

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»**

**ФАКУЛЬТЕТ ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИХ И ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК
КАФЕДРА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

Утверждаю

Зав. кафедрой органической химии

_____ Л.Г. Воскресенский

«___» _____ 2023 г.

ОТЧЕТ О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ
«Получение и некоторые синтетические модификации диметил
1-(2-(ариламино)этил)-2-бензоилпиррол-3,4-дикарбоксилатов»
04.03.01 - "Химия"

Выполнил

Вакуленко Сергей Иванович

Студент группы НХМбд-01-20

№ с/б 1032201767

Руководитель

к.х.н., доцент Н.Е. Голанцов

Работа защищена с оценкой _____ дата _____

Руководитель _____ (подпись)

Москва 2023

Оглавление

Введение	3
Литературный обзор	4
Классические методы синтеза замещенных пирролов.....	4
Современные методы синтеза замещенных пирролов.....	5
Пропаргильный вариант аза-перегруппировки Кляйзена.....	6
Термически-индуцированные перегруппировки.....	6
Обсуждение результатов	14
Взаимодействие 2-имидазолинов с электронодефицитными алкинами	14
Синтез пирролов трансформацией имидазолидинов	15
Синтетические модификации 1,2,3,4-тетразамещенных пирролов.....	18
Экспериментальная часть	22
Получение 1,2,2,3-тетразамещенных имидазолидинов	22
Получение 1,2,3,4-тетразамещенных пирролов	24
Гидролиз диэфира 3а в щелочной среде	26
Гидролиз диэфиров 3 в кислой среде.....	27
Выводы	29
Список литературы	30

Введение

Домино-реакции прочно заняли свое место среди самых востребованных синтетических методов органической химии. В свою очередь, гетероциклы были, есть и будут важнейшей группой целевых молекул в синтезе, так как представляют собой «кирпичики» для построения самых разных практически полезных соединений. В современном синтезе акцент делается на разработке атом-экономичных реакций, в которых несколько предшественников практически без потерь собираются в целевую молекулу, желательно содержащую при этом ряд функциональных групп. Другой важный момент – обнаружить и сконструировать ключевой синтетический интермедиат, который при варьировании условий реакции дает выход к различным структурным типам, позволяя создавать молекулярное разнообразие.

Данная работа посвящена синтезу аддуктов 2-имидазолинов и терминальных электронодефицитных алкинов – чрезвычайно интересных промежуточных соединений, которые в результате домино-трансформаций были превращены в полизамещенные гетероциклические системы – пирролы, перспективные для последующего биоскрининга. Движущей силой такой домино-трансформации является [3,3]-сигматропная перегруппировка, представляющая собой аза-вариант перегруппировки Кляйзена. Предшествующий обсуждению результатов обзор литературы освещает как классические, так и современные методы синтеза пирролов с использованием аза-перегруппировки Кляйзена.

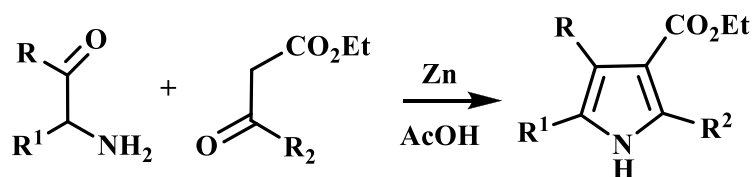
Литературный обзор

Гетероцикл пиррол широко известен как биологически активный каркас, который обладает разнообразным характером действия. Комбинация различных фармакофоров в системе пиррольных колец привела к образованию в природе более активных соединений, поэтому пирролсодержащие аналоги рассматриваются как потенциальный источник биологически активных соединений, обладающих значительным набором полезных свойств. Пиррольная субъединица находит разнообразное применение – используются в производстве антибиотиков, фунгицидов, противовоспалительных и противоопухолевых препаратов. Известно, что такие соединения ингибируют ВИЧ-1, а также являются компонентом полимеров, индигоидных красителей и крупных ароматических колец [1].

