

На правах рукописи



МЕЛЯШОВА АННА СЕРГЕЕВНА

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛИНА С ЭКЗОЦИКЛИЧЕСКОЙ
ДВОЙНОЙ СВЯЗЬЮ УГЛЕРОД-УГЛЕРОД**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени кандидата химических наук

КАЗАНЬ – 2020

Работа выполнена в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

Научный руководитель:

Газизов Альмир Сабирович
доктор химических наук

Официальные оппоненты:

Газизов Мукайтис Бариевич
доктор химических наук, профессор кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань;
Курбангалиева Альмира Рафаэловна
кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки **Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова** Российской академии наук.


Защита диссертации состоится «23» сентября 2020 г. в 14 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 022.004.02 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» по адресу: г. Казань, ул. Арбузова, 8, конференц-зал ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН. С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН и на сайте www.iopc.ru.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим направлять по адресу: 420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, ученому секретарю совета.

Автореферат разослан «31» июля 2020 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,

кандидат химических наук



А.В. Горопчина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Гетероциклические соединения играют важнейшую роль в различных биологических процессах и привлекают пристальное внимание исследователей на протяжении многих десятилетий. Производные пирролидина являются одним из наиболее привлекательных классов гетероциклических соединений. Этот структурный фрагмент входит в состав множества биологически активных соединений, как природных (алкалоиды никотин, гигрин, аминокислота пролин и.д.), так и синтетических. Примечательно, что пирролидиновый цикл – один из наиболее часто встречающихся в структуре лекарственных препаратов гетероциклов. Учитывая это, не вызывает удивления значительное количество усилий, посвящённых поиску новых путей синтеза производных пирролидина.

Перспективными исходными соединениями для синтеза производных пирролидина являются пятичленные циклические имины – 3-илиден-1-пирролины. Наличие нескольких реакционных центров – нуклеофильного атома азота, эндоциклической связи C=N и экзоциклической связи C=C – открывает широкие возможности для их модификации. Ближайшие аналоги этих соединений – 1-пирролины – изучены весьма хорошо и широко используются для синтеза различных, в том числе полициклических структур, содержащих пирролидиновый фрагмент. Однако, химия 3-илиден-1-пирролинов до сих пор остаётся в большей части неисследованной, а подходы к их синтезу – достаточно ограниченными. В литературе имеются примеры относительно простых реакций этих соединений. Среди них образование иминиевых солей, хорошо известное в ряду других иминов, и не менее хорошо изученное восстановление связи C=N; фото- и термо-индуцированная (*E*)-(*Z*) изомеризация, также представляющая собой известный процесс; изомеризация в пирролы в присутствии основания. Широко используемое для синтеза производных пирролидина присоединение нуклеофилов по кратной связи C=N 1-пирролинов для 3-илиден-1-пирролинов изучено весьма слабо и упомянуто лишь в небольшом количестве публикаций. Таким образом, разработка новых подходов к синтезу 3-илиден-1-пирролинов и дальнейшее изучение их химических свойств с целью создания на их основе ранее неизвестных производных пирролидина представляется **важной и актуальной** задачей.

Степень разработанности темы исследования. В литературе имеется единственный пример синтеза тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиримидинов взаимодействием имиона 4-аминобутанала и нитрилов в присутствии основания через промежуточное образование азабутадиенов. Ещё в двух работах описан синтез производных пирролидина на основе иминов 4-аминобутановой (γ -аминомасляной) кислоты. Кроме того, ранее в нашей лаборатории были разработаны подходы к синтезу производных пирролидина, основанные на внутримолекулярной циклизации структурно родственных ацеталей *N*-замещённого 4-аминобутанала. Опираясь на эти данные, мы предположили, что использование в качестве исходных соединений иминов 4,4-диэтоксипутан-1-амина также позволит нам осуществить синтез производных пирролидина. За исключением вышеприведённого примера, сведения об использовании этих соединений в синтезе пирролидинов в литературе отсутствуют, и какие-либо исследования в этой области ранее не проводились.

Целью настоящей работы является синтез функционализированных производных пирролидина на основе *N*-(4,4-диэтоксипутан-1-ил)метаниминов.

Реализация поставленной цели складывалась из решения следующих взаимосвязанных задач:

1. Синтез исходных *N*-(4,4-диэтоксипутан-1-ил)метаниминов;
2. Изучение внутримолекулярной циклизации *N*-(4,4-диэтоксипутан-1-ил)метаниминов и оптимизация условий реакции;
3. Исследование свойств полученных соединений.

Научная новизна работы. В ходе проведённого исследования обнаружена ранее не описанная кислотно-катализируемая каскадная реакция *N*-(4,4-диэтоксипутан-1-ил)

арилметаниминов, приводящая к образованию α,β -непредельных циклических иминов – 3-арилиден-1-пирролинов. Установлено, что эта реакция приводит к образованию исключительно *E*-изомеров 3-арилиден-1-пирролинов. С использованием обнаруженной реакции синтезирован широкий ряд (*E*)-3-арилиден-1-пирролинов, содержащих в своём составе различные арильные и гетероарильные заместители.

Выявлено влияние заместителей в арильном фрагменте *N*-(4,4-диэтоксипентил)-1-арилметаниминов на протекание реакции и обнаружено, что электроноакцепторные заместители замедляют реакцию, а электронодонорные, напротив, ускоряют её. Опираясь на данные, полученные в ходе работы, а также данные модельных экспериментов, предложен возможный механизм образования (*E*)-3-арилиден-1-пирролинов, включающий в себя внутримолекулярную циклизацию исходного *N*-(4,4-диэтоксипентил)-1-арилметанимина с последующей 1,3-сигматропной перегруппировкой, сопровождающейся миграцией арильного фрагмента.

Установлено, что (*E*)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол взаимодействует с различными бромалканами (бромэтаном, 1-бромбутаном, бензилбромидом, *m*-ксилилендибромидом) с образованием новых солей 1-алкил-3-арилиден-1-пирролиния.

Впервые получены новые 2-арилпирролидины и 2-(гетероцикл)пирролидины, содержащие в своём составе экзоциклическую двойную связь $C=C$, путём взаимодействия солей 3-арилиден-1-пирролиния с различными фенолами и гетероциклическими нуклеофилами.

Взаимодействием солей 3-арилиден-1-пирролиния с ацетоном впервые получены производные 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-она, имеющие в своём составе экзоциклическую двойную связь $C=C$ – аналоги алкалоида гигрина.

Практическая значимость работы. Разработан простой, оригинальный, новый метод синтеза (*E*)-3-арилиден-1-пирролинов, основанный на кислотно-катализируемой каскадной реакции *N*-(4,4-диэтоксипентил)-1-арилметаниминов и синтезирован широкий ряд этих соединений, содержащих различные арильные и гетероарильные заместители.

Разработан метод синтеза новых 2-арилпирролидинов, содержащих в своём составе экзоциклическую двойную связь $C=C$, взаимодействием солей (*E*)-3-арилиден-1-пирролиния с различными фенолами.

Разработан метод синтеза новых 2-(гетероцикл)пирролидинов, содержащих в своём составе экзоциклическую двойную связь $C=C$, основанный на взаимодействии солей (*E*)-3-арилиден-1-пирролиния с гетероциклическими *C*-нуклеофилами.

Разработан метод синтеза новых аналогов алкалоида гигрина – производных 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-она, имеющих в своём составе экзоциклическую двойную связь $C=C$, на основе реакции солей (*E*)-3-арилиден-1-пирролиния с ацетоном.

Установлено, что некоторые из полученных соединений в значительной мере ингибируют формирование биопленок у штаммов *Acinetobacter calcoaceticus* ВКПМ В-10353 и *Vibrio aquamarinus* ВКПМ В-11245 в диапазоне концентраций 1×10^{-7} – 1×10^{-9} М.

На защиту выносятся следующие положения:

- Метод синтеза 3-арилиден-1-пирролинов, содержащих в своём составе различные арильные и гетероарильные заместители, основанный новой кислотно-катализируемой каскадной реакцией *N*-(4,4-диэтоксипентил)-1-арилметаниминов.
- Метод синтеза 2-арилпирролидинов и 2-(гетероцикл)пирролидинов, содержащих в своём составе экзоциклическую двойную связь $C=C$, путём взаимодействия солей 3-арилиден-1-пирролиния с различными фенолами и гетероциклическими нуклеофилами.
- Синтез производных 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-она, имеющих в своём составе экзоциклическую двойную связь $C=C$, на основе реакции солей (*E*)-3-арилиден-1-пирролиния с ацетоном.
- Синтез новых солей 1-алкил-3-арилиден-1-пирролиния на основе реакции (*E*)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-пиррола с различными бромалканами.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на российских и международных конференциях: Markovnikov Congress on Organic Chemistry (2019, Казань); XXI Всероссийская конференция молодых учёных – химиков с международным участием (2018, Нижний Новгород); Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней (2018, Красновидово); V Всероссийская конференция по органической химии с международным участием (2018, Владикавказ); III Международная школа-конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Материалы и технологии XXI века» (2018, Казань); Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2019» (2019, Москва); Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем (АКС-2019) (2019, Москва).

