

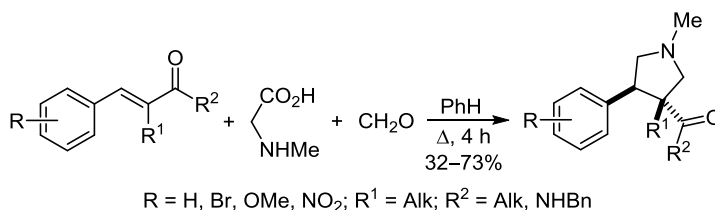
(3+2)-Циклоприсоединение *N*-метилазومتинида, полученного из саркозина и формальдегида, к енонам и енамидам с СН- и NH-кислотностью

Евгений М. Був¹, Владимир С. Мошкин^{1*}, Вячеслав Я. Сосновских¹

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

Поступило 7.10.2016

Принято 8.12.2016



Сопряженные непредельные карбонильные соединения, обладающие слабой СН- или NH-кислотностью, в трехкомпонентной реакции с саркозином и формальдегидом образуют аддукты (3+2)-циклоприсоединения с выходами 32–73%. Степень конверсии, определенная по данным спектроскопии ЯМР, сильно зависит от кислотности диполярофила и стерической доступности его двойной связи.

Ключевые слова: арилиденацетоны, арилпирролидины, нестабилизированные азометинида, саркозин, (3+2)-циклоприсоединение.

(3+2)-Циклоприсоединение является одним из самых эффективных методов синтеза пятичленных гетероциклов ввиду образования в одну стадию двух новых ковалентных связей аддукта, которое, как правило, протекает с высокой хемо-, регио- и стереоселективностью.¹ В частности, взаимодействие нестабилизированных азометинида с двойными связями диполярофилов приводит к пирролидинам, широко распространенным в природе и проявляющим ценную биологическую активность.² В свою очередь, одним из самых простых и удобных методов генерирования нестабилизированных азометинида является взаимодействие *N*-алкил- α -аминокислот с карбонильными соединениями.³

Несмотря на очевидную значимость и перечисленные достоинства таких реакций, взаимодействие азометинида **A**, образующегося из саркозина и формальдегида, с сопряженными ненасыщенными кетонами было исследовано весьма фрагментарно. Так, в противоположность большому количеству работ по взаимодействию идида **A** с различными бензилиденацетофенонами (халконами),⁴ в литературе отсутствуют какие-либо данные о его реакциях с близкими по строению арилиденацетонами **B**, содержащими СН-кислот-

ный фрагмент (рис. 1). Известна лишь реакция непредельного кетона **B** (R = H) с *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилил)метилбензиламино, которая привела к аддукту по двойной связи.⁵ Кроме того, сообщалось об успешном взаимодействии вышеупомянутого кремний-органического предшественника *N*-бензилазометинида с еще более кислым салициловым альдегидом по связи C=O.⁶ Учитывая привлекательность пирролидиновой системы для медицинской химии,⁷ отсутствие внимания к енолизируемым енонам не совсем понятно. Настоящая работа предпринята с целью восполнить этот пробел, в связи с чем предстояло выяснить возможность осуществления трехкомпонентной реакции арилиденацетонов **B** с саркозином и формальдегидом, а также границы ее применимости, хемоселективность, влияние стерических и электронных факторов.

