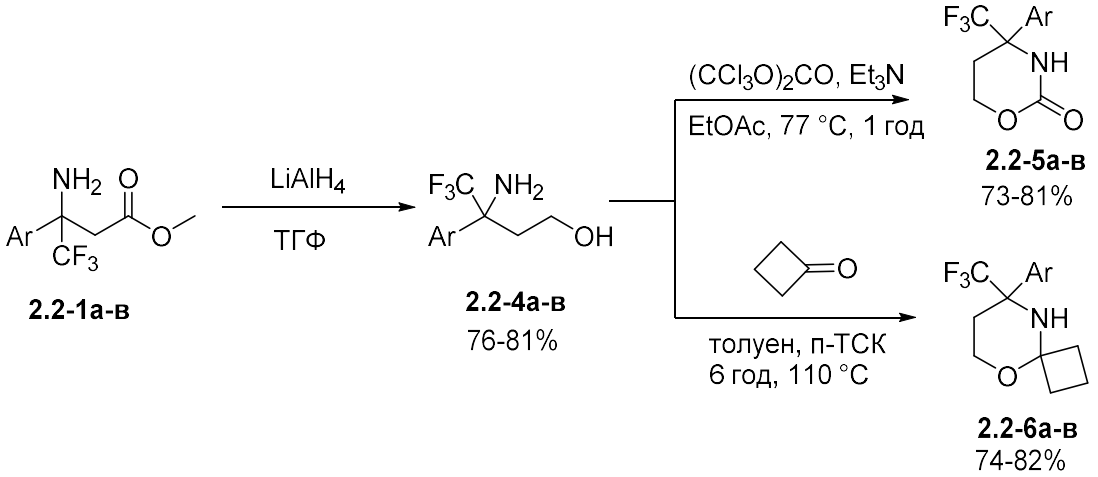


Схема 2.2-2

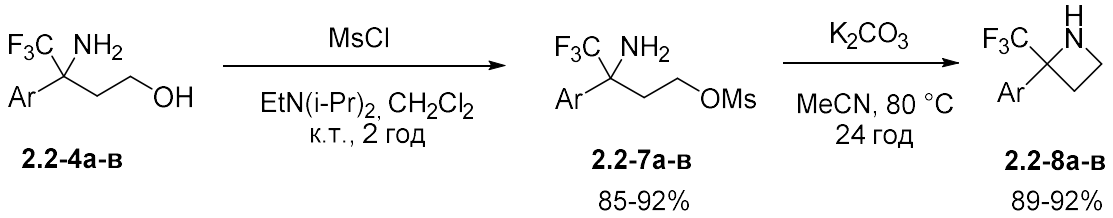
Будова синтезованих сполук **2.2-5а-в** та **2.2-6а-в** встановлена методами ЯМР, ІЧ спектроскопії, хроматомас-спектрометрії та HRMS. Про утворення продуктів гетероциклізації свідчить поява сигналу амідного залишку в спектрах ЯМР ^{1}H при 7.24–7.81 м.ч. для оксазинонів **2.2-5а-в** і однопротонного сигналу вторинної аміногрупи при 1.84–2.22 м.ч. для сполук **2.2-6а-в**.

2.2.2 Синтез 2-арил-2-(трифторометил)азетидинів

З метою хемоселективного одержання реакційноздатних та корисних з точки зору синтетичного застосування похідних нами вивчена взаємодія отриманих раніше 1,3-аміноспиртів **2.2-4а-в** з метансульфонілхлоридом. Процес мезилювання в даному випадку може відбуватись по аміно-, та гідроксильній групі. Очевидно, що продукти регіоселективного мезилювання по гідроксильній групі були б цінними алкілуючими реагентами завдяки наявності вільної аміногрупи та залишку OMs як ефективної нуклеофуга.

Простий метод [260] мезилювання нефторованих аміноспиртів в розчині дихлорометану з використанням низьконуклеофільного N,N-діізопропіл-N-етиламіну як органічної основи виявився дієвим і для трифторометилвмісних аміноспиртів **2.2-4а-в**, які легко давали виключно продукти О-мезилювання – мезилати **2.2-7а-в**. Одержані сполуки містять у спектрах ЯМР ^{1}H уширені синглети аміногрупи при 1.81–1.92 м.ч.

Нагрівання мезилатів **2.2-7а-в** в ацетонітрилі у присутності карбонату калію неочікувано приводило до раніше не відомих трифторометилзаміщених азетидинів **2.2-8а-в** з виходами до 92% (**схема 2.2-3**). Це означає, що в даних умовах відбувається внутрішньомолекулярне нуклеофільне заміщення. Процес елімінування з утворенням подвійного C=C звязку не спостерігався, що доводить високу хемоселективність перетворення. Гетероциклічні сполуки на основі азетидину мають величезне поширення в медичній практиці як похідні β-лактамів [261]. Використання повністю відновленої форми цієї чотиричленної гетероциклічної системи в контексті пошуку біоактивних сполук є перспективним наступним етапом в даному напрямку [262], що частково стримується проблемою обмеженого доступу. Тому нові препаративні підходи до синтезу азетидинів, тим більше фторовмісних форм, є цінним методологічним надбанням.



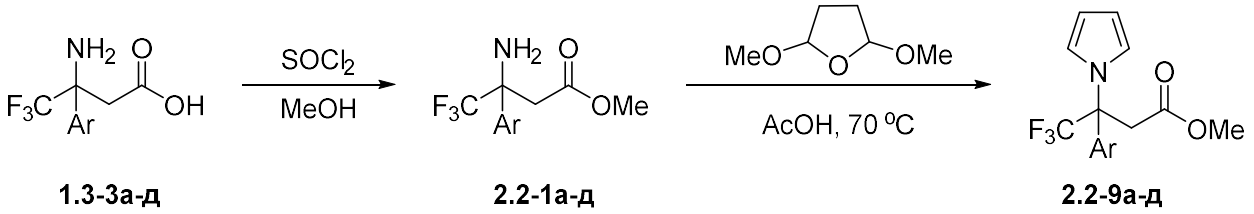
Ar = Ph (**а**); 4-BrC_6H_4 (**б**); 4-MeOC_6H_4 (**в**)

Схема 2.2-3

2.2.3 Синтез 3-арил-3-(трифторометил)-2,3-дигідро-1H-піролізин-1-онів

Трифторометильна група значно понижує основність та нуклеофільність аміногрупи в аміноестерах типу **2.2-1а-д**. Проте останні реагують з 2,5-диметокситетрагідрофураном в умовах реакції Клауссона-Кааса і приводять

до β-(N-піроліл)карбоксилатів **2.2-9а-д** з хорошими виходами (**схема 2.2-4**) [263]. Будова синтезованих продуктів підтверджується елементним аналізом, даними мас-спектрометрії та ЯМР спектроскопії.

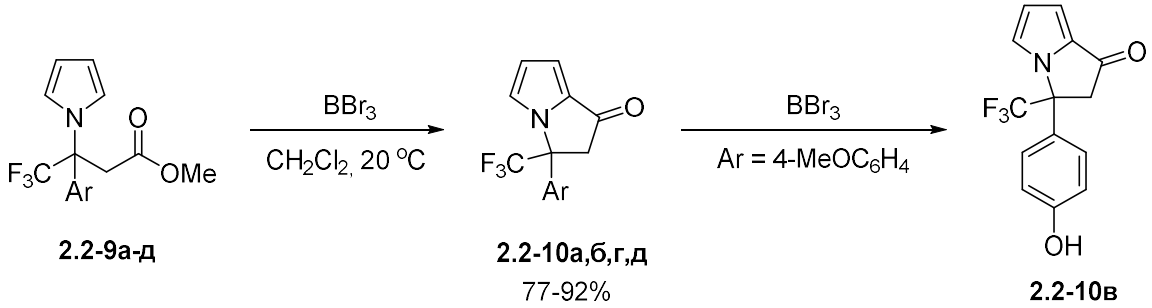


Ar = Ph (**а**); 4-BrC_6H_4 (**б**); 4-$MeOC_6H_4$ (**в**); 4-$CF_3C_6H_4$ (**г**); 4-MeC_6H_4 (**д**)

Схема 2.2-4

Як вже зазначалось в **розділі 2.1.5**, гетероциклічна система піроло[1,2-*a*]піролу (піролізину) є структурною основою багатьох природних та синтетичних біоактивних сполук, у тому числі алкалоїдів [248], та речовин з протипухлинною [253–256], протизапальною [257,264,265], анальгетичною [266], протидіабетичною [267] та психостимулюючою [268] дією. В літературі відомі лише декілька прикладів піролізинових структур, що містять CF_3 групу [269,270]. Враховуючи той факт, що введення CF_3 групи впливає на фармакокінетичні параметри [246,271–273] наступною була досліджена внутрішньомолекулярна циклізація піролів **2.2-9а-д** з метою синтезу нових фторовмісних похідних піролізинів.

В літературі [274] описані внутрішньомолекулярні циклізації за участю естерної групи та положення 2 сусіднього пірольного циклу дією надлишку броміду бору. Даний метод було успішно використано для синтезу 3-арил-3-(трифторометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-1-онів **2.2-10а,б,г,д** (**схема 2.2-5**).



Ar = Ph (**а**); 4-BrC_6H_4 (**б**); 4-$MeOC_6H_4$ (**в**); 4-$CF_3C_6H_4$ (**г**); 4-MeC_6H_4 (д)

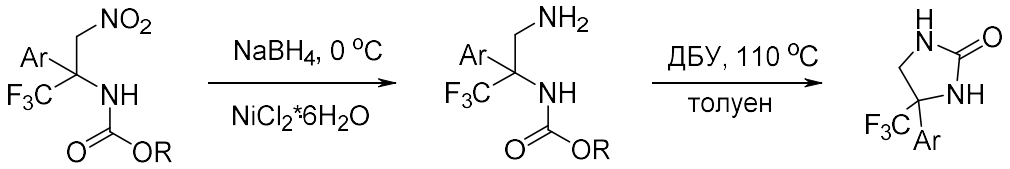
Схема 2.2-5

В умовах даного перетворення відбувається деметилювання *пара*-метоксифенільної групи, що приводить до відповідної гідроксифеніл похідної **2.2-10в** замість очікуваного метоксизаміщеного продукту.

2.3 СИНТЕЗИ НА ОСНОВІ N-ЗАХИЩЕНИХ АМІНОНІТРОАЛКАНІВ ТА АМІНОНІТРИЛІВ

2.3.1 Синтез 4-арил-4-трифторометилімідазолідин-2-онів

Враховуючи той факт, що *β*-нітроаміни є очевидними вихідними субстратами для одержання віцинальних діамінів, було окремо вивчено відновлення сполук **1.4-6а-є**. Показано, що обробкою борогідридом натрію хлоридом нікелю (II) нітрогрупа легко відновлюється у аміногрупу. Реалізоване перетворення є зручним підходом до синтезу нових функціоналізованих білдинг-блоків – алкіл N-(3-аміно-2-арил-1,1,1-трифторопропан-2-іл)карбаматів **2.3-1а-є** (схема **2.3-1**). Аміно та алкоксикарбонільна групи в цих сполуках знаходяться у вигідних положеннях для внутрішньомолекулярної циклізації, яку вдалося здійснити при кип'ятінні в толуені з ДБУ у ролі основи впродовж 12 год. Таким методом синтезовані 4-арил-4-трифторометилімідазолідин-2-они **2.3-2а-г** із виходами 82-92%. Одержання одного прикладу сполук такого типу (Ar=Ph) в енантіомерно збагаченій формі (*ee* 94%) було описано раніше класичним тристадійним методом з α-амінонітрилу [49].



1.4-6а-є **2.3-1а-є** **2.3-2а-г**

1.4-6, 2.3-1а-є: R = Me, Ar = 4-FC_6H_4 (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**); R = Et, Ar = Ph (**в**), 4-FC_6H_4 (**г**), 4-$MeOC_6H_4$ (**д**); R = *t*-Bu, Ar = Ph (**е**), 4-MeC_6H_4 (**є**)

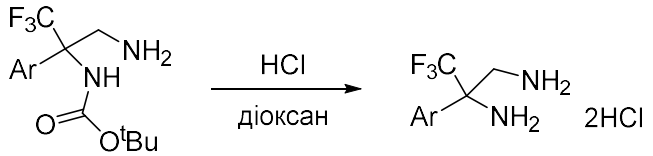
2.3-2а-г: Ar = Ph (**а**), 4-FC_6H_4 (**б**), 4-MeC_6H_4 (**в**), 4-$MeOC_6H_4$ (**г**)

Схема 2.3-1

Аміногрупа в сполуках **2.3-1а-є** помітно впливає на діапазон хімічних зсувів діастереотопних протонів CH_2 в спектрах ЯМР ^{1}H. Сигнали цих протонів

у порівнянні з нітровмісними вихідними **1.4-6а-є** зміщені в область сильного поля на 2 м.ч.

О-*трет*-Бутилвмісні карбамати **2.3-1е,є** при обробці розчином діоксану насиченим хлороводнем легко дають дигідрохлориди 2-арил-3,3,3-трифторопропан-1,2-діамінів **2.3-3а,б** (**схема 2.3-2**). Спектральні дані одержаних продуктів підтверджують їх структуру. Запропонований метод синтезу діамінів типу **2.303** є доповненням відомого в літературі підходу, який базується на окисненні 2-(2-гідрокси-1-фенілетиламіно)-3,3,3-трифторопропіламінів тетраацетатом свинцю [47].

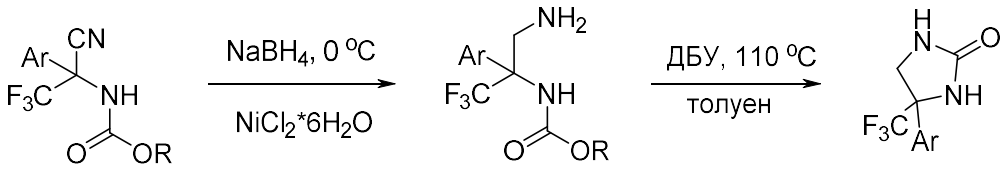


2.301е,є **2.303а,б**

2.3-3: Ar = Ph (**а**), 4-MeC_6H_4 (**б**)

Схема 2.3-2

Одержані N-ациламіонітрили **1.4-8а,б** також легко перетворюються в амінокарбамати **2.3-1в,г** при відновленні нітрильної групи борогідридом натрію у присутності еквімолярних кількостей хлориду нікелю в метанолі, що дозволило розробити альтернативний метод синтезу 4-арил-4-(трифторометил)імідазолідин-2-онів **2.3-2а,б** (**схема 2.3-3**).



1.4-8а,б **2.3-1а-є** **2.3-2а-г**

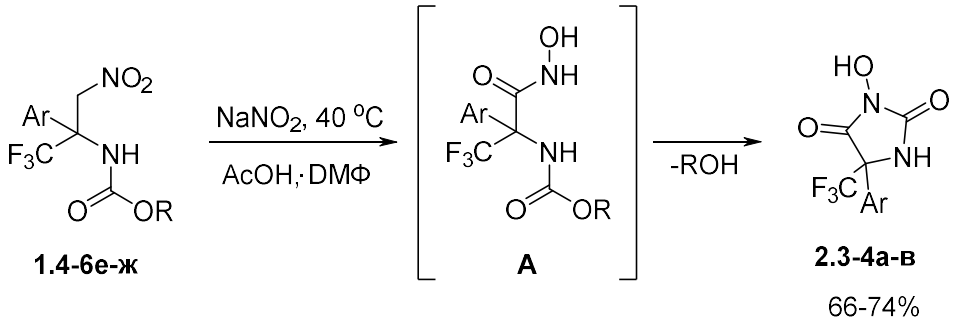
Схема 2.3-3

2.3.2 Оксидативна реакція Нефа

Синтезовані трифторометилзаміщені похідні 2-нітроалканамінів типу **1.4-6** є беззаперечно перспективними синтез-блоками для подальших перетворень, перш за все з метою одержання таких цінних продуктів, як 1,2-діаміни та α-

амінокислоти з четвертинним хіральним центром. Наступним кроком досліджень в даному напрямку стало вивчення реакції Нефа в окисних умовах з використанням сполук **1.4-6** як субстратів [275].

Оксидативна реакція Нефа в класичних умовах приводить до утворення похідних карбонових кислот. Знайдено, що нітрокарбамати **1.4-6е-ж** при дії нітриту натрію в диметилформаміді в присутності оцтової кислоти неочікувано дають похідні N-гідроксигідантоїнів **2.3-4а-в** з виходами 66-74% (**схема 2.3-4**) [276]. Ймовірними інтермедіатами в даному перетворенні є гідроксамові кислоти типу **А**, що в умовах реакції втрачають *трет*-бутокси функцію і зазнають циклізації в кінцеві гідантоїни. Синтезовані сполуки **2.3-4а-в** є першими представниками N-гідроксигідантоїнів з трифторометильною групою. Нещодавно сполуки даного класу привернули увагу своєю вираженою біоактивністю, зокрема в якості інгібіторів серингідролази [277].



2.3-4а-в: Ar = Ph (**а**), 4-FC_6H_4 (**б**), 4-MeC_6H_4 (**в**)

Схема 2.3-4

РОЗДІЛ 3. РЕАКЦІЇ ПРИЄДНАННЯ С-НУКЛЕОФІЛІВ ДО ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНІВ

Циклічні іміни є важливим класом нітроген-вмісних гетероциклів, перш за все як корисні синтетичні попередники для одержання лікарських та агрохімічних засобів [278]. Структурні мотиви циклічних імінів також знайдені в фармакологічно перспективних сполуках та природних біоактивних продуктах. Зокрема, п’яти- та шестичленні цикли з ендоциклічною іміногрупою часто зустрічається в природних сполуках, що володіють різноманітною біоактивністю (**рисунок 3-1**) [279].

В 1990 р. було повідомлено про відкриття важливого типу морських токсинів, що містять фрагмент циклічного іміну [280]. Згодом були знайдені інші класи високотоксичних речовин, які виробляються морським фітопланктоном (дінофлагелатами) і мають значний вплив на виробництво та споживання харчових морепродуктів. Серед них слід відзначити спіроліди, гінодиміни, піннатоксини, птеріатоксини, пророцентроліди, симбіоіміни, а також портимін та спіропророцентримін [281]. Всі вони містять п'яти-, шести- або семичленні циклічні фрагменти кетімінів, у більшості випадків зі спіро-сполученим циклогексеновим кільцем та додатковим макроциклом зі складною будовою. Механізм їх токсичної дії та потенційного фармакологічного ефекту пов'язують із антагонізмом мускаринових або нікотинових ацетилхолінових рецепторів.

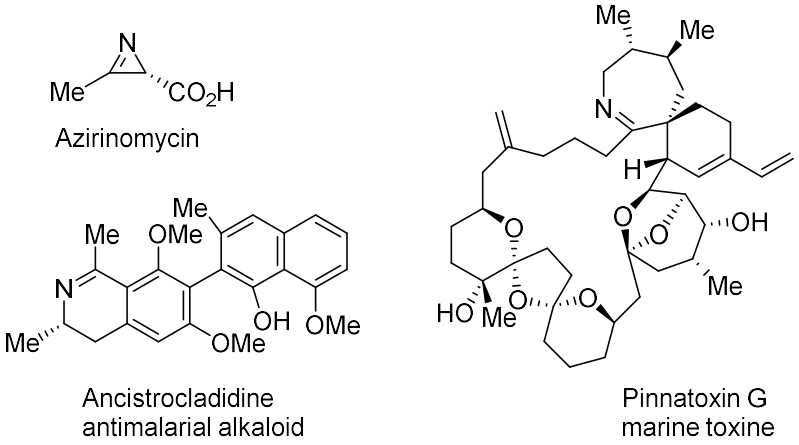


Рисунок 3-1. Природні циклічні кетіміни.

Циклічні кетіміни загальної будови **I** (**рисунок 3-2**) з фторалкільною групою біля атома карбону ендоциклічного звязку C=N є порівняно маловивченими гетероциклічними системами. Їх типовими і найбільш відомими представниками є хіназолін-2(1*H*)-они **II**, та насичені кетіміни типу **III** з різним за розміром гетероциклічним кільцем (від 5- до 7-членного). Поодинокі повідомлення торкаються синтезу та властивостей таких рідкісних фторалкілзаміщених похідних, як бензо[e][1,2,3]оксатіазин 2,2-диоксиди та бензо[c][1,2,6]тіадиазин 2,2-диоксиди **IV**, бензо[b][1,4]оксазин-2-они та хіноксалін-2(1H)-они **V**, 1H-ізоіндол-1-они **VI**, бензо[d]ізотіазол 1,1-диоксиди

VII та піримідин-2(1H)-онів **VIII** (**рисунок 3-2**). Введення в гетероциклічні молекули фтороалкільної групи є актуальною проблемою органічного синтезу та поширеною практикою в медичній хімії. Тому методи функціоналізації гетероциклічних фтороалкілвмісних синтонів з метою генерації структурного різноманіття має важливе значення для успішного біоскринінгу та ефективного пошуку “сполук-лідерів” і лікарських препаратів.

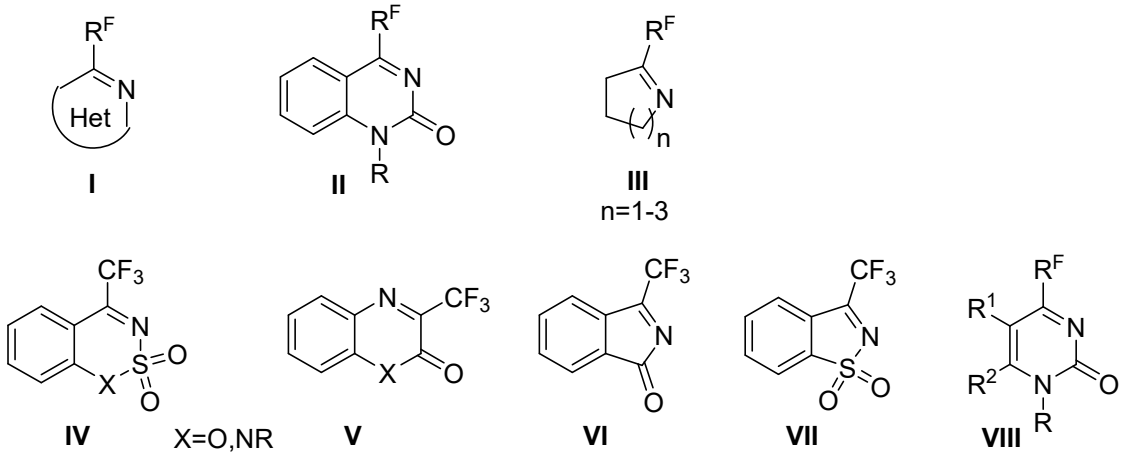


Рисунок 3-2. Загальна структура циклічних фторалкілкетімінів **I** та приклади їх основних різновидів **II-VII**.

3.1 ОСНОВНІ СТРУКТУРНІ ТИПИ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНІВ ТА ЇХ ВЗАЄМОДІЯ З С-НУКЛЕОФІЛАМИ. ЛІТЕРАТУРНА ДОВІДКА

Підходи до синтезу та властивості циклічних кетімінів піримідинового ряду типу **VIII** довгий час залишались недостатньо вивченими і тому стали предметом чергового систематичного дослідження та логічним доповненням наших робіт, присвячених новим аспектам хімії ациклічних фтороалкілкетімінів в реакціях із С-нуклеофілами (**розділи 1 та 2**). З метою систематизації опублікованих матеріалів в **розділі 3.1** будуть висвітлені найважливіші та актуальні літературні дані стосовно реакцій відомих типів циклічних фторалкілкетімінів **II-VII** із С-нуклеофільними реагентами. В ньому буде наголошено на визначальному впливі трифторометильної групи на реакційну здатність та селективність таких перетворень та підкреслено

значення одержаних продуктів для розробки нових біоактивних гетероциклічних сполук.

3.1.1 4-Трифторометилхіназолін-2(1H)-они

4-Трифторометилхіназолін-2(1*H*)-они є найбільш поширеними представниками гетероциклічних активованих N-ацилкетімінів, що привертають значну увагу як високоелектрофільні субстрати в асиметричному синтезі завдяки ряду структурних та пов'язаних хімічних особливостей, зокрема: (1) вони легко отримуються, зберігаються та зручні для препаративних процесів; (2) E/Z конфігурація іміну є фіксованою, і (3) енантіотопна диференціація в процесі атаки C-нуклеофілом подвійного C=N зв'язку є чітко вираженою, оскільки конформаційна ізомеризація є неможливою. Першим прикладом одержання хіральних 3,4-дигідрохіназолінонів шляхом нуклеофільного приєднання до 4-трифторометилхіназолін-2(1*H*)-онів **3.1-1** є описаний компанією DuPont Pharmaceuticals асиметричний синтез антивірусного клінічного кандидату **DPC963** в реакціях з металацетиленідами (**схема 3.1-1**) [282].

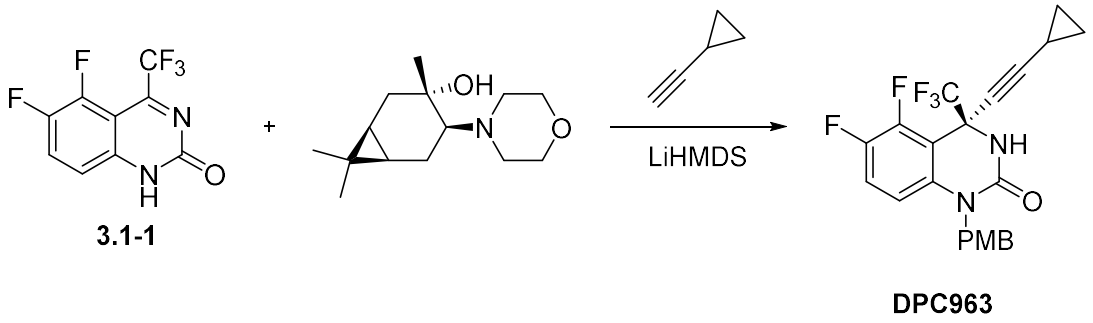


Схема 3.1-1

В подальшому методи асиметричного формування четвертинного стереоцентру в реакціях з хіназолінонами отримали інтенсивний ровиток в працях Ма та співробітників [220], які повідомили про ряд прикладів органокаталітичного енантіоселективного приєднанняя найважливіших C-нуклеофілів, таких як кетони [283], нітроалкани [284], ціановодень [285,286], 1,3-дикарбонільні сполуки [287,288], індоли [289] та феноли/нафтоли [290].

Хоча майже всі ці перетворення потребували тривалого часу (більше ніж 1 день), вказаною дослідницькою групою було успішно синтезовано найрізноманітніші функціоналізовані 3,4-дигідрохіназолінони з високою оптичною чистотою, деталізовані механістичні особливості знайдених органокаталітичних трансформацій за участю органокаталізаторів різних типів та вивчені хімічні перетворення одержаних продуктів [291].

Hayashi зі співробітниками незалежно повідомили про високоефективне асиметричне арилювання хіназолінонів типу **3.1-2** за допомогою катіонного комплексу паладію з хіральним фосфін-оксазоліновим лігандом (*S*)-i-Pr-Phox (**схема 3.1-2**) [292]. В описаному протоколі суттєве значення мала добавка солі срібла для генерування активного катіонного комплексу та забезпечення високої енантіоселективності в синтезі похідних **3.1-3** (>99% *ee*) на всіх випробуваних субстратах.

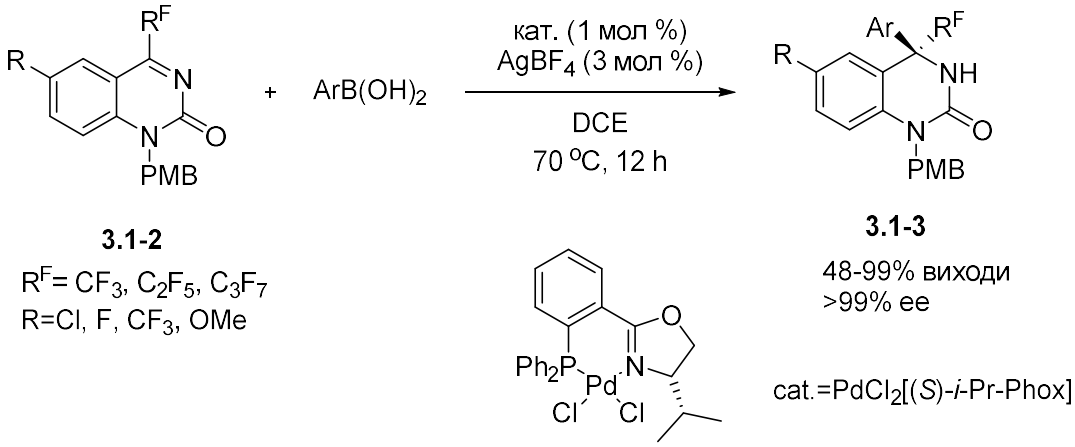


Схема 3.1-2

При введенні метильного або фенільного замісника замість фтороалкільної групи в положення 4 вихідного хіназолінону реакція не відбувалась. Це вказує на визначальну роль фторалкільної групи у електрофільній активації гетероциклічних кетімінів та узгоджується з аналогічними спостереженнями у вивчених раніше реакціях Штрекера [285,286] та Манніха [283].

Органокаталітична асиметрична реакція Манніха 4-трифторометилхіназолін-2(1*H*)-онів **3.1-4** з ацетальдегідом, який раніше виступав проблемним реагентом на відміну від кетонів [283], була нещодавно

реалізована в ефективний спосіб завдяки використанню солі первинного аміну як органокаталізатора. В результаті вперше були одержані оригінальні хіральні трифторометилзаміщені 3,4-дигідрохіназолінони **3.1-5** з альдегідною функцією (**схема 3.1-3**) [293]. Варто зазначити, що традиційні органокаталізатори на основі похідних хіральних вторинних амінів (у тому числі похідні проліну) виявились менш активними в даному перетворенні. За вказаною схемою був також одержаний ключовий інтермедіат для енантіоселективного синтезу антивірусної сполуки **DPC083**. Квантовохімічні розрахунки органокаталітичної взаємодії трифторометилхіназолінонів з альдегідами у присутності хіральних віцинальних діамінів були опубліковані в окремому повідомленні [294]. З них випливає, що найбільш вірогідний перехідний стан має будову дев'ятичленного циклу, стабілізованого водневими звязками. Дискримінація енергетичних станів, що приводять до різних енантіомерів відбувається за рахунок псевдо-гош стеричних взаємодій (бутанового типу) та стеричних перешкод з боку алкіламонієвого фрагмента органокаталізатора.

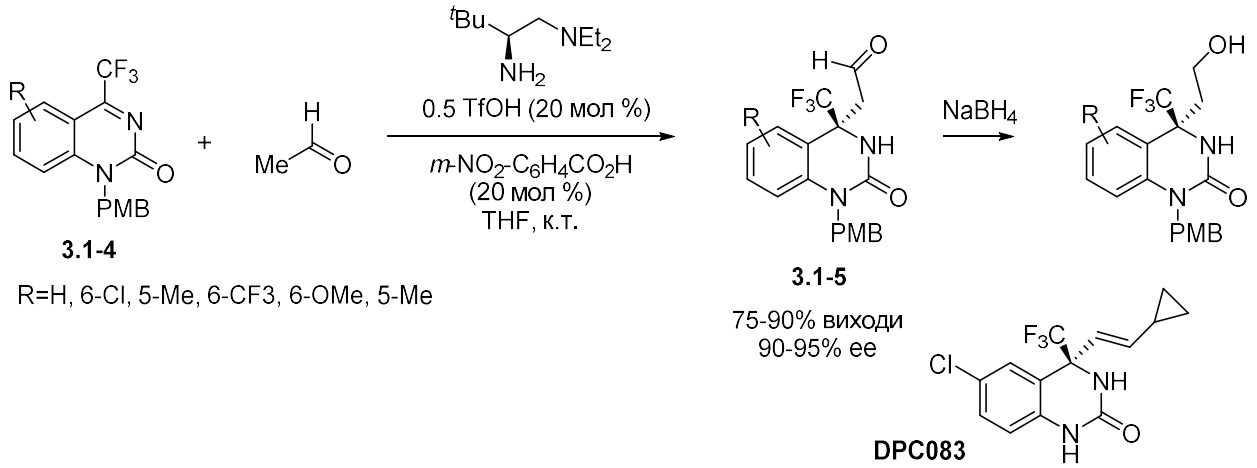


Схема 3.1-3

Органокаталітична взаємодія типу Манніха С-нуклеофільних піразоламідів **3.1-6** та циклічних трифторметилкетімінів **3.1-7** у присутності хірального біфункціонального аміно-скваpаміду як органокаталізатора приводить до похідних трифторметилдигідрохіназолінону **3.1-8**, що містять віцинальні четвертинний та третинний стереогенні центри (**схема 3.1-4**) [295]. Реакція

відбувається з високими виходами та має високу діастерео- та енантіоселективність (до 99% *ee* та >20:1 *d.r.*).

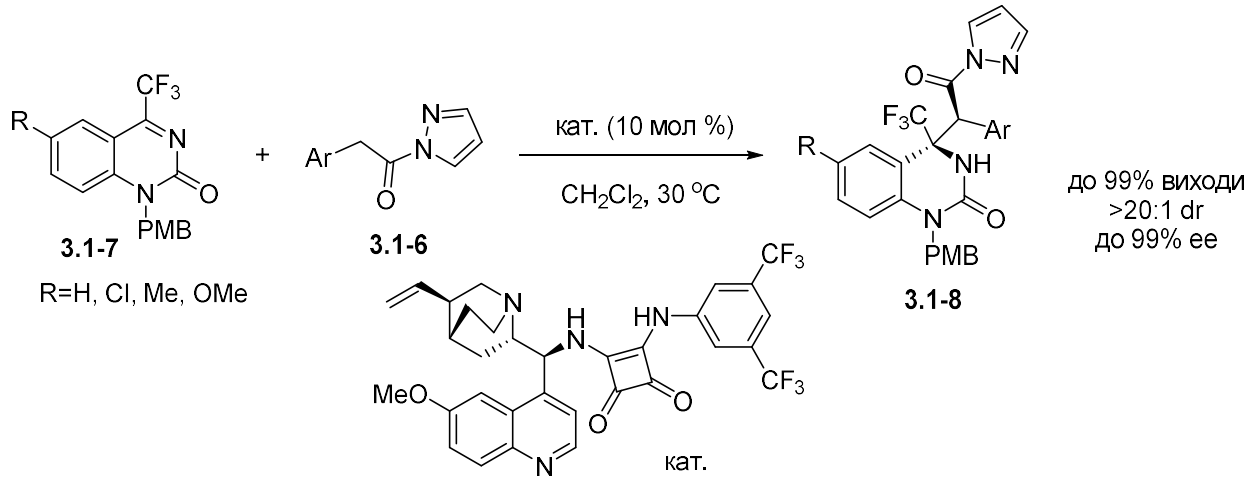


Схема 3.1-4

Нещодавно повідомлено про енантіоселективне приєднання термінальних алкенінів **3.1-9** до циклічних трифторметилкетімінів **3.1-10**. При використанні комплексів цинк/BINOL одержана серія алкенініл-заміщених гетероциклічних продуктів **3.1-11** з виходами 90–97% та з 70–97% енантіомерного надлишку в одну препаративно зручну стадію (**схема 3.1-5**) [296].

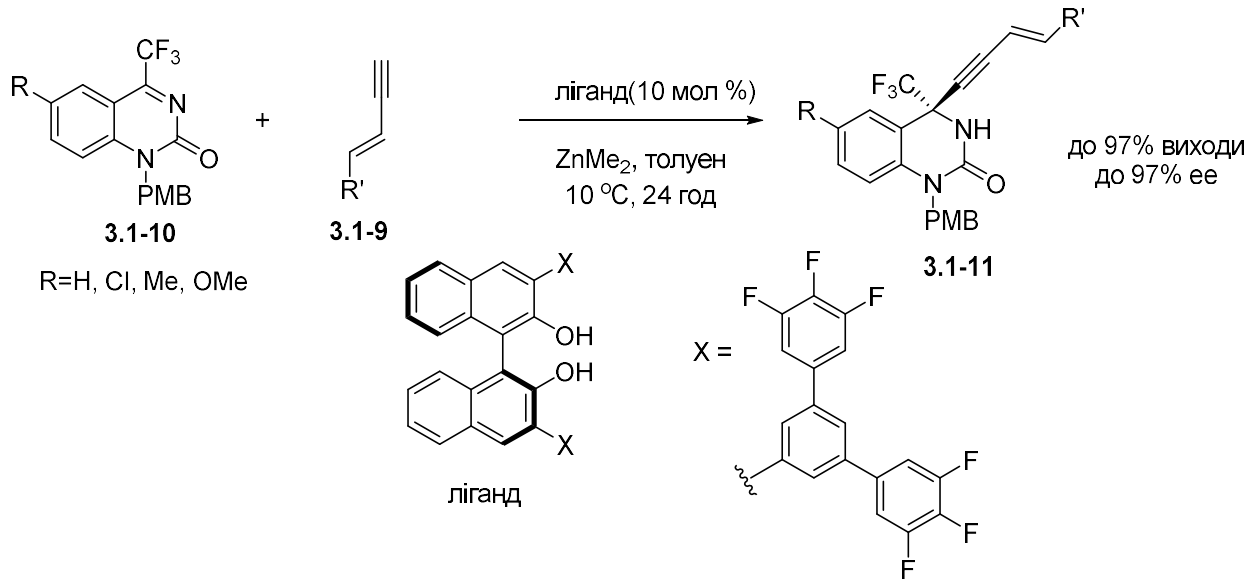


Схема 3.1-5

Продовженням пошуків антивірусних препаратів серед похідних дигідрозіназолінонів стала робота з синтезу нової серії їх похідних та

тестування щодо активності проти ВІЛ-1 у культурах клітин МТ-4 [297]. Для дизайну таргетних 3,4-дигідрохіназолін-2-амінів був застосований принцип генерації структурних гібридів (**схема 3.1-6**). Одержані сполуки проявляли інгібуючу дію на реплікацію ВІЛ-1 зі значеннями EC50 в межах від 0.61 мкМ до 0.84 нМ. Найефективніший інгібітор, сполука **3.1-12**, мала значення EC50 0.84 нМ проти штаму ВІЛ-1 IIIB, що перевершує референтні препарати ефавіренц та етравірин. Крім того, більшість сполук виявляли високу активність щодо резистентних штамів, що несуть мутацію зворотної транскриптази (RT) E138K та RES056. Синтез сполуки **3.1-12** на **схемі 3.1-6** є відображенням успішного синтетичного використання та застосування у медичній хімії продуктів приєднання С-нуклеофілів до гетероциклічних кетімінів.

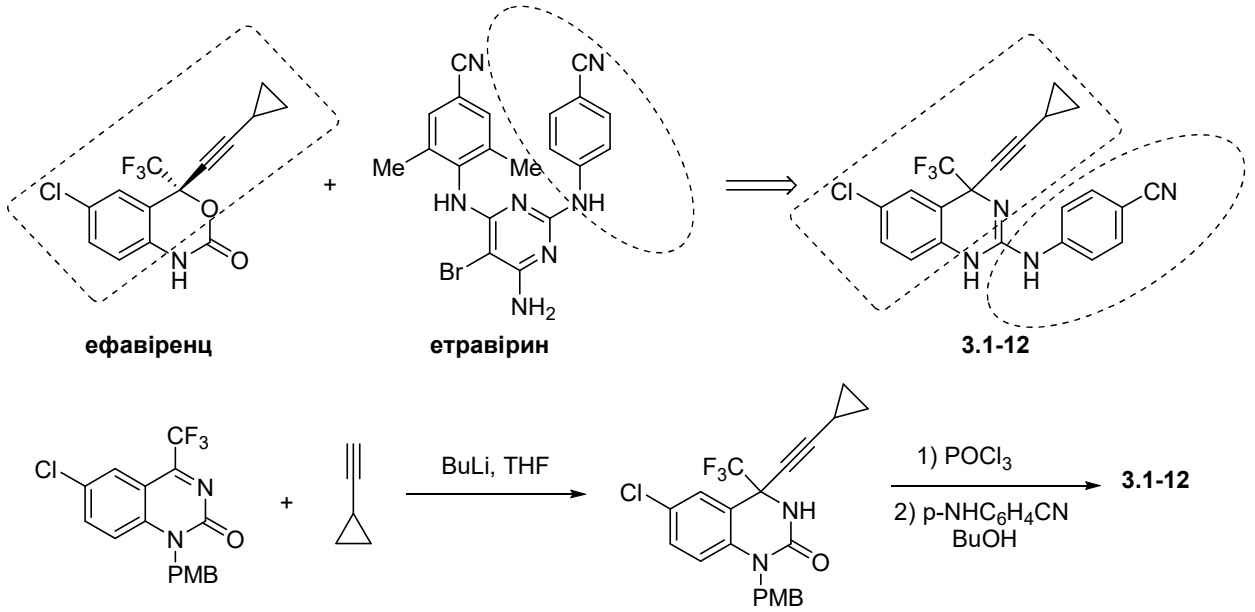


Схема 3.1-6

Енантіоселективне приєднання єнамідів **3.1-13**, які є синтетичними еквівалентами єнолятів СН-кислотних карбонільних сполук (кетонів та альдегідів) до п’ятичленних циклічних кетімінів **3.1-14** дає хіральні 3,3-дизаміщені ізоіндолін-1-они **3.1-15** з високими виходами (до 98%) та *ee* до 99% (**схема 3.1-7**) [298]. Необхідні субстрати **3.1-14** утворюються *in situ* з 3-трифторометил-3-гідроксиізоіндолін-1-онів, аналогів розглянутих раніше похідних 4-трифторометилхіназолін-2(1*H*)-онів.

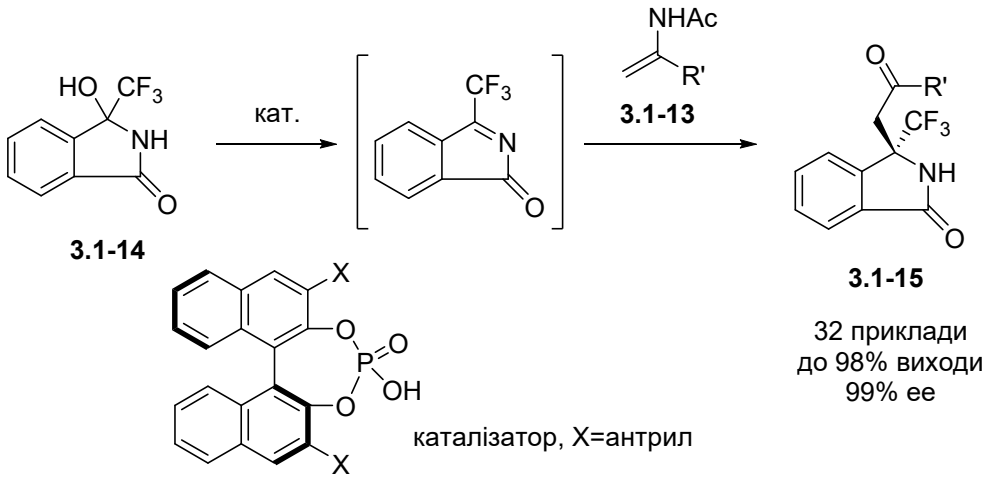
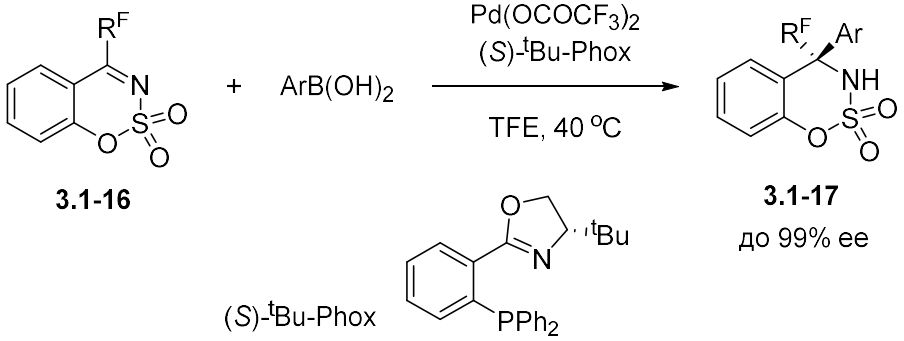


Схема 3.1-7

3.1.2 Циклічні трифторометил N-сульфонілкетіміни

Циклічні трифторометил N-сульфонілкетіміни є аналогами хіназолін-2(1*H*)-онів, 2Н-бензо[е][1,3]оксазин-2-онів та згаданих вище 1Н-ізоіндол-1-онів (**рисунок 3-2**), в яких карбонільна група заміщена на ізостерну сульфонільну групу. В одній з недавніх робіт повідомляється про енантіоселективне арилювання у присутності комплексу паладію фторовмісних циклічних N-сульфонілкетімінів **3.1-16** арилбороновими кислотами. Розроблена методологія відкриває ефективний та зручний підхід до синтезу хіральних четвертинних циклічних сульфамідатів **3.1-17** з *ее* до 99% (**схема 3.1-8**) [299]. Схожий метод використовувався для нуклеофільного арилювання п'ятиченних циклічних сульфонілкетімінів **3.1-18** [300]. Одержані продукти **3.1-19** знайшли застосування в синтезі хіральних поліциклічних аналогів селективних ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ-1 [301] та потенційних засобів для терапії діабету.



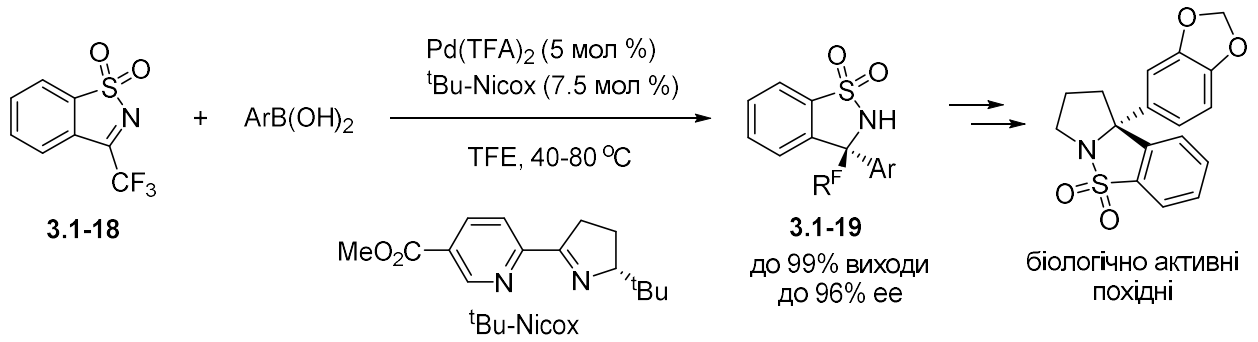


Схема 3.1-8

Бензанельовані п’ятичленні N-сульфонілкетіміни типу **3.1-18** можуть бути згенеровані *in situ* з відповідних фторалкілгеміаміналей **3.1-20** і відразу за процедурою *one-pot* введені в асиметричну реакцію Манніха з кетонами. При використанні у цій реакції хіральних похідних первинних амінів як органокаталізаторів високу реакційну здатність виявили раніше менш досліджені арилкетони. Завдяки цьому було отримано широкий ряд біологічно перспективних циклічних β-сульфоніламінокетонів **3.1-21** (**схема 3.1-9**) [302]. Важливо, що утворення проміжних кетімінів було зафіксовано методами ЯМР ^{19}F та HRMS аналізом. Крім того, синтетичну привабливість продуктів перетворення було проілюстровано синтезом фтороалкілзаміщених β-аміноспиртів.

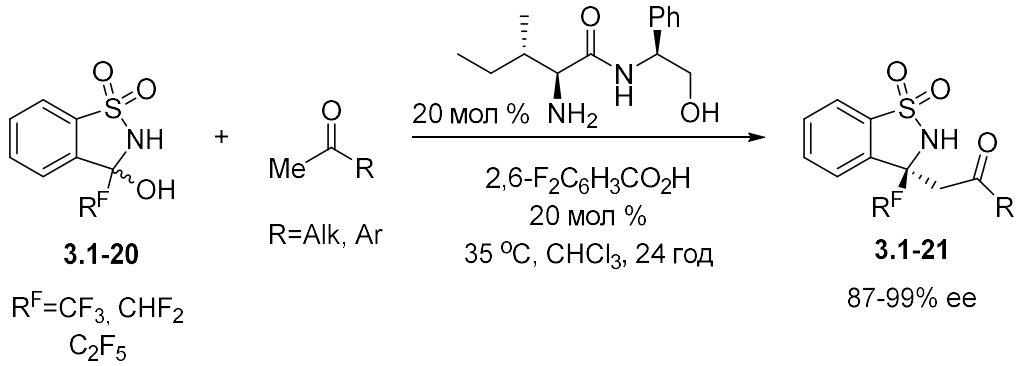


Схема 3.1-9

Сполуки **3.1-20** в реакції з єнонами у присутності аналогічних органокаталізаторів на основі хіральних похідних первинних амінів дають продукти формального циклоприєднання Дільса-Альдера **3.1-22** [303]. Експериментально підтверджена участь проміжних гемінальних циклічних

аміналей **3.1-23** в стереогенній стадії процесу. Розроблений протокол відкриває можливість стереоселективного одержання структурно різноманітних скефолдів з анельованим піперидиновим циклом (**схема 3.1-10**). Вивчення подальших перетворень отриманих гетероциклічних систем привело до створення нового підходу до біологічно активних похідних 2-трифторомети-4-гідроксипіперидинів **3.1-24**.

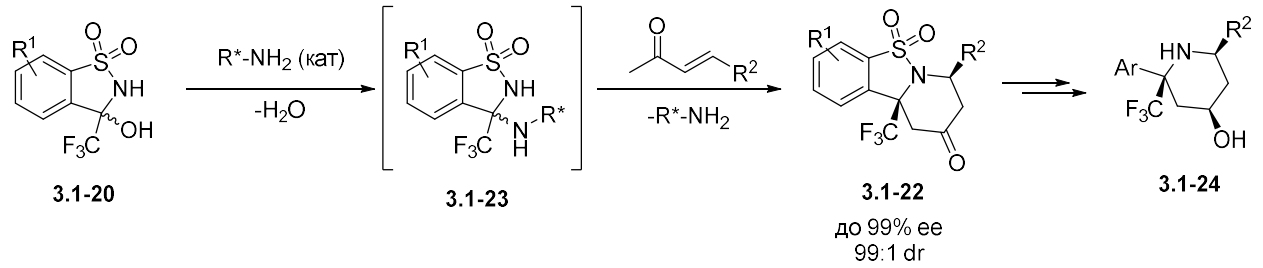


Схема 3.1-10

Комплекс родію (I) з оптично активним біциклічним дієном був використаний для розробки енантіоселективного приєднання арилборонатів до циклічних N-сульфамідатів **3.1-25**. Метод демонстрував сумісність з широким колом функціональних груп. Отримані алкілсульфамідати **3.1-26** були легко перетворені в хіральні β-алкіл-β-ариламіноспирти **3.1-27** (**схема 3.1-11)** [278].

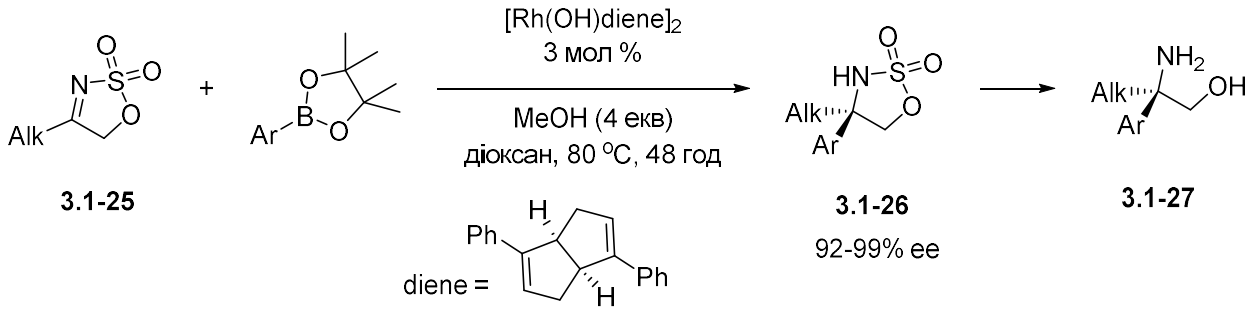


Схема 3.1-11

Прикладом родій-каталітичного нуклеофільного приєднання є також реакція трифтораллілборонатів **3.1-28** з п’ятиченними циклічними сульфонілкетімінами **3.1-29**. Новий С-С зв'язок сполук **3.1-30** утворюється з високою регіоселективністю та завжди формується за участю більш заміщеного нуклеофільного центру аллілового фрагмента (**схема 3.1-12**) [304].

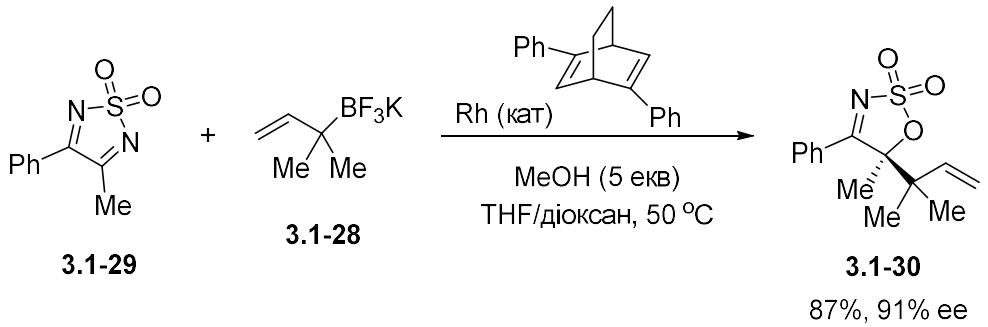


Схема 3.1-12

Компанією DuPont Pharmaceuticals розроблені бензотіадіазинові аналоги інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ-1 типу **3.1-31**, які показали інгібуючу активність з IC90=180 nM на клітинних культурах. Однак загалом їх ефективність виявилась нижчою за своїх структурних попередників, препаратів ефавіренц, **DPC 961** та **DPC 963** (**схема 3.1-13**) [305].

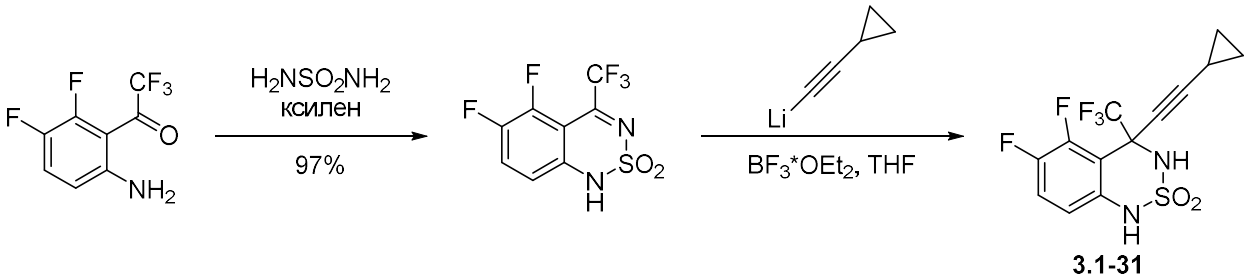


Схема 3.1-13

3.1.3 Трифторометилзаміщені 1,4-бензоксазинони та хіноксалін-2(1H)-они

Гетероциклічний трифторометилкетімін **3.1-32** з 1,4-бензоксазиновим ядром повільно приєднує ацетон при каталізі L-проліном і з виходом 33% та *ee* 80% дає продукт реакції Манніха **3.1-33** (**схема 3.1-14**). В даному випадку активований трифторометильною групою кетімін демонструє значно знижену реакційну здатність у порівнянні з відповідними аналогами альдімінів, які взаємодіють зі значно ширшим колом аліфатичних кетонів [306].

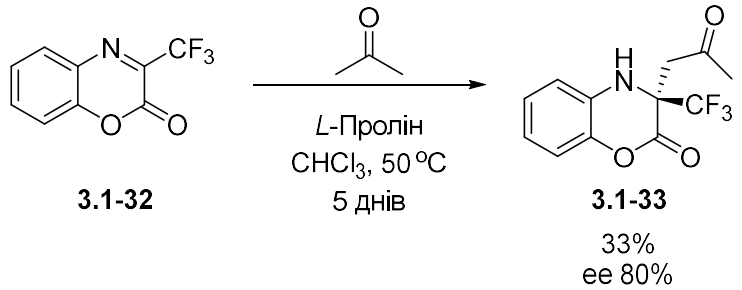


Схема 3.1-14

Раніше повідомлялось про енантіоселективну реакцію Фріделя-Крафтса 3-трифторометил-1,4-бензоксазинонів **3.1-34** з піролами в умовах каталізу органічними хіральними фосфорними кислотами [307]. Особливістю знайденого перетворення виявився ефект CF_3 замісника на конверсію та енантіоселективність процесу під час створення нового четвертинного стереоцентру в сполуках **3.1-35**. Експериментальні дані та результати теоретичних розрахунків вказують на високу вірогідність стабілізації перехідного стану за рахунок формування потрійної мережі водневих звязків за участю атома фтору (**схема 3.1-15**).

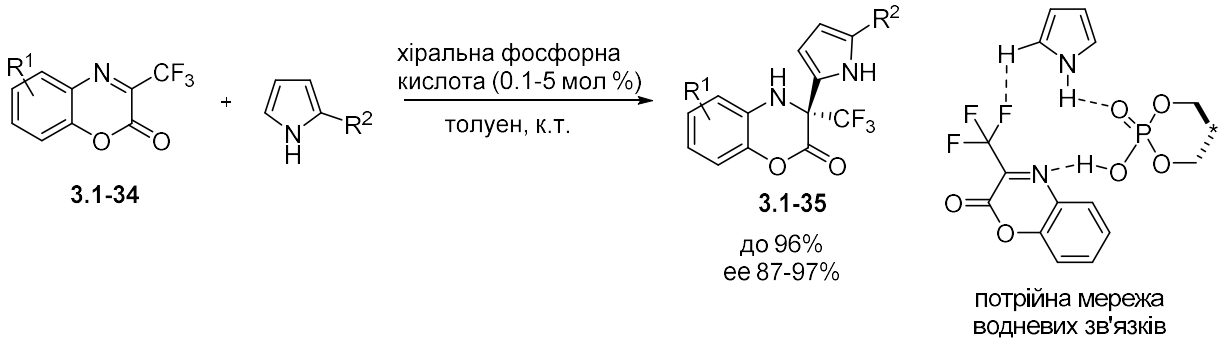


Схема 3.1-15

3,3-Дизаміщені хіноксалінони з трифторометильною групою є окремим класом інгібіторів оборотної транскриптази ВІЛ. Методом гібридного поєднання ключових для антивірусної активності структурних елементів – четвертинного карбонового центру з CF_3 замісником від Ефавіренца та хіноксалінового ядра сполуки GW420867X – були розроблені нові похідні **3.1-36**, що перевершили за активністю вихідні прототипи (**схема 3.1-16**). Синтез інтермедіатів до цільових сполук **3.1-36** базувався на приєднанні

циклопрпілацетиленіду літію до гетероциклічних кетімінів **3.1-37** з SEM захистом біля вільного атома нітрогену [308].

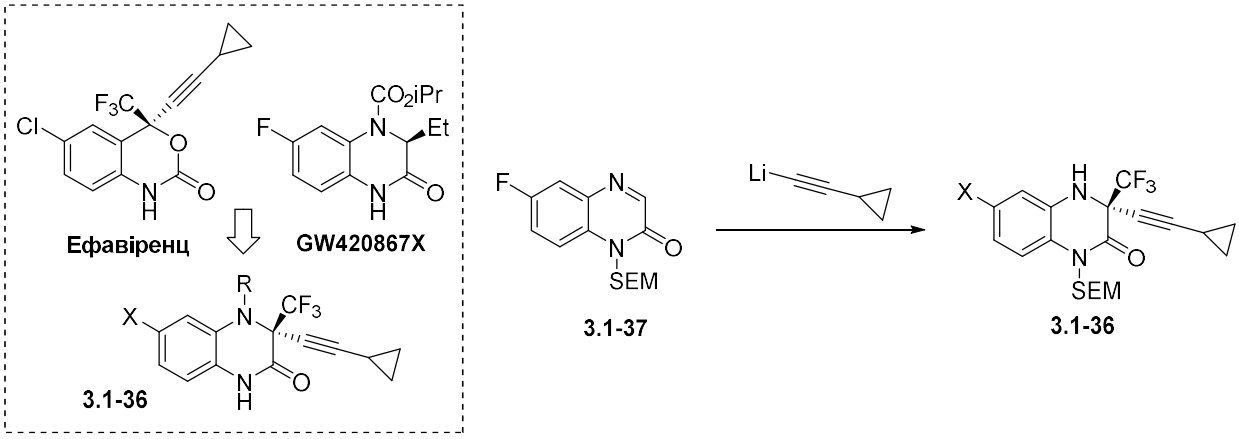


Схема 3.1-16

3.1.4 Неактивовані гетероциклічні трифторометилкетіміни

Типовими представниками неактивованих гетероциклічних трифторометилкетімінів є ряд сполук **3.1-37**, що відрізняються розміром циклу (значенням *n*, схема **3.1-17**). Вичерпне уявлення про реакційну здатність даного класу кетімінів та їх синтетичне застосування надають останні роботи групи проф. В. Ненайденко [309–311]. Так, зокрема, при взаємодії сполук **3.1-37** з високонуклеофільним 2-триметилсилілоксифураном **3.1-38** відбувається регіоселективне приєднання за положенням 5 фуранового кільця та утворення похідних фуран-2(5*H*)-онів **3.1-39** з відносною (*R,R*) конфігурацією двох новоутворених віцинальних стереоцентрів (**схема 3.1-17**) [312].

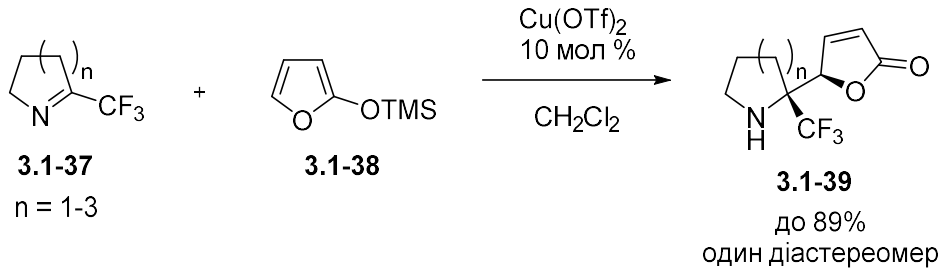


Схема 3.1-17

Аналогічна реакція Фріделя-Крафтса вивчена також на прикладі інших електронозбагачених гетероциклічних субстратів – піролів (**схема 3.1-18**). Висока β-селективність аміноалкілування була пояснена термодинамічним

контролем процесу, що також узгоджувалось з результатами теоретичних розранків вільної енергії ізомерних продуктів **3.1-40** і **3.1-41** [313,314].

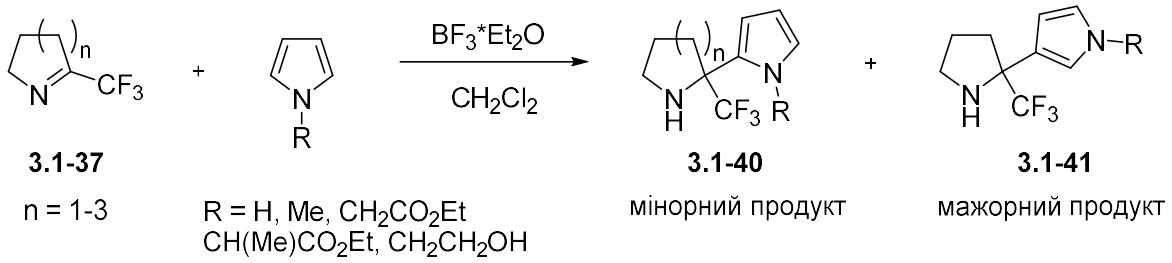


Схема 3.1-18

Схоже перетворення з кетіміном **3.1-42** на основі конденсованої бензазепіноіндольної системи у присутності хіральної спіроциклічної фосфорної кислоти надає можливість енантіоселективного синтезу ізомерних продуктів α-аміноалкілування пірольного циклу **3.1-43** (**схема 3.1-19**). Індоли приводять до енантіомерно збагачених β-заміщених продуктів **3.1-44**. В реакції досліджено роль трифторометильної групи в активації кетіміну та стереоіндукції при нуклеофільному приєднанні. Показано, що заміна CF_3 групи на дифторометильну або метильну приводить до втрати стереоконтролю, а у випадку метильної групи утворення продукту в цих умовах не спостерігалось [315].

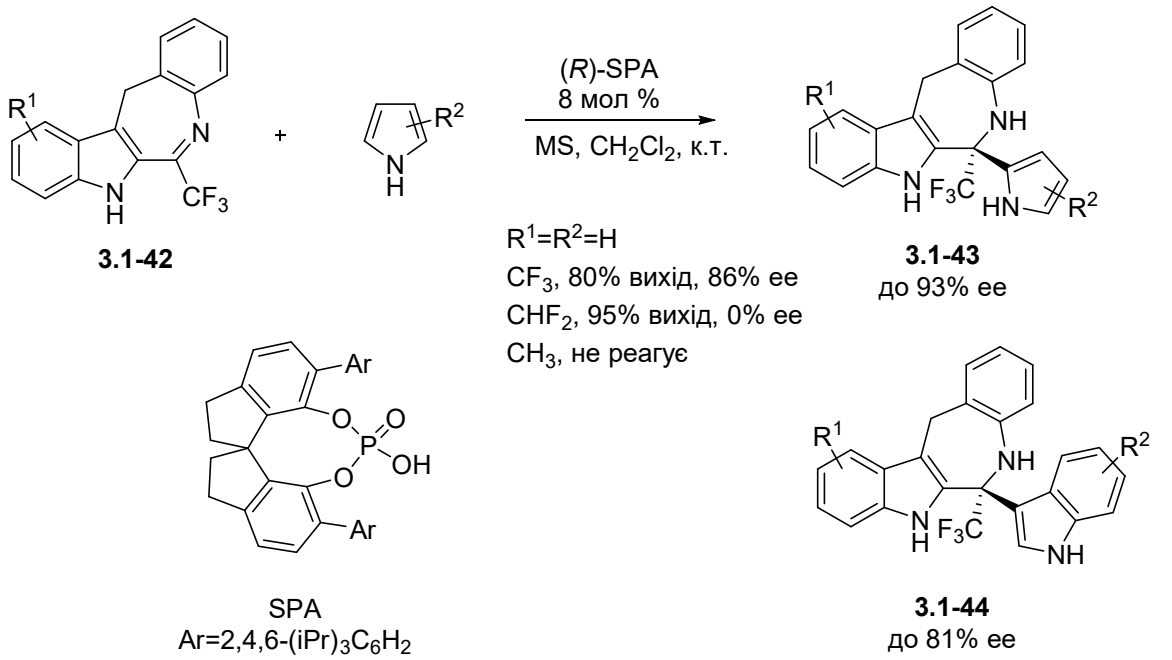


Схема 3.1-19

Внутрішньомолекулярна асиметрична C-H функціоналізація була вдало використана для розробки каталітичного енантіоселективного методу синтезу недоступних раніше хіральних гетероциклічних кетімінів – 1H-ізоіндолів. Трифтороацетімідоїлхлориди **3.1-45** приводять до циклічних трифторометилкетімінів **3.1-46** під дією комплексу Pd(0) з хіральним фосфорвмісним лігандом L* (схема **3.1-20**). Подальше діастероселективне приєднання C-нуклеофілів приводить до заміщених стерично утруднених похідних ізоіндолу, наприклад сполук **3.1-47** [316].

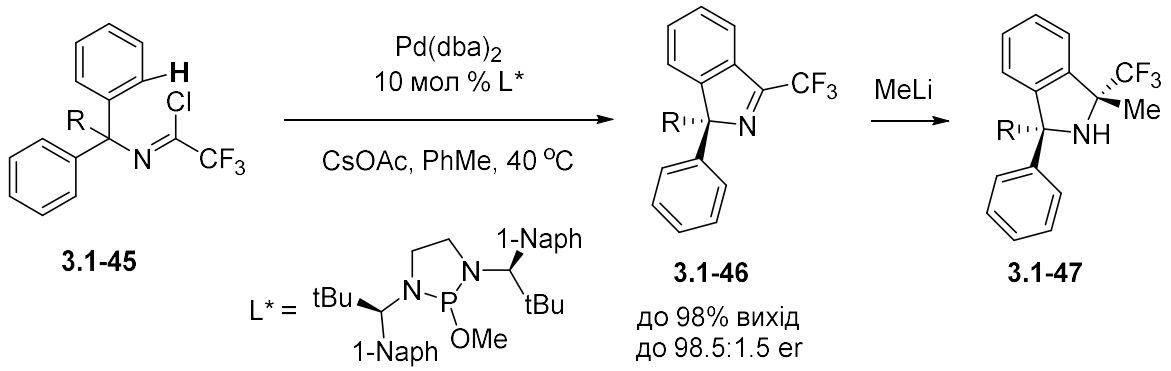


Схема 3.1-20

3.2 НОВІ ПІДХОДИ ДО СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 4-ТРИФТОРОМЕТИЛПІРИМІДИН-2(1H)-ОНІВ

Піримідини виконують особливу роль в органічній і медичній хімії. Вони зустрічаються в таких життєво значущих біомолекулах як ДНК, а також широко використовуються в медицині [317]. Зокрема, прикладами особливо важливих ліків з піримідиновим ядром є фторурацил, етравірін, ріспeрідон та росувастатин. З іншого боку, добре відомо, що введення трифторометильної групи часто має визначальну роль у розробці більш ефективних біоактивних агентів завдяки її широко відомим унікальним властивостям, таким як висока електронегативність та гідрофобний характер [318–320]. Серед широко вживаних трифторометилвмісних піримідинів слід зазначити агрохімічні препарати бутафенацил і флуакрипірім, а також противірусний засіб трифлуридин (**рисунок 3.2-1**) [321]. Іншим прикладом сполук даного класу може слугувати селективний антагоніст CB2 рецептора GW842166X [322].

Структура даної сполуки, яка була розроблена як потенційний знеболювальний засіб, є досить близькою до об’єктів нашого дослідження.

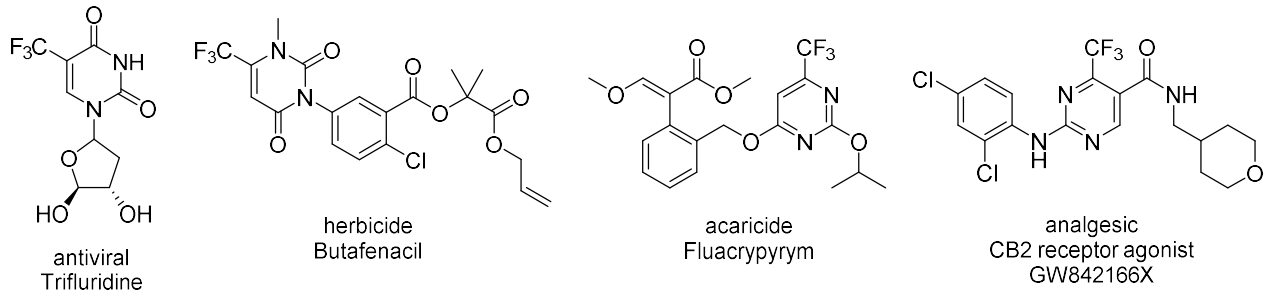


Рисунок 3.2-1. Приклади лікарських засобів, агрохімічних препаратів та клінічних кандидатів на основі трифторометилвмісних піримідинів.

3.2.1 Синтез 4-трифторометил-1,2-дигідропіримідинкарбоксилатів циклоконденсацію N-(1-хлоро-2,2,2-трифтороетиліден)карбаматів з β-енаміноестерами

В дизайні трифторметилзаміщених гетероциклів особливого значення набули підходи, засновані на циклоконденсаціях з використанням нових фторорганічних реагентів [323]. При цьому значного поширення набули доступні 1,3-біелектрофільні реагенти – похідні трифторацетооцтової кислоти [324–326], трифторметил-1,3-дикетонів [327,328], 3-трифторметил-2-єнони [329–331] та інші [332,333]. Для цих цілей також можуть застосовуватися і більш специфічні сполуки, до яких слід віднести 1-арил-1-хлор-2,2,2-тріфторетилізоціанати типу **3.2-1**, 1,1-дихлор-2,2,2-трифторетилізоціанат **3.2-2** та алкіл 1-хлоро-2,2,2-трифторетиліденкарбамати **3.2-3** (**рисунок 3.2-2**) [334].

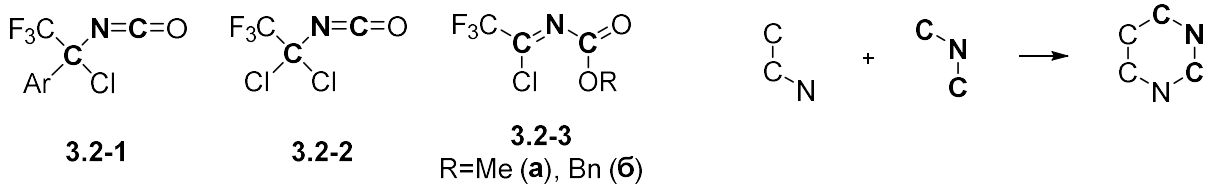


Рисунок 3.2-2. Трифторметилвмісні 1,3-[C-N-C] біелектрофільні реагенти та схематичне зображення стратегії формування піримідинового кільця циклоконденсацією з 1,3-[C-C-N] бінуклеофільним синтоном.

Вони цікаві тим, що дозволяють здійснювати ефективне конструювання піримідинового циклу за порівняно рідкісної схемою [C-C-N]+[C-N-C] циклоконденсації. Найбільш детально були вивчені ізоціанати **3.2-1**. Їх циклізаціям у похідні п'яти-, шести- і семичленних гетероциклічних систем [335–337], в тому чисті піримідину [338–344], була присвячена серія повідомлень. Ізоціанат **3.2-2** та його синтетичні еквіваленти – карбамати **3.2-3а,б**, незважаючи на прихований синтетичний потенціал як низькомолекулярних високореакційноздатних реагентів, досліджені в значно меншій мірі. Однак, в декількох наших попередніх роботах була доведена можливість їх ефективного використання для регіоселективного синтезу оригінальних конденсованих піримідинових систем [341,345,346]. Основним фактором, який стримував широке застосування сполук **3.2-3а,б** в синтетичній практиці була їх важкодоступність. Нещодавно Осіпов і співробітники запропонували власний метод отримання бензил 1-хлоро-2,2,2-трифторетиліденкарбамату **3.2-3б** [347], що стало вагомим стимулом для подальших пошуків нових перспективних гетероциклізацій за участю цих корисних реагентів.

Раніше нами було продемонстровано, що запропонована методологія [C-C-N]+[C-N-C] побудови піримідинового кільця є успішною і плідною не лише із зазначеними фторованими субстратами, а й аналогічними доступнішими нефторованими реагентами - 1-хлорбензилізоціанатами. Одне з синтетичних втілень такої стратегії відкрило новий шлях до широко відомих похідних 3,4-дигідропіримідин-2-онів (сполук Біджінеллі) [234]. Як C-C-N бінуклеофільні компоненти в такому підході використовувалися β-єнаміноестери. Цікаво, що аналогічні 1-трифторметилзаміщені ізоціанати **3.2-1** приводять до регіоізомерних 2,3-дигідропіримідин-4(1*H*)-онів [343]. З цієї причини видавалось доцільним вивчити реакцію β-єнаміноестерів с 1-хлоро-2,2,2-трифторетиліденкарбаматами **3.203а,б**, визначити будову можливих продуктів гетероциклізації та дослідити їх синтетичний потенціал в подальших перетвореннях. Результатом проведених досліджень стала розробка нового

зручного підходу до синтезу простих похідних піримідину, що мають низьку молекулярну вагу, трифторметильний замісник і синтетично привабливі функціональні групи.

Бензил 1-хлоро-2,2,2-трифторетиліденкарбамат **3.2-3б** отримано в мультиграмових кількостях з високим виходом методом Осіпова обробкою трифторацетилбензилкарбамата хлористим тіонілом в піридині. Спроби синтезу відповідних метил та етил карбаматів типу **3.2-3** (R = Me, Et) виявилися менш вдалими через проблему їх очистки від низькокиплячих домішок. З цієї причини, карбонат **2.3-2а** був отриманий за раніше описаною багатостадійною схемою. Оптимізація найбільш ефективних умов взаємодії 1-хлоро-2,2,2-трифторетиліденкарбаматів **3.2-3а,б** з β-єнаміноестерами була проведена з використанням 3-метиламінокротонату **3.2-4а**. Знайдено, що при додаванні сполуки **3.2-3а** або **3.2-3б** до розчину **3.2-4а** і триетиламіну в толуені при кімнатній температурі утворюється піримідинкарбоксилат **3.2-5а** (**схема 3.2-1**) [348].

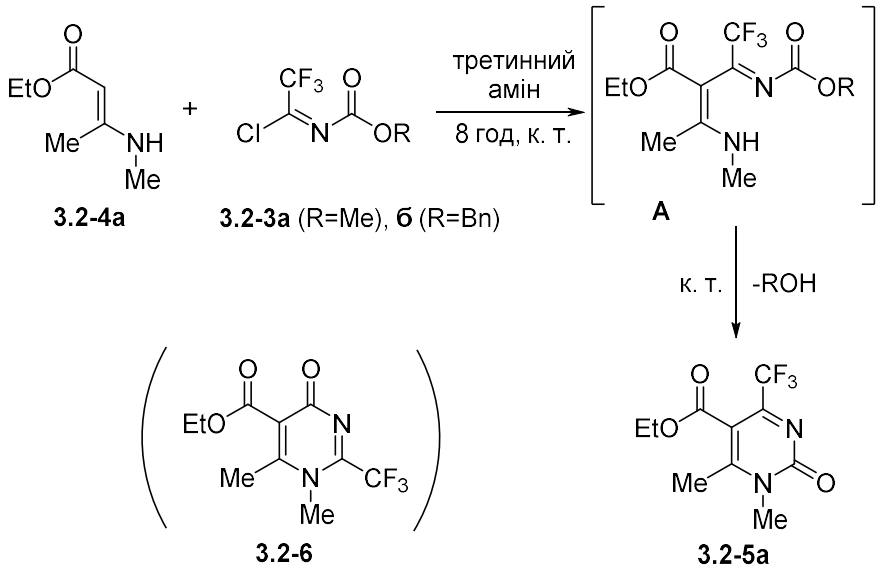


Схема 3.2-1

Контроль реакції проводили методом ЯМР ^{19}F. В спектрах зразків реакційної суміші циклічному продукту відповідав сигнал при -67.2 м.ч., тоді як для вихідних реагентів **3.2-3а,б** хімічний зсув ядер ^{19}F становив близько -72.2 м.ч. Виділення продукту **3.2-5а** в обох випадках легко проводилось без

хроматографічного очищення. Вихід перекристалізованого аналітично чистого продукту становив 57% (з **3.2-3а**) і 54% (з **3.2-3б**). Таким чином, обидва реагенти **3.2-3** були однаково ефективні. Використання дихлорметану, різний температурний режим та порядок додавання реагентів істотно не впливає на показник виходу (**таблиця 3.2-1**). Додавання диізопропілетиламіну як основи приводить до збільшення виходу до 58%.

Таблиця 3.2-1. Оптимізація умов циклоконденсації **3.2-4а** з **3.2-3а,б**

R	Розчинник	T, ˚C	основа	Вихід **3.2-5а**, %[а]
Me	толуен	20-25	Et_3N	57
Bn	толуен	20-25	Et_3N	54
Me	толуен	20-25	Et_3N	52[б]
Bn	дихлорометан	20-25	Et_3N	48
Bn	толуен	4-5	Et_3N	54
Bn	толуен	20-25	$(i\text{-Pr})_2EtN$	58

[а] вихід аналітично чистого перекристалізованого продукту
[б] розчин диізопропілетиламіну та **3.2-4а** було додано до розчину **3.2-3а**

В знайденій циклоконденсації теоретично можливе утворення ізомерних продуктів **3.2-5а** і **3.2-6а**. Реакція є регіоселективною і приводить виключно до піримідину **3.2-5а**. Вірогідно, що на першій стадії відбувається імідоїлювання нуклеофільного атома карбону єнамінового фрагменту сполуки **3.2-4а**. Показово, що інтермедіат **А** здатний циклізуватися в **3.2-5а** вже при кімнатній температурі. Будова продукту **3.2-5а** доведена методами ЯМР ^1H, ^{13}C, ^{19}F спектроскопії і методом рентгеноструктурного дослідження (**рисунок 3.2-3**). Метод ЯМР HMBC, який також залучався для доказу будови виявився малоінформативним зважаючи на слабку взаємодію між протонами метильної групи в положенні 1 і ядрами карбону C2 і C6.

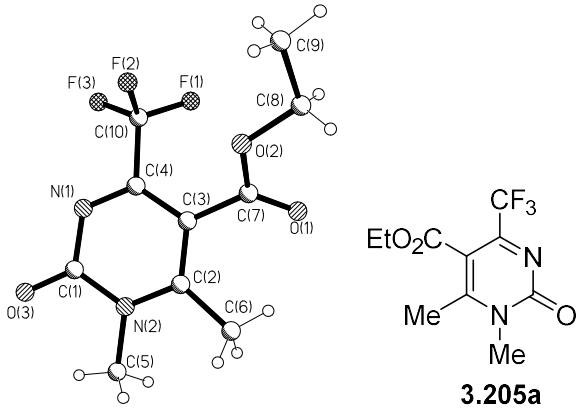
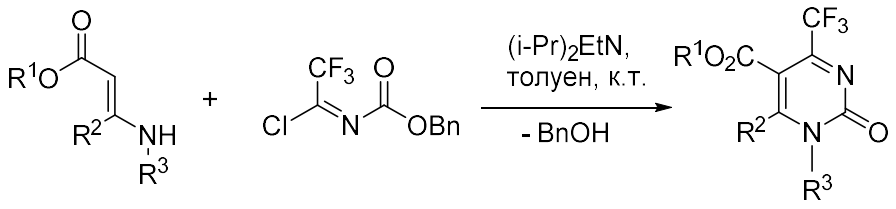


Рисунок 3.2-3. Рентгеноструктурне дослідження сполуки **3.2-5а.**

Таким чином взаємодія карбаматів **3.2-3а,б** із єнаміноестером **3.2-4а** відбувається з оберненою регіоселективністю порівняно із поведінкою аналогічних 1,3-бінуклеофільних субстратів – нафтил- та гетариламінів [345,346], що найбільш ймовірно пояснюється вищою нуклеофільністю атома карбону в ациклічній бінуклеофільній системі єнаміну **3.2-4а**. Отже оптимальними умовами для найбільш ефективної гетероциклізації є використання N,N-диізопропіл-N-етиламіну як органічної основи та толуену як розчинника. Незважаючи на вищі виходи продукту реакції при використанні метилкарбамату **3.2-3а** для подальших експериментів був обраний бензилкарбамат **3.2-3б** завдяки його препаративній доступності.

На наступному етапі дослідження були вивчені реакції карбамату **3.2-3б** з єнаміноестерами **3.2-4б-ф**, що містять різні замісники в трьох положеннях: а атом нітрогену та α-положення єнаміну, а також в естерній групі (**схема 3.2-2**). В результаті були одержані 4-трифторометил-2-оксопіримідинкарбоксилати **3.2-5б-ф** з виходами 31-58%. Трифторометилвмісні піримідини типу **3.2-5а-у** раніше не були відомі в літературі, за виключенням сполуки **3.2-5о**, синтез якої був описаний методом окиснення відповідного 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону [349]. Показово, що описані фізико-хімічні характеристики (температура топлення та спектри ЯМР ^{13}C) суттєво відхиляються від наших даних.



3.2-4б-у **3.2-3б** **3.2-5б-у**
31-58%

3.204, 3.205б-ф: R^1=R^2=R^3=Me (**б**); R^1=tBu, R^2=R^3=Me (**в**); R^1=R^2=Me, R^3=4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**г**); R^1=tBu, R^2=Me, R^3=4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**д**); R^1=Et, R^2=Me, R^3=4-$MeOC_6H_4CH_2CH_2$ (**е**); R^1=R^2=Me, R^3=H (**є**); R^1=Me, R^2=H, R^3=Bu (**ж**), Ph (**з**), 4-ClC_6H_4 (**и**), 4-BrC_6H_4 (**і**), 4-$MeOC_6H_4$ (**ї**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**й**), 4-$MeOC_6H_4CH_2CH_2$ (**к**), 4-$EtOC_6H_4CH_2$ (**л**), 2,4,6-$(MeO)_3C_6H_2CH_2$ (**м**); R^1=Et, R^3=H, R^2=Ph (**н**), R^2=4-$MeOC_6H_4$ (**о**); R^1=Et, R^3=Me, R^2=Ph (**п**), 4-ClC_6H_4 (**р**), 4-BrC_6H_4 (**с**), 4-$MeOC_6H_4$ (**т**), 4-$NO_2C_6H_4$ (**у**); R^1=Et, R^2=Me, R^3=4-ClC_6H_4 (**ф**).

Схема 3.2-2

Результати експериментів свідчать про можливість широкого варіювання замісників. Знижені виходи у випадку N-незаміщених єнамінів **3.2-4є,н,о** у порівнянні із N-алкіл(арил)єнаміноестерами вірогідно є наслідком процесів N-імідоїлювання атома нітрогену вихідного субстрату. З метою надійного доказу будови 1N-незаміщених продуктів **3.2-5є,н,о** було виконане рентгеноструктурне дослідження, ЯМР характеристики для даних сполук виявились недостатньо інформативними. На прикладі піримідину **3.2-5н** показано, що гетероциклізація N-незаміщених єнаміноестерів **3.2-4є,н,о** також відбувається у відповідності до **схеми 3.2-2**. Утворені продукти завдяки незаміщеному атому нітрогену можуть мати три різні таутомерні форми, однак в кристалі атом водню виявлено в положенні 1 (**рисунок 3.2-4**). Знайдено, що кристалічна структура формується з димерних елементів, що існують за рахунок двох міжмолекулярних N–H···O=C водневих зв'язків. В кристалічній гратці також наявна одна молекула толуену на кожен димер піримідону. α-Незаміщені єнаміноестери **3.2-4й-м,** у тому числі N-арил субстрати **3.2-4з-ї**, реагують з утворенням відповідних піримідинів **3.2-5з-м**, як і їх α-арил аналоги **3.2-4р-у** які дають піримідини **3.2-5р-у**.

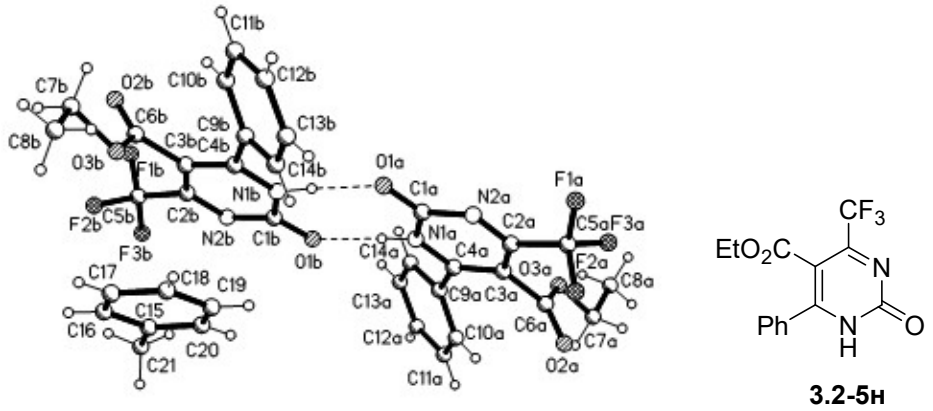


Рисунок 3.2-4. Димер піримідину **3.2-5н** в кристалічному стані разом з включеною молекулою толуену.

