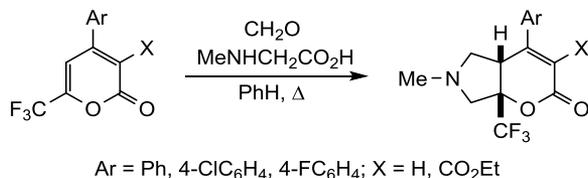


Синтез 4-арил-6-метил-7а-(трифторметил)- 2,4а,5,6,7,7а-гексагидропирано[2,3-с]пиррол-2-онов из 4-арил-6-(трифторметил)-2-пиранов, саркозина и формальдегида

Сергей А. Усачев¹, Наталья В. Попова¹,
Владимир С. Мошкин¹, Вячеслав Я. Сосновских^{1*}

¹ Институт естественных наук
Уральского федерального университета
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия;
e-mail: vy.sosnovskikh@urfu.ru

Поступило 27.10.2015
Принято 29.10.2015



4-Арил-6-(трифторметил)-2-пираны реагируют с нестабилизированным азометин-илидом, полученным из саркозина и формальдегида в кипящем бензоле в течение 6 ч, образуя в результате [3+2] циклоприсоединения 4-арил-6-метил-7а-(трифторметил)-2,4а,5,6,7,7а-гексагидропирано[2,3-с]пиррол-2-оны с выходами 42–56%. В случае 4-арил-3-карбэтокси-6-(трифторметил)-2-пиранов, помимо соответствующих пирано[2,3-с]пирролидинов (выходы 66–71%), в качестве побочных продуктов выделены 4-арил-1-метил-2-(трифторметил)пирролы.

Ключевые слова: азометин-илиды, пирано[2,3-с]пирролидины, 2-пираны, пирролы, [3+2] циклоприсоединение.

Производные 2*H*-пиран-2-она (2-пирана) играют важную роль в живой природе¹ и проявляют широкий спектр биологической активности: антимикробную, противогрибковую, цито-, фито- и нейротоксическую активность.² Кроме того, благодаря электрофильным атомам С-2,6, они имеют большой синтетический потенциал и применяются для получения различных ароматических и гетероциклических соединений.¹ Помимо взаимодействия с нуклеофильными агентами, 2-пираны склонны к реакциям [4+2] циклоприсоединения в качестве диена и диенофила,³ а также [4+3]⁴ и [3+2]⁵ циклоприсоединения в качестве 4π- и 2π-диполярфилов. Однако сведения о реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием пиранов весьма ограничены. Известно лишь, что с такими 1,3-диполями, как азометин-илиды, 4-пираны дают продукты [3+2] циклоприсоединения,⁶ а метилкумалат (метил-2-оксо-2*H*-пиран-5-карбоксилат) как 4π-компонента реагирует по пути [4+3] циклоприсоединения с последующим декарбоксилированием и образованием функционализированных производных азепина.^{4b}

Активация 2-пиранов введением электроноакцепторной группы CF₃ в положение 6 делает эту гетероциклическую систему еще более электрофильной, что, в свою очередь, существенно повышает ее синтетическую ценность. Так, 4-арил-6-(трифторметил)-2-пираны легко реагируют с ацетатом аммония,^{7,8} азидом натрия⁹ и 2,3-дигидрофураном.⁷ Кроме того, на их основе через последовательность реакции Дильса–Альдера и ретро-реакции Дильса–Альдера с цианамидом и бензином получены соответствующие 2-аминопиридин и нафталин, а с этилпропиолатом и диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты – замещенные бензолы.⁸

В продолжение наших исследований по 1,3-диполярному циклоприсоединению к кумаринам, хроменам и хрононам нестабилизированных азометин-илидов, образующихся *in situ* из *N*-алкил-α-аминокислот и альдегидов,¹⁰ в настоящей работе мы изучили взаимодействие азометин-илида, полученного из саркозина и формальдегида, с электронодефицитными 4-арил-6-(трифторметил)-2-пиранами **1a–f**. На основании литератур-