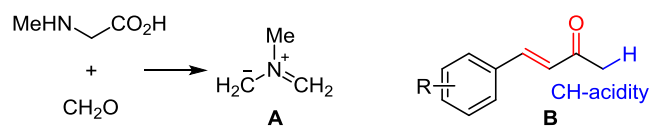
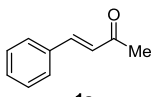
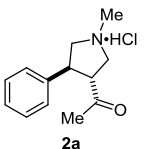
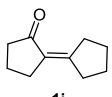
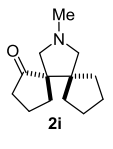
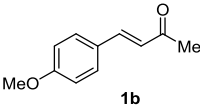
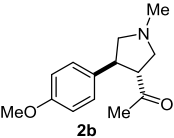
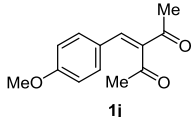
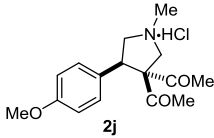
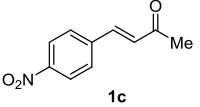
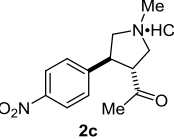
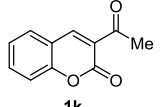
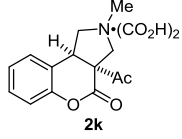
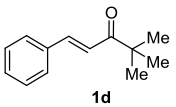
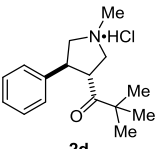
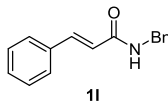
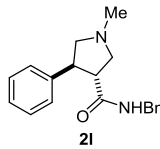
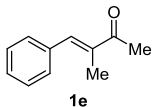
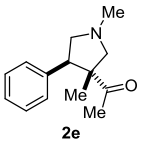
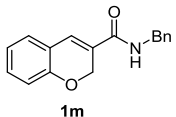
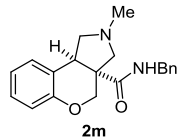
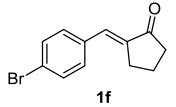
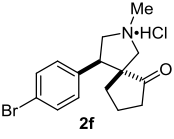
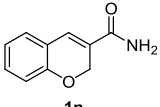
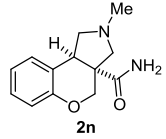
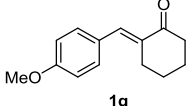
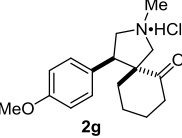
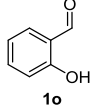
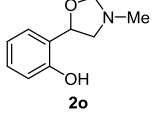
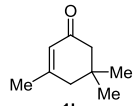
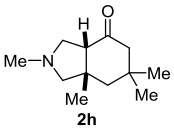
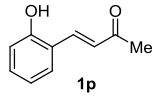
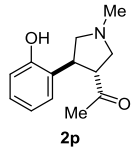


Рисунок 1. Исходные субстраты для (3+2)-циклоприсоединения.

Мы обнаружили, что нагревание 4-фенилбут-3-ен-2-она (**1a**) с 1.2 экв. саркозина и 1.8 экв. параформальдегида при кипячении в колбе с насадкой Дина-Старка в бензоле в течение 4 ч с полной конверсией, по данным спектроскопии ЯМР, приводит к ранее неизвестному пирролидину **2a**, выделенному в виде гидро-

хлорида с выходом 51% (табл. 1). Поскольку препаративный выход соли не отражает степень конверсии исходного енона, далее мы будем сравнивать именно выходы, рассчитанные по данным спектроскопии ЯМР (препаративные выходы указаны в табл. 1). Аналогичным образом реагируют арилиденацетоны **1b,c** с

Таблица 1. Продукты (3+2)-циклоприсоединения *N*-метилазометинида **A** к сопряженным ненасыщенным кетонам **1***

Исходный субстрат	Продукт	Выход, %		Исходный субстрат	Продукт	Выход, %	
		по данным спектроскопии ЯМР	препаративный			по данным спектроскопии ЯМР	препаративный
		100	51			0	–
		96	73			77	62
		65	39			92	32
		80	47			75	68
		18	–			50	41
		100	57			7	–
		95	42			0	–
		0	–			0	–

* Условия реакции: 1 ммоль енона **1**, 1.2 ммоль саркозина, 1.8 ммоль формальдегида, 6 мл PhH, Δ, 4 ч.

заместителями MeO и NO₂, однако в последнем случае выход продукта по данным спектроскопии ЯМР был несколько ниже (96% для соединения **2b** и 65% для соединения **2c**). Таким образом, наличие ацетильного фрагмента не мешает протеканию реакции с саркозином и формальдегидом, и возможности данного метода близки к тем, что дает использование для генерирования илида *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилил)метилбензиламина.⁵ Важно отметить, что в реакционной смеси мы не наблюдали примеси продукта присоединения по карбонильной группе, что указывает на высокую хемоселективность процесса. Так, циклоприсоединение к *транс*-4-(4-метоксифенил)-бут-3-ен-2-ону (**1b**) даже с 6-кратным избытком азометинида **A** идет только по связи C=C, приводя к пирролидину **2b**, в то время как реакция с 3-формил-2*H*-хроменом⁸ и 3-цианохроменом⁹ приводит к соответствующим смесям аддуктов по связям C=C и C=O, состав которых зависит от взятого избытка саркозина и формальдегида. Учитывая, что в *para*-метоксибензилиденацетоне (**1b**) при карбонильной группе находится метильный заместитель, который затрудняет реакцию по этой группе,¹⁰ мы попытались осуществить взаимодействие бензилиденацетофенона с избытком *N*-метилазотетрагидропирролидина **A**, однако и эта реакция прошла только по связи C=C. На основании полученных данных можно заключить, что присоединение илида **A** по двойной связи предпочтительнее, чем по карбонильной группе. Отметим также, что конформационно закрепленные кетоны могут присоединять азометинилид по бензоильной карбонильной группе (как в 3-цианохромене⁹), в то время как в конформационно подвижном халконе такого не происходит.

