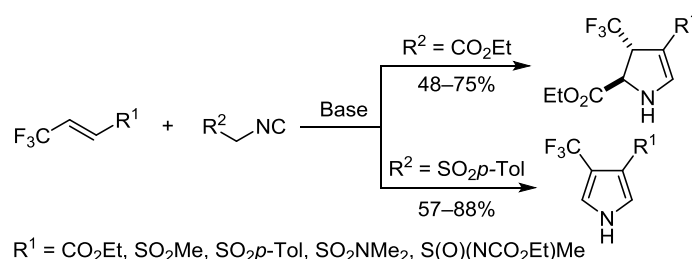


Реакции [3+2]-циклоприсоединения 1-замещенных 3,3,3-трифторпропенов с изонитрилами – синтез пирролов и пирролинов

Юрий Н. Маркитанов¹, Вадим М. Тимошенко^{1*},
Эдуард Б. Русанов¹, Юрий Г. Шермолович¹

¹ Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02660, Украина; e-mail: vadim@ioch.kiev.ua

Поступило 23.07.2020
Принято после доработки 16.09.2020



Реакции циклоприсоединения производных 3,3,3-трифторпропена, содержащих в положении 1 алкоксикарбонильный, сульфонильный, сульфоксиминный или сульфамидный заместитель, с этилизоцианатом проходят с образованием 3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1*H*-пирролов, а реакции с (тозилметил)изоцианидом протекают с образованием 4-(трифторметил)-1*H*-пирролов.

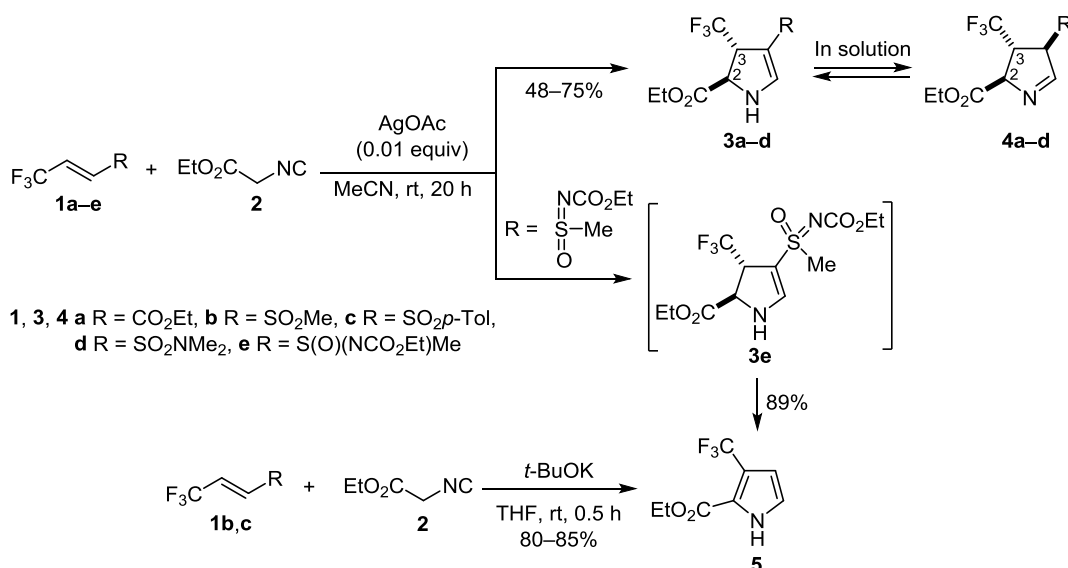
Ключевые слова: пиррол, пирролидин, пирролин, сульфамид, сульфоксимин, сульфон, тозилметилизотиоцианид, этилизоцианат, трифторметильная группа, циклоприсоединение.

Гетероциклический цикл пиррола,¹ а также его гидрированных производных – пирролина² и пирролидина,³ входит в состав большого количества соединений как синтетического, так и природного происхождения, обладающих широким спектром биологической активности. Как следствие, новые структуры на основе этих гетероциклов являются перспективными для биологических исследований. Введение трифторметильной группы в молекулу гетероцикла может оказывать существенное влияние на ее химико-биологические свойства⁴ и, как следствие, значительное число фармпрепаратов и субстанций агрохимической промышленности представляют собой подобные соединения. Комбинация в молекуле гетероцикла трифторметильного заместителя с серосодержащими фармакофорными группами, такими как сульфамидная или сульфоксиминная, может приводить к изменению либо усилению уже имеющегося биологического действия, поэтому синтез новых представителей таких функционализированных соединений является актуальной задачей химии гетероциклов. В литературе описано множество примеров перспективных

с медицинской точки зрения трифторметилсодержащих производных пирролина,⁵ пиррола⁶ и пирролидина.⁷ При этом гораздо менее изучены аналогичные соединения с серосодержащим заместителем.⁸

Одним из наиболее универсальных методов построения пятичленного цикла являются реакции [3+2]-циклоприсоединения. Ранее мы показали, что удобными субстратами для таких реакций могут служить легкодоступные электроноакцепторные олефины **1** с трифторметильным и серосодержащим заместителями.⁹ В продолжение наших исследований по синтезу новых гетероциклических соединений с использованием методологии [3+2]-циклизации⁹ в данной работе мы сообщаем о получении пятичленных замещенных азатетероциклов реакциями циклоприсоединения производных (*E*)-3,3,3-трифторпропена **1a–e**, содержащих алкоксикарбонильную, сульфонильную, иминосульфонильную или сульфоильную группу, с изоциано-метилдами, образуемыми из этилизоцианатата (**2**) или *para*-толуолсульфонилметилизотиоцианида (TOSMIC) (**6**). Известно, что реакции замещенных олефинов с алкилизотиоцианататами приводят к образованию

Схема 1



пирролинов,¹⁰ тогда как в реакциях с (тозилметил)-изоцианидами промежуточно образующиеся α -тозилпирролины претерпевают *in situ* элиминирование толуолсульфоната с образованием пирролов (реакция Ван Леузена).¹¹ Однако данные циклизации для соединений **1** с серосодержащей функциональной группой в литературе не описаны. Их систематическое изучение позволило синтезировать новые замещенные азотсодержащие гетероциклы, а также исследовать стереохимию протекания реакций и влияние природы заместителей в исходных реагентах на строение конечных продуктов.

Мы обнаружили, что *E*-олефины **1a-d** взаимодействуют с этилизоцианацетатом (**2**) при комнатной температуре в MeCN региоселективно с образованием 2,3-дигидро-1*H*-пирролов **3a-d** с хорошими и умеренными выходами (схема 1). Для инициирования реакции мы применяли каталитическое количество (0.01 экв.) AgOAc, который, наряду с соединениями меди, часто используется в реакциях с участием алкилизоцианацетатов и активированных олефинов.¹⁰

Строение пирролинов **3a-d** в кристаллическом состоянии было доказано методом рентгеноструктурного анализа на примере метилсульфонильного производного **3b** (рис. 1). При этом в растворах соединения **3a-d**

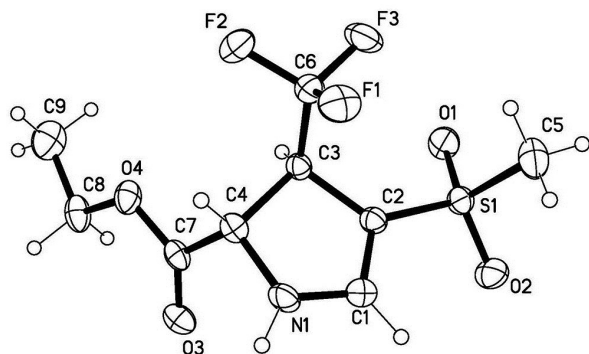


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **3b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

