

С. В. Мельников¹, В. М. Ткачук¹, А. М. Грозав¹, І. Жілазо², В. А. Сукач^{1,2}

¹ Інститут органічної хімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: melnykov8515@gmail.com

² Інститут органічної та аналітичної хімії, Університет Орлеана, Франція

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

Мета роботи – розробка ефективного методу синтезу 3-арил-3-трифторометил-2,3-дигідро-1H-піролізин-1-онів як перспективних скафолдів для дизайну біоактивних сполук.

Результати та їх обговорення. Показано, що конденсація метилових естерів 3-аміно-3-арил-4,4,4-трифторобутанової кислоти з 2,5-диметокситетрагідрофураном є зручним синтетичним підходом до синтезу метилових естерів 4,4,4-трифторо-3-арил-3-(1H-пірол-1-іл)бутанової кислоти, які за схемою внутрішньомолекулярної реакції Фріделя-Крафтса перетворені на 3-арил-3-трифторометил-2,3-дигідро-1H-піролізин-1-они.

Експериментальна частина. Взаємодією метилових естерів 3-аміно-4,4,4-трифторо-3-арилбутанової кислоти із 2,5-диметокситетрагідрофураном в оцтовій кислоті при 70 °С отримані метилові естери 4,4,4-трифторо-3-арил-3-(1H-пірол-1-іл)бутанової кислоти, які при дії броміду бору в дихлорометані при кімнатній температурі циклізуються в 3-арил-3-трифторометил-2,3-дигідро-1H-піролізин-1-они. Структура всіх синтезованих сполук доведена методами хроматомас-спектрометрії та ІЧ-, ЯМР (¹H, ¹³C, ¹⁹F) спектроскопії.

Висновки. Розроблено ефективний двостадійний варіант синтезу 3-арил-3-трифторометил-2,3-дигідро-1H-піролізин-1-онів, який включає перетворення метилових естерів 3-аміно-4,4,4-трифторо-3-арилбутанової кислоти на відповідні 3-(1H-пірол-1-іл)похідні та їх подальшу селективну внутрішньомолекулярну циклізацію в присутності надлишку броміду бору.

Ключові слова: естери 3-аміно-3-арил-4,4,4-трифторо-3-арилбутанової кислоти; 2,5-диметокситетрагідрофуран; 3-арил-3-трифторометил-2,3-дигідро-1H-піролізин-1-они; бромід бору; циклоконденсація

S. V. Melnykov, V. M. Tkachuk, A. M. Grozav, I. Gillaizeau, V. A. Sukach

The synthesis of 3-aryl-3-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-1-ones

Aim. To develop the efficient method for the synthesis of 3-aryl-3-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-1-ones as promising scaffolds in design of bioactive compounds.

Results and discussion. It has been shown that condensation of 3-amino-3-aryl-4,4,4-trifluorobutanoic acid methyl esters with 2,5-dimethoxytetrahydrofuran is a convenient synthetic approach to 4,4,4-trifluoro-3-aryl-3-(1H-pyrrol-1-yl)methylbutanoic acid methyl esters converted to 3-aryl-3-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-1-ones by the intramolecular Friedel-Crafts reaction.

Experimental part. By the interaction of 3-amino-3-aryl-4,4,4-trifluorobutanoic acid methyl esters with 2,5-dimethoxytetrahydrofuran in acetic acid at 70 °C 4,4,4-trifluoro-3-aryl-3-(1H-pyrrol-1-yl)methylbutanoic acid methyl esters were obtained and subsequently cyclized into 3-aryl-3-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-1-ones upon treatment with boron tribromide in dichloromethane at room temperature. The structures of the compounds synthesized were confirmed by LCMS, IR and NMR (¹H, ¹³C, ¹⁹F) spectroscopic methods.

Conclusions. An efficient two step protocol for the synthesis of 3-aryl-3-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-1-ones has been developed. It includes transformation of 3-amino-3-aryl-4,4,4-trifluorobutanoic acid methyl esters into the corresponding 3-(1H-pyrrol-1-yl) derivatives and their further intramolecular cyclization.

Key words: 3-amino-3-aryl-4,4,4-trifluorobutanoic acid esters; 2,5-dimethoxytetrahydrofuran; 3-aryl-3-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-1-ones; boron tribromide; cyclocondensation

С. В. Мельников, В. М. Ткачук, А. М. Грозав, І. Жілазо, В. А. Сукач

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

Цель работы – розробка ефективного методу синтезу 3-арил-3-трифторометил-2,3-дигідро-1H-піролізин-1-онів як перспективних скафолдів для дизайну біоактивних речовин.

Результати та їх обговорення. Показано, що конденсація метилових ефірів 3-аміно-3-арил-4,4,4-трифторобутанової кислоти з 2,5-диметокситетрагідрофураном являється зручним синтетичним підходом до метилових ефірів 4,4,4-трифторо-3-арил-3-(1H-пірол-1-іл)бутанової кислоти, які за схемою внутрішньомолекулярної реакції Фріделя-Крафтса перетворені в 3-арил-3-трифторометил-2,3-дигідро-1H-піролізин-1-они.

Експериментальна частина. Взаємодією метилових ефірів 3-аміно-3-арил-4,4,4-трифторобутанової кислоти з 2,5-диметокситетрагідрофураном в оцтовій кислоті при 70 °С отримані метилові ефіри 4,4,4-трифторо-3-арил-3-(1H-пірол-1-іл)бутанової кислоти, які при дії броміду бору в дихлорометані при кімнатній температурі циклізуються в 3-арил-3-трифторометил-2,3-дигідро-1H-піролізин-1-они. Структура всіх синтезованих сполук доведена методами хроматомас-спектрометрії та ІЧ-, ЯМР (¹H, ¹³C, ¹⁹F) спектроскопії.

Висновки. Розроблено ефективний двостадійний варіант синтезу 3-арил-3-трифторометил-2,3-дигідро-1H-піролізин-1-онів, який включає перетворення ефірів 3-аміно-3-арил-4,4,4-трифторобутанової кислоти в відповідні 3-(1H-пірол-1-іл)похідні та їх подальшу селективну внутрішньомолекулярну циклізацію в присутності надлишку броміду бору.

Ключевые слова: ефіри 3-аміно-3-арил-4,4,4-трифторобутанової кислоти; 2,5-диметокситетрагідрофуран; 3-арил-3-трифторометил-2,3-дигідро-1H-піролізин-1-они; бромід бору; циклоконденсація

Піролізин (піроло[1,2-*a*]пірол) є базовою структурною платформою значної кількості природних та синтетичних біоактивних сполук. Він входить до складу понад 600 алкалоїдів [1], а також є ключовим фрагментом синтетичних речовин з вираженою протипухлинною [2-5], протизапальною [6-8], аналгетичною [9], протидіабетичною [10] та психостимулюючою [11] дією. Серед найважливіших функціональних похідних цього типу сполук, в першу чергу, варто відзначити виділені з мікроорганізмів протипухлинні антибіотики клазаміцин А (**I**), клазаміцин В (**II**) [12], а також синтетичні нестероїдні протизапальні засоби лікофенон (**III**) та кеторолан (**IV**) [7] (схема 1).

