

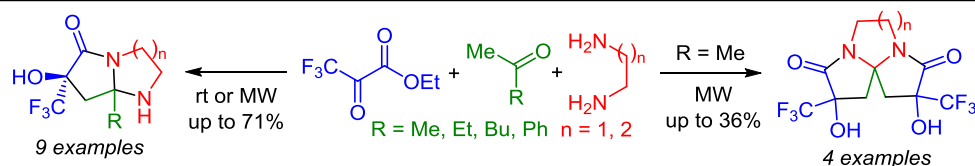
Трехкомпонентный синтез трифторметилированных гексагидропирроло[1,2-*a*]имидазол-5-онов и гексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6-онов

Марина В. Горяева¹, Олеся А. Фефелова¹, Янина В. Бургарт¹, Марина А. Ежикова¹, Михаил И. Кодесс¹, Павел А. Слепухин¹, Галина А. Триандафилова², Сергей Ю. Солодников², Ольга П. Красных², Виктор И. Салютин^{1*}

¹ Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, ул. С. Ковалевской, 22/20, Екатеринбург 620137, Россия; e-mail: saloutin@ios.uran.ru

² Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Комсомольский пр., 29, Пермь 614990, Россия

Поступило 17.06.2022
Принято после доработки 8.07.2022



Трехкомпонентной реакцией этилтрифторпирувата с метилкетонами и этилендиамином или 1,3-диаминопропаном получены гексагидропирроло[1,2-*a*]имидазол-5-оны и гексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6-оны. При использовании избытка этилтрифторпирувата в реакциях с ацетоном и диаминами синтезированы дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*b*]имидазол-3,8-дион и дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*b*]пиримидин-3,9-дион. Предложен альдольный механизм формирования би- и трициклов, установлено их диастереомерное строение. Среди полученных гетероциклов найдены анальгетически активные соединения.

Ключевые слова: гексагидропирроло[1,2-*a*]имидазол-5-оны, гексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6-оны, диамины, дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*b*]имидазол-3,8-дион, дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*b*]пиримидин-3,9-дион, метилкетоны, этилтрифторпируват, анальгетическая активность, трехкомпонентная реакция.

Гексагидропирроло[1,2-*a*]имидазол-5-оны и гексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6-оны обладают большим потенциалом для разработки биоактивных соединений, особенно ноотропных и болеутоляющих средств. Димирацетам, имеющий гексагидропирроло[1,2-*a*]имидазол-5-оновый остов, первоначально был разработан в качестве ноотропного препарата семейства рацетамов для лечения дефицита когнитивных функций у пациентов с болезнью Альцгеймера.¹ Однако в настоящее время димирацетам и его производные рассматриваются в качестве перспективных средств для терапии невропатических болевых состояний.² Кроме того, гексагидропирроло[1,2-*a*]имидазол-5-оны и -пиримидин-6-оны представляют собой бициклические γ -лактамы, поэтому при введении аминокислотных заместителей они могут действовать как пептидомиметики.³ Отметим также, что среди гексагидропирроло[1,2-*a*]имидазол-5-онов найдены соединения с гербицидной активностью.⁴

Описано несколько методов синтеза дигидропирроло[1,2-*a*]имидазол-2,5-дионов, включающих циклизацию левулиновой кислоты с α -аминогидроксамовыми кис-

лотами⁵ или фенолгидразидами α -аминокислот,⁶ а также циклизацию γ -оксоэфиров с α -аминоамидами¹ или α -аминокислот фенолгидразидов с 2,3-*O*-изопропилиден-*L*-эритруронолактоном.⁷ Для получения гексагидропирроло[1,2-*a*]имидазол-5-онового остова использовали реакции фуран-2(3*H*)-онов с этилендиамином,⁸ внутримолекулярную циклизацию 2-(4-бензилиден-3,3-диметил-2,5-диоксопирролидинил)-2-метилпропаненитрила⁹ или восстановительную рециклизацию 1-бензил-6,7-бис(метоксикарбонил)-3-фенилгексагидроимидазо[1,2-*b*]изоксазола.¹⁰ Гексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6-он получен конденсацией моно-*W*-1,3-диаминопропана с янтарным ангидридом.¹¹ Оба эти гетероциклических скелета синтезированы циклоприсоединением левулиновой кислоты или ее эфира к 1,2- и 1,3-диаминам.^{4,12} Предложены также более экзотические способы, основанные на трансформациях *cis*-4-(1-хлор-1-метилэтил)-1-(ω -гидроксиалкил)азетидин-2-онов¹³ и циклизации боковых цепей аминокислот.³

Данных о получении фторсодержащих гексагидропирроло[1,2-*a*]имидазол-5-онов и гексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6-онов мы не обнаружили, хотя синтез

фторгетероциклов является одной из магистральных стратегий в разработке новых терапевтических средств,¹⁴ так как высокая электроотрицательность и малый размер атомов фтора приводят к заметным изменениям биологических свойств таких молекул,¹⁵ а также к увеличению их метаболической стабильности и липофильности.¹⁶

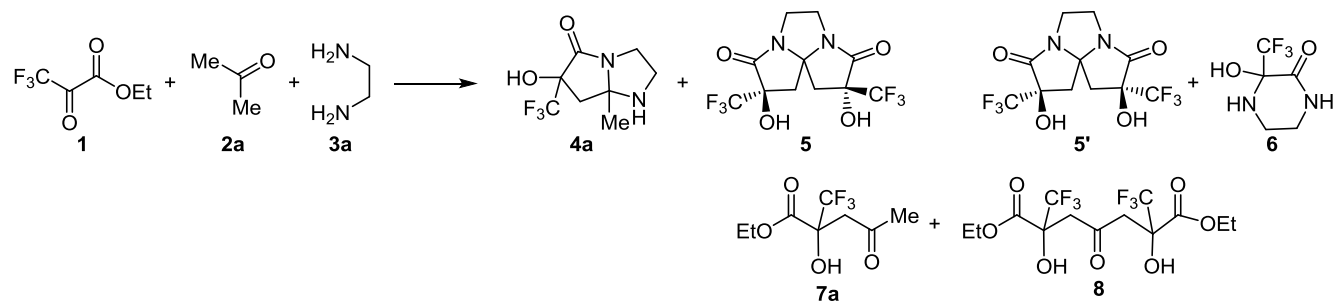
Мощным инструментом для создания новых гетероциклических соединений, включая фторсодержащие, в современном органическом синтезе являются многокомпонентные реакции, которые позволяют путем простого однократного исполнения получать новые соединения из доступных исходных материалов.¹⁷ На сегодняшний день существует небольшое количество примеров многокомпонентных реакций этилтрифторпирувата, которые основаны на высокой реакционной способности трифторацетильной группы к присоединению нуклеофильных реагентов.¹⁸ Благодаря этому, на основе органокатализируемых реакций этилтрифторпирувата с метил- и метилсодержащими кетонами синтезированы различные альдоли,¹⁹ которые использованы для получения 4-трифторметил-(2*H*)-пиридазин-3-онов²⁰ и оптически активных производных β-гидроксикарбоновой кислоты.²¹ Отдельного внимания заслуживает трехкомпонентная циклизация этилтрифторпирувата с оксометиленовыми соедине-

ниями и 2-(аминометил)анилином, в результате которой получены региоизомерные тетрагидропирроло-[1,2-*a*]хинозолины.²²

В настоящей работе, используя ранее разработанный нашей группой многокомпонентный подход,²³ получены трифторметилированные гексагидропирроло-[1,2-*a*]имидазол-5-оны и гексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6-оны на основе реакции этилтрифторпирувата (**1**) и метилкетонов **2a–d** с этилендиамином (**3a**) и 1,3-диаминопропаном (**3b**) соответственно. При этом мы изучили особенности использования этилтрифторпирувата (**1**) вместо ранее изученного этилтрифторацетата.

Основываясь на наших ранних исследованиях,²³ первоначально реакция трифторпирувата (**1**) с ацетоном (**2a**) и этилендиамином (**3a**) была проведена в 1,4-диоксане при комнатной температуре (табл. 1, опыт 1). Оказалось, что в этих условиях, помимо целевого пирроло[1,2-*a*]имидазол-5-она **4a**, образуются еще два продукта: минорный – дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*b*]имидазол-3,8-дион **5**, и побочный – дигидропиперазинон **6**. Анализ реакционной смеси проводили методами спектроскопии ЯМР ¹⁹F и ГЖХ. Для определения условий, способствующих формированию продуктов **4a–6**, были выполнены различные эксперименты (табл. 1, опыты

Таблица 1. Оптимизация условий реакции этилтрифторпирувата (**1**), ацетона (**2a**) и этилендиамина (**3a**)



Опыт	Условия*	Соединение 1 , экв.	Температура, °C	Время, ч	Соотношение продуктов,** %						Соединение 1 ,*** %	Побочные продукты, %
					<i>cis</i> - 4a	5	5'	6	7a	8		
1	1,4-Диоксан	1	25	24	77	4	–	13	1	–	–	5
2	PhMe	1	25	24	38	8	–	37	1	–	–	16
3	ТГФ	1	25	24	49	9	–	27	–	–	–	15
4	C ₂ H ₄ Cl ₂	1	25	24	38	8	–	42	3	–	–	9
5	EtOH	1	25	24	44	14	–	27	8	–	–	7
6	MeCN	1	25	24	57	4	–	22	–	–	–	17
7	1,4-Диоксан	1	60	7	58	6	–	23	3	–	–	10
8	1,4-Диоксан, MW	1	60	5	64	12	–	15	–	1	–	8
9	1,4-Диоксан, MW	1	100	2	61	5	–	2	–	8	–	24
10	1,4-Диоксан	2	60	8	24	33	32	5	–	–	–	6
11	1,4-Диоксан, MW	2	60	6	9	35	36	2	7	4	3	4
12	1,4-Диоксан, MW	3	60	4	1	26	24	3	5	6	10	25
13	EtOH	2	60	8	21	12	13	3	14	8	5	24
14	EtOH, MW	2	60	6	13	15	13	2	14	10	14	19

* Реакции проводили с 170 мг (1 ммоль) трифторпирувата (**1**), 58 мг (1 ммоль) ацетона (**2a**), 60 мг (1 ммоль) этилендиамина (**3a**) в 2 мл растворителя.

