

На правах рукописи



ШАБАЛИН
Дмитрий Андреевич

**НЕАРОМАТИЧЕСКИЕ АЗАГЕТЕРОЦИКЛЫ
НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ ТРОФИМОВА**

1.4.3. Органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание учёной степени
доктора химических наук

Иркутск – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского
Сибирского отделения РАН

Официальные оппоненты:

Кижняев Валерий Николаевич,
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
университет», кафедра теоретической и
прикладной органической химии и
полимеризационных процессов, и.о.
заведующего

Ростовский Николай Витальевич,
доктор химических наук,
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет», Институт
химии, доцент с возложением и.о.
заведующего кафедрой органической химии

Третьяков Евгений Викторович,
доктор химических наук,
ФГБУН Институт органической химии им.
Н. Д. Зелинского РАН, лаборатория
гетероциклических соединений им. акад. А.
Е. Чичибабина, заведующий, зам. директора
по научной работе

Ведущая организация

ФГБУН Новосибирский институт
органической химии им. Н. Н. Ворожцова
СО РАН

Защита состоится 14 мая 2024 года в 9 часов на заседании диссертационного совета
24.1.165.01 (Д 003.052.01) на базе Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО
РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке Иркутского
института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН и на сайте <http://www.irkinstchem.ru>.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим направлять по адресу: 664033,
Иркутск, ул. Фаворского, 1, учёному секретарю диссертационного совета;
e-mail: dissovvet@irioch.irk.ru.

Автореферат разослан «___» февраля 2024 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
к.х.н.

Арбузова Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Органический синтез является динамично развивающейся областью химии, практическую значимость которой невозможно переоценить. Постоянно растущие социальные запросы с одновременным появлением новых направлений в методологии химии, в частности, «зелёной» химии и принципа PASE (Pot-Atom-Step Economy), стали основными стимулами развития органического синтеза в новом тысячелетии. Новые требования стали предъявляться и к арсеналу химика-синтетика – реагентам и катализаторам, которые должны обеспечивать проведение разнообразных химических трансформаций в «мягких» и экологичных условиях. К таким химическим трансформациям, без сомнения, можно отнести каскадные сборки сложных молекулярных систем на основе ацетиленов в условиях суперосновной активации. Действительно, ацетилен – это многотоннажный продукт переработки углеводородного сырья, и большинство реакций с его участием – реакции присоединения, которые по своей сути являются атом-экономными, протекают с выделением тепла (т.е. являются энергосберегающими) и, следовательно, соответствуют современным принципам органического синтеза.

Исторически первым примером сборок подобного рода является синтез пирролов и *N*-винилпирролов из кетоксимов и ацетиленов, вошедший в учебники и энциклопедии как реакция Трофимова. За годы интенсивных исследований эта реакция прошла путь от первых случайных наблюдений до технологически реальных процессов синтеза практически важных гетероциклов (например, индола из оксима циклогексанона и ацетиленов с промежуточным образованием тетрагидроиндола).

Одним из белых пятен классического варианта реакции Трофимова остаётся реакционная способность *втор*-алкилкетоксимов, содержащих только одну связь С-Н в α -положении к оксимной функции. Анализ единичных работ, выполненных в этом направлении, сегодня позволяет рассматривать реакцию *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом как основу синтеза широкого ряда структурно разнообразных азагетероциклов, что делает её дальнейшее изучение не только интригующей, но и актуальной задачей.

В связи с этим, **целью работы** стало систематическое изучение реакционной способности *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова и поиск перспективных направлений дальнейшей функционализации полученных гетероциклических систем.

При этом решались две основные задачи:

- Установить фундаментальные закономерности реакции *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом и на их основе разработать эффективные и селективные методы получения ключевых интермедиатов пиррольного синтеза – 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов;

- Исследовать реакционную способность избранных гетероциклов (5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов) и оценить их синтетический потенциал в дизайне практически важных гетероциклических систем.

Научная новизна и практическая значимость работы. Одним из основных итогов проведённых исследований стало создание селективных методов получения ключевых интермедиатов пиррольного синтеза – 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов, труднодоступных и малоизученных представителей пятичленных неароматических азагетероциклов. На основе массива экспериментальных данных, полученных в ходе изучения реакционной способности *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова, установлены ключевые факторы, определяющие эффективность

каскадной сборки целевых гетероциклов. Практически значимой особенностью предложенных синтетических подходов является их хорошая воспроизводимость вне зависимости от способа введения ацетилена в реакцию (под давлением, в токе или в виде карбида кальция), что позволяет легко осуществить синтез этих экзотических азотсодержащих систем в любой лаборатории.

Впервые изучена реакционная способность избранных гетероциклов (5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов), не содержащих заместителей со специфическими электронными или стерическими эффектами, в реакциях с нуклеофилами и электрофилами, а также в реакциях циклоприсоединения. Как результат, разработаны высокоэффективные методы синтеза разнообразных гетероциклических систем, удовлетворяющие требованиям современного органического синтеза. К наиболее значимым результатам можно отнести:

1) разработку удобных методов получения широкого ряда синтетических аналогов пирролиновых алкалоидов на основе реакций 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов с различными азот-, кислород- и сера-центрированными нуклеофилами в условиях кислотной активации;

2) открытие новой кислотно-каталитической рециклизации 5-гидроксипирролинов под действием производных гидразина и разработку на ее основе одnoreакторных сборок фармацевтически привлекательных высокофункционализированных ди- и тетрагидропиридазинов;

3) разработку хемо-, регио- и стереоселективного метода синтеза частично гидрированных пирроло[2,1-*b*]оксазолов, структурно близких к природным алкалоидам, на основе реакции 5-замещённых пирролинов и 3*H*-пирролов с третичными цианоацетиленовыми спиртами;

4) изучение родий-катализируемой реакции C-N функционализации/*N*-аннелирования 5-замещённых пирролинов и 3*H*-пирролов с участием ацетиленов и создание первого общего метода синтеза пирроло[2,1-*a*]изохинолиниевых солей – синтетических аналогов алкалоида криспина В и строительных блоков для создания голубых органических светоизлучающих диодов;

5) первый пример успешного применения органокатализа в химии 3*H*-пирролов на примере димеризации 3*H*-пирролов по типу реакции Дильса-Альдера в присутствии *трет*-бутанола;

6) разработку регио- и диастереоселективного метода синтеза тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолов на основе реакции различно 5-замещённых пирролинов с генерируемыми *in situ* нитрилоксидами.

Итогом исследования стало создание методов получения и раскрытие синтетического потенциала ранее практически неизученных уникальных пятичленных неароматических азагетероциклов, 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов, что закладывает фундамент новой главы в химии гетероциклических соединений.

Степень достоверности результатов проведённых исследований. Диссертационное исследование выполнено с использованием общепринятых методов органического синтеза. Структура, состав и чистота полученных соединений установлены на основании данных спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁵N, в том числе, двумерными гомо- и гетероядерными методами (COSY, NOESY, HMBC, HSQC), масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного и рентгеноструктурного анализа. В некоторых случаях для интерпретации результатов привлечены

высокоуровневые расчёты (метод DFT). Полученные данные достоверны и воспроизводимы, выводы объективны и научно обоснованы. Физико-химические измерения проводились с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН, Приборного центра коллективного пользования физико-химического ультрамикрoанализа ЛИН СО РАН и Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета (РЦ «Рентгенодифракционные методы исследования»).

Личный вклад автора. На основе экспериментальных и теоретических данных, накопленных в ЛНГС ИрИХ СО РАН к 2013 году, автором сформулирована тема исследования и поставлены соответствующие задачи. Представленные в диссертации эксперименты и их анализ, интерпретация спектральных и расчётных данных, обобщение результатов, подготовка и написание публикаций проводились лично автором или при его непосредственном участии.

Апробация работы и публикации. По результатам работы опубликованы 24 статьи в рецензируемых журналах и тезисы 12 докладов. Отдельные результаты работы представлены в виде устных и стендовых докладов на V и VI Научных чтениях, посвящённых памяти акад. А. Е. Фаворского (Иркутск, 2017 и 2020), II Всероссийской школе-конференции, посвящённой 100-летию Иркутского государственного университета и 85-летию химического факультета ИГУ (Иркутск, 2018), Всероссийской конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2020), Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021), VI Международной научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2022) и Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической химии» (Санкт-Петербург, 2023).

Исследования проводились в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН (темы с № государственной регистрации 01201281991, АААА-А16-116112510005-7, 121021000199-6). Отдельные разделы работы выполнялись при государственной поддержке ведущих научных школ (гранты № НШ-1550.2012.3, НШ-156.2014.3, НШ-7145.2016.3), а также поддержаны Российским научным фондом (гранты № 18-73-00010, 21-73-00008) и Российским фондом фундаментальных исследований (гранты № 14-03-00426_a, 17-03-00927_a, 18-33-00089_мол_a).

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 242 страницах. Первая глава (обзор литературы) посвящена обобщению и анализу литературных данных о синтезе неароматических азагетероциклов из *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова. Результаты собственных исследований реакции *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом и реакционной способности синтезированных по этой реакции гетероциклов (5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов) обсуждаются во второй и третьей главах, соответственно; необходимые экспериментальные данные приведены в четвертой главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (210 наименований).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Постоянно меняющиеся направления развития органической химии, диктуемые социальными запросами, сегодня позволяют по-новому взглянуть на химию *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова. На основании представленных в обзоре литературы (Глава 1) фрагментарных данных можно заключить, что 5-гидроксипирролины и 3*H*-пирролы являются перспективными реагентами органического синтеза XXI века вследствие их достаточной стабильности при хранении и одновременно энергонасыщенности по сравнению с ароматическими гетероциклами. Последний из вышеназванных факторов объясняет высокую реакционную способность избранных соединений, которая служит фундаментальной предпосылкой для разработки «мягких» синтетических методов их модификации.

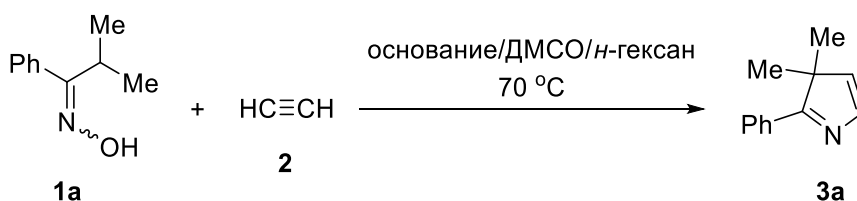
1. *втор*-Алкилкетоксимы в реакции Трофимова: закономерности синтеза неароматических азаетероциклов и новые минорные превращения

1.1. Реакция *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом под давлением

Ключевые продукты пиррольного синтеза на основе *втор*-алкилкетоксимов (5-гидроксипирролины и 3*H*-пирролы) обладают высокой реакционной способностью, что приводит к побочным реакциям с их участием в условиях синтеза и, как следствие, снижению выхода целевых продуктов. Одним из возможных решений этой проблемы является уменьшение времени контакта реагентов за счёт увеличения скорости основной реакции. Поскольку скорость реакции в системах «жидкость – газ» определяется давлением газа, в качестве стартовой точки исследования нами выбрана реакция *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом под давлением.

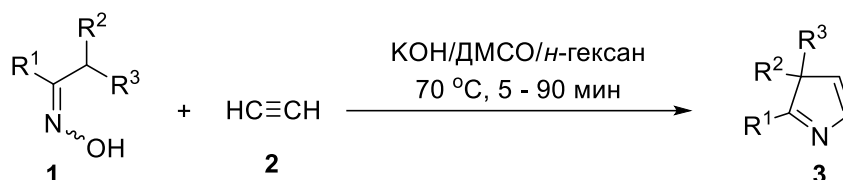
Проведена оптимизация синтеза 3*H*-пирролов на примере реакции изопропилфенилкетоксима (**1a**) с ацетиленом (**2**) (Схема 1). Оптимизировались следующие параметры: природа суперосновной системы MOR/ДМСО (M = Li, Na, K; R = H, Bu^t), мольное соотношение кетоксим **1a** : основание, температура, продолжительность процесса, соразтворители и концентрация реагентов.

Схема 1



Лучший результат (препаративный выход 3*H*-пиррола **3a** 30%) был достигнут при использовании суперосновной системы KOH/ДМСО/*n*-гексан (70 °С, 5 мин, мольное соотношение кетоксим **1a** : KOH = 2 : 1, начальное давление ацетилена 10 атм). Неполярный растворитель (*n*-гексан), не смешивающийся с ДМСО, экстрагирует образующиеся продукты, предотвращая их дальнейший контакт с активной частью реакционной смеси.

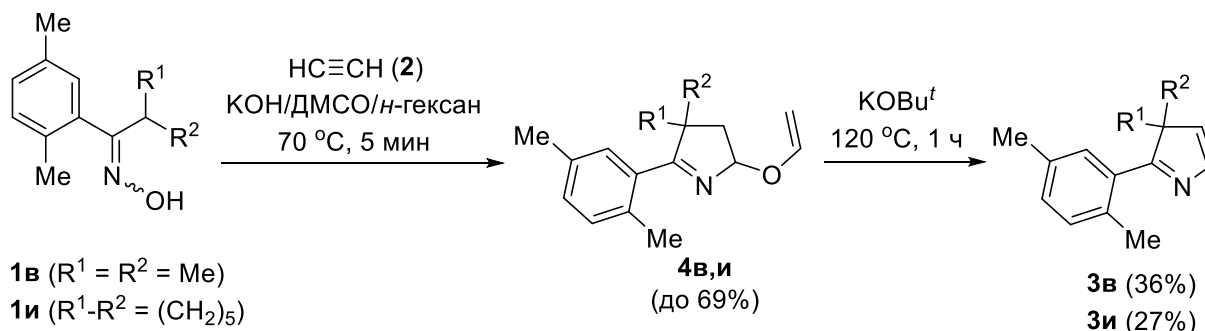
Для определения возможностей и ограничений синтеза 3*H*-пирролов проведена реакция различных кетоксимов **1**, имеющих только одну связь С-Н в α-положении к оксимной функции, с ацетиленом (**2**) под давлением в условиях, близких к оптимальным для кетоксима **1a** (Схема 2).



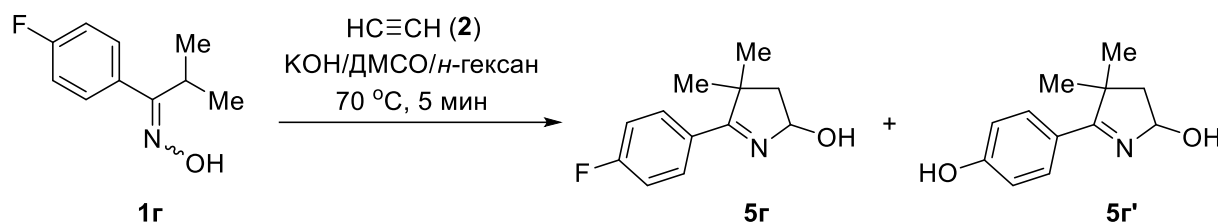
$\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**3а**, 30%); $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**3б**, 33%); $\text{R}^1 = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**3в**, 36%*); $\text{R}^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**3г**, следы); $\text{R}^1 = \text{фурил-2}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**3д**, 19%); $\text{R}^1 = \text{тиенил-2}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**3е**, 8%); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2\text{-R}^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**3ж**, 26%); $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2\text{-R}^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**3з**, 28%); $\text{R}^1 = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $\text{R}^2\text{-R}^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**3и**, 27%*); $\text{R}^1 = \text{тиенил-2}$, $\text{R}^2\text{-R}^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**3к**, 14%)

*Реакционная смесь дополнительно обработана KOtBu (3 экв.) при $120\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 ч

Как видно из схемы 2, 3*H*-пирролы **3**, в основном, выделены с препаративными выходами около 30%. Как правило, выходы соответствующих 3*H*-пирролов сложным образом зависят от строения кетоксимов. Если природа вторичных алифатических заместителей почти не влияет на выходы (в случае циклогексильного заместителя выходы незначительно меньше), то изменения в ароматическом или гетероароматическом заместителе иногда оказывают существенное влияние на выход пиррола. Например, если 4-метилфенильный заместитель (оксимы **1б** и **1з**) способствует протеканию реакции, несколько увеличивая выход соответствующих 3*H*-пирролов, то в случае 2,5-диметилфенильного заместителя (оксимы **1в** и **1и**) в аналогичных условиях образование целевых продуктов практически полностью подавляется. В этом случае, вместо ожидаемых 3*H*-пирролов выделены 5-винилоксипирролины **4в,и** с выходами до 69%. Нам удалось перевести полученные виниловые эфиры в соответствующие 3*H*-пирролы **3в** и **3и** (с выходами 36 и 27%, соответственно) нагреванием ($120\text{ }^\circ\text{C}$, 1 ч) в ДМСО в присутствии 3.0 экв. KOtBu (Схема 3).



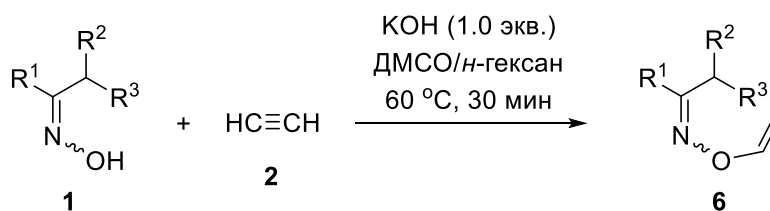
Выяснилось, что изопропил(4-фторфенил)кетоксим (**1г**) вступает в реакцию замещения фтора гидроксид-ионом, нейтрализуя таким образом основание (KOH) и препятствуя образованию 3*H*-пиррола (Схема 4). По данным ЯМР ^1H и ^{13}C реакционной смеси установлено, что конверсия кетоксима **1г** никогда не превышает 50%, и реакционная смесь в основном состоит из 5-гидроксипирролина **5г'** и небольшого количества фторсодержащего 5-гидроксипирролина **5г**.



При проведении синтеза 3*H*-пиррола **3a** из изопропилфенилкетоксима (**1a**) и ацетиленом (**2**) под давлением в реакторе фирмы «Parr» в оптимальных условиях (Схема 2) конверсия исходного кетоксима **1a** превышала 90%, при этом промежуточные *O*-винилкетоксим **6a** и 5-гидроксипирролин **5a** наблюдались в следовых количествах. Оказалось, что сборка 3*H*-пиррола **3a** в аналогичных условиях, но во вращающемся автоклаве, полностью подавляется, при этом основным продуктом становится *O*-винилкетоксим **6a**.

Традиционно синтез пирролов по реакции Трофимова под давлением ацетиленом проводят во вращающихся автоклавах (происходит вращение самого автоклава со скоростью ~60-120 об/мин в зависимости от объема автоклава). Реактор фирмы «Parr» конструктивно отличается от вращающихся автоклавов и снабжен механической мешалкой (250 об/мин). Очевидно, что различное конструктивное исполнение должно влиять на массообменные процессы и, следовательно, в значительной степени на исход гетерогенной реакции кетоксимонов с ацетиленом. Изучение закономерностей этих процессов относится уже к вопросам технологизации реакции и выходит за рамки диссертационного исследования, посвященного фундаментальным вопросам реакции втор-алкилкетоксимонов с ацетиленом. Тем не менее, для лучшего понимания особенностей отдельных стадий каскадной сборки 3*H*-пирролов мы провели селективный синтез *O*-винилкетоксимонов и изучили их перегруппировку в 5-гидроксипирролины.

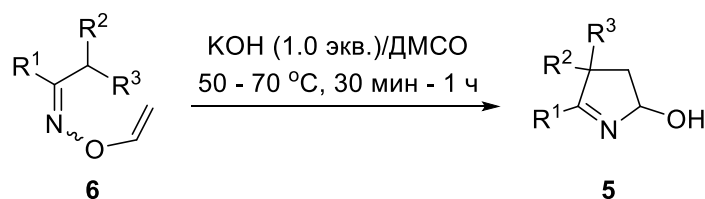
O-Винилкетоксимины **6** синтезированы из соответствующих втор-алкилкетоксимонов **1** с выходами до 39% (Схема 5, в квадратных скобках указаны выходы на вступивший в реакцию кетоксим). Синтез проводили в стальных автоклавах с использованием ацетиленом (**2**) под давлением (начальное давление 18-20 атм) в системе KOH/ДМСО/*n*-гексан (эквимолярное соотношение кетоксима и гидроксида калия) при 60 °C в течение 30 мин. Существенным преимуществом данного метода является отсутствие стадии выделения целевых соединений колоночной хроматографией: *O*-винилкетоксимины **6** легко экстрагируются из реакционной смеси *n*-гексаном, непрореагировавший кетоксим **1** выделяется после разбавления оставшейся смеси водой с последующей экстракцией диэтиловым эфиром.



R¹ = Ph, R² = R³ = Me (**6a**, 28% [72%]); R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = R³ = Me (**6b**, 34% [65%]); R¹ = 2,5-Me₂C₆H₃, R² = R³ = Me (**6в**, 30% [59%]); R¹ = фурил-2, R² = R³ = Me (**6д**, 24% [71%]); R¹ = Ph, R²-R³ = (CH₂)₅ (**6ж**, 29% [74%]); R¹ = 4-MeC₆H₄, R²-R³ = (CH₂)₅ (**6з**, 31% [69%]); R¹ = 2,5-Me₂C₆H₃, R²-R³ = (CH₂)₅ (**6и**, 39% [78%]); R¹ = Prⁱ, R² = R³ = Me (**6л**, 28% [52%])

Попытки перевести модельный *втор*-алкилкетоксим **6a** в соответствующий 5-гидроксипирролин **5a** нагреванием раствора в ДМСО (60-120 °С, 1 ч) не увенчались успехом. В то же время, добавление 1.0 экв. КОН к раствору *O*-винилкетоксима **6a** в ДМСО при комнатной температуре приводит к мгновенному появлению тёмно-вишнёвой окраски и образованию 5-гидроксипирролина **5a** с препаративным выходом 78% через 4 часа перемешивания. Увеличение температуры до 50 °С позволяет сократить время реакции до 1 ч, сохранив высокий выход продукта **5a** (81%). Найденные условия после незначительной модификации успешно распространены на ряд *втор*-алкил-*O*-винилкетоксимов (Схема 6). Важно отметить, что *O*-винилдиизопропилкетоксим **6л** инертен в реакции перегруппировки в диапазоне температур от 50 до 90 °С: конверсия **6л** во всех случаях превышала 50%, однако выделить каких-либо индивидуальных продуктов не удалось.