В реакції з N-арилзаміщеним єнаміноестером **3.2-4ф** в аналогічних умовах окрім очікуваного процесу гетероциклізації відбувається подальше імідоїлювання метильної групи в положенні 6 піримідину **3.2-5ф** із утворенням сполуки **3.2-7а** (схема 3.203).

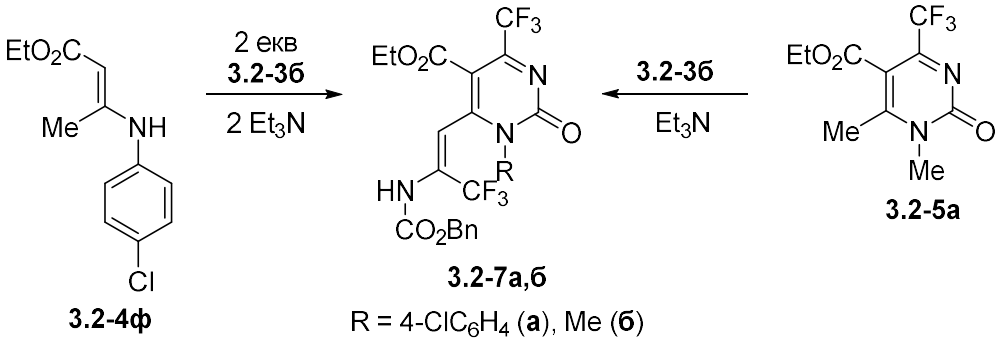


Схема 3.2-3

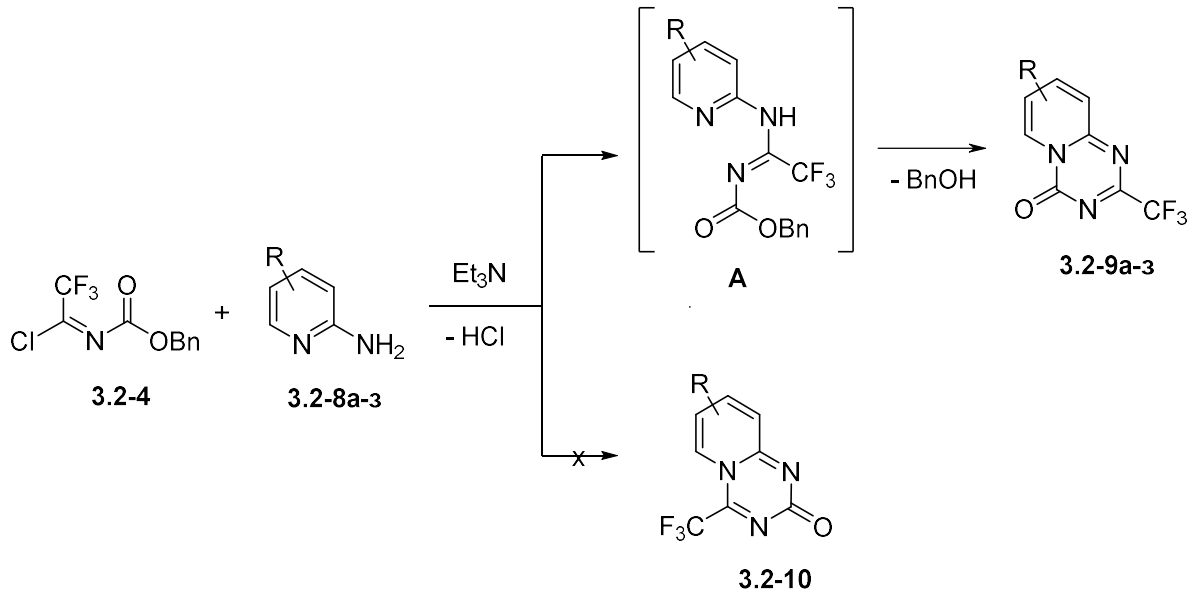
Прикметно, що синтез піримідону **3.2-5а** також супроводжується утворенням побічної сполуки **3.2-7б** в невеликій кількості (до 5%) від якої можна легко позбутися перекристалізацією одержаного продукту. Характерно, при використанні двох еквівалентів карбамату **3.203б** та триетиламіну при нагріванні можливо досягти повного перетворення єнаміноестеру **3.2-4а** в сполуку **3.2-5б**, яка також легко отримується із піримідону **3.2-5а** при взаємодії із карбаматом **3.2-3б** в тих же умовах, що підтверджує запропоновану двостадійну схему для даного перетворення.

Будова сполук **3.2-7а,б** підтверджується результатами вимірів спектрів ЯМР ^{1}H, особливістю яких є неочікувана присутність АВ системи метиленової групи. Це свідчить про значний енергетичний бар'єр обертання навколо одинарного зв'язку С–С між піримідиновим циклом та алкенільним фрагментом та появу в сполуках **3.2-7а,б** аксіальної хіральності.

Розроблений нами новий метод одержання 4-трифторометил-2-оксопіримідин-5-карбоксилатів **3.2-5а-ф** має важливі переваги, слід підкреслити доступність стартових реагентів, простоту та практичність синтетичної методології та можливість введення різноманітних замісників в три різні положення піримідинового ядра. Більшість синтезованих продуктів має низьку молекулярну масу, що разом із присутністю високоелектрофільного ендоциклічного фрагменту кетіміну, кон'югованого подвійного звязку С=С, а також екзоциклічної естерної, карбонільної, та реакційноздатної метильної групи перетворює їх в перспективний клас синтетичних "білдинг-блоків".

В циклоконденсаціях з імідоїлхлоридом **3.2-4** також вивчені [N-C-N] бінуклеофільні системи, представлені 2-амінопіридинами **3.2-8** [350]. Метою даного дослідження було одержання нових трифторометилзаміщених похідних досить рідкісної гетероциклічної системи піридо[1,2-а]-1,3,5-триазин-4-ону [351–353]. Враховуючи наявність електрофільних та нуклеофільних центрів в структурі імідоїлхлоридів та 2-амінопіридинів відповідно можна було предбачити утворення двох продуктів – 2-трифторметилпиридо[1,2-а]-1,3,5-триазин-4-онів **3.2-9** та ізомерних похідних **3.2-10**. Знайдено, що реагенти **3.2-4** та **3.2-8** при нагріванні в тетрагідрофурані у присутності триетиламіну регіоселективно приводять до сполук **3.2-9** з виходами 58-82 %. Виявлений вплив замісника R в амінопіридинах на перебіг конденсації. У випадку 2-аміно-3(4 або 5)метилпіридинів реакція завершується за 4-5 год. При наявності в положенні 5 атома галогену, або метильної групи в положенні 6, що створює стеричні затруднення біля ендоциклічного атома нітрогену, для завершення процесу необхідно нагрівання реагентів впродовж 18 год (**схема 3.2-4**) [350].

Загалом циклоконденсація 1-бензилоксикарбонілімідоїлхлоридів **3.2-4** з 2-амінопіридинами **3.2-8**, що містять біцентровий амідиновий фрагмент проходить набагато легше, ніж реакції 1-метилоксикарбонілімідоїлхлориду з амінонафталенами та гетариламінами [341,345] з біцентровим єнаміновим фрагментом, що зумовлено вищою нуклеофільністю атома нітрогену піридинового циклу. Вірогідно, що в знайденій реакції спочатку утворюються продукти імідоїлювання екзоциклічного атома нітрогену типу **А** (**схема 3.2-4**), які потім зазнають внутрішньомолекулярної циклізації після атаки піридинового атома нітрогену на електрофільну бензилоксикарбонільну групу. Таке припущення підтверджується аналізом продуктів реакції імідоїлхлорида **3.2-4** з 2-амінопіридином **3.2-8з**, що утворюються в результаті кип'ятіння в тетрагідрофурані. Згідно з даними ЯМР ^{1}H і ^{19}F спектрів вони являють собою суміш піридотриазину **3.2-9з** і відповідного ациклічного N-бензилоксикарбоніламідину у співвідношенні 5:1. Подальше кип'ятіння цієї суміші впродовж 10 год в тетрагідрофурані приводить до чистого циклічного продукту **3.2-9з**.

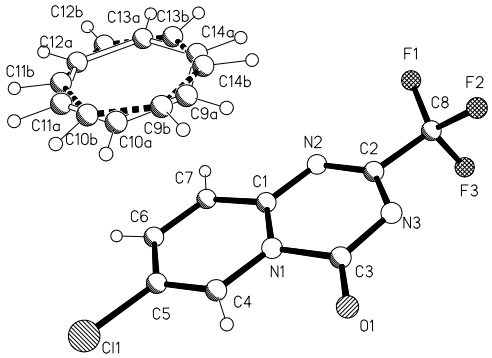


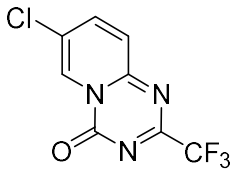
3.2-8, 3.2-9: R = H (**а**), 3-Me (**б**), 4-Me (**в**), 5-F (**г**), 5-Cl (**д**), 5-Br (**е**), 5-Me (**ж**), 6-Me (**з**)

Схема 3.2-4

Однозначно будова отриманих речовин було встановлено за допомогою рентгеноструктурного дослідження триазину **3.2-9г**, яке показало, що дана

сполука кристалізується у вигляді сольвату з однією молекулою бензолу (**рисунок 3.2-5**).





3.2-9г

Рисунок 3.2-5

Згідно даних Кембриджського банку структурних даних отримана нами конденсована гетероциклічна система, яка містить 1,3,5-триазин-2-он раніше не вивчалась методом РСА. Розподіл довжин зв'язків і валентних кутів в 1,3,5-триазин-2-оновому циклі близькі до знайдених раніше в дослідженні 4,6-дипіперидино-1,3,5-триазин-2(1*H*)-онів [327]. Біциклічна система планарна, а середньоквадратичне відхилення атомів з цієї площини становить 0.0165 Å.

3.2.2 N1-Арилювання та N1-алкенілювання 4-фторалкілпіримідин-2(1H)-онів в умовах реакції Чана-Еванса-Лама

Каталітичні реакції формування нових C-N-зв’язків у присутності солей перехідних металів є цінним та найбільш поширеним підходом до синтезу N-арил(гетарил) заміщених амінів та їх похідних, включаючи різноманітні нітрогенвмісні гетероцикли [354–358]. Мідь-каталізоване арилювання нуклеофільного атома нітрогену, відоме як реакція Ульмана [359,360] та її модифікація за Чаном-Ламом [361], вирізняються вигідними практичними аспектами у порівнянні з аналогічними перетвореннями у присутності комплексів паладію (реакція Бухвальда-Хартвіга) [355,362]. Ефективність арилювання за Ульманом, як одного з класичних базових перетворень в органічній хімії [363] була значно вдосконалена в останні роки завдяки впровадженню нових лігандів та розчинників [364–367]. Це дозволило

застосовувати більш м'які умови реакції, яка в традиційному варіанті вимагає дуже високих температур та частково подолати обмеження, пов’язані із переважно низькими виходами та сумісністю з чутливими функціональними групами [368]. Пошук нових ефективних реагентів для мідь-каталізованого N-арилювання привів до ідентифікації арилборонових кислот як унікальних компонентів для реалізації C-N кросс-сполучення [369–371]. Особливістю даної модифікації, яка наразі вже відома як окрема реакція Чана-Еванса-Лама, є формальна взаємодія C- та N-нуклеофільних реагентів, що передбачає вагому роль окиснювальних процесів за участю кисню повітря для генерації активних мідьорганічних інтермедіатів із борорганічних прекурсорів [372–374]. Завдяки таким факторам як м’які аеробні умови реакції за невисокої (часто кімнатної) температури, використання доступних солей міді (іноді в каталітичних кількостях), широкого кола розчинників та високим виходам реакція Чана-Лама стала потужним інструментом органічного синтезу та цінним комплементарним доповненням до наявного синтетичного арсеналу, який представлений сучасними варіантами реакцій Ульмана та Бухвальда-Хартвіга [375–377].

Інтерес до розробки методів N-арилювання був пов'язаний із інтенсивними дослідженнями реакцій приєднання C-нуклеофільних реагентів до гетероциклічних аналогів активованих кетімінів – 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів **3.2-5** та **3.2-11** (**рисунок 3.2-6**), та використанням одержаних продуктів в дизайні нових гетероциклічних хемотипів [378–382]. Тому було вирішено розширити коло доступних похідних типу **3.2-5** та **3.2-11** шляхом введення арильних(гетарильних) та алкенільних замісників у положення N1 піримідинового циклу. Вказані типи таких похідних залишаються невідомими через неможливість їх синтезу загальними підходами, які базуються на формуванні піримідинового циклу. Зокрема, гетероциклізація етоксиєнонів **3.2-12** з N-арилсечовинами, на відміну від циклізації з N-алкілсечовинами **3.2-13** в продукти **3.2-11** [383], приводить до складної суміші (неопубліковані дані) внаслідок значно нижчої нуклеофільності атома нітрогену біля арильної групи (**рисунок 3.2-6**, метод **A**). Розроблений нами

раніше оригінальний підхід на основі циклоконденсації трифторохлоретиліденкарбаматів **3.2-3** та β-єнаміноестерів **3.2-4** (**рисунок 3.4-6**, метод **B**) дає можливість синтезувати лише 5-алкоксикарбонілвмісні 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-они **3.2-5** (R^3=CO_2Alk) внаслідок високих вимог до будови нуклеофільної єнамінової компоненти [348]. Одержання 5-незаміщених (а також 5-алкіл або 5-галозаміщених) піримідин-2(1*H*)-онів знаходиться поза межами синтетичного застосування даного методу.

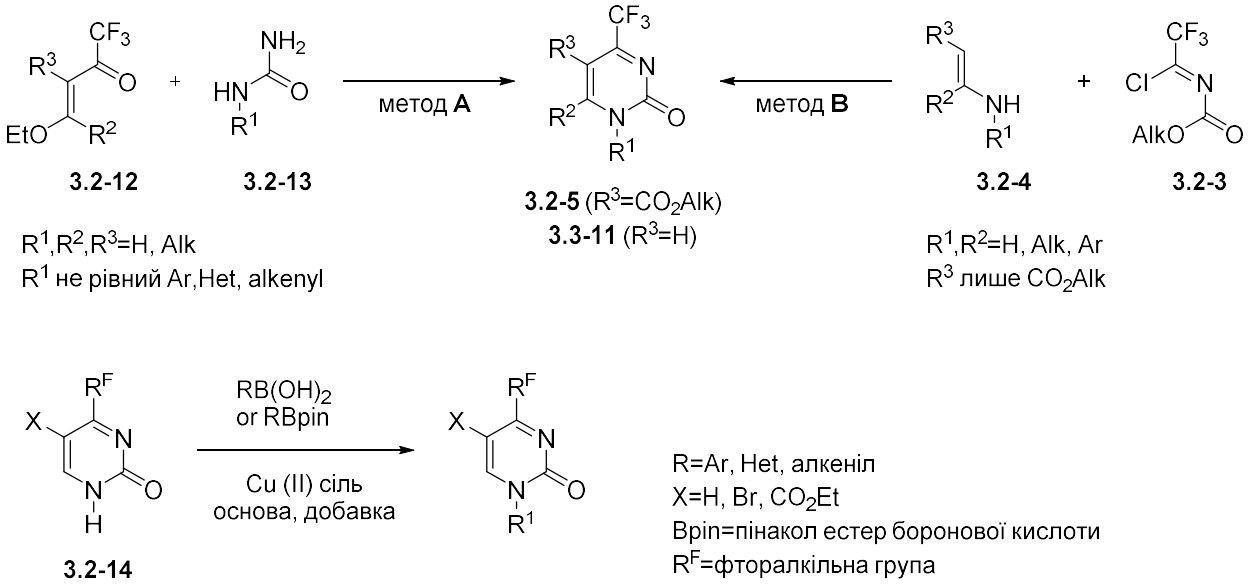


Рисунок 3.2-6. Загальні підходи до синтезу 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів.

В той же час прості N1-незаміщені піримідони **3.2-14** є легко доступними у мультиграмових кількостях з дешевих реагентів [384–386] і можуть слугувати вдалими білдинг-блоками для подальшої функціоналізації, зокрема, і введення N1-арильних(гетарильних) або алкенільних замісників. Однак в умовах реакції Ульмана ми зіткнулись з низькою ефективністю прямого арилювання таких субстратів арилгалогенідами, яке на модельних прикладах приводило лише до складних сумішей із низьким вмістом очікуваних продуктів. Ймовірно, що специфічний для даного перетворення жорсткий температурний режим є малосумісним з вираженими електрофільними властивостями кетімінного фрагмента 4-трифторометилпіримідин-2(1*H)*-онів. Модифікація реакції Ульмана за Чаном-Евансом-Ламом відома більш м’якими умовами і раніше

успішно використовувалась для арилювання різноманітних NH-вмісних гетероциклічних систем [387–389], у тому числі в синтезі біоактивних похідних піримідин-2(1*H*)-онів [390,391]. Декілька повідомлень були присвячені детальному вивченню реакції Чана-Лама за участю піримідинових та пуринових нуклеозидних основ та їх похідних, які є найбільш наближеними до фторовмісних субстратів типу **3.2-14** [392–394]. Однак враховуючи високу чутливість та навіть примхливість таких процесів по відношенню до природи гетероциклічної складової та стереоелектронних властивостей замісників [388,395], можливість застосування в даному перетворенні 4-фторалкілпіримідин-2(1*H*)-онів **3.2-14** вимагало окремого дослідження та експериментального підтвердження. Нами було здійснене успішне N1-хемоселективне арилювання, гетарилювання та алкенілювання за Чаном-Евансом-Ламом ряду N1-незаміщених 4-фторалкілпіримідин-2(1*H*)-онів **3.2-14** з використанням (гет)арилборонових та алкенілборонових кислот, а також їх боронпінаколатних аналогів, та синтезовано перші представники недоступних раніше N1-заміщених 4-фторалкілпіримідин-2(1*H*)-онів (**рисунок 3.4-6**).

Як найпростіший модельний субстрат був досліджений 4-трифторометилпіримідин-2(*H*)-он **3.2-14a**. Для вивчення впливу розчинника, основи та температури на перебіг арилювання за Чаном-Евансом-Ламом в присутності моногідрату ацетату міді (II) (за класичних умов реакції) була обрана фенілборонова кислота **3.2-15a** (**схема 3.2-5, таблиця 3.2-2**). Встановлено, що в дихлорметані реакція найефективніше (вихід продукта **3.2-16a** 88%) відбувається при додаванні 2 еквівалентів піридину як основи та ліганду при кімнатній температурі за 48 год (**таблиця 3.2-2, ряд 1**). Зменшення кількості піридину до 1 екв приводить до незначного зниження виходу **3.2-16a** до 80% (ряд 2), а використання 0.4 екв піридину та 0.2 екв ацетату міді дає 81% вихід, що свідчить про каталітичний характер перетворення (ряд 4). Кип’ятіння реакційної суміші упродовж 10 год викликає суттєве зменшення виходу до 45% (ряд 5). Використання інших органічних основ/лігандів (DMAP, 2,2’-bipy, Et_3N, TMEDA, 8-гідроксихінолін) в усіх випадках погіршувало вихід цільового

продукту (ряди 6-10). Заміна ацетату міді на фторид (але не трифлат)міді (II) практично не впливає на перебіг реакції в тих самих умовах (ряди 11,12). Тому для подальшого скринінгу розчинників ми обрали ацетат міді (1 екв) та піридин (2 екв), як найбільш ефективну та доступну систему. Досліджувана реакція виявилась чутливою до природи розчинника. Середні значення виходів цільового продукту в межах 38-69% спостерігались при проведенні реакції в метанолі, дихлоретані, тетрагідрофурані та етилацетаті (ряди 13-15, 20, 21). В диметилкарбонаті та ДМСО вихід падав до 4 та 11% відповідно (ряд 22, 23). Натомість при використанні як розчинника ацетонітрилу вдалося досягти 83% виходу продукту **3.2-16a**. Пролонгація часу реакції в ацетонітрилі до 96 год покращувала вихід до 92% (ряди 16, 17). Нагрівання до 80 °C та зменшення часу реакції до 8 год на противагу експерименту в дихлорометані при 40 °C (ряд 5) не приводило до зниження виходу, який зберігався на рівні 90% (ряд 18). Нагрівання реакційної суміші також дає змогу зменшити до каталітичних кількості солі міді та піридину, однак за рахунок дещо нижчого виходу (79%, ряд 19).

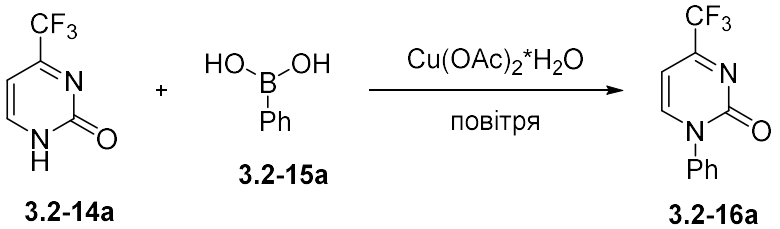


Схема 3.2-5

Таблиця 3.2-2. Вплив розчинника, основи та температури на перебіг реакції Чана-Еванса-Лама 4-трифторометилпіримідин-2(*H*)-ону **3.2-14a** з фенілбороновою кислотою **3.2-15a**

Ряд	**Розчинник**[a]	**Основа, екв**	**$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$, екв**	**t, °C**	**Час, h**	**Вихід 3.2-16a,**[b] **%**
1	CH_2Cl_2	Py, 2	1	rt	48	88
2	CH_2Cl_2	Py,1	1	rt	48	80
3	CH_2Cl_2	-	1	rt	48	<5

4	CH_2Cl_2	Py, 0.4	0.2	rt	48	81
5	CH_2Cl_2	Py, 2	1	40	10	45
6	CH_2Cl_2	4-DMAP, 2	0.2	rt	48	19
7	CH_2Cl_2	2,2'-bipy, 2	0.2	rt	48	15
8	CH_2Cl_2	Et_3N, 2	1	rt	48	61
9	CH_2Cl_2	TMEDA, 2	1	rt	48	44
10	CH_2Cl_2	8-hydroxy-quinoline, 2	1	rt	48	18
11	CH_2Cl_2	Py, 2	CuF_2 (1 equiv)	rt	48	86
12	CH_2Cl_2	Py, 2	$Cu(OTf)_2$ (1 equiv)	rt	48	27
13	MeOH	Py, 2	1	rt	48	40
14	MeOH-H_2O 9:1	Py, 2	1	rt	16	38
15	DCE	Py, 2	1	rt	48	69
16	MeCN	Py, 2	1	rt	48	83
17	**MeCN**	**Py, 2**	**1**	**rt**	**96**	**92**
18	**MeCN**	**Py, 2**	**1**	**80**	**8**	**90**
19	MeCN	Py, 0.4	0.2	80	8	79
20	THF	Py, 2	1	rt	48	38
21	EtOAc	Py, 2	1	rt	48	65
22	DMC	Py, 2	1	rt	48	4
23	DMSO	Py, 2	1	rt	48	11

[a] перетворення відбувалось при відкритій колбі (повітряний холодильник) та інтенсивному перемішуванні реакційної суміші; [b] ^{1}H ЯМР виходи

Структура сполуки **3.2-16а** підтверджена методами ІЧ, ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F ЯМР спектроскопії, а також результатами LCMS та HRMS аналізів.

Застосовуючи оптимальні умови (**таблиця 3.2-2**, ряд 18) в реакції з **3.2-14а** були вивчені різноманітні боронові кислоти **3.2-14б-у**. В перших експериментах було встановлено, що нагрівання реакційної суміші при 80 °C в ацетонітрилі після одноденного перемішування при кімнатній температурі приводить до помітного підвищення виходів відповідних піримідонів типу **3.2-16**. В результаті дотримуючись вказаної модифікації реакційних умов був

синтезований ряд малодоступних та невідомих раніше N1-арил заміщених 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів **3.2-16б-у** (**схема 3.2-6**). Показано, що вихід продуктів мало залежить від електронної природи замісника у фенільному кільці. Ряд комерційно доступних боронових кислот з електронодонорними та електроноакцепторними замісниками в ароматичному кільці дають піримідони **3.2-16** з високими та середніми виходами 66-90%. Боронові кислоти, що містять *p*-$CONH_2$, *p*-SO_2Me та *p*-CH_2OH замісники дали піримідони **3.2-16з,и,к** помірними та середніми виходами 43-60%. Показово, що в нашому випадку процес арилювання за Чаном-Ламом є толерантним до багатьох чутливих функціональних груп в структурі боронової кислоти, завдяки чому вдалося отримати продукти **3.2-16** з альдегідною функцією (сполука **3.2-16і**), фенольною гідроксигрупою в *мета*- або *пара*-положенні (сполуки **3.2-16ї,й**) та гідроксиметиленовою групою (сполука **3.2-16к**). В той же час *n*-диметиламінометилзаміщена боронова кислота не приводила до бажаного продукту арилювання внаслідок окисного перетворення даного фрагменту в альдегідну групу та, ймовірно, пов'язаних з ним інших побічних процесів. Замісник в *орто*-положенні фенільного кільця, який створює стеричні перешкоди, очікувано ускладнював N1-арилювання. Але навіть у присутності *орто*-метоксильної або *орто*-метильної групи відповідні продукти **3.2-16л** і **3.2-16м** можуть бути виділені з помірними виходами (52% та 35% відповідно). Однак введення атома фтору в *орто*-положення фенілборонової кислоти практично повністю інгібує реакцію, що, очевидно, обумовлено більшою мірою електронними ніж стеричними ефектами.

Можливість утворення альтернативних продуктів О-арилювання була виключена проведенням ЯМР експерименту з використанням NOE на прикладі сполуки **3.2-16б**. Насичення сигналу протона в положенні 6 піримідину приводить до суттєвого збільшення інтенсивності *орто*-протонів *пара*-метоксифенільної групи.

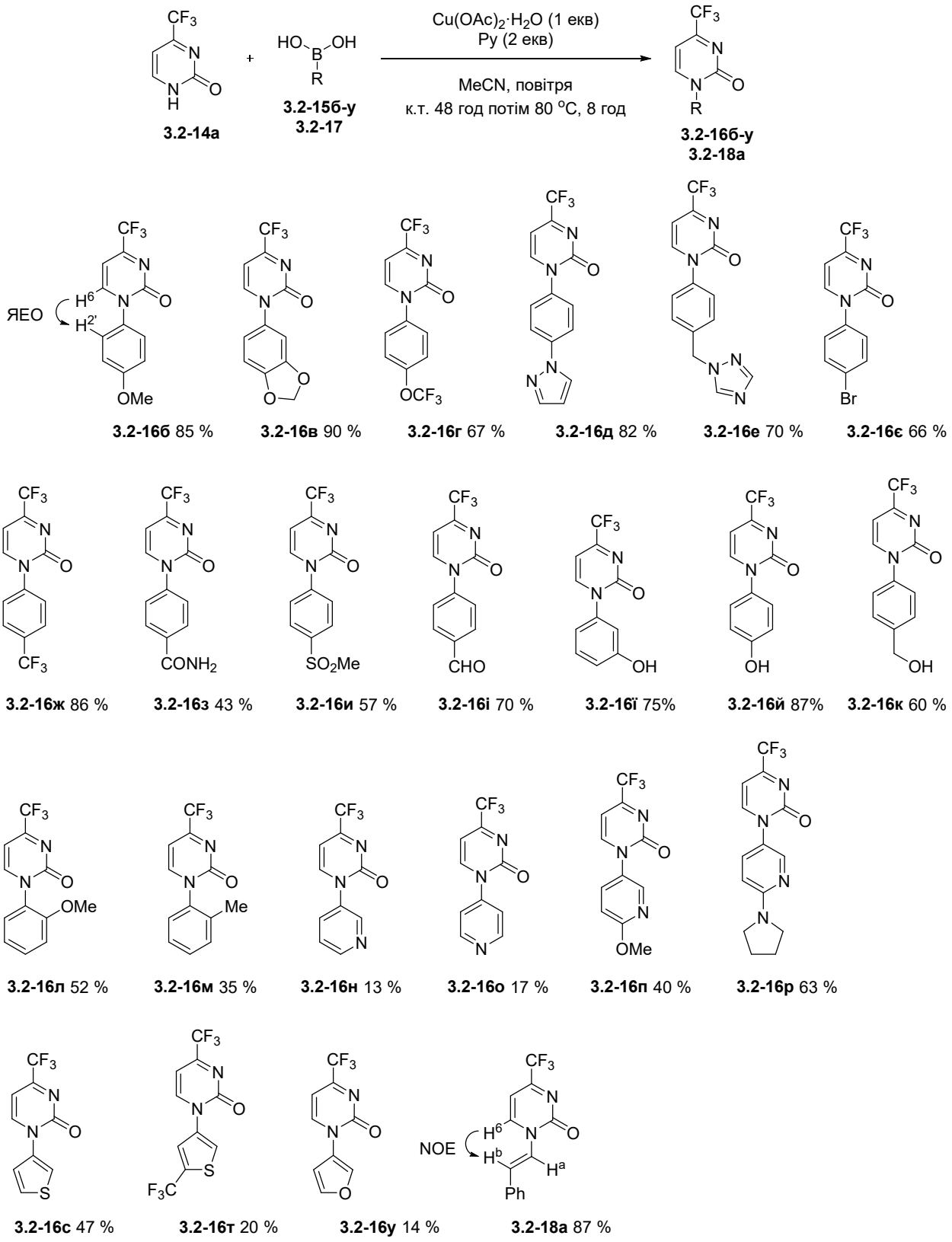


Схема 3.2-6

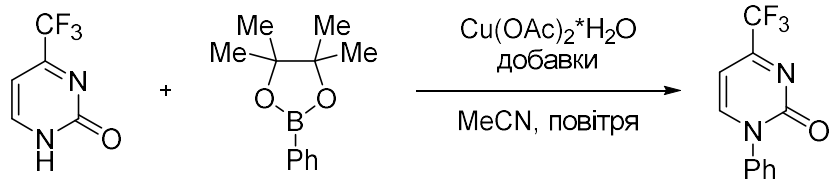
На наступному етапі дослідження з метою синтезу перших представників гетарилзаміщених 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів типу **3.2-16** в реакцію з **3.2-14а** були введені гетарилборонові кислоти з різними гетероциклічними

фрагментами. Найпростіші 3- та 4-піридилборонові кислоти давали відповідні продукти **3.2-16н,о**, які незважаючи на низькі виходи (13-17%) були виділені і повністю охарактеризовані. Введення електронодонорних замісників (метокси- або 1-піролідинільної групи) в положення 4 3-піридилборонової кислоти сприяє підвищенню виходів цільових піримідонів **3.2-16п,р**, що відкриває шлях до синтезу різноманітних 4-алкокси-3-піридиніл та 4-діалкіламіно-3-піридиніл заміщених похідних. Заміна піридинового ядра на більш електронодефіцитне піримідинове повністю припиняє процес гетарилювання в даних умовах. Розроблений метод також дозволяє вводити в положення N1 електронозбагачені 3-тієнільний (у тому числі 5-трифторометилзаміщений, але не ізомерний 2-тієнільний) та 3-фурильний залишки (сполуки **3.2-16с-у**).

Подальше розширення меж реакції використанням в якості реагенту стирилборонової кислоти **3.2-17** (приклади мідь-каталітичного N-алкенілювання гетероциклів описані в роботах [392,396–401]) дозволило синтезувати N1-стирилзаміщений 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-он **3.2-18а**, який безперечно має значний потенціал для подальших перетворень [402,403]. Будова сполуки **3.2-18а** підтверджена за допомогою експерименту NOE, який завдяки чіткій взаємодії протонів H^6 та H^b (схема 3.2-6) засвідчив також переважну *s-trans* конформацію стирильного замісника в розчині $CDCl_3$. Зазначимо, що циклопропіл- та циклогексилборонові кислоти не вступали в реакцію з утворенням очікуваних N1-циклоалкілзаміщених продуктів.

З метою подальшого розширення кола борорганічних реагентів нами в аналогічному перетворенні був досліджений фенілборонпінаколатний естер **3.2-19а**. Загалом боронпінаколатні естери згідно із літературними даними є набагато гіршими субстратами в реакції Чана-Лама, але в той же час є вкрай бажаними завдяки їх більшій доступності та стабільності у порівнянні з бороновими кислотами [374,404,405]. Нещодавно в результаті комплексних експериментальних та спектральних досліджень були знайдені специфічні умови для проведення ефективного C,N-сполучення NH-вмісних сполук різноманітної природи (аміни, NH-гетероцикли) з боронпінаколатними

естерами [374]. Результативним виявилось використання ацетонітрилу як розчинника та додавання борної кислоти як промотора. Нами встановлено, що вихідний піримідон **3.2-14a** та пінаколат **3.2-19a** утворюють лише незначну кількість продукту **3.2-16a** (близько 9%) в оптимальних умовах, розроблених для реакцій за участю боронових кислот (**схема 3.2-7, таблиця 3.2-3**, ряд 1). Проте у присутності борної кислоти (2 екв) арилювання відбувається з високою продуктивністю і вихід піримідону **3.2-16a** досягав 86% (ряд 2). Спроби понизити температуру реакції до кімнатної, а також зменшити кількості ацетату міді та піридину практично повністю зупиняли необхідний процес (ряди 3-5). На нашу думку, додавання борної кислоти викликає трансестерифікацію пінаколатного естеру **3.2-19a**, що приводить до *in situ* генерування реакційноздатної фенілборонової кислоти **3.2-15a**.



3.2-14a **3.2-19a** **3.2-16a**

Схема 3.2-7

Таблиця 3.2-3. Вплив добавки борної кислоти та піридину на реакцію Чана-Еванса-Лама 4-трифторометилпіримідин-2(*H*)-она **3.2-14a** з фенілборонпінаколатним естером **3.2-19a**

Ряд[b]	Добавка, екв	$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ екв	t, °C	Час, год	Вихід 3.2-16a, %
1	Py, 2	1	80	8	9
2	Py, 2; H_3BO_3, 2	1	80	8	86
3	Py, 2; H_3BO_3, 2	1	20	48	7
4	Py, 0.4; H_3BO_3, 2	0.2	80	8	9
5	H_3BO_3, 2	1	80	8	<5

[a] перетворення відбувалось при відкритій колбі (повітряний холодильник) та інтенсивному перемішуванні реакційної суміші; [b] ^{1}H ЯМР виходи

Враховуючи доступність боронпінаколатних естерів, особливо синтетично привабливих пінакол алкенілборонатів [406,407], в реакції з **3.2-16а** нами були випробувані інші боронати **3.2-19б-г** та **3.2-20а-ж** (**схема 3.2-8**). При цьому знайдено, що виходи (гет)арилвмісних продуктів **3.2-16є,н,п** відрізнялись лише в незначній мірі від отриманих шляхом взаємодії **3.2-14а** з відповідними (аналогічними) бороновими кислотами **3.2-15є,н,п**. Пінакол алкенілборонати **3.2-20а-ж** гладко давали відповідні N1-алкенілзаміщені піримідони **3.2-18а-ж**. Особливо цінним нам видається продукт, отриманий з найпростішого вінілпінаколату **3.2-20е** (сполука **3.2-18е**) [408,409]. Однак спроби ввести в реакцію фенілацетиленпінаколатний естер виявилися невдалими. Мета-метоксистирильне похідна **3.2-18в** легко зазнає фотодимеризації в твердому стані при дії сонячного проміння, що приводить до утворення сполуки **3.2-21** з центрадьним циклобутановии кільцем. Як було раніше показано на прикладі аналогічних єнамідів [410] [2+2] фотоциклоприєднання відбувається завдяки сприятливому розташуванню алкенових залишків в молекулах та, як наслідок, тісних контактів між атомами карбону подвійних звязків в кристалічному стані. Тому синтез сполуки **3.2-20в** був здійснений у темряві. *N1*-Стирилзаміщені піримідин-2(1*H*)-они **3.2-20а-д** мають фторесцентні властивості з λ_{max} емісії 490-532 nm в розчині дихлорметану.

Для з'ясування впливу замісників у положеннях 4, 5 та 6 піримідинового циклу на перебіг арилювання за Чаном-Евансом-Ламом та з метою синтезу функціоналізованих похідних піримідин-2(1*H*)-ону нами на прикладі взаємодії з фенілбороновою кислотою були досліджені різноманітні субстрати **3.2-14б-з** (**схема 3.2-9**). Встановлено, що 4-дифторметилпіримідин-2(1*H*)-он **3.2-14б** дає 1-фенілзаміщений піримідон **3.2-22а** з нижчим виходом – 40%, тоді як 4-дифторхлорметил- та 4-пентафторетилвмісний аналоги **3.2-14в,г** дають продукти **3.2-22б,в** з високими виходами (74% та 78% відповідно). Несподівано, 4-метилзаміщений та 4-незаміщений піримідин-2(1H)-они

3.2-14д,е приводили в аналогічних умовах до складних сумішей, в яких вміст цільових продуктів **3.2-22г,д** не перевищував 5%.

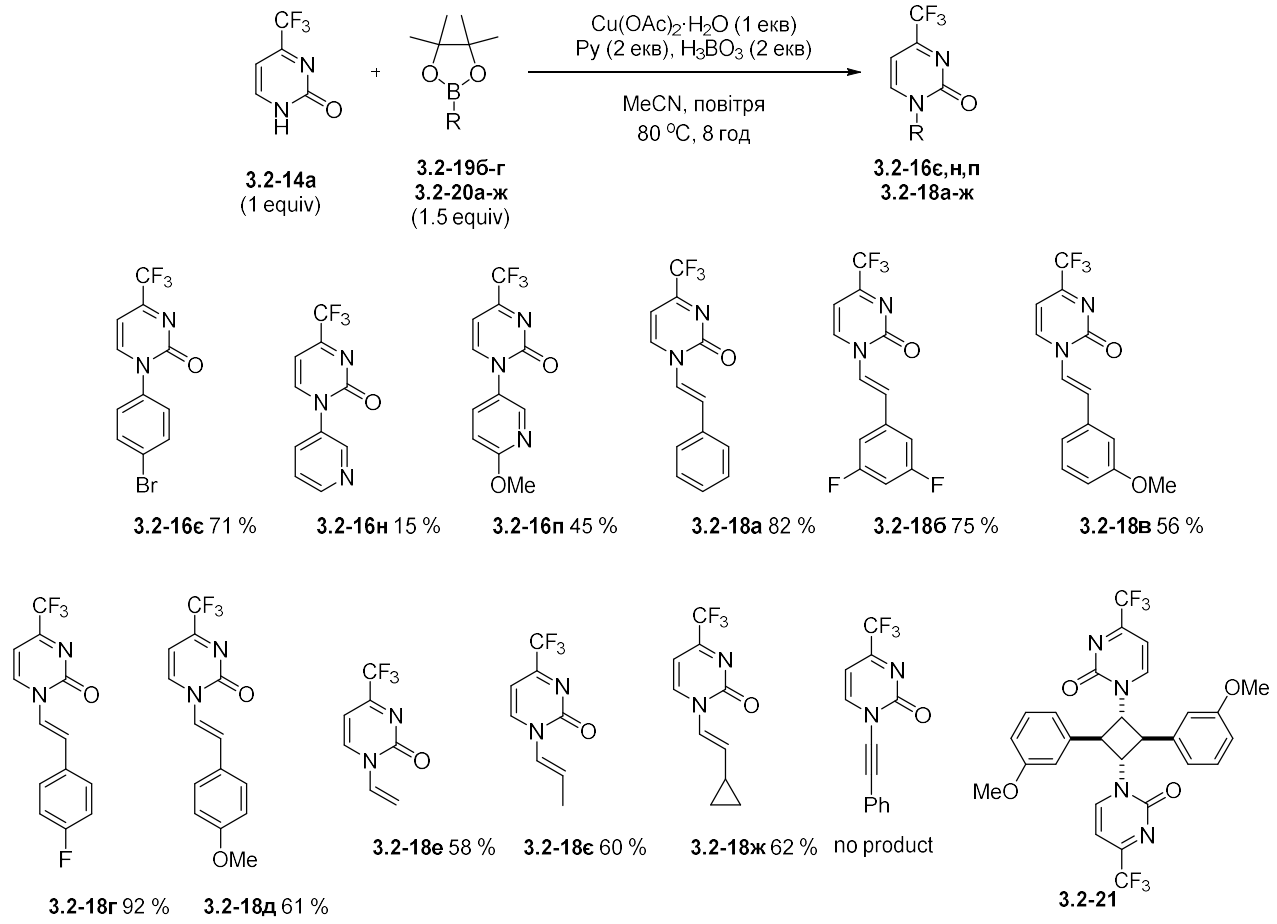


Схема 3.2-8

Таким чином, наявність фторалкільної групи в положенні 4 піримідонів **3.2-14** є важливим структурним фактором успішної реалізації реакції Чана-Еванса-Лама. Підвищена NH-кислотність фторовмісних субстратів ймовірно полегшує процес крос-сполучення. Естерна група та атом брому в положенні 5 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів **3.2-14є,ж** не заважають перебігу реакції, а отримані продукти **3.2-22е,є** із вказаними функціональними замісниками можуть бути використані в якості білдинг-блоків для подальших перетворень. Метильна група в положенні 6 негативним чином впливає на процес N-арилювання. Згідно даних LCMS у випадку 6-метил-4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-ону фіксується утворення суміші трьох продуктів крос-сполучення з сумарним виходом не більше 18%, що вказує на низьку регіоспецифічність реакції.

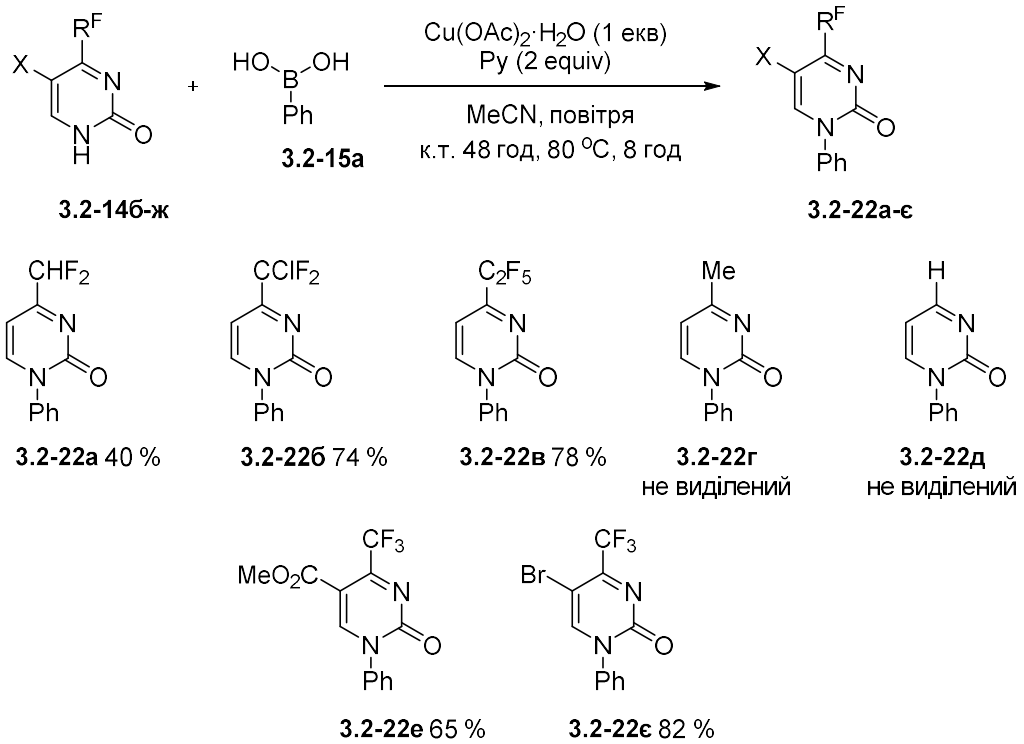


Схема 3.2-9

Таким чином, нами запропоновані оптимальні умови для ефективного та зручного N1-(гет)арилювання та N1-алкенілювання 4-фторалкілпіримідин-2(1*H*)-онів за Чаном-Евансом-Ламом. Показано, що в присутності добавки борної кислоти високі виходи цільових продуктів досягаються також при використанні боронпінаколатних естерів замість стандартних боронових кислот в якості боронорганічної компоненти. Вперше одержані не тільки N1-(гет)арилзаміщені 4-фтороалкілпіримідин-2(1*H*)-они, але і синтетично перспективні N1-алкенілвмісні похідні. Показано, що перебіг реакції залежить від наявності фторалкільної групи у положенні 4 вихідного піримідону.

3.3 КОНТРОЛЬ РЕГІО- ТА ЕНАНТІОСЕЛЕКТИВНОСТІ В АСИМЕТРИЧНОМУ ОРГАНОКАТАЛІТИЧНОМУ ПРИЄДНАННІ АЦЕТОНУ ДО 4-(ТРИФТОРОМЕТИЛ)ПІРИМІДИН-2(1Н)-ОНІВ

4-Трифторометилпіримідин-2(1*H*)-они типу **I** (**схема 3.3-1**) є фторовмісними аналогами нуклеотидних основ цитидину, урацилу та тиміну (в одній із їх таутомерних форм), в яких аміно або гідрокси група заміщена на на трифторметильну групу. Як вже зазначено в **розділі 3.2** значний внесок в

розробку їх методів синтезу був зроблений в нашій науковій групі, проте хімічні та біологічні властивості досі залишались недостатньо дослідженими. Цілком очевидно, що введення електроноакцепторної CF_3 групи в ядро піримідону надає даній гетероциклічній системі виражених електрофільних властивостей. Додатково до класичного ендоциклічного кетімінного фрагменту в таких системах міститься ще один електрофільний центр (положення 6) в результаті π-кон'югації між ендоциклічними зв'язками C=N і C=C. Нуклеофільна атака на вказані зв'язки може приводити до ізомерних аддуктів – хіральних похідних дигідропіримідин-2(1H)-онів **II** та **III** (**схема 3.3-1**).

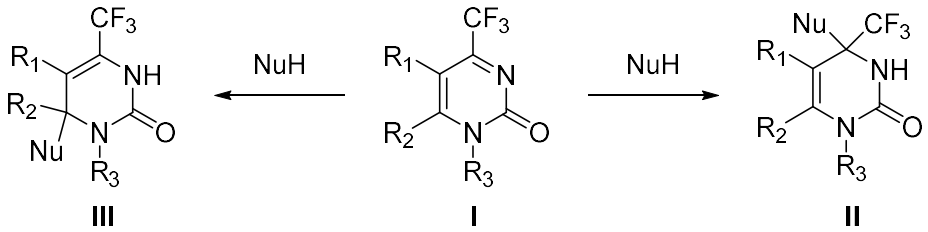


Схема 3.3-1. Процес 3,6- та 3,4-приєднання нуклеофілу (NuH) до 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів **I** з утворенням регіоізомерних продуктів типу **II** (приєднання до C=N-зв'язку) або типу **III** (кон'юговане приєднання до C=C–C=N системи).

Дані про подібні реакції приєднання та їх регіоселективність, тим більше про можливу енантіоселективність та каталіз в цих перетвореннях, в літературі практично відсутні (єдиний виняток - реакція гідратації [411]). Прикметно, що в деяких важливих ензиматичних процесах за участю піримідинового кільця цитидину ключове значення мають саме електрофільні центри у позиціях 4 та 6 гетероциклу. Такі біохімічні перетворення найбільш яскраво ілюструються деамінуванням цитозину, в якому ензим цитидин деаміназа на першому етапі каталізує приєднання води до ендоциклічного кетімінного зв'язку C=N цитозину [412]. Іншим важливим біопроцесом є індуковане ДНК-метилтрансферазами метилювання цитидинових основ (епігенетична модифікація ДНК), що включає зворотне нуклеофільне приєднання тіолу цистеїнової групи до ендоциклічного кон'югованого зв'язку C=C [413].

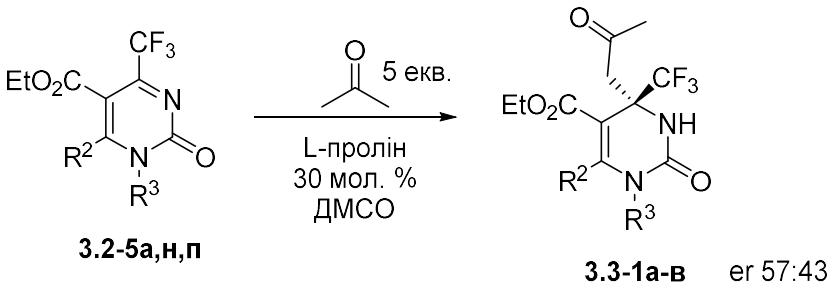
Згідно результатів попередніх досліджень групою скандинавських вчених [414–419], піримідин-2(1*H*)-они реагують з металорганічними реагентами з регіоселективним утворенням продуктів 3,4- або 3,6-приєднання, або їх сумішей. Напрямок атаки карбаніонів суттєво залежить від структури субстрату та природи нуклеофілу. Реалізація даної синтетичної схеми для асиметричного синтезу 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів обмежувалась прикладом взаємодії енантіомерно чистого α-літійованого (*R*)-(+)-метил-*n*-толілусульфоксиду до C=N подвійного зв'язку в 5-алкоксикарбонілпіримідин-2(1*H*)-онах з незаміщеним положенням 4 [414]. Реакція дає суміш діастереомерних продуктів у співідношенні 5:1. У той же час переваги асиметричних органокаталітичних реакції за участю простих неконденсованих піримідин-2(1*H*)-онів як оригінальних амбідентних електрофільних субстратів для асиметричного синтезу хіральних представників дигідропіримідин-2(1*H*)-онів залишались не використаними. Піримідини типу **II** та **III** відомі своєю різноманітною біоактивностю [214,216–219,420]. Наявність в таких сполуках ендоциклічного хірального центру є вкрай важливим і вимагає пошуку енантіоселективних підходів до синтезу таких гетероциклічних систем [222–224,421], оскільки було чітко встановлено, що індивідуальні енантіомери в цьому ряді мають різну біоактивність [219,221].

В останні роки органокаталітична реакція Манніха стала цінним інструментом в енантіоселективних підходах до конструювання нових C-C звязків та одержання хіральних похідних β-амінокарбонільних сполук з високою енантіоселективністю, які є базовими синтонами в повному синтезі низки складних природних сполук та активних фармакологічних інгрідієнтів [422–426]. Нами вперше детально вивчені асиметричні органокаталітичні реакцій Манніха 4-трифторометилпіримідонів **I**, які приводять до похідних типу **II** та **III**. Систематично досліджено вплив замісників в положеннях 1-, 5- та 6 піримідону **I** на швидкість, а також на регіо- та енантіоселективність органокаталітичного приєднання ацетону як модельного C-нуклеофілу. Ретельна оптимізація умов реакції дозволила знайти найефективніші

органокаталітичні системи для отримання енантіомерно збагачених продуктів. Також вперше для інтерпретації одержаних результатів при дослідженні конкурентних процесів приєднання нуклеофільного реагенту до біелектрофільної кон'югованої системи піримідону було залучено концепцію термодинамічного та кінетичного контролю хімічних реакцій. Зокрема, проаналізовано вплив замісників та хіральних органокаталізаторів на співвідношення утворених термодинамічних та кінетичних адуктів, їх енантіомерний склад та та особливості рівноважних процесів в досліджуваних реакціях.

3.3.1 Органокаталітичне приєднання ацетону до 6-заміщених 4-(трифторометил)-піримідин-2(1*H*)-онів: оптимізація каталітичної системи

На першому етапі було вивчено реакцію Манніха з 6-заміщеними піримідин-2(1*H*)-онами, які здатні взаємодіяти з нуклеофільним реагентом тільки по активованому трифторометильною групою більш електрофільному положенню 4 піримідинової системи. В початкових експериментах були досліджені чотири основні типи стартових піримідонів з різним типом заміщення в положеннях 1, 5 та 6 (**таблиця 3.3-1**). Реакція відбувалась в ДМСО у присутності 5 екв ацетону та 0.3 екв L-проліну як органокаталізатора (схема 3.3-1) [378].



3.3-1: R^2 = Me, R^3 =Me (**а**), R^2 = Ph, R^3 =H (**б**), R^2 = Ph, R^3 =Me (**в**)

Схема 3.3-1

Таблиця 3.3-1. Органокаталітична реакція приєднання ацетону до 6-заміщених 4-(трифторометил)піримідин-2(1*H*)-онів **3.2-5а,н,п**

Ряд	Субстрат	R^2	R^3	Час, год	T, ˚C	Вихід, %
1	**3.2-5н**	Ph	H	240	20	0
2	**3.2-5н**	Ph	H	240	60	0
3	**3.2-5а**	Me	Me	240	20	78
4	**3.2-5п**	Ph	Me	48	20	85
5	**3.2-5п**	Ph	Me	240	20	–[a]

[a] ДМФ як розчинник, конверсія <15%

Показано, що піримідон **3.2-5н** не реагує з ацетоном при температурі до 60 ˚C (**схема 3.3-1**, ряд 1,2). Однак субстрат **3.2-5а** повністю перетворюється у відповідний продукт **3.3-1а** за 240 год при кімнатній температурі і був виділений в чистому вигляді з виходом 78% (ряд 3). Субстрат **3.2-5п** реагує швидше і дає адукт Манніха **3.3-1б** за 40 год з виходом 85% (ряд 4). Виходи продуктів залежать від природи розчинника. В диметилформаміді реакція сповільнюється (ряд 5), а в ацетонітрилі та ацетоні практично не відбувається. Критичною є також наявність естерної групи в молекулі вихідного піримідону. Отже реалізація даного перетворення полегшується введенням електроноакцепторних замісників в положення 5 та 6 (естерної та арильної груп відповідно). Необхідним є також заміщення метильною групою положення 1 піримідону **3.2-5**.

Взаємодія з етилметилкетоном або циклопентаноном в аналогічних органокаталітичних умовах приводить лише до слідових кількостей відповідного дигідропіримідону. Таким чином, досліджені гетероциклічні трифторометилкетіміни піримідинового ряду є менш реакційноздатними за описані в літературі кетіміни хіназолонового ряду, які дають адукту із ширшим колом аліфатичних кетонів [283]. Очевидно, що ацетон є найактивнішим нуклеофілом в реакції Манніха оскільки відповідний єнаміновий інтермедіат є найменш стерично утруднений, а стеричні фактори мають ключове значення при формуванні перехідного стану за участю гетероциклічного кетіміну з

об’ємною трифторометильною групою. Спільною особливістю реакцій Манніха за участю як піримідинонів, так і хіназолінонів є вкрай низьке енантіомерне співвідношення (не більше 57:43) при використанні L-проліну як хірального органокаталізатора.

2-Оксопіримідинкарбоксилат **3.2-5п** був протестований як модельний субстрат для пошуку більш ефективного органокаталізатора. Показано, що аналогічно до реакцій за участю хіназолінонів енантіоселективність приєднання ацетону підвищується при використанні (*S*)-піролідинометилпіролідину (ПМП) замість L-проліну (**схема 3.3-2**) [427]. Взаємодія з ацетоном при додаванні 30% (*S*)-ПМП дає дигідропіримідин-2(1*H*)-он **3.3-1б** з *e.r.* 71:29 (ряд 1). Різноманітні похідні (*S*)-ПМП демонструють нижчі показники енантіоселективності (схема 3.302, таблиця 3.302, ряди 2,3), а органокаталізатор Йоргенсена виявився не ефективним (ряд 4).

Додавання до (*S*)-ПМП 1.1 еквівалента *п*-толуенсульфокислоти (ПТСК), оцтової, винної або бензойних кислот дає кращі результати в органокаталітичній реакції у порівнянні з (*S*)-ПМП у вигляді вільної основи (ряди 6-8,10). Максимальне досягнуте енантіомерне співвідношення становило 81:19 і спостерігалось для каталітичної системи з динафтоїл-L-винною кислотою (ряд 13). Встановлено, що значення pK_a доданої кислоти Бренстеда майже не впливає на енантіоселективність, як і абсолютна конфігурація оптично активної винної кислоти (ряди 10,11).

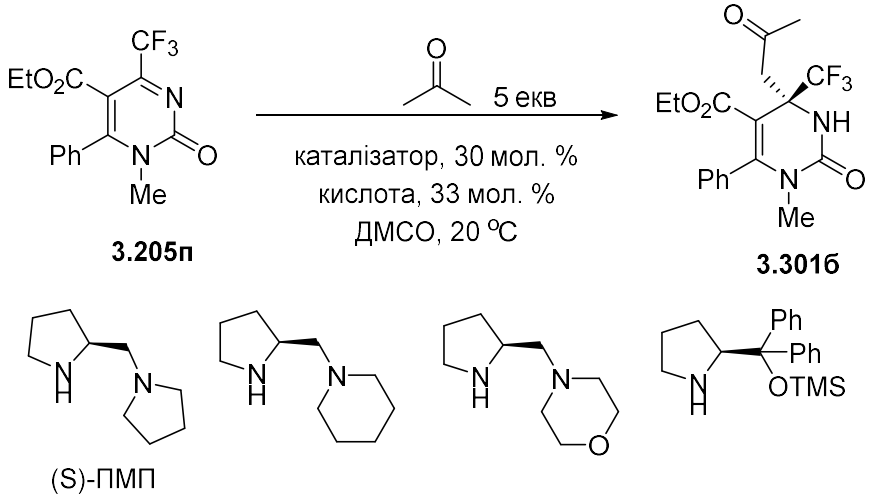


Схема 3.3-2

Однак похідні L-винної кислоти, що містять об'ємний O,O-динафтоїльний чи конформаційно жорсткий кетальний фрагмент приводили до аналогічних результатів у порівнянні з простою та доступною бензойною кислотою, яка завдяки цьому була обрана як оптимальна добавка-промотор до (*S*)-ПМП для подальших перетворень (ряди 8,13,14).

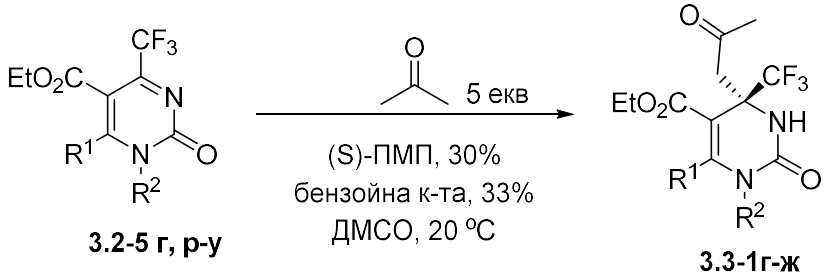
Таблиця 3.3-2. Вплив кислотної добавки на енантіоселективність органокаталітичного приєднання ацетону до 4-(трифторометил)піримідин-2(1*H*)-ону **2.3п** у присутності (*S*)-ПМП

Ряд	Каталізатор	Кислота	Час, год.	Вихід, %	*e.r.*[а]
1	(*S*)-ПМП	–	48	75	71:29
2	піперидинМП	–	72	75	68:32
3	морфолінМП	–	72	80	68:32
4	Кат. Йоргенсена	–	>300	–	–
5	(*S*)-ПМП	CF_3CO_2H	144	–[б]	67:33
6	(*S*)-ПМП	ПТСК	48	74	78:22
7	(*S*)-ПМП	CH_3CO_2H	96	80	75:25
8	(*S*)-ПМП	$PhCO_2H$	24	79	78:22
9	(*S*)-ПМП	$4\text{-}NO_2C_6H_4CO_2H$	24	72	77:23
10	(*S*)-ПМП	L-винна к-та[в]	24	79	75:25
11	(*S*)-ПМП	D-винна к-та[в]	24	78	75:25
12	(*S*)-ПМП	дибензоїл-L-винна к-та[в]	48	77	78:22
13	(*S*)-ПМП	ди(1-нафтоїл)-L-винна к-та[в]	48	75	81:19
14	(*S*)-ПМП	ацетон кеталь L-винної к-ти[в]	48	71	75:25

[а] величини *e.r.* визначались за допомогою $Eu(hfc)_3$; [б]спостерігається деактивація каталізатора; [в] 0.55 екв кислоти

Оптимальні умови взаємодії модельного субстрату **3.2-5п** з ацетоном були поширені на аналогічні перетворення за участю інших представників заміщених 6-арилпіримідинонів **3.2-5г,р-у** (**схема 3.3-3, таблиця 3.3-3**). Введення *п*-метоксибензильної групи в положення 2 піримідону пришвидшує приєднання ацетону і відповідний дигідропіримідон **3.3-1г** одержувався з

виходом 79% та *e.r.* 71:29 (ряд 1). Електроноакцепторні арильні групи в положенні 6 піримідону також суттєво прискорюють реакцію (ряди 2-5). В цілому значення енантіомерного співвідношення *e.r.* не зазнавало значних відхилень та досягало 81:19. Зменшення загрузки органокаталізатора до 5 мольних відсотків значно сповільнює процес (ряд 6).



3.3-1: R^1 = Me, R^2 = 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**г**), R^2 = Me, R^1 = 4-ClC_6H_4 (**д**), 4-BrC_6H_4 (**е**), 3-$MeOC_6H_4$ (**є**), 4-$NO_2C_6H_4$ (**ж**)

Схема 3.3-3

Таблиця 3.3-3. Асиметричний органокаталітичний синтез (4-трифторометил)-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів **3.3-1г-ж**

Ряд	Субстрат	R^1	R^2	Час, год	Вихід, %	*e.r.*[а]
1	**3.2-5г**	Me	4-$MeOC_6H_4CH_2$	40	79	71:29
2	**3.2-5р**	4-ClC_6H_4	Me	16	80	78:22
3	**3.2-5с**	4-BrC_6H_4	Me	16	81	78:22
4	**3.2-5т**	3-$MeOC_6H_4$	Me	16	77	80:20
5	**3.2-5у**	4-$NO_2C_6H_4$	Me	8	83	81:19
6	**3.2-5у**	4-$NO_2C_6H_4$	Me	240[б]	74	77:23

[а] значення *er* визначались методом ЯМР за допомогою шифт-реагенту $Eu(hfc)_3$

[б] додавання 5 мол % (*S*)-ПМП та 5.5 мол % бензойної кислоти

Раніше було повідомлено, що аналогічні до сполук типу **3.3-1** бензоконденсовані гетероциклічні системи дигідрохіназолону демонструють високу здатність до самодиспропорціонування енантіомерів під час кристалізації [283]. Даний ефект базується на переважному утворенні гетерохіральних або гомохіральних димерів у твердому стані [428,429]. Характерно, що для сполук **3.31** більш стабільними є гетерохіральні димери, які формують осад рацемічної фракції при кристалізації енантіозбагаченої

речовини. Фільтрат при цьому збагачується мажорним енантіомером, який можна відділити з високою оптичною чистотою. З цієї причини енантіомерний склад піримідонів **3.3-1** з метою оцінки енантіоселективності реакції визначався тільки використовуючи неочищені зразки.

Перекристалізація сполуки **3.3-1e** з вихідним *e.r.* рівним 78:22 з ізопропанолу, упарювання фільтрату та повторна подвійна перекристалізація залишку за аналогічною процедурою приводила до оптично чистого зразка **3.3-1e** з виходом 15%. З даного зразка був отриманий гомохіральний монокристал та виконане його рентгеноструктурне дослідження. В результаті було доведено, що мажорний енантіомер сполуки **3.3-1e** має (*S*)-конфігурацію карбонового стереоцентру (**рисунок 3.3-1**). Враховуючи той факт, що інші гетероциклічні та ациклічні трифторометилкетіміни в органокаталітичній реакції Манніха з ацетоном також приводять до енантіомерно збагачених продуктів з переважним вмістом відповідних *S*-енантіомерів можна припустити існування єдиної загальної схеми перетворення та схожість перехідних станів на енантіоконтролюючій стадії [165].

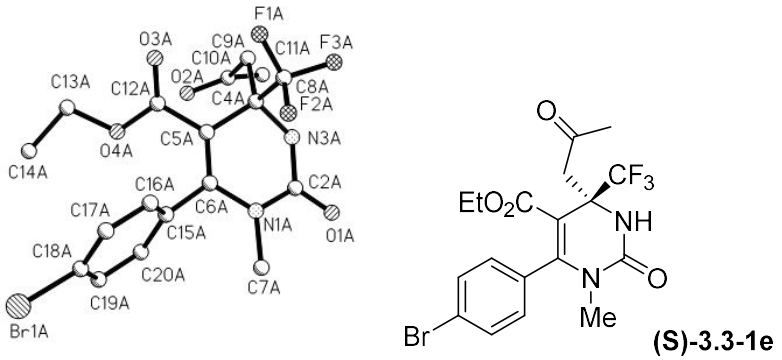


Рисунок 3.3-1. Просторова будова (*S*)-енантіомера сполуки **3.3-1e** у кристалічному стані.

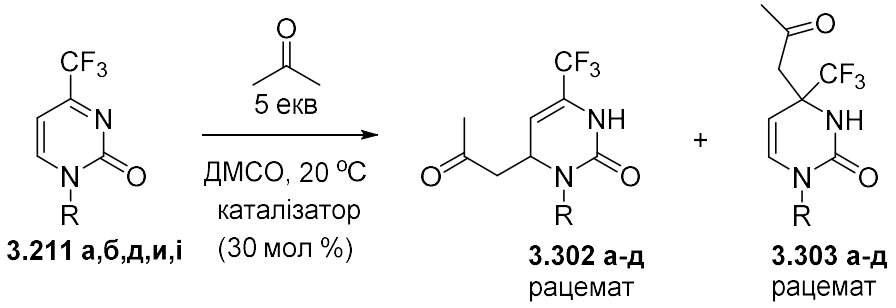
3.3.2 Органокаталітичне приєднання ацетону до 6-незаміщених 4-(трифторометил)-піримідин-2(1H)-онів: контроль регіоселективності

Наступний етапом нашого дослідження було вивчення приєднання ацетону в органокаталітичних умовах до 6-незаміщених 4-трифторометилпіримідонів **3.2-11а,б,д,и,і,** та піримідонкарбоксилатів **3.2-5и-м**.

Найпростіші 1-алкілпіримідони **3.2-11**, незаміщені в положеннях 5 і 6, а також 1,5-диметил похідна **3.3-2** були отримані за відомим методом [383]. 1-Алкіл(арил)-5-метоксикарбонілпіримідони **3.2-5** були синтезовані раніше описаним нами способом [348]. Вказані вихідні сполуки являють собою зручну модельну серію для вивчення особливостей реакційної поведінки 6-незаміщених 4-трифторометилпіримідонів як оригінальних амбідентних електрофільних субстратів, а також впливу замісників у положенні 5 піримідону (атом водню, метил або алкоксикарбонільна група) на процес каталітичного приєднання за Манніхом. Відсутність замісника у положенні 6 піримідонів відкриває альтернативний електрофільний центр. Для таких субстратів можливе класичне 3,4-приєднання ацетону за схемою реакції Манніха і додатково конкуруюче кон'юговане 3,6-приєднання за Міхаелем. В даному випадку продукт перетворення існує в стабільнішій таутомерній формі ендоциклічного єнаміну.

Майже для кожного із субстратів **3.2-11** та 6-незаміщених сполук **3.2-5** були одержані відповідні ізомерні дигідропіримідони **3.3-2** та **3.3-3** (3,6- та 3,4-адукти ацетону відповідно) в індивідуальному стані (**схема 3.3-4**). Однак співвідношення регіоізомерів та енантіомерний склад диктується природою застосованого в реакції хірального органокаталізатора та наявністю замісника у положенні 5 піримідону, а також залежить від реакційного часу. Залежність від часу свідчить про рівноважний характер приєднання, який контролюється термодинамічними та кінетичними факторами. Враховуючи попередні експериментальні дані для 6-заміщених піримідонів **3.205** нами з новими субстратами були вивчені три різні органокаталітичні системи – власне *L*-пролін, диамін (*S*)-ПМП та сіль (*S*)-ПМП з еквівалентом бензойної кислоти.

При використанні *L*-проліну за кімнатної температури реакція **3.211a** з ацетоном відбувається лише на 74% за 48 год та дає суміш двох регіоізомерів **3.3-2a** та **3.3-3a** у співвідношенні 93:7 (таблиця 3.304, ряд 1). Перебіг реакції можна легко моніторити завдяки характерним зсувам сигналу CF_3 групи в ЯМР ^{19}F спектрах.



3.2-11: R = Me (**а**), Bn (**д**), 4-$MeC_6H_4CH_2$ (**и**), *i*-Bu (**б**), 2-$MeO(CH_2)_2$ (**і**)

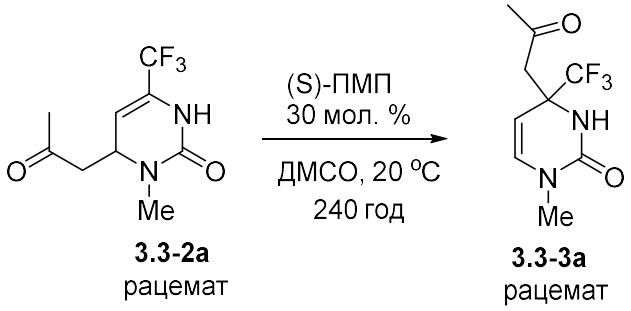
3.3-2, 3.3-3: R = Me (**а**), Bn (**б**), 4-$MeC_6H_4CH_2$ (**в**), *i*-Bu (**г**), 2-$MeO(CH_2)_2$ (**д**)

Схема 3.3-4

Таблиця 3.3-4. Регіоселективне органокаталітичне приєднання ацетону до 5,6-незаміщених 4-(трифторометил)піримідин-2(1*H*)-онів **3.2-11**

Ряд	Субстрат	R	Каталізатор	Час, год	3.3-2/3.3-3 (конв.,%)	Вихід,% (сполука)
1	**3.2-11а**	Me	L-пролін	48	93:7 (74)	47 (**3.3-2а**)
2	**3.2-11а**	Me	L-пролін	240	89:11 (85)	45 (**3.3-2а**)
3	**3.211а**	Me	ПМП	24	52:48 (91)	–
4	**3.2-11а**	Me	ПМП	240	19:81	55 (**3.3-3а**)
5	**3.2-11а**	Me	ПМП+$PhCO_2H$	48	90:10	71 (**3.3-2а**)
6	**3.2-11а**	Me	ПМП+ $PhCO_2H$	240	78:22	60 (**3.3-2а**)
7	**3.2-11д**	Bn	ПМП	120	11:89	71 (**3.3-3б**)
8	**3.2-11д**	Bn	ПМП+ $PhCO_2H$	48	92:8	73 (**3.3-2б**)
9	**3.2-11и**	4-$MeC_6H_4CH_2$	ПМП	120	17:83	65 (**3.3-3в**)
10	**3.2-11и**	4-$MeC_6H_4CH_2$	ПМП+ $PhCO_2H$	48	85:15	64 (**3.3-2в**)
11	**3.2-11б**	*i*-Bu	ПМП	240	12:88	67 (**3.3-3г**)
12	**3.2-11б**	*i*-Bu	ПМП+ $PhCO_2H$	48	90:10 (80)	45 (**3.3-2г**)
13	**3.2-11і**	2-$MeO(CH_2)_2$	ПМП	240	7:93	61 (**3.3-3д**)
14	**3.2-11і**	2-$MeO(CH_2)_2$	ПМП+ $PhCO_2H$	48	89:11 (83)	50 (**3.3-2д**)

Подовження часу до тривалого періоду 240 год дає лише несуттєве підвищення вмісту регіоізомеру **3.3-2a** за конверсії 85% (ряд 2). Встановлення енантіомерного співвідношення у виділеній суміші продуктів **3.3-2a** та **3.3-3a** з використанням комплексу $Eu(hfc)_3$ свідчить про рацемічний склад сполуки **3.3-2a**. Даний продукт виділявся в чистому вигляді з виходом 47% після одноразової перекристалізації. Схоже приєднання ацетону відбувається і за присутності солі (*S*)-ПМП з бензойною кислотою як органокаталітичної системи. В даному випадку конверсія за 48 год досягала 95% і відповідний дигідропіримідон **3.3-2a** був ізольований з вищим виходом 75% (ряди 5,6). Реакція **3.2-11a** з ацетоном та (*S*)-ПМП як вільної основи без бензойної кислоти відбувається на 91% за 24 год, але вміст регіоізомерів у суміші відповідав майже рівній пропорції 48:52 (ряд 3). Витримка реакційної суміші упродовж 240 год дає збільшений вміст продукту Манніха **3.3-3a** (до 81:19, ряд 4). Отже 3,6-приєднання ацетону до ендоциклічного активованого зв'язку C=C піримідону **3.2-11a** є оборотною реакцією і адукт **3.3-2a** утворюється швидше, тобто є продуктом кінетичного контролю. З часом сполука **3.3-2a** перетворюється в темодиначічно стабільніший ізомерний адукт **3.3-3a** внаслідок оборотності процесу приєднання-відщеплення ацетону. Індивідуальна сполука **3.3-2a**, яка була отримана реакцією в присутності (*S*)-ПМП та бензойної кислоти може бути перегрупована в **3.3-3a** при додаванні (*S*)-ПМП у вигляді вільної основи в ДМСО без додавання ацетону. Однак конверсія при цьому не перевищує 70% впродовж тривалого часу – 240 год (**схема 3.3-5**).



3.3-2a рацемат

3.3-3a рацемат

Схема 3.3-5

Обидва ізомерні продукти **3.3-2а** та **3.3-3а** незважаючи на використання хіральних органокаталізаторів в усіх випадках виявились рацемічними за винятком мінорного адукту **3.3-3а** (*e.r.* 70:30) в реакції каталізованій (*S*)-ПМП бензоатом (**таблиця 3.3-4**, ряд 6). Утворення рацематів пояснюється високою оборотністю приєднання ацетону до **3.2-11а** та термодинамічним контролем цих процесів, що у випадку асиметричних перетворень завжди приводить до рацемічного продукту [430,431]. Роль бензойної кислоти у пригніченні органокаталітичного приєднання за Манніхом у присутності (*S*)-ПМП залишається невстановленою і вимагає подальшого вивчення [432].

З метою експериментального підтвердження оборотності досліджуваних органокаталітичних процесів нами були виконані перехресні досліди з приєднання ацетону. З 1-бензил- та 1-(4-толіл) заміщених сполук **2.2-11д,и**, які практично не відрізняються за структурою та активністю, були отримані та очищені відповідні індивідуальні продукти **3.3-2б/3.3-2в** та **3.3-3б/3.3-3в** (**таблиця 3.3-4**). Методом ГЖХ було знайдено, що трансформація **3.3-2б** в **3.3-3б** з 30 мольними відсотками (*S*)-ПМП та еквімолярної домішки **3.2-11и** упродовж 120 год дає суміш шести сполук – **3.2-11д, 3.2-11и, 3.3-2б, 3.3-2в, 3.3-3б, 3.3-3в**, що пояснюється міжмолекулярним механізмом перегрупування та рівноважними процесами відщеплення та приєднання молекули ацетону. Встановлено, що аналогічним чином реакція відбувається і у випадку стартових піримідонів **3.2-11б,і**, з яких синтезовані *ізо*-бутил- та 2-метоксиетилвмісні адукти **3.3-2г,д** та **3.3-3г,д** (ряди 11-14).

Для визначення впливу замісника в положенні 5 піримідону на регіо- та енантіоселективністі реакцій як субстрати були також були вивчені 5-метил- та 5-метоксикарбонілвмісні похідні **3.2-11х** та **3.2-5и-м** відповідно. Показано, що вихідний 1,5-диметилпіримідинон **3.2-11х** є значно менш реакційноздатним незалежно від типу обраної каталітичної системи (**схема 3.3-6**).

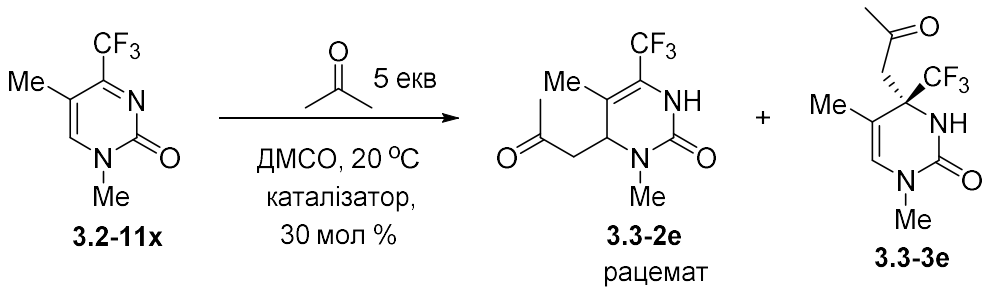


Схема 3.3-6

В даній реакції при використанні (*S*)-ПМП досягається 47% конверсія за 24 год. Подовження часу до 240 год дозволяє майже повністю перетворити субстрат в продукт **3.3-3e** (конверсія до 94%, **таблиця 3.3-5**, ряди 1,3,4). Показово, що продукт **3.3-2e** є переважним адуктом, але на противагу до вивченого раніше модельного адукту **3.3-2a** він є більш схильним до ізомеризації в **3.3-3e** (**таблиця 3.3-4**, ряди 5,6; **таблиця 3.3-5**, ряди 3,4). Спектральний аналіз ізольованої суміші **3.3-2e** та **3.3-3e** методом ^{19}F ЯМР із використанням комплексу $Eu(hfc)_3$ виявив рацемічний характер адукту **3.3-2e** та енантіозбагачену форму адукту **3.3-3e** (*e.r.* 75:25).

Таблиця 3.3-5. Регіо- та енантіоселективне органокаталітичне приєднання ацетону до 1,5-диметилпіримідинону **3.2-11x**

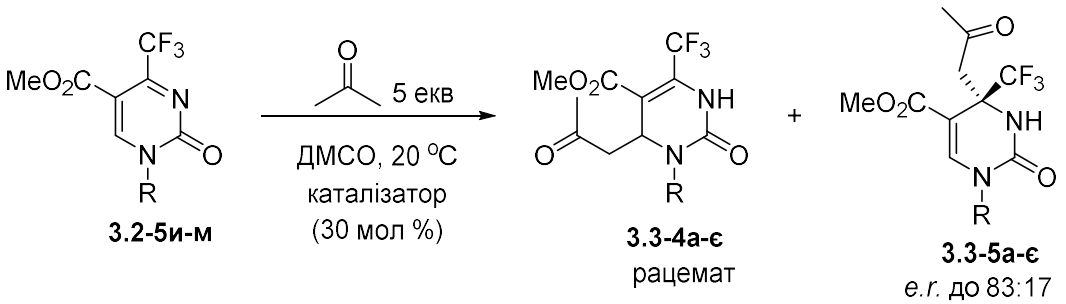
Запис	**Каталізатор**	**Час, год**	**3.3-2e/3.3-3e (конв., %)**	**Вихід, % (сполука)**	***e.r.*[a] (сполука)**
1	L-пролін	72	78:22 (26)	–	–
2	ПМП	240	12:88 (100)	44 (**3.3-3e**)	65:35 (**3.3-3e**)
3	ПМП+кислота	24	81:19 (47)	–	рацемат (**3.302e**)
4	ПМП+кислота	240	22:78 (95)	37 (**3.303e**)	75:25 (**3.3-3e**), рацемат (**3.3-2e**)

[a] величина *e.r.* визначалась методом ^{19}F ЯМР за допомогою $Eu(hfc)_3$

Органокалізатор (*S*)-ПМП без добавки бензойної кислоти демонструє покращену регіоселективність утворення продукту Манніха **3.3-3e**, проте з дещо зниженим енантіомерним співвідношенням (до 68:32, **таблиця 3.3-5**, ряд 2). Сполука **3.3-3e** була ізольована і повністю охарактеризована. Ймовірно, що присутність метильної групи в положенні 5 піримідинону приводить до зменшення енергії активації і одночасно більшому відносному виграшу у

вільній енергії системи у порівнянні з 5-незаміщеними субстратами. Даний факт може бути повязний із переходом планарної гетероциклічної системи субстрату **3.2-11x** в непланарну структуру **3.3-3e**, в якій стеричні перешкоди розміщених поруч 5-метильної та 4-трифторометильної груп частково знімаються. Таким чином енергія активації ретро-реакції Манніха збільшується і оборотний характер перетворення проявляється меншою мірою, що приводить до появи енантіоселективності.

Заміна донорної метильної групи на електроноакцепторну естерну групу у вихідних піримідонах типу **3.2-5** з незаміщеним положенням 6 гетероциклу підвищує електрофільність таких субстратів та полегшує утворення як відповідних адуктів Міхаеля **3.3-4**, так і адуктів Манніха **3.3-5** (**схема 3.3-7**). Принципово інший характер реакції з ацетоном в органокаталітичних умовах спостерігався на прикладі реакції за участю **3.2-5й** у присутності L-проліну, яка повністю завершувалась за 60 год та приводила до 3,4-адукту **3.3-5a** (**таблиця 3.3-6**, ряд 1). Проте як і попередні хіральні дигідропіримідони, що утворюються при каталізі L-проліном, даний адукт виявився рацемічним. Рацемічний ізомерний адукт **3.3-4a** також можна отримати з високим виходом при зміні умов реакції, які характерні для реалізації кінетичного контролю рівноважних процесів – при пониженій температурі та коротший час реакції (12 год, ряд 2). Витримка реакційної суміші упродовж 2-3 днів при кімнатній температурі приводить до повного перегрупування кінетичного адукту Міхаеля **3.3-4a** в уже відомий термодинамічно стабільний продукт Манніха **3.3-5a**. При використання (*S*)-ПМП з добавкою бензойної кислоти та без добавки виділити кінетичний адукт не вдалося (ряди 3-5), але утворений **адукт 3.3-5a** мав енантіомерне співвідношення до 76:24. Окремо встановлено, що вплив температури реакції на значення *e.r.* є незначним (ряди 4,5).



3.3-4, 3.3-5: R = 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**а**), 4-$EtOC_6H_4CH_2$ (**б**), 4-$MeOC_6H_4(CH_2)_2$ (**в**), 2,4,6-$(MeO)_3C_6H_2CH_2$ (**г**), 4-$MeOC_6H_4$ (**д**), 4-ClC_6H_4 (**е**), 4-BrC_6H_4 (**є**)

Схема 3.3-7

Таблиця 3.3-6. Регіо- та енантіоселективність органокаталітичного приєднання ацетону до 6-незаміщених 5-метоксикарбоніл-4-(трифторометил)піримідин-2(1*H*)-онів **3.2-5и-м**

Ряд	Субстрат 3.2-5	Каталізатор	Час, год	T, °C	3.3-4/3.3-5 (конв., %)	Вихід, % (сполука)	*e.r.*
1	**й**	L-пролін	60	20	2:98	82 (**3.3-5а**)	рац.
2	**й**	L-пролін	12	11	89:11 (90)	61 (**3.3-4а**)	рац.
3	**й**	ПМП	12	11	5:95	72 (**3.3-5а**)	65:35
4	**й**	ПМП+к-та	12	11	10:90	68 (**3.3-5а**)	76:24
5	**й**	ПМП+к-та	48	20	2:98	69 (**3.3-5а**)	73:27
6	**л**	L-пролін	12	11	94:6	65 (**3.3-4б**)	рац.
7	**л**	ПМП+к-та	48	20	3:97	80 (**3.3-5б**)	70:30
8	**к**	L-пролін	12	11	93:7 (93)	66 (**3.3-4в**)	рац.
9	**к**	ПМП+к-та	60	20	2:98	75 (**3.3-5в**)	75:25
10	**м**	L-пролін	12	11	85:15 (40)	–	рац.
11	**м**	ПМП+к-та	48	20	2:98	72 (**3.3-5г**)	83:17
12	**ї**	L-пролін	8	11	90:10	80 (**3.3-4д**)	рац.
13	**ї**	ПМП	8	11	3:97 (43)	–	70:30
14	**ї**	ПМП+к-та	72	20	2:98	77 (**3.3-5д**)	77:23
15	**и**	L-пролін	8	11	88:12	68 (**3.3-4е**)	рац.
16	**и**	ПМП+к-та	72	20	2:98	73 (**3.3-5е**)	76:24
17	**і**	L-пролін	8	11	87:13	69 (**3.3-4є**)	рац.
18	**і**	ПМП+к-та	72	20	2:98	75 (**3.3-5є**)	72:28

За допомогою перехресним експериментів, аналогічних до проведених раніше за участю 5,6-незаміщених піримідонів, нами було надійно підтверджено оборотний характер приєднання ацетону за схемою реакції Міхаеля, а також міжмолекулярний механізм перегрупування адуктів типу **3.3-4** в **3.3-5** шляхом детекції методом ГЖХ можливих крос-продуктів. В окремому показовому експерименті з рацемічного продукту **3.3-4а** дією каталітичної кількості (*S*)-ПМП та бензойної кислоти в ДМСО був одержаний енантіомерно збагачений продукт **3.3-5а** (**схема 3.3-8**). Також слід відмітити, що перехресний дослід за участю адукту **3.3-5б** та еквімолярної домішки субстрату **3.2-5й** у присутності (*S*)-ПМП та бензойної кислоти в ДМСО не показав утворення очікуваних для оборотної реакції крос-продуктів **3.3-5а** та **3.3-4а**. Тому можна достовірно вважати, що термодинамічно стабільні регіоізомерні адукту Манніха **3.3-5** для даного типу високоелектрофільних субстратів є результом необоротного приєднання ацетону та пояснює появу вираженого енантіомерного надлишку, як наслідок кінетичного контролю асиметричних процесів.

Схема 3.3-8

Розроблені підходи до регіоселективного синтезу ізомерних дигідропіримідонових систем **3.3-4** та **3.3-5** були поширені на інші N1-алкілзаміщені субстрати – 4-метоксифенетил-, 2,4,6-триметоксибензил- **3.3-4, 3.3-5в,г** (**таблиця 3.3-6**, ряди 8-11), а також деякі N-арилзаміщені похідні **3.3-4, 3.3-5д-є** (ряди 12-18). Для продукту **3.3-5г** було зафіксоване найвище значення *e.r.* 83:17. Оптична чистота, як уже було продемонстровано для 6-арилвмісних дигідропіримідонів **3.3-1**, може бути збільшена за допомогою перекристалізації. З високою вірогідністю можна припустити, що у всіх проведених асиметричних

реакціях мажорний енантіомер відповідних продуктів має абсолютну *S*-конфігурацію. В спектрах ^{19}F ЯМР з додаванням $Eu(hfc)_3$ вищу інтенсивність завжди мав слабопольний пік сигналів трифторометильної групи діастереомерних комплексів (за виключенням продукту **3.3-5г** з об'ємним триметоксибензильним замісником).

Таким чином, органокаталітична реакція приєднання ацетону до 4-трифторометилпіримідонів **3.2-5, 3.211** з утворенням кінетичних та термодинамічно стабільних регіоізомерних адуктів є показовим прикладом стереоелектронних ефектів замісників в молекулі субстрату, умов реакції та природи органокаталізатора на оборотність, регіоселективність та енантіоселективність досліджуваних перетворень, які описуються в термінах класичного принципу Куртіна-Гаммета.

3.4 РЕАКЦІЇ ДЕКАРБОКСИЛЮВАЛЬНОГО ПРИЄДНАННЯ ДО 4-(ТРИФТОРОМЕТИЛ)-ПІРИМІДИН-2(1Н)-ОНІВ

Трифторометилзаміщені піримідони належать до унікального класу гетероциклічних скефолдів з підтвердженим потенціалом в розробці фармакологічних засобів [433–435]. 4-Трифторометилпіримідин-2(1*H*)-они зі структурної точки зору можна розглядати як гетероциклічні α,β-ненасичені трифторометилкетіміни. При вивченні органокаталітичного приєднання ацетону (**розділ 3.3**) [378] було продемонстровано, що шляхом оптимізації умов, а саме розчинника, температури, реакційного часу та природи органокаталізатора цілком можливо досягнути високої регіоселективністі приєднання С-нуклеофільного реагента. Експериментальні спостереження переконливо свідчать, що при цьому утворення продуктів кон’югованого 3,6-приєднання відбувається за умов кінетичного контролю реакції, а 3,4-приєднання – за умов термодинамічного контролю.