** Определено методом спектроскопии ЯМР ¹⁹F реакционной смеси: соединение *cis*-**4a** (δ 84.00 м. д.), соединение **5** (δ 85.21 м. д.), соединение **5'** (δ 84.64, 85.20 м. д.), соединение **6** (δ 82.77 м. д.), соединение **7a** (δ 84.80 м. д.) и соединение **8** (δ 84.78, 84.79 м. д.).

*** Неизрасходованный пируват **1** (δ 81.08 м. д.) по данным ЯМР ¹⁹F.

2–14). Варьирование растворителей (опыты 2–6) не привело к повышению селективности реакции и увеличению выхода целевого продукта **4a**, но позволило установить, что использование дихлорэтана способствует образованию побочного пиперазина **6** (опыт 4) в результате двухкомпонентной циклизации без участия ацетона (**2a**).²⁴ В EtOH отмечалось появление заметного количества промежуточного альдоля **7a** (опыт 5).²⁵ Повышение температуры реакции в 1,4-диоксане (опыт 7), в том числе и при использовании микроволнового излучения (опыты 8, 9), ускоряло реакцию, но не повышало выходов продуктов. При этом в условиях микроволнового реактора наблюдалось присутствие бис-альдоля **8**. Отметим, что нагревание в микроволновом реакторе при 60°C ускоряло реакцию в 4 раза, а при 100°C – в 12 раз.

Использование двукратного избытка пирувата **1** в реакции при нагревании в диоксане (опыты 10, 11) способствовало преимущественному формированию двух диастереомерных форм трициклического продукта **5**. Применение трехкратного избытка пирувата **1** (опыт 12) было неэффективным. Реакции с двукратным избытком пирувата **1**, выполненные в EtOH при нагревании, были крайне неселективными, так как в реакционной смеси, по данным спектроскопии ЯМР ¹⁹F, присутствовал весь набор продуктов **4a**, **5**, **5'**, **6**, **7a**, **8** при неполной конверсии исходного пирувата **1**.

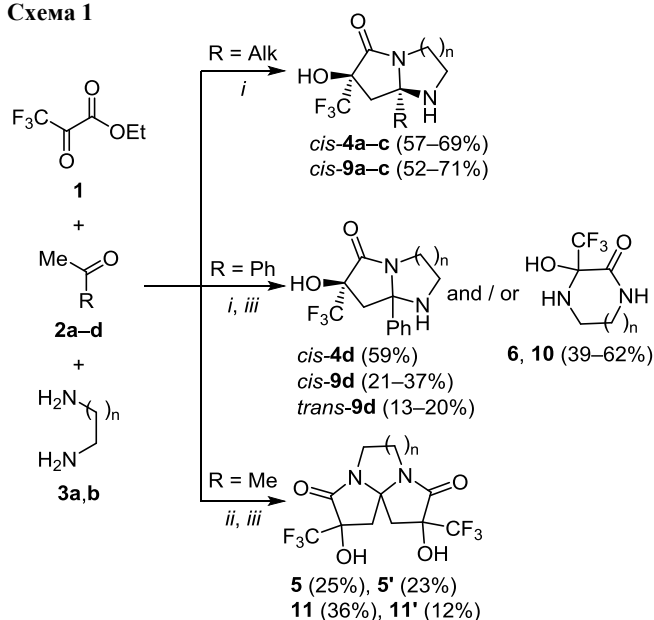
В оптимальных условиях для формирования бициклов (в 1,4-диоксане при комнатной температуре) была проведена серия реакций этилтрифторпирувата (**1**) с метилкетонами **2a–d** и диаминами **3a,b** (схема 1). Установлено, что циклизации с алкилметилкетонами **2a–c** в этих условиях проходят диастереоселективно с образованием пирроло[1,2-*a*]имидазолонов *cis*-**4a–c** и пирроло[1,2-*a*]пиримидинонов *cis*-**9a–c**.

В отличие от этого, ацетофенон (**2d**) не вступал в реакцию с эфиром **1** и диамином **3a** в выбранных условиях, поскольку в данном случае был выделен дигидропиперазинон **6** (схема 1). Аналогичные превращения ацетофенона (**2d**) с пируватом **1** и 1,3-диаминопропаном (**3b**) привели к формированию трех продуктов: целевого бицикла в виде двух диастереомеров *cis*-**9d**, *trans*-**9d** и побочного диазепанона **10** как продукта циклизации пирувата **1** с диамином **3b**.

Для реализации трехкомпонентных реакций с участием ацетофенона (**2d**) более успешным оказалось нагревание в микроволновом реакторе при 60°C, в результате чего бициклические продукты *cis*-**4d** и *cis*-**9d**, *trans*-**9d** получены с хорошими выходами. Однако препаративные выходы диастереомеров *cis*-**9d** и *trans*-**9d** были невысокими из-за трудности их разделения.

Как уже упоминалось выше, использование двукратного избытка пирувата **1** в реакции с ацетоном (**2a**) и этилендиамином (**3a**) приводит к трициклу **5**, образуемому в виде смеси диастереомеров (табл. 1, опыты 10, 11). Аналогичная реакция с 1,3-диамином **3b** наиболее эффективно протекает с трехкратным избытком пирувата **1**, в результате чего была получена смесь диастереомерных трициклов **11** и **11'**. Все диастереомеры выделены в индивидуальном виде.

Схема 1



2a, *cis*-**4a**, *cis*-**9a** R = Me; **2b**, *cis*-**4b**, *cis*-**9b** R = Et
2c, *cis*-**4c**, *cis*-**9c** R = Bu; **2d**, *cis*-**4d**, *cis*-**9d**, *trans*-**9d** R = Ph
3a, *cis*-**4a**, *cis*-**4b**, *cis*-**4c**, **5**, **5'**, **6** n = 1
3b, *cis*-**9a**, *cis*-**9b**, *cis*-**9c**, *cis*-**9d**, **10**, **11**, **11'** n = 2

i: 1,4-dioxane, rt, **1** (1 equiv); *ii*: 1,4-dioxane, MW, 60°C, **1** (2 equiv)
iii: 1,4-dioxane, MW, 60°C, **1** (3 equiv)

Можно предположить два пути формирования бициклов **4** и **9**: альдольный (путь *a*) и енаминовый (путь *b*) и вытекающие из них пути *c*, *d* и *e* для образования трициклов **5** и **11** (схема 2). Мы склоняемся к реализации превращений по альдольному механизму, так как формирование альдолей **A1** (соединение **7a**) и бис-альдолей **A2** (соединение **8**) было нами зафиксировано при анализе реакционной смеси методами ГЖХ и спектроскопии ЯМР ¹⁹F (табл. 1).

Для подтверждения этого предположения мы синтезировали альдоли **7a,b** (R = Me, Ph) и бис-альдоль **8** в ДМФА в присутствии пролина, при этом для получения альдоля **7a** было достаточно комнатной температуры, тогда как для образования альдоля **7b** и бис-альдоля **8** потребовались более жесткие условия – микроволновое излучение и 60°C (схема 3). Реакцией альдолей **7a,b** и **8** с этилендиамином (**3a**) получены пирроло[1,2-*a*]имидазолы *cis*-**4a,d** и дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*b*]имидазол-3,8-дионы **5**, **5'**. Однако выходы этих продуктов при двухкомпонентном синтезе оказались ниже, чем при трехкомпонентном способе.

Попытки вовлечь гетероцикл **4a** в реакцию с пируватом **1** для получения трицикла **5** по пути *e* (схема 2) были безуспешными.

Структуры синтезированных соединений подтверждены методами спектроскопии ИК, ЯМР ¹H, ¹⁹F, ¹³C и масс-спектрометрии. Диастереомерное строение гетероциклов **4**, **5**, **9**, **11** установлено с применением двумерных экспериментов COSY, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C NMBC. Все диастереомеры рацематы. *Cis*- и *trans*-конфигурация диастереомерных бициклов **4** и **9** определена относительно группы OH и атома азота смежного гетероцикла.

Схема 2. Предполагаемый механизм образования соединений 4, 5, 9, 11

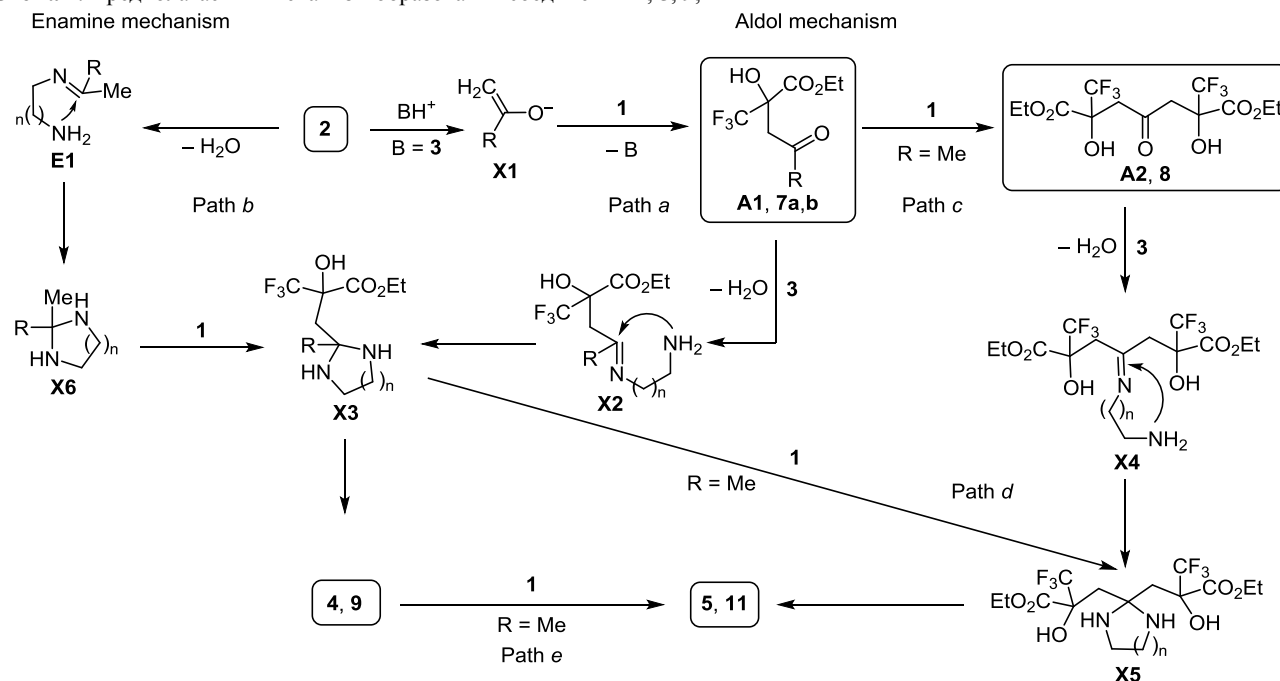
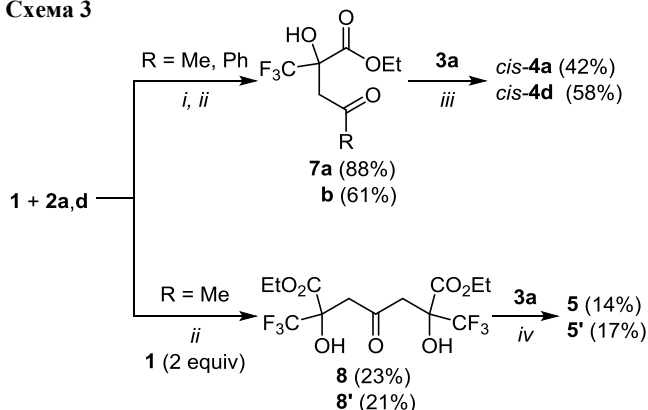


