



НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

Смолобочкин Андрей Владимирович

***N*-функционализованные аминокетали в синтезе пяти-, шести-,
семичленных азотсодержащих гетероциклических соединений,
производных диарилметана и дибензоксантина**

1.4.3 Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук**

КАЗАНЬ – 2025

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 консультант:

Газизов Альмир Сабирович
доктор химических наук

Официальные оппоненты:

Белоглазкина Елена Кимовна
доктор химических наук, профессор
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
заведующая лабораторией биологически активных органических соединений

Стойков Иван Иванович
доктор химических наук, профессор
Казанский (Приволжский) федеральный университет, заведующий кафедрой
органической и медицинской химии

Климочкин Юрий Николаевич
доктор химических наук, профессор
Самарский государственный технический университет, заведующий
кафедрой органической химии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки **Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук**

Защита диссертации состоится **18 июня 2025 года в 14 часов** на заседании диссертационного совета 24.1.225.01 при Федеральном исследовательском центре «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, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте www.iorg.ru ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 420088, Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, учёному секретарю диссертационного совета

Автореферат разослан «31» марта 2025 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,

кандидат химических наук



А.В. Торопчина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Важной задачей органической химии является направленное конструирование молекулярных систем для создания на их основе эффективных лекарственных препаратов. Среди большой библиотеки синтетических и природных органических соединений пристальное внимание привлекают азотсодержащие гетероциклические соединения и функциональные производные диарилметана. Во многом это обусловлено тем, что среди этих соединений были найдены вещества, обладающие высокой биологической активностью различного типа, которые нашли применение в терапии заболеваний человека. Отметим противоопухолевые препараты, поскольку злокачественные новообразования являются одной из основных проблем современного здравоохранения. В качестве примера приведём используемые в медицинской практике пирролидинсодержащие препараты Алпелисиб, зарегистрированный в России в 2020 году, применяемый для лечения рака молочной железы; Типирацил, продаваемый под торговой маркой «Лонсурф», используемый для лечения колоректального рака; Ларотректиниб, применяемый для лечения саркомы мягких тканей, зарегистрированный Минздравом в 2022 году. Бозутиниб, содержащий фрагмент хинолина, используется для лечения лейкоза. Производное диарилметана – Летрозол – используется при лечении рака молочной железы и входит в список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения.

Несмотря на большое количество примеров синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, диарилметанов и дибензоксантенов, в литературе не представлен единый универсальный синтетический подход, позволяющий, меняя функциональные группы в исходной молекуле, в зависимости от поставленной задачи получать тот или иной продукт. Таким образом, дальнейшее развитие целенаправленных методов синтеза новых функционализированных азотсодержащих гетероциклических соединений, производных диарилметана, обладающих высокой биологической активностью, привлекает большой интерес.

Особым классом органических соединений, имеющих огромный синтетический потенциал, позволяющий решать задачи в этом направлении, являются ацетали и их производные. Ацетали, являясь синтетическим эквивалентом альдегидов, в отличие от последних обладают высокой стабильностью, способностью к разнообразной функционализации, что делает их привлекательными для получения широкого круга соединений, в том числе производных диарилметана и гетероциклов. Введение в молекулу ацеталей аминогрупп обеспечивает появление новых свойств: реализацию внутримолекулярных, межмолекулярных реакций, а также процессов, включающих эти стадии. Варьирование структуры аминокеталей позволяет управлять процессом и получать необходимые структуры, осуществляя дизайн биологически активных веществ.

Функционализированные аминокетали привлекают повышенное внимание химиков-синтетиков всего мира. Начиная с 2000 года, наблюдается бурный рост научных публикаций по этой теме, достигая значения более 8512 публикаций по базе SciFinder. За последние 25 лет почти в 9 раз увеличилось количество публикаций.

Все имеющиеся в литературе реакции азотсодержащих ацеталей условно можно разделить на три большие группы. В первую группу входят внутримолекулярные реакции с одновременным участием ацетальной группы и атома азота, приводящие к различным типам гетероциклических соединений. Это самый изученный тип реакций, о чем свидетельствует большое количество имеющихся обзорных публикаций.

Во вторую группу входят многочисленные межмолекулярные реакции функционализированных ацеталей с ароматическими нуклеофильными реагентами; катализаторами при этом, как правило, являются кислоты Брэнстеда или Льюиса. Поскольку в присутствии кислот ацетали выступают в качестве синтетических эквивалентов альдегидов, процессы с участием функционализированных альдегидов следует отнести к этому же типу реакций. Реакционным центром в этих процессах является ацетальный фрагмент, а продуктами, в большинстве случаев, – производные диарилметана или макроциклические соединения – каликсарены. Здесь необходимо подчеркнуть, что реакции азотсодержащих ацеталей с

ароматическими нуклеофилами по сравнению с реакциями других ацеталей изучены гораздо меньше. Это направление начало развиваться в нашем институте в лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика и носило фрагментарный характер.

Наконец, к третьей группе можно отнести реакции, включающиеся в себя внутри и межмолекулярные превращения, в ходе которых происходит образование нескольких новых химических связей. Это так называемые каскадные реакции, которые являются наименее изученными. Необходимо отметить, что систематического исследования этих реакций с участием азотсодержащих ацеталей до настоящего момента не проводилось, а известные реакции такого типа представлены единичными примерами.

Поэтому целенаправленный синтез новых типов биологически активных азотсодержащих гетероциклических соединений, а также производных диарилметана, дибензоксантиена на основе новых функционализированных аминокеталей, является задачей важной и актуальной.

Целью диссертационной работы является создание стратегии синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, производных дибензоксантиена и диарилметана, основанной на новых реакциях *N*-функционализированных α -, β - и γ -аминокеталей с ароматическими, гетероциклическими, фосфорсодержащими нуклеофилами.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Разработка метода синтеза новых замещённых пирролидинов с использованием реакции производных 4,4-диэтоксипропан-1-амина с *C*- и *P*-нуклеофилами.

2. Разработка нового метода синтеза 2,3-дизамещённых хинолинов и 1,2-дигидро-3*H*-пиразол[3,4-*b*]-пиридин-3-онов взаимодействием производных 1,1-диэтоксипропана с анилинами и 3-амино-1-фенил-2-пиразолин-5-оном.

3. Разработка нового метода синтеза 3-арилден-1-пирролинов, основанного на новой каскадной реакции *N*-(4,4-диэтоксипропан)иминов. Изучение химических свойств 3-арилден-1-пирролинов.

4. Разработка метода синтеза новых представителей циклических мочевинок: производных имидазолидин-2-она, тетрагидропиримидин-2-она и диазепин-2-она, базирующегося на реакциях производных 3,3-диэтоксипропан-1-амина и 2,2-диметоксиэтан-1-амина, содержащих у атома азота карбоксамидные группы, с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами.

5. Разработка метода синтеза функционализированных производных дибензоксантиена и ди(гет)арилметана, основанного на реакциях производных 4,4-диэтоксипропан-1-амина, 3,3-диэтоксипропан-1-амина и 2,2-диметоксиэтан-1-амина с фенолами и гетероциклическими соединениями.

6. Исследование цитотоксичности полученных соединений.

Научная новизна и теоретическая значимость. Впервые проведено систематическое исследование реакционной способности *N*-функционализированных производных 2,2-диметоксиэтан-1-амина, 3,3-диэтоксипропан-1-амина и 4,4-диэтоксипропан-1-амина в присутствии азот- и кислородсодержащих гетероциклических соединений, фенолов, кетонов и фосфорсодержащих нуклеофилов. Варьирование структуры исходных *N*-функционализированных аминокеталей и нуклеофилов позволяет получить либо азотсодержащие гетероциклические соединения, либо производные дибензоксантиена и диарилметана.

Разработан универсальный метод синтеза пирролидинов, содержащих во втором положении цикла ароматические, гетероциклические и фосфорорганические заместители, на основе реакции производных 4,4-диэтоксипропан-1-амина с *C*- и *P*-нуклеофилами. Установлено влияние электроноакцепторного заместителя у атома азота на результат гетероциклизации.

Впервые обнаружены и изучены региоселективные реакции производных 1,1-диэтоксипропана, содержащих в своём составе атом хлора и сульфонамидный фрагмент, с анилинами и аминопиразолоном, приводящие к формированию дизамещённых хинолинов и 1,2-дигидро-3*H*-пиразол[3,4-*b*]-пиридин-3-онов. Установлено, что при этом, в отличие от известного механизма реакции Дёбнера-Миллера, реализуется новый механизм образования хинолинов, что было подтверждено экспериментальными данными.

Впервые обнаружена и изучена каскадная кислотнo-катализируемая циклизация *N*-(4,4-диэтоксипропил)иминов, приводящая к образованию производных 1-пирролина с экзоциклической двойной связью углерод-углерод. Установлено, что продуктами этой реакции являются исключительно *E*-изомеры 3-арилиден-1-пирролинов. Обнаружено, что соли 3-арилиден-1-пирролина реагируют с различными *C*-нуклеофилами с образованием новых 2-(гет)арилпирролидинов и 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-онов, содержащие в своём составе экзоциклическую двойную связь C=C.

Впервые осуществлено систематическое изучение кислотнo-катализируемой реакции производных 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевин и 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевин с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами, приводящей к циклическим мочевинам (имидазолидин-2-онам, тетрагидропиримидин-2-онам и диазепин-2-онам).

Обнаружена реакция 1-сульфонил-2-нафтилпирролидинов, сопровождающаяся раскрытием тетрагидропиррольного цикла, приводящая к новым дибензоксантенам, диарилбутанам и каликс[4]резорцинам, содержащим сульфонамидный фрагмент.

В результате всех проведенных исследований разработана синтетическая стратегия одностадийного синтеза получения ранее неизвестных дибензоксантенов, диарилметанов и дигетероарилметанов с использованием реакции функционализированных производных аминокетала с фенолами и кислородсодержащими гетероциклическими соединениями. Предложенный нами модульный метод сборки целевых соединений отличается доступностью реагентов, мягкими условиями и возможностью вводить в структуру целевой молекулы необходимые функциональные группы.

Практическая значимость работы. Разработан комплекс эффективных для практической реализации методов синтеза новых азотсодержащих гетероциклических соединений, диарилметанов и дибензоксантенов основанных на циклизации *N*-функционализированных аминокеталей.

Разработан универсальный метод синтеза ранее неизвестных 1,2-дизамещённых пирролидинов, базирующийся на кислотнo-катализируемом взаимодействии производных 4,4-диэтоксипропил-1-амин с кислород и азотсодержащими гетероциклическими соединениями, фенолами, кетонами, фосфинистыми кислотами, диарилхлорфосфинами.

Впервые в одну стадию получены ценные конденсированные производные пиридина – замещённые хинолины и 1,2-дигидро-3*H*-пиразол[3,4-*b*]-пиридин-3-оны, на основе реакции ацеталей, содержащих в своём составе атом хлора и сульфонамидный фрагмент, с анилинами и аминопиразолоном.

Разработан простой и удобный в реализации метод синтеза ранее неизвестных циклических мочевинок – тетрагидропиримидин-2-онов и имидазолидин-2-онов, диазепин-2-онов, базирующийся на кислотнo-катализируемой реакции уреидоацеталей с фенолами и гетероциклическими соединениями.

Разработан оригинальный, новый метод синтеза (*E*)-3-арилиден-1-пирролинов, основанный на ранее неизвестной кислотнo-катализируемой каскадной реакции *N*-(4,4-диэтоксипропил)метаниминов и синтезирован широкий ряд этих соединений, содержащих различные арильные и гетероарильные заместители. Полученные соли 3-арилиден-1-пирролина являются прекурсорами для синтеза производных пирролидина, содержащих в своём составе экзоциклическую двойную связь C=C.

Разработан метод синтеза большого ряда новых функционализированных ди(гет)арилметанов и дибензоксантенов взаимодействием соответствующих производных α -, β -, γ -аминокеталей с различными фенолами и гетероциклическими соединениями в присутствии трифторуксусной кислоты.

В результате проведенного исследования получено 448 новых соединений и показано, что некоторые из синтезированных структур обладают цитотоксичностью в отношении клеточных линий M-Nela, NuTu-80 сопоставимую или превышающую препарат сравнения Доксорубин.

Методы исследования и степень достоверности результатов. Свойства синтезированных соединений были исследованы при использовании оборудования Коллективного спектро-

аналитического Центра изучения строения, состава и свойств веществ и материалов ФГБУН Института органической и физической химии имени А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН. Достоверность результатов проведённых исследований подтверждается использованием большого ряда современных физико-химических методов: спектроскопии ^1H , ^{13}C , ^{31}P , 2D ЯМР, ИК, масс-спектрометрии, элементного и рентгеноструктурного анализа.

Личный вклад автора. Автором совместно с научным консультантом сформулированы цели, задачи и направления исследования. Диссертант непосредственно участвовал в планировании и организации научного исследования, проведении экспериментов, обработке, обсуждении, интерпретации и обобщении результатов диссертационной работы. Выводы работы, отраженные в научных публикациях, базируются на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Автор руководил научно-исследовательской работой студентов, магистрантов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет». В ходе выполнения научных исследований под руководством автора настоящей диссертационной работы был защищен ряд магистерских диссертаций. Часть работ выполнена под руководством автора в рамках диссертационных работ аспирантов Института органической и физической химии имени А.Е. Арбузова Т.С. Ризбаевой, А.С. Меляшовой, а также аспирантов Казанского национального исследовательского технологического университета Е.А. Муравьевой, Р.А. Турманова, Л.Ж. Яхшиликовой, К.В. Матылицкого. Исследования цитотоксичности проводились совместно с к.б.н. А.Д. Волошиной в лаборатории Микробиологии Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук. Рентгеноструктурные исследования выполнены в Лаборатории дифракционных методов исследования Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, д.х.н., профессором Литвиновым, к.х.н. Д.Б. Криволаповым, к.х.н. О.А. Лодочниковой и младшим научным сотрудником Д.П. Герасимовой. Часть рентгеноструктурных исследований выполнены в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук к.х.н. Ю.К. Ворониной. ЯМР исследования проводились в Лаборатории радиоспектроскопии Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук к.х.н. В.В. Сякаевым, м.н.с. А.Г. Стрельник и ведущим инженером С.В. Ктомас. Масс-спектры и данные элементного анализа получены в лаборатории Физико-химического анализа Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук под руководством к.х.н. В.М. Бабаева.

Основные положения, выносимые на защиту:

Метод синтеза пирролидинов, на основе кислотно-катализируемой реакции *N*-функционализованных производных 4,4-диэтоксипутан-1-амина с *C*- и *P*-нуклеофилами.

Метод синтеза 2,3-дизамещённых хинолинов и 1,2-дигидро-3*H*-пирозол[3,4-*b*]-пиридин-3-онов на основе функционализованных ацеталей, анилинов и аминопирозолона.

Метод синтеза трифторацетатов 3-арилиден-1-пирролина гетероциклизацией *N*-(4,4-диэтоксипутил)иминов. Изучение химических свойств солей 3-арилиден-1-пирролина.

Синтез производных имидазолидин-2-она, тетрагидропиримидин-2-она и diaзепин-2-она, на основе кислотно-катализируемой реакции уреидоацеталей с фенолами и гетероциклическими соединениями.

Синтез функционализованных дибензоксантенов и ди(гет)арилметанов на основе реакции производных аминаоацеталей и 1-сульфонил-2-нафтилпирролидинов с фенолами и гетероциклическими соединениями.

Результаты полученные в рамках диссертационной работы, являются крупным достижением в химии гетероциклических соединений, которое заключается в создании новой стратегии синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений (пирролидинов, 1-пирролинов, имидазолидин-2-онов, тетрагидропиримидин-2-онов, diaзепин-2-онов, хинолинов,

пиразолопиридин-3-онов), производных диарилметана и дибензоксанта, основанной на реакциях *N*-функционализированных аминокеталей с азот- и кислородсодержащими гетероциклическими соединениями, фенолами, кетонами, фосфорсодержащими нуклеофилами.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на следующих международных и всероссийских конференциях, конгрессах и симпозиумах с опубликованием тезисов докладов: International Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015» dedicated to 100 years anniversary of professor Alexei Kost (2015, г. Москва); XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (2016, г. Екатеринбург); Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016» (2016, г. Санкт-Петербург); XX Молодёжная школа-конференция по органической химии (2017, г. Казань); Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» посвящённая 110-летию со дня рождения академика Н.Н. Ворожцова основателя и первого директора НИОХ СО РАН (2017, г. Новосибирск); XX Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием) (2017, г. Нижний Новгород); Всероссийская молодёжная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (2018, Новосибирск-Шерегеш); V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии (2018, г. Владикавказ); 1-st Russian-Chinese Workshop on Organic and Supramolecular Chemistry - RCWOSC-1 (2018, г. Казань); Марковниковский конгресс по органической химии (2019, Москва-Казань); II Научная конференция «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвящённая 75-летию ИОФХ им. А.Е. Арбузова и Казанского научного центра РАН (2020, г. Казань); Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней (2021, г. Сочи); Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений (2021, г. Сочи); VI Северокавказский симпозиум по органической химии (2022, г. Ставрополь); III Научная конференция «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвящённая 145-летию со дня рождения академика А.Е. Арбузова (2022, г. Казань); Международная научно-практическая конференция «Актуальные направления развития науки и образования в области естествознания» (2022, г. Алматы); Международная конференция по химии «Байкальские чтения - 2023» (2023, г. Иркутск); Междисциплинарная всероссийская молодёжная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (2023, г. Казань); II Междисциплинарная всероссийская молодёжная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (2024, г. Казань).