Декарбоксилювальне нуклеофільне приєднання моно(тіо)естерів малонової кислоти до альдегідів та імінів стало популярною синтетичною стратегією подовження карбонового ланцюга [170,288,436–441]. В **розділі 1.3**

нами розкритий потенціал декарбоксилювального приєднання за Манніхом в синтезі невідомих раніше похідних β-фторалкіл-β-амінокислот. Однак застосування гетероциклічних трифторометилкетімінів як електрофільних субстратів у цій реакції залишалось недостатньо дослідженим. Єдиними вивченими субстратами даного класу є 4-трифторометилхіназолін-2(1*H*)-они, що реагують з моноестерами малонової кислоти в присутності хіральної тіосечовини з утворенням енантіозбагачених похідних 3,4-дигідрохіназолін-2(1*H*)-онів. Метод був використаний для розробки альтернативного підходу до синтезу антивірусної сполуки DPC 083 [288]. Наступний розділ присвячений вивченню реакцій декарбоксилювального приєднання малонової кислоти, її моно(тіо)естерів, а також β-кетооцтових та ціаноцтових кислот до гетероциклічних кетімінів – похідних 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-ону типу **3.2-5** і **3.2-11** (**рисунок 3.4-1**).

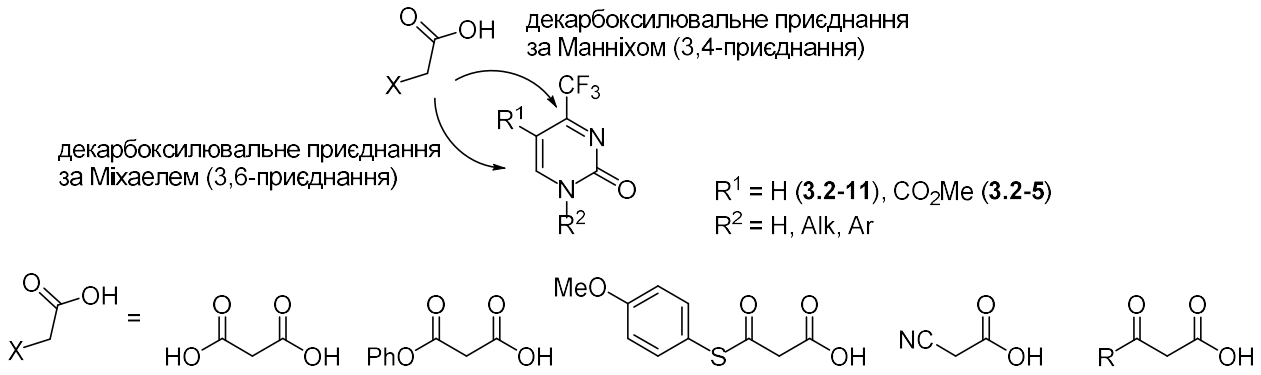


Рисунок 3.4-1

3.4.1 Приєднання малонової кислоти та її моно(тіо)естерів до 4-трифторометилпіримідин-2(1H)-онів

Модельним субстратом для скринінгу умов декарбоксилювального приєднання малонової кислоти у присутності органічних основ був обраний 1-метил-4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-он **3.2-11a** (**схема 3.4-1, таблиця 3.4-1**). Відсоток конверсії вихідної сполуки легко визначався за допомогою спектрів ЯМР ^{19}F реакційної суміші. Загалом, реакція перебігало відносно повільно, що вимагало суттєвого нагрівання та еквімолярної кількості органічної основи як необхідних умов для повної конверсії. Взаємодія реагентів

в толуені при 80 °C впродовж 18 год у присутності триетиламіну відбувається з конверсією 84%, основним продуктом в даному випадку був адукт декарбоксилювального приєднання за Манніхом **3.4-1a** (вміст 92%). Також фіксувалось утворення невеликої кількісті декарбоксилювального адукту Міхаеля **3.4-2a** (вміст 8%) (**схема 3.4-1**) [381]. Додавання хіральних органокталізаторів (хініну та тіосечовинної похідної на основі хініну) привели до низької регіоселективністі перетворення та відсутності енантіоселективності.

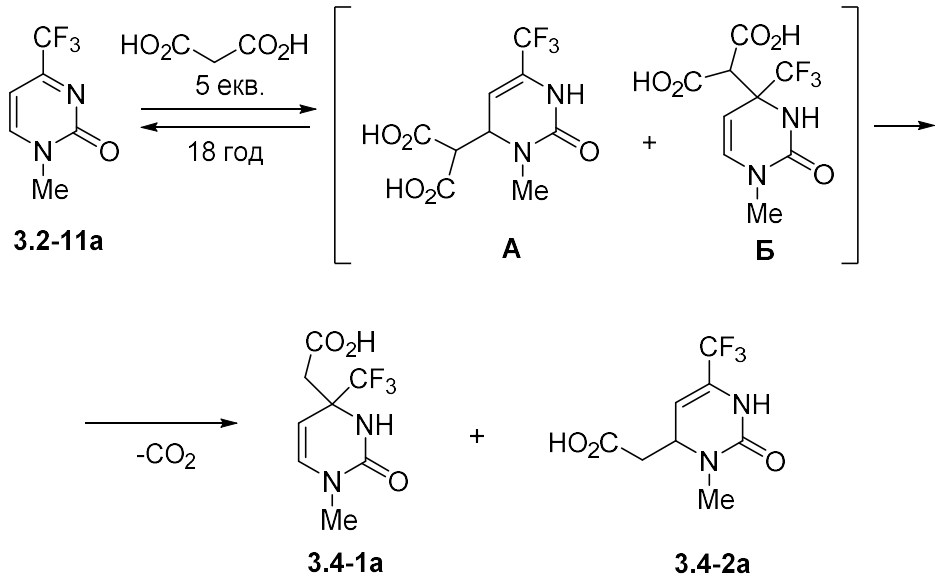
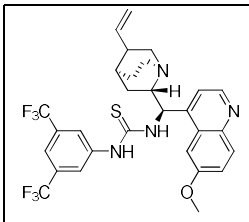


Схема 3.4-1

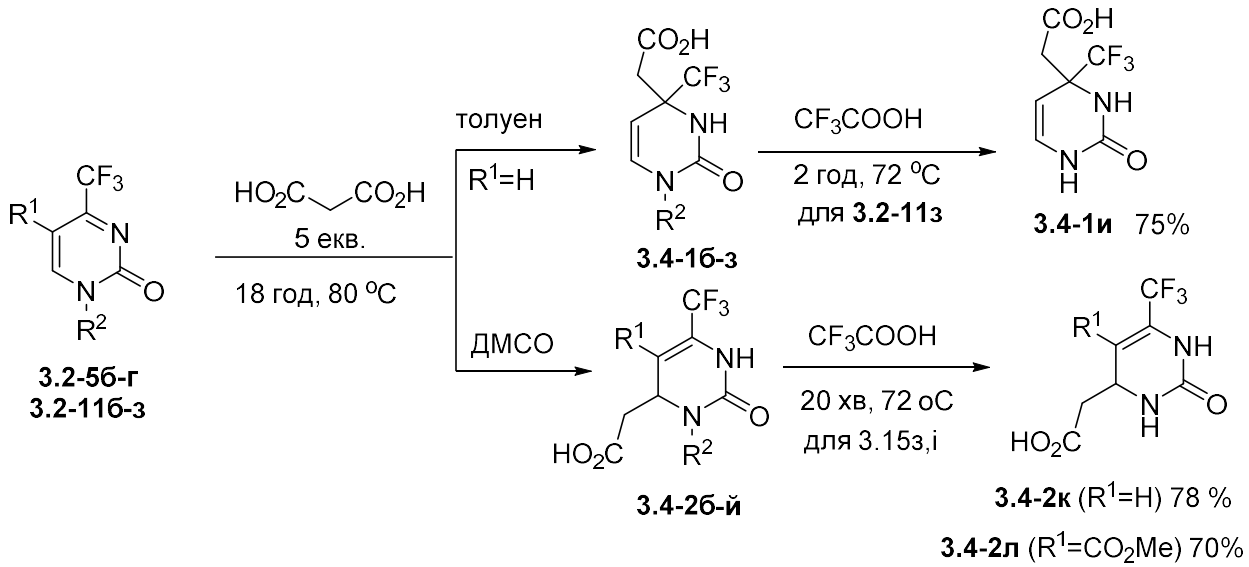
Таблиця 3.4-1. Оптимізація умов декарбоксилювального приєднання малонової кислоти до 4-трифторометилпіримідин-2(*1H*)-ону **3.2-11a**

Основа (1 екв)	**Розчинник**	**Темп., °C**	**Конверсія, %**	**Співвідношення 3.4-1a:3.4-2a**	**Вихід, %**
Et_3N	**толуен**	**80**	**84**	**92:8**	**68 (3.4-1a)**
Et_3N	ТГФ	65	97	13:87	55 (**3.4-2a**)
Et_3N	ДМСО	80	94	1:99	71 (**3.4-2a**)
Et_3N	метанол	63	46	21:79	-
ДІЕА	толуен	80	83	88:12	66 (**3.4-1a**)
ДБУ	толуен	80	80	85:15	-
хінін	толуен	80	81	47:53	-

	толуен	80	62	34:66	-

З даних **таблиці 3.4-1** випливає, що напрямок нуклеофільної атаки малонової кислоти сильно залежить від характера розчинника. Толуен переважно спрямовує декарбоксилювальне приєднання до зв’язку C=N (положення 4 піримідину), тоді як ДМСО в ролі розчинника приводить до високоселективного приєднання до C=C зв'язку (положення 6 піримідину). Така відмінна поведінка модельного субстрату в різних реакційних середовищах пояснюється стабільністю проміжного адукта **А**, який ймовірно є менш схильним до декарбоксилювання в неполярному розчиннику у порівнянні з ізомерним інтермедіатом **Б**. Тому в толуені інтермедіат **А** внаслідок існування рівноваги встигає перегрупуватись в нестабільний інтермедіат **Б**, швидке необоротне декарбоксилювання якого у відповідності до принципу Куртіна-Гаммета слективно приводить до переважного продукту **3.4-1а**. У високополярному диметилсульфоксиді інтермедіат **А** є значно менш стійким і подальше його декарбоксилювання дає виключно продукт **3.4-2а** [381]. Запропонований механізм реакції узгоджується з описаним раніше впливом полярності розчинників на швидкість декарбоксилювання похідних малонової кислоти [442].

Для вивчення можливих ефектів замісників та для розширення синтетичних меж знайденої реакції в подальших експериментах були досліджені заміщені піримідони **3.2-5б-г** та **3.2-11б-з** за оптимальних умов в середовищі толуену або ДМСО як принципово різних за своєю полярністю розчинників (**схема 3.4-2**).



3.2-5: R^1 = CO_2Me, R^2 = 4-$FC_6H_4CH_2$ (**а**); 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**б**); 4-ClC_6H_4 (**в**); 4-$MeOC_6H_4$ (**г**);

3.2-11: R^1 = H, R^2 = Me (**а**); Et (**б**); *n*-Bu (**в**); *i*-Bu (**г**); $MeOCH_2CH_2$ (**д**); CH_2=$CHCH_2$ (**е**); Bn (**є**); 4-$FC_6H_4CH_2$ (**ж**); 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**з**)

3.4-1: R^1 = H, R^2 = Et (**б**), n-Bu (**в**), Me_2CHCH_2 (**г**), $MeOCH_2CH_2$ (**д**), CH_2=$CHCH_2$ (**е**), Bn (**є**), 4-$FC_6H_4CH_2$ (**ж**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**з**)

3.4-2: R^1 = CO_2Me, R^2 = Et (**б**), n-Bu (**в**), Me_2CHCH_2 (**г**), $MeOCH_2CH_2$ (**д**), CH_2=$CHCH_2$ (**е**), Bn (**є**), 4-$FC_6H_4CH_2$ (**ж**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**з**), 4-$FC_6H_4CH_2$ (**и**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**і**), 4-ClC_6H_4 (**ї**), 4-$MeOC_6H_4$ (**й**)

Схема 3.4-2

Розроблений метод виявився зручним для синтезу різноманітних похідних дигідропіримідинілоцтових кислот та добре адаптується до широкого ряду вихідних трифторометилвмісних дигідропіримідонів. Характер замісника в положенні 1 піримідину має слабкий вплив на хід реакції, для більшості субстратів були виділені очікувані регіоізомери з виходами 57–73% для **3.4-1б-з** та 51–85% для **3.4-2б-з**. Особливістю реакції є залежність виходу продуктів від довжини аліфатичного замісника в положенні N1. Наявність алільного або бензильного замісника в даному положенні покращує виходи, що пояснюється їх електронними властивостями та відповідним впливом на електронну густину електрофільної піримідинової системи. При цьому більш електронодонорні аліфатичні замісники дезактивують субстрат для С-нуклеофільної атаки

малонат аніону, що приводить до зниження виходів. Ймовірно, що значний вплив в таких процесах також мають просторові утруднення з боку розгалужених алкільних замісників, наприклад у випадку сполуки **3.4-2г**, яка була виділена з середнім виходом 51%. Естерна група в положенні 5 піримідину сильно активує положення 6 і відповідні субстрати дають суміші можливих продуктів приєднання при проведенні реакції в толуені. Тому відповідні продукти **3.4-1и-й** не виділялись. Однак в диметилсульфоксиді регіоізомерні продукти **3.4-2и-й** були отримані в індивідуальному стані з виходами 51–89% [381].

Виділені речовини **3.4-1а-з** та **3.4-2а-й** легко кристалізуються з системи МТБЕ/гексан. Будова та віднесення ізомерів виконані аналізом спектральних даних ЯМР ^{1}H, ^{13}C та ^{19}F.

1N-Незаміщені трифторометилпіримідин-2(1*H*)-они також досліджувались як субстрати в реакції з малоновою кислотою і виявились нереакційноздатними в аналогічних умовах. Тому з метою синтезу цільових незаміщених піримідинілоцтових кислот був запропонований метод, що полягає у відщепленні PMB (*пара*-метоксибензил) замісника в даному положенні в сполуках **3.4-1з**, **3.4-1з**, **3.4-2і** дією трифтороцтової кислоти при нагріванні. Утворені продукти **3.4-1и**, **3.4-1к**, **3.4-2л** очищували кристалізацією із системи гексан/толуен (1:2). Спектральні характеристики цих сполук є аналогічними до 1N-заміщених аналогів. Характерною відмінністю у спектрі ЯМР ^{1}H є наявність уширеного синглету нової NH групи при 8.55 м.ч. для **3.4-1и** та 9.20–9.68 м.ч. для **3.4-2к** і **3.4-2л**.

Монофенілмалонат **3.4-3** є поширеним реагентом в ефективних декарбоксилювальних процесах С-нуклеофільного приєднання [443]. Тому на наступному етапі дослідження була вивчена його взаємодія з модельним піримідоном **3.2-11а** (**схема 3.4-3**). Встановлено, що приєднання **4.3-3** відбувається лише у присутності 1 екв триетиламіну або діізопропілетиламіну та приводить до адукта Міхаеля **3.4-4а** (**таблиця 3.4-2**). ДБУ як органокаталізатор значною мірою сприяє процесу декарбоксилювального

розкладу самого вихідного моноестеру **3.4-3**. Окрім того, як хіральні органокаталізатори з метою енантіоселективного синтезу **3.4-4a** були випробувані хінін та тіосечовина на основі хініну, але модельні експерименти привели лише до утворення рацемічного продукту [381].

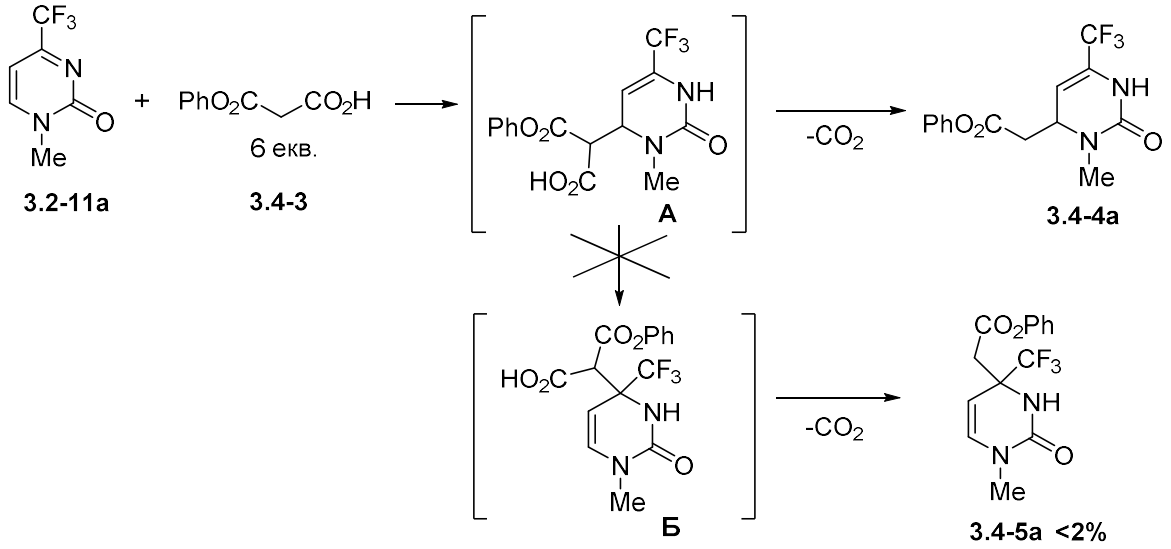
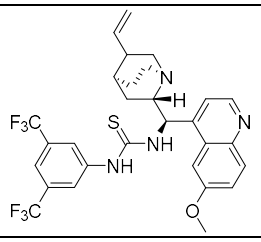
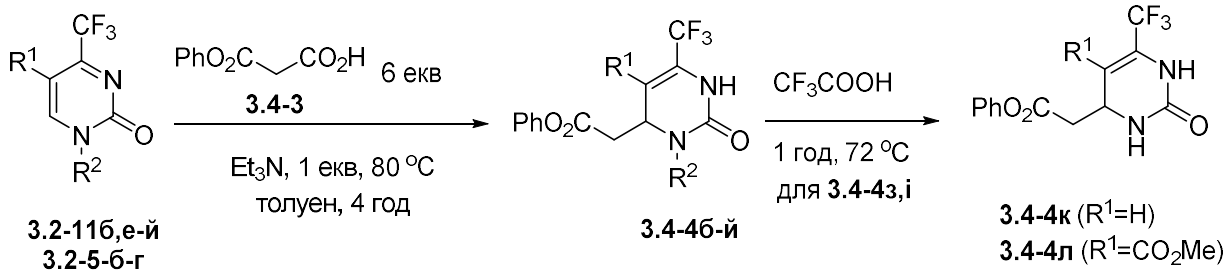


Схема 3.4-3

Таблиця 3.4-2. Оптимізація умов декарбоксилювального приєднання фенілмономалонату до 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-ону **3.2-11a**

Розчинник	Основа	T, °C	Час, год	Конверсія, %	Вихід 3.4-4a, %
толуен	**Et_3N**	**80**	**4**	**98**	**81**
толуен	ДІЕА	80	4	96	77
толуен	ДБУ	80	4	10	-
толуен	хінін	80	4	92	68
толуен		80	4	78	55
CH_2Cl_2	Et_3N	40	8	94	75
ТГФ	Et_3N	66	8	90	74
діоксан	Et_3N	80	4	91	80
ДМСО	Et_3N	80	4	93	81

Головною особливістю реакційної поведінки моноестеру **3.4-3** є висока регіоселективність, оскільки продукт типу Манніха **3.4-5а** був зафіксований лише в слідових кількостях незалежно від взятого розчинника. Ймовірно, що в даному випадку кінетичний інтермедіат **А** є набагато менш стабільним і швидко декарбоксилюється в цільовий продукт типу Міхаеля. Приєднання монофенілмалонату **3.4-3** було поширене на піримідони **3.2-5б-г** та **3.2-11б-й**. Перетворення проводилось за розробленою загальною методикою в толуені у присутності триетиламіну (1 екв) при 80 °C (**схема 3.4-4**).



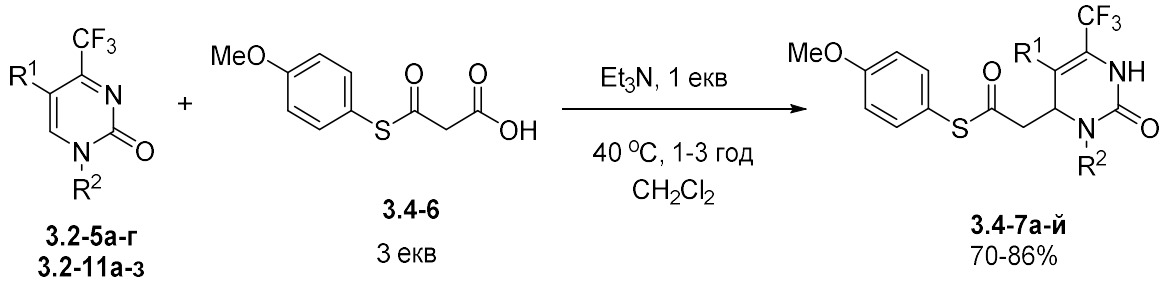
3.4-4б-г: R^1 = H, R^2 = Et (**б**), n-Bu (**в**), Me_2CHCH_2 (**г**), $MeOCH_2CH_2$ (**д**), $CH_2{=}CHCH_2$ (**е**), Bn (**є**), 4-$FC_6H_4CH_2$ (**ж**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**з**); R^1 = CO_2Me, R^2 = 4-$FC_6H_4CH_2$ (**и**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**і**), 4-ClC_6H_4 (**ї**), 4-$MeOC_6H_4$ (**й**)

Схема 3.4-4

В результаті знайдено значну залежність виходів відповідних продуктів від особливостей заміщення субстрату. N-Алкільні замісники у піримідонах **3.2-5** викликають дезактивацію субстрату до дії нуклеофільних реагентів через підвищення електронної густини піримідинової системи, що відображається в нижчих показниках конверсії. Для таких субстратів також характерне небажане зростання в реакційній суміші вмісту альтернативного продукта приєднання, ймовірно внаслідок стеричних утруднень з боку N1-аліфатичного замісника. Кращі результати демонструють N-аліл(бензил,арил)піримідони, які дають відповідні продукти **3.4-4** з виходами 69–80%. З наведених даних випливає, що електронні ефекти та вплив стеричних перешкод замісника у положенні N1 вихідного субстрату у випадку приєднання мономалонату є вагомішими ніж у випадку реакції з малоновою кислотою. Електроноакцепторний естерний замісник в положенні 5 піримідину очікувано підвищує реакційну здатність для

даного варіанту декарбоксилювального приєднання, що доволило синтезувати відповідні продукти **3.4-4и-й** з виходами 71–80% в м'якших умовах – при нагріванні в дихлорометані впродовж 2 год [381]. Відщепленням N1-PMB групи в продуктах **3.4-4з,і** нагріванням в трифтороцтовій кислоті одержувались N1-незаміщені піримідони **3.4-4к,л**. В спектрах ЯМР ^{1}H цих сполук спостерігаються сигнали новоутвореного NH протона при 9.29–9.86 м.ч.

Відомо, що монотіомалонати мають більш виражений С-нуклеофільний характер порівняно з оксо-аналогами [444]. Саме тому була вивчена реакція модельного тіоестеру **3.4-6** зі стартовими піримідонами **3.2-5а-г** та **3.2-11а-з** (**схема 3.4-5**). Показано, що при нагріванні реакційної суміші в дихлорометані при 40 °С з високими виходами утворюються лише продукти декарбоксилювального кон'югованого приєднання **3.4-7а-й**. Надлишок С-нуклеофільного реагента також може бути зменшений до 3 еквівалентів, а час реакції до 1–3 год (в залежності віж субстрату). Прикметно, що ряд етил-, *н*-бутил-, *і*-бутил- та 2-метоксиетилзаміщених субстратів **3.2-11б-д**, які показували недостатню реакційну здатність по відношенню до мономалонату **3.4-3**, у випадку з монотіоестером **3.4-6** легко реагують з утворенням продуктів декарбоксилювального приєднання з високими виходами. Таким чином, природа замісників R^1 та R^2 практично не впливає на результат ефективних реакцій за участю монотіомалонату **3.4-6** [381].



3.4-7а-й: R^1 = H, R^2 = Me (**а**), Et (**б**), n-Bu (**в**), Me_2CHCH_2 (**г**), $MeOCH_2CH_2$ (**д**), $CH_2{=}CHCH_2$ (**е**), Bn (**є**), 4-$FC_6H_4CH_2$ (**ж**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**з**); R^1 = CO_2Me, R^2 = 4-$FC_6H_4CH_2$ (**и**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**і**), 4-ClC_6H_4 (**ї**), 4-$MeOC_6H_4$ (**й**)

Схема 3.4-5

3.4.2 Декарбоксилювальне приєднання β-кетокислот до 4-трифторометилпіримідин-2(1H)-онів

Переваги декарбоксилювального приєднання С-нуклеофілів сприяли поширенню в останні роки β-кетокислот як зручних синтетичних еквівалентів кетонів в реакції Міхаеля за участю різних електрофільних субстратів. Незважаючи на низьку термічну стабільність β-кетоксилот та їх чутливість до впливу кислот і основ [445–447], вони можуть виступати як ефективні С-нуклеофіли за ретельної оптимізації умов. В літературі відомі ряд прикладів декарбоксилювального приєднання β-кетокислот, зокрема до нітроалкенів [448,449], диціано- та дисульфонілалкенів [450], α,β-ненасичених кетонів [451] та ізатиліденмалононітрилів [452,453]. Гетероциклічні електрофільні системи, що містять активований ендоциклічний C=C або C=N зв'язок залишались недослідженими субстратами.

Встановлено, що модельний стартовий піримідон **3.2-11a** взаємодіє з бензоїлоцтовою кислотою **3.4-8a** в органокаталітичних умовах у присутності основ Бренстеда (**схема 3.4-6**). На прикладі даного перетворення були знайдені оптимальні умови проведення декарбоксилювального приєднання β-кетоксилот. Конверся стартового субстрату в 3-метил-4-(2-оксо-2-фенилетил)-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-2-он **3.4-9a** контролювалась методом ЯМР ^{19}F. В реакції були випробувані різні каталізатори, розчинники, температурний режим та кількості β-кетокислоти (**таблиця 3.4-3**).

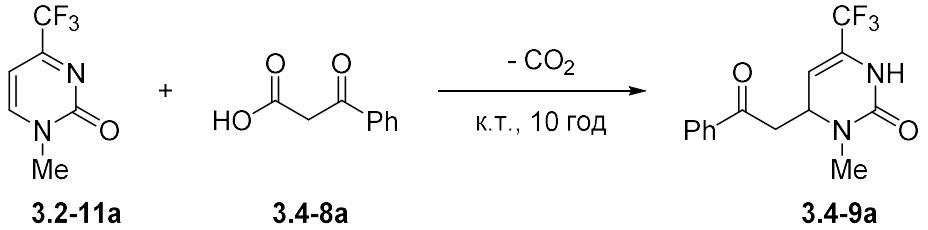


Схема 3.4-6

Найефективнішими виявились каталітичні кількості триетиламіну (0.1 екв) як каталізатора в розчині тетрагідрофурану та співвідношення реагентів піримідон/кислота 1:2.

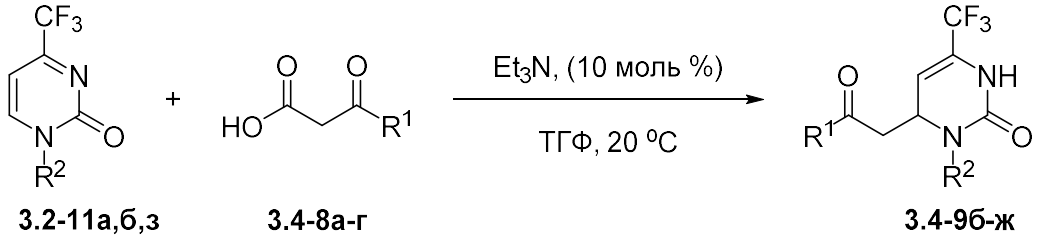
Таблиця 3.4-3. Оптимізація умов приєднання бензоїлоцтової кислоти **3.4-8а** до 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-ону **3.2-11а**

№	Розчинник	Основа, (мол. %)	Кислота (екв)	T, °C	Вміст 3.4-9а, %
1	толуен	Et_3N (10)	2	20	<20
2	MeCN	Et_3N (10)	2	20	39
3	ДМСО	Et_3N (10)	2	20	41
4	CH_2Cl_2	Et_3N (10)	2	20	50
5	EtOAc	Et_3N (10)	2	20	72
6	ТГФ	Et_3N (10)	2	20	79
7	ТГФ	–	2	20	0
8	ТГФ	Et_3N (50)	2	20	71
9	ТГФ	Et_3N (100)	2	20	70
10	ТГФ	$(i\text{-Pr})_2EtN$ (10)	2	20	47
11	ТГФ	піридин (10)	2	20	16
12	ТГФ	ДБУ (10)	2	20	34
13	ТГФ	DABCO (10)	2	20	54
14	ТГФ	Et_3N (10)	3	20	93
15	ТГФ	Et_3N (10)	3	40	48
16	ТГФ	Et_3N (10)	3	60	42
17	**ТГФ**	**Et_3N (10)**	**4.5**	**20**	**100**

Реакція не відбувається без органічної основи, а використання еквімолярної кількості триетиламіну зменшує вихід до 70%, що може бути компенсовано додаванням кетооцтової кислоти, але не підвищеннмя температури реакції. Знайдені залежності пояснюються нестабільністю кетокислоти, яка схильна до декарбоксилювання в нереакційноздатний ацетофенон. Повна конверсія піримідону **3.2-11а** в продукт декарбоксилювального приєднання досягається при використанні 4-5 еквівалентів кислоти **3.4-8а** [454].

Оптимальні умови реакції були успішно поширені на синтез ряду трифторометилвмісних дигідропіримідонів **3.4-9б-ж** з кетометильною групою

положенні 4 (**схема 3.4-7**). Додатково було оптимізовано кількість відповідної кетокислоти **3.4-8б-г** для синтезу цільових продуктів **3.4-9б-ж** (**таблиця 3.4-4**) з найкращими можливими виходами.



3.4-9б-ж: R^1 = Me, R^2 = Me (**б**); R^1 = Et, R^2 = Me (**в**); R^1 = *i*-Pr, R^2 = Me (**г**); R^1 = Et, R^2 = Et (**д**); R^1 = Ph, R^2 = Et (**е**); R^1 = *i*-Pr, R^2 = 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**є**); R^1 = Ph, R^2 = 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**ж**).

Схема 3.4-7

Таблиця 3.4-4. Умови синтезу та виходи сполук **3.4-9а-ж**

Сполука	**R^1**	**R^2**	**Кетокислота, (екв.)**	**Час, год**	**Вихід, %**
3.4-9а	Ph	Me	4.5	10	90
3.4-9б	Me	Me	7.0	14	90
3.4-9в	Et	Me	5.5	14	92
3.4-9г	*i*-Pr	Me	5.5	16	88
3.4-9д	Et	Et	5.5	14	91
3.4-9е	Ph	Et	4.5	16	90
3.4-9є	*i*-Pr	4-$MeOC_6H_4CH_2$	5.5	18	92
3.4-9ж	Ph	4-$MeOC_6H_4CH_2$	4.5	18	92

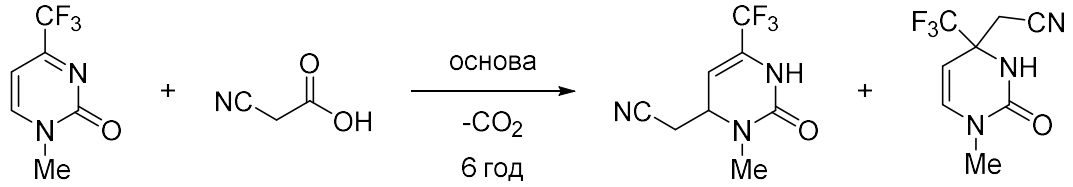
Знайдено, що бензоїлоцтова кислота ефективніше реагує з субстратами **3.2-11**, ніж кислоти аліфатичної природи, що пояснюється їх нижчою нижчою CH кислотністю та легкістю побічного процесу каталітичного декарбоксилювання у відповідні кетони [454].

3.4.3 Декарбоксилювальне приєднання ціаноцтової кислоти до 4-трифторометилпіримідин-2(1H)-онів

Ціаногрупа є базовою структурною функцією в органічних молекулах, а ціаноалкільна група зустрічається в значній кількості фармацевтичних засобів [455], природних сполук [456], а також є цінним попередником для перетворень

в інші функціональні фрагменти [457]. В останні роки з'явилися сучасні методи селективного ціаноалкілування з використанням похідних ацетонітрилу як нуклеофілів у присутності сильних основ [458,459] та комплексів перехідних металів [460–463]. Особливої уваги вартує декарбоксилювальне приєднання ціаноцтової кислоти до подвійних зв'язків. Взаємодія ціаноцтових кислот та ациклічних імінів за Манніхом є зручним підходом до одержання α-аміно-β-ціаноалканів [464–466]. Застосування в цій реакції 3,4-дигідроізохінолінів привело до відповідних 1-ціанометилзаміщених похідних, які детально вивчались в подальших перетвореннях [467,468]. Активовані α,β-ненасичені карбонільні сполуки [469] та циклічні єнаміни [470,471] реагують з ціаноцтовою кислотою за термічних або каталітичних умов за схемої реакції Міхаеля.

В звязку з цим, видавалось релевантним дослідження взаємодії ціаноцтової кислоти з 4-трифторометилпіримідонами **3.2-11**, які зарекомендували себе як високоефективні субстрати для декарбоксилювального приєднання малонової кислоти, моно(тіо)малонатів та β-кетокислот (**розділи 3.4.1, 3.4.2**). Модельна реакція піримідону **3.2-11a** із ціаноцтовою кислотою була брана для проведення оптимізації реакційних умов – розчинника, температури та основного каталізатора (**схема 3.4-8**, **таблиця 3.4-5**). Значення конверсії стартового субстрату та співвідношення утворених регіоізомерів **3.4-10a** та **3.4-11a** визначали методом ЯМР ^{19}F [382].



3.2-11a **3.4-10a** **3.4-11a**

Схема 3.4-8

Встановлено, що при нагріванні в ацетонітрилі використовуючи 2 екв ціаноцтової кислоти та каталітичну кількість триетиламіну (0.2 екв) реакція практично не відбувається (конверсія <5%).

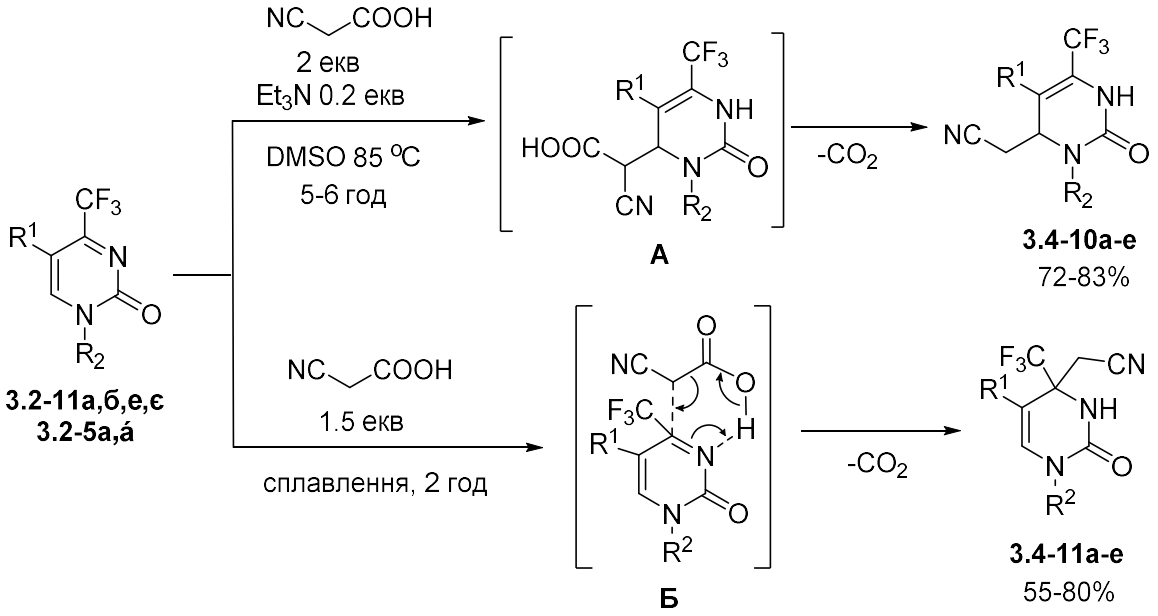
Таблиця 3.4-5. Оптимізація умов декарбоксилювального ціанометилювання 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-ону **3.2-11а**

Розчинник, T, ˚C	**Основа, екв.**	**Час, год**	**Конверсія, %**	**Співвідношення, 3.4-10а : 3.4-11а**
MeCN (82)	Et_3N (0.2)	6	5	–
толуен (110)	Et_3N (0.2)	6	100	62 : 38
ДМСО (85)	DABCO (0.2)	6	60	92 : 8
ДМСО (85)	ДБУ (0.2)	6	100	96 : 4
ДМСО (85)	піридин (0.2)	6	21	77 : 23
ДМСО (85)	**Et_3N (0.2)**	**6**	**100**	**97 : 3**
ДМСО (85)	Et_3N (1.0)	6	100	97 : 3
ДМСО (85)	–	8	19	74 : 26
ДМСО (170)	–	8	65	91 : 9
Диглім (162)	–	8	50	52 : 48

Заміна розчинника на толуен приводить до кількісної конверсії вихідного субстрату та утвореня суміші декарбоксилювальних аддуктів Міхаеля **3.4-10а** та Манніха **3.4-11а** у співвідношенні 3:2. В ДМСО при 85 °С реакція відбувається з високою селективністю та дає виключно продукт **3.4-10а**. Природа органічної основи досить сильно впливає на перебіг перетворення, але в кожному випадку переважним є утворення адукту 3,6-приєднання **3.4-10а**. Показовим є каталітичний ефект триетиламіну, що сприяє високоселективному перебігу реакції Міхаеля. Без каталізатора реакція відбувається повільно, при цьому співвідношення регіоізомерних продуктів становить 1:1 [382].

Оптимальні умови реакції були поширені на інші заміщені 4-трифторометилпіримідони **3.2-11б,е,є** та **3.2-5а,б.** В результаті синтезовані нові функціональні похідні 6-трифторометил-4-ціанометилтетрагідропіримідин-2-онів **3.4-10б-е** (**схема 3.4-9**, **таблиця 3.4-6**). Відзначимо, що метоксикарбонільний замісник в положенні 5 піримідину активує

ендоциклічний кетімінний центр та сприяє зростанню виходу продукта 3,4-приєднання на противагу до аналогічних реакцій з малоновою кислотою.



3.4-10, 3.4-11: R^1 = H, R^2 = Me (**а**), Et (**б**), $CH_2{=}CHCH_2$ (**в**), Bn (**г**); R^1 = CO_2Me, R^2 = 4-$FC_6H_4CH_2$ (**д**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**е**).

Схема 3.4-9

Таблиця 3.4-6. Умови синтезу та виходи сполук **3.4-10а-е** та **3.4-11а-е**

Ізольована сполука	**R^1**	**R^2**	**T, °C**	**Час, год**	**Співвідношення 3.4-10:3.4-11 (конверсія, %)**	**Вихід, %**
3.4-10а	H	Me	85	6	96:4 (100)	83
3.4-10б	H	Et	85	6	95:5 (100)	82
3.4-10в	H	Аліл	85	6	97:3 (100)	83
3.4-10г	H	Bn	85	6	97:3 (100)	85
3.4-10д	CO_2Me	4-$FC_6H_4CH_2$	85	5	81:19 (100)	74
3.4-10е	CO_2Me	4-$MeOC_6H_4CH_2$	85	5	82:18 (100)	72
3.4-11а	H	Me	170	2	18:82 (88)	55
3.4-11б	H	Et	170	2	12:88 (92)	65
3.4-11в	H	Аліл	170	2	6:94 (95)	76
3.4-11г	H	Bn	170	2	10:90 (95)	70
3.4-11д	CO_2Me	4-$FC_6H_4CH_2$	130	2	2:98 (94)	80
3.4-11е	CO_2Me	4-$MeOC_6H_4CH_2$	130	2	2:98 (95)	78

Найвірогідніше, що знайдене декарбоксилювальне ціанометилювання піримідонів **3.2-11** та **3.2-5** перебігає за класичною постадійною схемою приєднання-декарбоксилювання і проміжне утворення інтермедіату **А** (**схема 3.4-9**), який при температурі 85 °С спектрально не фіксується і швидко декарбоксилюється в кінцевий продукт **3.4-10**. В подальших експериментах було встановлено, що сплавлення субстратів **3.2-11а,б,е,є** та **3.2-5а,б** із 1.5 екв ціаноцтової кислоти при 170 °С селективно приводить до продуктів декарбоксилювального приєднання до ендоциклічного С=N зв'язку. Відповідні 4-трифторометил-4-ціанометилтетрагідропіримідин-2-они **3.4-11а-е** виділялись з виходами 55–76%. Більш електрофільні субстрати **3.2-5а,b** в даних умовах дають майже виключно продукти Манніха **3.4-11д,е** навіть при 130 °С (**таблиця 3.4-6**). Висока регіоселективність ціанометилювання по положенню 4 пояснюється вірогідною зміною механізму реакції та її реалізації через раніше запропонований для схожих перетворень шестичленний перехідний стан **Б** (**схема 3.4-9**) [382]. Спектральні дані ізомерних продуктів **3.4-10а-е** та **3.4-11а-е** дозволяють надійно віднести сполуки до кожного типу структур.

3.5 РЕГІОСЕЛЕКТИВНЕ ПРИЄДНАННЯ НІТРОМЕТАНУ ДО 2-ОКСО-4-ТРИФТОРОМЕТИЛ-1,2-ДИГІДРОПІРИМІДИН-5-КАРБОКСИЛАТІВ

Нуклеофільне приєднання нітроалканів до імінів (реакція аза-Генрі або нітро-Манніха) є вагомим синтетичним інструментом для створення нового С-С зв'язку. Продукти такої взаємодії, похідні β-нітроамінів, знаходять широке застосування як ефективні субстратів в рутинній практиці органічного синтезу [199,472]. Наявність у таких продуктах різних за типом та ступенем окиснення нітрогеновмісних функціональних груп обумовлює можливість їх селективних перетворень та синтезу ортогонально захищених похідних діамінів [473]. Вичерпний аналіз літературних джерел [474,475], присвячених реакції нітро-Манніха, у тому числі в асиметричному варіанті, вказує на перевагу ациклічних альдімінів як більш поширених субстратів. При цьому відомо лише три

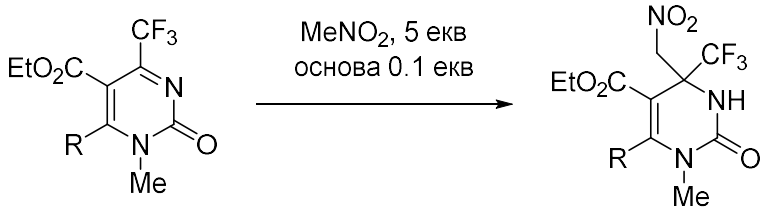
публікації, які стосуються особливостям приєднання нітрометану до трифторометилвмісних пхідних імінів [200,284,476]. Кетіміни та сполуки з реакційноздатним електрофільним ендоциклічним зв'язком C=N почали досліджуватись в реакції нітро-Манніха лише нещодавно [477–481]. Слід особливо відмітити описану енантіоселективну взаємодію β-циклопропілнітроетану з гетероциклічними аналогами кетімінів 4-трифторометил-2(1*H*)-хіназолінонами, яка успішно використовувалася в альтернативному синтезі противірусного кандидату **DPC083** [284].

3.5.1 Приєднання нітрометану до 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилатів

З урахуванням препаративного потенціалу і виражених біологічних властивостей гетероциклічних нітросполук, введення в реакцію нітро-Манніха нових азотовмісних циклічних систем є важливим синтетичним завданням. В якості таких об'єктів були обрані вперше синтезовані нами похідні 4-трифторметил-1,2-дигідропіримідин-2-онів **3.205**. Їх характерною особливістю у порівнянні із найближчими структурними аналогами, вже згаданими 4-трифторметил-2-(1H)-хіназолінонами, є наявність конюгованого ендоциклічного C=C зв'язку. Останній також може виступати в ролі активного електрофільного центру, тобто створювати умови для реалізації конкурентної реакції нітро-Міхаеля [482]. Тому такі перетворення є привабливими варіантами синтезу 4-нітрометил- та ізомерних 6-нітрометилзаміщених піримідин-2-онів.

На першому етапі були досліджувалась взаємодія нітрометану з 6-метил- та 6-арилзаміщеними піримідин-5-карбоксилатами **3.2-5а,п,у**, в яких замісник в положенні 6 обумовлює єдиний можливий напрямок атаки нуклеофільних реагентів за участю подвійного звязку C=N та, як наслідок, селективного утворення відповідних продуктів нітро-Манніха – 1,2,3,4-тетрагідропіримідин-2-онів **3.5-1а-в**. Реакція з нітрометаном (надлишок 5 екв) відбувається тільки при додаванні органічної (ефективними основами є триетиламін, ДБУ та хінін)

або неорганічної основи гідрокарбонату натрію [380]. Знайдено, що у випадку модельної сполуки **3.2-5а** органокаталітична реакція з нітрометаном дає відповідний продукт **3.5-1а** лише з 25-36% виходом в реакційній суміші через 72 год (**схема 3.5-1**, табл. 3.5-1). Тоді як додавання як каталізатора такої ж кількості (0.1 екв) гідрокарбонату натрію в диметилсульфоксиді (замість дихлорометану) приводить до майже повної конверсії у відповідний 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он, який був ізольований з високим виходом 82%.



3.2-5а,п,у **3.5-1а-в**

R=Me (а), Ph (п), 4-$NO_2C_6H_4$ (у) R=Me (а), Ph (б), 4-$NO_2C_6H_4$ (в)

Схема 3.5-1

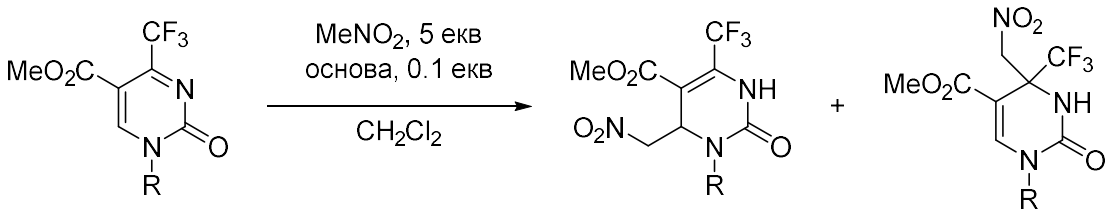
Таблиця 3.5-1. Оптимізація умов реакції для нуклеофільного приєднання нітрометану до сполук **3.2-5а,п,у**

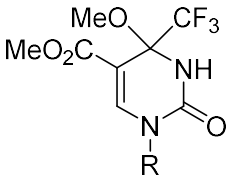
Сполука 3.2-5	**Розчинник**	**Основа**	**t, °C**	**Час, год.**	**Конверсія (вихід 3.5-1), %**
а	CH_2Cl_2	Et_3N	25	72	25
а	CH_2Cl_2	хінін	25	72	32
а	CH_2Cl_2	ДБУ	25	72	36
а	CH_2Cl_2	ДБУ	40	8	29
а	ДМСО	$NaHCO_3$	25	24	100 (82)
п	CH_2Cl_2	Et_3N	25	48	80
п	CH_2Cl_2	хінін	25	48	76
п	CH_2Cl_2	ДБУ	25	48	83
п	CH_2Cl_2	Et_3N	40	8	85
п	ДМСО	$NaHCO_3$	25	16	100 (77)
у	CH_2Cl_2	Et_3N	25	24	100 (87)

Конверсія субстрату легко моніторилась методом ^{19}F ЯМР: сигнал трифторометильної групи вихідного піримідину **3.2-5а** фіксується при -67.3 м.ч., а в продукті **3.5-1а** відповідний сигнал знаходиться в області -81.0 м.ч.

Більш електроноакцепторні за метильну групу арильні замісники в положенні 6 сполук **3.2-5п,у** сприяють підвищенню електрофільності гетероциклічної іміногрупи. Тому в результаті взаємодії з нітрометаном в розчині CH_2Cl_2 при кімнатній температурі перетворення вихідного субстрату **3.2-5п** в продукт **3.5-1б** за 48 год досягало 76, 80 та 83% конверсії при використанні хініну, триетиламіну та ДБУ як органічних основ (0.1 екв) відповідно. Реакція завершується лише за умови використання неорганічної основи, наприклад гідрокарбонату натрію (0.1 екв) в ДМСО. Взаємодія сполук **3.2-5а,п** з нітрометаном в органокаталітичних умовах має виражений рівноважний характер, що підтверджується ЯМР ^{19}F контролем. У випадку високоелектрофільного субстрату – 6-(4-нітрофеніл) похідної **3.2-5у**, приєднання нітрометану в аналогічних умовах (к.т., 24 год) відбувається кількісно, ймовірно також за рахунок низької розчинності продукту **3.5-1в**. Заміна нітрометану на нітроетан дає лише слідові кількості продукту приєднання, тому метод не може бути поширений на інші нітроалкани. Будова одержаних сполук була підтверджена комплексним аналізом спектральних даних.

Встановлені особливості взаємодії піримідонів **3.2-5а,п,у** з нітрометаном в каталітичних умовах були враховані при дослідженні 6-незаміщених похідних **3.2-5з-к**. Амбідентний характер спряженої електрофільної системи таких субстратів може приводити до двох альтернативних регіоізомерів – продуктів 3,6-приєднання нітро-Міхаеля **3.5-2** та продуктів 3,4-приєднання **3.5-3** за нітро-Манніхом (**схема 3.5-2, таблиця 3.5-2**).





3.5-4

Сполука **3.5-2, 3.5-3**:
R = Ph (а)
4-ClC_6H_4 (б)
4-BrC_6H_4 (в)
4-$MeOC_6H_4$ (г)
4-$MeOC_6H_4CH_2$ (д)
4-$MeOC_6H_4CH_2CH_2$ (е)

Сполука **3.5-4**: R = 4-$MeOC_6H_4CH_2$

3.2-5з-к: R = Ph (**з**), 4-ClC_6H_4 (**и**), 4-BrC_6H_4 (**і**), 4-$MeOC_6H_4$ (**ї**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**й**), 4-$MeOC_6H_4CH_2CH_2$ (**к**)

Схема 3.5-2

Таблиця 3.5-2. Оптимізація реакційних умов нуклеофільного приєднання нітрометану до 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилатів **3.2-5з-к**

Сполука 3.2-5	Розчинник	Основа	t, °C	Час, год	Конверсія, %	Співвідношення 3.5-2:3.5-3	Вихід, % (сполука)
з	CH_2Cl_2	Et_3N	25	24	100	0:100	85 (**3.5-3**)
з	CH_2Cl_2	Et_3N	0–5	10	87	98:2	68 (**3.5-2**)
з	CH_2Cl_2	хінін	25	24	100	0:100	76 (**3.5-3**)
з	CH_2Cl_2	хінін	0–5	10	90	79:21	–[a]
з	CH_2Cl_2	ДБУ	0–5	10	100	45:55	–[a]
и	CH_2Cl_2	Et_3N	25	24	100	0:100	82 (**3.5-3**)
и	CH_2Cl_2	Et_3N	0–5	10	91	94:6	67 (**3.5-2**)
і	CH_2Cl_2	Et_3N	25	24	100	0:100	79 (**3.5-3**)
і	CH_2Cl_2	Et_3N	0–5	10	91	95:5	70 (**3.5-2**)
ї	CH_2Cl_2	Et_3N	25	24	100	0:100	85 (**3.5-3**)
ї	CH_2Cl_2	Et_3N	0–5	10	88	90:10	55 (**3.5-2**)
й	CH_2Cl_2	Et_3N	25	24	100	0:100	86 (**3.5-3**)
й	CH_2Cl_2	Et_3N	0-5	10	51	54:46	–[a]
й	MeOH	Et_3N	0–5	10	адукт **3.5-4**	–	92 (**3.5-4**)
й	DMSO	$NaHCO_3$	10–12	10	100	0:100	90 (**3.5-3**)
к	CH_2Cl_2	Et_3N	25	24	100	0:100	87 (**3.5-3**)
к	CH_2Cl_2	Et_3N	0-5	10	45	49:51	–[a]

[a] продукти не були розділені

В результаті проведеного дослідження вдалось встановити умови регіоселективного синтезу кожного із зазначених регіоізомерів. Знайдено, що N(1)-арилвмісні сполуки **3.2-5з-ї** є більш високореакційноздатними вихідними субстратами порівняно із сполуками **3.2-5п,у**. Вони легко дають продукти 3,4-приєднання **3.5-3а-г** в дихлорометані вже при кімнатній температурі і навіть в присутності органічної основи як каталізатора (таблиця 3.5-2). Контроль реакції за допомогою ЯМР ^{19}F виявив в реакційній суміші мінорні кількості альтернативного регіоізомеру **3.5-2а-г**. На прикладі модельної сполуки **3.2-5з** показано, що реакція з нітрометаном в даних умовах при низькій температурі (0-5 °C) впродовж 10 год (що відповідає умовам кінетичного контролю) переважно приводить до продукта приєднання нітро-Міхаеля **3.5-2а**. При кімнатній температурі (20-25 °C) та пролонгації часу до 24 год відбувається повне зникнення сигналу CF_3 групи продукту **3.5-2а** в спектрі ЯМР ^{19}F реакційної суміші і одночасно утворення єдиного продукту – адукту нітро-Манніха **3.5-3а**. Отримані спектральні дані підтверджують рівноважний характер утворення адуктів типу **3.5-2** та можливість їх перегрупування в адукти типу **3.5-3**.

Показано, що співвідношення утворених регіоізомерів **3.5-2** та **3.5-3** суттєво залежить від використаної основи. Найкраща регіоселективність досягається при використанні як каталізатора триетиламіну. В присутності ДБУ реакція відбувається менш селективно і при співставній конверсії дає приблизно рівне співвідношення кількостей обох регіоізомерів. Можна стверджувати, що рівноважне 3,6-приєднання нітрометану можливе в умовах кінетичного контролю, тоді як необоротне (для даного типу N1-незаміщених субстратів) утворення адукту 3,4-приєднання полегшується його термодинамічною стабільністю. Для підтвердження даного припущення була вирахувана відносна енергія молекул **3.5-2а** та **3.5-3а** (базис B3LYP def2-TZVP) і показано, що ΔG складає 2.42 ккал/моль, тобто адукт **3.5-3а** є енергетично вигідним.

N(1)-Алкілзаміщені сполуки **3.2-5й,к** характеризуються меншою електрофільністю системи конюгованих звязків C=C-C=N і, як наслідок, зниженою реакційною здатністю порівняно з N(1)-арилзаміщеними сполуками **3.2-5з-ї**. В умовах, типових для реалізації кінетичного контролю (0-5 °C та 10 год) максимальна конверсія з нітрометаном в дихлорметані досягає лише 51%, що також супроводжується низькою регіоселективністю. Триваліша витримка реакційної суміші або додавання як каталізатора гідрокарбонату натрію дає виключно очікувані термодинамічно стабільні адукти **3.5-3д,е**. Показово, що реакція нітрометану зі сполукою **3.2-5й** в метанолі приводить до побічного продукту – 4-метокси-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-2-ону **3.5-4**, як результат високої спорідненості кетімінної функції до О-нуклеофілів (**схема 3.5-2**).

3.5.2 Асиметрична органокаталітична реакція нітро-Манніха 4-(трифторометил)-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилатів

Асиметрична реакція нітро-Манніха є зручним методом синтезу енантіомерно збагачених нітро-заміщених сполук з віцинальним розташуванням нітрогеновмісних функціональних груп [483,484]. Органокаталітичне енантіоселективне приєднання нітрометану до імінів відоме з кінця минулого десятиліття [484], але гетероциклічні системи з кетімінним ендоциклічним фрагментом порівняно нещодавно привернули увагу як перспективні субстрати. Асиметричні реакції отриманих нами (**розділ 3.2**) 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилатів цікаві перш за все синтетичною привабливістю оптично активних нітроадуктів, які можуть слугувати будівельними блоки для подальшого синтезу функціоналізованих трифторометилвмісних похідних піримідину.

Як відомо, хіральні похідні тіосечовин, в яких каталітична дія основи Бренстеда амінного фрагменту підсилюється утворенням водневих звязків з молекулами субстрату за рахунок NH-груп тіосечовини, є популярними органокаталізаторами в асиметричній реакції нітро-Манніха з імінами [485–487]. В ролі таких каталізаторів нами були протестовані хінін **3.5-5**, тіосечовина

на основі хініну **3.5-6** (каталізатор Сооса) [488] та тіосечовинні похідні L-валіну **3.5-7** та L-фенілаланіну **3.5-8** (**рисунок 3.5-1**).

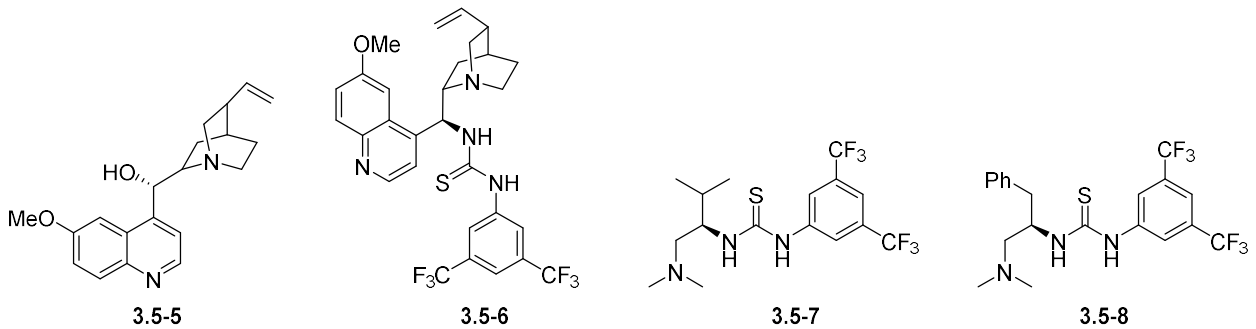
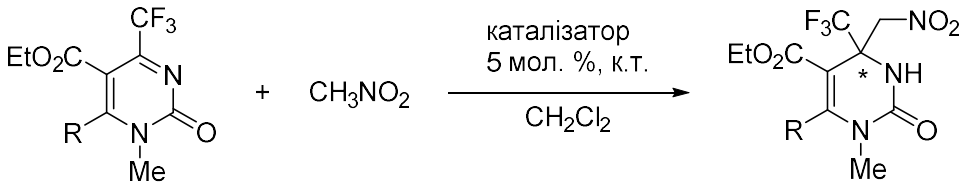


Рисунок 3.5-1

Знайдено, що при каталізі хініном реакція з найменш реакційноздатними субстрами **3.2-5а,п** конверсія за 48 год в умовах термодинамічного контролю становила 26% та 85% відповідно. Енантіомерного надлишку в в продуктах нітро-Манніха не зафіксовано (схема 3.5-3). Аналогічна реакція у присутності каталізатора Сооса **3.5-6**, на жаль також не привела до енантіозбагаченого продукту. Позитивного результату вдалось досягти при використанні тіосечовини **3.5-7**, в даному випадку продукт **3.5-1б** був одержаний з *e.r.* 79:21. Електроноакцепторна 4-нітрофенільна група у сполуці **3.2-5у** не впливала на показники енантіоселективності. Слід відмітити, що при каталізі **3.5-6** енатіоселективність реакції є залежною від часу. Через 8 год співвідношення енантіомерів у продукті **3.501в** становило 77:23. Витримка впродовж 96 год приводила до зменшення значення конверсії та рацемізації продукту, що вказує на оборотність реакції та перехід дл термодинамічного контролю асиметричного процесу (**таблиця 3.5-3**). При каталізі тіосечовинами **3.5-7** або **3.5-8** спостерігається утворення осаду рацемічного продукт **3.5-1в**, тоді як залишок утвореного продукту **3.501в**, виділений із розчину дихлорметану фільтрату реакційної суміші, мав *e.r.* до 74:26. Пролонгація часу органокаталітичної реакції до 96 год не впливає на значення *e.r.* продукту, при цьому конверсія досягає 98%.



3.2-5а,п,у **3.5-1а-в**

3.5-1а-в: R = Me (**а**), Ph (**б**), 4-$NO_2C_6H_4$ (**в**)

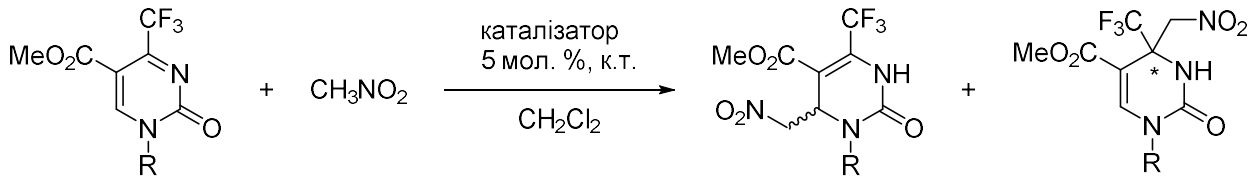
Схема 3.5-3

Таблиця 3.5-3. Асиметрична реакція нітро-Манніха за участю 6-заміщених 4-(трифторометил)-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилатів **3.2-5-а,п,у**

Субстрат	R	Каталізатор	Час, год	Конверсія, %	3.5-1 *e.r.*[а]
3.2-5а	Me	**3.5-5**	72	32	рацемат
3.2-5п	Ph	**3.5-5**	48	85	рацемат
		3.5-6	48	80	52:48
		3.5-7	48	85	79:21
3.2-5у	4-$NO_2C_6H_4$	**3.5-6**	8	76	77:23
			96	56	рацемат
		3.5-7	24	72	73:27[б]
		3.5-8	24	82	74:26[б]
		3.5-8	96	98	74:26[б]

[а] енантіомерне співвідношення визначене методом ЯМР ^{19}F за допомогою $Eu(hfc)_3$
[б] з розчину випадає рацемат

Особливості взаємодії піримідонів **3.2-5а,п,у** з нітрометаном в органокаталітичних умовах були враховані при дослідженні схожих перетворень з 6-незаміщеними піримідин-5-карбоксилатами **3.2-5ї,й**, я якими процес ускладнюється конкуруючим утворенням адуктів Міхаеля **3.5-2** (**схема 3.5-4, таблиця 3.5-4**).



3.2-5ї,й **3.5-2г,д** **3.5-3г,д**

Схема 3.5-4

Таблиця 3.5-4. Асиметрична реакція нітро-Манніха за участю 6-незаміщених 4-(трифторометил)-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилатів **3.2-5-ї,й**

Субстрат	R	Кат.	Час, год	Конверсія,%	3.5-2 : 3.5-3	*e.r.* 3.5-3[a]
3.2-5ї	$4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$	**3.5-6**	12	100	0:100	63:37
		3.5-7	12	82	36:64	73:27
			96	98	2:98	73:27
		3.5-8	12	88	17:83	69:31
			60	99	0:100	68:32
3.2-5й	$4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	**3.5-6**	48	98	2:98	52:48
		3.5-7	12	30	14:86	72:28
			120	82	2:98	72:28
		3.5-8	12	40	20:80	73:27
			120	99	0:100	72:28

[a] енантіомерне співвідношення визначене методом ЯМР ^{19}F за допомогою $Eu(hfc)_3$

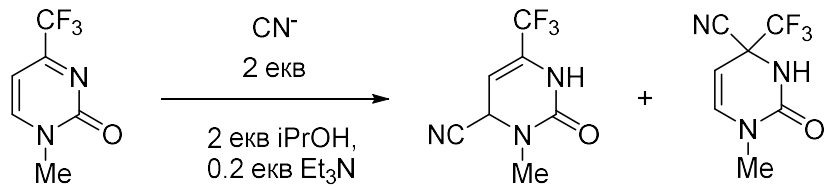
Показано, що у присутності каталізатора Сооса **3.5-6** сполука **3.2-5й**, аналогічно до 6-заміщених піримідинів **3.2-5п,у**, взаємодіє з нітрометаном не енантіоселективно. За 48 год при к.т. був отриманий рацемічний продукт нітро-Манніха. Використання тіосечовин **3.5-7** та **3.5-8** повна конверсія спостерігалась за 120 год. Зафіксоване при цьому значення *e.r.* не змінюється з часом і досягає 72:28. Передбачувано, що N(1)-арилзаміщений вихідний піримідинон **3.2-5ї** виявився більш активним і у присутності каталізатора Сооса **3.5-6** після 12 год регіоселективно давав продукт **3.5-3г** з *e.r.* 63:37. Реакція відбувається набагато швидше при каталізі тіосечовинами **3.5-7** та **3.5-8** та з помітною енантіоселективністю зі значеннями *e.r.* виділених продуктів 73:27 та 68:32 відповідно. Мінорні адукти нітро-Міхаеля виділені лише в рацемічній формі в усіх випадках. Таким чином, органокаталітичне приєднання нітрометану в умовах каталізу тіосечовинами **3.5-7** та **3.5-8** є кінетично контрольованим асиметричним процесом, що забезпечує утворення енантіозбагачених продуктів **3.5-3** з *e.r.* до 73:27.

3.6 ГІДРОЦІАНУВАННЯ 4-(ТРИФТОРОМЕТИЛ)-ПІРИМІДИН-2(1H)-ОНІВ

Реакція Штреккера відома як один з найбільш популярних методів синтезу *α*-амінонітрилів, *α*-амінокислот та інших важливих фундаментальних класів сполук [489–492]. Проте, найбільш вивченими в даній реакції досі залишаються ациклічні похідні альдімінів та кетімінів [493]. Літературні дані стосовно гетероциклічних трифторометилкетімінів обмежуються лише декількома прикладами приєднання ціановодню до таких систем [285,286,309,494]. 4-Трифторометилпіримідин-2(1*H*)-они **3.2-11** та **3.2-5** характеризуються наявністю кон'югованої системи C=C–C=N, тому приєднання ціановодню може відбуватись як за схемою реакції Штрекера, так і з утворенням регіоізомерних продуктів кон'югованого гідроціанування.

3.6.1 Гідроціанування 5,6-незаміщених 4-(трифторометил)-піримідин-2(1H)-онів

Вихідні 4-(трифторометил)піримідин-2(1*H*)-они **3.2-11** були одержані за раніше відомим методом І. Геруса та Н. Занатти, що грунтується на циклоконденсації 4-етокси-1,1,1-трифторо-3-бутен-2-онів з N-алкіл сечовинами [383]. Модельний 1N-метилзаміщений піримідин-2(1*H*)-он **3.2-11a** був досліджений в тестових реакціях з метою пошуку найбільш ефективних умов гідроціанування (**схема 3.6-1**, **таблиця 3.6-1**). Як джерело нуклеофільного ціаніду були використані триметилсилілціанід (TMSCN, з додаванням ізопропанолу як акцептора TMS групи), ацетонціангідрин та ціановодень [379].



3.2-11a **3.6-1a** **3.6-2**

Схема 3.6-1

Таблиця 3.6-1. Оптимізація умов реакції гідроціанування 1-метил-4-(трифторометил)піримідин-2(1*H*)-ону **3.2-11a**

Ряд	Джерело CN^-	Розчинник	Час, год.	Вихід 3.6-1а, %
1	TMSCN	толуен	1	72
2	TMSCN	толуен-гексан, 2:1	1	93
3	$Me_2C(OH)CN^a$	толуен	1	–[б]
4	HCN^a	толуен	1	–[б]
5	TMSCN,1.2екв.	толуен-гексан, 2:1	1	–[в]
6	TMSCN	толуен	24	–[г]
7	TMSCN	МТБЕ	24	–[б]
8	TMSCN	CH_2Cl_2	1	–[д]
9	TMSCN	CH_2Cl_2	24	–[г]
10	TMSCN	*i*-PrOH	24	–[г]

а – без додавання *i*-PrOH
б – конверсія складає менше 10%
в – конверсія складає 83%
г – розклад адукту 3,6-приєднання
д – конверсія складає 71%, утворення суміші продуктів **3.6-1а**:**3.6-2** у співвідношенні 4:1

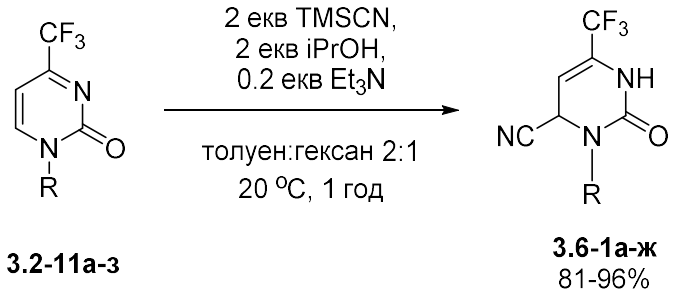
В перших експериментах був використаний TMSCN в толуені в умовах каталізу триетиламіном як основи Льюіса. Знайдено, що після 5-15 хв перемішування важкорозчина вихідна сполука повністю розчиняється з подальшим утворенням об'ємного осаду продукту реакції, яким виявився 3-метил-2-оксо-6-трифторометил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-нітрил **3.6-1а**. Вихід відфільтрованого продукту, що не потребував додаткової очистки, становив 72% (**таблиця 3.6-1**, ряд 1). В наступних тестових експериментах було було знайдено біль ефективну систему розчинників – суміш толуен/гексан (2:1), що покращує вихід **3.6-1а** до 93% (ряд 2). Утворення продукту кон'югованого 3,6-гідроціанування доведено методами ЯМР ^{19}F та ^{13}C. Хімзсув ядер фтору спостерігається при -71.00 м.ч. Спектральні дані дозволяють виключити можливість утворення альтернативного продукту приєднання за Штрекером **3.6-2**, для якого сигнали атомів фтору більш характерні в області – 80 м.ч..

Ацетонціангідрин або HCN як джерело ціанід-аніону замість TMSCN дають лише слідові кількості продукту **3.6-1а** (ряди 3,4). Ефективність

гідроціанування з використанням TMSCN обумовлена специфічним механізмом. Ключову роль відіграє триетиламін, який активує триметилсилілціанад як основа Льюіса. Після цього відбувається триметилсилілування атома оксигену та активація електрофільного центру піримідинового кільця для атаки доступним ціанід-аніоном. Утворений O-TMS інтермедіат є нестійким і під дією ізопропанолу приводить до кінцевого 1-метил-4-(трифторометил)піримідин-2(1*H*)-ону **3.6-1a**. Додавання лише 1.2 екв TMSCN є недостанім для повного перетворення вихідного субстрату **3.2-11a** (ряд 5). Витримка суміші впродовж доби призводить до утворення темної майже гомогенної суміші (ряд 6). Методом ЯМР ^{19}F в ній було зафіксовано присутність вихідної сполуки (близько 20%) поряд із регіоізомерним продуктом **3.6-2**, хімзсув ядер фтору якого спостерігався при -81.90 м.ч, а також ряд неідентифікованих побічних продуктів. Такі спостереження можна пояснити оборотністю процесу гідроціанування. Рівноважну систему між 3,6-адуктом гідроціанування **3.6-1a**, вихідним субстратом **3.2-11a** та HCN було зафіксовано в спектрі ЯМР ^{1}H чистої сполуки **3.6-1a** в розчині DMSO-d_6, де спостерігались сигнали всіх можливих компонент реакції, у тому числі сигнал протону ціановодню при 6.33 м.ч.. В той же час адукт **3.6-1a** є стабільним впродовж декількох тижнів в розчині менш полярного $CDCl_3$ і розкладається на вихідні компоненти тільки під дією основи (наприклад триетиламіну). З цього випливає, що приєднання ціаніду в реакції з TMSCN є кінетично контрольованим і селективне утворення нестійкого адукту **3.6-1a** відбувається завдяки зміщенню рівноваги за рахунок його виведення з реакційної суміші у вигляді осаду. Характер середовища також позначається на результаті розглянутої модельної реакції і при проведенні реакції в полярних розчинниках регіоселективність знижується (ряди 7-10). Побічні процеси розпаду при збільшенні реакційного часу (ряди 6,9,10), ймовірно пов’язані з високою CH-кислотністю положення 4 кінцевого адукту (суміжного з CN групою).

Оптимальні умови модельної реакції гідроціанування піримідону **3.2-11a** були поширені до інших доступних представників N1-алкілзаміщених 4-

трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів **3.2-11б-є**, які дають відповідні продукти гідроціанування **3.6-1б-з** з високими (часто близькими до кількісних) виходами (**схема 3.6-2**).



R = Me (**а**), Me_2CHCH_2 (**б**), $CH_2{=}CHCH_2$ (**в**), n-Bu (**г**), Bn (**д**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**е**), 4-$FC_6H_4CH_2$ (**є**), Ph(Me)CH (**ж**), H (**з**)

Схема 3.6-2

Поведінка вторинних N1-алкілпохідних 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-ону в реакції гідроціанування була вивчена на прикладі хіральної N1-(1-феніл)етилзаміщеної сполуки **3.2-11ж** в рацемічній і енантіомерно чистій формі. Відповідний рацемічний нітрил **3.6-1ж** був ізольований з близьким до кількісного виходом та помітною діастереоселективністю. Співвідношення діастереомерів **3.6-1ж**, визначалось за допомогою ЯМР ^{1}H та ^{19}F і виявилось на рівні 5:1. На жаль оптично чистий вихілний піримідон (*S*)-**3.2-11ж** не дає кристалічного осаду відповідного продукту **3.6-1ж**. Тому при проведенні реакції в толуені при низькій температурі 0-5˚C впродовж 1 год процес припиняли нейтралізацією каталізатора оцтовою кислотою (0.5 екв) та подальшим промиванням толуольного розчину водою. Після цього отриману суміш енантіомерно чистих діастереомерів **3.6-1ж** (*d.r.* 5:1, загальний вихід 73%), вихідного субстрату **3.2-11ж** (7%) та регіоізомерного продукту **3.6-2ж** (20%) використовували для подальших перетворень без додаткової очистки. N1-Арилзаміщені аналоги піримідин-2(1*H*)-онів **3.2-11** в реакції гідроціанування не вивчались через їх препаративну недоступність на момент проведення досліджень. N1-Незаміщений піримідинон переважно приводив до відносно стабільних та інертних до нуклеофільного приєднання O-силілвмісних продуктів.

Сполуки **3.6-1а-ж** є білими твердими речовинами, які кристалізуються з неполярних розчинників (хлороформ, толуен) і зберігаються у твердому стані впродовж декількох місяців за звичайних умов без ознак розкладу. Одначе слід відмітити, що нагрівання до температури топлення приводить до елімінування HCN та повторного затвердівання зразка (так званий ефект подвійної точки топлення). Остаточно структура продуктів **3.6-1** була надійно підтверджена методом рентгеноструктурного дослідження монокристалу сполуки **3.6-1є**, отриманого з розчину дейтерохлороформу (**рисунок 3.6-1**).

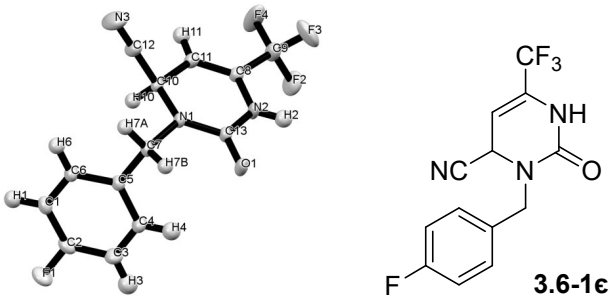
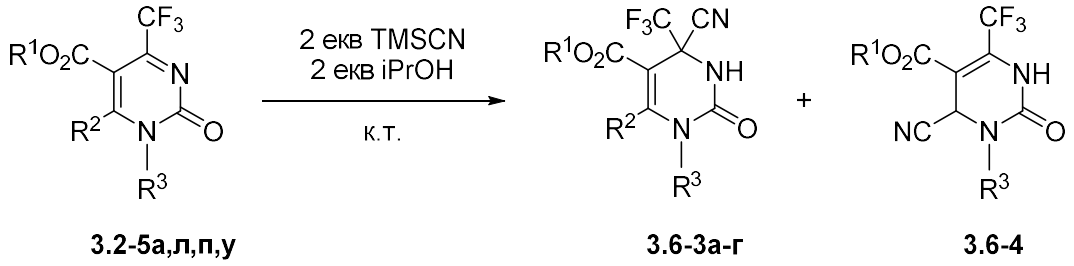


Рисунок 3.6-1. Будова молекули сполуки **3.6-1є** в кристалічному стані.

3.6.2 Гідроціанування 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилатів

Реакція Штрекера 6-метилзаміщеного 4-трифторометилпіримідинкарбоксилату **3.2-5а** з триметилсилілціанідом (2 екв) в толуені приводить до адукту **3.6-3а** з конверсією 70% після 16 год (**таблиця 3.6-2**, ряд 1) і залишається на рівні 75% за 64 год (ряд 2). В більш полярному ізопропанолі або ДМСО відбувається зниження конверсії до приблизно рівного співвідношення вихідної сполуки **3.2-5а** та продукту **3.6-3а** (**таблиця 3.6-2**, ряди 3-5).



3.2-5: R^1=Et, R^3=Me, R^2=Me (**а**), Ph (**п**), 4-$NO_2C_6H_4$ (**у**); R^1=Me, R^2=H, R^3 = $EtOC_6H_4CH_2$ (**л**)

3.6-3: R^1=Et, R^3=Me, R^2=Me (**а**), Ph (**б**), 4-$NO_2C_6H_4$ (**в**); R^1=Me, R^2=H, R^3=$EtOC_6H_4CH_2$ (**г**)

3.6-4: R^1=Me, R^3=$EtOC_6H_4CH_2$

Схема 3.6-2

Таблиця 3.6-2. Реакція 4-(трифторометил)-1,2-дигідропіримідин-2-онів **3.2-5** з TMSCN

Запис	Субстрат 3.2-5	Розчинник	Час, год.	Конверсія[а], %	Вихід, %
1	**а**	толуен	16	70	–
2			64	75	–
3	**а**	*i*PrOH	16	55	–
4	**а**	ДМСО	16	52	–
5			40	51	–
6	**п**	толуен	16	95	82 (**3.6-3б**)
7	**у**	толуен	3	92	80 (**3.6-3в**)
8	**л**	толуен	1	87	76 (**3.6-4**)
9			16	75[б]	–
10	**л**	*i*-PrOH	16	100	84 (**3.6-3г**)

[а] ступінь конверсії визначалась методом ЯМР ^{19}F

[б] суміш продуктів **3.6-4, 3.6-3г** та **3.2-5л**

Фенільний замісник в положенні 6 піримідину **3.2-5п** прискорює реакцію і за 16 год був отриманий продукт **3.6-3б** із виходом 82% (ряд 6). У випадку найактивнішого субстрату **3.2-5у** продукт Штрекера **3.6-3в** випадає вже за 3 год (вихід 80%, ряд 7).

6-Незаміщений трифторометилпіримідон **3.2-5л** при проведенні аналогічної реакції в стандартних умовах в толуолі з 2 екв *i*PrOH та TMSCN повністю переходить в розчин через 10 хв і після цього спостерігається утворення нерозчинного кінетичного продукту 3,6-приєднання **3.6-4** (ізольований вихід 76%). Перемішування впродовж 16 год дає суміш вихідного субстрату та регіоізомерного продукту 3,4-приєднання внаслідок встановлення термодинамічної рівноваги оборотної реакції гідроціанування. Регіоселективний синтез 4-(трифторометил)-4-ціанотетрагідропіримідону **3.6-3г** з ізольованим виходом 84% можливе при проведенні реакції в чистому

ізопропанолі впродовж 16 год. Таким чином, на першому етапі приєднання ціаніду є кінетично контрольованим і селективне утворення адукту **3.6-4** відбувається завдяки його швидкому осадженню. Рівновага між адуктом **3.6-4** та вихідним субстратом **3.2-5л** спостерігалась при записі спектру індивідуальної сполуки **3.6-4** в дейтерохлороформі. Через 3 год витримування розчину в ампулі ЯМР при кімнатній температурі в спектрі фіксується сигнал сполуки **3.2-5л** з інтенсивністю близько 8%, після 15 год співвідношення сигналів **3.2-5л:3.6-4** стає майже рівним, що ускладнює опис сполуки **3.6-4** методом ЯМР ^{13}C. Натомість, адукти 3,4-приєднання є достатньо стійкими в хлороформі впродовж тривалого часу, однак в ізопропанолі або при нагріванні в диметилсульфоксиді зазнають ретро-реакції Штрекера.

Будова гетероциклічних нітрилів **3.6-3б-г** та **3.6-4** була доведена спектральними методами. Спектри ЯМР ^{19}F продукту **3.6-4** характеризуються синглетами трифторометильної групи при –65.5 м.ч., що доводить наявність ендоциклічного фрагмента C=C(CF_3)–NH. В ізомерних адуктах **3.6-3б-г** сигнал CF_3 групи знаходиться в діапазоні –81.4 ÷ –81.8 м.ч., що типово для фрагмента C–C(CF_3)–NH.

РОЗДІЛ 4. ПОСТФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ ПРОДУКТІВ ПРИЄДНАННЯ С-НУКЛЕОФІЛІВ ДО ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ АНАЛОГІВ ТРИФТОРОМЕТИЛКЕТІМІНІВ

Широкі можливості варіації замісників поряд з наявністю функціональних груп в досліджених гетероциклічних кетімінах та С-нуклеофільних реагентах створює передумови для реалізації подальших перетворень одержаних продуктів приєднання та синтезу нових хіральних гетероциклічних похідних α-третинних амінів, як перспективних фторовмісних хемотипів для медичної хімії.

4.1 ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ ЕСТЕРІВ 2-ОКСО-4-ТРИФТОРОМЕТИЛ-1,2-ДИГІДРОПІРИМІДИН-5-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Основним напрямком постфункціоналізації 2-оксопіримідин-5-карбоксилатів згідно літературних даних є перш за все введення амінофункції в положення 2 піримідину. Дане перетворення є ключовою стадією в синтезі лікарського препарату Росувастатин [317] та клінічного кандидату GW 842166X [322]. Саме тому з метою демонстрації синтетичного потенціалу піримідонів **3.2-5**, як трифторометилзаміщеної гетероциклічної платформи для одержання структурно різноманітних біоперспективних похідних нами перш за все була здійснена їх 2-амінофункціоналізація (**схема 4.1-1**).

Як модельний низькомолекулярний об’єкт нами був використаний 1N-незаміщений піримідон **3.2-5є**, який легко перетворювався в 2-хлоропіримідон **4.1-1** з виходом 94% при нагріванні в надлишку трихлороксиду фосфору в присутності піридину. Синтезована таким чином похідна **4.1-1** легко дає 2-амінозаміщені піримідони **4.1-2а-в** при дії морфоліну, 4-метоксибензиламіну або 4-метоксианіліну. Одержані продукти є аналогами агоністів канабіноїдного рецептора CB2. 6-Амінометилфункціоналізація піримідинів типу **3.2-5** була реалізована за рахунок модифікації реакційноздатної метильної групи в положенні 6 піримідину. На прикладі сполуки **3.2-5а** встановлено, що бромування дією NBS з високим виходом приводить до 6-бромометилпіримідин-5-карбоксилату **4.1-3**, який при взаємодії із вторинними гетероциклічними амінами дає бажані 6-діалкіламінометильні похідні **4.1-4а,б**. Однак реакція 6-бромометилпіримідину **4.1-3** з первинними амінами (у тому числі ароматичними) дає лише складні суміші, в яких за допомогою методамів ЯМР ^{19}F та LCMS було знайдено продукт відновного дебромування – вихідна сполука **3.2-5а** (в реакції з бензиламіном) та побічний продукт окисного перетворення – 6-фенілімінометилпіримідин-5-карбоксилат (у випадку аніліну). Утворення піроло[3,4-*d*]піримідин-2,5-діонів як вірогідних продуктів внутрішньомолекулярної гетероциклізації не спостерігалось.

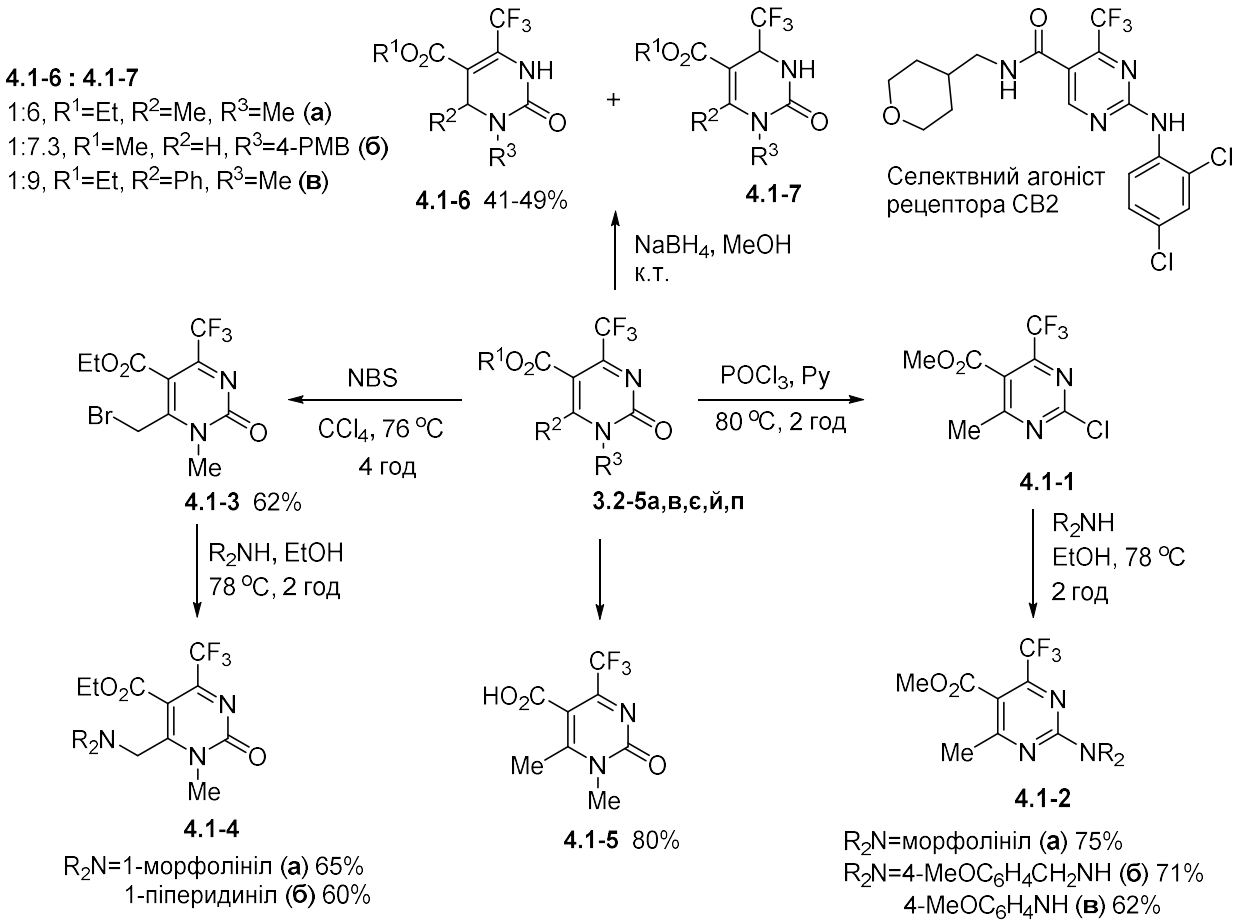


Схема 4.1-1

Можливість естерної групи сполук типу **3.2-5** була продемонстрована на прикладі *трет*-бутил естеру **3.2-5в**. Знайдено, що при дії трифтороцтової кислоти він приводить до достатньо стабільної кислоти **4.1-5** з виходом 88%. Наступною важливою функціоналізацією досліджуваних систем стало відновлення піримідинової системи. Піримідини **3.2-5а,й,п** реагують з борогідридом натрію як електронодефіцитні кон'юговані C=C-C=N системи та з кількісними виходами дають суміші двох можливих стабільних ізомерних продуктів відновення – **4.1-6** та **4.1-7** з перевагою тетрагідропіримідону **4.1-6** у всіх випадках. Останні виділяються в аналітично чистому стані кристалізацією з етанолу. Отже синтезовані нами нові похідні естерів 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбонової кислоти **3.2-5** є зручними субстратами для одержання різноманітних привабливих з біологічної точки зору трифторометилзаміщених функціоналізованих піримідинів.

