На правах рукописи

РИЗБАЕВА ТАНЗИЛЯ САЛИХОВНА

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 4,4-ДИЭТОКСИБУТАН-1-АМИНА С ПИРАЗОЛОНАМИ: СИНТЕЗ НОВЫХ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРРОЛИДИНОВ

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени кандидата химических наук

КАЗАНЬ – 2020

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

Научный руководитель:	доктор химических наук **Газизов Альмир Сабирович**
Официальные оппоненты:	**Гаврилова Елена Леонидовна** доктор химических наук, доцент, заведующая кафедрой ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань; **Стойков Иван Иванович** доктор химических наук, профессор кафедры органической химии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань.
Ведущая организация:	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки **Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского** Уральского отделения Российской академии наук.

Защита диссертации состоится «23» сентября 2020 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 022.004.02 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» по адресу: г. Казань, ул. Ак. Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, большой конференц-зал. С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИОФХ ФИЦ КазНЦ РАН и на сайте www.iopc.ru.

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

Автореферат разослан «31» июля 2020 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук А.В. Торопчина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Производные пирролидина являются одним из наиболее важных и широко распространённых классов гетероциклических соединений. Этот структурный фрагмент – один из часто встречающихся гетероциклических фрагментов в лекарственных препаратах. Он входит в состав многих алкалоидов, наиболее известным из которых является никотин. Важность этого класса соединений подчёркивается целым рядом появившихся в последние годы на фармацевтическом рынке новых препаратов – производных 2-(гетероарил)пирролидина. Среди них можно отметить противовирусные препараты Велпатасвир и Даклатасвир, используемые для лечения гепатита С, противораковые препараты Акалабрутиниб и Ларотректиниб.

Методы синтеза 2-(гетероарил)пирролидинов можно разделить на две основные группы. Первая включает в себя модификацию существующего фрагмента пирролидина с введением в него гетероциклического заместителя. Подавляющее большинство реакций в этой группе являются реакциями кросс-сочетания гетероароматических соединений с производными пирролидина, в том числе окислительные и фотоокислительные реакции, а также декарбоксилирование пролина и его замещённых производных.

Вторая группа методов объединяет реакции, позволяющие осуществить формирование пирролидинового цикла из гетероарил-замещённых ациклических предшественников. Среди этих реакций значительную часть составляют реакции [3+2] диполярного циклоприсоединения активированных алкенов к азометинилидам. Как правило, они проводятся в присутствии сложных хиральных металлокомплексных катализаторов, что может обеспечить их стереоселективность. Намного реже используется внутримолекулярная циклизация аминоалкенов, аминоспиртов, амидов кислот и азидов.

Существенными недостатками вышеупомянутых подходов являются использование дорогостоящих катализаторов и/или реагентов, жёсткие условия реакции. Необходимость предварительного, зачастую многостадийного и трудоёмкого, синтеза исходных соединений также является препятствием для расширения круга синтезированных 2-(гетарил)пирролидинов. Таким образом, в настоящий момент назрела необходимость в разработке нового, лёгкого метода синтеза подобных соединений, не требующего токсичных и/или труднодоступных реактивов и исходных соединений и проведение исследований в этом направлении является **важной** и **актуальной** задачей.

Степень разработанности темы исследования. Методы, позволяющие осуществлять замыкание пирролидинового цикла с одновременным введением в него гетероциклического заместителя, за крайне редкими исключениями, практически не описаны. Между тем, весьма важным преимуществом таких превращений является возможность варьировать природу этого заместителя, что открывает широкие возможности для целенаправленного синтеза разнообразных, в том числе ранее неизвестных 2-(гетероциклил)пирролидинов, представляющих практический интерес. Следует отметить, что ранее нами был разработан однореакторный подход к 2-арилзамещенным производным пирролидина, основанный на катализируемой кислотой внутримолекулярной циклизации 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин и *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов в присутствии фенолов. Мы предположили, что использование гетероциклических нуклеофилов вместо фенолов позволит нам осуществить синтез 2-(гетеро)арилпирролидинов. Сведения об использовании подобных реакций в синтезе 2-(гетеро)арилпирролидинов в литературе отсутствуют, и какие-либо исследования в этой области ранее не проводились.

С учётом этого, **целью настоящей работы** является синтез производных пирролидина, имеющих во 2 положении цикла гетероциклический фрагмент, основанный на новой одностадийной кислотно-катализируемой реакции гетероциклических нуклеофилов с *N*-замещёнными производными 4,4-диэтоксибутан-1-амина.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Синтез исходных *N*-замещённых производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина: 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин, *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов, *N*-(4,4-диэтоксибутил)пиримидин-2-амина;
2. Изучение взаимодействия 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин с гетероциклическими нуклеофилами на примере производных пиразол-5-она;
3. Изучение взаимодействия *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов с гетероциклическими нуклеофилами (пиразол-5-онами, 1-фенил-3-пиразолидоном, 3-амино-1-фенил-2-пиразол-5-оном);
4. Изучение взаимодействия *N*-(4,4-диэтоксибутил)пиримидин-2-амина с гетероциклическими нуклеофилами (производными пиразол-5-она, кумарина, 2*H*-пиран-2-она).

Научная новизна работы. В результате проведённого исследования впервые показано, что взаимодействие 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин с производными пиразол-5-она в присутствии кислотного катализатора приводит к ранее неизвестным производным пирролидина – 2-(пиразол-4-ил)пирролидин-1-карбоксамидам. Установлено, что наличие в арильном фрагменте 1-(4,4-диэтоксибутил)-3-арилмочевины или пиразол-5-она электроноакцепторных заместителей препятствует реакции и снижает выход целевых соединений, в то время как наличие электронодонорных его увеличивает.

Впервые установлено, что кислотно-катализируемая реакция *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов и 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов с пиразол-5-онами приводит к образованию новых 1-сульфонил-2-(пиразол-4-ил)пирролидинов.

Установлено, что при взаимодействии *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов с 1-фенил-3-пиразолидоном (фенидоном) замещению подвергается преимущественно амидный атом азота с образованием ранее не описанных 1-сульфонил-2-(пиразолидин-1-ил)пирролидинов.

Обнаружена новая реакция *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидов и 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов с 3-амино-1-фенил-2-пиразол-5-оном, приводящая к образованию конденсированных гетероциклических соединений – производных 1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-она.

Впервые получены различные 2-(2-(гетероциклил)пирролидин-1-ил)пиримидины на основе катализируемой трифторуксусной кислотой реакции гетероциклических *C*-нуклеофилов с *N*-(4,4-диэтоксибутил)-пиримидин-2-амином.

Практическая значимость работы. Разработан простой и удобный в реализации метод синтеза ранее неизвестных 2-(пиразол-4-ил)пирролидин-1-карбоксамидов взаимодействием 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин с производными пиразол-5-она в присутствии кислотного катализатора.

Разработан новый метод синтеза ранее неизвестных 1-сульфонил-2-(пиразол-4-ил)пирролидинов и 1-сульфонил-2-(пиразолидин-1-ил)пирролидинов, базирующийся на кислотно-катализируемом взаимодействии *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов либо 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов с пиразол-5-онами и 1-фенил-3-пиразолидоном, соответственно.

Впервые получены различные 2-(2-(гетероциклил)пирролидин-1-ил)пиримидины взаимодействием некоторых гетероциклических *C*-нуклеофилов с *N*-(4,4-диэтоксибутил)-пиримидин-2-амином в присутствии трифторуксусной кислоты.

Впервые получены производные 1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-она, содержащие сульфониламидные заместители, на основе реакции *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидов и 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов с 3-амино-1-фенил-2-пиразол-5-оном в присутствии трифторуксусной кислоты.

Синтезировано **43** новых 2-замещенных производных пирролидина и установлено, что некоторые из синтезированных соединений эффективно подавляют рост и формирование бактериальных биопленок штаммами *V. aquamarinus* DSM 26054 и *A. calcoaceticus* VKPM B-10353 в диапазоне концентраций $1x10^{-9}$–$1x10^{-7}$ М.

На защиту выносятся следующие положения:

- Метод синтеза 2-(пиразол-4-ил)пирролидин-1-карбоксамидов, основанный на кислотно-катализируемой реакции 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин с производными пиразол-5-она.
- Метод синтеза 1-сульфонил-2-(пиразол-4-ил)пирролидинов и 1-сульфонил-2-(пиразолидин-1-ил)пирролидинов на основе катализируемой трифторуксусной кислотой реакции *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов (1-сульфонил-2-этоксипирролидинов) с пиразол-5-онами и 1-фенил-3-пиразолидоном, соответственно.
- Синтез 2-(2-(гетероциклил)пирролидин-1-ил)пиримидинов, основанный на взаимодействии *N*-(4,4-диэтоксибутил)-пиримидин-2-амина с гетероциклическими *C*-нуклеофилами в присутствии трифторуксусной кислоты.
- Синтез 1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-онов, содержащих сульфониламидные заместители, на основе кислотно-катализируемой реакции 3-амино-1-фенил-2-пиразол-5-она с *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидами или 1-сульфонил-2-этоксипирролидинами.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на российских и международных конференциях: Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» (г. Новосибирск, 2017); XX Молодёжная школа-конференция по органической химии (г. Казань, 2017); WSOC 2018 «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» и школа-конференция молодых ученных «Органическая химия: традиции и современность» (г. Москва, 2018); IX научная конференция молодых учёных «Инновации в химии: достижения и перспективы» (г. Москва, 2018); XXI Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием) (г. Нижний Новгород, 2018); V Всероссийская конференция по органической химии с международным участием (г. Владикавказ, 2018); III Международная школа-конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Материалы и технологии XXI века» (г. Казань, 2018); WSOC 2019 «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» и школа-конференция молодых ученных «Органическая химия: традиции и современность» (г. Москва, 2019); XXII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием) (г. Нижний Новгород, 2019); The Fifth International Scientific Conference «Advances in synthesis and complexing (Moscow, 2019); Markovnikov Congress on Organic Chemistry (Moscow-Kazan, 2019); XXI Mendeleev congress on general and applied chemistry (Saint Petersburg, 2019); Всероссийская конференция «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем (АКС-2019)» (г. Москва, 2019).