Публикации. Основное содержание работы отражено в 51 статье в научных журналах, определенных ВАК и индексируемых международными базами данных Scopus и Web of Science, включая 12 обзоров. По материалам работы опубликовано 17 тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях, конгрессах и симпозиумах.

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. Диссертация выполнена как часть плановых научно-исследовательских работ, проводимых в ИОФХ им. А.Е. Арбузова ОСП ФИЦ КазНЦ РАН, в рамках проектов Государственного задания Минобрнауки РФ. Работа поддержана Российским научным фондом (грант № 16-13-10023, 21-13-00022, 21-73-00074, 21-73-20020), Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 18-33-00206 мол_а, 18-33-20023 мол_а_вед), грантом Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских учёных – кандидатов наук (№ МК-1944.2022.1.3) и грантом Академии наук Республики Татарстан, предоставляемого молодым кандидатам наук (постдокторантам) с целью защиты докторской диссертации, выполнения научно-исследовательских работ, а также выполнения трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан в рамках Государственной программы Республики Татарстан «Научно-технологическое развитие Республики Татарстан» (Соглашение № 79/2024-ПД от 16.12.2024).

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, представления полученных результатов и их обсуждения, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (578 наименований). Работа изложена на 439 страницах, содержит 28 рисунка, 219 схем и 20 таблиц.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность своему научному консультанту д.х.н. А.С. Газизову за всестороннюю поддержку, ценные рекомендации и помощь в обсуждении полученных результатов. Автор также считает своим долгом выразить искреннюю благодарность своему учителю д.х.н., проф. А.Р. Бурилову за полезные советы и помощь при проведении исследований. Отдельную благодарность автор выражает всем сотрудникам лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН за поддержку и помощь при выполнении данного исследования. Автор благодарит заведующего кафедры Технологии основного органического и нефтехимического синтеза имени профессора Г.Х. Камая Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» д.х.н., проф. С.В. Бухарова. 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., сотрудникам лаборатории Физико-химического анализа и лаборатории радиоспектроскопии ИОФХ им. А. Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН; сотрудникам лаборатории микробиологии за проведение биологических исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез пирролидинов, имидазолидин-2-онов, тетрагидропиримидин-2-онов, производных диарилметана и дибензоксантина (литературный обзор)

В первой главе диссертационной работы представлен обзор литературных данных по синтезу пирролидинов, имидазолидин-2-онов, тетрагидропиримидин-2-онов, диарилметанов и дибензоксантинов. Отмечены достоинства и недостатки известных методов. Отдельно описаны методы синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений на основе ацеталей.

2. Химия *N*-функционализированных аминокеталей (обсуждение результатов)

2.1. Синтез замещённых производных пирролидина

2.1.1. Взаимодействие производных 4,4-диэтоксипутан-1-амина с *C*-нуклеофилами

2.1.1.1. Взаимодействие производных 4,4-диэтоксипутан-1-амина с фенолами

2.1.1.1.1. Взаимодействие 1-(4,4-диэтоксипутил)мочевин с фенолами

Первый этап исследований включал в себя изучение влияния структуры *C*-нуклеофила на результат циклизации 1-(4,4-диэтоксипутил)мочевин. В качестве модельных нуклеофилов нами были выбраны фенолы. Этот выбор был обусловлен несколькими факторами. Во-первых, ранее, на примере некоторого, хотя и весьма ограниченного, круга фенолов нами было показано, что их взаимодействие с 1-(4,4-диэтоксипутил)мочевинами однозначно приводит к 2-арилпирролидинам. Отсутствие побочных продуктов в данном случае является весомым фактором, облегчающим анализ полученных данных. Наряду с этим, появляется возможность регулировать нуклеофильность фенола в весьма широких пределах путём введения в ароматический цикл электроноакцепторных либо электронодонорных заместителей. Наконец, производные фенола представляют собой хорошо известный класс соединений, встречающийся как в природных молекулах, так и в лекарственных препаратах.

Так, взаимодействие сесамола с мочевиной **1a** в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты при комнатной температуре привело к новому гетероциклическому соединению **2a**, с выходом 93%. В результате дальнейших исследований было установлено, что аналогичным образом протекает взаимодействие *N*-(3-гидроксибензил)ацетамида, 4-хлоррезорцина, 2,4-дигидроксибензойной кислоты, 2-нафтола и 2,7-нафталиндиола с ацетальми **1**. Целевые продукты **2a-з**, **3a,б,г,е**, **4и**, **5и**, **6и**, **7и**, **8и** были выделены с выходом 30-98% [1–3].

Анализ спектральных данных позволил установить, что соединение **8и** было получено в виде смеси диастереомеров с незначительным преобладанием одного из них 1 : 1.3 (мольн.) (схема 1).

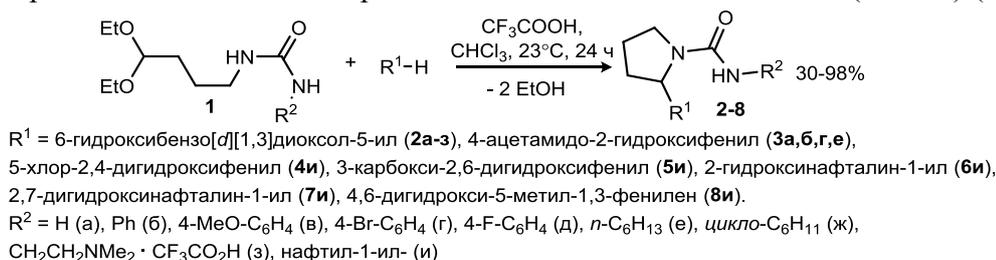


Схема 1

Следует отметить, что наибольший выход продукта, достигающий 98%, наблюдается в случае использования сесамола, что, вероятно, связано с увеличением его нуклеофильности за счёт наличия в ароматическом ядре электронодонорных заместителей. Взаимодействие β -резорциловой кислоты с 1-(4,4-диэтоксипирролидин)мочевинной привело к образованию пирролидина **5и** лишь с выходом 30%. Мы полагаем, что это связано с наличием в ароматическом кольце сильной электроноакцепторной карбоксильной группы что, как следствие, приводит к уменьшению реакционной способности фенола. Фенолы, содержащие в своём составе атом хлора или амидную группу – 4-хлоррезорцин и *N*-(3-гидроксифенил)ацетиамид – занимают в этом ряду промежуточное положение.

Известно, что ионизация аминогруппы широко используется для повышения растворимости лекарственных средств. С учетом этого, мы исследовали реакцию (4,4-диэтоксипирролидин)мочевин 3-аминофенолом. Взаимодействие 3-аминофенола с 2 эквивалентами (4,4-диэтоксипирролидин)мочевин **1** приводит к образованию трифторацетатов производных бис(пирролидин-1-карбоксамида) **9** с выходами от хороших до высоких (схема 2). Соединения **9** получены в виде смеси диастереомеров. К сожалению, нам не удалось разделить их ни перекристаллизацией из различных растворителей, ни методом колоночной хроматографии.

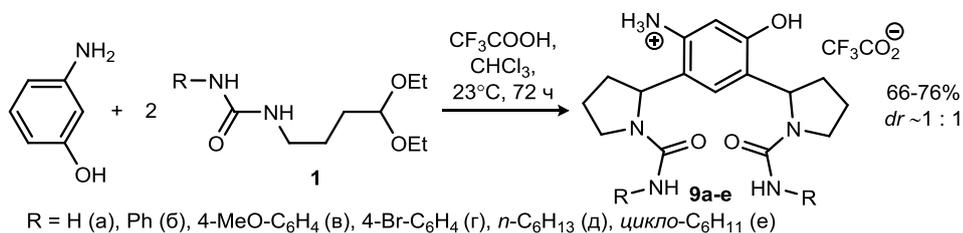
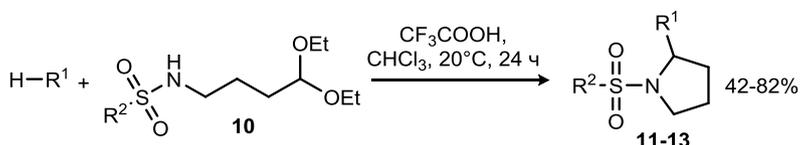


Схема 2

Обобщая результаты, полученные на данном этапе исследований, можно сделать вывод, что введение в молекулу фенола электронодонорных групп в целом приводит к увеличению выхода продукта. Это связано с активирующим влиянием электронодонорных групп в реакциях электрофильного замещения. Это объясняет высокий выход продукта в случае использования сесамола, достигающий 98%. Наименьший выход наблюдается при использовании β -резорциловой кислоты, что связано с дезактивирующим влиянием карбоксильной группы в ароматическом кольце.

2.1.1.1.2. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксипирролидин)сульфониламидов с фенолами

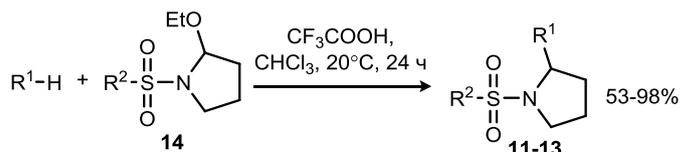
Для нас представлял интерес расширить ряд производных пирролидина, используя аналоги (4,4-диэтоксипирролидин)мочевин. Известно, что амидная и сульфониламидная группы изостеричны и обладают сходными электронными характеристиками, поэтому мы предположили, что использование в этой реакции *N*-(4,4-диэтоксипирролидин)сульфониламидов вместо 1-(4,4-диэтоксипирролидин)мочевин также приведет к образованию 2-арилпирролидинов. Действительно, взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксипирролидин)сульфониламидов **10** с фенолами позволило получить соответствующие 1-сульфонил-2-арилпирролидины **11a-з**, **12a-з** и **13a-з** (схема 3) [4,5].



R¹ = 2-гидроксинафталин-1-ил (**11a-з**), 2,7-дигидроксинафталин-1-ил (**12a-з**), 5-хлоро-2,4-дигидроксифенил (**13a-з**)
 R² = 4-Me-C₆H₄ (а), Ph (б), 4-Cl-C₆H₄ (в), пиридин-3-ил (г), 4-AcNH-C₆H₄ (д), Me (е), Et (ж), нафталин-2-ил (з)

Схема 3

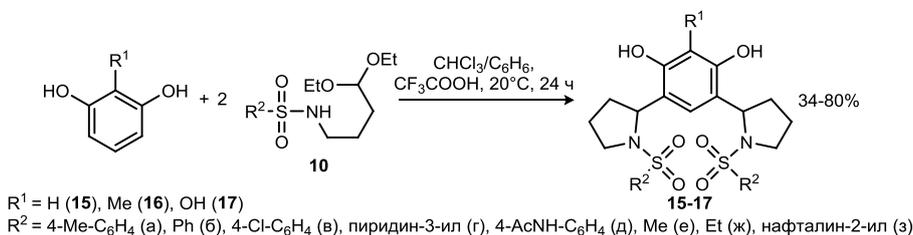
Кроме того, нами было показано, что те же продукты могут быть получены взаимодействием 2-этоксипирролидинов **14a-г** с 4-хлоррезорцином, 2-нафтолом и 2,7-нафталидиолом (схема 4) [4,6,7]. Реакция привела к образованию 1-сульфонил-2-арилпирролидинов **11-13(a-г)**. Спектральные характеристики синтезированных соединений совпадают с характеристиками 1-сульфонил-2-арилпирролидинов, полученных из соответствующих ацеталей **10**.



R¹ = 2-гидроксинафталин-1-ил (**11a-г**), 2,7-дигидроксинафталин-1-ил (**12a-г**),
 5-хлоро-2,4-дигидроксифенил (**13a-г**);
 R² = 4-Me-C₆H₄ (а), Ph (б), 4-Cl-C₆H₄ (в), пиридин-3-ил (г)

Схема 4

На следующем этапе исследований в качестве нуклеофилов нами были использованы многоатомные фенолы, имеющие два реакционноспособных положения в ароматическом цикле – резорцин, 2-метилрезорцин и пирогаллол. Продуктами реакции оказались производные пирролидина **15a-з**, **16a-з** и **17a-з**, имеющие в своём составе два пирролидиновых фрагмента (схема 5). Все три продукта были выделены в виде смеси диастереомеров. Эти же реакции были нами осуществлены с использованием в качестве растворителя бензола. Весьма примечательно, что в этом случае соединения **16a** и **17a** были выделены в виде единственного диастереомера [8].



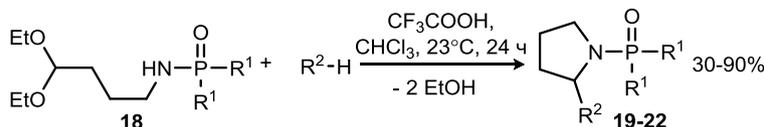
R¹ = H (**15**), Me (**16**), OH (**17**)
 R² = 4-Me-C₆H₄ (а), Ph (б), 4-Cl-C₆H₄ (в), пиридин-3-ил (г), 4-AcNH-C₆H₄ (д), Me (е), Et (ж), нафталин-2-ил (з)

Схема 5

Таким образом, в результате проведённых исследований нами был разработан новый подход к синтезу 1-сульфонил-2-арилпирролидинов. Предлагаемый подход является одностадийным, не требует использования дорогостоящих реагентов и катализаторов, отличается простотой исполнения и позволяет получать целевые соединения с хорошими выходами.

2.1.1.1.3. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксibuтил)амидов кислот P(V) с фенолами

С целью выяснения влияния природы заместителя у атома азота у производных 4,4-диэтоксibuтан-1-аминa на синтетический результат реакции нами было изучено взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксibuтил)амидов кислот P(V) с фенолами [9]. Реакции сесамола, 4-хлоррезорцина и 2-нафтола с ацетальми **18** привели к образованию *N*-фосфорилпирролидинов **19a-г**, **20б,в**, **21a,в**, **22в** с выходами 30-90% (схема б).

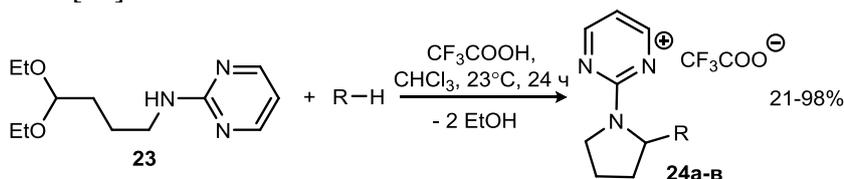


R^2 = 6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил (**19a-г**), 5-хлоро-2,4-дигидроксифенил (**20б,в**), 2-гидроксинафталин-1-ил (**21a,в**), 4,6-дигидрокси-5-метил-1,3-фенилен (*R,S*-**22в**);
 R^1 = ClCH_2CH_2 (а), PhO (б), *o*-Tol-O (в), EtO (г),

Схема 6

2.1.1.1.4. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксипутил)пиримидин-2-амин с фенолами

Взаимодействие ацетала **23**, содержащего пиримидиновый фрагмент, с сесамолом привело к образованию производного пиримидина **24a** (схема 7). Аналогичным образом были получены соединения **24б** и **24в** [10].



R = 6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил (а), 5-хлоро-2,4-дигидроксифенил (б), 2-гидроксинафталин-1-ил (в)

Схема 7

Чтобы выявить влияние электроноакцепторного фрагмента у атома азота на результат реакции мы дополнительно изучили внутримолекулярную циклизацию 4,4-диэтоксипутил-1-амин **25** в присутствии сесамола (схема 8). Проведённые модельные эксперименты показали, что циклизация аминокетала **25** в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты не приводит к образованию трифторацетата пирролидиния **26** и соединения **27**. Можно предположить, что причиной этого является протонирование атома азота в присутствии кислоты, что препятствует гетероциклизации.

