

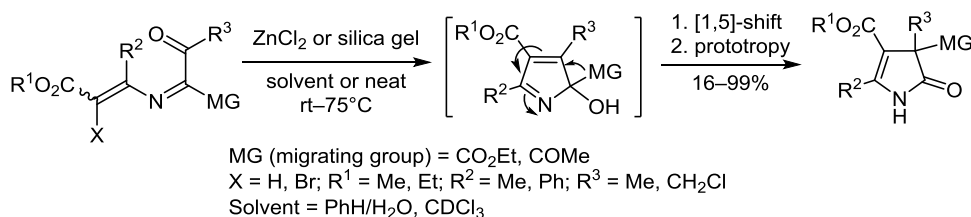
Катализируемая кислотой перегруппировка 1-ацил-2-азабута-1,3-диенов в 4-пирролин-2-оны

Николай В. Ростовский¹, Илья А. Сметанин¹, Александр Н. Коронатов¹,
Анастасия В. Агафонова¹, Василий В. Потапенков¹,
Александр Ф. Хлебников¹, Михаил С. Новиков^{1*}

¹ Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург 199034, Россия; e-mail: m.novikov@spbu.ru

Поступило 16.06.2020

Принято 29.06.2020



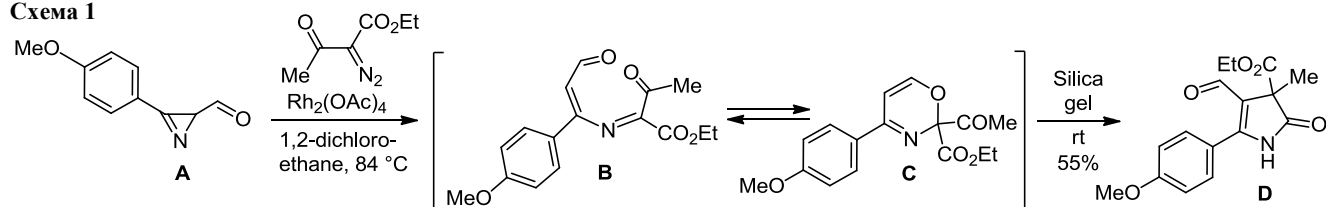
1-Ацил-2-азабута-1,3-диены в присутствии кислотного катализатора (силикагель или ZnCl₂) и воды перегруппировываются в 4-пирролин-2-оны. В ходе реакции последовательно образуются 2,3-дигидрокси-3,4-дигидропиррольный и 2-гидрокси-2*H*-пиррольный интермедиаты, последний из которых претерпевает [1,5]-сигматропный сдвиг карбонильного заместителя и прототропную изомеризацию. 4-Хлорзамещенные 1-ацетил-2-азабута-1,3-диены устойчивы к перегруппировке, тогда как бромированные аналоги перегруппировываются в 4-пирролин-2-оны, вероятно, претерпевая предварительно радикальное гидродебромирование. Согласно расчетам в рамках теории DFT, кислота катализирует две стадии реакции: циклизацию 2-азабутадиена и сигматропный сдвиг в 2-гидрокси-2*H*-пиррольном интермедиате.

Ключевые слова: азабута-1,3-диены, пирролиноны, кислотный катализ, сигматропный сдвиг.

Азабута-1,3-диены, благодаря своей высокой и разнообразной реакционной способности, широко используются в качестве строительных блоков в синтезе азотистых гетероциклов.¹ В частности, 2-азабута-1,3-диены способны вступать в реакции (2+1)-, (2+2)-, (2+3)- и (2+4)-циклоприсоединения, которые служат удобными методами синтеза алкилиденаминозамещенных циклопропанов,² β-лактамов,³ производных пиразола, изоксазола, пиридина и ряда полициклических систем.^{1,4} Известны также методы синтеза производных пиррола и оксазола, основанные на 1,5-экзо-триг-циклизации 2-азабута-1,3-диенов.⁵ Электронодефицитные 2-азабута-1,3-диены, генерируемые каталитической реакцией

азириннов с диазоэфиром, легко претерпевают электроциклизацию, которые легли в основу разработанных нами ранее методов синтеза производных 2,3-дигидроазета,^{5,6} 2*H*-1,4-оксазина⁷ и 2*H*-1,3-оксазина.⁸ В ходе исследований применимости данного подхода к синтезу 2*H*-1,3-оксазиновых производных в реакции азиринна **A** с этилдиазоацетатом в присутствии катализатора Rh₂(OAc)₄ вместо ожидаемого оксазина **C** был получен пирролинон **D** (схема 1).⁸ Было высказано предположение, что 1-ацетил-4-формилзамещенный 2-азабутадиен **B**, находящийся в растворе в равновесии с оксазином **C**, в процессе хроматографической очистки реакционной смеси на силикагеле превращается в