Відомо, що фторовані гетероциклічні сполуки характеризуються високою фармакологічною активністю і є важливими субстанціями для створення багатьох лікарських препаратів [13]. У контексті їх дизайну на особливу увагу заслуговує введення трифторометильної групи в α -положення до атома азоту гетероциклу, що суттєво може позначитись на їх сорбції і транспортуванні всередині біологічних систем [14-17]. При цьому варто відзначити, що інформація, яка стосується CF_3 -вмісних піролізинів, обмежена всього-на-всього двома публікаціями [18, 19].

Загалом, типові методи синтезу піролізинових сполук базуються на внутрішньомолекулярній циклізації N-1-функціоналізованих [20-24] або C-2-функціоналізованих [25-29] піролів. У ключі першого підходу автори [20] використали реакцію Клауссона-Кааса [30, 31] естерів β -арил- β -амінокарбонових кислот для одержання β -арил- β -пірололіпропіонатів, які в подальшому були перетворені на 3-арилпіролізин-1-они. Нами з'ясовано, що такий варіант виявився продуктивним і у випадку метилових естерів β -аміно- β -арил- β -трифторометилкарбонових кислот **2a-e**, які були отримані з відповідних їм амінокислот **1a-e** [32].

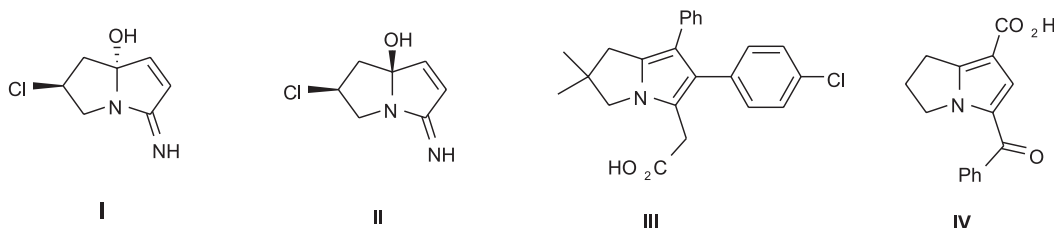


Схема 1

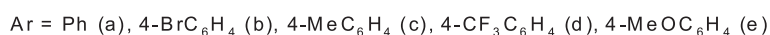
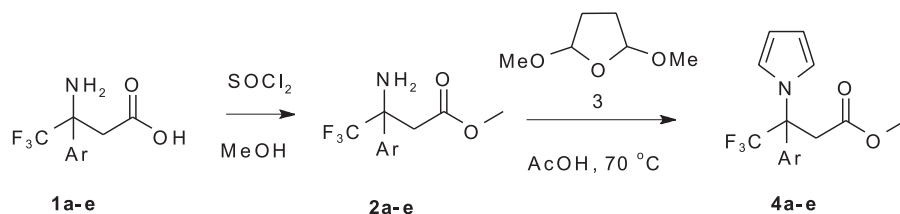


Схема 2

Встановлено, що естери **2a-e**, незважаючи на знижену нуклеофільність аміногрупи, викликану акцепторним впливом CF_3 -групи, взаємодіють із 2,5-диметокситетрагідрофураном **3** в оцтовій кислоті при 70 °C з утворенням метилових естерів β -(N-піроліл)карбонових кислот **4a-e** із виходами 75-89 % (схема 2).

Склад синтезованих N-функціональнозаміщених піролів **4a-e** узгоджується з результатами елементного аналізу та мас-спектрів (табл. 1), а структура доведена спектральними методами. Серед них показовими є спектри ЯМР ¹H, які містять синглети протонів метиленової групи при 3,47-3,52 м.ч. та два мультиплети протонів пірольного циклу відповідно при 6,13-6,29 та 6,75-6,86 м.ч.

Раніше автори праці [33] показали можливість м'якого циклоацилювання естерною групою положення 2 піролу при використанні броміду бору як каталізатора реакції Фріделя-Крафтса. Такий підхід виявився ефективним і для процесу внутрішньомолекулярної циклізації стерично утруднених піролів **4a-e**. Показано, що останні під дією надлишку броміду бору в розчині дихлорометану при кімнатній температурі легко перетворюються на 3-арил-3-трифторометил-2,3-дигідро-1H-піролізин **5a-d** із виходами 83-92 %. У випадку піролізину **5e**, який містить у положенні 3 метоксифенільний замісник, в умовах реакції під дією BBr_3 відбувається його диметилування, що приводить до генерування 4-гідроксифенільного замісника і утворення піролізину **5f** (схема 3).

Піролізини **5a-d** – в'язкі олієподібні речовини, а **5f** – кристалічна сполука (табл. 1), в ЯМР ¹H спектрах яких наявні дві пари дублетів АВ-системи діастереотопних метиленових протонів у діапазонах 3,21-3,28 та 3,69-3,75 м.ч. (табл. 2). Ацилювання піролідинового циклу до базового пірольного ядра доказово підтверджується спектрами ЯМР ¹³C із характерними синглетами атомів C-2 при

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення, мас-спектри та результати елементного аналізу сполук **2b-e**, **4a-e**, **5a-d,f**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
				C	H	N		C	H	N
2a	83	олія	248	53,62	4,71	5,73	C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₂	53,44	4,89	5,67
2b	73	42	326	40,37	3,27	4,16	C ₁₁ H ₁₁ BrF ₃ NO ₂	40,51	3,40	4,30
2c	75	31	262	55,05	5,54	5,33	C ₁₂ H ₁₄ F ₃ NO ₂	55,17	5,40	5,36
2d	80	олія	316	45,93	3,48	4,22	C ₁₂ H ₁₁ F ₆ NO ₂	45,72	3,52	4,44
2e	69	олія	278	51,78	5,15	4,94	C ₁₂ H ₁₄ F ₃ NO ₃	51,99	5,09	5,05
4a	87	олія	298	60,75	4,66	4,53	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ NO ₂	60,60	4,75	4,71
4b	82	олія	376	47,98	3,39	3,83	C ₁₅ H ₁₃ BrF ₃ NO ₂	47,89	3,48	3,72
4c	83	олія	312	61,58	5,09	4,71	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ NO ₂	61,73	5,18	4,50
4d	75	олія	366	52,85	3,70	3,78	C ₁₆ H ₁₃ F ₆ NO ₂	52,61	3,59	3,83
4e	89	олія	328	58,93	4,85	4,42	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ NO ₃	58,71	4,93	4,28
5a	83	олія	266	63,23	3,73	5,25	C ₁₄ H ₁₀ F ₃ NO	63,40	3,80	5,28
5b	88	олія	344	48,99	2,52	4,14	C ₁₄ H ₉ BrF ₃ NO	48,86	2,64	4,07
5c	92	олія	280	64,68	4,23	5,06	C ₁₅ H ₁₂ F ₃ NO	64,51	4,33	5,02
5d	87	олія	334	54,19	2,66	4,38	C ₁₅ H ₉ F ₆ NO	54,07	2,72	4,20
5f	77	128-129	282	59,61	3,60	4,87	C ₁₄ H ₁₀ F ₃ NO ₂	59,79	3,58	4,98