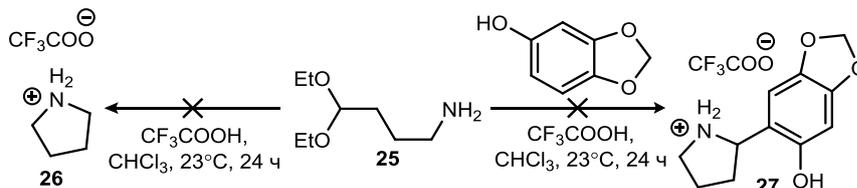


Схема 8

Отметим, что ранее было показано, что производное 4,4-диэтоксипутил-1-амин, содержащий у атома азота фрагмент *сим*-триазина, также не подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием пирролидина (ЖОХ. - 2016. - Т. 86, № 3. - С. 568). Вместо этого, реакция приводит к образованию производного диарилметана. Вероятнее всего, сильный электроноакцепторный фрагмент *сим*-триазина понижает нуклеофильность атома азота, что делает предпочтительным протекание реакции исключительно по ацетальной группе.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что наличие электроноакцепторного (карбоксамидного, сульфонового, фосфорильного или пиримидинового) заместителя у атома азота в производных 4,4-диэтоксипутил-1-амин является необходимым условием для замыкания пирролидинового цикла. Можно предположить, что электроноакцепторная группа снижает основность атома азота, тем самым предотвращая его протонирование в кислой среде. В то же время, чрезмерное снижение электронной плотности на атоме азота (как в случае с *симм*-триазиновым заместителем) также приводит к невозможности формирования связи С-*N*, т.е., необходимо соблюдение тонкого баланса между основностью и нуклеофильностью атома азота – он должен оставаться достаточно нуклеофильным, чтобы обеспечить внутримолекулярное замыкание кольца.

2.1.1.2. Взаимодействие производных 4,4-диэтоксипутан-1-амина с гетероциклическими соединениями

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

2.1.1.2.1. Взаимодействие 1-(4,4-диэтоксипутил)мочевин с пиразол-5-онами

Проведение реакции ацеталей **1** с пиразол-5-оном **28а** привело к гетероциклическим соединениям **29а-ж** – производным 2-пиразолилпирролидина (схема 9). Структуры целевых соединений были подтверждены методами ИК и ЯМР $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -спектроскопии, состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии [11,12].

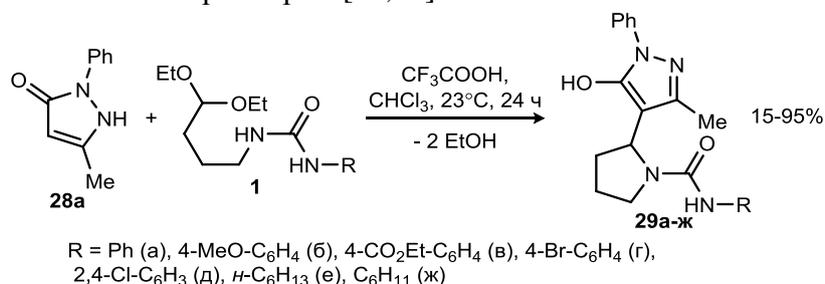


Схема 9

Далее нами было изучено влияние ароматического заместителя в пиразол-5-онах на протекание реакции (схема 10). Взаимодействие мочевины **1а** с пиразол-5-оном **28б**, содержащим у атома азота 4-метилфенильный заместитель, привело к образованию производного пирролидина **30б** с выходом 57%. Взаимодействие ацетала **1а** с пиразол-5-оном **28в**, содержащим 4-хлорфенильный заместитель, привело к 2-пиразолилпирролидину **30в** с выходом 35%. Пиразол-5-оны **28г,д**, содержащие в фениленовом заместителе нитрогруппу и карбоксильную группу, не вступили в реакцию с ацеталем **1а**. Из реакционной смеси были выделены исходные пиразол-5-оны **28г,д** и биспиррол **31а** – продукт циклизации 1-(4,4-диэтоксипутил)-3-фенилмочевины. Вероятно, наличие электроноакцепторной группы в фениленовом заместителе пиразол-5-она приводит к снижению электронной плотности на атоме углерода в четвёртом положении гетероцикла, и, таким образом, препятствует протеканию реакции.

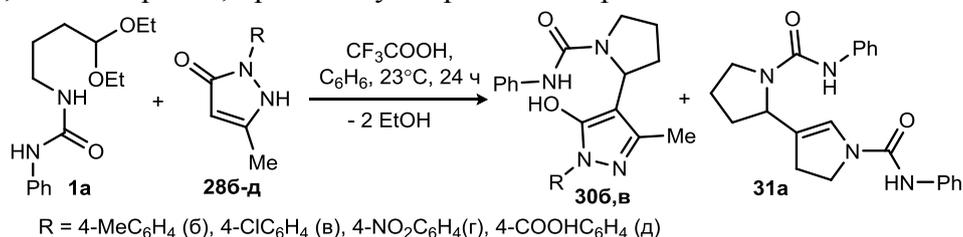


Схема 10

В ходе дальнейших исследований было установлено, что 1-фенил-2,3-диметилпиразол-5-он **28е** (торговая марка «антипирин») также вступает во взаимодействие с 1-(4,4-диэтоксипутил)мочевинами **1**. Реакция привела к образованию производных пирролидина **32а,б,д,ж,з** (схема 11).

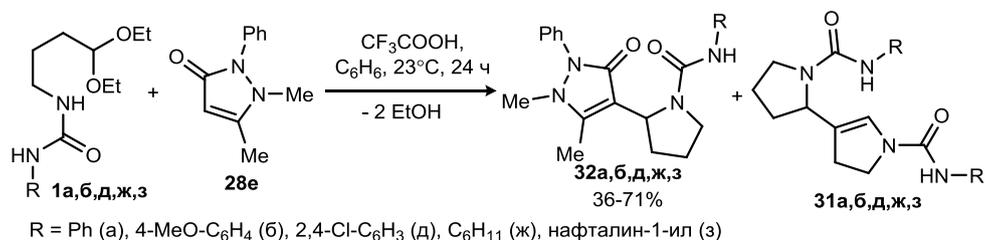
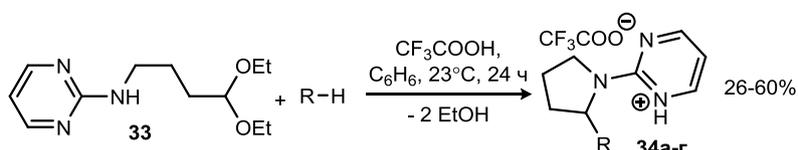


Схема 11

2.1.1.2.2. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксibuтил)пиримидин-2-аминa с хиноном и гетероциклическими нуклеофилами

Как указывалось в предыдущем разделе, проведение реакции 1-(4,4-диэтоксibuтил)мочевин с гетероциклическими соединениями в присутствии трифторуксусной кислоты приводит к образованию 2-гетероарилпирролидинов. В связи с этим, представляло интерес изучить взаимодействие ацетала **33**, содержащего пиримидиновый фрагмент, с гетероциклическими соединениями. В качестве *C*-нуклеофилов были выбраны 4-гидроксикумарин, 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он, а также феназон. Во всех случаях продуктами реакции являлись соответствующие 2-(пирролидин-1-ил)пиримидины **34а-в**, выделенные в виде трифторацетатов (схема 12) [11].



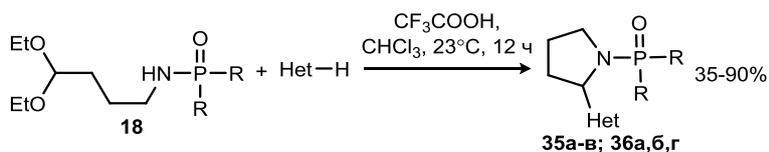
R = 4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил (а), 4-гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил (б), 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил (в), 3-гидрокси-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил (г)

Схема 12

Таким образом, нами было продемонстрировано, что в качестве нуклеофилов в реакции с *N*-(4,4-диэтоксibuтил)пиримидин-2-амином с успехом могут быть использованы не только ароматические, но и гетероциклические соединения, в частности, производные пиразол-5-она и пиран-2-она, что позволило осуществить синтез ранее неизвестных 2-(2-(пиразол-4-ил)пирролидин-1-ил)-2-(2-(пиран-3-ил)пирролидин-1-ил)- и 2-(2-(хромен-3-ил)пирролидин-1-ил)пиримидинов. В отличие от большинства имеющихся к настоящему времени подходов к синтезу подобных соединений, описываемая реакция протекает в мягких условиях, не требует использования металлокомплексных катализаторов и позволяет получать целевые соединения в одну стадию, без необходимости выделения промежуточных продуктов.

2.1.1.2.3. Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксibuтил)амидов кислот P(V) с гетероциклическими нуклеофилами

По аналогии с уже разработанной нами методикой взаимодействия 1-(4,4-диэтоксibuтил)мочевин и *N*-(4,4-диэтоксibuтил)пиримидин-2-аминa с гетероциклическими соединениями, реакция *N*-(4,4-диэтоксibuтил)амидов кислот P(V) **18** с 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оном и 4-гидроксикумарином осуществлялась в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты при комнатной температуре. Во всех случаях продуктами реакции оказались фосфорилированные производные пирролидина **35а-в** и **36а,б,г** (схема 13).



Het = 4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил (**35а-в**), 4-гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил (**36а,б,г**);
R = Ph (а), ClCH₂CH₂- (б), *o*-Tol-O (в), Ph-O (г)

Схема 13

Взаимодействие ацетала **18д** с 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оном, 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-оном и 2-гидроксинафтален-1,4-дионом привело к образованию смеси соединений. Мы предположили, что это связано с гидролизом образующихся фосфорилированных пирролидинов **37**. Поэтому в дальнейших экспериментах реакционные смеси обрабатывались водным раствором гидрокарбоната натрия, что позволило выделить 2-(гетероарил)пирролидины **38а-в** (схема 14) [13].

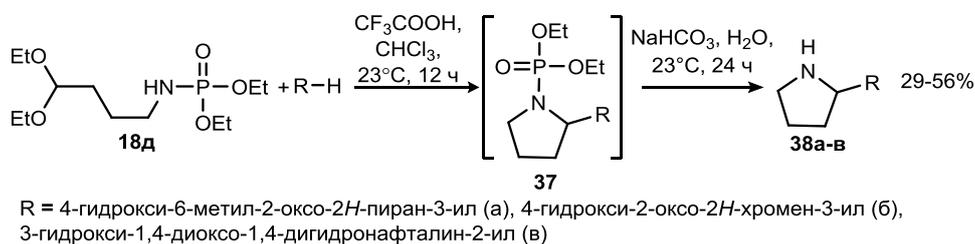


Схема 14

Таким образом, фрагмент фосфорной кислоты выступал в качестве защитной группы, позволяющей осуществить замыкание пирролидинового цикла с образованием 2-(гетероарил)пирролидинов. Несомненным преимуществом данного метода являются мягкие условия реакции и использование коммерчески доступной трифторуксусной кислоты в качестве катализатора.

2.1.1.3. Взаимодействие 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов и *N*-(4,4-диэтоксипутил)сульфонамидов с кетонами

Внутримолекулярная циклизация производных 4,4-диэтоксипутил-1-амин протекает с образованием электрофильной частицы – катиона 1-пирролиния. В целом, механизм этих реакций весьма похож на механизм реакции Манниха. С учетом этого, мы предположили, что в реакциях с ацеталами в качестве нуклеофилов могут быть использованы и карбонильные соединения – типичные субстраты для реакции Манниха. Мы предполагали, что продуктами реакции при этом будут производные 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-она. Следует отметить, что несмотря на имеющиеся в литературе примеры синтеза 2-(2-оксоалкил)пирролидина на основе реакции Манниха, большинство из них требует предварительного многостадийного синтеза исходных соединений и отличается использованием дорогостоящих и труднодоступных катализаторов.

Взаимодействие 2-этоксипирролидина **14а** с кетонами при кипячении в присутствии *L*-пролина и трифторуксусной кислоты позволило получить соединения **39б-к** (схема 15). Интересно, что реакция протекала исключительно региоселективно, с участием только метильной группы кетона. Аналогичным образом реагировал с соединением **14а** и циклический кетон – циклогексанон. Согласно данным ЯМР ¹H спектроскопии, соединение **39л** образуется в виде эквимолярной смеси диастереомеров (*dr* = 1 : 1). С таким же успехом были использованы в реакции ароматические кетоны – производные ацетофенона, а также 1- и 2-ацетонафтоны. Использование в реакции 1,3-диацетилбензола привело к образованию сложной смеси продуктов, из которой был выделен монозамещенный продукт **39ж** с выходом 36%. В целом, ароматические кетоны реагируют несколько хуже алифатических, приводя к целевым соединениям с меньшими выходами. Это согласуется с литературными данными и может быть объяснено более низкой нуклеофильностью промежуточных ароматических енаминов.

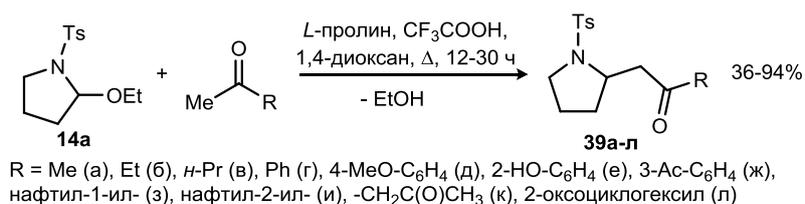


Схема 15

На следующем этапе исследований нами был расширен круг *N*-замещенных 2-этоксипирролидинов **14**, вступающих в эту реакцию (схема 16). Наличие в сульфонильном

фрагменте 2-этоксипирролидина ароматических, полиароматических, гетероциклических, алифатических заместителей не мешает протеканию реакции. При этом какой-либо явно выраженной зависимости выхода целевого соединения от природы заместителя не наблюдается [14].

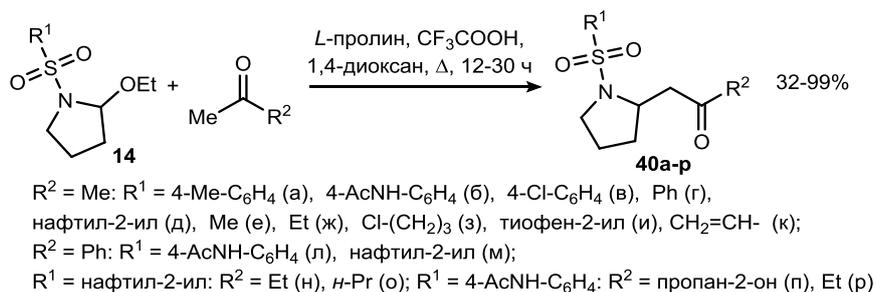


Схема 16

В ходе наших предыдущих исследований было установлено, что *N*-(4,4-диэтоксипирролидин)мочевина, а также *N*-(4,4-диэтоксипирролидин)амиды кислот фосфора (V) также способны взаимодействовать с нуклеофильными реагентами с образованием производных пирролидина. Мы предположили, что использование этих соединений в реакциях с кетонами позволит нам получить соответствующие 2-замещённые производные пирролидина. К сожалению, оказалось, что взаимодействие 1-(4,4-диэтоксипирролидин)-3-фенилмочевина с ацетоном не приводит к желаемому продукту. В тоже время, реакция ацетона с фосфорсодержащим производным 4,4-диэтоксипирролидин-1-амин **35в** позволила получить соответствующий пирролидин **41** (схема 17).

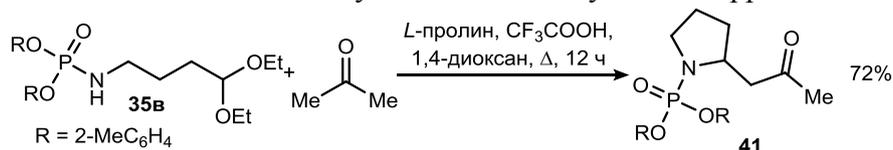


Схема 17

Таким образом, в результате проведенных исследований нами был разработан новый метод синтеза ранее не описанных *N*-функционализированных производных пирролидина, имеющих во втором положении карбонильный заместитель – аналогов алкалоида гигрина, основанный на взаимодействии 2-этоксипирролидинов с карбонильными соединениями в присутствии органокатализатора – *L*-пролина. Разработанный подход отличается доступностью исходных соединений и катализаторов, хорошими выходами продуктов и широким кругом доступных с его использованием целевых соединений.

