

Синтез 4-(трифторметил)пирролидинов, содержащих сульфонильный, иминосульфонильный, сульфамидный или фосфонильный заместитель

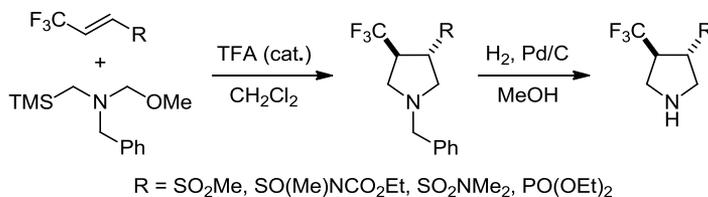
Юрий Н. Маркитанов¹, Вадим М. Тимошенко^{1*}, Юрий Г. Шермолович¹, Владимир Л. Михальчук², Ирина А. Графова³, Андрей В. Графов³

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

² НПО "Енамин",
ул. Александра Матросова, 23, Киев 01103, Украина; e-mail: vmlchem@gmail.com

³ Университет Хельсинки,
ул. А. И. Виртасен, 1, Хельсинки FI-00014, Финляндия; e-mail: andriy.grafov@helsinki.fi

Поступило 14.06.2016
Принято 20.07.2016



Новые 4-(трифторметил)пирролидины, содержащие сульфонильную, иминосульфонильную, сульфамидную или фосфонильную группу в положении 3, были синтезированы реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения производных 3,3,3-трифторпропена к азометин-илиду, генерированному *in situ* из *N*-бензил-*N*-(метоксиметил)-*N*-[(триметилсилил)метил]амин.

Ключевые слова: азометин-илид, пирролидин, сульфамид, сульфоксимин, сульфен, трифторметильная группа, фосфонат, циклоприсоединение.

Пирролидины широко используются в органическом синтезе¹ и входят в состав большого числа синтетических и природных соединений, обладающих биологической активностью.² Среди различных типов замещенных пирролидинов объектами обширных исследований в последнее время являются фторсодержащие пирролидины, что связано в первую очередь с возможностью их использования как потенциальных биологически активных веществ.³ Особый интерес при этом вызывает синтез фторсодержащих пирролидинов, в молекулах которых присутствуют и другие фармакофорные группы. В настоящей работе мы сообщаем о синтезе ранее неописанных 4-(трифторметил)пирролидинов, содержащих сульфонильный, иминосульфонильный, сульфамидный или фосфонильный заместитель.

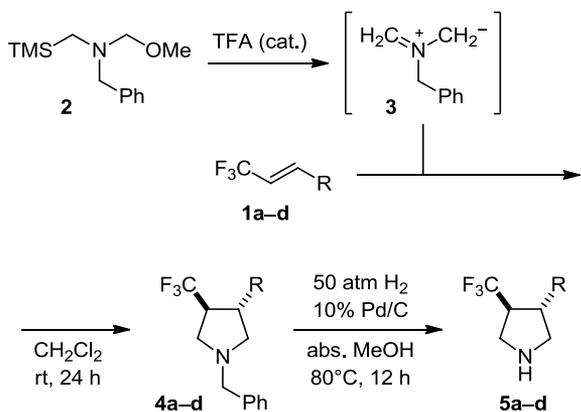
Одним из наиболее распространенных способов построения пирролидинового цикла являются реакции (3+2) циклоприсоединения (1,3-диполярного циклоприсоединения) различных по строению азометин-илидов к электронодефицитным алкенам,⁴ в том числе фторалкилсодержащим.⁵ Данная методика ранее также была успешно использована для получения сульфонил-, фосфонил- и пентафторсульфанилпирролидинов из соот-

ветствующих замещенных винилсульфонов,^{5f,6} -фосфонатов⁷ и -пентафторсульфуранов⁸ как диполярофилов.