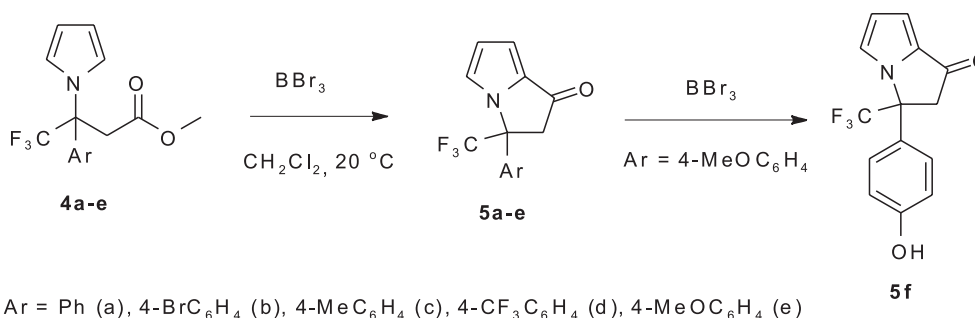


Схема 3

Таблиця 2

Дані спектрів ІЧ та ЯМР ¹H сполук **2b-e**, **4a-e**, **5a-d,f**

Сполука	ІЧ-спектр, ν, см ⁻¹ , C=O	ЯМР ¹ H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц)
1	2	3
2a	1734	2,37 с (2H, NH ₂), 3,00 д (1H, CH _{Ar} , J = 15,7), 3,27 д (1H, CH _{Br} , J = 15,7), 3,60 с (3H, CH ₃), 7,30-7,46 (3H _{аром}), 7,62 д (2H _{аром} , J = 7,5)
2b	1733	2,31 с (2H, NH ₂), 2,92 д (1H, CH ₂ , J = 15,8), 3,20 д (1H, CH ₂ , J = 15,8), 3,57 с (3H, CH ₃), 7,41-7,54 м (4H _{аром})
2c	1735	2,33 ш.с (5H, CH ₃ +NH ₂), 2,94 д (1H, CH ₂ , J = 15,8), 3,22 д (1H, CH ₂ , J = 15,8), 3,56 с (3H, CH ₃), 7,18 д (2H _{аром} , J = 8,4), 7,46 д (2H _{аром} , J = 8,4)
2d	1738	2,30 с (2H, NH ₂), 2,92 д (1H, CH ₂ , J = 15,8), 3,20 д (1H, CH ₂ , J = 15,8), 3,78 с (3H, OCH ₃), 6,88 д (2H _{аром} , J = 8,4), 7,48 д (2H _{аром} , J = 8,4)
2e	1736	2,36 с (2H, NH ₂), 3,01 д (1H, CH ₂ , J = 15,9), 3,29 д (1H, CH ₂ , J = 15,9), 3,60 с (3H, OCH ₃), 3,76 с (3H, OCH ₃), 7,66 д (2H _{аром} , J = 8,2), 7,76 д (2H _{аром} , J = 8,2)
4a	1740	3,53 с (2H, CH ₂), 3,56-3,60 м (3H, CH ₃), 6,24-6,29 м (2H _{пірол}), 6,83-6,86 м (2H _{пірол}), 7,33-7,37 м (2H _{аром}), 7,41-7,50 м (3H _{аром})

Продовження табл. 2

1	2	3
4b	1743	3,47 с (2H, CH ₂), 3,52 с (3H, CH ₃), 6,13-6,32 м (2H _{пірол}), 6,76-6,80 м (2H _{пірол}), 7,18 д (2H _{аром'} , J = 8,5), 7,50 д (2H _{аром'} , J = 8,5)
4c	1744	2,39 с (3H, CH ₃), 3,51 с (2H, CH ₂), 3,55 с (3H, CH ₃), 6,21-6,28 м (2H _{пірол}), 6,80-6,84 м (2H _{пірол}), 7,19-7,30 м (4H _{аром'})
4d	1745	3,55 ш.с (5H, CH ₃ +CH ₂), 6,25-6,28 м (2H _{пірол}), 6,81-6,84 м (2H _{пірол}), 7,48 (2H _{аром'} , J = 8,2), 7,67 (2H _{аром'} , J = 8,8)
4e	1710	3,49 с (2H, с), 3,54 с (3H, CH ₃), 3,84 с (3H, CH ₃), 6,23-6,27 м (2H _{пірол}), 6,81-6,84 м (2H _{пірол}), 6,91 д (2H _{аром'} , J = 9,3), 7,23-7,33 м (2H _{аром'})
5a	1704	3,25 д (1H, CH _{Ar} , J = 17,8), 3,73 д (1H, CH _{Br} , J = 17,8), 6,69 д (1H _{аром'} , J = 2,6), 6,90 д (1H _{аром'} , J = 2,6), 7,18 с (1H _{аром'}), 7,21-7,31 м (2H _{аром'}), 7,41 д (3H _{аром'} , J = 7,2)
5b	1706	3,20 д (1H, CH _{Ar} , J = 18,1), 3,72 д (1H, CH _{Br} , J = 18,1), 6,67-6,73 (1H), 6,91 д (1H _{аром'} , J = 3,8), 7,10 д (2H _{аром'} , J = 8,8), 7,15 с (1H _{аром'}), 7,54 (2H _{аром'} , J = 8,8)
5c	1709	2,34 с (3H, CH ₃), 3,21 д (1H, CH _{Ar} , J = 18,1), 3,69 д (1H, CH _{Br} , J = 18,1), 6,64-6,67 м (1H _{аром'}), 6,80-6,91 м (1H _{аром'}), 7,05-7,23 м (5H _{аром'})
5d	1705	3,22 д (1H, CH _{Ar} , J = 18,1), 3,76 д (1H, CH _{Br} , J = 18,1), 6,69-6,76 м (1H _{аром'}), 6,86-6,96 м (1H _{аром'}), 7,10-7,20 м (1H _{аром'}), 7,37 д (2H _{аром'} , J = 8,2), 7,69 д (2H _{аром'} , J = 8,23)
5f	1706	3,25 д (1H, CH _{Ar} , J = 18,1), 3,75 д (1H, CH _{Br} , J = 18,1), 6,69 с (1H _{аром'}), 6,81-6,99 м (3H _{аром'}), 7,08 д (2H _{аром'} , J = 8,2), 7,21 с (1H _{аром'}). Протони групи OH знаходяться в обміні з молекулами води дейтеророзчинника.