Публикации. Диссертант является соавтором 20 публикаций, из них 7 статей; основное содержание работы изложено в 4 статьях 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 ^{1}H, ^{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 биомишеней вне их активного центра. Молекулярно-фармакологический анализ связи «химическая структура – биологическая активность» с целью отбора перспективных препаратов, действующих на патогенез за-

болеваний» (№ 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» (Рег. № НИОКТР АААА-А18-118040390114-8, 2018 г. – по настоящее время). Работа поддержана Российским научным фондом (грант № 16-13-10023), Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 14-03-31365 мол_а), грантом президента Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских учёных – докторов наук (№ МД-585.2019.3).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 132 страницах машинописного текста, включает 13 рисунков, 70 схем, 6 таблиц и 213 библиографических ссылок. Работа состоит из введения, 3 глав, список использованной литературы, списка сокращений, заключения и двух приложений. Первая глава посвящена обзору по синтезу производных пирролидина, имеющих во втором положении гетероциклический заместитель. Вторая глава содержит обсуждение полученных результатов. В третьей главе приведено описание экспериментов и спектральные характеристики полученных соединений. В приложения вынесены корреляционные спектры ЯМР некоторых синтезированных соединений, а также возможный механизм образования некоторых соединений.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** показаны актуальность работы, научная новизна и практическая значимость, сформулированы цель и задачи исследования. В **литературном обзоре** (глава 1) рассмотрены основные подходы к синтезу 2-(гетеро)арилпирролидинов. Методы синтеза этих соединениий можно разделить на две группы: модификацию производных пирролидина и формирование пирролидинового цикла из ациклических предшественников. Существенными недостатками известных методов являются использование дорогостоящих катализаторов и/или реагентов, жёсткие условия реакции. Необходимость предварительного, зачастую многостадийного и трудоёмкого, синтеза исходных соединений также является препятствием для расширения круга синтезированных 2-(гетарил)пирролидинов. Следует отметить, что ранее нами был разработан подход к 2-арилзамещенным производным пирролидина, основанный на катализируемой кислотой внутримолекулярной циклизации 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин и *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов в присутствии фенолов. Мы предположили, что использование в этой реакции гетероциклических нуклеофилов вместо фенолов позволит осуществить нам синтез пирролидинов, имеющих гетероциклический заместитель во втором положении пирролидинового цикла.

1. Взаимодействие производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина с пиразолонами: синтез новых 2-замещенных пирролидинов (обсуждение результатов)

1.1. Синтез исходных функционализированных производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина

Исходные 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевины **1а-з** были получены по известным методикам: 1) соединения **1б-ж** – взаимодействием производных анилина с 1,1'-карбонилдиимидазолом и последующей обработкой образующихся 1*H*-имидазол-1-карбоксамидов 4,4-диэтоксибутан-1-амином (γ-аминоацеталем); 2) соединения **1а,з** - взаимодействием 4,4-диэтоксибутан-1-амина с соответствующими изоцианатами в бензоле (Схема 1).

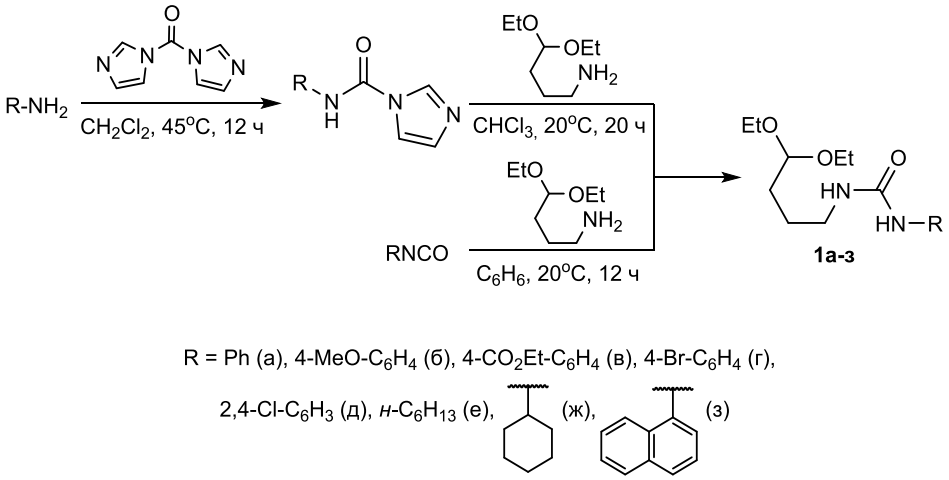


Схема 1

Для синтеза *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов **2а-к** и 2-этоксипирролидинов **3и,к** был выбран разработанный нами ранее подход, заключающийся во взаимодействии 4,4-диэтоксибутан-1-амина с сульфохлоридами в присутствии триэтиламина, при этом структура образующегося продукта (ациклический *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламид или *N*-замещённый 2-этоксипирролидин) определяется порядком смешивания исходных реагентов (Схема 2).

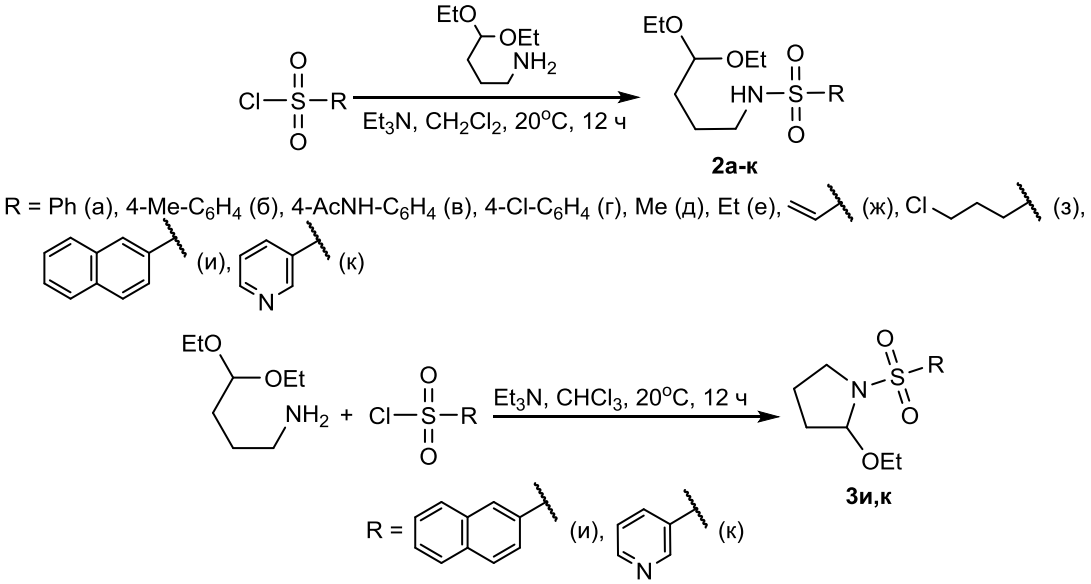


Схема 2

Синтез *N*-(4,4-диэтоксибутил)пиримидин-2-амина **4** осуществлялся по литературной методике, заключающейся во взаимодействии 4,4-диэтоксибутан-1-амина с 2-хлорпиримидином в присутствии поташа в ацетонитриле (Схема 3).

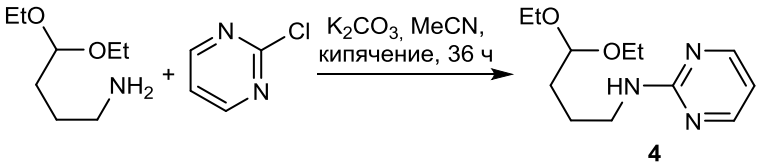


Схема 3

2. Взаимодействие функционализированных производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина с пиразол-5-онами

Как уже отмечалось, в основу настоящего исследования легло предположение, что внутримолекулярная циклизация функционализированных производных 4,4-диэтоксибутан-

1-амина в присутствии гетероциклических нуклеофилов может привести к 2-(гетероарил)-замещённым пирролидинам. В качестве гетероциклических нуклеофилов нами были выбраны производные пиразол-5-она. Выбор этих соединений был обусловлен несколькими факторами: способностью вступать во взаимодействие с электрофильными реагентами, в том числе и синтетическими эквивалентами ацеталей – альдегидами; биологической активностью этих соединений, а также их синтетической доступностью и возможностями для дальнейшей модификации. Следует также отметить, что, несмотря на широкий ряд описанных в литературе 2-(гетеро)арилпирролидинов, производные пирролидина, имеющие в своём составе пиразолоновый фрагмент, ранее известны не были.

2.1. Взаимодействие 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин с пиразол-5-онами

Первоначально нами было изучено влияние условий (природа и объем растворителя, катализатор) на протекание реакции 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин с производными пиразол-5-она в присутствии кислотного катализатора с использованием в качестве модельных соединений 1-фенил-3-метилпиразол-5-она **5a** и 1-(4,4-диэтоксибутил)-3-фенилмочевины **1a** (Схема 4). Выбор модельных соединений был обусловлен доступностью как используемого при синтезе ацеталя **1a** фенилизоцианата, так и пиразол-5-она **5a**. Следует отметить, что в ходе реакции наблюдалось образование ранее описанного производного 2,3′-биспиррола **8a,** а также следовых количеств соединения **7a** в качестве побочных продуктов реакции. Предполагаемый механизм образования соединений **6a**, **7a** и **8a** приведён на схеме 5 и обсуждается ниже. Наибольшего выхода целевого соединения **6a** удалось добиться при проведении реакции в бензоле при большом разбавлении в присутствии эквимольного количества трифторуксусной кислоты при комнатной температуре. Эти условия были выбраны нами в качестве оптимальных для дальнейших исследований.