В настоящей работе в качестве диполярофилов мы использовали содержащие сульфонильную, иминосульфонильную, сульфамидную или фосфонильную группу производные 3,3,3-трифторпропена **1a–d**, полученные из соответствующих гидратов трифторметилкетонов по методу, аналогичному описанному ранее для синтеза соединения **1d**.⁹

В качестве 1,3-диполя мы использовали азометин-илид **3**, который генерируется *in situ* из α -силиламина **2** при действии кислоты (табл. 1).

Мы нашли, что производные 3,3,3-трифторпропена **1a–d** реагируют с азометин-илидом **3** при комнатной температуре в дихлорметане с образованием 1-бензилпирролидинов **4a–d**, которые были выделены с выходами 85–93% (табл. 1). Об образовании только одного из двух возможных стереоизомерных продуктов в реакциях (3+2) циклоприсоединения олефинов **1a,c,d** свидетельствует наличие одного набора сигналов в спектрах ЯМР соединений **4a,c,d**. В случае алкена **1b** с хиральным серосодержащим заместителем – иминосульфонильной группой, в реакции циклоприсоедине-

Таблица 1. Синтез производных 4-(трифторметил)пирролидина **5a–d**

Исходное соединение	R	Продукт	Выход, %	Продукт	Выход, %
1a	SO ₂ Me	4a	93	5a	85
1b	SO(Me)NCO ₂ Et	4b*	85	5b*	86
1c	SO ₂ NMe ₂	4c	88	5c	87
1d	PO(OEt) ₂	4d	86	5d	85

* Смесь диастереомеров в соотношении 4:3 (по данным спектров ЯМР ¹⁹F и ЖХ/МС).

ния, по данным спектра ЯМР ¹⁹F реакционной смеси, образуется смесь двух диастереомерных циклоаддуктов **4b** (табл. 1). Известно, что в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения нестабилизированных азотин-илидов типа соединения **3** к дизамещенным алкенам стереохимия образующихся 3,4-бисзамещенных пирролидинов коррелирует с геометрией исходного алкена.¹⁰ Исходя из того, что производные 3,3,3-трифторпропена **1a–d** имеют *E*-геометрию, можно полагать, что заместители в положениях 3 и 4 пирролидинов **4a–d** находятся в *транс*-положении относительно друг друга.

Восстановительное дебензилирование полученных *N*-бензилпирролидинов **4a–d** гидрированием на палладии в метаноле приводит к соответствующим *NH*-пирролидинам **5a–d**, полученным с выходами 85–87% (табл. 1). Строение соединений **4a–d** и **5a–d** подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H, АРТ ¹³C, ¹⁹F и ³¹P, а состав – данными масс-спектрометрии и элементного анализа. Соотнесение сигналов в спектрах ЯМР полученных циклоаддуктов было выполнено с помощью экспериментов ¹H–¹³C HSQC и ¹H–¹H COSY для соединений **5c** и **5d** соответственно. В спектрах ЯМР ¹H пирролидинов **4a–d** и **5a–d** присутствуют характерные сигналы протонов 3-CH и 4-CH, проявляющиеся в виде сложных структурированных мультиплетов при 3.3–4.4 м. д., в спектрах ЯМР ¹³C мультиплетные сигналы ядер углерода C-3 и C-4 расположены в области 59–65 и 43–46 м. д. (²J_{CF} = 26–28 Гц) соответственно. Данные спектров ЯМР соединения **4a** согласуются со спектральными данными описанного, но полученного иным путем *N*-бензил-4-(трифторметил)пирролидина, вместо тозилльной группы содержащего в положении 3 фенилсульфонильный заместитель.¹¹