существуют в виде прототропных изомеров Δ^2 -пирролинов **3a-d** и Δ^1 -пирролинов **4a-d**, соотношение которых в спектрах ЯМР меняется в зависимости от растворителя, в котором регистрируются спектры. Так, в растворе CDCl₃ для смеси пирролинов **3b** и **4b** наблюдается соотношение 1:1.4, в растворе DMSO-*d*₆ это соотношение меняется на 2.4:1, тогда как в растворе CF₃CO₂D мы наблюдали сигналы только одного изомера. Мониторинг реакций алкенов **1a-d** с изонитрилом **2** осуществляли с помощью спектроскопии ЯМР ¹⁹F реакционных растворов. Конверсия олефинов **1a-c**, согласно данным спектров ЯМР ¹⁹F, составляла 83–91%, в случае же соединения **1d** реакция протекала не так гладко: наряду с более низкой конверсией (54%) происходили и побочные реакции. Соединение **3d** было выделено с выходом 48%, однако в растворе CDCl₃ оно находилось практически полностью в виде изомера **4d** и однозначно охарактеризовать изомер **3d** нам не удалось. В случае циклоприсоединения алкена **1e** с хиральным иминосульфонильным заместителем промежуточно образующийся пирролин **3e** претерпевает ароматизацию цикла путем элиминирования метан(*N*-карбэтокс)имидосульфоновой кислоты (схема 1). При проведении реакции циклоприсоединения олефинов **1b,c** и изонитрила **2** в ТГФ в присутствии основания (*t*-BuOK) сразу происходит элиминирование серосодержащего фрагмента из соединений **3b,c** с образованием пиррола **5**.

Отнесение сигналов Δ^2 -пирролинов **3a-d** и Δ^1 -пирролинов **4a-d** в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C в растворах CDCl₃ проводилось на основании данных спектра ¹H-¹³C HSQC изомеров **3b** и **4b**. Относительную конфигурацию заместителей цикла пирролинов **3** и **4 a-d** определяли исходя из значений КССВ циклических протонов. Так, значения КССВ между циклическими протонами 2-CH и 3-CH соединений **3** и **4 a-d** составили ³J_{HH} = 4.2–4.9 Гц, а между протонами 3-CH и 4-CH изомеров **4a-d** эти значения составили ³J_{HH} = 4.5–4.6 Гц, что указывает на взаимное *транс*-расположение заместителей в положениях 2 и 3,

а также 3 и 4. Аналогичные значения констант $^3J_{\text{NH}}$ сообщались для подобных замещенных пирролиновых структур с *транс*-расположением заместителей.^{10b} В спектрах ЯМР ^{13}C изомеров **3** и **4 a–d** сигналы ядер углерода С-3 проявлялись в виде кватетов ($^2J_{\text{CF}} = 29.1\text{--}31.6$ Гц) в области 45.0–49.3 м. д. Характеристичные сигналы ядер углерода С-4 Δ^1 -пирролинов **4a–d** наблюдались при 75.9–77.3 м. д., а Δ^2 -пирролинов **3a–d** – в интервале 98.6–106.2 м. д. Спектральные данные этил-2-пирролкарбоксилата **5** согласуются с данными спектров ЯМР описанного метилового эфира 3-(трифторметил)пиррол-2-карбоновой кислоты.¹²

Далее мы изучили реакции циклоприсоединения производных 3,3,3-трифторпропена **1a–e** с TOSMIC (**6**) (схема 2). Следует отметить, что данная циклизация описана только для β -перфторалкильных α,β -ненасыщенных карбонильных соединений с (тозилметил)-изоцианидами,^{11e,f,13} тогда как олефины с серосодержащим заместителем в подобных реакциях не изучались. При поиске оптимальных условий для генерирования изоцианометилд-аниона и протекания реакции с алкеном **1b** в качестве модельного субстрата нами были проверены различные основания, такие как DBU, NaH, KOH и *t*-BuOK, а также растворители ДМСО–Et₂O, ДМФА, ТГФ. Наилучших результатов удалось добиться в случае применения в качестве основания *t*-BuOK и проведения реакции в ТГФ. Было найдено, что олефины **1a–e** взаимодействуют с TOSMIC (**6**) в присутствии двукратного количества *t*-BuOK в ТГФ при охлаждении с образованием 1*H*-пирролов **7a–e** с выходами 57–88% (схема 2). Реакции протекают гладко при полной конверсии олефинов **1** и заканчиваются в течение 1 ч, что позволило масштабировать данный процесс с получением мультитраграммовых количеств 3,4-дизамещенных пирролов **7**.

Пирролы **7a–e** представляют собой устойчивые кристаллические вещества, структура которых согласуется с данными спектроскопии ЯМР, а состав подтверждается данными масс-спектров и элементного

анализа. Соединение **7a** ранее было описано в патенте,^{13c} однако не было охарактеризовано спектральными методами. Сигналы циклических ядер углерода соединений **7b–e** были однозначно отнесены при помощи спектров ЯМР ^{13}C АРТ. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **7b–e** характеристичные сигналы атома углерода С-4 проявляются в виде кватета ($^2J_{\text{CF}} = 37.1\text{--}38.1$ Гц) в области 110.4–112.7 м. д., а сигналы атома углерода С-3 представлены кватетом при 116.2–121.2 м. д. с КССВ $^3J_{\text{CF}} = 1.2\text{--}2.1$ Гц.

Мы исследовали некоторые превращения пирролинового цикла на примерах реакций окислительного дегидрирования, восстановления циклической имино-функции, а также реакций гидролиза, используя в качестве модельного объекта соединения **3b** (схема 3). При гидролизе α -пирролинкарбоксилата **3b** нагреванием с разбавленной HCl образуется α -пирролинкарбоновая кислота **8** с выходом 93%. В записанном в ДМСО-*d*₆ спектре ЯМР ^1H кислоты наблюдается такое же соотношение Δ^2 - и Δ^1 -пирролинов **8a,b** как и для исходного эфира **3b**. Для окислительного дегидрирования пирролина **3b** с целью получения пиррола мы использовали методику α -галогенирования с последующим дегидрогалогенированием в присутствии основания.^{2e,14} Так, при действии эквивалентного количества NBS как галогенирующего агента на соединение **3b** в CH₂Cl₂ при комнатной температуре образуется промежуточное бромпроизводное, которое без выделения легко дегидробромируется под действием Et₃N с образованием 2-пирролкарбоксилата **9**, выделенного с выходом 88%. При последующем кислотном гидролизе эфира **9** в условиях длительного нагревания с разбавленной HCl с высоким выходом была получена 2-пирролкарбоновая кислота **10** (схема 3).