51,34-51,72 м.ч., С-1 при 184,69-185,16 м.ч., а також кватретами атомів С-3 при 67,51-68,11 м.ч. із КССВ 27-30 Гц за рахунок розщеплення на атомах фтору групи CF₃ (табл. 3).

Наявність у структурі синтезованих сполук піроліденового ядра із синтетично привабливим метиленкарбонільним фрагментом створює сприятливі умови для їх спрямованої модифікації різноманітними біоформними ациклічними та гетероциклічними угрупованнями, що буде предметом подальшого дослідження.

Експериментальна хімічна частина

¹H-спектри сполук у таблетках або в пластинах KBr записані на приладі Bruker Vertes 70. Спектри ЯМР ¹H одержані на спектрометрі Varian VXR-400 (399,97 МГц) в імпульсному Фур'є-режимі у розчинах CDCl₃, спектри ¹³C отримані на спектрометрі Varian VXR-400 (125,74 МГц) в імпульсному Фур'є-режимі у розчинах CDCl₃, внутрішній стандарт TMS. Хроматома-спектри одержані на приладі Agilent LC/MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4,6 × 15 мм, 1,8 мкм (PN 82(c) 75-932); розчинник DMSO, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз здійснений на приладі PerkinElmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури плавлення визначені на столику Кофлера і невідкореговані.

Метил 3-аміно-3-арил-4,4,4-трифторобу- ноати 2a-e. До розчину 3 ммоль амінокислоти **1a-e** в 10 мл сухого метанолу додавали при пере- мішуванні по краплях при 0 °С 0,90 г (7,5 ммоль) тіонілхлориду і перемішували впродовж 4 год при 50 °С. Реакційну суміш упарювали, до залишку до- давали 15 мл води, промивали 5 мл дихлороме- тану, нейтралізували водним 1М розчином NaHCO₃, екстрагували дихлорометаном (2 × 10 мл). Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ та упарювали.

Метил 3-арил-4,4,4-трифторо-3-(1H-пірол- 1-іл)бутаноати 4a-e. До розчину 2,5 ммоль есте- ру **2a-e** в 10 мл оцтової кислоти додавали 0,33 г (2,5 ммоль) 2,5-диметокситетрагідрофурану та перемішували впродовж 6 год при 70 °С. Реакцій- ну суміш упарювали, до залишку додавали 15 мл водного 1М розчину NaHCO₃ та екстрагували ди- хлорометаном (3 × 10 мл). Органічний шар про- мивали водою (2 × 10 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ і випарювали.

3-Арил-3-(трифторометил)-2,3-дигідро-1H- піролізин-1-они 5a-d,f. До розчину 2,76 г (11 ммоль) ВВг₃ в 10 мл сухого дихлорометану при 0 °С дода- вали при перемішуванні розчин 2 ммоль сполу- ки **4a-e** в 5 мл сухого дихлорометану. Реакційну суміш перемішували впродовж 6 год при 20 °С, виливали на 10 г льоду, органічний шар проми-