Таким образом, нами предложена общая методика синтеза 4-(перфторалкил)пирролидинов, содержащих экзоциклический сульфонильный, иминосульфонильный, сульфамидный или фосфонильный заместитель в положении 3, из препаративно доступных β-перфторалкилвинилсульфонов, -сульфоксиминов, -сульфамидов и -фосфонатов соответственно. Следует отметить, что данный метод успешно воспроизводится при масштабировании реакций циклоприсоединения и восстановительного дебензилирования, демонстрируя его синтетическую ценность с практической точки зрения.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H, АРТ ¹³C, ¹H–¹H COSY и ¹H–¹³C HSQC зарегистрированы на приборе Bruker Avance-400 (400 и 100 МГц для ядер ¹H и ¹³C соответственно). Растворитель – CDCl₃, внутренние стандарты: TMS (для ядер ¹H) и сигнал растворителя (77.2 м. д., для ядер ¹³C). Спектры ЯМР ¹⁹F и ³¹P зарегистрированы на приборе Varian Gemini-200 (188 и 82 МГц соответственно) в CDCl₃, внутренний стандарт C₆F₆ (δ_F –162.9 м. д. относительно CFCl₃) и H₃PO₄ (δ_P 0.0 м. д.). Масс-спектры зарегистрированы на приборе Agilent 1100 Series, оснащенный диодно-матричным и масс-селективным детектором Agilent LC/MSD SL, химическая ионизация при атмосферном давлении. Данные элементного анализа получены методом экспресс-гравиметрии (С, Н), методом сжигания по Шёнигеру (S) и методом Дюма–Прегля (N). Температуры плавления определены на приборе Voetius. Все растворители предварительно высушены и перегнаны, согласно стандартным методикам. Соединение **1d** синтезировано по описанной в литературе методике.⁹ Мониторинг реакций циклоприсоединения соединений **1a–d** осуществлен методом спектроскопии ЯМР ¹⁹F реакционных смесей, контроль реакции гидрирования соединений **4a–d** проведен методом ТСХ.

Соединения 1a–c получены по аналогии с опубликованным методом⁹ из соответствующих гидратов трифторметилкетонов.

(1E)-3,3,3-Трифтор-1-метансульфонилпропен (1a). Бесцветные иглы, т. пл. 73–74 °С (CCl₄–гексан, 2:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.00 (3H, с, CH₃); 6.78 (1H, д. к, ³J = 15.3, ³J_{H_F} = 6.0, 2-CH); 7.13 (1H, д. к, ³J = 15.3, ⁴J_{H_F} = 1.6, 1-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 42.2 (CH₃); 121.2 (к, J_{CF} = 277.5, CF₃); 130.8 (к, ²J_{CF} = 36.8, C-2); 138.2 (к, ³J_{CF} = 5.7, C-1). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): –66.3 (3F, д. д, ³J_{FH} = 6.0, ⁴J_{FH} = 1.6, CF₃). Масс-спектр, *m/z*: 175 [M+H]⁺. Найдено, %: С 27.67; Н 2.80; S 18.30. С₄H₅F₃O₂S. Вычислено, %: С 27.59; Н 2.89; S 18.41.

Этил{метил(оксидо)[(1E)-3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил]-λ⁴-сульфанилиден}карбамат (1b). Бесцветные иглы, т. пл. 77–78 °С (гексан). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.27 (3H, т, ³J = 6.9, OCH₂CH₃); 3.30 (3H, с, SCH₃); 4.15 (4H, к, ³J = 6.9, OCH₂CH₃); 6.95 (1H, д. к, ³J = 15.0, ³J_{H_F} = 5.9, 2-CH); 7.21 (1H, д. к, ³J = 15.0, ⁴J_{H_F} = 1.8, 1-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 14.4 (OCH₂CH₃); 42.0 (OCH₂CH₃); 62.7 (SCH₃); 121.0 (к, J_{CF} = 272.3, CF₃); 132.6 (к, ²J_{CF} = 37.2, C-2); 137.1 (к, ³J_{CF} = 6.1, C-1); 158.3 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): –65.9 (3F, д. д, ³J_{FH} = 5.9, ⁴J_{FH} = 1.8, CF₃). Масс-

спектр, m/z : 246 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 34.35; Н 4.10; N 5.80; S 13.00. $C_7H_{10}F_3NO_3S$. Вычислено, %: С 34.29; Н 4.11; N 5.71; S 13.08.