2.1.2. Взаимодействие 1-(4,4-диэтоксипирролидин)мочевин с *P*-нуклеофилами

Как уже говорилось, производные пирролидина, имеющие в своём составе фосфорорганический фрагмент – фосфорсодержащие аналоги аминокислоты пролина – вызывают особый интерес исследователей. Имеющиеся методы синтеза производных пирролидина были обобщены нами в обзорных публикациях [15–21] и могут быть разделены на два основных подхода. Первый базируется на фосфорилировании производных пирролидина и 1-пирролина. Основными ограничениями этого подхода служат доступность и стабильность соответствующим образом замещённых исходных производных пирролидина, а также зачастую необходимость использования дорогостоящих металлокомплексных катализаторов. Второй подход заключается в формировании требуемого фосфорзамещённого гетероцикла из линейных предшественников. Существенным недостатком этого подхода является необходимость предварительного введения в молекулу исходных соединений как фосфорильного фрагмента, так и функциональных групп, обеспечивающих возможность внутри- или межмолекулярной циклизации. Во многих случаях при этом требуется также одновременная защита других имеющихся групп, что ещё больше усложняет синтетическую схему и приводит к снижению выхода целевого соединения.

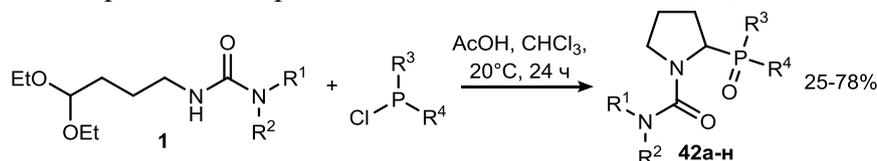
В главе 2.2.1 описан подход к синтезу 2-замещённых производных пирролидина, основанный на кислотно-катализируемой реакции *N*-замещённых производных 4,4-

диэтоксидибутан-1-амина – *N*-(4,4-диэтоксидибутил)мочевин [1–3], *N*-(4,4-диэтоксидибутил)сульфониламидов [22,23] и *N*-(4,4-диэтоксидибутил)пиримидин-2-амина [11] – с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами. Ключевой стадией этих реакций является образование циклического иминиевого катиона – 1-пирролиния – и его последующее взаимодействие с ароматическим нуклеофилом. Мы предположили, что замена ароматического нуклеофила на производные кислот Р (III) позволит нам осуществить синтез производных пирролидина, имеющих в своём составе фосфорорганический фрагмент.

2.1.2.1. Взаимодействие производных 4,4-диэтоксидибутан-1-амина с диарилхлорфосфинами

Опираясь на литературные данные, мы предположили, что в качестве фосфорсодержащего нуклеофила в этих реакциях могут быть использованы ацетокси-производные кислот Р (III), генерируемые *in situ* из хлорангидрида кислоты Р (III) и уксусной кислоты. Было установлено, что в реакцию с дифенилхлорфосфином в присутствии уксусной кислоты с образованием соответствующих (пирролидин-2-ил)фосфиноксидов **42** вступают *N*-(4,4-диэтоксидибутил)мочевин **1**, содержащие у атома азота как арильные, так и алкильные заместители [24].

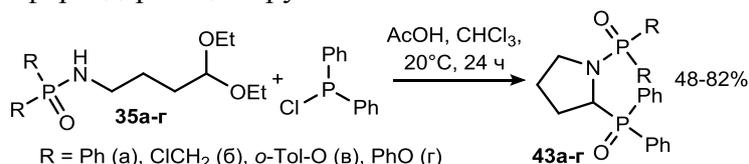
Этилфенилхлорфосфин реагировал аналогичным образом. В этом случае благодаря наличию двух хиральных центров – атома углерода во втором положении пирролидинового цикла и атома фосфора – целевое соединение **42н** образуется в виде смеси диастереомеров (*dr* = 1 : 3). Многократная перекристаллизация из ацетона позволила получить один диастереомер с выходом 25% [24,25]. Механизм реакции подробно описан в нашей статье [25].



$R^3 = R^4 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$; $R^1 = \text{Ph}$ (а), 4- MeOC_6H_4 (б), 4- BrC_6H_4 (в), 4- FC_6H_4 (г), 4- CNC_6H_4 (д), $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$ (е), 1-нафтил (ж); $R^1 = R^3 = R^4 = \text{Ph}$; $R^2 = \text{Ph}$ (з), Me (и); $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{Ph}$ (к); $R^3 = R^4 = \text{Ph}$, $R^1 R^2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ (л); $R^3 = R^4 = 3,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$ (м); $R^1 = R^4 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{Et}$, $R^2 = \text{H}$ (н)

Схема 18

В дальнейшем эта реакция была нами расширена и на другие производные 4,4-диэтоксидибутан-1-амина, в частности, *N*-(4,4-диэтоксидибутил)амиды кислот Р(V) **35а-г**. Взаимодействие этих соединений с дифенилхлорфосфином в присутствии уксусной кислоты позволило получить дифосфорильные производные пирролидина **43а-г** (схема 19) [26]. Следует отметить, что соединения **43а-г** – это первые представители производных пирролидина, имеющих в своем составе две фосфорсодержащие группы.



$R = \text{Ph}$ (а), ClCH_2 (б), *o*-Tol-O (в), PhO (г)

Схема 19

2.1.2.2. Взаимодействие 2-этокси-1-(сульфонил)пирролидинов с диарилхлорфосфинами

Нами также была предпринята попытка расширить эти реакции на серосодержащие аналоги *N*-(4,4-диэтоксидибутил)мочевин – *N*-(4,4-диэтоксидибутил)сульфониламиды [25]. В качестве модельного соединения был выбран наиболее легкодоступный *N*-(4,4-диэтоксидибутил)-4-метилбензолсульфониламид **10а**. Поскольку ранее нами было показано, что 2-этокси-1-сульфонилпирролидины также могут выступать в качестве исходных соединений для синтеза 2-замещенных пирролидинов [27], нами дополнительно было изучено взаимодействие 1-сульфонил-2-этокси-1-пирролидина **14а** с дифенилхлорфосфином в присутствии уксусной кислоты (схема 20). В обоих случаях реакция привела к образованию целевого соединения **44а** с выходом продукта 35% и 67% соответственно.

С учётом этого, в дальнейшем в качестве исходных соединений нами были использованы 1-сульфонил-2-этоксипирролидины **14**.

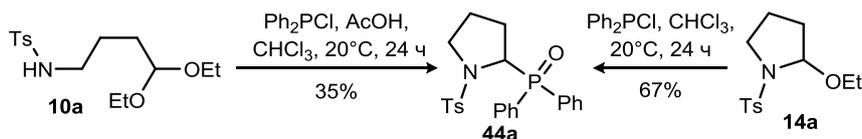
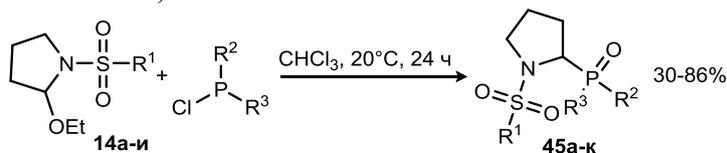


Схема 20

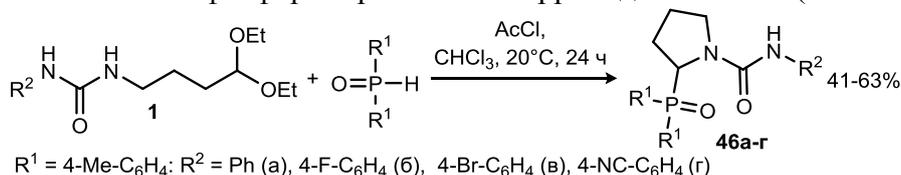
Расширение ряда исходных 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов **14** показало, что природа заместителя у атома серы не оказывает существенного влияния на протекание реакции (схема 21). Использование в качестве реагента стерически загруженного бис(3,5-диметилфенил)хлорфосфина препятствует протеканию реакции, что хорошо видно при сравнении выходов соединений **45в** и **45к** (86% и 58%, соответственно).



$R^2 = R^3 = \text{Ph}$: $R^1 = \text{Ph}$ (а), 4- MeOC_6H_4 (б), 4- AcNHC_6H_4 (в), 4- ClC_6H_4 (г), нафтил-2-ил (д), Me (е), Et (ж), $\text{Cl}-(\text{CH}_2)_3$ (з), тиофен-2-ил (и); $R^2 = R^3 = 3,5\text{-Me}_2\text{-C}_6\text{H}_3$: $R^1 = 4\text{-AcNHC}_6\text{H}_4$ (к)

Схема 21

Вероятно, одной из ключевых частиц, обеспечивающих образование 2-фосфорилпирролидинов, является смешанный ангидрид фосфинистой и уксусной кислот, образующийся *in situ* из хлорфосфина и уксусной кислоты. Мы предположили, что это же соединение может быть получено и другим путем – взаимодействием фосфинистой кислоты и ацетилхлорида. Действительно, оказалось, что реакция дитолилфосфинистой кислоты с мочевиной **1** в присутствии ацетилхлорида в хлороформе при комнатной температуре также приводит к ранее неизвестным фосфорилированным пирролидинам **46а-г** (схема 22).



$R^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$; $R^2 = \text{Ph}$ (а), 4- $\text{F-C}_6\text{H}_4$ (б), 4- $\text{Br-C}_6\text{H}_4$ (в), 4- $\text{NC-C}_6\text{H}_4$ (г)

Схема 22

Таким образом, в ходе проведенных исследований нами был разработан новый одностадийный подход к синтезу ранее неизвестных фосфорсодержащих производных пирролидина, основанный на кислотно-катализируемой реакции *N*-замещённых производных 4,4-диэтоксипутан-1-амин и 2-этоксипирролидина с производными кислот Р (III). Преимуществами предложенного подхода являются доступность как катализаторов, так и исходных соединений, мягкие условия реакции, хороший выход целевых 2-фосфорилпирролидинов. Подчеркнем, что предложенный метод позволяет легко варьировать как заместители у атома азота, так и фосфорсодержащий фрагмент и открывает удобный путь к синтезу новых 2-фосфорилпирролидинов, что подтверждается синтезом целого ряда ранее неизвестных соединений этого класса.

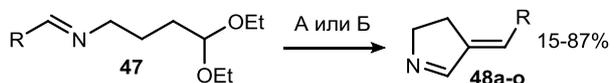
2.2. Синтез 3-арилиден-1-пирролинов и 3-арилиденпирролидинов

2.2.1 Циклизация *N*-(4,4-диэтоксипутил)-1-арилметаниминов. Синтез 3-арилиден-1-пирролинов

Использованные нами ранее *N*-замещённые производные 4,4-диэтоксипутан-1-амин содержали один электрофильный и один нуклеофильный центры, и продуктами реакции в кислой среде являлись производные пирролидина. При этом, предполагаемый механизм реакции включает в себя образование промежуточного катиона иминия. С учётом этого, представляло

интерес изучить поведение в этой реакции иминоацеталей, также содержащих один электрофильный и один нуклеофильный центры.

Неожиданно оказалось, что циклизация *N*-(4,4-диэтоксibuтил)-1-арилметаниминов **47** в кислой среде приводит не к производным пирролидина, а к его ненасыщенным аналогам – 3-бензилиден-1-пирролинам **48a-o** (схема 23). 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 **48a-o** в виде *E*-изомеров [28].



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

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-пропарглиокси-C₆H₄ (м), 3-пиридил (н), 1-нафтил (о)

Схема 23

При наличии в *n*-положении ароматического цикла электронодонорных заместителей (пропарглиокси-, гидроксо-, метоксигруппа) наблюдается некоторое увеличение выхода целевых 3-арилиден-1-пирролинов. Наличие электроноакцепторных заместителей, напротив, приводит к его снижению. 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.

С учетом данных модельных экспериментов [28], нами был предположен механизм образования 3-арилиден-1-пирролинов **48**, приведенный на схеме 24. На первой стадии реакции происходит образование соли иминия **А** из исходного *N*-(4,4-диэтоксibuтил)-1-арилметанимина **47**. Последующее протонирование атома кислорода этоксильной группы и элиминирование молекулы этанола приводит к катиону оксония **Б**. Элиминирование атома водорода из β-положения образовавшейся частицы приводит к производному енола **В**. Дальнейшая внутримолекулярная атака π-электронов кратной связи енола **В** на атом углерода иминиевого фрагмента приводит к циклическому интермедиату **Г**. Следующую стадию можно рассматривать как внутримолекулярное *inco*-замещение в ароматическом цикле. Дальнейшее протонирование этоксильной группы и элиминирование молекулы этанола приводит к карбокатиону **Ж**. Последняя стадия реакции включает в себя элиминирование протона, приводящее к конечным 3-арилиден-1-пирролинам **48**. Образование при этом исключительно *E*-изомеров конечных продуктов, скорее всего, объясняется их большей термодинамической стабильностью.

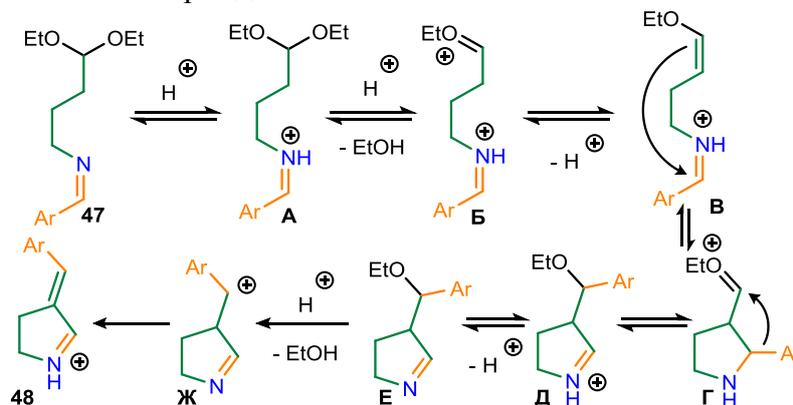


Схема 24

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.

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

3-Арилиден-1-пирролины могут выступать в качестве 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 [29]. 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 практическим свойствами.

2.2.2.1. 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-пирролиновый фрагмент входит в состав стероидных алкалоидов локистероламинов, обладающих противогрибковой активностью, а также ланопилинов, способных ингибировать ланостерол-синтазу.

Для синтеза целевых солей 3-арилиден-1-алкил-1-пирролиния нами был применён хорошо известный подход, основанный на взаимодействии иминов с галогеналканами. Так (*E*)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол **48** был вовлечён в реакцию с бром этаном, 1-бромбутаном и бензилбромидом [30]. Продуктами реакции оказались соли **49а-в** (схема 25).

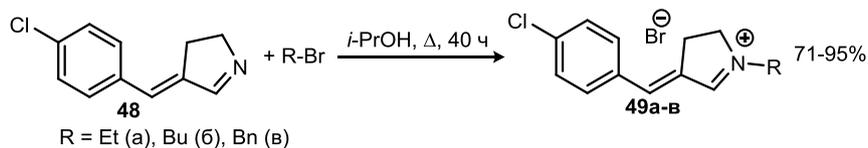


Схема 25

Таким образом, было показано, что (*E*)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол **48** вступает в реакцию с различными бромалканами – бромэтаном, 1-бромбутаном, бензилбромидом, с образованием новых солей 1-пирролиния.

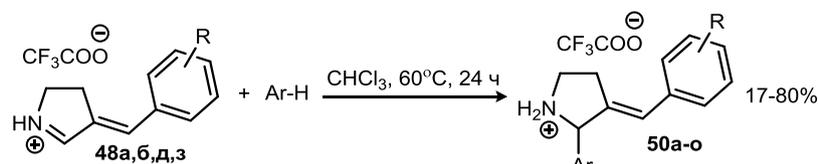
2.2.2.2. Взаимодействие 3-арилиден-1-пирролинов с *C*-нуклеофилами

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 – противораковые препараты Акалабрутиниб и Ларотректиниб. 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.

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

Первоначально, нами было изучено взаимодействие 3-арилиден-1-пирролинов **48** с фенолами [31]. Выбор фенолов в качестве *C*-нуклеофилов был обусловлен их высокой реакционной способностью в реакциях электрофильного замещения. Установлено, что взаимодействие 3-арилиден-1-пирролинов **48а,б,д,з** с 2-нафтолом, 4-хлоррезорцином, сесамолом, 2-метилрезорцином, пирогаллолом, во всех случаях приводит к образованию производных 2-арилпирролидина **50а-о** (схема 26).