Схема 6



$\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**5a**, 81%); $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**5b**, 86%); $\text{R}^1 = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**5в**, 83%); $\text{R}^1 = \text{фурил-2}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**5д**, 81%); $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2\text{-R}^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**5ж**, 85%); $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{R}^2\text{-R}^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**5з**, 82%); $\text{R}^1 = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{R}^2\text{-R}^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**5и**, 80%); $\text{R}^1 = \text{Pr}^i, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**5л**, 0%)

Таким образом, на основе реакции *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом под давлением разработан одnoreакторный синтез 3*H*-пирролов, который, несмотря на умеренные выходы целевых продуктов, закладывает фундамент первого общего метода получения 3,3-дизамещённых 3*H*-пирролов. Кроме того, реализован двухстадийный метод селективного синтеза 5-гидроксипирролинов на основе реакции *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом под давлением, позволяющий на первой стадии (винилирование кетоксимов) легко возвращать непрореагировавший кетоксим, а на второй стадии (перегруппировка *O*-винилкетоксимов) – полностью исключить взаимодействие целевых продуктов с ацетиленом.

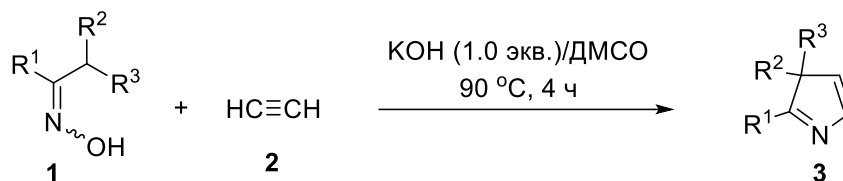
1.2. Реакция *втор*-алкилкетоксимов в токе ацетилена

Очевидным ограничением разработанных методов синтеза 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов для внедрения в общую практику является использование специальных автоклавов, позволяющих работать с ацетиленом под давлением. Для классического варианта реакции Трофимова установлено, что уменьшение давления (фактически – концентрации) ацетилена закономерно приводит к увеличению времени реакции. В свете высокой реакционной способности 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов и их склонности участвовать в побочных превращениях, фактор времени становится ключевым. Возможно ли провести реакцию *втор*-алкилкетоксимов в токе ацетилена с эффективностью и селективностью, сравнимыми с реакцией под давлением?

По аналогии с разделом 1.1, изучено влияние условий реакции на эффективность и селективность синтеза 3*H*-пирролов **3** и 5-гидроксипирролинов **5** в токе ацетилена. После оптимизации модельной реакции с участием изопропилфенилкетоксима (**1a**), представительный ряд 3*H*-пирролов **3** получен из соответствующих

втор-алкилкетоксимов **1** в токе ацетилена в системе КОН/ДМСО (эквимольное соотношение кетоксима и гидроксида калия) при 90 °С (Схема 7).

Схема 7



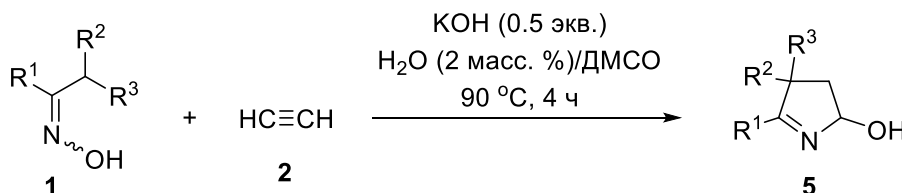
$R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**3а**, 30%); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**3б**, 31%); $R^1 = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**3в**, 21%*); $R^1 = \text{фурил-2}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**3д**, 14%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**3ж**, 32%); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**3з**, 30%)

*Реакционная смесь дополнительно обработана KOBu^t (3 экв.) при 120 °С в течение 30 мин

Основные закономерности влияния природы заместителей в кетоксимах **1** на выход *3Н*-пирролов **3** при проведении реакции под давлением и в токе ацетилена идентичны. Как видно из схемы 7, природа *втор*-алкильного заместителя незначительно влияет на выход продуктов **3**, в то время как варьирование ароматического заместителя приводит к более низким выходам (в случае 2-фурил-*3Н*-пиррола **3д**) или требует дополнительной синтетической стадии (в случае 2,5-диметилфенил-*3Н*-пиррола **3в**).

Показано, что снижение содержания КОН до 0.5 экв. с одновременным введением 2 масс. % воды при прочих идентичных условиях (ДМСО, 90 °С, 4 ч) позволяет провести селективный синтез 5-гидрокси-пирролинов **5** из кетоксимов **1** в токе ацетилена (Схема 8).

Схема 8



$R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**5а**, 44%); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**5б**, 31%); $R^1 = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**5в**, 31%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**5ж**, 35%); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**5з**, 29%); $R^1 = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**5и**, 38%)

Полученные результаты позволяют дать утвердительный ответ на поставленный в начале этого раздела вопрос. Действительно, в результате проведённой оптимизации реакции *втор*-алкилкетоксимов в токе ацетилена разработаны методы синтеза *3Н*-пирролов и 5-гидрокси-пирролинов, которые по своей селективности и эффективности сравнимы с методами синтеза под давлением ацетилена. Главными преимуществами методов являются их безопасность и возможность реализации в лабораториях, не имеющих доступа к специальному оборудованию для работы с ацетиленом под давлением.

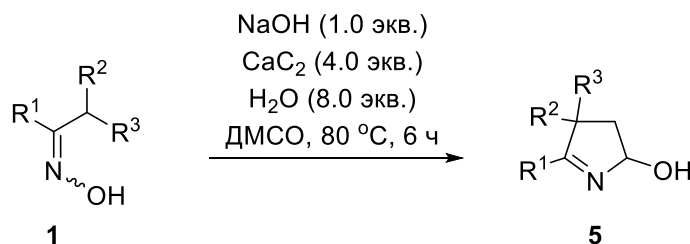
1.3. Реакция *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом, генерируемым *in situ* из карбида кальция

Одним из направлений развития химии ацетилена в XXI веке стало использование карбида кальция как удобного и безопасного синтетического эквивалента газообразного ацетилена. Несмотря на ряд преимуществ, способность карбида кальция заменить газообразный ацетилен, особенно, в промышленном

масштабе, по мнению диссертанта в некоторой степени переоценена. В частности, синтеза на его основе с трудом можно отнести к «зелёным» технологиям, поскольку они сопровождаются образованием большого количества трудно утилизируемого шлама (гидроксид кальция с остатками карбида кальция), адсорбирующего исходные вещества и целевые продукты. В то же время, нельзя не признать, что развитие альтернативных методик синтеза, основанных на замене ацетилена карбидом кальция, представляет несомненный интерес для лабораторного органического синтеза. Руководствуясь этими идеями, мы изучили возможность реализации синтезов 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов из *втор*-алкилкетоксимов и карбида кальция.

Для детальной оценки синтетических последствий замены газообразного ацетилена карбидом кальция на всех стадиях каскадной сборки, в первую очередь, проведена оптимизация условий реакции для осуществления селективного синтеза представительного ряда 5-гидроксипирролинов **5** (Схема 9). Выходы продуктов при использовании карбида кальция в присутствии системы NaOH/ДМСО оказались сопоставимы с выходами, полученными при использовании газообразного ацетилена. Замена изопропильного заместителя на циклогексильный не оказывает существенного влияния на выход соответствующих 5-гидроксипирролинов. Напротив, гетероциклические кетоксимы демонстрируют более низкую реакционную способность по сравнению с арилкетоксимами, например, выход 5-гидроксипирролина **5д** из изопропил(2-фурил)кетоксима (**1д**) составил 10%, в то время как (2-тиенил)кетоксимы **1е** и **1к** оказались абсолютно инертны в выбранных условиях.

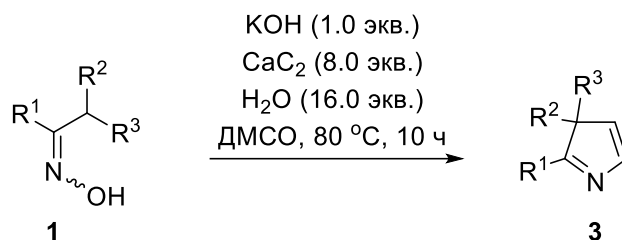
Схема 9



$\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**5а**, 37%); $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**5б**, 40%); $\text{R}^1 = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**5в**, 45%); $\text{R}^1 = \text{фурил-2}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**5д**, 10%, ЯМР ^1H); $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2\text{-R}^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**5ж**, 41%); $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{R}^2\text{-R}^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**5з**, 39%); $\text{R}^1 = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{R}^2\text{-R}^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**5и**, 45%)

Дальнейшее тестирование ряда *втор*-алкилкетоксимов **1** в отдельно установленных оптимальных условиях синтеза 3*H*-пиррола **3а** позволило получить целевые продукты с выходами 6-40%, что подтверждает конкурентоспособность карбидного подхода в сравнении с методами на основе газообразного ацетилена (Схема 10).

В некоторых случаях выходы 3*H*-пирролов **3** при использовании карбида кальция оказались ниже выходов, полученных в реакции с газообразным ацетиленом, что, по-видимому, связано с меньшей концентрацией ацетилена в реакционной смеси. В соответствии с механизмом реакции (см. раздел 1.4), это приводит к снижению скорости винилирования промежуточных 5-гидроксипирролинов **5** и, следовательно, снижению скорости образования пирролов **3**, с одновременным усилением нежелательных побочных превращений с участием 5-гидроксипирролинов **5**.



$R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**3а**, 32%); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**3б**, 28%); $R^1 = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**3в**, 33%*); $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**3г**, 0%); $R^1 = \text{фурил-2}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**3д**, 24%); $R^1 = \text{тиенил-2}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**3е**, 16%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**3ж**, 35%); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**3з**, 21%); $R^1 = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**3и**, 17%*); $R^1 = \text{тиенил-2}$, $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**3к**, 6%); $R^1 = \text{Pr}^i$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**3л**, 0%); $R^1 = \text{Ph-}d_5$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**3м**, 40%); $R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**3н**, 29%); $R^1 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**3о**, 0%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_2$ (**3п**, 0%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_3$ (**3р**, 0%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_4$ (**3с**, 29%); $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Ph}$ (**3т**, 0%)

*Реакционная смесь дополнительно обработана KOBu^t (3 экв.) при 120 °С в течение 1 ч

Сравнение выхода модельного 2-фенил-3*H*-пиррола **3а** с выходами 4-метилфенил- (**3б**), 2,5-диметилфенил- (**3в**) и 4-метоксифенил (**3н**) 3*H*-пирролов позволяет заключить, что введение донорных заместителей не оказывает негативного влияния на эффективность реакции. В свете этого, значительное снижение выходов 2-(2-тиенил)-3*H*-пирролов **3е** и **3к** нельзя объяснить донорным эффектом тиофенового кольца. Возможная причина полученного результата обсуждается в разделе 1.4.

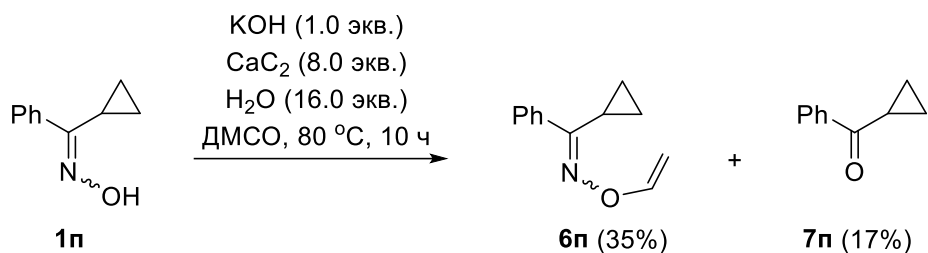
Напротив, кетоксим **1о**, содержащий акцепторную нитрогруппу в фенильном кольце, оказался практически инертным в сборке целевых гетероциклов (в реакционной смеси зафиксированы следовые количества 5-гидроксипирролина **5о**). При этом наблюдается полная конверсия кетоксима **1о** и значительное осмоление реакционной смеси.

Аналогичный результат – полная конверсия кетоксима **1л** и осмоление реакционной смеси – получен при попытке синтеза 3*H*-пиррола **3л**. Принимая во внимание результаты, приведённые в разделе 1.1, можно предположить, что в условиях карбидного синтеза кетоксим **1л** успешно вступает в реакцию винилирования с образованием *O*-винилкетоксима **6л**. Однако из-за невозможности дальнейшей циклизации в 5-гидроксипирролин **5л** основным направлением становится участие *O*-винилкетоксима **6л** в побочных процессах неустановленной природы.

Как неоднократно показано в предыдущих разделах, замена изопропильного заместителя на циклогексильный фрагмент не влияет на выход продуктов каскадной сборки. В рамках карбидного подхода проведён более глубокий анализ влияния структуры *втор*-алкильного заместителя на выход соответствующих 3*H*-пирролов. Реакции фенил(циклопентил)кетоксима (**1с**) и фенил(циклогексил)кетоксима (**1ж**) с карбидом кальция протекают схожим образом, приводя к 3*H*-пирролам **3с** и **3ж** с выходами 29 и 35%, соответственно. Дальнейшее уменьшение размера циклического фрагмента приводит к постепенному снижению эффективности каскадной сборки 3*H*-пирролов, при этом конверсия кетоксимов сохраняется на высоком уровне (более 95%). Реакция фенил(циклобутил)кетоксима (**1р**) приводит к сложной реакционной смеси, в которой зафиксирован 5-гидроксипирролин **5р** в следовых количествах. Основными продуктами реакции фенил(циклопропил)кетоксима (**1п**) с ацетиленом,

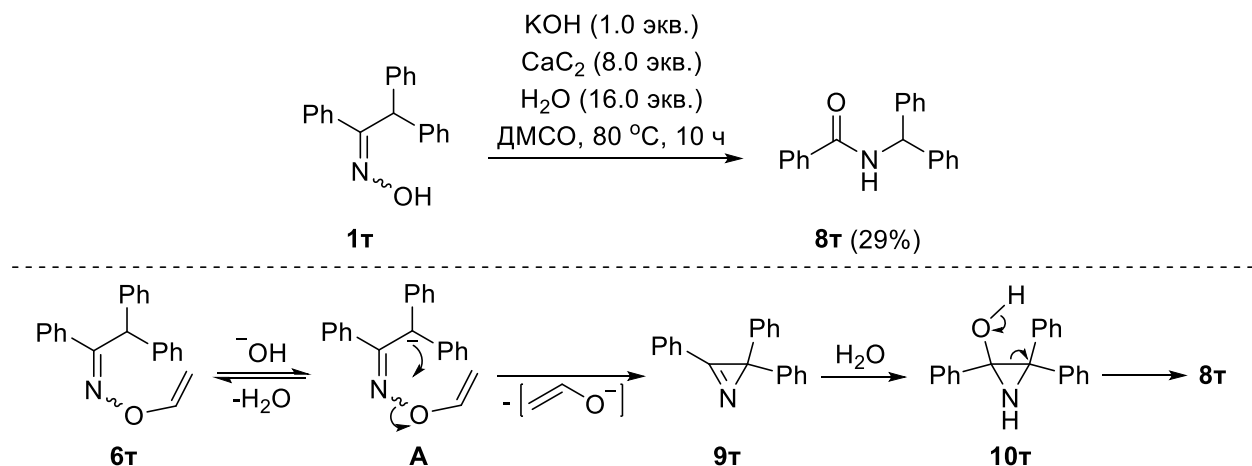
генерируемым *in situ* из карбида кальция, являются *O*-винилкетоксим **6п** и кетон **7п** (выходы 35 и 17%, соответственно, Схема 11). Попытки провести перегруппировку *O*-винилкетоксима **6п** в 5-гидроксипирролин **5п** в различных условиях не увенчались успехом.

Схема 11



При использовании кетоксима **1т**, содержащего два фенильных заместителя при третичном атоме углерода, в стандартных условиях карбидного синтеза наряду с процессами осмоления происходит образование неожиданного продукта – амида **8т** с выходом 29% (Схема 12).

Схема 12



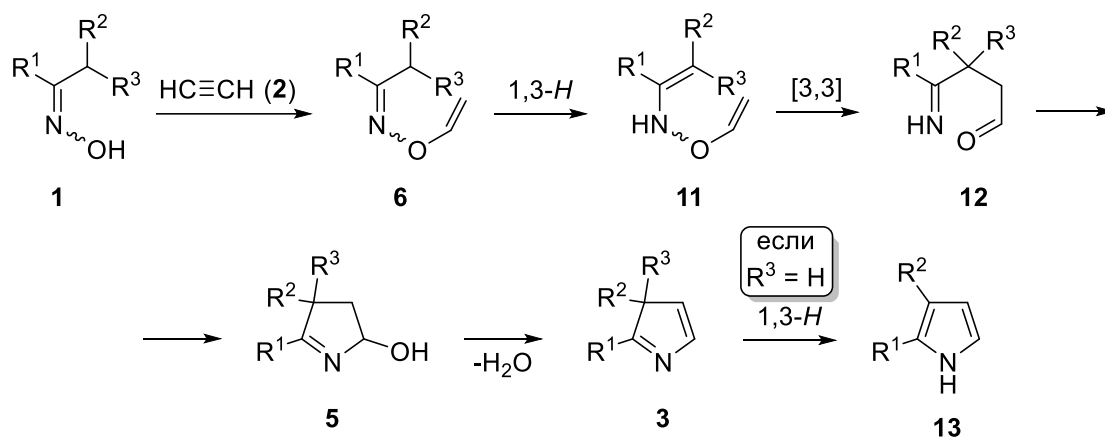
Установлено, что амид **8т** не является продуктом перегруппировки кетоксима **1т** под влиянием системы КОН/ДМСО: при нагревании в тех же условиях без карбида кальция он возвращается в неизменном виде. Очевидно, что в образовании амида **8т** из кетоксима **1т** ключевая роль принадлежит ацетилену. По-видимому, образование амида **8т** начинается с депротонирования *O*-винилкетоксима **6т** – первичного аддукта реакции кетоксима **1т** с ацетиленом. Дальнейшее внутримолекулярное нуклеофильное замещение винилокси-группы (аналог реакции Хоха-Кэмпбелла) в полученном карбанионе **A** приводит к азириду **9т**. Гидратация последнего в гидроксиазиридин **10т** и последующая перегруппировка завершают образование амида **8т**.

Таким образом, систематически изучена реакция *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом, генерируемым *in situ* из карбида кальция, и на её основе разработан технологически безопасный и легко масштабируемый синтез *3Н*-пирролов с использованием доступных исходных соединений и каталитических систем. Показано, что природа используемого основания позволяет легко контролировать селективность реакции, при необходимости останавливая каскадную сборку *3Н*-пирролов на стадии образования промежуточных 5-гидроксипирролинов.

1.4. Основные закономерности синтеза 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов из втор-алкилкетоксимов в реакции Трофимова

На сегодняшний день однозначно доказано, что последовательность реакции Трофимова включает прототропный сдвиг в *O*-винилкетоксимах **6** [аддуктах кетоксимов **1** с ацетиленом (**2**)], [3,3]-сигматропную перегруппировку *N,O*-диалкенилгидроксиламинов **11**, циклизацию иминоальдегидов **12**, дегидратацию 5-гидроксипирролинов **5** и ароматизацию 3*H*-пирролов **3** с образованием *NH*-пирролов **13** (Схема 13). В случае втор-алкилкетоксимов, содержащих только одну связь С-Н в α-положении к оксимной функции ($R^2, R^3 \neq H$), указанная последовательность обрывается на стадии образования 3,3-дизамещённых 3*H*-пирролов **3**, поскольку их дальнейшая ароматизация невозможна без разрыва связи С-С.

Схема 13



В заключение, целесообразно обобщить и проанализировать закономерности синтеза 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов, условно разделив последовательность каскадных превращений на три ключевых стадии – винилирование кетоксимов **1**, перегруппировка *O*-винилкетоксимов **6** и дегидратация 5-гидроксипирролинов **5**.

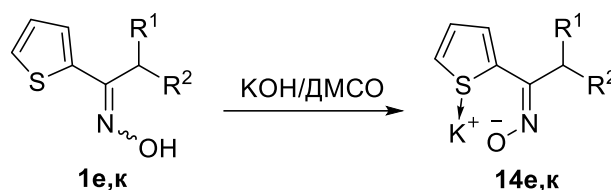
В суперосновных средах винилированию кетоксимов предшествует их реакция с гидроксидом щелочного металла, в результате которой легко происходит образование более нуклеофильного кетоксимат-иона. С экспериментальной точки зрения удобно проводить генерирование кетоксимата щелочного металла до подачи ацетилена путём предварительного взаимодействия кетоксима с основанием при 110 °С. Важно отметить, что даже длительное нагревание кетоксимов в системе КОН/ДМСО не сопровождается процессами деоксимирования до соответствующих кетонов.

Дальнейшее присоединение кетоксимат-иона к ацетилену по литературным данным характеризуется барьером активации $\Delta G^\ddagger \approx 25$ ккал/моль и приводит к винильному карбаниону, который быстро протонируется в условиях реакции (на что указывает лёгкость экстракции *O*-винилкетоксимов в неполярную фазу, см. раздел 1.1). Учитывая относительно высокий барьер стадии винилирования, приемлемые скорости реакции достигаются при температурах от 60 и 80 °С для реакций с ацетиленом под давлением и в токе, соответственно.

В целом, втор-алкилкетоксимы различного строения должны легко вступать в реакцию винилирования. Главным фактором, снижающим эффективность этой стадии, является наличие заместителей, чувствительных к суперосновным системам (например, фтор- и нитрофенильных). В некоторых случаях нельзя также исключать влияние специфических меж- и внутримолекулярных взаимодействий, понижающих

реакционную способность кетоксимов. По-видимому, подобные взаимодействия имеют место в случае 2-(2-тиенил)кетоксимов **1e,к**, и низкая скорость реакции их винилирования связана с образованием устойчивых псевдоароматических хелатных кетоксиматов калия **14e,к** (Схема 14).

Схема 14



Наибольшее влияние строения *втор*-алкильного заместителя на эффективность реакции проявляется на стадии перегруппировки *O*-винил-*втор*-алкилкетоксимов в 5-гидроксипирролины. Во-первых, низкая С-Н кислотность *втор*-алкильного заместителя затрудняет депротонирование *O*-винил-*втор*-алкилкетоксимов и, как следствие, замедляет стадию 1,3-прототропного сдвига. Это приводит к тому, что, в отличие от классической реакции Трофимова, перегруппировка *O*-винил-*втор*-алкилкетоксимов невозможна без участия основания. Во-вторых, стерический эффект, создаваемый объёмной *втор*-алкильной группой, препятствует эффективному перекрыванию молекулярных орбиталей на стадии [3,3]-сигматропной перегруппировки. Одновременно с этим затрудняется подход основания к связи С-Н и происходит конкурентная атака гидроксид-иона на слабоэлектрофильную оксимную функцию. В конечном счёте, часть *O*-винил-*втор*-алкилкетоксима расходуется на образование побочных продуктов, например, кетонов (Схема 11) и амидов (Схема 12). Таким образом, при рассмотрении влияния структуры *втор*-алкилкетоксима на эффективность стадии циклизации необходимо учитывать как электронные, так и стерические эффекты заместителей.