Диметиламид (1E)-3,3,3-трифторпропен-1-сульфоновой кислоты (1c). Бесцветные иглы, т. пл. 76–77 °С (гексан). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.88 (6H, с, $N(CH_3)_2$); 6.66 (1H, д, к, $^3J = 15.3$, $^3J_{HF} = 5.7$, 2-CH); 6.83 (1H, д, к, $^3J = 15.3$, $^4J_{HF} = 1.6$, 1-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 37.2 ($N(CH_3)_2$); 121.4 (к, $J_{CF} = 272.6$, CF_3); 129.4 (к, $^2J_{CF} = 36.7$, C-2); 133.3 (к, $^3J_{CF} = 5.8$, C-1). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -65.9 (3F, д, д, $^3J_{FH} = 5.7$, $^4J_{FH} = 1.6$, CF_3). Масс-спектр, m/z : 204 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 29.60; Н 3.92; N 6.90; S 15.75. $C_5H_8F_3NO_2S$. Вычислено, %: С 29.56; Н 3.97; N 6.89; S 15.78.

Получение 1-бензил-4-(трифторметил)пирролидинов 4a–d (общая методика). К раствору 5 ммоль (1.0 экв.) производного 3,3,3-трифторпропена **1a–d** в 20 мл CH_2Cl_2 добавляют 1.42 г (6 ммоль, 1.2 экв.) амина **2** и 2–3 капли трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч, добавляют 0.24 г (1 ммоль, 0.2 экв.) амина **2** и перемешивают еще в течение 18 ч. Затем растворитель упаривают в вакууме до образования маслянистого остатка, который обрабатывают гексаном и перекристаллизовывают. В случае соединения **4d** в остатке получают бесцветное масло, которое промывают гексаном (2 × 5 мл) и сушат в вакууме.

1-Бензил-3-метансульфонил-4-(трифторметил)пирролидин (4a). Выход 1.43 г (93%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 53–55 °С (гексан). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.75 (1H, АВ д, $J_{AB} = 9.6$, $^3J = 5.9$) и 3.04 (1H, АВ, $J_{AB} = 9.6$, 5- CH_2); 2.92 (3H, с, CH_3); 2.97 (1H, АВ, $J_{AB} = 10.5$) и 3.14 (1H, АВ д, $J_{AB} = 10.5$, $^3J = 4.6$, 2- CH_2); 3.30 (1H, кв. д, д, $^3J_{HF} = 8.7$, $^3J = 5.9$, $^3J = 3.2$, 4-CH); 3.60–3.69 (1H, м, 3-CH); 3.62 (1H, АВ, $J_{AB} = 13.1$) и 3.69 (1H, АВ, $J_{AB} = 13.1$, CH_2Ph); 7.26–7.34 (5H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 44.6 (к, $^2J_{CF} = 28.9$, C-4); 52.9 (к, $^3J_{CF} = 2.2$, C-5); 54.8 (C-2); 55.5 (CH_3); 58.8 (к, $^3J_{CF} = 1.5$, C-3); 60.1 (CH_2Ph); 126.8 (к, $J_{CF} = 280.1$, CF_3); 127.6 (CH Ph); 128.5 (CH Ph); 128.7 (CH Ph); 137.9 (C-1 Ph). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -71.1 (3F, д, $^3J_{FH} = 8.7$, CF_3). Масс-спектр, m/z : 308 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 50.85; Н 5.24; N 4.60; S 10.40. $C_{13}H_{16}F_3NO_2S$. Вычислено, %: С 50.81; Н 5.25; N 4.56; S 10.43.