Публикации. Диссертант является соавтором 18 публикаций, в том числе 7 статей по теме диссертации, из них 6 статей в отечественных и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ и включённых в международные системы цитирования Scopus, Chemical Abstracts и Web of Science.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов проведённых исследований подтверждается использованием большого набора спектральных методов: спектроскопии ^1H , ^{13}C , 2D ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа.

Работа выполнена в лаборатории Элементоорганического синтеза им. А. Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, является частью исследований в соответствии с научным направлением Института по государственным бюджетным темам: «Синтез и изучение гетероциклических, гетеромакроциклических и клешневидных соединений, содержащих в своей структуре (арил)гетероарил-(гетероарил)арильные и дитерпеноидные фрагменты, способные взаимодействовать с периферическими участками биомолекул вне их активного центра. Молекулярно-фармакологический анализ связи «химическая структура – биологическая активность» с целью отбора перспективных препаратов, действующих на патогенез заболеваний» (№ гос. регистрации 01201455262, код ФАНО № 0093-2014-0004, 2014-2016 гг.), а также государственному заданию «Развитие научных основ молекулярного дизайна биологически активных веществ, разработка средств диагностики и лечения заболеваний растений, животных и человека» (Пер. № НИОКТР АААА-А18-118040390114-8, 2018 г. – по настоящее время). Работа поддержана Российским научным фондом (грант № 16-13-10023), Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 18-33-20023 мол_a_вед), грантом президента Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских учёных – докторов наук (№ МД-585.2019.3).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 140 страницах машинописного текста, включает 13 рисунков, 74 схемы, 8 таблиц и 112 библиографических ссылок. Работа состоит из введения, 3 глав, списка сокращений и заключения. Первая глава посвящена обзору по синтезу и химическим свойствам 3-илиден-1-пирролинов. Вторая глава посвящена обсуждению полученных результатов. В третьей главе приведено описание экспериментов и спектральные характеристики полученных соединений.

Личный вклад соискателя. Автором диссертационной работы самостоятельно проведён анализ литературных данных, экспериментальная часть работы, анализ и обработка данных физико-химических методов исследования. Также соискатель принимал участие в постановке цели работы и разработке плана исследований, обсуждении результатов и формулировке выводов, подготовке статей и тезисов докладов по теме диссертационной работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

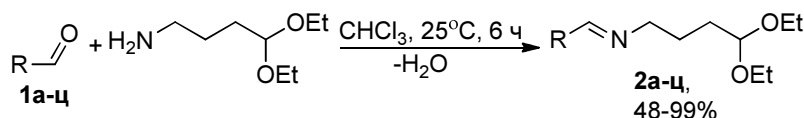
Во **введении** показаны актуальность работы, научная новизна и практическая значимость, сформулированы цель и задачи исследования. В **литературном обзоре** (глава 1) рассмотрены основные подходы к синтезу 3-илиден-1-пирролинов, а также реакции, в которые вступают эти соединения; в том числе и их использование для синтеза производных пирро-

лидина. Данные, приведённые в литературном обзоре, свидетельствуют, что подходы к синтезу 3-илиден-1-пирролинов достаточно ограничены, а их химия остаётся в большей части неисследованной. Достаточно подробно описаны лишь наиболее простые реакции этих соединений. Хорошо известное для 1-пирролинов присоединение нуклеофилов по кратной связи C=N, приводящее к производным пирролидина, в случае 3-илиден-1-пирролинов упомянуто лишь в небольшом количестве публикаций.

Следует отметить, что ранее в нашей лаборатории были разработаны подходы к синтезу производных пирролидина, основанные на внутримолекулярной циклизации ацеталей *N*-замещённых производных 4-аминобутанала. В то же время, в литературе имеются сведения о синтезе производных пирролидина на основе структурно родственных иминов 4-аминобутановой (γ -аминомасляной) кислоты. Опираясь на эти данные, мы предположили, что использование в качестве исходных соединений иминов 4,4-диэтоксипутан-1-амина также позволит нам осуществить синтез производных пирролидина.

1. Синтез исходных *N*-(4,4-диэтоксипутил)-1-арилметаниминов

Синтез исходных *N*-(4,4-диэтоксипутил)-1-арилметаниминов **1а-ц**, осуществлялся на основе хорошо известной реакции 4,4-диэтоксипутан-1-амина с альдегидами (Схема 1). Следует отметить, что этот процесс является обратимым и для полного протекания реакции требуется удаление образующейся в ходе реакции воды. Как правило, это достигается проведением реакции в кипящем бензоле с одновременной отгонкой азеотропной смеси вода-бензол. Как оказалось, не менее эффективным является и проведение этой реакции в хлороформе при комнатной температуре, при этом удаление из сферы реакции выделяющийся воды не является обязательным условием. Выход целевых соединений **2а-ц** весьма высок (80-98%), исключение составляют соединения **2л,х,ц**, полученные с выходом 48-63%.



R= Ph (**а**), 4-Cl-C₆H₄- (**б**), 4-MeO-C₆H₄- (**в**), 4-NO₂-C₆H₄- (**г**), 4-Br-C₆H₄- (**д**), 4-HO-C₆H₄- (**е**), 4-Me₂N-C₆H₄- (**ж**), 3-F-C₆H₄- (**з**), 3-I-C₆H₄- (**и**), 2-HO-C₆H₄- (**к**), 2-HO-5-Cl-C₆H₃- (**л**), 3,5-ди-*t*-Bu-4-HO-C₆H₂- (**м**), 2-HO-5-Br-C₆H₃- (**н**), 2-HO-3-MeO-5-Br-C₆H₂- (**о**), *n*-пентил (**п**), 4-пропаргилокси (**р**), 4-пиридил (**с**), 3-пиридил (**т**), 1-нафтил (**у**), антрацен-9-ил (**ф**), Fc- (**х**),

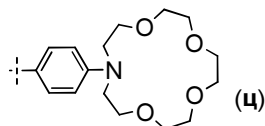


Схема 1

2. Изучение внутримолекулярной циклизации *N*-(4,4-диэтоксипутил)-1-арилметаниминов

Как уже отмечалось, ранее нами было установлено, что *N*-замещённые производные 4,4-диэтоксипутан-1-амина подвергаются внутримолекулярной циклизации в кислой среде с образованием производных пирролидина. С учётом этого, нами была изучена возможность циклизации *N*-(4,4-диэтоксипутил)-1-арилметаниминов **2** в кислой среде на примере имина **2а**. Неожиданно оказалось, что выдерживание раствора этого соединения в хлороформе при комнатной температуре в присутствии одного эквивалента трифторуксусной кислоты приводит не к производному пирролидина, а к его ненасыщенному аналогу – 3-бензилиден-1-пирролину **3а** (Схема 2). Проведённый анализ литературы показал, что эта реакция обнаружена нами впервые и ранее описана не была. С учётом этого, нами было дополнительно изучено влияние условий реакции на её протекание и синтетический результат. Наиболее оптимальным оказалось проведение реакции либо в хлороформе в присутствии трифторуксусной

кислоты при комнатной температуре, либо в кипящем ксилоле в присутствии 10% (мольн.) *n*-толуолсульфоновой кислоты.

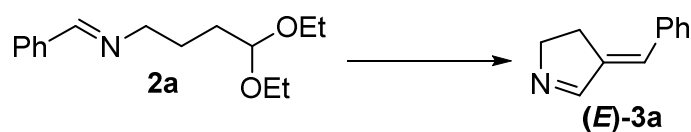


Схема 2

Благодаря наличию кратных связей соединение **3a** может существовать в виде *E*- и *Z*-изомеров. Следует особо подчеркнуть, что речь идёт об образовании исключительно *E*-изомера соединения **3a**, образования *Z*-изомера нами не наблюдалось. Структура соединения (*E*)-**3a** была подтверждена данными масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа (Рисунок 1).

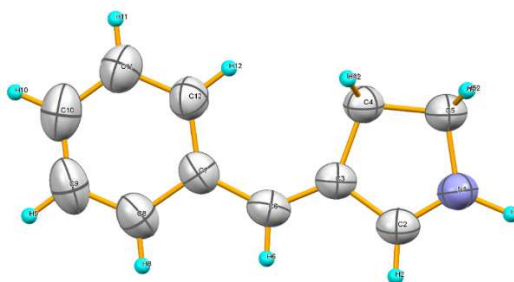
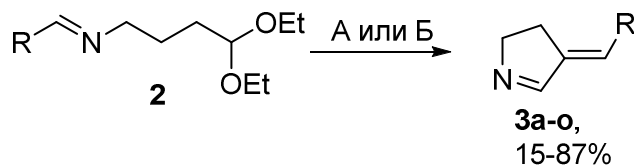


Рисунок 1. Структура соединения **3a** в кристалле согласно данным РСА.

В дальнейшем нами был расширен круг используемых *N*-(4,4-диэтоксibuтил)-1-арилметаниминов (Схема 3). Реакции проводились либо в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты при комнатной температуре (метод А), либо в кипящем ксилоле в присутствии 10% (мольн.) *n*-толуолсульфоновой кислоты (метод Б). Во всех случаях реакция приводила к образованию соответствующих 3-арилиден-1-пирролинов **3a-о** в виде *E*-изомеров. Необходимо заметить, что метод А приводит к образованию трифторацетатов целевых соединений, в то время как метод Б позволяет получать целевые 1-пирролины **3** в виде свободных оснований. Методы получения и выход целевых соединений указаны в таблице 1 Таблица 1.