Схема 1

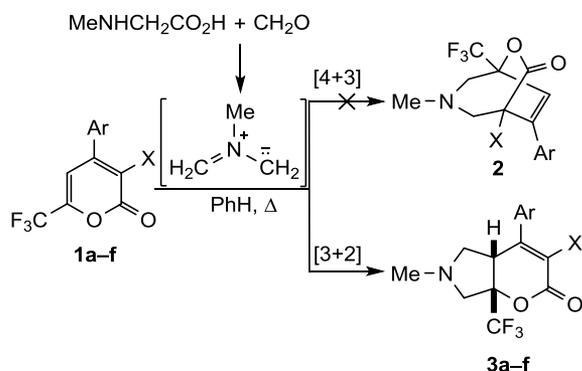


Таблица 1. Выходы пирано[2,3-с]пирролидинов 3a-f

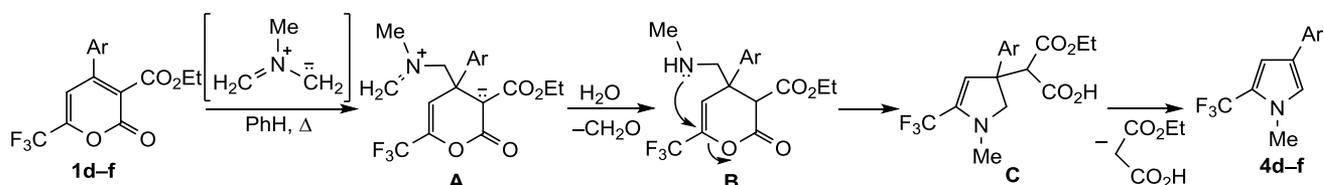
Пирон	X	Ar	Метод	Аддукт	Выход, %
1a	H	Ph	I	3a	52
1b	H	4-ClC ₆ H ₄	I	3b	42
1c	H	4-FC ₆ H ₄	I	3c	56
1d	CO ₂ Et	Ph	II	3d	71
1e	CO ₂ Et	4-ClC ₆ H ₄	II	3e	67
1f	CO ₂ Et	4-FC ₆ H ₄	II	3f	66

ных данных по 1,3-диполярному циклоприсоединению к 2- и 4-пиранам,⁴⁻⁶ можно было ожидать, что реакция пойдет по пути [4+3] или [3+2] циклоприсоединения с образованием соответственно бицикло[3.2.2]ноненов 2 или пирано[2,3-с]пирролидинов 3 (схема 1).

Нами установлено, что взаимодействие 2-пиранов 1a-c (X = H) с избытком нестабилизированного азометин-ида, полученного из саркозина (3 экв.) и формальдегида (взятого в виде параформа, 4.5 экв.) при кипячении в бензоле в течение 6 ч (метод I), ведет к образованию пирано[2,3-с]пирролидинов 3a-c с выходами 42–56% (схема 1, табл. 1). Аналогичная реакция с более электрофильными, а следовательно, и более реакционноспособными 2-пиранами 1d-f (X = CO₂Et) требовала меньшего избытка азометин-ида (2 экв. саркозина, 3 экв. формальдегида) и протекала за 4 ч (контроль методом ТСХ, метод II), приводя к соединениям 3d-f с выходами 66–71%. Следует отметить, что в последнее время синтезу CF₃-содержащих пирролидинов уделяется большое внимание в виду их высокой биологической активности.¹¹

Все циклоаддукты 3 были получены в виде одного диастереомера с *цис*-сочленением между циклами, что следует из синхронного механизма реакции,¹⁰ а строение их подтверждено данными элементного анализа, ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F,

Схема 2



которые полностью отвечают предложенной структуре. Так, в спектрах ЯМР ¹⁹F трифторметильная группа проявляет себя в виде синглета при 81.0 м. д., что указывает на нахождение ее при насыщенном атоме углерода.

Важно отметить, что бицикло[3.2.2]нонены 2 не были обнаружены ни в одном из примеров (данные спектров ЯМР ¹H), однако в случае более активированных субстратов 1d-f, помимо основных аддуктов 3d-f, были выделены побочные продукты (выходы 8–9%), которым на основании спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F была приписана структура пирролов 4d-f (схема 2).