4.2 ПЕРЕТВОРЕННЯ НІТРОВМІСНИХ ДИГІДРОПІРИМІДИН-2(1H)-ОНІВ

Адукт нітрометану **3.5-1б** був використаний в модельних експериментах з метою перетворення нітрометильної групи в 4-амінометильну групу сполуки **4.2-1** і вивчення можливості реалізації внутрішньомолекулярної циклізації такої похідної в конденсований піроло[3,4-*d*]піримідин-2,5-діон **4.2-2** (**схема 4.2-1**). На жаль, більшість класичних загальних методів відновлення аліфатичної нітрогрупи у випадку сполуки **3.5-1б** привели до негативних результатів. Так, каталітичне гідрування молекулярним воднем в присутності Pd/C приводило суміші аміну **4.2-1**, продукту циклоконденсації **4.2-2** та продукту відновлення ендоциклічного подвійного зв'язку. Застосування як відновників $NaBH_4/CoCl_2$ або Fe/NH_4Cl також показало вкрай низьку селективність та ефективність. Оптимальними умовами для реалізації більш продуктивного процесу відновлення виявилась дія цинкового пилу в оцтовій кислоті при кімнатній температурі. Таким методом з виходом 74% був ізольований амінометилпіримідин **4.2-1** у вигляді гідрохлориду. При нагріванні в 0.1 N водному розчині NaOH він перетворюється в біциклічний 7а-трифторометилпіроло[3,4-*d*]піримідин **4.2-2**.

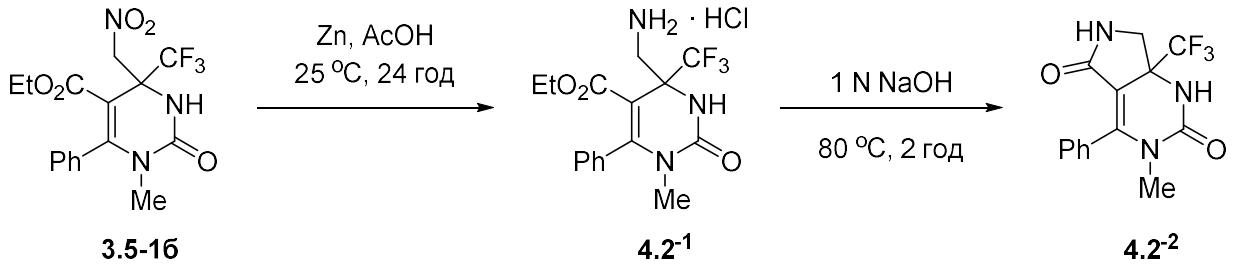
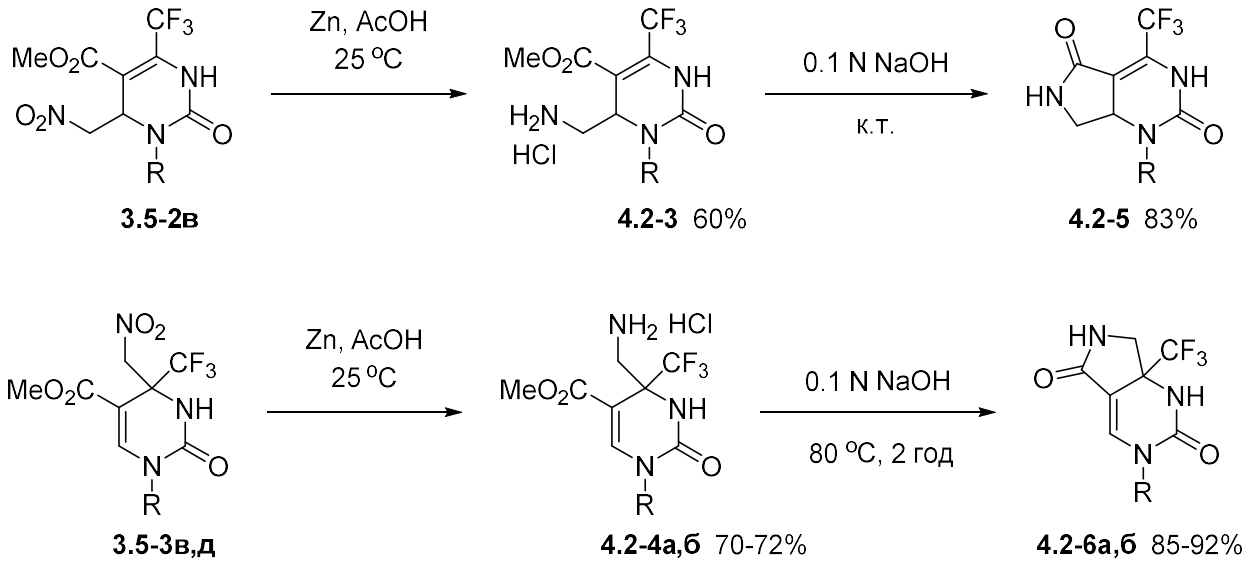


Схема 4.2-1

Отримані результати на модельній сполуці дозволили розробити зручні методи одержання відповідних ізомерних конденсованих гетероциклічних систем на основі синтезованих раніше регіоізомерних адуктів нітрометану з 6-незаміщеними піримідонами. Знайдена зручний підхід до відновлення нітрогрупи за допомогою цинкового пилу в оцтовій кислоті була поширена на сполуки **3.5-2в** та **3.5-3в,д** (**схема 4.2-2**). Одержані даним способом аміни **4.2-3**

та **4.2-4а,б** відповідно виділяються у вигляді стабільних гідрохлоридів. Показано, що вільні аміни мають різну схильність до циклізації в пірольний цикл під дією NaOH. Сполука **4.2-3** при додаванні 0.1 N розчину NaOH спонтанно циклізується в піролопіримідин **4.2-5** вже при кімнатній теиператури. Ізомерні аміни типу **4.2-4а,б** є стійкішими і дають відповідні циклічні продукти **4.2-6а,б** при нагріванні до 80 °C. Помітна відмінність в швидкості циклізації, ймовірно, обумовлена електроним та стеричним впливом CF_3 групи, яка знижує нуклеофільність сусідньої аміногрупи в сполуках **4.2-4а,б**.



3.5-2в, 4.2-3, 4.205: R = 4-BrC_6H_4;

3.5-3: R = 4-BrC_6H_4 (**в**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**д**);

4.2-4, **4.2-6**: R = 4-BrC_6H_4 (**а**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**б**)

Схема 4.2-2

4.3 СИНТЕЗ ТРИФТОРОМЕТИЛВМІСНИХ АНАЛОГІВ 3,4-ДИГІДРООРОТОВОЇ КИСЛОТИ

Пошук фторовмісних аналогів відомих біоактивних синтетичних та природних сполук є привабливою стратегією їх доклінічної оптимізації [495]. Увага до різноманітних похідних на основі ядра 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-ону зумовлена їх належністю до оригінального фторовмісного класу піримідонів, як однієї з важливих гетероциклічних компонент нуклеїнових кислот [496,497]. В попередніх розділах розкрито вагомий синтетичний потенціал піримідонів **3.2-5** та **3.2-11**, зокрема детально вивчена їх взаємодія з

ціановоднем. В більшості випадків реакція відбувається регіоселективно і приводить до продуктів кон'югованого приєднання – гетероциклічних нітрилів **3.6-1**. Такі сполуки також можуть розглядатись як нові трифторометилвмісні похідні 4,5-дигідрооротової кислоти (**схема 4.3-1**).

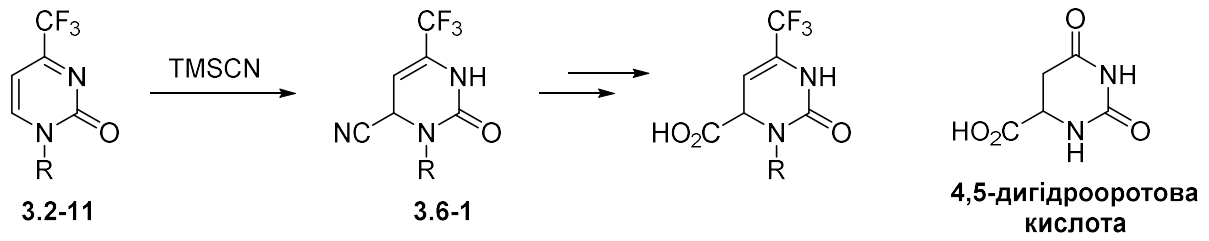


Схема 4.3-1

4,5-Дигідрооротова кислота є надважливим метаболітом в біосинтезі піримідинових нуклеотидів. В біохімічних процесах вона синтезується циклізацією N-карбамоїл-L-аспарагінової кислоти, що каталізується цинквмісним металоензимом дигідрооротазою (DHO) (схема 4.3-2) [498]. Далі під дією ензиму дигідрооротази дегідрогенази (DHODH) 4,5-дигідрооротова кислота перетворюються в оротову кислоту [499].

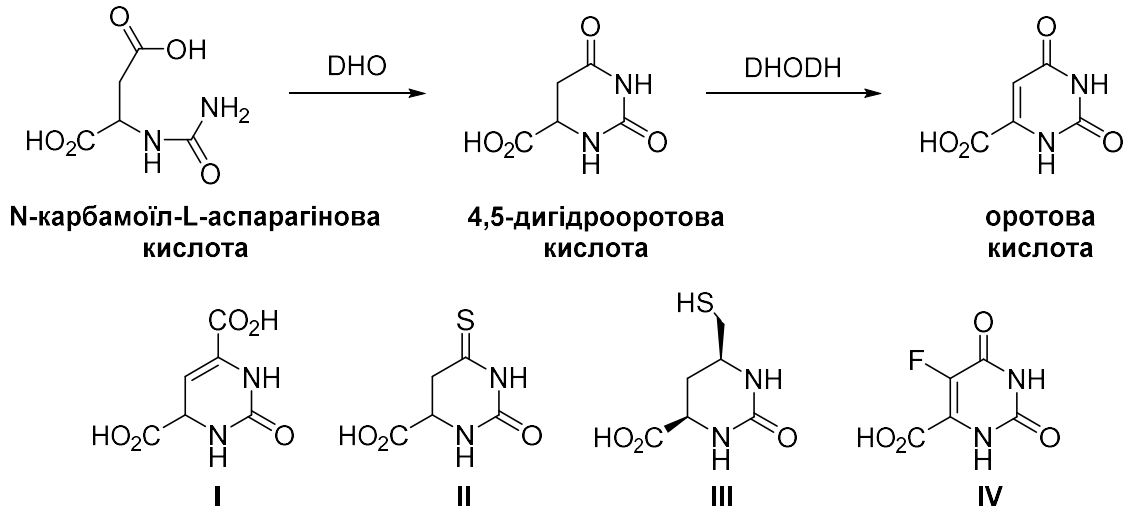


Схема 4.3-2

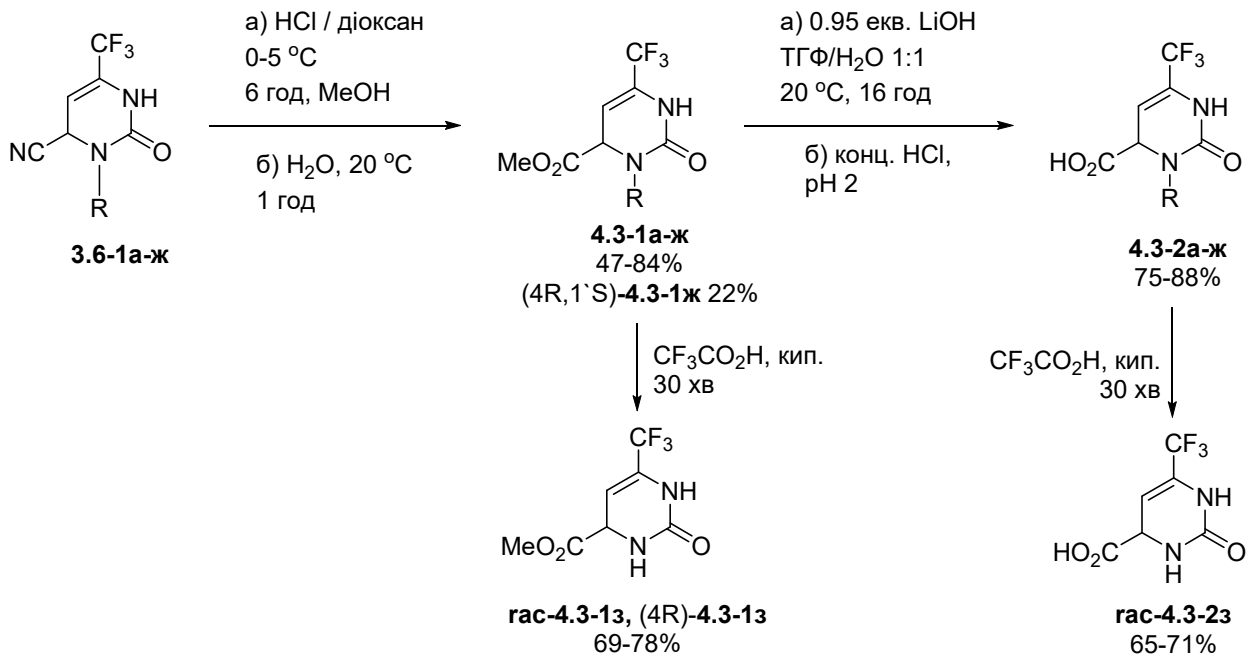
DHODH є відомою молекулярною мішенню для розробки новітніх антималярійних та протипухлинних терапевтичних засобів [500–503]. Перші знайдені інгібітори DHO (сполуки **I–IV**, схема 4.3-2) є структурними аналогами перехідного стану ензиматичної реакції за рахунок утворення подібної

архітектури водневих зв'язків та формування привабливих електростатичних (або диполь-заряд) взаємодій між карбоксильною, карбонільною, тіольною групами та кофактором Zn^{2+} [504]. Враховуючи той факт, що атом фтору також може бути задіяний у формуванні подібних міжмолекулярних взаємодій, синтез нових фторзаміщених похідних дигідрооротової кислоти має перспективи з теоретичного і практичного боку. Результати таких досліджень були б цінними для кращого розуміння впливу та ефектів атомів фтору на характер зв’язування фторовмісних малих молекул з ензимними сайтами, що в свою чергу має велике практичне значення для розробки нових лікарських засобів.

4.3.1 Синтез 3-алкіл-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбонових кислот

Нестабільність нітрилів **3.6-1** ускладнює проведення прямого гідролізу в карбонові кислоти як в лужних, так і в кислотних умовах. Для синтезу перших трифторометилвмісних аналогів 4,5-дигідрооротової кислоти, природного метаболіту в біосинтезі нуклеїнових кислот, був розроблений препаративний простий метод з проміжним утворенням гідрохлоридів іміноестерів, які легко гідролізуються до стабільних метилових естерів **4.3-1а-ж** з виходами 47-84% без хроматографічного очищення (**схема 4.3-3**).

Переважний рацемічний діастереомер сполуки **4.3-1ж** був очищений однократною кристалізацією із суміші $MeOH/H_2O$ (3:1). Ізольований вихід становив 47%. Відносна конфігурація хіральних центрів (4*RS*,1'*SR*) діастереомерно чистого продукту **4.3-1ж** була визначена ренгеноструктурним дослідженням. В твердому стані молекули сполуки **4.3-1ж** утворюють гетерохіральні димери за рахунок міжмолекулярних водневих зв’язків за участю ендоциклічних амідних фрагментів (**рисунок 4.3-1**). Тому для даної сполуки спостерігається вища температура плавлення порівняно з енантіомерно чистою формою. Згідно наведених рентгеноструктурних даних, енантіомерно чистий естер (1'*S*,4*R*)-**4.3-1ж** синтезований окремо з оптично чистого (*S*)-**3.6-1ж**, також має *R* конфігурацію піримідинового хірального центру.



R = Me (**а**), Me_2CHCH_2 (**б**), $CH_2{=}CHCH_2$ (**в**), n-Bu (**г**), Bn (**д**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**е**), 4-$FC_6H_4CH_2$ (**є**), Ph(Me)CH (**ж**), H (**з**)

Схема 4.3-3

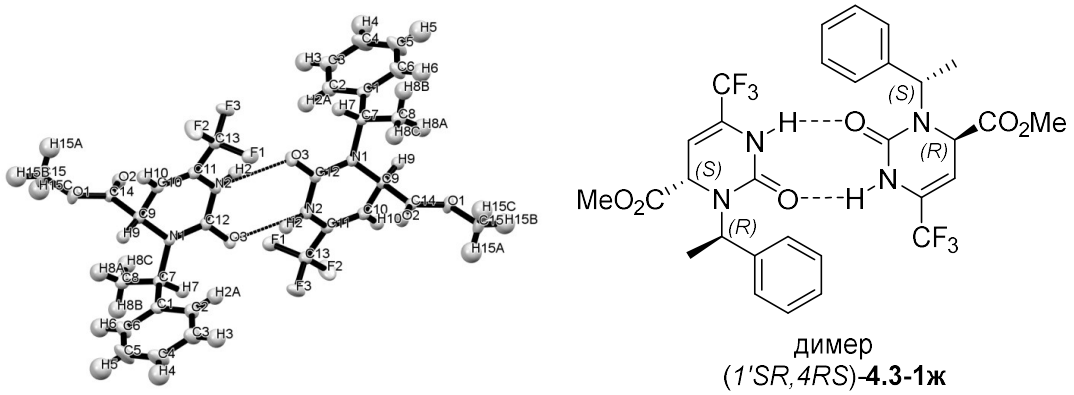


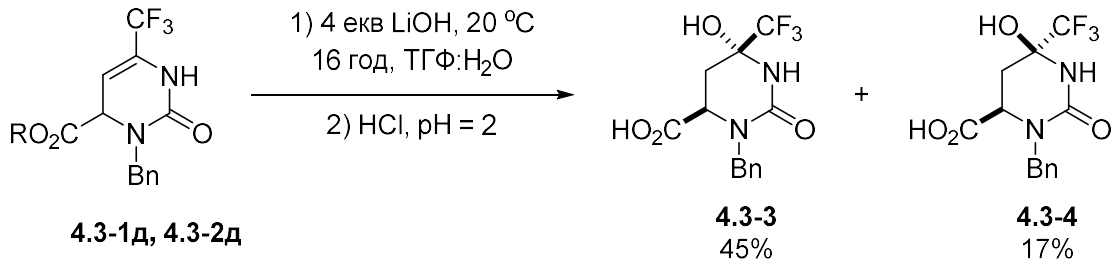
Рисунок 4.3-1. Будова рацемічної сполуки (1'*SR*,4*RS*)-**4.3-1ж**, у кристалічному стані. Молекули утворюють гетерохіральні димери за рахунок міжмолекулярних водневих звязків.

Гідроліз естерної групи гідроксидом літію в суміші ТГФ/H_2O (1:1) дає з хорошими виходами цільові кислоти **4.3-2а-ж**. На жаль кислота **4.3-2ж** одержується таким способом як нероздільна суміш двох діастереомерів (2:1). Утворення суміші є наслідком епімеризації стереогенного центру С-4 в лужних умовах. ^{1}H ЯМР спектр виділеного зразка непрореагованого естеру **4.3-1ж** також вказує на те, що вихідний субстрат схильний до аналогічної ізомеризації.

Така поведінка пов’язана із відносно високою СН-кислотністю положення С-4 піримідинового циклу завдяки електроноакцепторному впливу трифторометильної групи.

Вказаним вище методом була синтезована серія N3-алкілзаміщених трифторометилвмісних аналогів 4,5-дигідрооротової кислоти. Недоступні шляхом прямого гідроціанування N3-незаміщені рацемічний естер **4.3-1з** та кислота **4.3-2з** легко одержуються відщепленням 4-метоксибензильної або 1-(1-фенілетильної) груп при нагріванні в трифтороцтовій кислоті (**схема 4.3-3**). Розроблений метод відкриває зручний шлях до синтезу енантіомерно чистої (*R*) форми естеру **4.3-1з**, який зберігає конфігурацію хірального центру при нагріванні в трифтороцтовій кислоті, але швидко рацемізується дією розведеного розчину гідроксиду літію. Енантіомерна чистота сполуки (*4R*)-**4.3-1з** визначалась перетворенням в енантіомерно чисту сполуку (*4R,6S*)-**4.3-5г** (**розділ 4.3.2**). Кислота **4.3-1з** є структурним аналогом ДГОК, в якій замість ендоциклічного –CH_2(C=O)– фрагмента міститься ізостерний–CH=C(CF_3)– фрагмент. Дана сполука є перспективною для медичної хімії як новий фторовмісний синтез-блок та аналог інгібіторів дигідрооратази (**схема 4.3-2**).

Додавання надлишку гідроксиду літію в реакції гідролізу естерної групи приводить до нуклеофільного приєднання води до ендоциклічного подвійного зв’язку C=C та утворення циклічного гідроксиаміналю. Так, сполуки **4.3-1д** та **4.3-2д** при дії 4 екв LiOH перетворюються в суміш діастереомерів 3-бензил-6-гідрокси-2-оксо-6-(трифторометил)гексагідропіримідин-4-карбонової кислоти **4.3-3** та **4.3-4** у співвідношенні 1.9:1 (встановлено за допомогою ЯМР ^{19}F). При подальшому підкисленні суміші утворюється осад майже чистого мажорного діастеромеру **4.3-3**, який був очищений перекристалізацією з виходом 45% (**схема 4.3-4**).



4.3-1д: R = Me; **4.3-2д**: R = H

Схема 4.3-4

Структура чистої сполуки **4.3-3** була підтверджена методом рентгеноструктурного дослідження (**рисунок 4.3-2**). Вона має будову (4*RS,*6*RS*)-ізомеру та характеризується конформаційною формою з екваторіальними положеннями CF_3 та COOH груп.

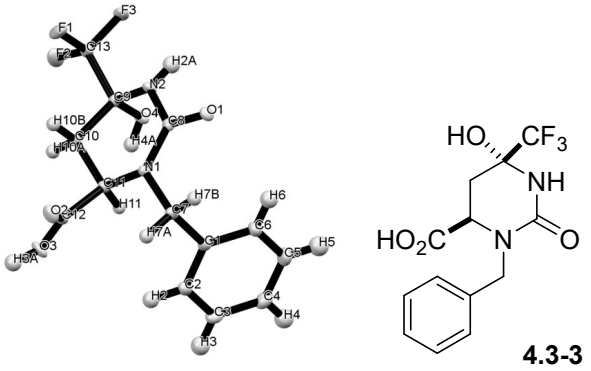


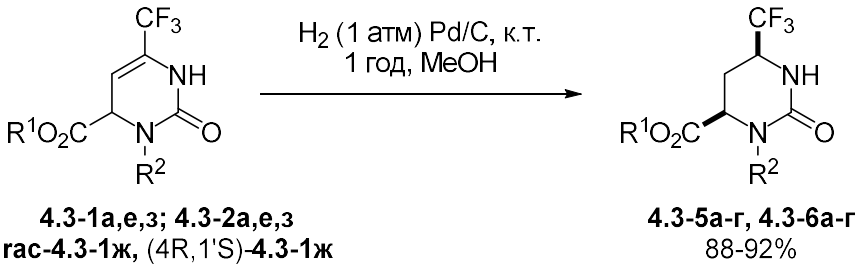
Рисунок 4.3-2. Конформація сполуки **4.3-3** в кристалічному стані.

Цікаво, що на противагу аналогічним структурам **4.3-1є** та **4.3-2ж**, молекули кислоти **4.3-3** утворюють гомохіральні димери в кристалічному стані та об’єднані міжмолекулярними водневими зв’язками за участю гідрокси, карбоксильної та ендоциклічної CONH груп. Мінорний діастереомер **4.3-4** був також ізольований з виходом 17% з фільтрату після очистки сполуки **4.3-3** методом кристалізації та спектрально охарактеризований в індивідуальному вигляді.

4.3.2 Синтез частково гідрованих трифторометилвмісних аналогів 4,5-дигідрооротової кислоти

Сполуки **4.3-1а,е,ж,з** та **4.3-2а,е,з** в м'яких каталітичних умовах легко гідрогенізуються молекулярним воднем з селективним утворенням *цис*-ізомерів

2-оксо-6-(трифторометил)-гексагідропіримідин-4-карбоксилатів **4.3-5а-г** та відповідних кислот **4.3-6а-г** (**схема 4.3-5**).



4.3-1, R^1 = Me, R^2 = Me (**а**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**е**), C_6H_5(Me)CH (**ж**), H (**з**)
4.3-2, R^1 = H, R^2 = Me (**а**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**е**), H (**з**)
4.3-5, R^1 = Me, R^2 = Me (**а**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**б**), C_6H_5(Me)CH (**в**), H (**г**)
4.3-6, R^1 = H, R^2 = Me (**а**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**б**), H (**г**)

Схема 4.3-5

Відносна конфігурація (4*RS,*6*SR*) ендоциклічних стереогенних центрів в молекулі виділеного діастереомера була встановлена за допомогою рентгеноструктурного дослідження на прикладі сполуки **4.3-5а** (**рисунок 4.3-3**), в якій трифторометильна та метоксикарбонільна групи були зафіксовані в *цис*-положенні відносно площини піримідинового циклу. Враховуючи отримані структурні дані, енантіомерно чиста сполука **4.3-5г**, яка одержувалась з (*R*)-**4.3-2з** має (4*R,*6*S*) конфігурацію стереоцентрів.

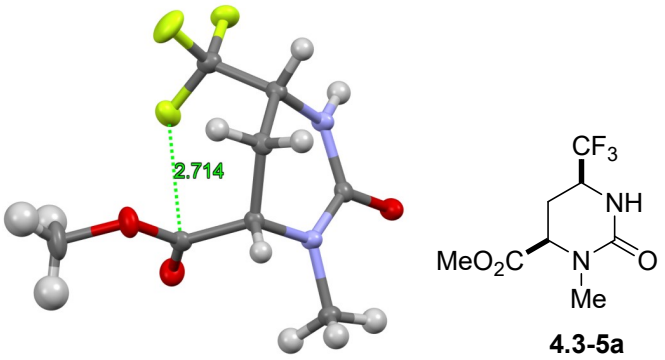


Рисунок 4.3-3. Будова сполуки **4.3-5а** в кристалічному стані. Молекула приймає конформацію з аксіальними положеннями CF_3 та COOMe груп. Пунктирною лінією позначена коротка внутрішньомолекулярна ортогональна взаємодія C–F···C=O. Відстань між відповідним атомом фтору та карбону складає 2.714 Å.

Енантіомерну чистоту сполуки (4*R*,6*S*,1′*S*)-**4.3-5в** було надійно доведено методом ЯМР ^{19}F із добавкою хініну як хірального сольватуючого агенту. Будова кислоти **4.3-6а** підтверджується її естерифікацією в сполуку **4.3-5а**. Отримані результати є однозначно свідчать про те, що вичерпне діастереоселективне гідрогенування піримідинового циклу дає *цис*-продукти в усіх описаних випадках.

Особливістю кристалічної структури **4.3-5а** є стерично несприятлива конформація молекули з аксіальною орієнтацією CF_3 та CO_2Me груп. Сили кристалічної гратки є визначальним фактором структури молекул в твердому стані [505], однак експериментально зафіксована діаксіальна конформація молекули **4.3-5а** також може бути наслідком існування привабливої внутрішньомолекулярної ортогональної диполярної C–F···C=O взаємодії [506–508]. Коротка відстань між одним із атомів фтору та атомом карбону естерної групи (2.714 Å) підтверджує цю гіпотезу (**рисунок 4.3-3**).

Вказана міжмолекулярна взаємодія C-F часто спостерігається в результатах рентгеноструктурних досліджень комплексів низькомолекулярних фторовмісних лігандів з їх біологічними мішенями і сприяє їх тіснішому зв’язуванню. Це суттєво впливає на фармакологічні характеристики таких лігандів [509,510]. Описаний нами конформаційний ефект трифторометильної групи може контролювати просторову будову інших CF_3-вмісних гетеро- та карбоциклічних систем. Таким чином даний ефект може бути використаний як конформаційний інструмент в раціональних підходах до дизайну органокаталізаторів та нових інгібіторів ензимів [511,512].

На прикладі аналогічної похідної тетрагідропіримідину **4.3-7** з імідазолінієвим фрагментом вперше експериментально методом РСД виявлено внутрішньомолекулярну диполь-заряд взаємодію між атомом фтору та $C=N^+$ фрагментом (**схема 4.3-6**). Стабілізація 4,6-діаксіального конформеру за рахунок вказаних взаємодій була підтверджена DFT розрахунками ($\Delta G_{ax/eq}$ до 3.0 ккал/моль).

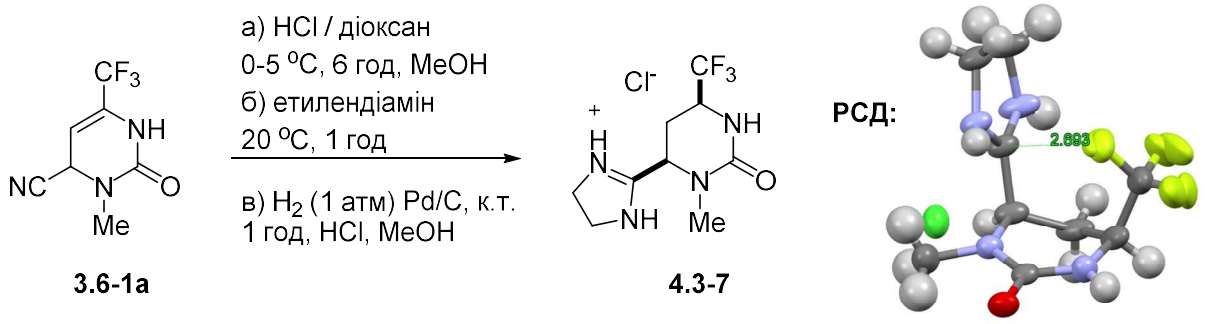
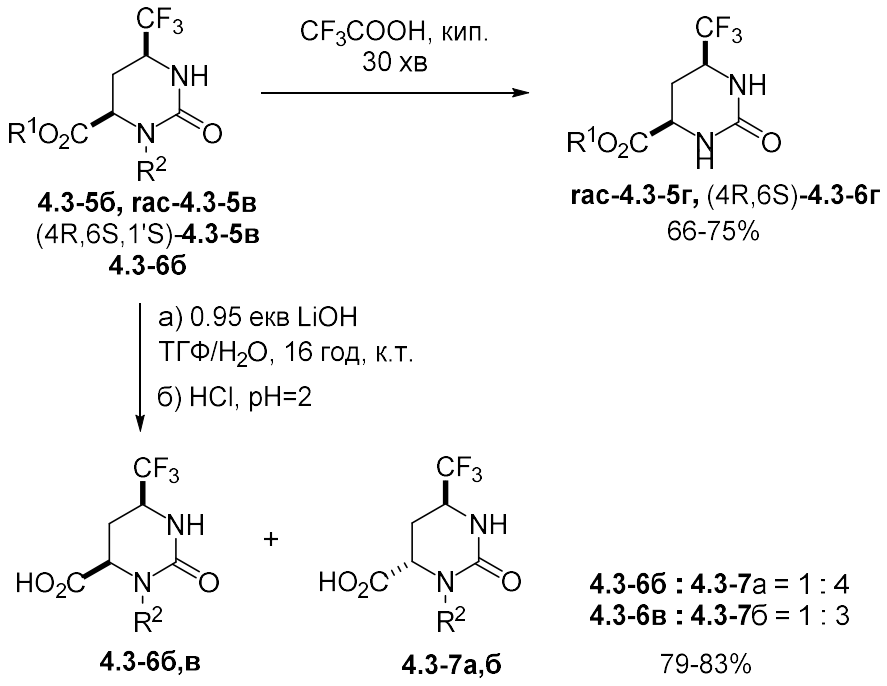


Схема 4.3-6

4-Метоксибензил та 1-(1-фенілетил) N3-заміщені естери **4.3-1е** та **4.3-1ж** відповідно є стабільними по відношенню до відновного розриву зв'язку C-N. Вказані N3-захисні групи бензильного типу можуть бути відщеплені нагріванням відновлених продуктів **3.3-5б,в** та **3.3-6б** в CF_3COOH без ізомеризації по стереоцентру в положенні 4 піримідинового циклу (**схема 4.3-6**).



4.3-5: R^1 = Me, R^2 = 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**б**), $C_6H_5(Me)CH$ (**в**), H (**г**)

4.3-6: R^1 = H, R^2 = 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**б**), $C_6H_5(Me)CH$ (**в**), H (**г**)

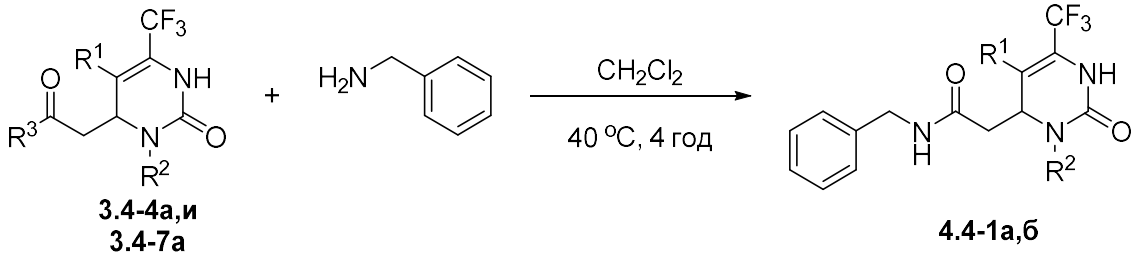
4.3-7: R^2 = 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**а**), $C_6H_5(Me)CH$ (**б**)

Схема 4.3-6

Розроблений метод надає зручний доступ до рацемічної та енантіомерно чистої (*4R,6S*) форми естеру **4.3-5г** та рацемічної кислоти **4.3-6г**, яка є новим гетероциклічним аналогом α,γ-диамінокислот з γ-CF_3 групою та аналогом інгібіторів дигідрооротази (**схема 4.3-2**). При лужному гідролізі естерів **4.3-5б,в** були одержані відповідні нероздільні суміші діастереомерів **4.3-6б,в** та **4.3-7а,б** з переважним вмістом *транс*-діастереомерів (**схема 4.3-6**), тому даний метод не може бути використаний для одержання *цис*-кислоти **4.3-6г**.

4.4 ПЕРЕТВОРЕННЯ ТЕТРАГІДРОПІРИМІДИНІЛОЦТОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ (ТІО)ЕСТЕРІВ

Тетрагідропіримідинілоцтові естери **3.4-4** та **3.4-7** були вивчені в якості ацилюючих агентів в реакціях з модельними високонуклеофільними амінами (**схема 4.4-1**). Як і очікувалось, тіоестери **3.4-7** виявились ефективнішими ацилюючими реагентами у порівнянні з аналогічними естерами **3.4-4**. Одначе, на прикладі субстратів **3.4-4а,и** та **3.4-7а** було знайдено, що обидва типи (тіо)естерів відносно легко взаємодіють з бензиламіном в дихлорометані при 40 °С з утворенням амідів **4.4-1а,б**, які давали білі кристалічні осади.

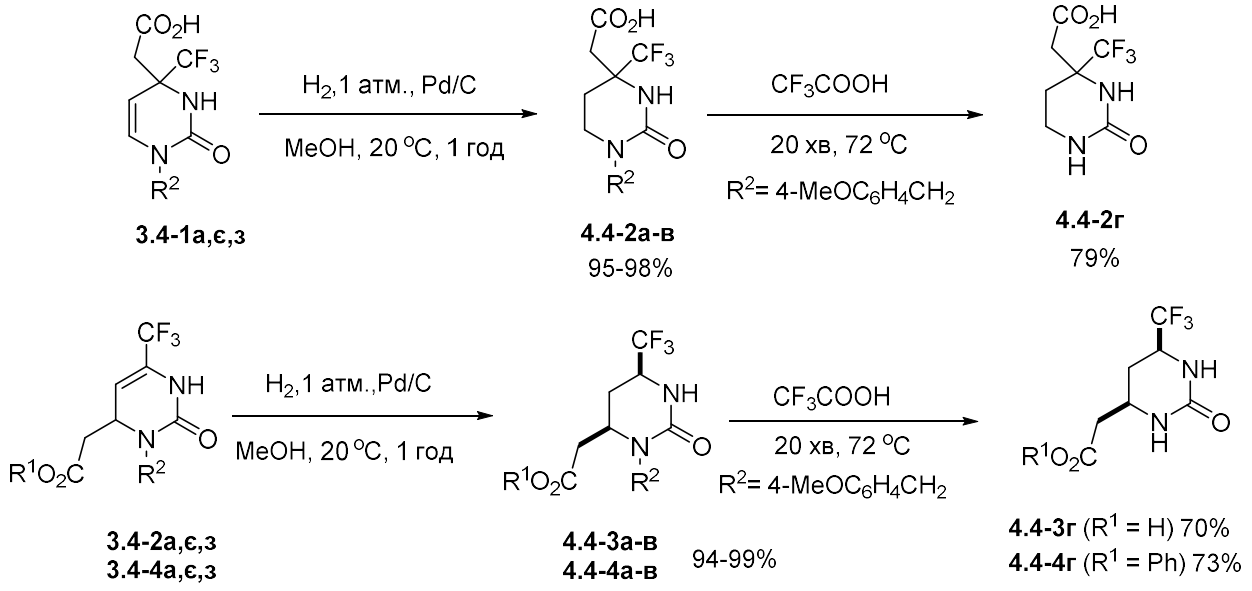


4.4-1а: R^1 = H, R^2 = Me; **4.4-1б:** R^1 = CO_2Me, R^2 = 4-$FC_6H_4CH_2$

Схема 4.4-1

Наступним кроком було вивчення поведінки сполук **3.4-1, 3.4-2** та **3.4-4** в реакції каталітичного відновлення дигідропіримідинового циклу з метою синтезу повністю насичених 3,4,5,6-тетрагідропіримідин-2(1*H*)-онів, що містять трифторометильну та карбоксиметильну групи (**схема 4.4-2**). Вільні кислоти **3.4-1а,є,з** кількісно перетворюються в насичені піримідини **4.4-2а-в** при пропусканні водню у присутності 10% Pd/C за кімнатної температури за 2 год.

Регіоізомерні кислоти **3.4-2а,є,з** та їх фенілові естери **3.4-4а,є,з** відновлюються в даних умовах до відповідних продуктів **4.4-3а-в** та **4.4-4а-в**. 1-(4-Метоксибензил)заміщені похідні **34.4-2в, 4.4-3в** та **4.4-4в** були використані для одержання відповідних N1-незаміщених сполук **34.4-2г, 4.4-3г** та **4.4-4г** шляхом нагрівання в трифтороцтовій кислоті [381].



4.4-2, 4.4-3: R^2 = Me (**а**), Bn (**б**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**в**)

4.4-4а-в: R^1 = Ph, R^2 = Me (**а**), Bn (**б**), 4-$MeOC_6H_4CH_2$ (**в**)

Схема 4.4-2

Знайдено, що стереоселективність цих реакцій залежить від кількості доданого каталізатора. Найоптимальнішим варіантом каталітичної системи є використання 25 масових % Pd/C. Додавання більшої кількості каталізатора приводить до утворення нероздільної суміші *цис*- і *транс*-ізомерів (3:1), що легко фіксуються записом спектрів ЯМР ^{19}F. За вказаних оптимальних умов спостерігається утворення тільки *цис*-діастереомерів **4.4-3** і **4.4-4**, що підтверджується результатами рентгеноструктурного дослідження монокристалу сполуки **4.4-4в** (**рисунок 4.4-1**) [381]. Рентгеноструктурні дослідження показують, що насичений піримідиновий цикл має конформацію напівкрісла, в кристалі наявні два енантіомери. Фенілоксикарбонільна та трифторометильна групи знаходяться в екваторіальних положеннях.

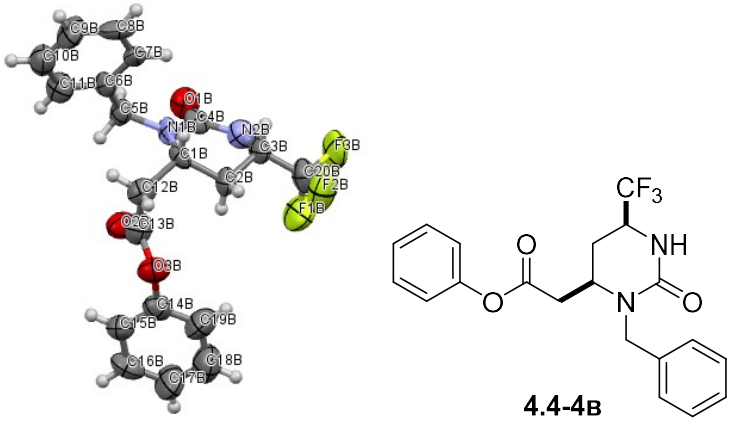


Рисунок 4.4-1. Молекулярна структура **4.4-4в**. Еліпсоїди теплових коливань зображені з вірогідністю 50%.

РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Стартові субстрати отримані з комерційно доступних джерел (Aldrich, Fluka, Fluorochem, Enamine Ltd). Хіральні органокаталізатори **3.5-6, 3.5-7, 3.5-8** були отримані за відомими методиками [513]. Всі розчинники були очищені та осушені стандартними методами. Температури топлення всіх синтезованих речовин визначались на приладі з капілярною трубкою і не відкоректовувались. ІЧ спектри вимірювались на спектрометрі UR-20 в таблетках KBr. Спектри ЯМР ^{1}H, ^{19}F та ^{13}C розчинів в $(CD_3)_2SO$ або $CDCl_3$ вимірювались на спектрометрі Varian VXR-300, Variane Mercury-400 та Bruker Avance DRX-500, внутрішні стандарти ТМС (^{1}H і ^{13}C), CCl_3F (^{19}F). Елементні аналізи виконувались на мікроаналізаторі Perkin-Elmer CHNO/S Ser.II 2400. Хроматомас-спектрометричний аналіз проводився на приладі APCI MS Agilent (1100\DAD\MSD VL G1965a). GC-MS спектри були записані на приладі з електронною іонізацією (EI). Мас-спектри високої роздільної здатності (high-resolution accurate mass measurements, HRMS) були записані на приладі Maxis Bruker 4G (positive mode with an ESI source on a Q-TOF mass spectrometer, точність 2 м.ч., надано “Fédération de Recherche” ICOA/CBM, FR2708). Кути питомого обертання вимірювались на поляриметрі Anton Paar MCP 300 (довжина кювети 100 мм, λ = 589 нм). Препаративна хроматографія проводилась при низькому тиску (до 3 атм) на приладі CombiFlash

Cот.топл.anion з автоматичним колектором фракцій (Teledyne-Isco) та УФ детектором. Енантіомерне співвідношення сполук визначалось записом спектру ЯМР ^{19}F неочищеного реакційного продукту в присутності 1 екв ЛЗР – *mpic*[3-(гептафторобутирил)-*d*-камфорато]європію (III) в $CDCl_3$. Тонкошарова хроматографія проводилась на пластинах ALUGRAM Xtra SIL G/UV_{254} Macherey-Nagel. Рентгеноструктурне дослідження проводилось на дифрактометрі Bruker Smart APEX-II CCD або RIGAKU XtaLabPro з використанням монохроматичного Mo-Kα випромінення (λ=0.71073Å). В експериментальній частині приведені характеристики лише обмеженого кола синтезованих сполук.

Експериментальна частина до розділу 1.2

S(+)-4-Аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-они 1.2-2а-д. До розчину 0.036 моль відповідного арилтрифторометилкетіміну **1.2-1** в 50 мл диметилсульфоксиду і 20 мл ацетону додавали 0.42 г (10%) *L*-проліну, перемішували впродовж 72 год при 20 °C, осад відфільтровували, фільтрат розбавляли 50 мл води та екстрагували хлористим метиленом (3×15 мл). Органічний шар промивали 30 мл 15% соляної кислоти, водний шар відокремлювали, нейтралізували концентрованим розчином карбонату калію, олієподібну речовину екстрагували хлористим метиленом (2×15 мл), сушили над Na_2SO_4, фільтрували і випарювали.

S(-)-4-Бромо-N-[3-оксо-1-феніл-1-(трифторометил)бутил]бензамід 1.2-3а. До розчину 0.5 г (0.00216 моль) 4-аміно-4-(4-метилфеніл)-5,5,5-трифторопентан-2-ону **1.2-2б** в 6 мл безводного діоксану додавали 0.44 г (0.0043 моль) ангідриду 4-бромобензойної кислоти. Реакційну суміш кип’ятили 4 год, розчинник упарювали, олієподібний залишок промивали концентрованим розчином карбонату калію, екстрагували хлористим метиленом (2×10 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і випарювали. Утворену олієподібну речовину розчиняли в 5 мл метанолу і додавали 1 мл води. Утворений осад фільтрували, кристалізували з суміші бензен-гексан, 3:1. Вихід

94 %, т.топл. 216-218 ˚С, *ee*=100%. ІЧ-спектр, ν, $см^{-1}$ 1710, 1730 (C=O), 3370 (N-H). Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ, м.ч.: 2.22 с (3H, CH_3), 3.40 д (1H, CH_2, *J* 18 Гц), 3.69 д (1H, CH_2, *J* 18 Гц), 7.38-7.46 м ($5H_{аром.}$), 7.60 с (1H, NH), 7.62 д ($2H_{аром.}$, *J* 9.0 Гц), 7.71 д ($2H_{аром.}$, *J* 9.0 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F, $CDCl_3$, δ, м.ч.: -73.27. Спектр ЯМР ^{13}C, $CDCl_3$, δ, м.ч.: 31.93 (CH_3), 44.73 (CH_2), 63.91 кв (C^1, *J* 27.5 Гц), 125.51 кв (CF_3, *J* 287.2 Гц), 125.78, 126.79, 128.82, 128.84, 128.88, 132.00, 133.19, 135.82 ($C_{аром.}$), 165.90 (C=O), 205.13 (C=O). $[\alpha]_D^{20}$ = -45.68 (c = 0.74; MeOH). Знайдено, %: C 52.25; H 3.62; N 3.37. $C_{18}H_{15}BrF_3NO_2$. Вирахувано, %: C 52.19; H 3.65; N 3.38.

Експериментальна частина до розділу 1.3

Загальна методика синтезу амінокислот 1.3-3а-х

Стадія 1. Реакція кетонів 1.3-1а-у з гексаметилдисілазидом літію. Синтез сполук 1.3-2а-х без очистки. До розчину 1.5 ммоль кетону **1.3-1а-х** в 10 мл безводного гексану при охолодженні до 0–5 °С додавали розчин гексаметилдисілазиду літію в гексані (1.0 М, 1.65 мл) протягом 5 хв в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували при 0–5 °С протягом 20 хв та 2 год при кімнатній температурі. Після охолодження реакційної суміші до 0–5 °С при інтенсивному перемішуванні додавали 5 мл холодної води, отриману суміш перемішували протягом 5 хв при 0–5 °С. Органічний шар відділяли, промивали водою (2×10 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували, упарювали та висушували при 35–40 °С та 15 мм. рт. ст. протягом 1 год. Отримані сполуки **1.3-2а-х** вводились в наступне перетворення, без додаткової очистки.

Стадія 2. До розчину сполук **1.3-2а-х** в 1 мл безводного ацетонітрилу додавали 0.31 г (3 ммоль) малонової кислоти і перемішували при 80 °С протягом 2 год. Після охолодження реакційну суміш обробляли залежно від конкретного прикладу. Виходи розраховувались відносно кетонів **1.3-1а-х**. Для сполук **1.3-3а-є,ї,й,л,п,р,т,ф** реакційну суміш після стандартної процедури упарювали досуха, залишок розчиняли в 3 мл 10% водного розчину HCl.

Розчин упарювали досуха, залишок обробляли 3 мл етилацетату, білий осад фільтровували, промивали етилацетатом (3×3 мл), сушили та розчиняли у 3 мл води. До отриманого розчину додавали 0.12 г (1.37 ммоль) водного розчину $NaHCO_3$. Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі 1 год, осад відфільтровували, промивали водою (3×3 мл) та сушили. Для сполук **1.3-3ж-і,к,м-о,с,у,х** реакційну суміш після стандартної процедури упарювали досуха, залишок обробляли 3 мл води, осад відфільтровували, промивали водою (3×3 мл), петролейним ефіром (2×5 мл) та сушили. В усіх випадках виходи розраховувались відносно кетонів **1.3-1а-х**.

3-Аміно-4,4,4-трифторо-3-*р*-толілбутанова кислота 1.3-3б. 267 мг, 72 %. Т.топл. 157–159 °С. ІЧ спектр: νmax 2774, 1643, 1567, 1397, 1319, 1162, 806, 660. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 171.0, 137.9, 135.0, 129.1, 127.4, 126.7 (q, J = 287 Hz), 60.3, 39.5, 21.0. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –77.9 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{11}H_{13}F_3NO_2$ $[M+H]^+$: 248.0892, знайдено 248.0894.

3-Аміно-3-(4-*терт*-бутилфеніл)-4,4,4-трифторобутанова кислота 1.3-3в. 330 мг, 76 %. Т.топл. 211–213 °С. ІЧ спектр: νmax 2966, 2871, 1644, 1580, 1474, 1393, 1272, 1172, 991, 822, 663. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.92 (br s, 3H), 3.21 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 171.1, 150.9, 135.0, 126.7 (q, J = 286 Hz), 125.4, 60.2 (q, J = 26 Hz), 39.5, 34.6, 31.5. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –77.8 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{14}H_{19}F_3NO_2$ $[M+H]^+$: 290.1362, знайдено 290.1362.

3-Аміно-4,4,4-трифторо-3-(4-(трифторометил)феніл)бутанова кислота 1.3-3г. 307 мг, 68 %. Т.топл. 145–147 °С. ІЧ спектр: νmax 2853, 1643, 1569, 1483, 1398, 1324, 1269, 1166, 1117, 1073, 660. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.00 (br s, 3H), 3.36 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 16.2 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 170.9, 143.2, 129.1 (q, J = 31 Hz), 128.7, 126.5 (q, J = 286 Hz), 125.3 (q, J = 4 Hz), 124.4 (q, J = 270 Hz),

60.7 (q, J = 26 Hz), 40.6. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –61.13 (s, 3F), –77.57 (s, 3F). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{11}H_{10}F_6NO_2$ $[M+H]^+$: 302.0610, знайдено 302.0609.

3-Аміно-3-(4-(диметиламіно)феніл)-4,4,4-трифторобутанова кислота 1.3-3д. 273 мг, 66 %. Т.топл. 141–143 °C. ІЧ спектр: νmax 2889, 1618, 1574, 1477, 1327, 1162, 812, 660. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 2.90 (m, 7H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 171.1, 150.4, 128.1, 126.9 (q, J = 289 Hz), 124.4, 112.11, 59.7 (q, J = 26 Hz), 39.4. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –78.13 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{12}H_{16}F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$: 277.1158, знайдено 277.1158.

3-Аміно-3-(4-метоксифеніл)-4,4,4-трифторобутанова кислота 1.3-3е. 292 мг, 74 %. Т.топл. 151–153 °C. ІЧ спектр: νmax 3079, 2844, 2781, 1642, 1539, 1516, 1397, 1320, 1257, 1158, 1087, 1000, 820, 661. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.15 (br s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.19 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 15.9 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 171.1, 159.4, 129.75, 128.8, 126.7 (q, J = 280 Hz), 113.9, 60.0 (q, J = 26 Hz), 55.5, 39.6. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –78.05 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{11}H_{13}F_3NO_3$ $[M+H]^+$: 264.0842, знайдено 264.0841.

3-Аміно-4,4,4-трифторо-3-(4-(трифторометокси)феніл)бутанова кислота 1.3-3є. 328 мг, 69 %. Т.топл. 167–169 °C. ІЧ спектр: νmax 2783, 1644, 1547, 1402, 1267, 1203, 1169, 956, 842, 660. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 16.1 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 170.9, 148.6, 129.8, 126.4 (q, J = 293 Hz), 120.8, 120.5 (q, J = 255 Hz), 60.4 (q, J = 26 Hz), 39.9. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –56.80 (s, 3F), –77.73 (s, 3F). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{11}H_{10}F_6NO_3$ $[M+H]^+$: 318.0559, знайдено 318.0560.

3-Аміно-4,4,4-трифторо-3-(4-фторофеніл)бутанова кислота 1.3-3ж. 279 мг, 74 %. Т.топл. 179–181 °C. ІЧ спектр: νmax 2999, 2876, 2766, 1621, 1570, 1401, 1248, 1173, 825, 662. ^{1}H ЯМР (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.69 (s, 2H), 7.21 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.08 (br s, 3H), 3.26 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 16.0 Hz, 1H).

^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO-d_6): δ 171.0, 162.3 (d, J = 246 Hz), 126.6 (q, J = 286 Hz), 115.2 (d, J = 21 Hz), 60.57 (q, J = 26 Hz), 39.92. ^{19}F ЯМР (470 MHz, DMSO-d_6): δ –78.5 (s, 3F), –115.3 (s, 1F). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{10}H_{10}F_4NO_2$ $[M+H]^+$: 252.0642, знайдено 252.0641.

3-Аміно-3-(4-хлорофеніл)-4,4,4-трифторобутанова кислота 1.3-3з. 281 мг, 70 %. Т.топл. 156–158 °C. ІЧ спектр: νmax 2873, 2714, 1626, 1565, 1418, 1257, 1158, 1009, 820, 664. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 15.8 Hz, 2H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO-d_6): δ 170.8, 137.4, 133.5, 129.6, 128.4, 126.5 (q, J = 286 Hz), 60.4 (q, J = 26 Hz), 39.6. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –78.3 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{10}H_{10}ClF_3NO_2$ $[M+H]^+$: 268.0346, знайдено 268.0342.

3-Аміно-3-(4-бромофеніл)-4,4,4-трифторобутанова кислота 1.3-3и. 337 мг, 72 %. Т.топл. 135–137 °C. ІЧ спектр: νmax 2870, 1625, 1556, 1402, 1244, 1139, 1021, 807, 661. ^{1}H ЯМР (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.59 (s, 4H), 3.26 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 16.1 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO-d_6): δ 171.0, 137.9, 131.4, 130.0, 126.5 (q, J = 286 Hz), 122.2, 60.5 (q, J = 26 Hz), 39.6. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –78.3 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{10}H_{10}BrF_3NO_2$ $[M+H]^+$: 311.9841, знайдено 311.9840.

3-Аміно-4,4,4-трифторо-3-(3-(трифторометил)феніл)бутанова кислота 1.3-3і. 348 мг, 77 %. Т.топл. 162–164 °C. ІЧ спектр: νmax 3356, 3277, 1716, 1522, 1426, 1329, 1221, 1126, 1045, 803, 699. ^{1}H ЯМР (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.03 (s, 1H), 7.95 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.22 (br s, 3H), 3.38 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 16.1 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO-d_6): δ 170.9, 140.0, 131.9, 129.5, 129.4 (q, J = 33 Hz), 126.5 (q, J = 286 Hz), 125.3 (q, J = 4 Hz), 124.7 (q, J = 272 Hz), 124.4 (q, J = 4 Hz), 60.7 (q, J = 26 Hz), 39.6. ^{19}F ЯМР (470 MHz, DMSO-d_6): δ –61.0 (s, 3F), –77.8 (s, 3F). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{11}H_{10}F_6NO_2$ $[M+H]^+$: 302.0610, знайдено 302.0610.

3-Аміно-4,4,4-трифторо-3-(3-метоксифеніл)бутанова кислота 1.3-3ї. 288 мг, 73 %. Т.топл. 147–149 °C. ІЧ спектр: νmax 3104, 2808, 2767, 1641, 1545, 1520, 1386, 1325, 1273, 1160, 1077, 813, 663. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ

7.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.11 (br s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.23 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 171.1, 159.5, 139.8, 129.6, 126.6 (q, *J* = 286 Hz), 119.7, 114.2, 113.5, 60.5 (q, *J* = 27 Hz), 55.6, 39.7. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –76.8 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{11}H_{13}F_3NO_3$ $[M+H]^+$: 264.0842, знайдено 264.0839.

3-Аміно-4,4,4-трифторо-3-(3-нітрофеніл)бутанова кислота 1.3-3й. 284 мг, 68 %. Т.топл. 141–143 °C. ІЧ спектр: νmax 2830, 2712, 1642, 1533, 1524, 1362, 1306, 1217, 1155, 1071, 828, 662. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.55 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 8.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.69 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO-d_6): δ 170.8, 148.3, 141.0, 134.5, 130.1, 126.4 (q, *J* = 286 Hz), 123.6, 122.7, 60.7 (q, *J* = 26 Hz), 39.8. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –78.1 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{10}H_{10}F_3N_2O_4$ $[M+H]^+$: 279.0587, знайдено 279.0588.

3-Аміно-4,4,4-трифторо-3-(3-фторофеніл)бутанова кислота 1.3-3к. 283 мг, 75 %. Т.топл. 170–172 °C. ІЧ спектр: νmax 3065, 2781, 1645, 1546, 1443, 1398, 1268, 1179, 783, 692. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65 – 7.35 (m, 3H), 7.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 181.0, 162.4 (d, *J* = 243 Hz), 141.4 (d, *J* = 8 Hz), 130.3 (d, *J* = 9 Hz), 125.8 (q, *J* = 286 Hz), 123.8, 115.4 (d, *J* = 20 Hz), 115.0 (d, *J* = 23 Hz), 60.5 (q, *J* = 26 Hz), 39.6. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –77.74 (s, 3F), –113.28 (s, 1F). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{10}H_{10}F_4NO_2$ $[M+H]^+$: 252.0642, знайдено 252.0641.

3-Аміно-4,4,4-трифторо-3-(2-метоксифеніл)бутанова кислота 1.3-3л. 280 мг, 71 %. Т.топл. 159–161 °C. ІЧ спектр: νmax 3039, 2841, 1642, 1537, 1426, 1256, 1177, 1077, 1030, 749, 662. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.88 (br s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 171.5, 158.4, 130.5, 130.3, 126.8 (q, *J* = 287 Hz), 125.1, 120.8, 113.0, 60.7 (q, *J* = 27 Hz), 56.2, 39.7. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6):

δ –77.6 (s). HRMS (ESI+): вирахувано C11H13F3NO3 $[M+H]^+$: 264.0842, знайдено 264.0841.

3-Аміно-3-(4-бромо-3-хлорофеніл)-4,4,4-трифторобутанова кислота 1.3-3м. 364 мг, 70 %. Т.топл. 158–160 °C. ІЧ спектр: νmax 3342, 3250, 2871, 1650, 1559, 1388, 1343, 1172, 1036, 847, 804, 680. ^{1}H ЯМР (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.93 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 16.2 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO-d_6): δ 170.9, 140.5, 133.8, 133.5, 130.0, 128.4, 126.3 (q, J = 286 Hz), 121.9, 60.5 (q, J = 26 Hz), 39.5. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): –78.2 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{10}H_9BrClF_3NO_2$ $[M+H]^+$: 345.9451, знайдено 345.9451.

3-Аміно-3-(3,5-дихлорофеніл)-4,4,4-трифторобутанова кислота 1.3-3н. 331 мг, 73 %. Т.топл. 169–171 °C. ІЧ спектр: νmax 3357, 3276, 2877, 1636, 1569, 1427, 1325, 1163, 1059, 850, 805, 682. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.74 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 6.31 (br s, 3H), 3.45 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 16.3 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 170.8, 142.8, 134.3, 128.3, 126.9, 126.2 (q, J = 287 Hz), 60.7 (q, J = 26 Hz), 39.6. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –77.6 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{10}H_9Cl_2F_3NO_2$ $[M+H]^+$: 301.9956, знайдено 301.9956.

3-Аміно-3-(4-бромо-3-хлоро-2-фторофеніл)-4,4,4-трифторобутанова кислота 1.3-3о. 388 мг, 71 %. Т.топл. 182–184 °C. ІЧ спектр: νmax 2887, 1630, 1592, 1548, 1395, 1186, 1088, 865, 664. ^{1}H ЯМР (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.77 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.22 (br s, 3H), 3.42 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 16.3 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO-d_6): δ 170.8, 156.3 (d, J = 253 Hz), 130.7 (d, J = 4 Hz), 129.0 (d, J = 3 Hz), 126.5 (d, J = 13 Hz), 126.2 (q, J = 287 Hz), 123.7, 122.1 (d, J = 23 Hz), 60.4 (q, J = 28 Hz), 39.2 (d, J = 9 Hz). ^{19}F ЯМР (470 MHz, DMSO-d_6): –78.3 (d, J = 14 Hz, 3F), –104.4 (m, 1F). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{10}H_8BrClF_4NO_2$ $[M+H]^+$: 363.9357, знайдено 363.9355.

3-Аміно-3-(3,4-диметоксифеніл)-4,4,4-трифторобутанова кислота 1.3-3п. 312 мг, 71 %. Т.топл. 136–138 °C. ІЧ спектр: νmax 3129, 2799, 2760, 1642, 1538, 1515, 1380, 1331, 1292, 1176, 1005, 823, 667. ^{1}H ЯМР (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.21 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.29 (br

s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.18 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO-d_6): δ 171.1, 149.1, 148.6, 130.2, 126.7 (q, *J* = 285 Hz), 120.1, 111.8, 111.6, 60.2 (q, *J* = 26 Hz), 56.1, 55.9, 39.6. ^{19}F ЯМР (470 MHz, DMSO-d_6): –77.9 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{12}H_{15}F_3NO_4$ $[M+H]^+$: 294.0947, знайдено 294.0946.

3-Аміно-3-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)-4,4,4-трифторобутаноєва кислота 1.3-3р. 293 мг, 67 %. Т.топл. 152–154 °C. ІЧ спектр: νmax 3053, 2874, 1648, 1567, 1513, 1436, 1399, 1305, 1178, 1068, 672. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.15 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.24 (s, 4H), 3.15 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 171.0, 143.7, 143.6, 130.9, 126.6 (q, *J* = 286 Hz), 120.4, 117.0, 116.7, 64.5, 60.0 (q, *J* = 26 Hz), 39.5. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –77.9 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{12}H_{13}F_3NO_4$ $[M+H]^+$: 292.0791, знайдено 292.0793.

3-Аміно-4,4,4-трифторо-3-(нафтален-2-іл)бутанова кислота 1.3-3с. 302 мг, 71 %. Т.топл. 117–119 °C. ІЧ спектр: νmax 2872, 1633, 1581, 1467, 1385, 1271, 1172, 812, 746, 678. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.24 (s, 1H), 7.90-7.93 (m, 3H), 7.77-7.80 (m, 1H), 7.54 (s, 2H), 3.41 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, DMSO-d_6): δ 171.1, 135.8, 132.9, 132.8, 128.7, 127.9, 127.71, 127.1, 126.8, 126.8 (q, *J* = 286 Hz), 125.2, 60.7 (q, *J* = 25 Hz), 39.8. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): –77.9 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{14}H_{13}F_3NO_2$ $[M+H]^+$: 284.0892, знайдено 284.0891.

3-Аміно-4,4,4-трифторо-3-(тіофен-2-іл)бутанова кислота 1.3-3т. 248 мг, 69 %. Т.топл. 127–129 °C. ІЧ спектр: νmax 3081, 2911, 2786, 1640, 1538, 1426, 1324, 1274, 1185, 1151, 696, 666. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.53 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.14 (br s, 3H), 3.08 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 170.9, 143.2, 127.5, 127.1, 126.9, 126.1 (q, *J* = 286 Hz), 59.7 (q, *J* = 28 Hz), 40.8. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –78.5 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_8H_9F_3NO_2S$ $[M+H]^+$: 240.0300, знайдено 240.0298.

3-Аміно-3-(бензофуран-2-іл)-4,4,4-трифторобутанова кислота 1.3-3у. 266 мг, 65 %. Т.топл. 169–171 °C. ІЧ спектр: νmax 3362, 3300, 2993, 1702, 1584, 1452, 1295, 1181, 1040, 987, 752, 666. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.21 (br s, 3H), 3.20 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 15.7 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 170.6, 155.0, 154.8, 128.05, 125.8 (q, J = 286 Hz), 125.2, 123.6, 121.8, 111.7, 106.6, 58.9 (q, J = 28 Hz), 37.9. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –78.1 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{12}H_{11}F_3NO_3$ $[M+H]^+$: 274.0685, знайдено 274.0686.

3-Аміно-4-хлоро-4,4-дифторо-3-фенілбутанова кислота 1.3-3ф. 262 мг, 70 %. Т.топл. 154–156 °C. ІЧ спектр: νmax 3082, 2796, 1644, 1537, 1394, 1308, 1218, 1095, 982, 928, 691. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.51 – 7.24 (m, 3H), 3.31 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 15.8 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 171.0, 138.3, 132.8 (t, J = 302 Hz), 128.6, 128.4, 128.0, 64.8 (t, J = 22 Hz), 40.2. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –61.5 (d, J = 158 Hz, 1F), –61.9 (d, J = 158 Hz, 1F). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{10}H_{11}ClF_2NO_2$ $[M+H]^+$: 250.0440, знайдено 250.0439.

3-Аміно-4,4,5,5,5-пентафторо-3-фенілпентанова кислота 1.3-3х. 297 мг, 70 %. Т.топл. 152–154 °C. ІЧ спектр: νmax 3104, 2834, 1644, 1563, 1396, 1320, 1218, 1189, 1119, 1024, 693. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.45 – 7.30 (m, 3H), 6.18 (br s, 2H), 3.31 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 15.9 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 171.1, 137.9, 128.5, 128.4, 127.7, 118.3 (m), 60.8 (t, J = 22 Hz), 39.9. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –76.8 (s, 3F), –118.8 (d, J = 271 Hz, 1F), –119.6 (d, J = 271 Hz, 1F). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{11}H_{11}F_5NO_2$ $[M+H]^+$: 284.0704, знайдено 284.0701.

Синтез естерів амінокислот 1.3-5а,б,г. Неочищену сполуку **1.3-2а-в**, отриману з 15 ммоль кетону **1.3-1а-в,** розчиняли в 1 мл безводного ацетонітрилу, додавали до розчину 4.5 ммоль моноестеру кислоти **1.3-4а-в** і перемішували при 80 °C протягом 2 год. Після охолодження реакційну суміш упарювали, залишок розчиняли в 10 мл петролейного етеру і промивали

отриманий розчин водним розчином $NaHCO_3$ (0.5 M, 3×10 мл) і водою (10 мл). Органічний шар відділяли, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та упарювали. Отриманий продукт очищували колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш хлороформ-метанол (98:2). Виходи розраховували відносно вихідних кетонів **1.3-1а-в**.

терт-Бутил 3-аміно-4,4,4-трифторо-3-фенілбутаноат 1.3-5а. 334 мг, 77 %. **ІЧ спектр**: νmax 3400, 3361, 2979, 2935, 1722, 1606, 1449, 1368, 1249, 1145, 836, 698. **^{1}H ЯМР** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.42–7.34 (m, 3H), 3.19 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.36 (br s, 2H), 1.26 (s, 9H). **^{13}C ЯМР** (101 MHz, $CDCl_3$): δ 168.7, 137.5, 128.3, 128.2, 126.9, 126.1 (q, *J* = 285 Hz), 81.6, 60.8 (q, *J* = 27 Hz), 42.0, 27.7. **^{19}F ЯМР** (376 MHz, $CDCl_3$): δ –79.1 (s). **HRMS** (ESI+): вирахувано $C_{14}H_{19}F_3NO_2$ $[M+H]^+$: 290.1362, знайдено 290.1363.

Феніл 3-аміно-4,4,4-трифторо-3-фенілбутаноат 1.3-5б. 362 мг, 78 %. Т.топл. 62–64 °C. ІЧ спектр: νmax 3408, 3338, 2922, 1749, 1488, 1320, 1151, 1003, 814, 665. ^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.50–7.39 (m, 3H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.54 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 2.43 (br s, 2H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, $CDCl_3$): δ 168.2, 150.0, 137.0, 129.4, 128.7, 128.5, 126.9, 126.1, 126.1 (q, *J* = 285 Hz), 121.3, 60.9 (q, *J* = 27 Hz), 41.1. ^{19}F ЯМР (376 MHz, $CDCl_3$): δ –78.9 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{16}H_{14}F_3NO_2$ $[M+H]^+$: 310.1049, знайдено 310.1052.

(1R,2S,5R)-2-Ізопропіл-5-метилциклогексил-3-аміно-4,4,4-трифторо-3-фенілбутаноат 1.3-5в, *d.r.* 65:35. 435 мг, 78 %. ІЧ спектр: νmax 3401, 2955, 2928, 2870, 1725, 1606, 1449, 1148, 983, 697. ^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.46–7.32 (m, 3H), 4.58 (qd, *J* = 10.7, 4.3 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.40 (br s, 2H), 1.82 (d, *J* = 11.6 Hz, 0.35H), 1.69–1.49 (m, 3.65H), 1.38 (s, 1H), 1.27 (s, 1H), 0.97 (s, 1H), 0.88–0.72 (m, 8H), 0.66 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 0.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, $CDCl_3$): δ 169.2, 137.3, 128.42, 128.39, 128.3, 126.9, 126.8, 126.0 (q, *J* = 285 Hz), 75.0, 74.9, 60.8 (q, *J* = 27 Hz), 46.8, 46.7, 41.0, 40.9, 40.5, 34.1, 31.3, 31.3, 25.93, 25.85, 23.2,

23.1, 21.91, 21.86, 20.8, 16.0, 15.8. ^{19}F ЯМР (376 MHz, $CDCl_3$): δ –79.1 (s, 0.33F), –79.2 (s, 0.67F). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{20}H_{29}F_3NO_2$ $[M+H]^+$: 372.2144, знайдено 372.2148.

Синтез 1-етил 5-феніл 3-аміно-2,2-дифторо-3-фенілпентандіоата 1.3-5в. До розчину 0.34 г (1.5 ммоль) етил 2,2-дифторо-3-оксо-3-фенілпропаноату **1.3-1у** в 10 мл безводного гексану, охолодженого до 0–5 °С додавали протягом 10 хв розчин гексаметилдисилазіду літію в гексані (1.0 М, 1.80 мл) в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували при 0–5 °С протягом 20 хв і 2 год при кімнатній температурі. Суміш охолоджували до 0–5 °С та виливали при перемішуванні в холодний водний розчин хлориду амонію (3 ммоль, 5 мл). Отриману суміш перемішували при 0–5 °С протягом 5 хв, органічний шар відділяли, промивали 10 мл води, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і упарювали. Отримане коричневе масло сушили при 35–40 °С та 15 мм. рт. ст. протягом 1 год і використовували для синтезу сполуки **1.3-5в** за процедурою, описаною для сполук **1.3-5а-в** без додаткової очистки.

Синтез (R)-3-аміно-3,3,3-трифторо-3-фенілбутанової кислоти (R)-1.3-3а. 4 г (3.6 ммоль) ментилового естеру **1.3-5г** розчиняли в 5 мл пентану та залишали на ніч при –20 ºС. Мажорний діастереомер, який випадав у вигляді білого кристалічного осаду відділяли фільтруванням. Для отримання мажорного діастереомера з чистотою 95% та виходом 38% перекристалізацію проводили три рази. Кут обертання площини поляризованого світла склав відповідно –44.8º (С 0.5, хлороформ). Розчин 1.11 г (3 ммоль) мажорного діастереомера ментилового естеру (*R*)-**1.3-5г** в суміші 10 мл концентрованої соляної кислоти та 10 мл діоксану кип’ятили протягом 20 год. Реакційну суміш упарювали, залишок обробляли 5 мл етилацетату. Продукт відділяли у вигляді білого кристалічного осаду фільтруванням, промивали етилацетатом (2×5 мл) та висушували. Вихід 22%. Кут обертання площини поляризованого світла становив –42.7º (С 0.5, вода).

Синтез α-гідрокси-β-CF_3-β-амінокислот 1.3-6а-ж здійснювали за стандартною процедурою для одержання сполук **1.3-3а-х**, використовуючи

замість малонової кислоти 0.54 г (4.5 ммоль) 2-гідроксималонової кислоти. Очистку отриманих продуктів здійснювали перекристалізацією з ацетонітрилу. Виходи розраховували відносно відповідного кетону **1.3-1.**

(2*R,3*S**)-3-Аміно-4,4,4-трифторо-2-гідрокси-3-фенілбутанова кислота 1.3-6а.** 146 мг, 39 %. Т.топл. 248–250 °С. ІЧ спектр: νmax 3075, 1621, 1450, 1301, 1181, 1144, 1038, 993, 760, 693. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.78 (s, 2H), 7.37 (s, 3H), 5.67 (br s, 4H), 4.57 (s, 1H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 173.1, 136.0, 128.8, 128.3, 128.0, 126.2 (q, J = 289 Hz), 73.1, 63.7 (q, J = 25 Hz). ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –72.9 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{10}H_{11}F_3NO_3$ $[M+H]^+$: 250.0685, знайдено 250.0685.

(2*R,3*S**)-3-Аміно-4,4,4-трифторо-2-гідрокси-3-п-толілбутанова кислота 1.3-3б.** 150 мг, 38 %. Т.топл. 248–250 °С. ІЧ спектр: νmax 3063, 1632, 1594, 1468, 1381, 1300, 1206, 1178, 1156, 1039, 811, 683. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.15 (br s, 4H), 4.53 (s, 1H), 2.30 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 173.1, 138.2, 132.8, 128.9, 127.9, 126.2 (q, J = 289 Hz), 73.1, 63.3 (q, J = 25 Hz), 20.98. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –73.0 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{11}H_{13}F_3NO_3$ $[M+H]^+$: 264.0842, знайдено 264.0842.

(2*R,3*S**)-3-Аміно-3-(4-бромофеніл)-4,4,4-трифторо-2-гідроксибутанова кислота 1.3-6в.** 167 мг, 34 %. Т.топл. 217–219 °С. ІЧ спектр: νmax 3045, 2873, 1615, 1591, 1437, 1310, 1206, 1172, 1033, 767. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.24 (br s, 4H), 4.54 (s, H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 172.9, 135.8, 131.2, 130.5, 126.1 (q, J = 287 Hz), 122.5, 73.3, 63.6 (q, J = 25 Hz). ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –73.0 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{10}H_{10}BrF_3NO_3$ $[M+H]^+$: 327.9790, знайдено 327.9791.

(2*R,3*S**)-3-Аміно-4,4,4-трифторо-2-гідрокси-3-(3-метоксифеніл)бутанова кислота 1.3-6г.** 151 мг, 36 %. Т.топл. 208–210 °С. ІЧ спектр: νmax 3057, 2844, 1610, 1585, 1450, 1307, 1180, 1147, 1044, 780, 734. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.35 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.9

Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.02 (s, 4H), 4.54 (s, 1H), 3.76 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 173.0, 159.2, 137.5, 129.3, 126.2 (q, *J* = 287 Hz), 120.2, 114.6, 113.8, 73.2, 63.6 (q, *J* = 24 Hz), 55.5. ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –72.8 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{11}H_{13}F_3NO_4$ $[M+H]^+$: 280.0791, знайдено 280.0788.

(2*R,3*S**)-3-Аміно-4,4,4-трифторо-3-(3-фторофеніл)-2-гідроксибутанова кислота 1.3-6д.** 132 мг, 33 %. Т.топл. 227–229 °C. ІЧ спектр: νmax 3067, 1620, 1596, 1445, 1383, 1307, 1213, 1179, 1142, 788, 703. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.43 (dd, *J* = 14.5, 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.76 (br s, 4H), 4.56 (s, 1H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 172.9, 162.1 (d, *J* = 243 Hz), 139.3 (d, *J* = 8 Hz), 130.1 (d, *J* = 8 Hz), 126.1 (q, *J* = 287 Hz), 124.3, 115.7 (d, *J* = 21 Hz), 115.4 (d, *J* = 24 Hz), 73.3, 63.7 (q, *J* = 24 Hz). ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –72.9 (s, 3F), (–113.3) – (–113.4) (m, 1F). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{10}H_{10}F_4NO_3$ $[M+H]^+$: 268.0591, знайдено 268.0590.

(2*R,3*S**)-3-аміно-3-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)-4,4-трифторо-2-гідроксибутанова кислота 1.3-3е.** 161 мг, 35 %. Т.топл. 220–222 °C. ІЧ спектр: νmax 3084, 1651, 1591, 1516, 1455, 1429, 1295, 1204, 1180, 1156, 1063, 896, 693. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.13 (s, 4H), 4.47 (s, 1H), 4.24 (s, 4H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 173.0, 144.0, 143.0, 128.5, 126.2 (q, *J* = 287 Hz), 121.0, 117.3, 116.7, 73.1, 64.6, 64.5, 62.9 (q, *J* = 24 Hz). ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –73.1 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{12}H_{13}F_3NO_5$ $[M+H]^+$: 308.0740, знайдено 308.0740.

(2*R,3*S**)-3-Аміно-4,4,4-трифторо-2-гідрокси-3-(тіофен-2-іл)бутанова кислота 1.3-6є.** 138 мг, 36 %. Т.топл. 213–215 °C. ІЧ спектр: νmax 3058, 1639, 1436, 1378, 1297, 1212, 1180, 1143, 738, 687. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.53 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.13 (br s, 4H), 4.45 (s, 1H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 172.6, 139.5, 127.6, 127.4, 126.9, 125.73 (q, *J* = 287 Hz), 73.2, 63.3 (q, *J* = 26 Hz). ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-

d_6): δ –74.1 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_8H_9F_3NO_3S$ $[M+H]^+$: 256.0249, знайдено 256.0247.

(2*R,3*S**)-3-Аміно-4,4,5,5,5-пентафуоро-2-гідрокси-3-фенілпентановая кислота 1.3-6ж.** 171 мг, 38 %. Т.топл. 202–204 °С. ІЧ спектр: νmax 3073, 1620, 1448, 1378, 1326, 1240, 1123, 1070, 993, 697. ^{1}H ЯМР (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 3H), 6.07 (s, 4H), 4.66 (s, 1H). ^{13}C ЯМР (101 MHz, DMSO-d_6): δ 173.4, 136.2, 128.7, 128.2, 128.1, 118.03 (m), 73.6, 63.8 (t, *J* = 20 Hz). ^{19}F ЯМР (376 MHz, DMSO-d_6): δ –76.3 (s, 3F), –115.4 (d, *J* = 275 Hz, 1F), –117.2 (d, *J* = 275 Hz, 1F). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{11}H_{11}F_5NO_3$ $[M+H]^+$: 300.0653, знайдено 300.0656.

Експериментальна частина до розділу 1.4

Етил 2-арил-1,1,1-трифторо-4-оксопентан-2-ілкарбамати 1.4-2а,б

Спосіб а. До розчину 1.6 ммоль карбамату **1.4-1а,б** та 8 ммоль (0.59 мл) безводного ацетону в ДМСО (5 мл) додавали 0.32 ммоль (0.036 г) L-проліну. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі упродовж 24 год, додавали воду та екстрагували 30 мл CH_2Cl_2 (2×15 мл). Органічний шар промивали 20 мл 5% р-ну $NaHCO_3$ та водою (3×20 мл), осушували над Na_2SO_4 та упарювали.

Спосіб б. 3.8 Ммоль (0.41 г) етил хлороформіату додавали до розчину 1.9 ммоль *β*-амінокетону (*S*)-**1.2-2а,б** в 5 мл безводного толуену. Реакційну суміш кип'ятили протягом 4 год та упарювали.

4-Арил-1-(4-хлорофеніл)-6-метил-4-трифторометил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-они 1.4-5а,б

Спосіб а. До розчину 0.61 ммоль сечовини **1.4-3а,б** та 3.1 ммоль (0.23 мл) ацетону в ДМСО (5 мл) додавали 0.12 ммоль (0.014 г) L-проліну та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 24 год, додавали 5 мл води та екстрагували 20 мл CH_2Cl_2. Органічний шар промивали 20 мл 5% р-ну $NaHCO_3$ та 60 мл води (3×20 мл), сушили над Na_2SO_4 та упарювали. Залишок розчиняли в 10 мл оцтової кислоти та кип'ятили упродовж

4 год. Розчинник упарювали, залишок обробляли 5 мл води та відфільтровували.

Спосіб б. 2 ммоль (0.307 г) 4-хлорофенілізоціанату додавали до розчину 2 ммоль *β*-амінокетону **1.2-2а,б** в 5 мл безводного бензену та кип'ятили протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, осад відфільтровували та сушили. Отримані сечовини **1.4-4а,б** розчиняли в 10 мл оцтової кислоти та кип'ятили протягом 4 год. Розчинник упарювали, залишок обробляли водою (5 мл), осад відфільтровували та сушили.

Алкіл N-(2-арил-3-нітро-1,1,1-трифторопропан-2-іл)карбамати 1.4-6а-є. До розчину 1.1 мл (0.02 моль) нітрометану та 0.055 мл (0.4 ммоль) триетиламіну в 6 мл безводного ДМСО додавали 4 ммоль N-алкіліденкарбамату **1.4-3а-є** і залишали при кімнатній температурі на 12 год. Реакційну суміш виливали у 30 мл води та екстрагували хлористим метиленом (2×15 мл). Органічний шар висушували Na_2SO_4, упарювали, залишок очищали кристалізацією із суміші гексан – ізопропанол, 6:1 (речовини **1.4-6а-д**), або з гексану (речовини **1.4-6 е,є**).

Експериментальна частина до розділу 2.1.2

S(-)-N-[1-Арил-3-оксо-1-(трифторометил)бутил]-2-арилацетаміди (2.1-6а-є). До розчину 0.002 моль β-амінокетону **1.202** в 10 мл безводного толуену додавали 0.0022 моль хлороангідриду фенілоцтової кислоти і кип'ятили впродовж 4-5 год. Розчинник упарювали, залишок кристалізували з гексану.

S(-)-(+)-3,6-Діарил-4-метил-6-трифторометил-5,6-дигідропіридин-2-(1*H*)-они (2.1-7а-є). До 15 мл 5%-ного розчину NaOH в MeOH додавали 0.0011 моль відповідного ацетаміду і залишали при кімнатній температурі на 24 год. Розчинник упарювали, твердий залишок розчиняли в 20 мл хлористого метилену, промивали 15 мл води, органічний шар відділяли, сушили над безводним Na_2SO_4, фільтрували і упарювали.

S(-)-3,6-Дифеніл-4-метил-6-(трифторометил)-5,6-дигідропіридин-2-(1H)-он 2.1-7а. Вихід 77 %, т.пл. 77-78˚С. ІЧ-спектр, KBr, ν, $см^{-1}$: 1649 (C=O),

3400 (N=H). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.76 с (3H, CH_3), 3.05 д (1H, CH_2, J=17.5 Гц), 3.30 д (1H, CH_2, J=17.5 Гц), 7.28 д (2H, J=7 Гц аром), 7.27-7.33 м (3H аром.,1H, NH), 7.54 д (2H, J=7.0 Гц аром). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.д: -78.78. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.75 (CH_3), 36.55 (CH_2), 62.27 кв (C^6, J=28.9 Гц), 127.58, 127.99, 128.87, 129.15, 129.97, 131.01, 134.39, 136.50 (Саром.), 127.31 кв (CF_3, J=274.1 Гц), 143.57 (C^4), 165.79 (C=O). $[\alpha]_D^{20}$= -3.08 (c=0.8). Знайдено,%: C 68.90; H 4.94; N 4.27. $C_{19}H_{16}F_3NO$. Вирахувано,%: C 68.87; H 4.87; N 4.23.

Експериментальна частина до розділу 2.1.3

S(+)-6-Арил-4-Метил-3-(трифторо)ацетил-6-трифторометил-5,6-дигідропіридин-2(1*H*)-они (2.1-8а-ж). До розчину 0.0016 моль β-амінокетону **1.2-2а-г** в 15 мл безводного ксилену (суміш ізомерів) додавали 0.18 мл (0.0016 моль) ацетооцтового естеру або в 15 мл безводного толуену додавали 0.24 мл (0.0016 моль) трифтороацетооцтового естеру і кип'ятили 4-6 год. Розчинник упарювали, залишок перекристалізовували з 60%-вого водного етанолу (у випадку сполук **2.1-8в**,**д-ж**) або ж очищали хроматографічно на пластині з силікагелем, елюєнт: етилацетат–гексан, 1:5 (у випадку сполук **2.1-8а**,**б**,**г**).

***S*-(+)-3-Ацетил-4-метил-6-(трифторометил)-6-феніл-5,6-дигідропіридин-2(1*H*)-он 2.1-8а.** Вихід 76%, т.топл. 113-115°C, α_D^{20} +37.4° (*c* 0.98, MeOH). ІЧ спектр, *ν*, см$^{-1}$: 3210 (NH), 1705, 1685 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, *δ*, м.ч.: 1.98 с (3H, CH_3), 2.34 с (3H, CH_3), 3.02 д (1H, CH_2, *J* 18.0 Гц), 3.20 д (1H, CH_2, *J* 18.0 Гц), 7.11 с (1H, NH), 7.42-7.44 м ($3H_{аром.}$), 7.50-7.53 м ($2H_{аром.}$). Спектр ЯМР ^{13}C, *δ*, м.ч.: 21.06 (CH_3), 31.39 (CH_3), 36.93 (C^5), 62.30 к (C^6, *J* 27.6 Гц), 124.93 к (CF_3, *J* 285.4 Гц), 126.15, 129.00, 129.38, 132.20 ($C_{аром.}$), 135.94 (C^4), 149.08 (C^3), 164.31 (C^2), 200.64 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F, *δ*, м.ч.: -78.76. Мас-спектр, *m/z* 298 $[M]^+$. Знайдено, %: C 60.58; H 4.77; N 4.73. $C_{15}H_{14}F_3NO_2$. Вирахувано, %: C 60.60; H 4.75; N 4.71. *M* 297.3.

S(-)-N-Арил-N'-[(1-арил-3-оксо-1-трифторометил)бутил]сечовини 2.1-9. До розчину 0,02 моль відповідного S(+)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-ону **1.2-2** в 40 мл сухого бензолу або толуолу додавали 0,02

моль арилізоціанату і нагрівали при 80 °С впродовж 5 годин, утворений осад відфільтровували і кристалізували із суміші бензол-гексан, 1:2.

S(-)-1,4-Діарил-4-трифторметил-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-они 2.1-10. Розчин 0,001 моль відповідної S(-)-N-арил-N'-[(1-арил-3-оксо-1-трифторо-метил)бутил]сечовини **2.1-9** в 10 мл оцтової кислоти кип'ятили впродовж 4 год, розчинник упарювали, до залишку додавали 5 мл води, твердий продукт відфільтровували, сушили на повітрі і кристалізували із суміші метанол – вода, 2:3.

S(-)-4-Арил-4-трифторметил-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-(ті)онів 2.1-11. До розчину 0,001 моль відповідного S(+)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-ону **1.2-2** в 10 мл оцтової кислоти додавали 0.003 моль ціанату або роданіду калію і суміш кип'ятили впродовж 2 год. Розчинник упарювали, до залишку додавали 5 мл 10% розчину гідрокарбонату натрію і екстрагували два рази по 20 мл дихлорметану. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і упарювали. Тверді продукти кристалізували із суміші метанол – вода, 1:3, маслоподібні речовини очищали колонковою хроматографією, використовуючи суміш етилацетат-гексан 2:1 як елюент.

S(-)-N-Ароїл-N'-[(1-арил-3-оксо-1-трифторометил)бутил]тіосечовини 2.1-12. До розчину 0.02 моль відповідного S(+)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-ону **1.2-2** в 40 мл сухого ацетонітрилу додавали 0.02 моль ароїлізотіоціанату і перемішували при кімнатній температурі впродовж 6 год. Утворений осад відфільтровували, промивали ацетонітрилом і сушили.

S(+)-6-(2-Арилвініл)-4-арил-4-трифторометил-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-они (2.1-14а-ж).

Метод а. До розчину 0.0027 моль β-амінокетону **1.2-2а-г** в 8-10 мл безводного ксилену при кімнатній температурі додавали розчин 0.0027 моль відповідного 1-хлоробензилізоціанату **2.1-13** в 5-10 мл безводного ксилену. Реакційну суміш кип'ятили 8 год, розчинник підупарювали до половини об'єму, залишок відфільтровували і перекристалізовували з суміші ксилен-гексан, 6:1.

Метод б. До розчину 0.5 г 0.002 моль піримідину **2.1-10а** в 8-10 мл безводного ксилену при кімнатній температурі додавали розчин 0.37 г (0.002 моль) *п*-бромобензальдегіду в 5-10 мл безводного ксилену. Реакційну суміш кип'ятили впродовж 8 год, розчинник підупарювали до 10 мл об'єму, залишок відфільтровували і перекристалізовували з суміші ксилен–гексан, 6:1.