R= Ph (**a**), 4-Cl-C₆H₄- (**б**), 4-MeO-C₆H₄- (**в**), 4-NO₂-C₆H₄- (**г**), 4-Br-C₆H₄- (**д**), 4-HO-C₆H₄- (**е**), 4-Me₂N-C₆H₄- (**ж**), 3-F-C₆H₄- (**з**), 3-I-C₆H₄- (**и**), 2-HO-C₆H₄- (**к**), 2-HO-5-Cl-C₆H₃- (**л**), 4-пропарлигокси-C₆H₄- (**м**), 3-пиридил- (**н**), 1-нафтил- (**о**)

условия: А) CF₃COOH, CHCl₃, 25°C, 6ч; Б) TsOH (0.1 экв.), *o*-ксилол, 144°C, 40ч

Схема 3

Таблица 1. Синтез 3-арилиден-1-пирролинов **3a-о**.

№	Соединение	R	Метод получения ^а	Выход, %
1	3a	Ph	А, Б	80 ^б , 56 ^б (А); 81 ^б , 52 ^б (Б)

№	Соединение	R	Метод получения ^a	Выход, %
2	3б	4-Cl-C ₆ H ₄ -	А, Б	73 ^б , 40 ^в (А); 71 ^в (Б)
3	3в	4-MeO-C ₆ H ₄ -	А, Б	90 ^б , 50 ^в (А); 94 ^в (Б)
4	3г	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	А	79, 37 ^в
5	3д	4-Br-C ₆ H ₄ -	А, Б	69 ^б , 26 ^в (А); 68 ^в (Б)
6	3е	4-НО-C ₆ H ₄ -	А	99 ^б , 70 ^в
7	3ж	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄ -	А	66 ^б , 19 ^в
8	3з	3-F-C ₆ H ₄ -	А	77 ^б , 42 ^в
9	3и	3-I-C ₆ H ₄ -	А	85 ^б , 41 ^в
10	3к	2-НО-C ₆ H ₄ -	А	58 ^б , 19 ^в
11	3л	2-НО-5-Cl-C ₆ H ₃ -	А	51 ^б , 15 ^в
12	3м	4-пропаргилокси-C ₆ H ₄ -	А	89 ^б , 43 ^в
13	3н	3-пиридил-	Б	84 ^в
14	3о	1-нафтил-	А	61 ^б , 31 ^в (А), 50 ^в (Б)
15	-	<i>n</i> -пентил-	А, Б	-
16	-	4-пиридил-	А, Б	-
27	-	антрацен-9-ил-	А, Б	-

^a Методы получения: А) CF₃COOH (1 экв.), CHCl₃, 25°C, 6 ч; Б) TsOH (0.1 экв.), *o*-ксилол, 144°C, 40 ч; ^б содержание продукта в реакционной смеси согласно данным спектроскопии ¹H ЯМР; ^в выход индивидуального соединения

Как видно из таблицы 1, при наличии в *n*-положении ароматического цикла электронодонорных заместителей (пропаргилокси-, гидрокси-, метоксигруппа) наблюдается некоторое увеличение выхода целевых 3-арилиден-1-пирролинов (ср. Таблица 1, № 1 и № 3, 6, 12). Наличие электроноакцепторных заместителей, напротив, приводит к его снижению (Таблица 1, № 2, 4, 5, 8, 9). Интересно отметить, что в случае имида, содержащего 3-пиридилный фрагмент, целевое соединение **3н** было получено с достаточно хорошим выходом (Таблица 1, № 13), в то время как при наличии в структуре исходного имида 4-пиридилного фрагмента образования соответствующего продукта не наблюдалось (Таблица 1, № 19). Этот факт можно объяснить более выраженным акцепторным влиянием атома азота, расположенного в *n*-положении пиридинового цикла.

Исключением из этого ряда является соединение **3ж**, имеющее в своём составе донорную диметиламиногруппу (Таблица 1, № 7). Вероятно, это связано с протонированием атома азота в кислой среде с образованием акцепторного аммониевого фрагмента. Наличие заместителей в *o*-положении ароматического цикла также приводит к заметному снижению выхода целевых соединений (Таблица 1, № 10, 11).

При использовании иминов, имеющих в своём составе алкильные заместители, реакция приводит к сложной смеси продуктов, выделить и идентифицировать которые нам не удалось. Причиной неоднозначного протекания реакции в этом случае, видимо, является таутомерия имин-енамин, вызывающая протекание значительного количества побочных процессов.

Отдельно следует отметить лёгкую внутримолекулярную циклизацию имида **5**, имеющего в своём составе фрагмент бензо-18-краун-6 эфира. Так, нами была предпринята попытка осуществить синтез этого соединения взаимодействием альдегида **4** с 4,4-диэтоксипутан-1-амином в кипящем бензоле. Согласно данным ¹H ЯМР-спектроскопии, в реакционной смеси присутствовал имин **5** наряду со значительными количествами 3-арилиден-1-пирролина **6**. Дальнейшее кипячение реакционной смеси в течении 1 часа привело к полному исчезновению имида **5** и образованию соединения **6** в качестве единственного продукта реакции (Схема 4). Причиной столь лёгкой циклизации имида **4**, по-видимому, является наличие двух донорных алкоксильных фрагментов в ароматическом цикле. Катализа-

тором процесса при этом, вероятно, служит соответствующая кислота, присутствующая в исходном альдегиде **4** в следовых количествах.

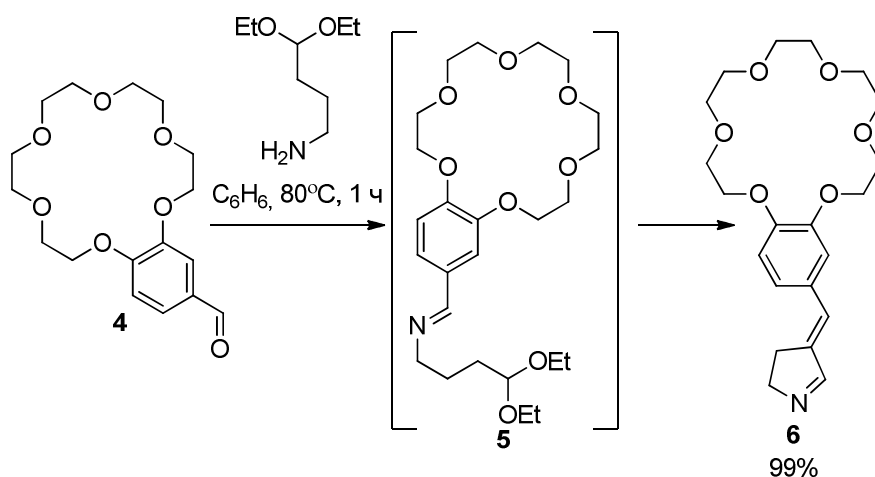


Схема 4

Структура всех полученных соединений была подтверждена данными ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии. Кроме того, структура соединений **3в,з** была дополнительно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа.

В ходе исследований нами было обнаружено, что трифторацетаты соединений **3** в растворе подвергаются медленной *E-Z* изомеризации. Обнаруженное явление было более подробно изучено на примере соединения **3д**. Изомерная структура соединения **3д** была установлена на основании комплекса гомо- и гетерокорреляционных экспериментов ЯМР (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, 1D DPFNOE). Первоначально были выделены протонные спиновые системы на основе данных ^1H - ^1H COSY эксперимента. Вся структура фрагментов и их связь между собой была установлена посредством комбинации ^1H - ^{13}C HSQC/HMBC-корреляций. Однозначное соотнесение сигналов (*E*)- и (*Z*)-изомеров было проведено на основании наблюдаемых ядерных эффектов Оверхаузера (ЯЭО).

Хорошо известно, что атом азота в иминах может выступать в качестве нуклеофила в реакциях с карбокатионами. С учётом этого, образование 3-арилиден-1-пирролинов **3** из *N*-(4,4-диэтоксипентил)-1-арилметаниминов **2** можно объяснить механизмом **I** представленным на схеме 5. В соответствии с ранее опубликованными данным, первыми стадиями реакции могут быть протонирование атома кислорода этоксильной группы и элиминирование этанола с образованием катиона оксония **A**. В дальнейшем происходит образование соли иминия **B** путём внутримолекулярной атаки неподелённой электронной пары атома азота на катионный центр. Серия дальнейших превращений приводит к образованию 1-пирролина **B** и производного бензальдегида согласно имеющимся литературным данным. Необходимо подчеркнуть, что необходимым условием протекания реакции по этому механизму является наличие на атоме азота неподелённой электронной пары.

Те же соединения – 1-пирролин **B** и производное бензальдегида – могут образовываться в результате первоначального гидролиза имина и последующей внутримолекулярной циклизации 4,4-диэтоксипентан-1-амина **Г** (Схема 5, **II**).

Последней стадией реакции в обоих случаях является также ранее описанное взаимодействие 1-пирролина **B** с производными бензальдегида, приводящее к конечным соединениям **3**.