Для установления возможного механизма образования этих соединений мы провели ряд экспериментов (табл. 2). Оказалось, что при большом избытке азометин-ида (метод I) выход пиррола 4e повышается более чем в 2 раза (с 9 до 19%), оставаясь неизменным при его дальнейшем увеличении (метод III). При уменьшении количества формальдегида с 4.5 до 1 экв. выход снижается до 12% (метод IV), а при уменьшении количества саркозина до 1 экв. при избытке формальдегида (метод V) образуется только продукт [3+2] циклоприсоединения 3e. Без формальдегида при избытке саркозина (метод VI) реакция вообще не идет. Полученные результаты показывают, что действующим началом в побочной реакции образования пирролов 4 является не саркозин, а образующийся из него азометин-илид, проявляющий нуклеофильные свойства.¹²

Таким образом, в случае 2-пиранов 1d-f азометин-илид выступает не только в роли 1,3-диполя (первоначальная атака по атому С-6), но и в роли С-нуклеофила, который атакует положение 4, активированное группой CO₂Et, с образованием иминиевого катиона А,

Таблица 2. Зависимость выходов пирролов 4d-f от условий реакции

Пирон	Метод*	Пиррол	Выход, %
1d	II	4d	8
1e	II	4e	9
1f	II	4f	9
1e	I	4e	19
1e	III	4e	19
1e	IV	4e	12
1e	V	4e	–
1e	VI	4e	–

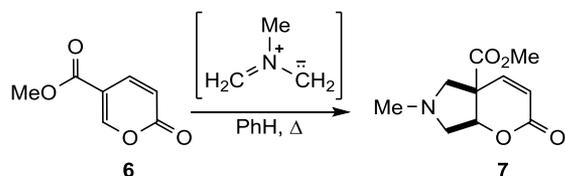
* Метод I: саркозин (3 экв.), формальдегид (4.5 экв.), бензол, Δ, 6 ч; метод II: саркозин (2 экв.), формальдегид (3 экв.), бензол, Δ, 4 ч; метод III: саркозин (5 экв.), формальдегид (7.5 экв.), бензол, Δ, 2 ч; метод IV: саркозин (3 экв.), формальдегид (1 экв.), бензол, Δ, 4 ч; метод V: саркозин (1 экв.), формальдегид (5 экв.), бензол, Δ, 4 ч; метод VI: саркозин (3 экв.), бензол, Δ, 6 ч.

легко теряющего молекулу формальдегида под действием воды, выделяющейся в ходе образования азометин-илида (схема 2, интермедиат **B**). Последний рециклизуется в пирролин **C**, который затем ароматизируется в пиррол **4** путем отщепления молекулы моноэтилового эфира малоновой кислоты.

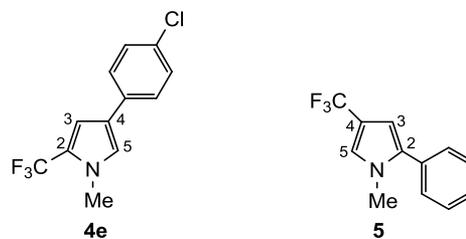
В спектрах ЯМР ^1H пирролов **4** сигналы протонов Н-3,5 пиррольного цикла проявляются в виде дублета кватетов и дублета при 6.78–6.84 и 6.93–6.98 м. д., а метильной группы – в виде синглета при 3.75–3.76 м. д.; в спектрах ЯМР ^{19}F сигнал трифторметильной группы наблюдается при 102.6–102.7 м. д. Кроме того, в спектре ЯМР ^{13}C соединения **4e** самый слабый сигнал находится при 132.9 м. д., что указывает на отсутствие в составе пиррола **4e** карбонильной группы. Все эти данные хорошо согласуются со строением 4-арил-1-метил-2-(трифторметил)пирролов **4**. Альтернативная структура 2-арил-1-метил-4-(трифторметил)пирролов была отвергнута на основании сравнения данных спектров ЯМР ^{13}C пиррола **4e** и описанного ранее 1-метил-4-(трифторметил)-2-фенилпиррола (**5**)¹³ (рис. 1).

С учетом того, что по электроноакцепторному влиянию трифторметильная группа сравнима со сложноэфирной группой,^{11a} можно было предположить, что метиловый эфир кумалиновой кислоты (**6**) также будет взаимодействовать с азометин-илидом, полученным из саркозина и формальдегида. Действительно, в условиях, описанных для соединений **3d–f** (метод II), эта реакция ведет к образованию ожидаемого аддукта **7**, который был выделен в виде прозрачной вязкой жидкости с выходом 31% и чистотой 75% (схема 3). К сожалению, все наши попытки выделить основной продукт в чистом виде с помощью колоночной хроматографии на силикагеле не увенчались успехом (в качестве элюента использовались хлороформ, этилацетат и ацетонитрил). Таким образом, вследствие высокой активности и пространственной доступности двойных связей в метилкумалате (**6**), реакция с ним протекает менее селективно.