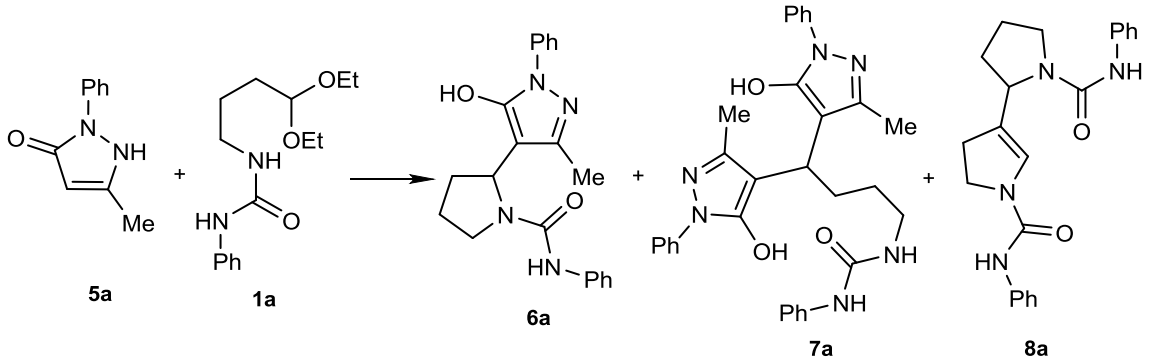


Схема 4

Структура полученного соединения **6a** была подтверждена данными ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии. Замещение происходит в четвёртом положении пиразолонового кольца, что подтверждается отсутствием протона C^{4}H в спектрах ^{1}H ЯМР соединения **6a**, а также данными 2D ЯМР-спектроскопии. Следует также отметить, что согласно данным ЯМР ^{1}H и ^{13}C-спектроскопии, соединение **6a** в растворе ДМСО-d_6 существует в виде енольного таутомера, а в растворе $(CD_3)_2CO$ – в виде кето-формы.

С учётом ранее полученных данных, нами был предложен механизм образования 2-пиразолилпирролидинов **6** (Схема 5, **I**). Первой стадией реакции является образование катиона оксония **А** из исходного ацеталя путём протонирования атома кислорода и элиминирования молекулы этанола. Последующая внутримолекулярная циклизация этого катиона приводит к иону иминия **В** через промежуточный 2-этоксипирролидин **Б**. Катион 1-пирролиния **В** в дальнейшем взаимодействует с молекулой пиразол-5-она **5** с образованием промежуточной частицы **Г**. Дальнейшее элиминирование протона приводит к образованию 2-пиразолилпирролидина **6**.

Конкурирующий процесс, в который может вступать катион **В**, заключается в его депротонировании с образованием енамида **Д** (Схема 5, **II**). Последующая реакция этого про-

межуточного соединения со вторым катионом иминия **В** приводит к образованию производного биспиррола **8а**. Очевидно, что снижение нуклеофильности пиразол-5-она **5** приводит к уменьшению скорости его взаимодействия с катионом иминия **В**. При этом вклад направления реакции, приводящего к образованию биспиррола **8**, увеличивается.

Образование производного бис(пиразолил)метана **7** можно объяснить взаимодействием оксониевого катиона **А** с молекулой пиразол-5-она **5**, приводящим к промежуточному эфиру **З** (Схема 5, **III**). Последующее протонирование этоксильной группы и элиминирование молекулы этанола приводит к карбкатиону **И**. В дальнейшем этот карбкатион взаимодействует со второй молекулой пиразол-5-она, приводя к конечному соединению **7**. Поскольку скорость внутримолекулярной циклизации катиона **А** выше, чем скорость межмолекулярной реакции этого же катиона с пиразол-5-оном **5**, вклад этого направления в общий результат реакции невелик, и соединение **7** образуется лишь в следовых количествах.

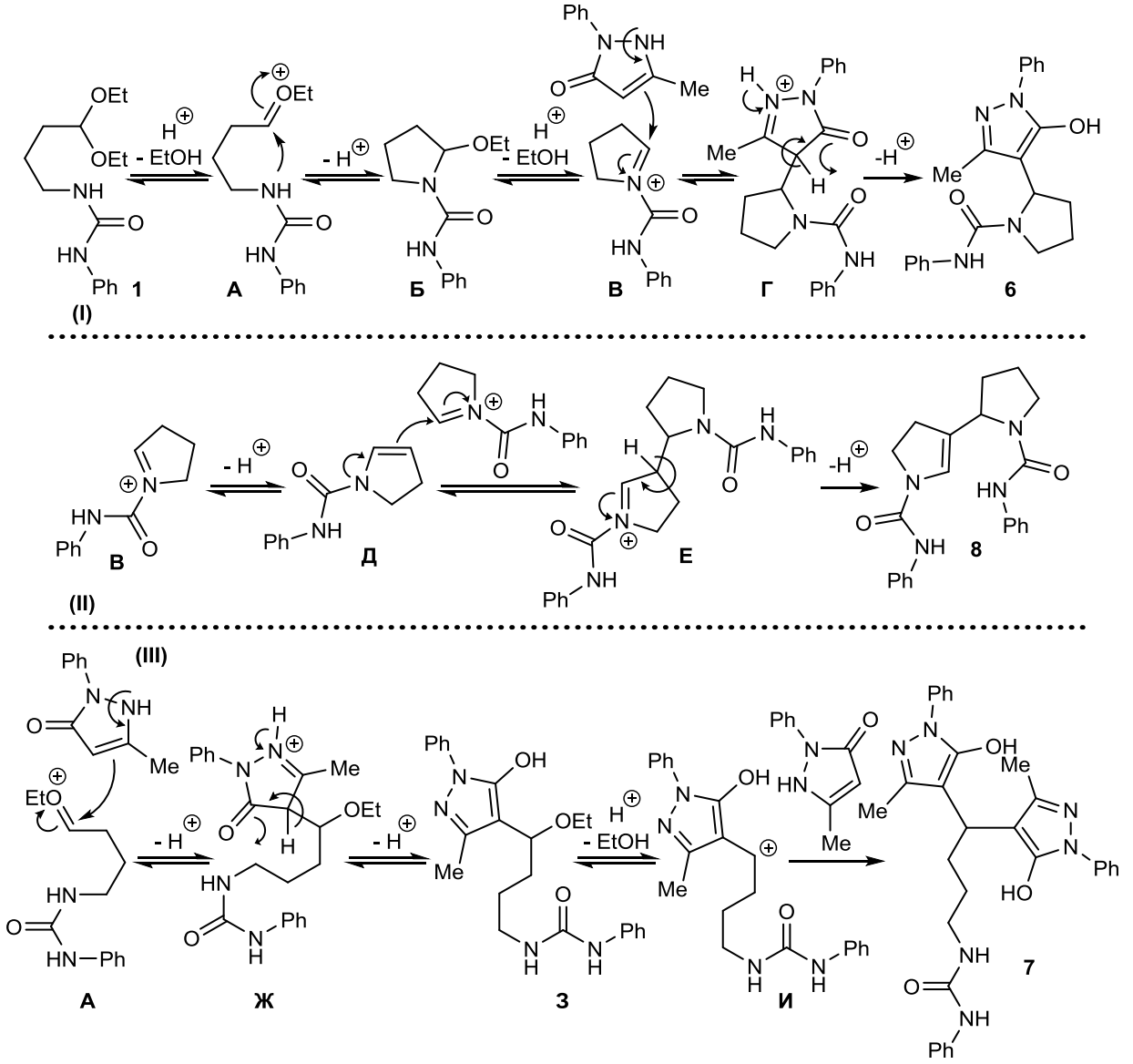
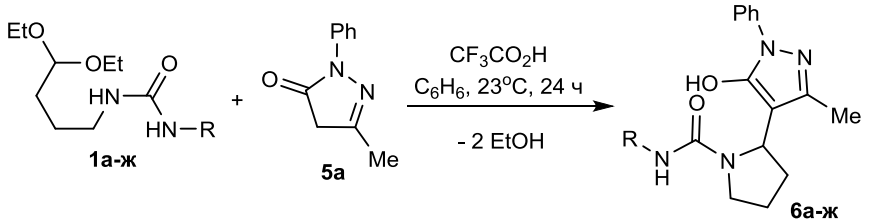


Схема 5

В дальнейшем нами было изучено влияние заместителей в мочевинах **1а-ж** на протекание реакции с использованием пиразол-5-она **5а** в качестве модельного соединения. Продуктами реакции во всех случаях оказались гетероциклические соединения **6а-ж** – производные 2-пиразолилпирролидина (Схема 6). Структуры целевых соединений были подтверждены методами ИК и ЯМР $^{1}H/^{13}C$-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии.