Схема 3



2a, 7a, cis-4a R = Me; 2d, 7b, cis-4d R = Ph

i: DMF, L-proline, rt; ii: DMF, L-proline, MW, 60°C

iii: 1,4-dioxane, rt; iv: 1,4-dioxane, MW, 60°C

Синтезированные бициклы **4** и **9** содержат в своем составе два асимметрических центра C-6(7) и C-7a(8a). Анализируя химические сдвиги диастереотопных протонов H_A и H_B в спектрах ЯМР ¹H при атомах C-7 или C-8 в гетероциклах **4a–d**, **9a–d**, мы обнаружили следующую закономерность. Значения Δ_{AB} = δ_{HA} – δ_{HB} для алкилзамещенных гетероциклов *цис*-**4a–c** и *цис*-**9a–c**, имеющих *цис*-конфигурацию, лежат в интервале Δ_{AB} = 0.43–0.66 м. д., тогда как для соединений *цис*-**4d** и *цис*-**9d** с фенольным заместителем эти значения близки к нулю Δ_{AB} = 0.04–0.06 м. д., а для диастереомера *транс*-**9d** – Δ_{AB} = 0.29 м. д. (табл. 2). Обнаружено, что константы геминального спин-спинового взаимодействия у *цис*-изомеров **4a–d**, **9a–d** имеют значения ²J = 15.1–15.3 Гц, тогда как у изомера *транс*-**9d** ²J = 14.3 Гц аналогично выявленным ранее характерным особенностям *транс*-/*цис*-диастереомеров оксазолопиридинов^{23c} и пиридопиримидинов.^{23d}

Относительная конфигурация заместителей при стереоцентрах определялась гомоядерными двумерными экспериментами NOESY, выполненными для продуктов *цис*-**4d** и *транс*-**9d**. В спектре NOESY пирроло[1,2-*a*]имидазолон *цис*-**4d** выявлены кросс-пики между протоном псевдоаксиальной группы OH и псевдоэкваториальным протоном 7-CH_B, а также между *орто*-протонами фенольного цикла H-2',6' и аксиальным протоном 7-CH_A, из чего следует, что группа NH расположена псевдоаксиально, то есть в *цис*-позиции по отношению к гидроксильной группе. В спектре NOESY пирроло[1,2-*a*]пиримидинона *транс*-**9d** имеются кросс-пики между протоном псевдоаксиальной группы OH и псевдоэкваториальным протоном 8-CH_B, который, в свою очередь, имеет кросс-пики с *орто*-протонами фенольного заместителя H-2',6', из чего следует, что группа NH расположена псевдоэкваториально, то есть в *транс*-позиции относительно гидроксильного заместителя.

Таблица 2. Химические сдвиги δ_{HA}, δ_{HB} и взаимные КССВ (²J) диастереотопных протонов при атомах C-7(8) для соединений **4a–d** и **9a–d**

Соединения	R	δ _{HA} , м. д.	δ _{HB} , м. д.	Δ _{AB} ^{7(8)*} , м. д.	² J, Гц
<i>цис</i> - 4a	Me	2.62	2.19	0.43	15.1
<i>цис</i> - 4b	Et	2.63	2.01	0.62	15.3
<i>цис</i> - 4c	Bu	2.63	2.03	0.60	15.3
<i>цис</i> - 4d	Ph	2.65	2.59	0.06	15.3
<i>цис</i> - 9a	Me	2.47	1.96	0.51	15.1
<i>цис</i> - 9b	Et	2.41	1.75	0.66	15.3
<i>цис</i> - 9c	Bu	2.42	1.78	0.64	15.2
<i>цис</i> - 9d	Ph	2.28	2.24	0.04	15.3
<i>транс</i> - 9d	Ph	2.43	2.14	0.29	14.3

* Δ_{AB}⁷⁽⁸⁾ = δ_{HA} – δ_{HB}.

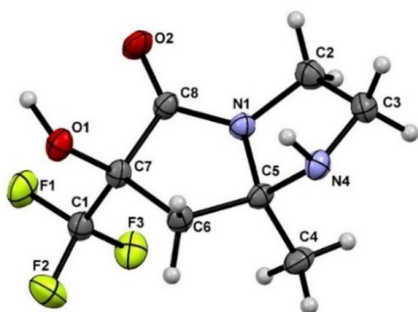


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения *цис*-**4a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

Выводы о стереоконфигурации продуктов **4**, **9 a–d** подтверждаются данными PCA на примере бицикла *цис*-**4a**, которые доказывают *цис*-конфигурацию его групп NH и OH (рис. 1). Кристаллическая упаковка молекулы *цис*-**4a** формируется межмолекулярными водородными связями N'(4)··H(1)–O(1) (1.82(9) Å).

Стереохимия диастереомеров трициклических продуктов **5**, **5'** и **11**, **11'** установлена на основании анализа ИК спектра и спектров ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C . В спектрах ЯМР соединений **5** и **11** сигналы атомов ^1H , ^{19}F и ^{13}C двух пиррольных циклов совпадают, хотя протоны метиленовых групп образуют АВ-системы, то есть диастереотопны при внутреннем сравнении. Следовательно, можно предположить, что асимметрические атомы пирролов имеют одинаковую конфигурацию R^*,R^* . Диастереомерные продукты **5'** и **11'** имеют относительную конфигурацию R^*,S^* (рис. 2), что подтверждается удвоением всех сигналов в спектрах ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C за исключением сигнала узлового атома углерода. В ИК спектрах трициклов **5'** и **11'** также имеется двойной набор полос поглощения карбонильной и гидроксильной групп.

Для трициклического продукта **11'** был выполнен PCA (рис. 3), при описании результатов которого используется нумерация из эксперимента. Кристаллическая упаковка формируется благодаря межмолекулярным водородным связям O(4)–H(4)··O(1) (1.942 Å) и O(2)–H(2)··O(3) (1.808 Å). Структура молекулы **11'** неплоская, при этом среднеквадратичные плоскости каждого из циклов располагаются под значительными углами друг к другу. Пиррольные циклы имеют конформацию "конверт" с центром при атоме C-6 или C-2, а пиримидиновый цикл имеет искаженную конформацию "твист". Установлено, что при атомах C-3 и C-7 заместители имеют различную конфигурацию: R^* или S^* , а также различное расположение заместителей относительно плоскости пиррольных циклов, вследствие чего узловой атом углерода C-1 становится стереогенным.

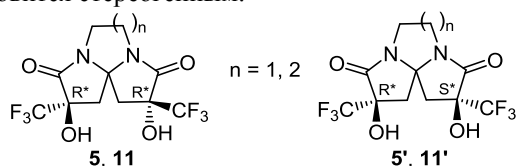


Рисунок 2. Относительная конфигурация диастереомеров **5**, **5'** и **11**, **11'**.

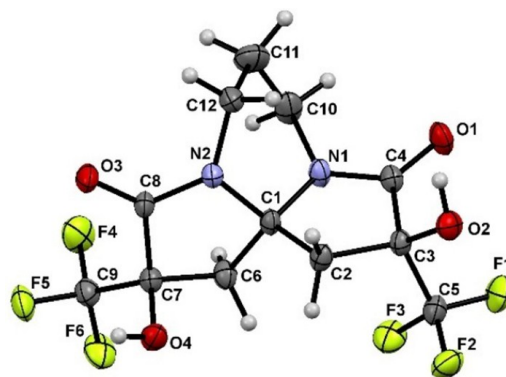


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **11'** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

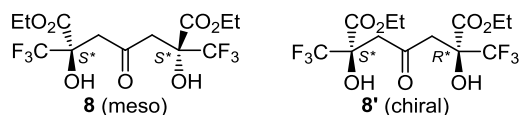


Рисунок 4. Конфигурация диастереомеров **8** и **8'**.