Восстановление пирролинового цикла соединений **3** до соответствующих пирролидинов с последующим гидролизом сложноэфирной функции открывает удобный синтетический путь к получению β -трифторметил- α -пирролидинкарбоновых кислот, содержащих экзоциклический серосодержащий заместитель. Следует отметить, что среди немногочисленных производных α -пирролидинкарбоксилатов, замещенных по положениям 3 и 4 цикла как полифторалкильной группой, так и серосодержащим заместителем, описаны только 2,3,4,5-тетразамещенные производные, содержащие в положении 5 арильную группу,^{8h,i} а также 2-пиридоны.¹⁵

Схема 2

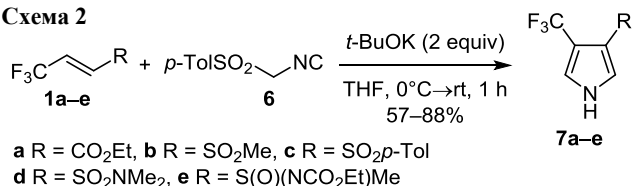
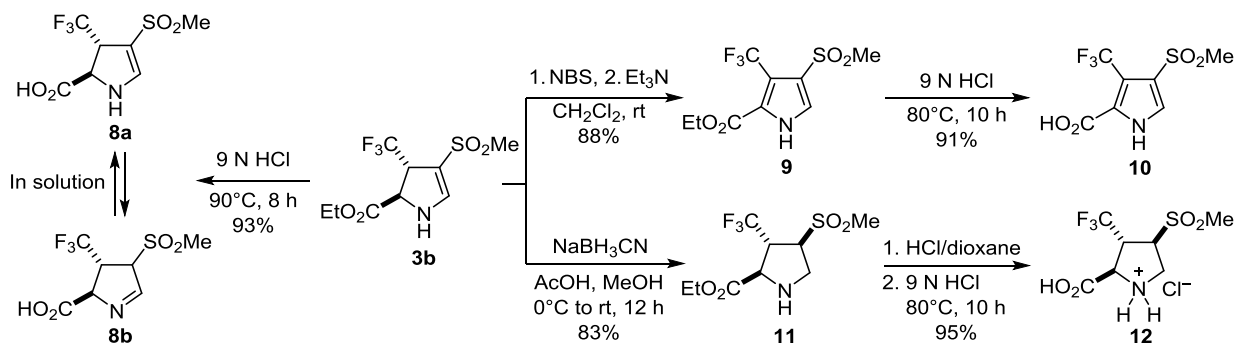


Схема 3



В то же время среди 2,3,4-тризамещенных пиррол-карбоксилатов, содержащих в молекуле одновременно группу CF_3 и сульфонильный заместитель, описаны только этил-2-(4-толуолсульфонил)-3-(трифторметил)-1*H*-пиррол-4-карбоксилат,^{8a,b} а также этил-4-гексансульфонил-3-(трифторметил)-1*H*-пиррол-2-карбоксилат, выделенный с низким выходом из бинарной смеси продуктов.¹⁶ Для селективного восстановления двойной связи в пирролине **3b** оптимальным оказалось применение методики восстановления цианоборгидридом натрия в присутствии эквимольного количества AsOH . Реакция носит диастереоселективный характер, о чем свидетельствуют данные спектров ЯМР как реакционной смеси, так и выделенного с выходом 83% этилпирролидин-2-карбоксилата **11**, характеризующиеся одним набором сигналов. Относительное расположение заместителей в цикле пирролидина **11** было установлено исходя из значений КССВ протонов 2-СН и 3-СН, а также 3-СН и 4-СН, которые составляли 5.1 и 3.7 Гц соответственно, что характерно для *транс*-ориентированных заместителей в замещенных пирролидиновых циклах.^{9a} В результате кислого гидролиза эфира **11** в условиях нагревания с разбавленной HCl в течение 10 ч была получена пирролидин-2-карбоновая кислота **12** в виде гидрохлорида с выходом 95% (схема 3). Соединение **12** можно рассматривать как аналог пролина, замещенный в пирролидиновом цикле как группой CF_3 , так и серосодержащей функциональной группой.

Поскольку фторированные аналоги аминокислот, в том числе пролина, широко применяются в медицинской химии и химии белков,¹⁷ найденный нами подход имеет несомненные преимущества по сравнению с другими многостадийными синтетами структурно близких соединений.

Таким образом, нами изучен подход к синтезу новых 3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1*H*-пирролов, а также 4-(трифторметил)-1*H*-пирролов, содержащих сульфонильную, сульфоксиминную или сульфамидную группы, с использованием реакции циклоприсоединения препаративно доступных (*E*)- β -фторалкилвинилсульфонов, -сульфоксиминов и -сульфамидов к изоцианометилидам. Полученные соединения оказались удобными субстратами для синтеза производных 3-(трифторметил)-пиррол-2-карбоновых кислот и 3-(трифторметил)-пирролидин-2-карбоновых кислот, содержащих экзоциклическую функцию.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C (APT ^{13}C), ^{19}F (400, 100 и 376 МГц соответственно), COSY и ^1H - ^{13}C HSQC записаны на приборе Bruker Avance-400 в CDCl_3 или $\text{DMCO}-d_6$, внутренние стандарты: остаточные сигналы растворителя (CDCl_3 : 7.26 м. д. для ядер ^1H и 77.2 м. д. для ядер ^{13}C ; $\text{DMCO}-d_6$: 2.50 м. д. для ядер ^1H и 39.5 м. д. для ядер ^{13}C), C_6F_6 : -162.9 м. д. относительно CFCl_3 для ядер ^{19}F . Хромато-масс-спектры (GC/MS) зарегистрированы на приборе Hewlett-Packard 5890/5972 при 70 эВ в режиме ЭУ. Хромато-масс-спектры (LC/MS) запи-

саны на приборе Agilent 1100 Series, оснащенном диодно-матричным и масс-селективным детектором Agilent LC/MSD SL, химическая ионизация при атмосферном давлении. Элементный анализ выполнен в аналитической лаборатории Института органической химии НАН Украины. Данные элементного анализа получены методом экспресс-гравиметрии (С, Н), методом сжигания по Шённеру (S) и методом Дюма-Прегля (N). Температуры плавления определены на приборе Voetius.

Все растворители предварительно высушены и перегнаны согласно стандартным методикам. Мониторинг реакций осуществлен методом спектроскопии ЯМР ^{19}F реакционных смесей. Для колоночной хроматографии использован силикагель марки Merck 60 (70–230 мкм), для тонкослойной хроматографии – пластины марки SUPELCO[®] Analytical, UV 254. Соединения **1b–e** получены из соответствующих гидратов трифторметил-кетонов.^{9a}

Получение 3-(трифторметил)-2-пирролинов 3a–d и 3-(трифторметил)-1-пирролинов 4a–d (общая методика). К раствору 2.00 ммоль производного 3,3,3-трифторпропена **1a–d** и 0.41 г (2.10 ммоль) этил-изоцианата (**2**) в 7 мл сухого MeCN добавляют 5 мг (0.02 ммоль) AgOAc , реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Далее растворитель упаривают досуха при пониженном давлении. Для соединений **3a–c** остаток после упаривания обрабатывают 5 мл смеси $\text{PhH}-\text{Et}_2\text{O}$, 4:1, отделившийся осадок отфильтровывают, промывают 2 мл PhH и сушат. Продукты **3a–c** не требуют дополнительной очистки, аналитические образцы получают кристаллизацией. Для соединения **3d** маслянистый остаток после упаривания реакционной смеси очищают колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc -гексан, 2:1).