Классические методы синтеза замещенных пирролов

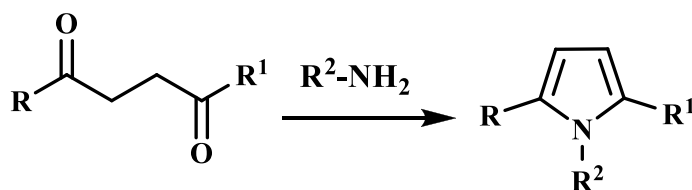
Синтез, предложенный Кнорром в 1884 году, - наиболее общий и широко используемый метод получения пирролов [2]. Данная реакция является модификацией синтеза фуранов по Файсту-Бенари и заключается в конденсации α -аминокетонов с эфирами β -кетокислот (Схема 1) [3].

Схема 1



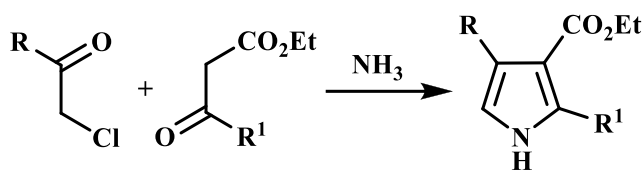
Не менее интересной и важной является реакция взаимодействия 1,4-дикарбонильных соединений с аммиаком по Паалю-Кнорру (Схема 2) [3].

Схема 2



К этой же группе реакций можно отнести получение пирролов по Ганчу из α -хлоркетонов с эфирами β -кетокислот и аммиака (Схема 3) [3].

Схема 3

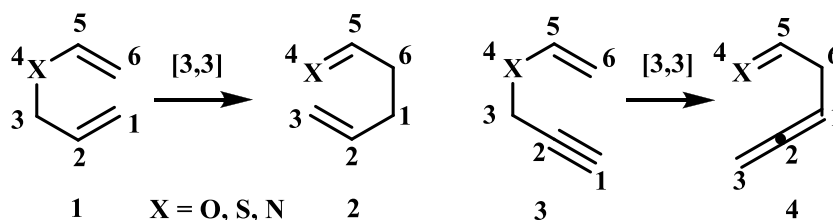


Современные методы синтеза замещенных пирролов

Впервые описанная почти сто лет назад перегруппировка аллилариловых эфиров, приводящая к *o*-аллилфенолам, вызвала интерес как потенциально полезный синтетический инструмент, а также с позиции изучения механизма [4]. На современном этапе методология, основанная на перегруппировке Кляйзена в различных вариантах, переживает своеобразное второе рождение, что стало предметом серии обзорных статей [5-6].

Перегруппировка Кляйзена описана как [3,3]-сигматропная перегруппировка в аллилвиниловых эфирах **1** с образованием γ,δ -ненасыщенных карбонильных соединений **2** (Схема 4). Известны различные вариации этой реакции, подразумевающие присутствие заместителей при винильном фрагменте, введение ароматических заместителей, других гетероатомов или пропаргильного фрагмента.

Схема 4



Ранние работы включали пропаргильный вариант перегруппировки как второстепенный компонент с целью изучения роли ацетиленовой связи в осуществляемом взаимодействии. Существовало ошибочное мнение, что тройная связь не может участвовать в перегруппировке по геометрическим причинам, поскольку пропаргилариловые эфиры не вступали в реакцию в

условиях, оптимизированных для аллилариловых эфиров. Но в начале 1960-х годов удалось успешно осуществить перегруппировку пропаргиларилового эфира [7], а возможность протекания реакции на примере алифатического аналога была показана в работе 1965 года [8].