Альдол **7a** был ранее получен и охарактеризован,²⁵ тогда как альдол **7b** полностью был охарактеризован впервые, хотя в литературе имеется ссылка о его образовании как интермедиата.²⁶

Бис-альдол **8** был синтезирован впервые, он образуется в виде смеси двух диастереомеров **8** и **8'**, которые нам удалось разделить методом колоночной хроматографии. Эти соединения представляют собой характерный пример хиральной и мезо-форм диастереомеров с двумя идентичными асимметрическими атомами (рис. 4). Относительная стереоконфигурация таких соединений однозначно устанавливается по спектрам ЯМР ^1H . В стереоизомере **8** с конфигурацией S^*,S^* протоны метиленовых групп при атомах C-3,5 энантиотопны и изохронны и резонируют в виде синглета при 3.21 м. д. Тогда как в хиральном изомере **8'** с конфигурацией R^*,S^* протоны 3,5- CH_2 диастереотопны и анизохронны и проявляются в спектре ЯМР ^1H в виде АВ-системы с параметрами $\Delta_{\text{AB}} = 0.2$ м. д. и $^2J_{\text{AB}} = 17.8$ Гц.²⁷

Для соединения **8** был выполнен PCA (рис. 5), который подтвердил его (S^*,S^*)-конфигурацию. Центросимметричная кристаллическая упаковка формируется из трех кристаллографически независимых молекул, которые связаны между собой межмолекулярными

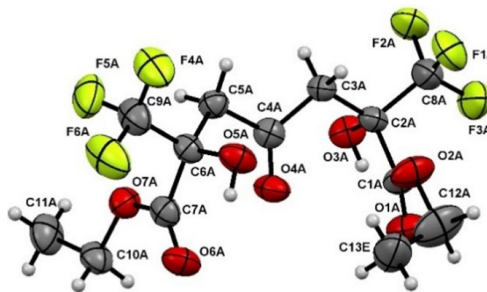


Рисунок 5. Молекулярная структура соединения **8** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

Таблица 3. Острая токсичность и анальгетическая активность соединений *цис-4а, 5, цис-9а,с,д, 11*

Соединение	Доза, мг/кг	Анальгетическая активность: увеличение латентного периода, %		Острая токсичность	
		1 ч	2 ч	Доза, мг/кг	Выжившие мыши, %
<i>цис-4а</i>	15	Не активно	Не активно	300	100
5	15	44*	23**	300	100
<i>цис-9а</i>	15	56.0**	79.0**	300	100
<i>цис-9с</i>	15	Не активно	33.0**	300	100
<i>цис-9д</i>	15	Не активно	36***	300	100
11	15	Не активно	Не активно	300	100
Диклофенак	10	69.9 ± 9.6* ⁴	82.1 ± 16.1* ⁴	100	66

* p < 0.001.

** p < 0.05.

*** p < 0.01.

*⁴ Среднее значение ± стандартное отклонение для трех независимых экспериментов.

водородными связями с участием групп ОН (файл сопроводительных материалов).

Учитывая высокую вероятность проявления бициклами **4, 5, 9, 11** болеутоляющих свойств, нами исследована их анальгетическая активность в тесте "горячая пластина" *in vivo* (табл. 3).^{28,29} Перед этим было установлено, что тестируемые соединения нетоксичны в дозе 300 мг/кг. Наиболее высокий антиноцицептивный эффект показал метилзамещенный пирролопиримидин *цис-9а* на 2 ч измерений (79%), что сравнимо с действием препарата диклофенак. Бутил- и фенилсодержащие пирролопиримидины *цис-9с,д* проявили слабую анальгетическую активность лишь на 2 ч измерений (33–36%). Трициклический аналог **11** и пирролоимидазол *цис-4а* оказались не активными.

Таким образом, показано, что трехкомпонентная реакция этилтрифторпирувата и метилкетон с диаминами является эффективным подходом к синтезу гексагидропирроло[1,2-*a*]имидазол-5-онов и -пиримидин-6-онов, при этом аннелированную часть молекул можно изменять в результате варьирования динуклеофильного реагента. Легкость протекания таких циклизаций обусловлена высокой реакционной способностью трифторацетильной группы, благодаря чему стало возможным образование промежуточных альдолов в реакциях с метилкетонами. Использование в циклизации ацетона обуславливает возможность получения трициклических соединений, что является отличительной особенностью реакций этилтрифторпирувата по сравнению с аналогичными взаимодействиями полифторалкил-3-оксоэфиров. О перспективности синтезированных гетероциклов для биологического тестирования свидетельствует обнаружение ряда анальгетически активных гексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидинов.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре PerkinElmer Spectrum Two FT-IR с приставкой НПВО с алмазным кристаллом в диапазоне 400–4000 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F записаны на спектрометрах Bruker Avance 500 (500, 126 и 470 МГц соответственно) и Bruker DRX-400 (400, 101 и 376 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆ с

использованием Me₄Si (спектры ЯМР ¹H) и C₆F₆ (спектры ЯМР ¹⁹F) в качестве внутренних стандартов. Химические сдвиги атомов ¹³C определены относительно сигнала растворителя ДМСО-*d*₆ (39.5 м. д.). Сигналы в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединений *цис-4а, цис-4д, 5, 5', цис-9с, транс-9д, 11, 11'* отнесены на основе двумерных экспериментов COSY, NOESY, ¹H–¹³C HSQC и ¹H–¹³C HMBC. Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре Bruker maXis (ионизация электрораспылением). Масс-спектры всех соединений и реакционных смесей зарегистрированы на газовом хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2020, ионизация ЭУ (70 эВ). Микроволновые реакции выполнены с помощью микроволновой системы CEM Discover SP с рабочей частотой 2.45 ГГц, мощность микроволнового излучения 0–250 Вт. Температуры плавления определены в открытых капиллярах на приборе для определения температуры плавления Stuart SMP3. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ и спектроскопии ЯМР ¹⁹F. Колоночная хроматография выполнена на силикагеле Merck 60 (0.063–0.200 мм).

Этилтрифторпируват (**1**), ацетон (**2а**), 2-бутанон (**2б**), 2-гексанон (**2с**), ацетофенон (**2д**), этилендиамин (**3а**), 1,3-диаминопропан (**3б**) коммерчески доступные реагенты (Alfa Aesar, Acros Organics, Sigma-Aldrich).

Синтез соединений *цис-4а–с, 6, цис-9а–д, транс-9д, 10* (общая методика). Метод I. Раствор 1530 мг (9 ммоль) этилтрифторпирувата (**1**) и 9 ммоль метилкетона **2а–д** в 5 мл 1,4-диоксана помещают в плоскодонную колбу. Затем добавляют 9 ммоль диамина **3а,б**. Реакционную смесь перемешивают в течение 3–7 сут при комнатной температуре (25°C). После завершения реакции реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают с гексаном (или Et₂O), а полученный осадок фильтруют и очищают перекристаллизацией из соответствующего растворителя (MeCN, Me₂CO, Et₂O) или колоночной хроматографией (элюент CHCl₃, CHCl₃–Et₂O, 1:1, EtOAc).

Синтез соединений *цис-4д, 5, 5', цис-9д, транс-9д, 11, 11'* (общая методика). Метод II. Раствор 1530 мг (9 ммоль, для соединений *цис-4д, цис-9д, транс-9д*) или 3060 мг (18 ммоль, для соединений **5, 5'**), или 4590 мг

(27 ммоль, для соединений **11**, **11'**) этилтрифторпиривата (**1**) и 9 ммоль метилкетона **2a,d** в 5 мл 1,4-диоксана помещают в стеклянный сосуд объемом 35 мл. Затем добавляют 9 ммоль диамина **3a,b**. Сосуд закрывают крышкой (силикон/фторопласт), помещают в микроволновый аппарат и при перемешивании облучают при 60°C (50 Вт) в течение 2–6 ч. После завершения реакции реакцию смесь концентрируют при пониженном давлении, остаток промывают Et₂O (или гексаном), полученный осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из соответствующего растворителя (MeCN, Me₂CO, Et₂O) или колоночной хроматографией (элюент CHCl₃, CHCl₃–Et₂O, 1:1, EtOAc).

Синтез соединений *цис*-4a,d из соединений 7a,b. Метод III. Раствор 3 ммоль эфира **7a,b** и 180 мг (3 ммоль) этилендиамина (**3a**) в 3 мл 1,4-диоксана помещают в плоскодонную колбу. Реакционную смесь перемешивают в течение 2–3 сут при комнатной температуре (25°C). После завершения реакции реакцию смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают с гексаном, полученный осадок фильтруют и очищают перекристаллизацией из Me₂CO, получают продукт *цис*-4a. Продукт *цис*-4d очищают колоночной хроматографией (элюент CHCl₃–Et₂O, 1:1).

Синтез соединений 5, 5' из соединений 8, 8'. Метод IV. Смесь 797 мг (2 ммоль) диэфиров **8** и **8'** и 120 мг (2 ммоль) этилендиамина (**3a**) в 2 мл 1,4-диоксана помещают в стеклянный сосуд объемом 10 мл. Сосуд закрывают крышкой (силикон/фторопласт), помещают в микроволновый аппарат и при перемешивании облучают при 60°C (50 Вт) в течение 3 ч. После завершения реакции реакцию смесь концентрируют при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией (элюент CHCl₃–Et₂O, 1:1).

(6R*,7aR*)-6-Гидрокси-7a-метил-6-(трифторметил)-гексагидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-5-он (*цис*-4a). Выход 1392 мг (69%, метод I), 282 мг (42%, метод III), белый порошок, т. пл. 142–145°C (Me₂CO). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3311 (O–H, N–H), 3007–2911 (C–H), 1704 (C=O), 1402, 1437 (H–C–H), 1170–1109 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.23 (3H, с, CH₃); 2.19 (1H, д, *J* = 15.1, 7-CH_B); 2.63 (1H, д, *J* = 15.1, 7-CH_A); 2.74 (1H, уш. т, *J* = 8.5, NH); 3.00 (1H, д. д. д, *J* = 11.0, *J* = 8.4, *J* = 3.7, 3-CH_B); 3.09–3.16 (1H, м, 2-CH_B); 3.20–3.26 (1H, м, 2-CH_A); 3.51 (1H, д. д. д, *J* = 11.0, *J* = 8.4, *J* = 6.9, 3-CH_A); 6.87 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 24.1 (CH₃); 41.2 (C-3); 42.7 (C-7); 45.4 (C-2); 79.2 (C-7a); 79.7 (к, ²*J*_{CF} = 30.2, C-6); 124.3 (к, ¹*J*_{CF} = 284.9, CF₃); 169.1 (C-5). Спектр ЯМР ¹⁹F (470 МГц), δ , м. д.: 83.99 (уш. с, CF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 224 [M]⁺ (7), 209 (100), 195 (28), 181 (48), 127 (6), 112 (9), 98 (17), 84 (35), 70 (31), 55 (61), 42 (30), 30 (20). Найдено, *m/z*: 225.0846 [M+H]⁺. C₈H₁₂F₃N₂O₂. Вычислено, *m/z*: 225.0845.