R = Ph (а), 4-MeO-C_6H_4 (б), 4-CO_2Et-C_6H_4 (в), 4-Br-C_6H_4 (г),

2,4-Cl-C_6H_3 (д), n-C_6H_{13} (е), (ж),

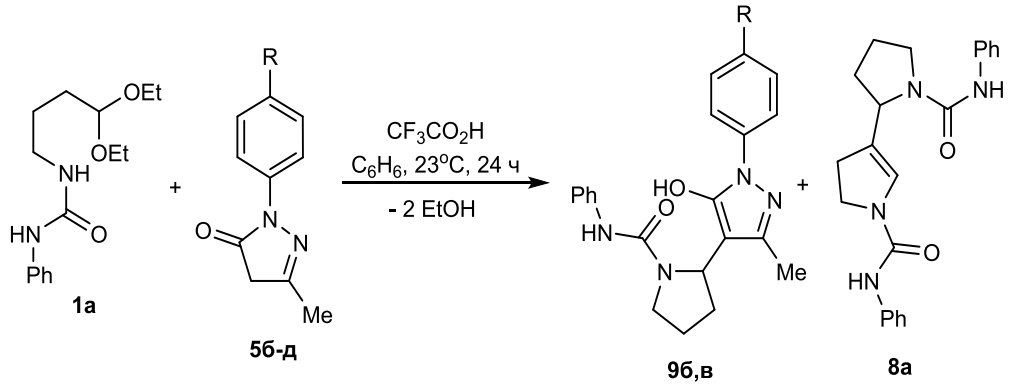
Схема 6

Следует отметить, что взаимодействие пиразолона **5а** с 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевиной **1б**, содержащей электронодонорную метоксигруппу, приводит к образованию продукта **6б** с выходом 80% (Таблица 1, №2), тогда как наличие электроноакцепторного карбоксильного заместителя в мочевине **6в** снижает выход целевого продукта до 15% (Таблица 1, №3). Этот факт согласуется с нашими предыдущими наблюдениями и может быть объяснён уменьшением электронной плотности на атомах азота мочевины, что препятствует внутримолекулярной циклизации, приводящей к замыканию пирролидинового кольца в соответствии со схемой 5 (направление **I**).

Таблица 1 Синтез 2-пиразолилпирролидинов **6а-ж**.

№	Соединение	R	Выход соединений 6а-ж, %
1	**6а**	Ph	95
2	**6б**	4-MeO-C_6H_4	80
3	**6в**	4-CO_2Et-C_6H_4	15
4	**6г**	4-Br-C_6H_4	69
5	**6д**	2,4-Cl-C_6H_3	29
6	**6е**	*н*-C_6H_{13}	57
7	**6ж**	циклогексил	59

Далее нами было изучено влияние ароматического заместителя в пиразол-5-онах на протекание реакции (Схема 7). Исходные пиразол-5-оны **5б-д** были получены по известной методике взаимодействием соответствующих арилгидразинов с ацетоуксусным эфиром. В качестве модельного соединения была выбрана 1-(4,4-диэтоксибутил)-3-фенилмочевина **1а**. Взаимодействие этого соединения с пиразол-5-оном **5б**, содержащим у атома азота 4-метилфенильный заместитель, привело к образованию производного пирролидина **9б** с выходом 57% (Таблица 2, №1). Взаимодействие ацеталя **1а** с пиразол-5-оном **5в**, содержащим 4-хлорфенильный заместитель, привело к 2-пиразолилпирролидину **9в** с выходом 35% (Таблица 2, №2). Пиразол-5-оны **5г,д**, содержащие в фенильном заместителе нитрогруппу и карбоксильную группу, не вступили в реакцию с ацеталем **1а** (Таблица 2, №3,4). Из реакционной смеси были выделены исходные пиразол-5-оны **5г,д** и биспиррол **8а** – продукт циклизации 1-(4,4-диэтоксибутил)-3-фенилмочевины. Вероятно, наличие электроноакцепторной группы в фенильном заместителе пиразол-5-она приводит к снижению электронной плотности на атоме углерода в четвёртом положении гетероцикла, и, таким образом, препятствует протеканию реакции. В соответствии со схемой 5, основным продуктом реакции при этом становится производное 2,3′-биспиррола **8**. Структуры соединений **9б,в** были подтверждены методами ИК и ЯМР ^{1}H/^{13}C-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии.



R = Me (б), Cl (в), NO_2(г), COOH (д)

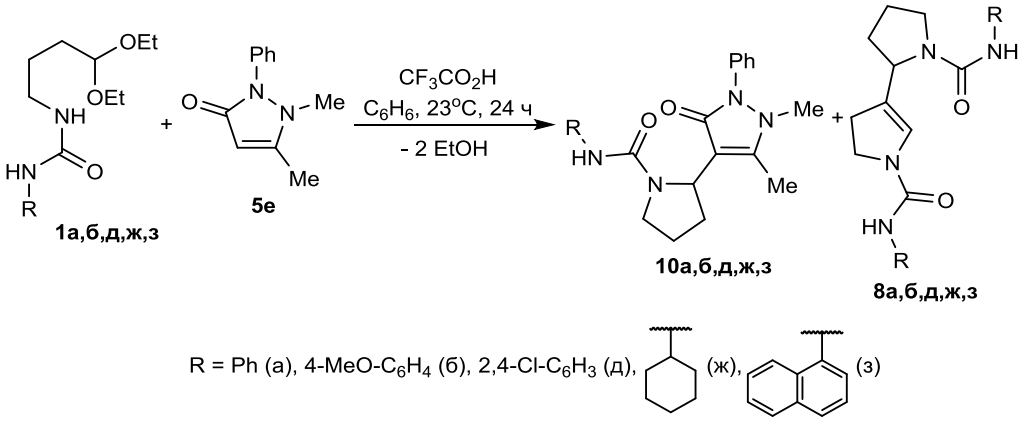
Схема 7

Таблица 2 Синтез 2-пиразолилпирролидинов **9б,г**.

№	Соединение	R	Выход соединений 9б-д, %
1	**9б**	Me	57
2	**9в**	Cl	35
3	**9г**	NO_2	–[a]
4	**9д**	COOH	–[a]

[a] *Выделяли биспиррол **8а**.*

В ходе дальнейших исследований было установлено, что 1-фенил-2,3-диметилпиразол-5-он **5е** (феназон, торговая марка «антипирин», лекарственное средство, анальгетик и антипиретик из группы пиразолонов) также вступает во взаимодействие с 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевинами **1а,б,д,ж,з**. Реакция проводилась в присутствии 1 эквивалента трифторуксусной кислоты в бензоле при комнатной температуре и привела к образованию производных пирролидина **10а,б,д,ж,з** (Схема 8). Выходы полученных соединений приведены в таблице .



R = Ph (а), 4-MeO-C_6H_4 (б), 2,4-Cl-C_6H_3 (д), (ж), (з)

Схема 8

Таблица 3 Синтез 2-пиразолилпирролидинов **10а,б,д,ж,з**.

№	Соединение	R	Выход соединений 10а,б,д,ж,з, %
1	**10а**	Ph	69
2	**10б**	4-MeO-C_6H_4	36
3	**10д**	2,4-Cl-C_6H_3	70
4	**10ж**	циклогексил	67
5	**10з**	1-нафтил	71

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

ственная геометрия соединения **10б** была дополнительно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 1).

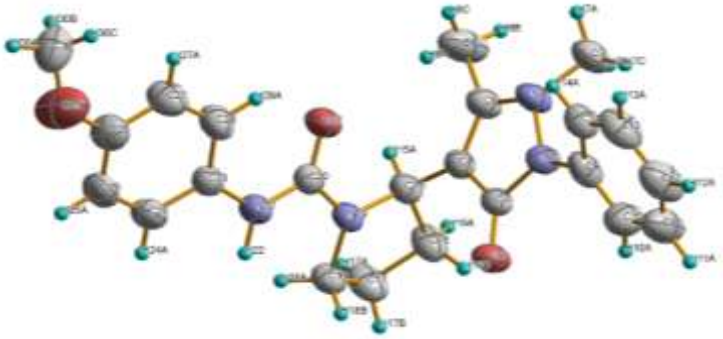
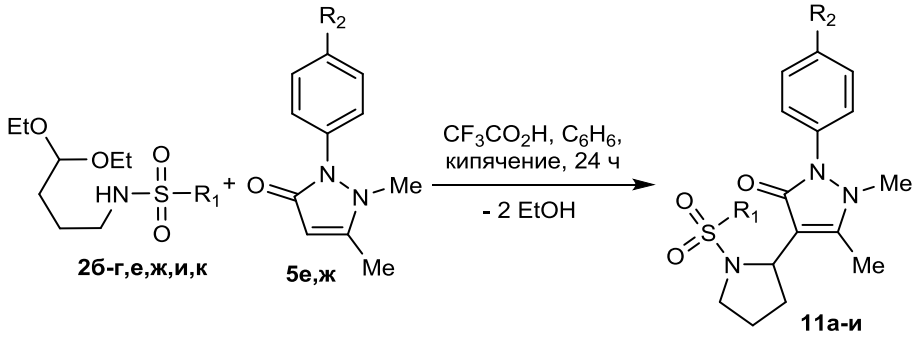


Рисунок 1 Структура соединения **10б** в кристалле согласно данным РСА.

2.2. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов с пиразол-5-онами

Известно, что амидная и сульфонамидная группы изостеричны и обладают сходными электронными характеристиками. Мы предположили, что *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамиды способны вступать в реакцию с электронно-насыщенными ароматическими соединениями в кислых средах аналогично 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевинам. В качестве модельного соединения нами был выбран *N*-(4,4-диэтоксибутил)-4-метилбензенсульфонамид **2б**. Взаимодействие этого соединения с 1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-оном (антипирином) **5е** в бензоле в присутствии эквимольного количества трифторуксусной кислоты при комнатной температуре не привело к образованию целевого пирролидина **11а**. Согласно данным ^{1}H ЯМР-спектроскопии, в реакционной смеси присутствовали исходный антипирин **5е** и 2-этоксипирролидин **3в**. Примечательно, что в случае 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин **1** образования стабильных в условиях реакции 2-этоксипирролидинов нами ни разу не наблюдалось. Проведение реакции сульфониламида **2б** и антипирина **5е** в присутствии 1 эквивалента трифторуксусной кислоты в кипящем бензоле привело к целевому соединению **11а** с выходом 31% (Схема 9). Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидов **2б-г,е,ж,и,к**, имеющих алкильные, арильные и гетероарильные заместители у атома серы, с пиразол-5-онами **5е,ж** в этих условиях также привело к образованию целевых соединений **11а-и**. Какого-либо явно выраженного влияния заместителей у атома серы на протекание реакции при этом не наблюдалось.