Этил[1-бензил-4-(трифторметил)пирролидин-3-ил-(метил)оксидо- λ^4 -сульфанилиден]карбамаг (4b). Выход 1.60 г (85%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 88–90 °С (гексан). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц) (смесь двух диастереомеров в соотношении 57:43; здесь и далее сигналы преобладающего изомера отмечены одной звездочкой (*), сигналы обоих диастереомеров – двумя звездочками (**)): 1.27 (1.29H, т, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.28* (1.71H, т, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 2.65* (0.57H, АВ д, $J_{AB} = 10.1$, $^3J = 6.4$, 5- CH_A); 2.69 (0.43H, АВ д, $J_{AB} = 10.1$, $^3J = 7.0$, 5- CH_A); 2.91* (0.57H, АВ д, $J_{AB} = 11.4$, $^3J = 7.6$, 2- CH_A); 3.00 (0.43H, АВ д, $J_{AB} = 11.4$, $^3J = 7.6$, 2- CH_A); 3.14* (0.57H, АВ д, $J_{AB} = 10.1$, $^3J = 9.2$, 5- CH_B); 3.15–3.28 (0.86H, м, 2- CH_B , 5- CH_B); 3.21 (1.29H, с, SCH_3); 3.22* (1.71H, с, SCH_3); 3.34* (0.57H, АВ д, $J_{AB} = 11.4$, $^3J = 3.6$, 2- CH_B); 3.42–3.48** (1H, м, 4-CH); 3.63* (0.57H, АВ, $J_{AB} = 12.8$, CH_APh); 3.66 (0.43H, АВ, $J_{AB} = 12.8$,

CH_BPh); 3.70* (0.57H, АВ, $J_{AB} = 12.8$, CH_BPh); 3.72 (0.43H, АВ, $J_{AB} = 12.8$, CH_APh); 4.12* (1.14H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.13 (0.86H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.36–4.41** (1H, м, 3-CH); 7.27–7.36** (5H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 14.4** (OCH_2CH_3); 37.7* и 38.2 (OCH_2CH_3); 43.6* и 44.0 (к, $^2J_{CF} = 29.4$, C-4); 53.2* и 53.3 (к, $^3J_{CF} = 2.2$, C-5); 54.0 и 54.6* (C-2); 58.9** (CH_2Ph); 61.6* и 62.2* (к, $^3J_{CF} = 1.7$, C-3); 62.3** (SCH_3); 125.9** (к, $J_{CF} = 278.9$, CF_3); 127.8 и 127.9* (CH Ph); 128.5 и 128.6* (CH Ph); 128.8** (CH Ph); 137.2** (C-1 Ph); 158.9 и 159.0* (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -70.9 (0.43F, д, $^3J_{FH} = 10.4$, CF_3); -71.0* (0.57F, д, $^3J_{FH} = 9.8$, CF_3). Масс-спектр, m/z : 379 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 50.90; Н 5.46; N 7.42; S 8.40. $C_{16}H_{21}F_3N_2O_3S$. Вычислено, %: С 50.78; Н 5.59; N 7.40; S 8.47.

Диметиламид 1-бензил-4-(трифторметил)пирролидин-3-сульфоновой кислоты (4c). Выход 1.48 г (88%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 100–101 °С (гексан). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.81–2.88 (2H, м), 2.93–3.00 (1H, м) и 3.05–3.10 (1H, м, 2,5- CH_2); 2.90 (6H, с, $N(CH_3)_2$); 3.20–3.26 (1H, м, 4-CH); 3.62 (1H, АВ, $J_{AB} = 13.1$) и 3.68 (1H, АВ, $J_{AB} = 13.1$, CH_2Ph); 3.75–3.81 (1H, м, 3-CH); 7.26–7.34 (5H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 37.5 ($N(CH_3)_2$); 44.4 (к, $^2J_{CF} = 28.8$, C-4); 53.4 (к, $^3J_{CF} = 2.2$, C-5); 54.9 (C-2); 58.9 (к, $^3J_{CF} = 1.4$, C-3); 59.9 (CH_2Ph); 126.6 (к, $J_{CF} = 277.9$, CF_3); 127.5 (CH Ph); 128.5 (CH Ph); 128.6 (CH Ph); 137.7 (C-1 Ph). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -71.4 (3F, д, $^3J_{FH} = 8.7$, CF_3). Масс-спектр, m/z : 337 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 50.05; Н 5.66; N 8.40; S 9.50. $C_{14}H_{19}F_3N_2O_2S$. Вычислено, %: С 49.99; Н 5.69; N 8.33; S 9.53.