(6R*,7aR*)-6-Гидрокси-6-(трифторметил)-7a-этил-гексагидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-5-он (*цис*-4b). Выход 1222 мг (57%, метод I), белый порошок, т. пл. 147–148°C (EtOAc). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3317, 3210 (O–H, N–H), 3973–2888 (C–H), 1675 (C=O), 1475, 1429 (H–C–H), 1161–1107 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ , м. д.

(*J*, Гц): 0.84 (3H, т, *J* = 7.3, CH₂CH₃); 1.31 (1H, д. д, *J* = 14.6, *J* = 7.3, CH₂CH₃); 1.61 (1H, д. д, *J* = 14.6, *J* = 7.3, CH₂CH₃); 2.01 (1H, д, *J* = 15.3, 7-CH_B); 2.57–2.62 (1H, м, NH); 2.63 (1H, д, *J* = 15.3, 7-CH_A); 2.96 (1H, д. д. д, *J* = 10.6, *J* = 8.6, *J* = 3.5, 3-CH_B); 2.99–3.07 (1H, м, 2-CH_B); 3.19–3.24 (1H, м, 2-CH_B); 3.53 (1H, д. д. д, *J* = 10.6, *J* = 8.7, *J* = 6.2, 3-CH_A); 6.88 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.5 (CH₂CH₃); 27.9 (CH₂CH₃); 38.8, 41.5, 45.1 (C-2,3,7); 79.3 (к, ²*J*_{CF} = 30.2, C-6); 82.3 (C-7a); 124.2 (к, ¹*J*_{CF} = 284.7, CF₃); 169.9 (C-5). Спектр ЯМР ¹⁹F (470 МГц), δ , м. д.: 84.08 (с, CF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 238 [M]⁺ (1), 209 (100), 191 (5), 181 (75), 140 (7), 111 (4), 97 (8), 84 (30), 69 (29), 56 (12), 44 (15), 30 (19). Найдено, *m/z*: 225.0846 [M–H][–]. C₉H₁₂F₃N₂O₂. Вычислено, *m/z*: 237.0855.

(6R*,7aR*)-7a-Бутил-6-гидрокси-6-(трифторметил)-гексагидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-5-он (*цис*-4c). Выход 1462 мг (61%, метод I), белый порошок, т. пл. 153–154°C (CHCl₃–Et₂O, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3311, 3265 (O–H, N–H), 2952–2929 (C–H), 1675 (C=O), 1467, 1455 (H–C–H), 1170–1158 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.86 (3H, т, *J* = 7.0, CH₃); 1.17–1.37 (5H, м) и 1.56–1.62 (1H, м, (CH₂)₃); 2.03 (1H, д, *J* = 15.3, 7-CH_B); 2.57–2.62 (1H, м, NH); 2.63 (1H, д, *J* = 15.3, 7-CH_A); 2.97 (1H, д. д. д, *J* = 10.8, *J* = 8.3, *J* = 3.0, 3-CH_B); 3.00–3.08 (1H, м, 2-CH_B); 3.18–3.28 (1H, м, 2-CH_A); 3.52 (1H, д. д. д, *J* = 10.8, *J* = 8.6, *J* = 6.2, 3-CH_A); 6.87 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 13.9 (CH₃); 22.2, 26.0, 34.8 ((CH₂)₃); 39.4, 41.5, 45.1 (C-2,3,7); 79.3 (к, ²*J*_{CF} = 30.1, C-6); 81.9 (C-7a); 124.5 (к, ¹*J*_{CF} = 284.6, CF₃); 169.7 (C-5). Спектр ЯМР ¹⁹F (470 МГц), δ , м. д.: 84.06 (с, CF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 266 [M]⁺ (1), 224 (4), 209 (100), 195 (3), 181 (35), 97 (2), 84 (14), 68 (5), 43 (8), 30 (6). Найдено, *m/z*: 267.1317 [M+H]⁺. C₁₁H₁₈F₃N₂O₂. Вычислено, *m/z*: 267.1315.

(6R*,7aR*)-6-Гидрокси-6-(трифторметил)-7a-фенил-гексагидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-5-он (*цис*-4d). Выход 1519 мг (59%, метод II), 498 мг (58%, метод III), белый порошок, т. пл. 215–216°C (CHCl₃–Et₂O, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3295, 3257 (O–H, N–H), 2884–3002 (C–H), 1676 (C=O), 1460, 1444 (H–C–H), 1167–1151 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.46–2.55 (1H, м, 2-CH_B, перекрывается с ДМСО); 2.59 (1H, д, *J* = 15.3, 7-CH_B); 2.65 (1H, д, *J* = 15.3, 7-CH_A); 2.96 (1H, д. д. д, *J* = 11.3, *J* = 8.7, *J* = 2.8, 3-CH_B); 3.23–3.30 (2H, м, 2-CH_A, NH); 3.59 (1H, д. т, *J* = 11.0, *J* = 7.7, 3-CH_A); 7.03 (1H, с, OH); 7.27–7.99 (1H, м, H Ph); 7.33–7.38 (4H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 42.7 (C-3); 43.7 (C-7); 45.3 (C-2); 79.3 (к, ²*J*_{CF} = 30.5, C-6); 83.8 (C-7a); 124.0 (к, ¹*J*_{CF} = 284.9, CF₃); 125.3 (C-4'); 127.5 (C-2',6'); 128.1 (C-3',5'); 142.6 (C-1'); 170.6 (C-5). Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц), δ , м. д.: 84.03 (с, CF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 286 [M]⁺ (43), 267 (5), 256 (80), 244 (7), 228 (42), 209 (90), 181 (27), 146 (77), 117 (100), 104 (33), 77 (36), 51 (9), 30 (8). Найдено, *m/z*: 287.1001 [M+H]⁺. C₁₃H₁₄F₃N₂O₂. Вычислено, *m/z*: 287.1002.

(2R*,9R*)-2,9-Дигидрокси-2,9-бис(трифторметил)-гексагидро-3H,8H-дипирроло[1,2-a:2',1'-b]имидазол-3,8-дион (5). Выход 783 мг (25%, метод II), 97 мг (14%, метод IV), белый порошок, т. пл. 260–261°C (CHCl₃–

Et₂O, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3341 (O–H), 3014, 2971 (C–H), 1712 (C=O), 1191–1084 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.40 (2H, д, *J* = 14.6, 1,10-CH_B); 2.83 (2H, д, *J* = 14.6, 1,10-CH_A); 2.96–3.02 (2H, м, 5,6-CH_B); 3.95–4.01 (2H, м, 5,6-CH_A); 7.26 (2H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 44.8 (C-1,10); 45.6 (C-5,6); 78.3 (к, ²*J*_{CF} = 31.4, C-2,9); 78.7 (C-10a); 123.8 (к, ¹*J*_{CF} = 284.7, CF₃); 171.7 (C-3,8). Спектр ЯМР ¹⁹F (470 МГц), δ , м. д.: 85.21 (с, CF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 348 [M]⁺ (47), 279 (12), 251 (100), 223 (24), 180 (12), 166 (12), 153 (11), 125 (15), 97 (17), 70 (60), 69 (34), 42 (40), 30 (16). Найдено, *m/z*: 347.0472 [M–H]⁻. C₁₁H₉F₆N₂O₄. Вычислено, *m/z*: 347.0468.

(2*R,9*S**)-2,9-Дигидрокси-2,9-бис(трифторметил)-гексагидро-3*H*,8*H*-дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*b*]имидазол-3,8-дион (5').** Выход 720 мг (23%, метод II), 118 мг (17%, метод IV), белый порошок, т. пл. 260–261°C (CHCl₃–Et₂O, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3423, 3337 (OH), 3010, 2986 (C–H), 1725, 1707 (C=O), 1114–1191 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.41 (1H, д, *J* = 14.5, 10-CH_B); 2.48 (2H, АВ-система, *J*_{AB} = 13.2, Δ_{AB} = 0.03, 1-CH₂); 2.97–3.02 (1H, м, 5-CH_B); 3.05–3.10 (1H, м, 6-CH_B); 3.21 (1H, д, *J* = 14.5, 10-CH_A); 3.86–3.90 (1H, м, 5-CH_A); 3.96–4.00 (1H, м, 6-CH_A); 7.24 (1H, с, 9-OH); 7.70 (1H, с, 2-OH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 43.8 (C-5); 43.9 (C-1); 44.6 (C-6); 45.0 (C-10); 78.4 (к, ²*J*_{CF} = 30.7, C-2,9); 80.6 (C-10a); 123.5 (к, ¹*J*_{CF} = 283.7, 2-CF₃); 123.8 (к, ¹*J*_{CF} = 284.6, 9-CF₃); 170.3 (C-3); 171.3 (C-8). Спектр ЯМР ¹⁹F (470 МГц), δ , м. д.: 84.64 (3F, с, CF₃); 85.20 (3F, с, CF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 348 [M]⁺ (40), 279 (13), 251 (100), 223 (22), 180 (15), 166 (9), 153 (10), 125 (12), 97 (16), 70 (55), 69 (31), 42 (34), 30 (12). Найдено, *m/z*: 347.0469 [M–H]⁻. C₁₁H₉F₆N₂O₄. Вычислено, *m/z*: 347.0468.