Пропаргильный вариант аза-перегруппировки Кляйзена

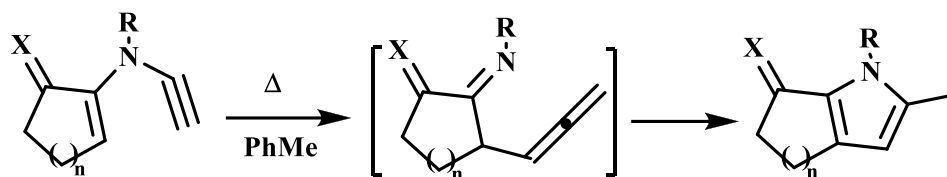
Большое внимание привлекает синтетическая возможность осуществления перегруппировки Кляйзена для виниламинов, в которых вместо аллильного заместителя присутствует пропаргильный.

В настоящее время [3,3]-сигматропная перегруппировка соответствующих аминов довольно часто применяется для получения замещенных алленов [9]. Несмотря на то, что аллены сами являются востребованным классом соединений, они также могут выступать в роли удобных промежуточных звеньев в синтезе. Как показал анализ работ, представленных в последнее время, с помощью пропаргильного варианта алифатической перегруппировки Кляйзена посредством домино-реакций, начинающихся с перегруппировки пропаргиламинов, возможно осуществить синтез многих важных классов органических соединений [10].

Термически-индуцированные перегруппировки

Одним из первых примеров термических перегруппировок *N*-винилпропаргиламинов можно считать синтез 2-метилпирролов и 2,3-аннелированных пирролов, осуществленный в условиях термической активации. Так оксотетрагидроиндолы могут быть получены посредством домино-процесса из соответствующих енаминокетонов за 5 часов при кипячении раствора в толуоле с выходами от 30 до 80% (Схема 5). Отдельно нужно отметить, что енамины, содержащие при двойной связи объемные заместители, приводят к образованию производных пиррола с большими выходами, тогда как введение электроноакцепторной кето-группы в свою очередь приводит к снижению выходов [11].

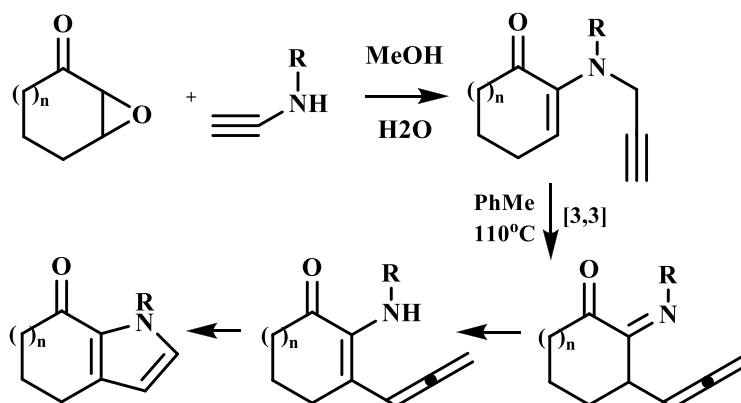
Схема 5



Аннелированные пирролы также могут быть получены с использованием домино-метода, включающего аминирование, аза-перегруппировку Кляйзена и циклизацию. В данном случае в роли исходных реагентов выступают эпоксикетоны, оксирановый фрагмент которых в результате конденсации с пропаргиламинами раскрывается с образованием енаминокетонов.

При нагревании в толуольном растворе полученные пропаргиламины достаточно легко превращаются в имины, для последних свойственна таутомеризация в соответствующие амины, что делает возможной нуклеофильную атаку атома азота по атому углерода алленового фрагмента (Схема 6). Таким образом, описанный процесс приводит к пирролам с выходами 33-80% [12].