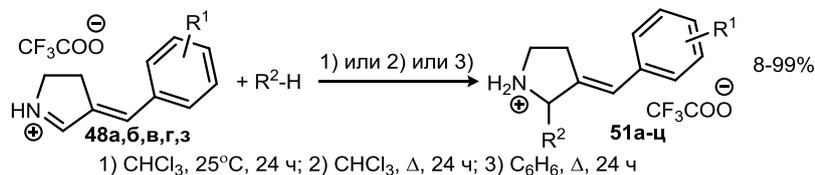
- R = H, Ar = 2-гидроксиафт-1-ил (а);
 R = H, Ar = 2,4-дигидрокси-5-хлорфенил (б);
 R = H, Ar = 2-гидрокси-1,3-бензодиоксол-1-ил (в);
 R = 4-Cl, Ar = 2-гидроксиафт-1-ил (г);
 R = 4-Cl, Ar = 2,4-дигидрокси-5-хлорфенил (д);
 R = 4-Cl, Ar = 2-гидрокси-1,3-бензодиоксол-1-ил (е);
 R = 3-F, Ar = 2-гидрокси-1,3-бензодиоксол-1-ил (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 26

2.2.2.2.2. 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 **51** (схема 27) [32]. Предварительные эксперименты с использованием в качестве модельных соединений соли 3-арилиден-1-пирролиния **48б** 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.

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. Наличие электронодонорной метоксильной группы позволило получить соединение **51в** с достаточно хорошим выходом, так же, как и наличие атомов хлора и фтора. В то же время, наличие электроноакцепторной нитрогруппы привело к образованию целевого пирролидина **51г** с выходом всего 8%. При этом в реакционной смеси присутствовало значительное количество непрореагировавшего исходного пирролина **48г**. Мы предположили, что низкий выход соединения **51г** может быть связан не с низкой реакционной способностью соли пирролиния **48г**, а с её весьма плохой растворимостью.



- 1) CHCl₃, 25°C, 24 ч; 2) CHCl₃, Δ, 24 ч; 3) C₆H₆, Δ, 24 ч
 R¹ = H, R² = 4-гидрокси-5-метилпирон-3-ил (а);
 R¹ = 4-Cl, R² = 4-гидрокси-5-метилпирон-3-ил (б);
 R¹ = 4-OMe, R² = 4-гидрокси-5-метилпирон-3-ил (в);
 R¹ = 4-NO₂, R² = 4-гидрокси-5-метилпирон-3-ил (г);
 R¹ = 3-F, R² = 4-гидрокси-5-метилпирон-3-ил (д);
 R¹ = H, R² = 4-гидроксикумарин-3-ил (е);
 R¹ = 4-Cl, R² = 4-гидроксикумарин-3-ил (ж);
 R¹ = 4-NO₂, R² = 4-гидроксикумарин-3-ил (з);
 R¹ = 3-F, R² = 4-гидроксикумарин-3-ил (и);
 R¹ = H, R² = индол-3-ил (к);
 R¹ = 4-Cl, R² = индол-3-ил (л);
 R¹ = 4-OMe, R² = индол-3-ил (м);
 R¹ = 3-F, R² = индол-3-ил (н);
 R¹ = H, R² = пиррол-2-ил (о);
 R¹ = 4-Cl, R² = пиррол-2-ил (п);
 R¹ = 4-OMe, R² = пиррол-2-ил (р);
 R¹ = 3-F, R² = пиррол-2-ил (с);
 R¹ = H, R² = 2-гидрокси-1,4-нафтохинон-1-ил (т);
 R¹ = 4-Cl, R² = 2-гидрокси-1,4-нафтохинон-1-ил (у);
 R¹ = 4-OMe, R² = 2-гидрокси-1,4-нафтохинон-1-ил (ф);
 R¹ = 4-NO₂, R² = 2-гидрокси-1,4-нафтохинон-1-ил (х);
 R¹ = 3-F, R² = 2-гидрокси-1,4-нафтохинон-1-ил (ц)

Схема 27

В дальнейшем нами был расширен ряд использованных *C*-нуклеофилов. Бензоаннелированный аналог гидрокси-2*H*-пиран-2-она, 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-он, оказался значительно менее реакционноспособным, и выход пирролидинов **51е-и** не превышал 20-30%.

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-пирролиния с ароматическими и гетероароматическими *C*-нуклеофилами.

2.2.2.2.3. 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 С-С. Следует отметить, что полученные нами соли 3-арилиден-1-пирролиния **64** являются аналогами интермедиатов реакции Манниха – солей иминия. С учётом этого, представляло интерес изучить взаимодействие солей 1-пирролиния **48** с карбонильными соединениями. Мы предполагали, что результатом этой реакции будут производные 1-(пирролидин-2-ил)пропан-2-она. Действительно, оказалось, что соли 1-пирролиния **48** взаимодействуют с ацетоном образованием производных пирролидина **52a-г** (схема 28) [33].

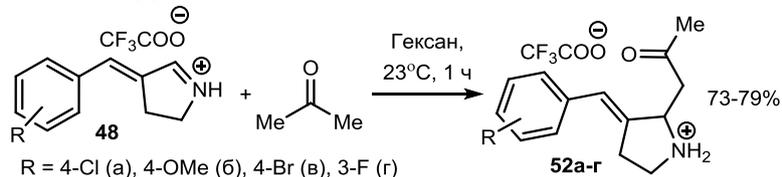


Схема 28

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 впервые изучены реакции 3-арилиден-1-пирролинов с различными С-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.

2.3. Синтез 2,3-дизамещённых хинолинов и производных 1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-она

В предыдущем разделе представлены данные о циклизации *N*-(4,4-диэтоксипентил)иминов, содержащих два электрофильных центра, продуктами которой являются новые 3-арилиден-1-пирролины. Поэтому на следующем этапе мы решили изучить реакции ацеталей содержащих два нуклеофильных центра, что, как мы предполагали, может открыть путь к получению новых гетероциклических систем. В качестве таких ацеталей можно использовать производные 4,4-диэтоксипентан-1-амина, содержащие у атома азота арильные заместители. При этом нуклеофильными центрами являются атом азота и фенильный фрагмент.

Для того, чтобы получить исходный *N*-(4,4-диэтоксипентил)анилин **55**, мы осуществили взаимодействие 4-хлор-1,1-диэтоксипентана **53** с анилином в кипящем ацетонитриле. Оказалось, что в этих условиях вместо ожидаемого *N*-(4,4-диэтоксипентил)анилина образуется гетероциклическое соединение – производное хинолина **54a** (схема 29).

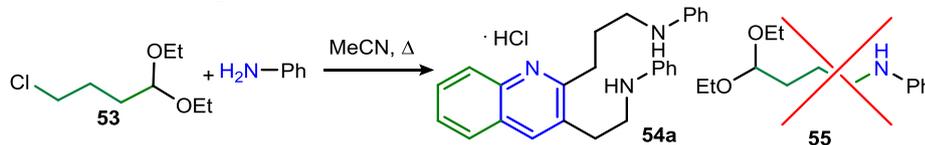


Схема 29

Реакция была распространена на различные субстраты, чтобы изучить возможности этого подхода (схема 30). Анилины, замещенные в *n*-положении либо электронодонорными, либо электроноакцепторными группами, реагируют с 4-хлор-1,1-диэтоксипентаном **53** с образованием соответствующих хинолинов **54a-к**. В качестве второго продукта образовывались соединения **55**, некоторые из которых удалось выделить в индивидуальном виде. Схема реакции подробно описана в нашей публикации [34].

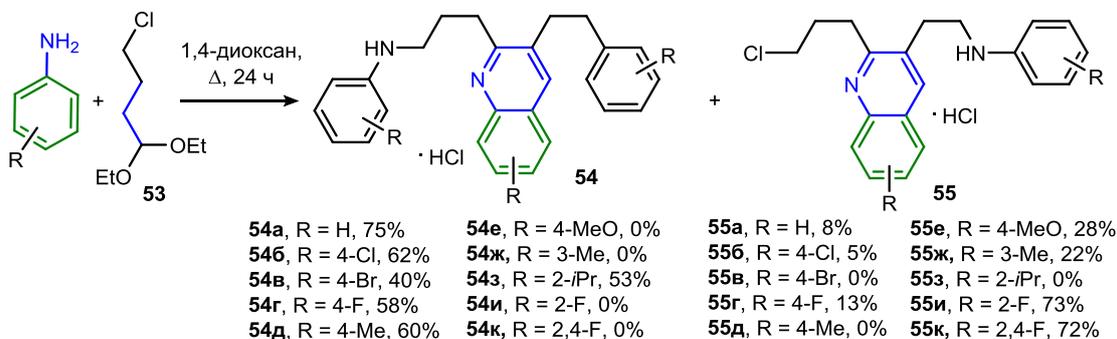


Схема 30

Использование в качестве исходного соединения 1-сульфонил-2-этоксипирролидинов **14** и коммерчески доступного 1-фенил-4-аминопиразол-5-она **56** привело к 1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-онам **57а-и** (схема 31). Реакции *N*-(4,4-диэтоксипропил)сульфонамидов с 1-фенил-4-аминопиразол-5-она **56** привели к этим же гетероциклам **57**.

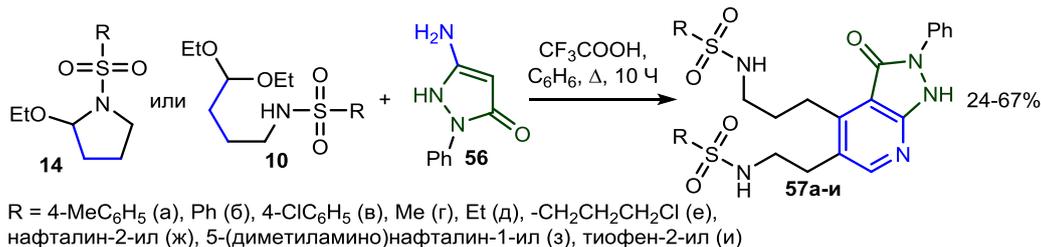


Схема 31

Следует отметить, что в литературе отсутствуют примеры синтеза производных пиразоло[3,4-*b*]пиридинов в результате двухкомпонентной реакции функционализированных производных 1,1-диэтоксипропана с аминопиразолонами, равно как и сведения о пиразоло[3,4-*b*]пиридинах, имеющих в своём составе алкилсульфонамидные фрагменты [35].

Таким образом, в результате проведённых исследований была обнаружена региоселективная реакция 4-хлор-1,1-диэтоксипропана с различными анилинами, позволяющая получать 2,3-дизамещённые хинолины без использования катализаторов и с хорошими выходами. При этом следует отметить возможность выделения хинолинов, содержащих во 2 и 3 положениях гетероцикла сульфонамидную, аминогруппу и атом хлора. Также предложена кислотно-катализируемая реакция *N*-(4,4-диэтоксипропил)сульфонамидов и 2-этоксипирролидинов с 1-фенил-4-аминопиразол-5-оном, приводящая к образованию ранее неизвестных производных дигидро-3H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-онов, имеющих в своём составе сульфонамидные фрагменты.

2.4. Синтез циклических мочевины

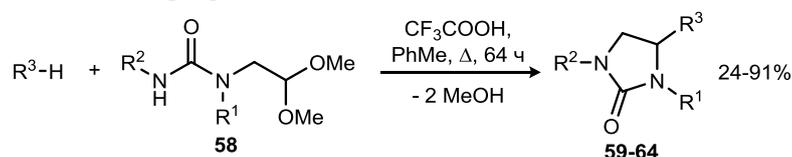
Циклические мочевины входят в число одних из часто встречающихся фрагментов в различных системах [36,37]. Так фрагменты циклических мочевины входят в состав лекарственных средств, например антибиотик Авибактам, психотропный препарат Мебикар, противорвотное средство Домперидон. Как уже было показано в разделе, посвящённом синтезу замещённых пирролидинов, производные 1-(4,4-диэтоксипропил)мочевины циклизуются по атому азота в положении 1 с образованием соединений, содержащих экзоциклический мочевиновый фрагмент. Мы предположили, что вовлечение в реакцию второго атома азота мочевинового фрагмента позволит существенно расширить синтетический потенциал функционализированных аминокеталей и получить новые производные циклических мочевины.

2.4.1. Взаимодействие 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевины с C-нуклеофилами

Из литературных данных известно, что 1-(2,2-диметоксиэтил)-3-фенилмочевины в присутствии кислоты реагируют с резорцином и его производными с образованием

имидазолидин-2-онов. Мы предположили, что помимо фенолов можно использовать другие по природе нуклеофилы, а у атома азота можно использовать другие заместители, что позволит получить неизвестные ранее производные имидазолидин-2-она и тетрагидропиримидин-2-она.

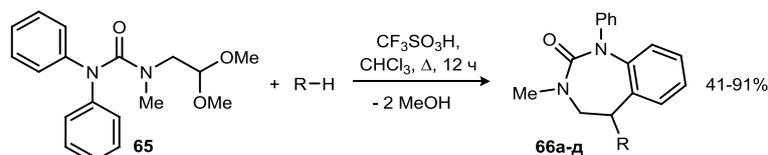
Мы исследовали реакцию мочевины **58** с различными ароматическими и гетероциклическими *C*-нуклеофилами (схема 32). Во всех случаях реакции приводили к имидазолидинонам **59-64** [38].



- 59:** R³ = 6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил, R¹ = Me: R² = Ph (а), 4-Cl-C₆H₄ (б), 4-Me-C₆H₄ (в), 4-MeO-C₆H₄ (г), 3-Me-C₆H₄ (д), 3-Cl-C₆H₄ (е);
R¹ = H: R² = Ph (ж), 4-Cl-C₆H₄ (з), 4-Me-C₆H₄ (и), 4-MeO-C₆H₄ (к), 3-Me-C₆H₄ (л), 3-Cl-C₆H₄ (м);
60: R³ = 5-хлор-2,4-дигидроксифенил, R² = Ph (а), 4-MeO-C₆H₄ (б), 3-Me-C₆H₄ (в);
61: R³ = 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил, R¹ = Me: R² = Ph (а), 4-Cl-C₆H₄ (б), 4-Me-C₆H₄ (в), 4-MeO-C₆H₄ (г), 3-Me-C₆H₄ (д);
R¹ = H: R² = Ph (е), 4-Cl-C₆H₄ (ж), 4-Me-C₆H₄ (з), 4-MeO-C₆H₄ (и), 3-Me-C₆H₄ (к);
62: R³ = 4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2*H*-пиран-3-ил, R² = Ph (а), 4-Cl-C₆H₄ (б), 4-Me-C₆H₄ (в), 4-MeO-C₆H₄ (г), 3-Cl-C₆H₄ (д);
63: R³ = 4-гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил, R² = Ph (а), 4-Cl-C₆H₄ (б), 4-Me-C₆H₄ (в);
64: R³ = 3-гидрокси-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил, R² = 3-Cl-C₆H₄ (а), 4-Cl-C₆H₄ (б), 4-Me-C₆H₄ (в)

Схема 32

Использование ацетала **65**, содержащего у атома азота две фенильные группы, в реакции с фенолами и 4-гидроксикумарином позволило выделить бензодиазепины **66** [39] (схема 33). Следует отметить, что в предыдущих случаях циклизация проходила по атому азота, а при исключении такой возможности нуклеофильным центром становится фенильный фрагмент.



- R = 5-хлор-2,4-дигидроксифенил (а), 6-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил (б), 2-гидроксиафталин-1-ил (в), 2,7-дигидроксиафталин-1-ил (г), 4-гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил (д)

Схема 33

Таким образом, в результате проведенных исследований был разработан удобный и простой в реализации региоселективный метод позволяющий в одну стадию получать производные имидазолидин-2-она, бензо[*d*][1,3]дiazепин-2-она, основанный на кислотно-катализируемой реакции (гетеро)ароматических нуклеофилов с производными 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевины. Предложенный метод не требует использования дорогостоящих либо токсичных реагентов и катализаторов и предоставляет возможность формирования гетероциклического кольца и экзоциклической связи углерод-углерод в одну стадию, без необходимости выделения промежуточных соединений.

2.4.2. Взаимодействие 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевины с *C*-нуклеофилами

Мы предположили, что увеличение длины полиметиленового фрагмента между ацетальной и мочевиной группами позволит нам аналогичным образом осуществить синтез производных тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она. Взаимодействие ацеталей **67а-г** с 4-хлоррезорцином и β-резорциловой кислотой в соотношении 1:1 в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты привело к образованию новых производных тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она **68а-г**, **69а,б**, содержащих в положении 6 гетероциклического кольца фенольный фрагмент (схема 34). Следует отметить, что в ходе реакции ацетала **67г** с 4-хлоррезорцином была получена смесь двух региоизомеров **68г** и **70** (соотношение 1.4:1). Соединение **68г** удалось выделить в индивидуальном виде.