S-(+)-6-[(*E*)-2-(4-Бромфеніл)вінил]-4-феніл-4-(трифторометил)-3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-он (2.1-14а). Вихід 60 %, т.топл. 235-236 ˚С. α_D^{20} = + 58.3 (с = 0.60; ДМСО). ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$: 1635 (С=С), 1690 (С=О), 3220, 3225 (NH). Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 5.45 с (1Н, Н^5), 6.82 д (1Н, α-СН=, *J* 16.5 Гц), 7.16 д (1Н, β-СН=, *J* 16.5 Гц), 7.40-7.44 м (5Н$_{аром.}$), 7.56 д (2Н$_{аром.}$, *J* 7.8 Гц), 7.62 д (2Н$_{аром.}$, *J* 7.8 Гц), 8.38 с (1Н, NH^3), 9.05 с (1Н, NH^1). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -77.04. Спектр ЯМР ^{13}С δ, м.ч.: 63.56 кв (С^4, *J* 28.9 Гц), 97.09 (С^5), 110.01 (α-СН=), 110.94 (β-СН=), 114.31(С^6), 116.17, 116.24, 116.26, 116.42, 119.03, 122.14, 123.34, 124.86 (С$_{аром.}$), 115.05 кв (CF_3, *J* 291.1 Гц), 152.01 (С^2). Мас-спектр: *m/z* [*M*]$^+$ 424. Знайдено,%: С 53.94; Н 3.35; N 6.61. $C_{19}H_{14}BrF_3N_2O$. Вирахувано,%: С 53.92; Н 3.33; N 6.62. М 423.2.

Реакція S-(+)-4-аміно-4-(4-метилфеніл)-5,5,5-трифторопентан-2-ону 1.2-2б з 1-хлоробензилізоціанатом 2.1-13в та *п*-хлоробензальдегідом. До розчину 0.66 г (0.0027 моль) β-амінокетону **1.2-2б** та 0,4 г (0.0027 моль) *п*-хлоробензальдегіду в 10 мл безводного ксилену додавали при кімнатній температурі розчин 0.64 г (0.0027) моль ізоціанату **2.1-13в** в 10 мл безводного ксилену та кип'ятили 8 год. Розчинник упарювали, залишок кристалізували з суміші ксилен-гексан, 6:1. В спектрі ЯМР ^{1}Н отриманної суміші продуктів продуктів поряд з іншими є типові синглети С-Н^5 протонів піримідинового циклу при 5.44 і 5.46 м.ч. Хроматомас-спектр суміші характеризується наявністю двох піків молекулярних йонів: [М+1]$^+$ 428, інтенсивність 57 % (**2.114д**) та [М+1]$^+$ 393, інтенсивність 43% (**2.114е**).

Загальний спосіб одержання 1-арил-5,5,5-трифторо-1-ізоціанатопентанонів 2.1-15а-г. До розчину 2.02 ммоль S(+)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-ону **1.2-2** в 10 мл сухого етилацетату додавали 1.02

ммоль (2.78 г) трифосгену та 3 краплі сухого триетиламіну. Суміш кипятили 15-20 год, розчинник упарювали. Вихід сухого залишку становить 85-90%. Продукт використовували для подальших перетворень без додаткової очистки.

Загальний спосіб одержання S(-)-1-арил-6-метил-4-трифторометил-3,4-дигідро-1,3-оксазин-2-онів 2.1-16а-г. До розчину 2.02 ммоль S(+)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-ону **1.2-2а-г** в 10 мл сухого етилацетату додавали 1.02 ммоль (2.78 г) трифосгену та 3 краплі DBU. Суміш кипятили 8-10 год. Розчинник упарювали, залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, етилацетат-гексан, 1:1).

Взаємодія 1-арил-5,5,5-трифторо-1-ізоціанатопентанонів 2.1-15а-г з амінами. До розчину 2 ммоль 1-арил-5,5,5-трифторо-1-ізоціанатопентанону **2.1-15а,б,г** в 10 мл сухого толуолу додавали 2 ммоль аміну (бутиламіну, бензиламіну або морфоліну). Суміш кипятили 5 год, розчинник упарювали. Отримували суміш дигідропіримідину та дигідрооксазину **2.1-16а,б**. В реакції з морфоліном залишок очищували колонковою хроматографією (силікагель, етилацетат-гексан, 2:1) і отримували сечовину **2.1-17**.

Експериментальна частина до розділу 2.1.4

S(-)-4-Арил-6-метил-4-трифторометил-4*H*-1,3-оксазини 2.1-19а-д. До розчину 0.001 моль аміду **2.1-18б,д,е,є,ж** в 10 мл безводного бензену додавали 0.23 г (0.0011 моль) PCl_5 і кип'ятили 8 год. Розчинник упарювали, до залишку додавали 15 мл хлористого метилену та 15 мл концентрованого розчину K_2CO_3 і перемішували 10 хв. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, сушили над Na_2SO_4, відфільтровували та упарювали.

S(-)-6-Метил-2,6-дифеніл-4-(трифторометил)-4Н-1,3-оксазин 2.1-19а. Вихід 87%. $[\alpha]_D^{20}$ = - 223.40 (с = 0.47; MeOH). ІЧ спектр, KBr, ν, $см^{-1}$: 1725 (C=N). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч.: 2.06 с (3H, CH_3), 5.38 с (1H, CH), 7.28-7.55 м ($6H_{аром.}$), 7.70 д ($2H_{аром.}$, *J* 7.0 Гц), 8.18 д ($2H_{аром.}$, *J* 7.0 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -79.69. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 18.80 (CH_3), 62.09 кв (C^4, *J* 28.9 Гц), 96.15 (C^5), 126.72, 127.82, 128.18, 128.30, 128.34, 131.47, 131.64, 140.65 ($C_{аром.}$), 125.85

кв (CF_3, *J* 284.1 Гц), 131.43(C^6), 153.59(C^2). Знайдено,%: C 68.85; H 4.97; N 4.83, O 5.32. $C_{18}H_{14}F_3NO$. Вирахувано,%: C 68.13; H 4.45; N 4.41, O 5.04.

S(+)-4-Арил-6-метил-4-трифторометил-4*H*-1,3-тіазини 2.1-20а-ж. До розчину 0.001 моль аміду **2.1-18а**,**в-з** в 15 мл безводного ксилену додавали 2.22 г (0.010 моль) P_2S_5 і кип'ятили при інтенсивному перемішуванні 18-20 годин. Реакційну суміш охолоджували, органічний шар декантували, розчинник упарювали, отримували олієподібні речовини з чистотою >95%.

S(+)-2,6-Диметил-4-феніл-4-(трифторометил)-4H-1,3-тіазин 2.1-20а. Вихід 78%. $[\alpha]_D^{20}$ = + 20.62 (c = 0.97; MeOH). ІЧ спектр, KBr, ν, $см^{-1}$: 1690 (C=N). Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч.: 2.12 с (3H, CH_3), 2.55 с (3H, CH_3), 6.01 с (1H, CH), 7.33-7.46 м ($5H_{аром.}$). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -77.88. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 21.87 (CH_3), 26.70 (CH_3), 69.58 кв (C^4, *J* 28.8 Гц), 113.26 (C^5), 127.81, 127.53, 128.24, 128.97 ($C_{аром.}$), 124.73 кв (CF_3, *J* 284.1 Гц), 131.43 (C^6), 136.81 (C^2). Знайдено,%: C 58.02; H 4.97; N 5.34, S 11.98. $C_{13}H_{12}F_3NS$. Вирахувано,%: C 57.55; H 4.46; N 5.16, S 11.82.

3-Гідрокси-5-арил-5-(трифторометил)імідазолідин-2,4-діони 2.3-4а-в. Загальна методика реакції Нефа. До розчину нітроаміду **1.4-6е-ж** (0.17 ммоль) у суміші ДМФ та води (7:1, 4 мл) додавали нітрит натрію (0.8 ммоль, 56 мг) та AcOH (0.3 мл). Суміш нагрівали при 40 °C впродовж 20 год (контроль TLC) і випаровували. До залишку додавали CH_2Cl_2 (20 мл). Органічний шар промивали водою (3×10 мл), сушили (Na_2SO_4) і випаровували. До залишку додавали воду (5 мл), відфільтровували осад, промивали водою (3 мл) і висушували.

3-Гідрокси-5-феніл-5-(трифторометил)імідазолідин-2,4-діон 2.3-4а: вихід 68%, т.топл. ~230°C (розклад). ^1H ЯМР (400 MHz, ДМСО-*d*6) м.ч.: 7.53 (br. s, 3H), 7.77 (br. s, 2H), 10.34 (br. s, 1H), 11.20 (br. s, 1H). ^{13}C ЯМР (100 MHz, ДМСО-*d*6) м.ч: 64.5 (q, *C*CF3, $^2J_{CF}$ 28.2 Hz), 122.5 (q, CF_3, $^1J_{CF}$ 286.7 Hz), 126.6 (Ar), 129.0 (Ar), 129.6 (Ar), 130.2 (Ar), 152.8 (C=O), 162.6 (C=O). ^{19}F ЯМР (280 MHz, ДМСО-*d*6) м.ч.: –74.9. ІЧ (KBr, ν/cm^{-1}): 3415 (br., OH), 3290 (br., NH),

1745 (C=O), 1720 (C=O). Знайдено (%): C, 45.97; H, 2.65; N, 10.87. Вирахувано $C_{10}H_7F_3N_2O_3$ (%): C, 46.16; H, 2.71; N, 10.77.

5-(4-Фторофеніл)-3-гідрокси-5-(трифторометил)імідазолідин-2,4-діон 2.3-4б: вихід 66%, т.топл. ~235 °C (розклад). ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-*d*6) м.ч.: 7.41 (t, 2H, $^3J_{HF}$ 8.8 Hz), 7.83 (m, 2H), 10.42 (br. s, 1H), 11.26 (br. s, 1H). ^{13}C ЯМР (100 MHz, ДМСО-*d*6) м.ч.: 64.0 (q, *C*CF3, $^2J_{CF}$ 30.0 Hz), 116.1 (д, Ar, $^2J_{CF}$ 21.2 Hz), 122.4 (q, CF_3, $^1J_{CF}$ 283.7 Hz), 125.7 (д, Ar, $^4J_{CF}$ 2.5 Hz), 129.1 (д, Ar, $^3J_{CF}$ 8.75 Hz), 152.7 (Ar), 162.5 (Ar), 163.0 (д, Ar, $^1J_{CF}$ 246.2 Hz). ^{19}F ЯМР (280 MHz, ДМСО-*d*6) м.ч.: –75.3 (CF_3), –111.3 (F). ІЧ (KBr, ν/cm^{-1}): 3410 (br., OH), 3295 (br., NH), 1745 (C=O), 1720 (C=O). Знайдено (%): C, 43.30; H, 2.13; N, 10.00. Вирахувано $C_{10}H_6F_4N_2O_3$ (%): C, 43.18; H, 2.17; N, 10.07.

3-Гідрокси-5-(4-метилфеніл)-5-(трифторометил)імідазолідин-2,4-діон 2.3-4в: вихід 74%, т.топл. ~230 °C (розклад). ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-*d*6) м.ч.: 2.32 (s, 3H, Me), 7.32 (br s, 2H), 7.64 (br s, 2H, Ar), 10.26 (br s, 1H, Ar), 11.19 (br s, 1H). ^{13}C ЯМР (100 MHz, ДМСО-*d*6) м.ч.: 20.7 (Me), 64.4 (q, *C*CF3, $^2J_{CF}$ 28.7 Hz), 122.6 (q, CF_3, $^1J_{CF}$ 282.5 Hz), 126.6 (Ar), 126.7 (Ar), 129.6 (Ar), 140.0 (Ar), 152.9 (C=O), 162.8 (C=O). ^{19}F ЯМР (280 MHz, ДМСО-*d*6) м.ч.: –75.4 (CF_3). Знайдено (%): C, 48.32; H, 3.13; N, 10.15. Вирахувано $C_{11}H_9F_3N_2O_3$ (%): C, 48.18; H, 3.31; N, 10.22.

Експериментальна частина до розділу 3.2

Естери 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбонової кислоти 3.2-5а-ф. До розчину 0.01 моль *β*-єнаміноестеру **3.2-4а-ф** та 1.91 мл (0.011 моль) діізопропілетиламіну в безводному толуені (30 мл) при кімнатній температурі та перемішуванні прикапували впродовж 10-15 хв розчин 0.01 моль *N*-(1-хлоро-2,2,2-трифтороетиліден)карбамату **3.2-3а** чи **3.2-3б** в 5 мл толуену та перемішували 8-12 год при кімнатній температурі (у випадку *β*-єнаміноестерів **3.2-4з-ї** реакційну суміш нагрівали 3 год при 55-60 °C та охолоджували до к.т.), осад відфільтровували. У випадку *β*-єнаміноестерів **3.2-4з-ї** утворений осад промивали 20 мл води (2x10 мл) та висушували при

температурі 70-80 °С. Фільтрат промивали 30 мл 5%-го розчину соляної кислоти (2х15 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та упарювали, олієподібний залишок кристалізували із суміші гексан–ізопропанол 6:1. Цільові 4-трифторометил-піримідинкарбоксилати **3.2-5а-ф** перекристалізовували із суміші гексан–ізопропанол 3:1.

Метил 1,6-диметил-2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилат 3.2-5а. Вихід 51%. Т.топл. 103–104 °С. Знайдено: С, 43.15; Н, 3.58; N, 11.43. $C_9H_9F_3N_2O_3$. Вирахувано С, 43.21; Н, 3.63; N, 11.20 %. ІЧ (KBr): 1675 (C=O), 1720 (C=O) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.54 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.90 (s, 3H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –67.74 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 18.77, 33.77, 53.32, 108.93, 119.24 (q, $^1J_{C–F}$=277.5 Hz, CF_3), 154.51, 158.21 (q, $^2J_{C–F}$=35.0 Hz, C-4), 161.83, 164.59 м.ч. LCMS: MH^+, 251.

Трет-бутил 1,6-диметил-2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилат 3.2-5в. Вихід 48%. Т.топл. 110–111 °С. Знайдено: С, 49.37; Н, 5.19; N, 9.43. $C_{12}H_{15}F_3N_2O_3$. Вирахувано С, 49.32; Н, 5.17; N, 9.59 %. ІЧ (KBr): 1675 (C=O), 1725 (C=O) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.53 (s, 9H), 2.50 (s, 3H), 3.63 (s, 3H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –67.55 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 18.55, 27.68, 33.75, 84.44, 111.05, 121.59 (q, $^1J_{C–F}$=277.5 Hz, CF_3), 154.62, 157.76 (q, $^2J_{C–F}$ =36.2 Hz, C-4), 161.02, 163.04 м.ч. LCMS: MH^+, 293.

Метил 1-(4-метоксибензил)-6-метил-2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилат 3.2-5г. Вихід 47%. Т.топл. 112–113 °С. Знайдено: С, 54.13; Н, 4.31; N, 7.83. $C_{16}H_{15}F_3N_2O_4$. Вирахувано С, 53.94; Н, 4.24; N, 7.86 %. ІЧ (KBr): 1680 (C=O), 1735 (C=O) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.49 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.88 (д, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.21 (д, *J*=8.4 Hz, 2H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –68.27 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 18.41, 49.67, 53.29, 55.35, 109.18, 114.65, 119.22 (q, $^1J_{C–F}$=277.5 Hz, CF_3), 125.60, 128.59, 154.88, 159.12 (q, $^2J_{C–F}$=36.2 Hz, C-4), 159.72, 162.16, 164.54 м.ч. LCMS: MH^+, 357.

Трет-бутил 1-(4-моксибензіл)-6-метил-2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропідиримідін-5-карбоксилат 3.2-5д. Вихід 45% Т.топл. 130–132 °С. Знайдено: С, 57.22; Н, 5.41; N, 7.14. $C_{19}H_{21}F_3N_2O_4$. Вирахувано С, 57.28; Н, 5.31; N, 7.03 %. ІЧ (KBr): 1680 (C=O), 1735 (C=O) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.52 (s, 9H), 2.47 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.3 (s, 2H), 6.86 (д, *J*=8 Hz, 2H), 7.19 (д, *J*=8 Hz, 2H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –68.75 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 18.19, 27.67, 49.64, 55.36, 84.50, 111.25, 114.00, 119.35 (q, $^1J_{C–F}$=277.5 Hz, CF_3), 125.76, 128.70, 154.99, 158.10 (q, $^2J_{C–F}$=36.2 Hz, C-4), 159.68, 161.32, 163.00 м.ч. LCMS: MH^+, 399.

Етил 1-[2-(4-метоксифеніл)етил]-6-метил-2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилат 3.2-5е. Вихід 41%. Т.топл. 108–110 °С. Знайдено: С, 56.29; Н, 4.81; N, 14.90. $C_{18}H_{19}F_3N_2O_4$. Вирахувано С, 56.25; Н, 4.98; N, 14.83 %. ІЧ (KBr): 1685 (C=O), 1725 (C=O) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.36 (t, *J*=7 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.04 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.27 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 4.34 (q, *J*=7 Hz, 2H), 6.87 (д, *J*=8 Hz, 2H), 7.1 (д, *J*=8 Hz, 2H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –69.13 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 13.74, 17.92, 32.72, 48.95, 55.33, 62.81, 109.42, 114.47, 119.32 (q, $^1J_{C–F}$=277.5 Hz, CF_3), 128.88, 129.83, 154.03, 158.24 (q, $^2J_{C–F}$=36.2 Hz, C-4), 158.94, 161.29, 164.16 м.ч. LCMS: MH^+, 385.

Метил 6-метил-2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилат 3.2-5є. Вихід 36%. Т.топл. 128–129 °С. Знайдено: С, 40.78; Н, 3.08; N, 11.99. $C_8H_7F_3N_2O_3$. Вирахувано С, 40.69; Н, 2.99; N, 11.86 %. ІЧ (KBr): 1675 (C=O), 1750 (C=O), 3155 (N−H) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.64 (s, 3H), 3.91 (s, 3H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –67.51 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 18.66, 53.27, 109.64, 119.13 (q, $^1J_{C–F}$=277.5 Hz, CF_3), 157.48, 161.30 (q, $^2J_{C–F}$=36.3 Hz, C-4), 163.06, 163.69 м.ч. LCMS: MH^+, 237.

Метил 1-бутил-2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилат 3.2-5ж. Вихід 39%Т.топл. 66–67 °С. Знайдено: С, 47.40; Н, 4.70; N, 10.23. $C_{11}H_{13}F_3N_2O_3$. Вирахувано С, 47.49; Н, 4.71; N, 10.07 %. ІЧ (KBr): 1670 (C=O), 1720 (C=O) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.97 (t, *J*=7.2 Hz, 3H),

1.36-1.44 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.02 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –69.27 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 13.50, 19.74, 30.56, 52.42, 52.88, 106.19, 118.93 (q, $^1J_{C–F}$=277.5 Hz, CF_3), 153.36, 155.06, 160.05 (q, $^2J_{C–F}$=37.5 Hz, C-4), 161.61 м.ч. LCMS: MH^+, 279.

Метил 1-(4-метоксибензил)-2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилат 3.2-5й. Вихід 40%. Т.топл. 122–123 °C. Знайдено: C, 52.80; H, 3.75; N, 8.25. $C_{15}H_{13}F_3N_2O_4$. Вирахувано C, 52.64; H, 3.80; N, 8.18 %. ІЧ (KBr): 1680 (C=O), 1735 (C=O) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 6.92 (д, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.31 (д, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –69.28 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 52.85, 54.39, 55.38, 106.54, 115.06, 121.14 (q, $^1J_{C–F}$=277.5 Hz, CF_3), 124.85, 130.68, 153.63, 154.32, 160.01 (q, $^2J_{C–F}$=37.5 Hz, C-4), 160.52, 161.63 м.ч. LCMS: MH^+, 343.

Метил 1-[2-(4-метоксифеніл)етил]-2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилат 3.2-5ї. Вихід 37%. Т.топл. 106–107 °C. Знайдено: C, 53.90; H, 4.31; N, 7.75. $C_{16}H_{15}F_3N_2O_4$. Вирахувано C, 53.94; H, 4.24; N, 7.77 %. ІЧ (KBr): 1690 (C=O), 1740 (C=O) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.06 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.18 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 6.82 (д, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.02 (д, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –69.23 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 33.36, 52.70, 54.32, 55.32, 105.62, 114.56, 118.91 (q, $^1J_{C–F}$=277.5 Hz, CF_3), 127.93, 129.99, 155.24, 153.29, 159.04, 160.15 (q, $^2J_{C–F}$=36.2 Hz, C-4), 161.32 м.ч. LCMS: MH^+, 357.

Метил 1-(4-хлорофеніл)-2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилат 3.2-5и. Вихід 35%. Т.топл. 194–196 °C. Знайдено: C, 46.79; H, 2.31; N, 8.58. $C_{13}H_8ClF_3N_2O_3$. Вирахувано C, 46.94; H, 2.42; N, 8.42 %. ІЧ (KBr): 1670 (C=O), 1700 (C=O) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (400 MHz, [D_6]ДМСО): δ 3.81 (s, 3H), 7.63-7.66 (m, 4H), 8.95 (s, 1H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, [D_6]ДМСО): δ –67.46 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, [D_6]ДМСО): δ 52.53, 105.50, 120.1 (q, $^1J_{C–F}$=276.25 Hz, CF_3), 128.52, 129.03, 134.13, 137.72, 152.63, 157.29, 158.93 (q, $^2J_{C–F}$=35.0 Hz, C-4), 161.45 м.ч. LCMS: MH^+, 333.

Етил 2-оксо-6-феніл-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилат 3.2-5н. Вихід 36%. Т.топл. 162–163 °С. Знайдено: С, 53.73; Н, 3.45; N, 9.03. $C_{14}H_{11}F_3N_2O_3$. Вирахувано С, 53.85; Н, 3.50; N, 8.97 %. ІЧ (KBr): 1680 (C=O), 1725 (C=O), 3160 (N-H) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.10 (t, *J*=7.0 Hz, 3H), 4.15 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.53-7.61 (m, 5H), 13.03 (br s, 1H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –68.63 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 13.46, 62.72, 110.10, 119.25 (q, $^1J_{C–F}$=277.5 Hz, CF_3), 128.06, 129.36, 130.00, 132.52, 157.15, 160.47 (q, $^2J_{C–F}$ =36.3 Hz, C-4), 161.63, 163.52 м.ч. LCMS: MH^+, 313.

Етил 6-(4-метоксифеніл)-2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилат 3.2-5о. Вихід 33%. Т.топл. 177–179 °С. Знайдено: С, 52.63; Н, 3.91; N, 8.10. $C_{15}H_{13}F_3N_2O_4$. Вирахувано С, 52.64; Н, 3.83; N, 8.18 %. ІЧ (KBr): 1670 (C=O), 1730 (C=O), 3150 (N-H) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.15 (t, *J*=6.8 Hz, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.14 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 7.01 (д, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.55 (д, *J*=8.0 Hz), 13.32 (br s, 1H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –68.82 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 13.61, 55.56, 62.69, 109.78, 114.85, 119.43 (q, $^1J_{C–F}$=277.5 Hz, CF_3), 122.50, 130.12, 157.68, 159.87 (q, $^2J_{C–F}$=35 Hz, C-4), 161.62, 163.05, 164.18 м.ч. LCMS: MH^+, 343.

Етил 1-метил-2-оксо-6-феніл-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилат 3.2-5. Вихід 35%. Т.топл. 104–105 °С. Знайдено: С, 55.29; Н, 4.15; N, 8.47. $C_{15}H_{13}F_3N_2O_3$. Вирахувано С, 55.22; Н, 4.02; N, 8.59 %. ІЧ (KBr): 1685 (C=O), 1720 (C=O) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.94 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.94 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.31 (д, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.53-7.56 (m, 3H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –69.27 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 13.38, 36.14, 62.34, 110.31, 119.24 (q, $^1J_{C–F}$=276.25 Hz, CF_3), 127.45, 129.31, 130.42, 131.25, 154.58, 158.31 (q, $^2J_{C–F}$=36.25 Hz, C-4), 162.42, 163.06 м.ч. LCMS: MH^+, 327.

Етил 6-(2-бензилоксикарбоніламіно-3,3,3-трифторопропеніл)-2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилати 3.2-7а,б. До розчину 0.001 моль (0.24 г) 3-[(4-хлорофеніл)аміно]бут-2-еноату **3.2-4ф** чи 0.001 моль (0.14 г) етил 3-(метиламіно)бут-3-еноату **3.204а** чи 0.002 моль (0.53 г) сполуки

3.2-5а та 0.35 мл (0.002 моль) діізопропілетиламіну в безводному толуені (10 мл) при кімнатній температурі та перемішуванні прикапували протягом 10 хв 0.002 моль (0.53 г) *N*-(1-хлоро-2,2,2-трифтороетиліден)карбамату **3.2-3б** та перемішували протягом 8-12 год при кімнатній температурі у випадку *β*-єнаміноестеру **3.2-4ф** чи нагрівали реакційну суміш протягом 3 год при 55-60 ˚С у випадку сполук **3.2-4а** та **3.2-5а**. Охолоджували до к.т., осад відфільтровували. Фільтрат промивали 20 мл 5%-го розчину соляної кислоти (2х10 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та упарювали, олієподібний залишок кристалізували із суміші гексан–ізопропанол 1:1.

Етиловий естер 6-(2-бензилоксикарбоніламіно-3,3,3-трифторопропеніл)-1-(4-хлорофеніл)-2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбонової кислоти 3.2-7а. Вихід 48%, $T_{пл.}$ = 203-205 ˚С. Спектр ^{1}H ЯМР, ДМСО-d_6, δ, м.ч.: 1.16 т (3H, CH_3, *J* 6.9 Гц), 4.17 к (2H, CH_2, *J* 6.9 Гц), 5.13 м (2H, CH_2), 5.98 с (1H, CH), 7.38-7.63 м ($9H_{аром.}$), 10.33 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{19}F, ДМСО-d_6, δ, м.ч.: –67.25, –67.53. Спектр ЯМР ^{13}C, ДМСО-d_6, δ, м.ч.: 13.11, 62.38, 67.32, 107.32, 109.40, 119.18 к (CF_3, $^1J_{CF}$ 276.25 Гц), 119.78 к (CF_3, $^1J_{CF}$ 273.75 Гц), 128.19, 128.27, 128.33, 129.60 к (C-4, $^2J_{CF}$ 33.75 Гц), 129.74, 134.32, 135.29, 135.66, 152.63, 153.04, 153.07, 157.94, 158.25 к (C-4, $^2J_{CF}$ 32.5 Гц), 162.39. ІЧ-спектр, ν, см$^{-1}$ 1670, 1720, 1730 (C=O), 3200 (N-H). Знайдено, %: C 50.65, H 3.31, N 7.25. $C_{25}H_{18}ClF_6N_3O_5$. Вирахувано, %: C 50.90, H 3.08, N 7.12. LCMS: MH^+, 591.

2-Трифторометил-4*H*-піридо[1,2-а]-1,3,5-триазин-4-они 3.2-9. До розчину амінопіридину **3.2-8а-з** (0.25 моль) та 0.66 г імідоїлхлориду **3.2-4** в 20 мл тетрагідрофурану додають при перемішуванні розчин триетиламіну в 10 мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш кип'ятили 4-5 год або 15-18 годин (у випадку сполук **3.2-8е,з**). Осад триетиламіну гідрохлориду відфільтровували, фільтрат концентрували і залишок затирали в 15 мл гексану, твердий продукт відфільтровували і кристалізували з суміші бензен/гексан, 5:1.

2-Трифторометил-4*H*-піридо[1,2-а]-1,3,5-триазин-4-он 3.2-9а. Вихід 82%, т.пл. 135-136°С. ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 1725 (С=О). Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.д.: 7.81 т (1Н, Н^{8}, *J* 7.6 Гц), 7.98 д (1Н, Н^{9}, *J* 7.8 Гц), 8.48 т (1Н, Н^{7}, *J* 7.6 Гц), 9.13 д (1Н, Н^{6}, *J* 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}С, δ, м.ч.: 119.78 кв (CF_3, $^{1}J_{C\text{-}F}$ 276.6 Гц), 121.48 (С^{6}), 125.22 (С^{9}), 130.91 (С^{7}), 144.76 (С^{8}), 150.22 (С^{4}), 155.17 (С^{9a}), 159.39 к (С^{2}, $^{1}J_{C\text{-}F}$ 37.7 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: - 73.93 с (CF_3). Знайдено, %: С 44.90; Н 2.02; N 19.28; [*M*+1]$^{+}$ 216. $C_8H_4F_3N_3O$. Вирахувано, %: С 44.66; Н 1.87; N 19.53. *M* 215.4

6-Метил-2-трифторометил-4*H*-піридо[1,2-а]-1,3,5-триазин-4-он 3.2-9б. Вихід 65 %, т.пл. 195-196°С. ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 1720 (С=О). Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 3.10 с (3Н, CH_3), 7.22 д (Н^{7}, J 7.2Гц), 7.62 д (Н^{7}, J 7.2Гц), 7.98 т (Н^{8}, J 7.5 Гц). ЯМР ^{13}С, δ, м.ч.: 24.13 (CH_3), 116.19 к (CF_3, $^{1}J_{C\text{-}F}$ 276.2 Гц), 123,34 (С^{6}), 124.11(С^{9}), 142.26 (С^{7}), 147.29 (С^{8}), 152.01 (С^{4}), 158.46 (С^{9a}), 160.71 к (С^{2}, $^{2}J_{C\text{-}F}$ 37.5 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F , δ, м.ч.: - 74.26 с (CF_3). Знайдено, %: С 47.02; Н 2.78; N 18.50; [*M*+1]$^{+}$ 230. $C_9H_6F_3N_3O$. Вирахувано, %: С 47.17; Н 2.64; N 18.34. *M* 229.2

2-Трифторометил-7-фторо-4*H*-піридо[1,2-а]-1,3,5-триазин-4-он 3.2-9в. Вихід 68%, т.пл. 139-140°С. ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 1720 (С=О). Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 7.91-7.96 м (1Н, Н^{8}), 8.13-8.18 м (1Н, Н^{9}), 9.06-9.10 м (1Н, Н^{6}). Спектр ЯМР ^{13}С, δ, м.ч.: 117.58 д (С^{6}, $^{2}J_{C\text{-}F}$ 24.5 Гц), 120.68 к (CF_3, $^{1}J_{C\text{-}F}$ 276.6 Гц), 127.98 д (С^{9}, $^{3}J_{C\text{-}F}$ 6.8 Гц), 135.10 д (С^{8}, $^{2}J_{C\text{-}F}$ 22.6 Гц), 149.52 (С^{4}), 153.82 (С^{9a}), 156.50 д (С^{7}, $^{1}J_{C\text{-}F}$ 251.5 Гц), 161.60 к (С^{2}, $^{2}J_{C\text{-}F}$ 37.8 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -124.13 с (1F), -74.02 с (CF_3). Знайдено, %: С 40.95; Н 1.46; N 17.91; [*M*+1]$^{+}$ 234. $C_8H_3F_4N_3O$. Вирахувано, %: С 41.22; Н 1.30; N 18.02. *M* 233.1

2-Трифторометил-7-хлор-4*H*-піридо[1,2-а]-1,3,5-триазин-4-он 3.2-9г. Вихід 73 %, т.пл. 149-150°С. ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 1725 (С=О). Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.ч.: 7.83 д (1Н, Н^{8}, *J* 7.8 Гц), 8.18 д (1Н, Н^{9}, *J* 7.8 Гц), 9.16 с (1Н, Н^{6}). Спектр ЯМР ^{13}С, δ, м.ч.: 118.40 к (CF_3, $^{1}J_{C\text{-}F}$ 276.6 Гц), 126.71(С^{6}), 128.40 (С^{9}), 129.20 (С^{7}), 144.79 (С^{8}), 148.04 (С^{4}), 154.66 (С^{9a}), 161.93 к (С^{2}, $^{2}J_{C\text{-}F}$ 37.8 Гц). Спектр

ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -74.08 с (CF_3). Знайдено, %: C 38.76; H 1.27; N 17.05; [*M*+1]$^+$ 250. $C_8H_3ClF_3N_3O$. Вирахувано, %: C 38.50; H 1.21; N 16.84. *M* 249.6

7-Бромо-2-трифторометил-4*H*-піридо[1,2-a]-1,3,5-триазин-4-он 3.2-9д. Вихід 58 %, т.пл. 178-179°C. ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 1725 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч.: 7.79 д (1H, H^8, J 7.6 Гц), 8.32 д (1H, H^9, J 7.8 Гц), 9.31 с (1H, H^6). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 115.78 (C^7), 118.41 к (CF_3, $^1J_{C-F}$ 278.4 Гц), 126.84(C^6), 130.81 (C^9), 146.90 (C^8), 148.99 (C^4), 154.76 (C^{9a}), 161.76 к (C^2, $^1J_{C-F}$ 37.8 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -74.11 с (CF_3). Знайдено, %: C 32.79; H 1.18; N 14.04; [*M*+1]$^+$ 295. $C_8H_3BrF_3N_3O$. Вирахувано, %: C 32.68; H 1.03; N 14.29. *M* 294.0

7-Метил-2-трифторометил-4*H*-піридо[1,2-a]-1,3,5-триазин-4-он 3.2-9е. Вихід 70 %, т.пл. 216-217°C. ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 1725 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч.: 2.60 с (3H, CH_3), 7.83 д (1H, H^8, *J* 7.0 Гц), 8.13 д (1H, H^9, *J* 7.0 Гц), 9.04 с (1H, H^6). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 18.59 (CH_3), 118.60 к (CF_3, $^1J_{C-F}$ 278.8 Гц), 125.28 (C^6), 128.48 (C^9), 131.87 (C^7), 145.87 (C^8), 150.09 (C^4), 154.29 (C^{9a}), 161.38 к (C^2, $^2J_{C-F}$ 36.8 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -74.06 с (CF_3). Знайдено, %: C 47.40; H 2.50; N 18.18; [*M*+1]$^+$ 230. $C_9H_6F_3N_3O$. Вирахувано, %: C 47.17; H 2.64 N 18.34. *M* 229.2

8-Метил-2-трифтоорметил-4*H*-піридо[1,2-a]-1,3,5-триазин-4-он 3.2-9ж. Вихід 70 %, т.пл. 137-138°C. ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 1725 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч.: 2.64 с (3H, CH_3), 7.41 д (1H, H^7, J 8.2 Гц), 7.63 с (1H, H^9), 9.03 д (1H, H^6, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 21.83 (CH_3), 118.58 к (CF_3, $^1J_{C-F}$ 278.8 Гц), 122.58 (C^6), 124.36 (C^9), 129.56 (C^7), 150.22 (C^4), 155.41 (C^8), 157.48 (C^{9a}), 161.94 к (C^2, $^1J_{C-F}$ 34.2 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -74.14 с (CF_3). Знайдено, %: C 47.03; H 2.76; N 18.55; [*M*+1]$^+$ 230. $C_9H_6F_3N_3O$. Вирахувано, %: C 47.17; H 2.64 N 18.34. *M* 229.2.

9-Метил-2-трифторометил-4*H*-піридо[1,2-a]-1,3,5-триазин-4-он 3.2-9з. Вихід 69 %, т.пл. 127-128°C. ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 1720 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч.: 2.58 с (3H, CH_3), 7.49 т (1H, H^7, *J* 7.6 Гц), 8.07 д (1H, H^8, *J* 7.6 Гц), 9.04 д (1H, H^6, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 17.10 (CH_3), 118.63 к (CF_3, $^1J_{C-F}$ 278.6 Гц), 119.75 (C^6), 128.28 (C^7), 136.02 (C^9), 142.48 (C^8), 150.57 (C^4), 155.22 (C^{9a}),

161.00 к (C^2, $^1J_{C\text{-}F}$ 36.8 Гц). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -73.99 с (CF_3). Знайдено, %: C 47.46; H 2.44; N 18.23; $[M+1]^+$ 230. $C_9H_6F_3N_3O$. Вирахувано, %: C 47.17; H 2.64 N 18.34. *M* 229.2.

Синтез 1-(гет)арил-4-(фторалкіл)піримідин-2(1H)-онів 3.2-16а-у, 3.2-22а-є та 1-стирил-4-(трифторметил)піримідин-2(1H)-ону 3.2-18а.

До суспензії сполуки **3.2-14а-ж**, відповідної боронової кислоти **3.2-15а-у, 3.2-17** та ацетату міді (II) моногідрату (599 мг, 3 ммоль, 1 екв) в ацетонітрилі (20 мл) додавали піридин (0.475 г, 0.48 мл, 6 ммоль, 2 екв). Суміш перемішували з відкритим повітряним холодильником при кімнатній температурі протягом 48 годин, а потім нагрівали при 80 °C протягом 8 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували, тверду речовину промивали ацетонітрилом (2×10 мл). Об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску, залишок обробляли 2 N розчином гідроксиду амонію (20 мл) і екстрагували етилацетатом (2×30 мл). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим розчином хлориду натрію (2×30 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і розчинник випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок кип'ятили з метил-трет-бутиловим етером (20 мл), суміш охолоджували і відфільтровували.

1-Феніл-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-16а. Вихід 658 мг, 90 %. Т. топл. 162-164 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3060, 1670, 1530, 1456, 1325, 1308, 1204, 1155, 1055, 790, 696. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.60 (д, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.55 (уш с, 5H), 6.95 (д, *J* = 6.6 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (125 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.5 (кв, *J* = 35.3 Hz), 155.1, 154.5, 140.3, 129.7, 129.6, 126.9, 120.0 (кв, *J* = 277.6 Hz), 99.5.^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.97 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{11}H_7F_3N_2O$ $[M+H]^+$: 241.0583, знайдено 241.0582.

1-(4-Метоксифеніл)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-16б. Вихід 699 мг, 85 %. Т. топл. 127-129 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3030, 1670, 1513, 1464, 1316, 1262, 1208, 1170, 1027, 836, 798. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.55 (д, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.46 (д, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (д, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (д, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.81 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.2 (кв, *J* = 35.5 Hz), 160.0,

155.3, 154.7, 133.1, 128.1, 120.0 (кв, J = 277.6 Hz), 114.8, 99.4, 56.0. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –71.01 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{12}H_9F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$: 271.0689, знайдено 271.0688.

1-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-16в. Вихід 767 мг, 90%. Т. топл. 168-170 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3102, 2905, 1669, 1527, 1494, 1450, 1199, 1145, 1038, 933, 806. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.54 (д, J = 6.6 Hz, 1H), 7.18 (с, 1H), 7.06 (д, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (д, J = 8.3 Hz, 1H), 6.92 (д, J = 6.7 Hz, 1H), 6.13 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.3 (д, J = 35.2 Hz), 155.4, 154.6, 148.2, 147.9, 134.1, 120.0 (кв, J = 277.5 Hz), 120.6, 108.7, 108.2, 102.5, 99.3. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.93 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{12}H_7F_3N_2O_3$ $[M+H]^+$: 285.0482, знайдено 285.0484.

1-(4-(Трифторометокси)феніл)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-16г. Вихід 651 мг, 67%. Т. топл. 147-148 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3103, 3036, 1679, 1528, 1505, 1466, 1314, 1212, 1152, 1056, 803. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.65 (д, J = 6.7 Hz, 1H), 7.72 (д, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (д, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (д, J = 6.7 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.69 (кв, J = 35.5 Hz), 155.08, 154.39, 148.84, 139.09, 129.35, 122.32, 120.49 (кв, J = 257.1 Hz), 119.97 (кв, J = 277.6 Hz), 99.65.·^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –57.43 (с, 3F), –71.03 (с, 3F). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{12}H_6F_6N_2O_2$ $[M+H]^+$: 325.0406, знайдено 325.0404.

1-[4-(1H-Піразол-1-іл)феніл]-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-16д. Вихід 753 мг, 82 %). Т. топл. 226-227 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3119, 3072, 1676, 1623, 1533, 1512, 1455, 1311, 1207, 1141, 1061, 936, 812, 744. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.62 (д, J = 4.7 Hz, 1H), 8.56 (с, 1H), 8.01 (д, J = 6.6 Hz, 2H), 7.80 (с, 1H), 7.69 (д, J = 6.6 Hz, 2H), 6.95 (д, J = 4.9 Hz, 1H), 6.59 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.5 (кв, J = 35.3 Hz), 155.10, 154.48, 142.07, 140.37, 137.82, 128.62, 128.26, 119.24, 120.00 (кв, J = 277.8 Hz), 108.84, 99.62. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.91 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{14}H_9F_3N_4O$ $[M+H]^+$: 307.0801, знайдено 307.0798.

1-(4-((1H-1,2,4-Триазол-1-іл)метил)феніл)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-16е. Вихід 685 мг, 70 %. Т. топл.

163-165 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3092, 3035, 1675, 1509, 1465, 1316, 1215, 1151, 1059, 805. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.72 (с, 1H), 8.59 (д, J = 6.6 Hz, 1H), 8.01 (с, 1H), 7.54 (д, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (д, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (д, J = 6.6 Hz, 1H), 5.51 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (150 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.5 (кв, J = 35.4 Hz), 155.0, 154.4, 152.3, 144.9, 139.7, 137.9, 129.1, 127.2, 119.9 (кв, J = 277.5 Hz), 99.5, 51.9. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.98 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{14}H_{10}F_3N_5O$ $[M+H]^+$: 322.0910, знайдено 322.0909.

1-(4-Бромофеніл)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-16є. Вихід 632 мг, 66 %. Т. топл. 164-166 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3081, 3065, 1672, 1516, 1433, 1304, 1152, 1063, 846. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.57 (д, J = 6.6 Hz, 1H), 7.76 (д, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (д, J = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (д, J = 6.7 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.6 (кв, J = 35.4 Hz), 158.6, 154.9, 154.3, 139.5, 132.6, 129.3, 122.8, 120.0 (кв, J = 277.6 Hz), 99.6. $^{.19}$F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.59 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{11}H_6BrF_3N_2O$ $[M+H]^+$: 318.9689, знайдено 318.9693.

4-(Трифторометил)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-16ж. Вихід 795 мг, 86%. Т. топл. 165-166 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3116, 3056, 3037, 1674, 1532, 1461, 1333, 1310, 1208, 1168, 1129, 1072, 856, 823, 790. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.63 (д, J = 6.3 Hz, 1H), 7.95 (д, J = 8.2 Hz, 2H), 7.82 (д, J = 8.1 Hz, 2H), 6.99 (д, J = 6.4 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.84 (кв, J = 35.3 Hz), 154.9, 154.2, 143.5, 130.0 (кв, J = 32.2 Hz), 128.3, 126.9, 124.3 (кв, J = 277.2 Hz), 120.0 (кв, J = 289.8 Hz), 99.8.$^{.19}$F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ -61.70 (с, 3F), -71.02 (с, 3F). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{12}H_6F_6N_2O$ $[M+H]^+$: 309.0457, знайдено 309.0462.

4-(2-Оксо-4-(трифторометил)піримідин-1(2H)-іл)бензамід 3.2-16з. Вихід 365 мг, 43%. Т. топл. >260 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3385, 3183, 1681, 1645, 1459, 1305, 1208, 1152, 1123, 1047, 790. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.62 (д, J = 6.7 Hz, 1H), 8.12 (с, 1H), 8.02 (д, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (д, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (с, 1H), 6.97 (д, J = 6.7 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ 167.4, 162.6 (кв, J = 35.4 Hz), 154.9, 154.2, 142.3, 135.4, 128.8, 126.9, 119.9 (кв, J = 277.6 Hz), 99.6.

^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.93 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{12}H_8F_3N_3O_2$ $[M+H]^+$: 284.0642, знайдено 284.0643.

1-(4-(Метилсульфоніл)феніл)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-16и. Вихід 553 мг, 57 %. Т. топл. 220-222 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3107, 1687, 1532, 1460, 1306, 1201, 1147, 1057, 792. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.66 (д, J = 6.7 Hz, 1H), 8.12 (д, J = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (д, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (д, J = 6.7 Hz, 1H), 3.32 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (125 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.9 (кв, J = 35.6 Hz), 154.8, 154.2, 144.2, 141.8, 128.6, 128.3, 119.9 (кв, J = 277.8 Hz), 99.9, 43.8. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.99 (с). **HRMS** (ESI+): вирахувано $C_{12}H_9F_3N_2O_3S$ $[M+H]^+$: 319.0359, знайдено 319.0362.

4-(2-Оксо-4-(трифторометил)піримідин-1(2H)-іл)бензальдегід 3.2-16і. Вихід 572 мг, 70 %. Т. топл. 160-162 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3023, 1716, 1683, 1523, 1456, 1313, 1216, 1152, 1058, 831, 815. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 10.10 (с, 1H), 8.63 (д, J = 6.6 Hz, 1H), 8.09 (д, J = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (д, J = 8.1 Hz, 2H), 6.99 (д, J = 6.6 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (150 MHz, ДМСО-d_6): δ 192.8, 162.7 (кв, J = 35.4 Hz), 154.7, 154.1, 144.7, 136.7, 130.7, 127.9, 119.9 (кв, J = 277.8 Hz), 99.7. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –71.02 (s). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{12}H_7F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$: 269.0534, знайдено 269.0535.

1-(3-Гідроксифеніл)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-16ї. Вихід 576 мг, 75 %. Т. топл. 192-195 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3342, 3038, 1657, 1615, 1587, 1457, 1313, 1214, 1155, 1067, 963. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 9.98 (с, 1H), 8.54 (д, J = 6.3 Hz, 1H), 7.33 (т, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (уш с, 4H). ^{13}C ЯМР (125 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.4 (кв, J = 35.3 Hz), 158.4, 155.0, 154.3, 141.2, 130.6, 120.0 (кв, J = 276.1 Hz), 117.2, 116.7, 114.0, 99.4. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.33 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{11}H_7F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$: 257.0532, знайдено 257.0536.

1-(4-Гідроксифеніл)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-16й. Очищували методом ВЕРХ (елюент CH_3CN/H_2O). Вихід 668 мг, 87 %. Т. топл. 213-215 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3335, 3025, 1664, 1620, 1454, 1323, 1216, 1152, 1073, 957. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 9.94 (с, 1H), 8.53 (д, J = 5.0 Hz, 1H), 7.32

(д, J = 7.2 Hz, 2H), 6.88 (уш с, 3H). ^{13}C ЯМР (150 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.0 (кв, J = 35.2 Hz), 158.4, 155.3, 154.6, 131.6, 127.9, 120.0 (д, J = 277.5 Hz), 115.9, 99.3. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.42 (с). **HRMS** (ESI+): вирахувано $C_{11}H_7F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$: 257.0532, знайдено 257.0535.

1-(4-(Гідроксиметил)феніл)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-16к. Вихід 486 мг, 60 %. Т. топл. 145-146 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3288, 3030, 2920, 2875, 1668, 1529, 1463, 1313, 1210, 1133, 1056, 798. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.57 (д, J = 6.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.38 (м, 5H), 6.94 (д, J = 6.7 Hz, 1H), 5.35 (т, J = 5.7 Hz, 1H), 4.57 (д, J = 5.6 Hz, 3H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.3 (кв, J = 35.2 Hz), 155.1, 154.4, 144.2, 138.7, 127.4, 126.5, 119.94 (кв, J = 277.8 Hz), 99.5, 62.7. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.42 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{12}H_9F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$: 271.0689, знайдено 271.0692.

1-(2-Метоксифеніл)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-16л. Вихід 421 мг, 52 %. Т. топл. 156-158 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3104, 1673, 1531, 1502, 1450, 1296, 1202, 1150, 759. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.49 (д, J = 6.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.35 (м, 2H), 7.22 (д, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (д, J = 6.1 Hz, 1H), 3.75 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (100 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.7 (кв, J = 35.5 Hz), 156.2, 154.0, 131.5, 128.6, 128.5, 121.1, 119.9 (кв, J = 277.9 Hz), 113.1, 99.2, 56.5. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –71.03 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{12}H_9F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$: 271.0689, знайдено 271.0694.

1-(*o*-Толіл)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-16м. Вихід 267 мг, 35 %. Т. топл. 145-147 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3053, 1672, 1542, 1452, 1330, 1312, 1206, 1147, 1060, 792, 685. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): 8.56 (д, J = 6.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.27 (уш с, 4H), 6.98 (д, J = 6.4 Hz, 1H), 2.10 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (100 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.8 (кв, J = 35.2 Hz), 155.4, 154.0, 139.5, 134.7, 131.4, 130.0, 127.7, 127.6, 120.0 (кв, J = 276.3 Hz), 99.6, 17.4. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.88 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{12}H_9F_3N_2O$ $[M+H]^+$: 255.0740, знайдено 255.0740.

1-(Піридин-3-іл)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-16н. Очищували перекристалізацією з толуену. Вихід 94 мг, 13 %. Т. топл. 152-154

°C. ІЧ (neat): ν_{max} 3113, 1676, 1533, 1459, 1305, 1156, 1062, 793, 707. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): 8.77 (с, 1H), 8.74 – 8.64 (м, 2H), 8.05 (д, J = 7.4 Hz, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 1H), 7.02 (д, J = 6.6 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (125 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.90 (кв, J = 35.2 Hz), 155.1, 154.4, 150.5, 147.7, 136.9, 135.0, 124.4, 120.0 (кв, J = 276.2 Hz), 99.8. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –71.08 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{10}H_6F_3N_3O$ $[M+H]^+$: 242.0536, знайдено 242.0537.

1-(Піридин-4-іл)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-16о. Очищували перекристалізацією з толуену. Вихід 123 мг, 17 %. Т. топл. 135-137 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3110, 1679, 1524, 1453, 1335, 1307, 1151, 1057, 798, 704. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.80 (уш с, 2H), 8.66 (д, J = 6.8 Hz, 1H), 7.66 (д, J = 4.5 Hz, 2H), 7.04 (д, J = 6.8 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (150 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.9 (кв, J = 35.5 Hz), 154.4, 153.7, 151.4, 147.2, 121.8, 119.9 (кв, J = 276.2 Hz), 99.9. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –71.07 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{10}H_6F_3N_3O$ $[M+H]^+$: 242.0536, знайдено 242.0541.

1-(6-Метоксипіридин-3-іл)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-16п. Очищували перекристалізацією з толуену. Вихід 372 мг, 45 %. Т. топл. 128-130 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3104, 1671, 1529, 1501, 1455, 1323, 1312, 1207, 1154, 1022, 806. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.62 (д, J = 6.4 Hz, 1H), 8.34 (с, 1H), 7.93 (д, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 – 6.85 (м, 2H), 3.91 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (125 MHz, ДМСО-d_6): δ 163.9, 162.6 (кв, J = 35.3 Hz), 155.3, 154.6, 144.9, 138.2, 131.3, 120.0 (кв, J = 276.3 Hz), 111.0, 99.7, 54.2. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.48 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{11}H_8F_3N_3O_2$ $[M+H]^+$: 272.0641, знайдено 272.0644.

1-(6-(Піролідин-1-іл)піридин-3-іл)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-16р. Очищували перекристалізацією з толуену. Вихід 595 мг, 63 %). Т. топл. 230-232°C. ІЧ (neat): ν_{max} 3093, 2865, 1692, 1615, 1520, 1463, 1306, 1203, 1147, 1057, 806, 790. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.56 (д, J = 6.6 Hz, 1H), 8.16 (д, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (д, J = 10.5 Hz, 1H), 6.93 (д, J = 6.6 Hz, 1H), 6.53 (д, J = 9.0 Hz, 1H), 3.42 (уш с, 4H), 1.96 (уш с, 4H). ^{13}C ЯМР (125 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.2 (кв, J = 35.6 Hz), 157.0, 155.3, 154.8, 145.5, 135.5, 125.9, 120.0 (кв, J = 277.1 Hz), 106.1, 99.5, 47.1, 25.5. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.89

(с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{14}H_{13}F_3N_4O$ $[M+H]^+$: 311.1114, знайдено 311.1117.

1-(Тіофен-3-іл)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-16с. Очищували перекристалізацією з толуену. Вихід 352 мг, 47 %. Т. топл. 148-150 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3095, 1663, 1514, 1458, 1338, 1299, 1204, 1146, 1052, 795. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.64 (д, J = 6.7 Hz, 1H), 7.94 (уш с, 1H), 7.69 (дд, J = 5.0, 3.2 Hz, 1H), 7.38 (д, J = 0.9 Hz, 1H), 6.94 (д, J = 6.7 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (125 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.1 (кв, J = 35.6 Hz), 154.8, 153.8, 137.8, 126.9, 125.4, 122.6, 120.0 (кв, J = 276.3 Hz), 99.6. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.96 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_9H_5F_3N_2OS$ $[M+H]^+$: 247.0147, знайдено 247.0155.

4-(Трифторометил)-1-(5-(трифторометил)тіофен-3-іл) піримідин-2(1H)-он 3.2-16т. Очищували методом ВЕРХ (елюент CH_3CN/H_2O). Вихід 191 мг, 20 %. Т. топл. 142-144 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3082, 1684, 1471, 1293, 1220, 1161, 1138, 801. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): 8.71 (д, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (д, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (д, J = 0.9 Hz, 1H), 7.01 (д, J = 6.8 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (125 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.6 (кв, J = 35.4 Hz), 154.9, 153.8, 137.1, 129.1 (кв, J = 38.8 Hz), 128.6 (кв, J = 3.7 Hz), 127.8, 122.6 (кв, J = 267.3 Hz), 119.9 (кв, J = 276.3 Hz), 99.8. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –55.26 (с, 3F), –71.04 (с, 3F). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{10}H_4F_6N_2OS$ $[M+H]^+$: 315.0021, знайдено 315.0024.

1-(Фуран-3-іл)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-16у. Очищували перекристалізацією з толуену. Вихід 97 мг, 14 %. Т. топл. 138-140 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3122, 1664, 1526, 1460, 1338, 1212, 1151, 1065, 793. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): 8.83 (д, J = 6.8 Hz, 1H), 8.47 (с, 1H), 7.85 (с, 1H), 7.10 (с, 1H), 7.02 (д, J = 6.8 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (100 MHz, ДМСО-d_6): δ 160.9 (кв, J = 35.3 Hz), 152.8, 152.5, 143.9, 138.1, 127.1, 120.0 (кв, J = 275.8 Hz), 106.9, 100.0. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.76 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_9H_5F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$: 231.0376, знайдено 231.0375.

(*E*)-1-Стирил-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-18а. Вихід 694 мг, 87%. Т. топл. 147-148 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3099, 3030, 1669, 1528, 1461, 1326, 1204, 1150, 1045, 955, 805, 749. UV-vis (CH_2Cl_2): λ_{max} 370 nm. Спектр

фторесценції (CH_2Cl_2): λ_{max} 490 нм. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.86 (д, J = 6.6 Hz, 1H), 7.69 (д, J = 14.6 Hz, 1H), 7.58 (д, J = 7.1 Hz, 2H), 7.49 – 7.33 (м, 3H), 7.30 (д, J = 14.7 Hz, 1H), 6.96 (д, J = 6.4 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ 161.6 (кв, J = 35.5 Hz), 153.4, 150.5, 134.4, 129.4, 129.3, 127.4, 126.21, 126.1, 120.0 (кв, J = 277.5 Hz), 100.1. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.36 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{13}H_9F_3N_2O$ $[M+H]^+$: 267.0740, знайдено 267.0741.

4-(Дифторометил)-1-фенілпіримідин-2(1H)-он 3.2-22а. Вихід 266 мг, 40 %. Т. топл. 118-119 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3100, 3059, 1667, 1526, 1453, 1079, 1062, 783, 690. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.45 (д, J = 6.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.47 (м, 5H), 6.77 (t, J = 54.1 Hz, 2H), 6.75 (д, J = 6.7 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ 168.6 (т, J = 26.1 Hz), 154.8, 153.4, 140.5, 129.7, 129.4, 126.9, 112.5 (t, J = 242.1 Hz), 99.6. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –121.84 (д, J = 54.1 Hz). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{11}H_8F_2N_2O$ $[M+H]^+$: 223.0678, знайдено 223.0677.

4-(Хлородифторометил)-1-фенілпіримідин-2(1H)-он 3.2-22б. Вихід 596 мг, 74%. Т. топл. 151-152 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3058, 2963, 1669, 1526, 1453, 1283, 1148, 1058, 966, 887, 762. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.57 (д, J = 6.7 Hz, 1H), 7.66 – 7.47 (м, 5H), 6.90 (д, J = 6.7 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ 166.4 (т, J = 29.9 Hz), 154.9, 154.5, 140.3, 129.7, 129.6, 126.9, 123.0 (t, J = 292.8 Hz), 98.6. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –59.59 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{11}H_7ClF_2N_2O$ $[M+H]^+$: 257.0288, знайдено 257.0287.

4-(Перфторетил)-1-фенілпіримідин-2(1H)-он 3.2-22в. Вихід 679 мг, 78%. Т. топл. 154-156 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3113, 3062, 1675, 1529, 1453, 1234, 1210, 1174, 1129, 1081, 767, 697. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.61 (д, J = 6.7 Hz, 1H), 7.66 – 7.23 (м, 5H), 6.97 (д, J = 6.7 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.9 (т, J = 26.4 Hz), 155.0, 154.1, 140.2, 129.7, 126.9, 120.9 (квартет триплетів, J = 287.2, 36.3 Hz), 110.9 (триплет квартетів, J = 256.8, 37.5 Hz), 100.5. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –82.18 (с, 3F), –119.04 (с, 2F). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{12}H_7F_5N_2O$ $[M+H]^+$: 291.0552, знайдено 291.0554.

Етил 2-оксо-1-феніл-4-(трифторометил)-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилат **3.2-22е.** До суміші етил 2-оксо-4-(трифторметил)-1,2-

дигідропіримідин-5-карбоксилату **3.2-14є** (708 мг, 3 ммоль, 1 екв), фенілборонової кислоти **3.2-15а** (402 мг, 3.3 ммоль, 1.1 екв) та ацетата міді (II) моногідрата (599 мг, 3 ммоль, 1 екв) в дихлорметані (25 мл) додавали піридин (0.475 г, 0.48 мл, 6 ммоль, 2 екв). Реакційну суміш енергійно випарювали при кімнатній температурі протягом 96 год. Розчинник випаровували, а залишок обробляли 2 N соляною кислотою (20 мл) і екстрагували етилацетатом (2×30 мл). Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію (2×50 мл), сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник випаровували. Отриманий залишок кип'ятили у толуолі (25 мл) та оцтовій кислоті (0.2 мл) протягом 5 год, охолоджували і осад відфільтровували. Вихід 609 мг, 65 %. Т. топл. 140-142 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 2993, 1718, 1680, 1623, 1492, 1269, 1206, 1147, 792, 701. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.88 (с, 1H), 7.58 (с, 5H), 4.26 (кв, J = 6.4 Hz, 2H), 1.27 (т, J = 6.2 Hz, 3H). ^{13}C ЯМР (125 MHz, ДМСО-d_6): δ 161.6, 159.4 (кв, J = 35.6 Hz), 157.6, 153.3, 139.5, 130.0, 129.8, 127.00, 119.7 (кв, J = 277.9 Hz), 106.3, 62.1, 14.2. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –67.47 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{14}H_{11}F_3N_2O_3$ $[M+H]^+$: 313.0795, знайдено 313.0798.

5-Бромо-1-феніл-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-22є. Вихід 785 мг, 82 %. Т. топл. 189-192 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3058, 1699, 1675, 1487, 1452, 1294, 1216, 1148, 1049, 780, 700. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.95 (с, 1H), 7.54 (bc, 5H). ^{13}C ЯМР (125 MHz, ДМСО-d_6): δ 158.5 (кв, J = 34.2 Hz), 155.7, 152.8, 139.5, 129.9, 129.7, 127.0, 120.7 (кв, J = 277.3 Hz), 90.7. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –69.19 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{11}H_6BrF_3N_2O$ $[M+H]^+$: 318.9688, знайдено 318.9686.

Синтез N1-алкеніл-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-18б-ж та сполуки 3.2-21.

До суспензії сполуки **3.2-14а** (3 ммоль, 1 екв), відповідного пінаколатного естеру боронової кислоти **3.2-20б-ж** (1.5 екв), моногідрату ацетату міді (II) (599 мг, 3 ммоль, 1 екв) та борної кислоти (371 мг, 6 ммоль, 2 екв) в ацетонітрилі (20 мл) додавали піридин (0.475 г, 0.48 мл, 6 ммоль, 2 екв). Суміш нагрівали при 80 °C упродовж 8 год з відкритим повітряним холодильником. Після охолодження

до кімнатної температури суміш фільтрували, тверду речовину промивали ацетонітрилом (2×10 мл). Об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску, залишок обробляли 2 N розчином гідроксиду амонію (20 мл) і екстрагували етилацетатом (2×30 мл). Органічні шари об'єднували, промивали насиченим розчином хлориду натрію (2×30 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і розчинник випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок кип'ятили метил-трет-бутиловому етері (25 мл), охолоджували і осад відфільтровували.

(*E*)-1-(3,5-Дифторостирил)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-18б. Вихід 680 мг, 75%. Т. топл. 236-237 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3098, 3033, 1667, 1528, 1459, 1309, 1209, 1161, 940, 810, 671. UV-vis (CH_2Cl_2): λ_{max} 369 nm. Спектр фторесценції (CH_2Cl_2): λ_{max} 491 нм. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.81 (д, J = 6.8 Hz, 1H), 7.85 (д, J = 14.6 Hz, 1H), 7.38 (д, J = 6.8 Hz, 2H), 7.32 (д, J = 14.6 Hz, 1H), 7.23 (т, J = 9.2 Hz, 1H), 7.03 (д, J = 6.9 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ 163.1 (dд, J = 246.0, 13.6 Hz),162.0 (кв, J = 35.6 Hz), 153.3, 150.6, 138.4 (т, J = 10.2 Hz), 128.9, 124.1, 119.9 (кв, J = 277.5 Hz), 110.5 (дд, J = 20.0, 6.2 Hz), 104.3 (t, J = 26.1 Hz), 100.2. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.85 (с, 3F), –109.97 (с, 2F). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{13}H_7F_5N_2O$ $[M+H]^+$: 303.0552, знайдено 303.0550.

(*E*)-1-(3-Метоксистирил)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-18в. Вихід 498 мг, 56%. Т. топл. 187-188 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3060. UV-vis (CH_2Cl_2): λ_{max} 372 nm. Спектр фторесценції (CH_2Cl_2): λ_{max} 493 нм. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.86 (д, J = 6.7 Hz, 1H), 7.72 (д, J = 14.6 Hz, 1H), 7.33 (т, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (д, J = 14.6 Hz, 1H), 7.15 (д, J = 7.5 Hz, 2H), 7.00 (д, J = 6.7 Hz, 1H), 6.93 (д, J = 7.6 Hz, 1H).^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ 161.2 (кв, J = 35.7 Hz), 159.6, 153.0, 150.1, 135.4, 130.0, 126.0, 125.8, 119.6 (д, J = 277.3 Hz), 119.5, 114.7, 112.0, 99.7, 55.2. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.35 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{14}H_{11}F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$: 297.0844, знайдено 297.0846.

(*E*)-1-(4-Фторостирил)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-18г. Вихід 780 мг, 91.5%. Т. топл. 235-236 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3110, 3029, 1659, 1512,

1458, 1322, 1206, 1170, 1043, 956, 817. UV-vis (CH_2Cl_2): λ_{max} 368 nm. Спектр фторесценції (CH_2Cl_2): λ_{max} 492 нм. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.85 (д, J = 6.8 Hz, 1H), 7.82 – 7.48 (м, 3H), 7.35 – 7.17 (м, 3H), 7.00 (д, J = 6.8 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.77 (д, J = 246.5 Hz), 161.68 (кв, J = 35.3 Hz), 153.5, 150.6, 131.0 (д, J = 3.2 Hz), 129.6 (д, J = 8.3 Hz), 126.1, 125.2, 120.0 (кв, J = 277.2 Hz), 116.4 (д, J = 21.8 Hz), 100.1. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.77 (с, 3F), –112.89 (с, 1F). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{13}H_8F_4N_2O$ $[M+H]^+$: 285.0646, знайдено 285.0652.

(*E*)-1-(4-Метоксистирил)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-18д. Вихід 542 мг, 61%. Т. топл. 234-236 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3098, 3036, 2961, 2938, 1666, 1528, 1459, 1328, 1257, 1206, 1146, 814. UV-vis (CH_2Cl_2): λ_{max} 383 nm. Спектр фторесценції (CH_2Cl_2): λ_{max} 532 nm. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.54 (д, J = 6.6 Hz, 1H), 7.18 (с, 1H), 7.06 (д, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (д, J = 8.3 Hz, 1H), 6.92 (д, J = 6.7 Hz, 1H), 6.13 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ 161.3 (кв, J = 35.1 Hz), 160.3, 153.5, 150.5, 129.0, 126.9, 126.1, 124.2, 120.0 (д, J = 277.5 Hz), 114.9, 100.0, 55.7. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.70 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{14}H_{11}F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$: 297.0846, знайдено 297.0846.

4-(Ерифторометил)-1-вінілпіримідин-2(1H)-он 3.2-18е. Очищували перекристалізацією з толуену. Вихід 336 мг, 58 %. Т. топл. 136-138 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3037, 1685, 1623, 1526, 1470, 1336, 1200, 1145, 1113, 958, 814, 790. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.77 (д, J = 6.4 Hz, 1H), 7.22 (дд, J = 15.7, 8.9 Hz, 1H), 6.94 (д, J = 6.4 Hz, 1H), 5.84 (д, J = 15.8 Hz, 1H), 5.39 (д, J = 8.6 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (125 MHz, ДМСО-d_6): δ 162.1 (кв, J = 35.5 Hz), 153.2, 150.1, 132.7, 119.9 (кв, J = 277.5 Hz), 110.3, 100.0. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –71.04 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_7H_5F_3N_2O$ $[M+H]^+$: 191.0427, знайдено 191.0429.

(E)-1-(Проп-1-єн-1-іл)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-18є. Очищували перекристалізацією з толуену. Вихід 367 мг, 60 %. Т. топл. 202-204 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3030, 1682, 1530, 1467, 1332, 1206, 1147, 1110, 952, 812, 794. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.67 (д, J = 6.5 Hz, 1H), 6.95 (д, J = 14.2 Hz, 1H),

6.90 (д, J = 6.5 Hz, 1H), 6.21 – 6.30 (м, 1H), 1.83 (д, J = 6.6 Hz, 1H). ^{13}C ЯМР (150 MHz, ДМСО-d_6): δ 161.5 (кв, J = 35.4 Hz), 153.3, 151.1, 127.4, 123.7, 119.9 (кв, J = 277.5 Hz), 99.7, 15.5. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.91 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_8H_7F_3N_2O$ $[M+H]^+$: 205.0583, знайдено 205.0587.

(E)-1-(2-Циклопропілвініл)-4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он 3.2-18ж. Очищували перекристалізацією з толуену. Вихід 428 мг, 62 %. Т. топл. 150-152 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3095, 2083, 1664, 1534, 1460, 1331, 1303, 1201, 1150, 1096, 1042, 945, 808. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.64 (д, J = 6.7 Hz, 1H), 7.04 (д, J = 14.0 Hz, 1H), 6.88 (д, J = 6.7 Hz, 1H), 5.83 (дд, J = 14.0, 9.6 Hz, 1H), 1.75 – 1.60 (м, 1H), 0.90 – 0.75 (м, 2H), 0.60 – 0.45 (m, 2H). ^{13}C ЯМР (150 MHz, ДМСО-d_6): δ 161.2 (кв, J = 35.3 Hz), 153.2, 150.7, 133.0, 124.3, 119.9 (кв, J = 277.4 Hz), 99.7, 12.4, 7.5. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.96 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{10}H_9F_3N_2O$ $[M+H]^+$: 231.0740, знайдено 231.0742.

1,1'-(2,4-Біс(3-метоксифеніл)циклобутан-1,3-діил)біс(4-(трифторометил)піримідин-2(1H)-он) 3.2-21. Сполука **3.2-18в** (100 мг) експонувалась під сонячним промінням у твердому стані в чашці Петрі упродовж 12 год при кімнатній температурі. Одержана речовина промивалась етилацетатом (2×20 мл) та висушувалась на повітрі. Вихід 76 мг, 76%. Т. топл. >260 °C. ІЧ (neat): ν_{max} 3099, 3024, 2944, 1662, 1588, 1531, 1466, 1317, 1205, 1142, 1051, 792. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ 8.65 (д, J = 6.7 Hz, 2H), 7.19 (т, J = 8.1 Hz, 2H), 6.91 – 6.61 (м, 8H), 6.06 – 5.94 (м, 2H), 5.20 – 4.91 (м, 2H), 3.68 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ 161.1 (кв, J = 35.6 Hz), 159.7, 154.4, 152.6, 136.9, 130.0, 120.4, 119.9 (кв, J = 277.3 Hz), 114.1, 113.4, 99.0, 58.7, 55.5, 45.2. ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ –70.89 (с). HRMS (ESI+): вирахувано $C_{28}H_{22}F_6N_4O_4$ $[M+H]^+$: 593.1618, знайдено 593.1617.

Експериментальна частина до розділу 3.3

Естери 2-оксо-(4-оксопропіл)-4-трифторометил-1,2,3,4-тетрагідропіримідинкарбонової кислоти 3.3-1а-г. Загальна методика. До розчину 0.005 моль відповідного 2-оксопіримідинкарбоксилату **3.2-5а-г** у 5 мл

ДМСО додавали 20 моль % L-проліну або 30 моль % (*S*)-ПМП з такою ж кількістю відповідної кислотної добавки та 0.05 моль ацетону. Реакцію проводили до зникнення сигналу **3.2-5а-г** в спектрах ^{19}F ЯМР реакційної суміші. Виливали реакційну суміш в 10 мл води, екстрагували дихлорометаном, органічний шар промивали водою, розчинник випарювали, залишок очищали кристалізацією.

Етил 1,6-диметил-2-оксо-(4-оксопропіл)-4-трифторометил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилат 3.3-1а. Т. топл. 140-142˚С; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), м.ч.: δ = 1.27 (т, $^{3}J_{H,H}$ = 6.9 Гц, 3H, OCH_2CH_3), 2.17 (с, 3H, 6-CH_3), 2.22 (с, 3H, CH_2COCH_3), 2.8 (д, $^{1}J_{H,H}$ = 18.27 Гц, 1H, CH_2COCH_3), 3.18 (с, 3H, 1-CH_3), 3.42 (д, $^{1}J_{H,H}$ = 18.27 Гц, 1H, CH_2COCH_3), 4.17 (к, $^{3}J_{H,H}$ = 6.9 Гц, 2H, CH_2O), 6,78 (с, 1H, NH).^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6), м.ч.: δ =14.04 (CH_3CH_2), 18.17 (6-CH_3), 30.12 (1-CH_3), 31.10 (CH_3CO), 44.84 (CH_2CO), 60.12 (к, $^{2}J_{C,F}$ = 30 Гц, C-4), 60.87 (CH_2O), 98.54 (C-5), 124.95 (к, $^{1}J_{C,F}$ = 290 Гц, CF_3), 147.94 (C-2), 152.53 (C-6), 166.33 (C=O), 203.18 (CH_3CO). ^{19}F ЯМР (188 МГц, ДМСО-d6): δ = –81.77 м.ч. ІЧ (KBr), υ: 776 (C–F), 1037, 1178 (C–O–C), 1653, (C=O), 1697 (C=O), 1725 (C=O), 3201 (N–H) см$^{-1}$. Розраховано $C_{13}H_{17}F_3N_2O_4$: C 48.45, H 5.32, N 8.69. Знайдено: C 48.21, H 5.37, N 8.52.

Етил 1-метил-2-оксо-(4-оксопропіл)-4-трифторометил-6-феніл-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилат 3.3-1б. Т. топл. 122-124˚С; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), м.ч.: δ = 0.60 (т, $^{3}J_{H,H}$ = 7 Гц, 3H, CH_3CH_2O), 2.22 (с, 3H, CH_3CO), 2.8 (с, 3H, 1-CH_3), 2.95 (д, $^{1}J_{H,H}$ =17.2 Гц, 1H, CH_2COCH_3), 3.48 (д, $^{1}J_{H,H}$ =17.2 Гц, 1H, CH_2COCH_3), 3.58-3.66 (м, 2H, CH_3CH_2O), 6.62 (с, 1H, NH), 7.18-7.24 (м, 2H), 7.35-7.40 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6), м.ч.: δ = 13.11 (CH_3CH_2), 32.24 (1-CH_3), 32.43 (CH_3CO), 60.36 (CH_2O), 60.67 (к, $^{2}J_{C,F}$ = 30 Гц, C-4), 100.00 (C-5), 124.95 (к, $^{1}J_{C,F}$ = 288 Гц, CF_3), 127.88, 128.13, 129.08, 134.75 ($C_{аром}$), 150.46 (C-2), 152.76 (C-6), 165,81 (C=O), 203.47 ($COCH_3$). ^{19}F ЯМР (188 МГц, ДМСО-d6): δ = –81.56 м.ч. ІЧ (KBr), δ: 780 (C–H) см$^{-1}$ υ: 706 (C–F), 1042, 1267 (C–O–C), 1646, (C=O), 1689 (C=O), 1724 (C=O), 3233 (N–H) см$^{-1}$.

Розраховано $C_{18}H_{19}F_3N_2O_4$: C 56.25, H 4.98, N 7.29. Знайдено: C 56.03, H 5.05, N 7.16.

Етил 1-метил- 6-(4-нітрофеніл)-2-оксо-(4-оксопропіл)-4-трифторометил- 1,2-дигідропіримідин- 5-карбоксилат 3.3-1в. Т. топл. 205-206˚C; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), м.ч.: 0.57 (т, $^3J_{H,H}$ = 6.3 Гц, 3H, OCH_2CH_3), 2.15 (с, 3H, CH_3CO), 2.68 (1-CH_3), 3.01 (д, $^1J_{H,H}$ =17.3 Гц, 1H, CH_2COCH_3), 3.54 – 3.60 (м, 3H, 1 з CH_2COCH_3 і 2 OCH_2CH_3), 7.53 (д, $^3J_{H,H}$=6,7 Гц, 2H), 8.33 (м, 3H, $2H_{аром}$ і NH). ^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6), м.ч.: δ =13.42 (CH_3CH_2), 31.11 (1-CH_3), 32.53 (CH_3CO), 43.64 (CH_2CO), 60.38 (CH_2O), 99.67 (C-5), 130.23 (к, $^1J_{C,F}$ = 155 Гц, CF_3), 124.05, 124.32, 141.77, 148.19 ($C_{аром}$), 149.85 (C-2), 151.92 (C-6), 164.92 (C=O), 203.37 ($COCH_3$). ^{19}F ЯМР (188 МГц, ДМСО-d6): δ = –81.57 м.ч. Розраховано $C_{18}H_{18}F_3N_30_6$: C 50.35, H 4.23, N 9.79. Знайдено: C 50.29, H 4.39, N 9.62.

Етил 1-метил-2-оксо-(4-оксопропіл)-4-трифторометил-6-(4-хлорофеніл)-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилат 3.3-1г. Т. топл. 168-170˚C; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), м.ч.: δ = 0.6 (т, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Гц, 3H, OCH_2CH_3), 2.14 (с, 3H, CH_3CO), 2.70 (1-CH_3), 2.99 (д, $^1J_{H,H}$ =17.7 Гц, 1H, CH_2COCH_3), 3.50 ($^1J_{H,H}$ =17.7 Гц, 1H, CH_2COCH_3), 3.58 (к, $^3J_{H,H}$ = 7.1 Гц, 2H, CH_2O), 7.25 (д, $^3J_{H,H}$=6,9 Гц, 2H), 7.54 (д, $^3J_{H,H}$=6,9 Гц, 2H), 8.25 (с, 1H, NH).^{13}C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d6), м.ч.: δ =13.42 (CH_3CH_2), 31.13 (1-CH_3), 32.43 (CH_3CO), 43.62 (CH_2CO), 60.22 (CH_2O), 65.33 (к, $^2J_{C,F}$ = 32 Гц, C-4), 99.50 (C-5), 130.46 (к, $^1J_{C,F}$ = 160 Гц, CF_3), 128.97, 129.11, 134.03, 134.33 ($C_{аром}$), 150.18 (C-2), 152.09 (C-6), 165.43 (C=O), 203.28 ($COCH_3$). ^{19}F ЯМР (188 МГц, ДМСО-d6): δ = –81.58 м.ч. Розраховано $C_{18}H_{18}ClF_3N_2O_4$: C 51.62, H 4.33, N 6.69. Знайдено: C 51.43, H 4.47, N 6.80.

Експериментальна частина до розділу 3.4

Синтез 4-[(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл]оцтових кислот 3.4-1а-й. До розчину 3 ммоль 4-трифторометилпіримідону **3.2-5а-з, 3.2-11а-г** та 1.56 г (15 ммоль) малонової кислоти в 10 мл толуену додавали 0.30 г (3 ммоль) триетиламіну. Отриману суміш перемішували при 80 °C протягом 18

год, охолоджували, промивали водним розчином соляної кислоти (0.4 М, 2×20 мл) та водою (2×20 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та упарювали. Залишок перекристалізовували із суміші гексан-МТБЕ, 3:1.

2-(1-Метил-2-оксо-4-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)оцтова кислота 3.4-1а. 0.49 г (68 %), т.топл. 153–155 °C. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ = 2.54–2.61 (m, 1H, CH_2), 2.61–2.74 (m, 1H, CH_2), 2.91 (s, 3H, CH_3), 4.69 (s, 1H, CH), 6.47 (d, *J* = 4.66 Hz, 1H, CH), 7.63 (s, 1H, NH), 12.52 (br s, 1H, COOH) м.ч.; ^{13}C ЯМР (101 MHz, ДМСО-d_6): δ = 34.2, 39.2, 60.9 (q, *J* = 29.3 Hz, C-4), 94.0, 125.4 (q, *J* = 287.9 Hz, CF_3), 134.5, 152.4, 169.8 м.ч.; ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ = −82.44 (s, CF_3) м.ч.. $C_8H_9F_3N_2O_3$ (238.16). Знайдено, %: C, 40.18; H, 3.82; N, 11.76. Вирахувано, %: C, 40.34; H, 3.81; N, 11.76. LCMS: $[MH]^+$ 239.

2-(1-Етил-2-оксо-4-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)оцтова кислота 3.4-1б. 0.47 г (62 %), т.топл. 151–153 °C. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ = 1.01 (t, *J* = 6.53 Hz, 3H, CH_3), 2.54–2.60 (m, 1H, CH_2), 2.66 (d, *J* = 16.79 Hz, 1H, CH_2), 3.22–3.52 (m, 2H, CH_2), 4.71 (d, *J* = 7.48 Hz, 1H, CH), 6.50 (d, *J* = 7.46 Hz, 1H, CH), 7.55 (s, 1H, NH), 12.46 (br s, 1H, COOH) м.ч.; ^{13}C ЯМР (101 MHz, ДМСО-d_6): δ = 14.6, 39.2, 41.3, 60.7 (q, *J* = 28.6 Hz, C-4), 94.4, 125.1 (q, *J* = 286.8 Hz, CF_3), 133.2, 151.9, 169.9 м.ч.; ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ = −82.42 (s, CF_3) м.ч.. $C_9H_{11}F_3N_2O_3$ (252.19). Знайдено, %: C, 42.75; H, 4.51; N, 11.17. Вирахувано, %: C, 42.86; H, 4.40; N, 11.11. LCMS: $[MH]^+$ 253.

2-(1-Бутил-2-оксо-4-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)оцтовакислота 3.4-1в. 0.56 г (67 %), т.топл. 103–105 °C.^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ = 0.85 (t, *J* =7.03 Hz, 3H, CH_3), 1.15–1.30 (m, 2H, CH_2), 1.32–1.49 (m, 2H, CH_2), 2.55–2.60 (m, 1H, CH_2), 2.65 (d, *J* =16 Hz, 1H, CH_2), 3.20–3.30 (m, 1H, CH_2), 3.38–3.47 (m, 1H, CH_2), 3.40 (br s, H_2O+COOH) 4.68 (d, *J* =8.03 Hz, 1H, CH), 6.48 (d, *J* =8.03 Hz, 1H, CH), 7.56 (br s, 1H, NH) м.ч.; ^{13}C ЯМР (101 MHz, ДМСО-d_6): δ = 14.1, 19.4, 31.3, 39.1, 45.9, 60.7 (q, *J* = 29.3 Hz, C-4), 94.1, 125.5 (q, *J* = 286.8 Hz, CF_3), 133.6, 152.0, 169.8 м.ч.; ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ =

−82.44 (s, CF_3) м.ч.. $C_{11}H_{15}F_3N_2O_3$ (280.24). Знайдено, %: C, 47.43; H, 5.40; N, 10.00. Вирахувано, %: C, 47.14; H, 5.39; N, 10.00. LCMS: $[MH]^+$ 281.

2-(1-Ізобутил-2-оксо-4-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)оцтова кислота 3.4-1г. 0.5 г (57 %), т.топл. 155–157 °C. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ = 0.80 (t, *J* = 5.6 Hz, 6H, CH_3), 1.73–1.91 (m, 1H, CH), 2.55 (d, *J* = 15.56 Hz, 1H, CH_2), 2.66 (d, *J* = 15.06 Hz, 1H, CH_2), 3.01 (dd, *J* = 13.55, 7.03 Hz, 1H, CH_2), 3.25–3.30 (m, 1H, CH_2), 4.66 (d, *J* = 8.03 Hz, 1H, CH), 6.47 (d, *J* = 8.03 Hz, 1H, CH), 7.58 (s, 1H, NH), 12.46 (br s, 1H, COOH) м.ч.; ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ = 19.9, 28.3, 39.2, 53.4, 60.7 (q, *J* = 28.9 Hz, C-4), 93.7, 125.14 (q, *J* = 286.4 Hz, CF_3), 134.1, 152.0, 169.8 м.ч.; ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ = −82.42 (s, CF_3) м.ч.. $C_{11}H_{15}F_3N_2O_3$ (280.24). Знайдено, %: C, 47.12; H, 5.35; N, 10.09. Вирахувано, %: C, 47.14; H, 5.39; N, 10.00. LCMS: $[MH]^+$ 281.

2-(1-(2-Метоксиетил)-2-оксо-4-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)оцтова кислота 3.4-1д. 0.5 г (59 %), т.топл. 105–107 °C.^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ = 2.56 (d, *J* = 14.92 Hz, 1H, CH_2), 2.66 (d, *J* = 13.99 Hz, 1H, CH_2), 3.23 (s, 3H, CH_3), 3.36–3.45 (m, 3H, CH_2), 3.54–3.62 (m, 1H, CH_2), 4.68 (d, *J* = 8.03 Hz, 1H, CH), 6.47 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H, CH), 7.63 (s, 1H, NH), 12.48 (br s, 1H, COOH) м.ч.; ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ = 39.2, 46.0, 58.6, 60.6 (q, *J* = 28.8 Hz, C-4), 70.9, 93.8, 125.5 (q, *J* = 286.2 Hz, CF_3), 134.1, 151.9, 169.8 м.ч.; ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ = −82.32 (s, CF_3) м.ч.. $C_{10}H_{13}F_3N_2O_4$ (282.22). Знайдено, %: C, 42.40; H, 4.65; N, 9.93. Вирахувано, %: C, 42.56; H, 4.64; N, 9.93. LCMS: $[MH]^+$ 283.

2-(1-Алліл-2-оксо-4-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)оцтова кислота 3.4-1е. 0.58 г (73 %), т.топл. 160–163 °C. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ = 2.57 (d, *J* = 14.56 Hz, 1H, CH_2), 2.68 (d, *J* = 14.56 Hz, 1H, CH_2), 3.91–4.06 (m, 2H, CH_2), 4.73 (d, J = 7.60 Hz, 1H, CH_2), 5.01–5.21 (m, 2H, CH, CH_2), 5.70–5.83 (m, 1H, CH), 6.39 (d, *J* = 7.96 Hz, 1H, CH), 7.68 (s, 1H, NH), 12.48 (br s, 1H, COOH) м.ч.; ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ = 39.1, 48.0, 60.9 (q, *J* = 29.0 Hz, C-4), 94.5, 116.0, 125.4 (q, *J* = 288.5 Hz, CF_3), 133.3, 134.6, 151.7, 169.8 м.ч.; ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ = −82.36 (s, CF_3) м.ч.. $C_{10}H_{11}F_3N_2O_3$

(264.20). Знайдено, %: C, 45.60; H, 4.16; N, 10.56. Вирахувано, %: C, 45.46; H, 4.20; N, 10.60. LCMS: $[MH]^+$ 265.

2-(1-Бензил-2-оксо-4-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропірімідін-4-іл)оцтова кислота 3.4-1є. 0.64 г (68 %), т.топл. 165–170 °C.^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ = 2.61 (d, *J* = 14.92 Hz, 1H, CH_2), 2.72 (d, *J* = 14.92 Hz, 1H, CH_2), 4.55 (d, *J* = 15.86 Hz, 1H, CH_2), 4.65 (d, *J* = 15.86 Hz, 1H, CH_2), 4.76 (d, *J* = 6.40 Hz, 1H, CH), 6.53 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H, CH), 7.20–7.35 (m, 5H, CH), 7.77 (s, 1H, NH), 12.53 (br s, 1H, COOH) м.ч.; ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ = 39.1, 49.1, 60.9 (q, *J* = 29.0 Hz, C-4), 94.8, 125.4 (q, *J* = 288.5 Hz, CF_3), 127.1, 127.4, 128.8, 133.6, 138.8, 152.1, 169.9 м.ч.; ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ = −82.29 (s, CF_3) м.ч.. $C_{14}H_{13}F_3N_2O_3$ (314.26). Знайдено, %: C, 53.48; H, 4.15; N, 8.94. Вирахувано, %: C, 53.51; H, 4.17; N, 8.91. LCMS: $[MH]^+$ 315.

Синтез 6-[(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл]оцтових кислот 3.4-2а-й. До розчину 3 ммоль 4-трифторометилпіримідону **3.2-5а-з, 3.2-11а-г** та 1.56 г (15 ммоль) малонової кислоти в 10 мл ДМСО додавали 3 ммоль триетиламіну. Суміш перемішували при 80 °C протягом 18 год, охолоджували, розбавляли водним розчином соляної кислоти (0.4 M, 20 мл) та екстрагували дихлорометаном (3×10 мл). Органічний шар промивали водою (2×20 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та упарювали. Залишок кристалізували з суміші гексан-МТБЕ, 3:1.

2-(3-Метил-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)оцтова кислота 3.4-2а. 0.61 г (85 %), т.топл. 152–154 °C.^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ = 2.45–2.55 (m, 1H, CH_2), 2.65 (d, *J* = 19.59 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H, CH_3), 4.35 (s, 1H, CH), 5.45 (s, 1H, CH), 9.35 (s, 1H, NH), 12.48 (br s, 1H, COOH) м.ч.; ^{13}C ЯМР (101 MHz, ДМСО-d_6): δ = 32.7, 38.3, 54.6, 102.4, 120.3 (q, *J* = 272.7 Hz, CF_3), 127.6 (q, *J* = 35.4 Hz, C-4), 152.7, 171.9 м.ч.; ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ = −69.55 (s, CF_3) м.ч.. $C_8H_9F_3N_2O_3$ (238.16). Знайдено, %: C, 40.24; H, 3.92; N, 11.75. Вирахувано, %: C, 40.34; H, 3.81; N, 11.76. LCMS: $[MH]^+$ 239.

2-(3-Етил-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)оцтова кислота 3.4-2б. 0.44 г (58 %), т.топл. 113–115 °C. ^{1}H ЯМР (400 MHz,

ДМСО-d_6): δ= 1.04 (br s, 3H, CH_3), 2.46–2.72 (m, 2H, CH_2), 2.90-3.10 (m, 1H, CH_2), 3.50-3.65 (m, 1H, CH_2), 4.38 (s, 1H, CH), 5.47 (s, 1H, CH), 9.31 (br s, 1H, NH), 12.51 (br s, 1H, COOH) м.ч.; ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ = 13.4, 39.2, 52.1, 55.3, 102.7, 120.2 (q, *J* = 272.2 Hz, CF_3), 127.7(q, *J* = 34.0 Hz, C-4), 152.4, 171.9 м.ч.; ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ= −69.55 (s, CF_3) м.ч.. $C_9H_{11}F_3N_2O_3$ (252.19). Знайдено, %: C, 42.89; H, 4.40; N, 11.02. Вирахувано, %: C, 42.86; H, 4.40; N, 11.11. LCMS: $[MH]^+$ 253.