При использовании для синтеза 3*H*-пирролов кетоксимов **1в,и**, содержащих в качестве одного из заместителей 2,5-диметилфенильную группу, последовательность превращений останавливается на стадии образования 5-винилоксипирролинов **4в,и**, которые при обработке *трет*-бутоксидом калия переходят в соответствующие 3*H*-пирролы **3в,и**. Являются ли продукты типа **4** новыми интермедиатами стадии дегидратации 5-гидроксипирролинов в 3*H*-пирролов?

Выяснилось, что промежуточные 5-гидроксипирролины, вопреки сложившимся представлениям, медленно дегидратируются в 3*H*-пирролы напрямую без их предварительного превращения в соответствующие виниловые эфиры. Действительно, 5-гидроксипирролин **5a** не переходит в 3*H*-пиррол **3a** в оптимальных условиях синтеза 3*H*-пирролов (раздел 1.1) в отсутствие ацетилена. В то же время, его реакция с ацетиленом (**2**) приводит к образованию 3*H*-пиррола **3a** с выходом 37% при полной конверсии 5-гидроксипирролина **5a**.

Очевидно, что одной из медленных стадий в синтезе 3*H*-пирролов является именно превращение промежуточных 5-гидроксипирролинов в 3*H*-пирролы. Благодаря этому удаётся провести селективный синтез 5-гидроксипирролинов. Полученные экспериментальные результаты впервые показали, что превращение 5-гидроксипирролинов в 3*H*-пирролы происходит только после винилирования гидроксильной группы, т.е. истинными прекурсорами, завершающими формирование 3*H*-пирролов, являются 5-винилоксипирролины. Поскольку 5-гидроксипирролины представлены в реакционной среде как кислород-центрированные анионы, их атака

гидроксид-ионами маловероятна вследствие отталкивания при сближении двух анионных центров. В 5-винилоксипирролинах это затруднение отсутствует.

Таким образом, каскадная сборка 3*H*-пирролов из *втор*-алкилкетоксимов включает две близких по природе стадии – винилирование исходного кетоксима и винилирование промежуточного 5-гидроксипирролина. Вследствие близкой реакционной способности этих *O*-центрированных нуклеофилов, остановка реакции на стадии образования 5-гидроксипирролинов является нетривиальной задачей, которую удаётся решить экспериментальным подбором основности системы, проводя реакцию с умеренной конверсией исходного кетоксима.

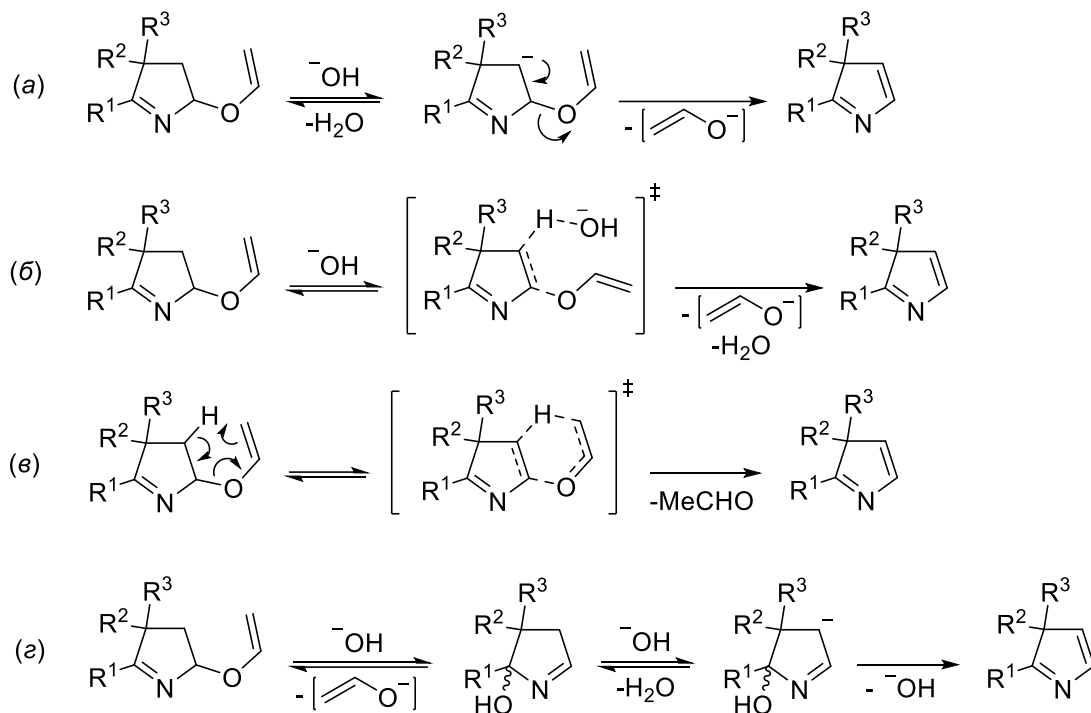
Отдельной дискуссии заслуживает механизм превращения 5-винилоксипирролинов в 3*H*-пирролы. Наиболее вероятный путь включает депротонирование метиленовой группы 5-винилоксипирролина с последующим отщеплением винилокси-аниона. Этот процесс может проходить как стадийно (механизм E1cB, Схема 15, *a*), так и синхронно (механизм E2, Схема 15, *б*). Альтернативный синхронный механизм (Схема 15, *в*) включает себя отщепление винилового спирта и, по нашим данным, характеризуется барьером активации $\Delta G^\ddagger = 35.1$ ккал/моль для модельного пирролина **4a**. Позже нами предложен ещё один, значительно более сложный механизм, в котором каскад превращений инициируется атакой гидроксид-иона на иминогруппу 5-винилоксипирролина (Схема 15, *г*). Против каждого механизма можно привести аргументы экспериментального и теоретического характера. Так, при квантовохимическом рассмотрении нам не удалось локализовать переходные состояния для начальных стадий механизмов *a* и *б*. Механизм *в* не учитывает роль основания, особенно важную в синтезе 3*H*-пирролов **3в,и**, а рассчитанный барьер активации слишком высок для процесса, эффективно протекающего при 70 °С. В рамках схем *a-в* также невозможно объяснить экспериментально наблюдаемое специфическое влияние 2,5-диметилфенильного заместителя по сравнению с фенильным заместителем. Напротив, при квантовохимическом рассмотрении схемы *г* чётко прослеживается связь барьера активации лимитирующей стадии с природой заместителя в положении 2. В случае 2-фенил-5-винилоксипирролина **4a** барьер активации составляет $\Delta G^\ddagger = 12.7$ ккал/моль, в то время как для 2-(2,5-диметилфенил)-5-винилоксипирролина **4в** барьер активации составляет $\Delta G^\ddagger = 16.9$ ккал/моль, что объясняет необходимость дополнительной обработки продукта **4в** при повышенной температуре для синтеза 3*H*-пиррола **3в**. В свете реализации механизма *г*, образование 2-этинилпирролинов (см. раздел 1.5) можно рассматривать как результат конкурирующей атаки ацетиленид-иона на двойную азот-углеродную связь 5-винилоксипирролина.

Таким образом, для установления однозначного механизма стадии дегидратации 5-гидроксипирролинов в 3*H*-пирролы требуются специальные исследования. На основе полученных данных можно утверждать, что структура большинства *втор*-алкилкетоксимов не должна оказывать существенного влияния на эту стадию, и 5-гидроксипирролины могут быть легко переведены в 3*H*-пирролы.

В заключение, приведём результаты ещё двух специальных экспериментов. Показано, что длительный контакт модельного 5-гидроксипирролина **5a** с суперосновной средой (КОН/ДМСО, 80 °С, 6 ч) сопровождается осмолением реакционной смеси, при этом конверсия **5a** составляет 70%, выход 3*H*-пиррола **3a** – 7%. В аналогичных условиях конверсия 3*H*-пиррола **3a** составляет 50%. Не исключено, что в ходе одnoreакторных синтезов часть образующихся 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов расходуется на побочные превращения,

дополнительно интенсифицируемые высокой температурой, необходимой для первой стадии винилирования. Поэтому, синтез целевых гетероциклов по возможности следует проводить, избегая длительного нагрева реакционных смесей.

Схема 15

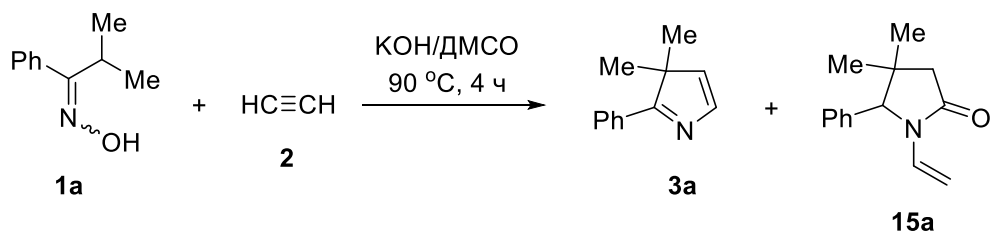


1.5. Новые минорные превращения *втор*-алкилкетоксимов в реакции с ацетиленом

Количество возможных маршрутов реакции *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом не ограничивается образованием 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов. Каждый из этих побочных путей, по-видимому, в той или иной степени негативно влияет на выход целевых продуктов. В то же время, не стоит забывать, что обнаружение минорных реакций имеет фундаментальную значимость и часто способствует зарождению новых идей и развитию новых научных направлений. Поэтому первый раздел уместно завершить обсуждением новых минорных превращений *втор*-алкилкетоксимов в условиях реакции Трофимова.

На примере реакции изопропилфенилкетоксима (**1a**) в токе ацетилена (**2**) в системе КОН/ДМСО (мольное соотношение кетоксим **1a** : КОН = 1 : 1, 90 °С, 4 ч) обнаружено, что наряду с целевым 3*H*-пирролом **3a** (выход 30%) образуется 1-винил-4,4-диметил-5-фенилпирролидон-2 (**15a**) с низким выходом (3%, Схема 16). В отдельных опытах выход продукта **15a** достигает 10%.

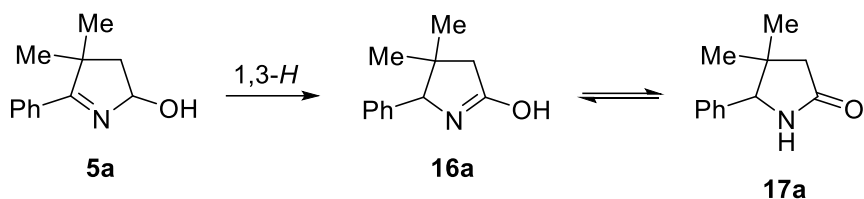
Схема 16



По-видимому, 1-винилпирролидон **15a** образуется в результате 1,3-прототропного сдвига в молекуле 5-гидроксипирролина **5a**, приводящего к изомерному гидроксипирролину **16a** – таутомерной форме пирролидона **17a** (выделен нами в

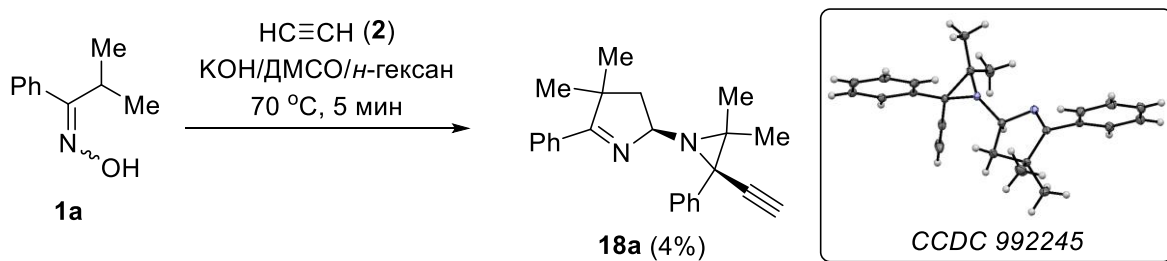
индивидуальном виде). Его винилирование ацетиленом даёт 1-винилпирролидон **15a** (Схема 17).

Схема 17



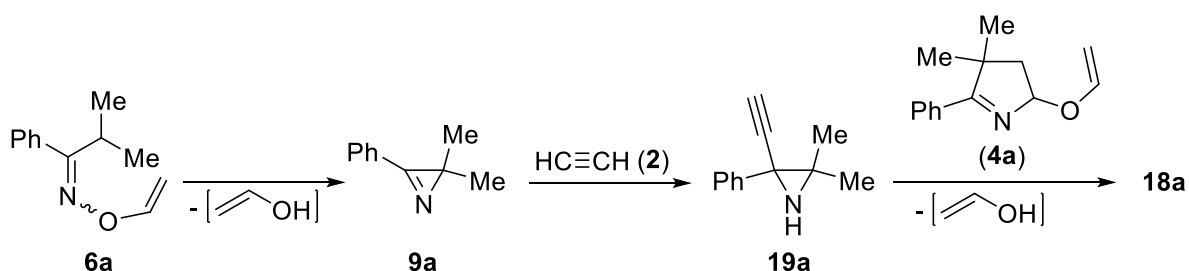
В ходе исследования реакционных смесей, полученных при оптимизации синтеза *3H*-пиррола **3a** из изопропилфенилкетоксима (**1a**) и ацетилена (**2**) под давлением (KOH/DMCO/*n*-гексан, 70 °C, 5 мин, начальное давление ацетилена 10 атм), выделен ещё один абсолютно неожиданный минорный продукт – 2-(3,3-диметил-2-фенил-2-этинилазиридин-1-ил)-4,4-диметил-5-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол (**18a**, выход 4%, Схема 18). В условиях реакции образуется только один диастереомер **18a**, структура которого однозначно доказана данными рентгеноструктурного анализа.

Схема 18



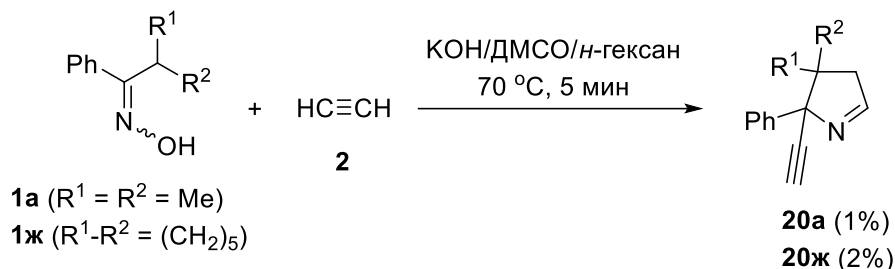
Сборка азиридирилпирролина **18a** (Схема 19), вероятно, начинается с образования азирина **9a** из *O*-винилкетоксима **6a** по аналогии со Схемой 12. Этилирование азирина **9a** (нуклеофильное присоединение ацетиленид-иона к двойной связи C=N) приводит к этинилазиридину **19a**. Взаимодействие последнего с 5-винилоксипирролином **4a** протекает с элиминированием молекулы винилового спирта, завершая образование азиридирилпирролина **18a**.

Схема 19



Несмотря на низкий выход ацетиленового производного азиридирилпирролина, его простой одnoreакторный синтез из недорогих и доступных реагентов заслуживает особого внимания как ещё один пример уникальных каскадных сборок сложных молекулярных ансамблей, основанных на активации ацетилена суперосновными средами.

В аналогичных условиях синтеза *3H*-пирролов **3a,ж** из кетоксимов **1a,ж** под давлением ацетилена выделены 2-этинилпирролины **20a,ж** с выходами 1 и 2%, соответственно (Схема 20).



По-видимому, 2-этинилпирролины **20а,ж** образуются в результате присоединения ацетиленид-иона к связи С=N, 5-винилокспирролинов **4а,ж** или образующихся 3*H*-пирролов **3а,ж** (*aza*-аналог реакции Фаворского). В первом случае присоединение сопровождается элиминированием винилокси-аниона, а во втором случае этинирование происходит по типу 1,4-присоединения с последующим захватом протона среды образующимся карбанионом.

Следует отметить, что на момент открытия каскадные сборки, включающие присоединение ацетиленид-иона к двойной азот-углеродной связи (Схемы 18 и 20), имели фундаментальное значение для химии ацетилена как первое экспериментальное доказательство существования *aza*-аналога реакции Фаворского. На сегодняшний день представления об основно-каталитической *aza*-реакции Фаворского значительно эволюционировали, пройдя путь от случайных наблюдений к универсальному инструменту тонкого органического синтеза.

2. Химия 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов

Несмотря на умеренные выходы 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов в реакции Трофимова, доступность исходных кетоксимов и компонентов каталитической системы, а также надёжная воспроизводимость результатов синтезов позволили нам успешно приступить к систематическому изучению их реакционной способности. Особое значение имеет тот факт, что разработанные методы позволяют синтезировать представительный ряд соединений, которые не содержат заместителей со специфическими электронными или стерическими эффектами, а значит, являются удобными объектами исследования реакционной способности непосредственно гетероциклической системы.

2.1. Реакции с нуклеофилами

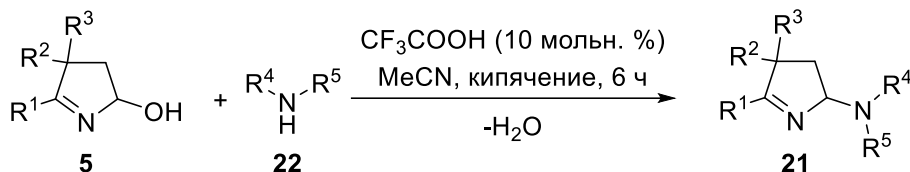
2.1.1. Реакция 5-гидроксипирролинов с азот-, кислород- и сера-центрированными нуклеофилами

Производные 1-пирролина являются перспективными кандидатами для поиска новых биологически активных веществ и современных материалов. В рамках диссертационного исследования, мы изучили реакцию 5-гидроксипирролинов с различными нуклеофилами как прямой путь к широкому ряду ранее неизвестных 5-замещённых-1-пирролинов. Стоит отметить, что развитие синтетических подходов, в основу которых положены реакции нуклеофильного замещения гидроксигруппы без её предварительной функционализации, до сих пор остаётся одной из актуальных задач фармацевтической химии.

Ряд 5-аминозамещённых пирролинов **21а-ж** синтезирован по реакции 5-гидроксипирролинов **5** с бензиламином (**22а**), пирролидином (**22б**), *N*-метилпиперазином (**22в**) и морфолином (**22г**) в присутствии каталитических

количеств CF_3COOH с выходами до 92% (Схема 21). Вследствие нестабильности продуктов **21** при выделении с использованием хроматографии на силикагеле, последний дезактивировали путём предварительной обработки триэтиламиноом.

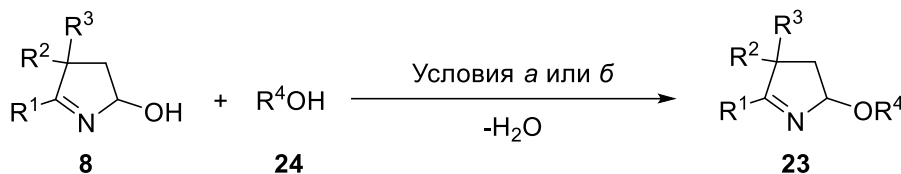
Схема 21



$R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{Bn}$ (**21a**, 47%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4-R^5 = (\text{CH}_2)_4$ (**21б**, 62%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $\text{NR}^4\text{R}^5 = 1\text{-метилпиперазинил-4}$ (**21в**, 90%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $\text{NR}^4\text{R}^5 = \text{морфолинил-4}$ (**21г**, 89%); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $\text{NR}^4\text{R}^5 = \text{морфолинил-4}$ (**21д**, 91%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2-R^3 = (\text{CH}_2)_5$, $\text{NR}^4\text{R}^5 = \text{морфолинил-4}$ (**21е**, 92%); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2-R^3 = (\text{CH}_2)_5$, $\text{NR}^4\text{R}^5 = \text{морфолинил-4}$ (**21ж**, 88%)

Далее изучена реакция 5-гидроксипирролина **5a** с кислород-центрированными нуклеофилами **24a-д**, и соответствующие 5-алкоксипроизводные **23** получены с выходами 32-85% (Схема 22).

Схема 22



Условия а: 1.1 экв. **24**, 10 мольн. % CF_3COOH , MeCN, комн. темп., 6 ч

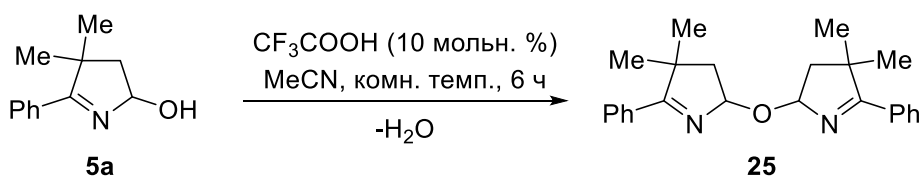
$R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{Me}$ (**23a**, 69%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (**23б**, 34%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{пропаргил}$ (**23в**, 46%);

Условия б: 50.0 экв. **24**, молекулярные сита 4A, кипячение, 30 ч

$R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{Me}$ (**23a**, 84%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{Et}$ (**23г**, 85%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{Bu}^n$ (**23д**, 32%);

Выходы продуктов **23** сложным образом зависят от структуры нуклеофилов и условий реакции. В сравнении с аминами, спирты обладают более низкой нуклеофильностью, сопоставимой с *O*-нуклеофильностью исходного 5-гидроксипирролина **5a**. Как результат, одним из побочных направлений реакции в присутствии трифторуксусной кислоты (условия *а* на Схеме 22) является реакция межмолекулярной дегидратации двух молекул **5a** с образованием продукта **25** (Схема 23). В случае легкоудаляемых спиртов можно использовать избыток нуклеофила, проводя синтез в присутствии водоотнимающего реагента (условия *б* на Схеме 22), что позволяет подавить побочные реакции и повысить выход целевого продукта.