Таблиця 3

Дані спектрів ЯМР ^{19}F та ЯМР ^{13}C сполук **2b-e**, **4a-e**, **5a-d,f**

Сполука	ЯМР ^{19}F спектр, δ , м.ч.	ЯМР ^{13}C спектр, δ , м.ч. (J , Гц)
2a	-79,01	40,42 (OMe), 51,90 (C-2), 60,72к (C-3, $^2J_{\text{C-F}} = 26,2$), 126,09 к (CF $_3$, $^1J_{\text{C-F}} = 286,0$), 126,71 (C $_{\text{аром}}$), 128,38 (C $_{\text{аром}}$), 128,51 (C $_{\text{аром}}$), 137,32 (C $_{\text{аром}}$), 170,03 (C=O)
2b	-79,08	40,35 (OMe), 52,02 (C-2), 60,55 к (C-3, $^2J_{\text{C-F}} = 31,5$), 122,97 (C $_{\text{аром}}$), 127,15 к (CF $_3$, $^1J_{\text{C-F}} = 284,6$), 128,59 (C $_{\text{аром}}$), 131,58 (C $_{\text{аром}}$), 136,38 (C $_{\text{аром}}$), 169,79 (C=O)
2c	-79,63	20,93 (Me), 40,37 (OMe), 51,83 (C-2), 60,49 к (C-3, $^2J_{\text{C-F}} = 26,1$), 126,25к (CF $_3$, $^1J_{\text{C-F}} = 285,1$), 126,53 (C $_{\text{аром}}$), 129,12 (C $_{\text{аром}}$), 134,31 (C $_{\text{аром}}$), 138,28 (C $_{\text{аром}}$), 170,09 (C=O)
2d	-78,86, -62,83	40,35 (OMe), 52,04 (C-2), 60,76 к (C-3, $^2J_{\text{C-F}} = 29,1$), 124,10 к (CF $_3$, $^1J_{\text{C-F}} = 274,1$), 125,35 к (C $_{\text{аром}}$, $^3J_{\text{C-F}} = 4,0$), 125,39 к (CF $_3$, $^1J_{\text{C-F}} = 285,1$), 127,33 (C $_{\text{аром}}$), 130,75 к (C $_{\text{аром}}$, $^2J_{\text{C-F}} = 33,1$), 141,26 (C $_{\text{аром}}$), 169,66 (C=O)
2e	-79,34	40,45 (OMe), 51,84 (C-2), 55,17 (C $_6\text{H}_4\text{OMe}$), 60,30к (C-3, $^2J_{\text{C-F}} = 28,1$), 113,69 (C $_{\text{аром}}$), 126,11 к (CF $_3$, $^1J_{\text{C-F}} = 285,1$), 127,96 (C $_{\text{аром}}$), 129,13 (C $_{\text{аром}}$), 159,55 (C $_{\text{аром}}$), 170,08 (C=O)
4a	-71,25	40,53 (OMe), 52,10 (C-2), 68,50 к (C-3, $^2J_{\text{C-F}} = 27,1$), 108,90 (C $_{\text{аром}}$), 121,63 (C $_{\text{аром}}$), 125,00 к (CF $_3$, $^1J_{\text{C-F}} = 289,1$), 127,68 (C $_{\text{аром}}$), 128,32 (C $_{\text{аром}}$), 129,11 (C $_{\text{аром}}$), 135,65 (C $_{\text{аром}}$), 167,61 (C=O)
4b	-72,01	40,20 (OMe), 52,23 (C-2), 68,19 к (C-3, $^2J_{\text{C-F}} = 27,1$), 109,22 (C $_{\text{аром}}$), 121,47 (C $_{\text{аром}}$), 123,59 (C $_{\text{аром}}$), 124,36 к (CF $_3$, $^1J_{\text{C-F}} = 289,0$), 129,51 (C $_{\text{аром}}$), 131,51 (C $_{\text{аром}}$), 134,68 (C $_{\text{аром}}$), 167,44 (C=O)
4c	-71,44	21,05 (Me), 40,43 (OMe), 52,10 (C-2), 68,32 к (C-3, $^2J_{\text{C-F}} = 28,1$), 108,77 (C $_{\text{аром}}$), 121,58 (C $_{\text{аром}}$), 125,02 к (CF $_3$, $^1J_{\text{C-F}} = 290,1$), 127,64 (C $_{\text{аром}}$), 129,00 (C $_{\text{аром}}$), 132,49 (C $_{\text{аром}}$), 139,07 (C $_{\text{аром}}$), 167,72 (C=O)
4d	-71,36, -62,97	40,23 (OMe), 52,24 (C-2), 68,18 к (C-3, $^2J_{\text{C-F}} = 28,1$), 109,42 (C $_{\text{аром}}$), 121,45 (C $_{\text{аром}}$), 123,65 к (CF $_3$, $^1J_{\text{C-F}} = 273,1$), 125,39 к (CF $_3$, $^1J_{\text{C-F}} = 286,1$), 128,32 (C $_{\text{аром}}$), 131,29 к (C $_{\text{аром}}$, $^2J_{\text{C-F}} = 33,1$), 139,66 (C $_{\text{аром}}$), 167,30 (C=O)
4e	-71,63	40,42 (OMe), 52,11 (C-2), 55,26 (C $_6\text{H}_4\text{OMe}$), 68,11 к (C-3, $^2J_{\text{C-F}} = 27,1$), 108,79 (C $_{\text{аром}}$), 113,57 (C $_{\text{аром}}$), 121,54 (C $_{\text{аром}}$), 125,02 к (CF $_3$, $^1J_{\text{C-F}} = 285,1$), 127,18 (C $_{\text{аром}}$), 129,19 (C $_{\text{аром}}$), 159,89 (C $_{\text{аром}}$), 167,75 (C=O)
5a	-74,87	51,58 (C-2), 67,84 к (C-3, $^2J_{\text{C-F}} = 28,9$), 109,03 (C $_{\text{аром}}$), 118,13 (C $_{\text{аром}}$), 124,06 (C $_{\text{аром}}$), 125,11 к (CF $_3$, $^1J_{\text{C-F}} = 284,2$), 125,96 (C $_{\text{аром}}$), 129,27 (C $_{\text{аром}}$), 129,43 (C $_{\text{аром}}$), 133,94 (C $_{\text{аром}}$), 135,96 (C $_{\text{аром}}$), 184,69 (C=O)
5b	-74,42	51,34 (C-2), 67,51 к (C-3, $^2J_{\text{C-F}} = 27,1$), 109,25 (C $_{\text{аром}}$), 118,43 (C $_{\text{аром}}$), 124,20 к (CF $_3$, $^1J_{\text{C-F}} = 283,1$), 123,80 (C $_{\text{аром}}$), 127,37 (C $_{\text{аром}}$), 132,47 (C $_{\text{аром}}$), 133,87 (C $_{\text{аром}}$), 135,03 (C $_{\text{аром}}$), 184,69 (C=O)
5c	-75,05	20,98 (Me), 51,60 (C-2), 67,70 к (C-3, $^2J_{\text{C-F}} = 29,1$), 108,95 (C $_{\text{аром}}$), 118,02 (C $_{\text{аром}}$), 124,85 к (CF $_3$, $^1J_{\text{C-F}} = 285,1$), 124,04 (C $_{\text{аром}}$), 125,55 (C $_{\text{аром}}$), 129,87 (C $_{\text{аром}}$), 132,94 (C $_{\text{аром}}$), 133,88 (C $_{\text{аром}}$), 139,47 (C $_{\text{аром}}$), 184,84 (C=O)
5d	-74,67, 63,59	51,25 (C-2), 67,57 к (C-3, $^2J_{\text{C-F}} = 31,1$), 109,42 (C $_{\text{аром}}$), 118,62 (C $_{\text{аром}}$), 124,15 к (CF $_3$, $^1J_{\text{C-F}} = 272,1$), 125,67 к (CF $_3$, $^1J_{\text{C-F}} = 284,1$), 126,25 (C $_{\text{аром}}$), 126,33 (C $_{\text{аром}}$), 131,79 к (C $_{\text{аром}}$, $^2J_{\text{C-F}} = 33,1$), 133,89 (C $_{\text{аром}}$), 139,87 (C $_{\text{аром}}$), 183,79 (C=O)
5f	-74,80	51,72 (C-2), 67,63 к (C-3, $^2J_{\text{C-F}} = 30,1$), 109,82 (C $_{\text{аром}}$), 116,12 (C $_{\text{аром}}$), 118,44 (C $_{\text{аром}}$), 124,77 к (CF $_3$, $^1J_{\text{C-F}} = 286,1$), 124,79 (C $_{\text{аром}}$), 127,13 (C $_{\text{аром}}$), 127,21 (C $_{\text{аром}}$), 133,59 (C $_{\text{аром}}$), 156,99 (C $_{\text{аром}}$), 185,96 (C=O)

вали водою (3 × 10 мл), сушили над безводним Na $_2$ SO $_4$ і випарювали.

Висновки

Розроблено ефективний двостадійний варіант синтезу біологічно привабливих 3-арил-3-трифторометил-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-1-онів,