Для изучения влияния стерического и электронного факторов на ход циклоприсоединения мы использовали еноны **1d–k** (табл. 1). Реакция саркозина и формальдегида с пивалоильным производным **1d** протекала с высокой конверсией и умеренным выходом гидрохлорида пирролидина **2d** (80 и 47% соответственно). В то же время взаимодействие енона **1e**, содержащего метильную группу непосредственно при реагирующей двойной связи, привело лишь к 18% конверсии в аддукт **2e**. Недавно этот пирролидин мы получили с конверсией 66% и выходом гидрохлорида 30%, используя другой метод генерирования илида **A** – циклораспад спироантраценноксазолидина.¹¹ Интересно, что взаимодействие *para*-бромбензилиденциклопентанона (**1f**) и *para*-метоксибензилиденциклогексанона (**1g**), содержащих вместо метильных групп соединения **1e** циклоалкановый фрагмент, по данным спектроскопии ЯМР, почти со 100% конверсией привело к спироаддуктам **2f,g**. Далее мы попытались ввести в реакцию циклоприсоединения с илидом **A** изофорон (**1h**) и циклопентилиденциклопентанон (**1i**), содержащие два и три алкильных заместителя при двойной связи соответственно, однако из-за стерических затруднений продукты **2h,i** получить не удалось. Ожидается хорошо прореагировали *para*-метоксибензилиденацетон (**1j**) и 3-ацетилкумарин (**1k**), содержащие два электроно-

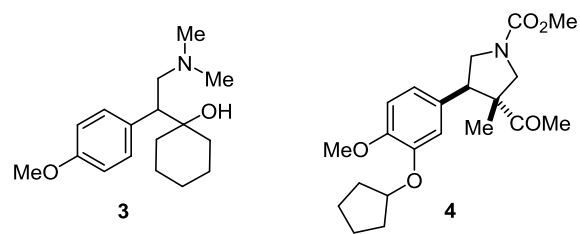


Рисунок 2. Биологически активные соединения **3** и **4**.

акцепторных заместителя при двойной связи; конверсии пирролидинов **2j,k**, определенные по данным спектроскопии ЯМР, составили при этом 77 и 92% соответственно (табл. 1).

Следует отметить, что описанные выше реакции открывают путь к новым 4-арилпирролидинам, близким по структуре к широко известному антидепрессанту Веллафаксину **3**¹² и мощному ингибитору PDE4 **4**^{7a} (рис. 2).

В литературе имеются только несколько примеров взаимодействия NH-содержащих амидов с саркозином и формальдегидом.¹³ В связи с этим мы провели реакцию с амидом коричной кислоты **1l**, родственным енонам **1a–d**, который с препаративным выходом 68% привел к пирролидину **2l**. Реакция с хромен-3-карбоксамидом **1m**, содержащим дополнительный алкильный фрагмент при связи C=C, протекала хуже и позволила получить новый бензопиранопирролидин **2m** с умеренным выходом (41%). Реакция с более кислым 3-карбамоилхроменом **1n** привела к следовым количествам аддукта **2n** (7% по данным спектроскопии ЯМР, смесь продуктов), а в случае салицилового альдегида (**1o**) и 2-гидроксибензилиденацетона (**1p**) наблюдалось осмоление реакционной смеси. Как уже отмечалось выше, реакция салицилового альдегида (**1o**) с *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилил)метилбензиламином позволила Райану с сотр. выделить аддукт **2o** по связи C=O с выходом 54%.⁶