Диэтиловый эфир [1-бензил-4-(трифторметил)пирролидин-3-ил]фосфоновой кислоты (4d). Выход 1.57 г (86%), бесцветное масло. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, т, д, $^3J = 7.0$, $J = 0.2$) и 1.32 (3H, т, д, $^3J = 7.0$, $J = 0.2$, $P(OCH_2CH_3)_2$); 2.59–2.64 (1H, м), 2.74–2.79 (1H, м) и 2.97–3.06 (1H, м, $CH_{цикл}$); 2.69 (1H, АВ д, $J_{AB} = 9.9$, $^3J = 8.9$, $CH_{цикл}$); 2.83 (1H, АВ д, $J_{AB} = 9.9$, $^3J = 4.1$, $CH_{цикл}$); 3.10–3.18 (1H, м, 4-CH); 3.58 (1H, АВ, $J_{AB} = 13.1$) и 3.65 (1H, АВ, $J_{AB} = 13.1$, CH_2Ph); 4.07–4.17 (4H, к, м, $^3J = 7.0$, $P(OCH_2CH_3)_2$); 7.24–7.34 (5H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 16.4 (д, $^2J_{CP} = 6.3$) и 16.5 (д, $^2J_{CP} = 6.3$, $P(OCH_2CH_3)_2$); 35.3 (д, $J_{CP} = 151.6$, C-3); 43.4 (к, д, $^2J_{CF} = 28.7$, $^2J_{CP} = 1.9$, C-4); 53.8 (к, $^3J_{CF} = 2.2$, C-5); 54.5 (C-2); 59.1 (CH_2Ph); 62.2 (д, $^2J_{CP} = 6.7$) и 62.5 (д, $^2J_{CP} = 6.7$, $P(OCH_2CH_3)_2$); 127.2 (к, $J_{CF} = 286.5$, CF_3); 127.3 (CH Ph); 128.4 (CH Ph); 128.5 (CH Ph); 138.3 (C-1 Ph). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -71.9 (3F, д, $^3J_{FH} = 9.6$, CF_3). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д. (J , Гц): 28.9–29.5 (м). Масс-спектр, m/z : 366 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 52.70; Н 6.30; N 3.40. $C_{16}H_{23}F_3NO_3P$. Вычислено, %: С 52.60; Н 6.35; N 3.83.

Получение 4-(трифторметил)пирролидинов 5a–d (общая методика). К раствору 4 ммоль 1-бензил-4-(трифторметил)пирролидина **4a–d** в 50 мл абс. MeOH добавляют 0.2 г 10% Pd/C и гидрируют в автоклаве при температуре 80 °С и давлении 50 атм в течение 12 ч. Катализатор отфильтровывают через слой целита (1 см), промывают 10 мл MeOH, фильтрат упаривают в вакууме, твердый остаток перекристаллизовывают

(в случае соединений **5b,d** в остатке получают бесцветное масло, которое промывают 2×5 мл гексана и сушат в вакууме).