2-(3-Бутил-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)оцтова кислота 3.4-1в. 0.46 г (55 %), т.топл. 111–113 °C. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ = 0.86 (t, *J* = 7.53 Hz, 3H, CH_3), 1.23 (q, *J* = 7.03 Hz, 2H, CH_2), 1.31–1.57 (m, 2H, CH_2), 2.42–2.50 (m, 1H, CH_2), 2.63 (d, *J* = 15.56 Hz, 1H, CH_2), 2.79–2.96 (m, 1H, CH_2), 3.52–3.68 (m, 1H, CH_2), 4.34 (s, 1H, CH), 5.48 (s, 1H, CH), 9.33 (s, 1H, NH), 12.46 (br s, 1H, COOH) м.ч.; ^{13}C ЯМР (101 MHz, ДМСО-d_6): δ = 14.1, 19.9, 29.8, 39.0, 44.3, 52.2, 102.7, 120.2 (q, *J* = 272.7 Hz, CF_3), 127.8 (q, *J* = 34.4 Hz, C-4), 152.7, 172.0 м.ч.; ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): −69.46 (s, CF_3) м.ч.. $C_{11}H_{15}F_3N_2O_3$ (280.24). Знайдено, %: C, 47.12; H, 5.37; N, 10.04. Вирахувано, %: C, 47.14; H, 5.39; N, 10.00. LCMS: $[MH]^+$ 281.

2-(3-Ізобутил-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)оцтова кислота 3.4-2г. 0.43 г (51 %), т.топл. 111–113 °C. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ = 0.77 (d, *J* = 6.53 Hz, 3H, CH_3), 0.85 (d, *J* = 6.53 Hz, 3H, CH_3), 1.75–1.97 (m, 1H, CH), 2.37–2.45 (m, 1H, CH_2), 2.55–2.69 (m, 2H, CH_2), 3.00–4.00 (br s, H_2O+COOH), 3.54 (dd, *J* = 13.55, 8.03 Hz, 1H, CH_2), 4.28 (s, 1H, CH), 5.54 (d, *J* = 4.02 Hz, 1H, CH), 9.38 (br s, 1H, NH) м.ч.; ^{13}C ЯМР (101 MHz, ДМСО-d_6): δ = 20.07, 20.14, 26.5, 38.6, 51.4, 52.5, 102.9, 120.3 (q, *J* = 272.7 Hz, CF_3), 128.0 (q, *J* = 35.4 Hz, C-4), 153.1, 172.0 м.ч.; ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ= −69.34 (s, CF_3) м.ч.. $C_{11}H_{15}F_3N_2O_3$ (280.24). Знайдено, %: C, 47.43; H, 5.46; N, 10.00. Вирахувано, %: C, 47.14; H, 5.39; N, 10.00. LCMS: $[MH]^+$ 281.

2-(3-(2-Метоксиетил)-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)оцтова кислота 3.4-2д. 0.54 г (64 %), т.топл. 116–118 °C. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ = 2.44–2.53 (m, *J* =8.00 Hz, 1H, CH_2),

2.67 (dd, *J* =15.81, 4.27 Hz, 1H, CH_2), 3.00–4.00 (br s, H_2O+COOH), 3.09–3.20 (m, 1H, CH_2), 3.23 (s, 3H, CH_3), 3.37–3.49 (m, 2H, CH_2), 3.65–3.75 (m, 1H, CH_2), 4.40 (s, 1H, CH), 5.49 (d, *J* = 5.02 Hz, 1H, CH), 9.38 (s, 1H, NH) м.ч.; ^{13}C ЯМР (101 MHz, ДМСО-d_6): δ = 38.9, 44.5, 53.1, 58.5, 70.4, 102.9, 120.2 (q, *J* = 273.7 Hz, CF_3), 127.6 (q, *J* = 35.4 Hz, C-4), 152.8, 172.0 м.ч.; ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ = −69.49 (s, CF_3) м.ч.. $C_{10}H_{13}F_3N_2O_4$ (282.22). Знайдено, %: C, 42.53; H, 4.66; N, 9.94. Вирахувано, %: C, 42.56; H, 4.64; N, 9.93. LCMS: $[MH]^+$ 283.

2-(3-Алліл-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)оцтова кислота 3.4-2е. 0.65 г (82 %), т.топл. 105–107 °C. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ = 2.32–2.47 (m, 1H, CH_2), 2.66 (dd, *J* = 15.39, 3.26 Hz, 1H, CH_2), 3.60 (dd, *J* = 15.86, 7.63 Hz, 1H, CH_2), 4.13–4.41 (m, 2H, CH_2, CH), 5.00–5.29 (m, 2H, CH_2), 5.50 (s, 1H, CH), 5.64–5.91 (m, 1H, CH), 9.41 (s, 1H, NH), 12.36 (br s, 1H, COOH) м.ч.; ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ = 38.8, 46.7, 51.8, 102.7, 117.4, 120.4 (q, *J* = 272.2 Hz, CF_3), 127.8 (q, *J* = 34.0 Hz, C-4), 134.2, 152.5, 171.9 м.ч.; ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ= −69.49 (s, CF_3) м.ч.. $C_{10}H_{11}F_3N_2O_3$ (264.20). Знайдено, %: C, 45.43; H, 4.18; N, 10.63. Вирахувано, %: C, 45.46; H, 4.20; N, 10.60. LCMS: $[MH]^+$ 265.

2-(3-Бензил-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)оцтова кислота 3.4-2є. 0.84 г (89 %), т.топл. 135–137 °C. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ = 2.45–2.55 (m, 1H, CH_2), 2.65 (d, *J* = 14.92 Hz, 1H, CH_2), 4.15 (d, *J* = 14.92 Hz, 1H, CH_2), 4.23 (br s, 1H, CH), 4.97 (d, *J* = 15.86 Hz, 1H, CH_2), 5.48 (s, 1H, CH), 7.27 (s, 3H, CH), 7.34 (s, 2H, CH), 9.54 (s, 1H, NH), 12.56 (br s, 1H, COOH) м.ч.; ^{13}C ЯМР (101 MHz, ДМСО-d_6): δ = 38.5, 47.2, 51.9, 102.7, 120.2 (q, *J* = 273.7 Hz, CF_3), 127.7, 127.8 (q, *J* = 34.5, C-4), 127.9, 129.1, 138.1, 153.0, 171.9 м.ч.; ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ = −69.53 (s, CF_3) м.ч.. $C_{14}H_{13}F_3N_2O_3$ (314.26). Знайдено, %: C, 53.48; H, 4.15; N, 8.94. Вирахувано, %: C, 53.51; H, 4.17; N, 8.91. LCMS: $[MH]^+$ 315.

Синтез феніл 6-[(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл]ацетатів 3.4-4а,е-й. До розчину 3 ммоль 4-трифторометилпіримідону **3.2-5а, 3.2-11а-г** та 3.24 г (18 ммоль) моноестеру малонової кислоти **3.4-3** в 20 мл

толуену додали 0.30 г (3 ммоль) триетиламіну. Розчин перемішували при 80°С протягом 2–4 год, охолоджували та промивали 0.4 М соляною кислотою (2×20 мл), 0.2 М розчином поташу (2×20 мл) та водою (2×20 мл). Органічний шар відділяли, сушили над безводним сульфатом натрію та упарювали. Отриманий залишок кристалізували з суміші гексан-толуен, 1:1.

Феніл 2-(3-метил-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)ацетат 3.4-4а. 0.76 г (81 %), т.топл. 140–142 °С. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ = 2.85 (dd, *J* = 14.92, 3.73 Hz, 1H, CH_2), 2.90 (s, 3H, CH_3), 3.00 (dd, *J* = 14.92, 6.53 Hz, 1H, CH_2), 4.56 (br s, 1H, CH), 5.57 (d, *J* = 4.66 Hz, 1H, CH), 7.09 (d, *J* = 7.46 Hz, 2H, CH), 7.27 (t, *J* = 7.46 Hz, 1H, CH), 7.42 (t, *J* = 7.46 Hz, 2H, CH), 9.48 (br s, 1H, NH) м.ч.; ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ = 32.8, 38.3, 55.0, 101.8, 120.4 (q, *J* = 272.3 Hz, CF_3), 122.2, 126.5, 128.1 (q, *J* = 36.9 Hz, C-4), 130.1, 150.8, 152.8, 169.2 м.ч.; ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ = −70.48 (s, CF_3) м.ч.. $C_{14}H_{13}F_3N_2O_3$ (314.26). Знайдено, %: C, 53.35; H, 4.13; N, 8.94. Вирахувано, %: C, 53.51; H, 4.17; N, 8.91. LCMS: $[MH]^+$ 315.

Феніл 2-(3-алліл-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)ацетат 3.4-4е. 0.77 г (75 %), т.топл. 101–103 °С. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ = 2.87 (dd, *J* = 15.86, 3.73 Hz, 1H, CH_2), 2.99 (dd, *J* = 14.92, 6.53 Hz, 1H, CH_2), 3.70 (dd, *J* = 15.86, 6.53 Hz, 1H, CH_2), 4.37 (dd, *J* = 15.86, 3.73 Hz, 1H, CH_2), 4.49 (br s, 1H, CH), 5.13–5.32 (m, 2H, CH_2), 5.60 (d, 1H, *J* = 4 Hz, CH), 5.78–5.89 (m, 1H, CH), 7.09 (d, *J* = 7.46 Hz, 2H, CH), 7.21–7.32 (m, 1H, CH), 7.35–7.52 (m, 2H, CH), 9.57 (s, 1H, NH) м.ч.; ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ = 38.5, 46.7, 52.3, 102.0, 117.6, 120.2 (q, *J* = 272.2 Hz, CF_3), 122.1, 126.4, 128.1 (q, *J* = 35.3 Hz, C-4), 130.0, 134.2, 150.7, 152.4, 169.0 м.ч.; ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ = −69.47 (s, CF_3) м.ч.. $C_{16}H_{15}F_3N_2O_3$ (340.30). Знайдено, %: C, 56.63; H, 4.45; N, 8.23. Вирахувано, %: C, 56.47; H, 4.44; N, 8.23. LCMS: $[MH]^+$ 341.

Феніл 2-(3-бензил-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)ацетат 3.4-4є. 0.82 г (70%), т.топл. 130–132 °С. ^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d_6): δ = 2.85 (dd, *J* = 14.92, 2.80 Hz, 1 H), 3.03 (dd, *J* =

15.38, 6.99 Hz, 1H, CH_2), 4.25 (d, *J* = 15.85 Hz, 1H, CH_2), 4.41 (br s, 1H, CH), 5.04 (d, *J* = 15.85 Hz, 1H, CH_2), 5.58 (d, *J* = 3.73 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J* = 8.39 Hz, 2H, CH), 7.19–7.47 (m, 8H, CH), 9.66 (br s, 1H, NH) м.ч.; ^{13}C ЯМР (126 MHz, ДМСО-d_6): δ = 38.5, 47.3, 52.5, 102.2, 120.3 (q, *J* = 272.2 Hz, CF_3), 122.2, 126.5, 127.9, 128.0 (q, *J* = 35.4 Hz, C-4), 128.1, 129.2, 130.1, 138.1, 150.8, 153.0, 169.1 м.ч.; ^{19}F ЯМР (376 MHz, ДМСО-d_6): δ = −69.15 (s, CF_3) м.ч.. $C_{20}H_{17}F_3N_2O_3$ (390.36). Знайдено, %: C, 61.53; H, 4.41; N, 7.20. Вирахувано, %: C, 61.54; H, 4.39; N, 7.18. LCMS: $[MH]^+$ 391.

Синтез (4-метоксифеніл) 2-(2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл)етантіоатів 3.4-7б-й. До розчину 0.53 г (3 ммоль) 4-трифторометилпіримідону **3.2-5б-з, 3.2-11б-г** та 2.03 г (9 ммоль) монотіоестеру **3.4-6** в 10 мл дихлорометану додавали 0.30 г (3 ммоль) триетиламіну, перемішували при 40 °C протягом 1–3 год. Реакційну суміш охолоджували, промивали 0.4 М розчином соляної кислоти (20 мл) та водою (20 мл). Органічний шар відділяли, висушували над безводним сульфатом натрію та упарювали. Отриманий залишок кристалізували із суміші гексан-МТБЕ, 2:1 або чистили за допомогою препаративної хроматографії.

Синтез 4-(2-оксоалкіл)-6-(трифторометил)-3,4-дигідропіримідин-2-они 3.4-9а-ж. До розчину 1 ммоль 4-трифторометилпіримідин-2-ону **3.2-11а,б,з** і 0.01 г (0.1 ммоль) триетиламіну в 2 мл ТГФ додавали при перемішуванні 4.5–7.0 ммоль відповідної кетокислоти **3.4-8а-г** і перемішували при к.т. 10–18 год. Розчинник упарювали, залишок розчиняли в 10 мл дихлорометану, промивали 10% розчином HCl (2×5 мл), органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, упарювали та кристалізували із гексану.

3-Метил-4-(2-оксо-2-фенілетил)-6-(трифторометил)-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-он 3.4-9а. Вихід 268 мг (90%), т.топл. 122–124 °C. ІЧ, ν, cm–1: 1672 (C=O), 1683 (C=O), 3112 (NH). ^{1}H ЯМР, δ, (J, Hz): 2.98 (3H, s, 3-CH3); 3.30 (1H, dd, 2J = 17.2, 3J = 8.8, CH_2CH); 3.42 (1H, dd, ^{2}J = 17.8, ^{3}J = 3.4, CH_2CH); 4.60–4.71 (1H, m, 4-CH); 5.58 (1H, d, ^{3}J = 2.8, 5-CH); 7.49 (2H, t, 3J =7.8, H Ph); 7.60 (1H, t, ^{3}J = 7.2, H Ph); 7.84 (1H, br. s, NH); 7.93 (2H, d, ^{3}J = 7.6, H Ph).

^{13}C ЯМР spectrum, δ, (J, Hz): 33.2; 42.5; 54.3; 102.8 (q, $^{3}J_{CF}$ = 5.0, C-5); 119.7 (q, $^{1}J_{CF}$ = 271.0, CF_3); 128.0 (q, $^{2}J_{CF}$ = 36.0, C-6); 128.1; 128.8; 133.8; 136.3; 153.8 (C-2); 196.9 (C=O). ^{19}F ЯМР, δ: –71.7 (CF_3). LCMS, m/z: 179 [M+H–Ph(C=O)Me]+. Знайдено, %: C 56.46; H 4.35; N 9.34. $C_{14}H_{13}F_3N_2O_2$. Вирахувано, %: C 56.38; H 4.39; N 9.39.

2-[3-Алкіл-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-ил]ацетонітрили 3.4-10а-г і метилові естери 3-(бензил)-2-оксо-6-(трифторометил)-4-(ціанометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонових кислот 3.4-10д,е (загальна методика). До розчину 1.7 ммоль 4-трифторометилпіримідин-2-ону **3.2-11а,б,е,є** або **3.2-5а,б** і 0.03 г (0.34 ммоль) триетиламіну в 3 мл сухого ДМСО додали 3.4 ммоль ціаноцтової кислоти і перемішували при 85 °С 5–6 год. Реакційну суміш виливали в 20 мл води, через 10–15 хв осад фільтрували, промивали 10 мл води, сушили на повітрі та очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюент етилацетат-гексан, 1:1 (для сполук **3.4-10а,б**) та 1:2 (для сполук **3.4-10в-е**).

2-[3-Метил-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл]ацетонітрил 3.4-10а. 300 мг (83%), т.топл. 184-186 ˚С. ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 1688 (C=O), 2251 (CN), 3119 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 2.79 (1H, дд, ^{2}J = 16.8, ^{3}J = 3.2, C$\underline{H}_2$CH), 2.86 (3H, с, 3-CH_3), 3.10 (1H, дд, ^{2}J = 16.8, ^{3}J = 4.8, C$\underline{H}_2$CH), 4.40-4.52 (1H, м, 4-CH), 5.45 (1H, уш. с, 5-CH), 9.52 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч. (*J*, Гц): 22.9; 32.5; 54.5; 100.0 (кв, $^{3}J_{CF}$ = 5.0, C-5); 118.1 (CN); 120.1 (кв, $^{1}J_{CF}$ = 271.3, CF_3); 128.8 (кв, $^{2}J_{CF}$ = 32.5, C-6); 152.1 (C-2). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -69.7 (CF_3). Мас-спектр, *m/z*: 220 $[M+H]^+$, 179 $[M+H–CH_3CN]^+$. Знайдено, %: C 43.64; H 3.48; N 19.36. $C_8H_8F_3N_3O$. Вирахувано, %: C 43.84; H 3.68; N 19.17.

2-[3-Етил-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл]ацетонитрил 3.4-10б. 296 мг (82%), т.топл. 159 ˚С. ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 1686 (C=O), 2250 (CN), 3124 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.07 (3H, т, ^{3}J = 7.2, C$\underline{H}_3$CH$_2$), 2.77 (1H, д, ^{2}J = 17.2, C$\underline{H}_2$CH), 2.98-3.18 (2H, м, C$\underline{H}_2$CH, CH$_3$C$\underline{H}_2$), 3.48-3.62 (1H, м, CH$_3$C$\underline{H}_2$), 4.42-4.56 (1H, м, 4-CH), 5.45 (1H, уш. с, 5-CH), 9.50

(1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч. (*J*, Гц): 13.4; 23.9; 39.7; 52.4; 100.3 (кв, $^{3}J_{CF}$ = 5.0, C-5); 118.2 (CN); 120.1 (кв, $^{1}J_{CF}$ = 271.3, CF_3); 128.8 (кв, $^{2}J_{CF}$ = 35.0, C-6); 151.8 (C-2). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -69.2 (CF_3). Мас-спектр, *m/z*: 234 $[M+H]^+$, 193 $[M+H–CH_3CN]^+$. Знайдено, %: C 43.52; H 4.48; N 17.95. $C_9H_{10}F_3N_3O$. Вирахувано, %: C 46.36; H 4.32; N 18.02.

2-[3-Аліл-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл]ацетонітрил 3.4-10в. 299 мг (83%), т.топл. 113 ˚C. ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 1688 (C=O), 2247 (CN), 3120 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 2.77 (1H, дд, ^{2}J = 17.2, ^{3}J = 2.8, C$\underline{H}_2$CH), 3.06 (1H, дд, ^{2}J = 17.2, ^{3}J = 4.8, C$\underline{H}_2$CH), 3.70 (1H, дд, ^{2}J = 15.6, ^{3}J = 6.4, C$\underline{H}_2$CH=CH_2), 4.26 (1H, дд, ^{2}J = 15.6, ^{3}J = 4.8, C$\underline{H}_2$CH=CH_2), 4.34-4.42 (1H, м, 4-CH), 5.14-5.30 (2H, м, CH_2CH=C$\underline{H}_2$), 5.49 (1H, уш. с, 5-CH), 5.72-5.86 (1H, м, CH_2C$\underline{H}$=CH_2), 9.61 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч. (*J*, Гц): 19.1; 46.9; 52.4; 100.4 (кв, $^{3}J_{CF}$ = 5.0, C-5); 118.0; 118.3 (CN); 120.2 (кв, $^{1}J_{CF}$ = 271.3, CF_3); 129.0 (кв, $^{2}J_{CF}$ = 35.0, C-6); 134.0; 152.0 (C-2). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -69.6 (CF_3). Мас-спектр, *m/z*: 246 $[M+H]^+$, 205 $[M+H–CH_3CN]^+$. Знайдено, %: C 48.72; H 4.28; N 17.36. $C_{10}H_{10}F_3N_3O$. Вирахувано, %: C 48.98; H 4.11; N 17.14.

2-[3-Бензил-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл]ацетонітрил 3.4-10г. 296 мг (85%), т.топл. 170 ˚C. ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 1684 (C=O), 2247 (CN), 3125 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 2.74 (1H, дд, ^{2}J = 16.8, ^{3}J = 1.2, C$\underline{H}_2$CH), 3.06 (1H, дд, ^{2}J = 16.8, ^{3}J = 4.8, C$\underline{H}_2$CH), 4.24 (1H, д, ^{2}J = 15.2, C$\underline{H}_2$), 4.25-4.34 (1H, м, 4-CH), 4.96 (1H, д, ^{2}J = 15.2, C$\underline{H}_2$), 5.47 (1H, д, ^{3}J = 4.0, 5-CH), 7.22-7.44 (5H, м, Ph), 9.72 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч. (*J*, Гц): 23.4; 47.1; 52.3; 100.4 (кв, $^{3}J_{CF}$ = 5.0, C-5); 118.1 (CN); 120.1 (кв, $^{1}J_{CF}$ = 271.3, CF_3); 127.9, 128.0, 128.9 (кв, $^{2}J_{CF}$ = 35.0, C-6); 129.1; 137.8; 152.4 (C-2). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -69.0 (CF_3). Мас-спектр, *m/z*: 296 $[M+H]^+$, 253 $[M–H–CH_3CN]^-$. Знайдено, %: C 57.13; H 4.18; N 14.15. $C_{14}H_{12}F_3N_3O$. Вирахувано, %: C 56.95; H 4.10; N 14.23.

Метиловий естер 3-(4-метоксибензил)-2-оксо-6-(трифторометил)-4-(ціанометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти 3.4-10д. 249

мг (74%), т.топл. 188 ˚С. ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 1685 (C=O), 1713 (C=O), 2249 (CN), 3097 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 2.54 (1H, дд, ^{2}J = 17.2, ^{3}J = 4.4, C$\underline{H}_2$CH), 2.64 (1H, дд, ^{2}J = 17.2, ^{3}J = 5.2, C$\underline{H}_2$CH), 3.79 (3H, с, CH_3), 3.83 (3H, с, CH_3), 4.51-4.62 (2H, м, 4-CH, CH_2), 4.82 (1H, д, ^{2}J = 15.2, C$\underline{H}_2$), 6.92 (2H, д, ^{3}J = 8.8, H Ar), 7.28 (2H, д, ^{3}J = 8.8, H Ar), 7.75 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч. (*J*, Гц): 22.4; 49.4; 52.7; 53.0; 55.3; 103.0 (кв, $^{3}J_{CF}$ = 1.3, C-5); 114.6; 116.2 (CN); 118.9 (кв, $^{1}J_{CF}$ = 275.0, CF_3); 127.5, 129.6, 136.3 (кв, $^{2}J_{CF}$ = 37.5, C-6); 151.2 (C-2); 159.8; 162.7 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -64.9 (CF_3). Мас-спектр, *m/z*: 384 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 53.43; H 4.38; N 10.80. $C_{17}H_{16}F_3N_3O_4$. Вирахувано, %: C 53.27; H 4.21; N 10.96.

Метиловий естер 3-(4-фторобензил)-2-оксо-6-(трифторометил)-4-(ціанометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти 3.4-10е. 243 мг (72%), т.топл. 167 ˚С. ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 1687 (C=O), 1714 (C=O), 2247 (CN), 3098 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 2.54 (1H, дд, ^{2}J = 17.2, ^{3}J = 3.6, C$\underline{H}_2$CH), 2.67 (1H, дд, ^{2}J = 17.2, ^{3}J = 5.0, C$\underline{H}_2$CH), 3.77 (3H, с, CH_3), 4.50 (1H, д, ^{2}J = 15.2, CH_2), 4.54-4.58 (1H, м, 4-CH), 4.89 (1H, д, ^{2}J = 15.2, C$\underline{H}_2$), 7.05 (2H, т, ^{3}J = 8.0, H Ar), 7.28 (2H, т, ^{3}J = 5.6, H Ar), 8.05 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч. (*J*, Гц): 22.5; 49.2; 52.8; 53.3; 102.9 (кв, $^{3}J_{CF}$ = 1.3, C-5); 116.2 (CN); 116.2 (д, $^{2}J_{CF}$ = 21.3); 118.9 (кв, $^{1}J_{CF}$ = 275.0, CF_3); 130.0 (д, $^{3}J_{CF}$ = 8.8), 131.5 (д, $^{4}J_{CF}$ = 3.8), 136.4 (кв, $^{2}J_{CF}$ = 37.5, C-6); 151.6 (C-2); 162.8 (C=O); 162.9 (д, $^{1}J_{CF}$ = 245.0). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -64.8 (CF_3), -113.7 (F). Мас-спектр, *m/z*: 372 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 51.92; H 3.38; N 11.48. $C_{16}H_{13}F_4N_3O_3$. Вирахувано, %: C 51.76; H 3.53; N 11.32.

2-[1-Алкіл-2-оксо-4-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл]ацетонітрили 3.4-11а-г і метилові естери 1-(бензил)-2-оксо-4-(трифторометил)-4-(ціанометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонових кислот 3.4-11д,е (загальна методика). 0.217 г (2.55 ммоль) ціаноцтової кислоти нагрівали 2 год при 170 ºС із 1.7 ммоль піримідону **3.2-11а,б,е,є** або 2 год при 130 °С із 1.7 ммоль піримідону **3.2-5а,б**. Реакційну суміш охолоджували,

продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюент етилацетат-гексан, 1:2.

2-[1-Метил-2-оксо-4-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл]ацетонітрил 3.4-11а. 203 мг (55%), т.топл. 110 ˚С. ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 1695 (C=O), 2263 (CN), 3109 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 2.70-3.10 (4H, м, C$\underline{H}_2$, CH_3), 3.14 (1H, д, ^{2}J = 16.8, C$\underline{H}_2$), 4.75 (1H, д, ^{3}J = 7.6, 5-CH), 6.67 (1H, д, ^{3}J = 7.6, 6-CH), 8.01 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч. (*J*, Гц): 26.1; 34.3; 60.8 (кв, $^{2}J_{CF}$ = 30.0, C-4); 92.7; 116.8 (CN); 124.8 (кв, $^{1}J_{CF}$ = 286.3, CF_3); 136.3; 151.9 (C-2). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -81.4 (CF_3). Мас-спектр, *m/z*: 220 $[M+H]^+$, 179 $[M+H–CH_3CN]^+$. Знайдено, %: C 43.94; H 3.75; N 19.01. $C_8H_8F_3N_3O$. Вирахувано, %: C 43.84; H 3.68; N 19.17.

2-[1-Етил-2-оксо-4-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагидропіримідин-4-іл]ацетонітрил 3.4-11б. 237 мг (65%), т.топл. 97 ˚С. ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 1693 (C=O), 2265 (CN), 3110 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.03 (3H, т, ^{3}J = 6.8, CH_3), 2.96 (1H, д, ^{2}J = 16.8, C$\underline{H}_2$CN), 3.13 (1H, д, ^{2}J = 16.8, C$\underline{H}_2$CN), 3.40-3.54 (2H, м, CH_2), 4.77 (1H, д, ^{3}J = 6.8, 5-CH), 6.72 (1H, д, ^{3}J = 6.8, 6-CH), 7.96 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч. (*J*, Гц): 14.5, 26.1; 41.5; 60.6 (кв, $^{2}J_{CF}$ = 28.8, C-4); 93.1; 116.7 (CN); 124.9 (кв, $^{1}J_{CF}$ = 286.3, CF_3); 135.1; 151.4 (C-2). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -81.3 (CF_3). Мас-спектр, *m/z*: 234 $[M+H]^+$, 193 $[M+H–CH_3CN]^+$. Знайдено, %: C 46.57; H 4.02; N 18.17. $C_9H_{10}F_3N_3O$. Вирахувано, %: C 46.36; H 4.32; N 18.02.

2-[1-Аліл-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл]ацетонітрил 3.4-11в. 274 мг (76%), ІЧ спектр, ν, см$^{-1}$: 1690 (C=O), 2262(CN), 3120 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 2.98 (1H, д, ^{2}J = 17.0, C$\underline{H}_2$CN), 3.17 (1H, д, ^{2}J = 17.0, C$\underline{H}_2$CN), 3.98 (1H, дд, ^{2}J = 16.5, ^{3}J = 4.5, C$\underline{H}_2$CH=CH_2), 4.07 (1H, дд, ^{2}J = 16.5, ^{3}J = 4.5, C$\underline{H}_2$CH=CH_2), 4.81 (1H, дд, ^{3}J = 8.0, ^{2}J = 2.5, CH_2CH=C$\underline{H}_2$), 5.06-5.16 (2H, м, CH_2CH=C$\underline{H}_2$, 5-CH), 5.73-5.84 (1H, м, CH_2C$\underline{H}$=CH_2), 6.61 (1H, д, ^{3}J = 8.0, 6-H), 8.08 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч. (*J*, Гц): 26.2; 48.1; 60.7 (кв, $^{2}J_{CF}$ = 30.0, C-4); 93.2; 116.2; 116.8 (CN); 124.9 (кв, $^{1}J_{CF}$ = 286.3, CF_3); 134.4; 135.3; 151.3 (C-2). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -82.0 (CF_3). Мас-спектр, *m/z*:

246 $[M+H]^+$, 205 $[M+H–CH_3CN]^+$. Знайдено, %: C 49.11; H 4.20; N 17.06. $C_{10}H_{10}F_3N_3O$. Вирахувано, %: C 48.98; H 4.11; N 17.14.

2-[1-Бензил-2-оксо-4-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл]ацетонітрил 3.4-11д. 244 мг (70%), т.топл. 160-162 ˚С. ІЧ спектр, ν, $см^{-1}$: 1692 (C=O), 2263 (CN), 3108 (NH). Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 3.00 (1H, д, ^2J = 16.8, $C\underline{H}_2CN$), 3.18 (1H, д, ^2J = 16.8, $C\underline{H}_2CN$), 4.56 (1H, д, ^2J = 15.6, CH_2), 4.70 (1H, д, ^2J = 15.6, CH_2), 4.83 (1H, д, ^3J = 7.6, 5-CH), 6.75 (1H, д, ^3J = 7.6, 6-CH), 7.18-7.40 (5H, м, Ph), 8.16 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч. (*J*, Гц): 26.2; 49.3; 60.8 (кв, $^2J_{CF}$ = 30.0, C-4); 93.5; 116.8 (CN); 124.9 (кв, $^1J_{CF}$ = 286.3, CF_3); 127.2; 127.6; 128.9; 135.6; 138.6; 151.7 (C-2). Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -82.0 (CF_3). Мас-спектр, *m/z*: 296 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 56.70; H 4.20; N 14.03. $C_{14}H_{12}F_3N_3O$. Вирахувано, %: C 56.95; H 4.10; N 14.23.

Метиловий естер 1-(4-метоксибензил)-2-оксо-4-(трифторометил)-4-(ціанометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти 3.4-11д. 269 мг (80%), т.топл. 135 ˚С. ІЧ спектр, ν, $см^{-1}$: 1684 (C=O), 1715 (C=O), 2259 (CN), 3096 (NH). Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 2.78 (1H, д, ^2J = 16.8, $C\underline{H}_2CN$), 3.72 (3H, с, CH_3); 3.78 (3H, с, CH_3); 3.97 (1H, д, ^2J = 16.8, $C\underline{H}_2CN$), 4.55 (1H, д, ^2J = 15.2, CH_2), 4.86 (1H, д, ^2J = 15.2, CH_2), 6.88 (2H, д, ^3J = 8.8, H Ar), 6.96 (1H, уш. с, NH), 7.16 (2H, д, ^3J = 8.8, H Ar), 7.62 (1H, с, 6-CH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч. (*J*, Гц): 24.7; 50.5; 52.0; 55.3; 61.2 (кв, $^2J_{CF}$ = 30.0, C-4); 96.6; 114.5; 114.9 (CN); 124.2 (кв, $^1J_{CF}$ = 286.3, CF_3); 127.4; 128.9; 145.2; 152.1 (C-2); 159.6; 163.6. Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -82.3 (CF_3). Мас-спектр, *m/z*: 384 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 53.15; H 4.42; N 10.72. $C_{17}H_{16}F_3N_3O_4$. Вирахувано, %: C 53.27; H 4.21; N 10.96.

Метиловий естер 1-(4-фторобензил)-2-оксо-4-(трифторометил)-4-(ціанометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти 3.4-11е. 263 мг (78%), т.топл. 127 ˚С. ІЧ спектр, ν, $см^{-1}$: 1687 (C=O), 1720 (C=O), 2261 (CN), 3098 (NH). Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч. (*J*, Гц): 2.79 (1H, д, ^2J = 16.4, $C\underline{H}_2CN$), 3.73 (3H, с, CH_3); 3.98 (1H, д, ^2J = 16.4, $C\underline{H}_2CN$), 4.57 (1H, д, ^2J = 15.2, CH_2), 4.90 (1H, д, ^2J = 15.2, CH_2), 6.82 (1H, уш. с, NH), 7.04 (2H, д, ^3J = 8.8, H Ar), 7.22 (2H, д, ^3J = 8.8, H Ar), 7.62 (1H, с, 6-CH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч. (*J*, Гц): 24.9; 50.5; 52.2;

61.3 (кв, $^2J_{CF}$ = 31.3, C-4); 96.8; 114.8 (CN); 116.1 (д, $^2J_{CF}$ = 22.5), 124.2 (кв, $^1J_{CF}$ = 286.3, CF_3); 129.2 (д, $^3J_{CF}$ = 8.8); 131.3 (д, $^4J_{CF}$ = 3.8); 145.1; 151.5 (C-2); 162.7 (д, $^1J_{CF}$ = 246.3); 163.5. Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -81.7 (CF_3), -113.5 (F). Мас-спектр, *m/z*: 372 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C 51.63; H 3.67; N 11.28. $C_{16}H_{13}F_4N_3O_3$. Вирахувано, %: C 51.76; H 3.53; N 11.32.

Експериментальна частина до розділу 3.5

Естери 4-(нітрометил)-2-оксо-4-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти 3.5-1а-в, 3.5-3а-е. До 0.7 ммоль 2-оксо-4-(трифторометил)-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилату **3.2-5а,п,у,з-к** розчиненого в 4 мл розчинника (табл. 2.6, табл. 2.7) додавали 0.07 ммоль основи та 3.5 ммоль (0.19 мл) нітрометану при к.т. Контроль за повнотою перебігу реакції проводили за допомогою спектроскопії ^{19}F ЯМР. Після закінчення реакції суміш промивали 10 мл 0.1 М р-ну HCl, органічний шар відокремлювали, промивали водою, сушили та упарювали. У випадку ДМСО як розчинника, реакційну суміш виливали у воду та екстрагували CH_2Cl_2 (2х15 мл), промивали водою та сушили над Na_2SO_4. Розчинник упарювали, отриманий залишок перекристалізовували із суміші гексан-ізопропанол 3:1.

Етил 1-метил-4-(нітрометил)-2-оксо-6-феніл-4-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилат 3.5-1б. Вихід 60%, т.топл. 158-160 °C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч.: 0.64 т (3H, CH_3, $^3J_{H-H}$ 8.8 Гц), 2.79 с (3H, CH_3), 3.70 кв (2H, CH_2, $^3J_{H-H}$ 8.4 Гц) 4.66 д (1H, CH_2, $^2J_{H-H}$ 14.4 Гц), 5.65 д (1H, CH_2, $^2J_{H-H}$ 14.8 Гц), 7.22 с (1H, NH), 7.41 м (5$H_{аром.}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 13.10, 32.70, 60.80, 62.34 кв (C^4, $^2J_{C-F}$ 30.00 Гц), 75.07, 97.22, 123.73 кв (CF_3, $^1J_{C-F}$ 311.25 Гц), 127.27, 127.77, 128.40, 128,76, 129.47, 134.26, 152.30, 152.69, 165.25. Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: - 79.65 с (CF_3). Знайдено, %: C 49.75; H 4.15; N 10.87; $[M+1]^+$ 388. $C_{16}H_{16}F_3N_3O_5$. Вирахувано, %: C 49.62; H 4.16; N 10.85. *M* 387.3.

Метил 4-(нітрометил)-2-оксо-1-феніл-4-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилат 3.5-3а. Вихід 75%, т.топл. 198-200 °C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.ч.: 3.79 с (3H, CH_3), 4.58 д (1H, CH_2, $^2J_{H-H}$ 12.5 Гц), 5.84 д

(1H, CH_2, $^2J_{H-H}$ 17.0 Гц), 7.26 с (1H, NH), 7.31 д (2$H_{аром.}$, $^3J_{H-H}$ 7.5 Гц), 7.40 – 7.55 м (3$H_{аром.}$), 7.80 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 52.13, 62.71 кв (C^4, $^2J_{C-F}$ 31.25 Гц), 73.14, 96.66, 123.80 кв (CF_3, $^1J_{C-F}$ 273.75 Гц), 126.63, 128.69, 129.54, 138.40, 145.44, 150.59, 163.93. Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: - 79.86 с (CF_3). Знайдено, %: C 46.95; H 3.36; N 11.65; $[M+1]^+$ 360. $C_{14}H_{12}F_3N_3O_5$. Вирахувано, %: C 46.80; H 3.37; N 11.70. *M* 359.3.

Метил 1-(4-хлорофеніл)-4-(нітрометил)-2-оксо-4-трифторометил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилат 3.5-3б. Вихід 76%, т.топл. 192-194 °C. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч.: 3.80 с (3H, CH_3), 4.63 д (1H, CH_2, $^2J_{H-H}$ 13.0 Гц), 5.92 д (1H, CH_2, $^2J_{H-H}$ 13.5 Гц), 7.26 д (2$H_{аром.}$, $^3J_{H-H}$ 8.0 Гц), 7.29 с (1H, NH), 7.45 д (2$H_{аром.}$, $^3J_{H-H}$ 8.0 Гц), , 7.76 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 51.56, 61.75 кв (C^4, $^2J_{C-F}$ 30.0 Гц), 73.13, 96.34, 120.56, 123.87 кв (CF_3, $^1J_{C-F}$ 290.0 Гц), 128.87, 133.53, 137.47, 144.50, 149.61, 163.87. Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: - 79.63 с (CF_3). Знайдено, %: C 42.65; H 2.83; N 10.71; $[M+1]^+$ 395. $C_{14}H_{11}ClF_3N_3O_5$. Вирахувано, %: C 42.71; H 2.82; N 10.67. *M* 393.7.

Метил 1-(4-бромофеніл)-4-(нітрометил)-2-оксо-4-трифторометил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилат 3.5-3в. Вихід 87%, т.топл. 214-217 °C. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч.: 3.68 с (3H, CH_3), 4.89 д (1H, CH_2, $^2J_{H-H}$ 14.0 Гц), 5.83 д (1H, CH_2, $^2J_{H-H}$ 14.0 Гц), 7.30 д (2$H_{аром.}$, $^3J_{H-H}$ 8.4 Гц), 7.64 д (2$H_{аром.}$, $^3J_{H-H}$ 8.8 Гц), 7.89 с (1H, CH), 9.19 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 51.88, 61.85 кв (C^4, $^2J_{C-F}$ 30.0 Гц), 73.02, 96.29, 121.04, 124.04 кв (CF_3, $^1J_{C-F}$ 290.0 Гц), 128.90, 132.11, 137.69, 144.74, 149.44, 163.84. Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: - 80.00 с (CF_3). Знайдено, %: C 38.51; H 2.54; N 9.58; $[M+1]^+$ 439. $C_{14}H_{11}BrF_3N_3O_5$. Вирахувано, %: C 38.38; H 2.53; N 9.59. *M* 438.2.

Метил 1-[(4-метоксифеніл)метил]-4-(нітрометил)-2-оксо-4-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилат 3.5-3г. Вихід 89%, т.топл. 134-136 °C. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч.: 3.75 с (3H, CH_3), 3.82 с (3H, CH_3), 4.58 д (1H, CH_2, $^2J_{H-H}$ 15.2 Гц), 4.64 д (1H, CH_2, $^2J_{H-H}$ 13.2 Гц), 4.86 д (1H, CH_2, $^2J_{H-H}$ 14.8 Гц), 5.88 д (1H, CH_2, $^2J_{H-H}$ 12.8 Гц), 6.91 д (2$H_{аром.}$, $^3J_{H-H}$ 8.4 Гц), 7.18 д (2$H_{аром.}$, $^3J_{H-H}$ 8.4 Гц), 7.29 с (1H, NH), 7.61 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ,

м.ч.: 50.50, 52.01, 55.32, 62.63 кв (C^4, $^2J_{C\text{-}F}$ 30.0 Гц), 73.80, 96.12, 114.47, 123.67 кв (CF_3, $^1J_{C\text{-}F}$ 287.5 Гц), 127.50, 128.93, 144.47, 151.50, 159.61, 163.88. Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: - 80.03 с (CF_3). Знайдено, %: C 47.82; H 4.01; N 10.38; $[M+1]^+$ 404. $C_{16}H_{16}F_3N_3O_6$. Вирахувано, %: C 47.65; H 4.00; N 10.42. *M* 403.3.

Естери 4-(нітрометил)-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти 3.5-2а-г. До розчину 2.7 ммоль 2-оксо-4-(трифторометил)-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилату **3.2-5з-ї** у 8 мл CH_2Cl_2 додавали 0.27 ммоль (0.038 мл) триетиламіну та 13.5 ммоль (0.8 мл) нітрометану при температурі 0-5 ˚С та перемішували при цій температурі протягом 10 год. Реакційну суміш промивали 0.1 М р-ом HCl (5 мл), органічний шар відокремлювали, промивали водою (5 мл), осушували Na_2SO_4. Розчинник упарювали, отриманий залишок кристалізували із толуену у випадку сполуки **3.5-2а** чи суміші толуен-ізопропанол 3:1 (сполуки **3.5-2б-г**).

Метил 3-феніл-4-(нітрометил)-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилат 3.5-2а. Вихід 55%, т.топл. 120-122 ˚С. ЯМР ^1H, δ, м.ч.: 3.84 с (3H, CH_3), 4.57 дд (1H, CH_2, $^2J_{H\text{-}H}$ Гц, $^3J_{H\text{-}H}$ Гц), 4.66 дд (1H, CH_2, $^2J_{H\text{-}H}$ Гц, $^3J_{H\text{-}H}$ Гц), 5.36 м (1H, CH), 7.35 – 7.55 м ($5H_{аром.}$), 7.73 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 52.90, 59.56, 75.04, 101.77, 118.87 кв (CF_3, $^1J_{C\text{-}F}$ 235.0 Гц), 127.44, 128.58, 129.85, 137.01 кв (C^6, $^2J_{C\text{-}F}$ 37.5 Гц), 138.30, 149.74, 162.53. Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -65.05 с (CF_3). Знайдено, %: C 46.72; H 3.36; N 11.73; $[M+1]^+$ 360. $C_{14}H_{12}F_3N_3O_5$. Вирахувано, %: C 46.80; H 3.37; N 11.70. *M* 359.3.

Метил 3-(4-бромофеніл)-4-(нітрометил)-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилат 3.5-2в. Вихід 68%, т.топл. 141-143 ˚С. ІЧ спектр, ν, $см^{-1}$:. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.ч.: 3.85 с (3H, CH_3), 4.52 дд (1H, CH_2, $^2J_{H\text{-}H}$ Гц, $^3J_{H\text{-}H}$ Гц), 4.63 дд (1H, CH_2, $^2J_{H\text{-}H}$ Гц, $^3J_{H\text{-}H}$ Гц), 5.31 м (1H, CH), 7.28 д ($2H_{аром.}$, $^3J_{H\text{-}H}$ 9.2 Гц), 7.57 д ($2H_{аром.}$, $^3J_{H\text{-}H}$ 9.2 Гц), 7.63 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.ч.: 53.01, 59.38, 75.00, 101.78, 118.67 кв (CF_3, $^1J_{C\text{-}F}$ 275.0 Гц), 122.40, 129.07, 132.99, 137.01 кв (C^6, $^2J_{C\text{-}F}$ 37.5 Гц), 137.29, 149.71, 162.47.

Спектр ЯМР ^{19}F, δ, м.ч.: -65.00 с (CF_3). Знайдено, %: C 38.25; H 2.52; N 9.61; $[M+1]^+$ 439. $C_{14}H_{11}BrF_3N_3O_5$. Вирахувано, %: C 38.38; H 2.53; N 9.59. *M* 438.2.

Експериментальна частина до розділу 3.6

2-Оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбонітрили (3.6-1а-ж). До розчину 1.5 ммоль 4-трифторометилпіримідону **3.2-11а-ж**, 3 ммоль (0.18 г) *i*-PrOH та 0.3 ммоль (0.03 г) Et_3N в суміші толуен/гексан (2:1, 5 мл) при кімнатній температурі додавали 3 ммоль (0.75 мл) TMSCN. Реакційну суміш перемішували протягом 1 год, осад відфільтровували, промивали гексаном (10 мл) та сушили. У випадку енантіочистої сполуки (*S*)-**3.2-11ж** реакційну суміш перемішували при температурі 5 ˚C протягом 30 хв, додавали 0.9 ммоль (0.036 г) оцтової кислоти та промивали водою (2x10 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 та упарювали. Залишок, що містив (1'*S*,4*R*)-**3.6-1ж** (61%) та (1'*S*,4*S*)-**3.6-1ж** (12%), а також регіоізомер **3.6-2ж** (20%) та вихідний піримідинон (*S*)-**3.2-11ж** (7%) використали в наступній стадії без попередньої очистки.

3-Метил-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіриримідин-4-карбонітрил 3.6-1а. 0.29 g (93%); т.топл. 120–122 °C. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ = 3.09 (s, 3 H), 5.02–5.06 (m, 1 H), 5.37–5.41 (m, 1 H), 8.50 (br s, 1 H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ = 33.5, 49.4, 93.1 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 4.79 Hz), 114.5, 119.0 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 273.17 Hz), 131.5 (q, , $J^2_{C\text{-}F}$ = 37.38 Hz), 151.8. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ = –71.0. $C_7H_6F_3N_3O$ (205.14): вирахувано C 40.98; H 2.95; N 20.48; знайдено C 40.92, H 2.90, N 20.50. LCMS: $[MH]^+$ 206, $[M–CN]^+$ 179.

3-(2-Метилпропіл)-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбонітрил 3.6-1б. 0.30 g (81%); т.топл. 134–136 °C. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ = 0.89 (d, *J* = 6.65 Hz, 3 H), 0.96 (d, *J* = 6.66 Hz, 3 H), 1.98–2.01 (m, 1 H), 2.90 (dd, *J* = 13.74, 9.29 Hz, 1 H), 3.73 (dd, *J* = 14.18, 9.30 Hz, 1 H), 4.98 (d, *J* = 3.99 Hz, 1 H), 5.36 (d, *J* = 4.02 Hz, 1 H), 9.02 (br s, 1 H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ = 19.2, 19.4, 25.7, 46.9, 52.8, 92.8 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 4.99 Hz), 114.6, 118.5 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 273.26 Hz), 131.5 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 36.40 Hz), 151.9. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ = –71.4.

$C_{10}H_{12}F_3N_3O$ (247.22): вирахувано C 58.58, H 4.89, N 17.00; знайдено C 58.65, H 4.90, N 16.91. LCMS: $[MH]^+$ 248, $[M–CN]^+$ 221.

2-Оксо-3-(проп-2-ен-1-іл)-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбонітрил 3.6-1в. 0.29 g (85%); т.топл. 125–127 °C. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ = 3.58 (dd, J = 15.07, 8.35 Hz, 1 H), 4.72 (d, J = 15.51 Hz, 1 H), 5.03 (s, 1 H), 5.37–5.40 (m, 3 H), 5.71 (s, 1 H), 9.11 (br s, 1 H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ = 45.3, 47.4, 93.1 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 4.99 Hz), 114.3, 118.4 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 273.76 Hz), 120.7, 129.8, 131.1 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 36.90 Hz), 151.3. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ = –71.5. $C_9H_8F_3N_3O$ (231.17): вирахувано C 46.76, H 3.49, N 18.18; знайдено C 46.80, H 3.41, N 18.15. LCMS: $[MH]^+$ 232, $[M–CN]^+$ 205.

3-Бутил-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбонітрил 3.6-1г. 0.32 g (86%); т.топл. 102–104 °C. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ = 0.95 (t, J = 7.68 Hz, 3 H), 1.35 (sex, J = 7.68 Hz, 2 H), 1.58–1.62 (m, 2 H), 3.17–3.21 (m, 1 H), 3.80–3.85 (m, 1 H), 5.05 (s, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ = 13.1, 19.3, 28.1, 45.7, 46.6, 92.8, 114.8, 118.5 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 273.76 Hz), 131.3 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 36.90 Hz), 151.6. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ = –71.6. $C_{10}H_{12}F_3N_3O$ (247.22): вирахувано C 48.58, H 4.89, N 17.00; знайдено C 48.44, H 3.80, N 17.09. LCMS: $[MH]^+$ 248, $[M–CN]^+$ 221.

3-Бензил-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбонітрил 3.6-1д. 0.38 g (91%); т.топл. 131–133 °C. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ = 4.02 (d, J = 14.88 Hz, 1 H), 4.83–4.86 (m, 1 H), 5.31–5.35 (m, 1 H), 5.50 (d, J = 14.90 Hz, 1 H), 7.30–7.45 (m, 5 H), 8.45 (br s, 1 H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ = 45.7, 48.6, 93.5 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 4.82 Hz), 114.5, 118.9 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 273.59 Hz), 128.8, 129.3, 131.4 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 36.61 Hz), 133.8, 152.1. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ = –70.8. $C_{13}H_{10}F_3N_3O$ (281.23): вирахувано C 55.52, H 3.58, N 14.94; знайдено C 50.55, H 3.54, N 14.95. LCMS: $[MH]^+$ 282, $[M–CN]^+$ 255.

3-(4-Метоксибензіл)-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбонітрил 3.6-1е. 0.45 g (96%); т.топл. 135–137 °C. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ = 3.81 (s, 3 H), 3.96 (d, J = 14.88 Hz, 1 H), 4.83 (d, J = 5.04 Hz, 1 H), 5.30 (d, J = 5.02 Hz, 1 H), 5.42 (d, J = 14.86 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 8.47, 1.83

Hz, 2 H), 7.26 (dd, J = 8.46, 1.84 Hz, 2 H), 8.58 (br s, 1 H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ = 45.4, 48.1, 55.4, 93.6 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 4.79 Hz), 114.5, 114.6, 119.0 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 273.65 Hz), 125.5, 130.3, 131.3 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 36.90 Hz), 151.6, 160.1. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ = –70.8. $C_{14}H_{12}F_3N_3O_2$ (311.26): вирахувано C 54.02, H 3.89, N 13.50; знайдено C 54.15, H 3.90, N 13.44. LCMS: $[MH]^+$ 312, $[M–CN]^+$ 285.

3-(4-Фторобензил)-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбонітрил 3.6-1є. 0.40 g (90%); т.топл. 148–150 °C. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ = 4.06 (d, J = 15.11 Hz, 1 H), 4.84 (d, J = 5.04 Hz, 1 H), 5.33 (d, J = 5.04 Hz, 1 H), 5.39 (d, J = 15.12 Hz, 1 H), 7.08–7.13 (m, 2 H), 7.33–7.40 (m, 2 H), 8.99 (br s, 1 H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ = 45.8, 48.1, 93.5 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 4.82 Hz), 114.4, 116.3 (d, $J^2_{C\text{-}F}$ = 22.16 Hz), 118.9 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 273.59 Hz), 129.6 (d, $J^4_{C\text{-}F}$ = 2.89 Hz), 130.6 (d, $J^3_{C\text{-}F}$ = 7.71 Hz), 131.4 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 36.61 Hz), 151.9, 161.5 (d, $J^1_{C\text{-}F}$ = 248.54 Hz). ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ = –112.5 (1F, s), –70.8 (3F, s). $C_{13}H_9F_4N_3O$ (299.22): вирахувано C 52.18, H 3.03, N 14.04; знайдено C 52.19, H 2.97, N 14.10. LCMS: $[MH]^+$ 300, $[M–CN]^+$ 273.

2-Оксо-3-(1-фенілетил)-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбонітрил 3.6-1ж. Суміш рацемічних діастереомерів (5:1, 1'*SR*,6*RS*:1'*SR*,6*SR*); 0.39 g (88%); т.топл. 121–123 °C. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ = 1.62 (d, J = 7.10 Hz, 0.6 H), 1.81 (d, J = 7.10 Hz, 3 H), 4.50 (d, J = 6.18 Hz, 1 H), 4.86 (d, J = 6.18 Hz, 0.2 H), 5.27 (d, J = 5.95 Hz, 1 H), 5.45 (d, J = 5.95 Hz, 0.2 H), 5.83 (q, J = 7.10 Hz, 1 H), 5.89 (q, J = 7.10 Hz, 0.2 H), 7.35–7.49 (m, 6 H), 8.44 (br s, 1 H), 8.53 (br s, 0.2 H). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ = 15.74, 15.78, 40.9, 41.7, 52.8, 53.5, 94.6 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 4.82 Hz), 116.7, 119.0 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 273.59 Hz), 127.9, 128.8, 129.1, 129.3, 131.8 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 36.61 Hz), 137.4, 152.4, 152.5. ^{19}F ЯМР ($CDCl_3$): δ = –70.5 (1F, s), –70.4 (0.2F, s). $C_{14}H_{12}F_3N_3O$ (295.26): вирахувано C 56.95, H 4.10, N 14.23; знайдено C 57.13, H 4.17, N 14.15. LCMS: $[MH]^+$ 296, $[M–CN]^+$ 269.

Метиловий естер 3-[(4-етоксифеніл)метил]-2-оксо-6-трифторометил-4-ціано-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти 3.6-4. До розчину 0.3 ммоль 4-(трифторометил)піримідинону **3.2-5л** та 0.03 ммоль (0.004 мл) Et_3N в безводному толуені (2 мл) при температурі 0-5 ˚C послідовно додавали при

перемішуванні 0.6 ммоль (0.043 мл) ізопропанолу та 0.6 ммоль (0.070 мл) TMSCN. Реакційну суміш перемішували протягом 1 год, осад відфільтровували та промивали гексаном (2х2.5 мл).

Експериментальна частина до розділу 4.1

2-Аміно-6-(трифторометил)піримідин-5-карбоксилати 4.1-2а-в. 0.002 моль (0.47 г) сполуки **3.2-5є** та 0.002 моль (0.16 мл) піридину нагрівали в 5 мл $POCl_3$ при температурі 90 ˚С протягом 2 год. Після охолодження до к.т. надлишок оксихлориду фосфору випарювали, залишок розчиняли в CH_2Cl_2, промивали двічі водою (2х10мл), осушували над Na_2SO_4 та упарили. Олієподібний темно бордовий залишок (чистота 98%) додали до розчину 0.002 моль відповідного первинного чи вторинного аміну та 0.002 моль (0.28 мл) Et_3N в етанолі (10 мл) та кип'ятили протягом 1 год. Охолоджували, розчинник упарювали, залишок розчиняли в 20 мл. CH_2Cl_2 та промивали двічі водою, осушували та випарювали. Залишок кристалізували із етанолу.

Метил 4-метил-2-(морфолін-4-іл)-6-трифторометилпіримідин-5-карбоксилат 4.1-2а. Т.топл. 118–119 °С. Вихід 75 %. Знайдено: С, 47.38; Н, 4.64; N, 13.79. $C_{12}H_{14}F_3N_3O_3$. Вирахувано С, 47.22; Н, 4.62; N, 13.77 %. ІЧ (KBr): 1725 (C=O) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.44 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.88 (m, 8H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –68.73 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 23.09, 44.17, 52.75, 66.70, 112.65, 120.47 (q, $^1J_{C–F}$=275.0 Hz, CF_3), 153.26 (q, $^2J_{C–F}$ = 35.0 Hz, C-4), 160.00, 166.83, 168.59 м.ч. LCMS: MH^+, 306.

Метил 2-(4-метоксибензиламіно)-4-метил-6-трифторометилпіримідин-5-карбоксилат 4.1-2б. Т.топл. 115–116 °С. Вихід 71 %. Знайдено: С, 54.18; Н, 4.62; N, 11.99. $C_{16}H_{16}F_3N_3O_3$. Вирахувано С, 54.09; Н, 4.54; N, 11.83 %. ІЧ (KBr): 1720 (C=O), 3320 (N−H) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.43 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.59 (d, *J*=3.2 Hz, 2H), 5.73 (br s, 1H), 6.86 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.25 (d, *J*=8.8 Hz, 2H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –68.66 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 45.04, 52.84, 55.31, 114.09, 120.43 (q, $^1J_{C–F}$=276.25 Hz, CF_3), 128.14, 128.57, 129.20, 130.15, 153.28 (q, $^2J_{C–F}$=36.3 Hz, C-4), 159.14, 163.03, 169.21 м.ч. LCMS: MH^+, 356.

Метил 2-(4-метоксифеніламіно)-4-метил-6-трифторометилпіримідин-5-карбоксилат 4.1-2в. Т.топл. 116–117 °C. Вихід 62 %. Знайдено: C, 52.78; H, 4.18; N, 12.19. $C_{15}H_{14}F_3N_3O_3$. Вирахувано C, 52.79; H, 4.13; N, 12.31 %. ІЧ (KBr): 1725 (C=O), 3340 (N−H) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.49 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.91 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=7.2 Hz, 2H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –68.56 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 22.99, 52.94, 55.53, 114.29, 115.03, 120.1 (q, $^1J_{C–F}$=273.75 Hz, CF_3), 121.60, 131.21, 153.15 (q, $^2J_{C–F}$=35 Hz, C-4), 156.23, 158.92, 166.39, 169.05 м.ч. LCMS: MH^+, 342.

Етил 6-бромометил-1-метил-2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилат 4.1-3. 0.002 моль (0.53 г) сполуки **3.2-5а** та 0.002 моль (0.36 г) *N*-бромосукциніміду в 5 мл CCl_4 кип'ятили протягом 4 год. Охолоджували до кімнатної температури, осад сукциніміду відфільтровували, фільтрат упарювали. Залишок кристалізували із етанолу. Light yellow solid. Т.топл. 54–55 °C. Вихід 62 %. Знайдено: C, 35.22; H, 2.90; N, 8.13. $C_{10}H_{10}BrF_3N_2O_3$. Вирахувано C, 35.01; H, 2.94; N, 8.16 %. ІЧ (KBr): 1675 (C=O), 1725 (C=O) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.37 (t, *J*=6.9 Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.39 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –68.86 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 13.70, 21.71, 33.18, 63.31, 108.70, 119.03 (q, $^1J_{C–F}$=277.5 Hz, CF_3), 154.17, 159.36 (q, $^2J_{C–F}$=36.25 Hz, C-4), 158.35, 163.17 м.ч. LCMS: MH^+, 345.

Етиловий естер 2-оксо-6-(диалкіламіно)метил-1,2-дигідропіримідин-5-карбонової кислоти 4.1-4а,б. 0.001 моль (0.35 г) 6-бромометилпіримідинону **4.1-3** додали до розчину 0.002 моль відповідного вторинного аміну (морфоліну чи піперидину) в 10 мл етанолу та кип’ятили протягом 1 год. Охолоджували, розчинник упарювали, залишок розчиняли в 20 мл. CH_2Cl_2 та промивали двічі водою, сушили над Na_2SO_4, фільтровували і випарювали. Цільову сполуку перекристалізовували із етанолу.

Етил 1-метил-6-(морфолін-4-іл)метил-2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилат 4.1-4а. Т.топл. 124–125 °C. Вихід 65 %. Знайдено: C, 48.28; H, 5.25; N, 12.09. $C_{14}H_{18}F_3N_3O_4$. Вирахувано C, 48.14; H,

5.19; N, 12.03 %. ІЧ (KBr): 1685 (C=O), 1730 (C=O) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 2.53 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.37 (q, *J*=7.2 Hz, 2H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –69.06 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 13.78, 33.95, 53.25, 56.68, 62.93, 66.65, 110.57, 119.23 (q, $^{1}J_{C–F}$=277.5 Hz, CF_3), 154.90, 158.33 (q, $^{2}J_{C–F}$=36.25 Hz, C-4), 159.58, 163.75 м.ч. LCMS: MH^+, 350.

Етил 1-метил-6-(піперидин-1-yl)метил-2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилат 4.1-4б. Т.топл. 112–114 °C. Вихід 60 %. Знайдено: C, 51.68; H, 5.88; N, 12.29. $C_{15}H_{20}F_3N_3O_3$. Вирахувано C, 51.87; H, 5.80; N, 12.10 %. ІЧ (KBr): 1690 (C=O), 1735 (C=O) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.42-1.45 (m, 2H), 1.52-1.60 (m, 4H), 2.41-2.42 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.33 (q, *J*=7.2 Hz, 2H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –69.14 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 13.78, 23.67, 25.83, 33.96, 54.42, 57.23, 62.72, 110.52, 119.3 (q, $^{1}J_{C–F}$=277.5 Hz, CF_3), 155.12, 158.15 (q, $^{2}J_{C–F}$=36.25 Hz, C-4), 160.94, 163.83 м.ч. LCMS: MH^+, 348.

1,6-Диметил-2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбонова кислота 4.1-5. Розчин 0.001 моль (0.29 г) трет-бутилового естеру 4-трифторометилпіримідону **3.2-5в** в 5 мл трифтороцтової кислоти кип'ятили протягом 1 год. Охолоджували, кислоту упарювали, залишок обробляли водою (10 мл). Осад фільтрували, промивали водою та сушили при температурі 70 ˚C. Т.топл. >250 °C. Вихід 80 %. Знайдено: C, 40.53; H, 2.86; N, 11.86. $C_8H_7F_3N_2O_3$. Вирахувано C, 40.69; H, 2.99; N, 11.86 %. ІЧ (KBr): 1670 (C=O), 1725 (C=O) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (400 MHz, [D_6]ДМСО): δ 2.54 (s, 3H), 3.55 (s, 3H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, [D_6]ДМСО): δ –67.21 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, [D_6]ДМСО): δ 18.78, 33.51, 109.57, 119.59 (q, $^{1}J_{C–F}$=276.25 Hz, CF_3), 154.03, 155.33 (q, $^{2}J_{C–F}$ =35 Hz, C-4), 163.36, 165.48 м.ч. LCMS: peak not Знайдено

2-Оксо-6-трифторометил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилати 4.1-6а-в. До розчину 0.001 моль відповідної сполуки **3.2-5а**,**й**,**п** в метанолі (15 мл) додавали 0.001 моль (0.038 г) натрій борогідриду та перемішували при кімнатній температурі протягом 6 год. Розчинник упарювали, залишок

розчиняли в 10 мл CH_2Cl_2, промивали 20 мл води (2x10 мл), осушували Na_2SO_4 та упарювали. Залишок двічі кристалізували із етанолу.

Етил 3,4-диметил-2-оксо-6-трифторометил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилат 4.1-6а. Т.топл. 110-111 °C. Вихід 49 %. Знайдено: C, 45.22; H, 4.97; N, 10.63. $C_{10}H_{13}F_3N_2O_3$. Вирахувано C, 45.12; H, 4.92; N, 10.52 %. ІЧ (KBr): 1675 (C=O), 1725 (C=O), 3155 (N-H) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23-1.28 (m, 6H), 2.96 (s, 3H), 4.23 (m, 3H), 7.62 (s, 1H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –65.13 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 13.78, 17.43, 32.67, 54.87, 61.47, 107.83, 119.30 (q, $^1J_{C–F}$=273.75 Hz, CF_3), 133.15 (q, $^2J_{C–F}$=36.25 Hz, C-6), 152.17, 163.13 м.ч. LCMS: MH^+, 267.

Метил 3-(4-метоксибензіл)-2-оксо-6-трифторометил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилат 4.1-6б. Т.топл. 144-145 °C. Вихід 47 %. Знайдено: C, 52.30; H, 4.40; N, 8.20. $C_{15}H_{15}F_3N_2O_4$. Вирахувано C, 52.33; H, 4.39; N, 8.14 %. ІЧ (KBr): 1680 (C=O), 1730 (C=O), 3160 (N-H) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.72 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.86 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.23 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –65.05 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 46.07, 49.91, 52.23, 55.30, 102.26, 114.20, 119.05 (q, $^1J_{C–F}$=273.75 Hz, CF_3), 127.28, 129.81, 133.87 (q, $^2J_{C–F}$=36.25 Hz, C-6), 151.81, 159.49, 163.25 м.ч. LCMS: MH^+, 345.

Етил 3-метил-2-оксо-4-феніл-6-трифторометил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилат 4.1-6в. Т.топл. 128-129 °C. Вихід 41 %. Знайдено: C, 54.73; H, 4.55; N, 8.41. $C_{15}H_{15}F_3N_2O_3$. Вирахувано C, 54.88; H, 4.61; N, 8.53%. ІЧ (KBr): 1680 (C=O), 1720 (C=O), 3140 (N-H) cm^{-1}. ^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.18 (t, 3H, *J*=7.2 Hz), 2.86 (s, 3H), 4.10-4.13 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 7.26-7.31 (m, 5H), 7.69 (s, 1H) м.ч. ^{19}F ЯМР (188 MHz, $CDCl_3$): δ –64.92 м.ч. ^{13}C ЯМР (125 MHz, $CDCl_3$): δ 13.67, 32.86, 61.56, 62.97, 107.19, 119.4 (q, $^1J_{C–F}$=273.75 Hz, CF_3), 127.05, 128.90, 129.06, 132.14 (q, $^2J_{C–F}$=35 Hz, C-6), 138.82, 151.54, 163.06 м.ч. LCMS: MH^+, 329.

Експериментальна частина до розділу 4.2

Гідрохлориди 4-(амінометил)-4(6)-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідинонів 4.2-1, 4.2-3, 4.2-4а,б. До розчину сполуки **3.5-1б, 3.5-2в, 3.5-3в.д** (2.3 ммоль) в 10 мл оцтової кислоти додавали при перемішуванні та кімнатній температурі 18.4 ммоль (1.2 г) цинкового пилу. Реакційну суміш перемішували протягом 8 год., твердий залишок відфільтровували, фільтрат упарювали. Залишок розчиняли в 5 мл 4М р-ну HCl в діоксані та упарювали. Отриманий продукт очищали колонковою хроматографією, елюент $CHCl_3$/MeOH, 6:1.

7а(4)-(Трифторометил)-1*H*,2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,7*H*,7а*H*-піроло[3,4-*d*]піримідин-2,5-діони 4.2-2, 4.2-5, 4.2-3а,б. До розчину сполук **4.2-1, 4.2-3** та **4.2-4а,б** (1.5 ммоль) в метанолі (15 мл) додавали 0.1 н. водний розчин NaOH (15 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі (у випадку сполуки **4.2-5**) чи кип’ятили (сполуки **4.2-2, 4.2-6а,б**) протягом 2 год та упарювали розчинник до половини об'єму. Осад відфільтровували, промивали водою та осушували.

Експериментальна частина до розділу 4.3

Загальна методика синтезу метил 2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилатів 4.3-1а-ж. Розчин сполуки **3.6-1** (1.5 ммоль) в суміші безводного метанолу (0.192 г, 6 ммоль) і 4 М розчину HCl в безводному діоксані (6 мл) перемішували при при 5 °C впродовж 6 год. Потім додавали воду (10 мл) і перемішували суміш при 22 °C 1 год. Сформований осад фільтрували, промивали водою (10 мл) і сушили на повітрі. Для синтезу енантіомерно чистої сполуки (4*R*,1'*S*)-**4.3-1ж** до суміші, отриманої після перемішування у воді, додавали дихлорометан (20 мл), органічний шар промивали водою (20 мл), сушили над сульфатом натрію і розчинник випаровували. Залишок очищали за допомогою препаративної хроматографії (MTBE/гексан).

Метил 3-метил-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилат 4.3-1а. 0.26 g (74%); т.топл. 128–130 °C (толуен). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2.76 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 4.87 (d, J = 5.04 Hz, 1 H), 5.52 (d, J = 5.04 Hz, 1 H), 9.66 (s, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 33.8, 53.1, 59.7, 97.7 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 4.79 Hz), 119.9 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 272.69 Hz), 129.4 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 34.98 Hz), 152.6, 169.9. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –69.0. $C_8H_9F_3N_2O_3$ (238.16): вирахувано C 40.34, H 3.81, N 11.76; Знайдено C 40.30, H 3.83, N 11.71. LCMS: $[MH]^+$ 239.

Метил 3-(2-метилпропіл)-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилат 3.4-1б. 0.32 g (77%); т.топл. 140–142 °C (толуен). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 0.77 (d, J = 6.57 Hz, 3 H), 0.84 (d, J = 6.57 Hz, 3 H), 1.76–1.90 (m, 1 H), 3.55–3.72 (m, 4 H), 4.84 (d, J = 5.69 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 5.69 Hz, 1 H), 9.65 (s, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 19.7, 26.0, 52.6, 52.9, 57.7, 97.6 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 3.99 Hz), 119.5 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 272.26 Hz), 129.1 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 34.90 Hz), 152.4, 169.9. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –69.0. $C_{11}H_{15}F_3N_2O_3$ (280.24): вирахувано C 47.14, H 5.39, N 10.00; знайдено C 47.21, H 5.41, N 10.12. LCMS: $[MH]^+$ 281.

Метил 2-оксо-3-(проп-2-ен-1-іл)-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилат 3.4-1в. 0.29 g (73%); т.топл. 102–104 °C (толуен). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ =3.50 (dd, J = 15.15, 8.10 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 4.29 (dd, J = 15.15, 4.24 Hz, 1 H), 4.76 (d, J = 5.60 Hz, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 5.17 (d, J = 8.70 Hz, 1 H), 5.58 (d, J = 5.60 Hz, 1 H), 5.69–7.75 (m, 1 H), 9.76 (s, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 47.8, 52.6, 56.8, 97.6 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 5.49 Hz), 117.7. 119.5 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 272.76 Hz), 129.0 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 34.91 Hz), 132.9, 151.8, 169.7. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –69.0. $C_{10}H_{11}F_3N_2O_3$ (264.20): вирахувано C 45.46, H 4.20, N 10.60; знайдено C 45.37, H 4.13, N 10.62. LCMS: $[MH]^+$ 265.

Метил 3-бутил-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилат 3.4-1г. 0.31 g (74%); т.топл. 108–110 °C (толуен). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 0.86 (t, J = 7.14 Hz, 3 H), 1.22 (sex, J = 7.14 Hz, 2 H), 1.35–1.50 (m, 2 H), 2.72–2.80 (m, 1 H), 3.65–3.73 (m, 4 H), 4.89 (d, J = 4.39 Hz, 1 H), 5.55 (d, J = 4.39 Hz, 1 H), 9.64 (s, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 13.7,

19.4, 28.9, 45.5, 52.6, 57.3, 97.5 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 4.49 Hz), 119.5 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 272.26 Hz), 129.0 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 35.40 Hz), 152.0, 170.0. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –69.1. $C_{11}H_{15}F_3N_2O_3$ (280.24): вирахувано C 47.14, H 5.39, N 10.00; знайдено C 47.10, H 5.33, N 10.03. LCMS: $[MH]^+$ 281.

Метил 3-бензил-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилат 3.4-1д. 0.38 g (81%); т.топл. 155–157 °C (толуен). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ = 3.71 (s, 3 H), 3.95 (d, J = 15.11 Hz, 1 H), 4.51–4.55 (m, 1 H), 5.29 (d, J = 15.11 Hz, 1 H), 5.32–5.36 (m, 1 H), 7.23–7.37 (m, 5 H), 8.26 (s, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 49.2, 53.1, 57.7, 98.2 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 4.79 Hz), 120.0 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 272.69 Hz), 127.9, 128.3, 129.0, 129.4 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 34.98 Hz), 137.2, 152.6, 170.0. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –69.1. $C_{14}H_{13}F_3N_2O_3$ (314.26): вирахувано C 53.51, H 4.17, N 8.91; знайдено C 53.55, H 4.09, N 10.56. LCMS: $[MH]^+$ 315.

Метил 3-(4-метоксибензил)-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилат 3.4-1е. 0.41 g (79%); т.топл. 123–125 °C (толуен). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 3.58 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.90 (d, J = 14.88 Hz, 1 H), 4.60–4.65 (m, 1 H), 4.85 (d, J = 14.88 Hz, 1 H), 5.53–5.57 (m, 1 H), 6.86 (d, J = 8.70 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 8.70 Hz, 2 H), 9.77 (s, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 48.5, 53.1, 55.5, 57.3, 98.1 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 4.79 Hz), 114.4, 120.0 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 272.69 Hz), 128.9, 129.4 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 34.99 Hz), 130.0, 152.6, 159.2, 170.1. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –69.1. $C_{15}H_{15}F_3N_2O_4$ (344.29): вирахувано C 52.33, H 4.39, N 8.14; знайдено C 53.21, H 4.40, N 8.13. LCMS: $[MH]^+$ 345.

Метил 3-(4-фторбензил)-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилат 3.4-1є. 0.42 g (84%); т.топл. 132–134 °C (толуен). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 3.58 (s, 3 H), 4.03 (d, J = 15.11 Hz, 1 H), 4.71–4.74 (m, 1 H), 4.83 (d, J = 15.11 Hz, 1 H), 5.55–5.59 (m, 1 H), 7.09–7.16 (m, 2 H), 7.25–7.31 (m, 1 H), 9.81 (s, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 48.5, 53.1, 57.7, 98.2 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 4.82 Hz), 115.7 (d, $J^2_{C\text{-}F}$ = 21.19 Hz), 119.9 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 272.62 Hz), 129.4 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 34.68 Hz), 130.5 (d, $J^3_{C\text{-}F}$ = 8.67 Hz), 133.5 (d, $J^4_{C\text{-}F}$ = 2.89 Hz), 152.6, 162.0 (d, $J^1_{C\text{-}F}$ = 242.76 Hz), 170.1. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –68.3 (3F, s), –114.6 (1F, s).

$C_{14}H_{12}F_4N_2O_3$ (332.25): вирахувано C 50.61, H 3.64, N 8.43; знайдено C 50.67, H 3.58, N 8.44. LCMS: $[MH]^+$ 333.

Метил (4*RS*)-2-оксо-3-[(1*SR*)-1-фенілетил]-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилат 3.4-1ж. 0.23 g (47%); т.топл. 150–152 °C (MeOH/H_2O, 2:1). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 1.34 (d, J = 7.10 Hz, 6 H), 3.66 (s, 3 H), 4.39–4.44 (m, 1 H), 5.56 (d, J = 6.41 Hz, 1 H), 5.59 (d, J = 7.10 Hz, 1 H), 7.22–7.37 (m, 5 H), 9.81 (s, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 17.1, 52.3, 53.3, 53.5, 98.5 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 4.82 Hz), 120.0 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 272.62 Hz), 127.2, 128.0, 129.1, 129.9 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 35.16 Hz), 141.1, 152.8, 171.3. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –68.6. $C_{15}H_{15}F_3N_2O_3$ (328.29): C 54.88, H 4.61, N 8.53; знайдено C 54.70, H 4.69, N 8.50. LCMS: $[MH]^+$ 329.

Метил (4*R*)-2-оксо-3-[(1*S*)-1-фенілетил]-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилат 3.4-1ж. 0.1 g (22%); $[\alpha]_D^{20}$= +273.6 (c = 0.75, MeOH).

Загальна методика синтезу 2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилова кислота 4.3-2а-ж. До розчину сполуки **4.3-1** (1 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл) був доданий розчин LiOH (0.0228 г, 0,95 ммоль) у воді (3 мл) при 20 °C. Реакційну суміш перемішували при такій температурі впродовж 16 год. Розчинник випарювали і додавали воду (10 мл). Суміш промивали дихлорометаном (2×10 мл), водний шар перемішували під зниженим тиском впродовж 20 хв для повного видалення органічного розчинника і підкислювали концентрованою соляною кислотою до pH 2. Сформований білий осад фільтрували, промивали водою (2×5 мл) і сушили на повітрі.

3-Метил-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилова кислота 4.3-2а. 0.17 g (77%); т.топл. 197–199 °C (етанол/вода, 1:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 4.69 (dq, J = 5.72, 1.60 Hz, 1 H), 5.50–5.54 (m, 1 H), 9.55 (d, J = 1.37 Hz, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 33.8, 59.8, 98.3 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 4.80 Hz), 120.0 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 272.62 Hz), 131.8 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 35.16 Hz), 152.7, 170.8. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –68.6. $C_7H_7F_3N_2O_3$ (224.14): вирахувано C 37.51, H 3.15, N 12.50; знайдено C 37.55, H 3.14, N 12.40. LCMS: $[MH]^+$ 225.

3-(2-Метилпропіл)-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилова кислота 4.3-2б. 0.2 g (75%); т.топл. 210–212 °C (етанол/вода, 1:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 0.77 (d, J = 6.57 Hz, 3 H), 0.84 (d, J = 6.57 Hz, 3 H), 1.78–1.90 (m, 1 H), 2.42–2.53 (m, 1 H), 3.63 (dd, J = 14.05, 7.88 Hz, 1 H), 4.67 (d, J = 5.26 Hz, 1 H), 5.57 (d, J = 5.26 Hz, 1 H), 9.53 (s, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 19.8, 26.0, 53.0, 57.9, 98.3 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 4.99 Hz), 119.6 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 272.26 Hz), 128.7 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 35.40 Hz), 152.5, 170.7. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –68.6. $C_{10}H_{13}F_3N_2O_3$ (266.22): вирахувано C 45.12, H 4.92, N 10.52; знайдено C 45.14, H 4.80, N 10.44. LCMS: $[MH]^+$ 267.

2-Оксо-3-(проп-2-ен-1-іл)-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилова кислота 4.3-2в. 0.19 g (76%); т.топл. 201–202 °C (етанол/вода, 1:2). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 3.41 (dd, J = 15.39, 6.59 Hz, 1 H), 4.38 (dd, J = 15.39, 4.39 Hz, 1 H), 4.60 (d, J = 4.94 Hz, 1 H), 5.11–5.20 (m, 2 H), 5.59 (d, J = 5.49 Hz, 1 H), 5.69–5.79 (m, 1 H), 9.65 (s, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 47.8, 56.8, 98.3 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 4.49 Hz), 117.7, 119.6 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 272.26 Hz), 128.6 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 34.91 Hz), 133.1, 151.9, 170.5. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –68.6. $C_9H_9F_3N_2O_3$ (250.17): вирахувано C 43.21, H 3.63, N 11.20; знайдено C 43.32, H 3.60, N 11.25. LCMS: $[MH]^+$ 251.

3-Бутил-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилова кислота 4.3-2г. 0.2 g (75%); т.топл. 216–218 °C (етанол/вода, 2:1). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 0.86 (t, J = 7.14 Hz, 3 H), 1.22 (sex, J = 7.14 Hz, 2 H), 1.35–1.50 (m, 2 H), 2.70–2.75 (m, 1 H), 3.66–3.73 (m, 1 H), 4.72 (d, J = 4.39 Hz, 1 H), 4.72 (d, J = 4.39 Hz, 1 H), 5.54 (d, J = 4.39 Hz, 1 H), 9.52 (s, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 13.7, 19.5, 28.9, 45.6, 57.4, 98.2 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 4.49 Hz), 119.6 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 272.26 Hz), 128.6 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 35.40 Hz), 152.1, 170.8. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –68.5. $C_{10}H_{13}F_3N_2O_3$ (266.22): вирахувано C 45.12, H 4.92, N 10.52; знайдено C 45.13, H 4.99, N 10.55. LCMS: $[MH]^+$ 267.

3-Бензил-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилова кислота 4.3-2д. 0.25 g (83%); т.топл. 165–167 °C (етанол/вода, 2:1). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 3.82 (d, J = 15.34 Hz, 1 H), 4.51 (d, J = 4.58 Hz, 1

H), 5.07 (d, J = 15.34 Hz, 1 H), 5.55 (d, J = 15.34 Hz, 1 H), 7.18–7.36 (m, 5 H), 9.72 (d, J = 1.60 Hz, 1 H), 13.05 (br s, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 49.1, 57.6, 98.8 (q, J^3_{C-F} = 4.79 Hz), 120.1 (q, J^1_{C-F} = 272.69 Hz), 127.9, 128.2, 129.0 (q, J^2_{C-F} = 34.99 Hz), 129.1, 137.3, 152.8, 170.8. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –68.7. $C_{13}H_{11}F_3N_2O_3$ (300.23): вирахувано C 52.01, H 3.69, N 9.33; знайдено C 51.91, H 3.65, N 9.37. LCMS: $[MH]^+$ 301.

3-(4-Метоксибензил)-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилова кислота 4.3-2е. 0.28 g (85%); т.топл. 181–183 °C (етанол/вода, 2:1). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 3.69 (s, 3 H), 3.76 (d, J = 15.11 Hz, 1 H), 4.46 (d, J = 5.04 Hz, 1 H), 4.99 (d, J = 15.11 Hz, 1 H), 5.52 (d, J = 5.04 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8.47 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 8.47 Hz, 2 H), 9.69 (s, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 48.4, 55.5, 57.2, 98.7 (q, J^3_{C-F} = 4.79 Hz), 114.4, 120.0 (q, J^1_{C-F} = 272.14 Hz), 129.0, 129.0 (q, J^2_{C-F} = 35.16 Hz), 129.9, 152.7, 159.2, 170.8. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –68.7. $C_{14}H_{13}F_3N_2O_4$ (330.26): вирахувано C 50.91, H 3.97, N 8.48; знайдено C 50.93, H 4.01, N 8.45. LCMS: $[MH]^+$ 331.

3-(4-Фторобензил)-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилова кислота 4.3-2є. 0.28 g (88%); т.топл. 185–187 °C (етанол/вода, 2:1). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 3.89 (d, J = 15.34 Hz, 1 H), 4.56 (d, J = 4.58 Hz, 1 H), 4.96 (d, J = 15.34 Hz, 1 H), 5.55 (d, J = 4.58 Hz, 1 H), 7.08–7.16 (m, 2 H), 7.25–7.31 (m, 2 H), 9.72 (s, 1 H), 12.50 (br s, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 48.5, 57.7, 98.9 (q, J^3_{C-F} = 4.79 Hz), 115.7 (d, J^2_{C-F} = 35.16 Hz), 120.1 (q, J^1_{C-F} = 272.62 Hz), 128.9 (q, J^2_{C-F} = 35.64 Hz), 130.4 (d, J^3_{C-F} = 8.67 Hz), 133.7 (d, J^4_{C-F} = 2.89 Hz), 152.8, 162.0 (q, J^1_{C-F} = 242.76 Hz), 170.8. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –68.6. $C_{13}H_{10}F_4N_2O_3$ (318.22): вирахувано C 49.07, H 3.17, N 8.80; знайдено C 59.20, H 3.11, N 8.88. LCMS: $[MH]^+$ 319.

2-Оксо-3-(1-фенілетил)-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилова кислота 4.3-2ж. Суміш двох діастереомерів (2:1). 0.26 g (83%); т.топл. 158–160 °C (етанол/вода, 2:1). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 1.37 (d, J = 7.10 Hz, 3 H), 1.49 (d, J = 7.10 Hz, 1.5 H), 4.25–4.30 (m, 1 H), 4.65–4.69 (m, 0.5 H), 5.41 (q, J = 7.10 Hz, 0.5 H), 5.50–5.64 (m, 2.5

H), 7.17–7.37 (m, 7.5 H), 9.54 (d, J = 2.06 Hz, 0.5 H), 9.70 (d, J = 2.06 Hz, 1 H), 12.52 (br s, 0.5 H), 13.16 (br s, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 17.2, 17.5, 52.1, 53.5, 53.6, 54.8, 99.2 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 4.79 Hz), 99.5 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 4.79 Hz), 120.1 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 272.21 Hz), 127.1, 127.9, 128.7 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 35.40 Hz), 129.1, 139.8, 141.4, 152.7, 153.0, 170.9, 172.2. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –68.60 (1F, s), –68.69 (2F, s). $C_{14}H_{13}F_3N_2O_3$ (314.26): вирахувано C 53.51, H 4.17, N 8.91; знайдено C 53.57, H 4.15, N 8.82. LCMS: $[MH]^+$ 315.

Загальна методика синтезу сполук 4.3-1з та 4.3-2з. Сполуку **4.3-1е,ж** або **4.3-2ж** (1 ммоль) розчиняли в CF_3CO_2H (5 мл) і кип'ятили впродовж 30 хв. Розчинник випаровували і залишок обробляли діетиловим етером (20 мл). Після фільтрування отриману тверду речовину перекресталізовували.

Метил 2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилат 4.3-1з. Виходячи з **4.3-1е**: 0.15 g (69%), з (4*RS*,1'*SR*)-**4.3-1ж**: 0.17 g (78%); т.топл. 163–165 °C (рацемат, ацетонітрил). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 3.65 (s, 3 H), 4.70 (s, 1 H), 5.44 (d, J = 3.90 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 9.46 (s, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 53.0, 53.4, 97.9 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 3.85 Hz), 120.1 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 272.62 Hz), 129.3 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 34.68 Hz), 152.5, 171.3. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –69.0. $C_7H_7F_3N_2O_3$ (224.14): cacld. C 37.51, H 3.15, N 12.50; знайдено C 37.42, H 3.10, N 12.48. LCMS: $[MH]^+$ 225.

Метил (4*R*)-2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилат 4.3-1з. Виходячи з (4*R*,1'*S*)-**4.3-1ж**: 0.17 g (77%); т.топл. 168–170 °C (хлороформ/гексан, 9:1); $[\alpha]_D^{20}$= +54.0 (c = 0.5, MeOH).

2-Оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-карбоксилова кислота 4.3-2з. Виходячи з **4.3-2е**: 0.14 g (65%), з **4.2-2ж** (суміш діастереомерів): 0.15 g (71%); т.топл. 205–207 °C (ізопропанол). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 4.54–4.58 (m, 1 H), 5.43 (d, J = 3.90 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 12.5 (br s, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 53.5, 98.5 (q, $J^3_{C\text{-}F}$ = 4.82 Hz), 120.2 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 272.62 Hz), 128.8 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 34.68 Hz), 152.6, 172.1. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –68.7. $C_6H_5F_3N_2O_3$ (210.11): вирахувано C 34.30, H 2.40, N 13.33; знайдено C 34.37, H 2.38, N 13.33. LCMS: $[MH]^+$ 211.

Загальна методика синтезу метил (4*RS*,6*SR*)-2-оксо-6-(трифторометил)гексагідропіримідин-4-карбоксилатів 4.3-5а-г та (4*RS*,6*SR*)-2-оксо-6-(трифторометил)гексагідропіримідин-4-карбоксилових кислот 4.3-6а,б,г. До розчину сполуки **4.3-1а,е,з,ж** або **4.3-2а,е,з** (1 ммоль) в MeOH (5 мл) додавали каталізатор Pd/C (100 мг) і в отриману суспензію при перемішуванні пропускали струмінь водню. Реакція контролювалася методом ТШХ або методом ^{19}F ЯМR реакційної суміші. Після повного зникнення вихідної сполуки (близько 1 год) суміш фільтрували і розчинник випаровували під зниженим тиском. Білий твердий залишок перекристалізовували. Сполуки **4.3-5г** і **4.3-6г** також були отримані за загальною методикою синтезу сполук **4.3-1з** і **4.3-2з** виходячи зі сполук **4.3-5б,в** і **4.3-6б** відповідно.

Метил (4*RS*,6*SR*)-3-метил-2-оксо-6-(трифторометил)гексагідропіримідин-4-карбоксилат 4.3-5а. 0.22 g (92%); т.топл. 157–159 °C (толуен). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2.25–2.31 (m, 1 H), 2.40 (dt, J = 15.11, 7.33 Hz, 1 H), 2.79 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 3.99–4.10 (m, 1 H), 4.28 (dd, J = 7.33, 2.75 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 3.89 Hz, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 22.0, 35.1, 50.2 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 30.67 Hz), 52.6, 56.7, 125.6 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 282.76 Hz), 154.3, 171.3. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –75.7 (d, J = 8.67 Hz). $C_8H_{11}F_3N_2O_3$ (240.18): вирахувано C 40.01, H 4.62, N 11.66; Знайдено C 40.04, H 4.53, N 11.62. LCMS: $[MH]^+$ 241.

Метил (4*RS*,6*SR*)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-6-(трифторометил)гексагідропіримідин-4-карбоксилат 4.3-5б. 0.31 g (90%); т.топл. 167–169 °C (толуен). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2.20–2.36 (m, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.75 (d, J = 15.34 Hz, 1 H), 4.02–4.14 (m, 2 H), 5.06 (d, J = 15.34 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 8.70 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 8.70 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 4.12 Hz, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 22.4, 48.9, 50.2 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 31.63 Hz), 52.6, 54.1, 55.5, 114.3, 125.5 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 282.76 Hz), 129.5, 130.2, 154.3, 158.9, 171.1. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –75.6 (d, J = 8.67 Hz). $C_{15}H_{17}F_3N_2O_4$ (346.30): вирахувано C 52.02, H 4.95, N 8.09; знайдено C 51.99, H 4.97, N 8.20. LCMS: $[MH]^+$ 347.

