

**«ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. А.Е. АРБУЗОВА – ОБОСОБЛЕННОЕ СТРУКТУРНОЕ
ПОДРАЗДЕЛЕНИЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «КАЗАНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»**

На правах рукописи

Меляшова Анна Сергеевна

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

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
А.С. Газизов

КАЗАНЬ – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. 3-ИЛИДЕН-1-ПИРРОЛИНЫ: СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА (литературный обзор).	10
1.1. Синтез производных 3-илиден-1-пирролина.....	10
1.1.1. Альдольно-кетоновая конденсация в синтезе 3-илиден-1-пирролинов...10	
1.1.2. Синтезы 3-илиден-1-пирролинов с использованием нитрилов и изоцианидов.....	15
1.1.3. Синтез 3-илиден-1-пирролинов внутримолекулярной циклизацией <i>N</i> -(алк- 3-ен-1-ил)амидов и оксимов	21
1.1.4. Внутримолекулярная реакция аза-Виттига в синтезе 3-илиден-1- пирролинов	24
1.1.5. Синтез 3-илиден-1-пирролинов взаимодействием аминов с терминальными алкинами.....	25
1.1.6. Прочие способы получения 3-илиден-1-пирролинов	26
1.2. Реакции 3-илиден-1-пирролинов	30
1.2.1. Алкилирование атома азота 3-арилиден-1-пирролинов: синтез солей 1- алкил-1-пирролиния	31
1.2.2. Восстановление 3-илиден-1-пирролинов	32
1.2.3. Присоединение нуклеофильных реагентов по связи C=N 3-арилиден-1- пирролинов	34
1.2.4. <i>E/Z</i> -Изомеризация 3-арилиден-1-пирролинов	37
1.2.5. Изомеризация 3-арилиден-1-пирролинов до пирролов	38
1.2.6. Синтез полициклических соединений на основе 3-илиден-1-пирролинов	38
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛИНА С ЭКЗОЦИКЛИЧЕСКОЙ ДВОЙНОЙ СВЯЗЬЮ УГЛЕРОД-УГЛЕРОД (обсуждение результатов). 46	
2.1. Синтез исходных <i>N</i> -(4,4-диэтоксипентил)-1-арилметаниминов	47
2.2. Изучение внутримолекулярной циклизации <i>N</i> -(4,4-диэтоксипентил)-1- арилметаниминов	50

2.3. Изучение реакционной способности 3-арилден-1-пирролинов	63
2.3.1. Алкилирование атома азота. Синтез <i>N</i> -замещённых солей 3-арилден-1-пирролина	64
2.3.2. Взаимодействие 3-арилден-1-пирролинов с <i>C</i> -нуклеофилами.	65
2.3.2.1. Реакции 3-арилден-1-пирролинов с фенолами. Синтез 2-арилпирролидинов.	66
2.3.2.2. Взаимодействие 3-арилден-1-пирролинов с гетероциклическими соединениями. Синтез 2-(гетеро)арилпирролидинов.	71
2.3.2.3. Взаимодействие 3-арилден-1-пирролинов с карбонильными соединениями. Синтез 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-онов	75
2.4. Изучение биологической активности полученных соединений	80
ГЛАВА 3. Экспериментальная часть.	86
3.1. Физико-химические методы исследования	86
3.2. Используемые вещества и материалы	86
3.3. Экспериментальная часть к главе 2.	87
3.4. Исследование биологической активности	123
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	129

ВВЕДЕНИЕ

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 [1,2]. Примечательно, что пирролидиновый цикл – один из наиболее часто встречающихся в структуре лекарственных препаратов гетероциклов [3]. Учитывая это, не вызывает удивления значительное количество усилий, посвящённых поиску новых путей синтеза производных пирролидина [4–6].

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 имида 4-аминобутанала и нитрилов в присутствии основания через промежуточное образование азабутадиенов [7]. Ещё в двух работах описан синтез производных пирролидина на основе иминов 4-аминобутановой (γ -аминомасляной) кислоты [8,9]. Кроме того, ранее в нашей лаборатории были разработаны подходы к синтезу производных пирролидина, основанные на внутримолекулярной циклизации структурно родственных ацеталей *N*-замещённого 4-аминобутанала [10]. 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 выше приведённого 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-диэтоксипутил)-1-арилметаниминов.

Реализация поставленной цели складывалась из решения следующих взаимосвязанных **задач**:

1. Синтез исходных *N*-(4,4-диэтоксипутил)-1-арилметаниминов;
2. Изучение внутримолекулярной циклизации *N*-(4,4-диэтоксипутил)-1-арилметаниминов 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-диэтоксипутил)-1-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-диэтоксibuтил)-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-диэтоксibuтил)-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-(гетероциклil)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-диэтоксibuтил)-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-(гетероциклil)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, основанный на реакции солей (*E*)-3-арилиден-1-пирролина с ацетоном.
- Установлено, что некоторые из полученных соединений в значительной мере ингибируют формирование биопленок 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 на новой кислотно-катализируемой каскадной реакции *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-пирролина 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-пирролина с ацетоном.

Синтез новых солей 1-алкил-3-арилиден-1-пирролина 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, Красновиново); 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 17 публикаций, в том числе 7 статей, 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_а_вед), грантом 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.

Автор выражает глубокую благодарность своему научному руководителю д.х.н., в.н.с. А.С. Газизову за всестороннюю поддержку, ценные рекомендации и помощь в обсуждении полученных результатов. Автор также считает своим долгом выразить искреннюю благодарность к.х.н., н.с. А.В. Смолобочкину за повседневное внимание, полезные советы и помощь при проведении исследований. Отдельную благодарность автор выражает д.х.н., проф. А.Р. Бурилову и всем сотрудникам лаборатории элементоорганического синтеза (ЭОС) им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН за поддержку и помощь при выполнении данного исследования. Автор выражает глубокую признательность к.х.н., с.н.с лаборатории химии координационных полиядерных соединений ФГБУН ИОНХ им. Н.С. Курнакова РАН Ворониной Ю.К., а также сотрудникам лаборатории дифракционных методов исследований ИОФХ им. А. Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН за проведение рентгеноструктурного анализа, сотрудникам лаборатории физико-химического анализа и лаборатории радиоспектроскопии ИОФХ им. А. Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН; сотрудникам Академии биологии и биотехнологии им. Д. И. Ивановского ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» и лично д.б.н. М. А. Сазыкиной, к.б.н. И. С. Сазыкину, Л. Е. Хмелевцовой за проведение химико-биологических исследований.

ГЛАВА 1. 3-ИЛИДЕН-1-ПИРРОЛИНЫ: СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

(литературный обзор).

Разнообразная биологическая активность гетероциклических соединений привлекает пристальное внимание исследователей на протяжении нескольких десятилетий. Одним из наиболее привлекательных классов гетероциклических соединений являются производные пирролидина. Структурный фрагмент пирролидина входит в состав многих известных биологически активных соединений [1,2], как природных (в числе самых известных можно назвать алкалоид никотин и аминокислоту пролин), так и синтетических. Согласно литературным данным [3], пирролидиновый цикл является одним из наиболее часто встречающихся в структуре лекарственных препаратов гетероциклов. Неудивительно, что поиску новых путей синтеза производных пирролидина уделяется значительное количество усилий [4–6].

Одними из перспективных исходных соединений для синтеза производных пирролидина являются 3-илиден-1-пирролины – пятичленные циклические имины, имеющие в своём составе несколько реакционных центров – нуклеофильный атом азота, эндоциклическую связь C=N и экзоциклическую связи C=C. Следует отметить, что методы синтеза и реакции их ближайших аналогов – 1-пирролинов – изучены весьма хорошо и широко используются для синтеза различных, в том числе полициклических структур, содержащих пирролидиновый фрагмент. В тоже время, химия 3-илиден-1-пирролинов остаётся в большей части неисследованной, а подходы к их синтезу – достаточно ограниченными. В настоящем обзоре мы попытались обобщить имеющиеся в литературе сведения о реакционной способности этих соединений, а также методах и подходах, используемых для их синтеза.

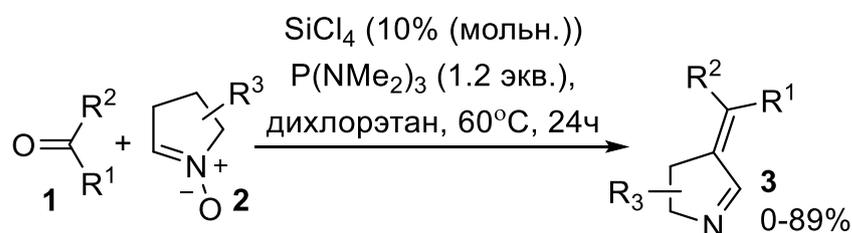
1.1. Синтез производных 3-илиден-1-пирролина.

1.1.1. Альдольно-кетоновая конденсация в синтезе 3-илиден-1-пирролинов.

Альдольно-кетоновая конденсация является хорошо изученным и удобным способом синтеза α,β -ненасыщенных карбонильных соединений. Имины, будучи

азотсодержащими аналогами альдегидов и кетонов, также могут вступать во взаимодействие с карбонильными соединениями с образованием α,β -ненасыщенных иминов [11–14]. Следует отметить, что описаны в основном реакции циклических иминов, в качестве второй компоненты при этом используются преимущественно ароматические и гетероароматические альдегиды, примеры использования алифатических альдегидов и кетонов весьма редки.

Так, был описан удобный метод синтеза производных 1-пирролина, содержащих в своём составе экзоциклическую кратную связь, основанный на реакциях нитронов **2** с рядом карбонильных соединений в присутствии тетрахлорсилана и триамида фосфора (Схема 1.1). Авторы отмечают, что чем более выражен донорный эффект заместителей, которые входят в состав исходных карбонильных соединений **1**, тем ниже выход целевых соединений. Исключением является 4-циано-бензальдегид, при использовании которого в качестве карбонильной компоненты сигналов протонов ожидаемого продукта в ^1H ЯМР-спектре не наблюдалось. Авторы объясняют это высокой реакционной способностью цианогруппы и возможным протеканием [2+3] циклоприсоединения по двойной связи исходного нитрона [15].



$\text{R}_1 = \text{H}, \text{Me}, \text{CF}_3,$

$\text{R}_2 = \text{Ph}, 1\text{-нафтил}, 2\text{-нафтил}, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4,$
 $4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CN-C}_6\text{H}_4, 3\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Me-C}_6\text{H}_4,$
 пиридин-4-ил, фуран-2-ил, тиофен-2-ил, антрацен-9-ил, пирен-1-ил,
 [1,1'-бифенил]-4-ил, циклогексил, 3-фенилпроп-1-ен-1-ил

$\text{R}_3 = \text{H}, 2\text{-Me}, 5,5\text{-ди-Me}$

Схема 1.1

Авторами работ [16,17] показано, что 2-фенил-1-пирролин может вступать в конденсацию с рядом диметилацеталей в присутствии хлорида титана (IV) и триэтиламина (Схема 1.2). Было выявлено, что природа ацеталей **4** заметно влияет на выход продукта. В частности, при введении в реакцию диметилацетала *n*-бромбензальдегида выход целевого соединения составил 70%. В то же время, реакции

ацеталей 2-метоксибенzalдегида, 2-нафтаalдегида и тиофен-2-карбаalдегида приводят к соответствующим продуктам **6a-g** с умеренными выходами (39-41%).

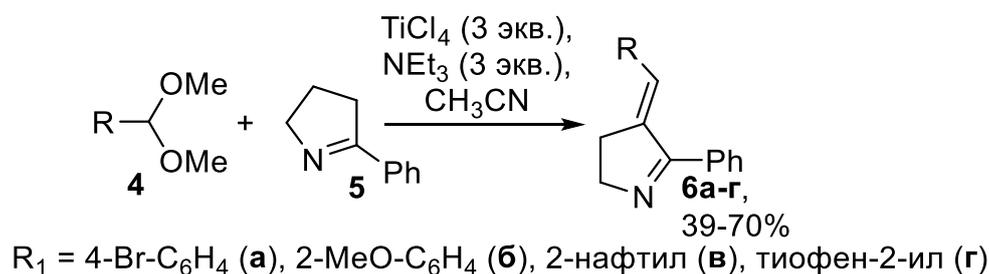


Схема 1.2

Группой японских ученых был проведен синтез аналогов алкалоида миозмина (ближайшего структурного аналога никотина) – 3-бензилиденмиозминов [18]. Авторы использовали два различных способа проведения реакции: в первом случае взаимодействие между производными бенzalдегида **7** и 2-(3-пиридин)-1-пирролином (миозмином) **8** осуществлялось при кипячении в этаноле в присутствии концентрированной соляной кислоты, во втором – при нагревании в метаноле в присутствии 0,6М уксусной кислоты и 0,2М ацетата натрия. В обоих случаях продуктами реакции являлись 2-(пиридин-3-ил)-3-арилиден-1-пирролины **9** (Схема 1.3А). Интересно, что взаимодействие миозмина с самим бенzalдегидом приводит к образованию соединения **11**, содержащего в своём составе систему сопряжённых двойных связей (Схема 1.3Б). К сожалению, авторы не указывают выходы полученных соединений **9** и **11**.

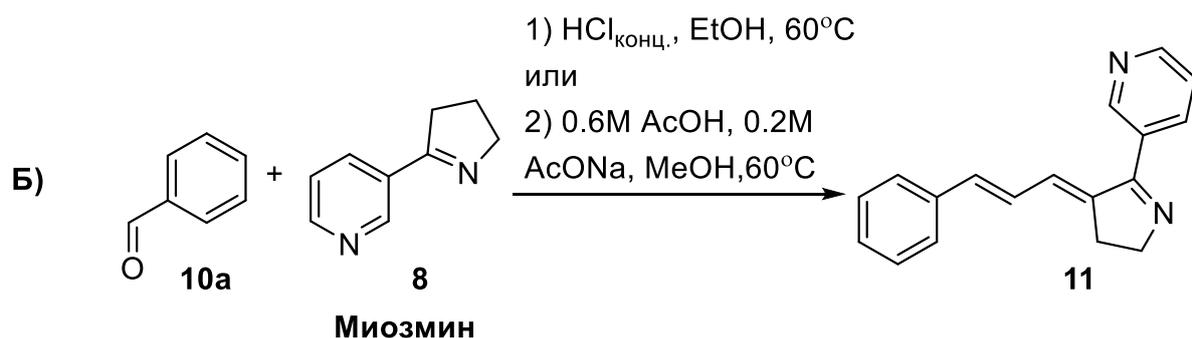
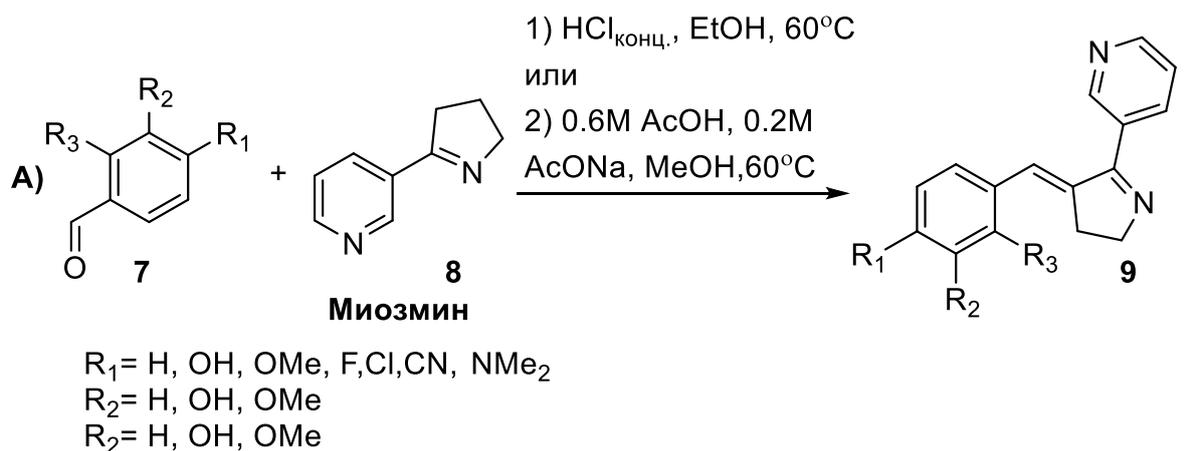


Схема 1.3

Ряд ненасыщенных циклических иминов с двойной экзоциклической связью **13а-в** был синтезирован взаимодействием тримера 1-пирролина (находящегося в равновесии с 1-пирролином) с производными бензальдегида в мягких условиях с выходами от низких до умеренных (Схема 1.4). Авторы показали, что полученные соединения **13а-в** под действием света претерпевают *E-Z* изомеризацию, что позволяет рассматривать их в качестве молекулярных фотопереключателей [19].

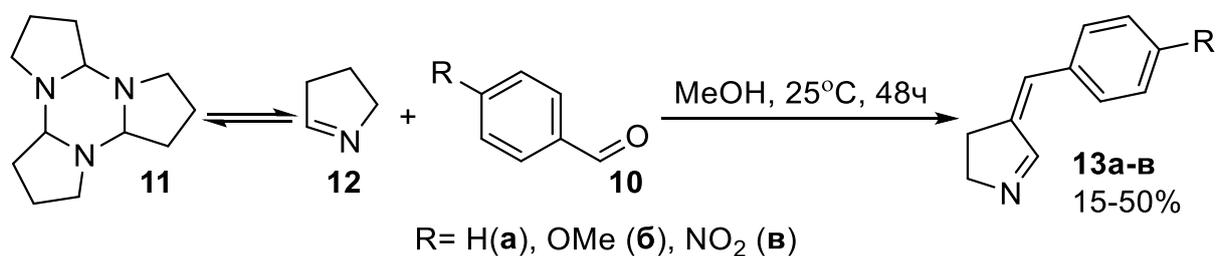
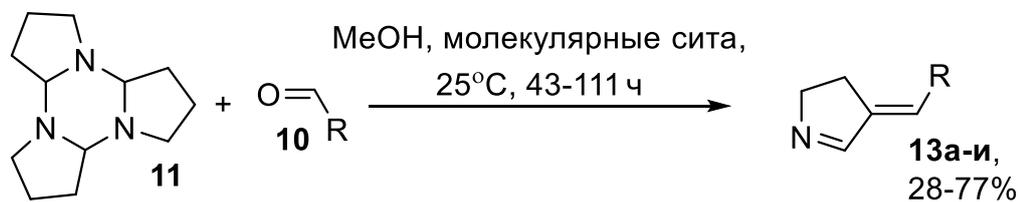


Схема 1.4

Циклические имины **13а-и** были синтезированы реакцией тримера пирролина с рядом альдегидов **10** в метаноле в присутствии молекулярных сит при комнатной температуре (Схема 1.5). Характер заместителя в используемом карбонильном соединении влияет на выход целевого соединения и время реакции. Так, использование в реакции альдегидов, содержащих электронодонорные заместители,

приводило к снижению времени реакции и более высоким выходам целевых соединений, чем использование в качестве карбонильной компоненты альдегидов, содержащих электроноакцепторные группы в своём составе [20].



R= Ph (**а**), 4-MeO-C₆H₄ (**б**), 4-NO₂-C₆H₄ (**в**), 4-Me-C₆H₄ (**г**), 4-Me₂N-C₆H₄ (**д**), 4-Cl-C₆H₄ (**е**), 4-CN-C₆H₄ (**ж**), i-Pr (**з**), 2-фурил (**и**)

Схема 1.5

При нагревании в запаянной ампуле 1-пирролина **5** с енамином **14** в присутствии *n*-толуолсульфокислоты в течении 7 часов образуется соединение **15** с экзоциклической двойной связью с выходом 39% (Схема 1.6) [21]. Очевидно, в этом случае енамин выступает в качестве синтетического эквивалента альдегида.

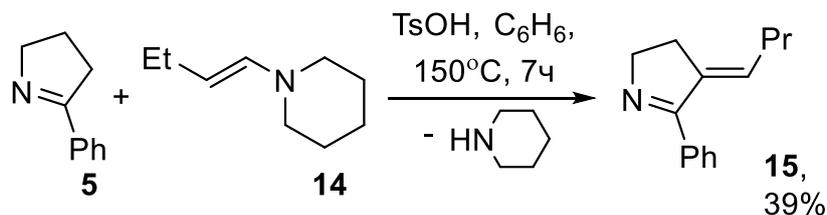
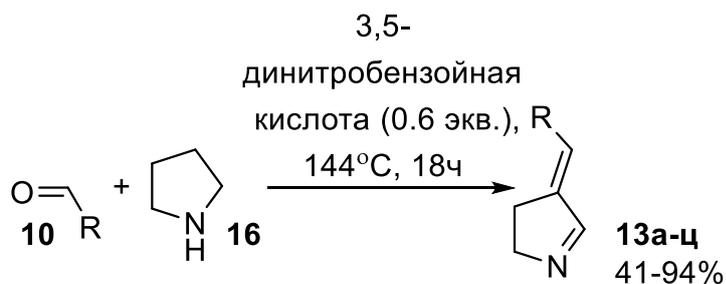


Схема 1.6

На схеме 1.7 показан метод получения циклических иминов, основанный на β-C(sp³)-Н функционализации пирролидина альдегидами **10**. Следует отметить, что данный метод позволяет получать производные 1-пирролина, содержащие экзоциклическую двойную связь, без использования металлсодержащего катализатора [22]. В реакцию вступает широкий круг производных бензальдегида, содержащих как электроноакцепторные, так и электронодонорные заместители, а также гетеро- и полициклические альдегиды. Авторы предполагают, что в ходе реакции происходит окисление исходного пирролидина до 1-пирролина, который и вступает во взаимодействие с альдегидом.



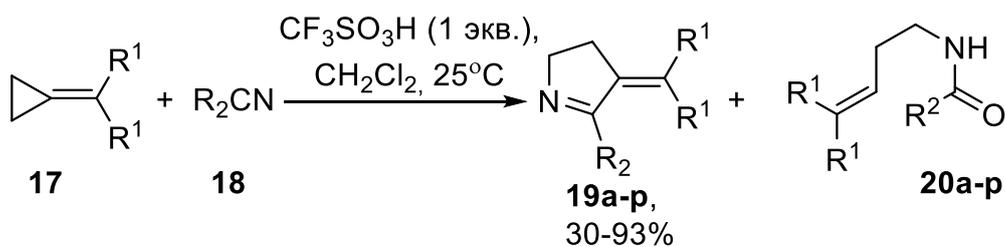
R = Ph (**а**), 4-MeO-C₆H₄ (**б**), 4-Cl-C₆H₄ (**е**), 4-Br-C₆H₄ (**к**), 3-NO₂-C₆H₄ (**л**), 3-Cl-C₆H₄ (**м**), 3-MeO-C₆H₄ (**н**), 2,4-ди-MeO-C₆H₃ (**о**), 3,4-ди-MeO-C₆H₃ (**п**), 3,4,5-три-MeO-C₆H₂ (**р**), 4-Me₂N-C₆H₄ (**с**), 4-*t*-Bu-C₆H₄ (**т**), 1-нафтил (**у**), пирен-1-ил (**ф**), тиофен-2-ил (**х**), 3-фенилпроп-1-ен-1-ил (**ц**)

Схема 1.7

1.1.2. Синтезы 3-илиден-1-пирролинов с использованием нитрилов и изоцианидов

Большинство синтезов, описанных в этом разделе, основаны на [3+2] циклоприсоединении нитрилов к производным циклопропана, к соединениям, содержащим аллильный фрагмент, а также к диолам, приводящем к формированию 1-пирролинового цикла, при этом нитрил выступает в качестве C=N синтона.

Одним из способов, позволяющим получать 3-илиден-1-пирролины является реакция [3+2] циклоприсоединения метиленциклопропанов **17** к нитрилам **18**, протекающая при комнатной температуре в присутствии суперкислотного катализатора – трифторметансульфокислоты (Схема 1.8). Следует отметить, что параллельно с реакцией, ведущей к целевым соединениям **19а-р**, протекает побочная реакция Риттера, приводящая к образованию амидов **20а-р** в следовых количествах. Доля побочного продукта значительно возрастает в случае реакции ацетонитрила с метиленциклопропаном, содержащим *n*-бутильные заместители. В этом случае реакция приводит к образованию трудноразделимой смеси продуктов **19з** и **20р** [23–25]. Объяснения этому факту авторы, к сожалению, не приводят.



$\text{R}^2 = \text{Me}$: $\text{R}^1 = \text{Ph}$ (**а**), 4-Cl-C₆H₄ (**б**), 3-F-C₆H₄ (**в**), 4-Me-C₆H₄ (**г**), 4-MeO-C₆H₄ (**д**),
 4-EtO-C₆H₄ (**е**), 2-Cl-C₆H₄ (**ж**), Bu (**з**),
 $\text{R}^2 = \text{Ph}$: $\text{R}^1 = \text{Ph}$ (**и**), 4-Cl-C₆H₄ (**к**), 3-F-C₆H₄ (**л**), 4-Me-C₆H₄ (**м**), 4-MeO-C₆H₄ (**н**),
 4-EtO-C₆H₄ (**о**), 2-Cl-C₆H₄ (**п**), Bu (**р**)

Схема 1.8

Аналогичным образом, [3+2] циклоприсоединением нитрилов и циклопропанов **21** при облучении светом в присутствии каталитического количества 9,10-дицианоантрацена и перхлората магния, были получены производные пирролина **22a-г** (Схема 1.9). Выход целевых соединений **22a-г** весьма высок и составляет 86-90% [26].

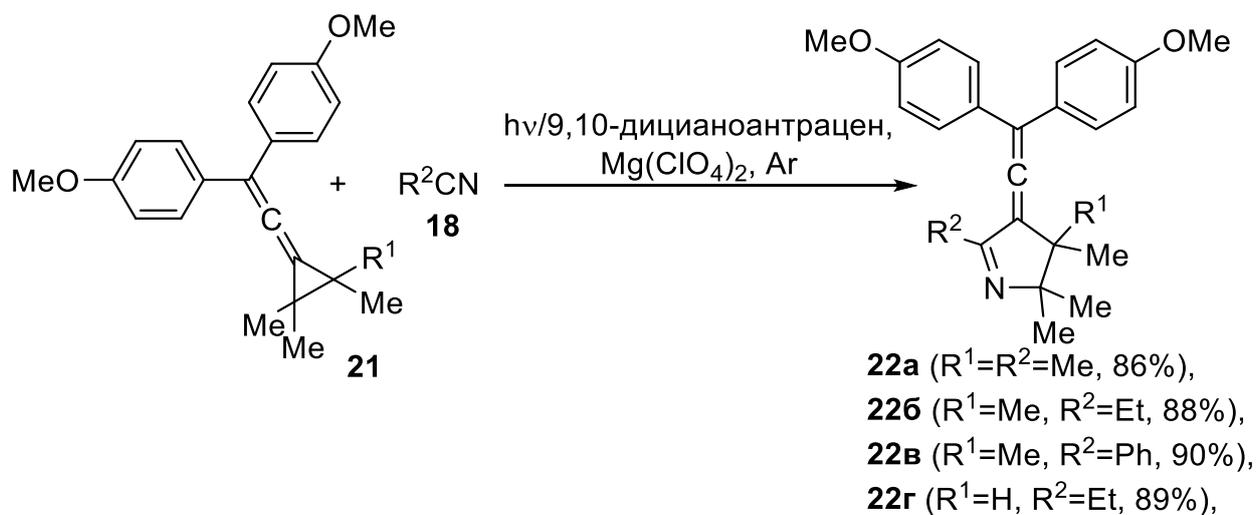


Схема 1.9

В статье корейских учёных описано взаимодействие динитрила **23** с аллилбромидом в присутствии индия, проводящее к образованию производного 2-амино-3-бензилиден-1-пирролина **25** (Схема 1.10) [27].

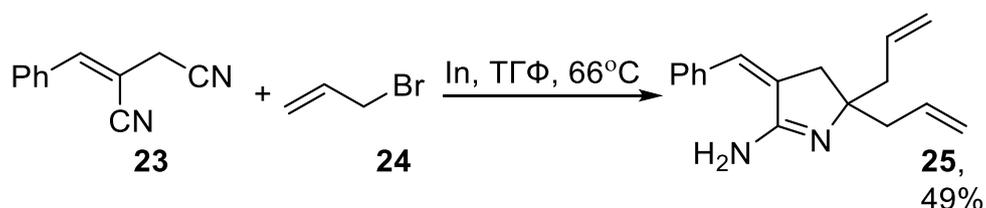


Схема 1.10

При обработке азидонитрила **26** тремя эквивалентами гидрода диизобутилалюминия в петролейном эфире при охлаждении образуются два продукта – соединение **27** с выходом 32% и производное 1-пирролина **28**, выход которого не указывается (Схема 1.11) [28].

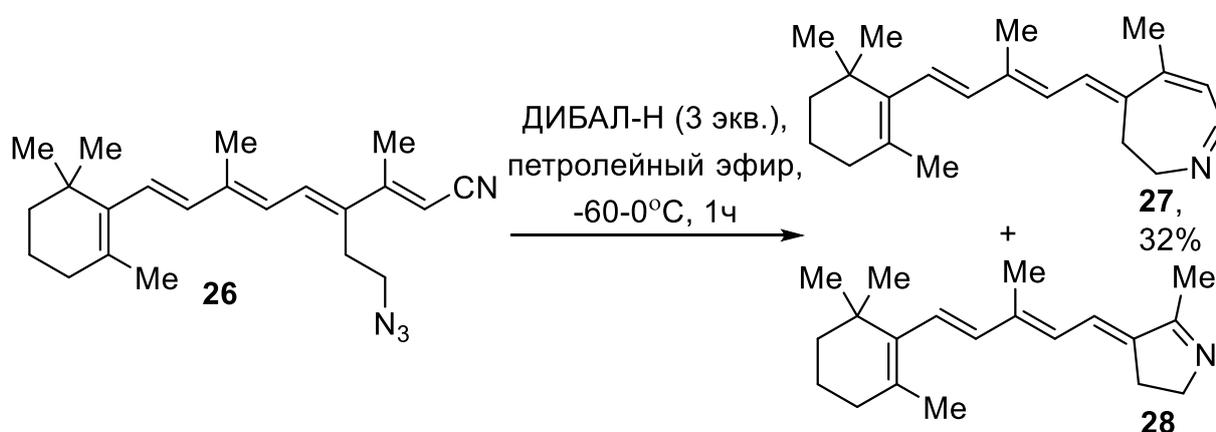


Схема 1.11

Следует упомянуть и описанную Шкляевым Ю.В. с сотрудниками трёхкомпонентную конденсацию мезитилена и 3,5-диметиланизола с изомасляным альдегидом и нитрилами в концентрированной серной кислоте с образованием 2-азаспиро[4,5]дека-1,6,9-триенов **31а-в**, содержащих в своём составе фрагмент 1-пирролина (Схема 1.12) [29,30].

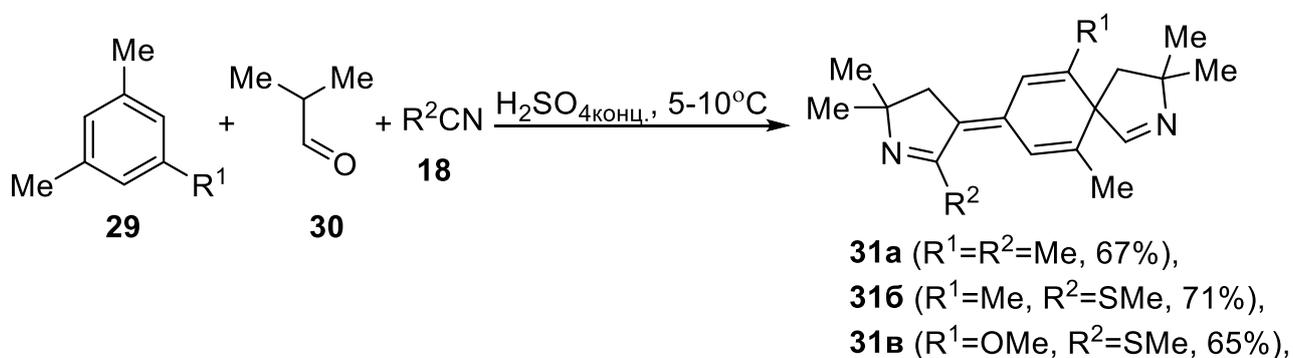


Схема 1.12

Имеется несколько работ, описывающих синтез 3-илиден-1-пирролинов конденсацией 1,4-диолов и нитрилов под действием кислотных катализаторов. Несмотря на то, что механизм реакции авторами подробно не обсуждается, можно предположить, что ключевыми стадиями реакции также являются генерирование 1,3-диена из диола и его последующее [3+2] циклоприсоединение к нитрилу. В качестве катализатора и водоотнимающего реагента при этом используется преимущественно серная кислота.

Впервые получение производных 3-илиден-1-пирролинов **33а-д** обработкой диола **32а** различными нитрилами в концентрированной серной кислоте было описано в статье Джона Риттера и Альберта Майерса, датированной 1958 годом (Схема 1.13) [31,32].

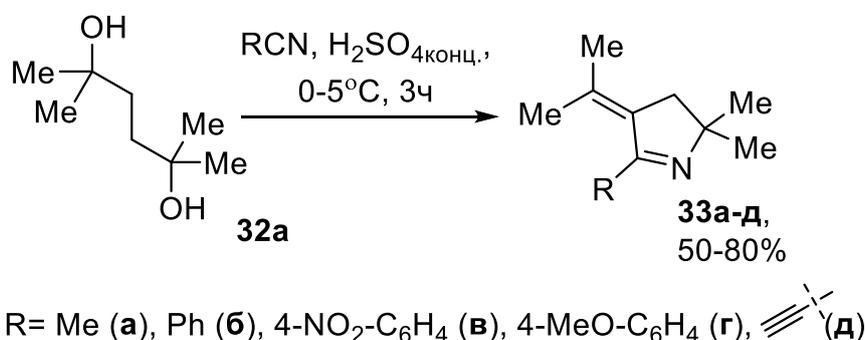


Схема 1.13

Таким же образом, реакцией нитрилов **34** с диолом **32а** в хлороформе в присутствии концентрированной серной кислоты, был осуществлён синтез 3-илиден-1-пирролинов **35а-е** (Схема 1.14) [33].

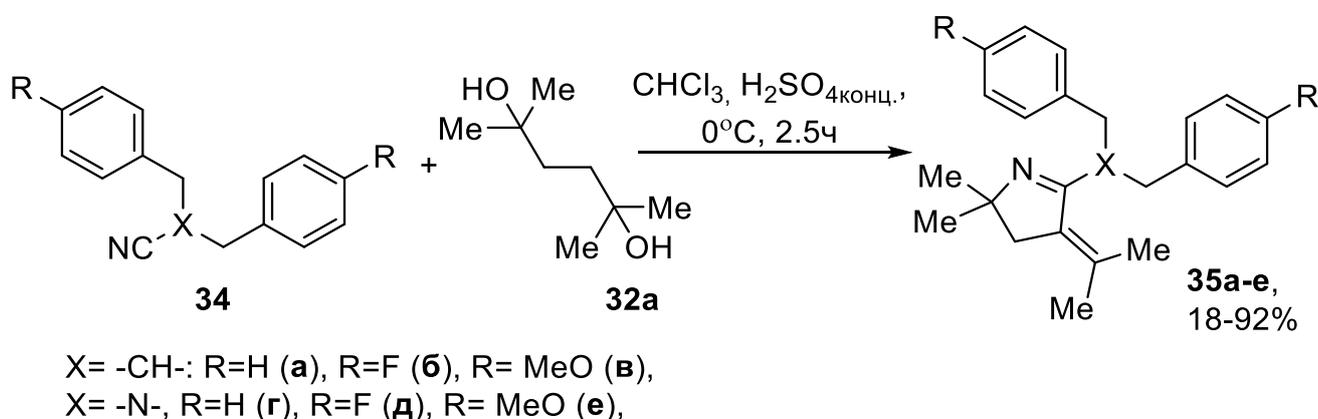


Схема 1.14

Немного видоизменённый по сравнению с вышеописанным [33,34] способ получения производных 1-пирролина, основанный на взаимодействии диолов и нитрилов, был разработан английскими учёными. Было показано, что при условиях, отображённых на схеме 1.15, наряду с соединениями **37**, **39**, **41**, образуются полициклы **36**, **38**, **40**. Соотношение 3-илиден-1-пирролинов **37**, **39**, **41** и полициклических соединений **36**, **38**, **40** зависит от выбора исходного нитрила, а также температуры реакции: при повышении температуры доля соединений **36**, **38**, **40** в реакционной смеси возрастает [35].

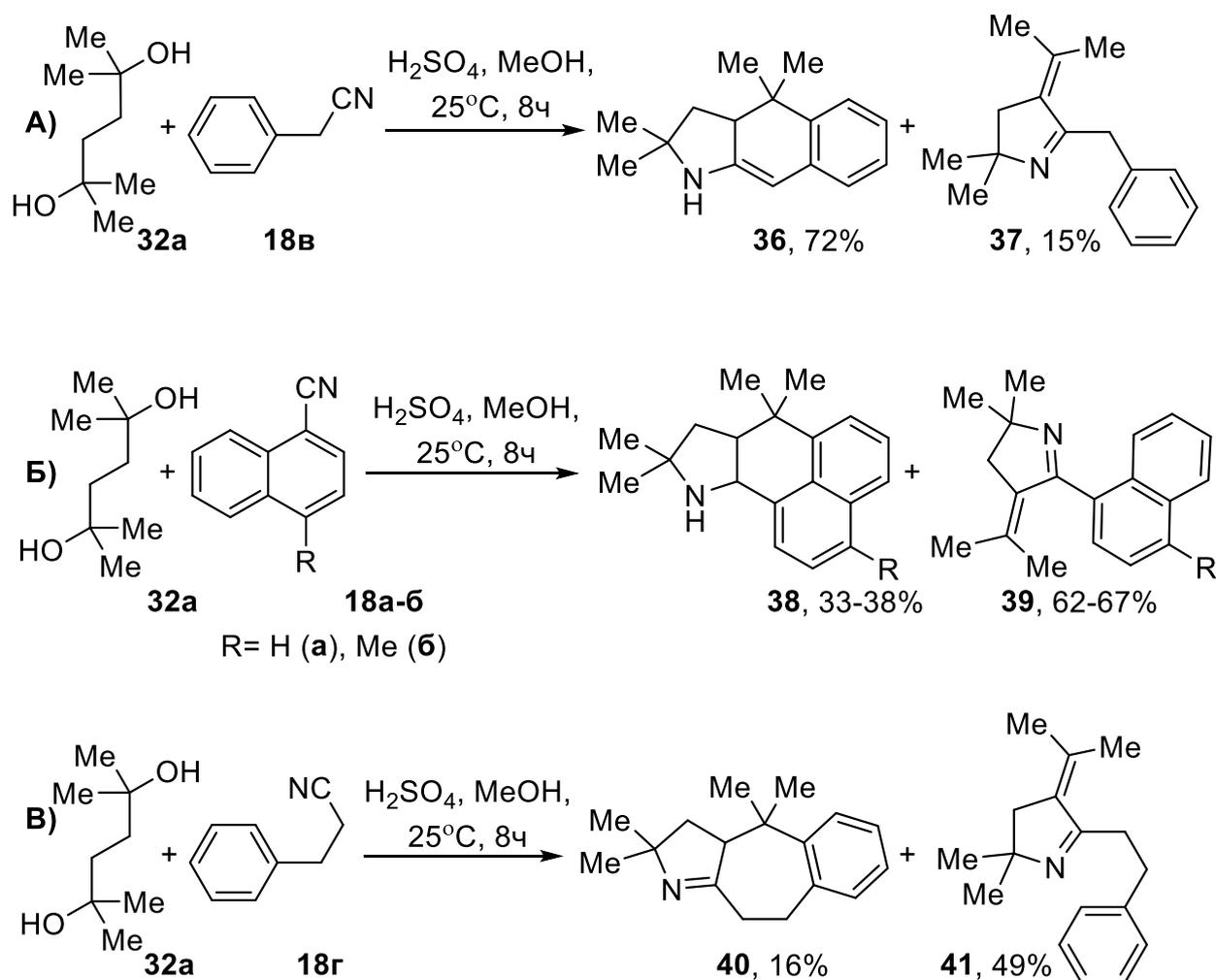
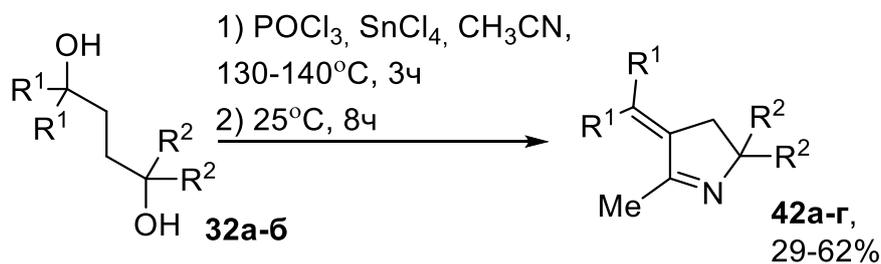


Схема 1.15

Ещё один способ получения 3-арилиден-1-пирролинов, основанный на взаимодействии диолов с нитрилами, заключается в проведении реакции в присутствии хлорида олова в качестве катализатора с использованием фосфорилхлорида как водоотнимающего реагента. В результате образуются

производные 1-пирролина **42а-г**, содержащие в своём составе экзоциклическую двойную связь (Схема 1.16) [34,36].



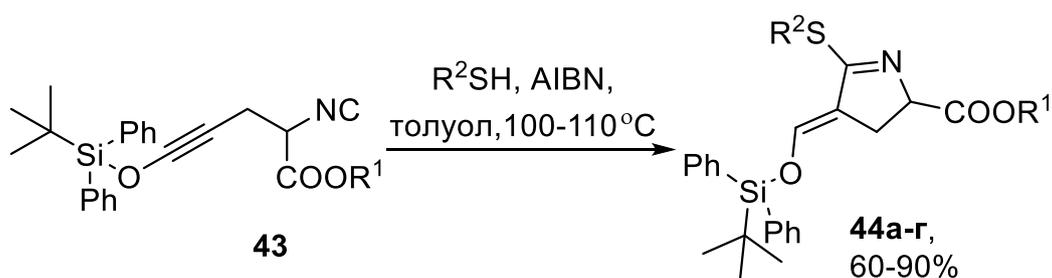
$\text{R}^1 = \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{H}$ (**а**), **б**),

$\text{R}^1 = \text{Me}; \text{R}^2 = \text{H}$ (**в**), **г**),

Схема 1.16

Имеется также некоторое количество работ, описывающих использование изоцианидов в качестве исходных соединений для синтеза 3-илиден-1-пирролинов. Так же, как и в случае нитрилов, изоцианид выступает в качестве C=N-синтона. В целом, эти реакции не могут быть названы общим методом синтеза обсуждаемых соединений и их использование ограничено лишь несколькими специфическими случаями.

Так, радикальная внутримолекулярная циклизация изоцианидов **43** в присутствии алифатических тиолов и азобисизобутиронитрила (AIBN) в качестве инициатора приводит к 1-пирролинам **44а-г** (Схема 1.17) [37].



$\text{R}^1 = \text{Et}; \text{R}^2 = \text{Et}$ (**а**), $-(\text{CH}_2)_2\text{-COOMe}$ (**б**),

$\text{R}^1 = \text{Bu}; \text{R}^2 = \text{Et}$ (**в**), $-(\text{CH}_2)_2\text{-COOMe}$ (**г**),

Схема 1.17

Ещё одним примером синтеза 3-илиден-1-пирролинов с использованием изоцианидов является катализируемая комплексом палладия внутримолекулярная циклизация соединения **45** в присутствии йодбензола, приводящая к производному 3-метилен-1-пирролина **47** с выходом 72% (Схема 1.18) [38].

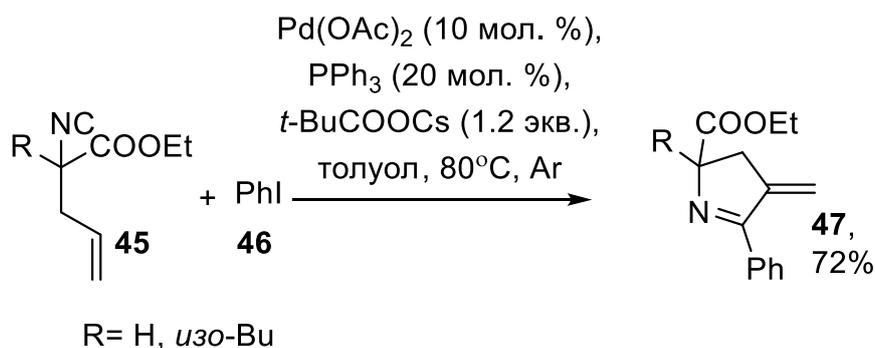


Схема 1.18

1.1.3. Синтез 3-илиден-1-пирролинов внутримолекулярной циклизацией *N*-(алк-3-ен-1-ил)амидов и оксимов

Внутримолекулярная циклизация *N*-(алк-3-ен-1-ил)амидов представляет собой довольно удобный и эффективный метод синтеза производных 3-илиден-1-пирролина. Ключевой стадией реакции в этом случае является дегидратация амида с образованием катиона нитрилия, и его последующая циклизация с участием π-электронов кратной связи.

В качестве примера можно привести осуществлённый группой итальянских учёных последовательный синтез соединения **51**, которое, по предположению авторов, может быть использовано в качестве *E/Z*-фотопереключателя (Схема 1.19). Ключевой стадией, приводящей к образованию 3-илиден-1-пирролиниевому фрагмента, является дегидратация вторичного амида **50** триметилсилилполифосфатом (PPSE) в растворе тетрахлоруглерода. Авторы подчёркивают, что соединение **51** было выделено как смесь геометрических изомеров в соотношении *E* : *Z* = 1 : 2 [39,40].

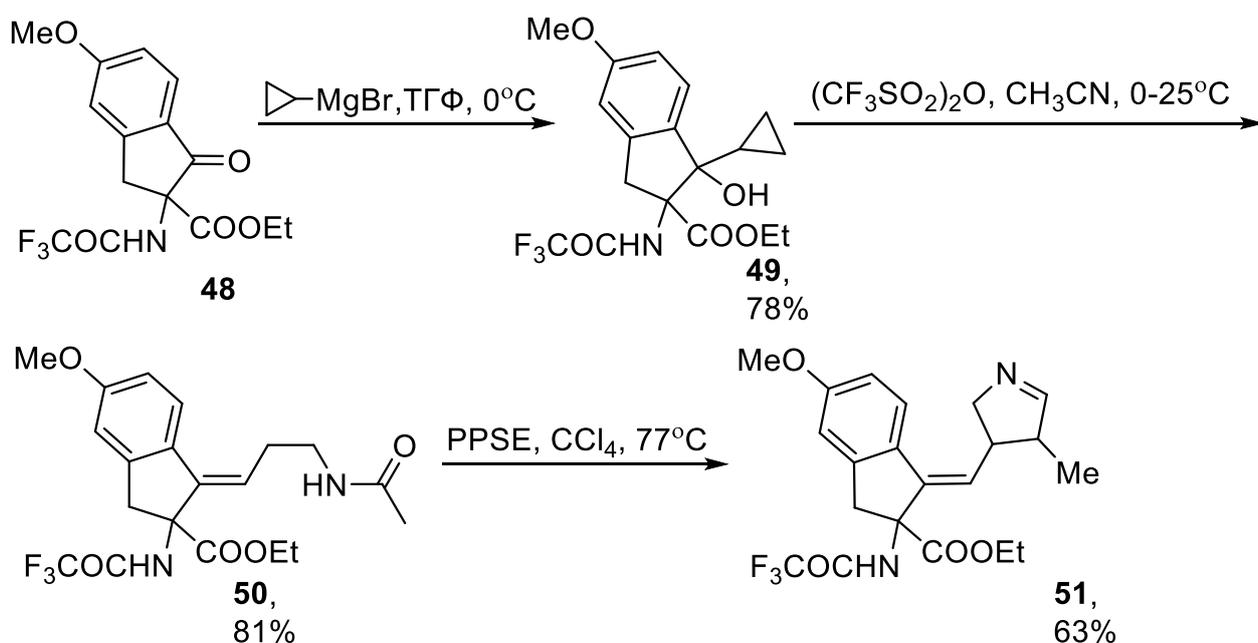
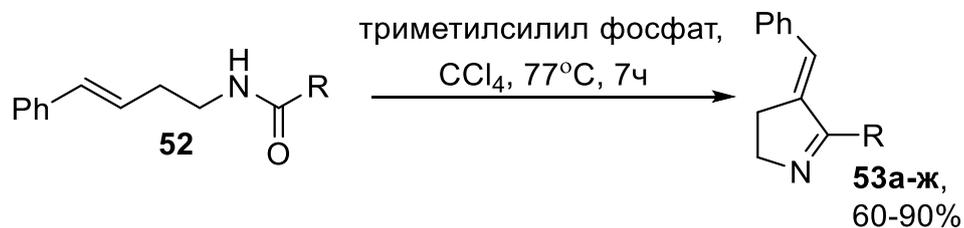


Схема 1.19

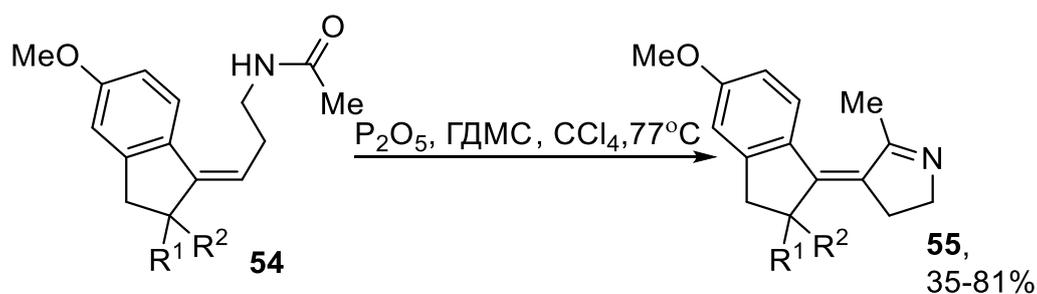
Аналогичным образом, амиды **52** подвергаются внутримолекулярной циклизации в присутствии триметилсилилфосфата в кипящем четыреххлористом углероде с образованием замещённых 3-бензилиден-1-пирролинов **53а-ж** с хорошими выходами (Схема 1.20) [41,42].



R = Me (**а**), *i*Pr (**б**), *t*-Bu (**в**), -CH₂-COOEt (**г**),
 -(CH₂)₂-COOEt (**д**), -(CH₂)₃-COOEt (**е**), -CH₂Cl (**ж**)

Схема 1.20

Описано также использование в качестве дегидрирующих агентов оксида фосфора (V) и гексадиметилсилазана [39,40], позволившее авторам получить из амидов **54** 1-пирролины **55**, выделенные в виде смесей E/Z-изомеров (Схема 1.21) [43–45].



$\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{H}$ (**a**), Me (**б**),
 $\text{R}^1 = \text{Me}; \text{R}^2 = \text{Me}$ (**в**)

Схема 1.21

Производные 1-пирролина могут быть получены из *N*-(4-арил-4-гидроксibuтил)бензамидов **56** в присутствии фосфорилхлорида с небольшими выходами (Схема 1.22) [46]. С большой долей уверенности можно предположить, что в ходе реакции происходит дегидратация исходного бензильвого спирта с образованием промежуточного *N*-(алк-3-ен-1-ил)амида, который в дальнейшем и подвергается внутримолекулярной циклизации.

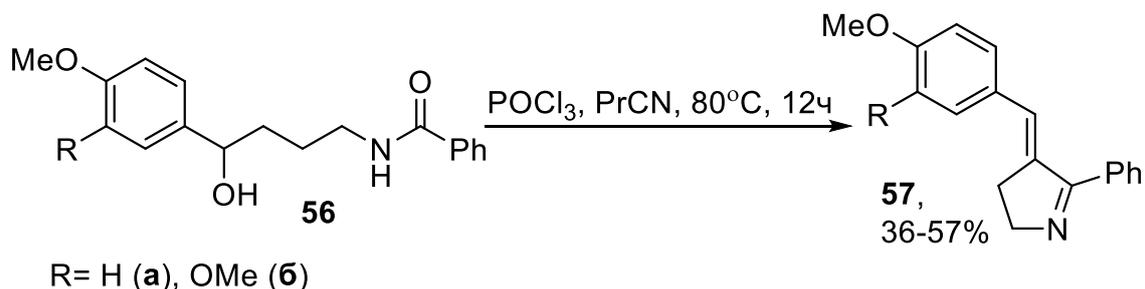


Схема 1.22

Имеются также сведения о внутримолекулярной циклизации оксимов карбонильных соединений. Например, производные гекс-4-ен-2-она **58** в присутствии оксида фосфора (V) в кипящем четыреххлористом углероде подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием замещённых 3-илиден-1-пирролинов **59** (Схема 1.23) [47].

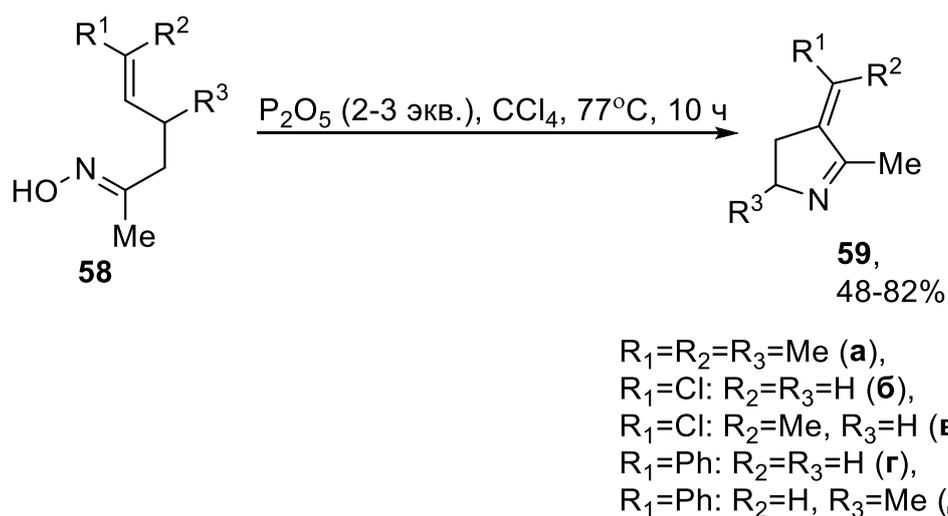


Схема 1.23

Ещё одним примером использования оксимов в синтезе 3-илиден-1-пирролинов является описанная в работе [48] циклизация *N*-сульфонилиминов **61** в присутствии хлорида олова (Схема 1.24). Можно предположить, что в обоих случаях механизм реакции сходен с механизмом перегруппировки Бекмана, при этом образующийся из оксима катион нитрилия подвергается внутримолекулярной циклизации с участием кратной связи, приводящей к формированию 1-пирролинового цикла.