Схема 1

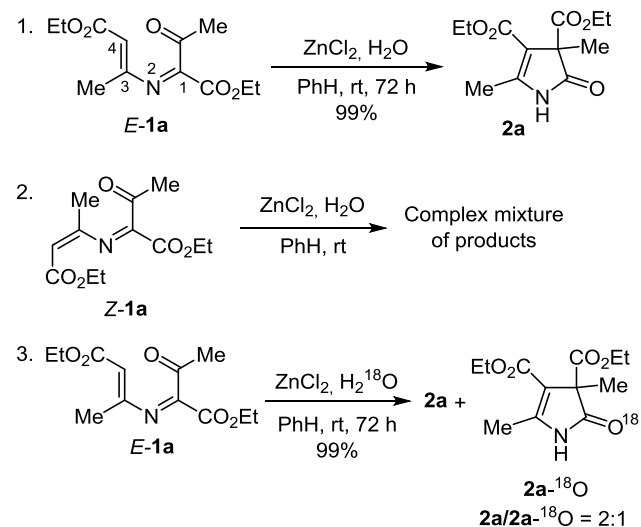


соединение **D**. Циклизация азабутадиена **B** в пирролинон **D**, сопровождаемая миграцией сложноэфирной группы, представляет собой новое превращение в ряду 2-азабута-1,3-диенов, которое может найти практическое применение как метод получения функционализированных 4-пирролин-2-онов.⁹ Для поиска синтетических приложений этой реакции необходимо понимание ее механизма, а также факторов, способствующих или препятствующих ее протеканию. Дополнительный интерес к этой реакции обусловлен тем, что примеры миграции сложноэфирной группы довольно редки и до сих пор остаются плохо изученным и труднопредсказуемым процессом.^{9с,10}

В настоящей работе проведено экспериментальное и квантово-химическое исследование механизма перегруппировки 2-аза-1-ацилбута-1,3-диенов в 4-пирролин-2-оны и выявлены факторы, влияющие на ее протекание.

В качестве модельного соединения для проведения исследования был выбран азабутадиен **1a** (схема 2) с доказанной конфигурацией связи C=C, стабильный при комнатной температуре и способный претерпевать перегруппировку, образуя 4-пирролин-2-он **2a**. Соединение **1a** отличается от азадиена **B** наличием этокси-карбонильной группы при атоме С-4 и метильной группы при атоме С-3 вместо соответствующих формильного и арильного заместителей в интермедиате **B**. Изомеры *E*-**1a** и *Z*-**1a** были синтезированы в ходе реакции этил-3-метил-2Н-азириин-2-карбоксилата и этилдиазоацетоацетата по описанной ранее методике.⁷

Схема 2



Было установлено, что азабутадиен *E*-**1a** стабилен в растворе 1,2-дихлорэтана (DCE) в течение нескольких суток даже в присутствии H₂O. При добавлении безводного ZnCl₂ к раствору соединения *E*-**1a** в DCE при комнатной температуре происходит медленное образование пирролин-2-она **2a**, при этом полная конверсия исходного азабутадиена *E*-**1a** достигается за несколько суток только при добавлении небольшого количества H₂O (схема 2, реакция 1). Соединение **2a**

было выделено в чистом виде, его структура доказана на основании данных спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. Полученные результаты согласуются с литературными данными.^{9с,11} Для выяснения оптимальных условий проведения этой реакции были протестированы различные растворители (DCE, PhH, ТГФ), кислотные катализаторы (HCl, SnCl₄, ZnCl₂) и количество добавляемой H₂O. В качестве слабого кислотного агента был также опробован силикагель, но он оказался недостаточно активным для осуществления превращения в приемлемый интервал времени. Использование SnCl₄ или HCl в ходе превращения приводило к образованию сложной смеси продуктов, в которой пирролинон **2a** присутствовал лишь в незначительном количестве. Удовлетворительные результаты были получены при использовании катализатора ZnCl₂. В результате проведенных экспериментов (файл сопроводительных материалов, табл. S1) были найдены оптимальные условия реакции, обеспечивающие количественный выход соединения **2a**: 0.04 М раствор азабутадиена *E*-**1a** в насыщенном растворе H₂O в PhH в присутствии 50 моль. % ZnCl₂ при комнатной температуре.

Отметим, что пирролинон **2a** количественно образуется также при длительном хранении азабутадиена *E*-**1a** (в течение 6 мес. при –5 °С), выделенного методом колоночной хроматографии. Мы предполагаем, что в данном случае перегруппировка катализируется примесью остаточного силикагеля.

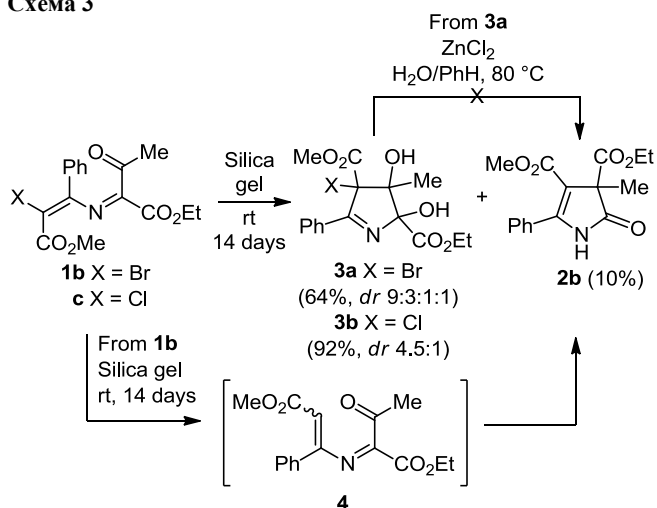
Было установлено, что геометрия связи C=C азадиена **1a** влияет на протекание реакции. Так, в условиях, оптимальных для превращения изомера *E*-**1a** в соединение **2a**, изомер *Z*-**1a** образует сложную смесь продуктов с незначительным количеством пирролинона **2a** (схема 2, реакция 2).