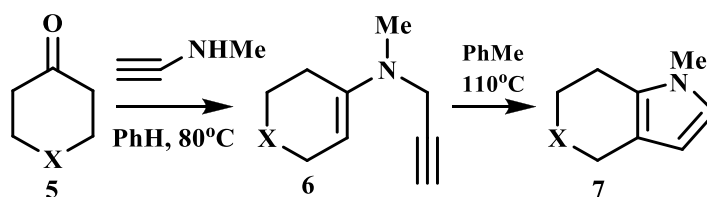
Схема 6



При изучении влияния заместителей в пропаргилаmine на протекание перегруппировки оказалось, что в случае бензильных производных ($R = \text{Bn}$) домино-превращение может быть осуществлено уже при комнатной температуре и позволяет получить желаемые пирролы с наилучшим выходом 80%. На примере бензилпропаргиламина показана возможность *in one pot* трансформации эпоксикетонов в аннелированные пирролы без нагревания.

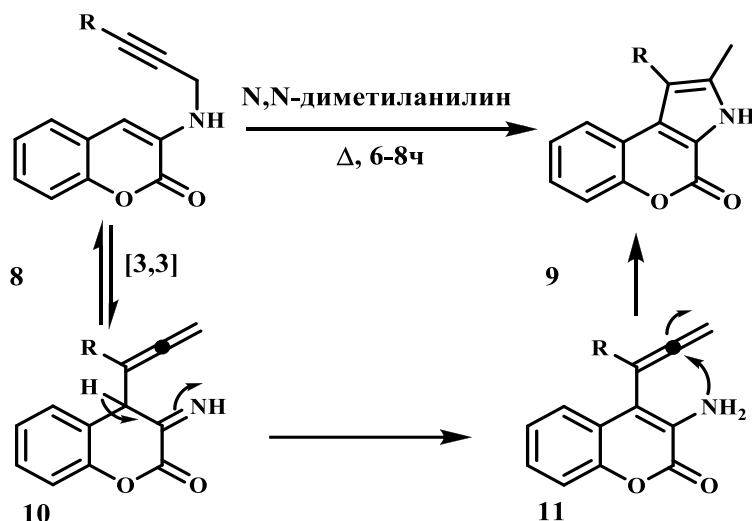
Взаимодействие циклогексанонов и *N*-замещенных производных пиперидина **5** с метилпропаргиламином также приводило к енаминам **6**, которые способны вступать в [3,3]-сигматропную перегруппировку в оптимизированных ранее условиях только при длительном нагревании, что позволяет получить производные **7** с выходами, не превышающими 60% (Схема 7).

Схема 7



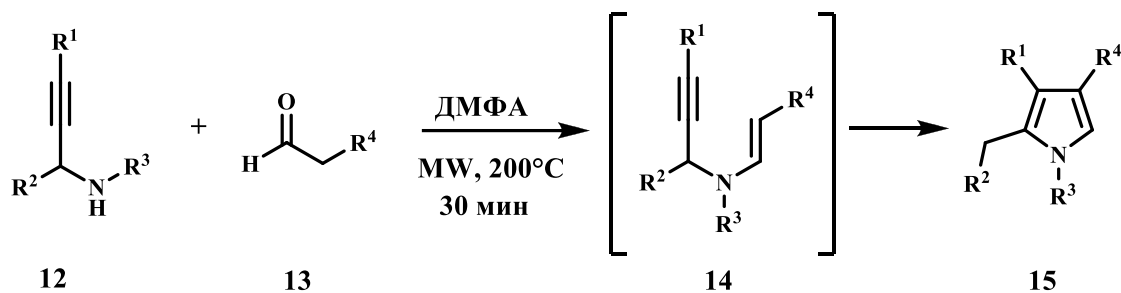
С применением родственного подхода могут быть получены пирролокумарины **9**. *N*-Пропаргиламинокумарины при кипячении в *N,N*-диметиланилине претерпевают [3,3]-перегруппировку с последующей имин-енаминной таутомеризацией и завершающей процесс внутримолекулярной циклизацией (Схема 8) [13].