3-Метансульфонил-4-(трифторметил)пирролидин (5a). Выход 0.74 г (85%), белые кристаллы, т. пл. 74–76 °С (гексан). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.13 (1H, уш. с, NH); 3.00 (3H, с, CH_3); 3.10 (1H, АВ д, $J_{\text{AB}} = 12.6$, $^3J = 5.9$) и 3.45 (1H, АВ д, $J_{\text{AB}} = 12.6$, $^3J = 8.4$, 5- CH_2); 3.26 (1H, АВ д, $J_{\text{AB}} = 13.4$, $^3J = 7.3$) и 3.66 (1H, АВ д, $J_{\text{AB}} = 13.4$, $^3J = 3.2$, 2- CH_2); 3.30–3.35 (1H, м, 4-CH); 3.60 (1H, д. д. д, $^3J = 7.3$, $^3J = 3.5$, $^3J = 3.2$, 3-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 40.0 (CH_3); 46.3 (к, $^2J_{\text{CF}} = 26.1$, C-4); 49.2 (к, $^3J_{\text{CF}} = 2.1$, C-5); 59.5 (C-2); 63.9 (C-3); 126.5 (к, $J_{\text{CF}} = 277.7$, CF_3). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): –70.1 (3F, д, $^3J_{\text{FH}} = 9.1$, CF_3). Масс-спектр, m/z : 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 33.20; Н 4.64; N 6.50; S 14.70. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 33.18; Н 4.64; N 6.45; S 14.76.

Этил[4-(трифторметил)пирролидин-3-ил](метил)-оксидо- λ^4 -сульфанилиден]карбамат (5b). Выход 0.99 г (86%), бесцветное вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц) (смесь двух диастереомеров в соотношении 55:45): 1.28* (1.65H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.29 (1.35H, к, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.99** (1H, уш. с, NH); 2.69 (0.45H, АВ д, $J_{\text{AB}} = 11.8$, $^3J = 5.1$, 5- CH_A); 3.10* (0.55H, АВ д, $J_{\text{AB}} = 12.3$, $^3J = 6.6$, 5- CH_A); 3.29* (0.55H, АВ д, $J_{\text{AB}} = 13.3$, $^3J = 7.8$, 2- CH_A); 3.37** (3H, с, SCH_3); 3.38–3.42 (0.45H, м, 2- CH_A); 3.43–3.48** (1H, м, 4-CH); 3.47 (0.45H, АВ, $J_{\text{AB}} = 11.8$, 5- CH_B); 3.53* (0.55H, АВ д, $J_{\text{AB}} = 12.3$, $^3J = 8.4$, 5- CH_B); 3.76 (0.45H, АВ д, $J_{\text{AB}} = 13.2$, $^3J = 2.7$, 2- CH_B); 3.83–3.90** (1H, м, 3-CH); 3.86* (0.55H, АВ д, $J_{\text{AB}} = 13.3$, $^3J = 2.5$, 2- CH_B); 4.13–4.19** (2H, м, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 14.3** (OCH_2CH_3); 38.7 и 38.9* (OCH_2CH_3); 45.4 и 46.7* (к, $^2J_{\text{CF}} = 26.8$, C-4); 49.2 и 49.3* (к, $^3J_{\text{CF}} = 1.8$, C-5); 49.7* и 50.3 (C-2); 62.3** (SCH_3); 64.3 и 64.4* (к, $^3J_{\text{CF}} = 1.7$, C-3); 126.3** (к, $J_{\text{CF}} = 278.1$, CF_3); 159.0* и 159.1 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): –69.9* (0.55F, д, $^3J_{\text{FH}} = 9.8$, CF_3); –70.0 (0.45F, д, $^3J_{\text{FH}} = 9.3$, CF_3). Масс-спектр, m/z : 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 37.70; Н 5.16; N 9.82; S 11.10. $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 37.50; Н 5.24; N 9.72; S 11.12.