Диэтиловый эфир 3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1*H*-пиррол-2,4-дикарбоновой кислоты (3a) и диэтиловый эфир 3-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-2,4-дикарбоновой кислоты (4a), смесь двух изомеров **3a:4a** в соотношении 8:1. Выход 0.40 г (72%), светлокориичное твердое вещество, т. пл. 69–70°C (гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.23* (3H, т, $^3J = 7.2$, OCH_2CH_3); 1.28–1.30 (3H, м, OCH_2CH_3); 1.29** (3H, т, $^3J = 7.2$, OCH_2CH_3); 3.78–3.82 (1H, м, 3-СН); 4.04* (1H, к. д., $^3J_{\text{HF}} = 7.8$, $^3J = 3.2$, 3-СН); 4.11–4.16** (2H, м, OCH_2CH_3); 4.21–4.24 (1H, м, 4-СН); 4.22–4.25** (2H, м, OCH_2CH_3); 4.44* (1H, д, $^3J = 2.8$, 2-СН); 4.92 (1H, д, $^3J = 4.6$, 2-СН); 5.16* (1H, уш. с, NH); 7.42* (1H, д, $^3J = 2.4$, 5-СН); 7.62–7.64 (1H, м, 5-СН). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 14.1** (OCH_2CH_3); 14.4** (OCH_2CH_3); 45.4 (к, $^2J_{\text{CF}} = 29.1$, C-3); 48.5* (к, $^2J_{\text{CF}} = 30.5$, C-3); 57.5 (к, $^3J_{\text{CF}} = 1.7$, C-2); 59.7** (OCH_2CH_3); 62.4 (OCH_2CH_3); 61.8* (к, $^3J_{\text{CF}} = 2.8$, C-2); 62.7* (OCH_2CH_3); 75.9 (к, $^3J_{\text{CF}} = 1.6$, C-4); 98.6* (C-4); 126.1* (к, $J_{\text{CF}} = 281.7$, CF_3); 126.3 (к, $J_{\text{CF}} = 275.9$, CF_3); 151.5* (C-5); 163.5 (C-5); 164.5* (C=O); 166.9 (C=O);

* Здесь и далее в экспериментальной части сигналы преобладающего изомера отмечены звездочкой (*), сигналы обоих изомеров – двумя звездочками (**).

169.1 (C=O); 170.8* (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): -71.5 (3F, д, $^2J_{\text{FH}} = 9.2$, CF_3); -73.8^* (3F, д, $^2J_{\text{FH}} = 7.8$, CF_3). Масс-спектр** (LC/MS), m/z : 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Масс-спектр* (GC/MS), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 281 [M] (23), 236 (40), 208 (38), 188 (23), 162 (51), 164 (26), 140 (66). Масс-спектр (GC/MS), m/z (%): 281 [M] (12), 236 (21), 208 (23), 164 (35), 162 (33), 140 (28), 136 (100), 116 (65). Найдено, %: C 46.99; H 5.06; N 4.99. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 46.98; H 5.02; N 4.98.

Этиловый эфир 4-метансульфонил-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (3b) и этиловый эфир 4-метансульфонил-3-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоновой кислоты (4b), смесь изомеров **3b:4b** в соотношении 1:1.4. Выход 0.43 г (75%), бесцветные кристаллы, т. пл. 100–101°C (МТБЭ). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, т, $^3J = 7.2$, OCH_2CH_3); 1.35* (3H, т, $^3J = 7.2$, OCH_2CH_3); 2.99* (3H, с, SO_2CH_3); 3.04 (3H, с, SO_2CH_3); 3.85* (1H, к. д. д, $^3J_{\text{HF}} = 8.1$, $^3J = 4.9$, $^3J = 4.6$, 3-CH); 4.28* (2H, к, $^3J = 7.2$, OCH_2CH_3); 4.28–4.36 (3H, м, OCH_2CH_3 , 3-CH); 4.51* (1H, д, $^3J = 4.9$, 2-CH); 4.54 (1H, д, $^3J = 4.2$, 2-CH); 5.13* (1H, д, д, $^3J = 4.6$, $^3J = 2.9$, 4-CH); 5.25 (1H, уш. с, NH); 7.38 (1H, д, $^3J = 2.9$, 5-CH); 7.73–7.75* (1H, м, Н-5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 14.1** (OCH_2CH_3); 40.1* (SO_2CH_3); 44.9 (SO_2CH_3); 45.1* (к, $^2J_{\text{CF}} = 29.7$, C-3); 49.3 (к, $^2J_{\text{CF}} = 30.6$, C-3); 62.6 (к, $^3J_{\text{CF}} = 2.8$, C-2); 63.0** (OCH_2CH_3); 74.3* (C-2); 77.3* (C-4); 104.5 (C-4); 125.4 (к, $J_{\text{CF}} = 281.0$, CF_3); 125.5* (к, $J_{\text{CF}} = 281.2$, CF_3); 153.4 (C-5); 159.0* (C-5); 168.3* (C=O); 169.5 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): -71.3^* (3F, д, $^2J_{\text{FH}} = 8.1$, CF_3); -72.9 (3F, д, $^2J_{\text{FH}} = 7.8$, CF_3). Масс-спектр** (LC/MS), m/z : 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Масс-спектр* (GC/MS), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 194 (22), 161 (20), 136 (100), 135 (23), 116 (31), 80 (21). Масс-спектр (GC/MS), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 207 (51), 179 (34), 162 (46), 161 (100), 142 (48), 133 (23), 40 (23). Найдено, %: C 37.61; H 4.26; N 4.82; S 11.10. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 37.63; H 4.21; N 4.88; S 11.16.

Этиловый эфир 4-(толуол-4-сульфонил)-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (3c) и этиловый эфир 4-(толуол-4-сульфонил)-3-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоновой кислоты (4c), смесь изомеров **3c:4c** в соотношении 1:7. Выход 0.49 г (67%), бежевые кристаллы, т. пл. 101–102°C (PhH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.26 (3H, т, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.27* (3H, т, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 2.41 (3H, с, SO_2CH_3); 2.47* (3H, с, SO_2CH_3); 3.75* (1H, к. д. д, $^3J_{\text{HF}} = 9.0$, $^3J = 4.5$, $^3J = 4.5$, 3-CH); 4.17–4.23** (2H, м, OCH_2CH_3); 4.24–4.27 (1H, м, 3-CH); 4.48 (1H, д, $^3J = 4.4$, 2-CH); 4.53* (1H, д, $^3J = 4.5$, 2-CH); 5.01* (1H, д, д, $^3J = 4.5$, $^3J = 2.5$, 4-CH); 5.19 (1H, уш. с, NH); 7.27 (2H, AA'XX' система, $^3J_{\text{AX}} = 7.9$, H Ar); 7.72 (2H, AA'XX' система, $^3J_{\text{AX}} = 7.9$, H Ar); 7.41* (2H, AA'XX' система, $^3J_{\text{AX}} = 7.9$, H Ar); 7.78* (2H, AA'XX' система, $^3J_{\text{AX}} = 7.9$, H Ar); 7.51–7.53 (1H, м, 5-CH); 7.62–7.64* (1H, м, 5-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 14.0 (OCH_2CH_3); 14.1* (OCH_2CH_3); 21.6 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 21.8* ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 44.9* (к, $^2J_{\text{CF}} = 30.4$, C-3); 49.1 (к, $^2J_{\text{CF}} = 31.3$, C-3); 62.7 (C-2); 62.8* (OCH_2CH_3); 63.0 (OCH_2CH_3); 75.1* (C-2);

76.9* (C-4); 106.2 (C-4); 124.9 (к, $J_{\text{CF}} = 281.8$, CF_3); 125.4* (к, $J_{\text{CF}} = 279.2$, CF_3); 127.2 (CH Ar); 129.2* (CH Ar); 129.4 (CH Ar); 130.5* (CH Ar); 133.2* (C Ar); 139.2 (C Ar); 143.3 (C Ar); 146.5* (C Ar); 152.9 (C-5); 159.1* (C-5); 167.7* (C=O); 169.7 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): -72.0^* (3F, д, $^2J_{\text{FH}} = 9.0$, CF_3); -72.5 (3F, д, $^2J_{\text{FH}} = 8.2$, CF_3). Масс-спектр** (LC/MS), m/z : 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Масс-спектр* (GC/MS), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 207 (64), 179 (32), 162 (60), 161 (100), 142 (51), 133 (24). Масс-спектр (GC/MS), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 253 (24), 208 (24), 207 (61), 162 (41), 161 (59), 154 (26), 153 (56), 136 (48), 133 (27), 116 (21), 92 (23), 91 (97), 44 (51), 40 (100). Найдено, %: C 49.61; H 4.46; N 3.87; S 8.77. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 49.58; H 4.44; N 3.85; S 8.82.