Метил (4*RS*,6*SR*)-2-оксо-3-[(1*SR*)-1-фенілетил]-6-(трифторометил)гексагідропіримідин-4-карбоксилат 4.3-5в. 0.29 g (89%);

т.топл. 162–164 °C (толуен). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 1.33 (d, J = 7.33 Hz, 3 H), 2.01–2.10 (m, 1 H), 2.26 (d, J = 15.57 Hz, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 4.02 (dd, J = 7.10, 2.06 Hz, 1 H), 4.04–4.12 (m, 1 H), 5.55 (q, J = 7.10 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 4.12 Hz, 1 H), 7.20–7.33 (m, 5 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 17.1, 23.5, 49.9 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 31.63 Hz), 51.0, 52.4, 52.6, 125.5 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 281.80 Hz), 127.2, 127.6, 128.9, 142.5, 154.9, 171.9. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –75.7 (d, J = 8.67 Hz). $C_{15}H_{17}F_3N_2O_3$ (330.30): вирахувано C 54.54, H 5.19, N 8.48; знайдено C 54.59, H 5.09, N 8.50. LCMS: $[MH]^+$ 331.

Метил (4*R*,6*S*)-2-оксо-3-[(1*S*)-1-фенілетил]-6-(трифторометил)гексагідропіримідин-4-карбоксилат 4.3-5в. 0.30 g (90%); т.топл. 158–160 °C (толуен); $[\alpha]_D^{20}$= +36.7 (c = 0.72, MeOH).

Метил (4*RS*,6*SR*)-2-оксо-6-(трифторометил)гексагідропіримідин-4-карбоксилат 4.3-5г. Виходячи з **4.3-1з**: 0.20 g (89%); з **4.3-5б**: 0.17 (75%); т.топл. 178–180 °C (хлороформ). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2.04 (dt, J = 13.97, 5.84 Hz, 1 H), 2.27 (dt, J = 13.97, 5.84 Hz, 1 H), 4.04–4.17 (m, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 21.9, 49.9 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 30.92 Hz), 49.9, 125.0 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 280.74 Hz), 154.1, 171.4. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –75.7 (d, J = 7.22 Hz). $C_7H_9F_3N_2O_3$ (226.15): C 37.18, H 4.01, N 12.39; знайдено C 37.17, H 4.07, N 12.30. LCMS: $[MH]^+$ 227.

Methyl (4*R*,6*S*)-2-оксо-6-(трифторометил)гексагідропіримідин-4-карбоксилат 4.3-5г. Виходячи з **(4*R*,6*S*)-4.3-1з**: 0.2 g (88%); з **(4*R*,6*S*,1'*S*)-4.3-5в**: 0.16 (71%); т.топл. 170–172 °C (ізопропанол/гексан, 1:9); $[\alpha]_D^{20}$= +3.92 (c = 1.2, MeOH).

(4*RS*,6*SR*)-3-Метил-2-оксо-6-(трифторометил)гексагідропіримідин-4-карбоксилова кислота 4.3-6а. 0.20 g (88%); т.топл. 220–222 °C (ацетонітрил). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2.25 (dt, J = 14.68, 3.21 Hz, 1 H), 2.31–2.38 (m, 1 H), 2.78 (s, 3 H), 3.97–4.06 (m, 1 H), 4.08 (dd, J = 7.12, 3.43 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 3.89 Hz, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 22.1, 35.0, 50.3 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 30.67 Hz), 56.9, 125.5 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 281.80 Hz), 154.5, 172.4. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –75.2 (d, J = 8.67 Hz).

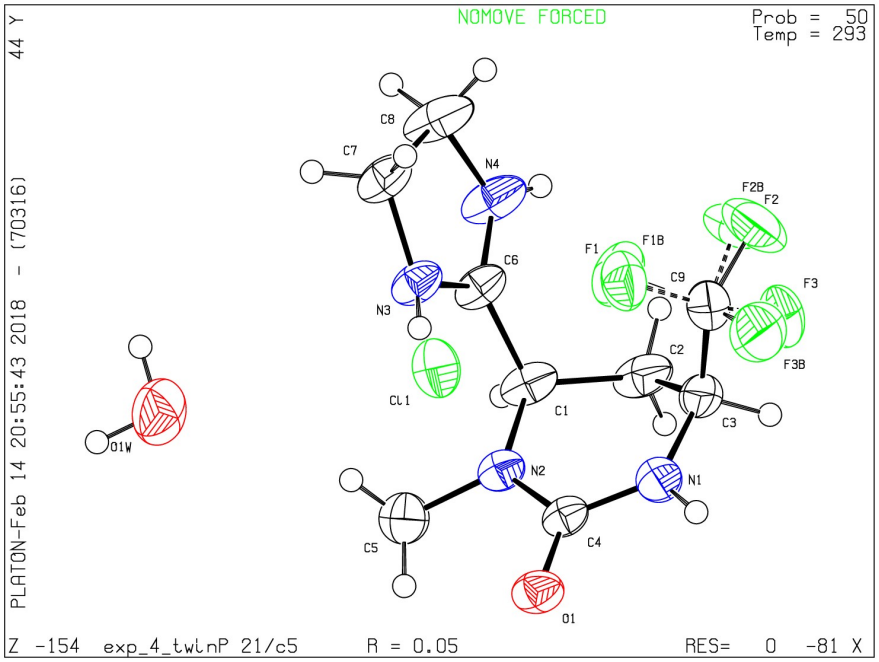
$C_7H_9F_3N_2O_3$ (226.15): вирахувано C 37.18, H 4.01, N 12.39; знайдено C 37.20, H 3.90, N 12.32. LCMS: $[MH]^+$ 227.

(4*RS*,6*SR*)-3-(4-Метоксибензил)-2-оксо-6-(трифторометил)гексагідропіримідин-4-карбоксилова кислота 4.3-6б. 0.30 g (90%); т.топл. 215–217 °C (ацетонітрил). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2.17–2.27 (m, 1 H), 2.30–2.34 (m, 1 H), 3.65–3.74 (m, 4 H), 4.02–4.08 (m, 1 H), 6.84 (d, J = 8.70 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 8.24 Hz, 2 H), 7.19 (d, J = 3.89 Hz, 1 H), 12.98 (br s, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 22.2, 48.7, 50.2 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 30.67 Hz), 53.8, 55.5, 114.3, 125.5 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 282.76 Hz), 129.4, 130.3, 154.5, 158.9, 172.1. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –77.2 (d, J = 8.67 Hz). $C_{14}H_{15}F_3N_2O_4$ (332.27): вирахувано C 50.61, H 4.55, N 8.43; знайдено C 50.65, H 4.61, N 8.35. LCMS: $[MH]^+$ 333.

(4*RS*,6*SR*)-2-Оксо-6-(трифторометил)гексагідропіримідин-4-карбоксилова кислота 4.3-6г. Виходячи з **4.3-2з**: 0.19 g (90%); з **4.3-6б**: 0.14 (66%); т.топл. 248–250 °C (ацетонітрил). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 1.93 (dt, J = 13.74, 7.10 Hz, 1 H), 2.26 (dt, J = 13.74, 5.72 Hz, 1 H), 3.98–4.02 (m, 1 H), 4.07–4.16 (m, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 12.00 (br s, 1 H). ^{13}C ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 22.9, 50.5, 50.6 (q, $J^2_{C\text{-}F}$ = 30.67 Hz), 125.5 (q, $J^1_{C\text{-}F}$ = 280.84 Hz), 154.8, 172.7. ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –75.7 (d, J = 7.22 Hz). $C_6H_7F_3N_2O_3$ (212.3): вирахувано C 33.97, H 3.33, N 13.21; знайдено C 34.11, H 3.30, N 13.21. LCMS: $[MH]^+$ 213.

Синтез 6-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-1-метил-4-(трифторометил)тетрагідропіримідин-2(1*H*)-ону гідрохлориду 4.3-7. Розчин сполуки **3.6-1а** (1.5 ммоль) в суміші безводного метанолу (0.192 г, 6 ммоль) і 4 М розчину HCl в безводному діоксані (6 мл) перемішували при при 5 °C впродовж 6 год. Потім додавали діетиловий етер (20 мл) і перемішували суміш при 22 °C 1 год. Сформований осад фільтрували, розчиняли метанолі (10 мл), додавали етилендіамін (1.5 ммоль) і нагрівали при 60 C 4 год. Після цього суміш охолоджували, розчинник випарювали під зниженим тиском і залишок кристалізували з суміші метанол/вода. Утворений продукт розчиняли в метанолі (20 мл), додавали 1 мл конц. хлористоводневої кислоти, каталізатор Pd/C (100 мг) і в отриману суспензію при перемішуванні пропускали струмінь

водню. Реакція контролювалася методом ТШХ або методом ^{19}F ЯМR реакційної суміші. Після повного зникнення вихідної сполуки (близько 2 год) суміш фільтрували і розчинник випаровували під зниженим тиском. Білий твердий залишок перекристалізовували з водного ацетонітрилу. Вихід 0.22 g (51%); т.топл. 210–212 °C. ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6): δ = 2.79 (s, 3 H), 3.6 (s, 3 H), 4.8 (d, J = 5.04 Hz, 1 H), 5.21 (s, 4 H), 5.55 (d, J = 5 Hz, 1 H), 9.85 (s, 1 H). ^{19}F ЯМР (ДМСО-d_6): δ = –68.1. Один кристал був відібраний та швидко охолоджений в потоці холодного нітрогену на каппа-осі гоніостату RIGAKU XtaLabPro дифрактометра. Рентгенівські дифракційні зображення були зібрані з використанням детектора HPAD PILATUS3 R 200K при температурі до 100K під контролем програмного забезпечення CrysAlisPro. Номер CCDC 1824104.



Експериментальна частина до розділу 4.4

Синтез 2-[2-оксо-6-(трифторометил)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-4-іл]ацетамідів 4.4-1а,б. До розчину 2 ммоль сполуки **3.4-4а**, **3.4-4и** або **3.4-7а** в 10 мл дихлорометану додали 0.43 г (4 ммоль) бензиламіну і перемішували при 40 °C протягом 4 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, продукт відфільтровували, промивали дихлорометаном (10 мл), 0.1 М соляною кислотою (10 мл), водою (10 мл) та сушили на повітрі.

Синтез 4-трифторометилгексагідропіримідинілоцтових кислот 4.4-2а-в, 4.4-3а-в та їх фенілових естерів 4.4-4а-в.

До розчину 2 ммоль сполуки **3.4-1а,є,з, 3.4-2а,є,з,** або **3.4-4а,є,з** в 25 мл метанолу додавали 10% Pd/C (20 масових %), через реакційну суміш при атмосферному тиску пропускали струмінь водню. Після 3 год перемішування суміш фільтрували, фільтрат упарювали, отриманий залишок кристалізували із суміші вода-метанол, 1:1.

ВИСНОВКИ

В результаті системного дослідження регіо- та стереоселективних органокаталітичних реакцій приєднання С-нуклеофілів до трифторометилкетімінів та їх гетероциклічних аналогів розроблено нові оригінальні регіо- та стерео- селективні підходи до лінійних та гетероциклічних похідних α-трифторометилвмісних α-третинних амінів та розкрито синтетичний потенціал одержаних продуктів приєднання для побудови нових функціональних трифторометилзаміщених ациклічних та гетероциклічних систем.

1. На основі органокаталітичної реакції Манніха арилтрифторометилкетімінів з ацетоном розроблено ефективний енантіоселективний метод синтезу раніше невідомих оптично активних фторовмісних похідних β-амінокетонів – 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів. Квантово-хімічне дослідження механізму цієї органокаталітичної реакції із стереоконтрольованим утворенням продуктів *S*-конфігурації стало надійним теоретичним обгрунтуванням отриманих експериментальних результатів.
2. Використовуючи енантіомерно збагачені 4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-они розроблено зручні підходи до синтезу раніше невідомих оптично активних трифторометилвмісних 5,6-дигідропіридин-2(1*H*)-онів, 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-онів(тіонів), β-трифторометил-β-ізоціанатокетонів, 4-трифторометил-4*H*-1,3-окса(тіа)зинів, похідних

7-(трифторометил)-1,3,6,7-тетрагідро-2*H*-1,4-діазепін-2-онів та 3-(арил)-3-(трифторометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-1-онів.

3. Створено препаративні методи синтезу раніше важкодоступних похідних 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів. На основі циклоконденсації N-(1-хлоро-2,2,2-трифтороетиліден)карбаматів з *β*-амінокротонатами розроблено ефективний спосіб одержання естерів 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбонової кислоти. Запропоновано зручний метод мідь-каталітичного N1-арилювання та N1-алкенілювання 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів в умовах реакції Чана-Еванса-Лама.
4. Показано, що органокаталітичне приєднання С-нуклеофілів (ацетон, нітрометан, триметилсилілціанід) до 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів, як кон'югованої гетероциклічної системи C=C–C=N, описується в термінах кінетичного та термодинамічного контролю рівноважних процесів і приводить до регіоізомерних функціональних тетрагідропіримідинів як продуктів реакцій 3,4-приєднання (Манніха, нітро-Манніха, Штрекера) та 3,6-приєднання (Міхаеля, реакція гідроціанування). На основі з'ясованих закономірностей знайдені ефективні методи регіо- та енантіоселективного синтезу частково гідрованих хіральних похідних дигідропіримідону.
5. Встановлено взаємозв'язок між співвідношенням регіоізомерних продуктів приєднання С-нуклеофілів до 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів і структурою піримідинового субстрату, природою органокаталізатора та реакційними умовами. Знайдені особливості дозволяють контролювати регіоселективність таких процесів та здійснити цілеспрямований синтез бажаних регіоізомерів, у тому числі в енантіозбагаченій формі. Встановлено, що кінетичні продукти приєднання ацетону до 2-оксо-4-трифторометил-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилатів за Міхаелем здатні перегруповуватись у присутності

хірального діаміну як асиметричного органокаталізатора в ізомерні термодинамічно стабільні продукти Манніха з *e.r.* до 83:17.

6. Запропоновано методологію синтезу ізомерних піроло[3,4-*d*]піримідинових систем на основі регіоселективної реакції приєднання нітрометану до 4-трифторометилпіримідин-5-карбоксилатів, подальшому хемоселективному відновленні нітрогрупи та внутрішньомолекулярному формуванні анельованого пірольного циклу.
7. Показано, що в реакціях С-нуклеофільного приєднання до похідних 1-арил-2,2,2-трифтороетиліденкарбамінової кислоти енантіоконтроль виражений в меншій мірі. На їх основі розроблено альтернативний підхід до синтезу рацемічних 4-арил-4-трифторометилімідазолідин-2-онів, запропоновано зручний підхід до синтезу 2-арил-3,3,3-трифторопропан-1,2-діамінів та знайдено новий варіант оксидативної реакції Нефа з утворенням невідомих раніше N-гідроксигідантоїнів.
8. Розроблені регіоселективні підходи до гідроціанування 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів. Одержані нестійкі карбонітрильні продукти можуть бути ефективно використані для синтезу нових трифторовмісних аналогів 4,5-дигідрооротової кислоти та її естерів в рацемічній та енантіочистій формах. Показано, що каталітичне гідрогенування таких похідних в повністю насичений піримідоновий цикл відбувається стереоселективно з утворенням *цис*-2-оксо-6-(трифторометил)-гексагідропіримідин-4-карбоксилатів та відповідних кислот. Вперше виявлено ортогональну внутрішньомолекулярну C–F···C=O взаємодію між атомом фтору CF_3 групи та атомом карбону естерної групи, яка стабілізує стерично несприятливу конформацію з діаксіальною орієнтацією вказаних замісників в молекулі метил 2-оксо-6-(трифторометил)гексагідропіримідин-4-карбоксилату в кристалічному стані.
9. Встановлені загальні закономірності реакцій декарбоксилювального приєднання ряду С-нуклеофільних похідних карбонових кислот до 1-

арил-2,2,2-трифтороетилкетімінів та 4-трифторометилпіримідин-2(*1H*)-онів. Розроблені препаративні методи синтезу функціональних ациклічних та гетероциклічних похідних α-трифторометил-α-третинних амінів. Декарбоксилювальним приєднанням малонової кислоти та моно(тіо)малонатів, а також тартронової кислоти до 1-арил-2,2,2-трифтороетилкетімінів, вперше розроблено ефективний метод синтезу β-(гет)арил-β-фтороалкіл-β-амінокислот та їх раніше невідомих α-гідрокси заміщених похідних. Здійснено перший синтез оптично чистої 3-аміно-3,3,3-трифторо-3-фенілбутанової кислоти.

10. Розкрито синтетичний потенціал β-арил-β-трифторометил-β-амінокислот як зручних платформ для дизайну та синтезу ряду оригінальних фторовмісних гетероциклічних систем: похідних 4-арил-4-(трифторометил)-1,3-оксазин-2-онів, 8-арил-8-(трифторометил)-5-окса-9-азаспіро[3.5]нонанів, 2-арил-2-(трифторометил)азетидинів та 3-(арил)-3-(трифторометил)-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-1-онів.
11. Встановлено взаємозв’язок між співвідношенням регіоізомерних продуктів декарбоксилювального приєднання малонової і ціаноцтової кислот, моно(тіо)естерів малоновох кислоти, а також β-кетокислот до 4-трифторометилпіримідин-2(*1H*)-онів та будовою піримідинового субстрату, нуклеофільного реагента і природою розчинника. На базі отриманих знань розроблені високорегіоселективні та цілеспрямовані методи синтезу ізомерних дигідропіримідилоцтових кислот та їх (тіо)естерів. Їх відновлення молекулярним воднем відзначається високою стереоселективністю і дає похідні 3,4,5,6-тетрагідропіримідонів із відносною *цис*-конфігурацією карбокси(феноксикарбоніл)метильної та трифторометильної груп.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Eller, K.; Henkes, E.; Rossbacher, R.; Höke, H. Amines, Aliphatic. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. June 15, 2000. https://doi.org/doi:10.1002/14356007.a02_001.
2. Vasu, D.; de Arriba, A. L.; Leitch, J. A.; de Gombert, A.; Dixon, D. J. Primary α-Tertiary Amine Synthesis via α-C–H Functionalization. *Chem. Sci.* **2019**, *10* (11), 3401–3407. https://doi.org/10.1039/C8SC05164J.
3. Nugent, T. C.; El-Shazly, M. Chiral Amine Synthesis – Recent Developments and Trends for Enamide Reduction, Reductive Amination, and Imine Reduction. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (5), 753–819. https://doi.org/10.1002/adsc.200900719.
4. Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J. S.; Salter, M. M. Catalytic Enantioselective Formation of C−C Bonds by Addition to Imines and Hydrazones: A Ten-Year Update. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (4), 2626–2704. https://doi.org/10.1021/cr100204f.
5. Noble, A.; Anderson, J. C. Nitro-Mannich Reaction. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (5), 2887–2939. https://doi.org/10.1021/cr300272t.
6. Trost, B. M. The Atom Economy - A Search for Synthetic Efficiency. *Science (80-.).* **1991**, *254* (5037), 1471–1477. https://doi.org/10.1126/science.1962206.
7. Kumagai, N.; Shibasaki, M. *ChemInform Abstract: Recent Advances in Catalytic Asymmetric C-C Bond-Forming Reactions to Ketimines Promoted by Metal-Based Catalysts*; 2015; Vol. 88. https://doi.org/10.1246/bcsj.20140302.
8. Riant, O.; Hannedouche, J. Asymmetric Catalysis for the Construction of Quaternary Carbon Centres: Nucleophilic Addition on Ketones and Ketimines. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5* (6), 873–888. https://doi.org/10.1039/B617746H.
9. Shibasaki, M.; Kanai, M. Asymmetric Synthesis of Tertiary Alcohols and α-Tertiary Amines via Cu-Catalyzed C−C Bond Formation to Ketones and Ketimines. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (8), 2853–2873. https://doi.org/10.1021/cr078340r.
10. Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.;

Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. Fluorine in Pharmaceutical Industry: Fluorine-Containing Drugs Introduced to the Market in the Last Decade (2001–2011). *Chem. Rev.* **2014**, *114* (4), 2432–2506. https://doi.org/10.1021/cr4002879.

11. 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.
12. Nie, J.; Guo, H.-C.; Cahard, D.; Ma, J.-A. Asymmetric Construction of Stereogenic Carbon Centers Featuring a Trifluoromethyl Group from Prochiral Trifluoromethylated Substrates. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (2), 455–529. https://doi.org/10.1021/cr100166a.
13. Sani, M.; Volonterio, A.; Zanda, M. The Trifluoroethylamine Function as Peptide Bond Replacement. *ChemMedChem* **2007**, *2* (12), 1693–1700. https://doi.org/10.1002/cmdc.200700156.
14. Morgenthaler, M.; Schweizer, E.; Hoffmann-Röder, A.; Benini, F.; Martin, R. E.; Jaeschke, G.; Wagner, B.; Fischer, H.; Bendels, S.; Zimmerli, D.; Schneider, J.; Diederich, F.; Kansy, M.; Müller, K. Predicting and Tuning Physicochemical Properties in Lead Optimization: Amine Basicities. *ChemMedChem* **2007**, *2* (8), 1100–1115. https://doi.org/10.1002/cmdc.200700059.
15. Chaume, G.; Van Severen, M.-C.; Ricard, L.; Brigaud, T. Concise Access to Enantiopure (S)- and (R)-α-Trifluoromethyl Pyroglutamic Acids from Ethyl Trifluoropyruvate-Based Chiral CF3-Oxazolidines (Fox). *J. Fluor. Chem.* **2008**, *129* (11), 1104–1109. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.07.019.
16. T. B. Hurley, S. Peukert, S. Wattanasin (Novartis Institutes for Biomedical Research, Inc.), US2009203694 (A1), 2009.
17. Simon, J.; Chelain, E.; Brigaud, T. Highly Diastereoselective Synthesis of

Enantiopure β-Trifluoromethyl β-Amino Alcohols from Chiral Trifluoromethyl Oxazolidines (Fox). *Org. Lett.* **2012**, *14* (2), 604–607. https://doi.org/10.1021/ol2032174.

18. E. Aktoudianakis, G. Chin, R. L. Mackman, S. E. Metobo, M. R. Mish, H.-J. Pyun, J. Zablocki (Gilead Sciences, Inc.), US20160289229 (A1), 2016.
19. J. J. Bronson et Al. (Bristol-Myers Squibb Company), WO2017059080 (A1), 2017.
20. Gao, Q.; Wang, Y.; Hou, J.; Yao, Q.; Zhang, J. Multiple Receptor-Ligand Based Pharmacophore Modeling and Molecular Docking to Screen the Selective Inhibitors of Matrix Metalloproteinase-9 from Natural Products. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2017**, *31* (7), 625–641. https://doi.org/10.1007/s10822-017-0028-3.
21. Sinisi, R.; Sani, M.; Candiani, G.; Parente, R.; Pecker, F.; Bellosta, S.; Zanda, M. Synthesis of α-Trifluoromethyl-α-Amino-β-Sulfone Hydroxamates: Novel Nanomolar Inhibitors of Matrix Metalloproteinases. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (38), 6515–6518. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.07.078.
22. Firsova, Y.; Lozinskaya, N.; E. Sosonyuk, S.; V. Proskurnina, M.; Zefirov, N. *Stable Synthetic Equivalents of N-Unsubstituted Imines: Part 1. Synthesis*; 2012; Vol. 2. https://doi.org/10.1134/S2079978012010037.
23. Wuts, P. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition*; 2014. https://doi.org/10.1002/9781118905074.
24. Han, X.; Wu, H.; Wang, W.; Dong, C.; Tien, P.; Wu, S.; Zhou, H.-B. Synthesis and SARs of Indole-Based α-Amino Acids as Potent HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (41), 8308–8317. https://doi.org/10.1039/C4OB01333F.
25. Dai, X.; Cahard, D. Enantioselective Synthesis of α-Trifluoromethyl Arylmethylamines by Ruthenium-Catalyzed Transfer Hydrogenation Reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356* (6), 1317–1328. https://doi.org/10.1002/adsc.201301115.
26. Pantaine, L. R. E.; Milligan, J. A.; Matsui, J. K.; Kelly, C. B.; Molander, G. A.

Photoredox Radical/Polar Crossover Enables Construction of Saturated Nitrogen Heterocycles. *Org. Lett.* **2019**, *21* (7), 2317–2321. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00602.

27. Abid, M.; Savolainen, M.; Landge, S.; Hu, J.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A.; Török, B. Synthesis of Trifluoromethyl-Imines by Solid Acid/Superacid Catalyzed Microwave Assisted Approach. *J. Fluor. Chem.* **2007**, *128* (6), 587–594. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2007.01.011.
28. Genoni, A.; Benaglia, M.; Massolo, E.; Rossi, S. Stereoselective Metal-Free Catalytic Synthesis of Chiral Trifluoromethyl Aryl and Alkyl Amines. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (75), 8365–8367. https://doi.org/10.1039/C3CC43821J.
29. Kiselyov, A. S. Unexpected Behavior of Imines Derived from Trifluoromethylaryl Ketones under Basic Conditions: Convenient Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles and 2-Arylbenzoxazoles. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (22), 4119–4122. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)00632-2.
30. Hayashi, S.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. Synthesis of Aziridines by Palladium-Catalyzed Reactions of Allylamines with Aryl and Alkenyl Halides: Evidence of a Syn-Carboamination Pathway. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48* (39), 7224–7226. https://doi.org/10.1002/anie.200903178.
31. Elliott, D. C.; Marti, A.; Mauleón, P.; Pfaltz, A. H 2 Activation by Non-Transition-Metal Systems: Hydrogenation of Aldimines and Ketimines with LiN(SiMe 3) 2. *Chem. - A Eur. J.* **2019**, *25* (8), 1918–1922. https://doi.org/10.1002/chem.201805549.
32. Amii, H.; Kishikawa, Y.; Kageyama, K.; Uneyama, K. Palladium-Catalyzed Tert-Butoxycarbonylation of Trifluoroacetimidoyl Iodides. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (11), 3404–3408. https://doi.org/10.1021/jo991917n.
33. Chen, S.; Feng, D.-F.; Li, D.-Y.; Liu, P.-N. Radical Cyanotrifluoromethylation of Isocyanides: Step-Economical Access to CF3-Containing Nitriles, Amines, and Imines. *Org. Lett.* **2018**, *20* (17), 5418–5422. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02328.

34. Lei, J.; Wu, X.; Zhu, Q. Copper-Catalyzed Trifluoromethylalkynylation of Isocyanides. *Org. Lett.* **2015**, *17* (10), 2322–2325. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00730.

35. Fustero, S.; Flores, S.; Cuñat, A. C.; Jiménez, D.; del Pozo, C.; Bueno, J.; Sanz-Cervera, J. F. Synthesis of Fluorinated Allylic Amines: Reaction of 2-(Trimethylsilyl)Ethyl Sulfones and Sulfoxides with Fluorinated Imines. *J. Fluor. Chem.* **2007**, *128* (10), 1248–1254. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2007.05.006.

36. Cherkupally, P.; Beier, P. Synthesis of N-Substituted α,α-Difluoro-β-Aminophosphonates by Addition of Diethyl Lithiodifluoromethylphosphonate to Imines. *J. Fluor. Chem.* **2012**, *141*, 76–82. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2012.06.004.

37. García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Catalán, S.; Marcos, V.; Monteagudo, S.; Parra, A.; del Pozo, C.; Fustero, S. Anionic–Anionic Asymmetric Tandem Reactions: One-Pot Synthesis of Optically Pure Fluorinated Indolines from 2-p-Tolylsulfinyl Alkylbenzenes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47* (41), 7941–7944. https://doi.org/10.1002/anie.200802885.

38. Fustero, S.; del Pozo, C.; Catalán, S.; Alemán, J.; Parra, A.; Marcos, V.; Ruano, J. L. G. A New Strategy for the Synthesis of Optically Pure β-Fluoroalkyl β-Amino Acid Derivatives. *Org. Lett.* **2009**, *11* (3), 641–644. https://doi.org/10.1021/ol802733t.

39. Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Báez, C.; Del Pozo, C.; García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Marzo, L.; Parra, A. Asymmetric Synthesis of Quaternary α-Amino Acid Derivatives and Their Fluorinated Analogues. *Amino Acids* **2011**, *41* (3), 559–573. https://doi.org/10.1007/s00726-011-0881-7.

40. Aparici, I.; Guerola, M.; Dialer, C.; Simón-Fuentes, A.; Sánchez-Roselló, M.; del Pozo, C.; Fustero, S. Diastereodivergent Synthesis of Fluorinated Cyclic B3-Amino Acid Derivatives. *Org. Lett.* **2015**, *17* (21), 5412–5415. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02759.

41. Yang, J.; Min, Q.-Q.; He, Y.; Zhang, X. Highly Diastereoselective Synthesis of

Quaternary α-Trifluoromethyl α-Amino Acids by Addition of Benzylzinc Reagents to Chiral Imines of Trifluoropyruvate. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (36), 4675–4677. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.07.006.

42. Min, Q.-Q.; He, C.-Y.; Zhou, H.; Zhang, X. Highly Diastereoselective Synthesis of Quaternary α-Trifluoromethyl α-Amino Acids from Chiral Imines of Trifluoropyruvate. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (42), 8029–8031. https://doi.org/10.1039/C0CC02408B.
43. Huang, G.; Yang, J.; Zhang, X. Highly Enantioselective Zinc/BINOL-Catalyzed Alkynylation of α-Ketoimine Ester: A New Entry to Optically Active Quaternary α-CF3 α-Amino Acids. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (19), 5587–5589. https://doi.org/10.1039/C1CC10403A.
44. Zhang, F.-G.; Ma, H.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. Zinc-Mediated Enantioselective Addition of Terminal 1,3-Diynes to N-Arylimines of Trifluoropyruvates. *Tetrahedron* **2012**, *68* (37), 7663–7669. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.05.086.
45. Huang, G.; Yin, Z.; Zhang, X. Construction of Optically Active Quaternary Propargyl Amines by Highly Enantioselective Zinc/BINOL-Catalyzed Alkynylation of Ketoimines. *Chem. – A Eur. J.* **2013**, *19* (36), 11992–11998. https://doi.org/10.1002/chem.201301479.
46. Abid, M.; Teixeira, L.; Török, B. Triflic Acid-Catalyzed Highly Stereoselective Friedel−Crafts Aminoalkylation of Indoles and Pyrroles. *Org. Lett.* **2008**, *10* (5), 933–935. https://doi.org/10.1021/ol703095d.
47. Huguenot, F.; Brigaud, T. Concise Synthesis of Enantiopure α-Trifluoromethyl Alanines, Diamines, and Amino Alcohols via the Strecker-Type Reaction. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (18), 7075–7078. https://doi.org/10.1021/jo0607717.
48. Enders, D.; Gottfried, K.; Raabe, G. Organocatalytic Enantioselective Strecker Synthesis of α-Quaternary α-Trifluoromethyl Amino Acids. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (18), 3147–3152. https://doi.org/10.1002/adsc.201000666.
49. Liu, Y.-L.; Shi, T.-D.; Zhou, F.; Zhao, X.-L.; Wang, X.; Zhou, J. Organocatalytic Asymmetric Strecker Reaction of Di- and Trifluoromethyl

Ketoimines. Remarkable Fluorine Effect. *Org. Lett.* **2011**, *13* (15), 3826–3829. https://doi.org/10.1021/ol201316z.

50. Liu, Y.-L.; Zeng, X.-P.; Zhou, J. Ethylene Glycol: A Powerful Catalyst-Free Medium for C□C Bond-Forming Reactions. *Chem. – An Asian J.* **2012**, *7* (8), 1759–1763. https://doi.org/10.1002/asia.201200289.
51. Liu, Y.-L.; Yin, X.-P.; Zhou, J. Internally Reuse Waste: Catalytic Asymmetric One-Pot Strecker Reaction of Fluoroalkyl Ketones, Anilines and TMSCN by Sequential Catalysis. *Chinese J. Chem.* **2018**, *36* (4), 321–328. https://doi.org/10.1002/cjoc.201800001.
52. Kutovaya, I. V; Shmatova, O. I.; Nenajdenko, V. G. Aza-Henry Reaction with Trifluoropiruvate Ketimines. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28* (2), 133–134. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mencom.2018.03.006.
53. Burger, K.; Sewald, N. α-Trifluormethyl-Substituierte Aminosäuren Mit Acetylenfunktionen in Der Seitenkette. *Synthesis (Stuttg).* **1990**, *1990* (02), 115–118. https://doi.org/10.1055/s-1990-26803.
54. N. Osipov, S.; F. Kolomiets, A.; Bruneau, C.; Picquet, M.; H. Dixneuf, P. Synthesis of Fluorine-Containing Cyclic Amino Acid Derivatives via Ring Closing Olefin Metathesis. *Chem. Commun.* **1998**, No. 18, 2053–2054. https://doi.org/10.1039/A804792H.
55. Osipov, S. N.; Artyushin, O. I.; Kolomiets, A. F.; Bruneau, C.; Picquet, M.; Dixneuf, P. H. Synthesis of Fluorine-Containing Cyclic α-Amino Acid and α-Amino Phosphonate Derivatives by Alkene Metathesis. *European J. Org. Chem.* **2001**, *2001* (20), 3891–3897. https://doi.org/10.1002/1099-0690(200110)2001:20<3891::AID-EJOC3891>3.0.CO;2-R.
56. Eckert, M.; Moulin, S.; Monnier, F.; Titanyuk, I. D.; Osipov, S. N.; Roisnel, T.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H. Ruthenium-Catalysed Synthesis of Fluorinated Bicyclic Amino Esters through Tandem Carbene Addition/Cyclopropanation of Enynes. *Chem. – A Eur. J.* **2011**, *17* (34), 9456–9462. https://doi.org/10.1002/chem.201101209.
57. Shchetnikov, G. T.; Peregudov, A. S.; Osipov, S. N. Effective Pathway to the α-

CF3-Substituted Azahistidine Analogues. *Synlett* **2007**, *2007* (01), 136–140. https://doi.org/10.1055/s-2006-956492.

58. Shchetnikov, G. T.; Osipov, S. N.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. Ruthenium-Catalyzed Cyclotrimerization of 1,6- and 1,7-Azadiynes: New Access to Fluorinated Bicyclic Amino Acids. *Synlett* **2008**, *2008* (04), 578–582. https://doi.org/10.1055/s-2008-1032089.
59. Maisch, D.; Wadhwani, P.; Afonin, S.; Böttcher, C.; Koksch, B.; Ulrich, A. S. Chemical Labeling Strategy with (R)- and (S)-Trifluoromethylalanine for Solid State 19F NMR Analysis of Peptaibols in Membranes. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (43), 15596–15597. https://doi.org/10.1021/ja9067595.
60. Pace, P.; Di Francesco, M. E.; Gardelli, C.; Harper, S.; Muraglia, E.; Nizi, E.; Orvieto, F.; Petrocchi, A.; Poma, M.; Rowley, M.; Scarpelli, R.; Laufer, R.; Gonzalez Paz, O.; Monteagudo, E.; Bonelli, F.; Hazuda, D.; Stillmock, K. A.; Summa, V. Dihydroxypyrimidine-4-Carboxamides as Novel Potent and Selective HIV Integrase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (9), 2225–2239. https://doi.org/10.1021/jm070027u.
61. Burger, K.; Hollweck, W. Synthesis of N-Alkyl α-Trifluoromethyl α-Amino Acids and Incorporation into Peptides. *Synlett* **1994**, *1994* (09), 751–753. https://doi.org/10.1055/s-1994-22997.
62. Dal Pozzo, A.; Ni, M.; Muzi, L.; de Castiglione, R.; Mondelli, R.; Mazzini, S.; Penco, S.; Pisano, C.; Castorina, M.; Giannini, G. Incorporation of the Unusual Cα-Fluoroalkylamino Acids into Cyclopeptides: Synthesis of Arginine−Glycine−Aspartate (RGD) Analogues and Study of Their Conformational and Biological Behavior. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (5), 1808–1817. https://doi.org/10.1021/jm0511334.
63. Osipov, S. N.; Golubev, A. S.; Sewald, N.; Burger, K. New Efficient Syntheses of α-Diflyoromethyl- and α-Trifluoromethyl-Ornithine. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (34), 5965–5966. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)01344-0.
64. Morisaki, K.; Sawa, M.; Nomaguchi, J.; Morimoto, H.; Takeuchi, Y.; Mashima,

K.; Ohshima, T. Rh-Catalyzed Direct Enantioselective Alkynylation of α-Ketiminoesters. *Chem. – A Eur. J.* **2013**, *19* (26), 8417–8420. https://doi.org/10.1002/chem.201301237.

65. Morisaki, K.; Sawa, M.; Yonesaki, R.; Morimoto, H.; Mashima, K.; Ohshima, T. Mechanistic Studies and Expansion of the Substrate Scope of Direct Enantioselective Alkynylation of α-Ketiminoesters Catalyzed by Adaptable (Phebox)Rhodium(III) Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (19), 6194–6203. https://doi.org/10.1021/jacs.6b01590.
66. Tokunaga, E.; Yamamoto, T.; Ito, E.; Shibata, N. Understanding the Thalidomide Chirality in Biological Processes by the Self-Disproportionation of Enantiomers. *Sci. Rep.* **2018**, *8* (1), 17131. https://doi.org/10.1038/s41598-018-35457-6.
67. Shchetnikov, G. T.; Zotova, M. A.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Osipov, S. N. Synthesis of α-Alkynyl-β,β,β-Trifluoroalanine Derivatives by Sonogashira Cross-Coupling Reaction. *European J. Org. Chem.* **2010**, *2010* (8), 1587–1592. https://doi.org/10.1002/ejoc.200901354.
68. Sémeril, D.; Le Nôtre, J.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Kolomiets, A. F.; Osipov, S. N. Fluorine-Containing α-Alkynyl Amino Esters and Access to a New Family of 3,4-Dehydroproline Analogues. *New J. Chem.* **2001**, *25* (1), 16–18. https://doi.org/10.1039/B007396M.
69. Sokolov, V. B.; Aksinenko, A. Y.; Epishina, T. A.; Goreva, T. V. New Heterocyclic Derivatives of Trifluoroalanine. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, *84* (7), 1358–1361. https://doi.org/10.1134/S1070363214070184.
70. Gibadullina, E. M.; Thu, N. T.; Azmukhanova, R. R.; Burilov, A. R.; Pudovik, M. A.; Strelnik, A. G. Reaction of Phosphorylated 2,6-Di-Tert-Butyl-4-Methylenecyclohexa-2,5-Dien-1-Ones with 2,2′-[1,3-Phenylenebis(Oxy)]-Di(Ethan-1-Amine). *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53* (3), 465–467. https://doi.org/10.1134/S1070428017030265.
71. Gibadullina, E. M.; Thu, N. T.; Azmukhanova, R. R.; Burilov, A. R.; Pudovik, M. A.; Strelnik, A. G. Reaction of Phosphorylated 2,6-Di-Tert-Butyl-4-

Methylenecyclohexa-2,5-Dien-1-Ones with 2,2′-[1,3-Phenylenebis(Oxy)]-Di(Ethan-1-Amine). *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53* (3), 465–467. https://doi.org/10.1134/S1070428017030265.

72. Husmann, R.; Sugiono, E.; Mersmann, S.; Raabe, G.; Rueping, M.; Bolm, C. Enantioselective Organocatalytic Synthesis of Quaternary α-Amino Acids Bearing a CF3 Moiety. *Org. Lett.* **2011**, *13* (5), 1044–1047. https://doi.org/10.1021/ol103093r.
73. Crucianelli, M.; Bravo, P.; Arnone, A.; Corradi, E.; Meille, S. V; Zanda, M. The "Non-Oxidative" Pummerer Reaction: Conclusive Evidence for SN2-Type Stereoselectivity, Mechanistic Insight, and Synthesis of Enantiopure l-α-Trifluoromethylthreoninate and d-α-Trifluoromethyl-Allo-Threoninate1. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (10), 2965–2971. https://doi.org/10.1021/jo991534p.
74. Sergeeva, N. N.; Golubev, A. S.; Hennig, L.; Burger, K. Synthesis of β-Amino and β-Hydroxy Phosphonates. *Synthesis (Stuttg).* **2003**, *2003* (06), 915–919. https://doi.org/10.1055/s-2003-38688.
75. Bravo, P.; Fustero, S.; Guidetti, M.; Volonterio, A.; Zanda, M. Stereoselective Mannich-Type Reaction of an Acyclic Ketimine with a Substituted Chlorotitanium Enolate: Efficient Approach to d-Erythro-α-Trifluoromethylβ-Hydroxyaspartic Units. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (23), 8731–8735. https://doi.org/10.1021/jo9909397.
76. Sun, L.-H.; Liang, Z.-Q.; Jia, W.-Q.; Ye, S. Enantioselective N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Aza-Benzoin Reaction of Enals with Activated Ketimines. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52* (22), 5803–5806. https://doi.org/10.1002/anie.201301304.
77. Baragwanath, L.; Rose, C. A.; Zeitler, K.; Connon, S. J. Highly Enantioselective Benzoin Condensation Reactions Involving a Bifunctional Protic Pentafluorophenyl-Substituted Triazolium Precatalyst. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (23), 9214–9217. https://doi.org/10.1021/jo902018j.
78. Wang, D.-L.; Liang, Z.-Q.; Chen, K.-Q.; Sun, D.-Q.; Ye, S. Enantioselective N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Synthesis of

Trifluoromethyldihydropyridinones. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (11), 5900–5905. https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00232.

79. Trost, B. M.; Hung, C.-I. (Joey); Scharf, M. J. Direct Catalytic Asymmetric Vinylogous Additions of α,β- and β,γ-Butenolides to Polyfluorinated Alkynyl Ketimines. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57* (35), 11408–11412. https://doi.org/10.1002/anie.201806249.
80. Bravo, P.; Crucianelli, M.; Vergani, B.; Zanda, M. Sulfinimines of Trifluoropyruvate: Novel Intermediates for Chiral Non Racemic α-Trifluoromethyl α-Amino Acids. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (42), 7771–7774. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)01698-0.
81. Asensio, A.; Bravo, P.; Crucianelli, M.; Farina, A.; Fustero, S.; Soler, J. G.; Meille, S. V.; Panzeri, W.; Viani, F.; Volonterio, A.; Zanda, M. Synthesis of Nonracemic α-Trifluoromethyl α-Amino Acids from Sulfinimines of Trifluoropyruvate. *European J. Org. Chem.* **2001**, *2001* (8), 1449–1458. https://doi.org/10.1002/1099-0690(200104)2001:8<1449::AID-EJOC1449>3.0.CO;2-2.
82. Crucianelli, M.; Angelis, F. De; Lazzaro, F.; Malpezzi, L.; Volonterio, A.; Zanda, M. Synthesis of Enantiomerically Pure α-Ethyl, α-Vinyl and α-Ethynyl 3,3,3-Trifluoro Alaninates. *J. Fluor. Chem.* **2004**, *125* (4), 573–577. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2003.11.034.
83. Guo, T.; Song, R.; Yuan, B.-H.; Chen, X.-Y.; Sun, X.-W.; Lin, G.-Q. Highly Efficient Asymmetric Construction of Quaternary Carbon-Containing Homoallylic and Homopropargylic Amines. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (47), 5402–5404. https://doi.org/10.1039/C3CC42481B.
84. Xiao, H.; Huang, Y.; Qing, F.-L. Highly Diastereoselective Synthesis of α-Trifluoromethylated α-Propargylamines by Acetylide Addition to Chiral CF3-Substituted N-Tert-Butanesulfinyl Ketimines. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21* (24), 2949–2955. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2010.11.028.
85. Liu, P.; Liu, Z.-J.; Wu, F. Highly Regio- and Diastereoselective Addition of

Organolithium Reagents to Chiral Fluoroalkyl α,β-Unsaturated N-Tert-Butanesulfinyl Ketimines: A General and Efficient Access to α-Tertiary Fluoroalkyl Allylic Amines and α-Fluoroalkyl α-Amino Acids. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357* (4), 818–822. https://doi.org/10.1002/adsc.201400992.

86. Yang, Y.; Huang, Y.; Qing, F.-L. Asymmetric Synthesis of Trifluoromethylated Aziridines from CF3-Substituted N-Tert-Butanesulfinyl Ketimines. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (29), 3826–3830. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.05.048.
87. Wang, L.; Shen, Q.; Lu, L. A General and Highly Selective Method for the Asymmetric Synthesis of Trifluoromethyl-Substituted α- and β-Aminophosphonates. *Chinese J. Chem.* **2013**, *31* (7), 892–900. https://doi.org/10.1002/cjoc.201300344.
88. Liu, Y.; Huang, Y.; Qing, F.-L. Asymmetric Synthesis of β-Aryl-β-Trifluoromethyl-β-Aminoarones via Mannich-Type Reactions of Ketone Enolates with Chiral Aryl CF3-Substituted N-Tert-Butanesulfinyl Ketimines. *Tetrahedron* **2012**, *68* (25), 4955–4961. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.04.070.
89. Abdel-Magid, A. F. Fighting Obesity and Metabolic Disorders with MGAT-2 Inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4* (10), 898–899. https://doi.org/10.1021/ml400272q.
90. Lazzaro, F.; Crucianelli, M.; De Angelis, F.; Frigerio, M.; Malpezzi, L.; Volonterio, A.; Zanda, M. Stereoselective Synthesis of (R)- and (S)-α-Trifluoromethyl Aspartic Acid via Titanium Enolate Addition to a Sulfinimine of Trifluoropyruvate. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15* (5), 889–893. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.01.013.
91. Grellepois, F. Enantiopure Trifluoromethylated B3,3-Amino Acids: Synthesis by Asymmetric Reformatsky Reaction with Stable Analogues of Trifluoromethyl N-Tert-Butanesulfinylketoimines and Incorporation into α/β-Peptides. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (3), 1127–1137. https://doi.org/10.1021/jo302549v.

92. Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. Synthesis and Applications of Tert-Butanesulfinamide. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (6), 3600–3740. https://doi.org/10.1021/cr900382t.

93. Volonterio, A.; Bellosta, S.; Bravin, F.; Bellucci, M. C.; Bruché, L.; Colombo, G.; Malpezzi, L.; Mazzini, S.; Meille, S. V.; Meli, M.; Ramírez de Arellano, C.; Zanda, M. Synthesis, Structure and Conformation of Partially-Modified Retro- and Retro-Inversoψ[NHCH(CF3)]Gly Peptides. *Chem. - A Eur. J.* **2003**, *9* (18), 4510–4522. https://doi.org/10.1002/chem.200304881.

94. Cho, J.; Sawaki, K.; Hanashima, S.; Yamaguchi, Y.; Shiro, M.; Saigo, K.; Ishida, Y. Stabilization of β-Peptide Helices by Direct Attachment of Trifluoromethyl Groups to Peptide Backbones. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (69), 9855–9858. https://doi.org/10.1039/C4CC02136C.

95. Wang, H.; Zhao, X.; Li, Y.; Lu, L. Solvent-Controlled Asymmetric Strecker Reaction: Stereoselective Synthesis of α-Trifluoromethylated α-Amino Acids. *Org. Lett.* **2006**, *8* (7), 1379–1381. https://doi.org/10.1021/ol0601186.

96. Fujisawa, T.; Kooriyama, Y.; Shimizu, M. Switchover of Diastereofacial Selectivity in the Condensation Reaction of Optically Active N-Sulfinimine with Ester Enolate. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (22), 3881–3884. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00707-1.

97. Reeves, J. T.; Tan, Z.; Herbage, M. A.; Han, Z. S.; Marsini, M. A.; Li, Z.; Li, G.; Xu, Y.; Fandrick, K. R.; Gonnella, N. C.; Campbell, S.; Ma, S.; Grinberg, N.; Lee, H.; Lu, B. Z.; Senanayake, C. H. Carbamoyl Anion Addition to N-Sulfinyl Imines: Highly Diastereoselective Synthesis of α-Amino Amides. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (15), 5565–5568. https://doi.org/10.1021/ja402647m.

98. Peng, Y.-Y.; Liu, P.; Liu, Z.-J.; Liu, J.-T.; Mao, H.-F.; Yao, Y.-L. Regio- and Diastereoselective Reformatsky Reaction of Chiral Fluoroalkyl α,β-Unsaturated N-Tert-Butanesulfinyl Ketimines: Efficient Asymmetric Synthesis of β-Fluoroalkyl β-Vinyl β-Amino Esters. *Tetrahedron* **2018**, *74* (24), 3074–3080. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.05.014.

99. Yuan, X.-M.; Xu, J.; Liu, Z.-J.; Yang, X.-J.; Wang, L.-M.; Zhang, Y.; Yang, X.-Y.; He, X.-P.; Liu, J.-T. The Regio-Specific Solvent Controlled Asymmetric Strecker Reaction of Trifluoromethyl α,β-Unsaturated N-Tert-Butanesulfinyl Ketimines with Trimethylsilyl Cyanide. *J. Fluor. Chem.* **2012**, *144*, 102–107. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2012.07.017.

100. Zhang, F.; Liu, Z.-J.; Liu, J.-T. Asymmetric Aza-Henry Reaction of Chiral Fluoroalkyl α,β-Unsaturated N-Tert-Butanesulfinyl Ketoimines: An Efficient Approach to Enantiopure Fluoroalkylated α,β-Diamines and α,β-Diamino Acids. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (10), 3625–3628. https://doi.org/10.1039/C1OB05132F.

101. Xu, W.; Yoshikai, N. N−H Imine as a Powerful Directing Group for Cobalt-Catalyzed Olefin Hydroarylation. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55* (41), 12731–12735. https://doi.org/10.1002/anie.201605877.

102. Kim, J. H.; Greßies, S.; Glorius, F. Cooperative Lewis Acid/Cp*CoIII Catalyzed C−H Bond Activation for the Synthesis of Isoquinolin-3-Ones. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55* (18), 5577–5581. https://doi.org/10.1002/anie.201601003.

103. Jia, T.; Zhao, C.; He, R.; Chen, H.; Wang, C. Iron-Carbonyl-Catalyzed Redox-Neutral [4+2] Annulation of N−H Imines and Internal Alkynes by C−H Bond Activation. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55* (17), 5268–5271. https://doi.org/10.1002/anie.201600365.

104. Jin, X.; Yang, X.; Yang, Y.; Wang, C. Rhenium and Base Co-Catalyzed [3 + 2] Annulations of N–H Ketimines and Alkynes to Access Unprotected Tertiary Indenamines through C–H Bond Activation. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3* (2), 268–272. https://doi.org/10.1039/C5QO00336A.

105. Morris, P. J.; Moaddel, R.; Zanos, P.; Moore, C. E.; Gould, T.; Zarate, C. A.; Thomas, C. J. Synthesis and N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) Receptor Activity of Ketamine Metabolites. *Org. Lett.* **2017**, *19* (17), 4572–4575. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b02177.

106. Li, D.; Ma, H.; Yu, W. Synthesis of 3-Aminooxindoles via Acid-Promoted

Cyclization of α-Imino-N-Arylamides and α-Azido-N-Arylamides. *Tetrahedron* **2016**, *72* (6), 846–852. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.12.054.

107. Korotaev, V. Y.; Sosnovskikh, V. Y.; Kutyashev, I. B.; Barkov, A. Y.; Matochkina, E. G.; Kodess, M. I. A Simple and Convenient Synthesis of 4-Methyl-3-Nitro-2-Trihalomethyl-2H-Chromenes from N-Unsubstituted Imines of 2-Hydroxyacetophenones and Trichloro(Trifluoro)Ethylidene Nitromethanes. *Tetrahedron* **2008**, *64* (22), 5055–5060. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.03.065.
108. Dhudshia, B.; Tiburcio, J.; Thadani, A. N. Diastereoselective Allylation and Crotylation of N-Unsubstituted Imines Derived from Ketones. *Chem. Commun.* **2005**, No. 44, 5551–5553. https://doi.org/10.1039/B511411J.
109. Jang, H.; Romiti, F.; Torker, S.; Hoveyda, A. H. Catalytic Diastereo- and Enantioselective Additions of Versatile Allyl Groups to N–H Ketimines. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 1269.
110. Sawa, M.; Miyazaki, S.; Yonesaki, R.; Morimoto, H.; Ohshima, T. Catalytic Enantioselective Decarboxylative Mannich-Type Reaction of *N* -Unprotected Isatin-Derived Ketimines. *Org. Lett.* **2018**, *20* (17), 5393–5397. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02306.
111. Gale, D. M.; Krespan, C. G. Fluoroalkylamines. *J. Org. Chem.* **1968**, *33* (3), 1002–1008. https://doi.org/10.1021/jo01267a013.
112. C-Alkylation of 3-Methyl-1-Phenyl-5-Pyrazolone by Hexafluoroacetone and Its Imines.
113. Koos, M.; Mosher, H. S. α-Amino-α-Trifluoromethyl-Phenylacetonitrile: A Potential Reagent for 19F NMR Determination of Enantiomeric Purity of Acids. *Tetrahedron* **1993**, *49* (8), 1541–1546. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)80341-0.
114. Morisaki, K.; Morimoto, H.; Ohshima, T. Direct Access to N-Unprotected Tetrasubstituted Propargylamines via Direct Catalytic Alkynylation of N-Unprotected Trifluoromethyl Ketimines. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (47), 6319–6322. https://doi.org/10.1039/C7CC02194A.

115. Sawa, M.; Morisaki, K.; Kondo, Y.; Morimoto, H.; Ohshima, T. Direct Access to N-Unprotected α- and/or β-Tetrasubstituted Amino Acid Esters via Direct Catalytic Mannich-Type Reactions Using N-Unprotected Trifluoromethyl Ketimines. *Chem. – A Eur. J.* **2017**, *23* (67), 17022–17028. https://doi.org/10.1002/chem.201703516.
116. Rassukana, Y. V. Methyl α-Iminotrifluoropropionate: A Novel Convenient Building Block for the Preparation of Functionalized Derivatives Bearing a Trifluoroalanine Residue. *Synthesis (Stuttg).* **2011**, *2011* (21), 3426–3428. https://doi.org/10.1055/s-0030-1260249.
117. Rassukana, Y. V; Yelenich, I. P.; Vlasenko, Y. G.; Onys'ko, P. P. Asymmetric Synthesis of Phosphonotrifluoroalanine Derivatives via Proline-Catalyzed Direct Enantioselective CC Bond Formation Reactions of NH Trifluoroacetimidoyl Phosphonate. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25* (16), 1234–1238. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2014.07.007.
118. Yonesaki, R.; Kondo, Y.; Akkad, W.; Sawa, M.; Morisaki, K.; Morimoto, H.; Ohshima, T. 3-Mono-Substituted BINOL Phosphoric Acids as Effective Organocatalysts in Direct Enantioselective Friedel–Crafts-Type Alkylation of N-Unprotected α-Ketiminoester. *Chem. – A Eur. J.* **2018**, *24* (57), 15211–15214. https://doi.org/10.1002/chem.201804078.
119. Miyagawa, M.; Yoshida, M.; Kiyota, Y.; Akiyama, T. Enantioselective Friedel–Crafts Alkylation Reaction of Heteroarenes with N-Unprotected Trifluoromethyl Ketimines by Means of Chiral Phosphoric Acid. *Chem. – A Eur. J.* **2019**, *25* (22), 5677–5681. https://doi.org/10.1002/chem.201901020.
120. Palacios, F.; Ochoa de Retana, A. M.; Pascual, S.; de Trocóniz, G. F.; Ezpeleta, J. M. Fluoroalkylated α,β-Unsaturated Imines: Efficient and Versatile Substrates for the Synthesis of Fluorinated Vinylogous β-Amino Esters and 3,4-Dihydropyridin-2-Ones. *European J. Org. Chem.* **2010**, *2010* (34), 6618–6626. https://doi.org/10.1002/ejoc.201000948.
121. Palacios, F.; Pascual, S.; Oyarzabal, J.; Ochoa de Retana, A. M. Fluoroalkyl α,β-Unsaturated Imines. Valuable Synthetic Intermediates from Primary

Fluorinated Enamine Phosphonates. *Org. Lett.* **2002**, *4* (5), 769–772. https://doi.org/10.1021/ol017254p.

122. Palacios, F.; Ochoa de Retana, A. M.; Pascual, S.; Fernández de Trocóniz, G. Efficient Synthesis of Fluorinated α- and β-Amino Nitriles from Fluoroalkylated α,β-Unsaturated Imines. *Tetrahedron* **2011**, *67* (8), 1575–1579. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.12.046.
123. Fernández de Trocóniz, G.; Ochoa de Retana, A. M.; Pascual, S.; Ezpeleta, J. M.; Palacios, F. Regioselective Conjugate Addition of Nitriles to α,β-Unsaturated Imines: Synthesis of Fluorinated Primary Enamines and 2-Aminopyridine Derivatives. *European J. Org. Chem.* **2013**, *2013* (25), 5614–5620. https://doi.org/10.1002/ejoc.201300580.
124. ROUH, A. M. CHIRAL CHEMISTRY. *Chem. Eng. News Arch.* **2004**, *82* (24), 47–62. https://doi.org/10.1021/cen-v082n024.p047.
125. Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. Modern Variants of the Mannich Reaction. *Angew. Chemie Int. Ed.* **1998**, *37* (8), 1044–1070. https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19980504)37:8<1044::AID-ANIE1044>3.0.CO;2-E.
126. Córdova, A. The Direct Catalytic Asymmetric Mannich Reaction. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37* (2), 102–112. https://doi.org/10.1021/ar0302311.
127. Martin, S. F.; Barr, K. J. Vinylogous Mannich Reactions. The Asymmetric Total Synthesis of (+)-Croomine. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (13), 3299–3300. https://doi.org/10.1021/ja9542146.
128. Simplício, A. L.; Clancy, J. M.; Gilmer, J. F. β-Aminoketones as Prodrugs with PH-Controlled Activation. *Int. J. Pharm.* **2007**, *336* (2), 208–214. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.11.055.
129. Joshi, S.; Manikpuri, A. Das; Tiwari, P. Synthesis and Biological Study of Medicinally Important Mannich Bases Derived from 4-(Dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-Octahydro-3,6,10,12,12a Pentahydroxy Naphthacene Carboxamide. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (3), 645–648. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.11.001.

130. Lou, S.; Dai, P.; Schaus, S. E. Asymmetric Mannich Reaction of Dicarbonyl Compounds with α-Amido Sulfones Catalyzed by Cinchona Alkaloids and Synthesis of Chiral Dihydropyrimidones. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (26), 9998–10008. https://doi.org/10.1021/jo701777g.

131. Yang, J. W.; Stadler, M.; List, B. Practical Proline-Catalyzed Asymmetric Mannich Reaction of Aldehydes with N-Boc-Imines. *Nat. Protoc.* **2007**, *2* (8), 1937–1942. https://doi.org/10.1038/nprot.2007.272.

132. Hashimoto, T.; Maruoka, K. Design of Axially Chiral Dicarboxylic Acid for Asymmetric Mannich Reaction of Arylaldehyde N-Boc Imines and Diazo Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (33), 10054–10055. https://doi.org/10.1021/ja0713375.

133. Morimoto, H.; Lu, G.; Aoyama, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. Lanthanum Aryloxide/Pybox-Catalyzed Direct Asymmetric Mannich-Type Reactions Using a Trichloromethyl Ketone as a Propionate Equivalent Donor. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (31), 9588–9589. https://doi.org/10.1021/ja073285p.

134. Handa, S.; Gnanadesikan, V.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. Syn-Selective Catalytic Asymmetric Nitro-Mannich Reactions Using a Heterobimetallic Cu−Sm−Schiff Base Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (16), 4900–4901. https://doi.org/10.1021/ja0701560.

135. Cheng, L.; Wu, X.; Lu, Y. Direct Asymmetric Three-Component Organocatalytic Anti-Selective Mannich Reactions in a Purely Aqueous System. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5* (7), 1018–1020. https://doi.org/10.1039/B701579H.

136. Guo, Q.-X.; Liu, H.; Guo, C.; Luo, S.-W.; Gu, Y.; Gong, L.-Z. Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Direct Asymmetric Mannich Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (13), 3790–3791. https://doi.org/10.1021/ja068236b.

137. Hosseini, M.; Stiasni, N.; Barbieri, V.; Kappe, C. O. Microwave-Assisted Asymmetric Organocatalysis. A Probe for Nonthermal Microwave Effects and the Concept of Simultaneous Cooling. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (4), 1417–1424. https://doi.org/10.1021/jo0624187.

138. Song, J.; Shih, H.-W.; Deng, L. Asymmetric Mannich Reactions with in Situ Generation of Carbamate-Protected Imines by an Organic Catalyst. *Org. Lett.* **2007**, *9* (4), 603–606. https://doi.org/10.1021/ol062837q.

139. Ramasastry, S. S. V; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. Direct Catalytic Asymmetric Synthesis of Anti-1,2-Amino Alcohols and Syn-1,2-Diols through Organocatalytic Anti-Mannich and Syn-Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (2), 288–289. https://doi.org/10.1021/ja0677012.

140. Verkade, J. M. M.; Hemert, L. J. C. van; Quaedflieg, P. J. L. M.; Rutjes, F. P. J. T. Organocatalysed Asymmetric Mannich Reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (1), 29–41. https://doi.org/10.1039/B713885G.

141. Ting, A.; Schaus, S. E. Organocatalytic Asymmetric Mannich Reactions: New Methodology, Catalyst Design, and Synthetic Applications. *European J. Org. Chem.* **2007**, *2007* (35), 5797–5815. https://doi.org/10.1002/ejoc.200700409.

142. Introduction: Organocatalysis – From Biomimetic Concepts to Powerful Methods for Asymmetric Synthesis. *Asymmetric Organocatalysis*. January 10, 2005, pp 1–8. https://doi.org/doi:10.1002/3527604677.ch1.

143. List, B. Introduction: Organocatalysis. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (12), 5413–5415. https://doi.org/10.1021/cr078412e.

144. Song, J.; Chen, D.-F.; Gong, L.-Z. Recent Progress in Organocatalytic Asymmetric Total Syntheses of Complex Indole Alkaloids. *Natl. Sci. Rev.* **2017**, *4* (3), 381–396. https://doi.org/10.1093/nsr/nwx028.

145. Alemán, J.; Cabrera, S. Applications of Asymmetric Organocatalysis in Medicinal Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (2), 774–793. https://doi.org/10.1039/C2CS35380F.

146. Jacobsen, E. N.; MacMillan, D. W. C. Organocatalysis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107* (48), 20618 LP – 20619. https://doi.org/10.1073/pnas.1016087107.

147. MacMillan, D. W. C. The Advent and Development of Organocatalysis. *Nature* **2008**, *455*, 304.

148. Marson, C. M. Multicomponent and Sequential Organocatalytic Reactions: Diversity with Atom-Economy and Enantiocontrol. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*

(23), 7712–7722. https://doi.org/10.1039/C2CS35183H.

149. Gasperi, T.; Orsini, M.; Vetica, F.; de Figueiredo, R. M. Organocatalytic Asymmetric Multicomponent Reactions. *Multicomponent Reactions*. April 24, 2015, pp 16–71. https://doi.org/doi:10.1002/9781118863992.ch2.
150. Zhu, S.; Yu, S.; Wang, Y.; Ma, D. Organocatalytic Michael Addition of Aldehydes to Protected 2-Amino-1-Nitroethenes: The Practical Syntheses of Oseltamivir (Tamiflu) and Substituted 3-Aminopyrrolidines. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49* (27), 4656–4660. https://doi.org/10.1002/anie.201001644.
151. Tauber, J.; Schwartz, L. A.; Krische, M. J. Enantioselective Synthesis of Chiral Organofluorine Compounds: Alcohol-Mediated Hydrogen Transfer for Catalytic Carbonyl Reductive Coupling. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23* (5), 730–736. https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00035.
152. Seebach, D. Joy and Flustration with Organofluorine Compounds – A Fluorous Autobiography. *CHIMIA International Journal for Chemistry*. pp 348–355.
153. Valero, G.; Companyó, X.; Rios, R. Enantioselective Organocatalytic Synthesis of Fluorinated Molecules. *Chem. – A Eur. J.* **2011**, *17* (7), 2018–2037. https://doi.org/10.1002/chem.201001546.
154. Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. Fluorine in Pharmaceuticals: Looking beyond Intuition. *Science (80-.).* **2007**, *317* (5846), 1881–1886. https://doi.org/10.1126/science.1131943.
155. Robalo, J. R.; Huhmann, S.; Koksch, B.; Vila Verde, A. The Multiple Origins of the Hydrophobicity of Fluorinated Apolar Amino Acids. *Chem* **2017**, *3* (5), 881–897. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chempr.2017.09.012.
156. Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (21), 8315–8359. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00258.
157. Swallow, S. Chapter Two - Fluorine in Medicinal Chemistry; Lawton, G., Witty, D. R. B. T.-P. in M. C., Eds.; Elsevier, 2015; Vol. 54, pp 65–133. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2014.11.001.

158. Jeong, I. H.; Jeon, S. L.; Kim, M. S.; Kim, B. T. New Approaches to β-Trifluoromethylated Enone Derivatives. *J. Fluor. Chem.* **2004**, *125* (11), 1629–1638. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2004.09.021.
159. Colantoni, D.; Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. Unexpected and Expeditious Entry into Trifluoromethyl Aziridines from Substituted β-Dicarbonyl Compounds. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (23), 9648–9650. https://doi.org/10.1021/jo0515327.
160. Sosnovskikh, V. Y.; Barabanov, M. A.; Usachev, B. I. A Novel Redox Reaction between 8-Aza-5,7-Dimethyl-2-Trifluoromethylchromone and Alkyl Mercaptoacetates. Facile Synthesis of CF3-Containing 2-Pyridone Derivatives. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (24), 8297–8304. https://doi.org/10.1021/jo049117m.
161. Huguenot, F.; Brigaud, T. Convenient Asymmetric Synthesis of β-Trifluoromethyl-β-Amino Acid, β-Amino Ketones, and γ-Amino Alcohols via Reformatsky and Mannich-Type Reactions from 2-Trifluoromethyl-1,3-Oxazolidines. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (5), 2159–2162. https://doi.org/10.1021/jo052323p.
162. Funabiki, K.; Nagamori, M.; Goushi, S.; Matsui, M. First Catalytic Asymmetric Synthesis of β-Amino-β-Polyfluoroalkyl Ketones via Proline-Catalysed Direct Asymmetric Carbon–Carbon Bond Formation Reaction of Polyfluoroalkylated Aldimines. *Chem. Commun.* **2004**, No. 17, 1928–1929. https://doi.org/10.1039/B406000H.
163. Fustero, S.; Jiménez, D.; Sanz-Cervera, J. F.; Sánchez-Roselló, M.; Esteban, E.; Simón-Fuentes, A. Highly Enantioselective Synthesis of Fluorinated γ-Amino Alcohols through Proline-Catalyzed Cross-Mannich Reaction. *Org. Lett.* **2005**, *7* (16), 3433–3436. https://doi.org/10.1021/ol050791f.
164. 1-Хлор-1-Арил-2,2,2-Трифторэтилизоцианаты / В.Н. Фетюхин, А.С. Корецкий, В.И. Горбатенко [и Др.] // Журн. Орг. Химии. – 1977. – Том 13, Вып. 2. – С. 271-275.
165. Sukach, V. A.; Golovach, N. M.; Pirozhenko, V. V.; Rusanov, E. B.; Vovk, M. V. Convenient Enantioselective Synthesis of β-Trifluoromethyl-β-

Aminoketones by Organocatalytic Asymmetric Mannich Reaction of Aryl Trifluoromethyl Ketimines with Acetone. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19* (6), 761–764. https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.02.023.

166. Schwarz, J.; König, B. Decarboxylative Reactions with and without Light – a Comparison. *Green Chem.* **2018**, *20* (2), 323–361. https://doi.org/10.1039/C7GC02949G.
167. Rodríguez, N.; Goossen, L. J. Decarboxylative Coupling Reactions: A Modern Strategy for C–C-Bond Formation. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (10), 5030. https://doi.org/10.1039/c1cs15093f.
168. Hyodo, K.; Nakamura, S. Catalytic Enantioselective Decarboxylative Nucleophilic Addition Reactions Using Chiral Organocatalysts. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18* (15), 2781–2792. https://doi.org/10.1039/D0OB00127A.
169. Wang, Z.-L. Recent Advances in Catalytic Asymmetric Decarboxylative Addition Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (14–15), 2745–2755. https://doi.org/10.1002/adsc.201300375.
170. Nakamura, S. Catalytic Enantioselective Decarboxylative Reactions Using Organocatalysts. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (3), 394–405. https://doi.org/10.1039/C3OB42161A.
171. Staunton, J.; Weissman, K. J. Polyketide Biosynthesis: A Millennium Review. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18* (4), 380–416. https://doi.org/10.1039/a909079g.
172. Juaristi, E.; Soloshonok, V. A. *Enantioselective Synthesis of [Beta]-Amino Acids*; Wiley, 2005.
173. Weiner, B.; Szymański, W.; Janssen, D. B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. Recent Advances in the Catalytic Asymmetric Synthesis of β-Amino Acids. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (5), 1656. https://doi.org/10.1039/b919599h.
174. Seebach, D.; Gardiner, J. β-Peptidic Peptidomimetics. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (10), 1366–1375. https://doi.org/10.1021/ar700263g.
175. Seebach, D.; Beck, A.; Capone, S.; Deniau, G.; Grošelj, U.; Zass, E. Enantioselective Preparation of B^2-Amino Acid Derivatives for β-Peptide Synthesis. *Synthesis (Stuttg).* **2009**, *2009* (01), 1–32. https://doi.org/10.1055/s-

0028-1087490.

176. Lelais, G.; Seebach, D. B2-Amino Acids-Syntheses, Occurrence in Natural Products, and Components of β-Peptides. *Biopolym. - Pept. Sci. Sect.* **2004**, *76* (3), 206–243. https://doi.org/10.1002/bip.20088.
177. Kudo, F.; Miyanaga, A.; Eguchi, T. Biosynthesis of Natural Products Containing β-Amino Acids. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31* (8), 1056–1073. https://doi.org/10.1039/C4NP00007B.
178. Drawz, S. M.; Bonomo, R. A. Three Decades of -Lactamase Inhibitors. *Clin. Microbiol. Rev.* **2010**, *23* (1), 160–201. https://doi.org/10.1128/CMR.00037-09.
179. Savile, C. K.; Janey, J. M.; Mundorff, E. C.; Moore, J. C.; Tam, S.; Jarvis, W. R.; Colbeck, J. C.; Krebber, A.; Fleitz, F. J.; Brands, J.; Devine, P. N.; Huisman, G. W.; Hughes, G. J. Biocatalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Amines from Ketones Applied to Sitagliptin Manufacture. *Science (80-.).* **2010**, *329* (5989), 305–309. https://doi.org/10.1126/science.1188934.
180. Sakai, T.; Kawamoto, Y.; Tomioka, K. Asymmetric Synthesis of Intermediates for Otamixaban and Premafloxacin by the Chiral Ligand-Controlled Asymmetric Conjugate Addition of a Lithium Amide. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (12), 4706–4709. https://doi.org/10.1021/jo060588d.
181. Tkachenko, A. N.; Mykhailiuk, P. K.; Afonin, S.; Radchenko, D. S.; Kubyshkin, V. S.; Ulrich, A. S.; Komarov, I. V. A ^{19} F NMR Label to Substitute Polar Amino Acids in Peptides: A CF_3 -Substituted Analogue of Serine and Threonine. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52* (5), 1486–1489. https://doi.org/10.1002/anie.201208069.
182. Bandak, D.; Babii, O.; Vasiuta, R.; Komarov, I. V.; Mykhailiuk, P. K. Design and Synthesis of Novel ^{19} F-Amino Acid: A Promising ^{19} F NMR Label for Peptide Studies. *Org. Lett.* **2015**, *17* (2), 226–229. https://doi.org/10.1021/ol503300m.
183. Volonterio, A.; Bellosta, S.; Bravo, P.; Canavesi, M.; Corradi, E.; Meille, S. V.; Monetti, M.; Moussier, N.; Zanda, M. Solution/Solid-Phase Synthesis of Partially Modified Retro- and Retro-Inverso-ψ[NHCH(CF3)]-Peptidyl

Hydroxamates and Their Evaluation as MMP-9 Inhibitors. *European J. Org. Chem.* **2002**, *2002* (3), 428–438. https://doi.org/10.1002/1099-0690(20022)2002:3<428::AID-EJOC428>3.0.CO;2-J.

184. Cho, J.; Sawaki, K.; Hanashima, S.; Yamaguchi, Y.; Shiro, M.; Saigo, K.; Ishida, Y. Stabilization of β-Peptide Helices by Direct Attachment of Trifluoromethyl Groups to Peptide Backbones. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (69), 9855–9858. https://doi.org/10.1039/C4CC02136C.
185. Cho, J.; Nishizono, N.; Iwahashi, N.; Saigo, K.; Ishida, Y. Stereo-Regulated Synthesis of Peptides Containing a β-Trifluoromethyl-β-Amino Acid. *Tetrahedron* **2013**, *69* (44), 9252–9260. https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.08.051.
186. Kolycheva, M.T.; Gerus, I.I.; Yagupol'ski, Yu.L.; Kukhar, V. P. Synthesis of 3-Amino-4,4,4-Trifluoro-3-Phenylbutyric Acid (3-Phenyl-3-Trifluoromethyl- β-Alanine). *J. Org. Chem. USSR (Eng. Transl.)* **1991**, *27*, 101–104.
187. Grellepois, F. Enantiopure Trifluoromethylated β ^{3,3} -Amino Acids: Synthesis by Asymmetric Reformatsky Reaction with Stable Analogues of Trifluoromethyl *N* - *Tert* -Butanesulfinylketoimines and Incorporation into α/β-Peptides. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (3), 1127–1137. https://doi.org/10.1021/jo302549v.
188. Meng, W.; Zhao, G. Preparation of Dihydropyridinone MGAT2 Inhibitors for Use in the Treatment of Metabolic Disorders. US20170015653, March 2015.
189. Vieira, E.; Jaeschke, G.; Guba, W.; Ricci, A.; Rueher, D.; Biemans, B.; Plancher, J.-M.; O'Hara, F. Preparation of Ethynyl Derivatives of Phenyl(or Pyridinyl)Pyrimidinedione as Positive Allosteric Modula-Tors (PAMs) of Metabotropic Glutamate Receptor 4. WO2015128307A1, February 2015.
190. Rodionow, W. M.; Postovskaja, E. A. The Mechanism of Formation of Beta-Aryl-Beta-Amino Fatty Acids by the Condensation of Aromatic Aldehydes with Malonic Acid and Its Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51* (3), 841–847. https://doi.org/10.1021/ja01378a027.
191. Lebedev, A. V.; Lebedeva, A. B.; Sheludyakov, V. D.; Kovaleva, E. A.;

Ustinova, O. L.; Kozhevnikov, I. B. Competitive Formation of β-Amino Acids, Propenoic, and Ylidenemalonic Acids by the Rodionov Reaction from Malonic Acid, Aldehydes, and Ammonium Acetate in Alcoholic Medium. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75* (7), 1113–1124. https://doi.org/10.1007/s11176-005-0377-9.

192. Kelly, C. B.; Mercadante, M. A.; Leadbeater, N. E. Trifluoromethyl Ketones: Properties, Preparation, and Application. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (95), 11133. https://doi.org/10.1039/c3cc46266h.
193. Sukach, V.; Melnykov, S.; Bertho, S.; Diachenko, I.; Retailleau, P.; Vovk, M.; Gillaizeau, I. Access to Unprotected β-Fluoroalkyl β-Amino Acids and Their α-Hydroxy Derivatives. *Org. Lett.* **2019**, *21* (7), 2340–2345. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00622.
194. Vovk, M. V.; Bol'but, A. V.; Lebed', P. S.; Mel'nichenko, N. V. Synthesis of 2-Aryl-2,4,6-Tris(Trifluoromethyl)-1,2-Dihydro-1,3,5-Triazines by Reaction of Arylmagnesium Bromides with Trifluoroacetonitrile. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43* (6), 928–929. https://doi.org/10.1134/S1070428007060231.
195. Gosselin, F.; O'Shea, P. D.; Roy, S.; Reamer, R. A.; Chen, C. Y.; Volante, R. P. Unprecedented Catalytic Asymmetric Reduction of N-H Imines. *Org. Lett.* **2005**, *7* (2), 355–358. https://doi.org/10.1021/ol047431x.
196. *Taxane Anticancer Agents*; Georg, G. I., Chen, T. T., Ojima, I., Vyas, D. M., Eds.; ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC, 1994; Vol. 583. https://doi.org/10.1021/bk-1995-0583.
197. Golovach, N. M.; Tkachuk, V. N.; Sukach, V. A.; Vovk, M. V. Asymmetric Organocatalytic Mannich Reaction of 1-Aryl-2,2,2-Trifluoroethylidenecarbamic Acid Derivatives with Acetone. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48* (9), 1187–1190. https://doi.org/10.1134/S1070428012090060.
198. Noble, A.; Anderson, J. C. Nitro-Mannich Reaction. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (5), 2887–2939. https://doi.org/10.1021/cr300272t.
199. Foresti, E.; Palmieri, G.; Petrini, M.; Profeta, R. Highly Diastereoselective Addition of Nitromethane Anion to Chiral α-Amidoalkylphenyl Sulfones. Synthesis of Optically Active α-Amino Acid Derivatives. *Org. Biomol. Chem.*

2003, *1* (23), 4275–4281. https://doi.org/10.1039/B309211A.

200. Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Vergari, M. C. Fluorinated β-Nitro Amines by a Selective ZrCl4-Catalyzed Aza-Henry Reaction of (E)-Trifluoromethyl Aldimines. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (41), 8207. https://doi.org/10.1039/c2ob26397a.
201. Ткачук, В.; Мельниченко, Н.; Ковальчук, К.; Сукач, В.; Вовк, М.; Ненайденко, В. Синтез Та Деякі Перетворення Алкіл N-(2-Арил-3-Нітро-1,1,1-Трифторопропан-2-Іл)Карбаматів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії* **2014**, *12* (4), 71–76.
202. Mill, S.; Hootelé, C. Alkaloids of Andrachne Aspera. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63* (6), 762–764. https://doi.org/10.1021/np9905214.
203. Kawanaka, Y.; Kobayashi, K.; Kusuda, S.; Tatsumi, T.; Murota, M.; Nishiyama, T.; Hisaichi, K.; Fujii, A.; Hirai, K.; Nishizaki, M.; Naka, M.; Komeno, M.; Nakai, H.; Toda, M. Design and Synthesis of Orally Bioavailable Inhibitors of Inducible Nitric Oxide Synthase. Synthesis and Biological Evaluation of Dihydropyridin-2(1H)-Imines and 1,5,6,7-Tetrahydro-2H-Azepin-2-Imines. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11* (5), 689–702. https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00540-0.
204. Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. Chapter 4 N-Acyliminium Ions as Intermediates in Alkaloid Synthesis; 1988; pp 271–339. https://doi.org/10.1016/S0099-9598(08)60218-7.
205. Smith, R. M. Pipermethystine, a Novel Pyridone Alkaloid from Piper Methysticum. *Tetrahedron* **1979**, *35* (3), 437–439. https://doi.org/10.1016/0040-4020(79)80084-8.
206. Rao, V. R.; Muthenna, P.; Shankaraiah, G.; Akileshwari, C.; Babu, K. H.; Suresh, G.; Babu, K. S.; Chandra Kumar, R. S.; Prasad, K. R.; Yadav, P. A.; Petrash, J. M.; Reddy, G. B.; Rao, J. M. Synthesis and Biological Evaluation of New Piplartine Analogues as Potent Aldose Reductase Inhibitors (ARIs). *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *57*, 344–361. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.09.014.

207. Boll, P. M.; Hansen, J.; Simonsen, O.; Thorup, N. Synthesis and Molecular Structure of Piplartine (=piperlongumine). *Tetrahedron* **1984**, *40* (1), 171–175. https://doi.org/10.1016/0040-4020(84)85116-9.
208. Verbiscar, A. J.; Campbell, K. N. Unsaturated Six-Membered Ring Lactams 1,2. *J. Org. Chem.* **1964**, *29* (8), 2472–2474. https://doi.org/10.1021/jo01031a522.
209. Fyssiuk, A. S.; Vorontsova, M. A.; Sagitullin, R. S. A New Synthesis of 3-Phenyl-5,6-Dihydropyridin-2(1 H)-Ones. *Mendeleev Commun.* **1993**, *3* (6), 249–251. https://doi.org/10.1070/MC1993v003n06ABEH000315.
210. Fisyuk, A. S.; Poendaev, N. V.; Bundel', Y. G. A New Route for the Synthesis of 5,6-Dihydropyridin-2(1H)-Ones, 2-Pyridones and (4-Hydroxy-2-Oxopiperid-3-Yl)Pyridinium Chlorides by Intramolecular Cyclization of N-3-Oxoalkylchloroacetamide Derivatives. *Mendeleev Commun.* **1998**, *8* (1), 12–13. https://doi.org/10.1070/MC1998v008n01ABEH000877.
211. Volochnyuk, D. M.; Kostyuk, A. N.; Bol'but, A. V.; Sibgatulin, D. A.; Kuklya, A. S.; Vovk, M. V. Synthesis of 4-Dialkylamino-6-Trifluoromethyl-5,6-Dihydro-2-Pyridinones via Cyclization of Enamines with α-Chloro-β,β,β-Trifluoroethylisocyanates. *Synthesis (Stuttg).* **2004**, *2004* (13), 2196–2204. https://doi.org/10.1055/s-2004-831165.
212. Головач, Н.; Сукач, В.; Вовк, М. Синтез Оптично Активних 6-Арил-6-Трифторометил-5,6-Дигідропіридин-2(1Н)-Онів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії* **2009**, *7* (3), 45–48.
213. Golovach, N. M.; Sukach, V. A.; Vovk, M. V. Synthesis of (S)-(+)-6-Aryl-3-Acetyl-6-Trifluoromethyl-5,6-Dihydropyridin-2(1H)-Ones. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46* (7), 1070–1073. https://doi.org/10.1134/S1070428010070183.
214. Kappe, C. O. Recent Advances in the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. New Tricks from an Old Dog. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33* (12), 879–888. https://doi.org/10.1021/ar000048h.
215. Piqani, B.; Zhang, W. Synthesis of Diverse Dihydropyrimidine-Related Scaffolds by Fluorous Benzaldehyde-Based Biginelli Reaction and Post-

Condensation Modifications. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1294–1298. https://doi.org/10.3762/bjoc.7.150.

216. Kappe, C. O. Biologically Active Dihydropyrimidones of the Biginelli-Type — a Literature Survey. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35* (12), 1043–1052. https://doi.org/10.1016/S0223-5234(00)01189-2.
217. Gartner, M.; Sunder-Plassmann, N.; Seiler, J.; Utz, M.; Vernos, I.; Surrey, T.; Giannis, A. Development and Biological Evaluation of Potent and Specific Inhibitors of Mitotic Kinesin Eg5. *ChemBioChem* **2005**, *6* (7), 1173–1177. https://doi.org/10.1002/cbic.200500005.
218. Blackburn, C.; Guan, B.; Brown, J.; Cullis, C.; Condon, S. M.; Jenkins, T. J.; Peluso, S.; Ye, Y.; Gimeno, R. E.; Punreddy, S.; Sun, Y.; Wu, H.; Hubbard, B.; Kaushik, V.; Tummino, P.; Sanchetti, P.; Yu Sun, D.; Daniels, T.; Tozzo, E.; Balani, S. K.; Raman, P. Identification and Characterization of 4-Aryl-3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones as Inhibitors of the Fatty Acid Transporter FATP4. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16* (13), 3504–3509. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.03.102.
219. Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Beyer, B.; Cucinotta, G.; DiMarco, J. D.; Gougoutas, J.; Hedberg, A.; Malley, M.; McCarthy, J. P. Calcium Entry Blockers and Activators: Conformational and Structural Determinants of Dihydropyrimidine Calcium Channel Modulators. *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (1), 119–129. https://doi.org/10.1021/jm00001a017.
220. Li, S.; Ma, J.-A. Core-Structure-Inspired Asymmetric Addition Reactions: Enantioselective Synthesis of Dihydrobenzoxazinone- and Dihydroquinazolinone-Based Anti-HIV Agents. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (21), 7439–7448. https://doi.org/10.1039/C5CS00342C.
221. Kleidernigg, O. P.; Kappe, C. O. Separation of Enantiomers of 4-Aryldihydropyrimidines by Direct Enantioselective HPLC. A Critical Comparison of Chiral Stationary Phases. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8* (12), 2057–2067. https://doi.org/10.1016/S0957-4166(97)00214-0.
222. Huang, Y.; Yang, F.; Zhu, C. Highly Enantioseletive Biginelli Reaction Using a

New Chiral Ytterbium Catalyst: Asymmetric Synthesis of Dihydropyrimidines. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (47), 16386–16387. https://doi.org/10.1021/ja056092f.

223. Lou, S.; Taoka, B. M.; Ting, A.; Schaus, S. E. Asymmetric Mannich Reactions of β-Keto Esters with Acyl Imines Catalyzed by Cinchona Alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (32), 11256–11257. https://doi.org/10.1021/ja0537373.
224. Chen, X.-H.; Xu, X.-Y.; Liu, H.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z. Highly Enantioselective Organocatalytic Biginelli Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (46), 14802–14803. https://doi.org/10.1021/ja065267y.
225. Magnus, N. A.; Confalone, P. N.; Storace, L.; Patel, M.; Wood, C. C.; Davis, W. P.; Parsons, R. L. General Scope of 1,4-Diastereoselective Additions to a 2(3 H)-Quinazolinone: Practical Preparation of HIV Therapeutics. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (3), 754–761. https://doi.org/10.1021/jo0263162.
226. Zhuang, W.; Saaby, S.; Jørgensen, K. A. Direct Organocatalytic Enantioselective Mannich Reactions of Ketimines: An Approach to Optically Active Quaternaryα-Amino Acid Derivatives. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43* (34), 4476–4478. https://doi.org/10.1002/anie.200460158.
227. LANTZSCH, R.; ARLT, D. Herstellung Und Reaktionen von 1,1-Dimethyl-3-Oxobutyl-Isocyanat. *Synthesis (Stuttg).* **1977**, *1977* (11), 756–757. https://doi.org/10.1055/s-1977-24560.
228. Sukach, V. A.; Golovach, N. M.; Melnichenko, N. V.; Tsymbal, I. F.; Vovk, M. V. Optically Active 4-Amino-4-Aryl-5,5,5-Trifluoropentan-2-Ones: Versatile Reagents for Synthesis of Chiral 4-Trifluoromethyl-3,4-Dihydroazin-2-Ones. *J. Fluor. Chem.* **2008**, *129* (12), 1180–1186. https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.09.003.
229. Golovach, N. M.; Sukach, V. A.; Vovk, M. V. Synthesis of (S)-(-)-1,4-Diaryl-6-Methyl-4-Trifluoromethyl-3,4-Dihydropyrimidine-2(1H)-Thiones. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48* (3), 430–433. https://doi.org/10.1134/S1070428012030165.
230. Alkorta, I.; Elguero, J. Self-Discrimination of Enantiomers in Hydrogen-

Bonded Dimers. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (7), 1488–1493. https://doi.org/10.1021/ja011348c.