Диэтиламид 4-(трифторметил)пирролидин-3-сульфоновой кислоты (5c). Выход 0.86 г (87%), белые кристаллы, т. пл. 80–82 °С (гексан). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.10 (1H, уш. с, NH); 2.90 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.00 (1H, АВ д, $J_{\text{AB}} = 12.6$, $^3J = 5.8$) и 3.35 (1H, АВ д, $J_{\text{AB}} = 12.6$, $^3J = 8.1$, 5- CH_2); 3.09 (1H, кв. д. д. д, $^3J_{\text{HF}} = 9.2$, $^3J = 8.1$, $^3J = 5.8$, $^3J = 3.7$, 4-CH); 3.16 (1H, АВ д, $J_{\text{AB}} = 13.3$, $^3J = 7.6$) и 3.35 (1H, АВ д, $J_{\text{AB}} = 13.3$, $^3J = 3.4$, 2- CH_2); 3.60 (1H, д. д. д, $^3J = 7.6$, $^3J = 3.7$, $^3J = 3.4$, 3-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 37.5 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 46.5 (к, $^2J_{\text{CF}} = 26.5$, C-4); 48.9 (к, $^3J_{\text{CF}} = 2.8$, C-5); 50.9 (C-2); 60.9 (C-3); 126.8 (к, $J_{\text{CF}} = 278.7$, CF_3). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): –70.5 (3F, д, $^3J_{\text{FH}} = 9.2$, CF_3). Масс-спектр, m/z : 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 34.16; Н 5.30; N 11.40; S 13.00. $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 34.14; Н 5.32; N 11.38; S 13.02.

Диэтиловый эфир [4-(трифторметил)пирролидин-3-ил]фосфоновой кислоты (5d). Выход 0.94 г (85%), бесцветное вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц):

1.36 (6H, т, $^3J = 7.0$, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$); 2.62–2.72 (2H, м, $2\text{CH}_{\text{цикл}}$); 3.22–3.27 (1H, м, 4-CH); 3.38–3.53 (3H, м, $3\text{CH}_{\text{цикл}}$); 4.11–4.20 (4H, кв. м, $^3J = 7.0$, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$); 4.87 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): –71.7 (3F, д, $^3J_{\text{FH}} = 9.6$, CF_3). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д. (J , Гц): 28.5–28.9 (м). Масс-спектр, m/z : 276 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 39.40; Н 6.20; N 5.20. $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 39.28; Н 6.23; N 5.09.

Список литературы

1. Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451.
2. (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. Topics 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.; Chebret, 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.
3. Kirk, K. L. In *Fluorinated Heterocyclic Compounds: Synthesis, Chemistry and Applications*; Petrov, C. A., Ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, 2009, p. 91.
4. (a) Coldham, I.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765. (b) Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484. (c) Harwood, L. M.; Vickers, R. J. In *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; Padwa, A.; Pearson, W. H., Eds.; John Wiley & Sons: New York, 2002, p. 169.
5. (a) Yarmolchuk, V. S.; Shishkin, O. V.; Starova, V. S.; Zaporozhets, O. A.; Kravchuk, O.; Zozulya, S.; Komarov, I. V.; Mykhailiuk, P. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3086. (b) Li, Q.-H.; Xue, Z.-Y.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3650. (c) Li, Q.; Wang, W.; Berst, K. B.; Claiborne, A.; Hasvold, L.; Raye, K.; Tufano, M.; Niluis, A.; Shen, L. L.; Flamm, R.; Alder, J.; Marsh, K.; Crowell, D.; Chu, D. T. W.; Plattner, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1953. (d) Fukui, H.; Shibata, T.; Naito, T.; Nakano, J.; Maejima, T.; Senda, H.; Iwatani, W.; Tatsumi, Y.; Suda, M.; Arika, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2833. (e) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Lequeux, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3279. (f) Taguchi, T.; Tomizawa, G.; Kawara, A.; Nakajima, M.; Kobayashi, Y. *J. Fluorine Chem.* **1988**, *40*, 171.
6. Llamas, T.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Synthesis* **2007**, 950.
7. Rabasso, N.; Fadel, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 60.
8. Falkowska, E.; Tognetti, V.; Joubert, L.; Jubault, P.; Bouillon, J.-P.; Pannecoucke, X. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 6864.
9. Nickson, T. E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3870.
10. Wee, A. G. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1363.
11. Yang, E. J.; Jeon, S. L.; Jeong, I. H. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *143*, 198.