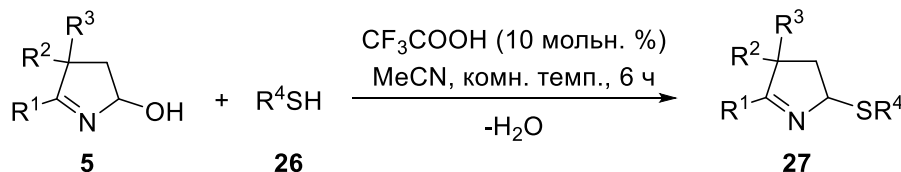
Схема 23



Представительный ряд тиолов, включая алифатический *n*-пропантриол (**26a**), ароматический тиофенол (**26б**) и гетероароматический 1-амино-2-меркапто-1,3,4-триазол (**26в**), также вовлечён в кислотно-каталитическую реакцию нуклеофильного замещения с 5-гидроксипирролинами **5** (Схема 24). Выходы продуктов **27**

практически не зависят от природы тиола **26** и составляют 78-84%. Из-за плохой растворимости тиола **26в** его реакция с пирролином **86** проводилась в кипящем ацетонитриле.

Схема 24



 $R^1 = \text{Ph}, R^2 = R^3 = \text{Me}, R^4 = \text{Pr}^n$ (**27a**, 80%); $R^1 = \text{Ph}, R^2 = R^3 = \text{Me}, R^4 = \text{Ph}$ (**27б**, 81%); $R^1 = \text{Ph}, R^2 = R^3 = \text{Me}, R^4 = 1\text{-амино-1,3,4-триазолил-2}$ (**27в**, 84%); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, R^2 = R^3 = \text{Me}, R^4 = \text{Pr}^n$ (**27г**, 78%); $R^1 = \text{Ph}, R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5, R^4 = \text{Pr}^n$ (**27д**, 79%); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5, R^4 = \text{Pr}^n$ (**27е**, 78%)

Следует отметить, что взаимодействие кислоты с 5-гидроксипирролинами первоначально приводит к *N*-протонированным интермедиатам. Так, протонирование 5-гидроксипирролина **5а** в растворе CDCl_3 трифторуксусной кислотой сопровождается изменением значения химического сдвига атома азота с -60.7 до -153.5 м.д. (на основании данных ЯМР ^{15}N). Вероятно, *N*-протонированные интермедиаты способны обратимо присоединять нуклеофил к двойной азот-углеродной связи, что в некоторых случаях приводит к побочным превращениям (с раскрытием образующегося пирролидинового кольца) и снижению выхода целевого продукта. Образование *O*-протонированных интермедиатов и, в дальнейшем, 5-замещённых пирролинов является термодинамически контролируемым маршрутом реакции.

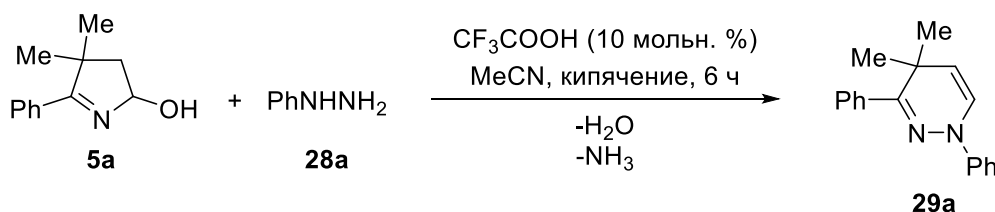
Таким образом, разработан эффективный метод получения широкого ряда синтетических аналогов пирролиновых алкалоидов на основе реакции 5-гидроксипирролинов с различными азот-, кислород- и сера-центрированными нуклеофилами. Реакция протекает в мягких условиях в отсутствие катализаторов на основе переходных металлов, сопровождается образованием воды как единственного побочного продукта и, следовательно, удовлетворяет принципам современного органического синтеза.

2.1.2. Реакция 5-гидроксипирролинов с бинуклеофилами

Закономерности реакции 5-гидроксипирролинов с бинуклеофилами в общем случае аналогичны закономерностям реакций с моонуклеофилами. В ходе исследований нами обнаружено, что реакция 5-гидроксипирролина **5а** с 1,3-(мочевина) и 1,4-бинуклеофилами (моноэтаноламин, этилендиамин) в присутствии каталитических количеств CF_3COOH приводит к сложным реакционным смесям, в которых наблюдаются продукты состава 1:1 и 1:2.

В аналогичных условиях реакция 5-гидроксипирролина **5а** с фенилгидразином (**28а**) – типичным 1,2-бинуклеофилом, завершилась образованием неожиданного продукта – 4,4-диметил-1,3-дифенил-1,4-дигидропиридазина (**29а**, Схема 25).

Схема 25

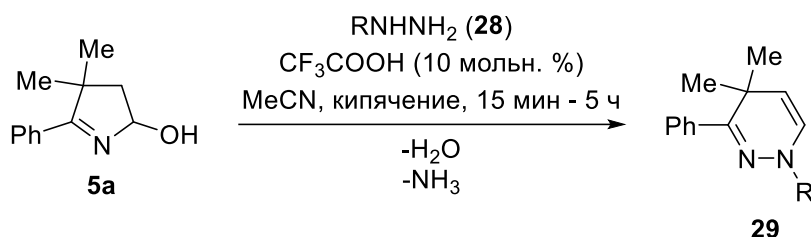


Производные 1,4-дигидропиридазинов уже зарекомендовали себя как антигипертензивные и спазмолитические агенты, а также как ингибиторы глазных воспалений. Недавно появились первые данные о синтезе флюорофоров на основе 1,4-дигидропиридазинов и их использовании в качестве селективных сенсоров на ионы фтора. Поэтому обнаруженная реакция легкодоступных 5-гидроксипирролинов («скрытых» дикарбонильных соединений с предопределённым местом первичной нуклеофильной атаки) с производными гидразина представлялась перспективной для разработки на её основе нового селективного метода синтеза 1,4-дигидропиридазинов.

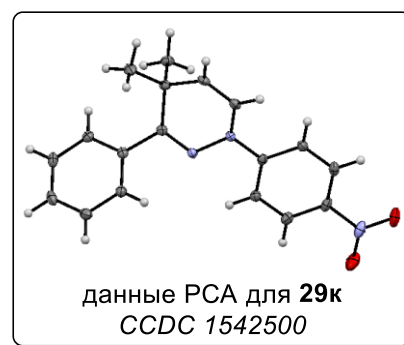
2.1.2.1. Реакция 5-гидроксипирролинов с алкил- и (гет)арилгидразинами

Оптимизация условий реакции (природа и количество кислотного катализатора и растворителя, температура и время реакции) показала, что наибольший выход модельного 1,4-дигидропиридазина **29a** (89%) достигается при кипячении в ацетонитриле в течение 1 ч эквимольной смеси 5-гидроксипирролина **5a** и гидразина **28a** в присутствии 10 мольн. % CF_3COOH (Схема 26). Найденные условия использованы в качестве стартовых для изучения субстратного охвата реакции. При использовании гидразинов, коммерчески доступных в форме гидрохлоридов, рециклизация успешно протекает в отсутствие CF_3COOH .

Схема 26



R = Ph (**29a**, 89%); 3- MeC_6H_4 (**29б**, 75%); 4- MeC_6H_4 (**29в**, 75%); 2,4- $\text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**29г**, 75%); нафтил-2 (**29д**, 86%); 4- FC_6H_4 (**29е**, 93%); 4- ClC_6H_4 (**29ж**, 78%); 3- BrC_6H_4 (**29з**, 77%); 4- CNC_6H_4 (**29и**, 83%); 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**29к**, 73%); 2,4-(NO_2) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**29л**, следы); пиридил-2 (**29м**, 79%); Et (**29н**, 6%); Bn (**29о**, 79%)

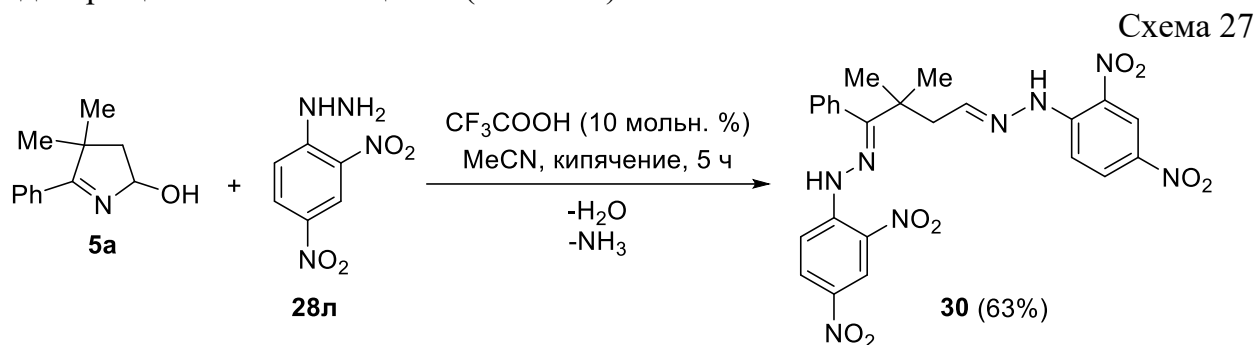


Показано, что гидразины **28** с алкильными, арильными и гетарильными заместителями вступают в реакцию рециклизации с образованием 1,4-дигидропиридазинов **29** (Схема 26). Природа заместителя в гидразине **28** оказывает существенное влияние на эффективность реакции. Так, использование толилгидразинов **28б,в** с электронодонорной метильной группой в фенильном кольце в оптимальных условиях приводит к уменьшению выхода соответствующих 1,4-дигидропиридазинов **29б** (75%) и **29в** (75%) по сравнению с фенилгидразином (**28a**, выход **29a** 89%). При введении второй метильной группы в фенильное кольцо (гидразин **28г**), выход соответствующего продукта **29г** падает до 66%. Это противоречие между повышением нуклеофильности гидразина и уменьшением выхода продукта реакции можно объяснить более быстрым образованием 1,4-дигидропиридазина **29г** и его дальнейшими превращениями в побочные продукты. Действительно, когда реакцию 5-гидроксипирролина **5a** с 2,4-диметилфенилгидразином (**28г**) проводили в течение 30 минут, выход 1,4-дигидропиридазина **29г** составил 75%.

Напротив, реакция пирролина **5a** с арилгидразинами, содержащими электроноакцепторные заместители в фенильном кольце, требует более длительного

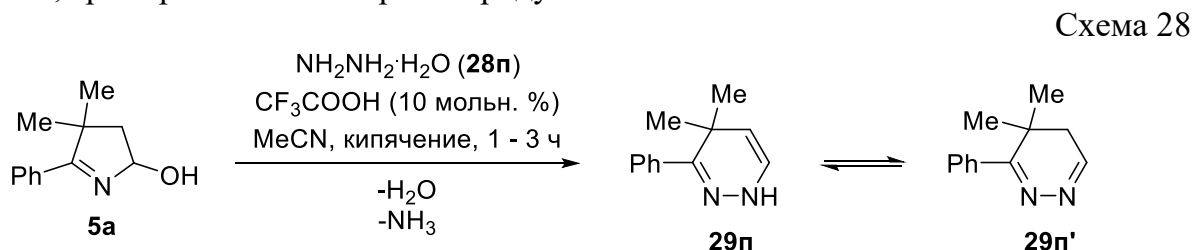
времени, например, 3 ч для 4-цианофенилгидразина (**28и**) и 5 ч для 4-нитрофенилгидразина (**28к**).

При использовании ещё менее нуклеофильного 2,4-динитрофенилгидразина (**28л**), ожидаемый 1,4-дигидропиридазин **29л** обнаружен в следовых количествах (ЯМР ^1H реакционной смеси). В качестве основного продукта выделен дигидразон **30** (выход 63%, Схема 27). Очевидно, что наличие двух акцепторных нитрогрупп снижает нуклеофильность интернального атома азота гидразинового фрагмента, что предотвращает замыкание цикла (см. ниже).



Напротив, в случае алкилгидразинов повышение нуклеофильности интернального атома азота гидразинового фрагмента, связанного с донорной алкильной группой вместо арильного заместителя, могло привести к нарушению региоселективности рециклизации. Этилгидразин (**28н**) и бензилгидразин (**28о**) успешно вовлечены в реакцию с 5-гидроксипирролином **5а** (Схема 26). Соответствующие 1,4-дигидропиридазины **29н** и **29о** получены региоселективно с хорошими выходами за 15 минут. Несмотря на практически количественный выход 1-этил-1,4-дигидропиридазина **29н**, рассчитанный по спектру ЯМР ^1H реакционной смеси, препаративный выход **29н** был незначителен (6%) из-за его нестабильности при выделении и хранении.

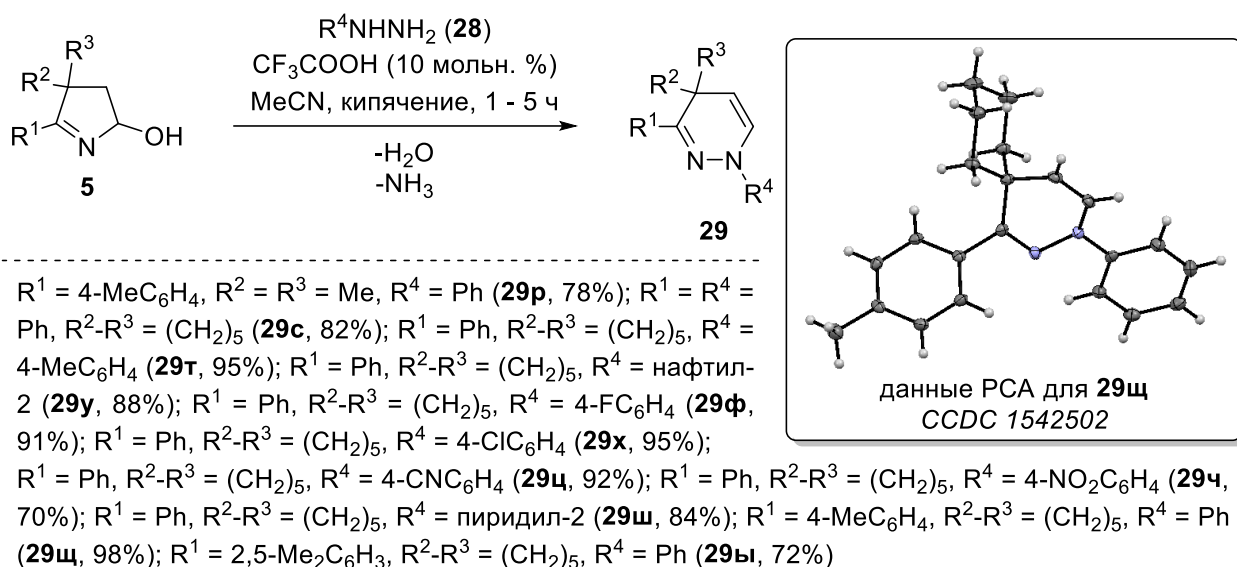
В реакции 5-гидроксипирролина **5а** с гидразингидратом (**28п**) соответствующий 1,4-дигидропиридазин **29п** образуется в следовых количествах (ЯМР ^1H). Увеличение времени реакции не приводит к повышению выхода **29п**, что, по-видимому, связано с наличием известного таутомерного равновесия между 1,4- и 4,5-дигидропиридазинами (Схема 28) и склонности последнего к превращению в димерные, тримерные и полимерные продукты.



Далее исследована реакционная способность избранных 5-гидроксипирролинов **5** в реакции с гидразинами **28** (Схема 29). Как правило, выходы спиросочлененных 1,4-дигидропиридазинов выше, чем выходы 4,4-диметил-1,4-дигидропиридазинов. Вероятно, это можно объяснить более лёгким выделением целевых продуктов путём обработки реакционной смеси диэтиловым эфиром без стадии очистки методом колоночной хроматографии. В случае пирролина **5и**, имеющего 2,5-диметилфенильный заместитель при связи $\text{C}=\text{N}$, 1,4-дигидропиридазин **29ы** получен с выходом 72% только при увеличении времени реакции до 3 ч. Это, по-

видимому, связано как с электронодонорным эффектом 2,5-диметилфенильного заместителя, уменьшающим электрофильность атома углерода иминной функции, так и с экранирующим эффектом *орто*-метильной группы, которая препятствует взаимодействию с кислотным катализатором и нуклеофилом.

Схема 29



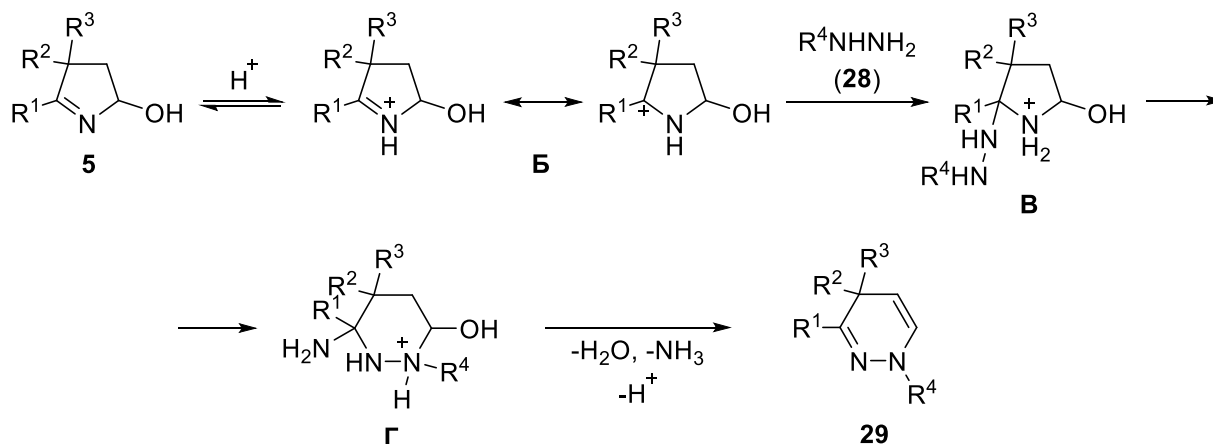
Структура синтезированных 1,4-дигидропиридазинов **29** установлена на основании данных ЯМР (¹H, ¹³C, COSY, NOESY, HMBC, HSQC), а также однозначно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа двух представителей полученного ряда 1,4-дигидропиридазинов (**29к** и **29щ**, Схемы 26 и 29).

Рециклизация 5-гидроксипирролинов **5** под действием гидразинов **28**, вероятно, начинается с протонирования исходного пирролина **5** (трифторуксусной кислотой или хлористым водородом в случае использования гидрохлоридов гидразинов) и генерирования катиона **Б**, который далее реагирует с гидразином **28**, образуя пирролидиниевый катион **В** (Схема 30). Роль кислоты заключается не только в интенсификации первоначального присоединения гидразина **28** к связи C=N, но и в увеличении электрофильности атома углерода в положении 5 пирролинового кольца путём протонирования связанного с ним атома азота. Дальнейшая внутримолекулярная атака «активированного» атома углерода в положении 5 относительно слабонуклеофильным интернальным атомом азота гидразинового фрагмента приводит к циклическому интермедиату **Г**. Последующее элиминирование воды и аммиака, катализируемое кислотой, завершает формирование 1,4-дигидропиридазина **29**.

Предполагаемая схема каскадной сборки 1,4-дигидропиридазинов **29** хорошо согласуется с экспериментальными данными. В отсутствие кислоты обратимое присоединение гидразина **28** к связи C=N, по-видимому, также возможно, однако низкая электрофильность углеродного центра делает невыгодным его атаку интернальным атомом азота гидразинового фрагмента, и реакция рециклизации не происходит. В случае 2,4-динитрофенилгидразина (**28л**) нуклеофильность интернального атома азота значительно понижена за счёт наличия двух акцепторных нитрогрупп в фенильном кольце, в результате чего раскрытие пирролидинового кольца интермедиата **В** происходит не внутримолекулярно (образование интермедиата **Г**), а под действием второй молекулы гидразина **28л** (образование дигидразона **30**, см. Схему 27). Наконец, нельзя не упомянуть возможную роль

пространственной близости интернального атома азота гидразинового фрагмента и атома углерода в положении 5 пирролинового кольца. Вероятно, по этой причине рециклизация успешно протекает только под действием гидразина и его производных, в то время как 1,3- и 1,4-бинуклеофилы не приводят к соответствующим семи- и восьмичленным циклическим продуктам.

Схема 30



2.1.2.2. Реакция 5-гидроксипирролинов с семикарбазидом и его производными

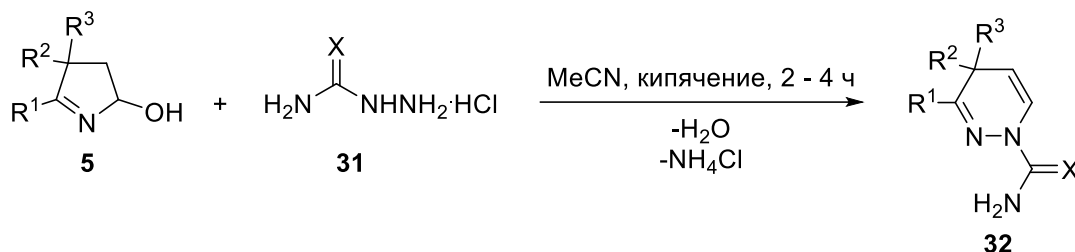
С целью определения диапазона нуклеофильности производных гидразина, в котором возможна открытая кислотно-каталитическая рециклизация, изучена реакция 5-гидроксипирролинов с семикарбазидом и его производными. Семикарбазид (**31a**) можно рассматривать как производное гидразина с карбонильной функцией, снижающей нуклеофильность гидразинового фрагмента. В то же время, сильный электроноакцепторный эффект карбонильной группы частично компенсируется за счёт её сопряжения с аминогруппой. С практической точки зрения, важность амидной функции в живых системах, а также в органической и медицинской химии (около 25% известных лекарств содержат амидную группу) делает актуальной задачу по разработке эффективных методов синтеза 1,4-дигидропиридазинов с карбоксамидным фрагментом – перспективных кандидатов для поиска новых биологически активных соединений.

Коммерчески доступным и удобным в использовании источником семикарбазид (**31a**) является его гидрохлорид. Как показано ранее, гидрохлориды гидразинов являются подходящими реагентами для кислотно-каталитической рециклизации 5-гидроксипирролинов **5**, поскольку хлористый водород, присутствующий в соли гидразина, легко связывается с более основным атомом азота гетероцикла, таким образом запуская каскад превращений. В ходе краткой оптимизации времени реакции 3,3-диметил-5-гидрокси-2-фенилпирролина (**5a**) с гидрохлоридом семикарбазид (**31a**) установлено, что целевой 1-карбоксамид-1,4-дигидропиридазин **32a** образуется с максимальным выходом 83% при кипячении эквимольной смеси реагентов в ацетонитриле в течение 2 ч (Схема 31).