Для выяснения возможного участия H₂O в качестве реагента при образовании пирролинона **2a** был проведен контрольный эксперимент – изомеризацию азадиена *E*-**1a** осуществляли в насыщенном растворе обогащенной изотопом ¹⁸O воды (степень обогащения >90%) в PhH в присутствии ZnCl₂ (схема 2, реакция 3). В результате было зафиксировано появление изотопной метки ¹⁸O в пирролиноне **2a** со степенью обогащения 33%. Внедрение изотопной метки в уже образовавшуюся молекулу пирролинона **2a** можно не брать во внимание, поскольку при выдерживании соединения **2a** в насыщенном растворе H₂¹⁸O в бензоле в присутствии ZnCl₂ в течение 3 сут появления изотопа ¹⁸O в молекуле не наблюдалось.

Мы предположили, что дополнительную информацию о механизме реакции можно получить, если остановить изомеризацию на одной из промежуточных стадий, блокируя реакционный центр С-4 2-азабутадиена путем замены атома Н на атом галогена. С этой целью мы исследовали реакционную способность ряда 1-ацил-4-галоген-2-азабутадиенов **1b–e** в кислой среде (схемы 3, 4), которые были получены по разработанной нами ранее методике.⁵ Реакции проводились в разных условиях: во влажном PhH в присутствии ZnCl₂ при

разных температурах, без добавления растворителя на силикагеле и без растворителя при нагревании. Было обнаружено, что длительное воздействие силикагеля на азилены **1b,c** приводит к образованию дигидрокси-пирролинов **3a,b**. Например, после выдерживания азида **1b** на силикагеле в течение 2 недель в качестве основного продукта был получен дигидроксипирролин **3a** (выход 64%), а в качестве побочного – продукт перегруппировки, не содержащий атома брома, пирролин **2b** (выход 10%, схема 3). Отметим, что азид **1c** образовывал только дигидроксипирролин **3b** с выходом 92%. Соединения **3a,b** были получены в виде смеси диастереомеров. Изомер (2*RS*,3*SR*,4*SR*)-**3b** был выделен в индивидуальном виде, и его структура была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рис. 1). В серии экспериментов было также показано, что дигидроксипирролин **3a** не образует пирролинона **2b** ни при выдерживании на силикагеле, ни при нагревании в системе $\text{ZnCl}_2\text{-H}_2\text{O-PhH}$. Таким образом, дигидроксипирролины **3a,b** не являются интермедиатами при образовании пирролинонов **2** из галогенированных азабутадиенов **1b-e**. Мы предположили, что продукт восстановительной перегруппировки **2b** образуется из негалогенированного азида **4**, который генерируется в результате радикального гидродебромирования на свету исходного соединения **1b** в присутствии доноров водорода, в качестве которых могут выступать примеси растворителей.

Схема 3



Было установлено, что при нагревании раствора соединения **1b** в безводном ТГФ, согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H и ТСХ, наблюдается медленное образование азида **4**. Наличие атома Cl при атоме C-4 азида **1c** полностью блокирует перегруппировку, очевидно, из-за невозможности генерирования в условиях реакции негалогенированного азида **4**. Образование дигидроксипирролинов **3a,b** является результатом катализируемой кислотой циклизации азида **1b,c** с последующей гидратацией. Для сравнения: азид **1a** похожим образом превращается в негалогенированный дигидроксипирролиновый аналог

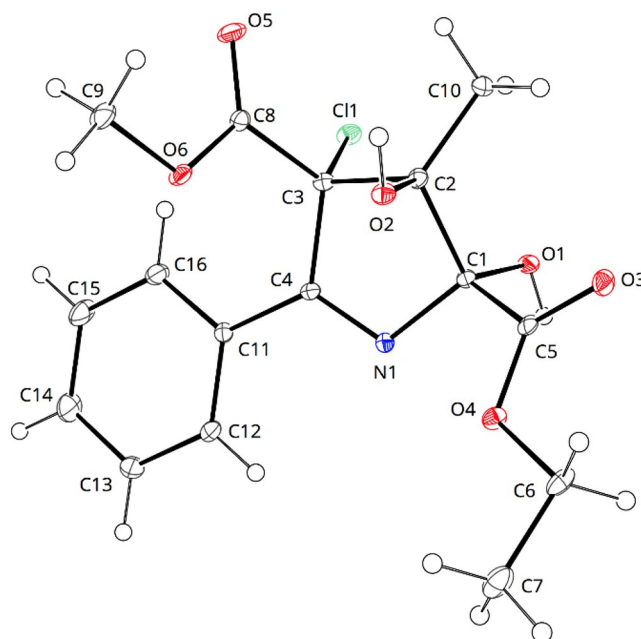


Рисунок 1. Молекулярное строение соединения **3b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

соединений **3a,b**, который в кислых условиях реакции, претерпевая дегидратацию, образует пирролин **2a** (схема 2).