Этиловый эфир 4-(диметилсульфамонил)-3-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоновой кислоты (4d). Выход 0.30 г (48%), желтоватое масло, R_f 0.7 (EtOAc–гексан, 2:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.35 (3H, т, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 2.98 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.75 (1H, к. д. д, $^3J_{\text{HF}} = 9.1$, $^3J = 4.6$, $^3J = 4.6$, 3-CH); 4.27–4.35 (2H, м, OCH_2CH_3); 4.52 (1H, д, $^3J = 4.6$, 2-CH); 5.08 (1H, д, д, $^3J = 4.6$, $^3J = 3.0$, 4-CH); 7.68–7.69 (1H, м, 5-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 14.3 (OCH_2CH_3); 38.0 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 45.0 (к, $^2J_{\text{CF}} = 31.6$, C-3); 62.9 (OCH_2CH_3); 71.3 (C-2); 77.30 (C-4); 125.9 (к, $J_{\text{CF}} = 277.9$, CF_3); 160.3 (C-5); 168.4 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): -71.7 (3F, д, $^3J_{\text{FH}} = 9.1$, CF_3). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Масс-спектр (GC/MS), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 243 (25), 209 (27), 189 (45), 161 (28), 136 (100), 116 (48), 108 (81). Найдено, %: C 37.99; H 4.76; N 8.82; S 10.10. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 37.97; H 4.78; N 8.86; S 10.14.

Этиловый эфир 3-(трифторметил)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (5) получают аналогично методике получения соединений **3a–d**. После упаривания MeCN остаток обрабатывают 10 мл EtOAc и экстрагируют H_2O (2 \times 5 мл). Органический экстракт сушат над Na_2SO_4 , растворитель упаривают досуха, маслянистый остаток очищают флеш-хроматографией (элюент гексан–Et₂O, 4:1). Выход 0.37 г (89%), желтоватое прозрачное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.36 (3H, т, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.35 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 6.51 (1H, т, $^3J = 2.5$, Н-4); 6.90 (1H, т, $^3J = 2.5$, Н-5); 10.09 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 14.1 (OCH_2CH_3); 61.4 (OCH_2CH_3); 110.5 (к, $^3J_{\text{CF}} = 4.0$, C-4); 119.0 (к, $^2J_{\text{CF}} = 37.8$, C-3); 120.7 (к, $^3J_{\text{CF}} = 3.2$, C-2); 121.3 (к, $^4J_{\text{CF}} = 1.6$, C-5); 122.9 (к, $J_{\text{CF}} = 267.1$, CF_3); 160.0 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д.: -58.3 (3F, с, CF_3). Масс-спектр, m/z : 206 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Найдено, %: C 46.46; H 3.82; N 6.84. $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 46.38; H 3.89; N 6.76.

Получение этилового эфира 3-(трифторметил)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (5) из соединений 1b,c (общая методика). К раствору 0.11 г (1.00 ммоль) *t*-BuOK в 8 мл сухого ТГФ добавляют 1.00 ммоль производного 3,3,3-трифторпропена **1b,c** и 0.20 г (1.05 ммоль) этилизоцианата (2). Реакционную смесь перемешивают в течение 0.5 ч при комнатной температуре, выливают в 7 мл насыщенного водного

раствора NaCl и экстрагируют EtOAc (2 × 7 мл). Органические экстракты сушат над Na₂SO₄, растворитель упаривают досуха, маслянистый остаток очищают флеш-хроматографией (элюент гексан–Et₂O, 4:1). Выход 0.36 г (85%) из олефина **1b**, 0.33 г (80%) из олефина **1c**, желтоватое прозрачное масло.

Получение производных 4-(трифторметил)-1H-пиррола 7a–e (общая методика). К раствору 0.47 г (4.20 ммоль) *t*-BuOK в 5 мл сухого ТГФ при 0°C и интенсивном перемешивании добавляют раствор 2.00 ммоль производного 3,3,3-трифторпропена **1a–e** и 0.41 г (2.10 ммоль) TOSMIC (**6**) в 5 мл сухого ТГФ так, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 5°C. Смесь выдерживают при 0–5°C 10 мин и перемешивают еще в течение 1 ч при комнатной температуре, добавляют 5 мл насыщенного водного раствора NaCl и экстрагируют EtOAc (3 × 7 мл). Объединенные органические экстракты промывают 10 мл H₂O, сушат над Na₂SO₄, растворитель упаривают досуха, твердый остаток очищают кристаллизацией.

Этиловый эфир 4-(трифторметил)-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты (7a). Выход 0.35 г (80%), т. пл. 161–163°C (C₂H₄Cl₂) (т. пл. 163–164°C¹⁴). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.36 (3H, т, ³*J* = 7.1, OCH₂CH₃); 4.32 (2H, к, ³*J* = 7.1, OCH₂CH₃); 7.24–7.26 (1H, м, CH); 7.49–7.51 (1H, м, CH); 9.10 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 14.0 (OCH₂CH₃); 61.2 (OCH₂CH₃); 114.5 (к, ²*J*_{CF} = 37.1, C-4); 115.5 (к, ³*J*_{CF} = 1.8, C-3); 120.8 (к, ³*J*_{CF} = 6.3, C-5); 122.9 (к, *J*_{CF} = 266.0, CF₃); 126.3 (C-2). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д.: –58.2 (3F, с, CF₃). Масс-спектр (LC/MS), *m/z*: 206 [M–H][–]. Найдено, %: C 46.49; H 3.86; N 6.80. C₈H₈F₃NO₂. Вычислено, %: C 46.38; H 3.89; N 6.76.

3-Метансульфонил-4-(трифторметил)-1H-пиррол (7b). Выход 0.35 г (83%), белые кристаллы, т. пл. 117–118°C (PhMe). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.12 (3H, с, CH₃); 7.58 (1H, т, ³*J* = 1.5, CH); 7.59 (1H, т, ³*J* = 1.5, CH); 12.37 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 45.3 (CH₃); 110.4 (к, ²*J*_{CF} = 37.1, C-4); 121.2 (к, ³*J*_{CF} = 1.4, C-3); 123.1 (к, ³*J*_{CF} = 6.1, C-5); 122.8 (к, *J*_{CF} = 265.6, CF₃); 127.1 (C-2). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: –54.4 (3F, с, CF₃). Масс-спектр (LC/MS), *m/z*: 212 [M–H][–]. Масс-спектр (GC/MS), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 213 [M] (77), 198 (100), 150 (79), 131 (37), 115 (21), 107 (22). Найдено, %: C 33.85; H 2.86; N 6.60; S 15.00. C₆H₆F₃NO₂S. Вычислено, %: C 33.80; H 2.84; N 6.57; S 15.04.