який передбачає послідовне перетворення метилових естерів β -аміно- β -арил- β -трифторометилкарбонових кислот під дією 2,5-диметокситетрагідрофурану на метилові естери β -(*N*-піроліл)карбонових кислот та їх подальшу внутрішньомолекулярну циклізацію, промотовану бромідом бору.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Smit, L. W. Plant sources of hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids / L. W. Smith, C. C. J. Culvenor // *J. Nat. Prod.* – 1981. – Vol. 44, Issue 2. – P. 129–152. <https://doi.org/10.1021/np50014a001>
2. Belal, A. Pyrrolizines: promising scaffolds for anticancer drugs / A. Belal, El-Gendy Bel-D // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 22, Issue 1. – P. 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.11.040>
3. Jarosinski, M. A. Synthesis, chemical reactivity, and antitumor evaluation of congeners of carmethizole hydrochloride, an experimental acylated vinylous carbinolamine tumor inhibitor / M. A. Jarosinski, P. S. Reddy, W. K. Anderson // *J. Med. Chem.* – 1993. – Vol. 36, Issue 23. – P. 3618–3627. <https://doi.org/10.1021/jm00075a017>
4. DNA-directed alkylating agents. 7. Synthesis, DNA interaction, and antitumor activity of bis(hydroxymethyl)- and bis(carbamate)-substituted pyrrolizines and imidazoles / G. J. Atwell, J.-Y. Fan, K. Tan et al. // *J. Med. Chem.* – 1998. – Issue 41. – P. 4744–4754. <https://doi.org/10.1021/jm9803119>
5. Arylpyrrolizines as inhibitors of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 (mPGES-1) or as dual inhibitors of mPGES-1 and 5-lipoxygenase (5-LOX) / A. J. Liedtke, P. R. W. E. F. Keck, F. Lehmann et al. // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52, Issue 15. – P. 4968–4972. <https://doi.org/10.1021/jm900481c>
6. (6,7-Diaryldihydropyrrolizin-5-yl)acetic acids, a novel class of potent dual inhibitors of both cyclooxygenase and 5-lipoxygenase / S. A. Laufer, J. Augustin, G. Dannhardt et al. // *J. Med. Chem.* – 1994. – Vol. 37, Issue 12. – P. 1894–1897. <https://doi.org/10.1021/jm00038a021>
7. Novel substituted and fused pyrrolizine derivatives: synthesis, anti-inflammatory and ulcerogenicity studies / S. E. Abbas, F. M. Awadallah, N. A. Ibrahim et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45, Issue 12. – P. 482–491. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.10.031>
8. Barsoum, F. F. Synthesis and molecular modeling studies of anti-inflammatory active 1H-pyrrolizine-5-carboxamides / F. F. Barsoum // *Arch. Pharm.* – 2010. – Vol. 344, Issue 1. – P. 56–65. <https://doi.org/10.1002/ardp.201000166>
9. Synthesis of 5-aryl-1,2-dihydro-1-pyrrolizines / H. Yu, F. Wang, S. F. Zhang // *Chin. Chem. Lett.* – 2003. – Vol. 14, Issue 6. P. 565–568.
10. Ritthiwigrom, T. Synthesis of polyhydroxylated pyrrolizidine and indolizidine compounds and their glycosidase inhibitory activities / T. Ritthiwigrom, R. J. Nash, S. G. Pyne // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66, Issue 48. – P. 9340–9347. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.10.008>
11. Synthesis and preliminary study of psychotropic effect of alkylamino and imino pyrrolo[1,2-a]indoles / S. Rault, J. C. Lancelot, L. Bouyazza et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 1991. – Vol. 26, Issue 9. – P. 939–946. DOI: [https://doi.org/10.1016/0223-5234\(91\)90136-b](https://doi.org/10.1016/0223-5234(91)90136-b)
12. Buechter, D. D. Studies on the pyrrolizidine antitumor agent, clazamycin: interconversion of clazamycins A and B / D. D. Buechter, D. E. Thurston // *J. Nat. Prod.* – 1987. – Vol. 50, Issue 3. – P. 360–367. <https://doi.org/10.1021/np50051a004>
13. Fluorine in pharmaceutical industry: fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001–2011) / J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña et al. // *Chem. Rev.* – 2014. – Vol. 114, Issue 4. – P. 2432–2506. <https://doi.org/10.1021/cr4002879>
14. Schierlinger, C. Peptide modification by introduction of α -trifluoromethyl α -amino acids via 4-trifluoromethyl-1,3-oxazolidin-2,5-diones / C. Schierlinger, K. Burger // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – Vol. 33, Issue 2. – P. 193–194. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(92\)88047-9](https://doi.org/10.1016/0040-4039(92)88047-9)
15. A novel nucleoside phosphoramidite synthon derived from 1R, 2S-ephedrine / R. P. Iyer, D. Yu, N.-H. Ho et al. // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1995. – Vol. 6, Issue 5. – P. 1051–1054. DOI: [https://doi.org/10.1016/0957-4166\(95\)00122-6](https://doi.org/10.1016/0957-4166(95)00122-6)
16. Chandra Sheker Reddy, A. Fluoro organics: facile syntheses of novel 2- or 4-trifluoromethyl-1H-arylo-1,5-diazepines, oxazepines, thiazepines, 2-(1,1,1-trifluoroacetyl)imidazoles, oxazoles and thiazoles / A. Chandra Sheker Reddy, P. Shanthan Rao, R. Venkataratnam // *Tetrahedron.* – 1997. – Vol. 53, Issue 16. – P. 5847–5854. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(97\)00244-5](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(97)00244-5)