В аналогичных условиях избранные 5-гидроксипирролины **5** успешно вступают в реакцию с гидрохлоридом семикарбазид (**31a**), приводя к 1,4-дигидропиридазинам **32** с выходами 44-86% (Схема 31). 2,5-Диметилфенилзамещённые пиридазины **32в** и **32ж** получены с выходами 18 и 20%, соответственно, только после продолжительного кипячения (4 ч). Подобное влияние 2,5-диметилфенильного заместителя на реакцию рециклизации наблюдалось в реакции 5-гидроксипирролина **5и** с фенилгидразином (**28a**, см. Схему 29). По-видимому, и в этом случае экранирующий эффект *орто*-

метильной группы и электронодонорный эффект 2,5-диметилфенильного заместителя препятствуют взаимодействию с нуклеофилом.

Схема 31

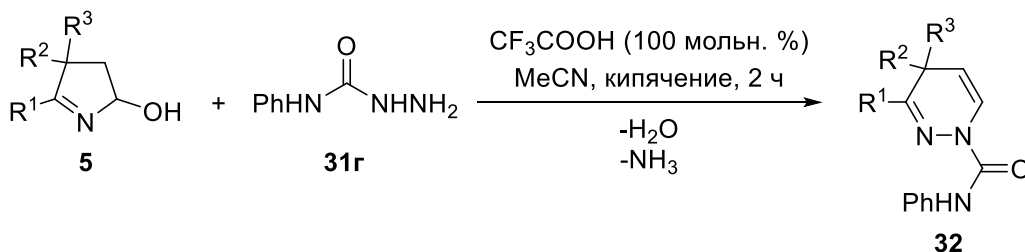


$R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $X = \text{O}$ (**32a**, 83%); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $X = \text{O}$ (**32b**, 72%); $R^1 = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $X = \text{O}$ (**32в**, 18%); $R^1 = \text{фурил-2}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $X = \text{O}$ (**32г**, 44%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$, $X = \text{O}$ (**32д**, 73%); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$, $X = \text{O}$ (**32е**, 86%); $R^1 = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$, $X = \text{O}$ (**32ж**, 20%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $X = \text{S}$ (**32з**, следы); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $X = \text{NH}$ (**32и**, 0%);

Рециклизация 5-гидроксипирролина **5a** с тиосемикарбазидом (**31б**) оказалась неэффективной: в аналогичных условиях образуются сложные реакционные смеси, в которых фиксируются только следовые количества 1,4-дигидропиридазина **32з** (Схема 31), при этом исходный пирролин **5a** полностью расходуется (ЯМР ^1H). Возможной причиной такого результата является более высокая нуклеофильность атома серы по сравнению с аминогруппами тиосемикарбазиды, что затрудняет ожидаемую рециклизацию. При взаимодействии пирролина **5a** с гидрохлоридом аминогуанидина (**31в**) в различных условиях выделены только исходные соединения (Схема 31), что связано с более высокой основностью иминной функции аминогуанидина (**31в**), препятствующей переносу хлористого водорода как катализатора на иминогруппу пирролина **5a** для запуска сборки 1,4-дигидропиридазина.

Установлено, что фенилсемикарбазид (**31г**) является хорошим реагентом в изученной реакции (Схема 32). Поскольку фенилсемикарбазид (**31г**) коммерчески доступен в форме свободного основания, рециклизация 5-гидроксипирролинов **5** проводилась в присутствии трифторуксусной кислоты.

Схема 32



$R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**32к**, 88%); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**32л**, 75%); $R^1 = \text{фурил-2}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (**32м**, 60%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**32н**, 77%)

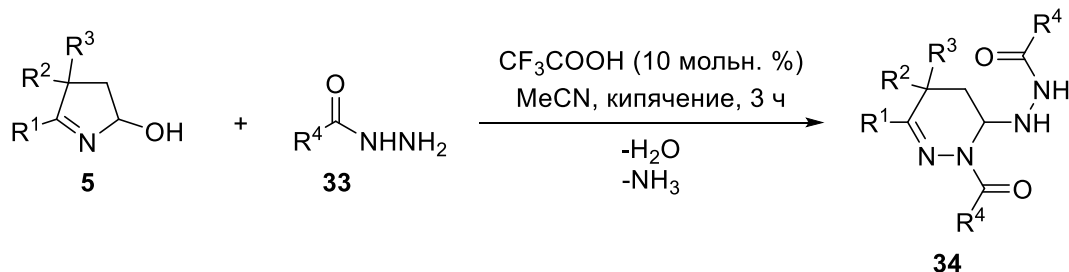
2.1.2.3. Реакция 5-гидроксипирролинов с гидразидами карбоновых кислот

Логическим продолжением исследований рециклизации 5-гидроксипирролинов стала оценка реакционной способности гидразидов карбоновых кислот. По сравнению с семикарбазидом, они являются ещё менее нуклеофильными реагентами, поскольку в них акцепторное влияние карбонильной группы на гидразиновый фрагмент более выражено вследствие меньшей донорной способности ароматической

системы по сравнению с аминогруппой. Отдельно стоит отметить практическую значимость этих исследований, т.к. гидразиды карбоновых кислот остаются одними из самых популярных субстратов, содержащих связь N-N, при разработке новых лекарственных препаратов.

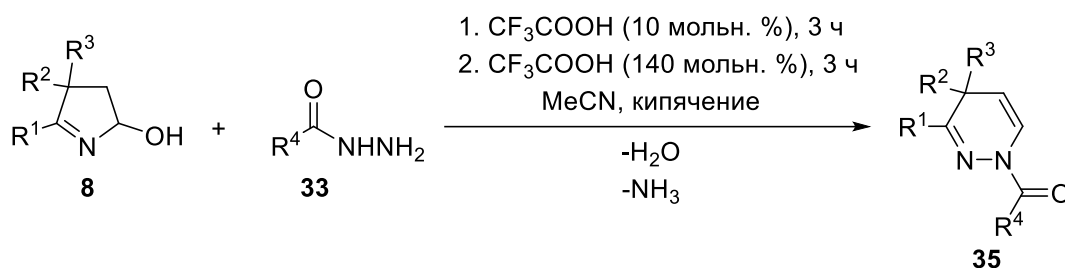
Оказалось, что кипячение 5-гидроксипирролина **5a** с двукратным избытком бензгидразида (**33a**) в ацетонитриле в присутствии 10 мольн. % CF₃COOH приводит к образованию 1,4,5,6-тетрагидропиридазина **34a** с выходом 93% (Схема 33). Ожидаемый 1-бензоил-1,4-дигидропиридазин **35a** в реакционной смеси не обнаружен. Установлено, что различные гидразиды карбоновых кислот **33** в аналогичных условиях приводят к соответствующим тетрагидропиридазинам **34** (согласно данным ЯМР ¹H реакционных смесей), однако из-за трудностей, связанных с их выделением и очисткой, получено лишь несколько аналитически чистых соединений с выходами 57-93% (Схема 33). Отдельно отметим, что структурный фрагмент известного антибиотика изониозида успешно включён в тетрагидропиридазиновое ядро (выход **34в** 60%).

Схема 33



R¹ = R⁴ = Ph, R² = R³ = Me (**34a**, 93%); R¹ = Ph, R² = R³ = Me, R⁴ = 4-NO₂C₆H₄ (**34б**, 86%); R¹ = Ph, R² = R³ = Me, R⁴ = пиридил-4 (**34в**, 60%); R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = R³ = Me, R⁴ = Ph (**34г**, 58%); R¹ = R⁴ = Ph, R²-R³ = (CH₂)₅ (**34д**, 57%)

Изучена возможность элиминирования молекулы бензгидразида (**33a**) из образующегося тетрагидропиридазина **34a** с целью разработки однореакторного метода синтеза 1,4-дигидропиридазина **35a** из 5-гидроксипирролина **5a**. Для элиминирования плохой уходящей 2'-бензоилгидразинильной группы необходимо её предварительное протонирование. В то же время, в реакционной среде на начальных этапах присутствует множество основных частиц, включая исходные реагенты, продукт **35a** и выделяющийся аммиак. Неудивительно, что длительное кипячение (6 ч), а также использование 100 мольн. % CF₃COOH, добавленных в начале реакции, не приводят в заметной степени к превращению тетрагидропиридазина **34a** в 1,4-дигидропиридазин **35a**. Более эффективным оказалось поэтапное добавление CF₃COOH с её повторным введением в момент завершения образования **34a**, когда полностью израсходованы исходные реагенты, а значительная часть аммиака удалена из реакционной смеси в ходе кипячения. Таким образом, однореакторный синтез 1-ацил-1,4-дигидропиридазинов **35** включает первоначальную рециклизацию 5-гидроксипирролинов **5** с гидразидами **33** (10 мольн. % CF₃COOH, MeCN, кипячение, 3 ч) с последующим добавлением 140 мольн. % CF₃COOH и дополнительным кипячением в течение 3 ч (Схема 34).

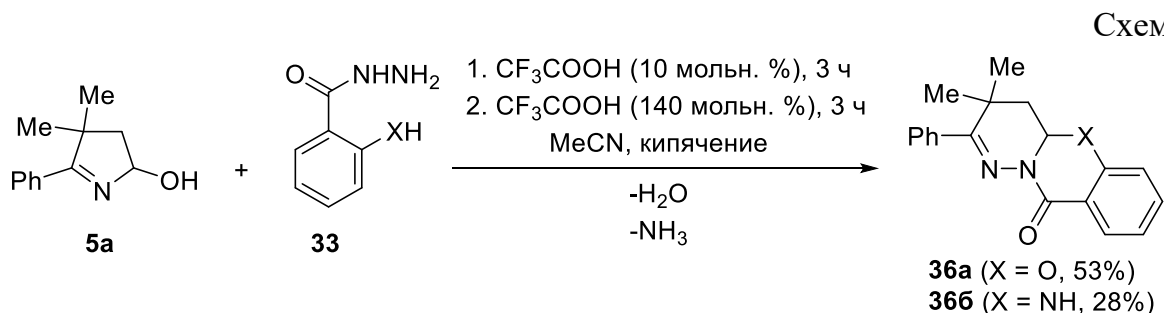


R¹ = R⁴ = Ph, R² = R³ = Me (**35a**, 74%); R¹ = Ph, R² = R³ = Me, R⁴ = 4-MeC₆H₄ (**35б**, 69%); R¹ = Ph, R² = R³ = Me, R⁴ = 4-NO₂C₆H₄ (**35в**, 44%); R¹ = Ph, R² = R³ = Me, R⁴ = пиридил-4 (**35г**, следы); R¹ = Ph, R² = R³ = R⁴ = Me (**35д**, 54%); R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = R³ = Me, R⁴ = Ph (**35е**, 51%); R¹ = фурил-2, R² = R³ = Me, R⁴ = Ph (**35ж**, 20%); R¹ = R⁴ = Ph, R²-R³ = (CH₂)₅ (**35з**, 50%); R¹ = 4-MeC₆H₄, R²-R³ = (CH₂)₅, R⁴ = Ph (**35и**, 38%)

Выходы 1,4-дигидропиридазинов **35б** (69%) и **35д** (54%), полученных из 4-метилбензгидразида (**33б**) и гидразида уксусной кислоты (**33д**), соответственно, демонстрируют, что электрононасыщенные гидразиды являются хорошими реагентами для рециклизации 5-гидрокси-пирролина **5а**. Напротив, рециклизация 5-гидрокси-пирролина **5а** под действием электронодефицитного 4-нитробензгидразида (**33в**) протекает менее эффективно и выход 1,4-дигидропиридазина **35в** составляет 44%.

Несмотря на то, что гидразид пиридин-4-карбоновой кислоты (**33г**) успешно включён в тетрагидропиридазиновое ядро (Схема 33), в результате двухстадийного синтеза в реакционной смеси зафиксированы только следовые количества 1,4-дигидропиридазина **35г**. По-видимому, пиридиновые атомы азота образующегося на первой стадии тетрагидропиридазина **34в** дезактивируют кислотный катализатор. Использование 3.4 экв. трифторуксусной кислоты приводит к полному протонированию пиридиновых колец, что делает их сильно электронодефицитными заместителями и, в конечном итоге, предотвращает катализируемое кислотой элиминирование гидразида **33г**.

Реакция 5-гидрокси-пирролина **5а** с фармацевтически ценными гидразидами салициловой (**33е**) и антралиновой (**33ж**) кислот, имеющих дополнительные нуклеофильные функции (ОН и NH₂, соответственно) в фенильном кольце, в условиях двухстадийной процедуры неожиданно приводит к образованию трициклических продуктов **36а** и **36б** с выходами 53 и 28%, соответственно (Схема 35).



С механистической точки зрения, образование тетрагидропиридазинов **34** схоже с образованием дигидразона **30** (Схема 27) и предполагает перехват первичного аддукта **В** (Схема 30) второй молекулой гидразида **33**. По-видимому, в отличие от

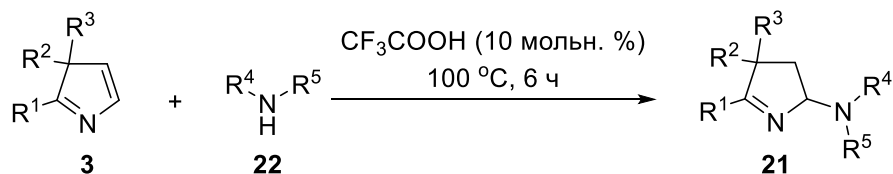
2,4-динитрофенилгидразина (**28л**), нуклеофильность интернального атома азота в гидразидах карбоновых кислот **33** достаточна для замыкания тетрагидропиридазинового кольца.

Таким образом, в ходе изучения реакции 5-гидроксипирролинов с бинуклеофилами открыта и систематически исследована кислотно-каталитическая рециклизация под действием гидразина и его производных. Показано, что производные гидразина являются исключительными бинуклеофилами, способными инициировать последовательность превращений гидроксипирролинового кольца. На примере различных производных гидразина (семикарбазид и его аналоги, гидразиды карбоновых кислот) изучен диапазон нуклеофильности реагентов и определены условия успешной сборки функционализированных 1,4-дигидропиридазинов. Показано, что снижение нуклеофильности интернального атома азота открывает оригинальные пути к производным тетрагидропиридазина, в том числе, к экзотическим трициклическим системам, что ещё более расширяет синтетическую значимость разработанной реакции для поиска новых лекарственных препаратов и инновационных материалов.

2.1.3. Особенности присоединения нуклеофилов к 3*H*-пирролам

Традиционно считается, что сопряжённая система связей 3*H*-пирролов обладает электрофильным характером, проявляющимся при взаимодействии с широким рядом нуклеофилов. Отличительной особенностью большинства представленных в литературе примеров является использование в качестве субстратов 3*H*-пирролов, содержащих электроноакцепторные функциональные группы. С целью установления «истинной» реакционной способности по отношению к нуклеофилам и, как следствие, реального синтетического потенциала сопряжённой азадиеновой системы 3*H*-пирролов, не подверженной влиянию заместителей со специфическими электронными или стерическими эффектами, нами систематически изучено присоединение нуклеофилов к 3*H*-пирролам, полученным из *втор*-алкилкетоксимов и ацетилену.

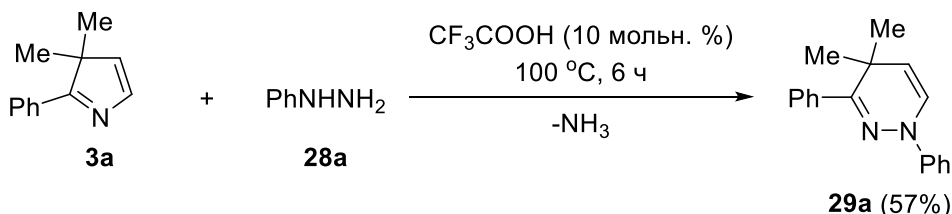
Неожиданно обнаружено, что 3*H*-пиррол **3а** практически инертен в реакции с морфолином (**22г**) в ацетонитриле в присутствии CF₃COOH при 80 °С в течение 6 ч. Дальнейшая оптимизация условий показала, что исключение растворителя из реакционной смеси с одновременным повышением температуры реакции до 100 °С позволяет осуществить реакцию присоединения, при этом единственным продуктом является пирролин **21г** – результат присоединения нуклеофила к связи C=C (Схема 36). В аналогичных условиях оценено влияние природы заместителей в азапентадиеновой системе и азотсодержащих нуклеофилах на эффективность реакции присоединения (Схема 36). Так, реакция пирролов **3а,б,ж,з** с морфолином (**22г**) приводит к образованию соответствующих пирролинов **21** с выходами 62-81%, в то время как с 2,5-диметилфенил- (**3в**) и 2-фурил-(**3д**)-3*H*-пирролами целевые пирролины образуются лишь в следовых количествах. Поскольку соотношение **3в** : **21к** в реакционной смеси по данным ЯМР ¹N составляет 80 : 20, близкое к соотношению продуктов некаталитической реакции, можно предположить, что объёмный 2,5-диметилфенильный заместитель препятствует протонированию атома азота. В случае фурилзамещённого пиррола **3д**, конверсия которого составила 100%, низкий выход пирролина **21л** связан, по-видимому, с чувствительностью фурильного кольца к кислотному катализатору.



$\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^5 = \text{Bn}$ (**21a**, 35%); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{NR}^4\text{R}^5 = \text{морфолинил-4}$ (**21г**, 81%); $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{NR}^4\text{R}^5 = \text{морфолинил-4}$ (**21д**, 76%); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2\text{-R}^3 = (\text{CH}_2)_5$, $\text{NR}^4\text{R}^5 = \text{морфолинил-4}$ (**21е**, 62%); $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2\text{-R}^3 = (\text{CH}_2)_5$, $\text{NR}^4\text{R}^5 = \text{морфолинил-4}$ (**21ж**, 75%); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{Bu}^n$ (**21з**, следы); $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^5 = \text{H}$ (**21и**, 61%); $\text{R}^1 = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{NR}^4\text{R}^5 = \text{морфолинил-4}$ (**21к**, следы); $\text{R}^1 = \text{фурил-2}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{NR}^4\text{R}^5 = \text{морфолинил-4}$ (**21л**, следы)

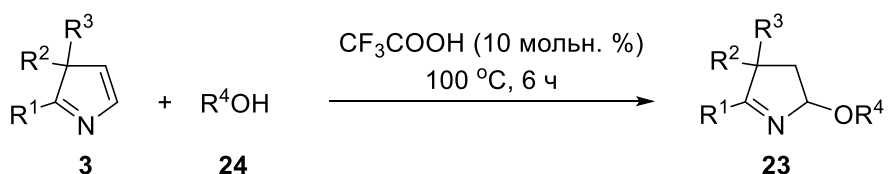
Присоединение бензиламина (**22а**), представителя первичных аминов, протекает с выходом 35%. Меньшее экранирование нуклеофильного центра в бензилаmine (**22а**) по сравнению с морфолином (**22г**), вероятно, делает возможным конкурентную атаку нуклеофила на двойную азот-углеродную связь азадиеновой системы **3а**, что способствует раскрытию пирролинового кольца и протеканию побочных реакций. В качестве доказательства этого предположения можно рассматривать региоселективное образование 1,4-дигидропиридазина **29а** с выходом 57% при использовании в изученной реакции фенилгидразина (**28а**) в роли нуклеофила (Схема 37). Несмотря на снижение нуклеофильности в результате *p*, π -сопряжения, анилин (**22д**) продемонстрировал хорошую реакционную способность (выход продукта **21и** 61%), в то время как стерически загруженный дибутиламин (**22е**) оказался практически инертным в реакции присоединения.

Схема 37



Присоединение спиртов **24** к пирролам **3** эффективно протекает в избытке нуклеофила (10 экв.), приводя к алкоксипирролинам **23** с выходами 40-72% (Схема 38). Примечательно, что вторичные и третичные спирты также вступают в реакцию присоединения, что позволяет получить 5-алкоксипирролины **23ж** (66%) и **23з** (21%) из циклогексанола (**24е**) и *трет*-бутанола (**24ж**), соответственно.

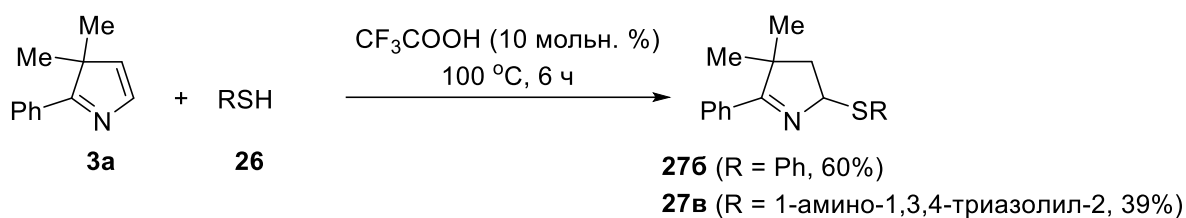
Схема 38



$\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{Bu}^n$ (**23д**, 63%); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{Bn}$ (**23е**, 46%); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{Cy}$ (**23ж**, 66%); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{Bu}^t$ (**23з**, 21%); $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{Bu}^n$ (**23и**, 72%); $\text{R}^1 = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{Bu}^n$ (**23к**, 52%); $\text{R}^1 = \text{фурил-2}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{Bu}^n$ (**23л**, 40%); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2\text{-R}^3 = (\text{CH}_2)_5$, $\text{R}^4 = \text{Bu}^n$ (**23м**, 64%); $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2\text{-R}^3 = (\text{CH}_2)_5$, $\text{R}^4 = \text{Bu}^n$ (**23н**, 63%)

Реакционноспособные сера-центрированные нуклеофилы, тиофенол (**26б**) и 4-амино-2-меркапто-1,2,4-триазол (**26в**) реагируют в условиях, аналогичных условиям присоединения азот-центрированных нуклеофилов. Целевые пирролины **27б** и **27в** получены с выходами 60 и 39%, соответственно (Схема 39).