3-(Голуол-4-сульфонил)-4-(трифторметил)-1H-пиррол (7c). Выход 0.35 г (57%), белые кристаллы, т. пл. 175–176°C (PhCH₃). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.36 (3H, с, CH₃); 7.11 (1H, т, ³*J* = 1.5, CH); 7.45 (1H, т, ³*J* = 1.5, CH); 7.38 (2H, AA'XX' система, ³*J*_{AX} = 7.2, H Ar); 7.72 (2H, AA'XX' система, ³*J*_{AX} = 7.2, H Ar); 12.25 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 21.0 (CH₃); 110.4 (к, ²*J*_{CF} = 38.1, C-4); 121.2 (к, ³*J*_{CF} = 1.8, C-3); 123.5 (к, ³*J*_{CF} = 6.1, C-5); 122.6 (к, *J*_{CF} = 267.0, CF₃); 126.9 (CH Ar); 127.9 (C-2, CH Ar); 139.9 (C Ar); 143.5 (C Ar). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: –54.5 (3F, с, CF₃). Масс-спектр

(LC/MS), *m/z*: 288 [M–H][–]. Масс-спектр (GC/MS), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 289 [M] (100), 182 (75), 108 (50), 107 (20), 91 (20). Найдено, %: C 49.92; H 3.52; N 4.84; S 11.04. C₁₂H₁₀F₃NO₂S. Вычислено, %: C 49.82; H 3.48; N 4.84; S 11.08.

Диметиламид 4-(трифторметил)-1H-пиррол-3-сульфоновой кислоты (7d). Выход 0.43 г (88%), бледно-коричневые кристаллы, т. пл. 125–126°C (PhH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.77 (6H, с, N(CH₃)₂); 7.22 (1H, т, ³*J* = 1.5, CH); 7.33 (1H, т, ³*J* = 1.5, CH); 9.54 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 37.5 N(CH₃)₂); 112.7 (к, ²*J*_{CF} = 37.2, C-4); 116.5 (к, ³*J*_{CF} = 2.1, C-3); 122.3 (к, ³*J*_{CF} = 6.1, C-5); 122.4 (к, *J*_{CF} = 267.4, CF₃); 126.6 (C-2). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д.: –57.4 (3F, с, CF₃). Масс-спектр (LC/MS), *m/z*: 243 [M+H]⁺. Масс-спектр (GC/MS), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 242 [M] (100), 223 (26), 198 (76), 150 (59), 135 (34), 115 (40), 107 (27), 44 (45), 42 (60). Найдено, %: C 34.81; H 3.77; N 11.58; S 13.20. C₇H₉F₃N₂O₂S. Вычислено, %: C 34.71; H 3.75; N 11.57; S 13.24.

Этил{4-(трифторметил)-1H-пиррол-3-ил}(метил-оксидо-λ⁴-сульфанилиден)карбамат (7e). Выход 0.42 г (74%), бледно-коричневые кристаллы, т. пл. 116–117°C (PhH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.26 (3H, т, ³*J* = 7.0, OCH₂CH₃); 3.29 (3H, с, SCH₃); 4.10 (2H, к, ³*J* = 7.0, OCH₂CH₃); 7.12 (1H, т, ³*J* = 1.5, CH); 7.16 (1H, т, ³*J* = 1.5, CH); 10.83 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 14.3 (OCH₂CH₃); 46.2 (SCH₃); 62.5 (OCH₂CH₃); 111.7 (к, ²*J*_{CF} = 37.5, C-4); 116.5 (к, ³*J*_{CF} = 1.2, C-3); 122.3 (к, *J*_{CF} = 266.9, CF₃); 123.7 (к, ³*J*_{CF} = 5.9, C-5); 127.1 (C-2); 159.9 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д.: –57.3 (3F, с, CF₃). Масс-спектр (LC/MS), *m/z*: 285 [M+H]⁺. Масс-спектр (GC/MS), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 239 [M] (100), 193 (20), 182 (96), 181 (87), 166 (61), 150 (40), 139 (39), 115 (22), 44 (47). Найдено, %: C 38.06; H 3.95; N 9.89; S 11.24. C₉H₁₁F₃N₂O₂S. Вычислено, %: C 38.03; H 3.90; N 9.86; S 11.28.

4-Метансульфонил-3-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-2-карбоновая кислота (8a) и 4-метансульфонил-3-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоновая кислота (8b), смесь изомеров **8a:8b** в соотношении 2.4:1. Смесь 172 мг (0.60 ммоль) эфира **3b** и 3 мл 9 н. HCl нагревают при 90°C и перемешивании в течение 8 ч, после чего реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении до образования твердого остатка, который высушивают в вакууме масляного насоса (10^{–3} мм рт. ст.). Выход 0.14 г (93%), гигроскопичное бежевое твердое вещество, т. пл. >235°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.95* (3H, с, SO₂CH₃); 3.27 (3H, с, SO₂CH₃); 3.79 (1H, к. д., ³*J*_{HF} = 9.5, ³*J* = 4.2, 3-CH); 4.05* (1H, к. д., ³*J*_{HF} = 9.5, ³*J* = 4.2, 3-CH); 4.62* (1H, д., ³*J* = 4.2, 2-CH); 5.16–5.18 (1H, м, 4-CH); 5.28 (1H, д., ³*J* = 4.2, 2-CH); 5.90** (1H, уш. с, CO₂H); 7.43–7.45* (1H, м, 5-CH); 7.84–7.85 (1H, м, 5-CH); 8.00* (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 38.8** (SO₂CH₃); 42.9 (к, ²*J*_{CF} = 29.8, C-3); 48.5 (к, ²*J*_{CF} = 29.8, C-3); 62.0* (C-2); 72.4 (C-2); 76.3 (C-4); 99.2* (C-4); 125.9** (к, *J*_{CF} = 279.2, CF₃); 154.1 (C-5)*; 159.7 (C-5); 169.6 (C=O); 171.2 (C=O).

Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): -71.3^* (3F, д, $^2J_{\text{FH}} = 8.5$, CF $_3$); -69.3 (3F, д, $^2J_{\text{FH}} = 9.5$, CF $_3$). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 260 [M+H] $^+$. Найдено, %: С 32.45; Н 3.11; N 5.49; S 12.30. C $_7$ H $_8$ F $_3$ NO $_4$ S. Вычислено, %: С 32.44; Н 3.11; N 5.40; S 12.37.

Этиловый эфир 4-метансульфонил-3-(трифторметил)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (9). Раствор 287 мг (1.00 ммоль) пирролина **3b** и 187 мг (1.05 ммоль) NBS в 5 мл CH $_2$ Cl $_2$ перемешивают в течение 10 ч. Реакционную смесь экстрагируют H $_2$ O (2 \times 5 мл), органический экстракт сушат над Na $_2$ SO $_4$, фильтруют и к фильтрату добавляют 0.25 мл (1.80 ммоль) Et $_3$ N. Реакционную смесь перемешивают 10 ч, растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток обрабатывают 5 мл EtOAc, экстрагируют H $_2$ O (2 \times 5 мл) и органический экстракт сушат над Na $_2$ SO $_4$. После упаривания растворителя твердый остаток обрабатывают 5 мл Et $_2$ O, отделившийся осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют. Выход 250 мг (88%), бледно-желтые иглы, т. пл. 108–109°C (PhH–гексан, 2:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl $_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (3H, т, $^3J = 7.1$, OCH $_2$ CH $_3$); 3.21 (3H, с, SO $_2$ CH $_3$); 4.40 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH $_2$ CH $_3$); 7.62 (1H, с, CH); 9.25 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl $_3$), δ , м. д. (J , Гц): 14.0 (OCH $_2$ CH $_3$); 44.8 (SO $_2$ CH $_3$); 62.6 (OCH $_2$ CH $_3$); 115.2 (к, $^2J_{\text{CF}} = 39.0$, C-3); 121.5 (к, $J_{\text{CF}} = 270.0$, CF $_3$); 125.1 (к, $^3J_{\text{CF}} = 3.2$); 125.7 (к, $^3J_{\text{CF}} = 1.8$); 127.7 (C-2); 159.0 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl $_3$), δ , м. д.: -53.9 (3F, с, CF $_3$). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 284 [M–H] $^-$. Масс-спектр (GC/MS), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 285 [M] (48), 257 (34), 222 (100), 202 (62), 220 (30). Найдено, %: С 37.92; Н 3.52; N 4.84; S 11.34. C $_9$ H $_{10}$ F $_3$ NO $_4$ S. Вычислено, %: С 37.90; Н 3.53; N 4.91; S 11.24.