2: R_1 = 4-Me-C_6H_4 (б), 4-AcNH-C_6H_4 (в), 4-Cl-C_6H_4 (г), Et (е), (ж), (и), (к)
5: R_2 = H (е); Me (ж);
11: R_1 = 4-Me-C_6H_4, R_2 = H (а); R_1 = 4-AcNH-C_6H_4, R_2 = H (б); R_1 = 4-Cl-C_6H_4, R_2 = H (в);
R_1 = Et, R_2 = H (г); R_1 = , R_2 = H (д); R_1 = , R_2 = H (е); R_1 = , R_2 = H (ж);
R_1 = 4-Me-C_6H_4, R_2 = Me (з); R_1 = 4-AcNH-C_6H_4, R_2 = Me (и)

Схема 9

Структуры всех полученных продуктов была подтверждена данными ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии. Пространственная геометрия соединения **11з** была установлена методом рентгеноструктурного анализа. (Рисунок 2).

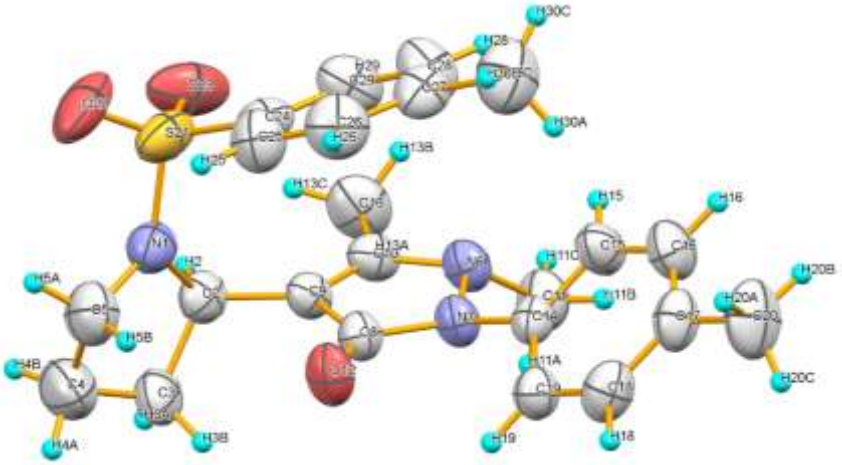


Рисунок 2 Структура соединения **11з** в кристалле, согласно данным РСА.

Как уже говорилось выше, в ряде случаев в ходе реакции *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидов **2** с пиразол-5-онами **5е,ж** мы фиксировали наличие в реакционной смеси 2-этоксипирролидинов **3**. Мы предположили, что эти соединения могут быть одними из интермедиатов при образовании 2-пиразолилпирролидинов, так же, как и в случае с 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевинами (см. схему 5, направление **I**, интермедиат **Б**). Чтобы подтвердить данную гипотезу, нами была проведена реакция антипирина **5е** с 2-этоксипирролидинами **3и,к** в бензоле в присутствии 1 эквивалента трифторуксусной кислоты при кипячении (Схема 10). Продуктами этой реакции также оказались 2-(пиразолил)пирролидины **11е,ж**. Выход целевых соединений составил 50-63%.

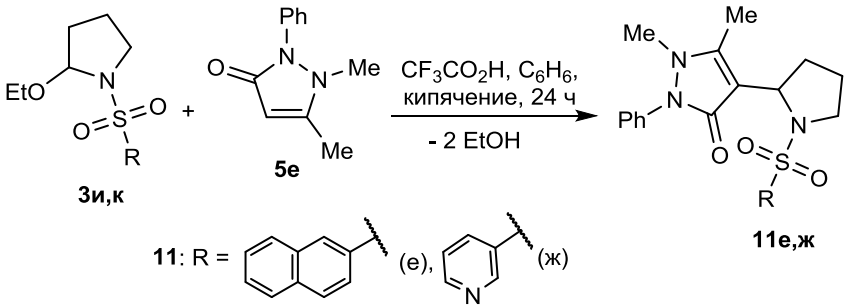


Схема 10

Структура всех полученных продуктов была подтверждена данными ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии. Кроме того, структура соединения **11е** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (Рисунок 3).

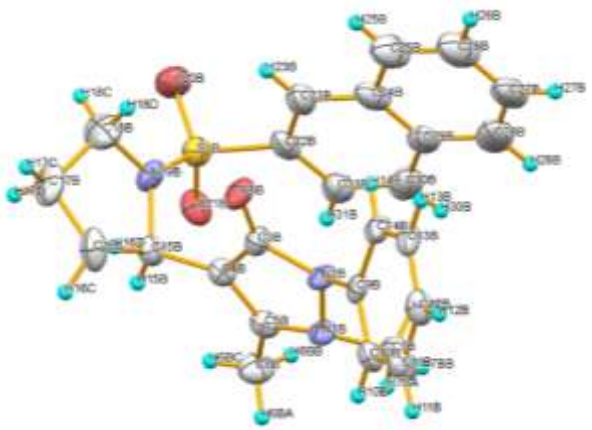


Рисунок 3 Структура соединения **11е** в кристалле, согласно данным РСА.

2.3. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов с 1-фенил-3-пиразолидоном

На следующей стадии нами была изучена возможность использования в этой реакции в качестве нуклеофила насыщенного аналога пиразол-5-онов – 1-фенил-3-пиразолидона (фенидона). Оказалось, что взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидов **2а-з** и 2-этоксипирролидинов **3и,к** с фенидоном приводит к 2-(пиразолидин-1-ил)пирролидинам **12а-к** – продуктам *N*-алкилирования фенидона (Схема 11). Согласно данным ЯМР ^{1}H, при этом наблюдалось и образование незначительных количеств продуктов *C*-алкилирования **13а-к**. Тем не менее, выделить их в индивидуальном виде нам не удалось. Образование соединений **12а-к**, вероятно, протекает путём взаимодействия промежуточного циклического катиона иминия **B** с енольной формой пиразолидона по схеме реакции Манниха (Схема 12). Примечательно, что производные карбоновых кислот, как циклических, так и ациклических, обычно взаимодействуют с катионами иминия в присутствии либо сильных оснований, либо комбинации кислоты Льюиса и основания. Насколько нам известно, о протекании таких реакций в присутствии кислот Брёнстеда до настоящего момента не сообщалось. Структуры всех полученных продуктов были подтверждены данными ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии.

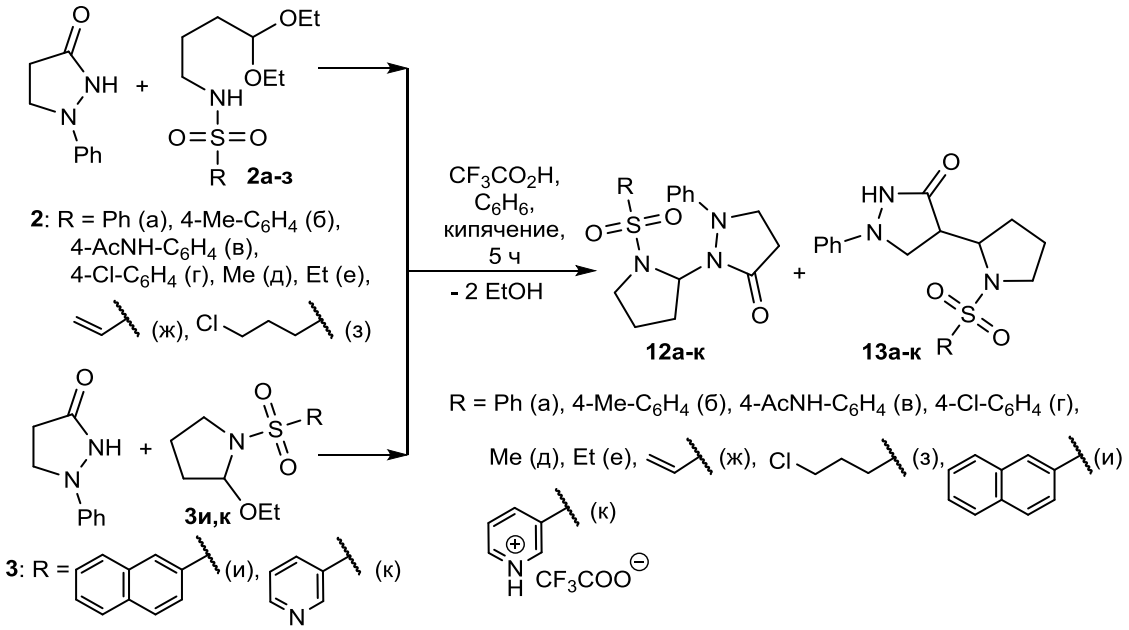


Схема 11

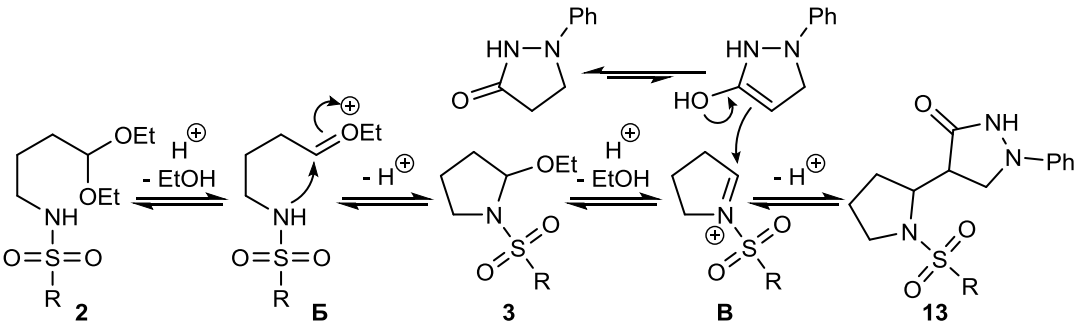


Схема 12

Пространственная геометрия соединения **12б** была установлена методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 4).