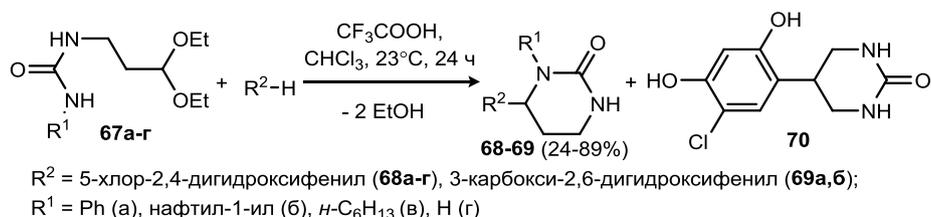


Схема 34

Далее нами была изучена реакция 1-(3,3-диэтоксипропил)-3-фенилмочевины **67a** с 2-нафтолом в хлороформе в присутствии избытка трифторуксусной кислоты. Оказалось, что в этом случае основным продуктом реакции является дибензоксантен **71a**, полученный с выходом 72%. Аналогичным образом был получен дибензоксантен **71б** (схема 35). Введение в эту реакцию 2,7-нафталиндиола привело к образованию смеси дибензоксанта и тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она, разделить которую нам не удалось. Тем не менее, в случае ацеталя **67б** нам удалось выделить дибензоксантен **72б** в индивидуальном виде, хотя и с небольшим выходом (40%). При использовании ацеталя **67в** из реакционной смеси был выделен тетрагидропиримидин-2(1*H*)-он **73** с выходом 46% [40].

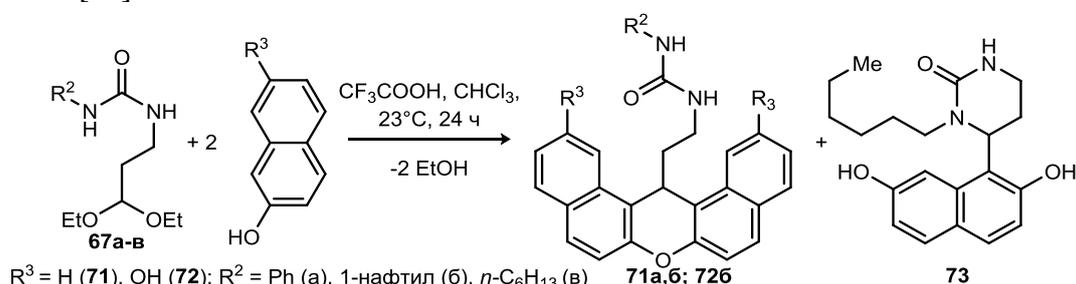


Схема 35

Таким образом, в результате проведённых исследований был разработан удобный и простой в реализации метод синтеза циклических мочевины – производных тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она и дибензоксантенов, позволяющий получать целевые соединения в одну стадию, без использования дорогостоящих реагентов и катализаторов.

2.4.3. Взаимодействие (1-(3,3-диэтоксипропил)уреидо)метансульфонатов натрия с *C*-нуклеофилами

В главе 2.4.2 был представлен метод синтеза 1,6-дизамещённых тетрагидропиримидин-2(1*H*)-онов, основанный на кислотно-катализируемой реакции производных 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевин с ароматическими нуклеофилами [41]. Полученные 1,6-дизамещённые продукты имели низкую растворимость в большинстве органических растворителях и в воде, как наиболее важном растворителе с точки зрения их потенциальной биологической активности. Мы предположили, что введение в молекулу 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевин фрагмента сульфоната натрия позволит увеличить растворимость этих соединений в воде.

Взаимодействие мочевины **74a-к** с фенолами привело к продуктам **75a-з**, **76a,д**, **77a**. Наименьший выход продукта наблюдался для соединения **77a**, что вероятно связано с уменьшением нуклеофильности β-резорциловой кислоты вследствие наличия в молекуле фенола сильной электроноакцепторной группы (схема 36). Было обнаружено, что помимо ароматических нуклеофилов в реакцию может вступать гетероциклический аналог фенолов – 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он. Так взаимодействие мочевины **74** с 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оном привело к ряду тетрагидропиримидинонов **78б,г,д,е,ж**.

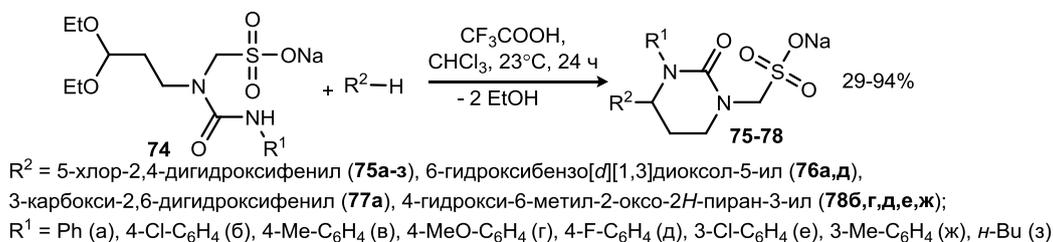


Схема 36

Таким образом, кислотно-катализируемая реакция (1-(3,3-диэтоксипропил)уреидо)метансульфонатов натрия с ароматическими и гетероциклическим нуклеофилами позволяет в мягких условиях получать новые замещённые производные тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она. Преимуществом данного метода являются мягкие условия реакции, использование коммерчески доступных реагентов и катализатора.

2.5. Синтез производных диарилметана и дибензоксанта

В описанных в предыдущих разделах реакциях, посвящённых синтезу гетероциклических соединений, ключевым моментом является наличие свободной NH-группы в молекуле ацетала, по которой происходит гетероциклизация и формируется новая связь C-N. Мы предположили, что если исключить возможность участия атома азота во внутримолекулярной циклизации, то аминокеталы послужат исходными соединениями для синтеза функционализированных производных диарилметана и дибензоксанта. В тоже время, наличие атома азота и возможность регулирования длины полиметиленового спейсера открывает путь к усложнению исходной молекулы и к тонкой настройке свойств соединения, в том числе биологической активности.

2.5.1. Взаимодействие аминокеталей с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами

Одним из методов снижения нуклеофильности атома азота является его протонирование, вследствие чего затрудняются процессы гетероциклизации, что нами было описано в главе 2.1.1.1.4. Использование ацеталей **79**, содержащих в своём составе вторичный атом азота, в реакциях с сесамолом в хлороформе в присутствии избытка трифторуксусной кислоты при комнатной температуре привело к образованию производных диарилметана **80a-д** (схема 37). При этом соединения **80** были выделены в виде трифторацетатов диалкиламмония. Аналогичным образом были получены соединения **81г,д** и **82a** в результате реакции ацеталей **79a,г,д** с 4-хлоррезорцином и 2-метилрезорцином, соответственно. Использование в качестве нуклеофила 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она позволило получить дигетарилметан **83г** [42,43].

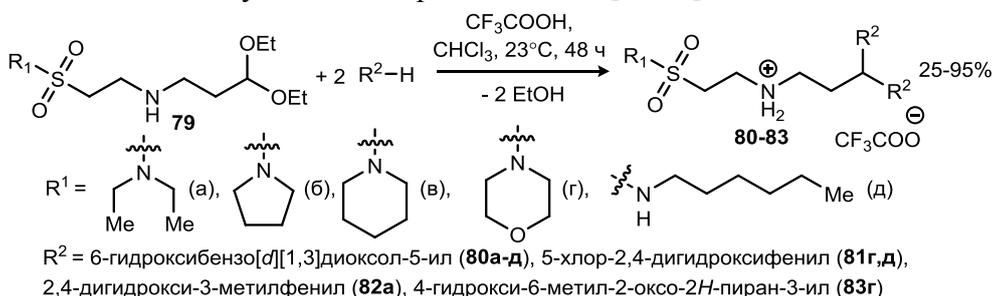


Схема 37

Использование в качестве нуклеофила 2-нафтола позволило выделить с хорошими выходами дибензоксаны **84a-д** (схема 38). Использование ацеталей, содержащих в своём составе фрагмент циклических аминов, как и в случае диарилметанов, позволяет выделить дибензоксантены с высоким выходом [44].

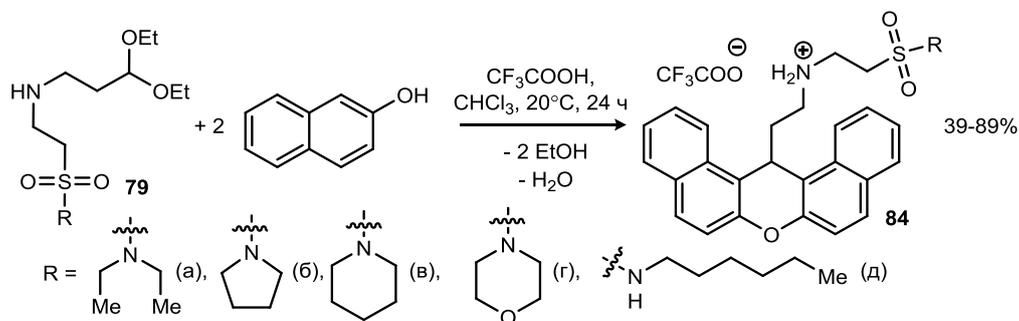


Схема 38

Таким образом, с использованием реакций функционализированных аминокеталей с *C*-нуклеофилами синтезированы новые производные ди(гет)арилметана и дибензоксантина. Предлагаемый путь синтеза этих соединений отличается простотой исполнения и позволяет в широких пределах варьировать заместители как в тауриновом, так и диарилметановом фрагменте.

2.5.2 Взаимодействие амидоацеталей с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами

Снизить нуклеофильность атома азота можно не только протонированием, но и введением к нему электроноакцепторных заместителей. Известно, что в амидах нуклеофильность атома азота значительно ниже, чем в мочевилах. С целью расширения библиотеки синтезированных соединений мы обратили внимание на амиды, содержащие хлорметильную группу. Отметим, что присутствие в молекуле подвижного атома хлора обеспечивает, при необходимости, легкую функционализацию образующихся структур.

Взаимодействием хлорацетамидов **85а-в** с фенолами получены производные дибензоксантина **86а-е** (схема 39). С целью синтеза потенциально биологически активных соединений путем взаимодействия производных дибензоксантина **86в,д** с замещенными фосфинами при кипячении в этаноле были получены фосфониевые соли **87а-г** [45].

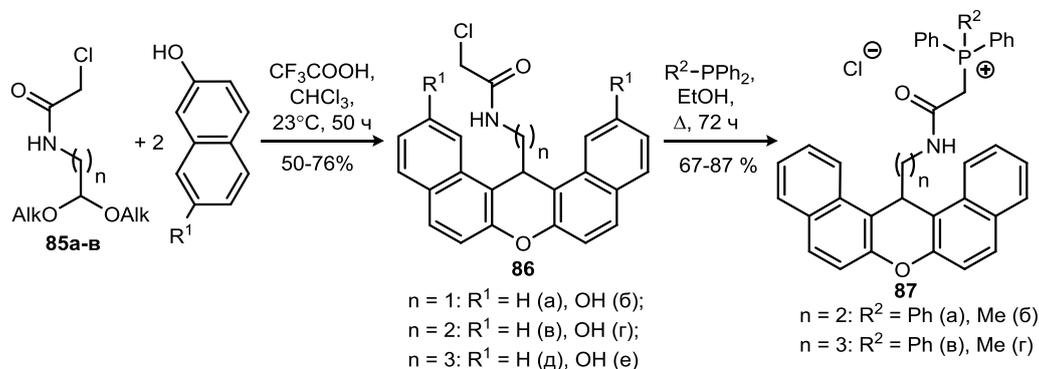


Схема 39

С целью расширить границы применимости нашего метода мы использовали в качестве *C*-нуклеофилов 4-гидроксикумарин, 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он и сесамол. Вышеуказанные нуклеофилы взаимодействовали с ацетальми **85** с образованием новых 2-хлорацетамидов **88б**, **89б** и **90а-в** (схема 40).

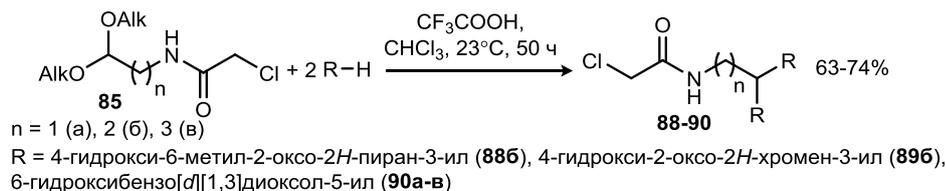


Схема 40

Таким образом, реакции замещенных аминоацеталей с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами приводят к новым производным диарилметана и дибензоксантина, модифицированных фосфорорганическими или хлорацетамидным фрагментами.

2.5.3. Взаимодействие уреидоацеталей с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами

В разделе 2.1.1.1 нами был описан метод синтеза 2-арилпирролидинов, основанный на кислотнo-катализируемой реакции 1-(4,4-диэтоксипропил)мочевин с различными фенолами. Следует отметить, что ключевым моментом для протекания этой реакции и формирования новой связи C-N является наличие NH-фрагмента в молекуле мочевины. Мы предположили, что наличие второго заместителя у атома азота в 1-(3,3-диэтоксипропил)-3,3-ди(арил,алкил)мочевинах будет препятствовать их внутримолекулярной циклизации, и реакция будет приводить к образованию исключительно ациклических мочевины.

Реакция между сесамолом, 4-хлоррезорцином и 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевинами **91a-г** привела к соответствующим производным диарилпропана **92a-г** и **93a-г**, содержащим в своём составе мочевины фрагменты (схема 41) [46].

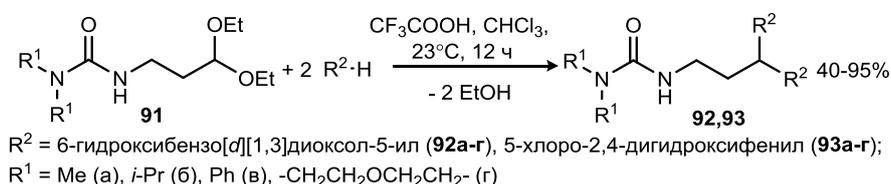


Схема 41

Ацетали **91a-г** были вовлечены в реакцию с 2-нафтолом. Процесс проводили в хлороформе в присутствии избытка трифторуксусной кислоты. Продуктами оказались соответствующие дибензоксантины **94a-г** [47] (схема 2.90).

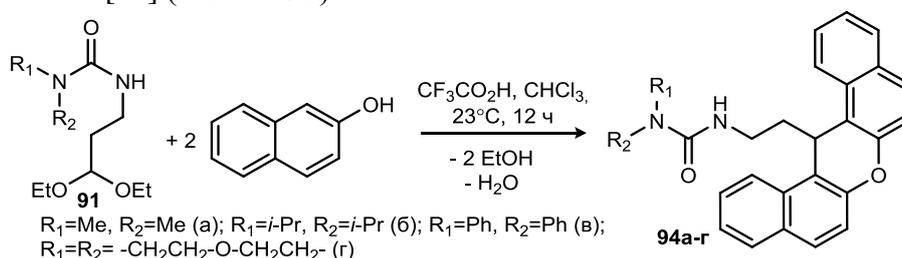


Схема 42

Взаимодействие ацеталей **95a,б** с 4-хлоррезорцином и сесамолом привело к производным диарилэтана **96a,б**, содержащим в своём составе фрагмент мочевины (схема 43). Нами также было изучено взаимодействие ацеталей **95a,б** с 2-нафтолом и 2,7-нафталиндиолом в хлороформе в присутствии большого избытка трифторуксусной кислоты. Было установлено, что продуктами реакции являются дибензоксантины **97a-г**, выделенные с хорошими выходами [48].

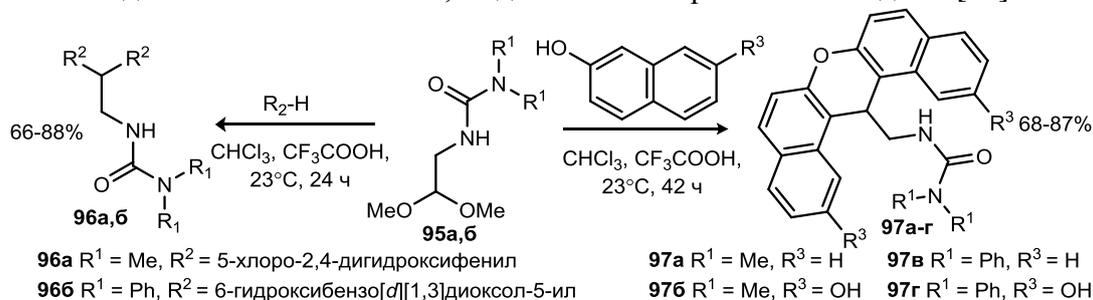


Схема 43

Таким образом, нами предложен удобный метод синтеза мочевины, содержащих у атома азота алкилароматические фрагменты (диарилпропаны, дибензоксантины) на основе реакции уреидоацеталей с различными фенолами. К преимуществам метода следует отнести хорошие

выходы целевых соединений, мягкие условия реакции и отсутствие необходимости использования дорогостоящих реактивов.