4-Метансульфонил-3-(трифторметил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота (10). Смесь 114 мг (0.40 ммоль) эфира **9** и 3 мл 9 н. HCl нагревают при 80°C и перемешивании в течение 10 ч, после чего реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении до образования твердого остатка, который высушивают в вакууме масляного насоса (10 $^{-3}$ мм рт. ст.). Выход 94 мг (91%), гигроскопичное бежевое твердое вещество, т. пл. >190°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.21 (3H, с, CH $_3$); 3.64 (1H, уш. с, NH); 7.55–7.56 (1H, м, CH); 13.29 (1H, уш. с, CO $_2$ H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 44.4 (CH $_3$); 112.6 (к, $^2J_{\text{CF}} = 38.1$, C-3); 121.7 (к, $J_{\text{CF}} = 267.8$, CF $_3$); 124.6 (к, $^3J_{\text{CF}} = 1.6$); 125.7 (к, $^3J_{\text{CF}} = 3.5$); 127.2 (C-2); 159.5 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м. д.: -51.6 (3F, с, CF $_3$). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 258 [M+H] $^+$. Найдено, %: С 49.92; Н 3.52; N 4.84; S 11.04. C $_7$ H $_6$ F $_3$ NO $_4$ S. Вычислено, %: С 49.82; Н 3.48; N 4.84; S 11.08.

Этиловый эфир 4-метансульфонил-3-(трифторметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (11). К раствору 287 мг (1.00 ммоль) пирролина **3b** в 8 мл абсолютного MeOH при 0°C и перемешивании добавляют сначала раствор 66 мг (1.10 ммоль) ледяной AcOH в 2 мл MeOH, а затем 75.6 мг (1.20 ммоль) NaBH $_3$ CN. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Далее раство-

ритель упаривают при пониженном давлении, остаток обрабатывают 10 мл EtOAc, нерастворившийся осадок отфильтровывают, фильтрат промывают насыщенным водным раствором NaHCO $_3$ (2 \times 2 мл), сушат над Na $_2$ SO $_4$, растворитель упаривают досуха, получая в остатке аналитически чистое соединение. Выход 0.24 г (83%), желтоватое прозрачное вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl $_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (3H, т, $^3J = 7.1$, OCH $_2$ CH $_3$); 2.63 (1H, уш. с, NH); 2.97 (3H, с, SO $_2$ CH $_3$); 3.35 (1H, к. д. д, $^3J_{\text{HF}} = 9.1$, $^3J = 5.1$, $^3J = 3.8$, 3-CH); 3.34 (1H, д. д, АВ система, $J = 12.5$, $^3J = 7.4$, 5-CH $_2$) и 3.72 (1H, д. д, АВ система, $J = 12.5$, $^3J = 3.8$, 5-CH $_2$); 3.62 (1H, д. д. д, $^3J = 7.4$, $^3J = 3.8$, $^3J = 3.8$, 4-CH); 3.97 (1H, д, $^3J = 5.1$, 2-CH); 4.22–4.30 (2H, м, OCH $_2$ CH $_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl $_3$), δ , м. д. (J , Гц): 14.1 (OCH $_2$ CH $_3$); 39.8 (SO $_2$ CH $_3$); 49.1 (к, $^2J_{\text{CF}} = 27.4$, C-3); 49.4 (C-5); 62.3 (к, $^3J_{\text{CF}} = 1.7$, CH); 62.5 (OCH $_2$ CH $_3$); 63.7 (CH); 126.0 (к, $J_{\text{CF}} = 277.3$, CF $_3$); 170.2 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl $_3$), δ , м. д. (J , Гц): -70.2 (3F, д, $^2J_{\text{FH}} = 9.1$, CF $_3$). Масс-спектр, m/z : 290 [M+H] $^+$. Найдено, %: С 37.44; Н 4.86; N 4.90; S 11.00. C $_9$ H $_{14}$ F $_3$ NO $_4$ S. Вычислено, %: С 37.37; Н 4.88; N 4.84; S 11.08.

Гидрохлорид 4-метансульфонил-3-(трифторметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (12). К раствору 173 мг (0.60 ммоль) эфира **11** в 2 мл 1,4-диоксана при перемешивании добавляют 1 мл 20% раствора HCl в безводном 1,4-диоксане. Через некоторое время выпадает белый осадок гидрохлорида эфира **11**-HCl, после чего суспензию перемешивают в течение 30 мин, осадок отфильтровывают, растворяют в 3 мл 9 н. HCl и нагревают при 80°C и перемешивании в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении до образования твердого остатка белого цвета, который высушивают в вакууме масляного насоса (10 $^{-3}$ мм рт. ст.), обрабатывают 5 мл Et $_2$ O, отделившийся осадок отфильтровывают и сушат. Выход 0.17 г (95%), бежевое твердое вещество, т. пл. > 235°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.28 (3H, с, SO $_2$ CH $_3$); 3.68 (1H, д. д, АВ система, $J = 13.7$, $^3J = 8.3$, 5-CH $_2$) и 3.82 (1H, д. д, АВ система, $J = 13.7$, $^3J = 3.7$, 5-CH $_2$); 3.80 (2H, уш. с, NH $_2^+$); 4.03 (1H, к. д. д, $^3J_{\text{HF}} = 9.5$, $^3J = 4.0$, $^3J = 3.6$, 3-CH); 4.59 (1H, д. д. д, $^3J = 8.3$, $^3J = 4.0$, $^3J = 3.7$, 4-CH); 4.77 (1H, д, $^3J = 3.6$, 2-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 38.8 (SO $_2$ CH $_3$); 45.5 (C-5); 45.7 (к, $^2J_{\text{CF}} = 30.3$, C-4); 58.9 (CH); 59.7 (CH); 125.2 (к, $J_{\text{CF}} = 280.2$, CF $_3$); 166.9 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): -69.1 (3F, д, $^2J_{\text{FH}} = 9.5$, CF $_3$). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 262 [M–HCl+H] $^+$. Найдено, %: С 28.21; Н 3.76; N 4.82; S 10.70. C $_7$ H $_{11}$ ClF $_3$ NO $_4$ S. Вычислено, %: С 28.24; Н 3.72; N 4.71; S 10.77.

Рентгеноструктурное исследование соединения 3b проведено на приборе Bruker SMART APEX II. Кристаллы соединения **3b** получены из раствора МТБЭ. Результаты расшифрованы прямым методом и уточнены МНК с использованием комплекса программ Bruker SHELXTL.¹⁸ Полные рентгеноструктурные данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2018284).