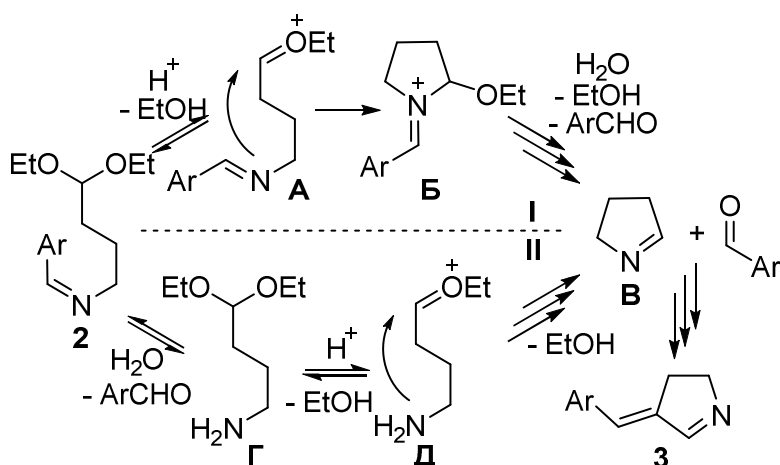


Схема 5

С целью выбора наиболее вероятного из этих механизмов нами были проведены некоторые модельные эксперименты. Во-первых, нами была изучена возможность внутримолекулярной циклизации 4,4-диэтоксипутан-1-амина в условиях реакции. Оказалось, что ни в растворе хлороформа в присутствии трифторуксусной кислоты, ни при кипячении в *o*-ксилоле в присутствии *n*-толуолсульфоновой кислоты образования 1-пирролина из 4,4-диэтоксипутан-1-амина не наблюдается (Схема 6). Этот факт позволяет исключить из рассмотрения направление II (Схема 5).

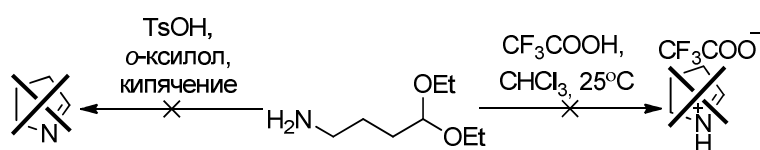


Схема 6

На следующем этапе мы изучили возможность образования 3-арилден-1-пирролинов из 1-пирролина и бенальдегида. Для генерирования 1-пирролина *in situ* нами был использован ранее описанный тример 1-пирролина (1,6,11-триазатетрацикло-[10.3.0.0.^{2,6,7,11}]пентадекан). Несмотря на то, что реакция этого соединения с бенальдегидами в нейтральной среде ранее была описана, данные об их взаимодействии в присутствии кислоты в литературе отсутствовали. Оказалось, что в этом случае реакция приводит к образованию сложной смеси продуктов независимо от её условий, образования целевых соединений **3** при этом не наблюдалось (Схема 7). Эти данные позволяют сделать вывод о невозможности протекания реакции по обоим механизмам, представленным на схеме 5.

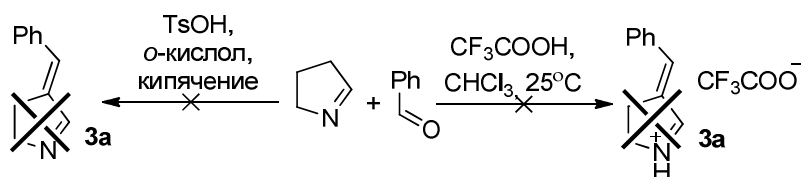


Схема 7

Как отмечалось выше, необходимым условием для протекания реакции по механизму, представленному на схеме 5, I, является наличие на атоме азота неподелённой электронной пары. Нами было решено изучить возможность внутримолекулярной циклизации соли иминия **7**, в которой эта неподелённая электронная пара отсутствует. Однако попытка получить это соединение путём алкилирования имина **2a** метилйодидом неожиданно привела к образованию соли 3-арилден-1-пирролина **8** (Схема 8). Несмотря на то, что согласно данным

^1H ЯМР-спектроскопии, искомая соль иминия **7** присутствовала в реакционной смеси, выделить её в индивидуальном виде нам не удалось ввиду её быстрой внутримолекулярной циклизации.

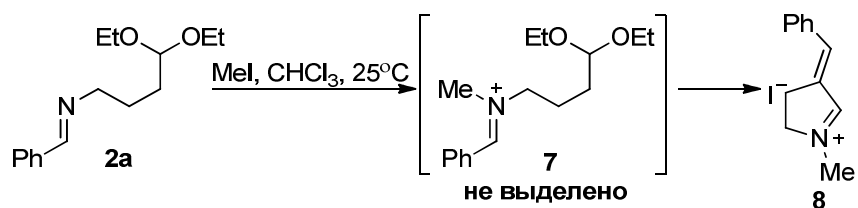


Схема 8

Таким образом, совокупность полученных экспериментальных данных свидетельствует о невозможности протекания реакции как по пути **I**, так и по пути **II** (Схема 5).

Опираясь на полученные данные, мы предположили, что 3-арилиден-1-пирролины **3** могут образовываться в соответствии с механизмом, приведённом на схеме 9. На первой стадии реакции происходит образование соли иминия **A** из исходного *N*-(4,4-диэтоксibuтил)-1-арилметанимина **2**. Последующее протонирование атома кислорода этоксильной группы и элиминирование молекулы этанола приводит к катиону оксония **B**. Элиминирование атома водорода из β -положения образовавшейся частицы приводит к производному енола **B**. Дальнейшая внутримолекулярная атака π -электронов кратной связи енола **B** на атом углерода иминиевого фрагмента приводит к циклическому интермедиату **Г**. Совокупность этих стадий является своеобразным внутримолекулярным аналогом реакции Манниха, при этом в качестве аминной/карбонильной компоненты выступает иминогруппа, а в качестве енолизирующей СН-кислоты – ацетальный фрагмент.

На следующей стадии реакции происходит 1,3-сигматропная перегруппировка, сопровождающаяся миграцией арильного фрагмента. Эту перегруппировку можно рассматривать как внутримолекулярное *ipso*-замещение в ароматическом цикле. При этом становится очевидно, что наличие электронодонорных заместителей в ароматическом цикле должно способствовать перегруппировке, что и наблюдается в действительности. Движущей силой этой перегруппировки, по-видимому, является большая термодинамическая стабильность иминиевого катиона **Д** по сравнению с катионом оксония **Г**. Следует сказать, что примеры 1,3-миграции фенильной группы сравнительно редки, и до настоящего момента был известен только один пример подобной реакции в ряду производных пиррола.

Дальнейшее протонирование этоксильной группы и элиминирование молекулы этанола приводит к карбокатиону **Е**. Последняя стадия реакции включает в себя элиминирование протона, приводящее к конечным 3-арилиден-1-пирролинам **3**. Образование при этом исключительно *E*-изомеров конечных продуктов, скорее всего, объясняется их большей термодинамической стабильностью.

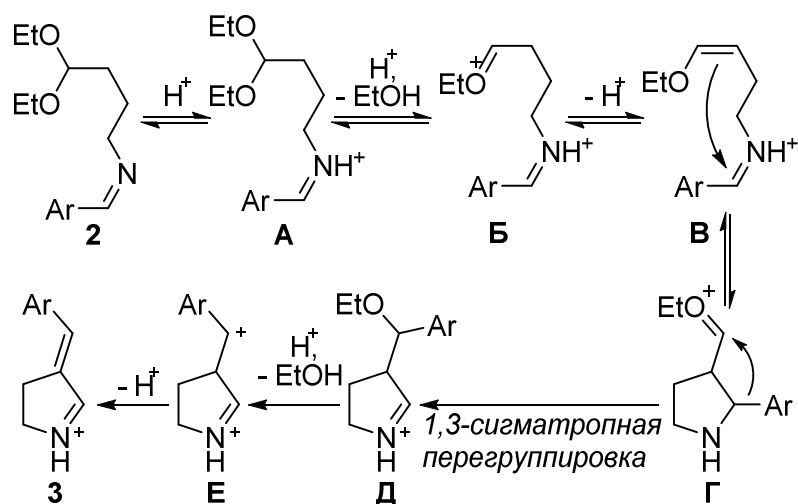


Схема 9

Обобщая результаты, полученные на данном этапе исследований, можно сказать, что нами была обнаружена новая, ранее неизвестная кислотно-катализируемая каскадная реакция в ряду *N*-(4,4-диэтоксibuтил)-1-арилметаниминов, приводящая к образованию 3-арилиден-1-пирролинов. На основе обнаруженной реакции осуществлён синтез широкого круга 3-арилиден-1-пирролинов.

3. Изучение реакционной способности 3-арилиден-1-пирролинов

3-Арилиден-1-пирролины являются одними из перспективных исходных соединений для синтеза производных пирролидина благодаря наличию в их структуре нескольких реакционных центров – нуклеофильного атома азота, электрофильного атома углерода эндоциклической связи C=N, а также экзоциклической кратной связи C=C. Тем не менее, химия этих соединений до настоящего времени остаётся сравнительно малоизученной, и проведение исследований в этой области представляет большой интерес с точки зрения создания новых, ранее неизвестных структур, потенциально обладающих ценными практическими свойствами.