2.5.4. Взаимодействие фенолов с 2-нафтилпирролидинами и *N*-(4,4-диэтоксibuтил)сульфонамидами

Процесс раскрытия тетрагидропиррольного цикла в *N*-сульфонилпирролидинах как метод синтеза сульфамидных производных менее распространён по сравнению с конденсацией аминов с хлорсульфохлоридами. Тем не менее, метод, где происходит разрыв связи C-N, представляет несомненный интерес, поскольку в процессе раскрытия цикла, атомы на концах разрывающейся связи будут связаны с функциональными группами, что обеспечивает получение бифункциональных молекул [49].

Изучение взаимодействия соединений **11** с 2-нафтолом в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты показало, что в этих условиях происходит размыкание пирролидинового цикла с образованием дибензоксантенов **98a-г**, имеющего в своём составе сульфонамидный фрагмент (схема 44) [22].

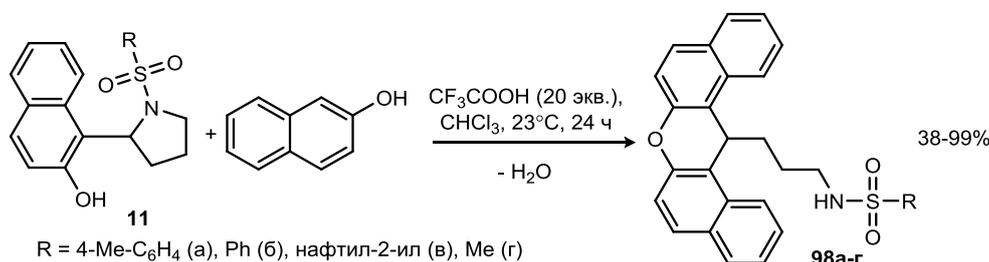


Схема 44

В продолжение исследований мы использовали в качестве фенольной компоненты 4-хлоррезорцин. Проведение реакции соединений **11** с двумя эквивалентами 4-хлоррезорцина привело к образованию диарилбутанов **99** (схема 45) [22].

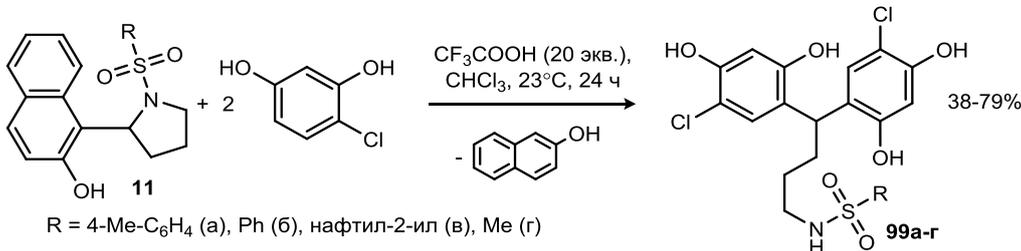


Схема 45

Проведение реакции соединений **11** с 2-метилрезорцином и пирогаллолом позволило получить соответствующие каликс[4]резорцины **100a-д** и **101a-д**, несущие сульфамидные фрагменты на нижнем «ободке» молекулы (схема 46) [22,50].

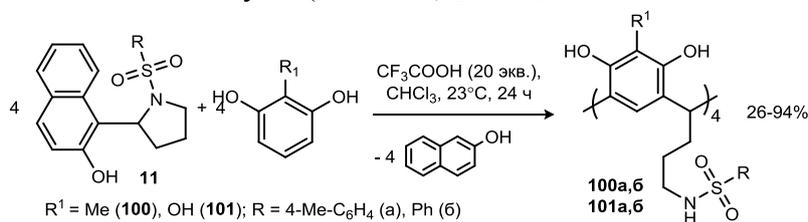


Схема 46

На следующем этапе исследований нами была изучена возможность проведения этих реакций без выделения промежуточных 2-нафтилпирролидинов (схема 47). Оказалось, что в этих условиях реакции ацеталей **10** с 2-нафтолом приводят к образованию дибензоксантенов **98** [51]. Следует особо отметить, что проведение этих же реакций в присутствии эквимольного количества кислоты приводит к образованию исключительно 2-арилпирролидинов.

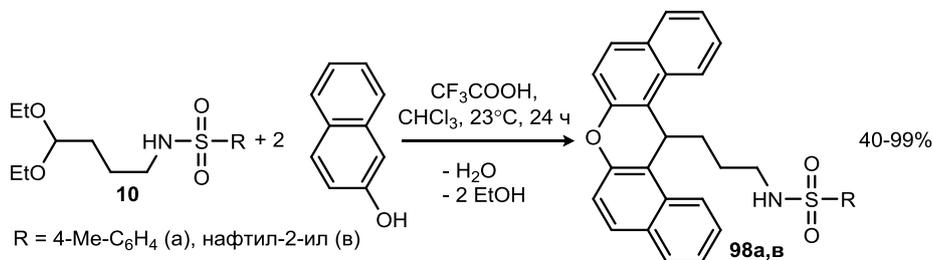


Схема 47

Проведение реакции ацеталей **10** с 4-хлоррезорцином в присутствии избытка трифторуксусной кислоты привело к образованию производных диарилбутана **99a,b** (схема 48) с выходом 45-72%.

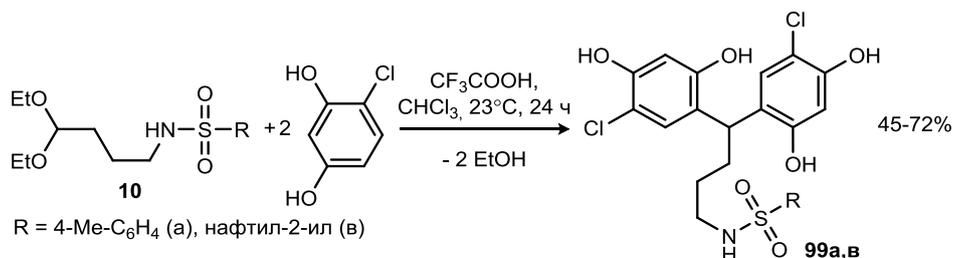


Схема 48

Реакции ацеталей **10** с 2-метилрезорцином и пиррогаллолом, взятыми в эквимольных количествах, привело к образованию соответствующих каликс[4]резорцинов **100a,b** и **101a,b** с выходом 74-99% (схема 49).

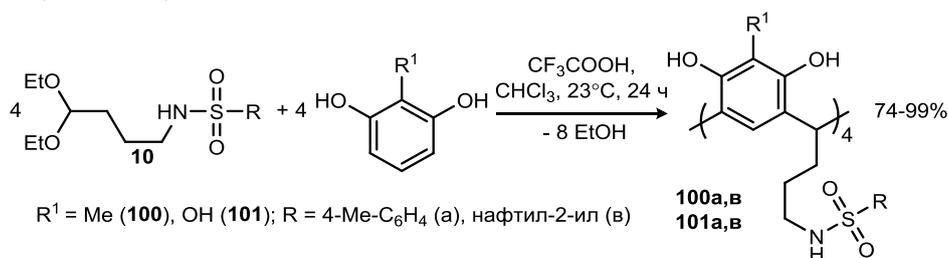


Схема 49

Таким образом, в результате проведённых исследований нами впервые было обнаружено, что пирролидиновый цикл 1-сульфонил-2-нафтилпирролидинов способен раскрываться под действием избытка трифторуксусной кислоты и был разработан новый подход к синтезу диарилбутанов, каликс[4]резорцинов и дибензоксантенов, функционализированных сульфамидными фрагментами, основанный на кислотно-катализируемой реакции фенолов с *N*-(4,4-диэтоксипентил)сульфонамидами.

2.6. Цитотоксичность некоторых полученных соединений

Первым этапом оценки противоопухолевых свойств соединений является изучение цитотоксичности. Получив большую библиотеку соединений, мы протестировали их на цитотоксичность в отношении нормальных и раковых клеточных линий человека. Исследование цитотоксичности всех синтезированных соединений проведены сотрудниками лаборатории микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНИЦ РАН.

Испытанные соединения в большинстве своём проявили среднюю цитотоксическую активность в отношении линий раковых клеток и низкую цитотоксичность в отношении нормальных клеток. Значения IC₅₀ и SI для соединений-лидеров приведены на схеме 50. Значения IC₅₀ самых активных соединений находятся в диапазоне 20-50 мкМ. Наиболее значимые результаты были получены в случае соединений **87a** и **89b**, IC₅₀ которых равен 1.7 мкМ и 1.9 мкМ в отношении линии клеток к аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека (HuTu 80).

Следует отметить, что IC_{50} соединений **87a** и **896** меньше, чем у препарата сравнения – Доксорубина.

Тестируемые соединения были менее активны в отношении линии клеток рака шейки матки человека (M-HeLa). Однако важно отметить, что по отношению к линии нормальных клеток печени все протестированные соединения показали значительно более низкую токсичность по сравнению с Доксорубином.

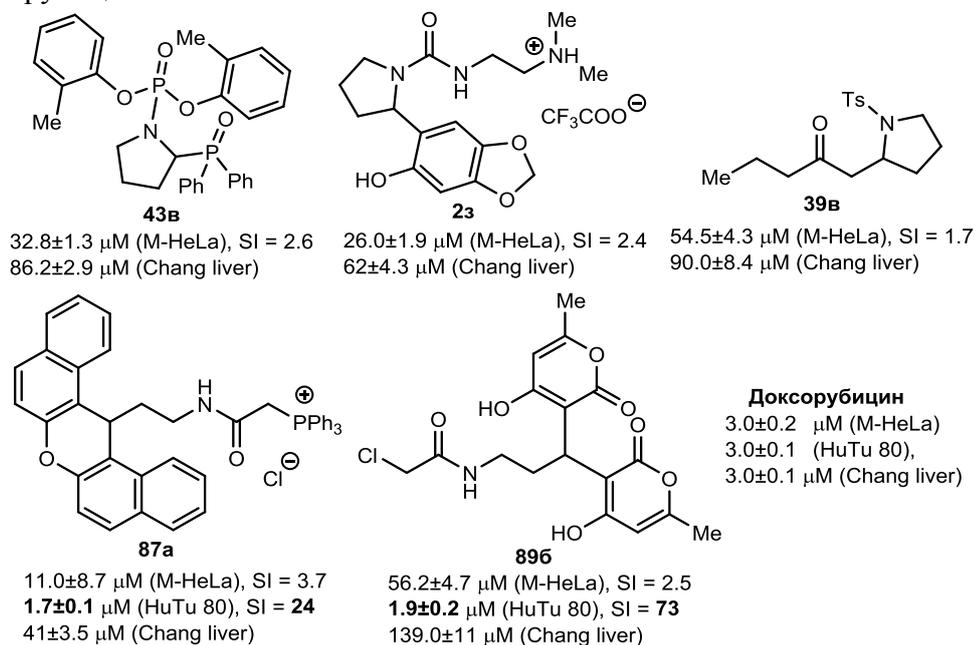


Схема 50

Все соединения, представленные на схеме 50, проявляют селективность в отношении клеточной линии M-HeLa. Значения индекса селективности для этой линии находятся в диапазоне от 1.7 до 3.7. Препарат сравнения Доксорубин значительно уступал ведущим соединениям по селективности в отношении M-HeLa.

Примечательно, что фосфорилированный дибензоксантен **87a** активнее Доксорубина в отношении клеточной линии HuTu ($1.7 \mu\text{M}$) и его индекс селективности составил 24. Весьма интересно, что производное 2-хлорацетамида **896**, содержащий в своём составе два фрагмента пиранона, оказалось крайне токсично по отношению к HuTu ($1.9 \mu\text{M}$) и практически не токсично к нормальным клеткам ($139 \mu\text{M}$). При этом индекс селективности этого соединения составил 73. Обобщая полученные данные, можно сказать, что производные дибензоксантина, содержащие в своём составе фосфониевую группу, и производное дигетарилметана, содержащее хлорацетамидный фрагмент, обладают селективной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток линии HuTu 80, что делает эти классы соединений весьма перспективными для дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведённых исследований можно сделать следующие выводы:

1. Разработан общий синтетический подход, позволяющий получать широкий круг неизвестных ранее азотсодержащих гетероциклических соединений, производных дибензоксантина и диарилметана, основанный на новых каскадных реакциях *N*-функционализированных α -, β - и γ -аминоацеталей с азот- и кислородсодержащими гетероциклическими соединениями, фенолами, кетонами и фосфорсодержащими нуклеофилами.
2. Предложен универсальный метод синтеза замещённых пирролидинов, на основе кислотно-катализируемой реакции производных 4,4-диэтоксипутан-1-амина, содержащих у атома азота электроноакцепторные заместители, с *C*- и *P*-нуклеофилами.

3. Обнаружена новая реакция ацеталей, содержащих в своём составе атом хлора и сульфонамидный фрагмент, с анилинами и аминопиразолоном, позволяющая в одну стадию, региоселективно получать конденсированные производные пиридина – 2,3-дизамещённые хинолины и 1,2-дигидро-3*H*-пиразол[3,4-*b*]-пиридин-3-оны.
4. Обнаружена новая каскадная реакция *N*-(4,4-диэтоксипропил)иминов осуществляемая в кислой среде с образованием солей 3-арилиден-1-пирролина. Показано, что соли 3-арилиден-1-пирролина реагируют с фенолами, кетонами, гидроксинафтохинонами, гетероциклическими соединениями, с образованием неизвестных ранее 3-арилиденпирролидинов.
5. Разработан метод синтеза новых циклических мочевинов – производных имидазолидин-2-она, тетрагидропиримидин-2-она и diazepin-2-она, на основе кислотно-катализируемой реакции 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевин и 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевин с *S*-нуклеофилами (фенолы и гетероциклические соединения).
6. Разработан одностадийный метод синтеза новых функционализированных дибензоксантенов и ди(гет)арилметанов на основе кислотно-катализируемой реакции производных α -, β - и γ -аминоацеталей с фенолами и гетероциклическими соединениями. Этот подход существенно расширяет круг получаемых производных дибензоксантина и ди(гет)арилметана благодаря возможностью варьирования нуклеофила и заместителей у атома азота.
7. Обнаружена новая реакция 1-сульфонил-2-нафтилпирролидинов, сопровождающаяся раскрытием гетероцикла, с фенолами в присутствии трифторуксусной кислоты, что приводит к неописанным ранее дибензоксантенам, диарилбутанам и каликс[4]резорцинам. Установлено, что на направление реакции основную роль оказывает количество используемой кислоты.
8. Установлено, что производные дибензоксантина и диарилбутана проявляют высокую цитотоксическую активность в отношении раковых клеточных линий (M-HeLa; HuTu 80) человека. Активность некоторых соединений сопоставима, а в некоторых случаях значительно превышает препарат сравнения Доксорубин. Выявлено соединение-лидер с полуметальной дозой 1.9 μ M и индексом селективности 73.

Дальнейшее развитие представленной в диссертационной работе стратегии синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, производных дибензоксантина и диарилметана, открывает широкие возможности для получения новых типов структур, обладающих практически полезными свойствами, в том числе биологически активных агентов. Полученные в ходе исследования данные открывают несколько возможных перспективных направлений дальнейшего развития предложенной стратегии. В частности, с учетом большого числа биологически активных соединений среди производных пирролидина (в том числе и полученных в ходе настоящего исследования), а также хорошо известном влиянии конфигурации хиральных центров на биологические свойства молекул, весьма актуальной задачей является дальнейшее развитие представленных подходов с целью создания стереоселективных методов синтеза целевых гетероциклических соединений. Не менее важным направлением дальнейших исследований, представляющим интерес не только с практической, но и с фундаментальной точки зрения, является расширение обнаруженных химических трансформаций на новые типы нуклеофильных субстратов и функционализированных ацеталей. Наконец, направлением, представляющим наибольший интерес с практической точки зрения, является дальнейшая модификация и оптимизация структуры соединения-лидера с целью увеличения его цитотоксичности в отношении опухолевых клеточных линий и дальнейшего повышения селективности действия («hit-to-lead optimization»).