Как было упомянуто выше, азид **E-1a** в маслообразном состоянии изомеризуется в пирролин **2a** при длительном хранении даже при пониженной температуре. Мы также определили стабильность бромированного аналога **1b**. Так, азид **1b** в маслообразном состоянии стабилен при хранении в темноте в течение нескольких дней, однако при нагревании при 75 °C без растворителя в течение 25 ч претерпевает полную конверсию и образует в качестве основных продуктов пирролиноны **2b,c** с выходами по 16% каждый (схема 4, реакция 1). Полагаем, что образование пирролинонов

Схема 4

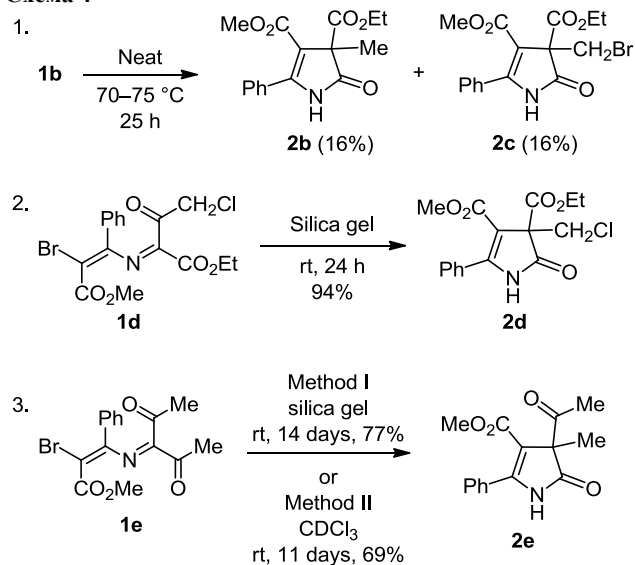
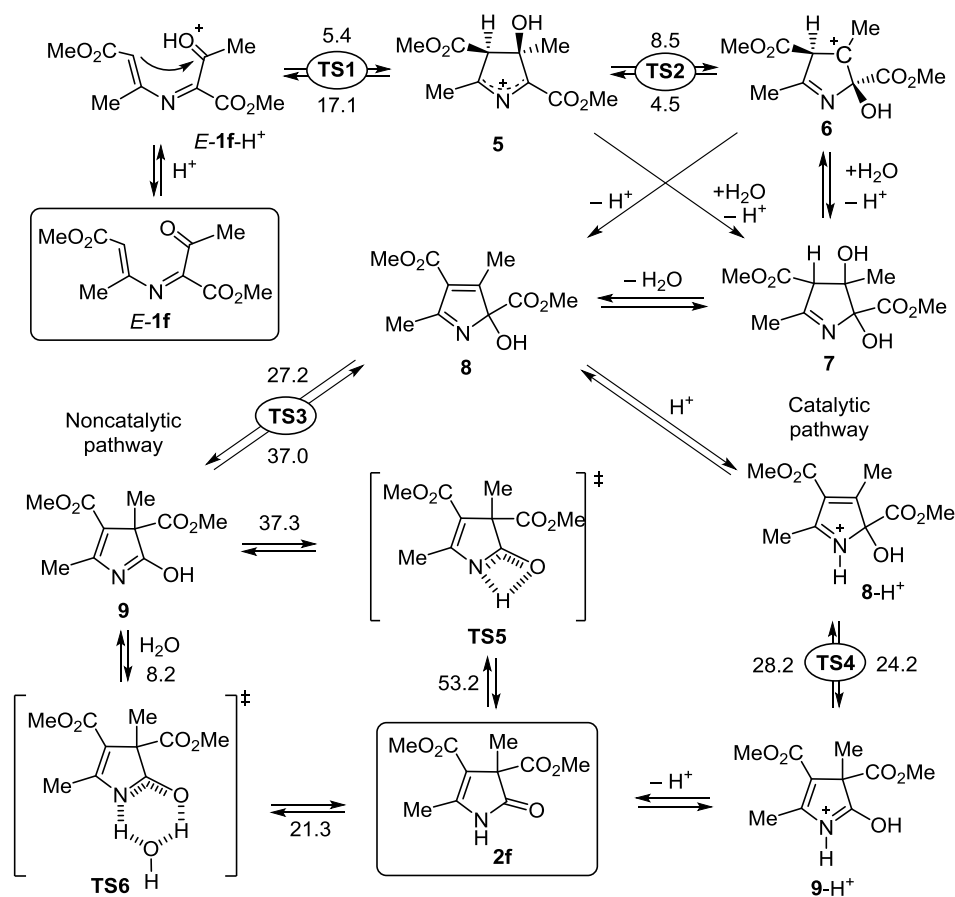


Схема 5



2b,c обусловлено присутствием примеси частиц силикагеля, оставшихся после chromatографической очистки соединения **1b**. В спектрах ЯМР ^1H соединений **2b,c** присутствует характерный уширенный сигнал амидного протона при 7.72 и 8.08 м. д. соответственно. В спектре соединения **2b** наблюдается синглет протонной группы CH_3 при 1.74 м. д. В спектре пирролина **2c** присутствует сигнал протонов группы CH_2Br в виде АВ-квартета при 4.14 м. д. с $J_{\text{AB}} = 9.8$ Гц.