3.1. Алкилирование атома азота. Синтез *N*-замещённых солей 3-арилиден-1-пирролиния

Соли 1-пирролиния, содержащие в третьем положении экзоциклическую кратную связь, представляют интерес в связи с широким разнообразием проявляемых ими свойств. Так, 3-илиден-1-пирролиниевый фрагмент входит в состав стероидных алкалоидов локистероламинов, обладающих противогрибковой активностью, а также ланопилинов, способных ингибировать ланостерол-синтазу. Некоторые производные 3-илиден-1-пирролина могут быть использованы в качестве инсектицидов. Особо следует отметить имеющиеся многочисленные сведения о способности соединений этого класса к фотоизомеризации, что позволяет использовать их в молекулярных фотопереклключателях.

Для синтеза целевых солей 3-арилиден-1-алкил-1-пирролиния **9** нами был применён хорошо известный подход, основанный на взаимодействии иминов с галогеналканами. В качестве исходного соединения был использован (*E*)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол **36** (Схема 10). На первом этапе нами было изучено влияние условий на протекание реакции соединения **36** с бромэтаном (температура, растворитель, время, соотношение реагентов). Наиболее оптимальным оказалось кипячение пирролина **36** с двумя эквивалентами бромэтана в течении 40 часов в изопропиловом спирте, при этом выход соли пирролиния **9a** составил 71%. На следующем этапе мы изучили влияние структуры алкилбромидов на протекание реакции. Для этого (*E*)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол **36** был вовлечён в реакцию с 1-бромбутаном и бензилбромидом. Продуктами реакции оказались соли **9b,в**, выход которых составил 80 и 95%, соответственно (Схема 10). Использование соответству-

ющих алкилхлоридов также приводит к образованию целевых соединений, однако выходы продуктов в этом случае гораздо ниже, что хорошо согласуется с известным рядом реакционной способности алкилгалогенидов в реакциях нуклеофильного замещения.

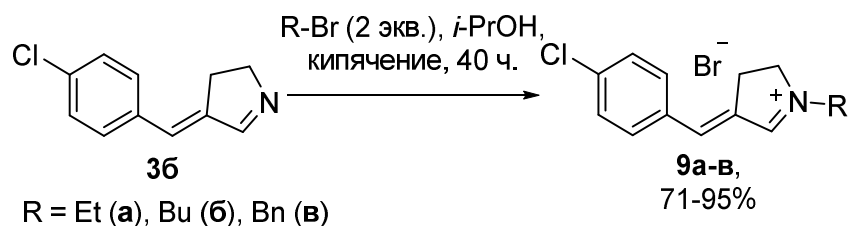


Схема 10

Дальнейшие исследования показали, что взаимодействие 1-пирролина **36** с *m*-ксилилендибромидом в соотношении 2:1 в кипящем изопропиловом спирте также приводит к образованию соли **9г**, содержащей два гетероциклических фрагмента, с выходом 97% (Схема 11). Следует отметить, что попытки провести эту реакцию селективно, с замещением лишь одного атома брома, успехом не увенчались.

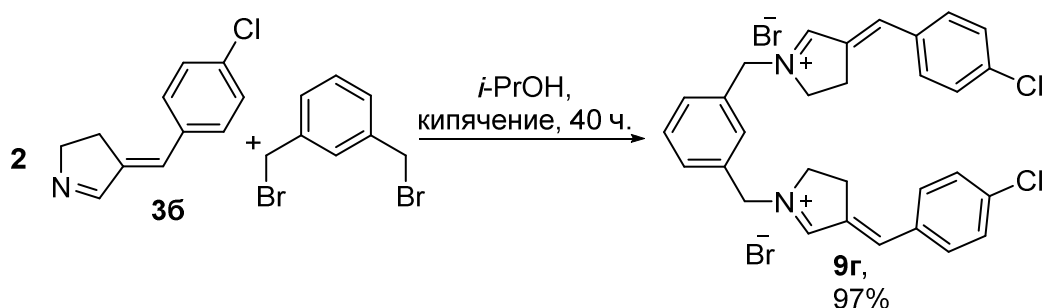


Схема 11

Таким образом, было показано, что (*E*)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол **36** вступает в реакцию с различными бромалканами – бромэтаном, 1-бромбутаном, бензилбромидом и *m*-ксилилендибромидом, с образованием новых солей 1-пирролиния. Отличительной особенностью полученных солей является их высокая стабильность как в твёрдом виде, так и в растворе, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных платформ для создания молекулярных фотопереключателей.

3.2. Взаимодействие 3-арилиден-1-пирролинов с *S*-нуклеофилами.

2-Замещенные пирролидины являются весьма перспективным классом соединений с точки зрения их биологической активности. В качестве примеров биологически активных соединений этого типа могут быть приведены хорошо известные алкалоид никотин и аминокислота пролин, алкалоиды гигрин и норгигрин – производные 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-она, и множество других. Кроме того, за последние несколько лет появился целый ряд различных препаратов, включающих в себя 2-(гетеро)арильный фрагмент – противовирусные препараты Velpatasvir, Daclatasvir, противораковые препараты Acalabrutinib и Larotrectinib. Таким образом, разработка новых подходов к синтезу этого класса соединений приобретает все большее значение.

3-Арилиден-1-пирролины благодаря своей стабильности и наличию реакционноспособной иминной группы являются перспективными исходными соединениями для синтеза 2-замещенных пирролидинов. Тем не менее, их реакции с *S*-нуклеофилами остаются практически неизученными и до настоящего момента были представлены лишь единичными публикациями.

3.2.1. Реакции 3-арилиден-1-пирролинов с фенолами. Синтез 2-арилпирролидинов.

Первоначально, нами было изучено взаимодействие 3-арилиден-1-пирролинов **3** с фенолами. Выбор фенолов в качестве *S*-нуклеофилов был обусловлен их высокой реакционной способностью в реакциях электрофильного замещения.

На примере соли 3-арилиден-1-пирролиния **3а** и 4-хлоррезорцина нами было изучено влияние условий этой реакции на её протекание и синтетический результат. (Схема 12). Наиболее оптимальным оказалось кипячение реагентов в течении 24 часов в хлороформе, выход пирролидина **10б** при этом составил 72%.

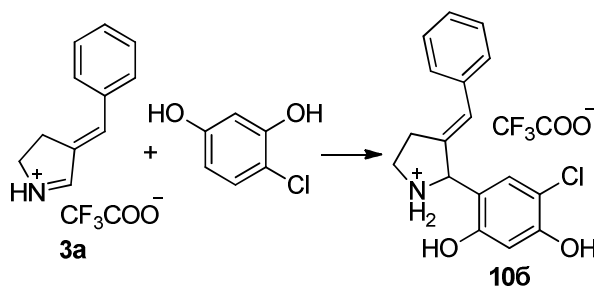
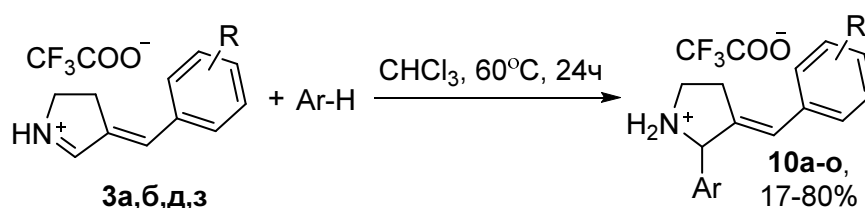


Схема 12

На следующем этапе мы расширили круг используемых в этой реакции фенолов и 3-арилиден-1-пирролинов **3** (Схема 13). Установлено, что взаимодействие 3-арилиден-1-пирролинов **3а,б,д,з** с 2-нафтолом, 4-хлоррезорцином, сесамолом во всех случаях приводит к образованию производных 2-арилпирролидина **10а-з**. Выходы полученных соединений приведены в таблице 2.

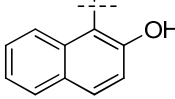
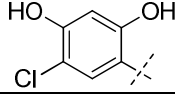
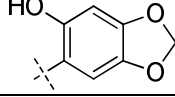
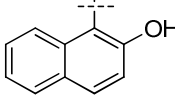
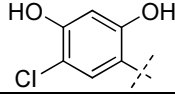
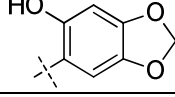
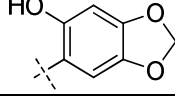
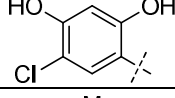
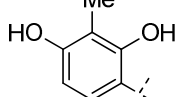
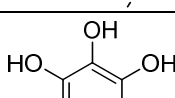
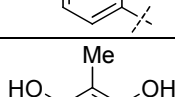
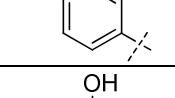
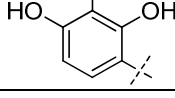
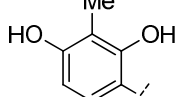
Представлялось также интересным изучить реакцию солей 1-пирролиния с 2-метилрезорцином и пирогаллолом, содержащими два реакционноспособных положения в молекуле. Основываясь на ранее полученных результатах, мы предполагали, что наличие двух реакционноспособных положений в молекуле фенола позволит получить соединения, которые содержат в своём составе два пирролидиновых фрагмента. Однако в данном случае реакция привела к образованию 2-арилпирролидинов **10и-о**, содержащих только один пирролидиновый цикл, даже при использовании двухкратного избытка соли 3-арилиден-1-пирролиния **3** (Схема 13; Таблица 2, № 9-14).