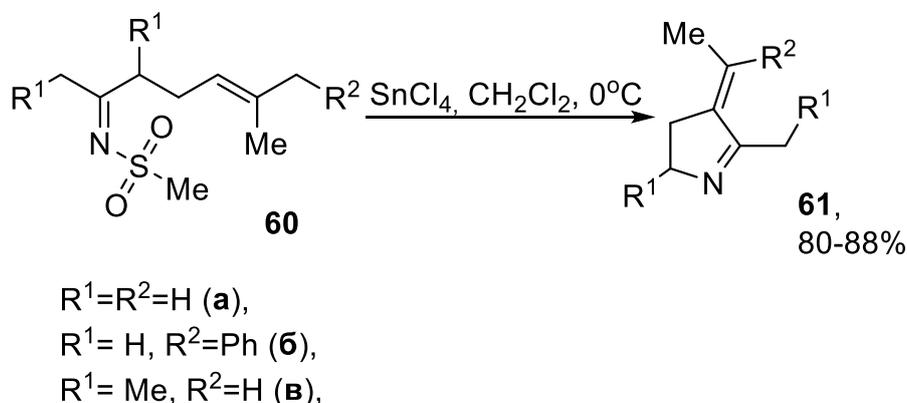
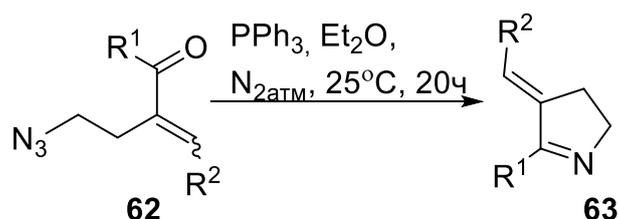


Схема 1.24

1.1.4. Внутримолекулярная реакция аза-Виттига в синтезе 3-илиден-1-пирролинов

Внутримолекулярная реакция аза-Виттига также представляет собой один из удобных методов синтеза 3-илиден-1-пирролинов. Так, например, обработка азидоенонов **62** трифенилфосфином в диэтиловом эфире в атмосфере азота при комнатной температуре в течении 20 часов (Схема 1.25) приводит к образованию пирролинов **63**. Выходы целевых соединений авторы не приводят [49–51].



R¹=Me: R²=Ph (**а**), 4-MeO-C₆H₄ (**б**), 2-MeO-C₆H₄ (**в**), (CH₂)₄CH₃ (**г**),
 R¹=Ph: R²=Ph (**д**), 4-MeO-C₆H₄ (**е**), 2-MeO-C₆H₄ (**ж**), 4-Me-C₆H₄ (**з**),
 4-Br-C₆H₄ (**и**), 2-Br-C₆H₄ (**к**), 4-NO₂-C₆H₄ (**л**), пиридин-4-ил (**м**), 2-нафтил (**н**),
 R¹=R²=4-ВосNH-C₆H₄ (**о**)

Схема 1.25

Алкалоид ланопилин В₁ **65** был получен из соединения **64** с помощью реакции аза-Виттига с хорошим выходом (Схема 1.26). Следует отметить, что исходное соединение **64** представляет собой смесь *E/Z*-изомеров в соотношении 3:1, однако авторы показали, что целевое соединение **65** образуется исключительно в виде *E*-изомера [52].

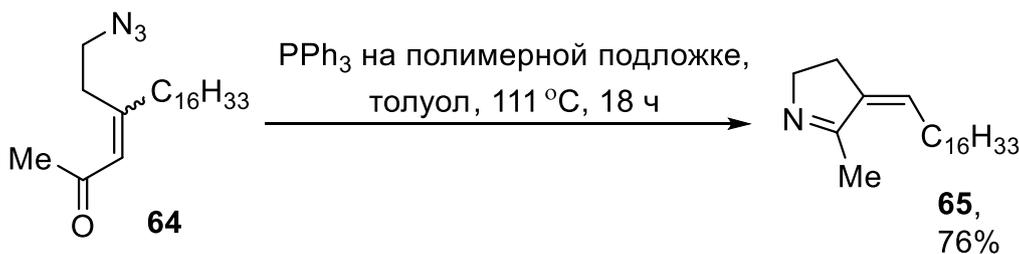


Схема 1.26

1.1.5. Синтез 3-илиден-1-пирролинов взаимодействием аминов с терминальными алкинами

Этот подход описан всего в двух публикациях и представляет собой один из частных методов синтеза 3-илиден-1-пирролинов. Группой японских учёных было обнаружено, что терминальные алкены **66** реагируют с аллиламином в присутствии катализатора Уилкинсона с образованием производных 1-пирролина **68** (Схема 1.27) [53].

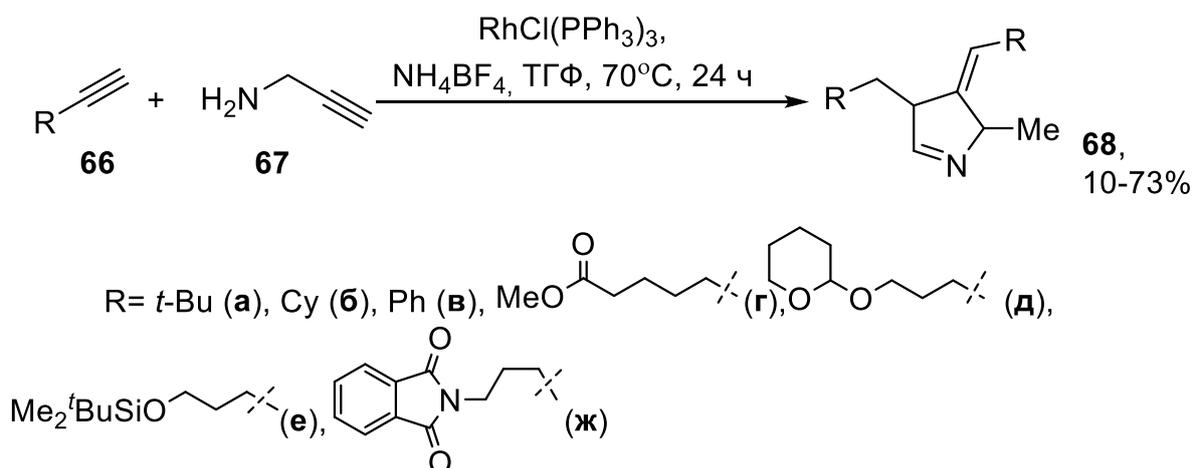


Схема 1.27

В дальнейшем, эта же группа авторов немного видоизменила предложенный способ получения 3-илиден-1-пирролинов, продемонстрировав, что в реакции с терминальными алкинами **66** могут быть использованы и производные 1-аминобутан-3-ина **69**. В качестве катализатора при этом использовался реагент на основе родия (Схема 1.28). Следует отметить, что этот метод является довольно сложным и дорогостоящим, при этом выходы целевых соединений **68** и **70** можно назвать умеренными, что обусловлено протеканием побочных процессов: ди-, три- и олигомеризации исходных соединений [54].

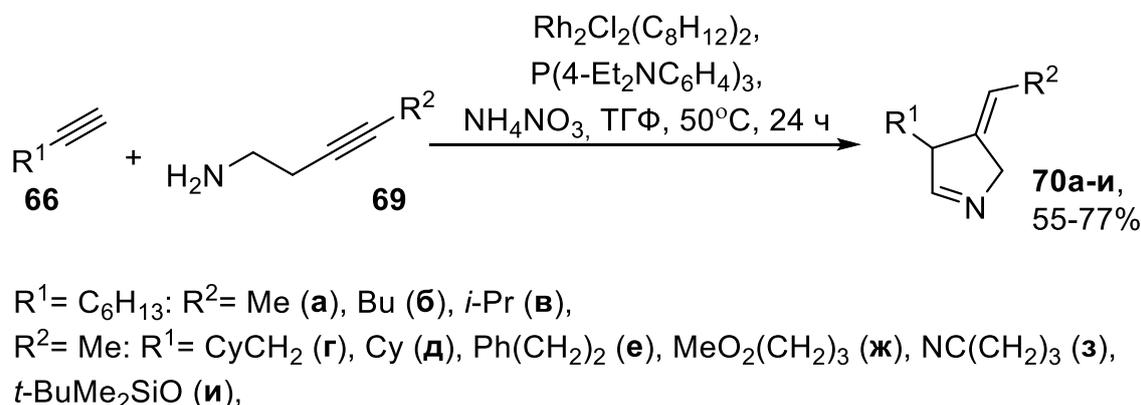
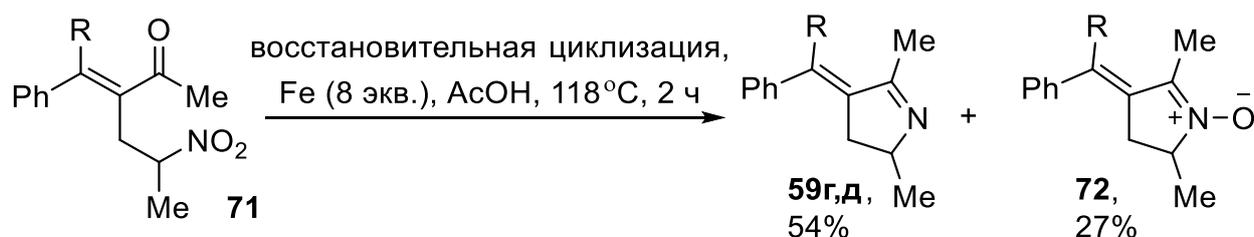


Схема 1.28

1.1.6. Прочие способы получения 3-илиден-1-пирролинов

В данном разделе описаны синтезы небольших серий 3-илиден-1-пирролинов либо отдельных представителей этого класса соединений, которые упомянуты лишь в единичных публикациях и не могут быть отнесены ни к одному из вышеописанных типов реакций.

Восстановительная циклизация соединения **71** в присутствии железа в уксусной кислоте приводит к образованию смеси продуктов: производным пирролина **59г,д** и циклическим нитроном **72** (Схема 1.29) [55]. Промежуточным соединением, при этом, вероятно является соответствующий аминокетон, таким образом, с точки зрения механизма реакция представляет собой хорошо известную конденсацию аминов с кетонами.



R= H (а), Me (б)

Схема 1.29

В результате трехкомпонентной реакции циклопропилфенилкетона, бензальдегида и аминов в присутствии йодида диэтилалюминия при нагревании в ацетонитриле были получены соли 3-бензелиден-1-пирролина **75** с хорошими выходами (Схема 1.30) [56]. Первая стадия предполагаемого авторами механизма реакции заключается в [3+2] циклоприсоединении циклопропанона и образующегося *in situ* ими́на. Формирование конечного продукта происходит в результате катализируемого кислотой Льюиса раскрытия пирролидинового цикла по схеме ретро-реакции аза-Михаэля и последующей внутримолекулярной конденсации с участием вторичной аминогруппы и карбонильной группы.

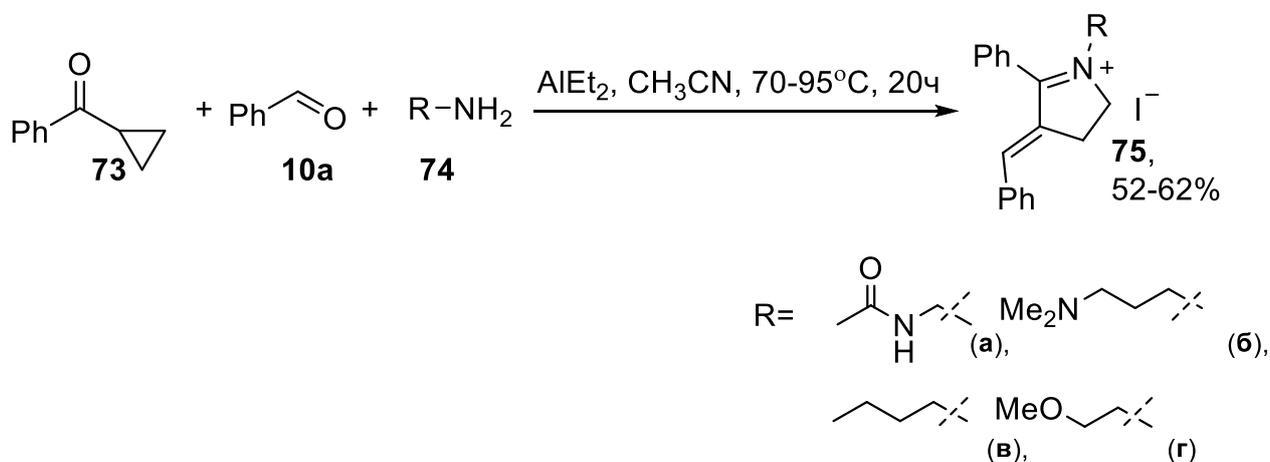


Схема 1.30

Описано образование смеси тетрагидропиридина **77** и производного 1-пирролина **78** примерно в равных соотношениях при обработке винилазиридина **76** основанием в ТГФ при охлаждении (Схема 1.31) [57,58]. Согласно авторам, механизм реакции представляет собой аза-вариант [2,3]-сигматропной перегруппировки Виттига.

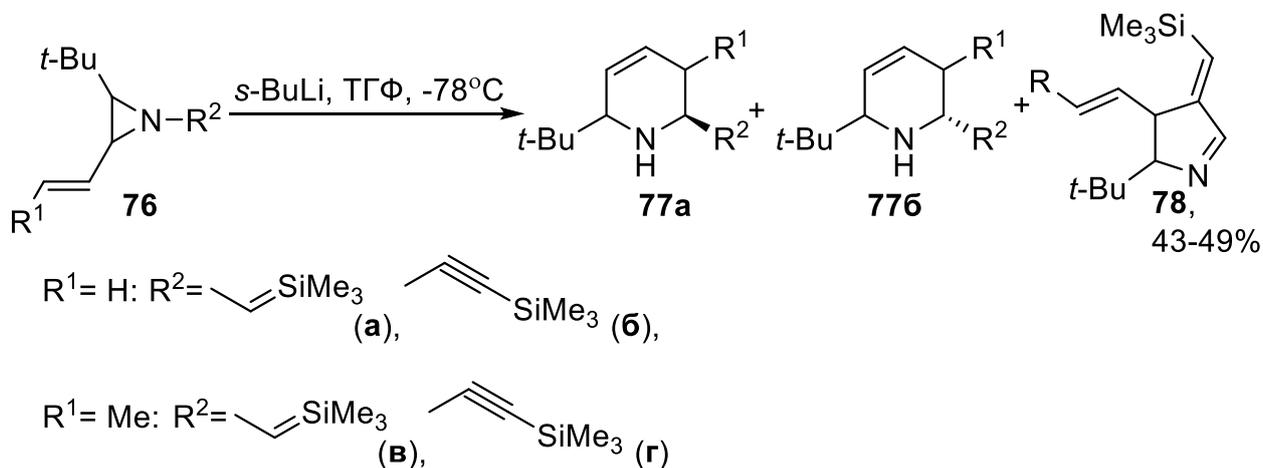
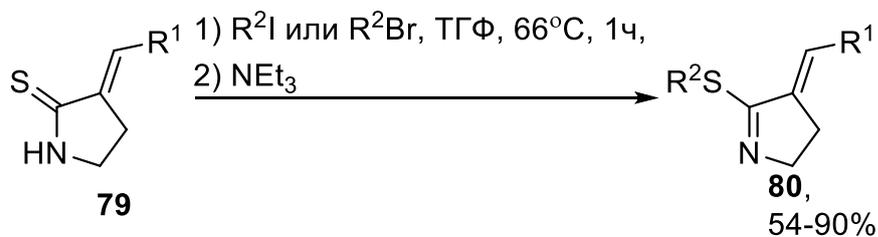


Схема 1.31

Циклические тиоамиды **79** при кипячении в присутствии метилйодида или бензилбромида подвергаются алкилированию по атому серы с образованием 2-тион-1-пирролинов **80** с выходами от удовлетворительных до высоких (Схема 1.32) [59].



$R^2 = \text{Me}; R^1 = \text{Ph}$ (а), 3,4-ди- $\text{Me-C}_6\text{H}_4$ (б),
 3- $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ (в), 2-тиенил (г),
 $R^2 = \text{Bn}; R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ (д), 2-фурил (е)

Схема 1.32

На основе модельной реакции (Схема 1.33), катализируемой L-диоксифенилаланин диоксиеназой, выделенной из бактерий *Streptomyces lincolnensis*, Keri Colabroy и коллеги изучили механизм кинетического действия этого фермента. Показано, что конечным продуктом реакции является дикарбоновая кислота **83**. К сожалению, авторы не приводят выход целевого соединения **83** [60].

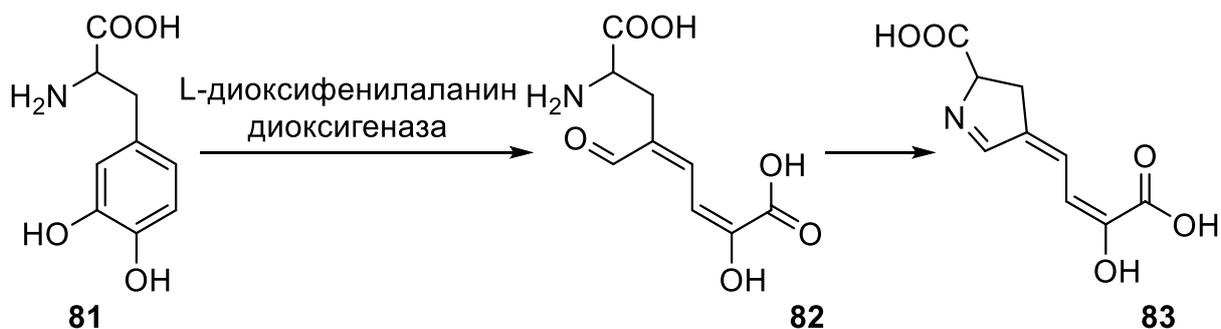


Схема 1.33

Взаимодействием комплекса **84** с производным флуоренона **85** была получена смесь двух соединений – пирролиевого комплекса **86** как минорного и 1-пирролина **87** как основного продуктов (Схема 1.34) [61].

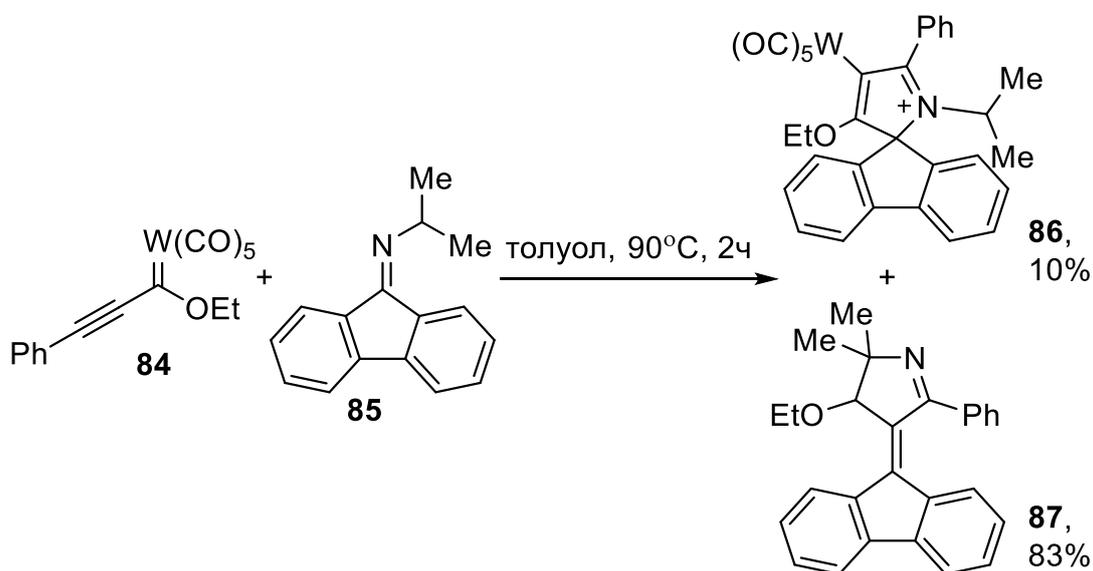


Схема 1.34

Соединение **88** претерпевало спонтанную дегидратацию в хлороформе при комнатной температуре с последующими каскадными превращениями: восстановлением до альдимины в присутствии гидроксида диизобутилалюминия при охлаждении в тетрагидрофуране, элиминированием защитной *tert*-бутоксикарбонильной группы и конденсацией с отщеплением воды в хлористом метиле в присутствии трифторметансульфоновой кислоты. В результате было получено производное 3-илиден-1-пирролина **89**. Авторы не приводят выход целевого соединения (Схема 1.35) [62].

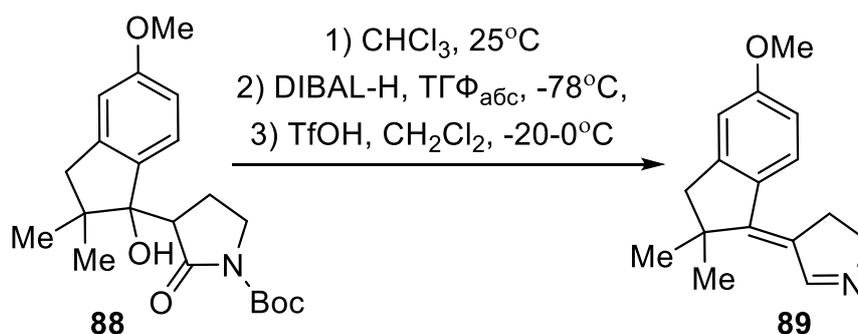


Схема 1.35

Авторами работы [63] обнаружено, что при колоночной хроматографии на силикагеле раствора соединения **90** в ацетонитриле оно изомеризуется в производное 3-илиден-1-пирролина **33а**, что подтверждают данные ^1H ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии (Схема 1.36).



Схема 1.36

Как видно из приведённых данных, наиболее распространёнными подходами к синтезу производных 3-илиден-1-пирролина являются методы, основанные на альдольно-кетоновой конденсации 1-пирролинов с карбонильными соединениями и [3+2] циклоприсоединении нитрилов и изоцианидов. Достаточно часто используется и внутримолекулярная циклизация солей нитрилия, генерируемых из *N*-(алк-3-ен-1-ил)амидов и непредельных оксимов. Остальные методы представлены лишь небольшим количеством публикаций и, по сути, применимы к синтезу весьма ограниченного ряда этих соединений или к какому-либо одному из их представителей.

1.2. Реакции 3-илиден-1-пирролинов

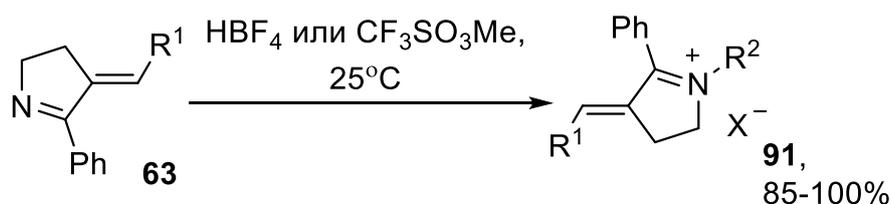
Реакционная способность 3-арилиден-1-пирролинов определяется наличием в их составе трёх реакционных центров – нуклеофильного атома азота, эндоциклической связи $\text{C}=\text{N}$ и экзоциклической связи $\text{C}=\text{C}$. Многие реакции этих соединений – алкилирование атома азота, образование солей, присоединение

нуклеофильных реагентов по кратной связи C=N восстановление – аналогичны реакциям соответствующих циклических и ациклических иминов. В тоже время, ряд реакций является специфическим для этого класса соединений – изомеризация в пирролы в присутствии основания, реакции с одновременным участием эндо- и экзоциклических кратных связей, приводящие к образованию полициклических соединений, *E/Z*-изомеризация под действием УФ-излучения.

1.2.1. Алкилирование атома азота 3-арилиден-1-пирролинов: синтез солей 1-алкил-1-пирролиния

При взаимодействии с алкилирующими реагентами (алкилгалогенидами, тозилатами, трифлатами) и кислотами 3-арилиден-1-пирролины проявляют себя как типичные имины, образуя соответствующие соли 1-алкил-1-пирролиния. Необходимо отметить, что круг известных солей 1-алкил-3-арилиден-1-пирролиния весьма ограничен, и представлен в основном *N*-метилзамещёнными производными.

В качестве примера можно привести взаимодействие соединений **63** с тетрафторборной кислотой или метилтрифлатом, приводящее к образованию солей **91** – протонированных и метилированных производных 1-пирролина – соответственно (Схема 1.37) [51].



$\text{R}^2=\text{H}$, $\text{X}=\text{BF}_4^-$: $\text{R}^1=\text{Ph}$ (а), 4- $\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4$ (б), 4- $\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4$ (в), 2-нафтил (г),

$\text{R}^2=\text{Me}$, $\text{X}=\text{CF}_3\text{SO}_3^-$: $\text{R}^1=\text{Ph}$ (д), 4- $\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4$ (е), 4- $\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4$ (ж), 2-нафтил (з)

Схема 1.37

Аналогично ведут себя и 3-арилиден-1-пирролины **51**, с количественным выходом образующие четвертичные соли **92** при обработке метилтрифлатом в бензоле при комнатной температуре (Схема 1.38) [39,40,62,64,65].

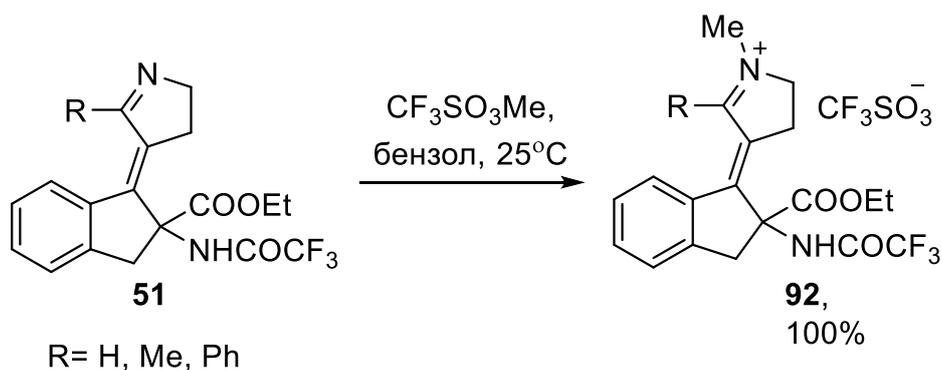


Схема 1.38

1.2.2. Восстановление 3-илиден-1-пирролинов

Наличие двух кратных связей (экзоциклической связи C=C и эндоциклической связи C=N) в структуре 3-илиден-1-пирролинов подразумевает возможность либо селективного восстановления одной из них, либо одновременного восстановления обеих. Выбор восстановителя и катализатора гидрирования играет важную роль в этих процессах и влияет на синтетический результат реакции.

Так, боргидрид натрия в тетрагидрофуране восстанавливает 3-арилиден-1-пирролины до производных пирролидина **93а-б**, при этом экзоциклическая кратная связь не затрагивается (Схема 1.39) [22].

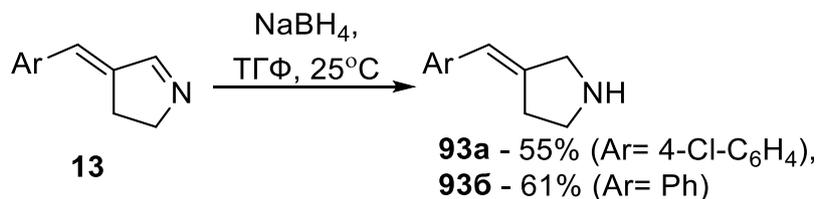


Схема 1.39

Комплекс боргидрида натрия с бензилоксикарбонилпролином в кислой среде также позволяет селективно восстановить эндоциклическую связь в 1-пирролине **53а**, не затрагивая экзоциклическую связь (Схема 1.40) [26]. Однако стоит заметить, что при применении этого способа выход целевого соединения **94а** невысок.

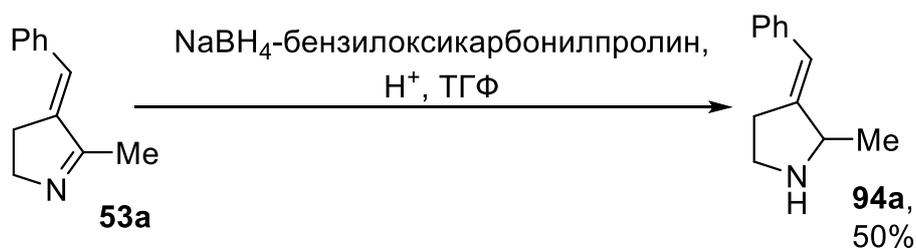


Схема 1.40

Японскими учёными осуществлено одностадийное метилирование и последующее восстановление боргидридом натрия производного пирролина **95**, приводящее к образованию *N*-метилпирролидина **96** с выходом 58% (Схема 1.41) [33].

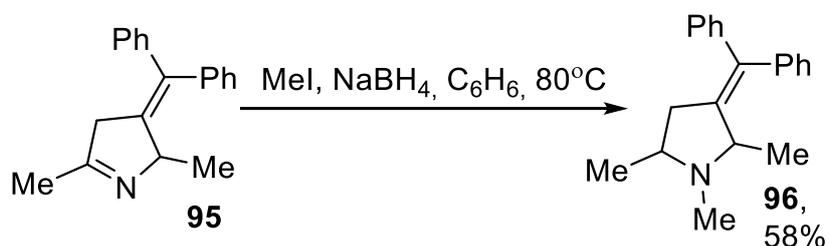


Схема 1.41

Аналогичным образом, пирролин **97** может быть селективно восстановлен боргидридом натрия до пирролидина **98** (Схема 1.42). В тоже время, при использовании в качестве гидрирующего агента водорода, а в качестве катализатора – палладиевой черни селективно восстанавливается экзоциклическая связь C=C, в результате чего образуется производное 1-пирролина **99** с выходом 70% [22].

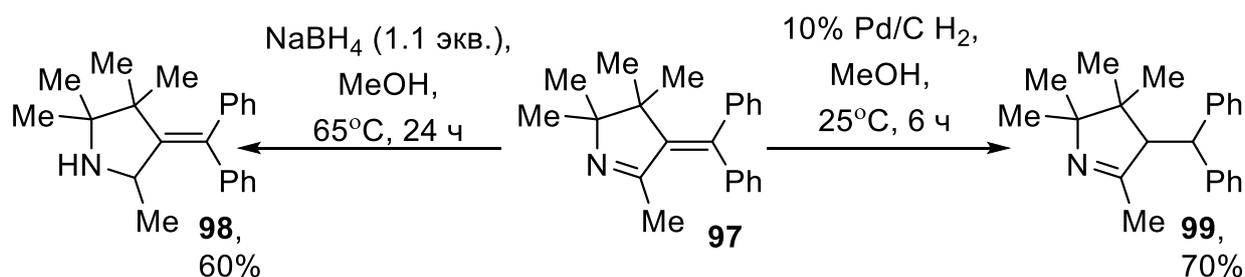


Схема 1.42

Имеется также пример неселективного восстановления соединения **35a** в смеси этанола и уксусной кислоты в присутствии палладиевой черни: восстанавливаются как экзоциклическая, так и эндоциклическая связи (Схема 1.43) [33].

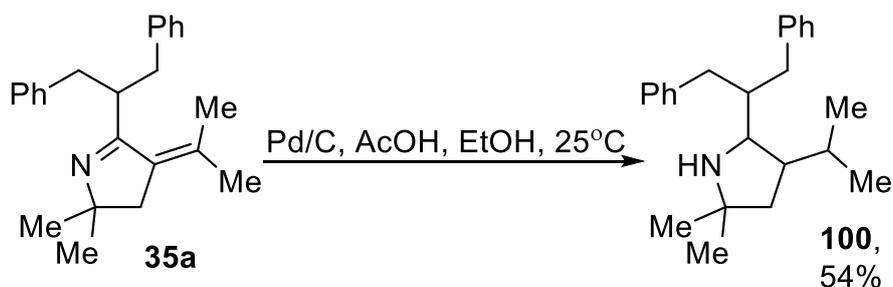


Схема 1.43

1.2.3. Присоединение нуклеофильных реагентов по связи C=N 3-арилиден-1-пирролинов

Взаимодействие с нуклеофильными реагентами является одной из наиболее распространённых реакций как циклических, так и ациклических иминов. 3-арилиден-1-пирролины в этих реакциях также выступают как типичные имины, взаимодействуя с нуклеофилами с образованием 2-замещённых пирролидинов, экзоциклическая кратная связь при этом не затрагивается. Тем не менее, стоит отметить, что если для модификации их наиболее близких аналогов – 1-пирролинов – эти реакции используются весьма широко, то в случае 3-арилиден-1-пирролинов число использованных нуклеофильных реагентов невелико и большинство литературных данных относятся к взаимодействию 3-арилиден-1-пирролинов с магний- и литийорганическими соединениями.

Типичным примером является взаимодействие 1-пирролинов **13** с бензилмагнийхлоридом, приводящее к замещённым во второе положение пирролидинам **101a-б** с выходами 62-68% (Схема 1.44) [22].

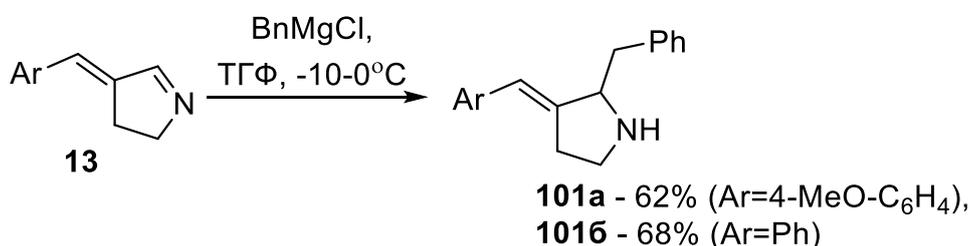
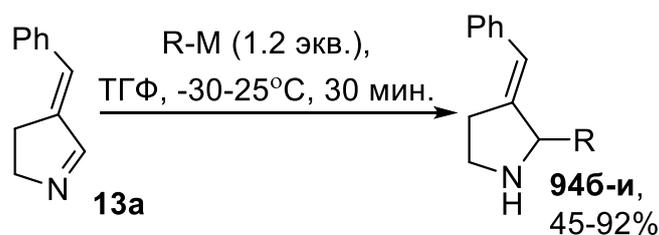


Схема 1.44

Аналогичным образом взаимодействует с рядом магний- и литийорганических соединений 3-бензилиден-1-пирролин **13a** (Схема 1.45), выходы целевых 2-алкил-3-бензилиденпирролидинов **94б-и** при этом колеблются от средних до высоких [66].



R-M= BuLi, *t*-BuMe₂SiO(CH₂)Li, EtMgBr, *i*PrMgBr, CH₂=CH-CH₂MgBr, CH₂=CH-(CH₂)₂MgBr, PhMgBr, (2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил)магний бромид

Схема 1.45

Интересным является взаимодействие 3-арилиден-1-пирролинов с производными акриловой кислоты, описанное в работе [55]. Ключевыми стадиями реакции в этом случае являются таутомеризация исходного имина **59г** в енамин и его последующее присоединение к кратной связи акрилонитрила по схеме реакции Михаэля. Взаимодействие промежуточного соединения **102** со второй молекулой акрилонитрила приводит к образованию конечного продукта **103** с выходом 59% (Схема 1.46).

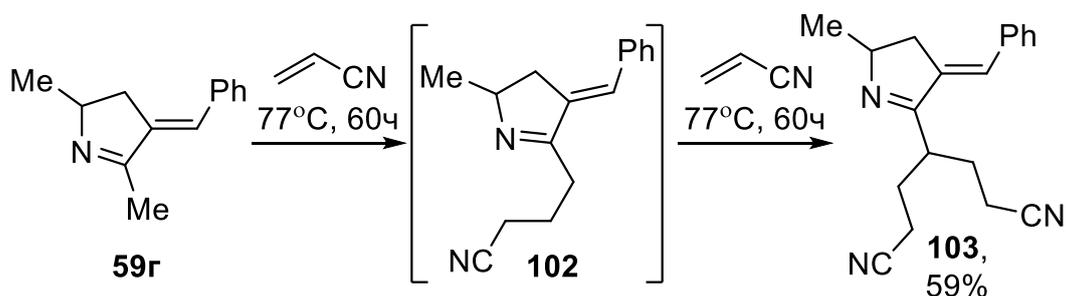


Схема 1.46

В аналогичных условиях [55] пирролины **59г-д** взаимодействуют с метилакрилатом с образованием диэфиров **105**. Полученные соединения далее подвергались обработке уксусной кислотой в кипящем толуоле, образуя бициклические соединения **106** (Схема 1.47). Последняя реакция, по сути, представляет собой внутримолекулярное ацилирование иминного атома азота эфиром кислоты с последующим элиминированием протона и формированием кратной связи.

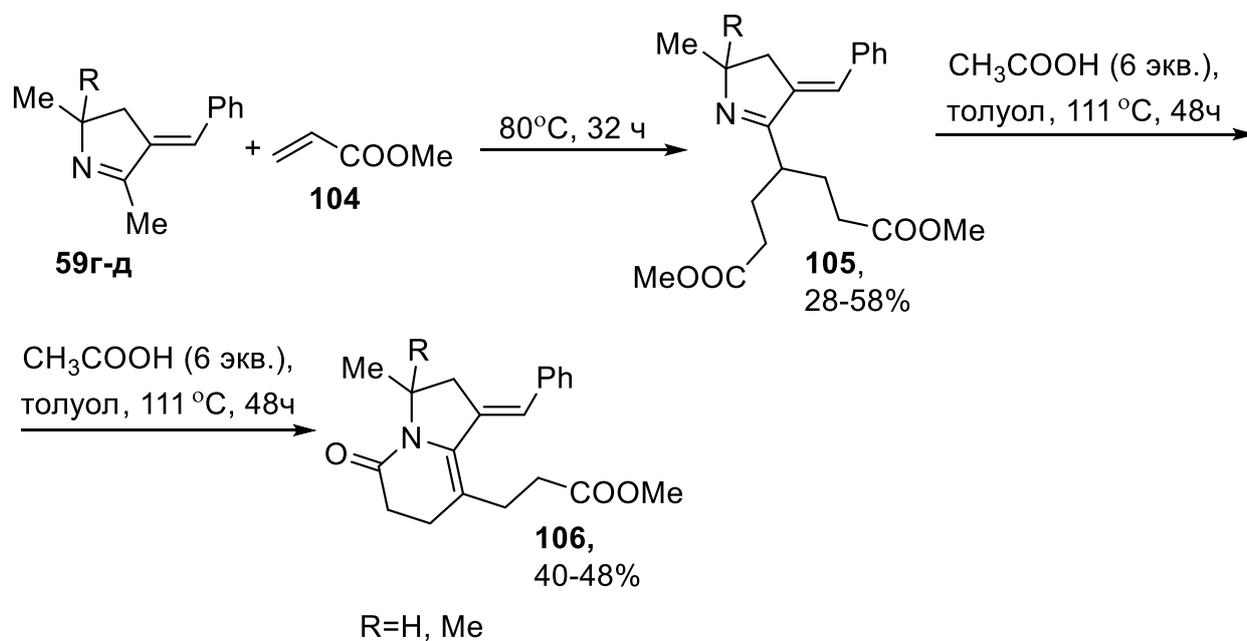


Схема 1.47

Особо следует отметить возможность функционализации 1-пирролинов **15**, продемонстрированную на примере взаимодействия 4-хлорбензелиден-1-пирролина с рядом нафтолов и индолов [67]. Механизм этой реакции представляет собой классическое электрофильное замещение в ароматическом ядре, при этом в качестве электрофила выступает катион иминия, генерируемый *in situ* ацилированием исходных пирролинов ди-*трет*-бутилкарбонатом (Схема 1.48).

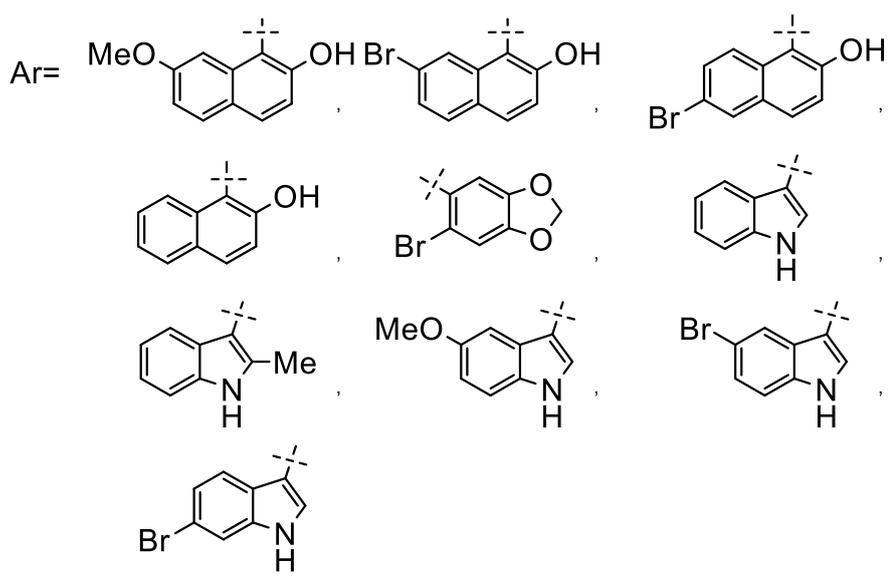
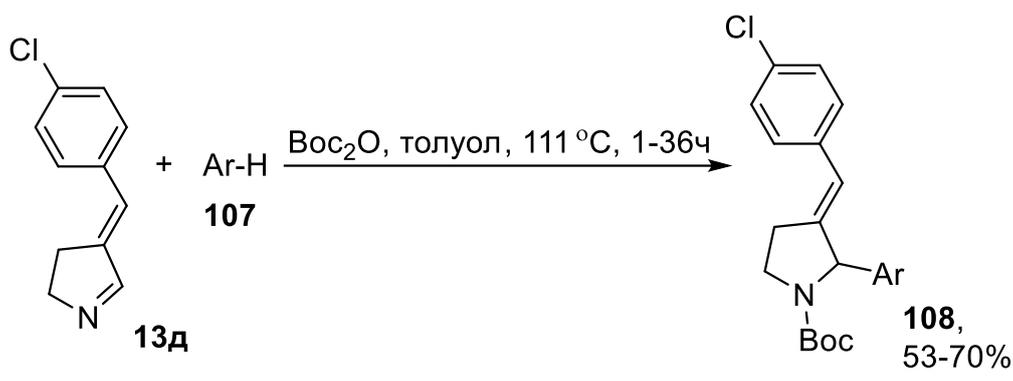


Схема 1.48

1.2.4. E/Z-Изомеризация 3-арилиден-1-пирролинов

Благодаря наличию системы сопряжённых кратных связей, 3-арилиден-1-пирролины могут существовать в виде двух геометрических (*E/Z*)-изомеров. Рядом авторов была изучена фото-иницированная изомеризация этих соединений с целью создания на их основе фотохимических переключателей. Так, установлено, что соединения **109** при облучении светом с длиной волны 400 нм претерпевают обратимый переход из *E*-изомера в *Z*-изомер (Схема 1.49) [68,69].

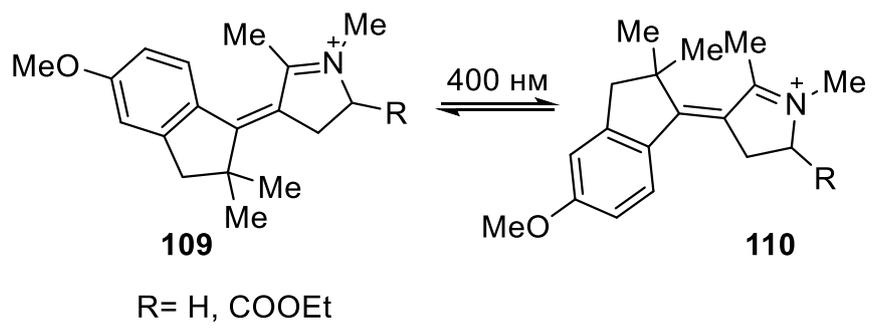


Схема 1.49

1.2.5. Изомеризация 3-арилден-1-пирролинов до пирролов

Возможность изомеризации 3-илиден-1-пирролинов в пирролы под действием оснований является специфичной для этого класса соединений и впервые была обнаружена Виттигом в 1975 г. [70], который при обработке пирролинов **42** гидридом натрия в ДМСО или пирролидинидом лития выделил пирролы **111** практически с количественными выходами (Схема 1.50).

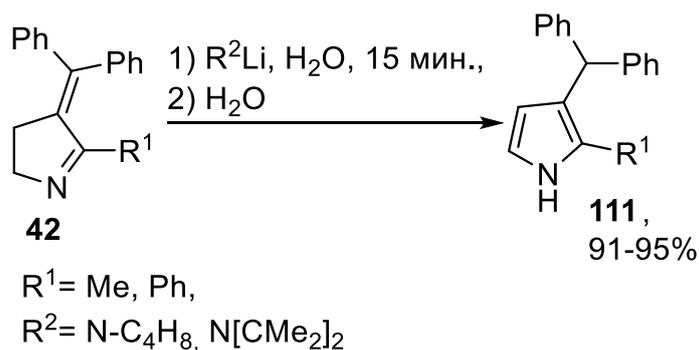


Схема 1.50

В последующем эта реакция не получила широкого распространения, хотя и была использована рядом авторов для синтеза бензилзамещённых пирролов **112** (Схема 1.51) обработкой их прекурсоров **6** *tert*-бутилатом калия в толуоле в присутствии ДМСО [16,17,22]. В обоих случаях, видимо, первой стадией реакции является генерирование суперосновного метилсульфинилметид-аниона (димсила).

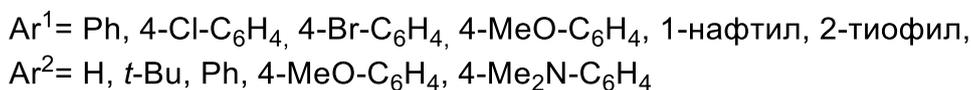
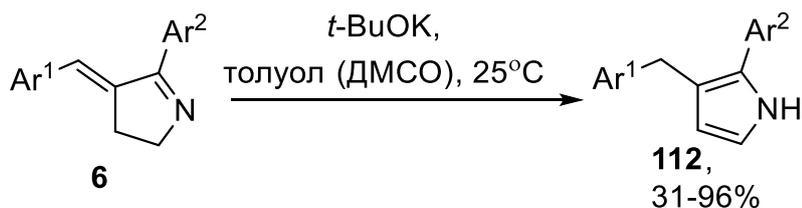


Схема 1.51

1.2.6. Синтез полициклических соединений на основе 3-илиден-1-пирролинов

Как уже отмечалось, 3-илиден-1-пирролины обладают несколькими реакционными центрами. Одновременное наличие нуклеофильного атома азота, электрофильной связи $C=N$ и сопряжённой с ней экзоциклической связи $C=C$ в молекуле этих соединений потенциально может быть использовано для

осуществления многоступенчатых превращений, приводящих к разнообразным полициклическим продуктам. Тем не менее, примеры подобных реакций в литературе весьма немногочисленны.

В частности, описан синтез производного гексагидропирроло[2,1-*b*]оксазола **114** внутримолекулярной циклизацией соли пирролиния **113** в растворе гидроксида натрия в этаноле (Схема 1.52) [71]. Очевидно, замыкание оксазольного цикла происходит в результате атаки гидроксид-аниона, образующегося в сильнощелочной среде, на электрофильный атом углерода.

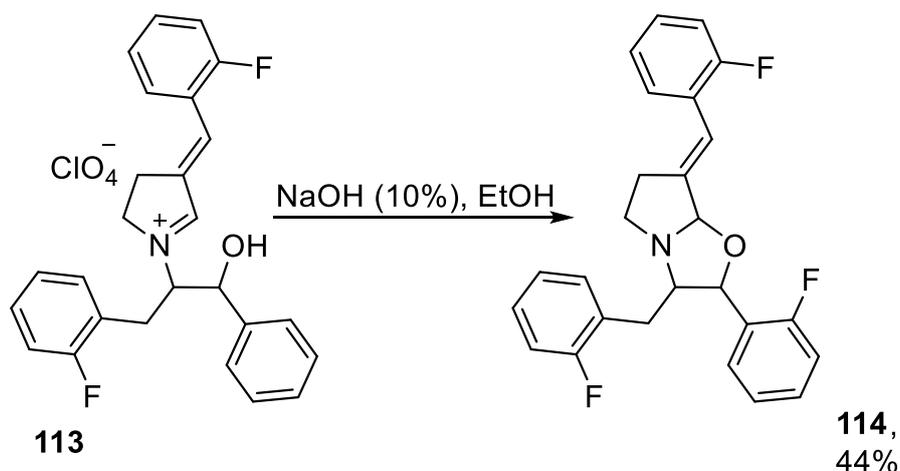


Схема 1.52

В статье итальянских учёных [43], посвящённой исследованию фотохимических свойств замещённых циклических иминов, показано, что 1-пирролин **55**, в дейтерированном метаноле претерпевает ряд превращений с образованием трициклического соединения **115** (Схема 1.53). Первой стадией реакции является изомеризация имиона **55** в енамин **115А**. Последующая внутримолекулярная атака π -электронов кратной связи на атом углерода карбоксильной группы с элиминированием этилат-аниона приводит к соли пирролиния **115Б**. В результате дальнейшего элиминирования протона и перераспределения электронной плотности образуется конечное соединение **115**. Выход полученного продукта авторами, к сожалению, не указывается.

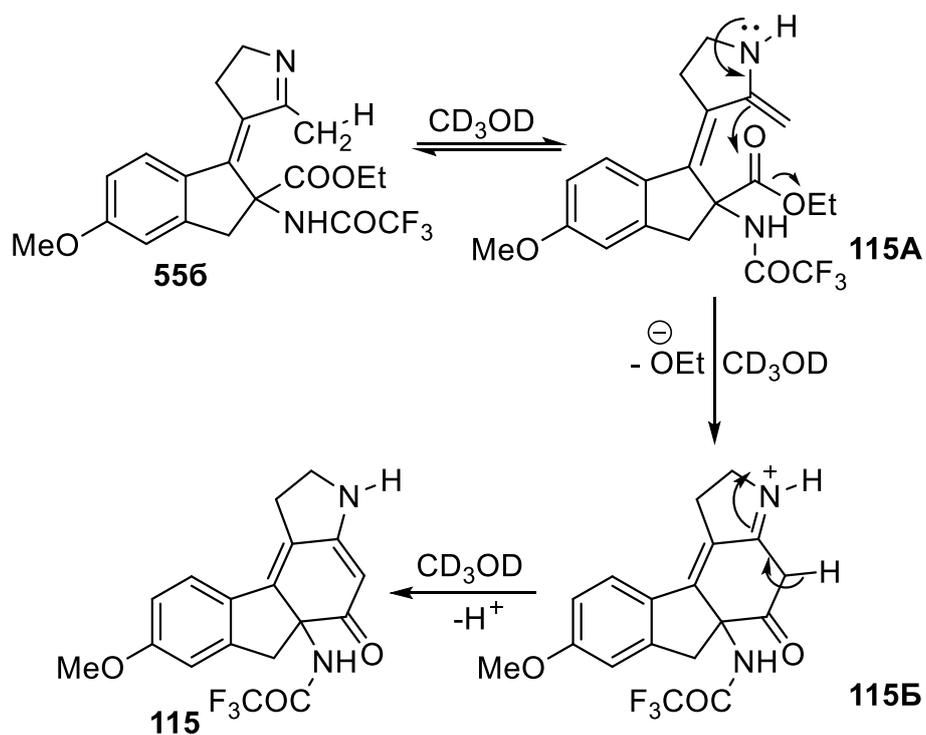


Схема 1.53

Соединение **116**, имеющее в своей структуре фрагмент 1-пирролина, в условиях кислотного катализа в хлористом метиле при комнатной температуре изомеризуется в интермедиат **117А**. Последующее элиминирование метоксильного аниона приводит к образованию катиона оксония **117Б**. В течение 7 дней катион **117Б** претерпевает циклизацию, образуя соединение **117** с практически количественным выходом (Схема 1.54) [64].

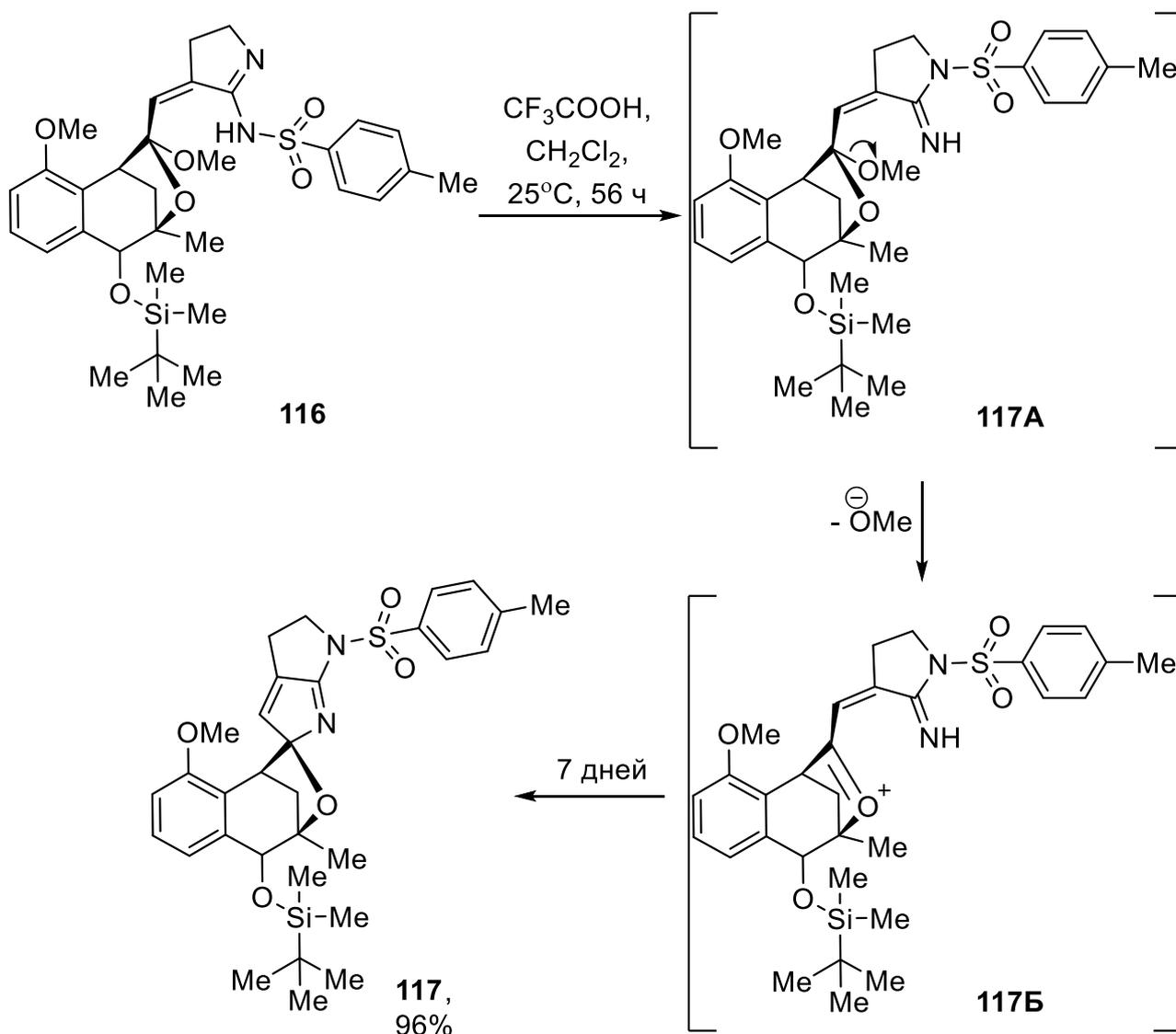


Схема 1.54

Показано, что при обработке 2-замещённых 1-пирролинов **53д** и **53г**, содержащих в своём составе сложноэфирную группу, соединённую с циклом через алкильный спейсер, восстанавливающим агентом в тетрагидрофуране при охлаждении образуются амиды **118** и **119** с выходами 78% и 79% соответственно (Схема 1.55) [42]. Длина алкильного спейсера определяет размер образующегося цикла. Наиболее вероятным механизмом реакции представляется первоначальное восстановление имина и последующее внутримолекулярное амидирование сложноэфирной группы.