Таким образом, мы установили, что еноны и енамиды, являющиеся СН- и NH-кислотами, взаимодействуют с илидом, генерируемым в ходе процесса из саркозина и формальдегида, образуя соответствующие пирролидины. Азотетрагидропирролидин весьма чувствителен к стерическим препятствиям и не дает аддуктов с соединениями, содержащими более одного конформационно подвижного алкильного заместителя при реагирующей двойной связи. Кроме того, не удается провести присоединение азотетрагидропирролидина к кислым субстратам, содержащим незамещенную карбамоильную группу или *орто*-фенольный гидроксил.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометрах Bruker DRX-400 (400 и 100 МГц соответственно) и Bruker Avance 500 (500 и 126 МГц соответственно). В качестве внутреннего стандарта в растворе CDCl₃ использован ТМС (δ_H) и сигнал растворителя (δ_C 77.2 м. д.); в растворе DMSO-*d*₆ – ТМС (δ_H) и сигнал растворителя (δ_C 39.5 м. д.). Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Waters spectrometer

(ионизация электрораспылением). Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе PE 2400.

Синтез пирролидинов 2 (общая методика). При перемешивании кипятят 1 ммоль енона **1**, 106 мг (1.2 ммоль) мелкорастертого саркозина и 54 мг (1.8 экв.) параформа в 6 мл сухого бензола в колбе с насадкой Дина–Старка в течение 4 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, взвесь отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме, и сырой продукт получают в виде масла. Гидрохлориды получают путем добавления к сырому продукту 4 мл сухого толуола и 69 мг (1.15 ммоль) изопропанола, а затем 82 мг (1.05 ммоль) ацетилхлорида. Образующийся осадок отфильтровывают, промывают толуолом и сушат при температуре 90–95 °С. Гидрооксалаты получают добавлением 99 мг (1.1 ммоль) безводной щавелевой кислоты, растворенной в 2.5 мл горячего ацетона, к раствору сырого продукта в 2.5 мл горячего ацетона. Смесь кипятят в течение дополнительных 5 мин для частичного упаривания ацетона (до 2 мл). После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают сухим ацетоном и сушат при температуре 90–95 °С.

Гидрохлорид 1-(транс-1-метил-4-фенилпирролидин-3-ил)этан-1-она (2a). Выход 51%, бесцветный порошок, т. пл. 123–125 °С (ацетон). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.09 (3H, с, CH₃CO); 2.39 (3H, с, CH₃N); 2.65 (1H, д, д, J = 9.2, J = 6.9), 2.90–2.92 (2H, м) и 3.00 (1H, д, д, J = 9.2, J = 8.2, CH₂NCH₂); 3.18–3.24 (1H, м, 3-CH); 3.56–3.61 (1H, м, 4-CH); 7.20–7.25 (1H, м, H Ph); 7.29–7.35 (4H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 29.4; 42.1; 46.9; 58.7; 60.6; 64.8; 126.8; 127.6; 128.8; 144.0; 207.8. Найдено, %: C 65.17; H 7.80; N 5.82. C₁₃H₁₈ClNO. Вычислено, %: C 65.13; H 7.57; N 5.84.

1-[транс-1-Метил-4-(4-метоксифенил)пирролидин-3-ил]этан-1-он (2b). Выход 73%, желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.08 (3H, с, CH₃CO); 2.38 (3H, с, CH₃N); 2.60 (1H, д, д, J = 9.2, J = 7.2), 2.86 (1H, т, J = 8.9), 2.93 (1H, д, д, J = 9.4, J = 6.2) и 2.98 (1H, т, J = 8.6, CH₂NCH₂); 3.13–3.19 (1H, м, 3-CH); 3.49–3.54 (1H, м, 4-CH); 3.79 (3H, с, CH₃O); 6.85 (2H, д, J = 8.6, H Ar); 7.24 (2H, д, J = 8.6, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 29.4; 42.1; 46.4; 55.4; 58.5; 60.6; 64.9; 114.2; 128.6; 135.9; 158.5; 207.9. Найдено, m/z: 234.1484 [M+H]⁺. C₁₄H₂₀NO₂. Вычислено, m/z: 234.1494.