3-Гидрокси-3-(трифторметил)пиперазин-2-он (6). Выход 1027 мг (62%, метод I), белый порошок, т. пл. 167°C (MeCN). Все физико-химические характеристики соответствуют приведенным в литературе.²⁴

Этил-2-гидрокси-4-метил-4-оксо-2-(трифторметил)-бутаноат (7a). Смесь 1530 мг (9 ммоль) этилтрифторпирувата (1), 522 мг (9 ммоль) ацетона (2a) и 12 мг (0.1 ммоль) L-пролина в 10 мл ДМФА помещают в плоскодонную колбу. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 сут при комнатной температуре (25°C). После завершения реакции реакционную смесь заливают 100 мл H₂O и экстрагируют CHCl₃ (3 × 50 мл). Растворитель концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (элюент CHCl₃). Выход 1807 мг (88%), желтое масло. Физико-химические характеристики соответствуют приведенным в литературе.²⁵

Этил-2-гидрокси-4-оксо-2-(трифторметил)-4-фенил-бутаноат (7b). Смесь 1530 мг (9 ммоль) этилтрифторпирувата (1), 522 мг (9 ммоль) ацетона (2a) и 12 мг (0.1 ммоль) L-пролина в 10 мл ДМФА помещают в стеклянный сосуд объемом 35 мл. Сосуд закрывают крышкой (силикон/фторопласт), помещают в микроволновый аппарат и при перемешивании облучают при 60°C (50 Вт) в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь заливают 100 мл H₂O и экстра-

гируют CHCl₃ (3 × 50 мл). Растворитель концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (элюент CHCl₃). Выход 1593 мг (61%), белый маслянистый порошок, т. пл. 44–45°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3451 (O–H), 3000–2945 (C–H), 1751, 1648 (C=O), 1220–1136 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.19 (3H, т, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 3.75 (2H, АВ-система, *J*_{AB} = 17.7, Δ_{AB} = 0.04, 3-CH₂); 4.23 (2H, к, *J* = 7.1, OCH₂CH₃); 6.85 (1H, с, OH); 7.54 (2H, т, *J* = 7.7, H-3',5' Ph); 7.68 (1H, т, т, *J* = 7.5, *J* = 1.5, H-4' Ph); 7.99 (2H, д, *J* = 8.0, H-2',6' Ph). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 13.7 (CH₂CH₃); 41.5 (C-3); 61.8 (OCH₂CH₃); 75.1 (к, ²*J*_{CF} = 28.1, C-2); 124.1 (к, ¹*J*_{CF} = 287.8, CF₃); 128.1, 128.8 (C-3',5', C-2',6'); 131.8 (C-4'); 135.9 (C-1'); 167.8 (C-1); 194.5 (C-4). Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц), δ , м. д.: 85.08 (с, CF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 290 [M+H]⁺ (7), 272 (1), 245 (5), 217 (63), 139 (3), 122 (2), 105 (100), 77 (70), 69 (5), 51 (15), 29 (12). Найдено, *m/z*: 313.0660 [M+Na]⁺. C₁₃H₁₃F₃O₄Na. Вычислено, *m/z*: 313.0658.

Синтез соединений 8 и 8'. Смесь 3060 мг (18 ммоль) этилтрифторпирувата (1), 522 мг (9 ммоль) ацетона (2a) и 23 мг (0.2 ммоль) L-пролина в 10 мл ДМФА помещают в стеклянный сосуд объемом 35 мл. Сосуд закрывают крышкой (силикон/фторопласт), помещают в микроволновый аппарат и при перемешивании облучают при 60°C (50 Вт) в течение 6–8 ч. После завершения реакции реакционную смесь заливают 100 мл H₂O и экстрагируют CHCl₃ (3 × 50 мл). Растворитель концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (элюент CHCl₃).

(2*S,6*S**)-Диэтил-2,6-дигидрокси-4-оксо-2,6-бис(трифторметил)гептандиоат (8).** Выход 752 мг (21%), светло-бежевый порошок, т. пл. 76–78°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3471 (O–H), 2999–2914 (C–H), 1746 (C=O), 1243–1134 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.19 (6H, т, *J* = 7.1, 2CH₂CH₃); 3.21 (4H, с, 3,5-CH₂); 4.12–4.24 (4H, м, 2CH₂CH₃); 6.83 (2H, с, 2OH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 13.6 (CH₂CH₃); 45.2 (C-3,5); 61.9 (CH₂CH₃); 74.7 (к, ²*J*_{CF} = 28.1, C-2,6); 123.8 (к, ¹*J*_{CF} = 287.7, CF₃); 167.3 (C-1,7); 199.6 (C-4). Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц), δ , м. д.: 84.78 (с, CF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 399 [M+H]⁺ (1), 381 (1), 325 (40), 307 (23), 279 (9), 261 (18), 251 (16), 213 (31), 185 (37), 172 (44), 157 (45), 144 (28), 139 (100), 112 (21), 69 (12), 47 (26), 29 (41), 27 (8). Найдено, *m/z*: 397.0727 [M–H]⁻. C₁₃H₁₅F₃O₇. Вычислено, *m/z*: 397.0729.

(2*R,6*S**)-Диэтил-2,6-дигидрокси-4-оксо-2,6-бис(трифторметил)гептандиоат (8').** Выход 824 мг (23%), белый порошок, т. пл. 81°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3531, 3469 (O–H), 2992–2940 (C–H), 1736 (C=O), 1235–1124 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.17 (6H, т, *J* = 7.1, 2CH₂CH₃); 3.13 (2H, д, *J* = 17.8, 3,5-CH_B); 3.33 (2H, д, *J* = 17.8, 3,5-CH_A); 4.11–4.21 (4H, м, 2CH₂CH₃); 6.85 (2H, с, 2OH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 13.5 (CH₂CH₃); 45.1 (C-3,5); 61.9 (OCH₂CH₃); 74.6 (к, ²*J*_{CF} = 28.2, C-2,6); 123.8 (к, ¹*J*_{CF} = 288.0, CF₃); 167.4 (C-1,7); 199.7 (C-4). Спектр ЯМР ¹⁹F (470 МГц), δ , м. д.: 84.78 (с, CF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 399 [M+H]⁺ (7), 381 (1), 325 (38), 307 (25),

279 (12), 261 (19), 251 (18), 213 (29), 185 (36), 172 (35), 157 (40), 144 (25), 139 (100), 112 (20), 69 (15), 47 (21), 29 (39), 27 (7). Найдено, m/z : 399.0877 $[M+H]^+$. $C_{13}H_{17}F_6O_7$. Вычислено, m/z : 399.0873.

(7R*,8aR*)-7-Гидрокси-8a-метил-7-(трифторметил)-гексагидропирроло[1,2-a]пиримидин-6(2H)-он (цис-9a). Выход 1522 мг (71%, метод I), белый порошок, т. пл. 177–178°C (MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3311 (O–H, N–H), 2995–2970 (H–C–H), 1698 (C=O), 1421, 1472 (H–C–H), 1161–1089 (C–F). Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (1H, к. т., $J = 12.9$, $J = 4.9$, 3-CH_B); 1.41 (3H, с, CH₃); 1.49 (1H, д. м., $J = 12.9$, 3-CH_A); 1.96 (1H, д., $J = 15.1$, 8-CH_B); 2.35 (1H, д., $J = 10.5$, NH); 2.47 (1H, д., $J = 15.1$, 8-CH_A); 2.80 (1H, д. м., $J = 13.9$, 2-CH_B); 2.98–3.06 (1H, м, 2-CH_A); 3.11 (1H, т. д., $J = 13.2$, $J = 3.7$, 4-CH_B); 3.88 (1H, д. д. т., $J = 13.2$, $J = 5.2$, $J = 1.7$, 4-CH_A); 6.98 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 22.3 (CH₃); 25.8 (C-3); 36.2, 39.4, 44.1 (C-2,4,8); 70.3 (C-8a); 75.2 (к, $^2J_{CF} = 29.8$, C-7); 124.4 (к, $^1J_{CF} = 284.8$, CF₃); 164.8 (C-6). Спектр ЯМР ^{19}F (470 МГц), δ , м. д.: 84.15 (с, CF₃). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 238 $[M]^+$ (1), 223 (100), 205 (7), 195 (23), 153 (5), 98 (15), 84 (7), 69 (7), 56 (13), 42 (22), 28 (4). Найдено, m/z : 239.1003 $[M+H]^+$. $C_9H_{14}F_3N_2O_2$. Вычислено, m/z : 239.1002.

(7R*,8aR*)-7-Гидрокси-7-(трифторметил)-8a-этил-гексагидропирроло[1,2-a]пиримидин-6(2H)-он (цис-9b). Выход 1179 мг (52%, метод II), белый порошок, т. пл. 145–146°C (MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3273 (O–H, N–H), 2977–2962 (C–H), 1692 (C=O), 1414–1480 (H–C–H), 1162–1090 (C–F). Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.78 (3H, т., $J = 7.4$, CH₂CH₃); 1.31–1.50 (3H, м, 3-CH, CH₃CH_{2B}); 1.75 (1H, д., $J = 15.3$, 8-CH_B); 2.11 (1H, д. к., $J = 14.8$, $J = 7.4$, CH₃CH_{2A}); 2.22 (1H, д. д., $J = 11.6$, $J = 3.0$, NH); 2.41 (1H, д., $J = 15.3$, 8-CH_A); 2.77 (1H, д. м., $J = 14.3$, 2-CH_B); 2.92 (1H, д. д. д., $J = 14.3$, $J = 12.0$, $J = 2.7$, 2-CH_A); 3.08 (1H, т. д., $J = 13.0$, $J = 3.8$, 4-CH_B); 3.88 (1H, д. д. т., $J = 13.0$, $J = 5.2$, $J = 1.6$, 4-CH_A); 7.03 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 8.1 (CH₂CH₃); 25.8, 25.9 (CH₂CH₃, C-3); 37.0 (C-8), 39.4 (C-2, перекрывается с ДМСО); 40.8 (C-4); 73.7 (C-8a); 75.5 (к, $^2J_{CF} = 30.1$, C-7); 124.9 (к, $^1J_{CF} = 283.3$, CF₃); 166.2 (C-6). Спектр ЯМР ^{19}F (470 МГц), δ , м. д.: 84.29 (с, CF₃). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 251 $[M-H]^-$ (1), 223 (100), 205 (15), 195 (45), 126 (7), 111 (5), 98 (18), 83 (7), 69 (6), 56 (23), 41 (10), 30 (10). Найдено, m/z : 253.1159 $[M+H]^+$. $C_{10}H_{16}F_3N_2O_2$. Вычислено, m/z : 253.1158.