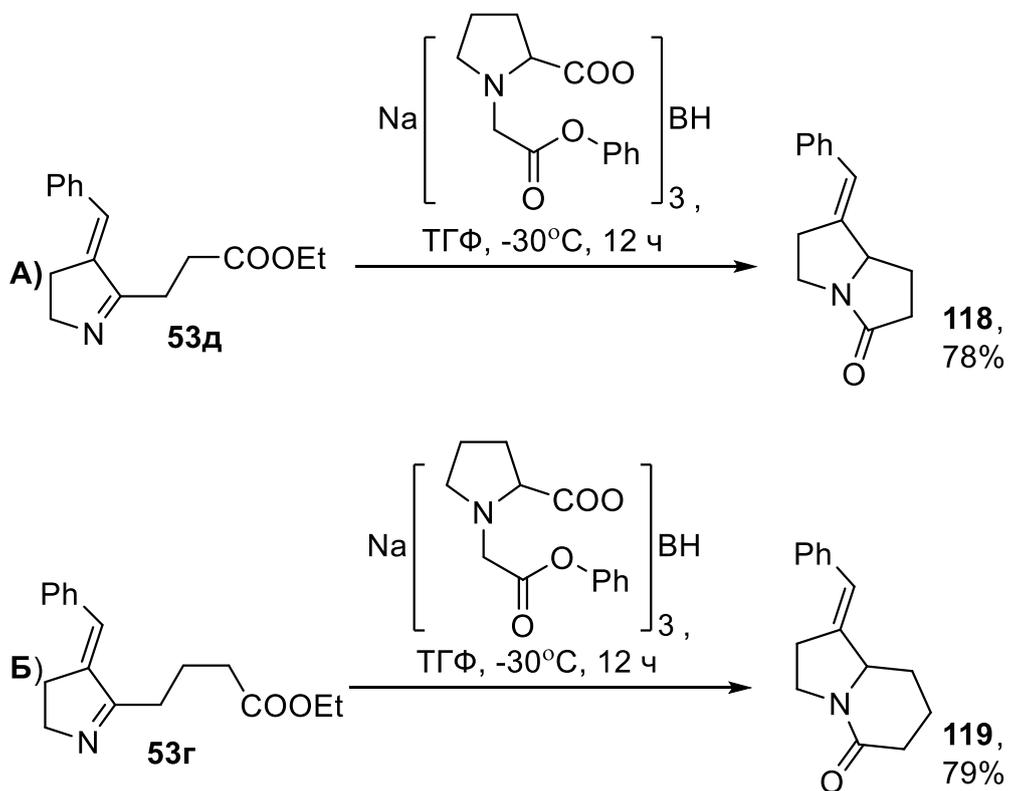


Схема 1.55

Единственным примером реакции с одновременным участием экзо- и эндоциклических кратных связей является описанное группой индийских учёных взаимодействие образующегося *in situ* иминиевого катиона **120** с 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оном, приводящее к трициклическому производному пиррола **121** с выходом 53% (Схема 1.56А). В этой же статье описана трёхкомпонентная реакция пирролидина **16** с производными коричной кислоты **122** и *n*-хлорбензальдегидом, также протекающая через образование иминиевого катиона и приводящая к образованию соединений **123** (Схема 1.56Б) [72].

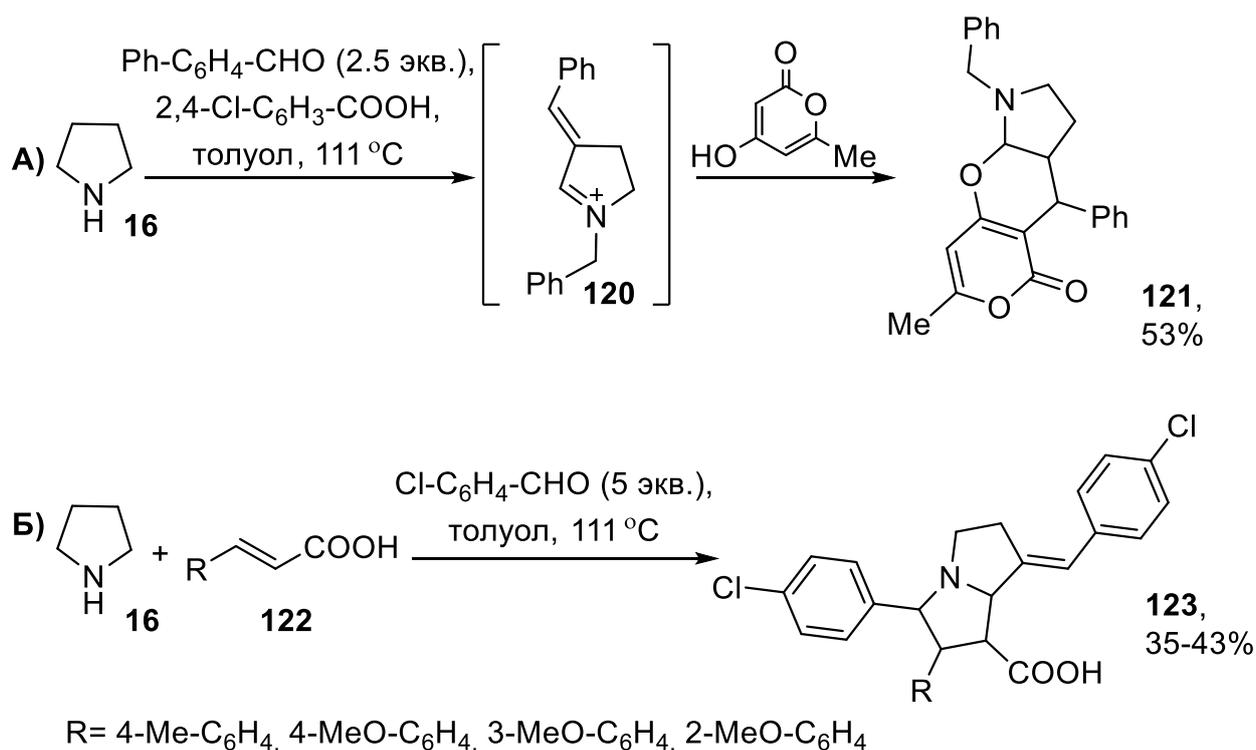
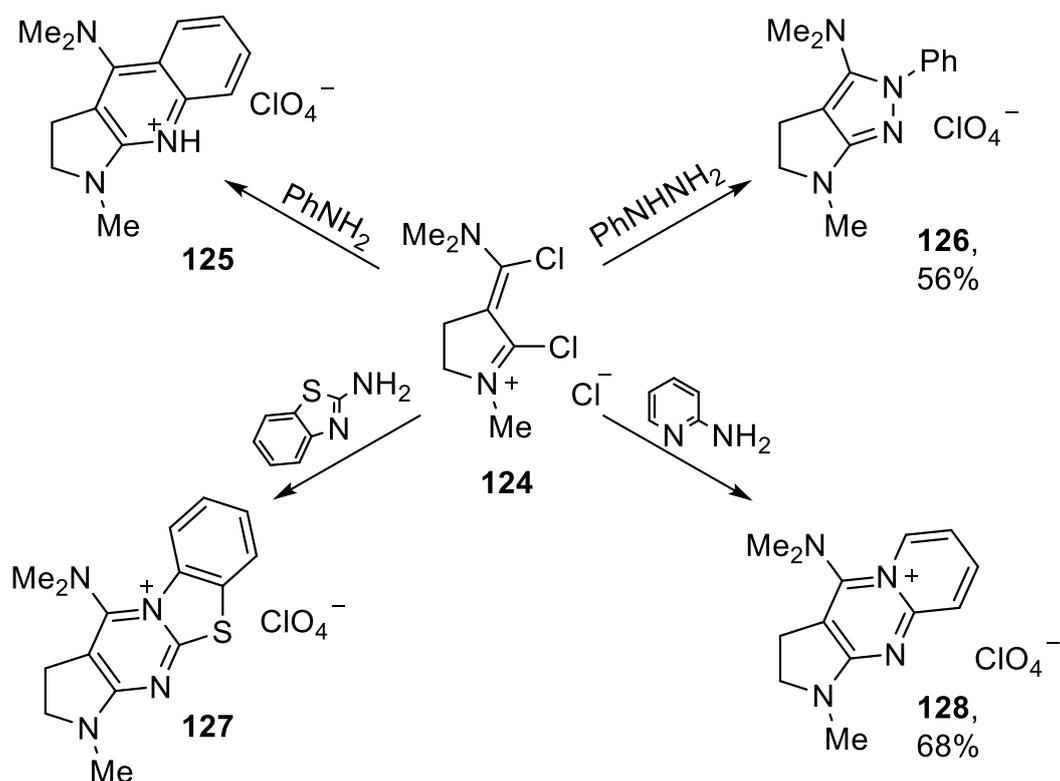


Схема 1.56

Региоселективный синтез ряда конденсированных полициклов **125-128**, полученных обработкой соли 2-хлор-3-(хлор(диметиламино)метил)-1-метил-1-пирролина **124** замещёнными аминами и гидразинами, выступающими в качестве 1,2- и 1,3-динуклеофилов (Схема 1.57) представлен в публикации [73]. Следует, однако, отметить, что в данном случае решающую роль, по-видимому, играет присутствие в структуре исходного соединения способных к нуклеофильному замещению атомов хлора.



условия: 1) NEt_3 (3 экв.), CH_2Cl_2 , 40°C , 12 ч, 2) HClO_4

Схема 1.57

Обобщая приведённые литературные данные, можно сказать, что методы синтеза 3-илиден-1-пирролинов сводятся к трём основным подходам: альдольно-кетоновой конденсации с участием 1-пирролинов; [3+2] циклоприсоединению нитрилов и изоцианидов и внутримолекулярной циклизации солей нитрилия, генерируемых из *N*-(алк-3-ен-1-ил)амидов и непредельных оксимов. Следует отметить, что все эти методы требуют довольно трудоёмкого предварительного синтеза соответствующим образом замещённых исходных соединений, который в случае 1-пирролина дополнительно усугубляется его термической и химической нестабильностью [74,75]. Остальные подходы к синтезу 3-илиден-1-пирролинов являются частными и применимы к синтезу лишь ограниченного круга этих гетероциклов.

Подавляющее большинство реакций 3-илиден-1-пирролинов, представленных в литературе, описывают их наиболее простые превращения – образование иминиевых солей, восстановление до пирролидинов, (*E*)-(*Z*) изомеризацию под действием УФ-

излучения. Имеется лишь несколько примеров реакций циклизации с участием этих соединений, причём практически все из них носят частный характер. Присоединение нуклеофильных реагентов по кратной связи C=N, весьма хорошо изученное в случае 1-пирролинов, для 3-илиден-1-пирролинов также представлено крайне незначительным количеством публикаций, среди которых лишь одна описывает использование в качестве нуклеофилов ароматических соединений.

Таким образом, 3-арилиден-1-пирролины являются весьма перспективным, и в то же время недооценённым классом соединений с точки зрения синтеза замещённых пирролидинов. Приведённые литературные данные свидетельствуют о том, что 3-арилиден-1-пирролины могут служить уникальной синтетической платформой для создания разнообразных структур, содержащих пирролидиновый фрагмент. Поэтому дальнейшее развитие методов синтеза 3-арилиден-1-пирролинов и изучение их химических свойств является важной и актуальной задачей.

ГЛАВА 2. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛИНА С ЭКЗОЦИКЛИЧЕСКОЙ ДВОЙНОЙ СВЯЗЬЮ УГЛЕРОД-УГЛЕРОД (обсуждение результатов).

Данные, приведённые в литературном обзоре, свидетельствуют о том, что 3-илиден-1-пирролины являются одними из перспективных исходных соединений для синтеза производных пирролидина. В тоже время, 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, такие, как метилирование атома азота с образованием иминиевых солей, восстановление до пирролидинов, (*E*)-(*Z*) изомеризация и изомеризация в пирролы в присутствии основания. 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. Таким образом, как разработка новых методов синтеза 3-арилиден-1-пирролинов, так и дальнейшее изучение их химических свойств с целью синтеза на их основе ранее неизвестных производных пирролидина представляется важной и актуальной задачей.

Следует отметить, что ранее в нашей лаборатории были разработаны подходы к синтезу производных пирролидина, основанные на внутримолекулярной циклизации ацеталей *N*-замещённых производных 4-аминобутанала [10]. В то же время, в литературе имеются сведения о синтезе производных пирролидина на основе структурно родственных иминов 4-аминобутановой (γ -аминомасляной) кислоты [8,9]. 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.

Таким образом, целью настоящей работы является синтез функционализированных производных пирролидина на основе *N*-(4,4-диэтоксипутил)-1-арилметаниминов.

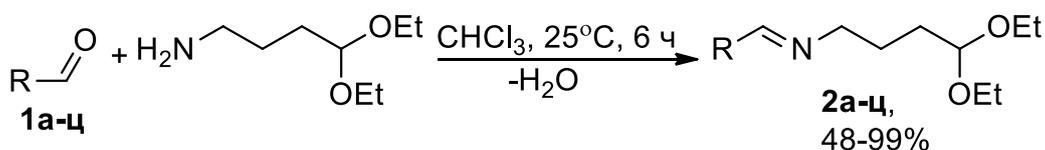
Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

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

- Изучение внутримолекулярной циклизации *N*-(4,4-диэтоксипентил)-1-арилметаниминов и оптимизация условий реакции;
- Исследование свойств полученных соединений.

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

Синтез исходных *N*-(4,4-диэтоксипентил)-1-арилметаниминов **2а-ц**, осуществлялся на основе реакции 4,4-диэтоксипентан-1-амина с альдегидами (Схема 2.1). 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% (Таблица 2.1).



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**), Fс- (**х**),

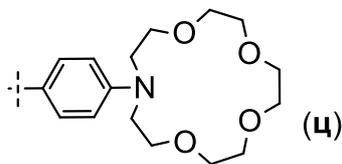
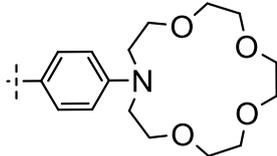


Схема 2.1

Таблица 2.1 Синтез *N*-(4,4-диэтоксипентил)-1-арилметаниминов **2а-ц**.

№	Соединение	R	Выход, %
1	2а	Ph	96
2	2б	4-Cl-C ₆ H ₄ -	81
3	2в	4-MeO-C ₆ H ₄ -	89
4	2г	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	89
5	2д	4-Br-C ₆ H ₄ -	93
6	2е	4-HO-C ₆ H ₄ -	89

№	Соединение	R	Выход, %
7	2ж	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄ -	89
8	2з	3-F-C ₆ H ₄ -	90
9	2и	3-I-C ₆ H ₄ -	89
10	2к	2-HO-C ₆ H ₄ -	96
11	2л	2-HO-5-Cl-C ₆ H ₃ -	63
12	2м	3,5-ди- <i>t</i> -Bu-4-HO-C ₆ H ₂ -	98
13	2н	2-HO-5-Br-C ₆ H ₃ -	76
14	2о	2-HO-3-MeO-5-Br-C ₆ H ₂ -	83
15	2п	<i>n</i> -пентил-	92
16	2р	4-пропаргилокси-C ₆ H ₄ -	98
17	2с	4-пиридил-	67
18	2т	3-пиридил-	81
19	2у	1-нафтил-	95
20	2ф	антрацен-9-ил-	95
21	2х	Fc-	48
22	2ц		52

Структура полученных соединений **2а-ц** была подтверждена данными ¹H, ¹³C ЯМР-спектроскопии. В качестве примера на рисунке 2.1 приведён спектр ¹H ЯМР соединения **2б**. В спектре наблюдаются сигналы протонов метильных групп в виде триплета (1.22 м.д., ³J_{HH} 7.1 Гц). Сигналы протонов метиленовых групп C⁶H₂, C⁵H₂, C⁷H₂ проявляются в виде мультиплетов (1.66-1.74, 1.75-1.84, 3.60-3.72 м.д., соответственно). Мультиплет в области 3.45-3.56 м.д. и перекрывающийся с сигналом протонов группы C⁷H₂ мультиплет в области 3.60-3.72 м.д. соответствуют диастереотопным протонам метиленовых групп C²H₂O этоксильного фрагмента. Триплет с химическим сдвигом 4.55 м.д. (³J_{HH} 5.6 Гц) соответствует сигналу протона метиновой группы C⁴H. Сигналы протонов ароматического кольца, связанные с атомами углерода C¹¹ и C¹², проявляются как дублеты (7.41 м.д., ³J_{HH} 8.5 Гц; 7.69 м.д., ³J_{HH} 8.5 Гц, соответственно). Протон метиновой группы C⁹H проявляется в спектре в виде синглета с химическим сдвигом 8.25 м.д.

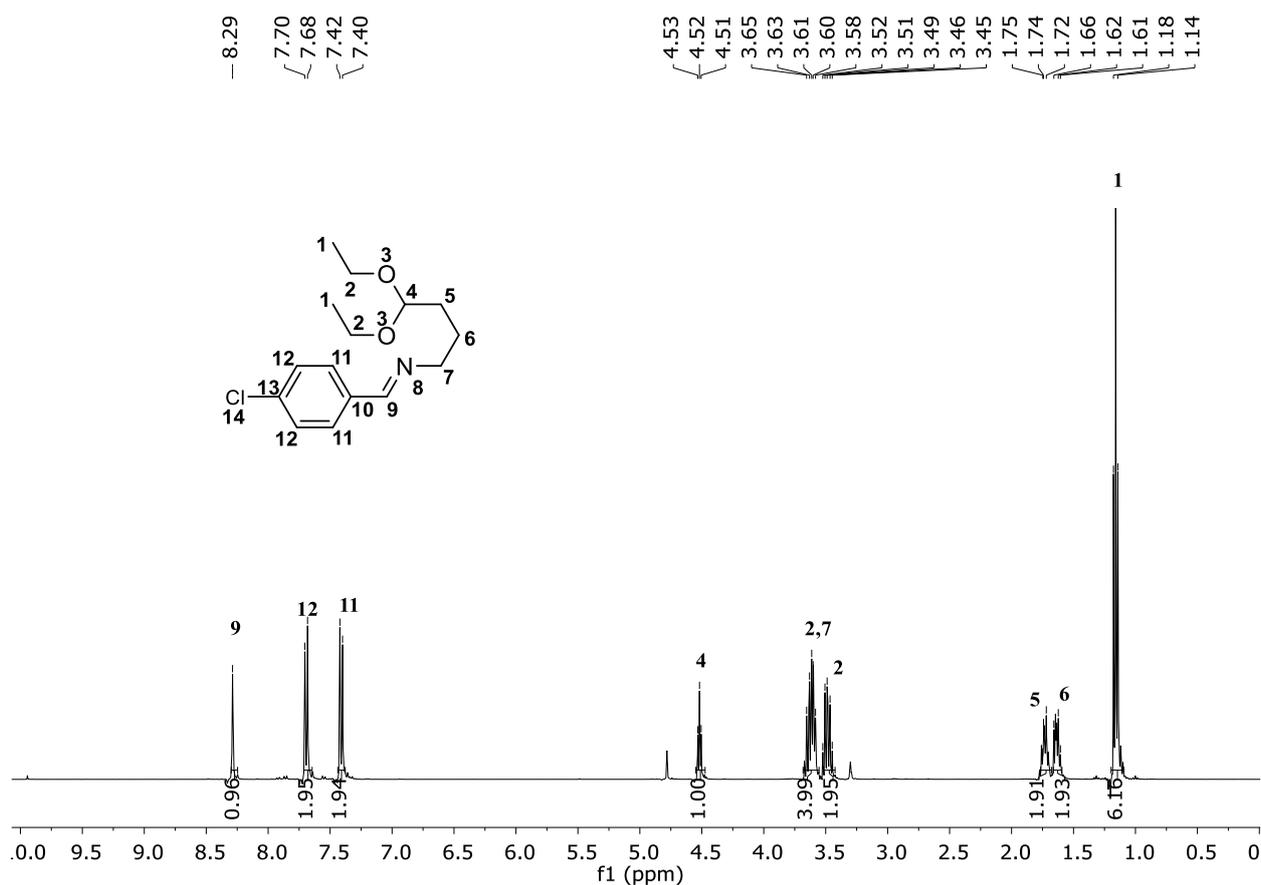


Рисунок 2.1. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD) соединения **26**.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **26** (Рисунок 2.2) имеются сигналы атомов углерода метильных групп C^1H_3 (14.33 м.д.), трех метиленовых групп C^5H_2 , C^6H_2 , C^7H_2 (31.18, 25.60 и 60.54 м.д., соответственно), метиленовых групп этоксильного фрагмента $\text{C}^2\text{H}_2\text{O}$ (61.26 м.д.), метиновой группы C^4H (102.96 м.д.), атомов углерода ароматического фрагмента C^{11} (128.61 м.д.), C^{12} (129.28 м.д.), C^{10} (134.56 м.д.), C^{13} (136.49 м.д.) и атома углерода иминогруппы C^9 (161.19 м.д.).

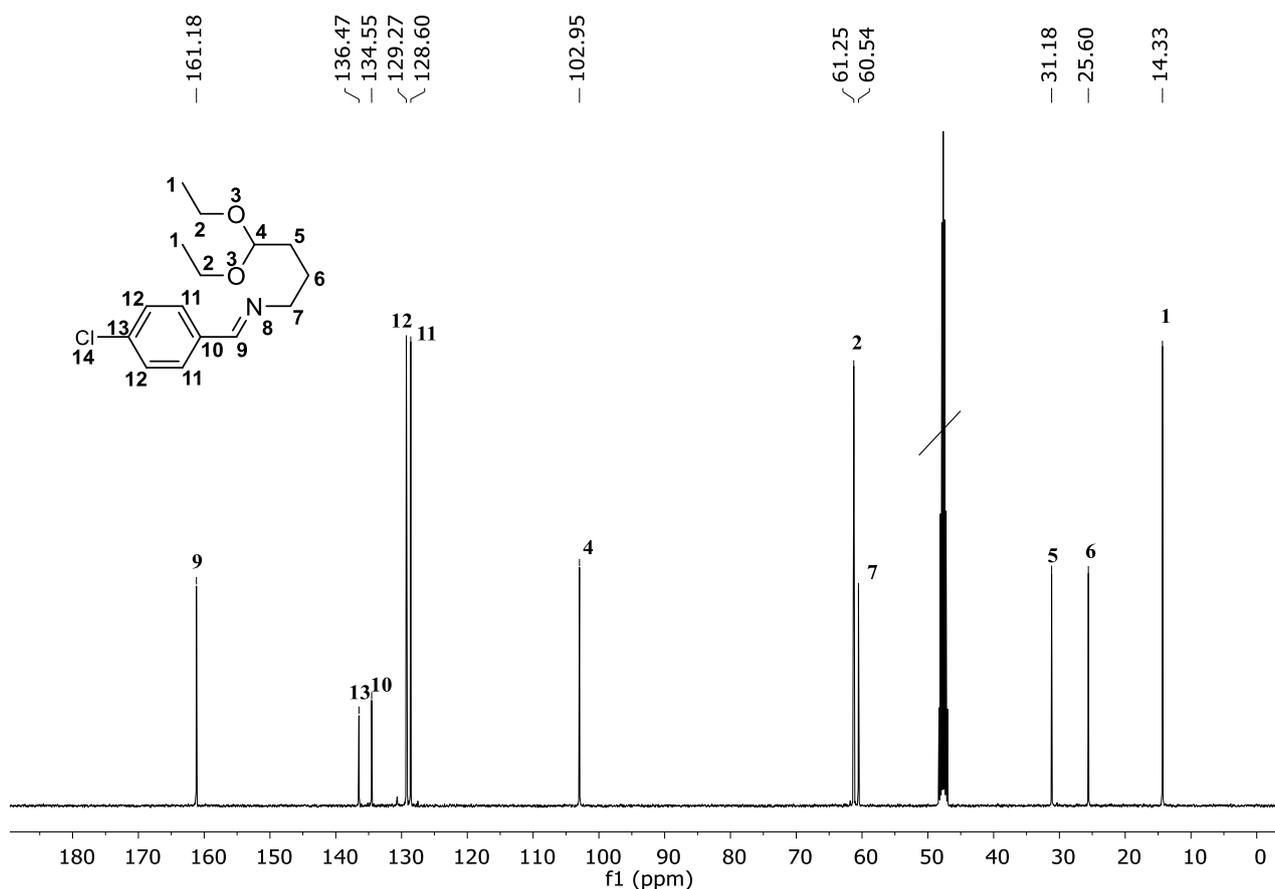


Рисунок 2.2. Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CD_3OD) соединения **2б**.

2.2. Изучение внутримолекулярной циклизации *N*-(4,4-диэтоксипентил)-1-арилметаниминов

Как уже отмечалось, ранее нами было установлено, что *N*-замещённые производные 4,4-диэтоксипентан-1-амина подвергаются внутримолекулярной циклизации в кислой среде с образованием производных пирролидина. С учётом этого, нами была изучена возможность циклизации *N*-(4,4-диэтоксипентил)-1-арилметаниминов **2** в кислой среде на примере имида **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**. 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. Полученные данные суммированы в таблице 2.2.

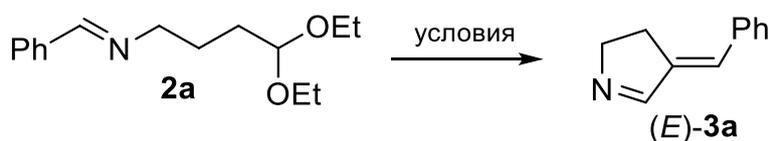


Схема 2.2

Таблица 2.2. Влияние условий реакции на внутримолекулярную циклизацию соединения **2a**.

№	Растворитель	Катализатор	Температура, °С	Время реакции, ч	Выход 3a , %
1	CHCl ₃	CF ₃ COOH (1 экв.)	25	6	~80 ^a (56 ^b)
2	бензол	-	кипячение	60	- ^b
3	бензол	TsOH (0.01 экв.)	кипячение	30	~5 ^a
4	CH ₃ COOH	-	25	20	~30 ^a
5	CH ₃ COOH	-	кипячение	20	~40 ^a
6	<i>o</i> -ксилол	TsOH (0.01 экв.)	кипячение	30	~30 ^a
7	<i>o</i> -ксилол	TsOH (0.01 экв.)	кипячение	60	~50 ^a
8	<i>o</i> -ксилол	PhCOOH (0.1 экв.)	кипячение	80	~60 ^a
9	<i>o</i> -ксилол	2,4-динитрорезорцин (0.1 экв.)	кипячение	50	~99 ^a
10	<i>o</i> -ксилол	TsOH (0.1 экв.)	кипячение	40	~99 ^a (81 ^г)
11	<i>o</i> -ксилол	Al ₂ O ₃ (0.1 экв.)	кипячение	40	~74 ^a

^a Содержание соединения (*E*)-**3a** в реакционной смеси согласно данным ¹H ЯМР-спектроскопии; ^b выход соединения (*E*)-**3a**, выделенного в виде трифторацетата; ^г реакция не протекала; ^з выход соединения (*E*)-**3a**, выделенного в виде свободного основания.

Проведение реакции в кипящем бензоле в присутствии 0.01 эквивалента *n*-толуолсульфоновой кислоты привело к образованию целевого соединения **3a** лишь в небольшом количестве (Таблица 2.2, № 3), при этом в отсутствии кислоты образования 1-пирролина **3a** не наблюдалось вовсе (Таблица 2.2, № 2). Замена растворителя на более высококипящий *o*-ксилол, а также увеличение времени реакции приводит к незначительному повышению выхода соединения **3a** (Таблица 2.2, № 6, 7). Увеличение количества катализатора до 10% позволило значительно увеличить выход 1-пирролина **3a** (Таблица 2.2, № 10). Использование уксусной кислоты в качестве катализатора и растворителя, как при комнатной температуре, так и при кипячении, приводит к образованию целевого соединения с

удовлетворительным выходами (Таблица 2.2, № 4, 5). Дальнейшие исследования показали, что возможно использование в качестве катализатора и бензойной кислоты (Таблица 2.2, № 8), а также кислоты Льюиса – оксида алюминия (Таблица 2.2, № 11). Выход целевого 1-пирролина **3a** при этом составил 60-74%. Неожиданно высокий выход соединения **3a** (~99% согласно данным ^1H ЯМР-спектроскопии) наблюдался при длительном кипячении имина **2a** в *o*-ксилоле в присутствии 2,4-динитрорезорцина (Таблица 2.2, № 9). Тем не менее, выделение целевого соединения в индивидуальном виде оказалось весьма трудоёмким процессом, и полностью отделить его от катализатора нам не удалось, также, как и во многих других случаях (Таблица 2.2, № 3-8, 11). С учётом полученных данных, в качестве наиболее оптимальных с точки зрения как выхода целевого соединения, так и его выделения в индивидуальном виде, были выбраны условия, приведённые в таблице 2.2 под номерами 1 и 10.

Благодаря наличию кратных связей соединение **3a** может существовать в виде *E*- и *Z*-изомеров. Следует особо подчеркнуть, что во всех случаях речь идёт об образовании исключительно *E*-изомера соединения **3a**, образования *Z*-изомера нами не наблюдалось. Структура и состав соединения (*E*)-**3a** были однозначно подтверждены совокупностью данных ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа (Рисунки 2.5., 2.6., 2.7.).

В спектре ЯМР ^1H соединения **3a** (Рисунок 2.3) присутствуют сигналы протонов метиленовых групп C^4H_2 и C^5H_2 в виде мультиплетов (3.36-3.50 м.д. и 4.32-4.38 м.д., соответственно). Сигналы протонов ароматического кольца $\text{C}^{8,12}\text{H}$, C^{10}H проявляются в виде двух перекрывающихся мультиплетов в области 7.50-7.56 м.д., а сигналы протонов ароматического кольца $\text{C}^{9,11}\text{H}$ – в виде мультиплета в области 7.69-7.72 м.д. Уширенные сигналы протонов метиновых групп C^6H и C^2H наблюдается в спектре при 7.76 м.д. и 8.87 м.д., соответственно.

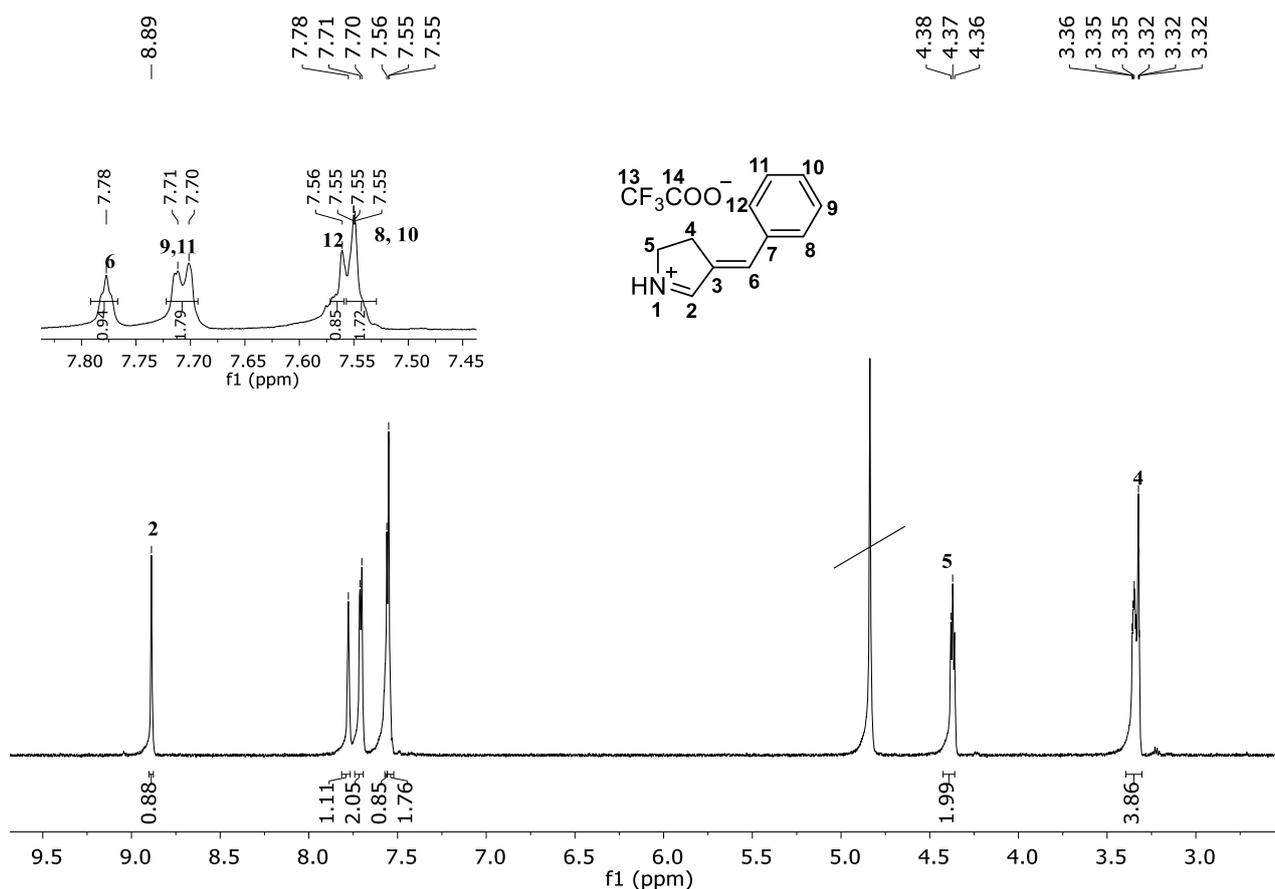


Рисунок 2.3. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD) соединения **3a**.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **3a** (Рисунок 2.4) наблюдаются сигналы атомов углерода метиленовых групп C^4H_2 и C^5H_2 (25.8 м.д. и 53.13 м.д., соответственно). В спектре имеются сигналы атомов углерода ароматического цикла $\text{C}^{8,12}$ (128.97 м.д.), $\text{C}^{9,11}$ (130.67 м.д.), C^7 (137.43 м.д.) и C^{10} (131.26 м.д.); сигналы атомов углерода метиновых групп C^6 (134.31 м.д.) и C^2 (173.86 м.д.); атома углерода C^3 (144.51 м.д.). Сигналы атомов углерода трифторметильной группы C^{13}F_3 и карбонильной группы C^{14} наблюдаются в спектре в виде кватретов с химическими сдвигами 116.81 м.д., ($^1J_{\text{CF}}$ 292.6 Гц) и 161.52 м.д., ($^2J_{\text{CF}}$ 34.7 Гц).

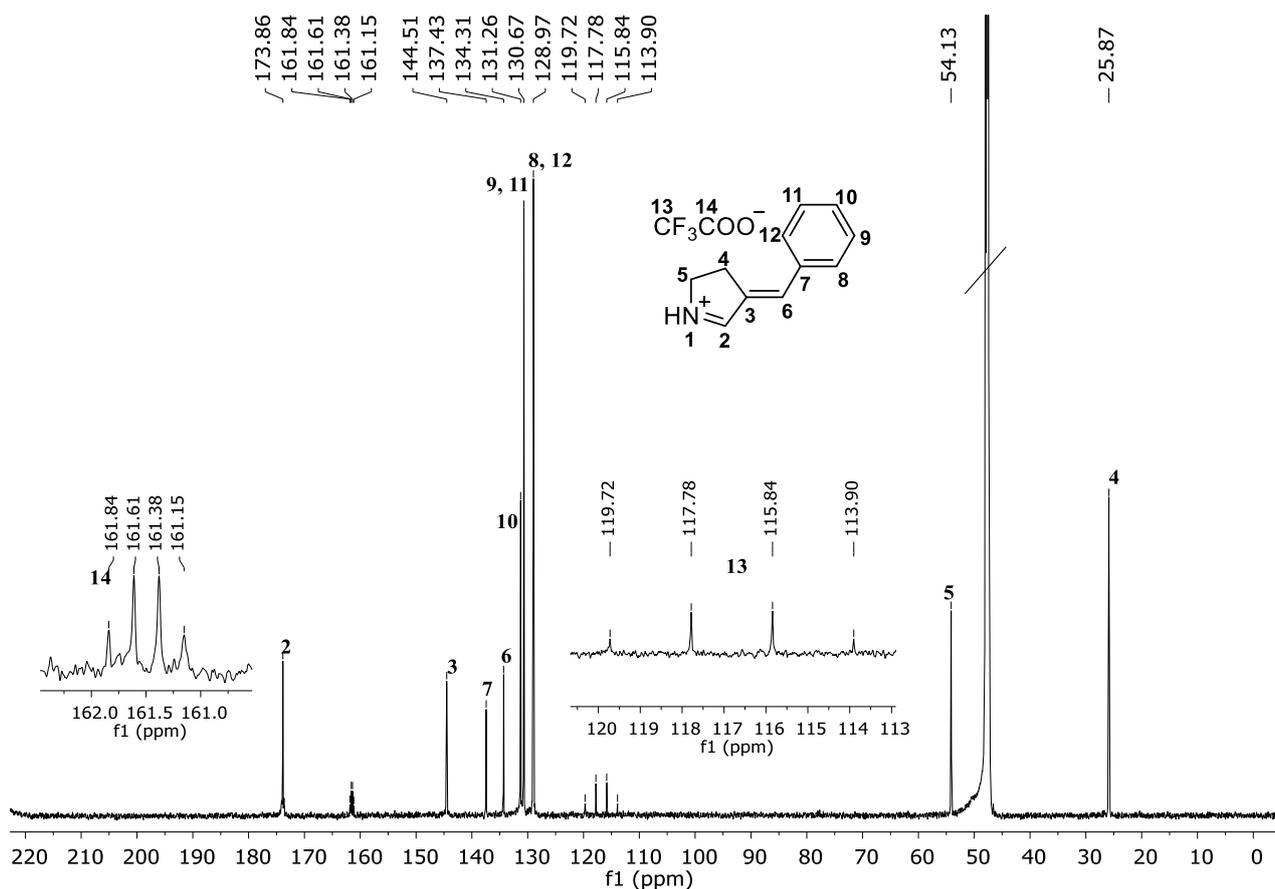


Рисунок 2.4 Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CD_3OD) соединения **3a**.

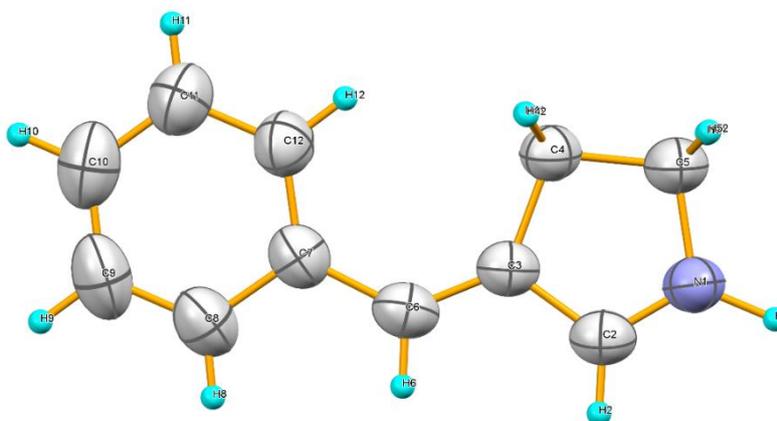
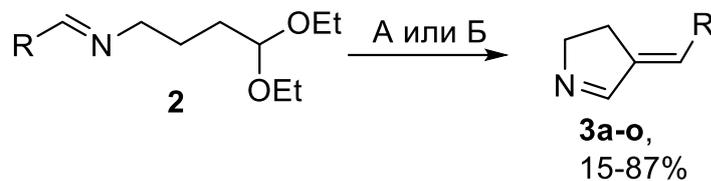


Рисунок 2.5. Структура соединения **3a** в кристалле согласно данным РСА.

В дальнейшем нами был расширен круг используемых *N*-(4,4-диэтоксibuтил)-1-арилметаниминов (Схема 2.3). 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 2.3.



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**), 4-пропаргилокси-C₆H₄- (**м**), 3-пиридил- (**н**), 1-нафтил- (**о**)

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

Схема 2.3

Таблица 2.3. Синтез 3-арилиден-1-пирролинов **3а-о**.

№	Соединение	R	Метод получения ^а	Выход, %
1	3а	Ph	А, Б	80 ^б , 56 ^б (А); 81 ^б , 52 ^б (Б)
2	3б	4-Cl-C ₆ H ₄ -	А, Б	73 ^б , 40 ^б (А); 71 ^б (Б)
3	3в	4-MeO-C ₆ H ₄ -	А, Б	90 ^б , 50 ^б (А); 94 ^б (Б)
4	3г	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	А	79, 37 ^б
5	3д	4-Br-C ₆ H ₄ -	А, Б	69 ^б , 26 ^б (А); 68 ^б (Б)
6	3е	4-HO-C ₆ H ₄ -	А	99 ^б , 70 ^б
7	3ж	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄ -	А	66 ^б , 19 ^б
8	3з	3-F-C ₆ H ₄ -	А	77 ^б , 42 ^б
9	3и	3-I-C ₆ H ₄ -	А	85 ^б , 41 ^б
10	3к	2-HO-C ₆ H ₄ -	А	58 ^б , 19 ^б
11	3л	2-HO-5-Cl-C ₆ H ₃ -	А	51 ^б , 15 ^б
12	3м	4-пропаргилокси-C ₆ H ₄ -	А	89 ^б , 43 ^б
13	3н	3-пиридил-	Б	84 ^б
14	3о	1-нафтил-	А	61 ^б , 31 ^б (А), 50 ^б (Б)
15	-	n-пентил-	А, Б	-
16	-	4-пиридил-	А, Б	-
27	-	антрацен-9-ил-	А, Б	-

^а Методы получения: А) CF₃COOH (1 экв.), CHCl₃, 25°C, 6 ч; Б) TsOH (0.1 экв.), о-ксилол, 114°C, 40 ч; ^б содержание продукта в реакционной смеси согласно данным спектроскопии ¹H ЯМР; ^в выход индивидуального соединения

Как видно из таблицы 2.3, при наличии в *n*-положении ароматического цикла электронодонорных заместителей (пропаргилокси-, гидроксид-, метоксигруппа) наблюдается некоторое увеличение выхода целевых 3-арилиден-1-пирролинов (ср. Таблица 2.3, № 1 и № 3, 6, 12). Наличие электроноакцепторных заместителей, напротив, приводит к его снижению (Таблица 2.3, № 2, 4, 5, 8, 9). Интересно отметить, что в случае имина, содержащего 3-пиридинильный фрагмент, целевое соединение **3н** было получено с достаточно хорошим выходом (Таблица 2.3, № 13), в то время как при наличии в структуре исходного имина 4-пиридинильного фрагмента образования соответствующего продукта не наблюдалось (Таблица 2.3, № 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 2.3, № 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 2.3, № 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 имина **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-диэтоксидибутан-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 имина **5** и образованию соединения **6** в качестве единственного продукта реакции (Схема 2.4). Причиной столь лёгкой циклизации имина **4**, по-видимому, является наличие двух донорных алкоксильных фрагментов в ароматическом цикле. Катализатором

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

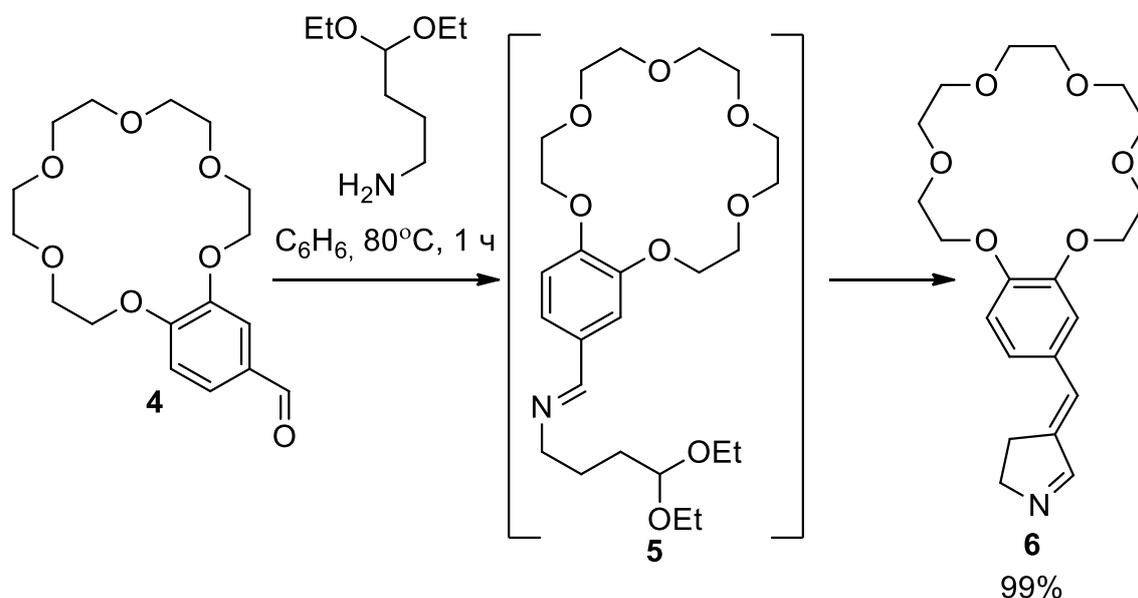


Схема 2.4

Структура всех полученных соединений была подтверждена данными ¹H, ¹³C ЯМР-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии. Кроме того, структура соединений **Зв,з** была дополнительно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (Рисунки 2.6., 2.7.).

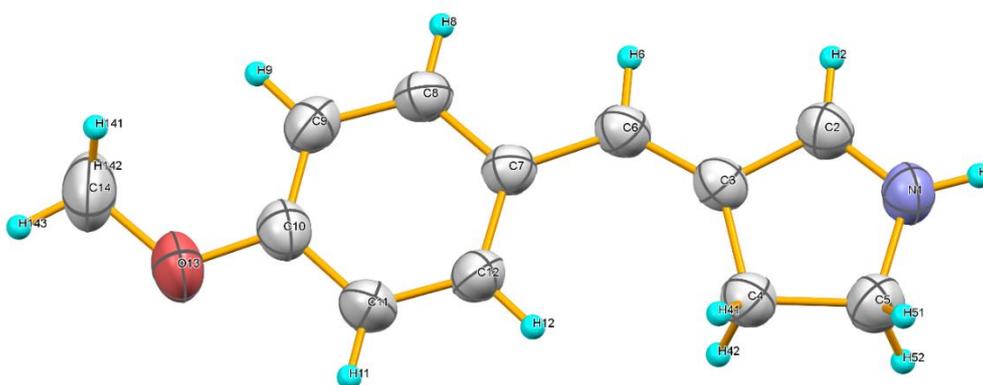


Рисунок 2.6. Структура соединения **Зв** в кристалле.

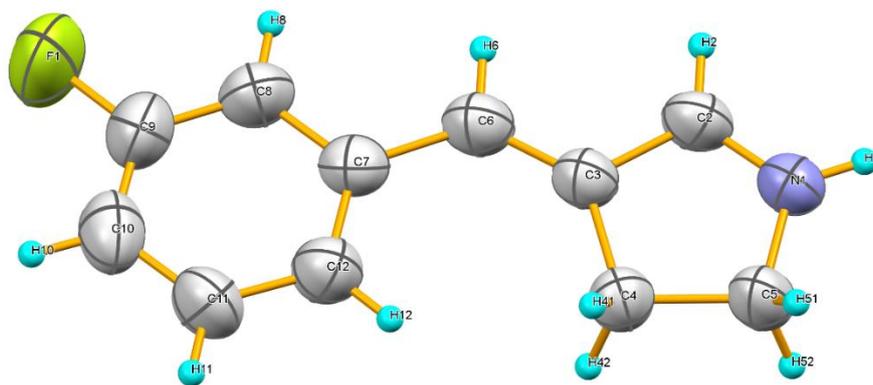


Рисунок 2.7. Структура соединения **3з** в кристалле.

В ходе исследований нами было обнаружено, что трифторацетаты соединений **3** в растворе подвергаются медленной *E-Z* изомеризации. Это 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) (Рисунок 2.8., ключевые ЯЭО показаны стрелками).

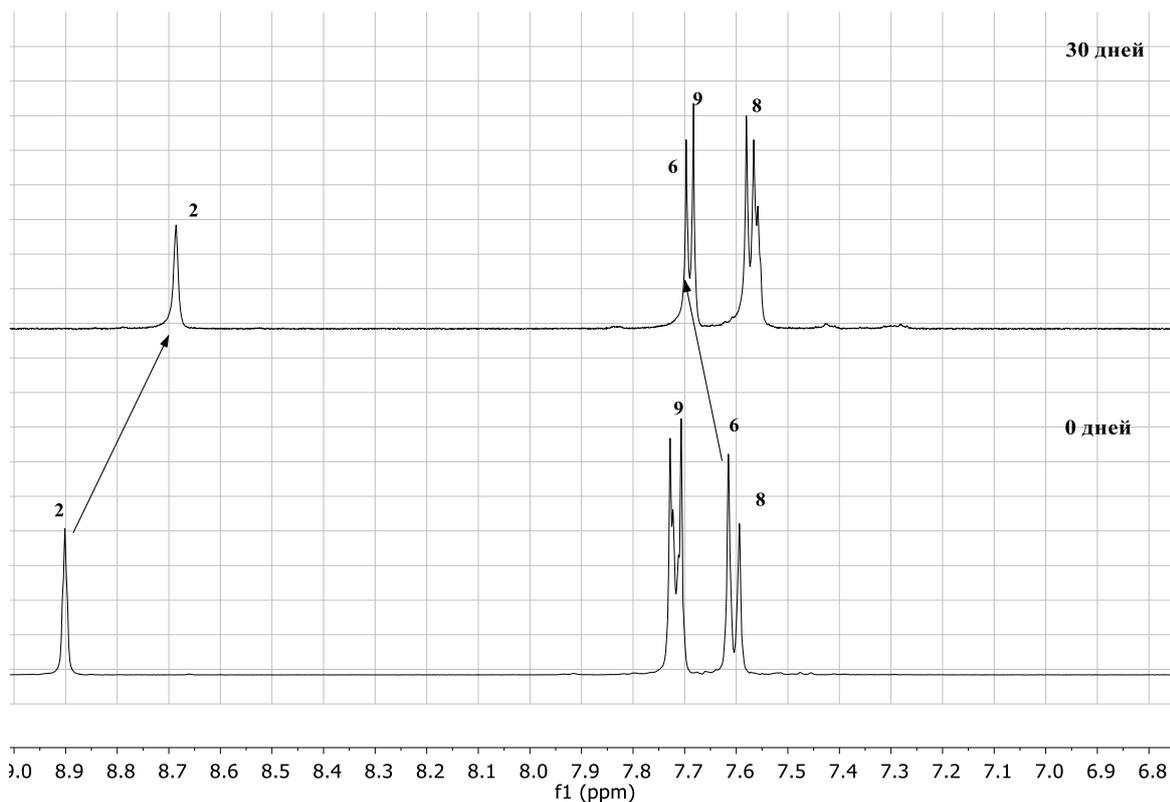
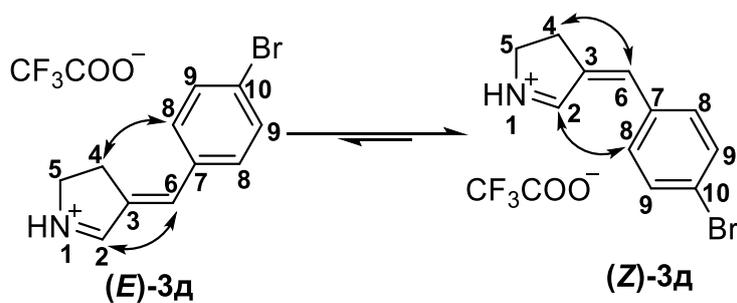


Рисунок 2.8 Спектры ^1H ЯМР соединения **3d** (CD_3OD , 400 МГц) при 303К в различные моменты времени, стрелками показаны ключевые ЯЭО.

Необходимо отметить, что *E-Z* изомеризация 3-арилиден-1-пирролинов, а также солей 3-арилиден-1-пирролиния под действием УФ-излучения была описана в литературе и примеры подобной изомеризации приведены в литературном обзоре (Глава 1, раздел 1.2.4, стр. 37).

Хорошо известно, что атом азота в имидах может выступать в качестве нуклеофила в реакциях с карбокатионами. С учётом этого, образование 3-арилиден-1-пирролинов **3** из *N*-(4,4-диэтоксипутил)-1-арилметаниминов **2** можно объяснить механизмом, показанном на схеме 2.5., **I**. В соответствии с ранее опубликованными данными [76], 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 [76]. 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-диэтоксипутан-1-амина **Г** (Схема 2.5, **II**).