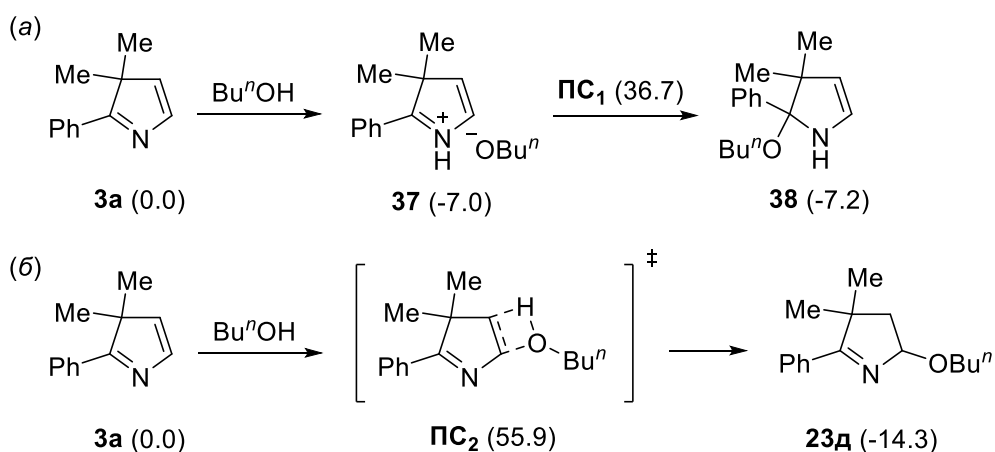
Схема 39



Для интерпретации полученных данных проведено предварительное квантовохимическое рассмотрение [MP2/6-311++G(d,p)//B3LYP/6-311++G(d,p)] реакции присоединения *n*-бутанола (**24д**) к 3*H*-пирролу **3а**.

Как следует из Схемы 40, присоединение *n*-бутанола (**24д**) к связи C=N в отсутствие кислотного катализатора начинается с безбарьерного процесса образования соли **37** ($\Delta G = -7.0$ ккал/моль). Дальнейшее присоединение бутокси-иона к азиdienовой системе характеризуется высоким барьером активации ($\Delta G^\ddagger = 43.7$ ккал/моль) и приводит к аддукту **38** ($\Delta G = -7.2$ ккал/моль). Некаталитическое присоединение *n*-бутанола (**24д**) к связи C=C 3*H*-пиррола **3а** протекает через высокоэнергетическое четырехцентровое переходное состояние **ПС₂** ($\Delta G^\ddagger = 55.9$ ккал/моль), обеспечивая 5-бутоксипирролин **23д** ($\Delta G = -14.3$ ккал/моль). Уже на основании этих данных можно предполагать, что присоединение нуклеофилов к связям C=N и C=C азиdienовой системы 3*H*-пирролов **9** является кинетически и термодинамически контролируемые маршрутами реакции, соответственно.

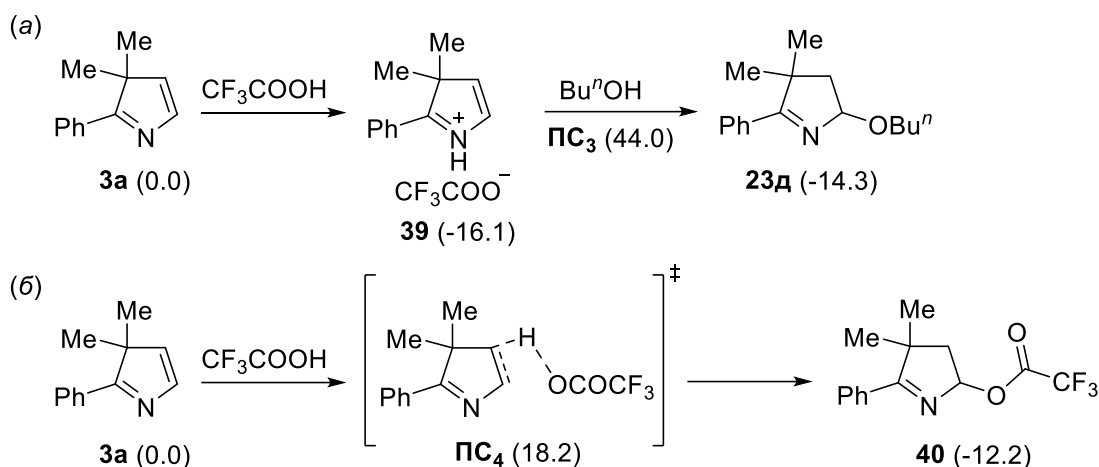
Схема 40



Каков же возможный механизм каталитического действия кислоты в реакциях присоединения нуклеофилов к 3*H*-пирролам? В соответствии с проведёнными расчётами, взаимодействие пирролов с трифторуксусной кислотой ожидается приводит к стабильной соли **39** ($\Delta G = -16.1$ ккал/моль) путём протонирования атома азота (Схема 41). Присоединение *n*-бутанола (**24д**) к связи C=C соли **39** с образованием продукта **23д** требует преодоления барьера активации $\Delta G^\ddagger = 60.1$ ккал/моль, что является невозможным в экспериментально найденных условиях (температура реакции 100 °С, время 6 ч), т. е. соль **39** не является интермедиатом на пути к продукту **23д**. По-видимому, двойная связь C=C в 3*H*-пирролах **3** по своей реакционной способности по отношению к нуклеофилам близка к простым алкенам.

Классическое взаимодействие кислотного катализатора с пирролом по связи C=C как первая стадия образования **23д** протекает с барьером активации $\Delta G^\ddagger = 18.2$ ккал/моль, который преодолим в выбранных условиях реакции.

Схема 41



Таким образом, впервые изучена реакционная способность неароматических *3H*-пирролов, не содержащих заместителей со специфическими электронными или стерическими эффектами, в реакции с кислород-, азот- и сера-центрированными нуклеофилами. Вопреки сложившимся воззрениям в химии этого уникального класса гетероциклов, полученные экспериментальные данные и их анализ с привлечением методов квантовой химии впервые показали, что наличие атома азота в *3H*-пирролах не оказывает существенного влияния на электрофильный характер 1,3-диеновой системы. Установлено, что присоединение нуклеофилов к двойной азот-углеродной связи является кинетически контролируемым процессом, т. е. приводит к менее стабильным продуктам и является обратимым процессом в отсутствие возможностей вторичных превращений. В то же время, присоединение нуклеофилов к двойной углерод-углеродной связи является термодинамически контролируемым процессом и реализуется в условиях кислотного катализа, что послужило фундаментальной предпосылкой для разработки удобного метода синтеза аналогов пирролиновых алкалоидов.

На основании установленных закономерностей перспективными направлениями развития реакции присоединения нуклеофилов к циклическим азапентадиенам являются вовлечение в реакцию *3H*-пирролов, содержащих сильные электроноакцепторные заместители (фактически – акцепторов Михаэля), и поиск новых каскадных превращений, инициируемых присоединением полинуклеофилов к двойной азот-углеродной связи.

2.2. Реакции с электрофилами

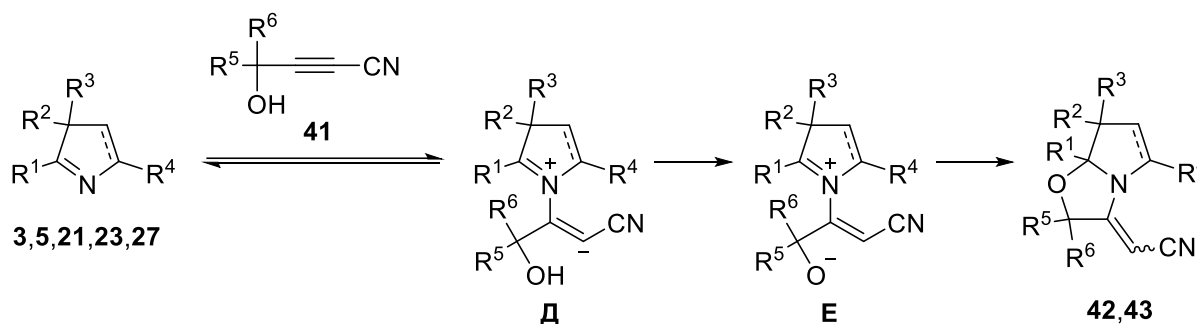
Благодаря наличию атома азота пиридинового типа, 5-гидроксипирролины и *3H*-пирролы могут выступать в роли *N*-нуклеофилов. Реакции с типичными электрофилами, например, алкилгалогенидами или галогенангидридами кислот, должны протекать легко и их изучение представляется тривиальной задачей. По этой причине и руководствуясь современными тенденциями органического синтеза, в рамках диссертационного исследования *N*-нуклеофильные свойства 5-гидроксипирролинов и *3H*-пирролов использованы как ключевой элемент в дизайне каскадных превращений с участием избранных гетероциклов (как нуклеофилов) и ацетиленов (как электрофилов) различного строения.

2.2.1. Реакция 5-замещённых пирролинов и 3*H*-пирролов с активированными ацетиленами

В последние годы одной из активно развивающихся областей химии ацетиленов является синтез и модификация азагетероциклов на основе цвиттер-ионных интермедиатов. Первая стадия реакции, положенной в основу этой методологии – присоединение азагетероциклов как азот-центрированных нуклеофилов к активированным ацетиленам, электрофильность тройной связи в которых повышена за счёт сопряжения с электроноакцепторной группой.

В качестве активированных ацетиленов для реакции с синтезированными 5-замещёнными пирролинами **5,21,23,27** и 3*H*-пирролами **3** нами выбраны полифункциональные третичные цианоацетиленовые спирты **41**. В этом случае каскад превращений (Схема 42) включает образование цвиттер-ионного интермедиата **Д** посредством атаки атомом азота пиридинового типа электронодефицитной тройной углерод-углеродной связи, внутримолекулярный перенос протона от гидроксильной группы к карбанионному центру и, наконец, замыкание оксазолидинового цикла **42,43** путём присоединения кислород-центрированного аниона к иминиевой группе интермедиата **Е**. Следует отметить, что частично гидрированные пирроло[2,1-*b*]оксазолы **42** и **43** структурно близки к природным алкалоидам и представляют интерес как субстраты для энантиоселективного синтеза биологически активных производных пирролидина.

Схема 42



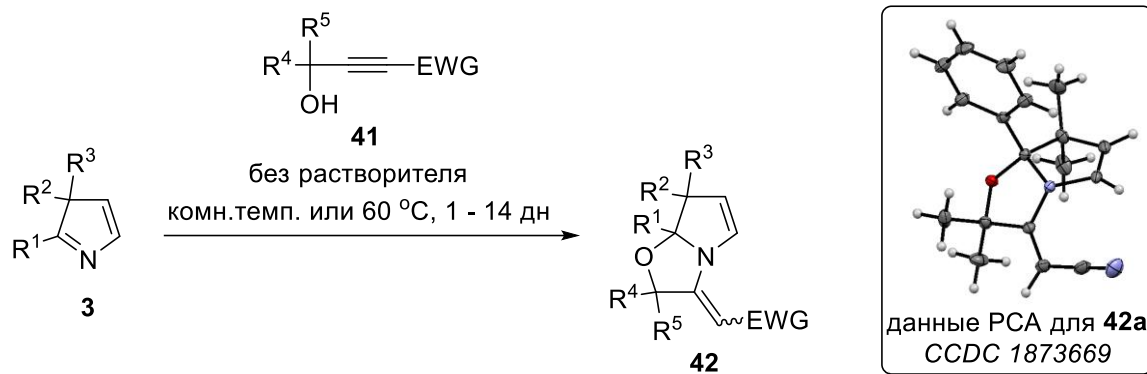
Оказалось, что [2+3]-аннелирование 3*H*-пирролов **3** с ацетиленовыми спиртами **41** успешно протекает при комнатной температуре или при нагревании (60 °С) в отсутствие катализатора и растворителя, приводя регио- и стереоселективно к целевым продуктам **42** с выходами 62-82% (Схема 43). Продукты конкурентного [4+2]-циклоприсоединения по типу реакции Дильса-Альдера не зафиксированы (см. раздел 2.3.1).

Реакция медленно протекает при комнатной температуре (5-8 дней) и ускоряется при повышении температуры до 60 °С (1-2 дня). Например, полная конверсия 4-гидрокси-4-метилпентинитрила (**41a**, R⁴ = R⁵ = Me) в реакции с пирролом **3ж** достигается за 5 дней при комнатной температуре (выход **42к** 75%) и за 2 дня при 60 °С (выход **42к** 72%). На примере синтеза аддукта **42б** показано, что введение растворителя (MeCN) в реакционную массу приводит к увеличению времени реакции с 8 до 13 дней с одновременным снижением выхода продукта **42б** с 77 до 56%.

Если природа заместителей в 3*H*-пирролах **3** не оказывает значительного влияния на выход соединений **42**, то природа акцепторной группы при тройной связи и заместителей при четвертичном атоме углерода ацетиленов **41** во многом определяет эффективность реакции. Так, реакция пиррола **3a** с третичным ацетиленовым спиртом **41a** при комнатной температуре за 5 дней стереоселективно приводит к пирроло[2,1-

b]оксазолу **42a** Z-конфигурации с выходом 79%. В случае ацетиленов **41д** и **41е**, содержащих при тройной связи менее акцепторные карбоксиметильную и бензоильную группы, соответственно, наблюдается заметное снижение эффективности процесса даже при нагревании. Увеличение стерического объема заместителя при четвертичном атоме углерода ацетилена **41** также препятствует [2+3]-аннелированию, что приводит к увеличению времени реакции (до 8 дней в случае этилзамещенного ацетилена **41б**, аддукт **42б**) или полному её подавлению (в случае *трет*-бутилзамещенного ацетилена **41в**, аддукт **42ж**).

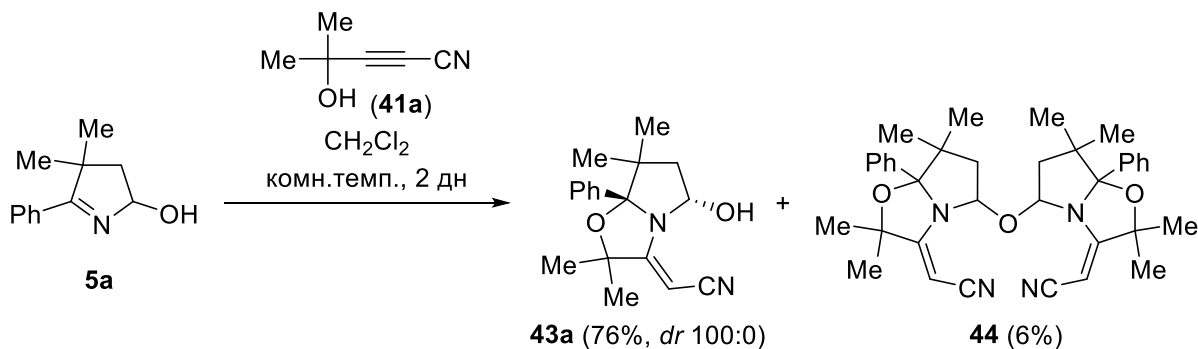
Схема 43



R¹ = Ph, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = Me, EWG = CN (**42a**, 79%); R¹ = Ph, R² = R³ = R⁴ = Me, R⁵ = Et, EWG = CN (**42б**, 77%); R¹ = Ph, R² = R³ = Me, R⁴-R⁵ = (CH₂)₅, EWG = CN (**42в**, 74%); R¹ = Ph, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = Me, EWG = CO₂Me (**42г**, 22%); R¹ = Ph, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = Me, EWG = Bz (**42д**, следы); R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = Me, EWG = CN (**42е**, 74%); R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = R³ = R⁴ = Me, R⁵ = Bu^t, EWG = CN (**42ж**, следы); R¹ = 4-MeC₆H₄, R² = R³ = Me, R⁴-R⁵ = (CH₂)₅, EWG = CN (**42з**, 62%); R¹ = фурил-2, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = Me, EWG = CN (**42и**, 70%); R¹ = Ph, R²-R³ = (CH₂)₅, R⁴ = R⁵ = Me, EWG = CN (**42к**, 75%); R¹ = Ph, R²-R³ = (CH₂)₅, R⁴ = Me, R⁵ = Et, EWG = CN (**42л**, 82%)

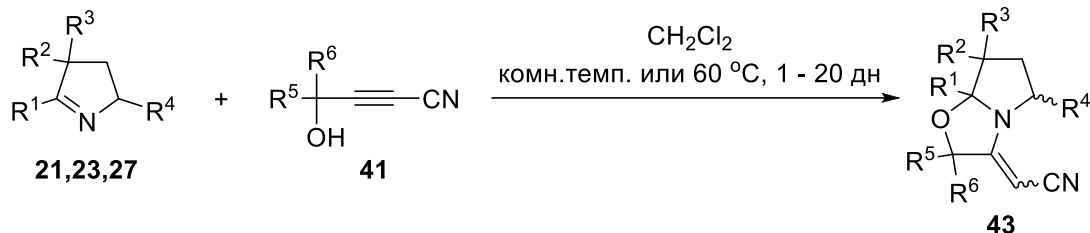
Структура синтезированных частично гидрированных пирроло[2,1-*b*]оксазолов **42** установлена на основании данных ЯМР (¹H, ¹³C, COSY, NOESY, HMBC, HSQC), а также однозначно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа соединения **42a** (Схема 43).

Поскольку 5-гидрокси-пирролины **5** представляют собой кристаллические вещества, реакция модельного пирролина **5a** с ацетиленом **41a** осуществлена в присутствии растворителя – безводного дихлорметана (Схема 44). Показано, что реакция протекает хемо-, регио- и стереоселективно при комнатной температуре в течение 2 дней, обеспечивая целевой гексагидропирроло[2,1-*b*]оксазол **43a** с выходом 76%, а также незначительное количество продукта побочной реакции межмолекулярной дегидратации **44** (выход 6%). На основании наблюдаемых корреляций в 2D NOESY спектре соединения **43a** выявлены Z-конфигурация двойной связи (кросс-пик между сигналами олефинового протона и протонов метильных групп оксазолидинового цикла) и *транс*-расположение фенильного кольца и гидроксильной группы (кросс-пик между сигналами протона в положении 5 пирролидинового цикла и протонов в *орто*-положении фенильного кольца).



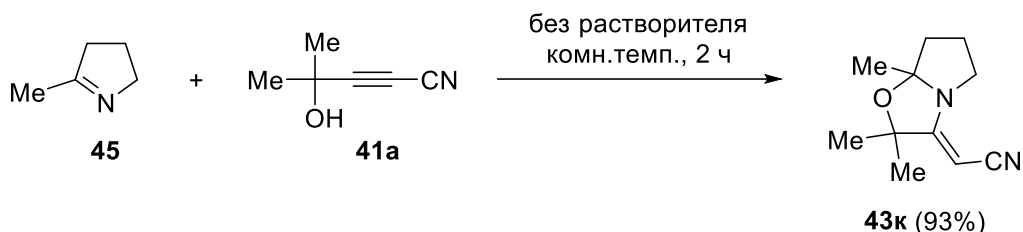
В аналогичных условиях изучена реакция ранее синтезированных 5-замещённых пирролинов **21,23,27** с активированными ацетиленами **41** (Схема 45). Ожидается, реакции при комнатной температуре протекают медленнее, но с высокой стереоселективностью, которая нарушается при повышении температуры ($60\text{ }^\circ\text{C}$). Например, 5-бензилоксипирролин **23е** реагирует с ацетиленом **46г** при комнатной температуре в течение 4 дней, приводя к продукту **43д** в виде двух диастереомеров (*dr* 95:5) с выходом 30%. Успешная попытка увеличения выхода целевого пирролоксазолидина (до 68%) путем нагревания ($60\text{ }^\circ\text{C}$, 3 дня) сопровождается незначительным нарушением *Z*-стереоселективности и диастереоселективности реакции (*dr* 80:20). В аналогичных условиях ($60\text{ }^\circ\text{C}$, 3 дня) на основе серасодержащих пирролинов **27** и ацетилена **46а** получены с высокими выходами аддукты **43з** и **43и** в виде двух стереоизомеров, отличающихся одновременно конфигурацией двойной связи и хиральных центров.

Схема 45



$\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{NHPh}$ (**43б**, 62%, *dr* 90:10); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{Me}$, $\text{R}^4 =$ морфолинил-4 (**43в**, 25%, *dr* 90:10); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{OBu}^n$ (**43г**, 80%, *dr* 95:5); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{OBn}$, $\text{R}^5\text{-R}^6 = (\text{CH}_2)_5$ (**43д**, 68%, *dr* 80:20); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{OCy}$ (**43е**, 70%, *dr* 95:5); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{SPr}^n$ (**43ж**, 63%, *dr* 95:5); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{SPh}$ (**43з**, 68%, *dr* 60:40); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2\text{-R}^3 = (\text{CH}_2)_5$, $\text{R}^4 = \text{SPr}^n$, $\text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{Me}$ (**43и**, 67%, *dr* 50:50)

Взаимодействие коммерчески доступного 2-метилпирролина (**45**) с ацетиленом **41а** протекает намного легче, приводя при комнатной температуре к аддукту **43к** с выходом 93% в течение 2 ч (Схема 46). Таким образом, нуклеофильные свойства 5-замещённых пирролинов и 3*N*-пирролов снижены по сравнению с 2-метилпирролином, что, по-видимому, связано с экранированием неподелённой электронной пары атома азота заместителями в положениях 2 и 5. Кроме того, нельзя исключать возможность специфических взаимодействий, снижающих нуклеофильность атома азота, например, образование водородной связи между *орто*-протонами фенильного кольца в положении 2 и неподелённой электронной парой атома азота по аналогии с производными 2,2'-бипиридина.



2.2.2. Реакция 5-замещённых пирролинов и 3*H*-пирролов с неактивированными ацетиленами

В продолжение исследований реакционной способности 5-замещённых пирролинов и 3*H*-пирролов, полученных из *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова, изучена их реакция с ацетиленами в присутствии комплексов родия с целью получения фармацевтически перспективных пирроло[2,1-*a*]изохинолиниевых солей. Эти соли, содержащие кватернизированный атом азота и конденсированные изохинолиновый и пирролидиновый циклы, можно рассматривать как синтетические аналоги алкалоида криспина В, который обладает широким спектром биологической активности, включая жаропонижающую и противоревматическую, а также цитотоксичностью по отношению к раковым клеткам.