Образование двух продуктов перегруппировки – пирролинов **2b,c**, вероятно, связано с протеканием двух конкурентных реакций, включающих формирование радикала при гомолитическом разрыве связи C–Br. Так, в одной из возможных реакций происходит взаимодействие между образованным радикалом и внешним донором H, что приводит к образованию пирролина **2b**. Возможен также внутримолекулярный перенос радикального центра на атом углерода ацетильной группы с последующим присоединением атома Br, в результате чего образуется пирролин **2c**.

Катализируемые кислотой реакции азидадиенов **1d,e** протекали с образованием дебромированных пирролинов **2d,e** с высокими выходами (схема 4, реакции 2, 3). Примечательно, что превращение диацетилазидадиена **1e** в пирролин **2e** происходит медленно и на силикагеле, и в растворе CDCl_3 .

Исходя из полученных экспериментальных данных, мы пришли к заключению, что 1) 2-азабутадиен-пирролиновая перегруппировка в ряду 1,1,4-трикарбонил-

замещенных 2-азабута-1,3-диенов реализуется под воздействием H_2O в кислой среде с образованием 2,3-дигидрокси-3,4-дигидро-2H-пиррольных интермедиатов, 2) введение атома Br, в отличие от введения атома Cl, в положение C-4 азабутадиена не блокирует перегруппировку, которая реализуется через предварительное гидродебромирование. С учетом упомянутых фактов нами был предложен механизм 2-азабутадиен-пирролиновой перегруппировки для модельного соединения *E-1f* (схема 5). Реакция начинается с активации карбонильной группы, после чего происходит циклизация катиона *E-1f-H⁺* в катион **5**, присоединение H_2O и депротонирование с образованием дигидрокси-пирролина **7**. Катализируемая кислотой дегидратация дигидрокси-пирролина **7** приводит к образованию 2H-пиррола **8**. Возможен также и альтернативный путь превращения соединения **5** в соединение **8** через образование интермедиата **6** в результате [1,2]-OH сдвига в катионе **5**. [1,5]-Сигматропный сдвиг группы CO_2Me в 2H-пирроле **8** может протекать как в некаталитических условиях в одну стадию, образуя 3H-пиррол **9**, так и при кислотном катализе, образуя последовательно катионы **8-H⁺** и **9-H⁺**. Так, в некаталитических условиях перегруппировки пиррол **9**, претерпевая прототропный сдвиг, превращается в конечный продукт **2f**, а в условиях катализа продукт **2f** образуется в результате депротонирования катиона **9-H⁺**.

Методом теории функционала плотности (DFT) (wB97XD/cc-pvtz, PCM для PhMe) были рассчитаны

активационные параметры стадии образования катиона **5** из катиона $E-1f-H^+$, [1,2]-сдвига гидроксильной группы в катионе **5**, изомеризации $2H$ -пиррола **8** в $3H$ -пиррол **9**, изомеризации $2H$ -пиррола $8-H^+$ в $3H$ -пиррол $9-H^+$ и прототропной изомеризации $3H$ -пиррола **9** в пирролинон **2f**. Для упрощения расчетов в качестве кислотного катализатора рассматривался протон, а этильные группы сложноэфирных заместителей азида **1a** были заменены при расчетах на метильные. Свободные энергии активации (ΔG^\ddagger , ккал/моль), вычисленные для каждой из этих стадий, а также для обратных превращений, представлены на схеме 5. Так, циклизация катиона $E-1f-H^+$ в катион **5** происходит с очень низким активационным барьером (TS1, ΔG^\ddagger 5.4 ккал/моль), причем катион **5** стабильнее катиона $E-1f-H^+$ на 11.7 ккал/моль. Отметим, что энергетический барьер этой циклизации для изомерного катиона $Z-1f-H^+$ существенно выше и составляет 11.6 ккал/моль (файл сопроводительных материалов, табл. S2). Анализ структур переходных состояний этих двух реакций показал, что повышение барьера циклизации изомера $Z-1f-H^+$ может быть вызвано неблагоприятными стерическими взаимодействиями между ацетильной группой при атоме С-1 и *цис*-ориентированной метоксикарбонильной группой при атоме С-4 азида фрагмента. Таким образом, более устойчивые к катализируемой кислотой циклизации азабутадиены Z -конфигурации в присутствии H_2O могут претерпевать конкурентные трансформации, например гидролиз сложноэфирной группы. Вероятно, это и является причиной неудовлетворительных результатов перегруппировки изомера $Z-1a$ в пирролинон **2a** (схема 2, реакция 2).