Схема 8



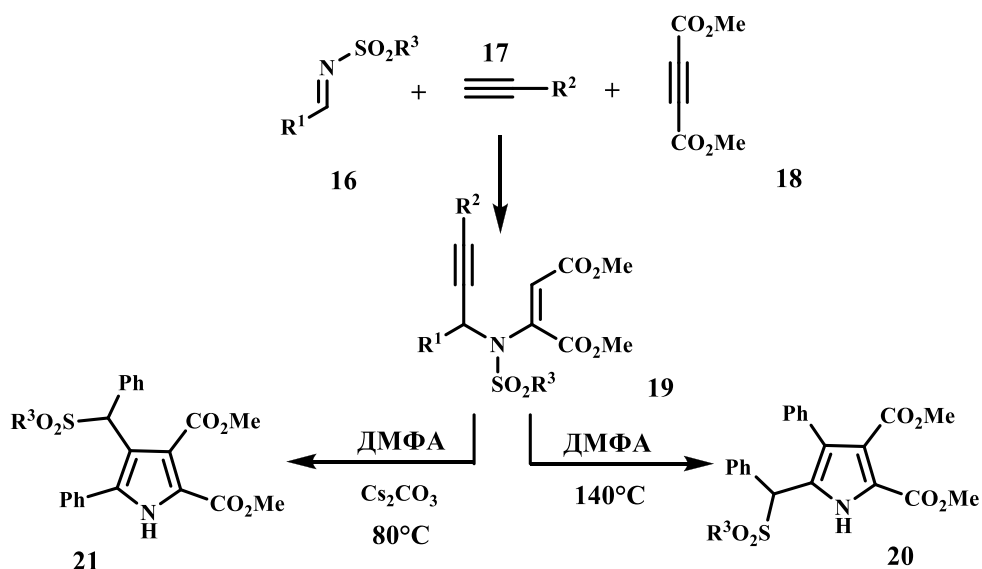
Аналогичный механизм был предложен и для получения тетразамещенных пирролов в условиях микроволновой активации с применением диметилформамида в качестве растворителя (Схема 9) [14].

Схема 9



В процессе поиска новых путей синтеза пирролов модификацией доступных строительных блоков, таких как *N*-сульфонилзамещенные пропаргиламины, неожиданно была обнаружена региоселективная миграция сульфонильной группы, открывающая доступ к более ценным функционализированным пирролам, в которых атом азота остается незащищенным (Схема 10). Направление миграции зависит от условий, что делает возможным высокоселективное образование как α -, так и β -(арилсульфонил)-пирролов с выходами до 98 и 97% соответственно.