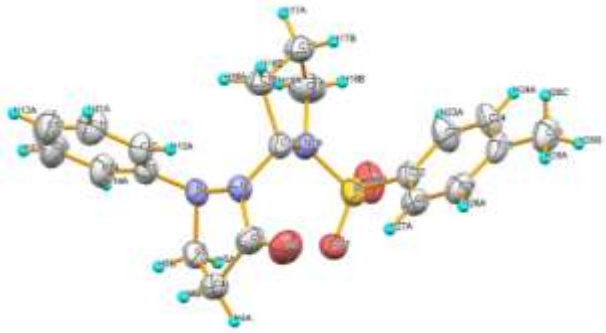


Рисунок 4 Структура соединения **12б** в кристалле, согласно данным РСА.

3. Реакции *N*-(4,4-диэтоксибутил)пиримидин-2-амина с гетероциклическими нуклеофилами

Пиримидиновый фрагмент входит в состав многих известных природных и синтетических биологически активных соединений. Особый интерес вызывают производные пирролидина, содержащие пиримидиновый цикл, в связи с их высокой фармакологической активностью. Производные 2-(пирролидин-1-ил)пиримидина являются антагонистами ваниллоидного рецептора 1 и модуляторами рецептора инсулиноподобного фактора роста 1, а также способны ингибировать целый ряд ферментов: фосфодиэстеразу 5, изоцитратдегидрогеназу 1, эндотелинпревращающий фермент 1 и белок сосудистой адгезии 1. Имеются данные об антиоксидантных и антибактериальных свойствах этих соединений и их влиянии на клеточный цикл.

Ранее в нашей лаборатории была показана возможность получения 2-(2-арилпирролидин-1-ил)пиримидинов на основе реакции некоторых фенолов с *N*-(4,4-диэтоксибутил)-пиримидин-2-амином **4**. Мы предположили, что аналогичным образом будут взаимодействовать с соединением **4** и гетероциклические нуклеофилы. Для проверки этого предположения нами было осуществлено взаимодействие ацеталя **4** с рядом гетероциклических соединений, в первую очередь представляющих интерес с точки зрения их биологической активности. В качестве таковых были выбраны 4-гидроксикумарин, входящий в состав многих биологически активных соединений, 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он, структурный фрагмент которого является составной частью антибиотика миксопиронина, а также уже упоминавшийся феназон – лекарственное средство, анальгетик и антипиретик из группы пиразолонов. Реакция проводилась в толуоле при комнатной температуре в присуствии 1 эквивалента трифторуксусной кислоты. Во всех случаях продуктами реакции являлись соответствующие 2-(пирролидин-1-ил)пиримидины **14а-в**, выделенные в виде трифторацетатов (Схема 13).

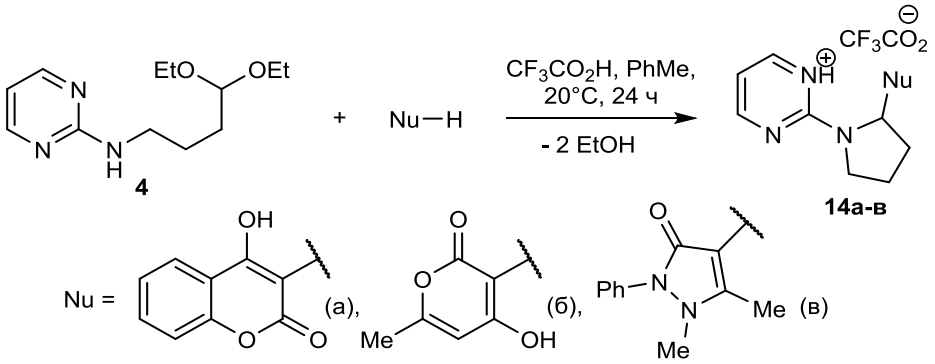


Схема 13

Структуры всех полученных продуктов были подтверждены данными ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии. Рентгеноструктурное исследование позволило определить пространственную геометрию соединений **14б,в**. В качестве примера на рисунке 5 представлена структура соединения **14б**. Следует отметить, что соединение **14б** было охарактеризовано данными РСА в виде свободного основания, а соединение **14в** – в виде трифторацетата.

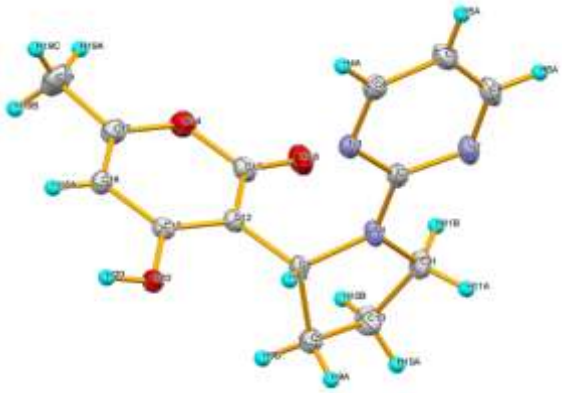


Рисунок 5 Структура соединения **14б** в кристалле, согласно данным РСА.

4. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидов с 3-амино-1-фенил-2-пиразол-5-оном

На следующем этапе исследований нами было изучено взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов с 1-фенил-4-аминопиразол-5-оном **15** на примере соединения **2г**. По аналогии с уже изученными реакциями *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов с производными пиразол-5-она мы предполагали, что это реакция приведёт к образованию соответствующих 2-(пиразолил)пирролидинов. Однако неожиданно оказалось, что результатом взаимодействия *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламида **2г** с аминопиразолоном **15** в присутствии эквимольного количества трифторуксусной кислоты является полициклическое производное 1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-она **16г**, выделенное из реакционной смеси с выходом 35% (Схема 14).

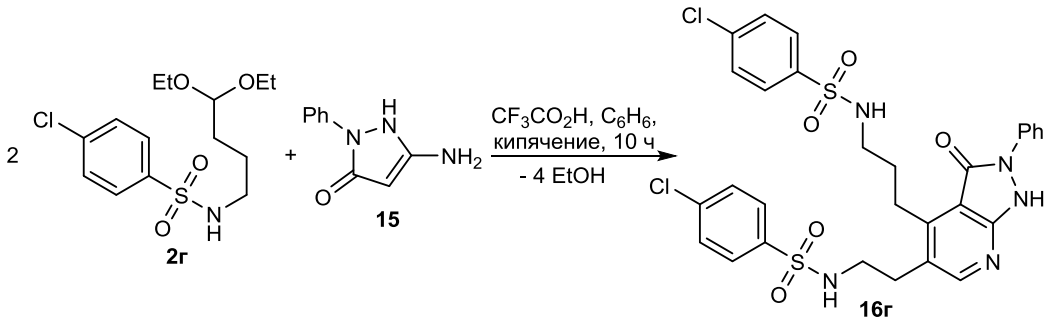


Схема 14

Структура полученного соединения была подтверждена совокупностью данных ^{1}H, ^{13}C ЯМР-спектроскопии. Окончательно структура соединения **16г** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (Рисунок 6).

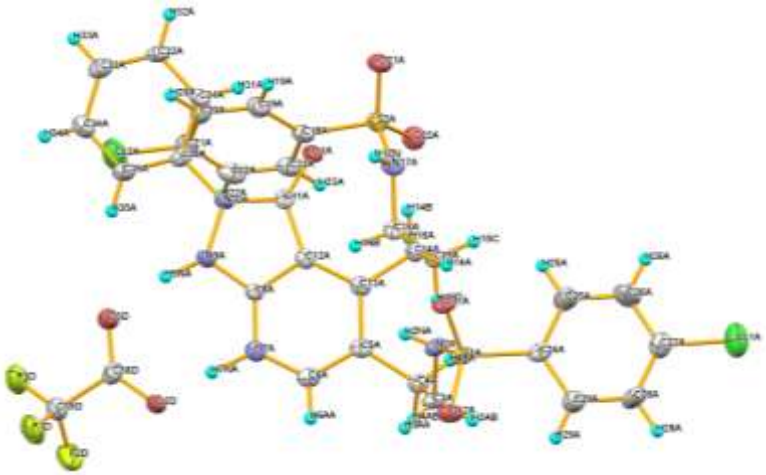


Рисунок 6 Структура соединения **16г*CF$_3$COOH** в кристалле согласно данным РСА.

Следует отметить, что в литературе отсутствуют примеры синтеза производных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов в результате двухкомпонентной реакции алифатических ацеталей или альдегидов с аминопиразолонами, равно как и сведения о пиразоло[3,4-*b*]пиридинах, имеющих в своём составе сульфониламидные фрагменты.

Учитывая вышесказанное, дальнейшее изучение обнаруженной нами реакции представляло значительный интерес. В ходе проведённых исследований было установлено, что *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламиды **2а,б,г-е,з**, содержащие как арильные, так и алкильные заместители у атома серы, также взаимодействуют с аминопиразолоном **15** с образованием 1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-онов **16а,б,г-е,з** (Схема 15). Выходы соединений **16а,б,г-е,з** суммированы в таблице 4. Как видно из приведённых данных, какого-либо явно выраженного влияния заместителя у атома серы на протекание реакции и выход целевых соединений не наблюдается. Во всех случаях выход продуктов колеблется в пределах 42-67%, за исключением соединений **16г** и **16з**, выделенных с выходом 35 и 17%, соответственно.

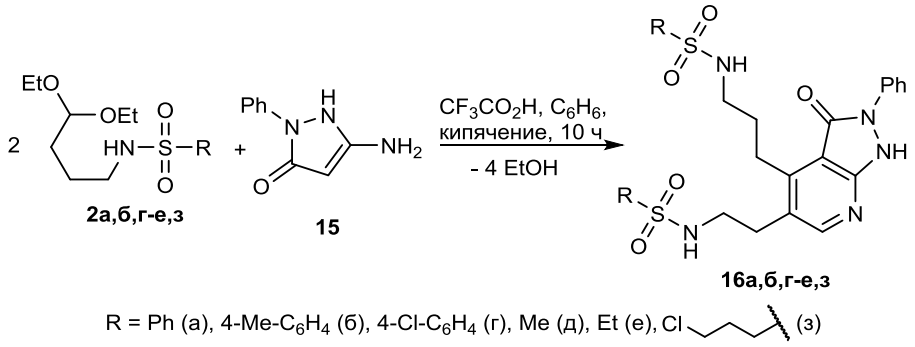


Схема 15

Таблица 4 Синтез производных пиразоло[3,4-*b*]пиридина **16а,б,г-е,з**.