Схема 3



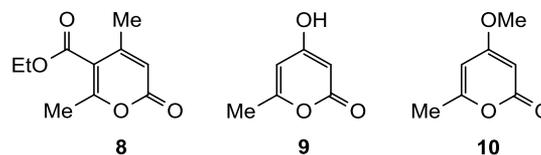
В спектре ЯМР ^1H пиранопирролидина **7** имеются характерные дублеты винильных протонов при 6.08 и 6.77 м. д. с КССВ 10.0 Гц, что однозначно подтверждает присоединение азометин-илида по связи С(5)–С(6). Следовательно, метилкумалат (**6**) ведет себя как 4π -диполярнофил по отношению к стабилизированным азометин-илидам, полученным из иминоэфиров,^{4b} и как 2π -диполярнофил по отношению к нестабилизированному азометин-илиду, полученному из саркозина и формальдегида.



C-2: 122.3 (q, $^2J = 38.3$)	C-2: 135.6
C-3: 109.2 (q, $^3J = 3.4$)	C-3: 106.0 (q, $^3J = 2.7$)
C-4: 123.2 (q, $^4J = 1.9$)	C-4: 114.1 (q, $^2J = 37.2$)
C-5: 122.7	C-5: 122.3 (q, $^3J = 4.9$)
1-CH ₃ : 35.1 (q, $^4J = 1.7$)	1-CH ₃ : 35.3
2-CF ₃ : 121.2 (q, $^1J = 266.7$)	4-CF ₃ : 124.0 (q, $^1J = 266.3$)

Рисунок 1. Данные спектров ЯМР ^{13}C (δ , м. д. (J , Гц)) соединений **4e** и **5**.

При введении в пирон **6** двух метильных групп скорость реакции из-за стерических затруднений и увеличения электронной плотности в цикле резко падает, в результате чего конверсия этилового эфира изодегидрацетовой кислоты (**8**) даже при большом избытке саркозина (8 экв.) в течение 27 ч была очень низкой. Отрицательные результаты были получены также для лактона триацетовой кислоты (**9**) и его *O*-метилового производного **10**, причиной чему является электронодонорный характер заместителей (рис. 2).

Рисунок 2. Структуры пиранов **8–10**.

Таким образом, на основании результатов, полученных с нефторированными α -пиранами, можно сделать вывод о весьма благоприятном влиянии группы CF_3 на реакции $1,3$ -диполярного циклоприсоединения с участием нестабилизированных азометин-илидов. При этом 4-арил-6-(трифторметил)-2-пираны реагируют с азометин-илидом, полученным из саркозина и формальдегида, исключительно по пути $[3+2]$ циклоприсоединения с образованием трифторметилированных пирано[2,3-*c*]-пирролидинов, представляющих интерес для медицинской химии. В случае 4-арил-3-карбэтокси-6-(трифторметил)-2-пиранов, помимо пирано[2,3-*c*]-пирролидинов, в качестве побочных продуктов выделены 4-арил-1-метил-2-(трифторметил)пирролы.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Alpha с приставкой НПВО (кристалл ZnSe). Спектры ЯМР ^1H , ^{19}F и ^{13}C соединений **3a, b, d, e** и **4e** записаны на спектрометре Bruker DRX-400 (400, 376 и 100 МГц соответственно), а соединений **3c, f**, **4d, f** и **7** – на спектрометре Bruker Avance 500 (500, 471 и 126 МГц соответственно) в растворе CDCl_3 , внутренние

стандарты: ТМС (для ядер ^1H), сигнал растворителя (для ядер ^{13}C , 77.0 м. д.) и C_6F_6 (для ядер ^{19}F). Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе PE 2400. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30. Хроматография осуществлена с использованием силикагеля марки Merck (mesh 40/63), тонкослойная хроматография проведена на пластинах Merck (silica gel 60 F254).

Исходные 4-арил-6-(трифторметил)-2*H*-пиран-2-оны **1a-c**^{9a} и этил-4-арил-2-оксо-6-(трифторметил)-2*H*-пиран-3-карбоксилаты **1d-f**,^{9a} а также метилкулмалат (**6**)¹⁴ синтезированы по известным методикам.