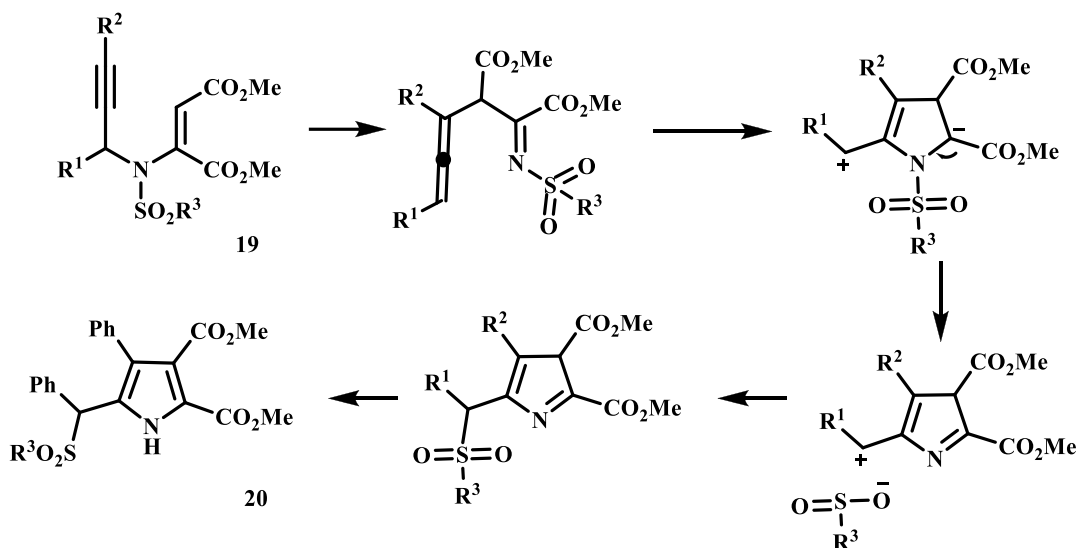
Схема 10



При нагревании без добавления основания винил(пропаргил)амин **19** претерпевает [3,3]-сигматропную аза-перегруппировку, приводящую к образованию аллена, в котором атом азота иминового фрагмента связан с сильно электроноакцепторной сульфонильной группой, а потому является электронодефицитным, и может подвергаться атаке атомом углерода алленового фрагмента, что приводит к элиминированию сульфонил-аниона,

последний на завершающей стадии процесса присоединяется по α -положению заместителя пиррола **20** (Схема 11) [15].

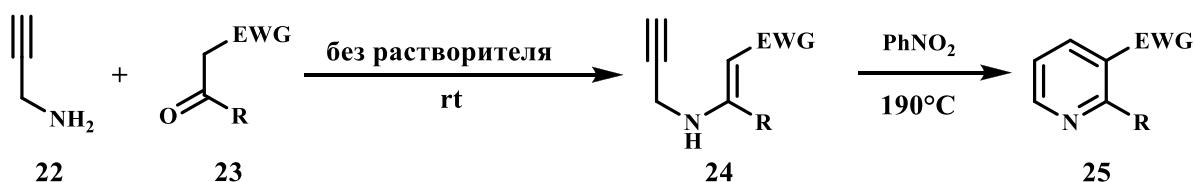
Схема 11



Производные другого азотсодержащего гетероцикла – пиридина, также могут быть получены из пропаргиламинов. Впервые селективное преобразование енаминонов в пиридины было установлено в 2008 году с применением катализатора. В целом катализируемые переходными металлами реакции являются очень эффективными стратегиями, но они имеют серьезные недостатки, такие как высокая стоимость, токсичность, вред для окружающей среды, и риск загрязнения конечного лекарственного вещества.

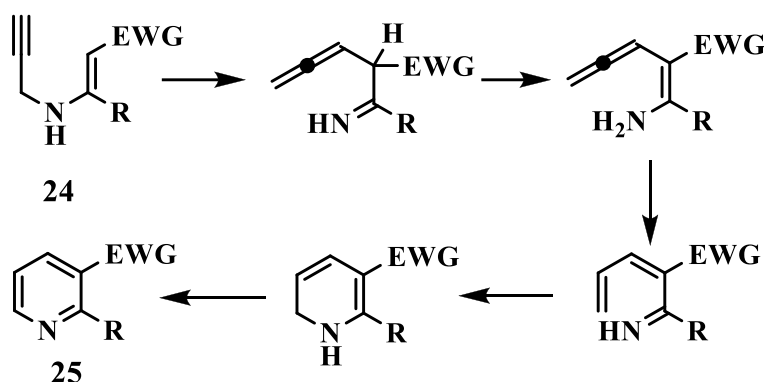
Получение дизамещенных пиридинов стало возможно без применения переходных металлов путем [3,3]-сигматропной перегруппировки пропаргиленаминов. Этот метод является экологически чистым и атом-экономичным, позволяет осуществить синтез пиридинов в две стадии с хорошими суммарными выходами при нагревании в нитробензоле без каких-либо катализаторов (Схема 12).

Схема 12



Для данного метода был предложен следующий механизм. Полученный в результате конденсации пропаргиламина и карбонильного соединения пропаргиленамин при нагревании претерпевает [3,3]-сигматропную перегруппировку с образованием имида, содержащего алленовый фрагмент, далее происходит имин-енаминная таутомеризация и [1,5]-сдвиг, приводящий к енамину, с сопряженной системой двойных связей. Последующая $\beta\pi$ -электроциклизация и окисление завершают превращение (Схема 13) [16].