- | | |
|---|--|
| R=H, Ar=2-гидроксинафт-1-ил (а); | R=4-Br, Ar=2,4-дигидрокси-5-хлорфенил (з) |
| R=H, Ar=2,4-дигидрокси-5-хлорфенил (б); | R=H, Ar=2,4-дигидрокси-3-метилфенил (и); |
| R=H, Ar=2-гидрокси-1,3-бензодиоксол-1-ил (в); | R=H, Ar=2,3,4-тригидроксифенил (к); |
| R=4-Cl, Ar=2-гидроксинафт-1-ил (г); | R=4-Cl, Ar=2,4-дигидрокси-3-метилфенил (л); |
| R=4-Cl, Ar=2,4-дигидрокси-5-хлорфенил (д); | R=4-Cl, Ar=2,3,4-тригидроксифенил (м); |
| R=4-Cl, Ar=2-гидрокси-1,3-бензодиоксол-1-ил (е); | R=3-F, Ar=2,4-дигидрокси-3-метилфенил (н); |
| R=3-F, Ar=2-гидрокси-1,3-бензодиоксол-1-ил (ж); | R=3-F, Ar=2,3,4-тригидроксифенил (о) |

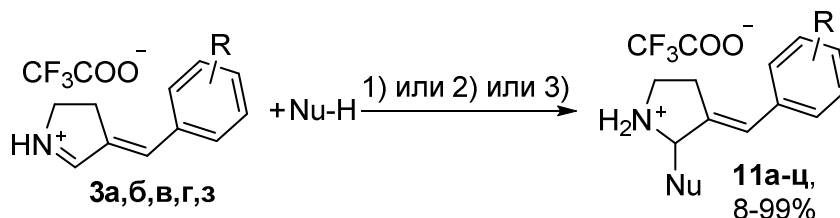
Схема 13

Таблица 2. Синтез 2-арилпирролидинов 10а-о.

№	Соединение	R	Ar-H	Выход, %
1	10а	H		31
2	10б	H		65
3	10в	H		71
4	10г	4-Cl		62
5	10д	4-Cl		49
6	10е	4-Cl		80
7	10ж	3-F		58
8	10з	4-Br		18
9	10и	H		50
10	10к	H		70
11	10л	4-Cl		67
12	10м	4-Cl		49
13	10н	3-F		50
14	10о	3-F		70

3.2.2. Взаимодействие 3-арилиден-1-пирролинов с гетероциклическими соединениями. Синтез 2-(гетеро)арилпирролидинов.

На следующем этапе исследований мы применили отработанный на фенолах подход к синтезу 2-(гетеро)арилпирролидинов (Схема 14). Предварительные эксперименты с использованием в качестве модельных соединений соли 3-арилиден-1-пирролиния **3б** и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она показали, что в данном случае наиболее оптимальным является проведение реакции в хлороформе при комнатной температуре.



- R=H, Nu=4-гидрокси-5-метилпирон-3-ил (**а**);
R=4-Cl, Nu=4-гидрокси-5-метилпирон-3-ил (**б**);
R=4-OMe, Nu=4-гидрокси-5-метилпирон-3-ил (**в**);
R=4-NO₂, Nu=4-гидрокси-5-метилпирон-3-ил (**г**);
R=3-F, Nu=4-гидрокси-5-метилпирон-3-ил (**д**);
R=H, Nu=4-гидроксикумарин-3-ил (**е**);
R=4-Cl, Nu=4-гидроксикумарин-3-ил (**ж**);
R=4-NO₂, Nu=4-гидроксикумарин-3-ил (**з**);
R=3-F, Nu=4-гидроксикумарин-3-ил (**и**);
R=H, Nu=индол-3-ил (**к**);
R=4-Cl, Nu=индол-3-ил (**л**);
- R=4-OMe, Nu=индол-3-ил (**м**);
R=3-F, Nu=индол-3-ил (**н**);
R=H, Nu=пиррол-2-ил (**о**);
R=4-Cl, Nu=пиррол-2-ил (**п**);
R=4-OMe, Nu=пиррол-2-ил (**р**);
R=3-F, Nu=пиррол-2-ил (**с**);
R=H, Nu=2-гидрокси-1,4-нафтохинон-1-ил (**т**);
R=4-Cl, Nu=2-гидрокси-1,4-нафтохинон-1-ил (**у**);
R=4-OMe, Nu=2-гидрокси-1,4-нафтохинон-1-ил (**ф**);
R=4-NO₂, Nu=2-гидрокси-1,4-нафтохинон-1-ил (**х**);
R=3-F, Nu=2-гидрокси-1,4-нафтохинон-1-ил (**ц**);

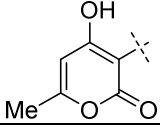
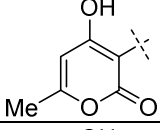
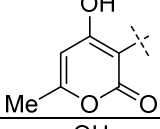
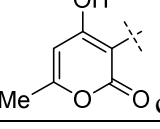
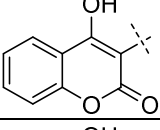
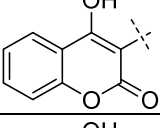
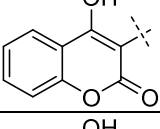
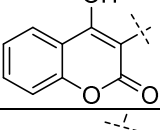
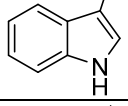
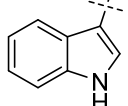
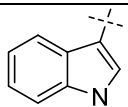
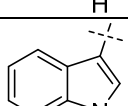



1) CHCl₃, 25°C, 24ч; 2) CHCl₃, 60°C, 24ч; 3) C₆H₆, 80°C, 24ч


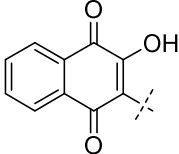
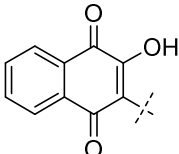
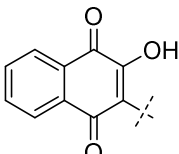
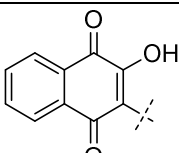
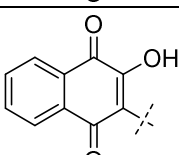
Схема 14

Затем нами было изучено влияние заместителей в ароматическом фрагменте исходной соли 1-пирролиния на протекание реакции на примере 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она (Таблица 3, № 1-5). Наличие электронодонорной метоксильной группы позволило получить соединение **11в** с достаточно хорошим выходом, так же, как и наличие атомов хлора и фтора (Таблица 3, № 2, 5). В то же время, наличие электроноакцепторной нитрогруппы привело к образованию целевого пирролидина **11г** с выходом всего 8%, при этом в реакционной смеси присутствовало значительное количество непрореагировавшего исходного соединения **3г** (Таблица 3, № 4). Мы предположили, что низкий выход соединения **11г** может быть связан не с низкой реакционной способностью соли пирролиния **3г**, а с её весьма плохой растворимостью. Таким образом, скорость-определяющей стадией реакции становится не взаимодействие соли **3г** с нуклеофилом, а её растворение в реакционной смеси. Действительно, увеличение времени реакции до 3-х месяцев позволило несколько увеличить выход пирролидина **11г**. Тем не менее, в реакционной смеси по-прежнему присутствовало значительное количество исходного соединения **3г**, и достигнуть выхода целевого продукта более 20% нам не удалось.

Таблица 3. Синтез 2-(гетеро)арилпирролидинов **11а-ц**.

№	Соединение	R	Nu	Выход, %
1	11а	H		79 ^а

№	Соединение	R	Nu	Выход, %
2	11б	4-Cl		90 ^a
3	11в	4-OMe		84 ^a
4	11г	4-NO ₂		8 ^a
5	11д	3-F		81 ^a
6	11е	H		18 ^a
7	11ж	4-Cl		28 ^a
8	11з	4-NO ₂		22 ^a
9	11и	3-F		22 ^a
10	11к	H		83 ^б
11	11л	4-Cl		91 ^б
12	11м	4-OMe		45 ^б
13	11н	3-F		76 ^б
14	11о	H		82 ^в
15	11п	4-Cl		86 ^в
16	11р	4-OMe		85 ^в

№	Соединение	R	Nu	Выход, %
17	11с	3-F		85 ^b
18	11т	H		97 ^a
19	11у	4-Cl		99 ^a
20	11ф	4-OMe		62 ^a
21	11х	4-NO ₂		23 ^a
22	11ц	3-F		61 ^a

^a Условия реакции: CHCl₃, 25°C, 24 ч ^b условия реакции: CHCl₃, кипячение, 24 ч; ^в условия реакции: бензол, кипячение, 24 ч

В дальнейшем нами был расширен ряд использованных *C*-нуклеофилов. Бензоаннелированный аналог гидроксид-2*H*-пиран-2-она, 4-гидроксид-2*H*-хромен-2-он, оказался значительно менее реакционноспособным, и выход пирролидинов **11е-и** не превышал 20-30% (Таблица 3, № 6-9). Взаимодействие индола с солями 1-пирролина **3** при комнатной температуре также привело к образованию целевых соединений **11к-н**, хотя и с низким выходом. Тем не менее, кипячение реагентов в хлороформе позволило значительно его повысить (Таблица 3, № 10-13). Пиррол оказался ещё менее реакционноспособным, получить искомые 2-(пиррол-2-ил)пирролидины **11о-с** удалось только при длительном кипячении реагентов в бензоле (Таблица 3, № 14-17). Соединения **11т-ц** были получены взаимодействием солей пирролина **3** с 2-гидрокси-1,4-нафтохиноном в хлороформе при комнатной температуре (Схема 14, Таблица 3, №18-22).