Синтез соединений 3a-c (общая методика, метод I). В 5 мл сухого бензола растворяют 0.50 ммоль пирана **1a-c**, 134 мг (1.50 ммоль) саркозина и 68 мг (2.25 ммоль) параформа, предварительно тщательно растертых. Реакционную смесь кипятят 6 ч в колбе с насадкой Дина–Старка, после чего хроматографируют в системе этилацетат–гексан с градиентом от 1:3 до 1:1. Продукты реакции кристаллизуются в виде бесцветных мелких кристаллов.

(4aS,7aS)-6-Метил-7а-(трифторметил)-4-фенил-5,6,7,7а-тетрагидропирано[2,3-с]пиррол-2(4аH)-он (3a). Выход 52%, т. пл. 93–95 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1724, 1633, 1596, 1576, 1477, 1467, 1449. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.38 (3H, с, CH_3N); 2.59 (1H, т, *J* = 8.6) и 3.19 (1H, т, *J* = 8.4, 5- CH_2); 2.99 (1H, д, *J* = 11.2) и 3.41 (1H, д, *J* = 11.2, 7- CH_2); 3.70 (1H, т, *J* = 8.1, 4а-CH); 6.39 (1H, с, 3-CH); 7.44–7.51 (3H, м, Н Ph); 7.52–7.58 (2H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 38.3 (C-4а); 41.1 (CH_3N); 61.8 (C-5); 64.3 (C-7); 87.0 (к, $^2J_{\text{CF}}$ = 30.5, C-7а); 112.7 (C-3); 124.2 (к, $^1J_{\text{CF}}$ = 283.2, CF_3); 126.4 (2C Ar); 129.3 (2C Ar); 131.2 (C Ar); 134.8 (C Ar); 152.9 (C-4); 160.8 (CO). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 81.0 (с, CF_3). Найдено, %: С 60.53; Н 4.84; N 4.63. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 60.60; Н 4.75; N 4.71.

(4aS,7aS)-6-Метил-7а-(трифторметил)-4-(4-хлорфенил)-5,6,7,7а-тетрагидропирано[2,3-с]пиррол-2(4аH)-он (3b). Выход 42%, т. пл. 150–152 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1716, 1632, 1593, 1501, 1412. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.39 (3H, с, CH_3N); 2.57 (1H, т, *J* = 8.7) и 3.18 (1H, т, *J* = 8.5, 5- CH_2); 2.99 (1H, д, *J* = 11.3) и 3.42 (1H, д, *J* = 11.3, 7- CH_2); 3.65 (1H, т, *J* = 8.1, 4а-CH); 6.37 (1H, с, 3-CH); 7.45 (2H, д, *J* = 8.7, Н Ar); 7.49 (2H, д, *J* = 8.7, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 38.2 (C-4а); 41.0 (CH_3N); 61.6 (C-5); 64.2 (C-7); 87.0 (к, $^2J_{\text{CF}}$ = 30.4, C-7а); 113.0 (C-3); 124.1 (к, $^1J_{\text{CF}}$ = 283.2, CF_3); 127.7 (2C Ar); 129.6 (2C Ar); 133.2 (C Ar); 137.5 (C Ar); 151.6 (C-4); 160.5 (CO). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 81.1 (с, CF_3). Найдено, %: С 54.34; Н 3.88; N 4.17. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 54.31; Н 3.95; N 4.22.

(4aS,7aS)-6-Метил-7а-(трифторметил)-4-(4-фторфенил)-5,6,7,7а-тетрагидропирано[2,3-с]пиррол-2(4аH)-он (3c). Выход 56%, т. пл. 77–79 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1728, 1626, 1601, 1518, 1476, 1455, 1418. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.40 (3H, с, CH_3N); 2.59 (1H, т, *J* = 8.8) и 3.20 (1H, т, *J* = 8.4, 5- CH_2); 3.00 (1H, д, *J* = 11.4) и 3.44 (1H, д, *J* = 11.4, 7- CH_2); 3.67 (1H, т,

J = 8.1, 4а-CH); 6.35 (1H, с, 3-CH); 7.17 (2H, т, *J* = 8.5, J_{HF} = 8.5, Н Ar); 7.55 (2H, д, *J* = 8.9, J_{HF} = 5.1, Н Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 53.7 (с, F), 81.1 (с, CF_3). Найдено, %: С 57.23; Н 4.17; N 4.43. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 57.15; Н 4.16; N 4.44.