Последней стадией реакции в обоих случаях является также ранее описанное [19,20] взаимодействие 1-пирролина **B** с производными бензальдегида, приводящее к конечным соединениям **3**.

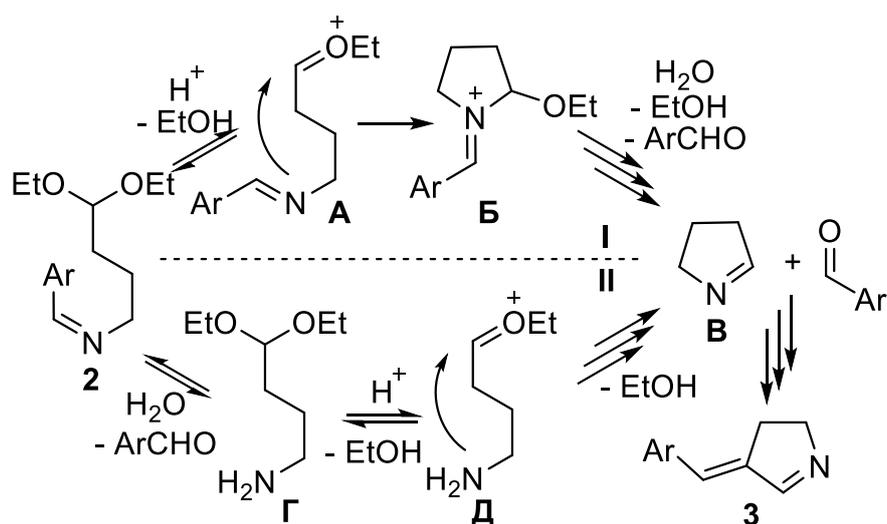


Схема 2.5

Для выбора между предложенными механизмами нами был проведен ряд модельных экспериментов. Во-первых, нами была изучена возможность внутримолекулярной циклизации 4,4-диэтоксипутан-1-амина в подобранных нами 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 2.6). Этот факт позволяет исключить из рассмотрения направление **II** (Схема 2.5).

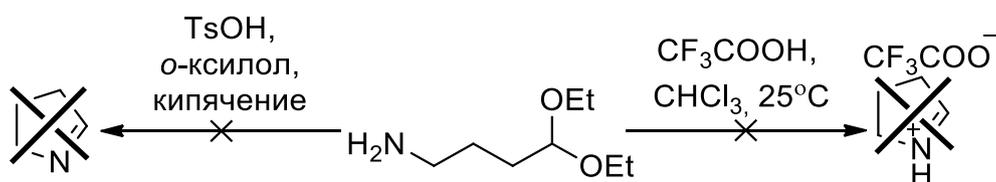


Схема 2.6

На следующем этапе мы изучили возможность образования 3-арилиден-1-пирролинов из 1-пирролина и бензальдегида. Для генерирования 1-пирролина *in situ* нами был использован ранее описанный [77] тример 1-пирролина (1,6,11-триазатетрацикло-[10.3.0.0.^{2,6}0^{7,11}]пентадекан). Несмотря на то, что реакция этого соединения с бензальдегидами в нейтральной среде ранее была описана [19,20], 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 2.7). Эти данные позволяют сделать вывод о невозможности протекания реакции по обоим механизмам, представленным на схеме 2.5.

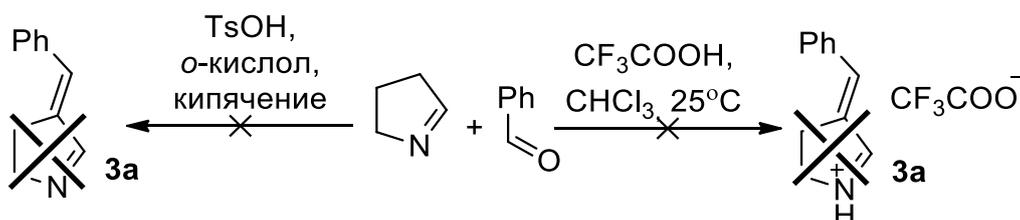


Схема 2.7

Как отмечалось выше, необходимым условием для протекания реакции по механизму, представленному на схеме 2.7., **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 имида **2a** метилйодидом неожиданно привела к образованию соли 3-арилиден-1-пирролиния **8** (Схема 2.8). 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.

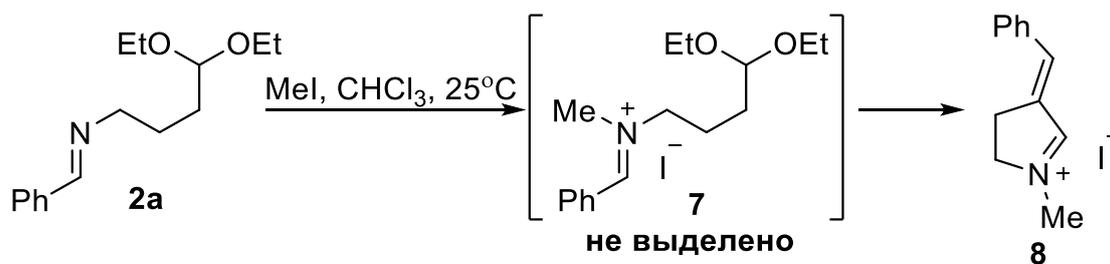


Схема 2.8

Таким образом, совокупность полученных экспериментальных данных свидетельствует о невозможности протекания реакции как по пути **I**, так и по пути **II**, представленных на схеме 2.5.

Учитывая полученные данные, мы предположили, что 3-арилиден-1-пирролины **3** могут образовываться в соответствии с механизмом приведённом на схеме 2.9. 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 енолизирующейся 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 [78].

Дальнейшее протонирование этоксиальной 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.

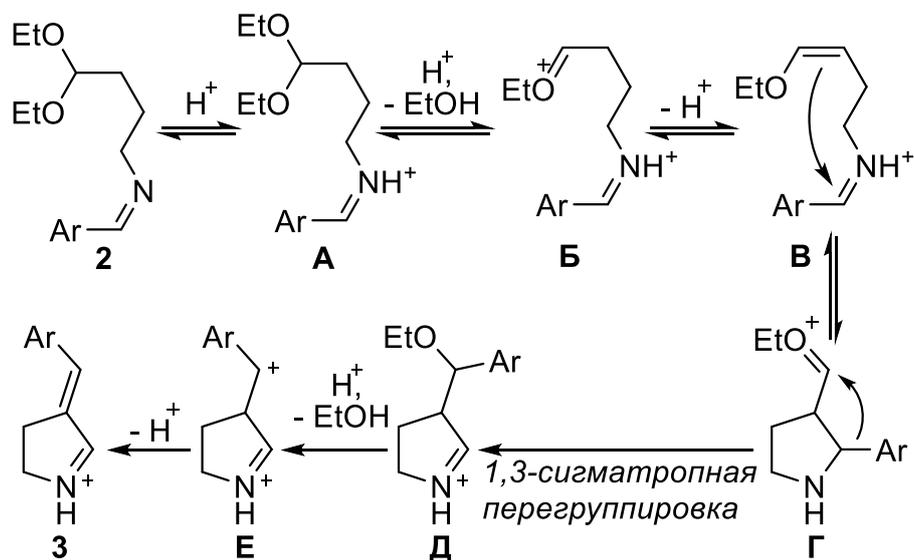


Схема 2.9

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.

2.3. 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.

2.3.1. 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 [79], обладающих противогрибковой активностью, а также ланопилинов, способных ингибировать ланостерол-синтазу [80]. Некоторые производные 3-илиден-1-пирролина могут быть использованы в качестве инсектицидов [18]. Особо следует отметить имеющиеся многочисленные сведения о способности соединений этого класса гетероциклов к фотоизомеризации, что позволяет использовать их в качестве молекулярных фотопереключателей [19,39,40,43,50,68,69,81].

Для синтеза целевых солей 3-арилиден-1-алкил-1-пирролиния 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 **3б** (Схема 2.10). На первом этапе нами было изучено влияние условий на протекание реакции соединения **3б** с бромэтаном (температура, растворитель, время, соотношение реагентов). Наиболее оптимальным оказалось кипячение пирролина **3б** с двумя эквивалентами бромэтана в течении 40 часов в изопропиловом спирте, при этом выход соли пирролиния **9а** составил 71%. На следующем этапе мы изучили влияние структуры алкилбромида на протекание реакции. Для этого (*E*)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол **3б** был вовлечён в реакцию с 1-бромбутаном и бензилбромидом. Продуктами реакции оказались соли **9б,в**, выход которых составил 80 и 95%, соответственно (Схема 2.10). Использование соответствующих 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.

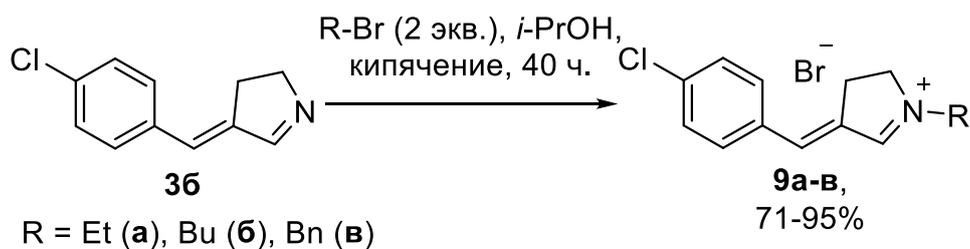


Схема 2.10

Дальнейшие исследования показали, что взаимодействие 1-пирролина **3б** 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 2.11). Следует отметить, что попытки провести эту реакцию селективно, с замещением лишь одного атома брома, успехом не увенчались.

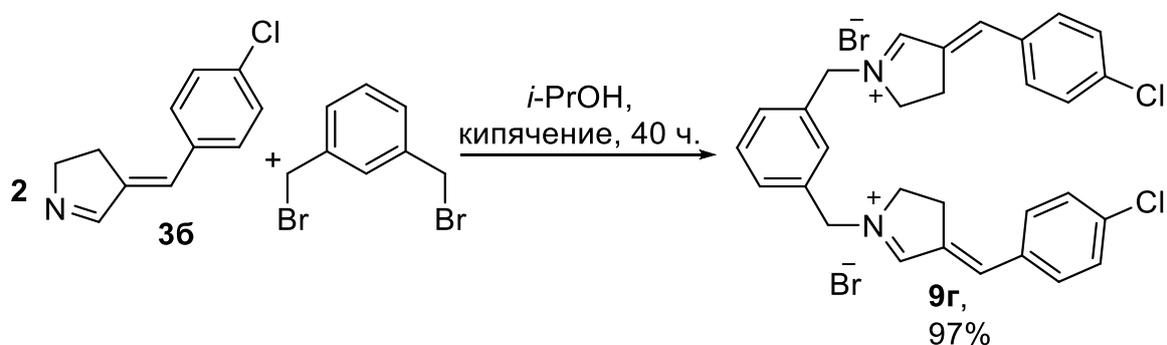


Схема 2.11

Таким образом, было показано, что (*E*)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол **3б** вступает в реакцию с различными бромалканами – бромэтаном, 1-бромбутаном, бензилбромидом и *m*-ксилилендибромидом, с образованием новых солей 1-пирролина. 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.

2.3.2. 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 [82], Daclatasvir [83], противораковые препараты Acalabrutinib [84] 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 C-нуклеофилами остаются практически неизученными и до настоящего момента были представлены лишь единичными публикациями.

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

Первоначально, нами было изучено взаимодействие 3-арилиден-1-пирролинов **3** с фенолами [85]. Выбор фенолов в качестве C-нуклеофилов был обусловлен их высокой реакционной способностью в реакциях электрофильного замещения.

На примере соли 3-арилиден-1-пирролиния **3a** и 4-хлоррезорцина нами было изучено влияние условий этой реакции на её протекание и синтетический результат. (Схема 2.12, Таблица 2.4).

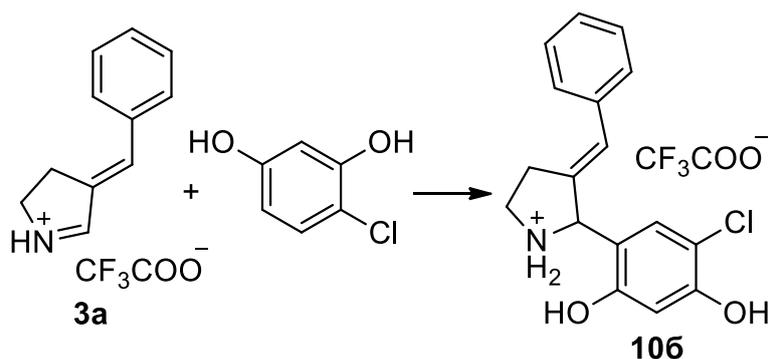


Схема 2.12

Таблица 2.4 Оптимизация условий реакции соли 3-арилиден-1-пирролиния **3a** с 4-хлоррезорцином.

№	Растворитель	Температура	Время реакции, ч	Выход, %
1	CHCl ₃	25°C	12	- ^a
2	CHCl ₃	кипячение	12	65
3	CHCl ₃	кипячение	24	72
4	CHCl ₃	кипячение	48	74

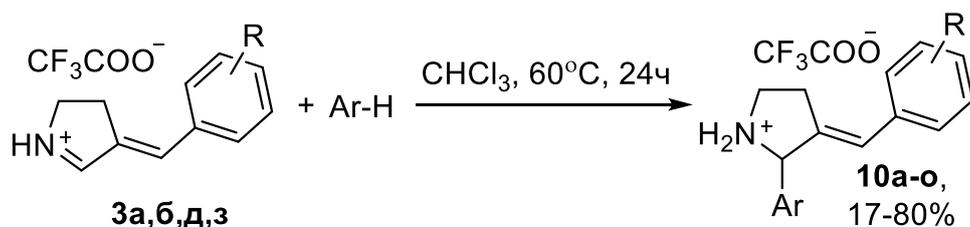
№	Растворитель	Температура	Время реакции, ч	Выход, %
5	EtOH	кипячение	24	- ^a
6	C ₆ H ₆	кипячение	24	- ^a
7	<i>i</i> -PrOH	кипячение	24	- ^a
8	<i>o</i> -ксилол	кипячение	24	- ^a

^a Реакция не протекала

Как видно из таблицы 2.4, проведение реакции в протонодонорных и неполярных растворителях не привело к успеху (Таблица 2.4, № 5-8). Не наблюдалось образования продукта и при взаимодействии соли 1-пирролиния **3a** с 4-хлоррезорцином в хлороформе при комнатной температуре (Таблица 2.4, № 1). Повышение температуры позволило получить 2-арилпирролидин **10b** с выходом 65% (Таблица 2.4, № 2). Наиболее оптимальным оказалось кипячение реагентов в течении 24 часов в хлороформе, выход пирролидина **10b** при этом составил 72% (Таблица 2.4, № 3). Дальнейшее увеличение времени существенного влияния на выход продукта не оказало (Таблица 2.4, № 4).

На следующем этапе мы расширили круг используемых в этой реакции фенолов и 3-арилиден-1-пирролинов **3** (Схема 2.13). Установлено, что взаимодействие 3-арилиден-1-пирролинов **3a, б, д, з** с 2-нафтолом, 4-хлоррезорцином, сесамолом во всех случаях приводит к образованию производных 2-арилпирролидина **10a-з**. Выходы полученных соединений приведены в таблице 2.5.

Представлялось также интересным изучить реакцию солей 1-пирролиния с 2-метилрезорцином и пирогаллолом, содержащими два реакционноспособных положения в молекуле. Основываясь на ранее полученных результатах [86,87], 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 2.13; Таблица 2.5, № 9-14).

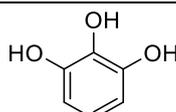
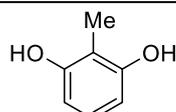
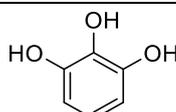
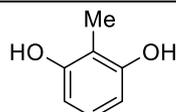
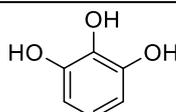


R=H, Ar=2-гидроксинафт-1-ил (**а**);
 R=H, Ar=2,4-дигидрокси-5-хлорфенил (**б**);
 R=H, Ar=2-гидрокси-1,3-бензодиоксол-1-ил (**в**);
 R=4-Cl, Ar=2-гидроксинафт-1-ил (**г**);
 R=4-Cl, Ar=2,4-дигидрокси-5-хлорфенил (**д**);
 R=4-Cl, Ar=2-гидрокси-1,3-бензодиоксол-1-ил (**е**);
 R=3-F, Ar=2-гидрокси-1,3-бензодиоксол-1-ил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

Схема 2.13

Таблица 2.5. 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

№	Соединение	R	Ar-H	Выход, %
10	10к	H		70
11	10л	4-Cl		67
12	10м	4-Cl		49
13	10н	3-F		50
14	10о	3-F		70

Структура всех полученных соединений была подтверждена данными ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии, состав – данными масс-спектрометрии и элементного анализа.

В спектре ЯМР ^1H соединения **10д** (Рисунок 2.9) присутствуют сигналы магнитно-неэквивалентных протонов метиленовых групп C^4H_2 и C^5H_2 в виде четырех мультиплетов (2.97-3.03 м.д., 3.04-3.10 м.д.; 3.37-3.42 м.д., 3.44-3.50 м.д.), что отличается от сигналов тех же протонов в спектре исходного соединения (ср. спектр соединения **3а**, Рисунок 2.3, стр. 53). Сигналы протонов метиновых групп C^2H и C^6H смещены в более сильные поля по сравнению с сигналами тех же протонов в спектре исходного соединения и проявляются в виде двух синглетов с химическим сдвигом 5.40 м.д. и 6.14 м.д. Сигналы протонов резорцинольного фрагмента C^{13}H и C^{16}H наблюдаются в спектре в виде синглетов (6.65 м.д. и 7.24 м.д., соответственно). Сигналы протонов *n*-хлорфенильной группы C^8H и C^9H проявляются в спектре как дублеты (7.39 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц и 7.43 м.д., $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц). Уширенные сигналы с химическим сдвигом 8.60 м.д. и 9.64 м.д. соотносятся с сигналом протонов гидроксильных групп. Сигнал протонов при атоме азота представлен в спектре как уширенный синглет с химическим сдвигом 10.43 м.д.

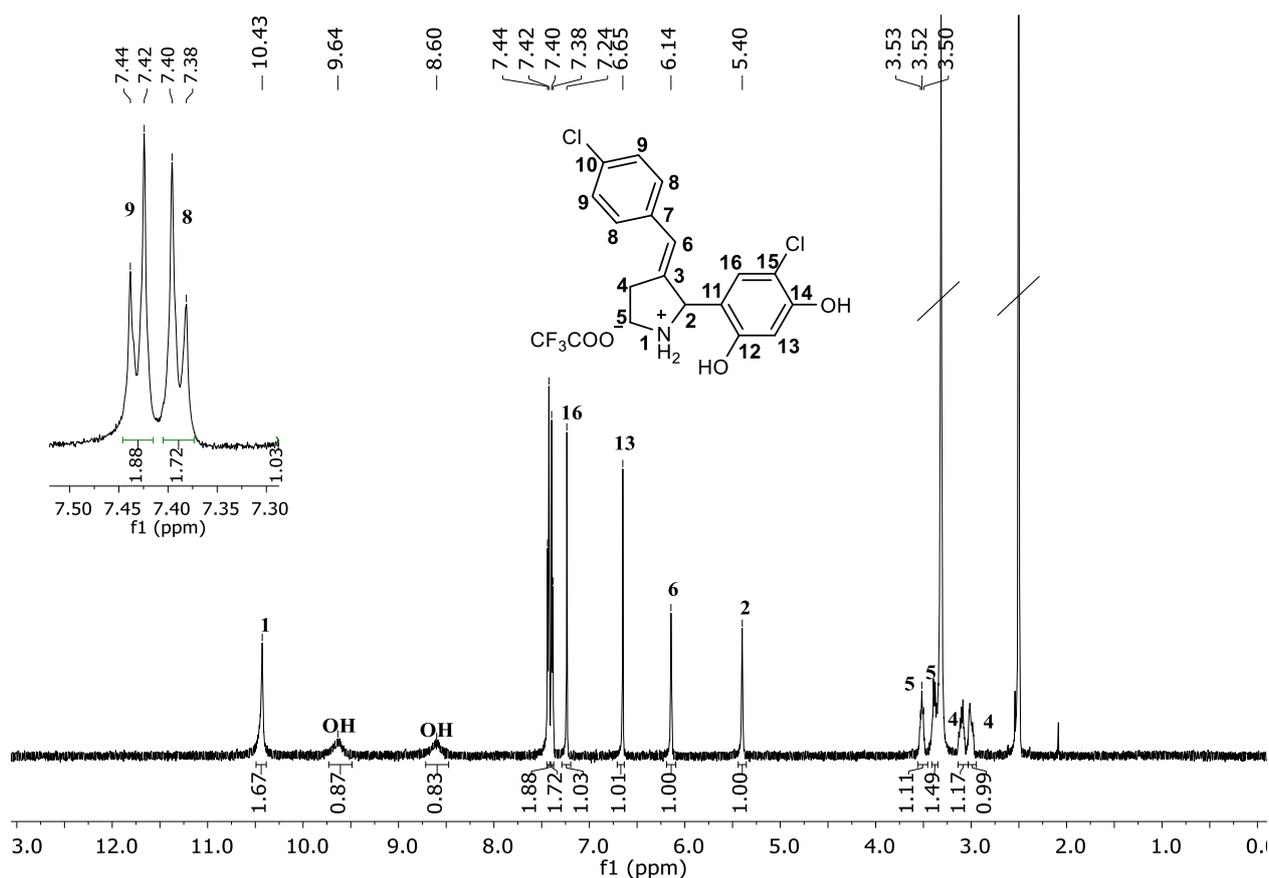


Рисунок 2.9. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆) соединения **10д**.

В спектре ЯМР ¹³C соединения **10д** (Рисунок 2.10) наблюдается значительное смещение сигнала атома углерода C² в сильные поля (до 61.62 м.д.) по сравнению со спектром исходного соединения (ср. Рисунок 2.4, стр. 54), что явно указывает на изменение характера гибридизации этого атома с sp² на sp³. В спектре присутствуют сигналы атомов углерода резорцинольного фрагмента (C¹¹, 113.90 м.д.; C¹², 104.10 м.д.; C¹³, 135.50 м.д.; C¹⁴, 110.49 м.д.; C¹⁵, 155.19 м.д.; C¹⁶, 139.95 м.д.); сигналы атомов углерода *n*-хлорфенильной группы (C⁷, 131.01 м.д.; C⁸, 129.03 м.д.; C⁹, 130.47 м.д.; C¹⁰, 156.10 м.д.); сигналы атомов углерода метиленовых групп (C⁴, 29.34 м.д.; C⁵, 44.71 м.д.); а также атомов углерода экзоциклической кратной связи (C³, 123.49 м.д.; C⁶, 132.60 м.д.).

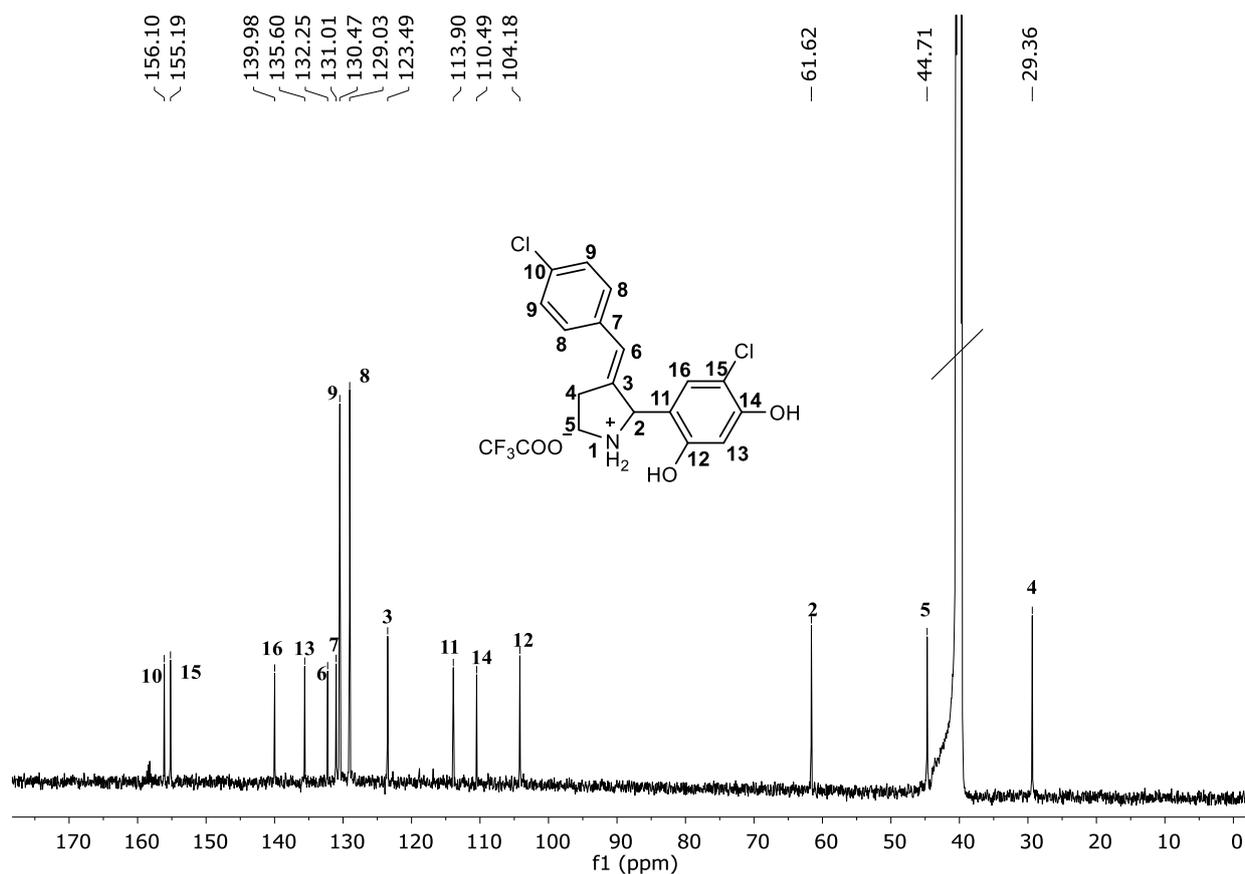
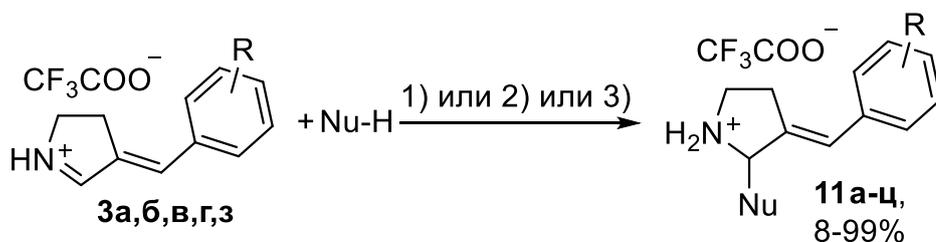


Рисунок 2.10. Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) соединения **10д**.

2.3.2.2. 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 2.14) [88]. 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.



- 1) CHCl_3 , 25°C , 24ч,
- 2) CHCl_3 , 60°C , 24ч,
- 3) C_6H_6 , 80°C , 24ч

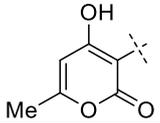
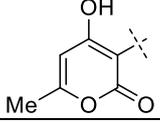
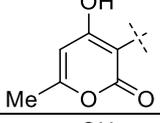
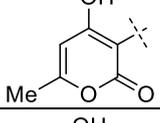
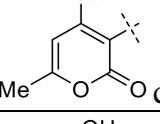
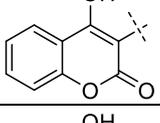
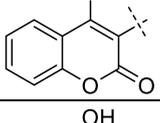
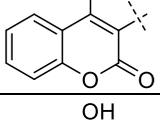
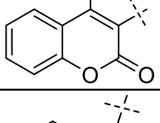
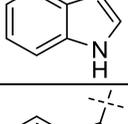
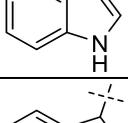
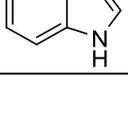
$\text{R}=\text{H}$, $\text{Nu}=\text{4-гидрокси-5-метилпирон-3-ил}$ (**а**);
 $\text{R}=\text{4-Cl}$, $\text{Nu}=\text{4-гидрокси-5-метилпирон-3-ил}$ (**б**);
 $\text{R}=\text{4-OMe}$, $\text{Nu}=\text{4-гидрокси-5-метилпирон-3-ил}$ (**в**);
 $\text{R}=\text{4-NO}_2$, $\text{Nu}=\text{4-гидрокси-5-метилпирон-3-ил}$ (**г**);
 $\text{R}=\text{3-F}$, $\text{Nu}=\text{4-гидрокси-5-метилпирон-3-ил}$ (**д**);
 $\text{R}=\text{H}$, $\text{Nu}=\text{4-гидроксикумарин-3-ил}$ (**е**);
 $\text{R}=\text{4-Cl}$, $\text{Nu}=\text{4-гидроксикумарин-3-ил}$ (**ж**);
 $\text{R}=\text{4-NO}_2$, $\text{Nu}=\text{4-гидроксикумарин-3-ил}$ (**з**);
 $\text{R}=\text{3-F}$, $\text{Nu}=\text{4-гидроксикумарин-3-ил}$ (**и**);
 $\text{R}=\text{H}$, $\text{Nu}=\text{индол-3-ил}$ (**к**);
 $\text{R}=\text{4-Cl}$, $\text{Nu}=\text{индол-3-ил}$ (**л**);
 $\text{R}=\text{4-OMe}$, $\text{Nu}=\text{индол-3-ил}$ (**м**);
 $\text{R}=\text{3-F}$, $\text{Nu}=\text{индол-3-ил}$ (**н**);
 $\text{R}=\text{H}$, $\text{Nu}=\text{пиррол-2-ил}$ (**о**);
 $\text{R}=\text{4-Cl}$, $\text{Nu}=\text{пиррол-2-ил}$ (**п**);
 $\text{R}=\text{4-OMe}$, $\text{Nu}=\text{пиррол-2-ил}$ (**р**);
 $\text{R}=\text{3-F}$, $\text{Nu}=\text{пиррол-2-ил}$ (**с**);
 $\text{R}=\text{H}$, $\text{Nu}=\text{2-гидрокси-1,4-нафтохинон-1-ил}$ (**т**);
 $\text{R}=\text{4-Cl}$, $\text{Nu}=\text{2-гидрокси-1,4-нафтохинон-1-ил}$ (**у**);
 $\text{R}=\text{4-OMe}$, $\text{Nu}=\text{2-гидрокси-1,4-нафтохинон-1-ил}$ (**ф**);
 $\text{R}=\text{4-NO}_2$, $\text{Nu}=\text{2-гидрокси-1,4-нафтохинон-1-ил}$ (**х**);
 $\text{R}=\text{3-F}$, $\text{Nu}=\text{2-гидрокси-1,4-нафтохинон-1-ил}$ (**ц**)

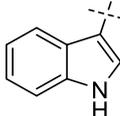
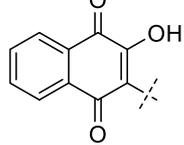
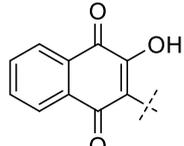
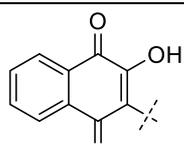
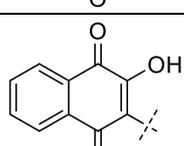
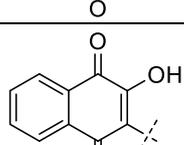
Схема 2.14

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 2.6, № 1-5). Наличие электронодонорной метоксильной группы позволило получить соединение **11в** с достаточно хорошим выходом, так же, как и наличие атомов хлора и фтора (Таблица 2.6, № 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 2.6, № 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 2.6 Синтез 2-(гетеро)арилпирролидинов **11а-ц**.

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

№	Соединение	R	Nu	Выход, %
13	11н	3-F		76 ^b
14	11о	H		82 ^b
15	11п	4-Cl		86 ^b
16	11р	4-OMe		85 ^b
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: $CHCl_3$, 25°C, 24 ч ^b условия реакции: $CHCl_3$, кипячение, 24 ч; ^c условия реакции: бензол, кипячение, 24 ч

В дальнейшем нами был расширен ряд использованных C-нуклеофилов. Бензоаннелированный аналог гидрокси-2H-пиранин-2-она, 4-гидрокси-2H-хромен-2-он, оказался значительно менее реакционноспособным, и выход пирролидинов **11е-и** не превышал 20-30% (Таблица 2.6, № 6-9). Взаимодействие индола с солями 1-пирролиния **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 2.6, № 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 2.6, № 14-17). Соединения **11т-ц** были получены взаимодействием солей пирролина **3** с 2-гидрокси-1,4-нафтохиноном в хлороформе при комнатной температуре (Схема 2.14, Таблица 2.6, №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.

2.3.2.3. 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 C-C. Следует отметить, что полученные нами соли 3-арилиден-1-пирролина **2** являются аналогами интермедиатов реакции Манниха – солей иминия. С учётом этого, представляло интерес изучить взаимодействие солей 1-пирролина **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 [89], гигрина [90], русполинона [91,92], кускогигрина и дигидрокускогрина (Схема 2.15) [93,94].

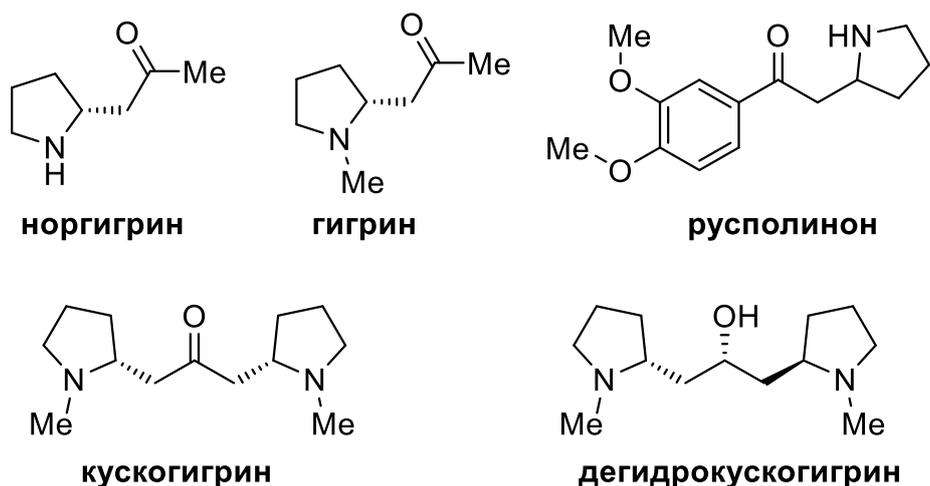


Схема 2.15

На первом этапе исследования нами были проведён подбор оптимальных условий проведения реакции на примере модельной реакции между солью 1-пирролина **36** и ацетоном (Схема 2.16) [95].

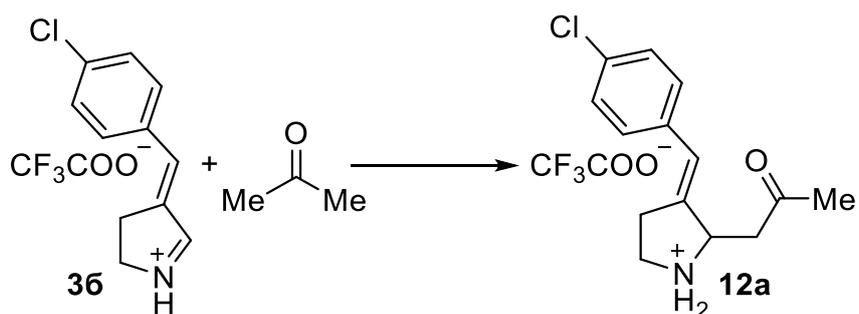


Схема 2.16

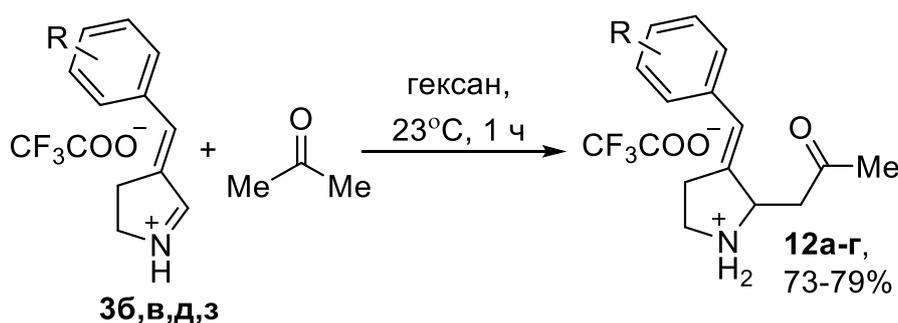
Данные о варьировании растворителя, катализатора, температуры и времени реакции, а также выходы целевого соединения приведены в таблице Таблица 2.7. Согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии, растворение исходного соединения **36** в абсолютном ацетоне и его перемешивание при комнатной температуре в течение 48 часов приводит к образованию целевого соединения **12a** с выходом всего лишь 3% (Таблица 2.7, № 1). Кипячение раствора соли 1-пирролина **36** в абсолютном ацетоне в течение 72 часов приводит к незначительному увеличению выхода соединения **12a** (Таблица 2.7, № 2). При использовании влажного растворителя образования целевого соединения **12a** вовсе не наблюдалось (Таблица 2.7, № 5, 6). Использование в качестве катализатора кислот Льюиса также не привело к образованию целевого соединения в сколь-нибудь значимых количествах (Таблица 2.7, № 3, 4). 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% (Таблица 2.7, № 7).

Таблица 2.7. Оптимизация условий реакции соли 3-арилиден-1-пирролиния **3б** с ацетоном

№	Растворитель	Катализатор	Температура, °С	Время реакции, ч	Выход, %
1	ацетон(абс.)	-	25	48	~3
2	ацетон(абс.)	-	56	72	~7
3	ацетон(абс.)	BF ₃ ·Et ₂ O (1 экв.)	56	240	-
4	ацетон(абс.)	Al ₂ O ₃ (10% масс.)	56	72	~6
5	ацетон	-	56	72	-
6	ацетон	силикагель (10% масс.)	56	72	~10
7	ацетон, гексан	-	25	1	73

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 2.17). Целевые соединения были выделены с выходами 73-79%. Структура полученных соединений была подтверждена данными ¹H, ¹³C ЯМР-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии.



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

Схема 2.17

В спектре ЯМР ¹H соединения **12a** (Рисунок 2.11) присутствуют характерные сигналы магнитно-неэквивалентных протонов метиленовой группы C¹¹H₂ в виде двух мультиплетов в области 3.07-3.15 м.д. и 3.25-3.32 м.д. Мультиплет, соответствующий сигналу протона метиновой группы C²H регистрируется в области 4.46-4.54 м.д. и

смещен в сильные поля по сравнению с сигналом того же протона в спектре исходного соединения (ср. Рисунок 2.3, стр. 53). В спектре также присутствуют сигналы протонов метильной группы $C^{13}H_3$ в виде синглета с химическим сдвигом 2.20 м.д. Сигналы протонов метиленовых групп C^4H_2 и C^5H_2 наблюдаются в виде мультиплетов в области 3.39-3.47 м.д. и 4.46-4.54 м.д., соответственно. Сигнал протона при атоме углерода C^6 наблюдается в виде синглета при 6.51 м.д. Сигналы протонов ароматического кольца C^8H и C^9H наблюдаются в виде дублетов в слабополюной области спектра (7.37 м.д., $^3J_{HH}$ 8.5 Гц и 7.46 м.д., $^3J_{HH}$ 8.6 Гц, соответственно). Сигналы двух протонов аминогруппы представлены в спектре как уширенные синглеты с химическим сдвигом 8.90 м.д. и 9.34 м.д.

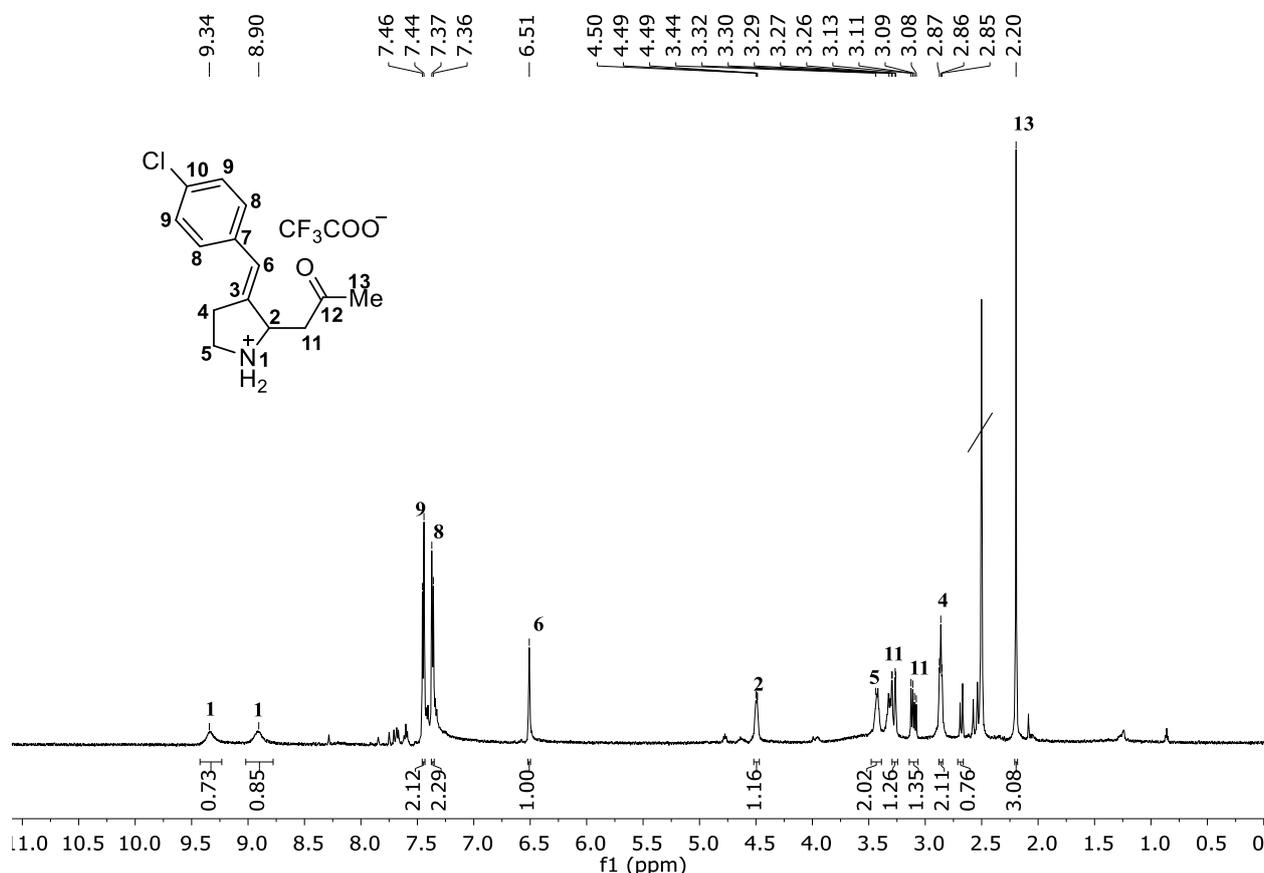


Рисунок 2.11. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $DMSO-d_6$) соединения **12а**.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **12а** (Рисунок 2.12) наблюдается сигнал атома углерода карбонильной группы C^{12} с химическим сдвигом 206.32 м.д., атома углерода метиленовой группы C^{11} с химическим сдвигом 58.08 м.д., атома углерода метильной группы C^{13} (28.48 м.д.). Сигнал атома углерода метиновой группы C^2 смещен в сильнопольную область спектра (45.67 м.д.) по сравнению со спектром исходного соединения (ср. Рисунок 2.4, стр. 54). Сигналы остальных атомов углерода не

претерпевают сильных изменений по сравнению со спектром исходного соединения. Так, в спектре присутствуют сигналы атомов углерода пиридинового цикла (C^3 , 122.38 м.д.; C^4 , 30.17 м.д.; C^5 , 44.60 м.д.); атомов углерода *p*-хлорфенильного фрагмента (C^7 , 135.63 м.д.; C^8 , 129.05 м.д.; C^9 , 130.45 м.д.; C^{10} , 139.65 м.д.), а также атома углерода метиновой группы C^6 с химическим сдвигом 132.24 м.д.

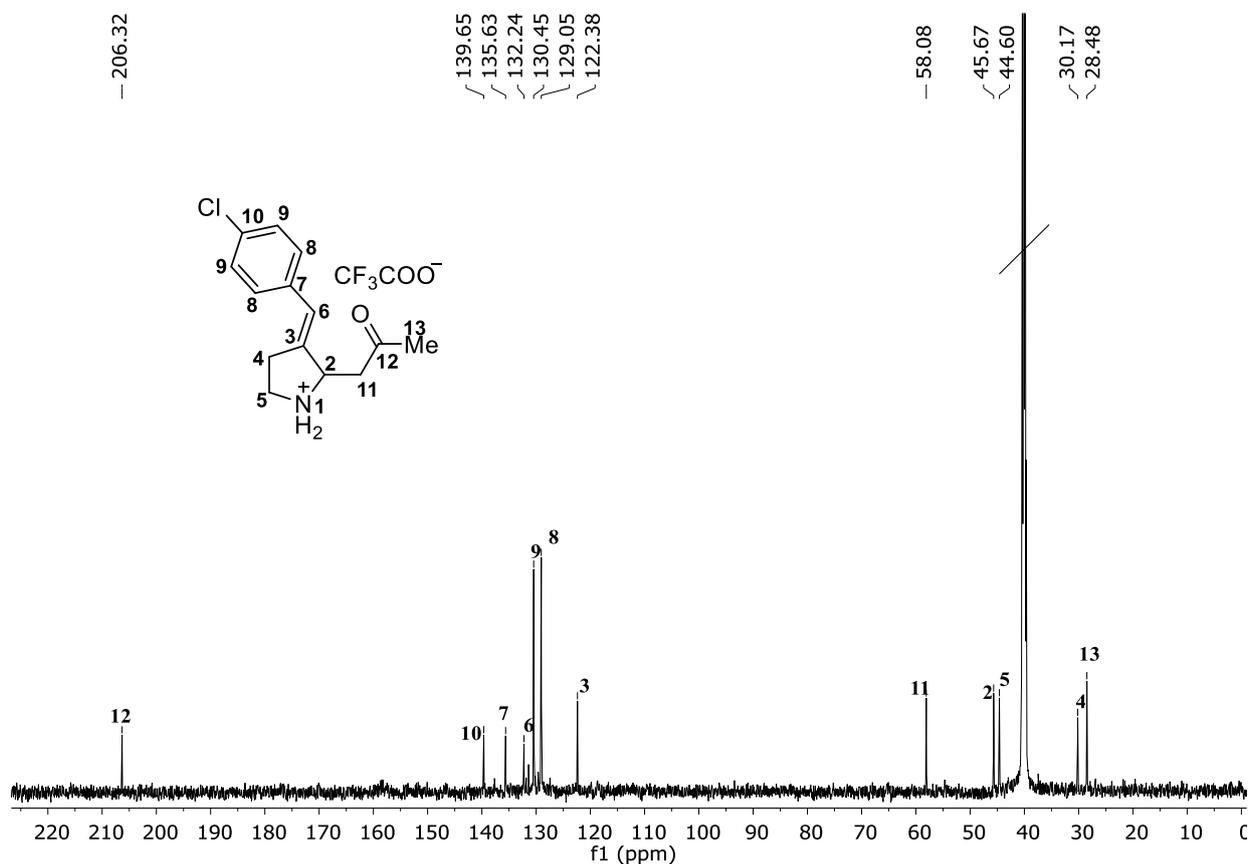


Рисунок 2.12. Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) соединения **12а**.

Структуры соединений **12в,г** были дополнительно подтверждены методом рентгеноструктурного анализа. В качестве примера на рисунке 2.13 приведена структура соединения **12в** в кристалле.

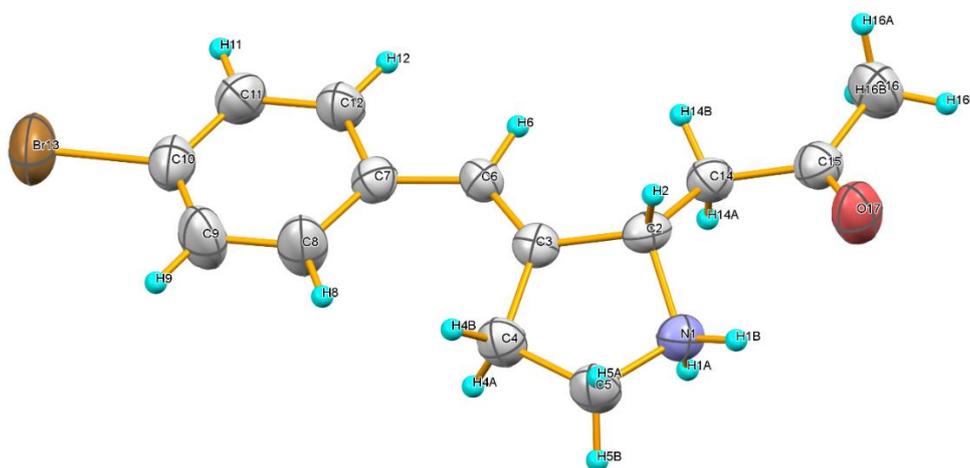


Рисунок 2.13. Структура соединения **12в** в кристалле согласно данным РСА.

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.

2.4. Изучение биологической активности полученных соединений

Несмотря на наличие множества антибиотиков и химиотерапевтических агентов, лечение микробных инфекций остаётся серьёзной проблемой в мировой медицине [96,97]. 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» [98].

Биоплёнки – сообщество микроорганизмов, прикреплённых к поверхности или границе раздела фаз, в котором клетки погружены в экзополимерный матрикс, состоящий из полисахаридов, белков и ДНК [99]. Более 90% микроорганизмов,

встречающихся в природе, существуют в форме биопленок [100]. Микробные биоплёнки ответственны за этиологию и патогенез многих острых и, особенно, хронических бактериальных инфекций у человека [101]. Для большинства бактериальных заболеваний человека и животных более 80% связаны с наличием стабильных бактериальных сообществ, заключённых в биоплёнки [102,103]. Устойчивость бактерий, обитающих в биоплёнках, к лекарственным препаратам, многократно повышена по сравнению с планктонно растущими бактериями [104,105]. С учётом этого, поиск агентов, способных разрыхлять 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. Ивановского 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. Для количественного определения образования биопленок использовали ранее описанный метод окрашивания кристаллическим фиолетовым [106] с авторскими модификациями [107]. Изменение интенсивности образования биопленки вычисляли по формуле $(\%) = \frac{(C-B)-(T-B)}{(C-B)} * 100$, где С – оптическая плотность положительного контроля, В – оптическая плотность отрицательного контроля, Т – оптическая плотность лунок с внесёнными веществами [108]. Таким образом, значения этого показателя ниже 100% свидетельствуют о подавляющем, а значения, превышающие 100% – о стимулирующем действии исследованных веществ на интенсивность образования биоплёнки. Данные, полученные в ходе исследования, представлены в таблице 2.8.

Таблица 2.8. Изменение интенсивности образования биопленки штаммами *A. calcoaceticus* ВКПМ В-10353 и *Vibrio aquamarinus* ВКПМ В-11245 в присутствии некоторых синтезированных производных 3-арилиден-1-пирролина 3, 2-арилпирролидинов **10**, 2-гетероарилпирролидинов **11**.^a

№	Соединение	Штамм	Концентрация, М				
			1×10^{-9}	1×10^{-8}	1×10^{-7}	1×10^{-6}	1×10^{-5}
1	3а	<i>V. aquamarinus</i> ВКПМ В-11245	100.00	100.00	100.00	100.00	105.70
		<i>A. calcoaceticus</i> ВКПМ В-10353	100.00	44.63	40.34	77.75	77.27
2	3б	<i>V. aquamarinus</i> ВКПМ В-11245	н/о	н/о	9.89	н/о	н/о
		<i>A. calcoaceticus</i> ВКПМ В-10353	92.08	56.17	59.52	н/о	н/о
3	3в	<i>V. aquamarinus</i> ВКПМ В-11245	11.84	16.61	8.72	57.92	100.00
		<i>A. calcoaceticus</i> ВКПМ В-10353	100.00	55.74	64.68	79.27	100.00
4	3е	<i>V. aquamarinus</i> ВКПМ В-11245	100.00	79.56	100.00	100.00	112.27
		<i>A. calcoaceticus</i> ВКПМ В-10353	100.00	88.97	100.00	100.00	100.00
5	10в	<i>A. calcoaceticus</i> ВКПМ В-10353	87.74	52.19	103.42	49.75	137.86
6	10г	<i>A. calcoaceticus</i> ВКПМ В-10353	93.56	60.98	110.40	73.79	146.46
7	10д	<i>A. calcoaceticus</i> ВКПМ В-10353	62.41	56.74	110.19	92.53	150.00
10	10ж	<i>A. calcoaceticus</i> ВКПМ В-10353	118.00	54.01	128.77	75.88	130.00
11	11а	<i>A. calcoaceticus</i> ВКПМ В-10353	73.74	93.58	103.52	84.05	105.79

№	Соединение	Штамм	Концентрация, М				
			1×10^{-9}	1×10^{-8}	1×10^{-7}	1×10^{-6}	1×10^{-5}
12	11в	<i>A. calcoaceticus</i> ВКПМ В-10353	105.55	48.04	101.43	53.67	148.35
13	11д	<i>A. calcoaceticus</i> ВКПМ В-10353	63.74	95.60	128.00	137.24	185.85
14	11ж	<i>A. calcoaceticus</i> ВКПМ В-10353	92.01	36.02	85.16	95.33	106.76
15	11к	<i>A. calcoaceticus</i> ВКПМ В-10353	108.33	68.73	101.46	97.46	146.62
16	11л	<i>A. calcoaceticus</i> ВКПМ В-10353	66.67	69.12	78.57	100.57	170.33
17	11н	<i>A. calcoaceticus</i> ВКПМ В-10353	140.97	42.67	173.72	55.93	156.72
18	11у	<i>A. calcoaceticus</i> ВКПМ В-10353	59.62	56.99	87.36	144.67	141.89
19	Азитромицин	<i>V. aquamarinus</i> ВКПМ В-11245	103.42	102.43	99.39	103.80	81.50
		<i>A. calcoaceticus</i> ВКПМ В-10353	95.00	96.07	105.71	106.07	101.79

^a Все исследуемые вещества были растворены в ДМСО в концентрации 1×10^{-2} М и разбавлялись этанолом до требуемой концентрации; в качестве отрицательного контроля использовались растворы ДМСО в этаноле соответствующей концентрации; каждый эксперимент был повторен 8 раз; (н/о) – нет статистически значимых различий со значениями отрицательного контроля; различия достоверны при *t*-критерии Стьюдента, $p < 0,05$.