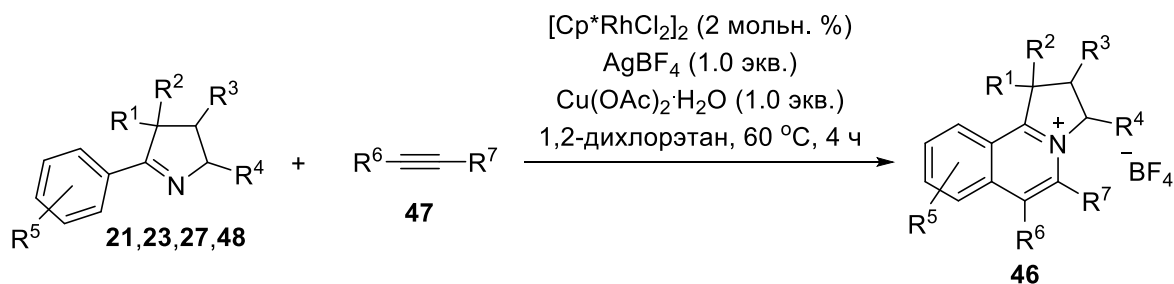
При поиске оптимальных условий синтеза азаетероциклических солей на примере реакции 5-бутоксипирролина (23д) с 1,2-дифенилацетиленом (47а) установлено, что наибольший выход аддукта 46а достигается при использовании 2 мольн. % катализатора [Cp**Rh*Cl₂]₂, Cu(OAc)₂·H₂O как окислителя и AgBF₄ как источника анионов в растворе 1,2-дихлорэтана при 60 °С в атмосфере воздуха в течение 4 ч. В найденных лучших условиях синтеза соли 46а проведена оценка субстратного охвата реакции (Схема 47).

Пирролины 23 с различными 5-алкоксигруппами успешно реагируют с дифенилацетиленом (47а) с образованием соответствующих солей 46а-г с выходами 84-96%. Примечательно, что 5-гидрокси-3*H*-пирролин 5а, содержащий кислую гидроксигруппу, которая могла бы помешать стадии первичной С-Н функционализации, показывает высокую реакционную способность в изучаемой реакции (выход 46д – 96%). Напротив, реакция 5-(тиопропил)пирролина 27а с дифенилацетиленом (47а) приводит к образованию продукта 46ж с выходом 32%, в то время как в случае пирролинов 21 со вторичными (бензиламино, фениламино) или третичными (пирролидин, *N*-метилпиперазин) аминогруппами в положении 5 пирролинового кольца целевые соли 46 не зафиксированы. Также исследована реакционная способность нескольких 5-бутоксипирролинов 23 и С5-незамещённых пирролинов 48 с различными заместителями при атоме С2 пирролинового кольца, и соответствующие соли 56з-м получены с высокими выходами.

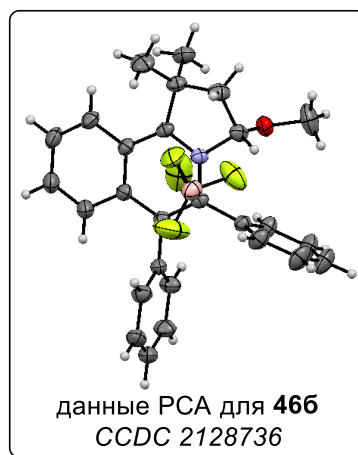
Далее изучен субстратный охват каскадной реакции с использованием различных ацетиленов 47 (Схема 47). Найденные условия оказались толерантны по отношению к более электрононасыщенным ацетиленам, приводя к соответствующим солям с хорошими выходами (72-88%), что продемонстрировано на примере реакций пирролина 23д с симметричными ацетиленами, содержащими при тройной связи 4-бромфенильный (47б), 4-метоксифенильный (47в), 2-тиенильный (47е) или этильный (47ж) заместители. Ожидается, реакция пирролина 23д с несимметричным ацетиленом 47з приводит к образованию смеси двух региоизомеров (соотношение изомеров 85:15) с общим выходом 91%. В целом, присутствие электроноакцепторных

заместителей в ацетиленовой компоненте замедляет каскадную родий-катализируемую реакцию. Хотя при использовании бис(4-ацетилфенил)ацетилена (**47г**) соответствующий продукт **46п** получен с выходом 76%, бис(4-нитрофенил)ацетилен (**47д**) оказался менее удачным субстратом, приводя к образованию продукта **46р** с умеренным выходом (43%). Целевой продукт аннелирования не зафиксирован при использовании диметилацетилендикарбоксилата в качестве ацетиленовой компоненты.

Схема 47

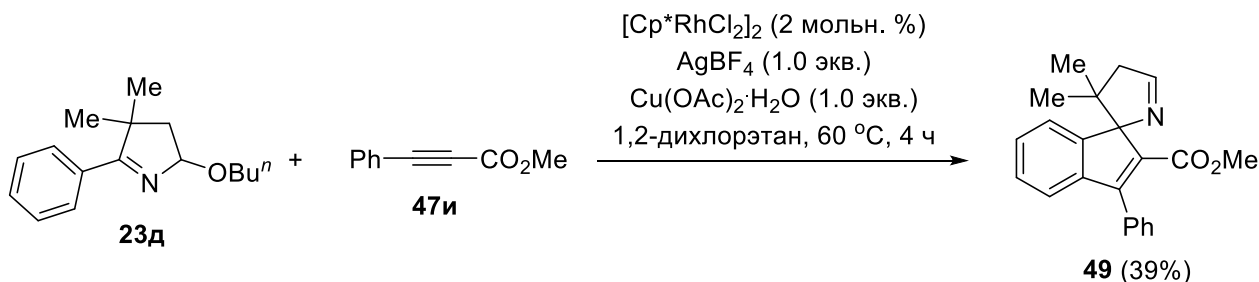


$R^1 = R^2 = Me, R^3 = R^5 = H, R^4 = OBU^n, R^6 = R^7 = Ph$ (**46а**, 93%); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = R^5 = H, R^4 = OMe, R^6 = R^7 = Ph$ (**46б**, 96%); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = R^5 = H, R^4 = OBn, R^6 = R^7 = Ph$ (**46в**, 84%); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = R^5 = H, R^4 = OCy, R^6 = R^7 = Ph$ (**46г**, 95%); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = R^5 = H, R^4 = OH, R^6 = R^7 = Ph$ (**46д**, 96%); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = R^5 = H, R^4 = NR_2, R^6 = R^7 = Ph$ (**46е**, 0%); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = H, R^4 = OBU^n, R^5 = SPr^n, R^6 = R^7 = Ph$ (**46ж**, 32%); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = H, R^4 = OBU^n, R^5 = 4-Me, R^6 = R^7 = Ph$ (**46з**, 96%); $R^1-R^2 = (CH_2)_5, R^3 = R^5 = H, R^4 = OBU^n, R^6 = R^7 = Ph$ (**46и**, 93%); $R^1-R^2 = (CH_2)_5, R^3 = H, R^4 = OBU^n, R^5 = 4-Me, R^6 = R^7 = Ph$ (**46к**, 77%); $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H, R^6 = R^7 = Ph$ (**46л**, 78%); $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = H, R^3 = R^6 = R^7 = Ph$ (**46м**, 72%); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = R^5 = H, R^4 = OBU^n, R^6 = R^7 = 4-BrC_6H_4$ (**46н**, 85%); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = R^5 = H, R^4 = OBU^n, R^6 = R^7 = 4-MeOC_6H_4$ (**46о**, 87%); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = R^5 = H, R^4 = OBU^n, R^6 = R^7 = 4-AcC_6H_4$ (**46п**, 76%); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = R^5 = H, R^4 = OBU^n, R^6 = R^7 = 4-NO_2C_6H_4$ (**46р**, 43%); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = R^5 = H, R^4 = OBU^n, R^6 = R^7 =$ тиенил-2 (**46с**, 72%); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = R^5 = H, R^4 = OBU^n, R^6 = R^7 = Et$ (**46т**, 88%); $R^1 = R^2 = R^6 = Me, R^3 = R^5 = H, R^4 = OBU^n, R^7 = Ph$ (**46у**, 91%); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = R^5 = H, R^4 = OBU^n, R^6 = CO_2Me, R^7 = Ph$ (**46ф**, 23%)



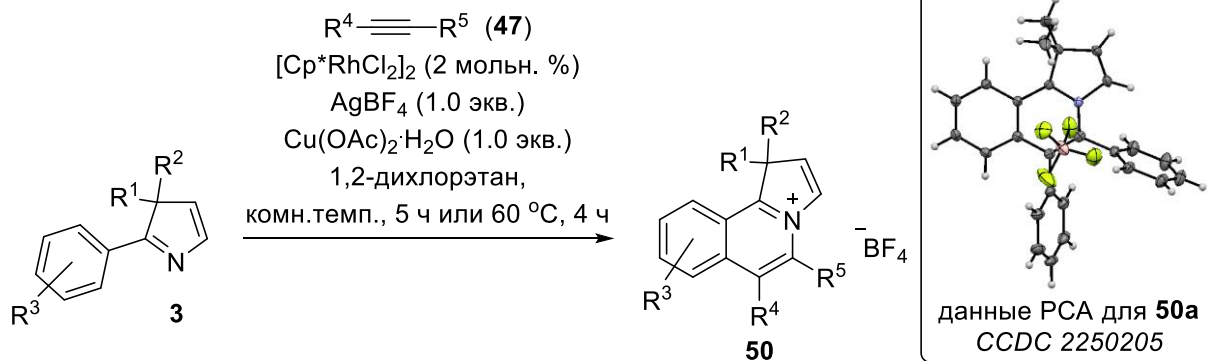
Анализ реакции между пирролином **23д** и метиловым эфиром 3-фенилпропиновой кислоты (**47и**) показал, что наряду с ожидаемым маршрутом реакции, завершающимся образованием соли **46ф** (выход 23%), имеет место новая каскадная родий-катализируемая сборка спироинденопирролина **49** (Схема 48), сопровождающаяся элиминированием *n*-бутанола (**24д**).

Схема 48



В аналогичных условиях изучена реакция аннелирования 3*H*-пирролов **3** с ацетиленами **47**. Как видно из схемы 49, большинство пирролов **3** легко вступают в реакцию при комнатной температуре, приводя к изохинолиниевым солям **50а-в,е,ж** с высокими выходами. Активация гетероциклических фрагментов, таких как 2-фурильный и 2-тиенильный, протекает в более жёстких условиях (60 °С для синтеза солей **50г** и **50д**).

Схема 49



$R^1 = R^2 = Me, R^3 = H, R^4 = R^5 = Ph$ (**50а**, 90%); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = 4-Me, R^4 = R^5 = Ph$ (**50б**, 94%); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = 4-MeO, R^4 = R^5 = Ph$ (**50в**, 95%); $R^1 = R^2 = Me, ArR^3 = \text{фурил-2}, R^4 = R^5 = Ph$ (**50г**, 85%); $R^1 = R^2 = Me, ArR^3 = \text{тиенил-2}, R^4 = R^5 = Ph$ (**50д**, 91%); $R^1-R^2 = (CH_2)_5, R^3 = H, R^4 = R^5 = Ph$ (**50е**, 96%); $R^1-R^2 = (CH_2)_5, R^3 = 4-Me, R^4 = R^5 = Ph$ (**50ж**, 97%); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = H, R^4 = R^5 = 4-MeOC_6H_4$ (**50з**, 72%); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = H, R^4 = R^5 = 4-AcC_6H_4$ (**50и**, 82%); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = H, R^4 = R^5 = 4-NO_2C_6H_4$ (**50к**, 74%); $R^1 = R^2 = Me, R^3 = H, R^4 = R^5 = Et$ (**50л**, 74%); $R^1 = R^2 = R^4 = Me, R^3 = H, R^5 = Ph$ (**50м**, 59%)

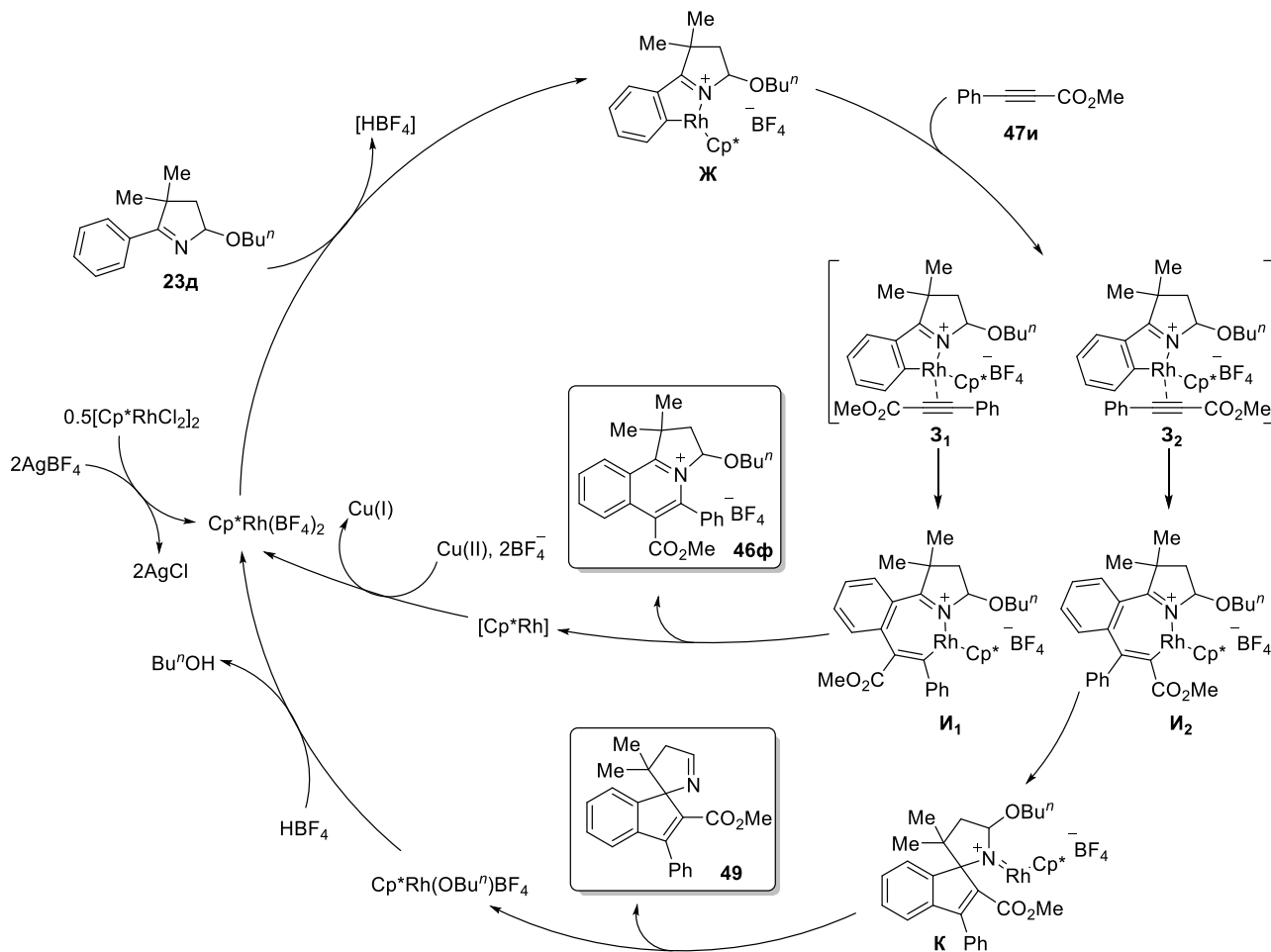
Закономерности влияния структуры ацетиленов на выход аддуктов **50** аналогичны ранее обсуждаемым. Как и в случае пирролина **23д**, введение акцепторных заместителей в ацетиленовый субстрат затрудняет реакцию С-Н функционализации/*N*-аннелирования. С целью интенсификации синтеза продуктов аннелирования на основе бис(4-ацетилфенил)ацетилена (**50и**) и бис(4-нитрофенил)ацетилена (**50к**) использован избыток пиррола **3а** (1.5 экв.) и более высокая температура реакции (60 °С).

Структура синтезированных пирроло[2,1-*a*]изохинолиниевых солей **46** и **50** установлена на основании данных ЯМР (1H , ^{13}C , COSY, NOESY, HMBC, HSQC), а также однозначно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа двух представителей полученного ряда соединений (**46б** и **50а**, Схемы 47 и 49).

Вероятные схемы механизмов обсуждаемых родий-катализируемых трансформаций пирролинов под действием ацетиленов представлены на Схеме 50 на примере пары субстратов **23д/47и**. Первоначально, под действием тетрафторбората серебра происходит активация родиевого катализатора. Полученные каталитически активные частицы Rh(III) реагируют с пирролином **23д** с образованием родацикла **Ж**. Координация несимметричного ацетилена с интермедиатом **Ж** возможна двумя способами, приводя к интермедиатам **З1** и **З2**, предшественникам семичленных родациклов **И1** и **И2** (после внедрения ацетилена по связи С-Rh). Далее интермедиат **И1** подвергается восстановительному элиминированию с образованием пирроло[2,1-*a*]изохинолиниевой соли **46ф** и частиц комплекса Rh(I). Последние окисляются ацетатом меди до каталитически активных частиц комплекса Rh(III), замыкая каталитический цикл. В случае интермедиата **И2** поляризация двойной углерод-углеродной связи при электроноакцепторной карбоксиметильной группе открывает

возможность для нуклеофильной атаки иминогруппы атомом углерода с образованием спиро-интермедиата **К**. Дальнейшее элиминирование инденопирролина **49** сопровождается образованием комплекса $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{O}i\text{Bu})\text{BF}_4$, который, вероятно, реагирует с сильной тетрафторборной кислотой с выделением *n*-бутанола (**24д**) и комплекса $\text{Rh}(\text{III})$.

Схема 50



Интересно отметить, что полученные соединения продемонстрировали люминесценцию в твёрдом состоянии. Это наблюдение, а также ионный характер синтезированных солей, позволяют рассматривать их в качестве перспективных кандидатов для создания голубых органических светоизлучающих диодов.

Таким образом, на примере реакций 5-замещённых пирролинов и 3*N*-пирролов (синтезированных из *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова) с различными ацетиленами продемонстрирована принципиальная возможность использования *N*-нуклеофильных свойств избранных гетероциклов в каскадных превращениях на пути к практически важным конденсированным системам.

В частности, на основе реакции 5-замещённых пирролинов и 3*N*-пирролов с третичными цианоацетиленовыми спиртами (активированными ацетиленами) разработан хемо-, регио- и стереоселективный метод синтеза частично гидрированных пирроло[2,1-*b*]оксазолов, структурно близких к природным алкалоидам и перспективных в качестве субстратов для энантиоселективного синтеза биологически активных производных пирролидина.

Избранные гетероциклические системы, полученные из *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова, вовлечены в родий-катализируемую реакцию C-N функционализации/*N*-аннелирования с участием неактивированных ацетиленов

(производные дифенилацетилен). Как результат, разработан эффективный метод синтеза широкого ряда ранее неизвестных пирроло[2,1-*a*]изохинолиниевых солей – синтетических аналогов алкалоида криспина В.

2.3. Реакции циклоприсоединения

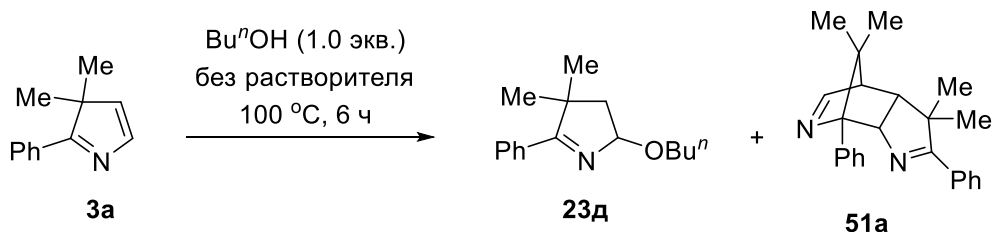
Как показано в предыдущем разделе, реакции 5-замещённых пирролинов и 3*H*-пирролов с электрофилами являются удобным инструментом в построении разнообразных конденсированных систем. Наличие кратных связей в структуре избранных гетероциклов еще более усиливает их синтетический потенциал в этом направлении вследствие возможности реализации классических реакций циклоприсоединения, отдельные примеры которых изучены в рамках диссертационного исследования.

2.3.1. Реакция димеризации 3*H*-пирролов

При рассмотрении реакций циклоприсоединения 3*H*-пирролы можно рассматривать как циклические аналоги 2-азадиенов, которые, в свою очередь, успешно используются в качестве гетеродиенов в реакциях с электронодефицитными диенофилами. Актуальной проблемой для химии 3*H*-пирролов остаётся поиск путей интенсификации реакции Дильса-Альдера с участием электронодонорных диенофилов, особенно привлекательной в синтезе сложных природных соединений.

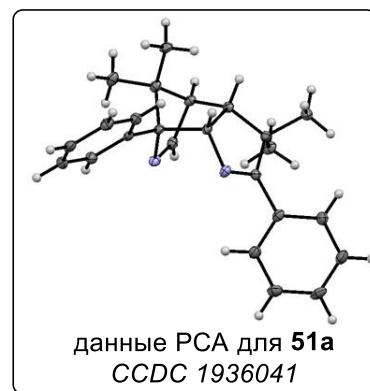
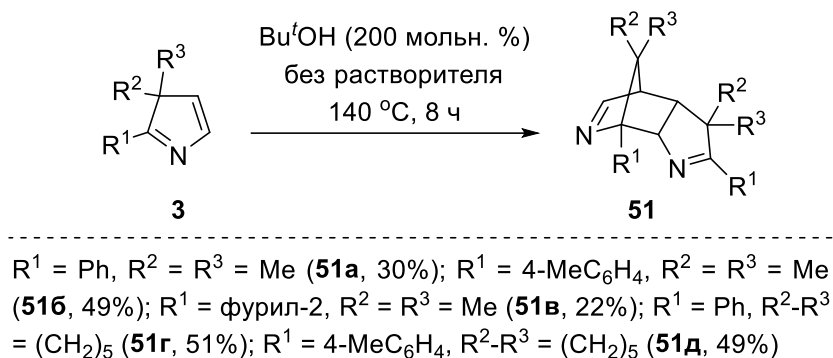
Один из возможных путей решения этой проблемы случайно обнаружен в ходе изучения реакции присоединения нуклеофилов к 3*H*-пирролам (см. раздел 2.1.3). Найдено, что реакция 3*H*-пиррола **3a** с 1.0 экв. *n*-бутанола (**24д**) без растворителя при 100 °С в течение 6 ч приводит к образованию пирролина **23д** и, неожиданно, аддукта реакции Дильса-Альдера **51a** (Схема 51). В этом случае одна молекула **3a** выступает в роли азадиеновой компоненты, а другая – в роли диенофильной компоненты по двойной углерод-углеродной связи.

Схема 51



$$\text{3a} : \text{23д} : \text{51a} = 13 : 40 : 47 \text{ (ЯМР } ^1\text{H)}$$

Оптимизация условий реакции (загрузка и природа катализатора, температурных и временных режимов) позволила определить следующие лучшие условия для синтеза аддукта **51a**: BuⁿOH (200 мольн. %), термолиз в отсутствие растворителя при 140 °С в течение 8 ч, что обеспечивает образование димера **51a** с препаративным выходом 60%. Найденные условия успешно распространены на избранные 3*H*-пирролы **3** (Схема 52).