Синтез соединений 3d-f (общая методика, метод II). В 5 мл сухого бензола смешивают 0.5 ммоль пирана **1d-f**, 89 мг (1.0 ммоль) саркозина и 45 мг (1.5 ммоль) параформа, предварительно тщательно растертых. Реакционную смесь кипятят 4 ч при интенсивном перемешивании в колбе с насадкой Дина–Старка, после чего растворитель удаляют, а остаток хроматографируют в системе этилацетат–гексан с градиентом от 1:3 до 1:1. Аддукты **3d-f** представляют собой вязкие жидкости, которые при длительном хранении становятся аморфными веществами без четкой температуры плавления.

Этил-(4aS,7aS)-6-метил-2-оксо-7а-(трифторметил)-4-фенил-2,4а,5,6,7,7а-гексагидропирано[2,3-с]пиррол-3-карбоксилат (3d). Выход 71%. Т. пл. 75–77 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1735, 1717, 1644, 1464, 1446. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.00 (3H, т, *J* = 7.1, CH_3); 2.35 (3H, с, CH_3N); 2.62 (1H, т, *J* = 8.7) и 2.98 (1H, т, *J* = 8.5, 5- CH_2); 2.96 (1H, д, *J* = 11.4) и 3.40 (1H, д, *J* = 11.4, 7- CH_2); 3.55 (1H, т, *J* = 8.0, 4а-CH); 4.09 (2H, к, *J* = 7.1, CH_2O); 7.32–7.38 (2H, м, Н Ph); 7.39–7.47 (3H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 13.6 (CH_3); 41.0 (CH_3N , C-4а); 60.9 (CH_2O); 61.8 (C-5); 64.2 (C-7); 86.4 (к, $^2J_{\text{CF}}$ = 30.8, C-7а); 122.4 (C-3); 123.9 (к, $^1J_{\text{CF}}$ = 283.1, CF_3); 126.8 (2C Ar); 129.0 (2C Ar); 130.5 (C Ar); 135.4 (C Ar); 153.1 (C-4); 157.7 (CO); 164.0 (CO_2Et). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 81.0 (с, CF_3). Найдено, %: С 58.56; Н 5.06; N 3.73. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 58.54; Н 4.91; N 3.79.

Этил-(4aS,7aS)-6-метил-2-оксо-7а-(трифторметил)-4-(4-хлорфенил)-2,4а,5,6,7,7а-гексагидропирано[2,3-с]пиррол-3-карбоксилат (3e). Выход 67%. Т. пл. 75–78 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1739, 1713, 1644, 1595, 1494, 1477, 1464. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.07 (3H, т, *J* = 7.1, CH_3); 2.36 (3H, с, CH_3N); 2.61 (1H, т, *J* = 8.7) и 2.98 (1H, т, *J* = 8.5, 5- CH_2); 2.97 (1H, д, *J* = 11.4) и 3.40 (1H, д, *J* = 11.4, 7- CH_2); 3.50 (1H, т, *J* = 8.0, 4а-CH); 4.12 (2H, к, *J* = 7.1, CH_2O); 7.30 (2H, д, *J* = 8.4, Н Ar); 7.42 (2H, д, *J* = 8.4, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 13.7 (CH_3); 40.9 (CH_3N , C-4а); 60.8 (CH_2O); 62.0 (C-5); 64.1 (C-7); 86.4 (к, $^2J_{\text{CF}}$ = 30.8, C-7а); 122.8 (C-3); 123.9 (к, $^1J_{\text{CF}}$ = 283.3, CF_3); 128.3 (2C Ar); 129.3 (2C Ar); 133.6 (C Ar); 136.8 (C Ar); 151.5 (C-4); 157.4 (CO); 163.8 (CO_2Et). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 81.0 (с, CF_3). Найдено, %: С 53.53; Н 4.29; N 3.37. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 53.54; Н 4.24; N 3.47.