Результаты изучения действия производных 3-арилиден-1-пирролина **3** на образование биопленок с помощью штаммов *Vibrio aquamarinus* ВКПМ В-11245 и *Acinetobacter calcoaceticus* ВКПМ В-10353 позволили выделить два соединения, обладающих антимикробным потенциалом: **3б** и **3в**. Эффекты ингибирования пленкообразования, зарегистрированные для этих веществ, варьируют в диапазоне довольно низких концентраций – 1×10^{-7} – 1×10^{-9} М (Таблица 2.8, №2, 3). При этом

соединение **Зв** подавляет развитие биоплёнки обоих исследованных штаммов в концентрации 1×10^{-8} М и активно угнетает образование биоплёнки *V. aquamarinus* ВКПМ В-11245 в концентрации 1×10^{-9} М (Таблица 2.8, №3). Соединения **За** и **Зе** проявили двоякий эффект: в более высоких концентрациях показали стимулирующее действие на образование биопленок, а в более низких, напротив, проявили подавляющее действие (Таблица 2.8, №1, 4).

Как видно из данных, представленных в таблице Таблица 2.8, вещества **10в,г,д** и **11д,ж,л,н** оказывают двоякое действие на интенсивность образования биопленки штаммом *Acinetobacter calcoaceticus* ВКПМ В-10353.

В концентрации 1×10^{-9} М вещества **10в** и **11д,ж** (Таблица 2.8, № 5, 13, 14) оказывают подавляющий эффект – изменение интенсивности образования биоплёнки составляет 63,74%, 59,62%, и 87,74% соответственно. Вещество **11н**, напротив, оказывает стимулирующий эффект в указанной концентрации – изменение интенсивности образования биоплёнки составляет 140,97% (Таблица 2.8, №17). В концентрации 1×10^{-8} вещества **10в,д,г** и **11ж,л,н** (Таблица 2.8, №5, 6, 7, 14, 16, 17) снижают интенсивность образования биоплёнки штаммом *A. calcoaceticus* ВКПМ В-10353, изменение интенсивности образования биоплёнки находится в пределах от 69,43% до 42,67%. В концентрации 1×10^{-7} вещество **11н** оказывает выраженный стимулирующий эффект на интенсивность биопленкообразования – изменение интенсивности образования биопленки составляет 173,72% (Таблица 2.8, №17). В концентрации 1×10^{-6} М вещества **10в,г** и **11н** оказывают подавляющий эффект – изменение интенсивности образования биопленки находится в пределах от 73,79% до 49,75% (Таблица 2.8, №5, 6, 17). Вещество **11д** оказывает стимулирующий эффект в данной концентрации, изменение интенсивности образования биопленки – 137,24% (Таблица 2.8, №13). В концентрации 1×10^{-5} М вещества **10в,д,г** **11д,ж,л,н** стимулируют интенсивность образования биоплёнки штаммов *A. calcoaceticus* ВКПМ В-10353, изменение интенсивности образования биоплёнки находится в пределах от 134,78% до 185,85% (Таблица 2.8, №5, 6, 7, 14, 16, 17).

Таким образом, среди перечисленных в данном разделе веществ, наиболее выраженный подавляющий эффект оказывает вещество **11н** (Таблица 2.8, №17) в концентрации 1×10^{-8} М (42,67%) максимальный стимулирующий эффект

зарегистрирован для вещества **11д** (Таблица 2.8, №13) в концентрации 1×10^{-5} М (185,85%).

Необходимо отметить, что наличие разнонаправленного (стимулирующего/подавляющего рост биопленок) эффекта в зависимости от концентрации хотя и представляет интерес с теоретической точки зрения, тем не менее делает эти соединения неприменимыми с практической точки зрения.

Полученные результаты позволяют выделить ряд соединений, обладающих антимикробным потенциалом: **10д,ж и 11а,в,д,ж,к,у** (Таблица 2.8, №7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18). Эффекты ингибирования биопленкообразования, зарегистрированные для этих веществ, находятся в пределах концентраций от 1×10^{-9} М до 1×10^{-6} М. Вещества **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 (Таблица 2.8, №7, 10, 13). Вещества **11ж,к** угнетают образование биопленки в концентрации 1×10^{-8} М (Таблица 2.8, №14, 15). Вещество **11а** оказывает подавляющее воздействие на интенсивность биопленкообразования в концентрациях 1×10^{-9} М и 1×10^{-6} М (Таблица 2.8, №11).

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 (Таблица 2.8, №18).

В качестве препарата сравнения был использован антибиотик Азитромицин. Было показано, что он не столь эффективно подавляет рост и формирование биопленок штаммов *Vibrio aquamarinus* ВКПМ В-11245 и *Acinetobacter calcoaceticus* ВКПМ В-10353 в диапазоне концентраций 1×10^{-5} - 1×10^{-9} М, а в некоторых случаях даже стимулирует их рост (Таблица 2.8, № 19).

Таким образом, была изучена биологическая активность (способность подавлять рост бактериальных биопленок) ряда синтезированных соединений, на основе полученных данных выявлены наиболее перспективные с точки зрения дальнейшего изучения соединения-лидеры. Показано, что некоторые из изученных соединений в значительной мере ингибируют формирование биопленок у исследованных штаммов и представляют интерес в качестве антимикробных соединений.

ГЛАВА 3. Экспериментальная часть.

3.1. Физико-химические методы исследования

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометрах Bruker Avance-600, Bruker Avance-500 и Bruker Avance-400 с рабочими частотами 600 МГц, 500 МГц, и 400 МГц, соответственно, относительно сигналов остаточных протонов дейтерированных растворителей или ядер углерода дейтерорастворителя (CDCl_3 , CD_3OD , $\text{DMCO-}d_6$). ИК-спектры записаны на Фурье-спектрометре Vector 22 фирмы Bruker в интервале 400-4000 cm^{-1} . Кристаллические образцы исследовались в таблетках KBr. Масс-спектры электроспрей ионизации (ESI) записаны на приборе AmzonX (Bruker Daltonik GmbH). Контроль полноты протекания реакций и чистоты синтезированных соединений проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Silufol UV-254», проявитель - УФ-облучение, пары йода. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе Stuart SMP 10. Элементный анализ соединений был выполнен на C, H, N-анализаторе фирмы Carlo Erba марки EA 1108. Содержание галогенов определяли по методу Шенигера. Рентгеноструктурный анализ кристаллов соединений **3a**, **3г**, **3з** и **12г** выполнен на автоматическом дифрактометре Smart Apex II и KAPPA Apex ($\lambda\text{CuK}\alpha$ излучение, λ 1.54184 А, графитовый монохроматор, $\omega/2\theta$ сканирование, интервал $4.2 \leq \theta \leq 78.40$, угол сканирования ω $1.2+0.35 \cdot \text{tg}\theta$, скорость сканирования - переменная, $1 \div 16.4$ град./мин по θ). Координаты атомов, геометрические параметры структур депонированы в Кембриджской кристаллоструктурной базе данных (регистрационные номера 1544114 (**3a**), 1544115 (**3г**), 1544116 (**3з**)).

3.2. Используемые вещества и материалы

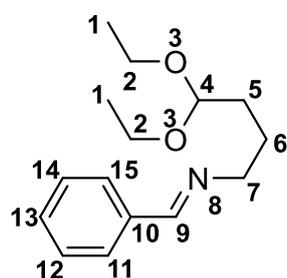
Растворители очищали и обезвоживали по известным методикам [109]. В работе использовались следующие реактивы промышленного производства: 4,4-диэтоксипутан-1-амин, бензальдегид, 4-хлорбензальдегид, 4-метоксибензальдегид, 4-нитробензальдегид, 4-бромбензальдегид, 4-гидроксибензальдегид, 4-диметиламинобензальдегид, 3-фторбензальдегид, 3-йодбензальдегид, 2-

гидроксibenзальдегид, 2-гидрокси-5-хлорбензальдегид, 3,5-ди(*трет*-бутил)-4-гидроксibenзальдегид, 2-гидрокси-5-бромбензальдегид, 2-гидрокси-3-метокси-5-бромбензальдегид, пентаналь, пропаргилформиат, 4-пиридинкарбальдегид, 3-пиридинкарбальдегид, 1-нафтилкарбальдегид, 9-антраценкарбальдегид, ферроценкарбальдегид, метилйодид, этилйодид, этилбромид, бутилбромид, бензилбромид, *m*-ксилилендибромид, 2-нафтол, 4-хлоррезорцин, 2-метилрезорцин, пирогаллол, сесамол, 4-гидрокси-6-метил-2-пирон, 4-гидроксикумарин, 4-гидрокси-1,4-нафтохинон, пиррол, индол.

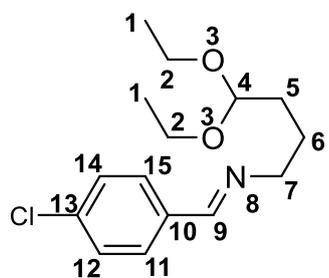
3.3. Экспериментальная часть к главе 2.

Синтез *N*-(4,4-диэтоксибутил)иминов 2а-ц.

К раствору соответствующего альдегида (8.39 ммоль) в хлороформе (10 мл) добавляли 4,4-диэтоксibuтан-1-амин (1.35 г, 8.39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Растворитель удаляли в вакууме (20 торр.). Соединения **2** использовали без дальнейшей очистки.

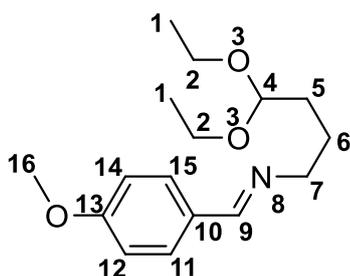


***N*-(4,4-диэтоксибутил)-1-фенилметанимин (2а).** Выход 2.09 г (96%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., *J*, Гц): 1.22 т (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.07 Гц); 1.68-1.75 м (2H, CH_2); 1.76-1.86 м (2H, CH_2); 3.46-3.57 м (2H, CH_2); 3.60-3.74 м (4H, CH_2); 4.56 т (1H, CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.51 Гц); 7.39-7.46 м (3H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 7.70-7.77 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 8.29 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.30 (C^1); 26.13 (C^6); 31.40 (C^5); 60.89 (C^2); 61.79 (C^7); 102.78 (C^4); 127.67 (C^{12} , C^{14}); 128.45 (C^{11} , C^{15}); 130.38 (C^{13}); 136.30 (C^{10}); 160.77 (C^9). ESI-TOF: *m/z*: 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (вычисл.: 249 $[\text{M}]$).



***N*-(4,4-диэтоксибутил)-1-(4-хлорфенил)-метанимин (2б).** Выход 1.95 г (81%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д., *J*, Гц): 1.22 т (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц); 1.66-1.74 м (2H, CH_2); 1.75-1.84 м (2H, CH_2); 3.45-3.56 м (2H, CH_2); 3.60-3.72 м (4H, CH_2); 4.55 т (1H, CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц); 7.41 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц); 7.69 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц); 8.25 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 14.33 (C^1); 25.60 (C^6); 31.18 (C^5); 60.54 (C^7); 61.25 (C^2); 102.95 (C^4);

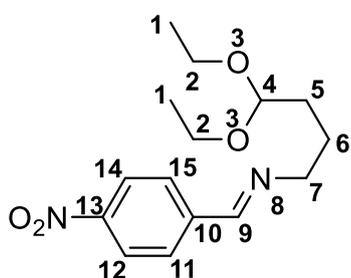
128.60 (C¹¹, C¹⁵); 129.27 (C¹², C¹⁴); 134.55 (C¹⁰); 136.47 (C¹³); 161.19 (C⁹). ESI-TOF: *m/z*: 285 [M+H]⁺, (вычисл.: 283 [M]).



N-(4,4-диэтоксibuтил)-1-(4-метоксифенил)-метанимин

(2в). Выход 2.08 г (89%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., *J*, Гц): 1.17 т (6H, CH₃, ³*J*_{HH} 6.9 Гц); 1.62-1.70 м (2H, CH₂); 1.70-1.81 м (2H, CH₂); 3.41-3.52 м (2H, CH₂); 3.53-3.67 м (4H, CH₂); 3.78 с (3H, CH₃); 4.50 т (1H, CH, ³*J*_{HH} 5.3 Гц);

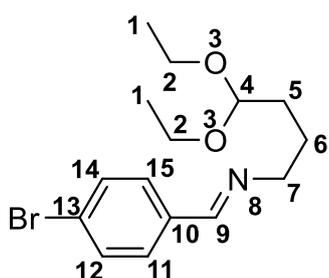
6.87 д (2H, CH_{аром.}, ³*J*_{HH} 8.8 Гц); 7.63 д (2H, CH_{аром.}, ³*J*_{HH} 8.7 Гц); 8.16 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.31 (C¹); 26.24 (C⁶); 31.43 (C⁵); 55.23 (C¹⁶); 60.94 (C⁷); 61.22 (C²); 102.84 (C⁴); 113.91 (C¹³); 129.25 (C¹¹, C¹⁵); 129.52 (C¹², C¹⁴); 160.23 (C¹⁰); 161.50 (C⁹). ESI-TOF: *m/z*: 280 [M+H]⁺, (вычисл.: 279 [M]).



N-(4,4-диэтоксibuтил)-1-(4-нитрофенил)-метанимин (2г)

Выход 2.20 г (89%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD δ, м.д., *J*, Гц): 1.08 т (6H, CH₃, ³*J*_{HH} 7.2 Гц); 1.55-1.63 м (2H, CH₂); 1.64-1.75 м (2H, CH₂); 3.34-3.43 м (2H, CH₂); 3.49-3.61 м (4H, CH₂); 4.43 т (1H, CH, ³*J*_{HH} 5.5 Гц); 7.77 д (2H, CH_{аром.}, ³*J*_{HH} 8.9 Гц); 8.10 д (2H, CH_{аром.}, ³*J*_{HH} 8.8 Гц); 8.25 с (1H, CH).

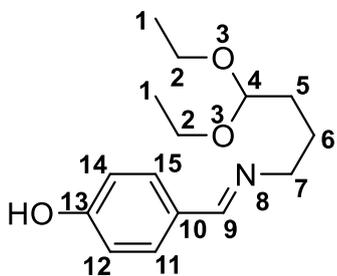
Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 15.23 (C¹); 25.87 (C⁶); 31.35 (C⁵); 60.97 (C²); 61.33 (C⁷); 102.66 (C⁴); 123.61 (C¹¹, C¹⁵); 128.58 (C¹², C¹⁴); 129.55 (C¹⁰); 130.92 (C¹³); 162.11 (C⁹). ESI-TOF: *m/z*: 295 [M+H]⁺, (вычисл.: 294 [M]).



N-(4,4-диэтоксibuтил)-1-(4-бромфенил)-метанимин (2д)

Выход 2.60 г (93%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.; *J*, Гц): 1.19 т (6H, CH₃, ³*J*_{HH} 7.1 Гц); 1.64-1.71 м (2H, CH₂); 1.72-1.82 м (2H, CH₂); 3.44-3.54 м (2H, CH₂); 3.58-3.69 м (4H, CH₂); 4.53 т (1H, CH, ³*J*_{HH} 5.6 Гц); 7.52 д (2H, CH_{аром.}, ³*J*_{HH} 8.5 Гц); 7.58 д (2H, CH_{аром.}, ³*J*_{HH} 8.6 Гц); 8.20 с (1H, CH).

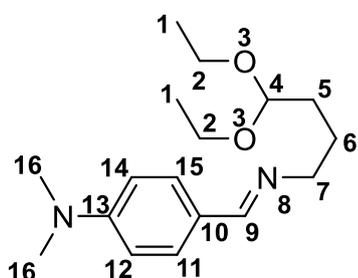
Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 26.06 (C⁶); 31.43 (C⁵); 60.02 (C²); 61.30 (C⁷); 102.79 (C⁴); 124.82 (C¹¹, C¹⁵); 129.44 (C¹², C¹⁴); 131.75 (C¹⁰); 135.19 (C¹³); 159.66 (C⁹). ESI-TOF: *m/z*: 328 [M+H]⁺, (вычисл.: 327 [M]).



N-(4,4-диэтоксibuтил)-1-(4-гидроксифенил)-метанимин

(2е) Выход 1.98 г (89%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., *J*, Гц): 1.18 т (6H, CH₃, ³*J*_{HH} 7.1 Гц); 1.63-1.70 м (2H, CH₂);

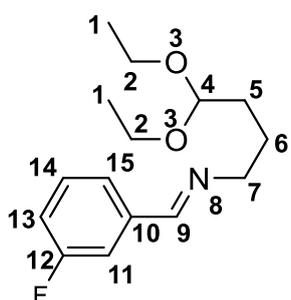
CH₂); 1.75-1.83 м (2H, CH₂); 3.43-3.53 м (2H, CH₂); 3.58-3.67 м (4H, CH₂); 4.56 т (1H, CH, ³J_{HH} 5.6 Гц); 6.73 д (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.7 Гц); 7.52 д (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.7 Гц); 8.16 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.28 (C¹); 25.93 (C⁶); 31.31 (C⁵); 60.37 (C²); 61.26 (C⁷); 102.84 (C⁴); 116.10 (C¹², C¹⁴); 126.35 (C¹¹, C¹⁵); 130.39 (C¹⁰); 160.63 (C¹³); 162.65 (C⁹). ESI-TOF: *m/z*: 266 [M+H]⁺, (вычисл.: 265 [M]).



4-(((4,4-диэтоксibuтил)имино)метил)-N,N-

диметиланилин (2ж) Выход 2.18 г (89%). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, CD₃OD, δ, м.д., *J*, Гц): 1.18 т (6H, CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц); 1.62-1.70 м (2H, CH₂); 1.71-1.80 м (2H, CH₂); 2.96 с (6H, N(CH₃)₂ 3.43-3.51 м (2H, CH₂); 3.52-3.58 м (2H, CH₂); 3.59-3.67 м (2H, CH₂); 4.51 т (1H, CH, ³J_{HH} 5.4 Гц); 6.66 д (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.6 Гц); 7.58 д (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.6 Гц); 8.11 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C

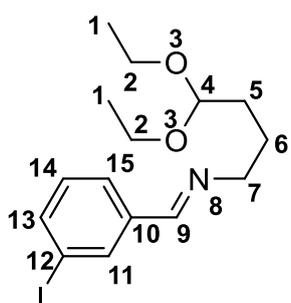
(100 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 15.34 (C¹); 26.41 (C⁶); 31.45 (C⁵); 40.15 (C¹⁵); 60.93 (C²); 61.21 (C⁷); 102.90 (C⁴); 111.59 (C¹², C¹⁴); 124.74 (C¹¹, C¹⁵); 129.43 (C¹⁰); 151.98 (C¹³); 160.84 (C⁹). ESI-TOF: *m/z*: 293 [M+H]⁺, (вычисл.: 292 [M]).



N-(4,4-диэтоксibuтил)-1-(3-фторфенил)-метанимин (23)

Выход 2.02 г (90%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., *J*, Гц): 1.18 т (6H, CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц); 1.64-1.72 м (2H, CH₂); 1.74-1.81 м (2H, CH₂); 3.45-3.55 м (2H, CH₂); 3.59-3.70 м (4H, CH₂); 4.51 т (1H, CH, ³J_{HH} 5.7 Гц); 7.03-7.10 м (1H, CH_{аром.}); 7.30-7.38 м (1H, CH_{аром.}); 7.41-7.49 м (2H, CH_{аром.}); 8.21 с (1H, CH). Спектр ЯМР

¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.33 (C¹); 26.07 (C⁶); 31.44 (C⁵); 61.03 (C²); 61.70 (C⁷); 102.81 (C⁴); 114.07 (д, C¹³, ²J_{CF} 22.1 Гц); 117.35 (д, C¹¹, ²J_{CF} 21.6 Гц); 124.08 (C¹⁰); 130.02 (д, C¹⁴, ³J_{CF} 8.1 Гц); 138.68 (д, C¹⁵, ⁴J_{CF} 7.2 Гц); 159.54 (C⁹); 163.04 (д, C¹², ¹J_{CF} 246.2 Гц). ESI-TOF: *m/z*: 268 [M+H]⁺, (вычисл. *m/z*: 267 [M]).

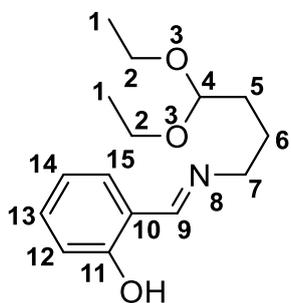


N-(4,4-диэтоксibuтил)-1-(3-йодфенил)-метанимин (2и) Выход

2.80 г (89%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., *J*, Гц): 1.17 т (6H, CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц); 1.61-1.71 м (2H, CH₂); 1.72-1.86 м (2H, CH₂); 3.42-3.52 м (2H, CH₂); 3.57-3.67 м (4H, CH₂); 4.50 т (1H, CH, ³J_{HH} 5.6 Гц); 7.09 т (1H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 7.1 Гц); 7.57-7.61 м (1H, CH_{аром.}); 7.66-7.70 м (1H, CH_{аром.}); 8.07 с (1H, CH_{аром.}); 8.13 с

(1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.36 (C¹); 26.06 (C⁶); 31.42 (C⁵);

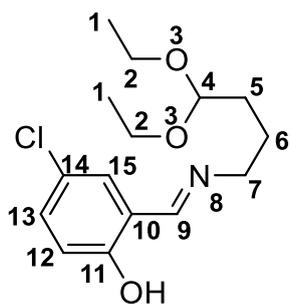
61.02 (C²); 61.26 (C⁷); 94.51 (C¹⁰); 102.77 (C⁴); 127.44 (C¹⁵); 130.18 (C¹³); 136.55 (C¹¹); 138.28 (C¹⁴); 139.24 (C¹²); 159.16 (C⁹); 163.86 (C¹²). ESI-TOF: m/z : 376 [M+H]⁺, (вычисл.: 375 [M]).



2-(((4,4-Диэтоксibuтил)имино)метил)-фенол (2к) Выход 2.14 г

(96%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., *J*, Гц): 1.21 т (6H, CH₃, ³J_{HH} 6.9 Гц); 1.65-1.75 м (2H, CH₂); 1.76-1.86 м (2H, CH₂); 3.45-3.57 м (2H, CH₂); 3.60-3.78 м (4H, CH₂); 4.52 т (1H, CH, ³J_{HH} 5.7 Гц); 6.86 т (1H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 6.9 Гц); 6.95 д (1H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.1 Гц); 7.23 дд (1H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 7.6 Гц, ⁴J_{HH} 1.4 Гц);

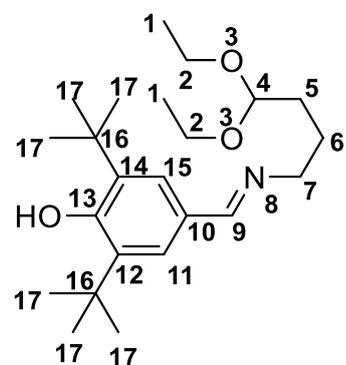
7.27-7.31 м (1H, CH_{аром.}); 8.33 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.36 (C¹), 26.12 (C⁶), 31.29 (C⁵), 59.36 (C²), 61.19 (C⁷), 102.71 (C⁴), 117.01 (C¹⁰), 118.22 (C¹²), 131.16 (C¹⁵), 132.16 (C¹³, C¹⁴), 161.12 (C¹¹), 164.85 (C⁹). ESI-TOF: m/z : 266 [M+H]⁺, (вычисл.: 265 [M]).



4-Хлор-2-(((4,4-диэтоксibuтил)имино)метил)-фенол (2л) Выход

1.40 г (63%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., *J*, Гц): 1.21 т (6H, CH₃, ³J_{HH} 6.9 Гц); 1.65-1.75 м (2H, CH₂); 1.76-1.86 м (2H, CH₂); 3.45-3.57 м (2H, CH₂); 3.60-3.78 м (4H, CH₂); 4.52 т (1H, CH, ³J_{HH} 5.7 Гц); 6.86 уш.с (1H, CH_{аром.}); 7.27-7.31 (2H, CH_{аром.}); 8.33 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ,

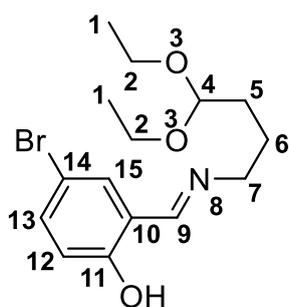
м.д.): 15.36 (C¹); 26.12 (C⁶); 31.29 (C⁵); 59.36 (C²); 61.19 (C⁷); 102.71 (C⁴); 116.29 (C¹⁰); 117.07 (C¹², C¹³); 118.22 (C¹⁵); 131.16 (C¹¹); 132.16 (C¹²); 161.12 (C¹⁴); 164.85 (C⁹). ESI-TOF: m/z : 300 [M+H]⁺, (вычисл.: 299 [M]).



2,6-Ди-*трет*-бутил-4-(((4,4-диэтоксibuтил)имино)метил)-

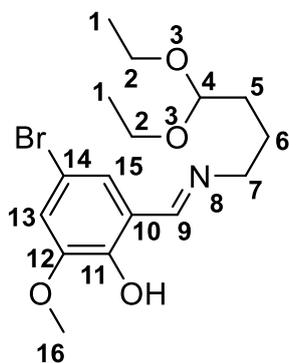
фенол (2м) Выход 3.10 г (98%). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., *J*, Гц): 1.21 т (6H, CH₃, ³J_{HH} 6.9 Гц); 1.46 с (18H, CH₃); 1.67-1.73 м (2H, CH₂); 1.74-1.81 м (2H, CH₂); 3.48-3.54 м (2H, CH₂); 3.56-3.62 м (2H, CH₂); 3.64-3.72 м (2H, CH₂); 4.52-4.58 м (1H, CH); 7.53 уш.с (2H, CH_{аром.}); 8.17 уш.с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 15.38

(C¹); 26.31 (C⁶); 30.19 (C¹⁷); 31.42 (C⁵); 34.42 (C¹⁶); 61.08 (C²); 61.26 (C⁷); 102.89 (C⁴); 125.23 (C¹³); 127.66 (C¹¹, C¹⁵); 136.12 (C¹²; C¹⁴), 156.20 (C¹⁰); 161.54 (C⁹). ESI-TOF: m/z : 378 [M+H]⁺, (вычисл.: 377 [M]).



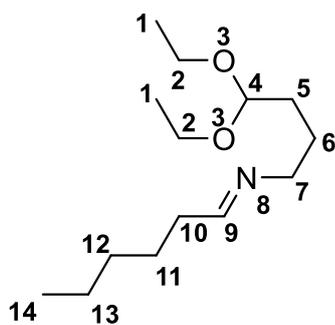
4-Бром-2-(((4,4-диэтоксibuтил)имино)метил)-фенол (2н)

Выход 2.20 г (76%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.21 т (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц); 1.63-1.75 м (2H, CH_2); 1.76-1.86 м (2H, CH_2); 3.46-3.55 м (2H, CH_2); 3.58-3.70 м (4H, CH_2); 4.52 т (1H, CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.5 Гц); 6.85 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц); 7.33-7.39 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 8.26 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.34 (C^1); 26.00 (C^6); 31.24 (C^5); 59.29 (C^2); 61.24 (C^7); 77.26 (C^{11}); 102.63 (C^4); 109.83 (C^{13}); 119.08 (C^{12}); 120.13 (C^{15}); 134.78 (C^{14}); 160.43 (C^{10}); 163.59 (C^9). ESI-TOF: m/z : 344 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, (вычисл.: 343 [M]).



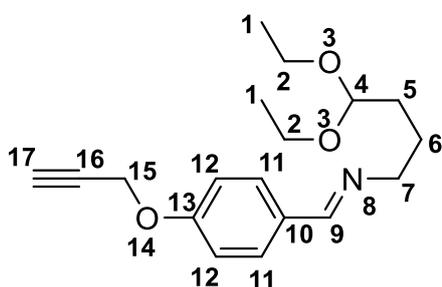
4-Бром-2-(((4,4-диэтоксibuтил)имино)метил)-6-метоксифенол (2о)

Выход 2.61 г (83%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 1.19 т (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц); 1.67-1.72 м (2H, CH_2); 1.74-1.80 м (2H, CH_2); 3.45-3.53 м (2H, CH_2); 3.60-3.66 м (4H, CH_2); 3.87 с (3H, OCH_3); 4.50 т (1H, CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц); 6.94-6.97 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 8.20 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 15.33 (C^1); 25.91 (C^6); 31.09 (C^5); 56.82 (C^{16}); 58.19 (C^2); 61.26 (C^7); 102.58 (C^4); 108.56 (C^{11}); 116.88 (C^{12}); 118.80 (C^{13}); 124.43 (C^{15}); 149.80 (C^{14}); 153.96 (C^{10}); 163.71 (C^9). ESI-TOF: m/z : 374 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, (вычисл.: 373 [M]).



N-(4,4-диэтоксibuтил)гексан-1-имин (2п)

Выход 1.88 г (92%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 0.89 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц); 1.18 т (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц); 1.26-1.35 м (2H, CH_2); 1.46-1.58 м (2H, CH_2); 2.13 т (4H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц); 2.79 т (2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц); 3.40-3.53 м (2H, CH_2); 3.55-3.68 м (4H, CH_2); 4.45 т (1H, CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.0 Гц); 7.69 с (2H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 13.88 (C^{14}); 15.24 (C^1); 22.66 (C^{13}); 24.25 (C^{11} , C^{12}); 28.54 (C^6); 30.89 (C^5); 37.62 (C^{10}); 39.62 (C^7); 61.25 (C^2); 102.36 (C^4); 181.10 (C^9). ESI-TOF: m/z : 244 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, (вычисл.: 243 [M]).

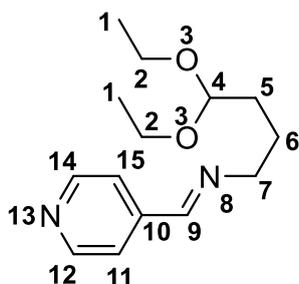


N-(4,4-диэтоксibuтил)-1-(4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил)-метанимин (2р)

Выход 2.50 г (98%).

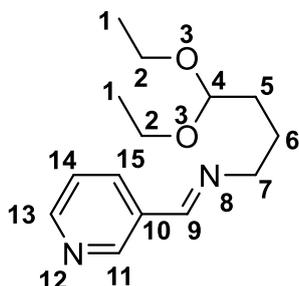
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 1.13 т (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц); 1.57-1.64 м (2H, CH_2); 2.47 т

(CH, $^3J_{\text{HH}}$ 2.4 Гц); 3.37-3.48 м (2H, CH₂); 3.50-3.63 м (2H, CH₂); 4.42-4.49 м (1H, CH); 4.64 т (1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 2.4 Гц); 6.62 д (2H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.9 Гц); 7.60 д (2H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц); 8.13 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CD₃OD, δ , м.д.): 15.33 (C¹); 25.22 (C⁶); 31.43 (C⁵); 55.80 (C¹⁵); 60.97 (C²); 61.24 (C¹⁷); 61.97 (C⁷); 75.82 (C¹⁵); 78.19 (C¹⁶); 102.84 (C⁴); 114.89 (C¹³); 129.50 (C¹²); 130.08 (C¹¹); 159.37 (C¹⁰); 160.11 (C⁹). ESI-TOF: m/z : 304 [M+H]⁺, (вычисл.: 303 [M]).



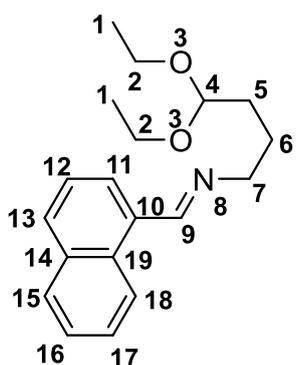
N-(4,4-диэтоксibuтил)-1-(пиридин-3-ил)-метанимин (2с)

Выход 1.41 г (67%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J , Гц): 1.41 т (6H, CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц); 1.64-1.72 м (2H, CH₂); 1.73-1.82 м (2H, CH₂); 3.45-3.55 м (2H, CH₂); 3.60-3.75 м (4H, CH₂); 4.50 т (1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.5 Гц); 7.49 д (2H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 4.9 Гц); 8.64 д (2H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 4.8 Гц); 8.21 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 14.53 (C¹); 25.61 (C⁶); 31.27 (C⁵); 60.85 (C²); 61.19 (C⁷); 102.90 (C⁴); 122.19 (C¹⁰); 143.78 (C¹¹, C¹⁵); 149.64 (C¹², C¹⁴); 159.82 (C⁹). ESI-TOF: m/z : 251 [M+H]⁺, (вычисл.: 250 [M]).



N-(4,4-диэтоксibuтил)-1-(пиридин-2-ил)-метанимин (2т)

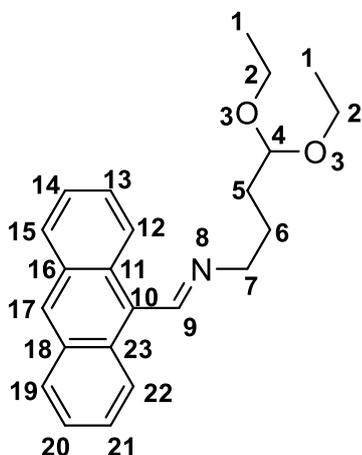
Выход 1.70 г (81%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J , Гц): 1.18 т (6H, CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц); 1.63-1.72 м (2H, CH₂); 1.74-1.82 м (2H, CH₂); 3.48-3.55 м (2H, CH₂); 3.63-3.70 м (4H, CH₂); 4.56 т (1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.5 Гц); 7.50 т (2H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 5.5 Гц); 8.20 дт (1H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц, $^4J_{\text{HH}}$ 1.9 Гц); 8.43 с (1H, CH); 8.60 дд (1H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 4.9 Гц, $^4J_{\text{HH}}$ 1.7 Гц); 8.70 д (1H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 14.32 (C¹); 25.56 (C⁶); 31.18 (C⁵); 60.77 (C²); 61.24 (C⁷); 102.94 (C⁴); 124.05 (C¹⁰); 132.16 (C¹⁵); 135.31 (C¹⁴); 148.98 (C¹³); 150.56 (C¹¹); 159.24 (C⁹). ESI-TOF: m/z : 251 [M+H]⁺, (вычисл.: 250 [M]).



N-(4,4-диэтоксibuтил)-1-(нафтаден-1-ил)-метанимин (2у)

Выход 1.99 г (95%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD₃OD, δ , м.д., J , Гц): 1.24 т (6H, CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц); 1.79-1.85 м (2H, CH₂); 1.88-1.93 м (2H, CH₂); 3.50-3.58 м (2H, CH₂); 3.65-3.73 м (4H, CH₂); 3.77 т (2H, CH₂, $^3J_{\text{HH}}$ 6.5 Гц); 4.60 т (1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц); 7.46-7.55 м (2H, CH_{аром.}); 7.59 т (1H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц); 7.85-7.93 м (1H, CH_{аром.}); 8.92 с (1H, CH); 8.95 д (1H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц). Спектр

ЯМР ^{13}C (100 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 15.43 (C^1); 26.42 (C^6); 31.60 (C^5); 61.17 (C^2); 62.37 (C^7); 103.01 (C^4); 124.49 (C^{11}); 125.27 (C^{12}); 126.01 (C^{19}); 127.07 (C^{14}); 128.62 (C^{15}); 128.73 (C^{18}); 130.85 (C^{10}); 131.36 (C^{13}); 131.80 (C^{16}); 133.90 (C^{17}); 160.65 (C^9). ESI-TOF: m/z : 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (вычисл.: 299 $[\text{M}]$).

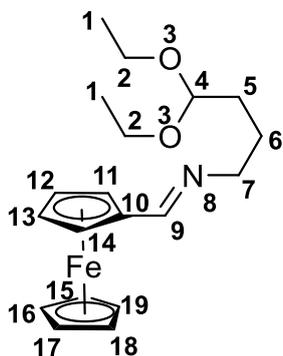


N-(4,4-диэтоксибутил)-1-(антрацен-9-ил)-метанимин

(2ф) Выход 2.79 г (95%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.27 т (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц); 1.87-1.95 м (2H, CH_2); 1.99-2.09 м (2H, CH_2); 3.46-3.57 м (2H, CH_2); 3.59-3.64 м (2H, CH_2); 3.68-3.77 м (2H, CH_2); 4.66 т (1H, CH , $^3J_{\text{HH}}$ 5.6 Гц); 7.41-7.49 м (4H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 7.92-7.95 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 8.18-8.27 м (2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 8.40 с (1H, CH); 9.46 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$).

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.41 (C^1); 25.79

(C^6); 31.36 (C^5); 61.31 (C^2); 61.52 (C^7); 103.02 (C^4); 124.29 (C^{13} , C^{21}); 125.02 (C^{14} , C^{20}); 126.29 (C^{11} , C^{23}); 128.06 (C^{16} , C^{18}); 128.57 (C^{15} , C^{19}); 128.90 (C^{12} , C^{22}); 129.47 (C^{17}); 131.19 (C^{10}); 162.23 (C^9). ESI-TOF: m/z : 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (вычисл.: 349 $[\text{M}]$).

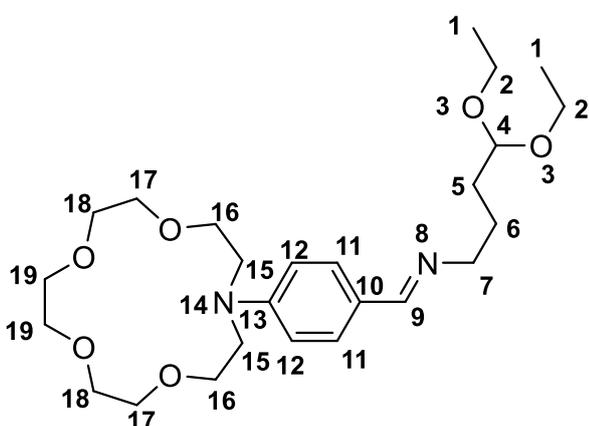


N-(4,4-диэтоксибутил)-1-(1-ферроцил)-метанимин (2х)

Выход 1.44 г (48%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 1.17 уш.с (6H, CH_3); 1.57-1.74 м (4H, CH_2); 3.36-3.47 м (4H, CH_2); 3.64 уш.с (2H, CH_2); 4.13 уш.с (5H, CH_{Fc}); 4.31 уш.с (2H, CH_{Fc}); 4.50 уш.с (1H, CH); 4.57 уш.с (2H, CH_{Fc}); 8.07 уш.с (1H, CH).

Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 15.37 (C^1); 26.21 (C^6); 31.42 (C^5); 60.98 (C^2); 61.49 (C^7); 68.36 (C^{10}); 70.24 (C^{15} , C^{16} , C^{17} ,

C^{18} , C^{19}); 80.73 (C^{11} , C^{12} , C^{13} , C^{14}); 102.82 (C^4); 160.81 (C^9). ESI-TOF: m/z : 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (вычисл.: 357 $[\text{M}]$).



1-(4-(1,4,7,10-Тетраокса-13-

азациклопентадекан-13-ил)фенил)-N-(4,4-диэтоксибутил)-метанимин (2ц)

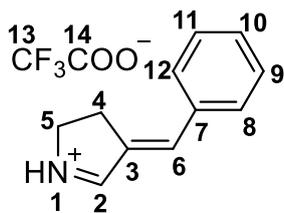
Выход 2.04 г (52%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 1.19 т (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц); 1.62-1.66 м (2H, CH_2); 1.70-1.74 м (2H, CH_2); 3.49-3.55 м (4H, CH_2); 3.59-3.69 м (16H, CH_2); 3.72-3.79 м (4H, CH_2); 4.54 т (1H,

CH, $^3J_{\text{NH}}$ 5.6 Гц); 6.74 д (2H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{NH}}$ 8.5 Гц); 7.57 д (2H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{NH}}$ 8.5 Гц); 8.14 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD₃OD, δ , м.д.): 14.32 (C¹); 25.84 (C⁶); 31.19 (C⁵); 52.13 (C¹⁹); 60.27 (C²); 61.29 (C⁷); 68.33 (C¹⁸); 69.92 (C¹⁵); 70.74 (C¹⁶); 103.04 (C⁴); 111.10 (C¹⁷); 123.21 (C¹¹); 129.73 (C¹²); 150.15 (C¹⁰); 162.99 (C⁹). ESI-TOF: m/z : 467 [M+H]⁺, (вычисл.: 466 [M]).

Синтез 3-арилиден-1-пирролинов 3а-о.

Метод А. К раствору *N*-(4,4-диэтоксипутил)-арилметанимина **2** (4.76 ммоль) в сухом хлороформе (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0.54 г, 4.76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 6 часов. Растворитель удаляли в вакууме (20 торр.), остаток промывали диэтиловым эфиром (2x20 мл), сушили в вакууме (2 ч, 0.01 торр.) до постоянного веса. Продукт выделяли в виде трифторацетата **3•ТФА**.

Метод Б. К раствору *N*-(4,4-диэтоксипутил)-арилметанимина **2** (4.76 ммоль) в *o*-ксилоле (10 мл) добавляли *n*-толуолсульфоновую кислоту (0.476 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течении 40 часов. Растворитель удаляли в вакууме (20 торр.). Продукт растворяли в хлороформе (20 мл) и встряхивали с раствором гидрокарбоната натрия (0.40 г, 4.76 ммоль) в 20 мл воды. Отделяли органический слой, растворитель удаляли в вакууме (20 торр.), остаток сушили в вакууме (2 ч, 0.01 торр.) до постоянного веса. Продукт выделяли в виде имина **3**.

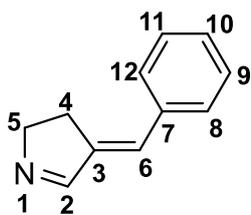


Трифторацетат (*E*)-4-бензилиден-3,4-дигидро-2H-пирролия

(**3а•ТФА**) получен по методу А. $T_{\text{пл}}$ 155-156°C. Выход 0.72 г (56%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1593 (Ar); 2529, 2598 (NH⁺).

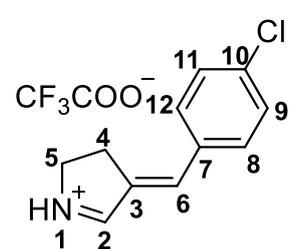
Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD₃OD, δ , м.д., J , Гц): 3.30-3.35 м (2H, CH₂); 4.32-4.38 м (2H, CH₂); 7.50-7.56 м (3H, CH_{аром.}); 7.65-7.71 м

(2H, CH_{аром.}); 7.78 уш.с (1H, CH); 8.87 уш.с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD₃OD, δ , м.д.): 25.82 (C⁴); 54.01 (C⁵); 116.81 (к, C¹³, $^1J_{\text{CF}}$ 292.6 Гц); 128.97 (C⁸, C¹¹); 130.69 (C⁹); 131.28 (C⁶); 134.27 (C⁹, C¹⁰); 137.36 (C³); 144.64 (C⁷); 161.52 (к, C¹⁴, $^2J_{\text{CF}}$ 34.7 Гц); 173.88 (C²). ESI-TOF: m/z : 159 [M-CF₃CO₂]⁺, (вычисл.: 271 [M]). Найдено, (%): С 57.58; Н 4.43; N 5.31. С₁₃Н₁₂F₃NO₂. Вычислено, (%): С 57.57; Н 4.46; N 5.16.



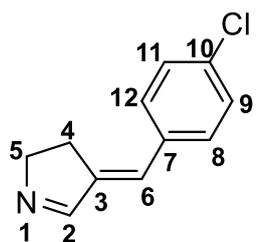
(E)-4-бензилиден-3,4-дигидро-2H-пиррол (3a) получен по методу

Б. $T_{пл}$ 64-65°C. Выход 0.39 г (52%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1570 (Ar). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 2.82-2.89 м (2H, CH_2); 4.11-4.17 м (2H, CH_2); 6.96 т (1H, CH, $^3J_{HH}$ 2.8 Гц); 7.31 т (2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.4 Гц); 7.40 т (2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.7 Гц), 7.50 т (2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 27.36 (C^4); 61.09 (C^5); 127.99 (C^{10}); 128.51 (C^9 , C^{11}); 128.51 (C^6); 128.73 (C^8 , C^{12}); 136.53 (C^3); 143.01 (C^7); 169.01 (C^2). ESI-TOF: m/z : 158 $[M+H]^+$, (вычисл.: 157 $[M]$). Найдено, (%): C 84.20; H 6.95; N 9.11. $C_{11}H_{11}N$. Вычислено, (%): C 84.04; H 7.05; N 8.91.



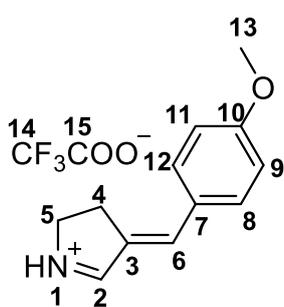
Трифторацетат (E)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (3б•ТФА) получен по методу **А.** $T_{пл}$ 155-156°C. Выход 0.58 г (40%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1562 (Ar); 2523, 2601 (NH^+). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 3.25-3.30 м (2H, CH_2); 4.40-4.44 м (2H, CH_2); 7.57 д (2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.6 Гц); 7.69 д (2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.6 Гц); 7.71 уш.с (1H, CH); 8.84 уш.с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 25.85 (C^4); 54.58 (C^5); 125.01 (C^3); 129.15 (C^8 , C^{12}); 131.88 (C^9 , C^{11}); 133.05 (C^6); 138.33 (C^{10}); 141.95 (C^7); 173.52 (C^2). ESI-TOF: m/z : 193 $[M-CF_3CO_2]^+$, (вычисл.: 305 $[M]$). Найдено, (%): C 50.88; H 3.80; Cl 11.71; N 4.79. $C_{13}H_{11}ClF_3NO_2$. Вычислено, (%): C 51.08; H 3.63; Cl 11.60; N 4.58.

(E)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2H-пиррол (3б) получен по методу **Б.** $T_{пл}$ 71-73°C. Выход 0.65 г (71%). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 2.64-2.79 м (2H, CH_2); 4.05-4.11 м (2H, CH_2); 6.77-6.79 м (1H, CH); 7.28 д (2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.5 Гц); 7.46 д (2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.5 Гц); 7.83 т (1H, CH, $^3J_{HH}$ 2.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 27.47 (C^4); 61.35 (C^5); 121.78 (C^3); 126.96 (C^8 , C^{12}); 130.32 (C^9 , C^{11}); 131.56 (C^6); 135.55 (C^{10}); 143.76 (C^7); 168.70 (C^2). ESI-TOF: m/z : 193 $[M-CF_3CO_2]^+$, (вычисл.: 192 $[M]$). Найдено, (%): C 68.91; H 5.28; Cl 18.51; N 7.29. $C_{11}H_{10}ClN$. Вычислено, (%): C 68.94; H 5.26; Cl 18.50; N 7.31.



(E)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2H-пиррол (3б) получен по методу **Б.** $T_{пл}$ 71-73°C. Выход 0.65 г (71%). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 2.64-2.79 м (2H, CH_2); 4.05-4.11 м (2H, CH_2); 6.77-6.79 м (1H, CH); 7.28 д (2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.5 Гц); 7.46 д (2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.5 Гц); 7.83 т (1H, CH, $^3J_{HH}$ 2.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 27.47 (C^4); 61.35 (C^5); 121.78 (C^3); 126.96 (C^8 , C^{12}); 130.32 (C^9 , C^{11}); 131.56 (C^6); 135.55 (C^{10}); 143.76 (C^7); 168.70 (C^2). ESI-TOF: m/z : 193 $[M-CF_3CO_2]^+$, (вычисл.: 192 $[M]$). Найдено, (%): C 68.91; H 5.28; Cl 18.51; N 7.29. $C_{11}H_{10}ClN$. Вычислено, (%): C 68.94; H 5.26; Cl 18.50; N 7.31.

(E)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2H-пиррол (3б) получен по методу **Б.** $T_{пл}$ 71-73°C. Выход 0.65 г (71%). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 2.64-2.79 м (2H, CH_2); 4.05-4.11 м (2H, CH_2); 6.77-6.79 м (1H, CH); 7.28 д (2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.5 Гц); 7.46 д (2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.5 Гц); 7.83 т (1H, CH, $^3J_{HH}$ 2.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 27.47 (C^4); 61.35 (C^5); 121.78 (C^3); 126.96 (C^8 , C^{12}); 130.32 (C^9 , C^{11}); 131.56 (C^6); 135.55 (C^{10}); 143.76 (C^7); 168.70 (C^2). ESI-TOF: m/z : 193 $[M-CF_3CO_2]^+$, (вычисл.: 192 $[M]$). Найдено, (%): C 68.91; H 5.28; Cl 18.51; N 7.29. $C_{11}H_{10}ClN$. Вычислено, (%): C 68.94; H 5.26; Cl 18.50; N 7.31.



Трифторацетат (*E*)-4-(4-метоксибензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-

пирролия (Зв•ТФА) получен по методу А. Т_{пл} 110-111°С. Выход

0.71 г (50%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1597 (Ar); 2514, 2623

(NH⁺). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD, δ , м.д., *J*, Гц): 3.30-3.36

м (2H, CH₂); 3.91 с (3H, CH₃); 4.31-4.39 м (2H, CH₂); 7.12 д (2H,

CH_{аром.}, ³*J*_{NH} 8.9 Гц); 7.69 д (2H, CH_{аром.}, ³*J*_{NH} 8.9 Гц); 7.76 т (1H,

CH, ³*J*_{NH} 2.6 Гц); 8.83 т (1H, CH, ³*J*_{NH} 1.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD, δ ,

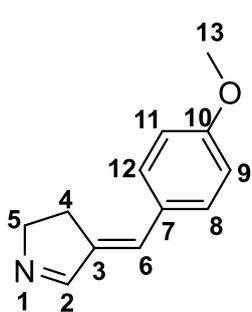
м.д.): 25.77 (C⁴); 53.38 (C⁵); 54.76 (C¹³); 114.60 (C¹⁰); 116.81 (к, C¹⁴, ¹*J*_{CF} 293.1 Гц);

127.00 (C³); 133.19 (C⁹, C¹¹); 134.21 (C⁶); 145.38 (C⁷); 161.54 (к, C¹⁵, ²*J*_{CF} 34.5 Гц);

162.92 (C⁸, C¹²); 173.48 (C²). ESI-TOF: *m/z*: 189 [M-CF₃CO₂]⁺, (вычисл.: 301 [M]).

Найдено, (%): С 55.61; Н 4.91; N 4.77. C₁₄H₁₄F₃NO₃. Вычислено, (%): С 55.82; Н 4.68;

N 4.58.



(*E*)-4-(4-метоксибензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол (Зв)

получен по методу Б. Т_{пл} 79-80°С. Выход 0.83 г (94%). Спектр

ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD, δ , м.д., *J*, Гц): 2.63-2.77 м (2H, CH₂);

3.01 с (3H, CH₃); 4.06-4.13 м (2H, CH₂); 6.74-6.79 м (1H, CH); 7.24 д

(2H, CH_{аром.}, ³*J*_{NH} 8.5 Гц); 7.41 д (2H, CH_{аром.}, ³*J*_{NH} 8.5 Гц); 7.78 т

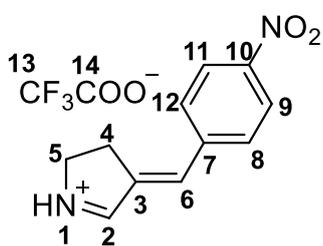
(1H, CH, ³*J*_{NH} 2.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD, δ , м.д.):

26.74 (C⁴); 60.53 (C⁵); 71.03 (C¹³); 122.87 (C³); 126.69 (C¹⁰); 130.10 (C⁹, C¹¹); 131.44 (C⁶);

133.61 (C⁸, C¹²); 144.67 (C⁷); 165.05 (C²). ESI-TOF: *m/z*: 188 [M+H]⁺, (вычисл.: 187

[M]). Найдено, (%): С 76.98; Н 7.00; N 7.48. C₁₂H₁₄NO. Вычислено, (%): С 76.89; Н

7.17; N 7.39.



Трифторацетат (*E*)-4-(4-нитробензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-

пирролия (Зг•ТФА) получен по методу А. Т_{пл} 131-133°С.

Выход 0.55 г (37%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1587 (Ar); 2342

(NH⁺). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD:DMSO-*d*₆=9:1, δ ,

м.д., *J*, Гц): 3.28-3.37 м (2H, CH₂); 4.37-4.44 м (2H, CH₂); 7.70

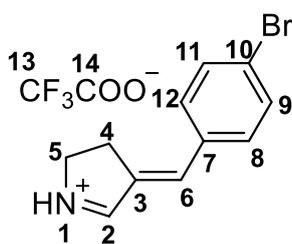
уш.с (1H, CH); 7.91 д (2H, CH_{аром.}, ³*J*_{NH} 8.7 Гц); 8.37 д (2H, CH_{аром.}, ³*J*_{NH} 8.7 Гц); 8.81

уш.с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD:DMSO-*d*₆=9:1, δ , м.д.): 26.39 (C⁴);

56.19 (C⁵); 116.88 (к, C¹³, ¹*J*_{CF} 294.2 Гц); 123.56 (C³); 123.80 (C⁹, C¹¹); 130.89 (C⁸, C¹²);

137.40 (C⁶); 142.79 (C⁷); 148.17 (C¹⁰); 161.2 (к, C¹⁴, ²*J*_{CF} 34.5 Гц); 172.65 (C²). ESI-TOF:

m/z : 204 $[M-CF_3CO_2]^{+}$, (вычисл.: 316 $[M]$). Найдено, (%): С 49.53; Н 3.73; N 9.02. $C_{13}H_{11}F_3N_2O_4$. Вычислено, (%): С 49.38; Н 3.51; N 8.86.



Трифторацетат (E)-4-(4-бромбензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (E-3д•ТФА) получен по методу А. $T_{пл}$ 172-173°C.

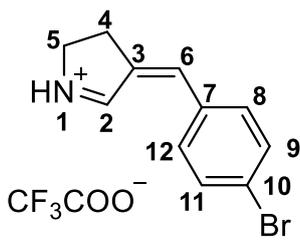
Выход 0.43 г (26%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1596 (Ar); 2536, 2617 (NH^{+}). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 3.28-3.38 м (2H, CH_2); 4.33-4.42 м (2H, CH_2); 7.60 д (2H, $CH_{аром.}$,

$^3J_{NH}$ 8.5 Гц); 7.71 д (2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{NH}$ 8.5 Гц); 7.72 уш.с (1H, CH); 8.90 уш.с (1H, CH).

Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 25.80 (C^4); 54.23 (C^5); 116.79 (к, C^{13} , $^1J_{CF}$ 292.8 Гц); 125.56 (C^3); 132.07 (C^8, C^{12}); 132.21 (C^9, C^{11}); 133.31 (C^6); 138.19 (C^{10}); 142.78 (C^7); 161.49 (к, C^{14} , $^2J_{CF}$ 34.7 Гц); 173.75 (C^2). ESI-TOF: m/z : 238 $[M-CF_3CO_2]^{+}$,

(вычисл.: 348 $[M]$). Найдено, (%): С 44.73; Н 3.09; Br 22.96; N 3.91. $C_{13}H_{11}BrF_3NO_2$.

Вычислено, (%): С 44.73; Н 3.09; Br 22.96; N 3.91.



Трифторацетат (Z)-4-(4-бромбензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (Z-3д•ТФА). Получен выдерживанием соединения E-3д•ТФА

в растворе дейтерометанола в течение 30 дней. Спектр ЯМР 1H (600 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц): 3.19-3.24 м (2H, CH_2);

4.31-4.34 м (2H, CH_2); 7.56 д (2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{NH}$ 8.5 Гц); 7.57 д

(2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{NH}$ 8.5 Гц); 7.59 уш.с (1H, CH); 8.68 уш.с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (150

МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 26.07 (C^4); 55.70 (C^5); 124.80 (C^3); 131.70 (C^8, C^{12}); 132.70 (C^9, C^{11}); 133.80 (C^6); 139.57 (C^{10}); 142.78 (C^7); 172.75 (C^2). ESI-TOF: m/z : 238 $[M-CF_3CO_2]^{+}$,

(вычисл.: 348 $[M]$).

(E)-4-(4-бромбензилиден)-3,4-дигидро-2H-пиррол (3д) получен по методу Б. $T_{пл}$ 77-78°C. Выход 0.76 г (68%). ИК-спектр (KBr,

ν/cm^{-1}): 1598 (Ar). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, CD_3OD , δ , м.д., J , Гц):

2.83-2.89 м (2H, CH_2); 4.13-4.20 м (2H, CH_2); 6.95 т (1H, CH, $^3J_{NH}$,

2.8 Гц); 7.44 д (2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{NH}$ 8.5 Гц); 7.57 д (2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{NH}$ 8.5

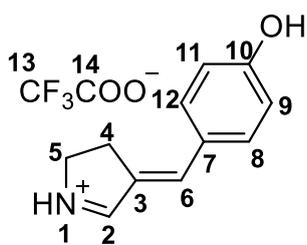
Гц); 7.93 т (1H, CH, $^3J_{NH}$ 2.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 27.31

(C^4); 61.16 (C^5); 121.69 (C^{10}); 127.10 (C^6); 130.29 (C^8, C^{12}); 131.50 (C^9, C^{11}); 135.64 (C^3);

143.85 (C^7); 168.79 (C^2). ESI-TOF: m/z : 237 $[M+H]^{+}$, (вычисл.: 236 $[M]$). Найдено, (%):

С 56.11; Н 4.39; Br 34.04; N 5.76. $C_{11}H_{10}BrNO$. Вычислено, (%): С 55.96; Н 4.27; Br

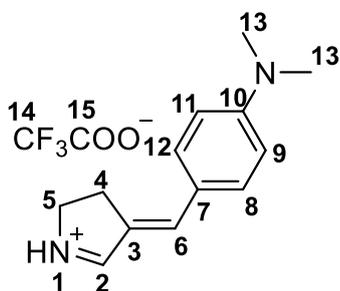
33.84; N 5.93.



Трифторацетат (E)-4-(4-гидроксибензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (Зс•ТФА) получен по методу А. $T_{пл}$ 152-153°C.

Выход 0.96 г (70%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1580 (Ar); 2453, 2578 (NH⁺). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 3.26-3.31 м (2H, CH₂); 4.29-4.36 м (2H, CH₂); 6.76 д (2H, CH_{аром.},

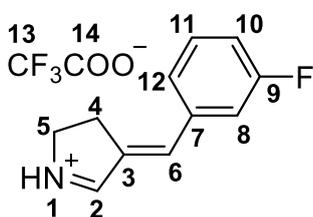
³*J*_{НН} 8.7 Гц); 7.60 д (2H, CH_{аром.}, ³*J*_{НН} 8.7 Гц); 7.72 уш.с (1H, CH); 8.77 уш.с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д.): 25.78 (C⁴); 53.24 (C⁵); 116.06 (C¹⁰); 125.85 (C³); 133.21 (C⁶); 133.56 (C⁹, C¹¹); 145.93 (C⁸, C¹²); 161.60 (C⁷); 173.31 (C²). ESI-TOF: *m/z*: 193 [M-CF₃CO₂]⁺, (вычисл.: 287 [M]). Найдено, (%): С 54.41; Н 4.18; N 4.90. С₁₃Н₁₂F₃NO₃. Вычислено, (%): С 54.36; Н 4.21; N 4.88.



Трифторацетат (E)-4-(4-диметиламинобензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (Зж•ТФА) получен по методу А. $T_{пл}$

121-123°C. Выход 0.28 г (19%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1583 (Ar); 2358 (NH⁺). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD, δ , м.д., *J*, Гц): 3.13 с (6H, CH₃); 3.27-3.38 м (2H, CH₂); 4.25-4.35 м (2H, CH₂); 6.87 д (2H, CH_{аром.}, ³*J*_{НН} 8.9 Гц); 7.59 д (2H, CH_{аром.},

³*J*_{НН} 8.9 Гц); 7.68 с (1H, CH); 8.63 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD, δ , м.д.): 26.12 (C⁴); 38.71 (C¹³); 52.48 (C⁵); 111.76 (C¹⁰); 116.83 (к, C¹⁴, ¹*J*_{CF} 289.9 Гц); 121.93 (C³); 129.90 (C⁶); 133.82 (C⁷); 147.13 (C⁹, C¹¹); 153.24 (C⁸, C¹²); 161.52 (к, C¹⁵, ²*J*_{CF} 34.3 Гц); 171.83 (C²). ESI-TOF: *m/z*: 202 [M-CF₃CO₂]⁺, (вычисл.: 314 [M]). Найдено, (%): С 57.11; Н 5.69; N 9.12. С₁₅Н₁₇Ф₃Н₂О₂. Вычислено, (%): С 57.32; Н 5.45; N 8.91.

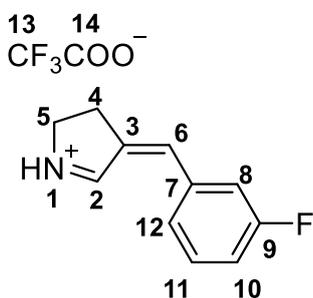


Трифторацетат (E)-4-(3-фторбензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (Зз•ТФА) получен по методу А. $T_{пл}$ 121-123°C.

Выход 0.58 г (42%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1582 (Ar); 2462, 2600, 2806 (NH⁺). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD, δ , м.д., *J*, Гц): 2.52-2.59 м (2H, CH₂); 3.55-3.59 м (2H, CH₂); 6.47 дт (3H,

CH_{аром.}, ³*J*_{НН} 8.3 Гц, ⁴*J*_{НН} 2.0 Гц); 6.62 д (1H, CH_{аром.}, ³*J*_{НН} 9.8 Гц); 6.71 д (1H, CH_{аром.}, ³*J*_{НН} 7.8 Гц); 6.74-6.79 м (1H, CH_{аром.}); 6.93 уш.с (1H, CH); 8.10 уш.с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD, δ , м.д.): 25.00 (C⁴); 53.61 (C⁵); 115.69 (д, C⁸, ²*J*_{CF} 22.6 Гц); 115.98 (к, C¹³, ¹*J*_{CF} 292.7 Гц); 116.94 (д, C¹⁰, ²*J*_{CF} 21.6 Гц); 125.76 (C³); 129.99 (д, C¹¹, ²*J*_{CF} 8.1 Гц); 135.70 (д, C⁷, ²*J*_{CF} 7.6 Гц); 138.14 (C⁶); 141.59 (C¹²); 160.70 (к, C¹⁴, ²*J*_{CF} 34.6

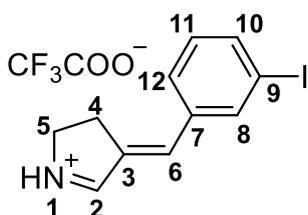
Гц); 162.17 (д, C⁹, ¹J_{CF} 246.2 Гц); 172.96 (C²). ESI-TOF: *m/z*: 177 [M-CF₃CO₂]⁺, (вычисл. 289 [M]). Найдено, (%): С 54.17; Н 3.77; N 4.95. C₁₃H₁₁F₄NO₂. Вычислено, (%): С 53.99; Н 3.83; N 4.84.



Трифторацетат (Z)-4-(3-фторбензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (Зз•ТФА) Получен выдерживанием соединения *E*-

Зз•ТФА в растворе дейтерометанола в течение 30 дней. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD, δ, м.д., *J*, Гц): 3.20-3.29 м (2H, CH₂); 4.32-4.38 м (2H, CH₂); 7.24 дт (3H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.4 Гц, ⁴J_{HH} 2.4 Гц); 7.39 дт (1H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 10.00 Гц, ⁴J_{HH} 2.1 Гц);

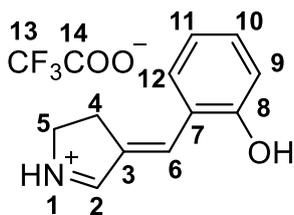
7.46-7.49 м (1H, CH); 7.51-7.59 м (1H, CH_{аром.}); 8.67 уш.с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 26.17 (C⁴); 56.00 (C⁵); 116.08 (д, C⁸, ²J_{CF} 22.6 Гц); 117.02 (к, C¹³, ¹J_{CF} 292.7 Гц); 126.14 (C²); 130.63 (д, C¹⁰, ²J_{CF} 8.3 Гц); 137.05 (к, C¹⁴, ²J_{CF} 7.8 Гц); 138.87 (C⁶); 140.19 (C¹¹); 141.59 (C¹²); 161.65 (д, C⁹, ¹J_{CF} 246.2 Гц); 163.79 (C⁷); 172.60 (C²). ESI-TOF: *m/z*: 177 [M-CF₃CO₂]⁺, (вычисл.: 289 [M]).



Трифторацетат (E)-4-(3-йодбензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (Зи•ТФА) получен по методу А. T_{пл} 134-136°C.

Выход 0.78 г (41%). ИК-спектр (KBr, ν/cm⁻¹): 1570 (Ar); 2428, 2528, 2586 (NH⁺). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD, δ, м.д., *J*, Гц): 3.28-3.31 м (2H, CH₂); 4.34-4.38 м (2H, CH₂); 7.32 д (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 7.8 Гц); 7.62 т (1H, CH, ³J_{HH} 2.8 Гц); 7.70 д (1H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.3 Гц); 7.88 д (1H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.3 Гц); 8.03 уш.с (1H, CH).

Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 25.00 (C⁴); 53.61 (C⁵); 93.96 (C⁹); 129.15 (C³); 130.53 (C⁶); 136.52 (C¹²); 139.11 (C¹¹); 139.21 (C⁷); 139.63 (C⁸); 140.99 (C¹⁰); 173.37 (C²). ESI-TOF: *m/z*: 285 [M-CF₃CO₂]⁺, (вычисл.: 397 [M]). Найдено, (%): С 39.08; Н 2.95; N 3.37. C₁₃H₁₁F₃INO₂. Вычислено, (%): С 39.32; Н 2.79; N 3.53.

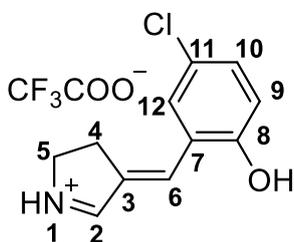


Трифторацетат (E)-4-(2-гидроксибензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (Зк•ТФА) получен по методу А. T_{пл} 163-164°C.

Выход 0.26 г (19%). ИК-спектр (KBr, ν/cm⁻¹): 1598 (Ar); 2647, 2737, 3071 (NH⁺). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD, δ, м.д., *J*, Гц): 3.24-3.32 м (2H, CH₂); 4.29-4.38 м (2H, CH₂); 6.93-7.01 м (2H, CH_{аром.}); 7.36 т (1H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 7.6 Гц); 7.60 д (1H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 7.8 Гц); 8.22 с (1H, CH); 8.87 с (1H, CH).

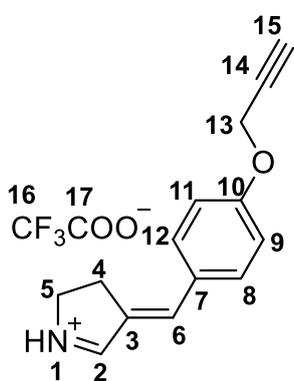
Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD, δ, м.д.): 25.81 (C⁴);

53.60 (C⁵); 115.71 (C¹⁰); 116.85 (к, C¹³, ¹J_{CF} 292.9 Гц); 119.56 (C¹¹); 121.47 (C³); 129.22 (C¹²); 133.33 (C⁹); 135.41 (C⁷); 139.73 (C⁶); 158.25 (C⁸); 161.08 (к, C¹⁴, ²J_{CF} 34.6 Гц); 173.79 (C²). ESI-TOF: *m/z*: 175 [M-CF₃CO₂]⁺, (вычисл.: 287 [M]). Найдено, (%): С 54.15; Н 4.32; N 5.01. C₁₃H₁₂F₃NO₃. Вычислено, (%): С 54.36; Н 4.21; N 4.88.



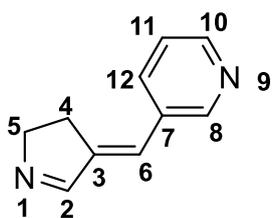
Трифторацетат (E)-4-(2-гидрокси-5-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (Зл•ТФА) получен по методу А. T_{пл} 194-195°C. Выход 0.23 г (15%). ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1582 (Ar); 2460, 2527, 2586 (NH⁺). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD, δ , м.д., *J*, Гц): 3.25-3.31 м (2H, CH₂); 4.33-4.38 м (2H, CH₂); 6.94 д

(1H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.8 Гц); 7.34 дд (1H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.8 Гц, ⁴J_{HH} 2.6 Гц); 7.56 д (1H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 2.5 Гц); 8.07 т (1H, CH, ³J_{HH} 2.6 Гц); 8.86 уш.с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD, δ , м.д.): 25.71 (C⁴); 54.26 (C⁵); 117.05 (C⁷); 122.86 (C⁹); 124.24 (C³); 128.13 (C¹²); 132.36 (C¹¹); 137.08 (C¹⁰); 137.17 (C⁶); 156.63 (C⁸); 173.65 (C²). ESI-TOF: *m/z*: 209 [M-CF₃CO₂]⁺, (вычисл.: 321 [M]). Найдено, (%): С 48.70; Н 3.24; Cl 10.89; N 4.19. C₁₃H₁₁ClF₃NO₃. Вычислено, (%): С 48.54; Н 3.45; Cl 11.02; N 4.35.



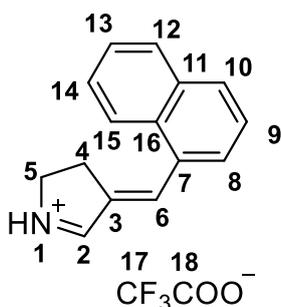
Трифторацетат (E)-4-(4-(пропаргилокси)бензилиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия (Зм•ТФА) получен по методу А. T_{пл} 92-93°C. Выход 0.66 г (43%). ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1594 (Ar); 2637 (NH⁺). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD, м.д., *J*, Гц): 3.02 т (1H, CH, ³J_{HH} 2.19 Гц); 3.31-3.39 м (2H, CH₂); 4.31-4.40 м (2H, CH₂); 4.86 д (2H, CH, ³J_{HH} 2.19 Гц); 7.18 д (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.8 Гц); 7.70 д (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.8 Гц); 7.75 уш.с (1H, CH); 8.83

уш.с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD, δ , м.д.): 25.80 (C⁴); 53.58 (C¹³); 55.53 (C⁵); 76.11 (C¹⁵); 77.67 (C¹⁴); 115.52 (C¹⁰); 116.89 (к, C¹⁶, ¹J_{CF} 299.9 Гц); 127.71 (C³); 132.98 (C⁹, C¹¹); 134.80 (C⁸, C¹²); 144.94 (C⁶); 160.66 (C⁷); 161.16 (к, C¹⁷, ²J_{CF} 34.6 Гц); 173.56 (C²). ESI-TOF: *m/z*: 213 [M-CF₃CO₂]⁺, (вычисл.: 325 [M]). Найдено, (%): С 58.86; Н 4.48; N 4.21. C₁₃H₁₂F₃NO₃. Вычислено, (%): С 59.08; Н 4.34; N 4.31.



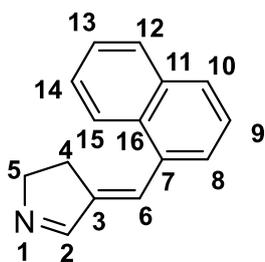
(E)-3-((2H-пиррол-4(3H)-илиден)метил)пиридин (Зн) получен по методу Б. T_{пл} 162-163°C. Выход 0.63 г (84%). ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1598 (Ar); 2445, 2524 (NH⁺). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD, м.д., *J*, Гц): 2.86-3.00 м (2H, CH₂); 4.15-4.27 м (2H, CH₂); 7.03 т (1H, CH, ³J_{HH} 2.3 Гц); 7.47-7.53 м (1H, CH_{аром.}); 7.99 т (2H,

CH, $^3J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц); 8.02 д (1H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9 Гц); 8.02 дд (1H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 4.9 Гц, $^3J_{\text{HH}}$ 1.3 Гц); 8.69 д (1H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 1.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD₃OD, δ , м.д.): 27.37 (C⁴); 61.29 (C⁵); 123.92 (C¹¹); 124.00 (C³); 133.17 (C⁶); 135.83 (C⁷); 145.84 (C¹²); 147.68 (C⁸); 149.32 (C¹⁰); 168.37 (C²). ESI-TOF: m/z : 159 [M+H]⁺, (вычисл.: 158 [M]). Найдено, (%): C 76.16; H 6.25; N 17.97. C₁₀H₁₀N₂. Вычислено, (%): C 75.92; H 6.37; N 17.71.



Трифторацетат ((E)-4-(нафтаден-1-ил-метилен)-3,4-дигидро-2H-пирролия (30•ТФА) получен по методу А. T_{пл} 138-149°C.

Выход 0.48 г (31%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1568 (Ar); 2522, 2594 (NH⁺). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD₃OD, м.д., J , Гц): 3.34-3.38 м (2H, CH₂); 4.33-4.39 м (2H, CH₂); 7.60-7.70 м (3H, CH_{аром.}); 7.93 д (1H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.2 Гц); 8.00 д (1H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц); 8.07 д (1H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.2 Гц); 8.28 д (1H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц); 8.62 т (1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 2.8 Гц); 9.00 т (1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD₃OD, δ , м.д.): 25.92 (C⁴); 54.06 (C⁵); 122.68 (C⁹); 125.00 (C⁸); 126.36 (C³); 127.24 (C¹³); 127.44 (C¹⁴); 128.81 (C¹²); 130.52 (C¹⁵); 131.73 (C¹⁰); 131.86 (C⁶); 133.92 (C¹⁶); 139.27 (C¹¹); 140.19 (C⁷); 173.46 (C²). ESI-TOF: m/z : 209 [M-CF₃CO₂]⁺, (вычисл.: 321 [M]). Найдено, (%): C 63.71; H 3.23; N 4.36. C₁₇H₁₄F₃NO₂. Вычислено, (%): C 63.71; H 3.23; N 4.18.



((E)-4-(нафтаден-1-илметилен)-3,4-дигидро-2H-пиррол (30)

получен по методу Б. T_{пл} 98-99°C. Выход 0.49 г (50%). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CD₃OD, м.д., J , Гц): 2.43-2.52 м (2H, CH₂); 4.73-4.99 м (2H, CH₂); 6.60-6.71 м (3H, CH_{аром.}); 7.93 д (1H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.2 Гц); 8.00 д (1H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц); 7.82 д (1H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.2 Гц); 8.02 д (1H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц); 8.42 т (1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 2.8 Гц); 9.52 т (1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CD₃OD, δ , м.д.): 26.51 (C⁴); 60.11 (C⁵); 121.83 (C⁹); 126.08 (C⁸); 127.33 (C³); 127.74 (C¹³); 128.13 (C¹⁴); 129.29 (C¹²); 130.32 (C¹⁵); 131.62 (C¹⁰); 131.85 (C⁶); 134.04 (C¹⁶); 138.37 (C¹¹); 142.91 (C⁷); 169.64 (C²). ESI-TOF: m/z : 209 [M+H], (вычисл.: 208 [M]). Найдено, (%): C 86.92; H 6.32; N 6.76. C₁₅H₁₃N. Вычислено, (%): C 87.00; H 6.23; N 6.82.

Синтез (E)-4-((2,3,5,6,8,9,11,12,14,15-декагидробензо[*b*][1,4,7,10,13,16]гексаоксациклооктадецин-18-ил)метилен)-3,4-дигидро-2H-пиррола б.

К раствору альдегида **4** (4.76 ммоль) в сухом бензоле (20 мл) добавлялся 4,4-диэтоксипутан-1-амин (0.77 г, 4.76 ммоль). Реакционная смесь перемешивалась при

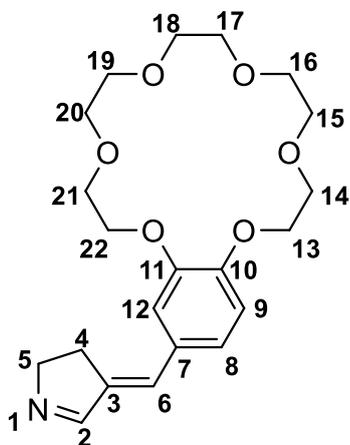
кипячении в течении 2 часов. Растворитель удалили в вакууме (20 торр.), осадок промыли диэтиловым эфиром

(2x20 мл), высушили в вакууме (2 ч, 0.01 торр.) до постоянного веса. $T_{пл}$ 112-113°C. Выход 1.81 г (97%). ИК-

спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1580 (Ar); 2453, 2533 (NH⁺). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CD₃OD, м.д., *J*, Гц): 2.85-2.91 м (2H, CH₂);

3.69-3.73 м (10H, CH₂); 3.75-3.77 м (4H, CH₂); 3.89-3.92 м (4H, CH₂); 4.18-4.21 м (4H, CH₂); 7.01 д (1H, CH_{аром.}, 6.8 Гц);

7.03 с (1H, CH); 7.08 д (1H, CH_{аром.}, ³*J*_{HH} 1.3 Гц); 7.12 д (1H,



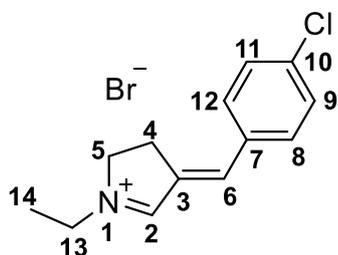
CH_{аром.}, ³*J*_{HH} 8.4 Гц); 8.10 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CD₃OD, δ , м.д.): 26.91 (C⁴); 59.37 (C⁵); 68.44 (C¹³); 68.58 (C²²); 69.17 (C¹⁴); 69.28 (C²¹); 70.08 (C¹⁶, C¹⁷, C¹⁸,

C¹⁹); 70.26 (C¹⁵); 70.31 (C²⁰); 112.94 (C⁸); 114.27 (C¹¹); 123.34 (C¹²); 129.56 (C³); 131.75 (C⁶); 139.76 (C⁷); 148.42 (C⁹); 149.48 (C¹⁰); 170.02 (C²). ESI-TOF: *m/z*: 392 [M+H]⁺,

(вычисл.: 391 [M]). Найдено, (%): C 64.15; H 7.64; N 3.79. C₂₁H₂₉NO₆. Вычислено, (%): C 64.43; H 7.47; N 3.58.

Синтез солей *N*-алкил-3-арилиден-1-пирролина **9**.

К раствору 0.5 г (2.61 ммоль) (*E*)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-пиррола **3б** в 30 мл изопропилового спирта добавляли 5.22 ммоль соответствующего бромалкана. Реакционную смесь кипятили в течении 40 ч. Растворитель удаляли в вакууме (20 торр.), осадок промывали диэтиловым эфиром (10 мл), сушили в вакууме (2 ч, 0.01 торр.) до постоянного веса.



Бромид (*E*)-4-(4-хлорбензилиден)-1-этил-3,4-дигидро-2*H*-пирролия (9а**).** $T_{пл}$ 138-149°C. Выход 0.56 г (71%). ИК-спектр

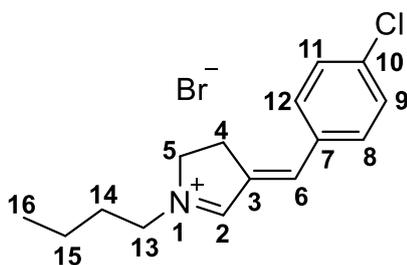
(KBr, ν/cm^{-1}): 1583 (Ar); 2453, 2533 (EtN⁺). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, м.д., *J*, Гц): 1.55 т (3H, CH₃, ³*J*_{HH} 7.3 Гц);

3.32-3.41 м (2H, CH₂); 4.14 к (2H, CH, ³*J*_{HH} 7.3 Гц); 4.42-4.45 м

(2H, CH₂); 7.40-7.46 м (2H, CH_{аром.}); 7.50-7.55 м (2H, CH_{аром.}); 7.93 с (1H, CH); 9.70 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 12.94 (C¹¹); 27.20 (C⁴); 29.66 (C¹³); 58.31 (C⁵); 129.26 (C⁸, C¹²); 131.03 (C⁹, C¹¹); 131.75 (C³); 133.87 (C⁶); 135.39 (C¹⁰);

146.04 (C⁷); 171.74 (C²). ESI-TOF: *m/z*: 221 [M-Br]⁺, (вычисл.: 300 [M]). Найдено, (%):

C 52.12; H 4.84; Br 26.63; Cl 11.90; N 4.61. C₁₃H₁₅BrClN. Вычислено, (%): C 51.94; H 5.03; Br 26.58; Cl 11.79; N 4.66.

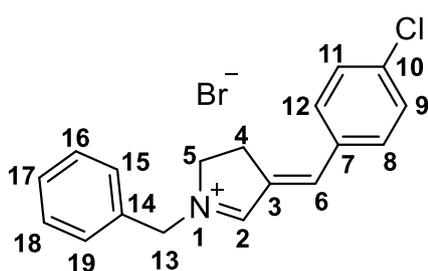


Бромид (E)-1-бутил-4-(4-хлорбензелиден)-3,4-

дигидро-2H-пирролия (9б) T_{пл} 169-170°C. Выход 0.69 г

(80%). ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1589 (Ar); 2755, 2976, 3494 (BuN⁺). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, м.д., J, Гц): 0.94 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.4 Гц); 1.30-1.41 м (2H, CH₂); 1.74-1.84 м (2H, CH₂); 3.27-3.33 м (2H, CH₂); 3.95 т (2H, CH, ³J_{HH} 7.4 Гц); 4.34-4.41 м (2H, CH₂); 7.61 д (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.6 Гц); 7.71 д (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.5 Гц); 7.73 с (1H, CH); 7.75 с (1H, CH).

Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 13.85 (C¹⁶); 19.52 (C¹⁵); 27.11 (C⁴); 29.00 (C¹⁴); 58.04 (C⁵); 58.43 (C¹³); 129.85 (C⁸, C¹²); 132.75 (C⁹, C¹¹); 133.44 (C³); 136.28 (C⁶); 138.45 (C¹⁰); 141.62 (C⁷); 172.46 (C²). ESI-TOF: m/z: 249 [M-Br⁻]⁺, (вычисл.: 328 [M]). Найдено, (%): C 54.71; H 5.98; Br 24.50; Cl 10.60; N 4.21. C₁₅H₁₉BrClN. Вычислено, (%): C 54.82; H 5.83; Br 24.31; Cl 10.79; N 4.26.



Бромид (E)-1-бензил-4-(4-хлорбензелиден)-3,4-

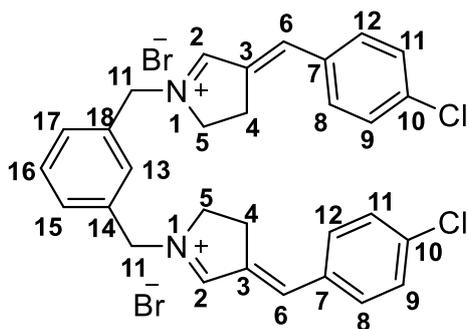
дигидро-2H-пирролия (9в) T_{пл} 146-148 °C. Выход 0.90 г

(95%). ИК-спектр (KBr, v/cm⁻¹): 1593 (Ar); 2756, 2936, 3436 (BnN⁺). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, м.д., J, Гц): 2.50 с (2H, CH₂); 3.23-3.32 м (2H, CH₂); 4.23-4.28 м (2H, CH₂); 7.47 дд (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 9.7 Гц, ⁴J_{HH} 6.9 Гц); 7.55 д (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 7.2 Гц); 7.66 д (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.3 Гц); 7.69 д (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.5 Гц); 7.79 с (1H, CH); 9.22 с (1H, CH).

Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 27.12 (C⁴); 56.61 (C¹³); 58.04 (C⁵); 129.77 (C¹⁴, C¹⁷, C¹⁸); 129.87 (C⁸, C¹²); 130.11 (C⁹, C¹¹); 132.28 (C³); 132.83 (C⁶); 133.42 (C¹⁵, C¹⁶, C¹⁹); 136.44 (C¹⁰); 142.72 (C⁷); 172.91 (C²). ESI-TOF: m/z: 249 [M-Br⁻]⁺, (вычисл.: 362 [M]). Найдено, (%): C 59.80; H 4.97; Br 21.87; Cl 9.89; N 3.69. C₁₈H₁₇BrClN. Вычислено, (%): C 59.61; H 4.72; Br 22.03; Cl 9.77; N 3.86.

Бромид (E)-1,1'-(1,3-фениленбис(метилен))бис(4-((E)-4-хлорбензелиден)-3,4-дигидро-2H-пирролия) (9г).

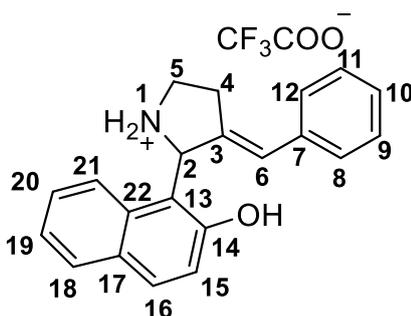
К раствору 1.0 г (5.22 ммоль) (E)-4-(4-хлорбензелиден)-3,4-дигидро-2H-пиррола **3б** в 30 мл изопропилового спирта добавляли 2.61 ммоль 1,3-бис(бромметил)бензола. Реакционную смесь кипятили 40 ч. Растворитель удаляли в вакууме (20 торр.) Осадок промывали диэтиловым эфиром (10 мл), сушили в вакууме



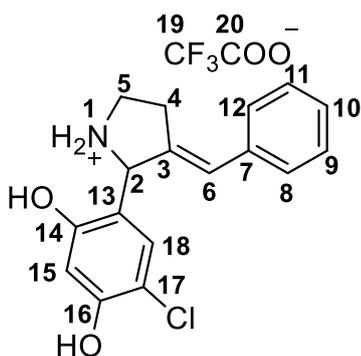
(2 ч, 0.01 торр.) до постоянного веса. $T_{пл}$ 221-223°C. Выход 1.64 г (97%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1592 (Ar); 2790, 3433 (BnN⁺). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, м.д., *J*, Гц): 3.21-3.35 м (4H, CH₂); 4.27-4.36 м (4H, CH₂); 5.26 с (4H, CH₂); 7.53-7.70 м (12H, CH_{аром.}); 7.80 с (2H, CH); 9.26 с (1H, CH). ESI-TOF: *m/z*: 248 [M-Br₂]⁺, (вычисл.: 647 [M]). Найдено, (%): С 55.82; Н 4.29; Br 24.85; Cl 11.13; N 4.21. C₃₀H₂₈Br₂Cl₂N₂. Вычислено, (%): С 55.67; Н 4.36; Br 24.69; Cl 10.95; N 4.33.

Синтез 2-арилпирролидинов 10а-о.

3-Арилиден-1-пирролин **3** (1.11 ммоль) и фенол (1.11 ммоль) растворяли в сухом хлороформе (5 мл). Реакционную смесь кипятили в течении 24 ч. Образующийся осадок отфильтровывали, промывали 5 мл диэтилового эфира и сушили в вакууме (2 ч, 0.01 торр.) до постоянного веса.

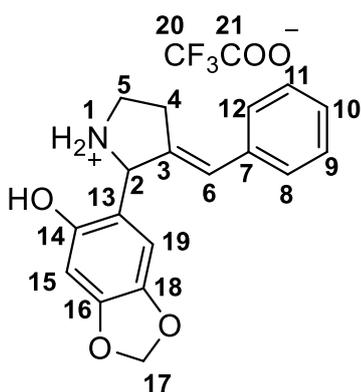


Трифторацетат (E)-3-бензилиден-2-(2-гидроксиафт-1-ил)пирролидиния (10а). $T_{пл}$ 163-164°C. Выход 0.15 г (31%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1584 (Ar); 2638, 2736, 3026, 3068 (NH⁺, OH) Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, м.д., *J*, Гц): 3.14-3.21 м (1H, CH₂); 3.36-3.40 м (1H, CH₂); 3.48-3.54 м (1H, CH₂); 3.76-3.81 м (1H, CH₂); 5.80 с (1H, CH); 6.19 с (1H, CH); 7.23-7.26 м (2H, CH_{аром.}); 7.28 д (1H, CH, ³J_{HH} 8.9 Гц); 7.30-7.30-7.35 м (3H, CH_{аром.}); 7.40 т (1H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 7.5 Гц); 7.58 т (1H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 7.8 Гц); 7.93 дд (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 14.6 Гц, ⁴J_{HH} 8.5 Гц); 8.07 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д.): 29.83 (C⁴); 45.37 (C⁵); 60.30 (C²); 112.46 (C¹⁵); 118.75 (C¹⁹); 121.61 (C²¹); 122.23 (C⁶); 123.59 (C²⁰); 127.46 (C¹²); 127.89 (C¹⁰); 128.53 (C⁸, C¹², C¹⁶); 129.00 (C⁹, C¹¹); 129.32 (C⁷); 131.88 (C¹⁸); 133.57 (C¹⁷); 136.87 (C⁷); 140.27 (C³); 154.73 (C¹⁴). ESI-TOF: *m/z*: 302 [M-CF₃COO]⁺, (вычисл.: 415 [M]). Найдено, (%): С 66.67; Н 5.02; N 3.45. C₂₃H₂₀F₃NO₃. Вычислено, (%): С 66.50; Н 4.85; N 3.37.



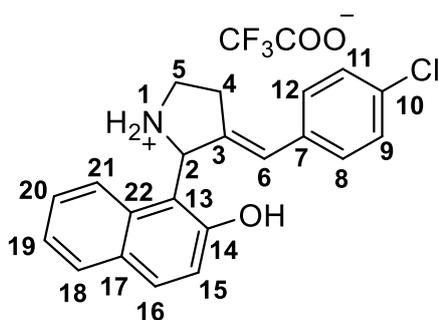
Трифторацетат (*E*)-3-бензелиден-2-(5-хлоро-2,4-дигидрофенил)пирролидиния (**10b**) $T_{пл}$ 193-194°C. Выход 0.30 г (65%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1597 (Ar); 2437, 2509, 2546 (NH⁺, OH). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, м.д., *J*, Гц): 3.09-3.23 м (2H, CH₂); 3.44-3.51 м (1H, CH₂); 3.61-3.67 м (1H, CH₂); 5.45 с (1H, CH); 6.28 с (1H, CH); 6.62 с (1H, CH_{аром.}); 7.26 с (1H, CH_{аром.}); 7.27 т (1H, CH_{аром.}, ³*J*_{HH} 8.9

Гц); 7.30-7.36 м (2H, CH_{аром.}); 7.40 т (1H, CH_{аром.}, ³*J*_{HH} 7.5 Гц); 7.58 т (1H, CH_{аром.}, ³*J*_{HH} 7.1 Гц); 7.33-7.40 м (4H, CH_{аром.}). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 28.59 (C⁴); 44.40 (C⁵); 62.88 (C²); 103.68 (C¹⁵); 111.21 (C¹⁸); 113.24 (C¹³); 116.68 (к, C¹⁹, ¹*J*_{CF} 292.2 Гц); 125.65 (C³); 127.22 (C¹⁰); 128.11 (C⁸, C¹²); 128.23 (C⁹, C¹¹); 130.57 (C¹⁶); 136.29 (C⁶); 136.34 (C⁷); 155.27 (C¹⁴); 155.64 (C¹⁷); 161.70 (к, C²⁰, ²*J*_{CF} 34.2 Гц). ESI-TOF: *m/z*: 302 [M-CF₃COO⁻]⁺, (вычисл.: 415 [M]). Найдено, (%): С 55.01; Н 3.91; Cl 8.70; N 3.55. C₁₉H₁₈ClF₃NO₄. Вычислено, (%): С 54.88; Н 4.12; Cl 8.53; N 3.37.



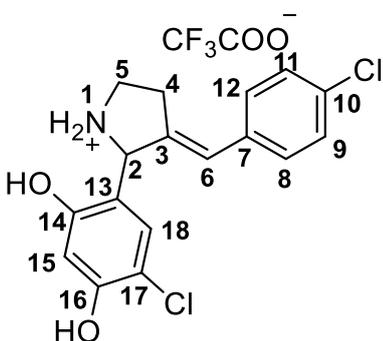
Трифторацетат (*E*)-3-бензелиден-2-(5-гидроксибензо[*d*][1,3]диооксол-4-ил) пирролидиния (**10v**) $T_{пл}$ 138-139°C. Выход 0.32 г (71%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1675 (Ar); 3081 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, м.д., *J*, Гц): 2.98-3.05 м (1H, CH₂); 3.09-3.16 м (1H, CH₂); 3.37-3.42 м (1H, CH₂); 3.47-3.53 м (1H, CH₂); 5.45 с (1H, CH); 5.97 с (1H, CH); 6.14 с (2H, CH₂); 6.59 м (1H, CH_{аром.}); 6.86 с (1H, CH_{аром.}); 7.24-7.30 м (2H, CH_{аром.}); 7.33-7.42 м (3H, CH_{аром.}); 8.64 уш.с (1H, NH₂⁺); 9.70 уш.с (1H, NH₂⁺); 10.20 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 29.33 (C⁴); 44.63 (C⁵); 61.85 (C²); 98.20 (C¹⁵); 101.70 (C¹⁷); 109.19 (C¹⁹); 113.15 (C³); 124.77 (C⁶); 127.74 (C¹⁰); 128.74 (C⁸, C⁹); 129.03 (C¹¹, C¹²); 136.71 (C⁷); 139.06 (C³); 140.46 (C¹⁸); 148.99 (C¹⁶); 151.75 (C¹⁴). ESI-TOF: *m/z*: 296 [M-CF₃COO⁻]⁺, (вычисл.: 409 [M]). Найдено, (%): С 58.69; Н 4.44; N 3.40. C₂₀H₁₈F₃NO₅.

Вычислено, (%): С 58.68; Н 4.43; N 3.42.



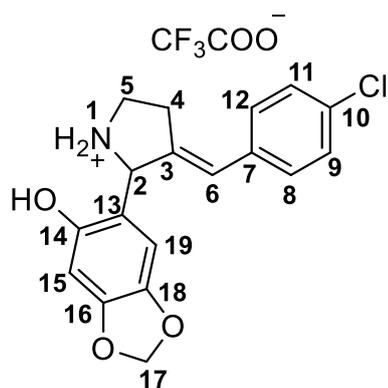
Трифторацетат (E)-3-(4-хлорбензилиден)-2-(2-гидроксинафт-1-ил)пирролидиния (10г) $T_{пл}$ 160°C. Выход 0.31 г (62%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1585, (Ar); 1626, 2644, 2741, 3070 (NH⁺, OH). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, м.д., *J*, Гц): 3.11-3.24 м (2H, CH₂); 3.51-3.58 м (1H, CH₂); 3.74-3.84 м (1H, CH₂); 5.81

с (1H, CH); 6.21 с (1H, CH); 7.26–7.30 м (3H, CH_{аром.}); 7.37 д (1H, CH_{аром.}, ³*J*_{HH} 8.7 Гц); 7.38–7.43 м (1H, CH_{аром.}); 7.55–7.61 м (1H, CH_{аром.}); 7.92 д (2H, CH_{аром.}, ³*J*_{HH} 8.3 Гц); 7.95 д (2H, CH_{аром.}, ³*J*_{HH} 8.6 Гц); 8.06 уш. с (1H, CH); 9.85 уш. с (2H, NH₂⁺); 10.89 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д.): 21.90 (C⁴); 46.81 (C⁵); 63.79 (C²); 115.43 (C¹³); 118.95 (C¹⁵); 123.25 (C¹⁹); 123.81 (C²¹); 125.00 (C⁶); 126.37 (C²⁰); 128.23 (C¹⁶, C¹⁸); 128.73 (C⁹, C¹¹); 128.86 (C¹⁷); 129.00 (C⁸, C¹²); 133.54 (C¹⁰); 134.85 (C⁷); 135.67 (C²²); 135.79 (C³); 153.44 (C¹⁴). ESI-TOF: *m/z*: 336 [M-CF₃COO]⁺, (вычисл.: 449 [M]). Найдено, (%): C 61.57; H 4.01; Cl 8.05; N 2.89. C₂₃H₁₉ClF₃NO₃. Вычислено, (%): C 61.41; H 4.26; Cl 7.88; N 3.11.



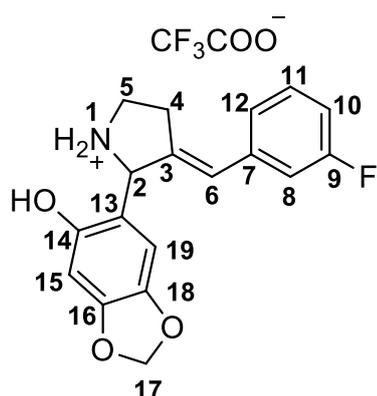
Трифторацетат (E)-2-(4-хлор-2,4-дигидроксифенил)-3-(4-хлорбензилиден)пирролидиния (10д) $T_{пл}$ 200°C. Выход 0.25 г (49%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1582 (Ar); 2437, 2756, 2976, 3431 (NH⁺, OH). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, м.д., *J*, Гц): 2.97-3.03 м (1H, CH₂); 3.06-3.14 м (1H, CH₂); 3.35-3.42 м (1H, CH₂); 3.48-3.54 м (1H, CH₂); 5.40 с (1H, CH); 6.24 с (1H, CH); 6.65 с (1H, CH_{аром.});

7.24 с (1H, CH_{аром.}); 7.39 д (2H, CH_{аром.}, ³*J*_{HH} 8.4 Гц); 7.43 д (2H, CH_{аром.}, ³*J*_{HH} 8.5 Гц); 8.61 уш.с (2H, NH₂⁺); 9.64 уш.с (1H, OH); 10.43 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д.): 29.34 (C⁴); 44.47 (C⁵); 61.62 (C²); 104.10 (C¹⁵); 110.49 (C¹⁸); 113.90 (C¹²); 123.49 (C³); 129.03 (C⁸, C¹²); 130.47 (C⁹, C¹¹); 131.01 (C⁷); 132.50 (C⁶); 135.50 (C¹⁰); 139.95 (C¹⁷); 155.14 (C¹⁴); 156.60 (C¹⁶). ESI-TOF: *m/z*: 336 [M-CF₃COO]⁺, (вычисл.: 449 [M]). Найдено, (%): C 50.73; H 3.80; Cl 15.65; N 2.95. C₁₉H₁₆Cl₂F₃NO₄. Вычислено, (%): C 50.69; H 3.58; Cl 15.75; N 3.11.



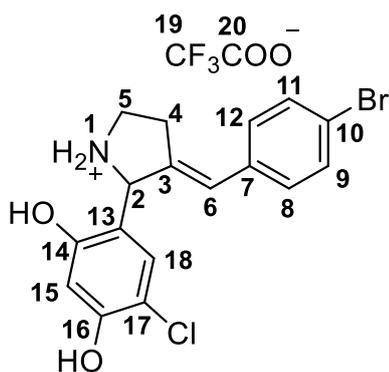
Трифторацетат **(E)-3-(4-хлорбензелиден)-2-(5-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пирролидиния (10е)**

$T_{пл}$ 140-141°C. Выход 0.39 г (80%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1674 (Ar); 3070 (OH). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$, м.д., J , Гц): 2.96-3.04 м (1H, CH_2); 3.09-3.14 м (1H, CH_2); 3.38-3.43 м (1H, CH_2); 3.48-3.54 м (1H, CH_2); 5.45 с (1H, CH); 5.97 с (1H, CH); 6.15 с (2H, CH_2); 6.55-6.60 м (1H, $CH_{аром.}$); 6.86 с (1H, $CH_{аром.}$); 7.37-7.47 м (2H, $CH_{аром.}$); 8.31 уш.с (1H, NH_2^+); 8.56 уш.с (1H, NH_2^+); 9.55 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д.): 29.32 (C^4); 44.65 (C^5); 61.95 (C^2); 98.18 (C^{15}); 101.75 (C^{17}); 109.26 (C^{19}); 113.01 (C^3); 123.60 (C^6); 129.01 (C^{10}); 130.48 (C^8, C^9, C^{11}, C^{12}); 132.25 (C^7); 135.61 (C^3); 146.67 (C^{18}); 149.07 (C^{16}); 151.67 (C^{14}). ESI-TOF: m/z : 330.2 $[M-CF_3COO]^+$, (вычисл.: 330.1). Найдено, (%): C 54.14; H 3.85; Cl 8.00; N 3.15. $C_{20}H_{17}ClF_3NO_5$. Вычислено, (%): C 54.13; H 3.86; Cl 7.99; N 3.16.



Трифторацетат **(E)-3-(3-фторбензелиден)-2-(5-гидроксибензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пирролидиния (10ж)**

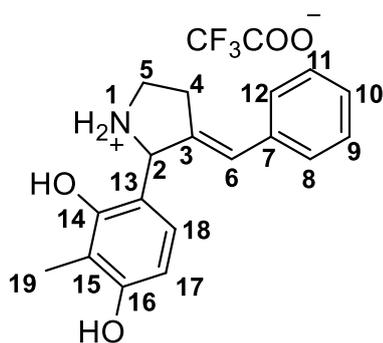
$T_{пл}$ 150-151°C. Выход 0.28 г (58%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1615, 1674 (Ar); 3079 (OH). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$, м.д., J , Гц): 2.00-3.07 м (1H, CH_2); 3.10-3.16 м (1H, CH_2); 3.37-3.43 м (1H, CH_2); 3.48-3.54 м (1H, CH_2); 5.47 с (1H, CH); 5.97 с (1H, CH); 6.17 с (2H, CH_2); 6.59 с (1H, $CH_{аром.}$); 6.86 с (1H, $CH_{аром.}$); 7.11 тд (1H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.8 Гц, $^4J_{HH}$ 2.2 Гц); 7.20 д (2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.7 Гц); 7.22 к (1H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.4 Гц); 8.63 уш.с (1H, NH_2^+); 9.68 уш.с (1H, NH_2^+); 10.18 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (600 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д.): 29.37 (C^4); 44.64 (C^5); 61.42 (C^2); 98.19 (C^{15}); 101.73 (C^{17}); 109.28 (C^{13}); 112.99 (C^3); 114.49 (д, $^2J_{CF}$ 21.0 Гц, C^8); 115.13 (д, $^2J_{CF}$ 21.0 Гц, C^{10}); 123.67 (C^{12}); 124.98 (C^6); 130.93 (д, C^{11} , $^3J_{CF}$ 8.3 Гц); 139.15 (д, C^{12} , $^4J_{CF}$ 7.5 Гц); 140.49 (C^7); 140.93 (C^{18}); 149.07 (C^{16}); 151.73 (C^{14}); 158.93 (C^{19}); 162.74 (д, C^9 , $^1J_{CF}$ 243.3 Гц). ESI-TOF: m/z : 314 $[M-CF_3COO]^+$, (вычисл.: 427 $[M]$). Найдено, (%): C 56.20; H 4.02; N 3.27. $C_{20}H_{17}F_4NO_5$ Вычислено, (%): C 56.21; H 4.01; N 3.28.



Трифторацетат (*E*)-2-(4-бром-2,4-дигидроксифенил)-3-(4-хлорбензилиден)пирролидиния (10з) $T_{пл}$ 183°C.

Выход 0.10 г (18%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1583 (Ar); 2435, 2754, 2979, 3430 (NH, OH). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, DMSO- d_6 , м.д., J , Гц): 2.96-3.02 м (1H, CH₂); 3.05-3.11 м (1H, CH₂); 3.36-3.42 м (1H, CH₂); 3.48-3.55 м (1H, CH₂); 5.38 с (1H, CH); 6.12 с (1H, CH_{аром.}); 6.64 с (1H, CH);

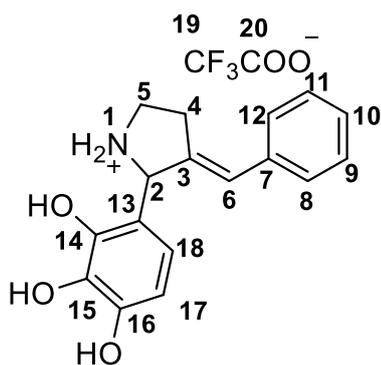
7.23 с (1H, CH_{аром.}); 7.32 д (2H, CH_{аром.}, $^3J_{HH}$ 8.5 Гц); 7.56 м (2H, CH_{аром.}, $^3J_{HH}$ 8.5 Гц); 8.57 уш.с (1H, OH); 9.58 уш.с (1H, OH); 10.40 с (2H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 29.37 (C⁴); 44.72 (C⁵); 61.67 (C²); 104.17 (C¹⁵); 110.50 (C¹³); 113.80 (C¹⁸); 120.85 (C⁶); 123.56 (C⁷); 130.77 (C⁸, C¹²); 131.02 (C¹⁰); 131.95 (C⁹, C¹¹); 135.93 (C³); 140.08 (C¹⁷); 155.19 (C¹⁴); 155.19 (C¹⁶). ESI-TOF: m/z : 380 [M-CF₃COO]⁺, (вычисл.: 493 [M]). Найдено, (%): С 46.23; Н 3.29; Cl 16.25; N 2.79. С₁₉Н₁₆BrClF₃NO₄. Вычислено, (%): С 46.13; Н 3.26; Br 16.15; Cl 7.17; N 2.83.



Трифторацетат (*E*)-3-бензилиден-2-(2,4-дигидрокси-3-метилфенил)пирролидиния (10и) $T_{пл}$ 200°C. Выход 0.22 г (50%).

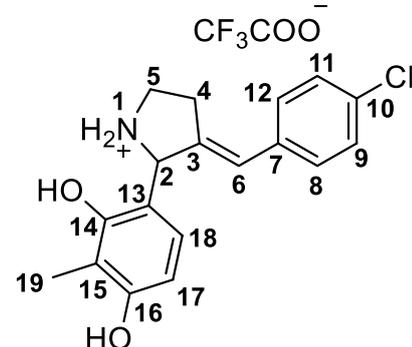
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1597 (Ar); 2437, 2509, 2546 (NH⁺, OH). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, DMSO- d_6 , м.д., J , Гц): 2.05 с (3H, CH₃); 3.01-3.08 м (1H, CH₂); 3.10-3.17 м (1H, CH₂); 3.39-3.43 м (1H, CH₂); 3.44-3.52 м (1H, CH₂); 5.46 с (1H, CH); 6.16 с (1H, CH_{аром.}); 6.44 д (1H, CH_{аром.}, $^3J_{HH}$

8.4 Гц); 6.93 д (1H, CH_{аром.}, $^3J_{HH}$ 8.4 Гц); 7.09 дд (1H, CH_{аром.}, $^3J_{HH}$ 8.4 Гц, $^4J_{HH}$ 6.2 Гц); 7.18 т (2H, CH_{аром.}, $^3J_{HH}$ 8.4 Гц); 7.41 тд (1H, CH_{аром.}, $^3J_{HH}$ 8.1 Гц, $^4J_{HH}$ 6.2 Гц); 8.54 уш.с (1H, OH); 9.06 уш.с (1H, OH); 9.57 уш.с (2H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 9.66 (C¹⁹); 29.47 (C⁴); 44.51 (C⁵); 62.88 (C²); 107.42 (C¹⁵); 112.14 (C¹³); 114.08 (C⁶); 123.36 (C¹⁰); 124.92 (C¹⁸); 127.65 (C⁸, C¹²); 130.89 (C⁹, C¹¹); 139.28 (C⁷); 141.29 (C³); 154.97 (C¹⁶); 157.86 (C¹⁴). ESI-TOF: m/z : 282 [M-CF₃COO]⁺, (вычисл.: 395 [M]). Найдено, (%): С 60.76; Н 5.10; N 3.54. С₂₀Н₂₀F₃NO₄. Вычислено, (%): С 60.72; Н 5.12; N 3.51.