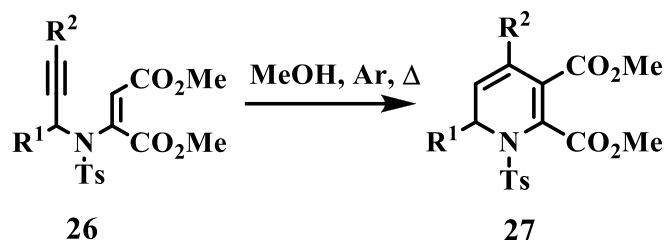
Схема 13



Изучение путей трансформации аза-енинов в различные гетероциклы привело к обнаружению способа получения пентазамещенных пиридинов. Оказалось, что тозилзамещенные пропаргиламины в метанольном растворе при 60°C способны за 48 часов превращаться в производные пиридина с выходами до 96%. Механизм трансформации аналогичен описанному выше.

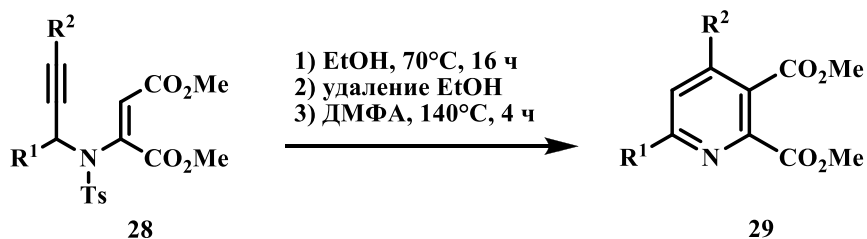
Данный метод показал значительную субстратную толерантность, в положение С-2 пиридинового производного могут быть успешно введены ароматические заместители, несущие как электронодонорные, так и электроноакцепторные, а также создающие пространственные затруднения группы. Снижение выходов наблюдалось при получении производных, содержащих конденсированные ароматические заместители (R^1 =нафтил). Возможно также введение алифатических групп, но в таком случае требуется более высокая температура 80-100°C (Схема 14) [17].