Гидрохлорид 1-[транс-1-метил-4-(4-нитрофенил)пирролидин-3-ил]этан-1-она (2c). Выход 39%, желтый порошок, т. пл. 175–177 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 2.02 (3H, с, CH₃CO); 2.87 (3H, с, CH₃N); 3.39 (1H, уш. с, H пирролидин); 3.50–4.10 (5H, м, H пирролидин); 7.83 (2H, уш. с, H Ar); 8.25 (2H, д, J = 7.7, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д.: 29.2; 45.0; 54.7; 56.1; 57.3; 59.9; 123.8; 129.6; 146.9; 204.3 (один атом С не обнаруживается). Найдено, %: C 54.79; H 6.16; N 9.83. C₁₃H₁₇ClN₂O₃. Вычислено, %: C 54.84; H 6.02; N 9.84.

Гидрохлорид 2,2-диметил-1-(транс-1-метил-4-фенилпирролидин-3-ил)пропан-1-она (2d). Выход 47%, бес-

цветный порошок, т. пл. 162–164 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 0.94 (9H, с, C(CH₃)₃); 2.41 (3H, с, CH₃N); 2.50 (1H, т, J = 8.3), 2.92 (1H, д, д, J = 9.2, J = 5.8), 2.96 (1H, т, J = 8.7) и 3.08 (1H, т, J = 8.1, CH₂NCH₂); 3.58–3.68 (2H, м, 3,4-CH); 7.16–7.21 (1H, м, H Ph); 7.23–7.30 (4H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 25.7; 42.1; 44.3; 49.4; 55.0; 62.1; 64.0; 126.7; 127.5; 128.7; 144.3; 216.6. Найдено, %: C 68.26; H 8.69; N 4.97. C₁₆H₂₄ClNO. Вычислено, %: C 68.19; H 8.58; N 4.97.

rac-1-[(3S,4S)-1,3-Диметил-4-фенилпирролидин-3-ил]этан-1-он (2e).¹¹ Выход 18% (по данным спектроскопии ЯМР), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 0.83 (3H, с, CH₃); 2.25 (3H, с, CH₃CO); 2.35 (1H, д, J = 9.8) и 3.23 (1H, д, J = 9.8, 2-CH₂); 2.41 (3H, с, CH₃N); 2.81 (1H, т, J = 8.8) и 3.08 (1H, д, д, J = 8.9, J = 7.7, CH₂N); 3.89 (1H, т, J = 7.9, 4-CH); 7.20–7.24 (3H, м, H Ph); 7.27–7.32 (2H, м, H Ph).

Гидрохлорид rac-(4R,5R)-4-(4-бромфенил)-2-метил-2-азаспиро[4.4]нонан-6-она (2f). Выход 57%, бесцветный порошок, т. пл. 174–176 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.36 (1H, д, т, J = 12.0, J = 8.0) и 1.60–1.76 (3H, м, 2CH₂); 2.04 (1H, д, т, J = 19.1, J = 9.1) и 2.32 (1H, д, т, д, J = 19.1, J = 5.6, J = 1.8, CH₂CO); 2.39 (3H, с, CH₃N); 2.57 (1H, д, J = 9.3), 2.73 (1H, д, J = 9.3), 2.86 (1H, д, д, J = 9.3, J = 7.0) и 3.05 (1H, д, д, J = 9.3, J = 8.0, CH₂NCH₂); 3.66 (1H, т, J = 7.4, 4-CH); 7.08 (2H, д, J = 8.4, H Ar); 7.40 (2H, д, J = 8.4, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 19.6; 34.0; 37.1; 42.2; 49.6; 60.7; 62.7; 66.6; 120.7; 130.6; 131.5; 139.9; 220.9. Найдено, %: C 52.16; H 5.60; N 4.06. C₁₅H₁₉BrClNO. Вычислено, %: C 52.27; H 5.56; N 4.06.

Гидрохлорид rac-(4R,5R)-2-метил-4-(4-метоксифенил)-2-азаспиро[4.5]декан-6-она (2g). Выход 42%, бесцветный порошок, т. пл. 224–226 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.03 (1H, д, д, д, J = 13.9, J = 7.9, J = 6.6), 1.47–1.60 (4H, м) и 1.84–1.93 (1H, м, 3CH₂); 2.38 (3H, с, CH₃N); 2.43–2.48 (2H, м, CH₂); 2.65 (1H, д, J = 9.8), 2.74 (1H, т, J = 8.6) и 2.96–3.02 (2H, м, 1,3-CH₂); 3.78 (3H, с, CH₃O); 4.24 (1H, т, J = 7.8, 4-CH); 6.81 (2H, д, J = 8.7, H Ar); 7.19 (2H, д, J = 8.7, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 22.4; 26.9; 36.1; 40.1; 42.5; 45.6; 55.3; 59.9; 61.7; 66.1; 113.5; 130.4; 132.4; 158.2; 212.0. Найдено, %: C 66.09; H 8.03; N 4.48. C₁₇H₂₄ClNO₂. Вычислено, %: C 65.90; H 7.81; N 4.52.