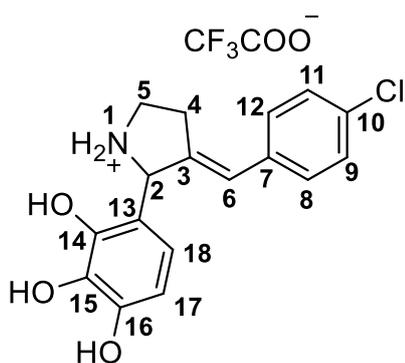
Трифторацетат (E)-3-бензелиден-2-(2,4-дигидрокси-3-метилфенил)пирролидиния (10к)

$T_{пл}$ 198°C. Выход 0.31 г (70%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1592 (Ar); 2440, 2510, 2543 (NH^+ , OH). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, DMSO- d_6 , м.д., J , Гц): 3.00-3.07 м (1H, CH_2); 3.08-3.14 м (1H, CH_2); 3.37-3.43 м (1H, CH_2); 3.45-3.51 м (1H, CH_2); 5.41 с (1H, CH); 6.15 с (1H, $CH_{аром.}$); 6.24 д (1H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц); 6.39 т (1H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.6 Гц); 6.59 т (1H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.4 Гц); 7.09-7.12 м (1H, $CH_{аром.}$); 7.17 дд (2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 11.8 Гц, $^4J_{HH}$ 4.7 Гц); 7.38-7.43 м (1H, $CH_{аром.}$); 8.59 уш.с (1H, OH); 9.19 уш.с (1H, OH); 9.65 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 29.39 (C^4); 44.55 (C^5); 62.51 (C^2); 107.48 (C^{17}); 113.72 (C^{13}); 114.72 (к, C^{19} , $^1J_{CF}$ 21.6 Гц); 118.87 (C^{18}); 120.04 (C^7); 123.41 (C^{10}); 124.91 (C^6); 130.93 (к, C^{20} , $^2J_{CF}$ 21.6 Гц); 133.65 (C^{12}); 139.21 (C^8); 141.10 (C^9); 145.77 (C^{11}); 146.76 (C^7); 147.83 (C^3); 158.53 (C^{15}); 161.93 (C^{16}); 163.54 (C^{14}). ESI-TOF: m/z : 284 [$M-CF_3COO^-$] $^+$, (вычисл.: 397 [M]). Найдено, (%): С 57.50; Н 4.62; N 3.59. $C_{29}H_{18}F_3NO_5$. Вычислено, (%): С 57.43; Н 4.57; N 3.53.



Трифторацетат (E)-3-(4-хлорбензилиден)-2-(2,4-дигидрокси-3-метилфенил)пирролидиния (10л)

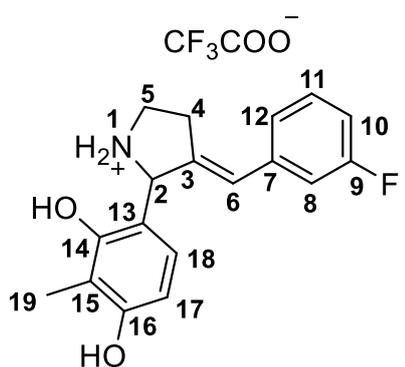
$T_{пл}$ 174-175°C. Выход 0.32 г (67%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1610 (Ar); 3074, 3183 (NH^+ , OH). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, DMSO- d_6 , м.д., J , Гц): 2.05 с (3H, CH_3); 2.97-3.06 м (1H, CH_2); 3.07-3.14 м (1H, CH_2); 3.41-3.45 м (1H, CH_2); 3.46-3.53 м (1H, CH_2); 5.45 с (1H, CH); 6.13 с (1H, CH); 6.44 д (1H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.4 Гц); 6.93 д (1H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.4 Гц); 7.36-38 м (2H, $CH_{аром.}$); 7.41-7.43 м (2H, $CH_{аром.}$, CH); 8.59 уш.с (1H, OH); 9.010 уш.с (1H, OH); 9.70 уш.с (2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 9.64 (C^{19}); 29.42 (C^4); 44.46 (C^5); 62.88 (C^2); 107.43 (C^{15}); 112.18 (C^{13}); 114.15 (C^6); 123.20 (C^{17}); 127.62 (C^{18}); 129.00 (C^8 , C^{12}); 130.41 (C^9 , C^{11}); 132.11 (C^{10}); 135.74 (C^7); 140.61 (C^3); 154.98 (C^{16}); 157.83 (C^{14}). ESI-TOF: m/z : 316 [$M-CF_3COO^-$] $^+$, (вычисл.: 429 [M]). Найдено, (%): С 56.00; Н 4.57; Cl 8.48; N 3.19. $C_{20}H_{19}ClF_3NO_4$. Вычислено, (%): С 55.89; Н 4.46; Cl 8.25; N 3.26.



Трифторацетат (E)-3-(4-хлорбензилиден)-2-(2,3,4-тригидроксифенил)пирролидиния (10m) $T_{пл}$ 216-217°C.

Выход 0.24 г (49%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1582, 1609 (Ar); 2756, 2976, 3144, 3431 (NH⁺, OH). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, м.д., *J*, Гц): 2.97-3.03 м (1H, CH₂); 3.04-3.16 м (1H, CH₂); 3.37-3.42 м (1H, CH₂); 3.46-3.52 м (1H, CH₂); 5.39 с (1H, CH); 6.14 с (1H, CH); 6.38 д (1H,

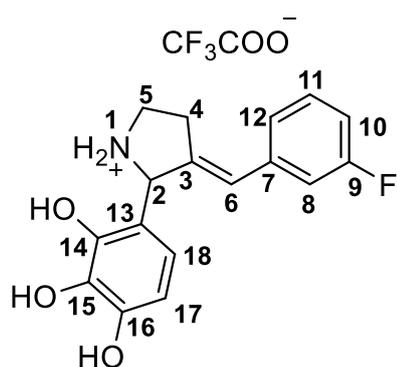
CH_{аром.}, ³*J*_{НН} 8.5 Гц); 6.58 д (H, CH_{аром.}, ³*J*_{НН} 8.4 Гц); 7.36 д (2H, CH_{аром.}, ³*J*_{НН} 8.7 Гц); 7.42 д (2H, CH_{аром.}, ³*J*_{НН} 8.7 Гц); 8.51 уш.с (1H, OH); 8.61 уш.с (1H, OH); 9.18 уш.с (1H, OH); 9.59 уш.с (2H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 29.33 (C⁴); 44.55 (C⁵); 62.54 (C²); 107.48 (C¹³); 113.73 (C⁶); 123.23 (C¹⁸); 129.02 (C⁸, C¹²); 130.41 (C⁹, C¹¹); 132.14 (C¹⁰); 133.63 (C¹⁷); 135.70 (C³); 140.24 (C¹⁵); 145.76 (C¹⁶); 147.79 (C¹⁴). ESI-TOF: *m/z*: 316 [M-CF₃COO⁻]⁺, (вычисл.: 431 [M]). Найдено, (%): C 56.00; H 4.57; Cl 8.48; N 3.19. C₂₀H₁₉ClF₃NO₄. Вычислено, (%): C 55.89; H 4.46; Cl 8.25; N 3.26.



Трифторацетат (E)-3-(3-фторбензилиден)-2-(2,4-дигидрокси-3-метилфенил)пирролидиния (10n) $T_{пл}$ 200°C.

Выход 0.30 г (50%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1581, 1610 (Ar); 3185 (NH⁺, OH). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, м.д., *J*, Гц): 2.05 с (3H, CH₃); 3.01-3.09 м (1H, CH₂); 3.10-3.17 м (1H, CH₂); 3.39-3.43 м (1H, CH₂); 3.45-3.52 м (1H, CH₂); 5.46 с (1H, CH); 6.16 с (1H, CH); 6.44 д

(1H, CH_{аром.}, ³*J*_{НН} 8.4 Гц); 6.93 д (1H, CH_{аром.}, ³*J*_{НН} 8.4 Гц); 7.10 тд (2H, CH_{аром.}, ³*J*_{НН} 8.5 Гц, ⁴*J*_{НН} 2.4 Гц); 7.15-7.21 м (2H, CH_{аром.}); 7.38-7.44 м (1H, CH_{аром.}); 8.54 уш.с (1H, OH); 9.06 уш.с (1H, OH); 9.56 уш.с (2H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 9.65 (C¹⁹); 29.47 (C⁴); 44.51 (C⁵); 62.89 (C²); 107.43 (C¹³); 112.14 (C¹⁵); 114.08 (C⁶); 114.40 (д, C⁸, ²*J*_{CF} 19.7 Гц), 115.06 (д, C¹⁰, ²*J*_{CF} 21.8 Гц); 123.36 (C¹⁷); 124.92 (C⁷); 127.66 (C¹⁸); 129.99 (д, C¹¹, ³*J*_{CF} 8.1 Гц); 139.25 (д, C¹², ⁴*J*_{CF} 7.6 Гц); 141.29 (C³); 154.97 (C¹⁶); 157.86 (C¹⁴); 162.74 (д, C⁹, ¹*J*_{CF} 243.2 Гц). ESI-TOF: *m/z*: 300 [M-CF₃COO⁻]⁺, (вычисл.: 413 [M]). Найдено, (%): C 58.32; H 4.50; N 3.66. C₂₀H₁₉F₄NO₄. Вычислено, (%): C 58.11; H 4.63; N 3.39.



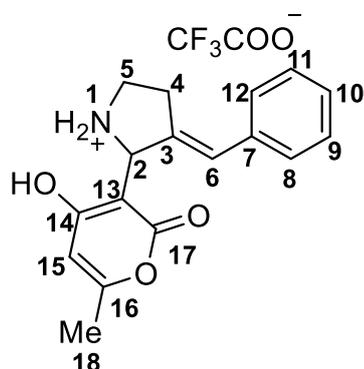
Трифторацетат (E)-3-(3-фторбензилиден)-2-(2,3,4-тригидроксифенил)пирролидиния (10o) T_{пл} 200°C.

Выход 0.32 г (70%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1582, 1609 (Ar); 2756, 2976, 3144, 3431 (NH⁺, OH). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, м.д., J, Гц): 2.97-3.06 м (1H, CH₂); 3.08-3.15 м (1H, CH₂); 3.37-3.44 м (1H, CH₂); 3.46-3.53 м (1H, CH₂); 5.41 с (1H, CH); 6.15 с (1H, CH); 6.38 д (1H,

CH_{аром.}, ³J_{НН} 8.5 Гц); 6.59 д (1H, CH_{аром.}, ³J_{НН} 8.4 Гц); 7.07-7.13 м (1H, CH_{аром.}); 7.15-7.22 м (2H, CH_{аром.}); 7.37-7.44 м (1H, CH_{аром.}); 8.63 уш.с (1H, OH); 8.70 уш.с (1H, OH); 9.19 уш. с (1H, OH), 9.66 уш.с (2H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д.): 29.39 (C⁴); 44.55 (C⁵); 62.51 (C²); 107.40 (C¹³); 113.72 (C⁶); 115.05 (д, C⁸, ²J_{CF} 21.7 Гц); 117.77 (к, C¹⁰, ²J_{CF} 21.4 Гц); 120.04 (C¹⁷); 123.41 (C¹⁸); 124.91 (C⁷); 130.93 (д, C¹¹, ³J_{CF} 8.7 Гц); 133.65 (C³); 139.53 (д, C¹², ⁴J_{CF} 7.6 Гц); 141.10 (C¹⁶); 145.77 (C¹⁵); 147.83 (C¹⁴); 162.74 (д, C⁹, ¹J_{CF} 243.3 Гц). ESI-TOF: *m/z*: 302.2 [M-CF₃COO⁻]⁺, (вычисл.: 415 [M]). Найдено, (%): C 55.13; H 4.27; N 3.56. C₁₉H₁₇F₄NO₅. Вычислено, (%): C 54.95; H 4.13; N 3.37.

Синтез 2-(гетеро)арилпирролидинов 11a-и и 11c-ц.

К раствору 3-арилиден-1-пирролина **3** (1.6 ммоль) в хлороформе (10 мл) добавлялся соответствующий C-нуклеофил (1.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 16 часов. Образующийся осадок отфильтровывали, промывали 5 мл диэтилового эфира и сушили в вакууме (2 ч, 0.01 торр.) до постоянного веса.

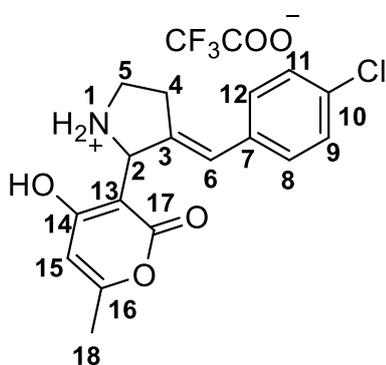


Трифторацетат (E)-3-бензелиден-2-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)пирролидиния (11a) T_{пл} 166-167°C.

Выход 0.61 г (97%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1674 (Ar); 3027, 3054 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, м.д., J, Гц): 2.23 с (3H, CH₃); 2.97-3.09 м (2H, CH₂); 3.35-3.49 м (1H, CH₂); 3.59-3.69 м (1H, CH₂); 5.39 с (1H, CH); 6.14-6.16 м (1H, CH); 6.17 с (1H, CH_{аром.}); 7.25 т (1H, CH_{аром.}, ³J_{НН} 7.2

Гц); 7.30-7.36 м (3H, CH_{аром.}); 8.31 уш.с (1H, OH); 8.55 уш.с (1H, NH₂⁺); 9.54 уш.с (1H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д.): 20.03 (C¹⁸); 29.58 (C⁴); 44.22 (C⁵); 57.79 (C²); 95.67 (C¹³); 120.58 (C¹⁵); 128.95 (C¹⁰); 130.40 (C⁶); 131.90 (C⁷); 132.00 (C⁸,

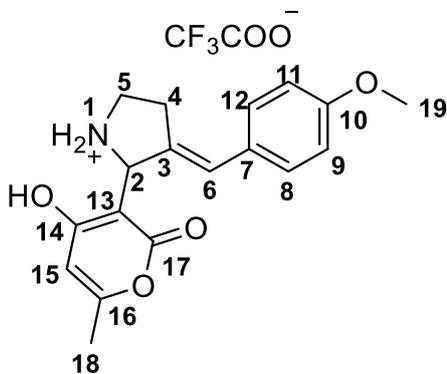
C¹²); 135.79 (C⁹, C¹¹); 139.66 (C³); 163.75 (C¹⁶); 164.01 (C¹⁷); 170.24 (C¹⁴). ESI-TOF: *m/z*: 284.2 [M-CF₃COO⁻]⁺, (вычисл.: 397 [M]). Найдено, (%): С 57.41; Н 4.59; N 3.52. C₁₉H₁₈F₃NO₅. Вычислено, (%): С 57.43; Н 4.57; N 3.53.



Трифторацетат (E)-3-(4-хлорбензелиден)-2-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пирани-3-

ил)пирролидиния (11б) T_{пл} 130-132°C. Выход 0.62 г (90%). ИК-спектр (KBr, *v/cm*⁻¹): 1590, 1664 (Ar), 3084 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, м.д., *J*, Гц): 2.23 с (3H, CH₃); 2.97-3.01 м (1H, CH₂); 3.02-3.06 м (1H, CH₂); 3.37-3.44 м (1H, CH₂); 3.60-3.66 м (1H, CH₂); 5.40 с

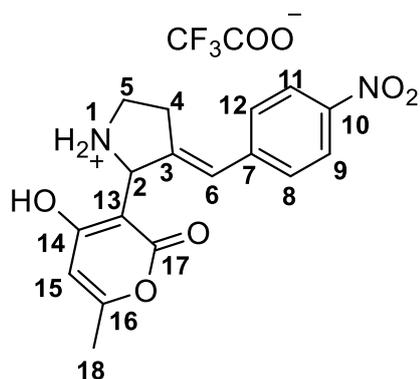
(1H, CH); 6.15 с (1H, CH); 6.20 с (1H, CH); 7.36 д (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.6 Гц); 7.42 д (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.6 Гц); 8.31 уш.с (1H, OH); 8.52 уш.с (1H, NH₂⁺); 8.62 уш.с (1H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 20.03 (C¹⁸); 29.49 (C⁴); 44.02 (C⁵); 61.51 (C²); 91.64 (C¹³); 116.45 (C¹⁵); 119.78 (C¹⁰); 120.78 (C⁶); 124.40 (C⁷); 128.87 (C⁸, C¹²); 130.22 (C⁹, C¹¹); 131.31 (C³); 136.19 (C¹⁶); 141.77 (C¹⁷); 170.24 (C¹⁴). ESI-TOF: *m/z*: 318 [M-CF₃COO⁻]⁺, (вычисл.: 431 [M]). Найдено, (%): С 52.84; Н 3.98; Cl 8.20; N 3.25. C₁₉H₁₇ClF₃NO₅. Вычислено, (%): С 52.85; Н 3.97; Cl 8.21; N 3.24.



Трифторацетат (E)-3-(4-метоксибензелиден)-2-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пирани-3-

ил)пирролидиния (11в) T_{пл} 166-167°C. Выход 0.57 г (84%). ИК-спектр (KBr, *v/cm*⁻¹): 1513, 1674 (Ar); 3032, 3114 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, м.д., *J*, Гц): 2.23 с (3H, CH₃); 2.92-3.03 м (2H, CH₂); 3.59-3.65 м (2H, CH₂); 3.76 с (3H, OCH₃); 3.60-3.66 м (1H, CH₂); 5.36 с (1H, CH); 6.07 с (1H, CH); 6.20 с (1H, CH); 6.92 д (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.4 Гц); 7.26 с (2H, CH_{аром.}); 8.31 уш.с (1H, NH₂⁺); 9.51 уш.с (1H, NH₂⁺); 8.62 уш.с (1H, NH₂⁺).

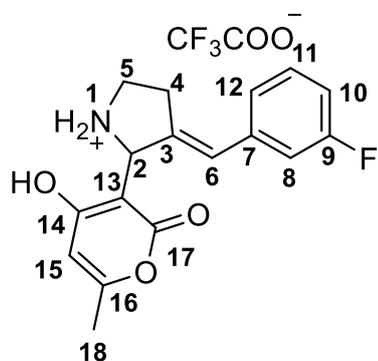
Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 20.02 (C¹⁸); 29.40 (C⁴); 45.20 (C¹⁹); 55.61 (C²); 95.68 (C¹³); 101.05 (C¹⁵); 114.44 (C⁹, C¹¹); 129.48 (C⁶); 130.03 (C⁸, C¹²); 133.06 (C⁷); 135.73 (C³); 158.75 (C¹⁶); 163.87 (C¹⁷); 170.37 (C¹⁴). ESI-TOF: *m/z*: 314 [M-CF₃COO⁻]⁺, (вычисл.: 427 [M]). Найдено, (%): С 56.20; Н 4.71; N 3.30. C₂₀H₂₀F₃NO₆. Вычислено, (%): С 54.21; Н 4.72; N 3.28.



Трифторацетат (E)-3-(4-нитробензелиден)-2-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиранил)пирролидиния (11г)

$T_{пл}$ 173-174°C. Выход 0.06 г (8%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1576, 1676 (Ar), 3085 (OH). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, DMSO- d_6 , м.д., J , Гц): 1.10 т (3H, CH₃, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц); 3.05-3.14 м (2H, CH₂); 3.20-3.24 м (1H, CH₂); 3.32-3.49 м (1H, CH₂); 5.22 д (1H, CH,

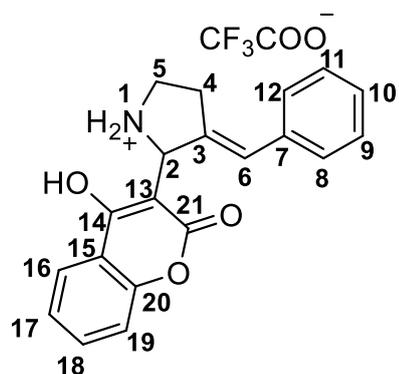
$^3J_{HH}$ 2.1 Гц); 5.95-5.99 м (1H, CH); 6.20 с (1H, CH); 7.62 д (2H, CH_{аром.}, $^3J_{HH}$ 8.8 Гц); 8.21 д (2H, CH_{аром.}, $^3J_{HH}$ 8.8 Гц); 9.03 уш.с (1H, OH); 9.56 уш.с (1H, NH₂⁺); 11.67 уш.с (1H, NH₂⁺). ESI-TOF: m/z : 329 [M-CF₃COO]⁺, (вычисл.: 442 [M]). Найдено, (%): C 51.58; H 3.88; N 6.32. C₁₉H₁₇F₃N₂O₇. Вычислено, (%): C 51.59; H 3.87; N 6.33.



Трифторацетат (E)-3-(3-фторбензелиден)-2-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиранил)пирролидиния (11д)

$T_{пл}$ 176-177°C. Выход 0.55 г (82%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1584, 1674 (Ar); 3038 (OH). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, DMSO- d_6 , м.д., J , Гц): 2.23 с (3H, CH₃); 2.98-3.10 м (2H, CH₂); 3.37-3.44 м (1H, CH₂); 3.59-3.66 м (1H, CH₂); 5.40 с (1H, CH); 6.16-6.18 м (1H, CH); 6.19 с (1H, CH); 7.06-7.10 м

(2H, CH_{аром.}); 7.36-7.43 м (3H, CH_{аром.}); 8.55 уш.с (1H, NH₂⁺); 9.60 уш.с (1H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 20.03 (C¹⁸); 30.06 (C⁴); 44.50 (C⁵); 60.71 (C²); 95.54 (C¹³); 101.06 (C¹⁵); 114.26 (д, C⁹, $^3J_{CF}$ 20.9 Гц); 115.09 (д, C¹⁰, $^2J_{CF}$ 21.7 Гц); 120.67 (C¹⁷); 124.85 (C⁶); 130.86 (д, C¹¹, $^3J_{CF}$ 8.3 Гц); 133.06 (C⁷); 139.32 (д, C¹², $^4J_{CF}$ 7.5 Гц); 140.47 (C³); 162.71 (д, C⁹, $^1J_{CF}$ 262.71 Гц); 163.86 (д, C⁹, $^1J_{CF}$ 24.6 Гц); 170.53 (C¹⁴). ESI-TOF: m/z : 302 [M-CF₃COO]⁺, (вычисл.: 415 [M]). Найдено, (%): C 52.93; H 4.14; N 3.39. C₁₉H₁₇F₄NO₅. Вычислено, (%): C 54.95; H 4.13; N 3.37.

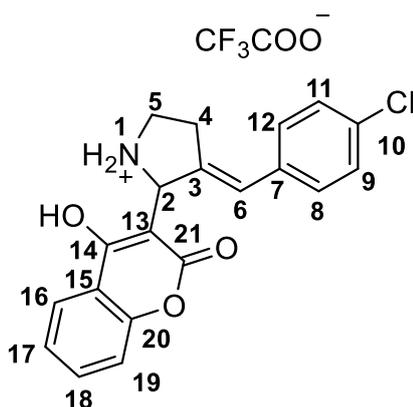


Трифторацетат (E)-3-бензелиден-2-(4-гидрокси-2-оксо-2Hхромен-3-ил)пирролидиния (11е)

$T_{пл}$ 216-218°C. Выход 0.08 г (12%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1516, 1656 (Ar); 3061 (OH). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, DMSO- d_6 , м.д., J , Гц): 3.03-3.08 м (2H, CH₂); 3.25-3.29 м (1H, CH₂); 3.67-3.73 м (1H, CH₂); 5.39 с (1H, CH); 6.17 с (1H, CH); 7.19 к (2H, CH_{аром.}, $^3J_{HH}$ 7.8 Гц, $^4J_{HH}$ 7.4 Гц,); 7.17-7.31 м

(2H, CH_{аром.}); 7.33 т (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 7.6 Гц); 7.44-7.48 м (1H, CH_{аром.}); 7.81-7.84 м (1H, CH_{аром.}); 9.01 уш.с (1H, NH₂⁺); 9.37 уш.с (1H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 29.52 (C⁴); 44.04 (C⁵); 61.55 (C²); 91.55 (C¹³); 116.46 (C¹⁶); 121.02 (C¹⁵); 122.85 (C¹⁹); 124.84 (C¹⁷, C¹⁸); 127.12 (C⁶); 128.53 (C¹⁰); 128.94 (C⁸, C¹²); 131.29 (C⁹, C¹¹); 137.31 (C⁷); 140.66 (C³); 154.44 (C²⁰); 164.35 (C²¹); 174.02 (C¹⁴). ESI-TOF: *m/z*: 320 [M-CF₃COO⁻]⁺, (вычисл.: 433 [M]). Найдено, (%): С 60.98; Н 4.20; N 3.21.

C₂₂H₁₈F₃NO₅. Вычислено, (%): С 60.97; Н 4.19; N 3.23.

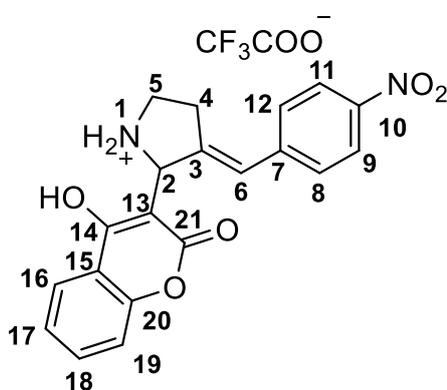


Трифторацетат (E)-3-(4-хлорбензелиден)-2-(4-гидрокси-2-оксо-2Hхромен-3-ил)пирролидиния (11ж)

T_{пл} 216-217°C. Выход 0.21 г (28%). ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1518, 1603, 1650 (Ar), 3076 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, м.д., *J*, Гц): 3.00-3.09 м (2H, CH₂); 3.38-3.45 м (1H, CH₂); 3.65-3.74 м (1H, CH₂); 5.40 с (1H, CH); 6.16 с (1H, CH); 7.16-7.22 м (1H, CH_{аром.}); 7.27-7.36

м (1H, CH_{аром.}); 7.32 д (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.5 Гц); 7.38 д (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.6 Гц); 7.45-7.49 м (1H, CH_{аром.}); 7.81-7.85 м (1H, CH_{аром.}); 9.05 уш.с (1H, NH₂⁺); 9.31 уш.с (1H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 29.49 (C⁴); 44.02 (C⁵); 61.51 (C²); 91.64 (C¹³); 116.45 (C¹⁶); 119.78 (C¹⁵); 122.85 (C¹⁹); 124.82 (C¹⁷, C¹⁸); 127.12 (C⁶); 128.53 (C¹⁰); 128.87 (C⁸, C¹²); 130.22 (C¹⁰); 131.31 (C⁹, C¹¹); 136.19 (C⁷); 141.77 (C³); 154.41 (C²⁰); 173.92 (C²¹); 179.95 (C¹⁴). ESI-TOF: *m/z*: 354 [M-CF₃COO⁻]⁺, (вычисл.: 467 [M]). Найдено, (%): С 54.47; Н 3.65; Cl 7.59; N 3.00. C₂₂H₁₇ClF₃NO₅. Вычислено, (%): С

56.48; Н 3.66; Cl 7.58; N 2.99.

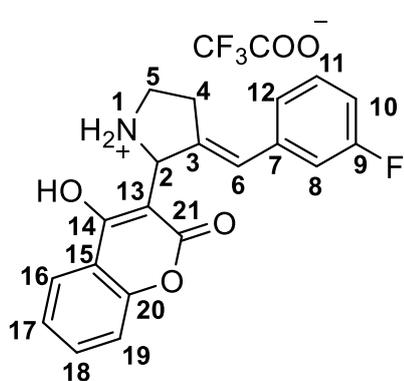


Трифторацетат (E)-3-(4-нитробензелиден)-2-(4-гидрокси-2-оксо-2Hхромен-3-ил)пирролидиния (11з)

T_{пл} 196-197°C. Выход 0.15 г (22%). ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1517, 1602, 1651 (Ar), 3080 (OH). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-*d*₆, м.д., *J*, Гц): 3.10-3.17 м (2H, CH₂); 3.39-3.43 м (1H, CH₂); 3.69-3.76 м (1H, CH₂); 5.47 с (1H, CH); 6.30-6.34 м (1H, CH); 7.17-7.21

м (2H, CH_{аром.}); 7.45-7.50 м (1H, CH_{аром.}); 7.59 д (2H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.6 Гц); 7.83 д (1H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 1.7 Гц); 8.17 д (1H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 8.9 Гц); 9.19 уш.с (2H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 29.50 (C⁴); 44.00 (C⁵); 61.47 (C²); 92.64 (C¹³);

116.31 (C¹⁶); 119.89 (C¹⁵); 122.66 (C¹⁹); 124.45 (C¹⁷, C¹⁸); 127.10 (C⁶); 128.57 (C¹⁰); 128.89 (C⁸, C¹²); 130.23 (C¹⁰); 131.33 (C⁹, C¹¹); 136.23 (C⁷); 141.71 (C³); 154.67 (C²⁰); 173.99 (C²¹); 179.91 (C¹⁴). ESI-TOF: m/z : 365 [M-CF₃COO⁻]⁺, (вычисл.: 478 [M]).
Найдено, (%): C 55.25; H 3.57; N 5.86. C₂₂H₁₇F₃N₂O₇. Вычислено, (%): C 55.24; H 3.58; N 5.86.

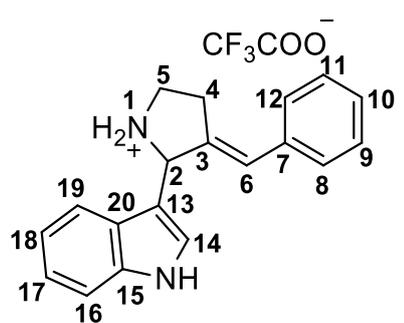


Трифторацетат (E)-3-(3-фторбензелиден)-2-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)пирролидиния (11и)

T_{пл} 207-208°C. Выход 0.16 г (22%). ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1517, 1606, 1652 (Ar), 3063 (OH). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, м.д., *J*, Гц): 3.03-3.13 м (2H, CH₂); 3.40-3.52 м (1H, CH₂); 3.66-3.76 м (1H, CH₂); 5.41 с (1H, CH); 6.18 с (1H, CH); 7.02-7.08 м (1H, CH_{аром.}); 7.09-7.16 м (2H, CH_{аром.}); 7.17-7.23 м (2H, CH_{аром.}); 7.33-7.41 м (2H, CH_{аром.}); 7.45-7.51 м (1H, CH_{аром.}); 9.07 уш.с (1H, NH₂⁺); 9.27 уш.с (1H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ , м.д.): 29.55 (C⁴); 44.05 (C⁵); 61.47 (C²); 113.93 (C¹³); 114.02 (д, C⁸, ²J_{CF} 21.4 Гц); 114.96 (д, C¹⁰, ³J_{CF} 20.2 Гц); 116.47 (C¹⁸); 119.91 (C¹⁶); 122.88 (C¹⁹); 126.92 (C⁶); 134.73 (C¹⁷); 124.84 (C¹⁵); 128.75 (C¹²); 130.80 (д, C¹¹, ³J_{CF} 8.6 Гц); 131.35 (C⁷); 139.59 (д, C¹², ⁴J_{CF} 22.9 Гц); 143.65 (C³); 155.41 (C²⁰); 162.42 (д, C⁹, ¹J_{CF} 257.3 Гц); 165.18 (C²¹); 173.56 (C¹⁴). ESI-TOF: m/z : 338 [M-CF₃COO⁻]⁺, (вычисл.: 451 [M]). Найдено, (%): C 58.43; H 3.79; N 3.11. C₂₂H₁₇F₄NO₅. Вычислено, (%): C 58.54; H 3.80; N 3.10.

Синтез 2-(гетеро)арилпирролидинов 11к-н.

К раствору 3-арилиден-1-пирролина 3 (1.6 ммоль) в хлороформе (10 мл) добавили индол (0.19 г, 1.6 ммоль). Реакционную смесь кипятили 24 часа. Образующийся осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (10 мл) и сушили в вакууме (2 ч, 0.01 торр.) до постоянного веса.

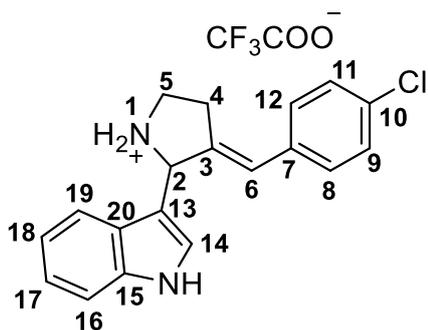


Трифторацетат (E)-3-бензелиден-2-(1H-индол-3-ил)пирролидиния (11к)

T_{пл} 111-113°C. Выход 0.51 г (83%). ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1493, 1619 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, м.д., *J*, Гц): 3.09-3.16 м (1H, CH₂); 3.20-3.27 м (2H, CH₂); 3.50-3.56 м (1H, CH₂); 5.74 с (1H, CH); 6.31 с (1H, CH); 7.08 т (1H, CH, ³J_{HH} 7.5 Гц); 7.18 т (1H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 7.7 Гц); 7.28 т (1H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 7.1 Гц); 7.37 дт (4H, CH_{аром.},

7.18 т (1H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 7.7 Гц); 7.28 т (1H, CH_{аром.}, ³J_{HH} 7.1 Гц); 7.37 дт (4H, CH_{аром.},

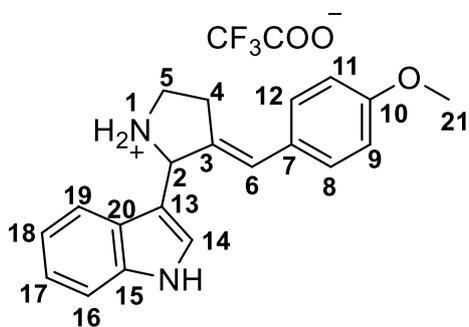
$^3J_{\text{NH}}$ 7.4 Гц, $^4J_{\text{NH}}$ 1.8 Гц); 7.47 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$, $^3J_{\text{NH}}$ 8.2 Гц); 7.56 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$, $^3J_{\text{NH}}$ 2.7 Гц); 7.63 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$, $^3J_{\text{NH}}$ 8.0 Гц); 8.83 уш.с (1H, NH_2^+); 9.59 уш.с (1H, NH_2^+); 11.49 уш.с (1H, NH);. Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 29.24 (C^4); 44.26 (C^5); 60.04 (C^2); 108.89 (C^{13}); 112.53 (C^{16}); 119.46 (C^{19}); 119.81 (C^{18}); 122.36 (C^{17}); 123.09 (C^{14}); 126.10 (C^6); 127.53 (C^{20}); 127.76 (C^{10}); 128.74 (C^8); 129.06 (C^{12}); 129.50 (C^9); 130.13 (C^{11}); 136.77 (C^7); 136.96 (C^3); 130.42 (C^{15}). ESI-TOF: m/z : 275 [$\text{M-CF}_3\text{COO}^-$] $^+$, (вычисл.: 328 [M]). Найдено, (%): С 64.94; Н 4.93; N 7.21. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, (%): С 64.92; Н 4.94; N 7.22.



Трифторацетат (E)-3-(4-хлорбензелиден)-2-(1H-индол-3-ил)пирролидиния (11л) $T_{\text{пл}}$ 143-144°C. Выход 0.62 г (91%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1626 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д., J , Гц): 3.07-3.14 м (1H, CH_2); 3.18-3.27 м (1H, CH_2); 3.41-3.49 м (1H, CH_2); 3.51-3.57 м (1H, CH_2); 5.31 с (1H, CH); 5.75 с (1H, CH);

7.07 т (1H, CH, $^3J_{\text{NH}}$ 7.5 Гц); 7.18 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$, $^3J_{\text{NH}}$ 7.6 Гц); 7.39 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$, $^3J_{\text{NH}}$ 8.4 Гц); 7.43 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$, $^3J_{\text{NH}}$ 8.2 Гц); 7.47 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$, $^3J_{\text{NH}}$ 8.2 Гц); 7.56 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$, $^3J_{\text{NH}}$ 2.7 Гц); 7.62 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$, $^3J_{\text{NH}}$ 2.8 Гц); 8.88 уш.с (1H, NH_2^+); 9.69 уш.с (1H, NH_2^+); 11.48 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 29.23 (C^4); 44.22 (C^5); 60.02 (C^2); 108.78 (C^{13}); 112.53 (C^{16}); 119.42 (C^{19}); 119.81 (C^{18}); 122.35 (C^{17}); 123.88 (C^{14}); 126.11 (C^6); 127.56 (C^{20}); 129.03 (C^{10}); 130.47 (C^9 , C^{11}); 132.24 (C^8 , C^{12}); 135.70 (C^7); 136.95 (C^3); 139.42 (C^{15}). ESI-TOF: m/z : 309 [$\text{M-CF}_3\text{COO}^-$] $^+$, (вычисл.: 422 [M]). Найдено, (%): С 59.66; Н 4.30; Cl 8.37; N 6.62. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, (%):

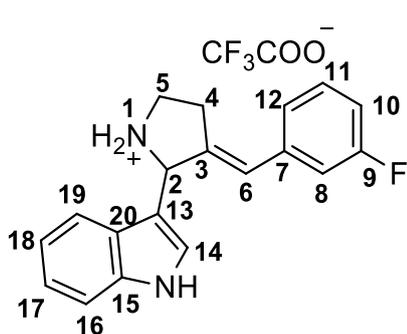
С 59.65; Н 5.29; Cl 8.38; N 6.63.



Трифторацетат (E)-3-(4-метоксибензелиден)-2-(1H-индол-3-ил)пирролидиния (11м) $T_{\text{пл}}$ 131-132°C. Выход 0.29 г (43%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1512, 1674 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д., J , Гц): 2.96-3.02 м (1H, CH_2); 3.05-3.11 м (1H, CH_2); 3.41-3.48 м (1H, CH_2); 3.51-3.56 м (1H, CH_2);

3.76 с (3H, OCH_3); 5.31 с (1H, CH); 6.24 с (1H, CH); 6.94 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$, $^3J_{\text{NH}}$ 8.6 Гц); 7.07 д (1H, CH, $^3J_{\text{NH}}$ 7.4 Гц); 7.17 т (1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$, $^3J_{\text{NH}}$ 7.8 Гц); 7.30 д (2H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$, $^3J_{\text{NH}}$ 8.7 Гц); 7.45-7.48 м (1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$); 7.54 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$, $^3J_{\text{NH}}$ 2.6 Гц); 7.62 д (1H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$, $^3J_{\text{NH}}$

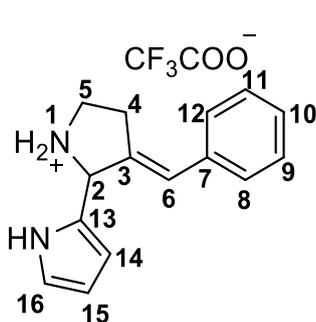
2.8 Гц); 8.81 уш.с (1H, NH₂⁺); 9.63 уш.с (1H, NH₂⁺); 11.46 уш.с (1H, NH);. Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 29.11 (C⁴); 44.20 (C⁵); 55.63 (C²); 59.96 (C²¹); 109.05 (C¹³); 112.51 (C¹⁶); 114.52 (C⁹, C¹¹); 115.10 (C¹⁹); 119.46 (C¹⁸); 119.76 (C¹⁷); 122.87 (C¹⁴); 124.54 (C⁶); 126.20 (C²⁰); 127.46 (C⁷); 129.45 (C³); 130.10 (C⁸, C¹²); 131.34 (C³); 132.15 (C¹⁶); 135.65 (C¹⁵); 158.92 (C¹⁰). ESI-TOF: *m/z*: 305 [M-CF₃COO⁻]⁺, (вычисл.: 418 [M]). Найдено, (%): С 63.16; Н 5.07; N 6.69. С₂₂Н₂₁F₃Н₂О₃. Вычислено, (%): С 63.15; Н 5.06; N 6.70.



Трифторацетат (E)-3-(3-фторбензелиден)-2-(1H-

индол-3-ил)пирролидиния (11н) T_{пл} 116-118°C. Выход 0.45 г (70%). ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1489, 1582 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, м.д., *J*, Гц): 3.10-3.18 м (1H, CH₂); 3.22-3.32 м (1H, CH₂); 3.42-3.49 м (1H, CH₂); 3.52-3.58 м (1H, CH₂); 5.76 с (1H, CH); 6.33 с (1H, CH); 7.06-7.13 м (2H, CH_{аром.}, CH); 7.16-7.23 м (2H, CH_{аром.}); 7.42 к (1H, CH_{аром.}, ³J_{НН} 7.2 Гц); 7.48 д (2H, CH_{аром.}, ³J_{НН} 8.1 Гц); 7.56 д (1H, CH_{аром.}, ³J_{НН} 2.7 Гц); 7.63 к (1H, CH_{аром.}, ³J_{НН} 8.0 Гц); 8.94 уш.с (1H, NH₂⁺); 9.85 уш.с (1H, NH₂⁺); 11.52 уш.с (1H, NH);. Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 29.29 (C⁴); 44.21 (C⁵); 59.98 (C²); 108.76 (C¹³); 112.52 (C²⁰); 114.46 (д, C¹⁰, ²J_{CF} 21.0 Гц); 115.13 (д, C⁸, ²J_{CF} 22.1 Гц); 119.42 (C¹⁹); 119.80 (C¹⁸); 122.33 (C¹⁷); 123.94 (C¹⁴); 124.96 (C¹⁶); 126.14 (C⁶); 127.57 (C⁷); 130.93 (д, C¹¹, ³J_{CF} 8.2 Гц); 136.95 (C³); 139.25 (д, C¹², ⁴J_{CF} 8.0 Гц); 140.30 (C¹⁵); 162.75 (д, C⁹, ¹J_{CF} 243.3 Гц). ESI-TOF: *m/z*: 392.2 [M-CF₃COO⁻]⁺, (вычисл.: 392.1). Найдено, (%): С 62.05; Н 4.48; N 6.89. С₂₁Н₁₈F₄Н₂О₂. Вычислено, (%): С 62.07; Н 4.46; N 4.46.

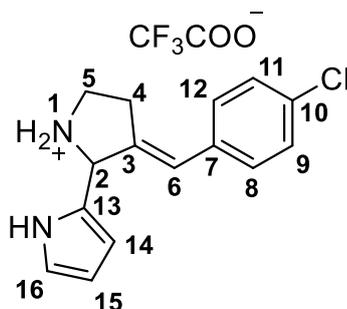
Синтез 2-(гетеро)арилпирролидинов 11о-с.
 К раствору 3-арилиден-1-пирролина **3** (1.6 ммоль) в бензоле (10 мл) добавили пиррол (0.12 г, 1.6 ммоль). Реакционную смесь кипятили 24 часа. Образующийся осадок отфильтровывали и сушили в вакууме (2 ч, 0.01 торр.) до постоянного веса.



Трифторацетат (E)-3-бензелиден-2-(1H-пиррол-2-

ил)пирролидиния (11о) T_{пл} 132-133°C. Выход 0.44 г (82%). ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1675 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, м.д., *J*, Гц): 2.98-3.05 м (1H, CH₂); 3.07-3.15 м (1H, CH₂); 3.43-3.50 м (2H, CH₂); 5.45 с (1H, CH); 6.11 с (1H, CH); 6.25 с (1H, CH_{аром.}); 6.29 с (1H, CH_{аром.}); 6.90 с (1H, CH_{аром.});

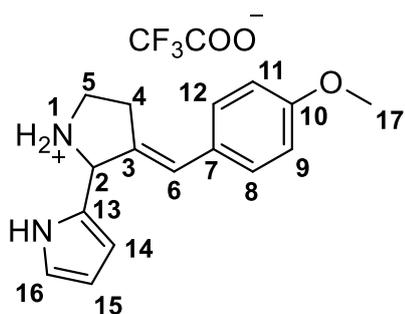
7.25-7.31 м (2H, CH_{аром}); 7.37-7.42 м (3H, CH_{аром}); 9.03 уш.с (1H, NH₂⁺); 9.70 уш.с (1H, NH₂⁺); 11.08 уш.с (1H, NH);. Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 29.90 (C⁴); 44.04 (C⁵); 60.54 (C²); 108.49 (C¹³); 110.13 (C¹⁴); 120.38 (C¹⁵); 125.21 (C¹⁶); 125.45 (C⁶); 127.85 (C¹⁰); 128.79 (C⁸, C¹²); 129.07 (C⁹, C¹¹); 136.62 (C⁷); 137.97 (C³). ESI-TOF: *m/z*: 225 [M-CF₃COO⁻]⁺, (вычисл.: 338 [M]). Найдено, (%): С 60.36; Н 5.05; N 8.27. C₁₇H₁₇F₃N₂O₂. Вычислено, (%): С 60.35; Н 5.06; N 8.28.



Трифторацетат (*E*)-3-(4-хлорбензелиден)-2-(1*H*-пиррол-2-ил)пирролидиния (11п) T_{пл} 129-130°C. Выход 0.51 г (86%).

ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1593 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, м.д., *J*, Гц): 2.94-3.03 м (1H, CH₂); 3.07-3.14 м (1H, CH₂); 3.41-3.51 м (2H, CH₂); 5.42 с (1H, CH); 6.09 с (1H, CH); 6.25 д (1H, CH_{аром}, ³J_{НН} 10.8 Гц); 6.90 с (1H,

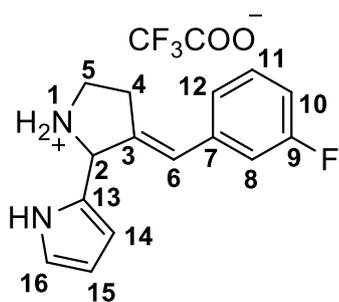
CH_{аром}); 7.32 с (1H, CH_{аром}); 7.38 д (2H, CH_{аром}, ³J_{НН} 8.6 Гц); 7.44 д (2H, CH_{аром}, ³J_{НН} 8.6 Гц); 9.22 уш.с (1H, NH₂⁺); 9.95 уш.с (1H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 28.87 (C⁴); 43.91 (C⁵); 60.54 (C²); 108.49 (C¹³); 110.27 (C¹⁴); 120.39 (C¹⁵); 124.10 (C¹⁶); 125.00 (C⁶); 129.04 (C⁸, C¹²); 130.29 (C⁹, C¹¹); 132.30 (C¹⁰); 135.54 (C⁷); 139.24 (C³). ESI-TOF: *m/z*: 259 [M-CF₃COO⁻]⁺, (вычисл.: 372 [M]). Найдено, (%): С 54.80; Н 4.31; Cl 9.49; N 7.54. C₁₇H₁₆ClF₃N₂O₂. Вычислено, (%): С 54.78; Н 4.33; Cl 9.51; N 7.52.



Трифторацетат (*E*)-3-(4-метоксибензелиден)-2-(1*H*-пиррол-2-ил)пирролидиния (11р) T_{пл} 132°C. Выход 0.50 г (85%).

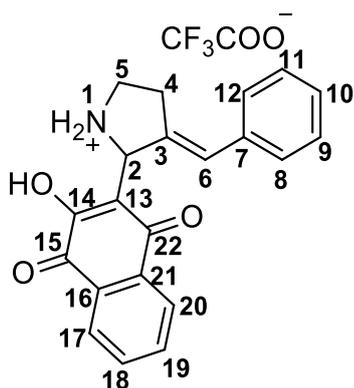
ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1590 (Ar). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, м.д., *J*, Гц): 2.92-3.05 м (1H, CH₂); 3.07-3.13 м (1H, CH₂); 3.39-3.50 м (2H, CH₂); 3.76 с (3H, OCH₃); 5.39 с (1H, CH); 6.10 с (1H, CH); 6.22 д (1H,

CH_{аром}, ³J_{НН} 10.8 Гц); 6.90 с (1H, CH_{аром}); 7.34 с (1H, CH_{аром}); 7.40 д (2H, CH_{аром}, ³J_{НН} 8.6 Гц); 7.46 д (2H, CH_{аром}, ³J_{НН} 8.6 Гц); 9.21 уш.с (1H, NH₂⁺); 9.87 уш.с (1H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 28.87 (C⁴); 44.01 (C⁵); 55.62 (C¹⁷); 60.53 (C²); 108.56 (C¹³); 116.04 (C¹⁴); 120.29 (C¹⁵); 124.98 (C¹⁶); 125.32 (C⁶); 128.77 (C⁹, C¹¹); 129.21 (C¹⁰); 130.45 (C⁸, C¹²); 131.45 (C⁷); 135.11 (C³). ESI-TOF: *m/z*: 255.2 [M-CF₃COO⁻]⁺, (вычисл.: 255.1). Найдено, (%): С 58.70; Н 5.19; N 7.63. C₁₈H₁₉F₃N₂O₃. Вычислено, (%): С 58.69; Н 5.20; N 7.61.



Трифторацетат (*E*)-3-(3-фторбензелиден)-2-(1*H*-пиррол-2-ил)пирролидиния (11с) $T_{пл}$ 129-162-164°C. Выход 0.49 г (85%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1583 (Ar). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, DMSO- d_6 , м.д., J , Гц): 2.99-3.06 м (1H, CH₂); 3.10-3.17 м (1H, CH₂); 3.39-3.51 м (2H, CH₂); 5.48 с (1H, CH); 6.10 с (1H, CH); 6.25 с (1H, CH_{аром.}); 6.30 с (1H, CH_{аром.}); 6.90 с

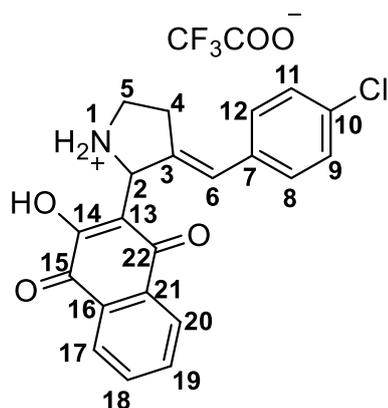
(1H, CH_{аром.}); 7.10-7.15 м (1H, CH_{аром.}); 7.16-7.23 м (1H, CH_{аром.}); 7.40-7.45 м (1H, CH_{аром.}); 9.44 уш.с (1H, NH₂⁺); 11.13 уш.с (1H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 28.95 (C⁴); 44.01 (C⁵); 60.51 (C²); 108.57 (C¹³); 114.59 (д, C¹², J_{CF} 21.9 Гц); 115.15 (д, C¹², J_{CF} 21.9 Гц); 120.44 (C¹⁵); 124.33 (C¹⁶); 125.02 (C¹⁴); 125.37 (C⁸); 130.99 (C¹⁰); 139.05 (C⁷); 139.88 (C³); 161.92 (д, C⁹, $1J_{CF}$ 257.3 Гц). ESI-TOF: m/z : 243 [M-CF₃COO]⁺, (вычисл.: 356 [M]). Найдено, (%): С 57.31; Н 4.53; N 7.85. C₁₇H₁₆F₄N₂O₂. Вычислено, (%): С 57.30; Н 4.53; N 7.86.



Трифторацетат (*E*)-3-бензелиден-2-(3-гидрокси-1,4-диоксо-1,4-дигидронафтален-2-ил)пирролидиния (11т) $T_{пл}$ 160-161°C. Выход 0.69 г (97%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}):

1672 (Ar); 3069 (OH). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, DMSO- d_6 , м.д., J , Гц): 3.05-3.15 м (2H, CH₂); 3.38-3.48 м (1H, CH₂); 3.68-3.77 м (1H, CH₂); 5.54 с (1H, CH); 6.21-6.25 м (1H, CH); 7.23-7.25 с (1H, CH_{аром.}); 7.28-7.37 м (4H, CH_{аром.}); 7.74 тд (1H, CH_{аром.}, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц, $^4J_{HH}$ 1.3 Гц); 7.83 тд (1H, CH_{аром.},

$^3J_{HH}$ 7.5 Гц, $^4J_{HH}$ 1.4 Гц); 7.83 дд (2H, CH_{аром.}, $^3J_{HH}$ 5.1 Гц, $^4J_{HH}$ 1.3 Гц); 8.80 уш.с (1H, NH₂⁺); 9.39 уш.с (1H, NH₂⁺); 11.08 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 29.61 (C⁴); 45.17 (C⁵); 58.86 (C²); 113.91 (C¹³); 121.61 (C¹⁶); 126.02 (C²¹); 126.27 (C⁶); 127.30 (C¹⁰); 128.57 (C¹⁷, C²⁰); 128.90 (C⁸, C¹²); 131.44 (C⁹, C¹¹); 132.73 (C¹⁸, C¹⁹); 134.85 (C⁷); 137.11 (C³); 139.55 (C¹⁴); 181.27 (C²²); 183.02 (C¹⁵). ESI-TOF: m/z : 322 [M-CF₃COO]⁺, (вычисл.: 445 [M]). Найдено, (%): С 62.01; Н 4.08; N 3.15. C₂₃H₁₈F₃NO₅. Вычислено, (%): С 62.02; Н 4.07; N 3.14.



Трифторацетат (E)-3-(4-хлорбензелиден)-2-(3-

гидрокси-1,4-диоксо-1,4-дигидронафтаден-2-

ил)пирролидиния (11у) T_{пл} 169-170°C. Выход 0.76 г

(99%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1680 (Ar); 3070 (OH).

Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, DMSO- d_6 , м.д., J, Гц): 3.01-3.12

м (2H, CH₂); 3.13-3.18 м (1H, CH₂); 3.36-3.43 м (1H, CH₂);

5.53 с (1H, CH); 7.32 д (2H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц); 7.38 д

(2H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.4 Гц); 7.73 т (2H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц); 7.81 т (2H, CH_{аром.}, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц);

8.80 уш.с (1H, NH₂⁺); 9.38 уш.с (1H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, DMSO- d_6 , δ ,

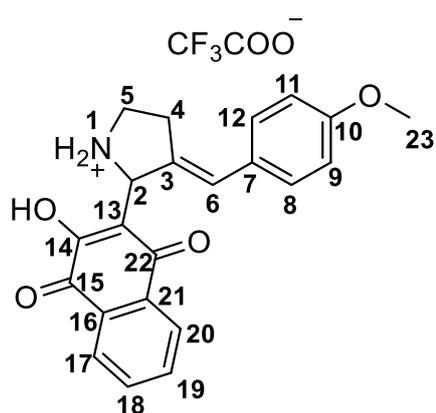
м.д.): 29.59 (C⁴); 45.11 (C⁵); 59.05 (C²); 113.63 (C¹³); 120.37 (C¹⁶); 126.02 (C²²); 126.27

(C⁶); 128.90 (C⁸, C¹²); 129.76 (C¹⁰); 130.30 (C⁹, C¹¹); 131.52 (C¹⁷); 131.73 (C²⁰); 132.46

(C¹⁸); 132.65 (C¹⁹); 134.82 (C⁷); 135.07 (C³); 140.78 (C¹⁴); 181.06 (C²²); 183.18 (C¹⁵). ESI-

TOF: m/z : 366 [M-CF₃COO]⁺, (вычисл.: 479 [M]). Найдено, (%): С 57.55; Н 3.58; Cl

7.41; N 2.91. C₂₃H₁₇ClF₃NO₅. Вычислено, (%): С 57.57; Н 3.57; Cl 7.39; N 2.92.