Следует отметить, что и пиррол, и индол являются основаниями и способны депротонировать исходные соли 1-пирролина **3** с образованием равновесной смеси соответствующего 1-пирролина, соли 1-пирролина и соли пиррола (индола). Это снижает как электрофильность иминного атома углерода в 1-пирролинах, так и нуклеофильность самих гетероциклов, что может объяснять сравнительно низкую реакционную способность пиррола и индола. Различие в реакционной способности пиррола и индола также может быть приписано более высокой основности пиррола.

Таким образом, в результате проведённых исследований нами был разработан удобный метод синтеза 2-(гетеро)арилпирролидинов, имеющих в своём составе экзоциклическую кратную связь, на основе реакции солей 3-арилиден-1-пирролина с ароматическими и гетероароматическими *C*-нуклеофилами.

3.3. Взаимодействие 3-арилиден-1-пирролинов с карбонильными соединениями. Синтез 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-онов

Реакция Манниха является одним из весьма распространённых способов создания новой связи С-С. Следует отметить, что полученные нами соли 3-арилиден-1-пирролиния **2** являются аналогами интермедиатов реакции Манниха – солей иминия. С учётом этого, представляло интерес изучить взаимодействие солей 1-пирролиния **2** с карбонильными соединениями. Мы предполагали, что результатом этой реакции будут производные 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-она. Следует отметить, что этот структурный фрагмент входит в состав целого ряда пирролидиновых алкалоидов – норгигрина, гигрина, русполинона, кускогигрина и дигидрокускогрина.

На первом этапе исследования нами были проведён подбор оптимальных условий проведения реакции на примере модельной реакции между солью 1-пирролиния **36** и ацетоном (Схема 15). Согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии, растворение исходного соединения **36** в абсолютном ацетоне и его перемешивание при комнатной температуре в течение 48 часов приводит к образованию целевого соединения **12a** с выходом всего лишь 3%. Кипячение раствора соли 1-пирролиния **36** в абсолютном ацетоне в течение 72 часов приводит к незначительному увеличению выхода соединения **12a**. При использовании влажного растворителя образования целевого соединения **12a** вовсе не наблюдалось. Использование в качестве катализатора кислот Льюиса также не привело к образованию целевого соединения в сколь-нибудь значимых количествах. Наиболее оптимальным оказалось проведение реакции исходного 1-пирролина **36** с избытком ацетона в гексане при комнатной температуре, позволившее получить целевое соединение **12a** с выходом 73%.

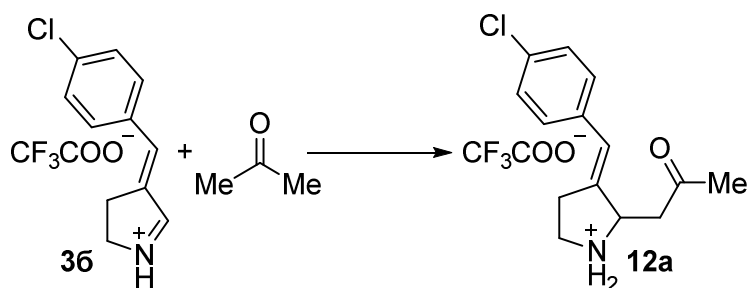
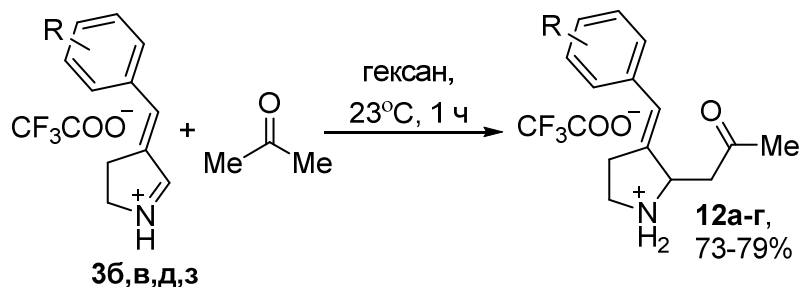


Схема 15

В дальнейшем было установлено, что аналогичным образом, с образованием производных 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-онов **12a-г**, взаимодействуют с ацетоном и другие 3-арилиден-1-пирролины (Схема 16). Целевые соединения были выделены с выходами 73-79%. Структура полученных соединений была подтверждена данными ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии.



R=4-Cl, 73% (**a**); R=4-OMe, 73% (**б**); R=4-Br, 73% (**в**); R=3-F, 79% (**г**)

Схема 16

Структуры соединений **12в,г** были дополнительно подтверждены методом рентгеноструктурного анализа. В качестве примера на рисунке 2Рисунок 2 приведена структура соединения **12в** в кристалле.

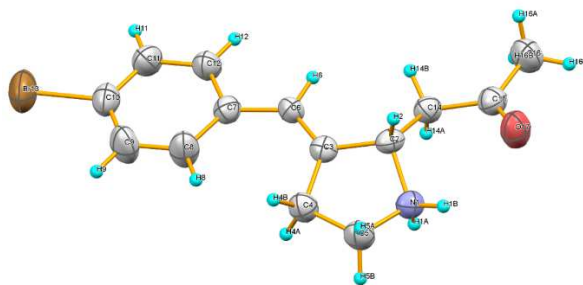


Рисунок 2. Структура соединения **12в** в кристалле согласно данным РСА.

Таким образом, нами был разработан удобный и эффективный метод синтеза 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-онов – аналогов алкалоидов гигрина и норгигрина, основанный на взаимодействии солей 3-арилиден-1-пирролиния с ацетоном. Преимуществами предложенного подхода являются мягкие условия реакции, высокий выход целевых соединений.

Обобщая полученные в ходе проведённых исследований результаты, можно сказать что нами были изучены реакции 3-арилиден-1-пирролинов с различными *C*-нуклеофилами (фенолами, гетероциклическими соединениями, ацетоном) и разработаны подходы к синтезу ранее неизвестных 2-арил-, 2-гетероарил-3-арилиденпирролидинов, а также 1-(3-арилиденпирролидин-2-ил)пропан-2-онов.

Изучение биологической активности полученных соединений

Несмотря на наличие множества антибиотиков и химиотерапевтических агентов, лечение микробных инфекций остаётся серьёзной проблемой в мировой медицине. Известно, что при инфекционных заболеваниях бактериям необходимо достичь определённой плотности клеток для экспрессии факторов вирулентности и противодействия механизмам защиты хозяев. Чтобы выжить против летального воздействия антибиотиков, либо иммунной системы хозяина, голодания или окислительного стресса, патогенные бактерии разработали уникальный способ защиты, называемый «биоплёнкой».

Биоплёнки – сообщество микроорганизмов, прикреплённых к поверхности или границе раздела фаз, в котором клетки погружены в экзополимерный матрикс, состоящий из полисахаридов, белков и ДНК. Более 90% микроорганизмов, встречающихся в природе, существуют в форме биопленок. Микробные биоплёнки ответственны за этиологию и патогенез многих острых и, особенно, хронических бактериальных инфекций у человека. Для большинства бактериальных заболеваний человека и животных более 80% связаны с наличием стабильных бактериальных сообществ, заключённых в биоплёнки. Устойчивость бактерий, обитающих в биоплёнках, к лекарственным препаратам, многократно повышена по сравнению с планктонно растущими бактериями. С учётом этого, поиск агентов, способных разрушать и разрушать биоплёночные образования, переводя бактерии в состояние, более восприимчивое к антибактериальным и бактериостатическим препаратам, безусловно, представляет значительный интерес.

В ходе проведения работы в Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Иванова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Южный Федеральный Университет" было изучено воздействие на образование и формирование бактериальных биопленок некоторых полученных соединений с использованием в качестве тест-объектов штаммов *Acinetobacter calcoaceticus* ВКПМ В-10353 и *Vibrio aquamarinus* ВКПМ В-11245.