231. Soloshonok, V. A.; Roussel, C.; Kitagawa, O.; Sorochinsky, A. E. Self-Disproportionation of Enantiomers via Achiral Chromatography: A Warning and an Extra Dimension in Optical Purifications. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (11), 4180. https://doi.org/10.1039/c2cs35006h.
232. Soloshonok, V. A. Remarkable Amplification of the Self-Disproportionation of Enantiomers on Achiral-Phase Chromatography Columns. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45* (5), 766–769. https://doi.org/10.1002/anie.200503373.
233. Gorbatenko, V. I. Chemistry of Chlorocarbonyl Isocyanate. *Tetrahedron* **1993**, *49* (16), 3227–3257. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)90154-1.
234. Sukach, V.; Bol'but, A.; Sinitsa, A.; Vovk, M. A Convenient Synthesis of N1-Substituted 3,4-Dihydropyrimidin-2(1 H)-Ones by Cyclocondensation of α-Chlorobenzyl Isocyanates with Ethyl N -Alkyl(Aryl)-β-Aminocrotonates. *Synlett* **2006**, *2006* (03), 0375–0378. https://doi.org/10.1055/s-2006-926241.
235. Golovach, N. M.; Sukach, V. A.; Vovk, M. V. Reaction of (S)-(+)-4-Amino-4-Aryl-5,5,5-Trifluoropentan-2-Ones with α-Chlorobenzyl Isocyanates. Synthesis of (S)-(+)-4-Aryl-6-(2-Arylethenyl)-4-Trifluoromethyl-3,4-Dihydro-Pyrimidin-2(1H)-Ones. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46* (10), 1571–1574. https://doi.org/10.1134/S1070428010100222.
236. Vovk, M. V.; Golovach, N. M.; Sukach, V. A. Optically Active 4-Aryl-4-Trifluoromethyl-4H-1,3-Oxa(Thia)Zines. *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131* (2), 229–233. https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.09.010.
237. Burger, K.; Sewald, N.; Huber, E.; Ottlinger, R. Reaktionen 4,4-Bis(Trifluormethyl)-Substituierter Heterodiene Mit Alkinen / Reactions of 4,4-Bis(Trifluoromethyl) Substituted Heterodienes with Alkynes. *Zeitschrift für Naturforsch. B* **1989**, *44* (10), 1298–1312. https://doi.org/10.1515/znb-1989-1026.
238. Burger, K.; Huber, E.; Schöntag, W.; Ottlinger, R. 4H-1,3-Oxazines, 4,5-Dihydro-Oxazoles, and Thia Analogues from Hetero-1,3-Dienes and 1-

Alkynes. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, No. 17, 945–947. https://doi.org/10.1039/C39830000945.

239. Lora-Tamayo, M.; Madroñero, R.; Muñoz, G. G.; Leipprand, H. Die Anwendung Der Nitriliumsalze Bei Der Synthese Heterocyclischer Verbindungen, VI. Derivate Des 4.4.6-Trimethyl-4H-1.3-Oxazins. *Chem. Ber.* **1964**, *97* (8), 2234–2243. https://doi.org/10.1002/cber.19640970820.
240. Rashid, M. A.; Ashraf, A.; Rehman, S. S.; Shahid, S. A.; Mahmood, A.; Faruq, M. 1,4-Diazepines: A Review on Synthesis, Reactions and Biological Significance. *Curr. Org. Synth.* **2019**, *16* (5), 709–729. https://doi.org/10.2174/1570179416666190703113807.
241. Smith, S. G.; Sanchez, R.; Zhou, M.-M. Privileged Diazepine Compounds and Their Emergence as Bromodomain Inhibitors. *Chem. Biol.* **2014**, *21* (5), 573–583. https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2014.03.004.
242. R. Ramajayam; Rajani Girdhar; M.R. Yadav. Current Scenario of 1,4-Diazepines as Potent Biomolecules-A Mini Review. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2007**, *7* (8), 793–812. https://doi.org/10.2174/138955707781387876.
243. Wattanasin, S.; Albert, R.; Ehrhardt, C.; Roche, D.; Sabio, M.; Hommel, U.; Welzenbach, K.; Weitz-Schmidt, G. 1,4-Diazepane-2-Ones as Novel Inhibitors of LFA-1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* (3), 499–502. https://doi.org/10.1016/S0960-894X(02)00991-5.
244. Ubukata, M.; R. Spada, M.; Isono, K. Stereospecific Synthesis of a Ribosyl-Diazepanone Derivatives; a Synthetic Approach for Elucidation of the Stereochemistry of a Lipid Nucleoside Antibiotic Liposidomycin B. *Heterocycles* **1992**, *34* (6), 1147. https://doi.org/10.3987/COM-92-6004.
245. Iden, H. S.; Lubell, W. D. 1,4-Diazepinone and Pyrrolodiazepinone Syntheses via Homoallylic Ketones from Cascade Addition of Vinyl Grignard Reagent to α-Aminoacyl-β-Amino Esters. *Org. Lett.* **2006**, *8* (16), 3425–3428. https://doi.org/10.1021/ol061036k.
246. Kawase, M.; Niwa, M.; Nozaki, M.; Motohashi, N. Synthesis of 2-Trifluoromethyl-2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-Benzazepine Derivatives.

Heterocycles **1998**, *48* (3), 555. https://doi.org/10.3987/COM-97-8090.

247. Vovk, M. V.; Golovach, N. M.; Sukach, V. A.; Chernyuk, O. N.; Manoilenko, O. V. Synthesis of (7S)-(−)-7-Aryl-5-Methyl-7-Trifluoromethyl-1,3,6,7-Tetrahydro-2H-1,4-Diazepin-2-Ones. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46* (4), 480–484. https://doi.org/10.1134/S1070428010040044.
248. Smith, L. W.; Culvenor, C. C. J. Plant Sources of Hepatotoxic Pyrrolizidine Alkaloids. *J. Nat. Prod.* **1981**, *44* (2), 129–152. https://doi.org/10.1021/np50014a001.
249. Andrez, J.-C. Mitomycins Syntheses: A Recent Update. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*. https://doi.org/10.3762/bjoc.5.33.
250. Gu, Q.-S.; Yang, D. Enantioselective Synthesis of (+)-Mitomycin K by a Palladium-Catalyzed Oxidative Tandem Cyclization. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56* (21), 5886–5889. https://doi.org/10.1002/anie.201701895.
251. Bae, J.-Y.; Lee, H.-J.; Youn, S.-H.; Kwon, S.-H.; Cho, C.-W. Organocatalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Pyrrolizines by Cascade Conjugate Addition−Aldol Reactions. *Org. Lett.* **2010**, *12* (19), 4352–4355. https://doi.org/10.1021/ol101811c.
252. Tasgin, D.; Unaleroglu, C. Michael Addition of N-Heteroaromatics to Vinylphosphonates and Synthesis of Phosphoryl Pyrrolizones by Cyclization of Michael Adducts. *Synthesis (Stuttg).* **2012**, *45* (02), 193–198. https://doi.org/10.1055/s-0032-1317894.
253. Belal, A.; El-Gendy, B. E.-D. M. Pyrrolizines: Promising Scaffolds for Anticancer Drugs. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22* (1), 46–53. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.11.040.
254. Jarosinski, M. A.; Reddy, P. S.; Anderson, W. K. Synthesis, Chemical Reactivity, and Antitumor Evaluation of Congeners of Carmethizole Hydrochloride, an Experimental Acylated Vinylogous Carbinolamine Tumor Inhibitor. *J. Med. Chem.* **1993**, *36* (23), 3618–3627. https://doi.org/10.1021/jm00075a017.
255. Atwell, G. J.; Fan, J.-Y.; Tan, K.; Denny, W. A. DNA-Directed Alkylating

Agents. 7. Synthesis, DNA Interaction, and Antitumor Activity of Bis(Hydroxymethyl)- and Bis(Carbamate)-Substituted Pyrrolizines and Imidazoles. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (24), 4744–4754. https://doi.org/10.1021/jm9803119.

256. Liedtke, A. J.; Keck, P. R. W. E. F.; Lehmann, F.; Koeberle, A.; Werz, O.; Laufer, S. A. Arylpyrrolizines as Inhibitors of Microsomal Prostaglandin E 2 Synthase-1 (MPGES-1) or as Dual Inhibitors of MPGES-1 and 5-Lipoxygenase (5-LOX). *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (15), 4968–4972. https://doi.org/10.1021/jm900481c.
257. Abbas, S. E.; Awadallah, F. M.; Ibrahim, N. A.; Gouda, A. M. Novel Substituted and Fused Pyrrolizine Derivatives: Synthesis, Anti-Inflammatory and Ulcerogenecity Studies. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45* (2), 482–491. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.10.031.
258. Golovach, N. M.; Sukach, V. A.; Vovk, M. V. Synthesis of Chiral 3-Aryl-1-Methyl-3-Trifluoromethyl-3H-Pyrrolizines. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45* (6), 948–949. https://doi.org/10.1134/S1070428009060281.
259. Patel, M.; McHugh, R. J.; Cordova, B. C.; Klabe, R. M.; Bacheler, L. T.; Erickson-Viitanen, S.; Rodgers, J. D. Synthesis and Evaluation of Novel Quinolinones as HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11* (14), 1943–1945. https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)00331-6.
260. Wall, M. E.; Wani, M. C. Paclitaxel: From Discovery to Clinic; 1994; pp 18–30. https://doi.org/10.1021/bk-1995-0583.ch002.
261. von Nussbaum, F.; Brands, M.; Hinzen, B.; Weigand, S.; Häbich, D. Antibacterial Natural Products in Medicinal Chemistry—Exodus or Revival? *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45* (31), 5072–5129. https://doi.org/10.1002/anie.200600350.
262. Lowe, J. T.; Lee, M. D.; Akella, L. B.; Davoine, E.; Donckele, E. J.; Durak, L.; Duvall, J. R.; Gerard, B.; Holson, E. B.; Joliton, A.; Kesavan, S.; Lemercier, B. C.; Liu, H.; Marié, J.-C.; Mulrooney, C. A.; Muncipinto, G.; Welzel-O'Shea,

M.; Panko, L. M.; Rowley, A.; Suh, B.-C.; Thomas, M.; Wagner, F. F.; Wei, J.; Foley, M. A.; Marcaurelle, L. A. Synthesis and Profiling of a Diverse Collection of Azetidine-Based Scaffolds for the Development of CNS-Focused Lead-like Libraries. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (17), 7187–7211. https://doi.org/10.1021/jo300974j.

263. Melnykov, S. V.; Tkachuk, V. M.; Grozav, A. M.; Gillaizeau, I.; Sukach, V. A. The Synthesis of 3-Aryl-3-Trifluoromethyl-2,3-Dihydro-1H-Pyrrolizin-1-Ones. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії* **2019**, *17* (1(65)), 13–19. https://doi.org/10.24959/ophcj.19.961.
264. Laufer, S. A.; Augustin, J.; Dannhardt, G.; Kiefer, W. (6,7-Diaryldihydropyrrolizin-5-Yl)Acetic Acids, a Novel Class of Potent Dual Inhibitors of Both Cyclooxygenase and 5-Lipoxygenase. *J. Med. Chem.* **1994**, *37* (12), 1894–1897. https://doi.org/10.1021/jm00038a021.
265. Barsoum, F. F. Synthesis and Molecular Modeling Studies of Anti-Inflammatory Active 1H-Pyrrolizine-5-Carboxamides. *Arch. Pharm. (Weinheim).* **2011**, *344* (1), 56–65. https://doi.org/10.1002/ardp.201000166.
266. YU, H.; WANG, F.; ZHANG, S. F. Synthesis of 5-Aryl-1, 2-Dihydro-1-Pyrrolizinones. *CHINESE Chem. Lett.* **2003**, *14* (6), 565–568.
267. Ritthiwigrom, T.; Nash, R. J.; Pyne, S. G. Synthesis of Polyhydroxylated Pyrrolizidine and Indolizidine Compounds and Their Glycosidase Inhibitory Activities. *Tetrahedron* **2010**, *66* (48), 9340–9347. https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.10.008.
268. Rault, S.; Lancelot, J.; Bouyazza, L.; Robba, M.; Quermonne, M.; Nammathao, B.; Louchahi-Raoul, J.; Marcy, R. Synthèse et Étude Préliminaire de l'activité Psychotrope d'alkylamino et Iminopyrrolo[1,2-a]Indoles. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26* (9), 939–946. https://doi.org/10.1016/0223-5234(91)90136-B.
269. Kalantari, M.; Islami, M. R.; Hassani, Z.; Saidi, K. Synthesis of Dimethyl-1-(Trifluoromethyl)-3H-Pyrrolizine-2,3-Dicarboxylate Using Phosphorus Compounds. *Arkivoc* **2006**, *2006* (10), 55. https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0007.a07.

270. Semenov, V. V; Zolotareva, N. V; Dolgonosova, A. Y. Oligomerization in the Reaction of Acetylacetone with Organic Diisocyanates. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45* (6), 936–938. https://doi.org/10.1134/S1070428009060232.

271. Schierlinger, C.; Burger, K. Peptide Modification by Introduction of α-Trifluoromethyl α-Amino Acids via 4-Trifluoromethyl-1,3-Oxazolidin-2,5-Diones. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (2), 193–194. https://doi.org/10.1016/0040-4039(92)88047-9.

272. Iyer, R. P.; Yu, D.; Ho, N.-H.; Tan, W.; Agrawal, S. A Novel Nucleoside Phosphoramidite Synthon Derived from 1R, 2S-Ephedrine. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6* (5), 1051–1054. https://doi.org/10.1016/0957-4166(95)00122-6.

273. Chandra Sheker Reddy, A.; Shanthan Rao, P.; Venkataratnam, R. . Fluoro Organics: Facile Syntheses of Novel 2- or 4-Trifluoromethyl-1H-Arylo-1,5-Diazepines, Oxazepines, Thiazepines, 2 -(1,1,1-Trifluoroacetonyl)Imidazoles, Oxazoles and Thiazoles. *Tetrahedron* **1997**, *53* (16), 5847–5854. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)00244-5.

274. Sonnet, P.; Dallemagne, P.; Guillon, J.; Enguehard, C.; Stiebing, S.; Tanguy, J.; Bureau, R.; Rault, S.; Auvray, P.; Moslemi, S.; Sourdaine, P.; Séralini, G.-E. New Aromatase Inhibitors. Synthesis and Biological Activity of Aryl-Substituted Pyrrolizine and Indolizine Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8* (5), 945–955. https://doi.org/10.1016/S0968-0896(00)00024-9.

275. Ballini, R.; Petrini, M. The Nitro to Carbonyl Conversion (Nef Reaction): New Perspectives for a Classical Transformation. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357* (11), 2371–2402. https://doi.org/10.1002/adsc.201500008.

276. Kutovaya, I. V.; Shmatova, O. I.; Tkachuk, V. M.; Sukach, V. A.; Vovk, M. V.; Nenajdenko, V. G. Oxidative Nef Reaction of Trifluoromethylated 2-Nitroalkanamines. *Mendeleev Commun.* **2016**, *26* (6), 511–512. https://doi.org/10.1016/j.mencom.2016.11.017.

277. Cognetta, A. B.; Niphakis, M. J.; Lee, H.-C.; Martini, M. L.; Hulce, J. J.; Cravatt, B. F. Selective N-Hydroxyhydantoin Carbamate Inhibitors of

Mammalian Serine Hydrolases. *Chem. Biol.* **2015**, *22* (7), 928–937. https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2015.05.018.

278. Iwanejko, J.; Wojaczyńska, E. Cyclic Imines – Preparation and Application in Synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (40), 7296–7314. https://doi.org/10.1039/C8OB01874J.
279. Saha, D.; Bagchi, S.; Sharma, A. Metal-Catalyzed Synthesis of Cyclic Imines: A Versatile Scaffold in Organic Synthesis. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54* (3), 302–313. https://doi.org/10.1007/s10593-018-2264-4.
280. Otero, A.; Chapela, M.-J.; Atanassova, M.; Vieites, J. M.; Cabado, A. G. Cyclic Imines: Chemistry and Mechanism of Action: A Review. *Chem. Res. Toxicol.* **2011**, *24* (11), 1817–1829. https://doi.org/10.1021/tx200182m.
281. Stivala, C. E.; Benoit, E.; Aráoz, R.; Servent, D.; Novikov, A.; Molgó, J.; Zakarian, A. Synthesis and Biology of Cyclic Imine Toxins, an Emerging Class of Potent, Globally Distributed Marine Toxins. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32* (3), 411–435. https://doi.org/10.1039/C4NP00089G.
282. Kauffman, G. S.; Harris, G. D.; Dorow, R. L.; Stone, B. R. P.; Parsons, R. L.; Pesti, J. A.; Magnus, N. A.; Fortunak, J. M.; Confalone, P. N.; Nugent, W. A. An Efficient Chiral Moderator Prepared from Inexpensive (+)-3-Carene: Synthesis of the HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor DPC 963. *Org. Lett.* **2000**, *2* (20), 3119–3121. https://doi.org/10.1021/ol006321x.
283. Jiang, B.; Dong, J. J.; Si, Y. G.; Zhao, X. L.; Huang, Z. G.; Xu, M. Highly Enantioselective Construction of a Quaternary Carbon Center of Dihydroquinazoline by Asymmetric Mannich Reaction and Chiral Recognition. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350* (9), 1360–1366. https://doi.org/10.1002/adsc.200800039.
284. Xie, H.; Zhang, Y.; Zhang, S.; Chen, X.; Wang, W. Bifunctional Cinchona Alkaloid Thiourea Catalyzed Highly Efficient, Enantioselective Aza-Henry Reaction of Cyclic Trifluoromethyl Ketimines: Synthesis of Anti-HIV Drug DPC 083. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50* (49), 11773–11776. https://doi.org/10.1002/anie.201105970.

285. Zhang, F.-G.; Zhu, X.-Y.; Li, S.; Nie, J.; Ma, J.-A. Highly Enantioselective Organocatalytic Strecker Reaction of Cyclic N-Acyl Trifluoromethylketimines: Synthesis of Anti-HIV Drug DPC 083. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (94), 11552. https://doi.org/10.1039/c2cc36307k.

286. Xie, H.; Song, A.; Song, X.; Zhang, X.; Wang, W. Organocatalytic Enantioselective Strecker Reaction of Cyclic Trifluoromethyl-Ketoimines. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (11), 1409–1411. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.12.119.

287. Yuan, H.-N.; Wang, S.; Nie, J.; Meng, W.; Yao, Q.; Ma, J.-A. Hydrogen-Bond-Directed Enantioselective Decarboxylative Mannich Reaction of β-Ketoacids with Ketimines: Application to the Synthesis of Anti-HIV Drug DPC 083. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52* (14), 3869–3873. https://doi.org/10.1002/anie.201210361.

288. Yuan, H.-N.; Li, S.; Nie, J.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. Highly Enantioselective Decarboxylative Mannich Reaction of Malonic Acid Half Oxyesters with Cyclic Trifluoromethyl Ketimines: Synthesis of β-Amino Esters and Anti-HIV Drug DPC 083. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19* (47), 15856–15860. https://doi.org/10.1002/chem.201303307.

289. Zhang, K.-F.; Nie, J.; Guo, R.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Asymmetric Aza-Friedel-Crafts Reaction of Indoles with Cyclic N - Acylketimines: Enantioselective Synthesis of Trifluoromethyldihydroquinazolines. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (17), 3497–3502. https://doi.org/10.1002/adsc.201300534.

290. Zhou, D.; Huang, Z.; Yu, X.; Wang, Y.; Li, J.; Wang, W.; Xie, H. A Quinine-Squaramide Catalyzed Enantioselective Aza-Friedel–Crafts Reaction of Cyclic Trifluoromethyl Ketimines with Naphthols and Electron-Rich Phenols. *Org. Lett.* **2015**, *17* (22), 5554–5557. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02668.

291. Asahara, H. Recent Advances in the Carbon–Carbon Bond-Forming Reactions of N-Acylketimines. *Synthesis (Stuttg).* **2017**, *49* (15), 3366–3376. https://doi.org/10.1055/s-0036-1590814.

292. Zhou, B.; Jiang, C.; Gandi, V. R.; Lu, Y.; Hayashi, T. Palladium-Catalyzed Asymmetric Arylation of Trifluoromethylated/Perfluoroalkylated 2-Quinazolinones with High Enantioselectivity. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22* (37), 13068–13071. https://doi.org/10.1002/chem.201603105.

293. Dai, J.; Xiong, D.; Yuan, T.; Liu, J.; Chen, T.; Shao, Z. Chiral Primary Amine Catalysis for Asymmetric Mannich Reactions of Aldehydes with Ketimines: Stereoselectivity and Reactivity. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56* (41), 12697–12701. https://doi.org/10.1002/anie.201706304.

294. Chen, S.; Houk, K. N. Origins of Stereoselectivity in Mannich Reactions Catalyzed by Chiral Vicinal Diamines. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (6), 3171–3176. https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00037.

295. Luo, Y.; Xie, K.-X.; Yue, D.-F.; Zhang, X.-M.; Xu, X.-Y.; Yuan, W.-C. An Organocatalytic Asymmetric Mannich Reaction of Pyrazoleamides with Cyclic Trifluoromethyl Ketimines: Enantioselective Access to Dihydroquinazolinone Skeletons. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (18), 3372–3375. https://doi.org/10.1039/C8OB00707A.

296. Zhang, Y.; Nie, J.; Zhang, F.-G.; Ma, J.-A. Zinc-Mediated Enantioselective Addition of Terminal 3-En-1-Ynes to Cyclic Trifluoromethyl Ketimines. *J. Fluor. Chem.* **2018**, *208*, 1–9. https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2018.01.008.

297. Jin, K.; Sang, Y.; Han, S.; De Clercq, E.; Pannecouque, C.; Meng, G.; Chen, F. Synthesis and Biological Evaluation of Dihydroquinazoline-2-Amines as Potent Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors of Wild-Type and Mutant HIV-1 Strains. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *176*, 11–20. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.05.011.

298. Feng, F.; Li, J.; Li, S.; Ma, J. Enantioselective Addition of Enamides to Cyclic Ketimines: Access to Chiral 3,3-Disubstituted Isoindolin-1-Ones. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (18), 4222–4226. https://doi.org/10.1002/adsc.201900710.

299. Chen, M.-W.; Mao, X.; Ji, Y.; Yuan, J.; Deng, Z.; Peng, Y. Synthesis of Chiral Quaternary Fluorinated Cyclic Sulfamidates via Palladium-Catalyzed Arylation with Arylboronic Acids. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60* (48), 151280.

https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.151280.

300. Yang, G.; Zhang, W. A Palladium-Catalyzed Enantioselective Addition of Arylboronic Acids to Cyclic Ketimines. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52* (29), 7540–7544. https://doi.org/10.1002/anie.201302861.
301. Mertens, A.; Zilch, H.; Koenig, B.; Schaefer, W.; Poll, T.; Kampe, W.; Seidel, H.; Leser, U.; Leinert, H. Selective Non-Nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. New 2,3-Dihydrothiazolo[2,3-a]Isoindol-5(9bH)-Ones and Related Compounds with Anti-HIV-1 Activity. *J. Med. Chem.* **1993**, *36* (17), 2526–2535. https://doi.org/10.1021/jm00069a011.
302. Zhang, S.; Li, L.; Hu, Y.; Li, Y.; Yang, Y.; Zha, Z.; Wang, Z. Highly Enantioselective Construction of Fluoroalkylated Quaternary Stereocenters via Organocatalytic Dehydrated Mannich Reaction of Unprotected Hemiaminals with Ketones. *Org. Lett.* **2015**, *17* (20), 5036–5039. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02514.
303. Zhang, S.; Cha, L.; Li, L.; Hu, Y.; Li, Y.; Zha, Z.; Wang, Z. Asymmetric Formal Aza-Diels–Alder Reaction of Trifluoromethyl Hemiaminals with Enones Catalyzed by Primary Amines. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (8), 3177–3187. https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00087.
304. Hepburn, H.; Chotsaeng, N.; Luo, Y.; Lam, H. Enantioselective Rhodium-Catalyzed Allylation of Cyclic Imines with Potassium Allyltrifluoroborates. *Synthesis (Stuttg).* **2013**, *45* (19), 2649–2661. https://doi.org/10.1055/s-0033-1339499.
305. Corbett, J. W.; Gearhart, L. A.; Ko, S. S.; Rodgers, J. D.; Cordova, B. C.; Klabe, R. M.; Erickson-Viitanen, S. K. Novel 2,2-Dioxide-4,4-Disubstituted-1,3- H -2,1,3-Benzothiadiazines as Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10* (2), 193–195. https://doi.org/10.1016/S0960-894X(99)00672-1.
306. Viji, M.; Sim, J.; Li, S.; Lee, H.; Oh, K.; Jung, J.-K. Organocatalytic and Regiodivergent Mannich Reaction of Ketones with Benzoxazinones. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360* (23), 4464–4469.

https://doi.org/10.1002/adsc.201800870.

307. Lou, H.; Wang, Y.; Jin, E.; Lin, X. Organocatalytic Asymmetric Synthesis of Dihydrobenzoxazinones Bearing Trifluoromethylated Quaternary Stereocenters. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (5), 2019–2026. https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02848.
308. Patel, M.; McHugh, R. J.; Cordova, B. C.; Klabe, R. M.; Erickson-Viitanen, S.; Trainor, G. L.; Rodgers, J. D. Synthesis and Evaluation of Quinoxalinones as HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10* (15), 1729–1731. https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00321-8.
309. Voznesenskaia, N. G.; Shmatova, O. I.; Khrustalev, V. N.; Nenajdenko, V. G. Enantioselective Synthesis of α-Perfluoroalkylated Prolines, Their 6,7-Membered Homologues and Derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (38), 7004–7011. https://doi.org/10.1039/C8OB01223G.
310. Shmatova, O. I.; Nenajdenko, V. G. Tetrazole-Substituted Five, Six, and Seven-Membered Cyclic Amines Bearing Perfluoroalkyl Groups - Efficient Synthesis by Azido-Ugi Reaction. *European J. Org. Chem.* **2013**, *2013* (28), 6397–6403. https://doi.org/10.1002/ejoc.201300861.
311. Shevchenko, N. E.; Vlasov, K.; Nenajdenko, V. G.; Röschenthaler, G.-V. The Reaction of Cyclic Imines with the Ruppert–Prakash Reagent. Facile Approach to α-Trifluoromethylated Nornicotine, Anabazine, and Homoanabazine. *Tetrahedron* **2011**, *67* (1), 69–74. https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.11.032.
312. Shmatova, O. I.; Nenajdenko, V. G. Diastereoselective Vinylogous Mannich Reaction of Perfluoroalkylated Cyclic Imines with 2-Trimethylsilyloxyfuran. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29* (1), 57–58. https://doi.org/10.1016/j.mencom.2019.01.018.
313. Shmatova, O. I.; Shevchenko, N. E.; Balenkova, E. S.; Röschenthaler, G.-V.; Nenajdenko, V. G. Highly β-Regioselective Friedel-Crafts Aminoalkylation of Pyrroles with Cyclic Perfluoroalkylated Imines. *European J. Org. Chem.* **2013**, *2013* (15), 3049–3058. https://doi.org/10.1002/ejoc.201201725.
314. Shmatova, O. I.; Shevchenko, N. E.; Balenkova, E. S.; Röschenthaler, G.-V.;

Nenajdenko, V. G. Friedel–Crafts Alkylation of Natural Amino Acid-Derived Pyrroles with CF3-Substituted Cyclic Imines. *Mendeleev Commun.* **2013**, *23* (2), 92–93. https://doi.org/10.1016/j.mencom.2013.03.013.

315. Rahman, A.; Xie, E.; Lin, X. Organocatalytic Asymmetric Synthesis of Benzazepinoindole Derivatives with Trifluoromethylated Quaternary Stereocenters by Chiral Phosphoric Acid Catalysts. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (8), 1367–1374. https://doi.org/10.1039/C8OB00055G.
316. Grosheva, D.; Cramer, N. Enantioselective Access to 1 H -Isoindoles with Quaternary Stereogenic Centers by Palladium(0)-Catalyzed C−H Functionalization. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57* (41), 13644–13647. https://doi.org/10.1002/anie.201809173.
317. Six-Membered Heterocycles. In *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2007; pp 115–137. https://doi.org/10.1002/9780470180679.ch6.
318. Kirk, K. L. Fluorine in Medicinal Chemistry: Recent Therapeutic Applications of Fluorinated Small Molecules. *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127* (8), 1013–1029. https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2006.06.007.
319. Filler, R.; Saha, R. Fluorine in Medicinal Chemistry: A Century of Progress and a 60-Year Retrospective of Selected Highlights. *Future Med. Chem.* **2009**, *1* (5), 777–791. https://doi.org/10.4155/fmc.09.65.
320. Ismail, F. M. D. Important Fluorinated Drugs in Experimental and Clinical Use. *J. Fluor. Chem.* **2002**, *118* (1–2), 27–33. https://doi.org/10.1016/S0022-1139(02)00201-4.
321. *Fluorinated Heterocyclic Compounds: Synthesis, Chemistry, and Applications*; Vyacheslav Petrov, Ed.; 2009.
322. Giblin, G. M. P.; O'Shaughnessy, C. T.; Naylor, A.; Mitchell, W. L.; Eatherton, A. J.; Slingsby, B. P.; Rawlings, D. A.; Goldsmith, P.; Brown, A. J.; Haslam, C. P.; Clayton, N. M.; Wilson, A. W.; Chessell, I. P.; Wittington, A. R.; Green, R. Discovery of 2-[(2,4-Dichlorophenyl)Amino]-N-[(Tetrahydro- 2H-Pyran-4-Yl)Methyl]-4-(Trifluoromethyl)- 5-Pyrimidinecarboxamide, a Selective CB2

Receptor Agonist for the Treatment of Inflammatory Pain. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (11), 2597–2600. https://doi.org/10.1021/jm061195+.

323. Shoba, V.; Tkachuk, V.; Sukach, V.; Vovk, M. Synthesis, Chemical and Biological Properties of Trifluoromethylated Pyrimidin-2-Ones(Thiones) and Their Fused Analogues. In *Targets in Heterocyclic Systems, Chemistry and Properties*; Attanasi, O., Spinelli, D., Eds.; Italian Society of Chemistry, 2013; Vol. 17, pp 147–175.
324. Orjales, A.; Mosquera, R.; López, B.; Olivera, R.; Labeaga, L.; Núñez, M. T. Novel 2-(4-Methylsulfonylphenyl)Pyrimidine Derivatives as Highly Potent and Specific COX-2 Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16* (5), 2183–2199. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.11.079.
325. Azizian, J.; Mirza, B.; Mojtahedi, M. M.; Abaee, M. S.; Sargordan, M. Biginelli Reaction for Synthesis of Novel Trifluoromethyl Derivatives of Bis(Tetrahydropyrimidinone)Benzenes. *J. Fluor. Chem.* **2008**, *129* (11), 1083–1089. https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.06.025.
326. Ringom, R.; Axen, E.; Uppenberg, J.; Lundbäck, T.; Rondahl, L.; Barf, T. Substituted Benzylamino-6-(Trifluoromethyl)Pyrimidin-4(1H)-Ones: A Novel Class of Selective Human A-FABP Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (17), 4449–4452. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.06.058.
327. Agbaje, O. C.; Fadeyi, O. O.; Fadeyi, S. A.; Myles, L. E.; Okoro, C. O. Synthesis and in Vitro Cytotoxicity Evaluation of Some Fluorinated Hexahydropyrimidine Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (3), 989–992. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.12.022.
328. Tarasenko, K. V.; Manoylenko, O. V.; Kukhar, V. P.; Röschenthaler, G.-V.; Gerus, I. I. Synthesis of New Polyhalogenoalkyl-Containing Phosphonates with an Enaminone Core and Their Use in the Preparation of Fluorinated Heterocycles. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (35), 4623–4626. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.06.123.
329. Bonacorso, H. G.; Bortolotto, G. P.; Navarini, J.; Porte, L. M. F.; Wiethan, C. W.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. Convergent Procedure for

the Synthesis of Trifluoromethyl-Containing N-(Pyridinyl-Triazolyl)Pyrimidin-2-Amines. *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131* (12), 1297–1301. https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2010.08.002.

330. Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Cechinel, C. A.; Sehnem, R. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. 2-Trifluoroacetyl-1-Methoxycycloalkenes: A Convenient Precursor for the Synthesis of Geminated Polymethylene Trifluoromethyl Substituted Heterocycles. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46* (2), 158–163. https://doi.org/10.1002/jhet.66.
331. Bonacorso, H.; Martins, D.; Martins, M.; Zanatta, N.; Flores, A. Synthesis of Alkyl-, Aryl- and Heteroaryl-Substituted 2-[3-Oxo-2,3-Dihydro-1 H -Pyrazol-2-Yl]-6(4)-Trifluoromethylpyrimidines from β-Alkoxyvinyl Trifluoromethyl Ketones. *Synthesis (Stuttg).* **2005**, *2005* (05), 809–813. https://doi.org/10.1055/s-2005-861824.
332. Lemoine, R. C.; Petersen, A. C.; Setti, L.; Wanner, J.; Jekle, A.; Heilek, G.; DeRosier, A.; Ji, C.; Berry, P.; Rotstein, D. Evaluation of Secondary Amide Replacements in a Series of CCR5 Antagonists as a Means to Increase Intrinsic Membrane Permeability. Part 1: Optimization of Gem-Disubstituted Azacycles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (2), 704–708. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.11.072.
333. Pinard, E.; Alanine, A.; Alberati, D.; Bender, M.; Borroni, E.; Bourdeaux, P.; Brom, V.; Burner, S.; Fischer, H.; Hainzl, D.; Halm, R.; Hauser, N.; Jolidon, S.; Lengyel, J.; Marty, H.-P.; Meyer, T.; Moreau, J.-L.; Mory, R.; Narquizian, R.; Nettekoven, M.; Norcross, R. D.; Puellmann, B.; Schmid, P.; Schmitt, S.; Stalder, H.; Wermuth, R.; Wettstein, J. G.; Zimmerli, D. Selective GlyT1 Inhibitors: Discovery of [4-(3-Fluoro-5-Trifluoromethylpyridin-2-Yl)Piperazin-1-Yl][5-Methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-Trifluoro-1-Methylethoxy)Phenyl]Methanone (RG1678), a Promising Novel Medicine To Treat Schizophrenia. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (12), 4603–4614. https://doi.org/10.1021/jm100210p.
334. Mel'nikov, S. V.; Tkachuk, V. M.; Sukach, V. A.; Vovk, M. V.

Trifluoromethyl-Containing 3,4-Dihydropyrimidine-2-Ones and Their Condensed Analogs. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії* **2018**, *16* (3(63)), 3–23. https://doi.org/10.24959/ophcj.18.946.

335. Vovk, M. V.; Sukach, V. A.; Pinchuk, A. M.; Chernega, A. N.; Pirozhenko, V. V.; Howard, J. A. K. Heterocyclization of Functionalized Heterocumulenes with C,N- and C,O-Binucleophiles: V. Synthesis of Imidazo[1,5-a]Imidazole Derivatives by Cyclocondensation of 1-Chloroalkyl Isocyanates with Imidazoles and Benzimidazole. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40* (11), 1638–1643. https://doi.org/10.1007/s11178-005-0071-8.
336. Vovk, M. V.; Lebed', P. S.; Polovinko, V. V.; Manoilenko, O. V. Heterocyclization of Functionalized Heterocumulenes with C,N-, C,O, and C,S-Binucleophiles: IX. Reaction of 1-Aryl-1-Chloro-2,2,2-Trifluoroethyl Isocyanates with Sulfanylacetic Acid Esters as a Convenient Synthetic Route to 2-Aryl-2-Trifluoromethyl-4-Oxo-. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44* (12), 1836–1839. https://doi.org/10.1134/S107042800812021X.
337. Vovk, M. V.; Dorokhov, V. I.; Samarai, L. I. 4-Nitrophenyl N-(1-Aryl-2,2,2-Trifluoroethylidene)Urethanes: Novel 1,3-Electrophilic Components of Reactions Leading to 6- and 7-Membered Heterocycles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40* (2), 241–244. https://doi.org/10.1023/B:COHC.0000027899.14391.07.
338. Sukach, V. A.; Chubaruk, N. G.; Vovk, M. V. Heterocyclizations of Functionalized Heterocumulenes with C,N-, C,O-, and C,S-Binucleophiles: VII. Reaction of 1-Chloroalkyl Isocyanates with N,N-Disubstituted Cyanothioacetamides. A New Synthetic Route to 6-Dialkylamino-4-Oxo-3,4-Dihydro-2H-1,3-Thiazine-. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43* (4), 553–558. https://doi.org/10.1134/S1070428007040112.
339. Vovk, M. V.; Sukach, V. A.; Dorokhov, V. I. Heterocyclization of Functionalized Heterocumulenes with C,N-, C,O-, and C,S-Binucleophiles: VIII. Synthesis of Pyrano(Chromeno)[3,4-e][1,3]Oxazines by Condensation of 1-Chloroalkyl Isocyanates with 4-Hydroxy-6-Methylpyran-2-One and 4-

Hydroxycoumarin. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43* (8), 1186–1189. https://doi.org/10.1134/S1070428007080179.

340. Vovk, M. B.; Sukach, V. A.; Chubaruk, N. G.; Chernega, A. N.; Bol'but, A. V. Heterocyclization of Functionalized Heterocumulenes with C,N-and C,O-Binucleophiles: VI. Synthesis of Carbofused 2,3-Dihydro-1,3-Oxazin-4-Ones and 3,4-Dihydro-1,3-Oxazin-2-Ones. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43* (2), 256–262. https://doi.org/10.1134/S1070428007020170.
341. Iaroshenko, V.; Volochnyuk, D.; Yan, W.; Vovk, M.; Boiko, V.; Rusanov, E.; Groth, U.; Tolmachev, A. Facile Synthesis of Fluorinated Purines and Thiapurines. *Synthesis (Stuttg).* **2007**, *2007* (21), 3309–3318. https://doi.org/10.1055/s-2007-990843.
342. Vovk, M. V.; Kushnir, O. V.; Sukach, V. A.; Tsymbal, I. F. Heterocyclization of Functionalized Heterocumulenes with C,N-, C,O-, and C,S-Binucleophiles: XI. Synthesis of Dialkyl 2-Oxo-3,6-Diaryl-1,2,3,6-Tetrahydropyrimidine-4,5-Dicarboxylates by Cyclocondensation of 1-Chlorobenzyl Isocyanates with Dialkyl Anilinof. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46* (5), 709–715. https://doi.org/10.1134/S1070428010050209.
343. Vovk, M. V.; Pirozhenko, V. V. Reaction of 1-Chloro-1-Aryl2,2,2-Trifluoroethylisocyanates with the Ethyl Ester of?-N-Methylaminocrotonic Acid. Synthesis of 2-Aryl-2-Trifluoromethyl-1,2,3,4-Tetrahydropyrimidin-4-Ones. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**, *30* (1), 85–87. https://doi.org/10.1007/BF01164740.
344. Kushnir, O. V.; Sukach, V. A.; Vovk, M. V. Heterocyclization of Functionalized Heterocumulenes with C,N-, C,O-, and C,S-Binucleophiles: X. 1-Chloroalkyl Isocyanates in the Synthesis of New 5-Aroyldihydropyrimidines. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45* (5), 755–761. https://doi.org/10.1134/S1070428009050182.
345. Vovk, M. V.; Bol'but, A. V.; Dorokhov, V. I.; Pyrozhenko, V. V. A New Synthetic Access to 2-Trihalogenomethyl-3,4-Dihydrofuro[2,3-d]-Pyrimidin-4-Ones. *Synth. Commun.* **2002**, *32* (24), 3749–3753. https://doi.org/10.1081/SCC-

120015392.

346. Vovk, M. V.; Bol'but, A. V.; Boiko, V. I.; Pirozhenko, V. V.; Chernega, A. N. Synthesis of 1,5-Dihydro-3-Methyl-6-Trihalomethyl-4H-Pyrazolo[3,4-d]Pyrimidin-4-Ones. *Mendeleev Commun.* **2001**, *11* (5), 198–199. https://doi.org/10.1070/MC2001v011n05ABEH001479.
347. Karimova, N. M.; Vorobyeva, D. V.; Shchetnikov, G. T.; Osipov, S. N. A New Preparative Method for the Synthesis of Diethyl 1-Diazo-2,2,2-Trifluoroethylphosphonate via an Imino Phosphonate. *Russ. Chem. Bull.* **2010**, *59* (1), 107–109. https://doi.org/10.1007/s11172-010-0051-1.
348. Sukach, V. A.; Tkachuk, V. M.; Rusanov, E. B.; Röschenthaler, G.-V.; Vovk, M. V. Heterocyclization of N-(1-Chloro-2,2,2-Trifluoroethylidene)Carbamates with β-Enaminoesters - a Novel Synthetic Strategy to Functionalized Trifluoromethylated Pyrimidines. *Tetrahedron* **2012**, *68* (40), 8408–8415. https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.07.099.
349. Shanmugam, P.; Perumal, P. T. An Unusual Oxidation–Dealkylation of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-Ones Mediated by Co(NO3)2·6H2O/K2S2O8 in Aqueous Acetonitrile. *Tetrahedron* **2007**, *63* (3), 666–672. https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.11.010.
350. Mel'nichenko, N. V.; Tkachuk, V. N.; Rusanov, E. B.; Sukach, V. A.; Boiko, V. I.; Vovk, M. V. N-Benzyloxycarbonyl-2,2,2-Trifluoroacetimidoyl Chloride - A Convenient Reagent for the Synthesis of 2-Trifluoromethyl-4H-Pyrido[1,2-a][1,3,5]Triazin-4-One. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49* (1), 119–122. https://doi.org/10.1134/S107042801301020X.
351. KATO, T.; MASUDA, S. Studies on Ketene and Its Derivatives. LXXIII. Synthesis of Pyrido(1,2-a)Pyrimidin-4-One and Pyrido(1,2-a)Sym-Triazin-4-One Derivatives. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* **1975**, *23* (10), 2251–2256. https://doi.org/10.1248/cpb.23.2251.
352. Kiselyov, A. S.; Strekowski, L. A Novel Synthesis of 2-Substituted Pyrido[1,2-a]-1,3,5-Triazin-4-Ones by the Reaction of N-Fluoropyridinium Salts with Cyanate Ion and Carbonitriles: Evidence in Support of a Carbene Intermediate.

Tetrahedron Lett. **1994**, *35* (2), 207–210. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)76512-9.

353. Oda, H.; Hanami, T.; Iwashita, T.; Kojima, M.; Itoh, M.; Hayashizaki, Y. Syntheses of Pyrido[1,2-a][1,3,5]Triazin-4-One C-Deoxyribonucleosides. *Tetrahedron* **2007**, *63* (45), 11021–11029. https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.08.044.
354. Bariwal, J.; Van der Eycken, E. C–N Bond Forming Cross-Coupling Reactions: An Overview. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (24), 9283–9303. https://doi.org/10.1039/C3CS60228A.
355. Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. Applications of Palladium-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (19), 12564–12649. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00512.
356. Monnier, F.; Taillefer, M. Catalytic C□C, C□N, and C□O Ullmann-Type Coupling Reactions: Copper Makes a Difference. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47* (17), 3096–3099. https://doi.org/10.1002/anie.200703209.
357. Senra, J. D.; Simas, L. C. S. A. and A. B. C. Recent Progress in Transition-Metal-Catalyzed C-N Cross-Couplings: Emerging Approaches Towards Sustainability. *Current Organic Synthesis*. 2011, pp 53–78. https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2174/157017911794407683.
358. *Modern Amination Methods*; Ricci, A., Ed.; Wiley, 2000. https://doi.org/10.1002/9783527613182.
359. Monnier, F.; Taillefer, M. Catalytic C□C, C□N, and C□O Ullmann-Type Coupling Reactions. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48* (38), 6954–6971. https://doi.org/10.1002/anie.200804497.
360. Sambiagio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C. Copper Catalysed Ullmann Type Chemistry: From Mechanistic Aspects to Modern Development. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (10), 3525–3550. https://doi.org/10.1039/C3CS60289C.
361. Qiao, J. X.; Lam, P. Y. S. Recent Advances in Chan–Lam Coupling Reaction: Copper-Promoted C–Heteroatom Bond Cross-Coupling Reactions with Boronic

Acids and Derivatives. *Boronic Acids*. October 19, 2011, pp 315–361. https://doi.org/doi:10.1002/9783527639328.ch6.

362. Hartwig, J. F. Carbon−Heteroatom Bond-Forming Reductive Eliminations of Amines, Ethers, and Sulfides. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31* (12), 852–860. https://doi.org/10.1021/ar970282g.
363. Ullmann, F. Ueber Eine Neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1903**, *36* (2), 2382–2384. https://doi.org/10.1002/cber.190303602174.
364. Altman, R. A.; Buchwald, S. L. Cu-Catalyzed Goldberg and Ullmann Reactions of Aryl Halides Using Chelating N- and O-Based Ligands. *Nat. Protoc.* **2007**, *2* (10), 2474–2479. https://doi.org/10.1038/nprot.2007.364.
365. Jia, X.; Peng, P. N-(4-Thiazolylmethyl)Morpholine N-Oxide as N,O-Bidentate Ligand for Copper-Catalyzed Ullmann-Type N-Arylation of Azoles/Amines with Aryl Halides. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8* (8), 1548–1554. https://doi.org/10.1002/ajoc.201900273.
366. Lo, Q. A.; Sale, D.; Braddock, D. C.; Davies, R. P. Mechanistic and Performance Studies on the Ligand-Promoted Ullmann Amination Reaction. *ACS Catal.* **2018**, *8* (1), 101–109. https://doi.org/10.1021/acscatal.7b03664.
367. Surry, D. S.; Buchwald, S. L. Diamine Ligands in Copper-Catalyzed Reactions. *Chem. Sci.* **2010**, *1* (1), 13. https://doi.org/10.1039/c0sc00107d.
368. Quivelli, A. F.; Vitale, P.; Perna, F. M.; Capriati, V. Reshaping Ullmann Amine Synthesis in Deep Eutectic Solvents: A Mild Approach for Cu-Catalyzed C–N Coupling Reactions With No Additional Ligands. *Front. Chem.* **2019**, *7*. https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00723.
369. Chan, D. M. .; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. New N- and O-Arylations with Phenylboronic Acids and Cupric Acetate. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (19), 2933–2936. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00503-6.
370. Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. Synthesis of Diaryl Ethers through the Copper-Promoted Arylation of Phenols with Arylboronic Acids. An Expedient Synthesis of Thyroxine. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (19), 2937–2940.

https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00502-4.

371. Lam, P. Y. .; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. .; Combs, A. New Aryl/Heteroaryl C□N Bond Cross-Coupling Reactions via Arylboronic Acid/Cupric Acetate Arylation. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (19), 2941–2944. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00504-8.
372. Qiao, J.; Lam, P. Copper-Promoted Carbon-Heteroatom Bond Cross-Coupling with Boronic Acids and Derivatives. *Synthesis (Stuttg).* **2011**, *2011* (06), 829–856. https://doi.org/10.1055/s-0030-1258379.
373. Lam, P. Y. S. Chapter 7 Chan–Lam Coupling Reaction: Copper-Promoted C–Element Bond Oxidative Coupling Reaction with Boronic Acids. In *Synthetic Methods in Drug Discovery: Volume 1*; The Royal Society of Chemistry, 2016; Vol. 1, pp 242–273. https://doi.org/10.1039/9781782622086-00242.
374. Vantourout, J. C.; Miras, H. N.; Isidro-Llobet, A.; Sproules, S.; Watson, A. J. B. Spectroscopic Studies of the Chan–Lam Amination: A Mechanism-Inspired Solution to Boronic Ester Reactivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (13), 4769–4779. https://doi.org/10.1021/jacs.6b12800.
375. Munir, I.; Zahoor, A. F.; Rasool, N.; Naqvi, S. A. R.; Zia, K. M.; Ahmad, R. Synthetic Applications and Methodology Development of Chan–Lam Coupling: A Review. *Mol. Divers.* **2019**, *23* (1), 215–259. https://doi.org/10.1007/s11030-018-9870-z.
376. Huang, L.; He, C.; Sun, Z. Application of Chan-Lam Cross Coupling for the Synthesis of N-Heterocyclic Carbene Precursors Bearing Strong Electron Donating or Withdrawing Groups. *Sci. Rep.* **2015**, *5* (1), 12431. https://doi.org/10.1038/srep12431.
377. Liu, X.; Dong, Z.-B. Chemoselective Chan–Lam Coupling Reactions between Benzimidazoline-2-Thiones and Arylboronic Acids. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (18), 11524–11532. https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01370.
378. Sukach, V. A.; Tkachuk, V. M.; Shoba, V. M.; Pirozhenko, V. V.; Rusanov, E. B.; Chekotilo, A. A.; Röschenthaler, G.-V.; Vovk, M. V. Control of Regio- and Enantioselectivity in the Asymmetric Organocatalytic Addition of Acetone to 4-

(Trifluoromethyl)Pyrimidin-2(1H)-Ones. *European J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (7), 1452–1460. https://doi.org/10.1002/ejoc.201301542.

379. Sukach, V. A.; Resetnic, A. A.; Tkachuk, V. M.; Lin, Z.; Kortz, U.; Vovk, M. V.; Röschenthaler, G.-V. Synthesis of Trifluoromethylated Analogues of 4,5-Dihydroorotic Acid. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (6), 1290–1301. https://doi.org/10.1002/ejoc.201403495.
380. Tkachuk, V. M.; Sukach, V. A.; Kovalchuk, K. V.; Vovk, M. V.; Nenajdenko, V. G. Development of an Efficient Route to CF3-Substituted Pyrrolopyrimidines through Understanding the Competition between Michael and Aza-Henry Reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (5), 1420–1428. https://doi.org/10.1039/C4OB02233E.
381. Melnykov, S. V; Pataman, A. S.; Dmytriv, Y. V; Shishkina, S. V; Vovk, M. V; Sukach, V. A. Regioselective Decarboxylative Addition of Malonic Acid and Its Mono(Thio)Esters to 4-Trifluoromethylpyrimidin-2(1H)-Ones. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2617–2625. https://doi.org/10.3762/bjoc.13.259.
382. Tkachuk, V. M.; Melnykov, S. V.; Vorobei, A. V.; Sukach, V. A.; Vovk, M. V. Study of Regioselectivity in Cyanomethylation of 4-(Trifluoromethyl)Pyrimidin-2(1H)-Ones. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55* (1), 66–71. https://doi.org/10.1007/s10593-019-02420-w.
383. Zanatta, N.; Faoro, D.; da S. Fernandes, L.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. Comparative Study of the Chemoselectivity and Yields of the Synthesis of N -Alkyl-4-(Trihalomethyl)-1 H -Pyrimidin-2-Ones. *European J. Org. Chem.* **2008**, *2008* (34), 5832–5838. https://doi.org/10.1002/ejoc.200800822.
384. Gerus, I. I.; Vdovenko, S. I.; Gorbunova, M. G.; Kukhar', V. P. 4-Trifluoromethylpyrimidines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1991**, *27* (4), 398–406. https://doi.org/10.1007/BF00480838.
385. Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. .; Bittencourt, S. R. .; Lourega, R. V; Zanatta, N.; Flores, A. F. . Trifluoroacetylation of Unsymmetrical Ketone Acetals. A Convenient Route to Obtain Alkyl Side Chain Trifluoromethylated

Heterocycles. *J. Fluor. Chem.* **1999**, *99* (2), 177–182. https://doi.org/10.1016/S0022-1139(99)00146-3.

386. Gorbunova, M. G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. Synthesis and Properties of β-Ethoxyvinyl Polyfluoroalkyl Ketones. *Synthesis (Stuttg).* **2000**, *2000* (05), 738–742. https://doi.org/10.1055/s-2000-6386.
387. Farahat, A. A.; Boykin, D. W. Copper(I) 3-Methylsalicylate Mediates the Chan–Lam N -Arylation of Heterocycles. *Synth. Commun.* **2015**, *45* (2), 245–252. https://doi.org/10.1080/00397911.2014.961196.
388. Hardouin Duparc, V.; Bano, G. L.; Schaper, F. Chan–Evans–Lam Couplings with Copper Iminoarylsulfonate Complexes: Scope and Mechanism. *ACS Catal.* **2018**, *8* (8), 7308–7325. https://doi.org/10.1021/acscatal.8b01881.
389. Sanjeeva Rao, K.; Wu, T.-S. Chan–Lam Coupling Reactions: Synthesis of Heterocycles. *Tetrahedron* **2012**, *68* (38), 7735–7754. https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.06.015.
390. Chua, G. N. L.; Wassarman, K. L.; Sun, H.; Alp, J. A.; Jarczyk, E. I.; Kuzio, N. J.; Bennett, M. J.; Malachowsky, B. G.; Kruse, M.; Kennedy, A. J. Cytosine-Based TET Enzyme Inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10* (2), 180–185. https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.8b00474.
391. James, C. A.; DeRoy, P.; Duplessis, M.; Edwards, P. J.; Halmos, T.; Minville, J.; Morency, L.; Morin, S.; Simoneau, B.; Tremblay, M.; Bethell, R.; Cordingley, M.; Duan, J.; Lamorte, L.; Pelletier, A.; Rajotte, D.; Salois, P.; Tremblay, S.; Sturino, C. F. Nucleotide Competing Reverse Transcriptase Inhibitors: Discovery of a Series of Non-Basic Benzofurano[3,2-d]Pyrimidin-2-One Derived Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (9), 2781–2786. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.02.021.
392. Jacobsen, M. F.; Knudsen, M. M.; Gothelf, K. V. Efficient N-Arylation and N-Alkenylation of the Five DNA/RNA Nucleobases. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (24), 9183–9190. https://doi.org/10.1021/jo061694i.
393. Yue, Y.; Zheng, Z.-G.; Wu, B.; Xia, C.-Q.; Yu, X.-Q. Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Nucleobases with Arylboronic Acids: An Efficient

Access to N-Arylnucleobases. *European J. Org. Chem.* **2005**, *2005* (24), 5154–5157. https://doi.org/10.1002/ejoc.200500589.

394. Tao, L.; Yue, Y.; Zhang, J.; Chen, S.-Y.; Yu, X.-Q. A Mild and Efficient Method for N-Arylnucleobase Synthesis via the Cross-Coupling Reactions of Nucleobases with Arylboronic Acids Catalyzed by Simple Copper Salts. *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91* (6), 1008–1014. https://doi.org/10.1002/hlca.200890107.
395. Cundy, D. J.; Forsyth, S. A. Cupric Acetate Mediated N-Arylation by Arylboronic Acids: A Preliminary Investigation into the Scope of Application. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (43), 7979–7982. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)01735-3.
396. Bolshan, Y.; Batey, R. A. Copper-Catalyzed Cross-Coupling of Amides and Potassium Alkenyltrifluoroborate Salts: A General Approach to the Synthesis of Enamides. *Tetrahedron* **2010**, *66* (27–28), 5283–5294. https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.03.076.
397. Janíková, K.; Jedinák, L.; Volná, T.; Cankař, P. Chan-Lam Cross-Coupling Reaction Based on the Cu 2 S/TMEDA System. *Tetrahedron* **2018**, *74* (5), 606–617. https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.12.042.
398. Bolshan, Y.; Batey, R. A. Enamide Synthesis by Copper-Catalyzed Cross-Coupling of Amides and Potassium Alkenyltrifluoroborate Salts. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47* (11), 2109–2112. https://doi.org/10.1002/anie.200704711.
399. Jiao, J.-W.; Bi, H.-Y.; Zou, P.-S.; Wang, Z.-X.; Liang, C.; Mo, D.-L. Copper-Mediated Difunctionalization of Alkenylboronic Acids: Synthesis of α-Imino Ketones. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360* (17), 3254–3259. https://doi.org/10.1002/adsc.201800718.
400. Chen, C.-H.; Liu, Q.-Q.; Ma, X.-P.; Feng, Y.; Liang, C.; Pan, C.-X.; Su, G.-F.; Mo, D.-L. Copper-Catalyzed Selective N -Vinylation of 3-(Hydroxyimino)Indolin-2-Ones with Alkenyl Boronic Acids: Synthesis of N -Vinyl Nitrones and Spirooxindoles. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (12), 6417–6425. https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00620.

401. Ohata, J.; Minus, M. B.; Abernathy, M. E.; Ball, Z. T. Histidine-Directed Arylation/Alkenylation of Backbone N–H Bonds Mediated by Copper(II). *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (24), 7472–7475. https://doi.org/10.1021/jacs.6b03390.
402. Carbery, D. R. Enamides: Valuable Organic Substrates. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6* (19), 3455. https://doi.org/10.1039/b809319a.
403. Gopalaiah, K.; Kagan, H. B. Use of Nonfunctionalized Enamides and Enecarbamates in Asymmetric Synthesis. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (8), 4599–4657. https://doi.org/10.1021/cr100031f.
404. Liu, S.; Xu, L. Copper-Catalyzed N-Arylation with Boronic Acid Pinacol Esters. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7* (9), 1856–1863. https://doi.org/10.1002/ajoc.201800371.
405. Vantourout, J. C.; Law, R. P.; Isidro-Llobet, A.; Atkinson, S. J.; Watson, A. J. B. Chan–Evans–Lam Amination of Boronic Acid Pinacol (BPin) Esters: Overcoming the Aryl Amine Problem. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (9), 3942–3950. https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00466.
406. Coombs, J. R.; Zhang, L.; Morken, J. P. Synthesis of Vinyl Boronates from Aldehydes by a Practical Boron–Wittig Reaction. *Org. Lett.* **2015**, *17* (7), 1708–1711. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00480.
407. Kovalenko, M.; Yarmoliuk, D. V.; Serhiichuk, D.; Chernenko, D.; Smyrnov, V.; Breslavskyi, A.; Hryshchuk, O. V.; Kleban, I.; Rassukana, Y.; Tymtsunik, A. V.; Tolmachev, A. A.; Kuchkovska, Y. O.; Grygorenko, O. O. The Boron-Wittig Olefination of Aldehydes and Ketones with Bis[(Pinacolato)Boryl]Methane: An Extended Reaction Scope. *European J. Org. Chem.* **2019**, *2019* (33), 5624–5635. https://doi.org/10.1002/ejoc.201900648.
408. Hill, M.; Movassaghi, M. Synthesis of Substituted Pyridines and Quinolines. *Synthesis (Stuttg).* **2007**, *2007* (7), 1115–1119. https://doi.org/10.1055/s-2007-965940.
409. Hansen, A. L.; Skrydstrup, T. Fast and Regioselective Heck Couplings with N -

Acyl- N -Vinylamine Derivatives. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (15), 5997–6003. https://doi.org/10.1021/jo050669u.

410. Song, F.; Snook, J. H.; Foxman, B. M.; Snider, B. B. Solid-State Photodimerization of 2-Phenylethenyl Enamides. *Tetrahedron* **1998**, *54* (43), 13035–13044. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00806-0.
411. Berber, H.; Soufyane, M.; Mirand, C.; Schmidt, S.; Aubertin, A.-M. Synthesis of Some Cyclic and Acyclic Nucleoside Analogues Derived from 4-(Trifluoromethyl)Pyrimidines. *Tetrahedron* **2001**, *57* (34), 7369–7375. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00721-9.
412. Teh, A.-H.; Kimura, M.; Yamamoto, M.; Tanaka, N.; Yamaguchi, I.; Kumasaka, T. The 1.48 Å Resolution Crystal Structure of the Homotetrameric Cytidine Deaminase from Mouse ‡. *Biochemistry* **2006**, *45* (25), 7825–7833. https://doi.org/10.1021/bi060345f.
413. Zhou, L.; Cheng, X.; Connolly, B. A.; Dickman, M. J.; Hurd, P. J.; Hornby, D. P. Zebularine: A Novel DNA Methylation Inhibitor That Forms a Covalent Complex with DNA Methyltransferases. *J. Mol. Biol.* **2002**, *321* (4), 591–599. https://doi.org/10.1016/S0022-2836(02)00676-9.
414. Singh, K.; Arora, D.; Falkowski, D.; Liu, Q.; Moreland, R. S. An Efficacious Protocol for 4-Substituted 3,4-Dihydropyrimidinones: Synthesis and Calcium Channel Binding Studies. *European J. Org. Chem.* **2009**, *2009* (19), 3258–3264. https://doi.org/10.1002/ejoc.200900208.
415. Singh, K.; Arora, D.; Singh, S. A Highly Regio- and Chemoselective Addition of Carbon Nucleophiles to Pyrimidinones. A New Route to C4 Elaborated Biginelli Compounds. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (8), 1349–1352. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.12.111.
416. Rise, F.; Grace, D.; Undheim, K. Ethynyltriisopropoxytitanium Reactions with Pyrimidinones. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *338* (3), 341–346. https://doi.org/10.1016/0022-328X(88)80007-X.
417. Fox, J. J.; Su, T. L.; Stempel, L. M.; Watanabe, K. Pyrimidines. 18. A Novel Pyrimidine to Benzene Ring Transformation Reaction. Conversion of 5-Nitro-

2(1H)-Pyrimidinone into p-Nitrophenol Derivatives. *J. Org. Chem.* **1982**, *47* (6), 1081–1084. https://doi.org/10.1021/jo00345a037.

418. Katoh, A.; Omote, Y.; Kashima, C. The Reformatsky Reaction of 1-Aryl-2(1 H)Pyrimidinones. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21* (1), 53–55. https://doi.org/10.1002/jhet.5570210112.
419. Rise, F.; Rømming, C.; Undheim, K. Structure Investigations on Products from the Reaction of Organocopper, Organolithium and Organomagnesium Reagents with 2(1H)-Pyrimidinones. *Acta Chem. Scand.* **1985**, *39b*, 459–468. https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.39b-0459.
420. Oliver Kappe, C. 100 Years of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. *Tetrahedron* **1993**, *49* (32), 6937–6963. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)87971-0.
421. Gong, L.-Z.; Chen, X.-H.; Xu, X.-Y. Asymmetric Organocatalytic Biginelli Reactions: A New Approach To Quickly Access Optically Active 3,4-Dihydropyrimidin-2-(1H)-Ones. *Chem. - A Eur. J.* **2007**, *13* (32), 8920–8926. https://doi.org/10.1002/chem.200700840.
422. Ting, A.; Schaus, S. E. Organocatalytic Asymmetric Mannich Reactions: New Methodology, Catalyst Design, and Synthetic Applications. *European J. Org. Chem.* **2007**, *2007* (35), 5797–5815. https://doi.org/10.1002/ejoc.200700409.
423. Waser, M. *Asymmetric Organocatalysis in Natural Product Syntheses*; Progress in the Chemistry of Organic Natural Products; Springer Vienna: Vienna, 2012; Vol. 96. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1163-5.
424. Cheng, D.; Shao, Y. Advances in the Organocatalytic Asymmetric Mannich Reaction of Six-Membered Unsaturated Heterocycles: Methodology and Application. *ChemCatChem* **2019**, *11* (11), 2575–2589. https://doi.org/10.1002/cctc.201900379.
425. Notz, W.; Tanaka, F.; Watanabe, S.; Chowdari, N. S.; Turner, J. M.; Thayumanavan, R.; Barbas, C. F. The Direct Organocatalytic Asymmetric Mannich Reaction: Unmodified Aldehydes as Nucleophiles. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (25), 9624–9634. https://doi.org/10.1021/jo0347359.

426. Ricci, A. Asymmetric Organocatalysis at the Service of Medicinal Chemistry. *ISRN Org. Chem.* **2014**, *2014*, 1–29. https://doi.org/10.1155/2014/531695.

427. Ткачук, В.; Сукач, В.; Шоба, В.; Вовк, М. (S)-(-)-1-(2-Піролідинілметил)Піролідин - Ефективний Органокаталізатор Асиметричного Синтезу. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії* **2014**, *12* (1), 3–16.

428. Han, J.; Kitagawa, O.; Wzorek, A.; Klika, K. D.; Soloshonok, V. A. The Self-Disproportionation of Enantiomers (SDE): A Menace or an Opportunity? *Chem. Sci.* **2018**, *9* (7), 1718–1739. https://doi.org/10.1039/C7SC05138G.

429. Tamura, R.; Fujimoto, D.; Lepp, Z.; Misaki, K.; Miura, H.; Takahashi, H.; Ushio, T.; Nakai, T.; Hirotsu, K. Mechanism of Preferential Enrichment, an Unusual Enantiomeric Resolution Phenomenon Caused by Polymorphic Transition during Crystallization of Mixed Crystals Composed of Two Enantiomers. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (44), 13139–13153. https://doi.org/10.1021/ja020454r.

430. Hintermann, L.; Dittmer, C. Asymmetric Ion-Pairing Catalysis of the Reversible Cyclization of 2′-Hydroxychalcone to Flavanone: Asymmetric Catalysis of an Equilibrating Reaction. *European J. Org. Chem.* **2012**, *2012* (28), 5573–5584. https://doi.org/10.1002/ejoc.201200838.

431. Rulli, G.; Duangdee, N.; Baer, K.; Hummel, W.; Berkessel, A.; Gröger, H. Direction of Kinetically versus Thermodynamically Controlled Organocatalysis and Its Application in Chemoenzymatic Synthesis. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50* (34), 7944–7947. https://doi.org/10.1002/anie.201008042.

432. Inomata, K.; Akahane, Y.; Endo, Y. Asymmetric Intramolecular Aldol Reaction Mediated by (S)-N-Substituted-N-(2-Pyrrolidinylmethyl)Amine to Prepare Wieland-Miescher Ketone. *Heterocycles* **2010**, *82* (2), 1727. https://doi.org/10.3987/COM-10-S(E)119.

433. Azizian, J.; Mohammadi, M. K.; Firuzi, O.; Mirza, B.; Miri, R. Microwave-Assisted Solvent-Free Synthesis of Bis(Dihydropyrimidinone)Benzenes and Evaluation of Their Cytotoxic Activity. *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, *75* (4),

375–380. https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2009.00937.x.

434. China Raju, B.; Nageswara Rao, R.; Suman, P.; Yogeeswari, P.; Sriram, D.; Shaik, T. B.; Kalivendi, S. V. Synthesis, Structure–Activity Relationship of Novel Substituted 4H-Chromen-1,2,3,4-Tetrahydropyrimidine-5-Carboxylates as Potential Anti-Mycobacterial and Anticancer Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (10), 2855–2859. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.03.079.
435. Magnus, N. A.; Confalone, P. N.; Storace, L.; Patel, M.; Wood, C. C.; Davis, W. P.; Parsons, R. L. General Scope of 1,4-Diastereoselective Additions to a 2(3H)-Quinazolinone: Practical Preparation of HIV Therapeutics. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (3), 754–761. https://doi.org/10.1021/jo0263162.
436. Ricci, A.; Pettersen, D.; Bernardi, L.; Fini, F.; Fochi, M.; Herrera, R. P.; Sgarzani, V. Organocatalytic Enantioselective Decarboxylative Addition of Malonic Half Thioesters to Imines. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349* (7), 1037–1040. https://doi.org/10.1002/adsc.200600536.
437. Li, X.-J.; Xiong, H.-Y.; Hua, M.-Q.; Nie, J.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. Convenient and Efficient Decarboxylative Aldol Reaction of Malonic Acid Half Esters with Trifluoromethyl Ketones. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (16), 2117–2120. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.02.053.
438. Bae, H. Y.; Sim, J. H.; Lee, J.-W.; List, B.; Song, C. E. Organocatalytic Enantioselective Decarboxylative Aldol Reaction of Malonic Acid Half Thioesters with Aldehydes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52* (46), 12143–12147. https://doi.org/10.1002/anie.201306297.
439. Jia, C.-M.; Zhang, H.-X.; Nie, J.; Ma, J.-A. Catalytic Asymmetric Decarboxylative Mannich Reaction of Malonic Acid Half Esters with Cyclic Aldimines: Access to Chiral β-Amino Esters and Chroman-4-Amines. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (18), 8561–8569. https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01750.
440. Saadi, J.; Wennemers, H. Enantioselective Aldol Reactions with Masked Fluoroacetates. *Nat. Chem.* **2016**, *8* (3), 276–280. https://doi.org/10.1038/nchem.2437.
441. Bernardi, L.; Fochi, M.; Comes Franchini, M.; Ricci, A. Bioinspired

Organocatalytic Asymmetric Reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (15), 2911. https://doi.org/10.1039/c2ob07037e.

442. Midyana, G. G.; Makitra, R. G.; Pal'chikova, E. Y. Solvent Effect on the Reaction of Decarboxylation of Malonic Acid. Correlation Analysis. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80* (5), 944–947. https://doi.org/10.1134/S1070363210050142.
443. Bew, S. P.; Stephenson, G. R.; Rouden, J.; Martinez-Lozano, L. A.; Seylani, H. Malonic Acid Half Oxyesters and Thioesters: Solvent-Free Synthesis and DFT Analysis of Their Enols. *Org. Lett.* **2013**, *15* (15), 3805–3807. https://doi.org/10.1021/ol400804b.
444. Bew, S. P.; Stephenson, G. R.; Rouden, J.; Godemert, J.; Seylani, H.; Martinez-Lozano, L. A. Gaining Insight Into Reactivity Differences Between Malonic Acid Half Thioesters (MAHT) and Malonic Acid Half Oxyesters (MAHO). *Chem. - A Eur. J.* **2017**, *23* (19), 4557–4569. https://doi.org/10.1002/chem.201605148.
445. Hay, R.; Bond, M. Kinetics of the Decarboxylation of Acetoacetic Acid. *Aust. J. Chem.* **1967**, *20* (9), 1823. https://doi.org/10.1071/CH9671823.
446. Grayson, D. H.; Tuite, M. R. J. Knoevenagel Reactions with β-Oxo Acids. Regiospecific Enol Equivalents for Syntheses of α,β-Unsaturated Ketones and of Some β-Ketols. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, *0* (0), 2137–2142. https://doi.org/10.1039/P19860002137.
447. Kourouli, T.; Kefalas, P.; Ragoussis, N.; Ragoussis, V. A New Protocol for a Regioselective Aldol Condensation as an Alternative Convenient Synthesis of β-Ketols and α,β-Unsaturated Ketones. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (13), 4615–4618. https://doi.org/10.1021/jo0200872.
448. Evans, D. A.; Mito, S.; Seidel, D. Scope and Mechanism of Enantioselective Michael Additions of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes Catalyzed by Nickel(II)-Diamine Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (37), 11583–11592. https://doi.org/10.1021/ja0735913.
449. Moon, H. W.; Kim, D. Y. Enantioselective Decarboxylative Michael Addition

of β-Ketoacids to Nitroalkenes Catalyzed by Binaphthyl-Derived Organocatalysts. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (48), 6569–6572. https://doi.org/10.1016/J.TETLET.2012.09.100.

450. Wei, Y.; Guo, R.; Dang, Y.; Nie, J.; Ma, J.-A. Organocatalytic Enantioselective Decarboxylative Michael Addition of β-Keto Acids to Dicyanoolefins and Disulfonylolefins. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (17), 2721–2726. https://doi.org/10.1002/adsc.201600485.
451. Kang, Y. K.; Lee, H. J.; Moon, H. W.; Kim, D. Y. Organocatalytic Enantioselective Decarboxylative Michael Addition of β-Ketoacids to α,β-Unsaturated Ketones. *RSC Adv.* **2013**, *3* (5), 1332–1335. https://doi.org/10.1039/C2RA21945J.
452. Guo, Y.-L.; Li, Y.-H.; Chang, H.-H.; Kuo, T.-S.; Han, J.-L. Molecular Sieve Mediated Sequential Knoevenagel Condensation/Decarboxylative Michael Addition Reaction: Efficient and Mild Conditions for the Synthesis of 3,3-Disubstituted Oxindoles with an All Carbon Quaternary Center. *RSC Adv.* **2016**, *6* (78), 74683–74690. https://doi.org/10.1039/C6RA16975A.
453. Kaur, J.; Kumari, A.; Chimni, S. S. Grinding Assisted, Column Chromatography Free Decarboxylative Carbon-Carbon Bond Formation: Greener Synthesis of 3, 3-Disubstituted Oxindoles. *Tetrahedron* **2017**, *73* (6), 802–808. https://doi.org/10.1016/J.TET.2016.12.070.
454. Tkachuk, V. M.; Mel'nikov, S. V.; Sukach, V. A.; Vovk, M. V. The Addition of β-Ketoacids to 4-(Trifluoromethyl)Pyrimidin-2(1H)-Ones with Decarboxylation: An Effective Method for the Synthesis of 4-(2-Oxoalkyl)-6-(Trifluoromethyl)-3,4-Dihydropyrimidin-2-Ones. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53* (10), 1124–1127. https://doi.org/10.1007/s10593-017-2182-x.
455. Fleming, F. F.; Yao, L.; Ravikumar, P. C.; Funk, L.; Shook, B. C. Nitrile-Containing Pharmaceuticals: Efficacious Roles of the Nitrile Pharmacophore. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (22), 7902–7917. https://doi.org/10.1021/jm100762r.
456. Fleming, F. F.; Fleming, F. F. Nitrile-Containing Natural Products. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16* (5), 597–606. https://doi.org/10.1039/a804370a.

457. and, F. F. F.; Wang, Q. Unsaturated Nitriles: Conjugate Additions of Carbon Nucleophiles to a Recalcitrant Class of Acceptors. **2003**. https://doi.org/10.1021/CR020045D.

458. López, R.; Palomo, C. Cyanoalkylation: Alkylnitriles in Catalytic C□C Bond-Forming Reactions. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54* (45), 13170–13184. https://doi.org/10.1002/anie.201502493.

459. Dénès, F.; Pérez-Luna, A.; Chemla, F. Addition of Metal Enolate Derivatives to Unactivated Carbon−Carbon Multiple Bonds. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (4), 2366–2447. https://doi.org/10.1021/cr800420x.

460. Wang, G.-W.; Zhou, A.-X.; Wang, J.-J.; Hu, R.-B.; Yang, S.-D. Palladium-Catalyzed Sp^2 and Sp^3 C–H Bond Activation and Addition to Isatin toward 3-Hydroxy-2-Oxindoles. *Org. Lett.* **2013**, *15* (20), 5270–5273. https://doi.org/10.1021/ol402494e.

461. Chakraborty, S.; Patel, Y. J.; Krause, J. A.; Guan, H. A Robust Nickel Catalyst for Cyanomethylation of Aldehydes: Activation of Acetonitrile under Base-Free Conditions. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52* (29), 7523–7526. https://doi.org/10.1002/anie.201302613.

462. Shen, J.; Yang, D.; Liu, Y.; Qin, S.; Zhang, J.; Sun, J.; Liu, C.; Liu, C.; Zhao, X.; Chu, C.; Liu, R. Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Coupling of Aromatic Alcohols and Acetonitrile to β-Ketonitriles. *Org. Lett.* **2014**, *16* (2), 350–353. https://doi.org/10.1021/ol403555n.

463. Bunescu, A.; Wang, Q.; Zhu, J. Copper-Catalyzed Cyanomethylation of Allylic Alcohols with Concomitant 1,2-Aryl Migration: Efficient Synthesis of Functionalized Ketones Containing an α-Quaternary Center. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54* (10), 3132–3135. https://doi.org/10.1002/anie.201411657.

464. Yin, L.; Kanai, M.; Shibasaki, M. Nucleophile Generation via Decarboxylation: Asymmetric Construction of Contiguous Trisubstituted and Quaternary Stereocenters through a Cu(I)-Catalyzed Decarboxylative Mannich-Type Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (28), 9610–9611. https://doi.org/10.1021/ja9036675.

465. Yin, L.; Kanai, M.; Shibasaki, M. Cu(I)-Catalyzed Decarboxylative Aldol-Type and Mannich-Type Reactions for Asymmetric Construction of Contiguous Trisubstituted and Quaternary Stereocenters. *Tetrahedron* **2012**, *68* (17), 3497–3506. https://doi.org/10.1016/J.TET.2011.05.108.

466. Hyodo, K.; Kondo, M.; Funahashi, Y.; Nakamura, S. Catalytic Enantioselective Decarboxylative Cyanoalkylation of Imines by Using Palladium Pincer Complexes with C_2 -Symmetric Chiral Bis(Imidazoline)S. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19* (13), 4128–4134. https://doi.org/10.1002/chem.201203782.

467. Pelletier, J. C.; Cava, M. P. The Reaction of 3,4-Dihydroisoquinolines With Malonic Acid and Its Derivatives. *Synthesis (Stuttg).* **1987**, *1987* (05), 474–477. https://doi.org/10.1055/s-1987-33431.

468. Fülöp, F.; Wamhoff, H.; Sohár, P. Imidazo[1',2':3,4]Pyrimido[6,1-a]Isoquinoline and Pyrimido[1',2':3,4]Pyrimido[6,1-a]Isoquinoline Ring Systems by Tandem Cyclization. *Synthesis (Stuttg).* **1995**, *1995* (07), 863–867. https://doi.org/10.1055/s-1995-3989.

469. Fujii, M.; Terao, Y.; Sekiya, M. Decarboxylation Reactions. II. Reaction of Conjugated Unsaturated Ketones and Nitriles with Carboxylic Acids. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22* (11), 2675–2679. https://doi.org/10.1248/cpb.22.2675.

470. Miyano, S.; Yamashita, O.; Fujii, S.; Somehara, T.; Sumoto, K.; Satoh, F.; Masuda, T. A New Route to 8-Substituted Pyrrolizidines. *Heterocycles* **1981**, *16* (5), 755. https://doi.org/10.3987/R-1981-05-0755.

471. Miyano, S.; Yamashita, O.; Sumoto, K.; Shima, K.; Hayashimatsu, M.; Satoh, F. Application of 1,2,3,5,6,7-Hexahydropyrrolizinium Perchlorate in the Synthesis of 7a-Substituted Hexahydro-1 *h* -Pyrrolizines. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24* (1), 271–274. https://doi.org/10.1002/jhet.5570240152.

472. Ballini, R.; Petrini, M. Recent Synthetic Developments in the Nitro to Carbonyl Conversion (Nef Reaction). *Tetrahedron* **2004**, *60* (5), 1017–1047. https://doi.org/10.1016/j.tet.2003.11.016.

473. Conversion of Nitro Compounds into Other Compounds. In *The Nitro Group in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, USA; pp 159–181.

https://doi.org/10.1002/0471224480.ch6.

474. Noble, A.; Anderson, J. C. Nitro-Mannich Reaction. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (5), 2887–2939. https://doi.org/10.1021/cr300272t.

475. Vesely, J.; Rios, R. Enantioselective Methodologies Using N-Carbamoyl-Imines. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (2), 611–630. https://doi.org/10.1039/C3CS60321K.

476. Zhang, F.; Liu, Z.-J.; Liu, J.-T. Asymmetric Aza-Henry Reaction of Chiral Fluoroalkyl α,β-Unsaturated N-Tert-Butanesulfinyl Ketoimines: An Efficient Approach to Enantiopure Fluoroalkylated α,β-Diamines and α,β-Diamino Acids. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (10), 3625. https://doi.org/10.1039/c1ob05132f.

477. Jakubec, P.; Helliwell, M.; Dixon, D. J. Cyclic Imine Nitro-Mannich/Lactamization Cascades: A Direct Stereoselective Synthesis of Multicyclic Piperidinone Derivatives. *Org. Lett.* **2008**, *10* (19), 4267–4270. https://doi.org/10.1021/ol801666w.

478. Pelletier, S. M.-C.; Ray, P. C.; Dixon, D. J. Nitro-Mannich/Lactamization Cascades for the Direct Stereoselective Synthesis of Pyrrolidin-2-Ones. *Org. Lett.* **2009**, *11* (20), 4512–4515. https://doi.org/10.1021/ol901640v.

479. Ahamed, M.; Thirukkumaran, T.; Leung, W. Y.; Jensen, P.; Schroers, J.; Todd, M. H. Aza-Henry Reactions of 3,4-Dihydroisoquinoline. *European J. Org. Chem.* **2010**, *2010* (31), 5980–5988. https://doi.org/10.1002/ejoc.201000955.

480. Pelletier, S. M.-C.; Ray, P. C.; Dixon, D. J. Diastereoselective Synthesis of 1,3,5-Trisubstituted 4-Nitropyrrolidin-2-Ones via a Nitro-Mannich/Lactamization Cascade. *Org. Lett.* **2011**, *13* (24), 6406–6409. https://doi.org/10.1021/ol202710g.

481. Parra, A.; Alfaro, R.; Marzo, L.; Moreno-Carrasco, A.; García Ruano, J. L.; Alemán, J. Enantioselective Aza-Henry Reactions of Cyclic α-Carbonyl Ketimines under Bifunctional Catalysis. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (78), 9759. https://doi.org/10.1039/c2cc34053d.

482. Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. Conjugate

Additions of Nitroalkanes to Electron-Poor Alkenes: Recent Results. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (3), 933–972. https://doi.org/10.1021/cr040602r.

483. Nugent, B. M.; Yoder, R. A.; Johnston, J. N. Chiral Proton Catalysis: A Catalytic Enantioselective Direct Aza-Henry Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (11), 3418–3419. https://doi.org/10.1021/ja031906i.
484. M.F. Phillips, A. Recent Advances on the Organocatalytic Asymmetric Aza-Henry Reaction. *Curr. Organocatalysis* **2016**, *3* (3), 222–242. https://doi.org/10.2174/2213337202666150908210627.
485. Serdyuk, O. V.; Heckel, C. M.; Tsogoeva, S. B. Bifunctional Primary Amine-Thioureas in Asymmetric Organocatalysis. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (41), 7051. https://doi.org/10.1039/c3ob41403e.
486. Žabka, M.; Šebesta, R. Experimental and Theoretical Studies in Hydrogen-Bonding Organocatalysis. *Molecules* **2015**, *20* (9), 15500–15524. https://doi.org/10.3390/molecules200915500.
487. Zhang, Z.; Schreiner, P. R. (Thio)Urea Organocatalysis—What Can Be Learnt from Anion Recognition? *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (4), 1187. https://doi.org/10.1039/b801793j.
488. Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. Highly Enantioselective Conjugate Addition of Nitromethane to Chalcones Using Bifunctional Cinchona Organocatalysts. *Org. Lett.* **2005**, *7* (10), 1967–1969. https://doi.org/10.1021/ol050431s.
489. Wang, J.; Liu, X.; Feng, X. Asymmetric Strecker Reactions. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (11), 6947–6983. https://doi.org/10.1021/cr200057t.
490. Yan, H.; Suk Oh, J.; Lee, J.-W.; Eui Song, C. Scalable Organocatalytic Asymmetric Strecker Reactions Catalysed by a Chiral Cyanide Generator. *Nat. Commun.* **2012**, *3* (1), 1212. https://doi.org/10.1038/ncomms2216.
491. Strecker, A. Ueber Die Künstliche Bildung Der Milchsäure Und Einen Neuen, Dem Glycocoll Homologen Körper; *Ann. der Chemie und Pharm.* **1850**, *75* (1), 27–45. https://doi.org/10.1002/jlac.18500750103.
492. Harada, K. Asymmetric Synthesis of α-Amino-Acids by the Strecker Synthesis

[12]. *Nature* **1963**, *200* (4912), 1201. https://doi.org/10.1038/2001201a0.

493. Masumoto, S.; Usuda, H.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. Catalytic Enantioselective Strecker Reaction of Ketoimines. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (19), 5634–5635. https://doi.org/10.1021/ja034980+.
494. Voznesenskaia, N. G.; Shmatova, O. I.; Sosnova, A. A.; Nenajdenko, V. G. From Cyclic Ketimines to α-Substituted Cyclic Amino Acids and Their Derivatives: Influence of Ring Size and Substituents on Stability and Reactivity of Cyclic Aminonitriles. *European J. Org. Chem.* **2019**, *2019* (4), 625–632. https://doi.org/10.1002/ejoc.201801087.
495. Yamazaki, T.; Taguchi, T.; Ojima, I. Unique Properties of Fluorine and Their Relevance to Medicinal Chemistry and Chemical Biology. In *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK; pp 1–46. https://doi.org/10.1002/9781444312096.ch1.
496. Liu, P.; Sharon, A.; Chu, C. K. Fluorinated Nucleosides: Synthesis and Biological Implication. *J. Fluor. Chem.* **2008**, *129* (9), 743–766. https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.06.007.
497. Cavaliere, A.; Probst, K. C.; Westwell, A. D.; Slusarczyk, M. Fluorinated Nucleosides as an Important Class of Anticancer and Antiviral Agents. *Future Med. Chem.* **2017**, *9* (15), 1809–1833. https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0095.
498. Thoden, J. B.; Phillips, J.; Neal, T. M.; Raushel, F. M.; Holden, H. M. Molecular Structure of Dihydroorotase: A Paradigm for Catalysis through the Use of a Binuclear Metal Center. *Biochemistry* **2001**, *40* (24), 6989–6997. https://doi.org/10.1021/bi010682i.
499. Alves, C. N.; Silva, J. R. A.; Roitberg, A. E. Insights into the Mechanism of Oxidation of Dihydroorotate to Orotate Catalysed by Human Class 2 Dihydroorotate Dehydrogenase: A QM/MM Free Energy Study. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17* (27), 17790–17796. https://doi.org/10.1039/C5CP02016F.
500. Singh, A.; Maqbool, M.; Mobashir, M.; Hoda, N. Dihydroorotate Dehydrogenase: A Drug Target for the Development of Antimalarials. *Eur. J.*

Med. Chem. **2017**, *125*, 640–651. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.09.085.

501. Madak, J. T.; Bankhead, A.; Cuthbertson, C. R.; Showalter, H. D.; Neamati, N. Revisiting the Role of Dihydroorotate Dehydrogenase as a Therapeutic Target for Cancer. *Pharmacol. Ther.* **2019**, *195*, 111–131. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.10.012.
502. Lolli, M. L.; Sainas, S.; Pippione, A. C.; Giorgis, M.; Boschi, D.; Dosio, F. Use of Human Dihydroorotate Dehydrogenase (HDHODH) Inhibitors in Autoimmune Diseases and New Perspectives in Cancer Therapy. *Recent Pat. Anticancer. Drug Discov.* **2018**, *13* (1). https://doi.org/10.2174/1574892812666171108124218.
503. Cao, L.; Weetall, M.; Trotta, C.; Cintron, K.; Ma, J.; Kim, M. J.; Furia, B.; Romfo, C.; Graci, J. D.; Li, W.; Du, J.; Sheedy, J.; Hedrick, J.; Risher, N.; Yeh, S.; Qi, H.; Arasu, T.; Hwang, S.; Lennox, W.; Kong, R.; Petruska, J.; Moon, Y.-C.; Babiak, J.; Davis, T. W.; Jacobson, A.; Almstead, N. G.; Branstrom, A.; Colacino, J. M.; Peltz, S. W. Targeting of Hematologic Malignancies with PTC299, A Novel Potent Inhibitor of Dihydroorotate Dehydrogenase with Favorable Pharmaceutical Properties. *Mol. Cancer Ther.* **2019**, *18* (1), 3–16. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-18-0863.
504. Li, Y.; Raushel, F. M. Inhibitors Designed for the Active Site of Dihydroorotase. *Bioorg. Chem.* **2005**, *33* (6), 470–483. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2005.08.001.
505. Thompson, H. P. G.; Day, G. M. Which Conformations Make Stable Crystal Structures? Mapping Crystalline Molecular Geometries to the Conformational Energy Landscape. *Chem. Sci.* **2014**, *5* (8), 3173–3182. https://doi.org/10.1039/C4SC01132E.
506. Hof, F.; Scofield, D. M.; Schweizer, W. B.; Diederich, F. A Weak Attractive Interaction between Organic Fluorine and an Amide Group. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43* (38), 5056–5059. https://doi.org/10.1002/anie.200460781.
507. Paulini, R.; Müller, K.; Diederich, F. Orthogonal Multipolar Interactions in Structural Chemistry and Biology. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2005**, *44* (12),

1788–1805. https://doi.org/10.1002/anie.200462213.

508. Nishide, K.; Hagimoto, Y.; Hasegawa, H.; Shiro, M.; Node, M. A Novel Intramolecular Through-Space Interaction between F and CN: A Strategy for the Conformational Control of an Acyclic SystemElectronic Supplementary Information (ESI) Available: Experimental Procedure for the Syntheses of Syn- and Anti-1 and 2, Spect. *Chem. Commun.* **2001**, No. 22, 2394–2395. https://doi.org/10.1039/b107213g.
509. Bissantz, C.; Kuhn, B.; Stahl, M. A Medicinal Chemist's Guide to Molecular Interactions. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (14), 5061–5084. https://doi.org/10.1021/jm100112j.
510. Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. Fluorine in Pharmaceuticals: Looking beyond Intuition. *Science (80-.).* **2007**, *317* (5846), 1881–1886. https://doi.org/10.1126/science.1131943.
511. Zimmer, L. E.; Sparr, C.; Gilmour, R. Fluorine Conformational Effects in Organocatalysis: An Emerging Strategy for Molecular Design. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50* (50), 11860–11871. https://doi.org/10.1002/anie.201102027.
512. Hunter, L. The C–F Bond as a Conformational Tool in Organic and Biological Chemistry. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*. https://doi.org/10.3762/bjoc.6.38.
513. Andrés, J. M.; Manzano, R.; Pedrosa, R. Novel Bifunctional Chiral Urea and Thiourea Derivatives as Organocatalysts: Enantioselective Nitro-Michael Reaction of Malonates and Diketones. *Chem. - A Eur. J.* **2008**, *14* (17), 5116–5119. https://doi.org/10.1002/chem.200800633.