Трифторацетат (E)-3-(4-метоксибензелиден)-2-(3-

гидрокси-1,4-диоксо-1,4-дигидронафтаден-2-

ил)пирролидиния (11ф) T_{пл} 186-187°C. Выход 0.47 г

(62%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1615, 1678 (Ar), 3075,

3171 (OH). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, DMSO- d_6 , м.д., J,

Гц): 2.94-3.05 м (1H, CH₂); 3.06-3.18 м (1H, CH₂); 3.29-

3.49 м (1H, CH₂); 3.53-3.62 м (1H, CH₂); 5.32 с (1H,

CH); 5.78-5.84 м (3H, OCH₃); 6.20 к (1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 2.4

Гц); 6.54 с (2H, CH_{аром.}); 6.67 с (2H, CH_{аром.}); 7.20-7.29 м (2H, CH_{аром.}); 7.30-7.37 м (2H,

CH_{аром.}), 8.43 уш.с (1H, NH₂⁺); 10.10 уш.с (1H, NH₂⁺). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц,

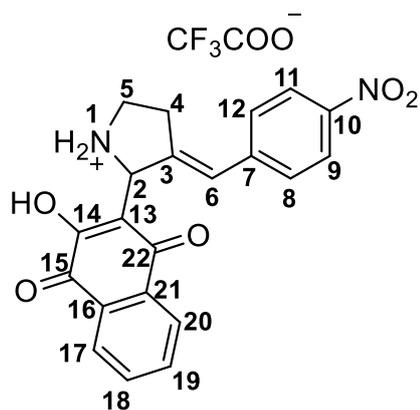
DMSO- d_6 , δ , м.д.): 29.41 (C⁴); 44.83 (C⁵); 55.56 (C²); 59.57 (C²³); 111.51 (C¹³); 114.38

(C⁶); 120.91 (C¹⁶); 123.09 (C²¹); 125.90 (C¹⁷, C²⁰); 126.44 (C¹⁸, C¹⁹); 129.88 (C¹⁰); 131.09

(C⁹, C¹¹); 132.41 (C⁸, C¹²); 133.72 (C³); 134.97 (C⁷); 158.82 (C¹⁴); 181.45 (C²²); 185.18

(C¹⁵). ESI-TOF: m/z : 362 [M-CF₃COO]⁺, (вычисл.: 475 [M]). Найдено, (%): С 60.61; Н

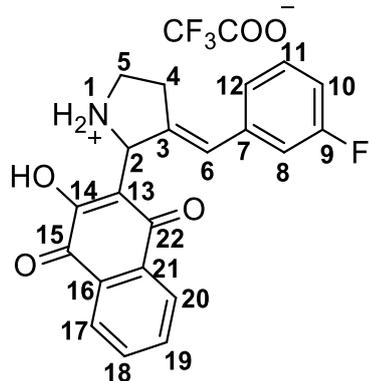
4.25; N 2.96. C₂₄H₂₀F₃NO₆. Вычислено, (%): С 60.63; Н 4.34; N 2.95.



Трифторацетат (E)-3-(4-нитробензелиден)-2-(3-

гидрокси-1,4-диоксо-1,4-дигидронафтаден-2-ил)пирролидиния (11x) $T_{пл}$ 160-162°C. Выход 0.18 г (23%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1645, 1678 (Ar), 3060 (OH). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, м.д., J , Гц): 3.10-3.18 м (2H, CH_2); 3.39-3.44 м (1H, CH_2); 3.71-3.80 м (1H, CH_2); 5.58 с (1H, CH); 6.18 с (1H, CH); 7.57 д (2H,

$CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.7 Гц); 7.70-7.77 м (2H, CH); 7.94-7.99 м (2H, $CH_{аром.}$); 8.16 д (2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 8.7 Гц); 8.91 уш.с (1H, NH_2^+); 9.20 уш.с (1H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д.): 30.05 (C^4); 44.46 (C^5); 55.54 (C^2); 111.35 (C^{13}); 116.19 (C^6); 120.30 (C^{16}); 121.03 (C^{21}); 124.08 (C^{17} , C^{20}); 125.67 (C^{10}); 129.42 (C^{18} , C^{19}); 131.29 (C^8 , C^{12}); 132.08 (C^7); 131.08 (C^3); 134.23 (C^9 , C^{11}); 156.56 (C^{14}); 181.87 (C^{22}); 183.12 (C^{15}). ESI-TOF: m/z : 366 $[M-CF_3COO^-]^+$, (вычисл.: 490 [M]). Найдено, (%): C 59.31; H 3.51; N 5.70. $C_{23}H_{17}F_3N_2O_7$. Вычислено, (%): C 56.33; H 3.49; N 5.71.



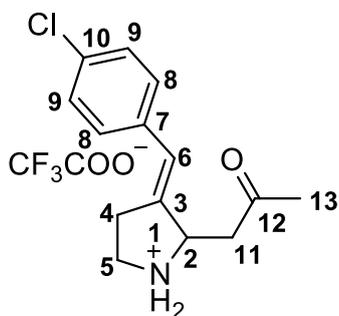
Трифторацетат (E)-3-(3-фторбензелиден)-2-(3-гидрокси-

1,4-диоксо-1,4-дигидронафтаден-2-ил)пирролидиния (11ц) $T_{пл}$ 141-142°C. Выход 0.45г (61%). ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1678 (Ar); 3074 (OH). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $DMSO-d_6$, м.д., J , Гц): 3.05-3.18 м (2H, CH_2); 3.34-3.44 м (2H, CH_2); 5.54 с (1H, CH); 6.23 с (1H, CH); 7.05 т (1H, CH, $^3J_{HH}$ 8.8 Гц); 7.13 дд (2H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 16.3 Гц, $^3J_{HH}$ 9.3 Гц); 7.37 к (1H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.7 Гц); 7.72 т (1H, $CH_{аром.}$, $^3J_{HH}$ 7.5

Гц); 7.79-7.83 м (2H, $CH_{аром.}$); 7.95-8.01 м (2H, $CH_{аром.}$); 8.80 уш.с (1H, NH_2^+); 9.37 уш.с (1H, NH_2^+); 11.08 уш.с (1H, OH);. Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $DMSO-d_6$, δ , м.д.): 29.64 (C^4); 45.09 (C^5); 59.12 (C^2); 113.49 (C^{13}); 114.02 (д, C^8 , $^2J_{CF}$ 21.0 Гц); 114.96 (д, C^{10} , $^2J_{CF}$ 21.5 Гц); 120.46 (C^{16}); 124.76 (C^{21}); 126.02 (C^{17}); 126.26 (C^{20}); 130.88 (д, C^{11} , $^3J_{CF}$ 8.6 Гц); 132.59 (C^6); 134.09 (C^{18}); 134.81 (C^{19}); 139.63 (д, C^{12} , $^4J_{CF}$ 7.7 Гц); 141.63 (C^3); 161.90 (C^7); 162.70 (д, C^9 , $^1J_{CF}$ 222.8 Гц); 163.51 (C^{14}); 180.97 (C^{22}); 183.27 (C^{15}). ESI-TOF: m/z : 350 $[M-CF_3COO^-]^+$, (вычисл.: 463 [M]). Найдено, (%): C 59.60; H 3.71; N 3.03. $C_{23}H_{17}F_4NO_5$. Вычислено, (%): C 59.62; H 3.70; N 3.02.

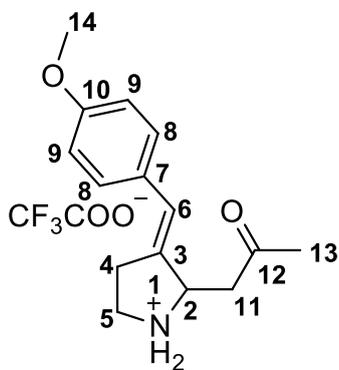
Синтез 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-онов 12а-г.

Смесь 0.5 г (1.64 ммоль) 3-арилиден-1-пирролина **3** и 5 мл ацетона перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли 100 мл гексана. Через 24 ч выпавший осадок отфильтровали, сушили в вакууме (2 ч, 0.02 торр).



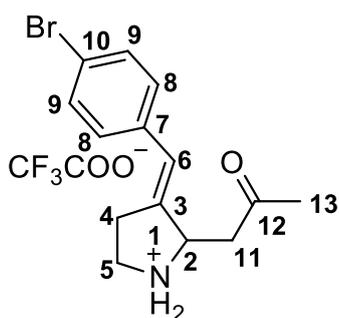
Трифторацетат (E)-3-(4-хлорбензилиден)-2-(2-оксопропил)пирролидиния (12а). $T_{пл}$ 98-99°C. Выход 0.43 г (73%). ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1493 (Ar), 1718 (C=O). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, DMSO- d_6 , м.д., J , Гц): 2.20 с (3H, CH₃); 2.84-2.90 м (2H, CH₂); 3.07-3.15 м (1H, CH₂); 3.25-3.32 м (1H, CH₂); 3.39-3.47 м (2H, CH₂); 4.46-4.54 м (1H, CH); 6.51 с (1H, CH); 7.37 д (2H, CH_{аром.}, $^3J_{HH}$ 8.5 Гц); 7.46 д (2H, CH_{аром.}, $^3J_{HH}$ 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 28.48 (C¹³); 30.17 (C⁴); 44.60 (C⁵); 45.67 (C²); 58.08 (C¹¹); 122.38 (C³); 129.05 (C⁸); 130.45 (C⁹); 132.24 (C⁶); 135.63 (C⁷); 139.65 (C¹⁰); 206.32 (C¹²).

ESI-TOF: m/z : 238 [M-CF₃COO]⁺, (вычисл.: 363 [M]). Найдено, %: C 53.01; H 4.85; Cl 9.83; N 3.99. C₁₆H₁₇ClF₃NO₃. Вычислено, %: C 52.83; H 4.71; Cl 9.75; N 3.85.



Трифторацетат (E)-3-(4-метоксибензилиден)-2-(2-оксопропил)пирролидиния (12б). $T_{пл}$ 95°C. Выход 0.43 г (73%), ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1493 (Ar), 1718 (C=O). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, DMSO- d_6 , м.д., J , Гц): 2.19 с (3H, CH₃); 2.80-2.87 м (2H, CH₂); 3.03-3.12 м (1H, CH₂); 3.21-3.33 м (1H, CH₂); 3.77 с (3H, OCH₃); 4.42-4.49 м (1H, CH); 6.44 с (1H, CH); 6.96 д (2H, CH_{аром.}, $^3J_{HH}$ 8.3 Гц); 7.29 д (2H, CH_{аром.}, $^3J_{HH}$ 8.4 Гц). ESI-TOF: m/z : 232 [M-CF₃COO]⁺, (вычисл.: 359 [M]). Найдено, %: C 57.01; H 5.77; N 4.16. C₁₇H₂₀F₃NO₄. Вычислено, %: C 56.82; H 5.61; N 3.90.

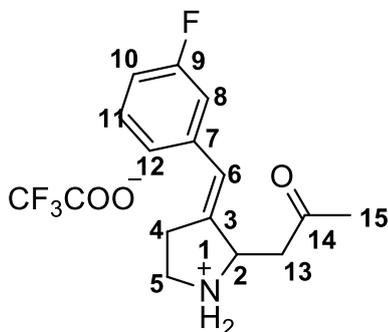
ESI-TOF: m/z : 232 [M-CF₃COO]⁺, (вычисл.: 359 [M]). Найдено, %: C 57.01; H 5.77; N 4.16. C₁₇H₂₀F₃NO₄. Вычислено, %: C 56.82; H 5.61; N 3.90.



Трифторацетат (E)-3-(4-бромбензилиден)-2-(2-оксопропил)пирролидиния (12а). $T_{пл}$ 93-94°C. Выход 0.9 г (73%), ИК спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1492 (Ar), 1719 (C=O). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, DMSO- d_6 , м.д., J , Гц): 2.20 с (3H, CH₃); 2.82-2.93 м (2H, CH₂); 3.05-3.12 м (1H, CH₂); 3.24-3.33 м (1H, CH₂); 3.40-3.46 м (2H, CH₂); 4.42-4.51 м (1H, CH); 6.50 с (1H, CH); 7.38 д (2H, CH_{аром.}, $^3J_{HH}$ 8.5 Гц); 7.45 д (2H, CH_{аром.}, $^3J_{HH}$ 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C

ESI-TOF: m/z : 238 [M-CF₃COO]⁺, (вычисл.: 363 [M]). Найдено, %: C 53.01; H 4.85; Br 15.83; N 3.99. C₁₆H₁₇BrF₃NO₃. Вычислено, %: C 52.83; H 4.71; Br 15.75; N 3.85.

(150 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м.д.): 28.48 (C¹³); 30.17 (C⁴); 44.60 (C⁵); 45.67 (C²); 58.08 (C¹¹); 122.38 (C³); 129.05 (C⁸); 130.45 (C⁹); 132.24 (C⁶); 135.63 (C⁷); 139.65 (C¹⁰); 206.32 (C¹²). ESI-TOF: *m/z*: 295 [M-CF₃COO]⁺, (вычисл.: 408 [M]). Найдено, %: С 47.09; Н 4.22; Вr 19.54; N 3.45. C₁₆H₁₇BrF₃NO₃. Вычислено, %: С 47.08; Н 4.20; Вr 91.57; N 3.43.



Трифторацетат (E)-3-(3-фторбензилиден)-2-(2-оксопропил)пирролидиния (12г). Т_{пл} 97°С. Выход 0.45 г (79%). ИК спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1493 (Ar), 1740 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, DMSO-*d*₆, м.д., *J*, Гц): 2.20 с (3H, CH₃); 2.89-2.94 м (2H, CH₂); 3.07-3.17 м (1H, CH₂); 3.25-3.37 м (1H, CH₂); 3.39-3.47 м (1H, CH); 4.48-4.57 м (1H, CH); 6.53 с (1H, CH); 7.08-7.12 м (2H, CH_{аром.}); 7.40-

7.50 м (2H, CH_{аром.}). ESI-TOF: *m/z*: 233 [M-CF₃COO]⁺, (вычисл.: 347 [M]). Найдено, %: С 55.40; Н 5.18; N 3.90. C₁₆H₁₇F₄NO₃. Вычислено, %: С 55.33; Н 4.93; N 4.03.

3.4. Исследование биологической активности

Бактериальные штаммы

Для детекции формирования бактериальных биопленок использовались штаммы *Acinetobacter calcoaceticus* ВКПМ В-10353 и *V. Aquamarinus* DSM 26054.

Питательные среды

Штаммы *Acinetobacter calcoaceticus* ВКПМ В-10353 и *V. Aquamarinus* DSM 26054 культивировали в бульоне Лурия-Бертани (LB) (пептон – 10 г, дрожжевой экстракт – 5 г, NaCl – 10 г на 1 л раствора; pH – 7.0) [110].

Химические вещества

Химические препараты были аналитической чистоты: кристаллический фиолетовый («Акватест»), ДМСО («Serva»).

Все растворы готовили непосредственно перед их использованием в опыте.

Приготовление растворов веществ

Все исследуемые вещества - производные пирролина и пирролидина, были растворены в ДМСО в концентрации 1x10⁻² М. Далее вещества разводились в этаноле. Конечные концентрации веществ составляли от 1x10⁻⁵ до 1x10⁻⁹. Контролем являлись соответствующие разведения ДМСО в этаноле. В качестве препарата сравнения использовался антибиотик Азитромицин.

Определение интенсивности образования биопленки

Для количественного определения образования биопленок использовали метод окрашивания кристаллическим фиолетовым [110] с авторскими модификациями [111].

Для получения суточной культуры штамм *A. calcoaceticus* ВКПМ В-10353 культивировали на среде LB при температуре 30 °С в шейкере-инкубаторе Innova 40R («New Brunswick») при 200 оборотах в минуту. Полученную суспензию доводили питательной средой до мутности, соответствующей 1 единице МакФарланда (концентрация $3 \cdot 10^8$ клеток/мл). Мутность измерялась с помощью денситометра DEN-1 («BioSan»). Затем культура разводилась питательной средой до плотности $1 \cdot 10^8$ клеток/мл.

190 мкл суспензии вносили в лунки полистиролового планшета ("Nuova Aptaca", Italy). В качестве отрицательного контроля служил стерильный бульон. Затем к суспензии добавляли 10 мкл исследуемых веществ в различной концентрации. Часть лунок служила положительным контролем – в них добавляли 10 мкл деионизированной воды; так как растворители изучаемых веществ также могут оказывать влияние на формирование биопленок, то в часть лунок вносилось 10 мкл растворителя исследуемых веществ в соответствующих разведениях. Оценка влияния исследованных веществ на интенсивность биопленкообразования проводилась путём сравнения результатов опыта с соответствующими контролями с добавлением растворителя (положительный контроль). Планшет накрывали крышкой, заворачивали пленкой Parafilm и инкубировали при 30°С в течение 24 часов. После инкубации проводилось окрашивание. Содержимое лунок удалялось при помощи многоканального дозатора, после чего лунки промывали три раза 250 мкл стерильного физиологического раствора. Планшеты интенсивно встряхивались для удаления всех неадгезированных клеток. Адгезированные бактерии фиксировали 200 мкл 96 % этанола в течение 15 минут. После того, как планшеты высыхали на воздухе, в лунки вносили 200 мкл 0,5% кристаллического фиолетового по Хукеру [112]. Через 10 минут краситель удаляли. Избыточный краситель смывался путем трехкратной промывки 250 мкл водопроводной воды. После того, как планшет высыхал на воздухе, краситель в лунках, связанный с адгезированными клетками, растворяли 200 мкл 96 % этанола. Уровень экстракции (абсорбции) генцианвиолета

этанолом измеряли через 60 минут при 570 нм с использованием планшетного ридера FLUOstar Omega (BMG LABTECH, Германия) в единицах оптической плотности (Ед, ОП570). Степень пленкообразования соответствовала интенсивности окрашивания содержимого лунок красителем.

Все эксперименты выполнялись в 6 повторностях. Статистический анализ был проведен с использованием GraphPad Prism 8.0.2 DEMO (GraphPad Software, Inc., SanDiego, CA) с использованием two-way ANOVA теста и *t*-test при $p \leq 0.05$.

Изменение интенсивности образования биопленки вычисляли по формуле (%) = $[(C-B)-(T-B)/(C-B)] \times 100$, где С – оптическая плотность положительного контроля, В – оптическая плотность отрицательного контроля, Т – оптическая плотность лунок с внесёнными веществами [112]. Таким образом, значения этого показателя ниже 100% свидетельствуют о подавляющем, а значения, превышающие 100% - о стимулирующем действии исследованных веществ на интенсивность образования биопленки.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

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-пирролиния с высокими выходами.
4. Показано, что в результате реакций солей 3-арилиден-1-пирролиния с различными фенолами образуются новые 2-арилпирролидины, содержащие в своём составе экзоциклическую двойную связь C=C.
5. Обнаружено, что реакции солей 3-арилиден-1-пирролиния с гетероциклическими нуклеофилами (4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оном, 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-оном, индолом, пирролом, 2-гидрокси-1,4-нафтохиноном) 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

TsOH	<i>n</i> -толуолсульфоновая кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ДИБАЛ-Н	гидрид диизобутилалюминия
AIBN	азобисизобутиронитрил
PPSE	триметилсилилполифосфат
ГДМС	гексадиметилсилазан
AcOH	уксусная кислота
TfOH	трифторметансульфо кислота
Вос	<i>трет</i> -бутилоксикарбонильная группа
DMCO	диметилсульфоксид
TFA	трифторуксусная кислота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Berlinck, R.G.S. *Modern Alkaloids* / R.G.S. Berlinck, M.H. Kossuga. - Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007. - 305–337 p.
- [2] Buckingham, J. *Dictionary of Alkaloids* / J. Buckingham, K.H. Baggaley, A.D. Roberts, L.F. Szabo. - Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 2010. - 100 p.
- [3] Haria, M. Levetiracetam / M. Haria, J.A. Balfour // *CNS Drugs*. - 1997. - V.7, № 2. - P.159–164.
- [4] Li, J. Cycloaddition/Annulation Strategies for the Construction of Multisubstituted Pyrrolidines and Their Applications in Natural Product Synthesis / J. Li, Y. Ye, Y. Zhang // *Org. Chem. Front.* - 2018. - V.5, № 5. - P.864–892.
- [5] Gazizov, A.S. Synthesis of (Hetaryl)Pyrrolidines (Microreview) / A.S. Gazizov, A. V. Smolobochkin // *Chem. Heterocycl. Compd.* - 2018. - V.54, № 7. - P.683–685.
- [6] Smolobochkin, A. V. Nitrogen-Containing Acetals and Ketals in the Synthesis of Pyrrolidine Derivatives / A. V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Chem. Heterocycl. Compd.* - 2016. - V.52, № 10. - P.753–765.
- [7] Barluenga, J. A Very Efficient, Short Synthesis of 6,7,8,8a-Tetrahydropyrrolo[1,2- a]Pyrimidines from Lmines via 4-Amino-1-Aza-Butadienes / J. Barluenga, M. Tomás, J. Jardón, E. Rubio, V. Gotor // *Synthesis (Stuttg.)*. - 1989. - V.1989, № 03. - P.230–232.
- [8] Suresh, S. Synthesis of Cis-2-Aryl-3-Pyrrolidine Carboxylic Esters via Diastereoselective Cyclization of γ -Imino Esters Using a TiCl₄/Et₃N Reagent System / S. Suresh, M. Periasamy // *Tetrahedron Lett.* - 2004. - V.45, № 33. - P.6291–6293.
- [9] Kise, N. Electroreductive Intramolecular Coupling of Aromatic β - and γ -Imino Esters: A New Synthetic Method for N -Alkoxy carbonyl-2-Aryl-3-Ones and Cis -2-Aryl-3-Ols of Pyrrolidines and Piperidines / N. Kise, K. Ohya, K. Arimoto, Y. Yamashita, Y. Hirano, T. Ono, N. Ueda // *J. Org. Chem.* - 2004. - V.69, № 22. - P.7710–7719.
- [10] 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.

- [11] Chao, H.S.I. Improved Synthesis of Trans-4-Diethylaminocinnamaldehyde / H.S.I. Chao // *Synth. Commun.* - 1988. - V.18, № 14. - P.1641–1650.
- [12] Grigorieva, N.Y. Stereoselective Synthesis of Key Intermediates for the Preparation of Strobilurins / N.Y. Grigorieva, A.G. Smirnov, V.A. Popovsky, A. V. Stepanov // *Mendeleev Commun.* - 2008. - V.18, № 2. - P.84–85.
- [13] Babler, J.H. The Role of Imine–Enamine Tautomerism in Effecting Cross-Aldol Condensations / J.H. Babler, M.C. Atwood, J.E. Freaney, A.R. Vizlay // *Tetrahedron Lett.* - 2007. - V.48, № 43. - P.7665–7667.
- [14] Popovsky, V.A. Preparation of (2E,4E)-2-(2-Benzyloxyethyl)-5-(3-Methoxy-4-Chlorophenyl)Penta-2,4-Dienal as a Key Intermediate in the Synthesis of Strobilurin B / V.A. Popovsky, A. V. Stepanov, N.Y. Grigorieva // *Russ. Chem. Bull.* - 2012. - V.61, № 8. - P.1616–1621.
- [15] Zhu, D.P. SiCl₄-Catalyzed/PR₃-Mediated β -C(Sp³)–H Functionalization of Nitrones to α,β -Unsaturated Imines and Aromatic Heterocycles / D.P. Zhu, B.H. Xu, Y.R. Du, S.J. Zhang // *Tetrahedron.* - 2018. - V.74, № 18. - P.2230–2238.
- [16] Fujiwara, Y. ChemInform Abstract: Facile Synthesis of 2,3-Disubstituted Pyrroles from 2-Substituted 1-Pyrrolines. / Y. Fujiwara, M. Oda, T. Shoji, T. Abe, S. Kuroda // *ChemInform.* - 2012. - V.43, № 38. - P.no-no.
- [17] Oda, M. Unusually Efficient Deformylative Synthesis of 1,2,8,9-Tetrasubstituted Dipyrrens from 4,5-Disubstituted Pyrrole-2-Carbaldehydes. / M. Oda, Y. Fujiwara, Y. Kumai, A. Ohta, R. Miyatake // *Heterocycles.* - 2015. - V.90, № 1. - P.238–251.
- [18] Ikeda, I. Affinity of 3-Benzylidene- and 3-Cinnamylidenemyosmine Analogues for *Periplaneta Americana* Nicotinic Acetylcholine Receptors / I. Ikeda, T. Utsunomiya, M. Sadamitsu, Y. Ozoe, K. Mochida // *J. Pestic. Sci.* - 2006. - V.31, № 4. - P.417–419.
- [19] Sampedro, D. Design and Photochemical Characterization of a Biomimetic Light-Driven Z / E Switcher / D. Sampedro, A. Migani, A. Pepi, E. Busi, R. Basosi, L. Latterini, F. Elisei, S. Fusi, F. Ponticelli, V. Zanirato, M. Olivucci // *J. Am. Chem. Soc.* - 2004. - V.126, № 30. - P.9349–9359.
- [20] Nomura, Y. Synthesis of Cyclic Imines Having a Conjugated Exocyclic Double Bond. / Y. Nomura, T. Bando, Y. Takeuchi, S. Tomoda // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* - 1983. -

V.56, № 10. - P.3199–3200.

- [21] Komatsu, M. Novel Synthesis of 3,5-Disubstituted Pyridines by 1,4-Cycloaddition of 1-Aza-1,3-Butadienes with Enamines / M. Komatsu, S. Takamatsu, M. Uesaka, S. Yamamoto, Y. Ohshiro, T. Agawa // *J. Org. Chem.* - 1984. - V.49, № 15. - P.2691–2699.
- [22] Mandal, S. Direct β -C(Sp³)-H Functionalization of Aliphatic Amines to α,β -Unsaturated Imines, Aldehydes, and Chromenes. / S. Mandal, S. Mahato, C.K. Jana // *Org. Lett.* - 2015. - V.17, № 15. - P.3762–3765.
- [23] Shi, M. Rapid Generation of Molecular Complexity in the Lewis or Brønsted Acid-Mediated Reactions of Methylene cyclopropanes / M. Shi, J.-M. Lu, Y. Wei, L.-X. Shao // *Acc. Chem. Res.* - 2012. - V.45, № 4. - P.641–652.
- [24] Huang, J.W. Brønsted Acid TfOH-Mediated Reactions of Methylene cyclopropanes with Nitriles / J.W. Huang, M. Shi // *Synlett.* - 2004. - V., № 13. - P.2343–2346.
- [25] Li, W. Brønsted Acid TfOH-Mediated [3 + 2] Cycloaddition Reactions of Diarylvinylenecyclopropanes with Nitriles / W. Li, M. Shi // *J. Org. Chem.* - 2008. - V.73, № 11. - P.4151–4154.
- [26] Mizuno, K. A Novel (3+2) Photocycloaddition of (2',2'-Diaryl-Vinylidene)Cyclopropanes with Organic Carbonitriles via Photoinduced Electron Transfer / K. Mizuno, K. Nire, H. Sugita, Y. Otsuji // *Tetrahedron Lett.* - 1993. - V.34, № 41. - P.6563–6566.
- [27] Kim, S.H. Indium-Mediated Double Barbier Reaction of γ -Cyanoesters Derived from Baylis–Hillman Adduct / S.H. Kim, H.S. Lee, K.H. Kim, J.N. Kim // *Tetrahedron Lett.* - 2009. - V.50, № 15. - P.1696–1698.
- [28] Cromwell, M.E.M. Synthesis and Vibrational Analysis of a Locked 14-s-Cis Conformer of Retinal. / M.E.M. Cromwell, R. Gebhard, X.Y. Li, E.S. Batenburg, J.C.P. Hopman, J. Lugtenburg, R.A. Mathies // *J. Am. Chem. Soc.* - 1992. - V.114, № 27. - P.10860–10869.
- [29] Shklyayev, Y. V. Nitrogen Heterocycles from Trimethylbenzenes / Y. V Shklyayev, R.R. Ismagilov, Y.S. Rozhkova, A.A. Fatykhov, I.B. Abdrakhmanov, A.G. Tolstikov, V.M. Dembitsky // *Heteroat. Chem.* - 2004. - V.15, № 6. - P.471–476.
- [30] Shklyayev, Y. V. Unusual Cascade Heterocyclization of Substituted M-Xylenes, Isobutyraldehyde and Nitriles / Y. V Shklyayev, V.A. Glushkov, Y. V Nifontov, O.G.

- Stryapunina, S.I. Firgang, V.I. Sokol, V.S. Sergienko // *Mendeleev Commun.* - 2003. - V.13, № 2. - P.80–81.
- [31] MEYERS, A.I. Nitriles in Nuclear Heterocyclic Synthesis. II / A.I. MEYERS, J.J. RITTER // *J. Org. Chem.* - 1958. - V.23, № 12. - P.1918–1922.
- [32] Sasaki, T. Chemistry of Cyanoacetylenes. Part XIV. One-Step Synthesis of Some Ethynyl Heterocycles and Their Reactions with Diazomethane / T. Sasaki, S. Eguchi, M. Sugimoto // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* - 1973. - V.46, № 2. - P.540–543.
- [33] Take, K. Agents for the Treatment of Overactive Detrusor. IV.1) Synthesis and Structure-Activity Relationships of Cyclic Analogues of Terodiline / K. Take, K. Okumura, K. Tsubaki, T. Terai, Y. Shiokawa // *Chem. Pharm. Bull.* - 1993. - V.41, № 3. - P.507–515.
- [34] Ohki, S. Synthesis of Pyrrolidine Derivatives with Pharmacological Activity. XI. The Lora-Tamayo Reaction of 3-Methyl-1,1-Diphenyl-1,4-Butanediol with Acetonitrile-Stannic Chloride Complex. Synthesis of 1,2,5-Trimethyl-3-Diphenylmethylenepyrrolidines. / S. Ohki, T. Nagasaka, N. Ozawa, T. Watanabe, H. Matsuda, F. Hamaguchi // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. - 1985. - V.33, № 7. - P.2996–3000.
- [35] Shome, M. The Ritter Reaction in the Synthesis of Ortho-Fused Nitrogen-Containing Heterocycles / M. Shome, P.W. Smith, R.M. Southam, A.W. Oxford // *Tetrahedron Lett.* - 1980. - V.21, № 30. - P.2927–2930.
- [36] Ohki, S. Cyclization towards Carbon-Carbon Double Bond. III. A New Synthesis of 1-Pyrroline Derivatives and a Synthesis of 1, 2-Dialkyl-3-Diphenyl-Methylenepyrrolidine Alkyl Halide, an Anti-Acetylcholine Substance / S. Ohki, F. Hamaguchi, T. Yanagi, M. Yoshino // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. - 1966. - V.14, № 2. - P.187–193.
- [37] Bachi, M.D. Thiol Mediated Free Radical Cyclization of Alkenyl and Alkynyl Isocyanides / M.D. Bachi, A. Balanov, N. Bar-Ner // *J. Org. Chem.* - 1994. - V.59, № 25. - P.7752–7758.
- [38] Wang, J. Intramolecular Imidoylative Heck Reaction: Synthesis of Cyclic Ketoimines from Functionalized Isocyanide / J. Wang, S. Tang, Q. Zhu // *Org. Lett.* - 2016. - V.18, № 13. - P.3074–3077.
- [39] Rossi Paccani, R. Toward a Stable α -Cycloalkyl Amino Acid with a Photoswitchable

- Cationic Side Chain / R. Rossi Paccani, D. Donati, S. Fusi, L. Latterini, G. Farina, V. Zanirato, M. Olivucci // *J. Org. Chem.* - 2012. - V.77, № 4. - P.1738–1748.
- [40] Melloni, A. Modeling, Preparation, and Characterization of a Dipole Moment Switch Driven by Z/E Photoisomerization. / A. Melloni, R. Rossi Paccani, D. Donati, V. Zanirato, A. Sinicropi, M.L. Parisi, E. Martin, M. Ryazantsev, W.J. Ding, L.M. Frutos, R. Basosi, S. Fusi, L. Latterini, N. Ferré, M. Olivucci, N. Ferre, M. Olivucci // *J. Am. Chem. Soc.* - 2010. - V.132, № 27. - P.9310–9319.
- [41] E. Gawley, R. Generation and Cyclization of Nitrilium Ions from Amides / R. E. Gawley, S. R. Chemburkar // *Heterocycles.* - 1989. - V.29, № 7. - P.1283.
- [42] Gawley, R.E. Generation and Cyclization of Nitrilium Ions from Amides. Asymmetric Synthesis of Fused Azabicyclics. / R.E. Gawley, S. Chemburkar // *Tetrahedron Lett.* - 1986. - V.27, № 19. - P.2071–2074.
- [43] Lumento, F. Quantum Chemical Modeling and Preparation of a Biomimetic Photochemical Switch. / F. Lumento, V. Zanirato, S. Fusi, E. Busi, L. Latterini, F. Elisei, A. Sinicropi, T. Andruniow, N. Ferre, R. Basosi, M. Olivucci, T. Andruniów, N. Ferré, R. Basosi, M. Olivucci, T. Andruniow, N. Ferre, R. Basosi, M. Olivucci, T. Andruniów, N. Ferré, R. Basosi, M. Olivucci // *Angew. Chemie, Int. Ed.* - 2007. - V.46, № 3. - P.414–420.
- [44] Rivado-Casas, L. Photochemical Characterization of Biomimetic Molecular Switches / L. Rivado-Casas, M. Blanco-Lomas, P.J. Campos, D. Sampedro // *Tetrahedron.* - 2011. - V.67, № 39. - P.7570–7574.
- [45] Zanirato, V. Synthesis of Biomimetic Light-Driven Molecular Switches via a Cyclopropyl Ring-Opening/Nitrilium Ion Ring-Closing Tandem Reaction / V. Zanirato, G.P. Pollini, C. De Risi, F. Valente, A. Melloni, S. Fusi, J. Barbetti, M. Olivucci // *Tetrahedron.* - 2007. - V.63, № 23. - P.4975–4982.
- [46] Browne, E.J. Bischler-Napieralski Reaction of N-(4-Aryl-4-Hydroxybutyl)Benzamides: Synthesis and X-Ray Structure of (E)-3-Arylmethylidene-4, 5-Dihydro-3H-Pyrroles / E.J. Browne, B.W. Skelton, A.H. White // *Aust. J. Chem.* - 1981. - V.34, № 4. - P.897–904.
- [47] Gawley, R.E. The Oxime Rearrangement Cyclization. Synthesis of Alkylidene- Δ^1 -Pyrrolines / R.E. Gawley, E.J. Termine // *J. Org. Chem.* - 1984. - V.49, № 11. - P.1946–1951.

- [48] Sakane, S. Olefinic Cyclizations Promoted by Beckmann Rearrangement of Oxime Sulfonate / S. Sakane, Y. Matsumura, Y. Yamamura, Y. Ishida, K. Maruoka, H. Yamamoto // *J. Am. Chem. Soc.* - 1983. - V.105, № 3. - P.672–674.
- [49] Blanco-Lomas, M. Synthesis and Photoisomerization of Rhodopsin-Based Molecular Switches / M. Blanco-Lomas, P.J. Campos, D. Sampedro // *European J. Org. Chem.* - 2012. - V.2012, № 32. - P.6328–6334.
- [50] Blanco-Lomas, M. Reversible Photocontrol of Peptide Conformation with a Rhodopsin-like Photoswitch / M. Blanco-Lomas, S. Samanta, P.J. Campos, G.A. Woolley, D. Sampedro // *J. Am. Chem. Soc.* - 2012. - V.134, № 16. - P.6960–6963.
- [51] Blanco-Lomas, M. Tuning of the Properties of Rhodopsin-Based Molecular Switches. / M. Blanco-Lomas, D. Martínez-Lopez, P.J. Campos, D. Sampedro, D. Martínez-López, P.J. Campos, D. Sampedro // *Tetrahedron Lett.* - 2014. - V.55, № 22. - P.3361–3364.
- [52] Snider, B.B. Synthesis of Lanopylin B1 / B.B. Snider, J. Zhou // *J. Org. Chem.* - 2005. - V.70, № 3. - P.1087–1088.
- [53] Fukumoto, Y. Rhodium-Catalyzed Reaction of Terminal Alkynes with Allylamine Leading to (E)-3-Alkylidene N-Heterocycles / Y. Fukumoto, F. Kinashi, T. Kawahara, N. Chatani // *Org. Lett.* - 2006. - V.8, № 20. - P.4641–4643.
- [54] Fukumoto, Y. Synthesis of (E)-3-Alkylidene-1-Pyrrolines by the Rhodiumcatalyzed Cyclization of Terminal Alkynes with Homopropargylic Amines / Y. Fukumoto, T. Kawahara, Y. Kanazawa, N. Chatani // *Adv. Synth. Catal.* - 2009. - V.351, № 14–15. - P.2315–2318.
- [55] Lee, M.J. Synthesis of 4-Benzylidene-2,5-Dimethyl-3,4-Dihydro-2H-Pyrrole Derivatives from Baylis-Hillman Adducts and Their Chemical Transformations. / M.J. Lee, K.Y. Lee, D.Y. Park, J.N. Kim // *Bull. Korean Chem. Soc.* - 2005. - V.26, № 8. - P.1281–1285.
- [56] Huang, W. Synthesis of 1,2-Disubstituted-3-Alkylidenylpyrrolidines via a One-Pot Three-Component Reaction / W. Huang, M.-M. O'Donnell, G. Bi, J. Liu, L. Yu, C.M. Baldino, A.S. Bell, T.J. Underwood // *Tetrahedron Lett.* - 2004. - V.45, № 46. - P.8511–8514.
- [57] Åhman, J. Synthesis and Aza-[2,3]-Wittig Rearrangements of Vinylaziridines: Scope and Limitations / J. Åhman, T. Jarevång, P. Somfai // *J. Org. Chem.* - 1996. - V.61, №

23. - P.8148–8159.

- [58] Åhman, J. A Novel Rearrangement of N-Propargyl Vinylaziridines. Mechanistic Diversity in the Aza-[2,3]-Wittig Rearrangement / J. Åhman, P. Somfai // *Tetrahedron Lett.* - 1996. - V.37, № 14. - P.2495–2498.
- [59] Bose, A.K. Studies on Lactams-XXX. Synthesis of Dihydropyrroles and Tetrahydropyridines as Intermediates for Bicyclic β -Lactams / A.K. Bose, J.L. Fahey, M.S. Manhas // *Tetrahedron.* - 1974. - V.30, № 1. - P.3–9.
- [60] Colabroy, K.L. Defining a Kinetic Mechanism for L-DOPA 2,3 Dioxygenase, a Single-Domain Type I Extradiol Dioxygenase from *Streptomyces Lincolnensis* / K.L. Colabroy, I.R. Smith, A.H.S. Vlahos, A.J. Markham, M.E. Jakubik // *Biochim. Biophys. Acta - Proteins Proteomics.* - 2014. - V.1844, № 3. - P.607–614.
- [61] Aumann, R. Mesoionic Pyrrolium Complexes and Dihydropyrroles by Cycloaddition of (Non-Enolizable) Imines to an [(1-Alkynyl)Carbene]Tungsten Complex / R. Aumann, Z. Yu, R. Fröhlich, F. Zippel // *Eur. J. Inorg. Chem.* - 1998. - V.1998, № 11. - P.1623–1629.
- [62] Dunkelberger, A.D. Photoisomerization and Relaxation Dynamics of a Structurally Modified Biomimetic Photoswitch / A.D. Dunkelberger, R.D. Kieda, J.Y. Shin, R. Rossi Paccani, S. Fusi, M. Olivucci, F. Fleming Crim // *J. Phys. Chem. A.* - 2012. - V.116, № 14. - P.3527–3533.
- [63] Herbertz, T. Electron Transfer Photochemistry of Chrysanthemol: An Intramolecular S_N2' Reaction of a Vinylcyclopropane Radical Cation / T. Herbertz, H.D. Roth // *J. Am. Chem. Soc.* - 1996. - V.118, № 45. - P.10954–10962.
- [64] Breuning, M.A. The Imidato-Alkenyllithium Route for the Synthesis of the Isoquinocycline-Pyrrolopyrrole Substructure. / M.A. Breuning, K. Harms, U. Koert // *Org. Lett.* - 2011. - V.13, № 6. - P.1402–1405.
- [65] Alcarazo, M. Metal Complexes with Carbene Ligands Stabilized by Lateral Enamines. / M. Alcarazo, K. Radkowski, R. Goddard, A. Fuerstner // *Chem. Commun. (Cambridge, United Kingdom).* - 2011. - V.47, № 2. - P.776–778.
- [66] Hua, D.H. Regioselective Addition Reactions of Organometallic Reagents with 3-Benzylidene Heterocyclic Imines Leading to the Synthesis of Pyrrolizidines. / D.H. Hua, D. Bensoussan, A.A. Bravo // *J. Org. Chem.* - 1989. - V.54, № 22. - P.5399–5402.

- [67] Dwari, S. Regio- and Enantioselective (Het)Arylation of β -Alkenyl Pyrroline to α -Aryl- β -Alkenyl Pyrrolidines / S. Dwari, C.K. Jana // ACS Omega. - 2019. - V.4, № 1. - P.2445–2454.
- [68] Sinicropi, A. An Artificial Molecular Switch That Mimics the Visual Pigment and Completes Its Photocycle in Picoseconds / A. Sinicropi, E. Martin, M. Ryazantsev, J. Helbing, J. Briand, D. Sharma, J. Leonard, S. Haacke, A. Cannizzo, M. Chergui, V. Zanirato, S. Fusi, F. Santoro, R. Basosi, N. Ferre, M. Olivucci // Proc. Natl. Acad. Sci. - 2008. - V.105, № 46. - P.17642–17647.
- [69] Briand, J. Coherent Ultrafast Torsional Motion and Isomerization of a Biomimetic Dipolar Photoswitch / J. Briand, O. Bräm, J. Réhault, J. Léonard, A. Cannizzo, M. Chergui, V. Zanirato, M. Olivucci, J. Helbing, S. Haacke // Phys. Chem. Chem. Phys. - 2010. - V.12, № 13. - P.3178.
- [70] Wittig, G. Basenkatalysierte Umwandlung von 2-substituiertem 3-Benzhydryliden-1-pyrrolin / G. Wittig, A. Hesse // Justus Liebigs Ann. Chem. - 1975. - V.1975, № 10. - P.1831–1838.
- [71] Möhrle, H. Darstellung von 2,3,8-Substituierten Perhydrooxazolo[3,2-a]Pyridinen Und Die Kristallstruktur von (E)-3-(2-Fluorbenzyliden)-1-[1,2-Bis(2-Fluorphenyl)-2-Hydroxyethyl]-3,4,5, 6-Tetrahydropyridiniumchlorid / H. Möhrle, J. Mehrens, G. Kamphausen, E. Tot, H. Wunderlich // Zeitschrift für Naturforsch. - Sect. B J. Chem. Sci. - 2003. - V.58, № 6. - P.585–594.
- [72] Mandal, S. Metal Free C-H Functionalization Enabled Diastereoselective Multicomponent Reaction of N-Heterocycles to Fused Heteropolycycles. / S. Mandal, S. Dwari, C.K. Jana // J. Org. Chem. - 2018. - V.83, № 16. - P.8874–8887.
- [73] Tóth, G. Heterocyclization with Iminium Chlorides, V. Condensation of 1,3-dichlorotrimethinecyanines with 1,3- and 1,2-dinucleophiles / G. Tóth, A. Kovács, I. Bitter, H. Duddeck // Liebigs Ann. der Chemie. - 1991. - V.1991, № 11. - P.1215–1219.
- [74] Gravel, E. Biomimetic Investigations from Reactive Lysine-Derived C5 Units: One Step Synthesis of Complex Polycyclic Alkaloids from the Nitraria Genus / E. Gravel, E. Poupon, R. Hocquemiller // Tetrahedron. - 2006. - V.62, № 22. - P.5248–5253.
- [75] De Kimpe, N. A Convenient Synthesis of 6-Acetyl-1,2,3,4-Tetrahydropyridine, the Principle Bread Flavor Component / N. De Kimpe, C. Stevens // J. Org. Chem. -

1993. - V.58, № 10. - P.2904–2906.

- [76] Kano, T. Stereoselective Synthesis of Cyclic Amino Acids via Asymmetric Phase-Transfer Catalytic Alkylation / T. Kano, T. Kumano, R. Sakamoto, K. Maruoka // *Org. Biomol. Chem.* - 2013. - V.11, № 2. - P.271–278.
- [77] Ogawa, K. Silver(I)-Catalyzed Oxidation of Cyclic Secondary Amines with Peroxodisulphate / K. Ogawa, Y. Nomura, Y. Takeuchi, S. Tomoda // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* - 1982. - P.3031–3035.
- [78] Cheung, W.M.L. The Synthesis and Chemistry of Azolenines. Part 21. Reversible Interconversions of Isomeric 2H- and 3H-Pyrroles During Thermal Rearrangement into 2,3-Dimethyl-4,5-Diphenyl-1H-Pyrrole. / W.M.L. Cheung, M.P. Sammes // *ChemInform.* - 1991. - V.22, № 9. - P.236–237.
- [79] Fukumoto, Y. Synthesis of (E)-3-Alkylidene-1-Pyrrolines by the Rhodium-Catalyzed Cyclization of Terminal Alkynes with Homopropargylic Amines / Y. Fukumoto, T. Kawahara, Y. Kanazawa, N. Chatani // *Adv. Synth. Catal.* - 2009. - V.351, № 14–15. - P.2315–2318.
- [80] Sakano, Y. Lanopylins A1, B1, A2 and B2, Novel Lanosterol Synthase Inhibitors from *Streptomyces* Sp. K99-5041 / Y. Sakano, M. Shibuya, A. Matsumoto, Y. Takahashi, H. Tomoda, S. Omura, Y. Ebizuka // *J. Antibiot. (Tokyo).* - 2003. - V.56, № 10. - P.817–826.
- [81] Léonard, J. Mechanistic Origin of the Vibrational Coherence Accompanying the Photoreaction of Biomimetic Molecular Switches / J. Léonard, I. Schapiro, J. Briand, S. Fusi, R.R. Paccani, M. Olivucci, S. Haacke // *Chem. - A Eur. J.* - 2012. - V.18, № 48. - P.15296–15304.
- [82] Bourlière, M. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection / M. Bourlière, S.C. Gordon, S.L. Flamm, C.L. Cooper, A. Ramji, M. Tong, N. Ravendhran, J.M. Vierling, T.T. Tran, S. Pianko, M.B. Bansal, V. de Lédighen, R.H. Hyland, L.M. Stamm, H. Dvory-Sobol, E. Svarovskaia, J. Zhang, K.C. Huang, G.M. Subramanian, D.M. Brainard, J.G. McHutchison, E.C. Verna, P. Buggisch, C.S. Landis, Z.H. Younes, M.P. Curry, S.I. Strasser, E.R. Schiff, K.R. Reddy, M.P. Manns, K. V Kowdley, S. Zeuzem // *N. Engl. J. Med.* - 2017. - V.376, № 22. - P.2134–2146.
- [83] Smith, M.A. Daclatasvir / M.A. Smith, R.E. Regal, R.A. Mohammad // *Ann. Pharmacother.* - 2016. - V.50, № 1. - P.39–46.

- [84] Byrd, J.C. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia / J.C. Byrd, B. Harrington, S. O'Brien, J.A. Jones, A. Schuh, S. Devereux, J. Chaves, W.G. Wierda, F.T. Awan, J.R. Brown, P. Hillmen, D.M. Stephens, P. Ghia, J.C. Barrientos, J.M. Pagel, J. Woyach, D. Johnson, J. Huang, X. Wang, A. Kaptein, B.J. Lannutti, T. Covey, M. Fardis, J. McGreivy, A. Hamdy, W. Rothbaum, R. Izumi, T.G. Diacovo, A.J. Johnson, R.R. Furman // *N. Engl. J. Med.* - 2016. - V.374, № 4. - P.323–332.
- [85] Smolobochkin, A. V. Synthesis of 2-Arylpyrrolidines by Reactions of 3-Arylidene-1-Pyrrolines with Phenols / A. V. Smolobochkin, A.S. Melyashova, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Russ. J. Gen. Chem.* - 2018. - V.88, № 9. - P.1934–1937.
- [86] Gazizov, A.S. Acid-Catalyzed Intramolecular Cyclization of N-(4,4-Diethoxybutyl)Sulfonamides as a Novel Approach to the 1-Sulfonyl-2-Arylpyrrolidines / A.S. Gazizov, A. V. Smolobochkin, E.A. Anikina, J.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Synth. Commun.* - 2017. - V.47, № 1. - P.44–52.
- [87] Gazizov, A.S. Acid-Catalyzed Reaction of (4,4-Diethoxybutyl)Ureas with Phenols as a Novel Approach to the Synthesis of α -Arylpyrrolidines / A.S. Gazizov, A.V. Smolobochkin, J.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Synth. Commun.* - 2015. - V.45, № 10. - P.1215–1221.
- [88] 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.
- [89] Majik, M.S. Syntheses of (-)-Hygrine and (-)-Norhygrine via Wacker Oxidation / M.S. Majik, S.G. Tilve // *Tetrahedron Lett.* - 2010. - V.51, № 21. - P.2900–2902.
- [90] Bhat, C. Henry–Nef Reaction: A Practical and Versatile Chiral Pool Route to 2-Substituted Pyrrolidine and Piperidine Alkaloids / C. Bhat, S.G. Tilve // *Tetrahedron.* - 2013. - V.69, № 30. - P.6129–6143.
- [91] Brown, D.S. Substitution Reactions of 2-Phenylsulphonyl-Piperidines and -Pyrrolidines with Carbon Nucleophiles: Synthesis of the Pyrrolidine Alkaloids Norruspoline and Ruspolinone / D.S. Brown, P. Charreau, T. Hansson, S. V. Ley // *Tetrahedron.* - 1991. - V.47, № 7. - P.1311–1328.
- [92] Jones, K. A Total Synthesis of (-)-Ruspolinone / K. Jones, K.C. Woo // *Tetrahedron.* -

1991. - V.47, № 34. - P.7179–7184.

- [93] Novák, M. Biological Activity of the Alkaloids of *Erythroxylum Coca* and *Erythroxylum Novogranatense* / M. Novák, C.A. Salemin, I. Khan // *J. Ethnopharmacol.* - 1984. - V.10, № 3. - P.261–274.
- [94] Stapper, C. Total Synthesis of (+)-Dihydrocuscohygrine and Cuscohygrine / C. Stapper, S. Blechert // *J. Org. Chem.* - 2002. - V.67, № 18. - P.6456–6460.
- [95] 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. - V.56, № 6. - P.975–978.
- [96] Zasloff, M. Antimicrobial Peptides of Multicellular Organisms / M. Zasloff // *Nature.* - 2002. - V.415, № 6870. - P.389–395.
- [97] Theuretzbacher, U. Accelerating Resistance, Inadequate Antibacterial Drug Pipelines and International Responses / U. Theuretzbacher // *Int. J. Antimicrob. Agents.* - 2012. - V.39, № 4. - P.295–299.
- [98] Flemming, H.-C. Biofilms: An Emergent Form of Bacterial Life / H.-C. Flemming, J. Wingender, U. Szewzyk, P. Steinberg, S.A. Rice, S. Kjelleberg // *Nat. Rev. Microbiol.* - 2016. - V.14, № 9. - P.563–575.
- [99] Rabin, N. Biofilm Formation Mechanisms and Targets for Developing Antibiofilm Agents / N. Rabin, Y. Zheng, C. Opoku-Temeng, Y. Du, E. Bonsu, H.O. Sintim // *Future Med. Chem.* - 2015. - V.7, № 4. - P.493–512.
- [100] Rittmann, B.E. Biofilms, Active Substrata, and Me / B.E. Rittmann // *Water Res.* - 2018. - V.132. - P.135–145.
- [101] Hobley, L. Giving Structure to the Biofilm Matrix: An Overview of Individual Strategies and Emerging Common Themes / L. Hobley, C. Harkins, C.E. MacPhee, N.R. Stanley-Wall // *FEMS Microbiol. Rev.* - 2015. - V.39, № 5. - P.649–669.
- [102] Hall, M.R. Biofilm: Basic Principles, Pathophysiology, and Implications for Clinicians / M.R. Hall, E. McGillicuddy, L.J. Kaplan // *Surg. Infect. (Larchmt).* - 2014. - V.15, № 1. - P.1–7.
- [103] Jamal, M. Bacterial Biofilm and Associated Infections / M. Jamal, W. Ahmad, S. Andleeb, F. Jalil, M. Imran, M.A. Nawaz, T. Hussain, M. Ali, M. Rafiq, M.A. Kamil // *J. Chinese Med. Assoc.* - 2018. - V.81, № 1. - P.7–11.

- [104] Peng, J.-S. Inactivation and Removal of *Bacillus Cereus* by Sanitizer and Detergent / J.-S. Peng, W.-C. Tsai, C.-C. Chou // *Int. J. Food Microbiol.* - 2002. - V.77, № 1–2. - P.11–18.
- [105] Goldberg, J. Biofilms and Antibiotic Resistance: A Genetic Linkage / J. Goldberg // *Trends Microbiol.* - 2002. - V.10, № 6. - P.264.
- [106] Stepanović, S. A Modified Microtiter-Plate Test for Quantification of Staphylococcal Biofilm Formation / S. Stepanović, D. Vuković, I. Dakić, B. Savić, M. Švabić-Vlahović, S. Stepanovic, D. Vukovic, I. Dakic, B. Savic, M. Svabic-Vlahovic // *J. Microbiol. Methods.* - 2000. - V.40, № 2. - P.175–179.
- [107] Smolobochkin, A. V. Synthesis and Evaluation of Water-Soluble 2-Aryl-1-Sulfonylpyrrolidine Derivatives as Bacterial Biofilm Formation Inhibitors / A. V. Smolobochkin, E.A. Muravyeva, L.I. Vagapova, I.R. Knyazeva, J.K. Voronina, A.R. Burirov, M.A. Pudovik, A. V. Gildebrant, I.S. Sazykin, M.A. Sazykina, A.S. Gazizov // *Chem. Biodivers.* - 2019. - V.16, № 1. - P.e1800490.
- [108] Salari, S. Evaluation of Biofilm Formation Ability in Different *Candida* Strains and Anti-Biofilm Effects of Fe₃O₄-NPs Compared with Fluconazole: An in Vitro Study / S. Salari, N. Sadat Seddighi, P. Ghasemi Nejad Almani // *J. Mycol. Med.* - 2018. - V.28, № 1. - P.23–28.
- [109] Гордон, А. Спутник Химика / А. Гордон, Р. Форд. - Москва: Мир, 1976. - 545 p.
- [110] Maniatis, T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* / T. Maniatis, E.F.F. Fritsch, J. Sambrook, E.F.F. Fritsch, T. Maniatis. - New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1982. - 545 p.
- [111] Smolobochkin, A. Synthesis of Novel 2-(Het)Arylpyrrolidine Derivatives and Evaluation of Their Anticancer and Anti-Biofilm Activity / A. Smolobochkin, A. Gazizov, M. Sazykina, N. Akylbekov, E. Chugunova, I. Sazykin, A. Gildebrant, J. Voronina, A. Burirov, S. Karchava, M. Klimova, A. Voloshina, A. Sapunova, E. Klimanova, T. Sashenkova, U. Allayarova, A. Balakina, D. Mishchenko // *Molecules.* - 2019. - V.24, № 17. - P.3086.
- [112] Герхардт, Ф. *Методы общей бактериологии. Том 3.* / Ф. Герхардт. - Москва: Мир, 1984. - 264 с.