(7R*,8aR*)-8a-Бутил-7-гидрокси-7-(трифторметил)-гексагидропирроло[1,2-a]пиримидин-6(2H)-он (цис-9c). Выход 1690 мг (67%, метод I), белый порошок, т. пл. 161–162°C (MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3285 (O–H, N–H), 2964–2949 (C–H), 1689 (C=O), 1457–1419 (H–C–H), 1189–1164 (C–F). Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.88 (3H, т., $J = 7.2$, 4'-CH); 1.06–1.15 (1H, м, 2'-CH_B); 1.22–1.48 (6H, м, 3,3'-CH₂, 1'-CH_B, 2'-CH_A); 1.78 (1H, д., $J = 15.2$, 8-CH_B); 2.12 (1H, д. д. д., $J = 13.6$, $J = 12.1$, $J = 4.1$, 1'-CH_A); 2.22 (1H, уш. с, NH); 2.42 (1H, д., $J = 15.2$, 8-CH_A); 2.77 (1H, д. м., $J = 14.4$, 2-CH_B); 2.92–2.97 (1H, м, 2-CH_A); 3.11 (1H, т. д., $J = 13.0$, $J = 3.7$, 4-CH_B); 3.88 (1H, д. д. т., $J = 13.0$, $J = 5.2$, $J = 1.7$, 4-CH_A); 7.02 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц):

14.0 (C-4'); 22.2 (C-3'); 25.2 (C-2'); 25.4 (C-3); 32.3 (C-1'); 36.5 (C-4); 38.9 (C-2); 40.9 (C-8); 72.8 (C-8a); 75.0 (к, $^2J_{CF} = 29.8$, C-7); 124.8 (к, $^1J_{CF} = 284.4$, CF₃); 165.6 (C-6). Спектр ЯМР ^{19}F (470 МГц), δ , м. д.: 84.27 (с, CF₃). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 279 $[M-H]^-$ (1), 261 (3), 223 (100), 205 (10), 195 (34), 153 (3), 125 (5), 98 (12), 83 (7), 69 (3), 56 (16), 41 (10), 30 (12). Найдено, m/z : 281.1473 $[M+H]^+$. $C_{12}H_{20}F_3N_2O_2$. Вычислено, m/z : 281.1471.

(7R*,8aS*)-7-Гидрокси-7-(трифторметил)-8a-фенил-гексагидропирроло[1,2-a]пиримидин-6(2H)-он (цис-9d). Выход 567 мг (21%, метод I), 999 мг (37%, метод II), белый порошок, т. пл. 188–190°C (EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3301, 3225 (O–H, N–H), 2958–2873 (C–H), 1674 (C=O), 1481–1455 (H–C–H), 1184–1108 (C–F). Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.37 (1H, д. м., $J = 12.9$, 3-CH_B); 1.49 (1H, к. т., $J = 12.9$, $J = 4.8$, 3-CH_A); 2.25 (2H, АВ-система, $J_{AB} = 15.4$, $\Delta_{AB} = 0.03$, 8-CH₂); 2.48–2.56 (2H, м, 2-CH_B, перекрывается ДМСО); 2.84–2.93 (3H, м, 2-CH_A, 4-CH_B, NH); 4.03 (1H, д. д. т., $J = 13.2$, $J = 5.0$, $J = 1.7$, 4-CH_A); 7.22 (1H, с, OH); 7.31–7.44 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 25.2 (C-3); 37.7, 40.2, 46.1 (C-2,4,8); 75.0 (к, $^2J_{CF} = 30.5$, C-7); 75.7 (C-8a); 124.2 (к, $^1J_{CF} = 284.5$, CF₃); 125.9, 127.6, 128.9, 141.8 (Ph); 166.9 (C-6). Спектр ЯМР ^{19}F (470 МГц), δ , м. д.: 84.10 (с, CF₃). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 300 $[M]^+$ (38), 281 (4), 270 (24), 242 (15), 223 (100), 203 (9), 195 (20), 159 (66), 130 (17), 104 (35), 77 (16), 69 (2), 56 (10), 30 (7). Найдено, m/z : 299.1013 $[M-H]^-$. $C_{14}H_{14}F_3N_2O_2$. Вычислено, m/z : 299.1013.

(7R*,8aR*)-7-Гидрокси-7-(трифторметил)-8a-фенил-гексагидропирроло[1,2-a]пиримидин-6(2H)-он (транс-9d). Выход 351 мг (13%, метод I), 540 мг (20%, метод II), белый порошок, т. пл. 239–240°C (MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3318, 3187 (O–H, N–H), 3032–2876 (C–H), 1681 (C=O), 1466–1452 (H–C–H), 1168–1124 (C–F). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.40–1.49 (2H, м, 3-CH₂); 2.14 (1H, д., $J = 14.3$, 8-CH_B); 2.37–2.43 (1H, м, 2-CH_B); 2.43 (1H, д., $J = 14.3$, 8-CH_A); 2.79–2.89 (2H, м, 2-CH_A, 4-CH_B); 3.06 (1H, д. д., $J = 11.5$, $J = 2.6$, NH); 4.00 (1H, д. м., $J = 13.1$, 4-CH_A); 6.96 (1H, с, OH); 7.28–7.32 (1H, м, H Ph); 7.38–7.40 (4H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 25.0 (C-3); 36.8 (C-4); 39.6 (C-2, перекрывается с ДМСО); 45.6 (C-8); 75.2 (к, $^2J_{CF} = 29.6$, C-7); 75.4 (C-8a); 124.3 (к, $^1J_{CF} = 284.8$, CF₃); 126.5 (C-2',6'); 127.4 (C-4'); 128.6 (C-3',5'); 141.8 (C-1'); 165.4 (C-6). Спектр ЯМР ^{19}F (470 МГц), δ , м. д.: 84.49 (с, CF₃). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 300 $[M]^+$ (7), 281 (2), 270 (6), 242 (7), 223 (100), 205 (3), 195 (13), 159 (30), 130 (7), 104 (20), 77 (12), 69 (2), 56 (7), 30 (6). Найдено, m/z : 301.1162 $[M+H]^+$. $C_{14}H_{16}F_3N_2O_2$. Вычислено, m/z : 301.1158.

3-Гидрокси-3-(трифторметил)-1,4-дiazепан-2-он (10). Выход 339 мг (19%, метод I), белый порошок, т. разл. 234°C (MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3322, 3280 (O–H, N–H), 3084–2871 (C–H), 1673 (C=O), 1466–1452 (H–C–H), 1206–1099 (C–F). Найдено, %: C 36.01; H 4.45; F 28.61; N 13.52. $C_6H_9F_3N_2O_2$. Вычислено, %: C 36.37; H 4.58; F 28.76; N 14.14. Спектры ЯМР 1H , ^{13}C и ^{19}F записать не удалось, так как соединение не растворяется в имеющихся дейтерированных растворителях (ДМСО, хлороформ, метанол, вода, уксусная кислота).

(2R*,10R*)-2,10-Дигидрокси-2,10-бис(трифторметил)-гексагидро-3H,5H,9H-дипирроло[1,2-a:2',1'-b]пиримидин-3,9-дион (11). Выход 1174 мг (36%, метод II), белый порошок, т. пл. 340°C (MeCN). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3358 (O–H, N–H), 3016, 2974 (C–H), 1694 (C=O), 1162–1089 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.85–1.91 (2H, м, 6-CH₂); 2.46 (2H, д, $J = 15.2$, 1,11-CH_B); 2.72 (2H, д, $J = 15.2$, 1,11-CH_A); 2.96 (2H, д. т, $J = 14.3$, $J = 9.0$, 5,7-CH_B); 3.87 (2H, д. д. д, $J = 14.3$, $J = 6.0$, $J = 4.7$, 5,7-CH_A); 7.36 (2H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 22.3 (C-6); 32.0 (C-5,7); 42.2 (C-1,11); 74.7 (C-11a); 75.7 (к, $^2J_{\text{CF}} = 30.6$, C-2,10); 123.8 (к, $^1J_{\text{CF}} = 284.6$, CF₃); 167.2 (C-3,9). Спектр ЯМР ^{19}F (470 МГц), δ , м. д.: 84.47 (с, CF₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 362 [M]⁺ (57), 344 [M–H₂O]⁺ (15), 278 (12), 265 (43), 247 (11), 222 (100), 204 (18), 194 (12), 166 (12), 153 (10), 138 (8), 125 (20), 111 (12), 84 (39), 69 (10), 56 (76), 41 (32). Найдено, m/z : 361.0631 [M–H]⁺. C₁₂H₁₁F₆N₂O₄. Вычислено, m/z : 361.0629.

(2R*,10S*)-2,10-Дигидрокси-2,10-бис(трифторметил)-гексагидро-3H,5H,9H-дипирроло[1,2-a:2',1'-b]пиримидин-3,9-дион (11'). Выход 391 мг (12%, метод II), белый порошок, т. разл. 260°C (MeCN). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3356, 3212 (O–H), 2952 (C–H), 1712, 1676 (C=O), 1171–1140 (C–F). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.78–1.91 (2H, м, 6-CH₂); 2.32 (1H, д, $J = 14.0$, 1-CH_B); 2.44 (1H, д, $J = 15.1$, 11-CH_B); 2.65 (1H, д, $J = 14.0$, 1-CH_A); 2.84 (1H, д. д. д, $J = 14.5$, $J = 9.1$, $J = 8.7$, 5-CH_B); 2.95 (1H, д. д. д, $J = 14.3$, $J = 9.6$, $J = 8.1$, 7-CH_B); 3.00 (1H, д, $J = 15.1$, 11-CH_A); 3.82–3.91 (2H, м, 5,7-CH_A); 7.35 (1H, с, OH); 7.54 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 22.1 (C-6); 31.1 (C-7); 32.2 (C-5); 40.1 (C-1); 41.8 (C-11); 75.3 (C-11a); 75.8 (к, $^2J_{\text{CF}} = 30.8$, C-2(10)); 75.8 (к, $^2J_{\text{CF}} = 30.0$, C-10(2)); 123.8 (к, $^1J_{\text{CF}} = 283.5$, CF₃); 123.9 (к, $^1J_{\text{CF}} = 284.6$, CF₃); 165.7 и 167.2 (C-3,9). Спектр ЯМР ^{19}F (470 МГц), δ , м. д.: 84.67 (3F, с, CF₃), 84.71 (3F, с, CF₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 362 [M]⁺ (38), 344 [M–H₂O]⁺ (8), 278 (10), 265 (12), 247 (8), 222 (100), 204 (11), 194 (5), 166 (5), 153 (7), 125 (20), 111 (5), 84 (26), 69 (5), 56 (43), 41 (14). Найдено, m/z : 361.0625 [M–H]⁺. C₁₂H₁₁F₆N₂O₄. Вычислено, m/z : 361.0629.