Список литературы

- (a) Bhardwaj, V.; Gumber, D.; Abbot, V.; Dhiman, S.; Sharma, P. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15233. (b) Dannhardt, G.; Kiefer, W.; Krämer, G.; Mahrlein, S.; Nowe, U.; Fiebich, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 499.
- (a) Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7213. (b) Zhang, Y.; Ran, C.; Zhou, G.; Sayre, L. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1868. (c) Kawai, H.; Yuan, Z.; Kitayama, T.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5575. (d) Medran, N. S.; La-Venia, A.; Testero, S. A. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 6804. (e) Meninno, S.; Capobianco, A.; Peluso, A.; Lattanzi, A. *Green Chem.* **2015**, *17*, 2137.
- (a) Elbein, A. D. *Annu. Rev. Biochem.* **1987**, *56*, 497. (b) Winchester, B.; Fleet, G. W. *Glycobiology* **1992**, *2*, 199. (c) Hensler, M. E.; Bernstein, G.; Nizet, V.; Nefzi, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5073. (d) Li, X.; Li, Y.; Xu, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1287. (e) Malawska, B. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 69. (f) Colandrea, V. J.; Legiec, I. E.; Huo, P.; Yan, L.; Hale, J. J.; Mills, S. G.; Bergstrom, J.; Card, D.; Chebret, G.; Hajdu, R.; Keohane, C. A.; Milligan, J. A.; Rosenbach, M. J.; Shei, G.-J.; Mandala, S. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2905. (g) Yan, L.; Budhu, R.; Huo, P.; Lynch, C. L.; Hale, J. J.; Mills, S. G.; Hajdu, R.; Keohane, C. A.; Rosenbach, M. J.; Milligan, J. A.; Shei, G.-J.; Chrebet, G.; Bergstrom, J.; Card, D.; Mandala, S. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3564. (h) Barrett, D. G.; Catalano, J. G.; Deaton, D. N.; Hassell, A. M.; Long, S. T.; Miller, A. B.; Miller, L. R.; Ray, J. A.; Samano, V.; Shewchuk, L. M.; Wells-Knecht, K. J.; Willard, D. H., Jr.; Wright, L. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1735. (i) Tran, J. A.; Chen, C. W.; Jiang, W.; Tucci, F. C.; Fleck, B. A.; Marinkovic, D.; Arellano, M.; Chen, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5165.
- (a) Gakh, A. A.; Shermolovich, Yu. G. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 952. (b) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359. (c) Prakash, G. S.; Chacko, S. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2008**, *11*, 793. (d) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881.
- (a) Kawai, H.; Yuan, Z.; Kitayama, T.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5575. (b) Marrec, O.; Christophe, C.; Billard, T.; Langlois, B.; Vors, J.-P.; Pazenoc, S. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2825. (c) Kawai, H.; Kitayama, T.; Tokunaga, E.; Takashi, M.; Sato, S.; Shiro, M.; Shibata, N. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4067.
- (a) Zhu, Z.; Guo, Y.; Wang, X.; Wu, F.; Wu, Y. *J. Fluorine Chem.* **2017**, *195*, 102. (b) Tang, D.-D.; Wang, Y.; Wang, J.-R.; Xu, P.-F. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4133. (c) Muzalevskiy, V. M.; Shastin, A. V.; Balenkova, E. S.; Haufe, G.; Nenajdenko, V. G. *Synthesis* **2009**, 3905.
- Kirk, K. L. In *Fluorinated Heterocyclic Compounds: Synthesis, Chemistry and Applications*; Petrov, C. A., Ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, 2009, p. 91.
- (a) Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5664. (b) Lygin, A. V.; Larionov, O. V.; Korotkov, V. S.; de Meijere, A. *Chem.–Eur. J.* **2009**, *15*, 227. (c) Yang, X.-G.; John, R.; Seitz, G. *Arch. Pharm.* **1991**, *324*, 923. (d) Chen, C.-Y.; Bocian, D. F.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1001.
- (e) Taguchi, T.; Tomizawa, G.; Kawara, A.; Nakajima, M.; Kobayashi, Y. *J. Fluorine Chem.* **1988**, *40*, 171. (f) Ponce, A.; Alonso, I.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Chem.–Eur. J.* **2016**, *22*, 4952. (g) Feng, B.; Lu, L.-Q.; Chen, J.-R.; Feng, G.; He, B.-Q.; Lu, B.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 5888. (h) Cheng, F.; Kalita, S. J.; Zhao, Z.-N.; Yang, X.; Zhao, Y.; Schneider, U.; Shibata, N.; Huang, Y. Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 16637. (i) Llamas, T.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Synthesis* **2007**, 950.
- (a) Markitanov, Yu. N.; Timoshenko, V. M.; Shermolovich, Yu. G.; Mykhalkov, V. L.; Grafova, I. A.; Grafov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 503. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 503.] (b) Markitanov, Yu. M.; Timoshenko, V. M.; Shermolovich, Yu. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 89. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 89.] (c) Markitanov, Yu. M.; Timoshenko, V. M.; Rudenko, T. V.; Rusanov, E. B.; Shermolovich, Yu. G. *J. Sulfur Chem.* **2019**, *40*, 629.
- (a) Grigg, R.; Lansdell, M. I.; Thornton-Pett, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2025. (b) Saegusa, T.; Ito, Y.; Kinoshita, H.; Tomita, S. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3316.
- (a) Van Leusen, A. M.; Siderius, H.; Hoogenboom, B. E.; Van Leusen, D. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *52*, 5337. (b) Tandon, V. K.; Rai, S. *Sulfur Rep.* **2003**, *24*, 307. (c) Ma, Z.; Ma, Z.; Zhang, D. *Molecules* **2018**, *23*, 2666. (d) Aoyagi, K.; Haga, T.; Toi, H.; Aoyama, Y.; Mizutani, T.; Ogoshi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 937. (e) Leroy, J. *J. Fluorine Chem.* **1991**, *53*, 61. (f) Aoyagi, K.; Haga, T.; Toi, H.; Aoyama, Y.; Ogoshi, H. *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 1891.
- (a) Winters, M. P.; Sui, Z.; Wall, M.; Wang, Y.; Gunnet, J.; Leonard, J.; Hua, H.; Yan, W.; Suckow, A.; Bell, A.; Clapper, W.; Jenkinson, C.; Haug, P.; Koudriakova, T.; Huebert, N.; Murray, W. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 841. (b) Monteiro, J. L.; Carneiro, P. F.; Elsner, P.; Roberge, D. M.; Wuts, P. G. M.; Kurjan, K. C.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *Chem.–Eur. J.* **2017**, *23*, 176. (c) Baar, M.; Blechert, S. *Chem.–Eur. J.* **2015**, *21*, 526.
- (a) Walter, H. Z. *Naturforsch., B: J. Chem. Sci.* **2008**, *63*, 351. (b) Эберле, М.; Вальтер, Х. Патент РФ 2264388С2, 1999. (c) Brown, D. G.; Diehl, R. E.; Lowen, G. T.; Wright, D. P., Jr.; Kukel, C. F.; Herman, R. A.; Addor, R. W. US Patent 5162308A, 1992.
- (a) Black, D. St. C.; Bowyer, M. C.; Kumar, N. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8573. (b) Gribble, G. W.; Hoffman, J. H. *Synthesis* **1977**, 859.
- Zhang, H.-H.; Shen, W.; Lu, L. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1042.
- Uno, H.; Tanaka, M.; Inoue, T.; Ono, N. *Synthesis* **1999**, 471.
- (a) Hodges, J. A.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15923. (b) Verhoork, S. J. M.; Killoran, P. M.; Coxon, C. R. *Biochemistry* **2018**, *57*, 6132. (c) Chaume, G.; Van Severen, M.-C.; Marinkovic, S.; Brigaud, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6123. (d) Del Valle, J. R.; Goodman, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1600. (e) Kondratov, I. S.; Dolovanyuk, V. G.; Tolmachova, N. A.; Gerus, I. I.; Bergander, K.; Fröhlich, R.; Haufe, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8778.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.