Гидрохлорид 1,1'-[(4R)-1-метил-4-(4-метоксифенил)пирролидин-3,3-диил]бис(этан-1-она) (2j). Выход 62%, бежевый порошок, т. возг. 215–220 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 1.43 (3H, с, CH₃CO); 2.32 (3H, с, CH₃CO); 2.92 (3H, с, CH₃N); 3.35–3.50 (1H, м, H пирролидин); 3.74 (3H, с, CH₃O); 3.73–3.86 (1H, м, H пирролидин); 3.94–4.16 (2H, м, H пирролидин); 4.36–4.51 (1H, с, H пирролидин); 6.92 (2H, д, J = 8.6, H Ar); 7.25 (2H, д, J = 8.6, H Ar); 11.6 (1H, с, HN⁺). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д.: 28.3; 28.4; 45.7; 55.1; 57.2; 58.0; 75.5; 114.1; 126.3; 130.2; 158.9; 201.4; 203.3. Найдено, %: C 61.79; H 7.22; N 4.39. C₁₆H₂₂ClNO₃. Вычислено, %: C 61.63; H 7.11; N 4.49.

Гидрооксалат *rac*-(3a*S*,9b*R*)-3a-ацетил-2-метил-2,3,3a,9b-тетрагидрохромено[3,4-*c*]пиррол-4(1*H*)-она (2k). Выход 32%, бежевый порошок, т. пл. 146–147 °С (т. пл. 146–148 °С⁹). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.28 (3H, с, CH₃CO); 2.37 (3H, с, CH₃N); 2.60 (1H, д. д., *J* = 9.1, *J* = 8.3), 3.18 (1H, т., *J* = 8.8) и 3.36 (2H, с, 2CH₂); 3.90 (1H, т., *J* = 8.3, 9b-CH); 7.07 (1H, д. д., *J* = 8.2, *J* = 1.0, H-6); 7.14 (1H, т. д., *J* = 7.4, *J* = 1.0, H-8); 7.20 (1H, д. д., *J* = 7.6, *J* = 1.6, H-7); 7.27 (1H, т. д., *J* = 7.7, *J* = 1.6, H-9).

***транс*-*N*-Бензил-1-метил-4-фенилпирролидин-3-карбоксамид (2l).** Сырой аддукт, полученный по общей методике, растворяют в 5 мл раствора 0.5 М HCl в воде и промывают 5 мл толуола. К водному слою добавляют 5 мл толуола и 5 мл 0.5 М раствора NaOH, органическую фазу отделяют и водный слой экстрагируют еще раз 5 мл толуола. Обе органические фазы объединяют, промывают 10 мл воды, 10 мл насыщенного раствора NaCl и сушат над Na₂SO₄. Растворитель упаривают в вакууме. Выход 68%, бежевый порошок, т. пл. 106–108 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.40 (3H, с, CH₃N); 2.62 (1H, д. д., *J* = 9.4, *J* = 7.3) и 2.82 (1H, д. д., *J* = 8.9, *J* = 7.7, CH₂N); 2.88 (1H, д. д. д., *J* = 7.4, *J* = 6.0, *J* = 5.2, 3-CH); 3.02 (1H, д. д., *J* = 9.1, *J* = 5.2) и 3.13 (1H, т., *J* = 8.9, CH₂N); 3.55–3.60 (1H, м, 4-CH); 4.37 (1H, д. д., *J* = 14.9, *J* = 5.7) и 4.45 (1H, д. д., *J* = 14.9, *J* = 6.0, CH₂Ph); 6.33 (1H, уш. с, NHbN); 7.18–7.23 (3H, м, H Ph); 7.23–7.33 (7H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 42.0; 43.4; 49.4; 54.8; 60.3; 64.2; 126.8; 127.4; 127.5; 127.7; 128.7; 128.8; 138.7; 143.9; 174.4. Найдено, *m/z*: 295.1812 [M+H]⁺. C₁₉H₂₃N₂O. Вычислено, *m/z*: 295.1805.