№	Соединение	R	Выход 16а,б,г-е,з, %
1	**16а**	Ph	67
2	**16б**	4-Me-C_6H_4	42
3	**16г**	4-Cl-C_6H_4	35
4	**16д**	Et	65
5	**16е**	Me	51
6	**16з**	Cl	17

Поскольку ранее было показано, что пирролидиновый цикл в 2-арил- и 2-этоксипирролидинах способен раскрываться в кислой среде, нами на примере соединения **3а** была дополнительно изучена возможность использования в этой реакции 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов. Оказалось, что продуктом взаимодействия 2-этоксипирролидина **3и** и аминопиразолона **15** также является бициклическое соединение **16и** (Схема 16).

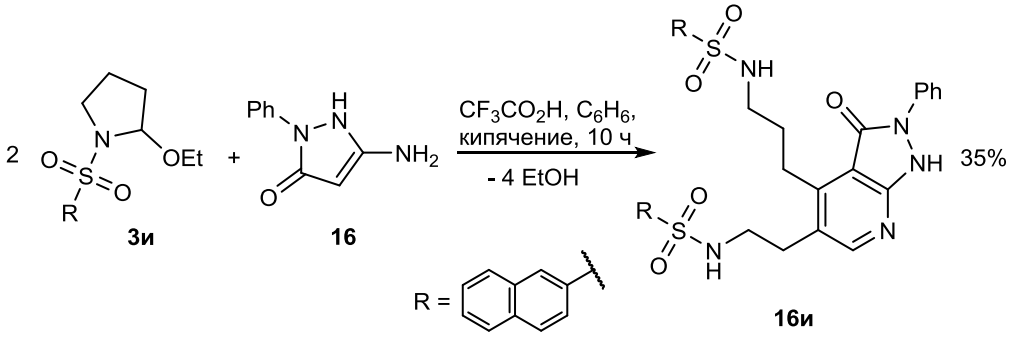


Схема 16

Структура всех полученных соединений была подтверждена данными ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, кроме того, структура соединения **16б** была дополнительно подтверждена комплексом гомо- и гетерокорреляционных ЯМР-экспериментов (^{1}H-^{1}H COSY, ^{1}H-^{13}C HSQC, ^{1}H-^{13}C HMBC, ^{1}H-^{15}N HMBC).

Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 17. В соответствии с ним, первой стадией реакции является хорошо известный процесс – образование имина **Г** из исходного ацеталя **2** и аминопиразолона **15**, катализируемое кислотой. Последующее взаимодействие имина **Г** с карбокатионом **А**, генерируемым из исходного ацеталя, приводит к промежуточному соединению **Е**. Возможность протекания этой реакции в ряду производных пиразол-5-она подтверждается как нашими исследованиями, так и литературными данными. Протонирование этоксильной группы этого соединения и последующее элиминирование молекулы этанола приводит к образованию карбокатиона **Ж**. Последующая таутомеризация имина **Ж** в енамин **З** и внутримолекулярная циклизация с участием π-электронов кратной связи приводит к производному тетрагидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-она **К**. Наконец, окисление этого промежуточного соединения кислородом воздуха приводит к конечным ди-

гидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-онам **16**. Следует отметить, что образование соединений, аналогичных интермедиату **К** и их дальнейшее окисление кислородом воздуха до конечных продуктов отмечается и в многочисленных примерах синтеза дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-онов путём конденсации аминопиразолона **15** с α,β-непредельными карбонильными соединениями.

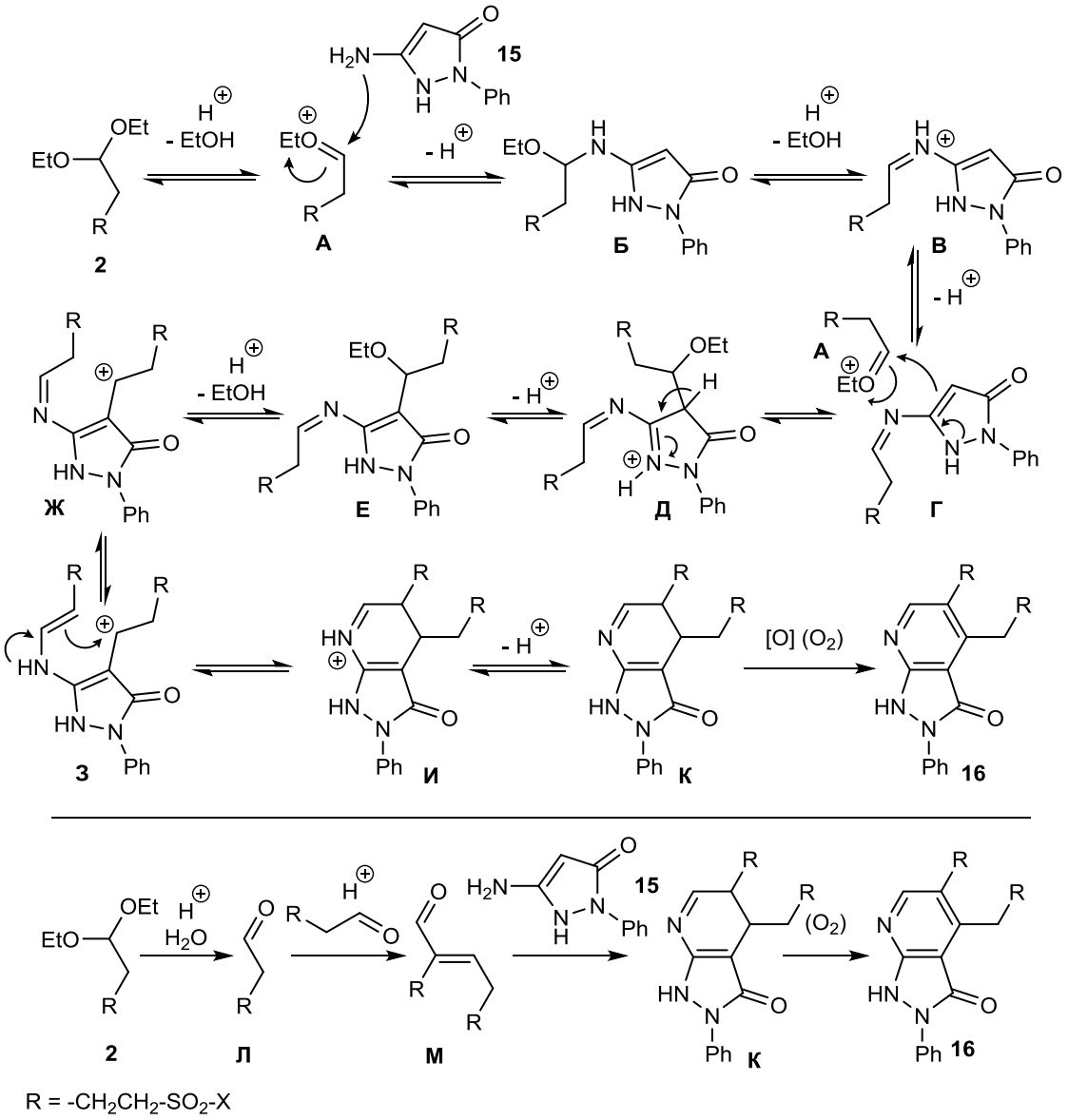


Схема 17

Образование тех же соединений можно объяснить и альтернативным механизмом – гидролизом исходных ацеталей до соответствующих альдегидов **Л**, их хорошо известной кислотно-катализируемой кротоновой конденсацией и последующим взаимодействием образовавшихся α,β-непредельных альдегидов **М** с аминопиразолоном **15** в соответствии с ранее описанными аналогичными реакциями. Выбрать какой-либо из этих механизмов на основании имеющихся данных представляется затруднительным. Следует отметить, что имеется также возможность взаимодействия аминопиразолона **15** с катионом оксония **А** с образованием 4-замещенного пиразолона. Однако, поскольку продуктом реакции в этом случае является не 4,5-диалкилтетрагидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-он **16**, а изомерное ему 5,6-дизамещенное производное, этот механизм был исключён из рассмотрения.

Таким образом, в результате проведённых исследований было обнаружено новое направление кислотно-катализируемой реакции *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов с 3-амино-1-фенил-2-пиразол-5-оном, приводящее к образованию ранее неизвестных производ-

ных дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-онов, имеющих в своём составе сульфониламидные фрагменты.

5. Изучение биологической активности полученных соединений

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

Биоплёнки – сообщество микроорганизмов, прикреплённых к поверхности или границе раздела фаз, в котором клетки погружены в экзополимерный матрикс, состоящий из полисахаридов, белков и ДНК. Более 90% микроорганизмов, встречающихся в природе, существуют в форме биопленок. Микробные биоплёнки ответственны за этиологию и патогенез многих острых и, особенно, хронических бактериальных инфекций у человека. Для большинства бактериальных заболеваний человека и животных более 80% связаны с наличием стабильных бактериальных сообществ, заключённых в биоплёнки. Устойчивость бактерий, обитающих в биоплёнках, к лекарственным препаратам, многократно повышена по сравнению с планктонно растущими бактериями. С учётом этого, поиск агентов, способных 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-объекта штаммов *V. Aquamarinus* DSM 26054 и *Acinetobacter calcoaceticus* ВКПМ В-10353.