Рентгеноструктурное исследование монокристаллов соединений *цис*-4а, 8, 11'. Монокристаллы соединений *цис*-4а и 11' получены кристаллизацией из MeCN, соединения 8 – из гексана. Исследование выполнено на дифрактометре Xcalibur 3 при 295(2)К (облучение MoK α , графитовый монохроматор, CCD-детектор). Кристаллическая структура расшифрована прямыми методами и уточнена МНК в анизотропном полноматричном приближении для всех неводородных атомов по программе SHELXL-97.³⁰ Положения атомов водорода связей C–H рассчитаны, групп OH и NH – уточнены независимо в изотропном приближении (файл сопроводительных материалов). Полный набор кристаллографических данных соединений *цис*-4а, 8, 11' депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 2179747, CCDC 2179748, CCDC 2179749 соответственно).

Исследование острой токсичности и анальгетической активности соединений *цис*-4а, 5, *цис*-9а,с,д, 11.

Лабораторные животные (крысы Sprague Dawley и мыши линии CD-1) получены из филиала Института биохимии РАН, питомник "Пушино". Для описываемых экспериментов использованы животные второго поколения. Животные содержатся при естественном световом цикле в полипропиленовых клетках для грызунов (Bioscape, Германия) с наполнителем "Золотой кот" (ЗКК "Золотой початок", Воронеж, Россия), со стандартным кормом для лабораторных грызунов (Delta Feeds, БиоПро, Россия) по графику и при свободном доступе к воде. Работу с лабораторными животными проводит профессиональный ветеринарный врач, фармаколог и обученные специалисты в соответствии с правилами биоэтики и рекомендациями по обращению с лабораторными животными. Определение острой токсичности проведено на белых мышцах линии CD-1 в соответствии со стандартными рекомендациями.²⁸ Исследуемые соединения вводят однократно внутрибрюшинно в виде взвесей в 1% крахмальной слизи, причем каждая проба вводится трем животным. Наблюдение за состоянием животных проводят в течение 14 сут. Анальгетическая активность оценивается с помощью теста "горячая пластина", который проводят на крысах линии Sprague Dawley (по 3 самки и 3 самца в каждой группе) по стандартной методике.²⁹ Соединения вводят внутрибрюшинно в виде взвесей в 1% крахмальной слизи. Латентный период определяют на приборе Hotplate серии 60200 (TSE Systems, Германия), измерения проводят через 1 ч, а также через 2 ч. Максимальное время, в течение которого животное могло находиться на горячей плите при 50°C, было установлено равным 30 с, чтобы предотвратить непреднамеренное повреждение кожи экспериментальных животных. В качестве препарата сравнения использован диклофенак (Хемофарм, Сербия) в дозе 10 мг/кг. Полученные экспериментальные данные обработаны с использованием программы GraphPadPrism 6 методом Multiple t tests.

Файл сопроводительных материалов, содержащий данные PCA соединений *цис*-4а, 8, 11', спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F соединений *цис*-4а–д, 5, 5', 7b, *цис*-9а–д, *транс*-9d, 11, 11', доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 21-13-00390). Аналитические исследования проводились с применением оборудования Центра коллективного использования "Спектроскопия и анализ органических соединений" при Институте органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН.

Список литературы

1. Pinza, M.; Farina, C.; Cerri, A.; Pfeiffer, U.; Riccaboni, M. T.; Banfi, S.; Biagetti, R.; Pozzi, O.; Magnani, M.; Dorigotti, L. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4214.
2. (a) Farina, C.; Gagliardi, S.; Ghelardini, C.; Martinelli, M.; Norcini, M.; Parini, C.; Petrillo, P.; Ronzoni, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3224. (b) Fariello, R. G.; Ghelardini, C.;

- Di Cesare Mannelli, L.; Bonanno, G.; Pittaluga, A.; Milanese, M.; Misiano, P.; Farina, C. *Neuropharmacology* **2014**, 81, 85.
- (c) Patel, A.; Patel, S.; Dwivedi, N. K.; Jain, A. *World J. Pharm. Res.* **2019**, 8, 1439.
3. Nielsen, T. E.; Le Quement, S.; Meldal, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3601.
4. (a) Ye, F.; Wang, C.; Ma, P.; Zhao, L.-X.; Gao, S.; Fu, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 335. (b) Zhang, Y.-Y.; Gao, S.; Liu, Y.-X.; Wang, C.; Jiang, W.; Zhao, L.-X.; Fu, Y.; Ye, F. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, 68, 3403.
5. Hoshino, Y.; Oyaizu, M.; Koyanagi, Y.; Honda, K. *Synth. Commun.* **2013**, 43, 2484.
6. Verardo, G.; Geatti, P.; Merli, M.; Castellarin, E. E. *J. Org. Chem.* **2004**, 2833.
7. Kacem, Y.; Hassine, B. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 252.
8. Amal'chieva, O. A.; Egorova, A. Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 1340.
9. Xie, Y.; Guo, S.; Wu, L.; Xia, C.; Huang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 5900.
10. Jones, R. C. F.; Martin, J. N.; Smith, P. *Synlett* **2000**, 967.
11. Wasserman, H. H.; Matsuyama, H.; Robinson, R. P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7177.
12. Ye, F.; Li, G.-Y.; Ding, L.; Fu, Y.; Xing, Z.-Y. *Heterocycl. Commun.* **2013**, 19, 75.
13. Dekeukeleire, S.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1644.
14. (a) Bhatt, J. D.; Patel, T. S.; Chudasama, C. J.; Patel, K. D. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 3632. (b) Wu, Y.; Wang, Y.; He, M.; Tao, X.; Li, J.; Shan, D.; Lv, L. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2017**, 14, 350.
15. Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, 317, 1881.
16. (a) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308. (b) Jeffries, B.; Wang, Z.; Graton, J.; Holland, S. D.; Brind, T.; Greenwood, R. D. R.; Le Questel, J. Y.; Scott, J. S.; Chiarparin, E.; Linclau, B. *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 10602. (c) Giornal, F.; Pazenok, S.; Rodeföld, L.; Lui, N.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R. *J. Fluorine Chem.* **2013**, 152, 2.
17. (a) Zhu, J. P.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005. (b) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17. (c) Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 463. (d) Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3083.
18. (a) Hou, W.; Wei, Q.; Peng, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1035. (b) Yang, H.-B.; Zhao, Y.-Z.; Sang, R.; Tang, X.-Y.; Shi, M. *Tetrahedron* **2013**, 69, 9205.
19. (a) Landge, S. M.; Török, B. *Catal. Lett.* **2009**, 131, 432. (b) Guo, J.-T.; Xiang, Y.; Guan, Z.; He, Y.-H. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2016**, 131, 55.
20. Sibgatulin, D. A.; Volochnyuk, D. M.; Kostyuk, A. N. *Synlett* **2005**, 1907.
21. Bøgevig, A.; Kumaragurubaran, N.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2002**, 620.
22. (a) Dolenský, B.; Kvičala, J.; Paleta, O.; Lang, J.; Dvořáková, H.; Čejka, J. *Magn. Reson. Chem.* **2010**, 48, 375. (b) Dolenský, B.; Kvičala, J.; Paleta, O.; Čejka, J.; Ondráček, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6939.
23. (a) Goryaeva, M. V.; Burgart, Ya. V.; Kudyakova, Yu. S.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Slepukhin, P. A.; Saloutin, V. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6306. (b) Goryaeva, M. V.; Kushch, S. O.; Burgart, Ya. V.; Saloutin, V. I. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, 69, 2163. (c) Saloutin, V. I.; Goryaeva, M. V.; Kushch, S. O.; Khudina, O. G.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Slepukhin, P. A.; Burgart, Ya. V. *Pure Appl. Chem.* **2020**, 92, 1265. (d) Goryaeva, M. V.; Kushch, S. O.; Khudina, O. G.; Burgart, Ya. V.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Slepukhin, P. A.; Volobueva, A. S.; Slita, A. V.; Esaulkova, I. L.; Misiurina, M. A.; Zarubaev, V. V.; Saloutin, V. I. *J. Fluorine Chem.* **2021**, 241, 109686.
24. Saloutin, V. I.; Pitserskikh, I. A.; Pashkevich, K. I.; Kodess, M. I. *Russ. Chem. Bull.* **1983**, 32, 2312.
25. Mikami, K.; Kawakami, Y.; Akiyama, K.; Aikawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12950.
26. Khasiyatullina, N. R.; Baronova, T. A.; Mironova, E. V.; Fayzullin, R. R.; Litvinov, I. A.; Efimov, S. V.; Musin, R. Z.; Klochkov, V. V.; Mironov, V. F. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 3113.
27. Иллиел, Э.; Вайлен, С.; Дойл, М. *Основы органической стереохимии*; Бином: Москва, 2007, с. 329.
28. *OECD Guideline 423: Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method*, 2001.
29. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*; Миронов, А. Н.; Петров, В. И.; Меркулов, В. А.; Бунатян, Н. Д.; Сакаева, И. В.; Кулес, В. Г.; Медунитын, Н. В.; Ершов, Ф. И.; Лепяхин, В. К.; Бондарев, В. П.; Васильев, А. Н., Редакционный совет; Гриф и К.: Москва, 2012.
30. (a) Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339. (b) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, A71, 3.