Этил-(4aS,7aS)-6-метил-2-оксо-7а-(трифторметил)-4-(4-фторфенил)-2,4а,5,6,7,7а-гексагидропирано[2,3-с]пиррол-3-карбоксилат (3f). Выход 66%. Т. пл. 99–100 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1736, 1713, 1646, 1604, 1513, 1465. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.06 (3H, т, *J* = 7.1, CH_3); 2.36 (3H, с, CH_3N); 2.61 (1H, т, *J* = 8.7) и 2.98 (1H, т, *J* = 8.5, 5- CH_2); 2.96 (1H, д, *J* = 11.4) и 3.40 (1H, д, *J* = 11.4, 7- CH_2); 3.51 (1H, т, *J* = 8.0, 4а-CH); 4.12 (2H, к,

$J = 7.1$, CH_2O); 7.13 (2H, т, $J = 8.6$, $J_{\text{HF}} = 8.6$, H Ar); 7.37 (2H, д, д, $J = 8.8$, $J_{\text{HF}} = 5.1$, H Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): 52.9 (т. т, $^3J_{\text{HF}} = 8.3$, $^4J_{\text{HF}} = 5.1$, F); 81.0 (с, CF_3). Найдено, %: С 56.03; Н 4.39; N 3.59. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 55.82; Н 4.42; N 3.62.

1-Метил-2-(трифторметил)-4-фенилпиррол (4d)

Выход 8% (метод II). Прозрачная вязкая жидкость (более подвижная фракция, выделенная при хроматографировании аддукта 3d). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.76 (3H, с, CH_3N); 6.84 (1H, д, к, $^4J = 1.9$, $^4J_{\text{HF}} = 0.9$, H-3); 6.98 (1H, д, $^4J = 1.9$, H-5); 7.20 (1H, т, $J = 7.4$, H Ph); 7.34 (2H, т, $J = 7.7$, H Ph); 7.43–7.48 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 102.7 (с, CF_3). В аналитически чистом виде пиррол 4d не выделен.

1-Метил-2-(трифторметил)-4-(4-хлорфенил)пиррол (4e) получен по методу I и выделен в аналитически чистом виде при хроматографировании аддукта 3e с последующей перекристаллизацией из гексана с охлаждением до -20 °С. Выход 19%, бесцветные пластинки, т. пл. 75–77 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1597, 1573, 1562, 1519, 1489, 1443. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.75 (3H, с, CH_3N); 6.80 (1H, д, к, $^4J = 1.9$, $^4J_{\text{HF}} = 0.8$, H-3); 6.96 (1H, д, $^4J = 1.9$, H-5); 7.30 (2H, д, $J = 8.5$, H Ar); 7.37 (2H, д, $J = 8.5$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 35.1 (к, $^4J_{\text{CF}} = 1.7$, CH_3N); 109.2 (к, $^3J_{\text{CF}} = 3.4$, C-3); 121.2 (к, $^1J_{\text{CF}} = 266.7$, CF_3); 122.3 (к, $^2J_{\text{CF}} = 38.3$, C-2); 122.7 (C-5); 123.2 (к, $^4J_{\text{CF}} = 1.9$, C-4); 126.3 (C Ar); 128.9 (C Ar); 131.7 (C Ar); 132.9 (C Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 102.6 (с, CF_3). Найдено, %: С 55.35; Н 3.68; N 5.53. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}$. Вычислено, %: С 55.51; Н 3.49; N 5.39.

1-Метил-2-(трифторметил)-4-(4-фторфенил)пиррол (4f). Выход 9% (метод II). Прозрачная вязкая жидкость (более подвижная фракция, выделенная при хроматографировании аддукта 3f). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.75 (3H, с, CH_3N); 6.78 (1H, д, к, $^4J = 1.9$, $^4J_{\text{HF}} = 0.9$, H-3); 6.93 (1H, д, $^4J = 1.9$, H-5); 7.03 (2H, т, $J = 8.8$, $J_{\text{HF}} = 8.8$, H Ar); 7.40 (2H, д, д, $J = 8.8$, $J_{\text{HF}} = 5.3$, H Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): 44.8 (т. т, $J_{\text{FH}} = 8.6$, $J_{\text{FH}} = 5.3$, ArF); 102.6 (с, CF_3). В аналитически чистом виде пиррол 4f не выделен.