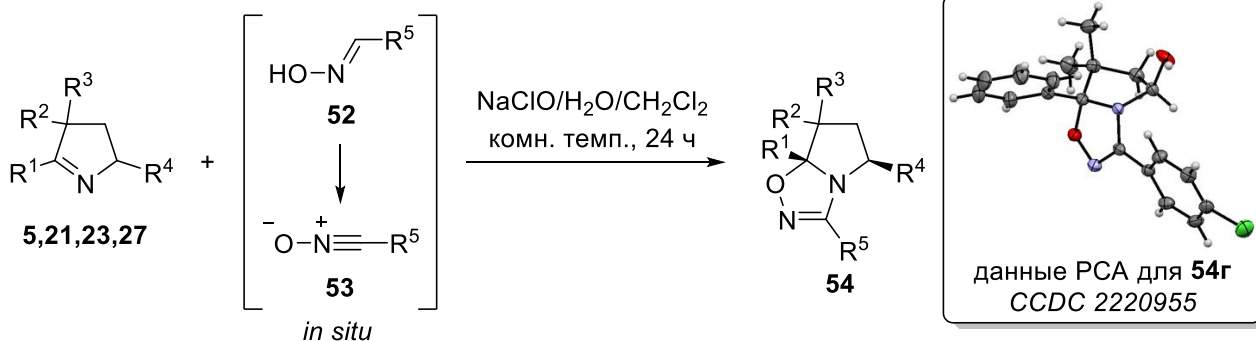
Таким образом, осуществлён регио- и диастереоселективный синтез уникальных мостиковых диазатрициклических систем на основе димеризации 3*H*-пирролов по типу реакции Дильса-Альдера в присутствии *трет*-бутанола в качестве катализатора. С фундаментальной точки зрения, этот частный пример демонстрирует принципиальную возможность применения органокатализаторов в химии 3*H*-пирролов для интенсификации реакций Дильса-Альдера.

2.3.2. Реакция 5-замещённых пирролинов и 3*H*-пирролов с нитрилоксидами

Общим реакционным центром для синтезированных 5-замещённых пирролинов и 3*H*-пирролов в реакциях циклоприсоединения является полярная связь C=N. Поэтому логическим продолжением исследований стал поиск подходящих реагентов для осуществления реакции циклоприсоединения, обеспечивающей аннелирование по иминогруппе. В качестве таких реагентов нами выбраны нитрилоксиды – удобные в работе и легкодоступные 1,3-диполи, широко применяемые в реакциях с различными непредельными субстратами. Их реакция с избранными гетероциклами должна завершаться образованием ди- и тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолов, представители которых уже зарекомендовали себя как модуляторы γ -секретазы и ингибиторы лизин-деметилазы KDM5.

Традиционным синтетическим приёмом при проведении реакций с нитрилоксидами является их генерирование *in situ* путём окисления альдоксимов под действием водных растворов гипохлоритов натрия. В ходе краткой оптимизации установлено, что прикапывание водного раствора гипохлорита натрия к смеси 5-гидроксипирролина **5a** и 4-хлорбензальдоксима (**52г**) в дихлорметане с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 24 ч приводит к образованию циклоаддукта **54г** с выходом 82% (Схема 53). По данным ЯМР ^1H реакционной смеси реакция протекает диастереоселективно. Структура 1,2,4-оксадиазолина **54г**, включая *цис*-расположение фенильного кольца и гидроксильной группы, установлена на основании данных ЯМР (^1H , ^{13}C , COSY, NOESY, HMBC, HSQC), а также однозначно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа.

В найденных условиях синтеза конденсированного 1,2,4-оксадиазолина **54г** изучен субстратный охват реакции по отношению к нитрилоксидам и производным пирролина. В большинстве случаев, структура альдоксимов **52** не оказывает значительного влияния на диастереоселективность реакции с модельным 5-гидроксипирролином **5a** (Схема 53).



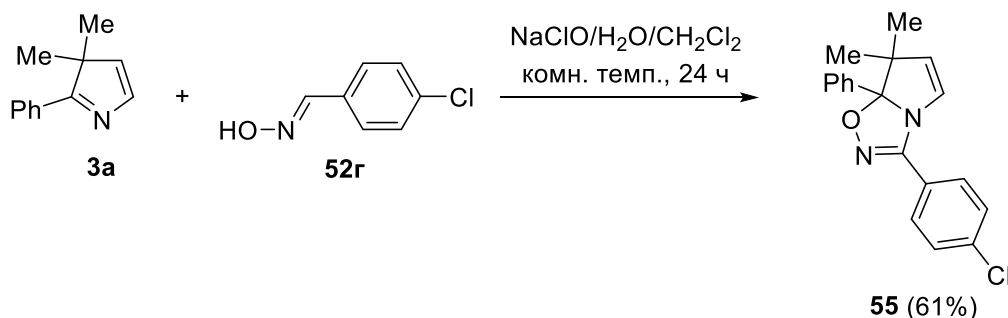
$R^1 = R^5 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{OH}$ (**54a**, 74%, *dr* 67:33); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{OH}$, $R^5 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**54b**, 86%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{OH}$, $R^5 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**54в**, 79%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{OH}$, $R^5 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**54г**, 82%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{OH}$, $R^5 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**54д**, 90%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{OH}$, $R^5 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**54е**, 91%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{OH}$, $R^5 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**54ж**, 73%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{OH}$, $R^5 = \text{пиридил-2}$ (**54з**, 43%); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{OH}$, $R^5 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**54и**, 68%); $R^1 = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{OH}$, $R^5 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**54к**, 80%, *dr* 95:5); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$, $R^4 = \text{OH}$, $R^5 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**54л**, 72%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$, $R^4 = \text{OH}$, $R^5 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**54м**, 75%); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{OBu}^n$, $R^5 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**54н**, 76%, *dr* 95:5); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{OBu}^n$, $R^5 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**54о**, 71%, *dr* 93:7); $R^1 = 2,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{OBu}^n$, $R^5 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**54п**, 78%, *dr* 98:2); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_5$, $R^4 = \text{OBu}^n$, $R^5 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**54р**, 80%, *dr* 94:6); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{OBn}$, $R^5 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**54с**, 44%, *dr* 88:12); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{морфолинил-4}$, $R^5 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**54т**, 58%, *dr* 90:10); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{SPr}^n$, $R^5 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**54у**, 76%, *dr* 92:8)

Циклоприсоединение нитрилоксидов **53**, содержащих как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в фенильном кольце, завершается образованием целевых аддуктов **54** с высокими выходами. Например, взаимодействие 4-метил-(**52б**), 4-метокси-(**52е**) и 4-нитро-(**52ж**) бензальдоксимов с 5-гидроксипирролином **5а** приводит к сборке тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолов **54б**, **54е** и **54ж** с выходами 86, 91 и 73%, соответственно. Галогензамещённые бензальдоксимы **52** также успешно вступают в реакцию циклоприсоединения, обеспечивая фтор-(**54в**), хлор-(**54г**) и бром-(**54д**) производные с выходами 79-90%. Редкий представитель гетероциклических альдоксимов, оксим пиридин-2-карбальдегида (**52з**), введён в реакцию с пирролином **5а**, и соответствующий аддукт **54з** получен диастереоселективно с хорошим выходом (43%).

Показано, что замена двух метильных групп на объёмный спиросочлененный циклогексильный заместитель в положении 3 пирролинового кольца не оказывает существенного влияния на эффективность и диастереоселективность реакции. Тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолы **54л** и **54м** селективно получены из 5-гидроксипирролина **5ж** с выходами 72 и 75%, соответственно. Небольшое нарушение диастереоселективности циклоприсоединения наблюдается в случае 5-гидроксипирролина **5в**, содержащего 2,5-диметилфенильный заместитель при иминогруппе: например, аддукт **54к** образуется с выходом 80% в виде двух диастереомеров в соотношении 95:5. Аналогичный эффект оказывает наличие объёмного заместителя (вместо гидроксигруппы) в положении 5 пирролинового кольца (ср. выходы и *dr* для **54г** и **54н**). Присутствие ещё более объёмных заместителей в положении 5 бензилокси-(**23е**), морфолинил-(**21г**) и тиопропил-(**27а**) пирролинов также не вызывает значительного нарушения диастереоселективности образования продуктов **54с-у**.

Несмотря на наличие конкурентного реакционного центра для циклоприсоединения (двойная связь C-C), 3*H*-пиррол **3a** хемоселективно реагирует с альдоксимом **52г** в стандартных условиях с образованием дигидропирроло[1,2-*d*]оксадиазола **55** с выходом 61% (Схема 54).

Схема 54



Синхронный механизм сборки тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолов **54** является наиболее вероятным. В рамках этого механизма региоселективность циклоприсоединения однозначно определяется поляризацией связи C=N в пирролинах и распределением электронной плотности во фрагменте C≡N→O генерируемых *in situ* нитрилоксидов. Высокая диастереоселективность реакции объясняется, по-видимому, асимметрической индукцией, создаваемой соседним хиральным центром, уже присутствующим в структуре исходных пирролинов.

Таким образом, на основе реакции различно 5-замещённых пирролинов с генерируемыми *in situ* нитрилоксидами разработан регио- и диастереоселективный метод синтеза тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолов, перспективных кандидатов для поиска новых лекарственных препаратов. Реакция циклоприсоединения проста в исполнении и применима к широкому ряду циклических иминов, в том числе, имеющих чувствительные к окислению функциональные группы (5-гидроксипирролины) и конкурентные реакционные сайты (3*H*-пирролы).

ВЫВОДЫ

1. Впервые систематически изучена реакционная способность *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова.

1.1. На основе полученных фундаментальных закономерностей разработаны селективные методы получения ключевых интермедиатов пиррольного синтеза – 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов, труднодоступных и малоизученных представителей неароматических азаетероциклов. В зависимости от возможностей и оснащения лаборатории, синтез можно проводить с ацетиленом под давлением, в токе или генерируемым *in situ* из карбида кальция. Показано, что выходы целевых продуктов являются хорошо воспроизводимыми и практически не зависят от способа введения ацетилена в реакцию.

1.2. Впервые показано, что винилирование промежуточных 5-гидроксипирролинов является необходимой завершающей стадией каскадной сборки 3*H*-пирролов.

1.3. Обнаружены новые минорные превращения *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом в присутствии суперосновных каталитических сред [образование пирролидонов, (этинилазиридирил)пирролина и этинилпирролинов].

2. Проведена оценка синтетического потенциала реакции избранных гетероциклов (5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов) с нуклеофилами в синтезе

потенциальных кандидатов для поиска новых лекарственных препаратов и инновационных материалов.

2.1. Разработан эффективный и экологичный метод получения широкого ряда синтетических аналогов пирролиновых алкалоидов на основе реакции 5-гидроксипирролинов с различными азот-, кислород- и сера-центрированными нуклеофилами, не требующий катализаторов на основе переходных металлов и сопровождающийся образованием воды как единственного побочного продукта.

2.2. Открыта и систематически исследована кислотно-каталитическая рециклизация 5-гидроксипирролинов под действием гидразина и его производных. На примере различных производных гидразина [алкил- и (гет)арилгидразины, семикарбазид и его аналоги, гидразиды карбоновых кислот] изучен диапазон нуклеофильности реагентов и определены условия однореакторной сборки функционализированных 1,4-дигидропиридазинов. Показано, что снижение нуклеофильности интернального атома азота открывает оригинальные пути к производным тетрагидропиридазина, в том числе, к экзотическим трициклическим системам.

2.3. Впервые изучена реакционная способность неароматических 3*H*-пирролов, не содержащих заместителей со специфическими электронными или стерическими эффектами, в реакции с кислород-, азот- и сера-центрированными нуклеофилами. Вопреки сложившимся воззрениям в химии этого класса гетероциклов, полученные экспериментальные данные и их анализ с привлечением методов квантовой химии впервые показали, что наличие атома азота в 3*H*-пирролах не оказывает существенного влияния на электрофильный характер 1,3-диеновой системы.

3. Сформулирована и проверена на отдельных примерах идея о возможности использования структурных особенностей синтезированных 5-замещённых пирролинов и 3*H*-пирролов (пиридинового атома азота и кратных связей) как инструмента в построении разнообразных конденсированных систем.

3.1. На основе реакции 5-замещённых пирролинов и 3*H*-пирролов с третичными цианоацетиленовыми спиртами разработан хемо-, регио- и стереоселективный метод синтеза частично гидрированных пирроло[2,1-*b*]оксазолов, структурно близких к природным алкалоидам.

3.2. Избранные азагетероциклические системы вовлечены в родий-катализируемую реакцию C-N функционализации/*N*-аннелирования с участием ацетиленов. Как результат, разработан эффективный метод синтеза широкого ряда ранее неизвестных пирроло[2,1-*a*]изохинолиниевых солей – синтетических аналогов алкалоида крипина В и строительных блоков для создания голубых органических светоизлучающих диодов.

3.3. Осуществлен регио- и диастереоселективный синтез уникальных мостиковых диазатрициклических систем на основе димеризации 3*H*-пирролов по типу реакции Дильса-Альдера в присутствии *трет*-бутанола в качестве катализатора. С фундаментальной точки зрения этот частный пример демонстрирует принципиальную возможность применения органокатализаторов в химии 3*H*-пирролов для интенсификации реакций Дильса-Альдера.

3.4. На основе реакции различно 5-замещённых пирролинов с генерируемыми *in situ* нитрилоксидами разработан регио- и диастереоселективный метод синтеза тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолов. Реакция циклоприсоединения проста в исполнении и применима к широкому ряду циклических иминов, в том числе,

имеющих чувствительные к окислению функциональные группы (5-гидроксипирролины) и конкурентные реакционные сайты (3*H*-пирролы).

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

Обзоры

1. *втор*-Алкилкетоксимы в реакции Трофимова: от минорных продуктов к реагентам химии XXI века / **Д. А. Шабалин** // ЖОрХ. – 2023. – Т. 59. – Вып. 10. – С. 1251-1268.
2. Advances and challenges in the synthesis of pyrrole systems of a limited access / **D. A. Shabalin**, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // Targets in Heterocyclic Systems. – 2017. – V. 21. – P. 54-81.

Статьи

3. Unveiling the *N*-nucleophilicity of non-aromatic pyrroles through rhodium catalysis: a case of synthesis and luminescence studies of pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolinium salts / **D. A. Shabalin**, L. E. Zelenkov // ChemistrySelect. – 2023. – Vol. 8. – Iss. 22 – e202301840.
4. Diastereoselective synthesis of tetrahydropyrrolo[1,2-*d*]oxadiazoles from functionalized Δ^1 -pyrrolines and *in situ* generated nitrile oxides / E. E. Ivanova, **D. A. Shabalin**, I. A. Ushakov, A. V. Vashchenko, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // Org. Biomol. Chem. – 2023. – Vol. 21. – Iss. 8. – P. 1725-1736.
5. Synthesis of pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolinium salts from 1-pyrrolines and alkynes *via* rhodium-catalyzed C-H functionalization/*N*-annulation tandem reaction / **D. A. Shabalin**, M. K. Kazak, I. A. Ushakov, A. V. Vashchenko, E. Yu. Schmidt // J. Org. Chem. – 2022. – Vol. 87. – Iss. 10. – P. 6860-6869.
6. Hydrazides in the reaction with hydroxypyrrolines: less nucleophilicity - more diversity / **D. A. Shabalin**, E. E. Ivanova, I. A. Ushakov, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // Beilstein J. Org. Chem. – 2021. – Vol. 17. – P. 319-324.
7. Functionalized hexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazoles from catalyst-free annulation of Δ^1 -pyrrolines with electron-deficient propargylic alcohols / L. A. Oparina, **D. A. Shabalin**, A. G. Mal'kina, N. A. Kolyvanov, L. A. Grishchenko, I. A. Ushakov, A. V. Vashchenko, B. A. Trofimov // Eur. J. Org. Chem. – 2020. – Vol. 2020. – Iss. 27. – P. 4181-4192.
8. Calcium carbide as acetylene source in cascade assemblies of hydroxypyrrolines and 3*H*-pyrroles from ketoximes / **D. A. Shabalin**, A. Yu. Dubovtsev, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // ChemistrySelect. – 2020. – Vol. 5. – Iss. 11. – P. 3434-3437.
9. Site- and stereoselective synthesis of bridgehead tetrahydropyrrolo[2,3-*c*]pyridines from ketoximes and acetylene gas in two synthetic operations / **D. A. Shabalin**, I. A. Ushakov, A. V. Kuzmin, A. V. Vashchenko, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // Tetrahedron Lett. – 2020. – Vol. 61. – Iss. 9. – P. 151533.
10. Non-aromatic 3*H*-pyrroles in the reaction with nucleophiles: is high reactivity a myth? / **D. A. Shabalin**, A. V. Kuzmin, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // Eur. J. Org. Chem. – 2019. – Vol. 2019. – Iss. 12. – P. 2305-2312.
11. 3*H*-Pyrroles as a platform for the catalyst-free construction of dihydropyrrolo[2,1-*b*]oxazoles: [4+2]-cycloaddition *vs* [2+3]-annulation with 1-cyano-3-hydroxyalkynes / L. A. Oparina, **D. A. Shabalin**, N. A. Kolyvanov, I. A. Ushakov, A. G. Mal'kina, A. V. Vashchenko, B. A. Trofimov // Tetrahedron Lett. – 2019. – Vol. 60. – Iss. 4. – p. 344-347.
12. Некаталитическое аннелирование 3,3-диметил-2-фенил-3*H*-пиррола с 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрилом: стереоселективный синтез (*Z*)-2-(2,2,7,7-тетраметил-7*a*-фенил-7,7*a*-дигидропирроло[2,1-*b*]оксазол-3(2*H*)-илиден)ацетонитрила

/ Л. А. Опарина, **Д. А. Шабалин**, Н. А. Колыванов, И. А. Ушаков, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. – 2018. – Т. 54. – Вып. 12. – С. 1833-1835.

13. Synthesis of 1-carboxamide-1,4-dihydropyridazines *via* recyclization of hydroxypyrrolines with semicarbazides / **D. A. Shabalin**, E. E. Ivanova, A. V. Kuzmin, M. Yu. Dvorko, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // Synthesis. – 2018. – Vol. 50. – Iss. 24. – P. 4982-4988.

14. Superbase-catalyzed domino 3*H*-pyrroles synthesis from ketoximes and acetylene: DFT study *vs* experiment / A. V. Kuzmin, **D. A. Shabalin** // J. Phys. Org. Chem. – 2018. – Vol. 31. – Iss. 6. – P. e3829.

15. Synthesis of uniquely functionalized pyrrolines from hydroxypyrrolines / M. Yu. Dvorko, **D. A. Shabalin**, E. Yu. Schmidt, I. A. Ushakov, B. A. Trofimov // Eur. J. Org. Chem. – 2017. – Vol. 2017. – Iss. 31. – P. 4609-4616.

16. Metal-free selective synthesis of 1,4-dihydropyridazines from hydroxypyrrolines and hydrazines / **D. A. Shabalin**, M. Yu. Dvorko, E. E. Zolotareva, I. A. Ushakov, A. V. Vashchenko, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // Eur. J. Org. Chem. – 2017. – Vol. 2017. – Iss. 27. – P. 4004-4010.

17. Synthesis of 5-hydroxy- Δ^1 -pyrrolines from *sec*-alkyl aryl ketoximes and acetylene / **D. A. Shabalin**, M. Yu. Dvorko, E. Yu. Schmidt, I. A. Ushakov, B. A. Trofimov // Tetrahedron. – 2016. – Vol. 72. – Iss. 42. – P. 6661-6667.

18. Synthesis of 5-hydroxy- Δ^1 -pyrrolines from aryl isoalkyl ketoximes and acetylene in a tuned superbase medium / **D. A. Shabalin**, M. Yu. Dvorko, E. Yu. Schmidt, N. I. Protsuk, B. A. Trofimov // Tetrahedron Lett. – 2016. – Vol. 57. – Iss. 29. – P. 3156-3159.

19. Toward accessible 3*H*-pyrroles / B. A. Trofimov, M. Yu. Dvorko, **D. A. Shabalin**, E. Yu. Schmidt // Arkivoc. – 2016. – Vol. 2016. – Iss. 4. – P. 161-171.

20. Образование этилпирролинов в синтезе 3*H*-пирролов из кетоксимов и ацетилена в системе КОН-ДМСО-гексан / **Д. А. Шабалин**, Е. Ю. Шмидт, М. Ю. Дворко, Н. И. Процук, И. А. Ушаков, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. – 2015. – Т. 51. – Вып. 9. – С. 1372-1374.

21. 3*H*-Pyrroles from ketoximes and acetylene: synthesis, stability and quantum-chemical insight / **D. A. Shabalin**, M. Yu. Dvorko, E. Yu. Schmidt, I. A. Ushakov, N. I. Protsuk, V. B. Kobychiev, D. Yu. Soshnikov, A. B. Trofimov, N. M. Vitkovskaya, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Tetrahedron. – 2015. – Vol. 71. – Iss. 21. – P. 3273-3281.

22. Reaction of (het)aryl cyclohexyl ketoximes with acetylene in the two-phase КОН/DMSO/*n*-hexane system: en route to spirocyclic 3*H*-pyrroles / **D. A. Shabalin**, M. Yu. Dvorko, E. Yu. Schmidt, N. I. Protsuk, I. A. Ushakov, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Mendeleev Commun. – 2015. – Vol. 25. – Iss. 2. – P. 129-130.

23. 2-(2-Ethynyl-1-aziranyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrrole: a one-pot assembly from isopropyl phenyl ketoxime and acetylene during the synthesis of 3*H*-pyrrole / **D. A. Shabalin**, T. E. Glotova, I. A. Ushakov, M. Yu. Dvorko, A. V. Vashchenko, V. I. Smirnov, E. Yu. Schmidt, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Mendeleev Commun. – 2014. – Vol. 24. – Iss. 6. – P. 368-369.

24. Synthesis of 3,3-dimethyl-2-phenyl-3*H*-pyrrole from isopropylphenyl ketoxime and acetylene: a side formation of 4,4-dimethyl-5-phenyl-1-vinyl-2-pyrrolidinone as clue to the reaction mechanism / **D. A. Shabalin**, T. E. Glotova, E. Yu. Schmidt, I. A. Ushakov, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Mendeleev Commun. – 2014. – Vol. 24. – Iss. 2. – P. 100-101.