Образование пирролина **7** возможно в результате нуклеофильного присоединения молекулы H_2O к атому С-2 катиона **5**. Кроме этого, не исключен предварительный [1,2]-сдвиг гидроксильной группы в катионе **5** с последующим присоединением H_2O к атому С-3 образованного катиона **6**, что далее приводит к формированию дигидрокси-пирролина **7**. Следует отметить, что [1,2]-сдвиг гидроксильной группы в пирролиновых системах является известным процессом.¹² Расчетные данные показали невысокий активационный барьер для превращения **5**→**6** (TS2, ΔG^\ddagger 8.5 ккал/моль), что обуславливает его включение в общую схему механизма реакции. Считаем, что образование пирролина **7** одновременно по двум возможным путям является главной причиной пониженной степени обогащения продукта **2a** изотопом ^{18}O в эксперименте с $H_2^{18}O$ (схема 2, реакция 3).

[1,5]-Сигматропный сдвиг группы CO_2Me может осуществляться по некаталитическому пути через переходное состояние TS3 (ΔG^\ddagger 27.2 ккал/моль) или по каталитическому пути через предварительное N -протонирование интермедиата **8** (TS4, ΔG^\ddagger 24.2 ккал/моль). Согласно расчетам, каталитический путь является более предпочтительным, поскольку имеет более низкий активационный барьер. Прототропная изомеризация пиррола **9** в пирролинон **2f** в некаталитических условиях может протекать только с участием молекулы

H_2O через шестичленное переходное состояние (TS6, ΔG^\ddagger 8.2 ккал/моль). Внутримолекулярный перенос протона может быть исключен из-за энергетически невыгодного переходного состояния (TS5, ΔG^\ddagger 37.3 ккал/моль). Итак, [1,5]-сигматропный сдвиг группы CO_2Me , катализируемый кислотой, является лимитирующей стадией 2-азабутадиен-пирролиноновой перегруппировки.

Таким образом, 1-ацил-2-азабута-1,3-диены в присутствии катализатора (силикагель или $ZnCl_2$) и H_2O претерпевают внутримолекулярную перегруппировку в 4-пирролин-2-оны. Реакция реализуется через последовательное образование 2,3-дигидрокси-3,4-дигидропиррольного и 2-гидрокси- $2H$ -пиррольного интермедиатов, последний из которых претерпевает [1,5]-сигматропный сдвиг карбонильного заместителя и прототропную изомеризацию. 4-Хлорзамещенные 1-ацил-2-азабута-1,3-диены устойчивы к перегруппировке, тогда как бромированные аналоги довольно легко перегруппировываются. Согласно результатам расчетов в рамках теории DFT, кислота катализирует две стадии реакции: циклизацию 2-азабутадиена и сигматропный сдвиг в 2-гидрокси- $2H$ -пиррольном интермедиате.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker Avance 400 (400 и 100 МГц соответственно) в $CDCl_3$, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.26 м. д. для ядер 1H , 77.0 м. д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры записаны на спектрометре Bruker maXis, ионизация электрораспылением. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30 и не исправлены. Продукты реакций выделены методом колоночной хроматографии на силикагеле Merck 60. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластине Alugram SIL G UV-254.

Диэтил 3,5-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пиррол-3,4-дикарбоксилат (2a).^{9c} К раствору 30 мг (0.12 ммоль) азида $E-1a$ в 3 мл насыщенного раствора H_2O в PhH добавляют 8 мг (0.06 ммоль) $ZnCl_2$. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 сут, промывают H_2O и насыщенным раствором NaCl, органическую часть отделяют, сушат Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают растворитель при пониженном давлении. Выход 30 мг (99%), бесцветные кристаллы, т. пл. 126–128 °C (Et_2O) (т. пл. 126–128 °C¹¹). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.23 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.28 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.62 (3H, с, CH_3); 2.45 (3H, с, CH_3); 4.11–4.25 (4H, м, $2CH_2$); 8.05 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.4; 14.0; 14.2; 19.1; 57.3; 59.8; 61.8; 111.7; 152.5; 163.2; 168.2; 178.0. Найдено, m/z : 256.1167 [$M+H$]⁺. $C_{12}H_{18}NO_5$. Вычислено, m/z : 256.1179.

4-Метил 3-этил 3-метил-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-пиррол-3,4-дикарбоксилат (2b). К раствору 101 мг азида **1b** (0.3 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляют 1 г силикагеля, растворитель упаривают при пониженном давлении. Нанесенное на силикагель соединение оставляют на 14 сут в открытой колбе при комнатной температуре, далее очищают колоночной хроматографией, элюент $EtOAc$ –гексан (градиент от 1:10 до 1:3). Выход

9 мг (10%), бесцветные кристаллы, т. пл. 106–108 °C (Et₂O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.24 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 1.74 (3H, с, CH₃); 3.66 (3H, с, CH₃); 4.11–4.32 (2H, м, CH₂); 7.46–7.56 (3H, м, H Ar); 7.59–7.70 (2H, м, H Ar); 7.72 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.0; 19.4; 51.2; 58.2; 61.9; 111.1; 128.4; 128.7; 128.9; 131.0; 151.8; 162.8; 167.8; 176.3. Найдено, *m/z*: 326.0988 [M+Na]⁺. C₁₆H₁₇NNaO₅. Вычислено, *m/z*: 326.0999.