Список основных публикаций по теме диссертации

- [1] **Smolobochkin, A.V.** Synthesis of 2-arylpyrrolidine-1-carboxamides via acid-catalyzed reaction of (4,4-diethoxybutyl)ureas with 3-aminophenol / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, V.V. Syakaev,

- E.A. Anikina, A.R. Burirov, M.A. Pudovik // *Monatsh. Chem.* - 2017. - V. 148. - P. 1433–1438.
- [2] **Smolobochkin, A.V.** Cyclization of 1-(4,4-diethoxybutyl)-3-arylureas: a case study / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, A.R. Burirov, M.A. Pudovik // *Monatsh. Chem.* - 2018. - V. 149. - P. 535–541.
- [3] **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. - e3086.
- [4] **Смолобочкин, А.В.** Кислотно-катализируемая реакция фенолов с *N*-(4,4-диэтоксibuтил)сульфонамидами – новый метод синтеза 2-арил-1-сульфонилпирролидинов / А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, Е.А. Аникина, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *ХГС.* - 2017. - Т.53, № 2. - С. 161–166.
- [5] Anikina, E.A. Synthesis of 1-sulfonyl-2-arylpyrrolidines via intramolecular cyclization/mannich-type reaction cascade of *N*-(4,4-diethoxybutyl)sulfonamides / E.A. Anikina, **A.V. Smolobochkin**, A.S. Gazizov, A.R. Burirov, M.A. Pudovik // *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* - 2018. - V. 193, № 11. - P. 766–770.
- [6] **Смолобочкин, А.В.** Синтез 1-(арилсульфонил)пирролидинов взаимодействием фенолов с 1-((4-хлорфенил)сульфонил)-2-этоксипирролидином / А.В. Смолобочкин, Е.А. Аникина, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *ЖОрХ.* - 2017. - Т. 53, № 2. - С. 209–212.
- [7] **Смолобочкин, А.В.** Реакция 4-хлор-6-[1-(винилсульфонил)пирролидин-2-ил]бензол-1,3-диола с различными аминами / А.В. Смолобочкин, Е.А. Аникина, А.С. Газизов, Л.И. Вагапова, А.Р. Бурилов, А.А. Богданов, М.А. Пудовик // *ЖОХ.* - 2018. - Т. 88, № 1. - С. 138–142.
- [8] 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. Burirov, M.A. Pudovik // *Synth. Commun.* - 2017. - V. 47, № 1. - P. 44–52.
- [9] **Smolobochkin, A.V.** 2-(Het)aryl-*N*-phosphorylpyrrolidines via cyclization of phosphorus acid amides: a regioselective approach / A.V. Smolobochkin, R.A. Turmanov, D.S. Abdullaeva, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, N.O. Appazov, D.N. Buzyurova, A.R. Burirov, M.A. Pudovik // *ChemistrySelect.* - 2020. - V. 5, № 39. - P. 12045–12050.
- [10] **Смолобочкин, А.В.** Синтез 2-(пирролидин-1-ил)пиримидинов взаимодействием *N*-(4,4-диэтоксibuтил)пиримидин-2-амин с (гетеро)ароматическими *C*-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.
- [11] **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. Strel'nik, I.S. Sazykin, A.R. Burirov, M.A. Pudovik, M.A. Sazykina // *European J. Org. Chem.* - 2019. - № 33. - P. 5709–5719.
- [12] **Смолобочкин, А.В.** Кислотно-катализируемая реакция (4,4-диэтоксibuтил)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.
- [13] **Смолобочкин, А.В.** Синтез новых 2-гетероарилпирролидинов на основе реакции *N*-(4,4-диэтоксibuтил)фмидофосфатов с *C*-нуклеофилами / А.В. Смолобочкин, Р.А. Турманов, А.С. Газизов, Е.А. Кузнецова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *ХГС.* - 2020. - Т. 56, № 10. - С. 1363–1365.
- [14] Turmanov, R.A. Enamine-mediated mannich reaction of cyclic *N,O*-acetals and amido acetals: the multigram synthesis of pyrrolidine alkaloid precursors / R.A. Turmanov, **A.V. Smolobochkin**, A.S. Gazizov, T.S. Rizbayeva, D.D. Zapylnik, J.K. Voronina, A.D. Voloshina, V.V. Syakaev, A.V.

- Kurenkov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Org. Biomol. Chem.* - 2022. - V. 20, № 35. - P. 7105–7111.
- [15] Gazizov, A.S. Synthesis of phosphaproline derivatives: a short overview / A.S. Gazizov, **A.V. Smolobochkin**, R.A. Turmanov, M.A. Pudovik, A.R. Burilov, O.G. Sinyashin // *Synthesis.* - 2019. - V. 51, № 18. - P. 3397–3409.
- [16] **Smolobochkin, A.** Progress in the stereoselective synthesis methods of pyrrolidine-containing drugs and their precursors / A. Smolobochkin, A. Gazizov, N. Appazov, O. Sinyashin, A. Burilov // *Int. J. Mol. Sci.* - 2024. - V. 25, № 20. - e11158.
- [17] **Smolobochkin, A.V.** *N*-Phosphorylated pyrrolidines: an overview of synthetic approaches / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, R.A. Turmanov, D.S. Abdullaeva, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Synthesis.* - 2020. - V. 52, № 15. - P. 2162–2170.
- [18] **Smolobochkin, A.V.** Norhygrine alkaloid and its derivatives: synthetic approaches and applications to the natural products synthesis / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Helv. Chim. Acta.* - 2022. - V. 105, № 1. - e202100158.
- [19] **Smolobochkin, A.V.** Synthesis of 1-sulfonylpyrrolidines via cycloaddition reactions / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, E.A. Muraveva, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Curr. Org. Chem.* - 2018. - V. 22, № 21. - P. 2085–2094.
- [20] Газизов, А.С. Синтез (гетероарил)пирролидинов / А.С. Газизов, **А.В. Смолобочкин** // *ХГС.* - 2018. - Т. 54, № 7. - С. 683–685.
- [21] **Смолобочкин, А.В.** Синтез 3-арилиденпирролидинов (микрообзор) / А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов // *ХГС.* - 2019. - Т. 55, № 9. - С. 815–817.
- [22] Gazizov, A. Acid-mediated C–N bond cleavage in 1-sulfonylpyrrolidines: an efficient route towards dibenzoxanthenes, diarylmethanes, and resorcinarenes / A. Gazizov, **A. Smolobochkin**, E. Anikina, A. Strelnik, A. Burilov, M. Pudovik // *Synlett.* - 2018. - V. 29, № 4. - P. 467–472.
- [23] **Смолобочкин, А.В.** Синтез 1-(аренсульфонил)-2-арилпирролидинов при взаимодействии *N*-(4,4-диэтоксипентил)-4-метилбензолсульфонамида с фенолами / А.В. Смолобочкин, Е.А. Аникина, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *ЖОрХ.* - 2016. - Т. 52, № 9. - С. 1316–1319.
- [24] **Смолобочкин, А.В.** Синтез 2-(дифенилфосфорил)пирролидин-1-карбоксамидов на основе реакции 1-(4,4-диэтоксипентил)мочевин с дифенилхлорфосфином / А.В. Смолобочкин, Р.А. Турманов, А.С. Газизов // *ЖОХ.* - 2019. - Т. 89, № 10. - С. 1606–1610.
- [25] **Smolobochkin, A.V.** One-pot imination / Arbuzov reaction of 4-aminobutanal derivatives: synthesis of 2-phosphorylpyrrolidines and evaluation of anticancer activity / A.V. Smolobochkin, R.A. Turmanov, A.S. Gazizov, A.D. Voloshina, J.K. Voronina, A.S. Sapunova, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Tetrahedron.* - 2020. - V. 76, № 33. - e131369.
- [26] **Смолобочкин, А.В.** Взаимодействие *N*-(4,4-диэтоксипентил)фосфамидов с дифенилхлорфосфином. Синтез 2-(дифенилфосфорил)пирролидинов / А.В. Смолобочкин, Р.А. Турманов, А.С. Газизов, Е.А. Кузнецова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *ЖОрХ.* - 2020. - Т. 56, № 6. - С. 979–983.
- [27] **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. Burilov, M.A. Pudovik, A.V. Gildebrant, I.S. Sazykin, M.A. Sazykina, A.S. Gazizov // *Chem. Biodivers.* - 2019. - V. 16, № 1. - e1800490.
- [28] **Smolobochkin, A.V.** Tandem intramolecular cyclisation/1,3-aryl shift in *N*-(4,4-diethoxybutyl)-1-arylmethanimines (Kazan reaction): synthesis of 3-benzylidene-1-pyrrolines / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.S. Melyashova, J.K. Voronina, A.G. Strelnik, S.Z. Vatsadze, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, O.A. Fedorova, O.G. Sinyashin // *RSC Adv.* - 2017. - V. 7, № 80. - P. 50955–50960.
- [29] Gazizov, A.S. 3-Ylidene-1-pyrrolines: synthesis, reactions and perspectives / A.S. Gazizov, **A.V. Smolobochkin**, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // *Tetrahedron Lett.* - 2020. - V. 61, № 39. - e152371.
- [30] **Смолобочкин, А.В.** Синтез солей пирролина на основе (*E*)-4-(4-хлорбензилиден)-3,4-дигидро-2*H*-пиррола / А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, Н.М. Ургенишбай, А.С. Меляшова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *Изв. АН, сер. Хим.* - 2020. - № 2. - С. 382–385.

- [31] **Смолобочкин, А.В.** Синтез 2-арилпирролидинов на основе реакции 3-арилиден-1-пирролинов с фенолами / А.В. Смолобочкин, А.С. Меляшова, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // ЖОХ. - 2018. - Т. 88, № 9. - С. 1566–1569.
- [32] Melyashova, A.S. Convenient synthesis of 2-(het)arylpiperidines via stable 1-piperolinium salts / A.S. Melyashova, **A.V. Smolobochkin**, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Tetrahedron. - 2019. - V. 75, № 47. - e130681.
- [33] **Смолобочкин, А.В.** Изучение реакций 3-арилиден-1-пирролинов с ацетоном. Синтез производных алкалоида норгигрина / А.В. Смолобочкин, А.С. Меляшова, А.С. Газизов, Е.А. Кузнецова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // ЖОрХ. - 2020. - Т. 56, № 6. - С. 975–978.
- [34] Rizbayeva, T.S. One-step synthesis of functionalized pyrazolo[3,4-*b*]pyridines via ring opening of the piperolinium ion / T.S. Rizbayeva, **A.V. Smolobochkin**, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, V.V. Syakaev, D.P. Gerasimova, O.A. Lodochnikova, S.V. Efimov, V.V. Klochkov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // J. Org. Chem. - 2023. - V. 88, № 16. - P. 11855–11866.
- [35] **Смолобочкин, А.В.** Методы синтеза производных 1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина / А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Гарифзянов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Изв. АН, сер. Хим. - 2022. - № 5. - С. 878–884.
- [36] **Смолобочкин, А.В.** Успехи в синтезе гетероциклов, содержащих эндоциклический мочевиный фрагмент / А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик, О.Г. Синяшин // Успехи химии. - 2021. - Т. 90, № 3. - С. 395–417.
- [37] **Смолобочкин, А.В.** Мочевины, содержащие алкилароматические фрагменты: синтез и биологическая активность / А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // Изв. АН, сер. Хим. - 2019. - № 4. - С. 662–670.
- [38] Gazizov, A.S. The highly regioselective synthesis of novel imidazolidin-2-ones via the intramolecular cyclization/electrophilic substitution of urea derivatives and the evaluation of their anticancer activity / A.S. Gazizov, **A.V. Smolobochkin**, E.A. Kuznetsova, D.S. Abdullaeva, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.D. Voloshina, V.V. Syakaev, A.P. Lyubina, S.K. Amerhanova, J.K. Voronina // Molecules. - 2021. - V. 26, № 15. - e4432.
- [39] **Smolobochkin, A.V.** Nucleophilic cyclization/electrophilic substitution of (2,2-dialkoxyethyl)ureas: highly regioselective access to novel 4-(het)arylimidazolidinones and benzo[*d*][1,3]diazepinones / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, N.K. Otegen, J.K. Voronina, A.G. Strelnik, A.I. Samigullina, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Synthesis. - 2020. - V. 52, № 21. - P. 3263–3271.
- [40] **Smolobochkin, A.V.** Synthesis of substituted tetrahydropyrimidin-2-ones through nucleophilic cyclization / electrophilic substitution of 1-(3,3-diethoxypropyl)urea with *C*-nucleophiles / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, L.J. Yakhshilikova, N.A. Sidlyaruk, A.R. Khamatgalimov, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // Tetrahedron. - 2022. - V. 120. - e132874.
- [41] **Smolobochkin, A.V.** Reactions of 1-(3,3-diethoxypropyl)urea with phenols: synthesis of 1,6-disubstituted tetrahydropyrimidine-2(1*H*)-ones / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, A.G. Strelnik, T.S. Rizbayeva, A.R. Burilov, M.A. Pudovik // ChemistrySelect. - 2019. - V. 4, № 37. - P. 11038–11042.
- [42] **Smolobochkin, A.V.** Synthesis and biological evaluation of taurine-derived diarylmethane and dibenzoxanthene derivatives as possible cytotoxic and antimicrobial agents / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, L.J. Yakhshilikova, D.D. Bekrenev, A.R. Burilov, M.A. Pudovik, A.P. Lyubina, S.K. Amerhanova, A.D. Voloshina // Chem. Biodivers. - 2022. - V. 19, № 4. - e202100970.
- [43] **Смолобочкин, А.В.** Реакция аминокеталей с *C*-нуклеофилами – новый метод синтеза производных ди(гет)арилметана, содержащих фрагмент таурина / А.В. Смолобочкин, Л.Ж. Яхшиликова, Д.Д. Бекренёв, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // ЖОХ. - 2022. - Т. 92, № 2. - С. 189–194.
- [44] **Смолобочкин, А.В.** Синтез новых макроциклических и гетероциклических производных таурина на основе реакции 2-[(4,4-диэтоксипропил)амино]этансульфоната натрия с фенолами / А.В. Смолобочкин, Л.Ж. Яхшиликова, А.С. Газизов, Л.И. Вагапова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // ХГС. - 2020. - Т. 56, № 7. - С. 888–891.

- [45] **Smolobochkin, A.** Discovery of di(het)arylmethane and dibenzoxanthene derivatives as potential anticancer agents / A. Smolobochkin, D. Niyazova, A. Gazizov, M. Syzdykbayev, A. Voloshina, S. Amerhanova, A. Lyubina, M. Neganova, Y. Aleksandrova, O. Babaeva, J. Voronina, N. Appazov, O. Sinyashin, I. Alabugin, A. Burirov, M. Pudovik // *Int. J. Mol. Sci.* - 2024. - V. 25, № 12. - e6724.
- [46] **Смолобочкин, А.В.** Взаимодействие сесамола с 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевинами. Синтез диарилпропанов / А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *ЖОрХ.* - 2019. - Т. 55, № 3. - С. 433–437.
- [47] **Smolobochkin, A.V.** Synthesis of substituted ureas possessing alkyl aromatic fragments via the reaction of 1-(3,3-diethoxypropyl)ureas with phenols / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.R. Burirov, M.A. Pudovik // *Synth. Commun.* - 2018. - V. 48, № 19. - P. 2545–2552.
- [48] **Smolobochkin, A.V.** Acid-catalyzed reaction of 1-(2,2-dimethoxyethyl)ureas with phenols as an effective approach to diarylethanes and dibenzoxanthenes / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, J.K. Voronina, T.S. Rizbayeva, A.R. Burirov, M.A. Pudovika // *Arkivoc.* - 2019. № 6. - P. 180–189.
- [49] **Смолобочкин, А.В.** Реакции азотсодержащих гетероциклических соединений, протекающие с раскрытием кольца / А.В. Смолобочкин, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик, О.Г. Синяшин // *Успехи химии.* - 2019. - Т. 88, № 11. - С. 1104–1127.
- [50] **Смолобочкин, А.В.** Новые каликс[4]резорцины, несущие на нижнем ободе молекулы сульфамидные фрагменты / А.В. Смолобочкин, Е.А. Аникина, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик // *ЖОХ.* - 2017. - Т. 87, № 9. - С. 1552–1555.
- [51] **Smolobochkin, A.V.** One-pot synthesis of novel dibenzoxanthenes, diarylbutanes, and calix[4]resorcinarenes via consecutive pyrrolidine ring-closure/ring-opening reactions / A.V. Smolobochkin, A.S. Gazizov, A.R. Burirov, M.A. Pudovik // *J. Chem.* - 2019. - e3424319.