***rac*-(3a*R*,9b*R*)-*N*-Бензил-2-метил-1,2,3,9b-тетрагидрохромено[3,4-*c*]пиррол-3a(4*H*)-карбоксамид (2m)** получают по общей методике и очищают аналогично соединению 2l. Выход 41%, светло-желтое вязкое масло. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.25–2.29 (1H, м, 1-CH); 2.39 (3H, с, CH₃N); 2.59 (1H, д., *J* = 9.6) и 3.32 (1H, д., *J* = 9.6, 3-CH₂); 3.50 (1H, т., *J* = 8.9, 1-CH); 3.59 (1H, т., *J* = 8.1, 9b-CH); 4.04 (1H, д., *J* = 11.8) и 4.38 (1H, д., *J* = 11.8, CH₂O); 4.42 (1H, д. д., *J* = 15.3, *J* = 5.9) и 4.47 (1H, д. д., *J* = 15.3, *J* = 5.9, CH₂Ph); 6.93 (1H, д., *J* = 8.1, H-6); 6.94 (1H, т. д., *J* = 7.4, *J* = 1.0, H-8); 7.04 (1H, д. д., *J* = 7.5, *J* = 1.4, H-9); 7.14 (1H, т. д., *J* = 7.8, *J* = 1.4, H-7); 7.21–7.28 (3H, м, H Ph); 7.32 (2H, т., *J* = 7.4, H Ph); 7.93 (1H, уш. с, NHbN). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 41.6; 42.6; 43.3; 51.4; 61.8; 64.1; 67.9; 117.8; 122.4; 127.4; 128.0; 128.8; 129.2; 138.6; 154.2; 174.5 (два атома C не обнаруживаются). Найдено, *m/z*: 323.1752 [M+H]⁺. C₂₀H₂₃N₂O₂. Вычислено, *m/z*: 323.1759.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 14-13-00388).