4-Метил 3-этил 3-(бромметил)-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-пиррол-3,4-дикарбоксилат (2с). В толсто-стенной вials на масляной бане при 75 °C нагревают 110 мг (0.29 ммоль) азида **1b** в течение 25 ч. Контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ, элюент CH₂Cl₂–EtOAc, 10:1. Реакционную смесь после охлаждения очищают методом колоночной хроматографии, элюент CH₂Cl₂–EtOAc, 7:1. Выход 18 мг (16%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.25 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃); 3.66 (3H, с, CH₃); 4.14 и 4.18 (2H, АВ-квартет, *J* = 9.8, CH₂); 4.12–4.29 (2H, м, CH₂); 7.47–7.54 (3H, м, H Ar); 7.63–7.67 (2H, м, H Ar); 8.08 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.0; 31.7; 51.3; 62.6; 63.0; 107.3; 128.4; 128.6; 128.7; 131.2; 154.4; 162.4; 165.6; 173.2. Найдено, *m/z*: 382.0267 [M+H]⁺. C₁₆H₁₇BrNO₅. Вычислено, *m/z*: 382.0284.

4-Метил 3-этил 2-оксо-5-фенил-3-(хлорметил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-3,4-дикарбоксилат (2d). К раствору 246 мг (0.59 ммоль) азида **1d** в CH₂Cl₂ добавляют 2 г силикагеля, растворитель упаривают при пониженном давлении, нанесенное на силикагель соединение оставляют на 24 ч в открытой колбе при комнатной температуре, далее очищают методом колоночной хроматографии, элюент EtOAc–гексан (градиент от 1:10 до 1:3). Выход 149 мг (75%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.25 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 3.67 (3H, с, CH₃); 4.16–4.38 (4H, м, 2CH₂); 7.45–7.58 (3H, м, H Ar); 7.60–7.70 (2H, м, H Ar); 7.95 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.9; 43.9; 51.3; 62.5; 63.5; 106.5; 128.4 (2C); 128.7 (2C); 131.2; 154.6; 162.4; 165.6; 173.1. Найдено, *m/z*: 360.0616 [M+Na]⁺. C₁₆H₁₆ClNO₅. Вычислено, *m/z*: 360.0609.

Метил 4-ацетил-4-метил-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат (2e). Метод I. К раствору 106 мг (0.3 ммоль) азида **1e** в CH₂Cl₂ добавляют 1 г силикагеля, растворитель упаривают при пониженном давлении, нанесенное на силикагель соединение оставляют на 14 сут в открытой колбе при комнатной температуре, далее очищают методом колоночной хроматографии, элюент EtOAc–гексан (градиент от 1:10 до 1:3). Выход 63 мг (77%).

Метод II. В 1 мл CDCl₃ растворяют 70 мг (0.2 ммоль) азида **1e**. Раствор выдерживают при комнатной температуре в течение 11 сут. Растворитель упаривают при пониженном давлении и далее очищают колоночной хроматографией, элюент EtOAc–гексан (градиент от 1:10 до 1:3). Выход 37.5 мг (69%). Бесцветные кристаллы, т. пл. 92–95 °C (Et₂O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.67 (3H, с, CH₃); 2.19 (3H, с, CH₃); 3.66 (3H, с, CH₃); 7.46–7.58 (3H, м, H Ar); 7.60–7.69 (2H, м, H Ar); 8.49 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 18.4; 25.8; 51.3;

65.4; 111.0; 128.3; 128.4; 128.6; 131.1; 152.6; 162.9; 176.6; 199.0. Найдено, *m/z*: 296.0887 [M+Na]⁺. C₁₅H₁₅NNaO₄. Вычислено, *m/z*: 296.0893.

Получение дигидроксипирролинов 3a,b (общая методика). К раствору 0.3 ммоль азида **1b,c** в CH₂Cl₂ добавляют 1 г силикагеля, растворитель упаривают при пониженном давлении. Нанесенное на силикагель соединение оставляют на 14 сут в открытой колбе при комнатной температуре, далее очищают колоночной хроматографией, элюент EtOAc–гексан (градиент от 1:10 до 1:3).

4-Метил 2-этил 4-бром-2,3-дигидрокси-3-метил-5-фенил-3,4-дигидро-2H-пиррол-2,4-дикарбоксилат (3a), смесь диастереомеров в соотношении 9:3:1:1. Выход 77 мг (64%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H основного диастереомера, δ, м. д.: 1.30 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 1.69 (3H, с, CH₃); 3.78 (3H, с, CH₃); 4.11 (1H, уш. с, OH); 4.22–4.43 (2H, м, CH₂); 5.45 (1H, уш. с, OH); 7.35–7.57 (3H, м, H Ar); 7.60–8.15 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C основного диастереомера, δ, м. д.: 13.8; 22.7; 53.3; 63.5; 68.1; 82.3; 100.3; 128.0; 130.0; 131.2; 131.6; 166.5; 170.0; 172.2. Найдено, *m/z*: 400.0384 [M+H]⁺. C₁₆H₁₉BrNO₆. Вычислено, *m/z*: 400.0390.