Наиболее перспективными для дальнейшего изучения оказались соединения **6а,б**, **11е** и **12б,и**. Значительное ингибирование формирования биопленок для этих соединений наблюдалось при концентрациях $1x10^{-7}$ – $1x10^{-9}$ М. В концентрации $1x10^{-7}$ и $1x10^{-8}$ М наблюдалось ингибирование роста биопленок для обоих штаммов, *V. aquamarinus* DSM 26054 и *A. calcoaceticus* VKPM B-10353. Формирование биоплёнки штаммом *V. aquamarinus* DSM 26054 ингибировалось при наномолярных ($1x10^{-9}$ М) концентрациях исследуемых соединений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан новый метод синтеза производных пирролидина, имеющих во 2 положении цикла гетероциклический фрагмент, основанный на одностадийной кислотно-катализируемой реакции гетероциклических нуклеофилов с *N*-замещёнными производными 4,4-диэтоксибутан-1-амина.
2. Впервые осуществлён синтез ранее неизвестных 2-(пиразол-4-ил)пирролидин-1-карбоксамидов взаимодействием 1-(4,4-диэтоксибутил)-3-арилмочевин и 1-(4,4-диэтоксибутил)-3-алкилмочевин с производными пиразол-5-она в присутствии кислотного катализатора и оптимизированы условия этой реакции. Установлено, что на выход целевых соединений существенное влияние оказывает структура исходных соединений. Наличие в арильном фрагменте 1-(4,4-диэтоксибутил)-3-арилмочевины или пиразол-5-она электроноакцепторных заместителей препятствует протеканию реакции и снижает выход 2-(пиразол-4-ил)пирролидин-1-карбоксамидов, в то время как наличие донорных, напротив, его увеличивает.
3. Разработаны оригинальные методы синтеза ранее неизвестных 1-сульфонил-2-(пиразол-4-ил)пирролидинов, базирующиеся на кислотно-катализируемом взаимодействии *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов либо 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов с пиразол-5-

онами. Обнаружено, что наличие электроноакцепторных заместителей в структуре исходного пиразол-5-она препятствует протеканию этих реакции.

4. Взаимодействием *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфониламидов с насыщенным аналогом пиразол-5-онов – 1-фенил-3-пиразолидоном (фенидоном) – получены первые представители 1-сульфонил-2-(пиразолидин-1-ил)пирролидинов. Показано, что замещению подвергается преимущественно амидный атом азота 1-фенил-3-пиразолидона с образованием продуктов *N*-алкилирования.
5. Впервые осуществлён синтез различных 2-(2-(гетероциклил)пирролидин-1-ил)пиримидинов взаимодействием некоторых гетероциклических *C*-нуклеофилов (4-гидроксикумарин, 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он, 1-фенил-2,3-диметилпиразол-5-он) с *N*-(4,4-диэтоксибутил)-пиримидин-2-амином в присутствии трифторуксусной кислоты.
6. Обнаружена новая реакция – взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидов и 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов с 3-амино-1-фенил-2-пиразол-5-оном в присутствии трифторуксусной кислоты, приводящая к образованию конденсированных гетероциклических соединений – производных 1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-она.
7. Установлено, что некоторые из синтезированных соединений эффективно подавляют рост и формирование бактериальных биопленок штаммами *V. aquamarinus* DSM 26054 и *A. calcoaceticus* VKPM B-10353 в диапазоне концентраций $1x10^{-7}$ – $1x10^{-9}$ М.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

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

1. Smolobochkin, A. V. Acid-Catalyzed Intramolecular Imination / Nucleophilic Trapping of 4-Aminobutanal Derivatives: One-Pot Access to 2-(Pyrazolyl)Pyrrolidines / A. V. Smolobochkin, **T.S. Rizbayeva**, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, A.B. Dobrynin, A. V. Gildebrant, A.G. Strelnik, I.S. Sazykin, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, M.A. Sazykina // European J. Org. Chem. - 2019. - V.2019, № 33. - P.5709–5719.
2. Smolobochkin, A. V. Acid ‑ Catalyzed Cascade Reaction of 4Aminobutanal 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.
3. Смолобочкин, А.В. Кислотно-катализируемая реакция (4,4-диэтоксибутил)мочевин с 5-пиразолонами. Синтез 2-пиразолилпирролидинов. / А.В. Смолобочкин, **Т.С. Ризбаева**, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // ЖОрХ. - 2018. - Т.54, № 3. - С.499–501.
4. Смолобочкин, А.В. Синтез 2-(пирролидин-1-ил)пиримидинов взаимодействием N-(4,4-диэтоксибутил)пиримидин-2-амина с (гетеро)ароматическими С-нуклеофилами / А.В. Смолобочкин, **Т.С. Ризбаева**, А.С. Газизов, Ю.К. Воронина, Е.А. Чугунова, Н.И. Акылбеков, Н.О. Аппазов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // ХГС. - 2019. - Т.55, № 6. - С.523–528.

Статьи в сборниках научных трудов и материалов конференций:

1. **Ризбаева Т.С**. Синтез новых 2-пиразолилпирролидонов на основе реакции 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевин с 1-арил-3-метил-5-пиразолонами / **Ризбаева Т.С**., Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А // Всероссийская научная конференция с международным участием «Современны проблемы органической химии»: Тезисы докладов. – Новосибирск, 2017. - С. 266.
2. **Ризбаева Т.С**. Взаимодействие 1-арил-5-пиразолонов с 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевинами. Синтез новых 2-пиразолилпирролидонов / **Ризбаева Т.С**., Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. // XX Молодежная школа-конференция по органической химии: Тезисы докладов. – Казань, 2017. С. 197.
3. **Ризбаева Т.С**. Синтез новых 2-пиразолилпирролидонов на основе кислотно-катализируемой реакции пиразол-5-онов с функционализированными производными 4,4-диэтоксибутан-1-амина / **Ризбаева Т.С**., Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А // WSOC 2018 «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марков-

никова до наших дней» и школа-конференция молодых ученных «Органическая химия: традиции и современность»: Сборник тезисов. – Москва, 2018. – С. 202.

4. **Ризбаева Т.С**. Синтез новых 2-пиразолилпирролидонов на основе реакции производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина с пиразол-5-онами / **Ризбаева Т.С**. // IX научная конференция молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы»: [Электронный ресурс]. – Москва, 2018.
5. **Ризбаева Т.С**. Взаимодействие функционализированных производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина с пиразол-5-онами. Синтез новых 2-пиразолилпирролидонов / **Ризбаева Т.С**., Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. // XXI Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием): Тезисы докладов. – Нижний Новгород: Изд-во ННГУ им. Н.И. Лобачевского. – 2018. – С. 197.
6. **Ризбаева Т.С**. Реакция 1-арилпиразол-5-онов с 1-(4,4-диэтоксибутил)мочевинами и *N*-(4,4-диэтоксибутил)сульфонамидами. Синтез новых 2-пиразолилпирролидонов / **Ризбаева Т.С**., Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. // V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии: Сборник тезисов. – Владикавказ, 2018. – С. 441.
7. **Ризбаева Т.С.** Реакция 1-арилпиразол-5-онов с функционализированными 4,4-диэтоксибутан-1-амина. Синтез новых 2-пиразолилпирролидинов / **Ризбаева Т.С**., Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. // III Международная школа-конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Материалы и технологии XXI века»: Сборник тезисов. – Казань, 2018. – С. 287.
8. **Rizbayeva T.S**., Interaction of functionalized derivatives of 4,4-diethoxybutan-1-amine with pyrazole-5-ones. Synthesis of new 2- pyrazolylpyrrolidines / **Rizbayeva T.S**., Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Burilov A.R., Pudovik M.A. // WSOC 2019 «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» и школа-конференция молодых ученных «Органическая химия: традиции и современность»: Сборник тезисов. – Москва, 2018. – С. 77.
9. **Ризбаева Т.С**. Синтез новых 2-пиразолилпирролидинов на основе кислотно-катализируемой реакции производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина с пиразолонами / **Ризбаева Т.С**., Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. // XXII Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием): Тезисы докладов. – Нижний Новгород: Изд-во ННГУ им. Н.И. Лобачевского. – 2019. – С. 165.
10. **Rizbayeva T.S**. Synthesis of new 2- pyrazolylpyrrolidines based on acid-catalyzed reaction of 4,4-diethoxybutan-1-amine derivatives with pyrazoleones / **Rizbayeva T.S**., Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Burilov A.R., Pudovik M.A. // The Fifth International Scientific Conference «Advances in synthesis and complexing»: Book of abstract. – Moscow, 2019. – P. 227.
11. Gazizov A.S. Cascade reactions of functionalized acetals in the synthesis of heterocyclic compounds / Gazizov A.S., Smolobochkin A.V., Muravyeva E.A., **Rizbayeva T.S**., Melyashova A.S., Vagapova L.I., Sadykova Yu.M., Pudovik M.A., Burilov A.R. // Markovnikov Congress on Organic Chemistry: Book of abstract. – Moscow-Kazan, 2019. – P. 152.
12. Gazizov A.S. Acid-catalized cascade reaction of functionalized acetals with (hetero)aromatic nucleophiles: a versatile one-pot access to various heterocycles / Gazizov A.S., Smolobochkin A.V., Muravyeva E.A., **Rizbayeva T.S**., Melyashova A.S., Vagapova L.I., Sadykova Yu.M., Pudovik M.A., Burilov A.R. // Mendeleev congress on general and applied chemistry: Book of abstract. – Saint Petersburg, 2019. – P. 65.
13. **Ризбаева Т.С**. Взаимодействие производных 4,4-диэтоксибутан-1-амина с С-нуклеофилами. Синтез новых 2-замещенных пирролидинов / **Ризбаева Т.С**., Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. // Всероссийская конференция «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем (АКС-2019)»: Сборник трудов. – Москва: МАКС Пресс. – 2019. – Р. 197.