Список литературы

- (a) Harwood, L. M.; Vickers, R. J. In *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products; Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Padwa, A.; Pearson, W. H., Eds.; Wiley: Chichester, 2002, vol. 59, p. 169. (b) Singh, M. S.; Chowdhury, S.; Koley, S. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1603.
- (a) Tsuge, O.; Kanemasa, S. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1989**, *45*, 231. (b) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1105. (c) Coldham, I.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765. (d) Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484. (e) Mirzayans, P. M.; Krenske, E. H.; Williams, C. M. *Aust. J. Chem.* **2014**, *67*, 1309. (f) Ryan, J. H. *ARKIVOC* **2015**, (i), 160. (g) Seidel, D. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 317. (h) Meyer, A. G.; Ryan, J. H. *Molecules* **2016**, *21*, 935.
- (a) Rizzi, G. P. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2069. (b) Grigg, R.; Aly, M. F.; Sridharan, V.; Thianpatanagul, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 182. (c) Grigg, R.; Idle, J.; McMeekin, P.; Surendrakumar, S.; Vipond, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2703. (d) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Ohe, M.; Takenaka, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 4079. (e) Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Forte, M.; Destro, R.; Gariboldi, P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 519. (f) Nyerges, M.; Fejes, I.; Virányi, A.; Groundwater, P. W.; Töke, L. *Synthesis* **2001**, 1479. (g) Častulík, J.; Marek, J.; Mazal, C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8339. (h) Moshkin, V. S.; Sosnovskikh, V. Y.; Slepukhin, P. A.; Rösenthaler, G.-V. *Mendeleev Commun.* **2012**, *22*, 29. (i) Moshkin, V. S.; Sosnovskikh, V. Y. *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 440. (j) Bastrakov, M. A.; Starosotnikov, A. M.; Kachala, V. V.; Fedyanin, I. V.; Shevelev, S. A. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 146. (k) Usachev, S. A.; Popova, N. V.; Moshkin, V. S.; Sosnovskikh, V. Y. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 913. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, *51*, 913.] (l) Toma, Y.; Kunigami, M.; Watanabe, K.; Higashi, M.; Arimitsu, S. *J. Fluorine Chem.* **2016**, *189*, 22.
- (a) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Ohe, M.; Takenaka, S. *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 973. (b) Mataka, S.; Kitagawa, H.; Tsukinoki, T.; Tashiro, M.; Takahashi, K.; Kamata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1969. (c) Subramaniyan, G.; Raghunathan, R.; Martin Castro, A. M. *Synthesis* **2002**, 2440. (d) Amal Raj, A.; Raghunathan, R. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1131. (e) Subramaniyan, G.; Jayashankaran, J.; Raghunathan, R. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2189. (f) Purushothaman, S.; Prasanna, R.; Niranjana, P.; Raghunathan, R.; Nagaraj, S.; Rengasamy, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7288. (g) Rajakumar, P.; Raja, S.; Thirunarayanan, A. *Synlett* **2010**, 1669. (h) Gayen, B.; Banerji, A.; Dhara, K. *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 293.
- Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 1117.
- Ryan, J. H.; Spiccia, N.; Wong, L. S.-M.; Holmes, A. B. *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 898.
- (a) Stafford, J. A.; Veal, J. M.; Feldman, P. L.; Valvano, N. L.; Baer, P. G.; Brackeen, M. F.; Brawley, E. S.; Connolly, K. M.; Domanico, P. L.; Han, B.; Rose, D. A.; Rutkowske, R. D.; Sekut, L.; Stimpson, S. A.; Strickland, A. B.; Verghese, M. W. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4972. (b) Dubuffet, T.; Muller, O.; Simonet, S. S.; Descombes, J.-J.; Laubie, M.; Verbeuren, T. J.; Lavielle, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 349. (c) Dubuffet, T.; Newman-Tancredi, A.; Cussac, D.; Audinot, V.; Loutz, A.; Millan, M. J.; Lavielle, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2059. (d) US Patent 5663191. (e) Haight, A. R.; Bailey, A. E.; Baker, W. S.; Cain, M. H.; Copp, R. R.; DeMattei, J. A.; Ford, K. L.; Henry, R. F.; Hsu, M. C.; Keyes, R. F.; King, S. A.; McLaughlin, M. A.; Melcher, L. M.; Nadler, W. R.; Oliver, P. A.; Parekh, Sh. I.; Patel, H. H.; Seif, L. S.; Staeger, M. A.; Wayne, G. S.; Wittenberger, S. J.; Zhang, W. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 897. (f) Kiyoi, T.; Reid, M.; Francis, S.; Davies, K.; Laats, S.; McArthur, D.; Easson, A.-M.; Kiyoi, Y.; Tarver, G.; Caulfield, W.; Gibson, K.; Wishart, G.; Morrison, A. J.; Adam, J. M.; Ray, P.

- Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3413. (g) Shao, L.; Hewitt, M. C.; Malcolm, S. C.; Wang, F.; Ma, J.; Campbell, U. C.; Spicer, N. A.; Engel, S. R.; Hardy, L. W.; Jiang, Z.-D.; Schreiber, R.; Spear, K. L.; Varney, M. A. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 5283.
8. Korotaev, V. Y.; Barkov, A. Y.; Moshkin, V. S.; Matochkina, E. G.; Kodess, M. I.; Sosnovskikh, V. Y. *Tetrahedron* **2013**, 69, 8602.
9. Sosnovskikh, V. Y.; Kornev, M. Y.; Moshkin, V. S.; Buev, E. M. *Tetrahedron* **2014**, 70, 9253.
10. Moshkin, V. S.; Buev, E. M.; Sosnovskikh, V. Y. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5278.
11. Buev, E. M.; Moshkin, V. S.; Sosnovskikh, V. Y. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1764.
12. (a) Husbands, G. E. M.; Yardley, J. P.; Muth, E. A. US Patent 4535186. (b) Yardley, J. P.; Morris Husbands, G. E.; Stack, G.; Butch, J.; Bicksler, J.; Moyer, J. A.; Muth, E. A.; Andree, T.; Fletcher, H.; James, M. N. G.; Sielecki, A. R. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2899.
13. (a) Fejes, I.; Nyerges, M.; Szöllösy, Á.; Blaskó, G.; Töke, L. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1129. (b) Belfaitah, A.; Isly, M.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1969. (c) Ghandi, M.; Yari, A.; Rezaei, S. J. T.; Taheri, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4724. (d) Liang, C.; Tang, G.; Wong, J. C.; Wu, X.; Zhang, Z. US Patent 20100216806. (e) Shvets, A. A.; Kurbatov, S. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 799. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 859.]