17. Synthesis of 2-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine derivatives / M. Kawase, M. Niwa, M. Nozaki et al. // *Heterocycles.* – 1998. – Vol. 48, Issue 3. – P. 555–560. <https://doi.org/10.3987/com-97-8090>
18. Synthesis of dimethyl 1-(trifluoromethyl)-3H-pyrrolizine-2,3-dicarboxylate using phosphorus compounds / M. Kalantari, M. Reza Islami, Z. Hassani et al. // *Arkivoc.* – Issue X. – P. 55–62. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0007.a07>
19. Semenov, V. V. Oligomerization in the reaction of acetylacetone with organic diisocyanates / V. V. Semenov, N. V. Zolotareva, A. Y. Dolgonosova // *Russ. J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 45, Issue 6. – P. 936–938. DOI: <https://doi.org/10.1134/s1070428009060232>
20. New aromatase inhibitors. Synthesis and biological activity of aryl-substituted pyrrolizine and indolizine derivatives / P. Sonnet, P. Dallemagne, J. Guillon et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 8, Issue 5. – P. 945–955. [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(00\)00024-9](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(00)00024-9)
21. A new approach to the synthesis of pyrrolizines: a one-pot procedure from 2H-pyrroles / P. F. Belloir, A. Laurent, P. Mison et al. // *Synthesis.* – 1986. – Issue 08. – P. 683–686. <https://doi.org/10.1055/s-1986-31750>
22. Synthesis of chiral pyrrolo[1,2-c]thiazoles via intramolecular dipolar cycloaddition of münchnones: an interesting rearrangement to Ppyrrolo[1,2-c]thiazines / T. M. V. D. Pinho e Melo, M. I. L. Soares, J. A. Paixão et al. // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67, Issue 12. – P. 4045–4054. <https://doi.org/10.1021/jo010807p>
23. Yavari, I. Efficient synthesis of 5,6,7-trisubstituted 1H-pyrrolizines / I. Yavari, M. Adib // *Tetrahedron.* – 2001. – Vol. 57, Issue 27. – P. 5873–5878. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(01\)00525-7](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(01)00525-7)
24. Tasgin, D. I. Ring annulation versus alkylation of pyrrole with α -phosphoryl- α,β -unsaturated ketones / D. I. Tasgin, C. Unaleroglu // *Tetrahedron.* – 2016. – Vol. 72, Issue 39. – P. 5934–5942. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.08.045>
25. Synthesis of pyrrolizin-3-ones by flash vacuum pyrolysis of pyrrol-2-ylmethylidene Meldrum's acid derivatives and 3-(pyrrol-2-yl)propenoic ester / E. S. Campbell, C. M. Comer, A. P. Derbyshire et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1997. – Vol. 1, Issue 15. – P. 2195–2202. <https://doi.org/10.1039/a701749i>
26. An efficient synthetic route for pyrrolizinone synthesis through functionalized C-Alkylpyrroles / C. Unaleroglu, D. I. Tasgin, S. Aytac et al. // *Synthesis.* – 2009. – Issue 19. – P. 3243–3250. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216951>
27. Tasgin, D. I. Michael addition of N-heteroaromatics to vinylphosphonates and synthesis of phosphoryl pyrrolizones by cyclization of Michael adducts / D. I. Tasgin, C. Unaleroglu // *Synthesis.* – 2013. – Issue 02. – P. 193–198. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1317894>
28. Tandem radical-electrophilic annulations to pyrrole / J. H. Byers, A. De Witt, C. G. Nasveschuk et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45, Issue 35. – P. 6587–6590. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.07.037>
29. Unaleroglu, C. Gadolinium triflate catalyzed alkylation of pyrroles: efficient synthesis of 3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine derivatives / C. Unaleroglu, A. Yazici // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63, Issue 25. – P. 5608–5613. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.04.018>
30. Clauson-Kaas, N. Preparation of cis- and trans 2,5-dimethoxy-2-(acetamidomethyl)-2,5-dihydrofuran, of cis- and trans 2,5-dimethoxy-2-(acetamidomethyl)-tetrahydrofuran and of 1-phenyl-2-(acetamidomethyl)-pyrrole / N. Clauson-Kaas, Z. Tyle // *Acta Chem. Scand.* – 1952. – Vol. 6. – P. 667–670. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.06-0667>
31. The Preparation of pyrroles from furans / N. Clauson-Kaas, N. Elming et al. // *Acta Chem. Scand.* – 1952. – Vol. 6. – P. 867–874. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.06-0867>
32. Синтез 3-амино-3-фенил-4,4,4-трифтормасляной кислоты (β -трифторометил- β -фенил- β -аланина) / М. Е. Колычева, И. И. Герус, Ю. Л. Ягупольский, В. П. Кухарь // *Журн. орг. химии.* – 1991. – Т. 27, Вып. 1. – С. 117–121.
33. Jefford, C. W. Short, enantiospecific syntheses of indolizidines 209 B and 209 D, and piclavine A from diethyl-L-glutamate / C. W. Jefford, K. Sienkiewicz, S. R. Thornton // *Helv. Chim. Acta.* – 1995. – Vol. 78, Issue 6. – P. 1511–1524. <https://doi.org/10.1002/hlca.19950780610>