(4aS*,7aR*)-Метил-6-метил-2-оксо-5,6,7,7a-тетрагидропирано[2,3-с]пиррол-4a(2H)-карбоксилат (7). В 10 мл сухого бензола смешивают 308 мг (2 ммоль) метилкумалата (6), 356 мг (4 ммоль) саркозина и 180 мг (6 ммоль) параформа, предварительно тщательно растертых. Реакционную смесь кипятят 4 ч при интенсивном перемешивании в колбе с насадкой Дина-Старка, после чего растворитель удаляют, а остаток хроматографируют на силикагеле с использованием хлороформа в качестве элюента. Получают 175 мг масла, содержащего 75% аддукта 7 (выход 31%). Повторная хроматография с использованием этилацетата и ацетонитрила не привела к изменению соотношения основного и побочных компонентов. Прозрачная вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.35 (3H, с, CH_3N); 2.87 (1H, д, $J = 9.5$) и 3.04

(1H, д, $J = 9.5$, 5- CH_2); 2.92 (1H, д, д, $J = 10.7$, $J = 3.9$) и 3.08 (1H, д, д, $J = 10.7$, $J = 6.9$, 7- CH_2); 3.80 (3H, с, CH_3O); 5.47 (1H, д, д, $J = 6.9$, $J = 3.9$, 7a-CH); 6.08 (1H, д, $J = 10.0$, H-3); 6.77 (1H, д, $J = 10.0$, H-4).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 14-13-00388).

Список литературы

- (a) Goel, A.; Ram, V. J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7865. (b) Ram, V. J.; Srivastava, P. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 571.
- (a) Dickinson, J. M. *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 71. (b) Fairlamb, I. J. S.; Marrison, L. R.; Dickinson, J. M.; Lu, F.-J.; Schmidt, J. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4285.
- Afarinkia, K.; Vinader, V.; Nelson, T. D.; Posner, G. H. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9111.
- (a) Zheng, S.; Lu, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3978. (b) Liu, K.; Teng, H.-L.; Wang, C.-J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4508.
- (a) Trost, B. M.; Schneider, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, *28*, 213. (b) Tokuyama, H.; Isaka, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5523.
- (a) Groundwater, P. W.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Nyerges, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 163. (b) Rudas, M.; Fejes, I.; Nyerges, M.; Szöllösy, Á.; Töke, L.; Groundwater, P. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1167.
- Usachev, B. I.; Obydenov, D. L.; Röschenhaler, G.-V.; Sosnovskikh, V. Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2857.
- Yeh, P.-P.; Daniels, D. S. B.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 964.
- (a) Usachev, S. A.; Usachev, B. I.; Sosnovskikh, V. Y. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 60. (b) Usachev, S. A.; Usachev, B. I.; Eltsov, O. S.; Sosnovskikh, V. Y. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8863. (c) Usachev, B. I.; Usachev, S. A.; Röschenhaler, G.-V.; Sosnovskikh, V. Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6723.
- (a) Moshkin, V. S.; Sosnovskikh, V. Y.; Röschenhaler, G.-V. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5884. (b) Korotaev, V. Y.; Barkov, A. Y.; Moshkin, V. S.; Matochkina, E. G.; Kodess, M. I.; Sosnovskikh, V. Y. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8602. (c) Sosnovskikh, V. Y.; Kornev, M. Y.; Moshkin, V. S.; Buev, E. M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9253.
- (a) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Lequeux, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3279. (b) Bigotti, S.; Malpezzi, L.; Molteni, M.; Mele, A.; Panzeri, W.; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2540. (c) Davoren, J. E.; Gray, D. L.; Harris, A. R.; Nason, D. M.; Xu, W. *Synlett* **2010**, 2490. (d) Plancquaert, M.-A.; Redon, M.; Janousek, Z.; Viehe, H. G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4383. (e) Li, Q.; Wang, W.; Berst, K. B.; Claiborne, A.; Hasvold, L.; Raye, K.; Tufano, M.; Nilius, A.; Shen, L. L.; Flamm, R.; Alder, J.; Marsh, K.; Crowell, D.; Chu, D. T. W.; Plattner, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1953. (f) Fukui, H.; Shibata, T.; Naito, T.; Nakano, J.; Maejima, T.; Senda, H.; Iwatani, W.; Tatsumi, Y.; Suda, M.; Arika, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2833. (g) Yarmolchuk, V. S.; Shishkin, O. V.; Starova, V. S.; Zaporozhets, O. A.; Kravchuk, O.; Zozulya, S.; Komarov, I. V.; Mykhailiuk, P. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3086. (h) Grafton, M.; Mansfield, A. C.; Fray, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1026.
- Moshkin, V. S.; Sosnovskikh, V. Y.; Röschenhaler, G.-V. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3568.
- Saijo, R.; Hagimoto, Y.; Kawase, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4776.
- Lee, J. J.; Pollock, G. R., III; Mitchell, D.; Kasuga, L.; Kraus, G. A. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 45657.