Полученные результаты позволяют выделить ряд соединений, обладающих антимикробным потенциалом: **3б,в, 10д,ж** и **11а,в,д,ж,к,у**. Эффекты ингибирования биопленкообра-

зования, зарегистрированные для этих веществ, находятся в пределах концентраций от 1×10^{-9} М до 1×10^{-6} М. Вещества **3б,в 10д,ж** и **11д** оказывают подавляющее действие на интенсивность формирования биопленки штаммом *Acinetobacter calcoaceticus* ВКПМ В-10353 в концентрациях 1×10^{-8} и 1×10^{-6} М. Вещества **11ж,к** угнетают образование биопленки в концентрации 1×10^{-8} М. Вещество **11а** оказывает подавляющее воздействие на интенсивность биопленкообразования в концентрациях 1×10^{-9} М и 1×10^{-6} М. Наиболее эффективное подавляющее действие на биоплёнки штамма *Acinetobacter calcoaceticus* ВКПМ В-10353 оказывает вещество **11у**, так как оно ингибирует образование биоплёнки в наименьших концентрациях – 1×10^{-9} М и 1×10^{-8} М.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Обнаружена новая кислотно-катализируемая каскадная реакция *N*-(4,4-диэтоксипутил)-1-арилметаниминов, приводящая к образованию α,β -непредельных циклических иминов – 3-арилиден-1-пирролинов, содержащих в своём составе различные арильные и гетероарильные заместители. Установлено, что эта реакция приводит к образованию исключительно *E*-изомеров 3-арилиден-1-пирролинов.
2. Проведена оптимизация условий этой новой реакции и выявлены факторы, влияющие на выход целевых соединений. Найдено, что наличие электронодонорных заместителей в арильном фрагменте *N*-(4,4-диэтоксипутил)-1-арилметаниминов способствует протеканию реакции, в то время как наличие акцепторных, напротив, ей препятствует. На основании полученных данных, а также модельных экспериментов предложен возможный механизм образования (*E*)-3-арилиден-1-пирролинов, включающий в себя внутримолекулярную циклизацию исходного *N*-(4,4-диэтоксипутил)-1-арилметанимина с последующей 1,3-сигматропной перегруппировкой, сопровождающейся миграцией арильного фрагмента.
3. Найдено, что взаимодействие (*E*)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-пиррола с различными бромалканами (бромэтаном, 1-бромбутаном, бензилбромидом, *m*-ксилилендибромидом) приводит к образованию новых солей 1-алкил-3-арилиден-1-пирролина с высокими выходами.
4. Показано, что в результате реакций солей 3-арилиден-1-пирролина с различными фенолами образуются новые 2-арилпирролидины, содержащие в своём составе экзоциклическую двойную связь $C=C$.
5. Обнаружено, что реакции солей 3-арилиден-1-пирролина с гетероциклическими нуклеофилами (4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оном, 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-оном, индолем, пирролом) приводят к образованию неизвестных ранее 2-(гетероциклил)пирролидинов, имеющих в своём составе экзоциклическую двойную связь $C=C$.
6. Получены первые представители аналогов алкалоида гигрина – производные 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-она, имеющие в своём составе экзоциклическую двойную связь $C=C$, взаимодействием солей 3-арилиден-1-пирролина с ацетоном.
7. Установлено, что некоторые из полученных соединений в значительной мере ингибируют формирование биопленок у штаммов *Acinetobacter calcoaceticus* ВКПМ В-10353 и *Vibrio aquamarinus* ВКПМ В-11245 в диапазоне концентраций 1×10^{-7} - 1×10^{-9} М.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций:

1. Smolobochkin, A. V. Tandem Intramolecular Cyclisation/1,3-Aryl Shift in *N*-(4,4-Diethoxybutyl)-1-Arylmethanimines (Kazan Reaction): Synthesis of 3-Benzylidene-1-Pyrrolines / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.S. Melyashova, J.K. Voronina, A.G. Strel'nik, S.Z. Vatsadze, A.R. Buri'lov, M.A. Pudovik, O.A. Fedorova, O.G. Sinyashin // RSC Adv. - 2017. - V.7, № 80. - P.50955–50960.

2. **Melyashova, A.S.** Convenient Synthesis of 2-(Het)Arylpyrrolidines via Stable 1-Pyrrolinium Salts / **A.S. Melyashova**, A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Tetrahedron*. - 2019. - V.75, № 47. - P.130681.
3. Смолобочкин, А.В. Синтез 2-арилпирролидинов на основе реакции 3-арилиден-1-пирролинов с фенолами / А.В. Смолобочкин, **А.С. Меляшова**, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *ЖОХ*. - 2018. - Т.88, № 9. - С.1566–1569.
4. Smolobochkin, A.V. Acid-Catalyzed Cascade Reaction of 4-Aminobutanal Derivatives with (Hetero)Aromatic Nucleophiles: A Versatile One-Pot Access to 2-(Hetero)Arylpyrrolidines. / A.V. Smolobochkin, T.S. Rizbayeva, **A.S. Melyashova**, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, O.G. Sinyashin, A.S. Gazizov // *ChemistrySelect*. - 2019. - V.4, № 32. - P.9322–9330.
5. Смолобочкин, А.В. Синтез солей пирролия на основе (*E*)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-пиррола / А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, Н.М. Ургенишбай, **А.С. Меляшова**, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *Изв. АН. Сер. хим.* - 2020. - № 2. - С.382–385.
6. Gazizov, A.S. Nitrogen and Phosphorus-Containing Acetals in the Synthesis of Heterocyclic Compounds / A.S. Gazizov, A.V. Smolobochkin, E.A. Anikina, **A.S. Melyashova**, L.I. Vagapova, Y.M. Sadykova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *New Mater. Compd. Appl.* - 2018. - V.2, № 1. - P.81–89.
7. Смолобочкин, А.В. Изучение реакций 3-арилиден-1-пирролинов с ацетоном. Синтез производных алкалоида норгигрина. / А.В. Смолобочкин, **А.С. Меляшова**, А.С. Газизов, Е.А. Кузнецова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *ЖОрХ*. – 2020 – Т. 56, № 6., - С.975-978.

Статьи в сборниках научных трудов и материалов конференций:

1. **А.С. Меляшова**, А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М. А. Пудовик. Новая реакция в ряду *N*-(4,4-диэтоксипропил)иминов: синтез 3-арилиден-1-пирролинов. Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней, 19-23 января 2018, Красновидово. Сборник тезисов. — стр.154.
2. **А.С. Меляшова**, А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М. А. Пудовик. Синтез 3-арилиден-1-пирролинов: циклизация *N*-(4,4-диэтоксипропил)иминов. XXI Всероссийская конференция молодых ученых – химиков (с международным участием), 15-17 мая 2018, Нижний Новгород. Сборник тезисов. — стр. 145.
3. **Меляшова А.С.**, Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р.. Синтез 3-арилиден-1-пирролинов и их взаимодействие с фенолами. V Всероссийская конференция по органической химии с международным участием, 10-14 сентября 2018. Владикавказ, Республика Северная Осетия — Алания. Сборник тезисов – стр 401.
4. **Меляшова А.С.**, Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р.. Синтез 3-арилиден-1-пирролинов и их взаимодействие с фенолами. III Международная школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «МАТЕРИАЛЫ И ТЕХНОЛОГИИ XXI ВЕКА», 29-31 октября 2018, Казань. Сборник тезисов – стр 268.
5. **Меляшова А.С.**, Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р.. Внутримолекулярная циклизация *N*-(4,4-диэтоксипропил)иминов: синтез 3-арилиден-1-пирролинов и их свойства. XXVI Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2019», секция «Химия.». 8-12 апреля 2019, Москва. Сборник тезисов – стр. 606.
6. Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Rizbayeva T.S., **Melyashova A.S**, Burilov A.R., Pudovik M.A. New method for synthesis of linear and cyclic ureas, based on the acid-catalyzed reaction (3,3-diethoxypropyl)urea with phenols. Markovnikov Congress on Organic Chemistry, Moscow-Kazan. 21-28 June 2019, – P. 218. (сборник тезисов)
7. **Melyashova A.S**, Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Burilov A.R., Pudovik M.A. Reactions of 1- (3,3-diethoxypropyl) urea with phenols — synthesis of tetrahydropyrimidine-2(1*H*)-

ones and dibenzoxantenes. Markovnikov Congress on Organic Chemistry, Moscow-Kazan. 21-28 June 2019, – P. 145. (сборник тезисов)

8. Gazizov A.S., Smolobochkin A.V., Muravyeva E.A., Rizbaeva T.S., **Melyashova A.S.**, Vagapova L.I., Sadykova Yu.M., Burilov A.R., Pudovik M.A. Acid-catalyzed cascade reactions of functionalized acetals with (hetero)aromatic nucleophiles: a versatile one-pot access to various heterocycles. XXI Менделеевского съезда по общей и прикладной химии, г. Санкт-Петербурге. 9-13 сентября 2019, – С. 65. (сборник тезисов)

9. Gazizov A.S., Smolobochkin A.V., Muravyeva E.A., Rizbaeva T.S., **Melyashova A.S.**, Vagapova L.I., Sadykova Yu.M., Pudovik M.A., Burilov A.R. Cascade reaction of functionalized acetals in the synthesis of heterocyclic compounds. Markovnikov Congress on Organic Chemistry, Moscow-Kazan. 21-28 June 2019, – P. 152. (сборник тезисов)

10. А.Р. Бурилов, А.С. Газизов, А.В. Смолобочкин, Е.А. Аникина, **А.С. Меляшова**, Л.И. Вагапова, Ю.М. Садыкова, М.А. Пудовик. Новые каскадные реакции функционализированных ацеталей в синтезе гетероциклических соединений. Юбилейная V Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии», г. Судак, 15-18 сентября 2019, стр. 19. (сборник тезисов)

11. **А. С. Меляшова**, А. В. Смолобочкин, А. С. Газизов, А. Р. Бурилов. Синтез и свойства производных 1-пирролина, содержащих в третьем положении экзоциклическую кратную связь. Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем (АКС-2019), г. Москва, 23-25 октября, 2019, стр. 185. (сборник тезисов)