References

- Smith, L. W., Culvenor, C. C. J. (1981). Plant sources of hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids. *Journal of Natural Products*, 44 (2), 129–152. <https://doi.org/10.1021/np50014a001>
- Belal, A., El-Gendy Bel-D. (2014). Pyrrolizines : promising scaffolds for anticancer drugs. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 22 (1), 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.11.040>
- Jarosinski, M. A., Reddy, P. S., Anderson, W. K. (1993). Synthesis, chemical reactivity, and antitumor evaluation of congeners of carmethizole hydrochloride, an experimental acylated vinyllogous carbinolamine tumor inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 36 (23), 3618–3627. <https://doi.org/10.1021/jm00075a017>
- Atwell, G. J., Fan, J.-Y., Tan, K. & Denny, W. (1998). DNA-directed alkylating agents. 7. Synthesis, DNA interaction, and antitumor activity of bis(hydroxymethyl)- and bis(carbamate)-substituted pyrrolizines and imidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41, 4744–4754. <https://doi.org/10.1021/jm9803119>
- Liedtke, A. J., Keck, P. R. W. E. F., Lehmann, F., Koeberle, A., Werz, O., Laufer, S. A. (2009). Arylpyrrolizines as inhibitors of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 (mPGES-1) or as dual inhibitors of mPGES-1 and 5-lipoxygenase (5-LOX). *Journal of Medicinal Chemistry*, 52 (15), 4968–4972. <https://doi.org/10.1021/jm900481c>
- Laufer, S. A., Augustin, J., Dannhardt, G., Kiefer, W. (1994). (6,7-Diaryldihydropyrrolizin-5-yl)acetic acids, a novel class of potent dual inhibitors of both cyclooxygenase and 5-lipoxygenase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 37 (12), 1894–1897. <https://doi.org/10.1021/jm00038a021>
- Abbas, S. E., Awadallah, F. M., Ibrahim, Gouda, A. M. (2010). Novel substituted and fused pyrrolizine derivatives : synthesis, anti-inflammatory and ulcerogenicity studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (2), 482–491. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.10.031>
- Barsoum, F. F. (2011). Synthesis and molecular modeling studies of anti-inflammatory active 1H-pyrrolizine-5-carboxamides. *Archiv der Pharmazie*, 344 (1), 56–65. <https://doi.org/10.1002/ardp.201000166>
- Yu, H., Wang, F., Zhang, S. F. (2003). Synthesis of 5-aryl-1,2-dihydro-1-pyrrolizones. *Chinese Chemical Letters*, 14 (6), 565–568.
- Ritthiwigrom, T., Nash, R. J. & Pyne, S. G. (2010). Synthesis of polyhydroxylated pyrrolizidine and indolizidine compounds and their glycosidase inhibitory activities. *Tetrahedron*, 66 (48), 9340–9347. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.10.008>
- Rault, S., Lancelot, J. C., Bouyazza, L., Robba, M., Quermonne, M. A., Nammathao, B., Louchahi-Raoul, J. & Marcy, R. (1991). Synthesis and preliminary study of psychotropic effect of alkylamino and iminopyrrolo[1,2-a]indoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 26, 939–946. [https://doi.org/10.1016/0223-5234\(91\)90136-b](https://doi.org/10.1016/0223-5234(91)90136-b)
- Buechter, D. D., Thurston, D. E. (1987). Studies on the pyrrolizidine antitumor agent, clazamycin: interconversion of clazamycins A and B. *Journal of Natural Products*, 50 (3), 360–367. <https://doi.org/10.1021/np50051a004>
- Wang, J., Sánchez-Roselló, M., Aceña, J. L., del Pozo, C., Sorochinsky, A. E., Fustero, S., ... Liu, H. (2013). Fluorine in Pharmaceutical Industry: Fluorine-Containing Drugs Introduced to the Market in the Last Decade (2001–2011). *Chemical Reviews*, 114 (4), 2432–2506. <https://doi.org/10.1021/cr4002879>
- Schierlinger, C., Burger, K. (1992). Peptide modification by introduction of α -trifluoromethyl α -amino acids via 4-trifluoromethyl-1,3-oxazolidin-2,5-diones. *Tetrahedron Letters*, 33 (2), 193–194. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(92\)88047-9](https://doi.org/10.1016/0040-4039(92)88047-9)
- Iyer, R. P., Yu, D., Ho, N.-H., Tan, W., & Agrawal, S. (1995). A novel nucleoside phosphoramidite synthon derived from 1R, 2S-ephedrine. *Tetrahedron: Asymmetry*, 6 (5), 1051–1054. [https://doi.org/10.1016/0957-4166\(95\)00122-6](https://doi.org/10.1016/0957-4166(95)00122-6)
- Chandra Sheker Reddy, A., Shanthan Rao, P., Venkataratnam, R. (1997). Fluoro organics : facile syntheses of novel 2- or 4-trifluoromethyl-1H-arylo-1,5-diazepines, oxazepines, thiazepines, 2-(1,1,1-trifluoroacetyl)imidazoles, oxazoles and thiazoles. *Tetrahedron*, 53 (16), 5847–5854. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(97\)00244-5](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(97)00244-5)
- Kawase, M., Niwa, M., Nozaki, M. & Motonashi, N. (1998). Synthesis of 2-trifluoromethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine derivatives. *Heterocycles*, 48 (3), 555–560. <https://doi.org/10.3987/com-97-8090>
- Kalantari, M., Reza Islami, M., Hassani, Z. & Saidi, K. (2006). Synthesis of dimethyl 1-(trifluoromethyl)-3-pyrrolizine-2,3-dicarboxylate using phosphorus compounds. *Arxivoc*, X, 55–62. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0007.a07>
- Semenov, V. V., Zolotareva, N. V., Dolgonosova, A. Y. (2009). Oligomerization in the reaction of acetylacetone with organic diisocyanates. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 45 (6), 936–938. <https://doi.org/10.1134/s1070428009060232>
- Sonnet, P., Dallemagne, P., Guillon, J., Enguehard, C., Stiebing, S., Tanguy, J., ... Séralini, G.-E. (2000). New aromatase inhibitors. Synthesis and biological activity of aryl-substituted pyrrolizine and indolizine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 8 (5), 945–955. [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(00\)00024-9](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(00)00024-9)
- Belloir, P. F., Laurent, A., Mison, P., Lesniak, S., & Bartnik, R. (1986). A New Approach to the Synthesis of Pyrrolizines: A One-pot Procedure from 2H-Pyrroles. *Synthesis*, 1986 (08), 683–686. <https://doi.org/10.1055/s-1986-31750>
- Pinho e Melo, T. M. V. D., Soares, M. I. L., Paixão, J. A., Beja, A. M., Silva, M. R., Alte da Veiga, L., & Pessoa, J. C. (2002). Synthesis of Chiral Pyrrolo[1,2-c]thiazoles via Intramolecular Dipolar Cycloaddition of Münchnones: An Interesting Rearrangement to Pyrrolo[1,2-c]thiazines. *The Journal of Organic Chemistry*, 67 (12), 4045–4054. <https://doi.org/10.1021/jo010807p>
- Yavari, I., Adib, M. (2001). Efficient synthesis of 5,6,7-trisubstituted 1H-pyrrolizines. *Tetrahedron*, 57 (27), 5873–5878. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(01\)00525-7](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(01)00525-7)
- Tasgin, D. I., Unaleroglu, C. (2016). Ring annulation versus alkylation of pyrrole with α -phosphoryl- α,β -unsaturated ketones. *Tetrahedron*, 72 (39), 5934–5942. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.08.045>
- Campbell, S. E., Comer, M. C., Derbyshire, P. A., Despinoy, X. L. M., McNab, H., Morrison, R., ... Thornley, C. (1997). Synthesis of pyrrolizine-3-ones by flash vacuum pyrolysis of pyrrol-2-ylmethylidene Meldrum's acid derivatives and 3-(pyrrol-2-yl)propenoic esters. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (15), 2195–2202. <https://doi.org/10.1039/a701749i>
- Unaleroglu, C., Tasgin, D., Aytac, S., & Temelli, B. (2009). An Efficient Synthetic Route for Pyrrolizone Synthesis through Functionalized C-Alkylpyrroles. *Synthesis*, 2009 (19), 3243–3250. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216951>
- Tasgin, D. I., Unaleroglu, C. (2013). Michael addition of N-heteroaromatics to vinylphosphonates and synthesis of phosphoryl pyrrolizones by cyclization of Michael adducts. *Synthesis*, 45 (02), 193–198. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1317894>
- Byers, J. H., DeWitt, A., Nasveschuk, C. G., & Swigor, J. E. (2004). Tandem radical-electrophilic annulations to pyrrole. *Tetrahedron Letters*, 45 (35), 6587–6590. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.07.037>
- Unaleroglu, C., Yazici, A. (2007). Gadolinium triflate catalyzed alkylation of pyrroles : efficient synthesis of 3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine derivatives. *Tetrahedron*, 63 (25), 5608–5613. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.04.018>
- Clauson-Kaas, N., Tyle, Z., Rottenberg, M., Stenhagen, E., & Östling, S. (1952). Preparation of Cis- and Trans 2,5-Dimethoxy-2-(acetamidomethyl)-2,5-dihydrofuran, of Cis- and Trans 2,5-Dimethoxy-2-(acetamidomethyl)-tetrahydrofuran and of 1-Phenyl-2-(acetamidomethyl)-pyrrole. *Acta Chemica Scandinavica*, 6, 667–670. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.06-0667>
- Elming, N., Clauson-Kaas, N., Rottenberg, M., Stenhagen, E., & Östling, S. (1952). The Preparation of Pyrroles from Furans. *Acta Chemica Scandinavica*, 6, 867–874. <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.06-0867>
- Kolicheva, M. E., Gerus, I. I., Yagupolskiy, Yu. L. & Kuchar, V. P. (1991). *Zhurnal organicheskoy khimii*, 27 (1), 117–121.
- Jefford, C. W., Sienkiewicz, K., Thornton, S. R. (1995). Short, enantiospecific syntheses of indolizidines 209 B and 209 D, and pliclavine a from diethyl-L-Glutamate. *Helvetica Chimica Acta*, 78 (6), 1511–1524. <https://doi.org/10.1002/hlca.19950780610>