4-Метил 2-этил 2,3-дигидрокси-3-метил-5-фенил-4-хлор-3,4-дигидро-2H-пиррол-2,4-дикарбоксилат (3b), смесь диастереомеров в соотношении 4.5:1. Выход 98 мг (92%), бесцветные кристаллы, т. пл. 118–121 °C (Et₂O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.25–1.35 (3H, м, CH₃); 1.57 (2.4H, с, CH₃); 1.76 (0.6H, с, CH₃); 3.35 (0.2H, уш. с, OH); 3.77 (0.6H, с, OCH₃); 3.79 (2.4H, с, OCH₃); 4.06 (0.8H, уш. с, OH); 4.26–4.35 (2H, м, CH₂); 4.75 (0.2H, уш. с, OH); 5.47 (0.8H, уш. с, OH); 7.38–7.57 (3H, м, H Ar); 7.90–8.07 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.8; 14.0; 18.8; 20.8; 53.2; 53.5; 62.9; 63.5; 76.4; 77.4; 82.7; 85.7; 100.3; 100.6; 128.2; 128.3; 129.4; 129.5; 130.8; 130.9; 131.7; 131.9; 166.6; 166.7; 169.9; 170.0; 171.9; 173.8. Найдено, *m/z*: 356.0888 [M+H]⁺. C₁₆H₁₉ClNO₆. Вычислено, *m/z*: 356.0895.

Рентгеноструктурное исследование соединения 3b проведено на дифрактометре SuperNova, Dual, Cu at zero, Atlas при 100 К. Кристаллы соединения **3b**, пригодные для PCA, получены при медленном испарении его раствора в смеси CH₂Cl₂–гексан. Структура соединения **3b** расшифрована с помощью программных комплексов Olex2¹³ и ShelXT¹⁴ с использованием процедуры внутреннего фазирования (Intrinsic Phasing) и уточнена с использованием МНК с помощью пакета программ ShelXL.¹⁴ Полный набор кристаллографических данных для соединения **3b** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2009300).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C всех синтезированных соединений, а также данные квантово-химических расчетов, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-13-00044).

Авторы выражают благодарность Е. О. Калинину (Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета) за предоставленную меченую воду.

Анализ синтезированных соединений и квантово-химические расчеты выполнены с использованием ресурсных центров Санкт-Петербургского государственного университета: Магнитно-резонансные методы исследования, Методы анализа состава вещества, Рентгенодифракционные методы исследования, Образовательный ресурсный центр по направлению химия и Вычислительный центр.

Список литературы

1. (a) Monbaliu, J.-C. M.; Masschelein, K. G. R.; Stevens, C. V. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4708. (b) Jayakumar, S.; Ishar, M. P. S.; Mohinder, P.; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 379.
2. Shao, X.; Malcolmson, S. J. *Org. Lett.* **2019**, 21, 7380.
3. Golubev, A. A.; Smetanin, I. A.; Agafonova, A. V.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Starova, G. L.; Novikov, M. S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 6821.
4. Vargas, D. F.; Larghi, E. L.; Kaufman, T. S. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, 36, 354.
5. Smetanin, I. A.; Novikov, M. S.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Starova, G. L.; Yufit, D. S. *Tetrahedron* **2015**, 71, 4616.
6. (a) Smetanin, I. A.; Novikov, M. S.; Agafonova, A. V.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Kudryavtsev, I. V.; Terpilowski, M. A.; Serebriakova, M. K.; Trulioff, A. S.; Goncharov, N. V. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 4479. (b) Koronotov, A. N.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 1185. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, 55, 1185.]
7. Rostovskii, N. V.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Khlebnikov, V. A.; Korneev, S. M. *Tetrahedron* **2013**, 69, 4292.
8. Zavyalov, K. V.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Yufit, D. S. *Tetrahedron* **2013**, 69, 4546.
9. (a) Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Sofiadis, M.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 180. (b) Ba, D.; Chen, Y.; Lv, W.; Wen, S.; Cheng, G. *Org. Lett.* **2019**, 21, 8603. (c) Gao, P.; Wang, J.; Bai, Z.; Fan, M.-J.; Yang, D.-S.; Guan, Z.-H. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3627. (d) Huang, H.; Hu, B.; Lai, Y.; Zou, Z.; Lin, H.; Xiao, Y.; You, Q.; Shen J. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 3906.
10. (a) Kong, C.; Driver, T. G. *Org. Lett.* **2015**, 17, 802. (b) Kawashima, K.; Hiromoto, M.; Hayashi, K.; Kakehi, A.; Shiro, M.; Noguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 941. (c) Poriel, C.; Lachia, M.; Wilson, C.; Davies, J. R.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2978. (d) Schenck, L. W.; Sippel, A.; Kuna, K.; Frank, W.; Albert, A.; Kucklaender, U. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9129. (e) Acheson, R. M. *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 177.
11. Moon, M. W. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2219.
12. Kovach, J.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *RSC Adv.* **2014**, 4, 1401.
13. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.
14. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.