Схема 14

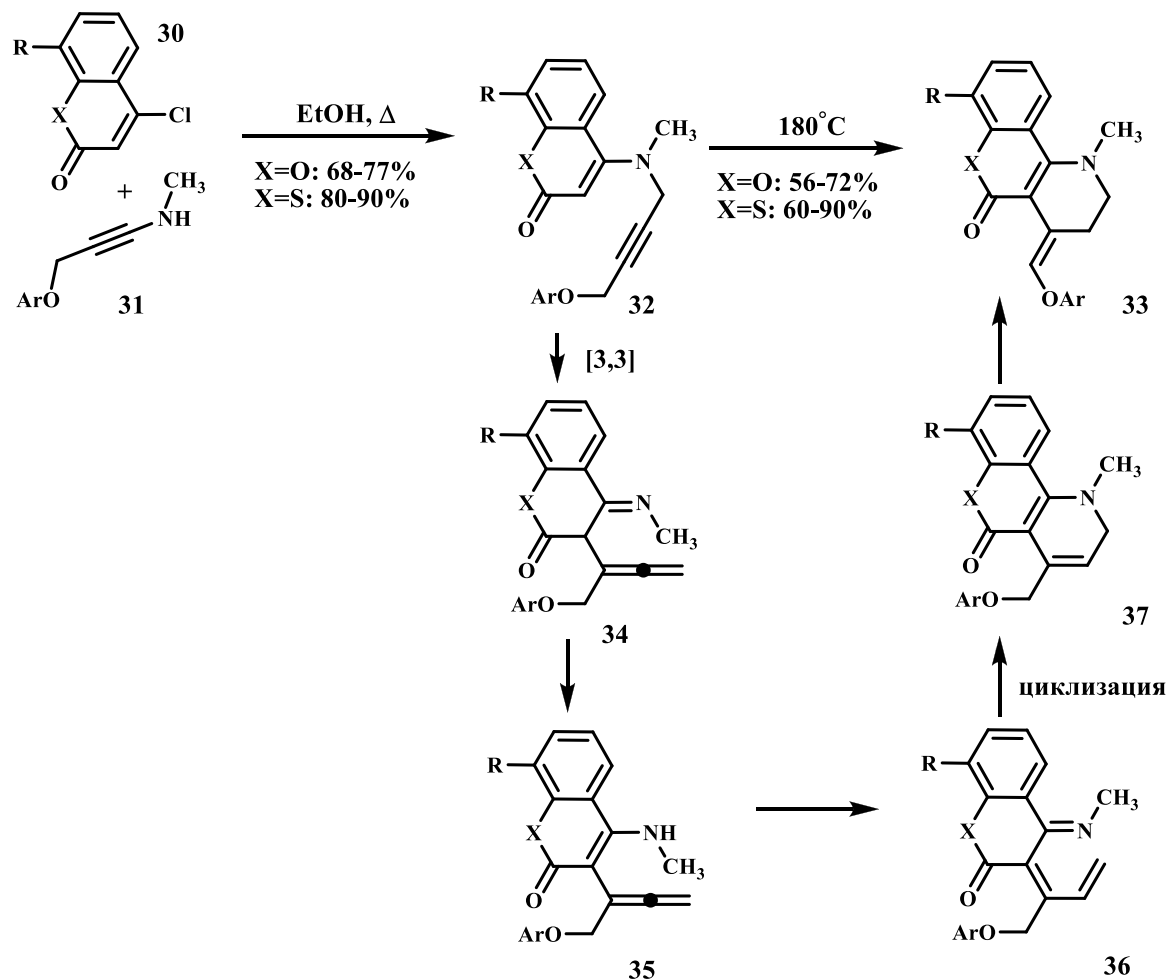


Интересно, что использование в качестве растворителя этанола, с последующей его заменой на ДМФА позволяет осуществить синтез ароматических тетразамещенных производных пиридина (Схема 15). Превращение, осуществляемое подобным образом, также оказалось толерантным к различным функциональным группам, исключением стали только пропаргиламины, содержащие алифатические заместители при тройной связи (R¹=алкил), в данном случае не происходило ароматизации, сопряженной с элиминированием тозил-аниона [18].

Схема 15



С применением родственного подхода могут быть получены трициклические производные. Для этого посредством взаимодействия пропаргиламина и винилхлоридов **30** с высокими выходами были получены пропаргиленамины **32**, которые претерпевают [3,3]-сигматропную перегруппировку в растворе 1,2-дихлорбензола при температуре 180°C с образованием иминов. Дальнейшая имин-енаминная таутомеризация, [1,5]-сдвиг и циклизация завершают домино-трансформацию (Схема 16). В большинстве случаев основным продуктом являлись экзоциклические производные **33**, однако иногда наблюдалось формирование эндоциклических алкенов **37**, которые могут быть превращены в **33** в результате более продолжительного нагревания [19].



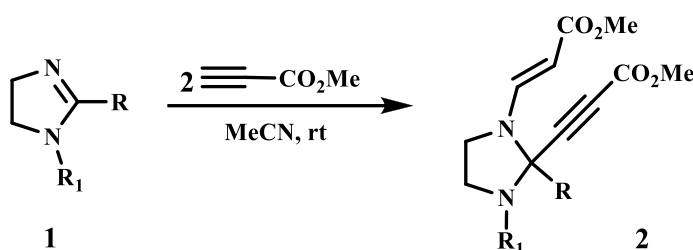
В завершение можно сделать вывод, что за последние несколько десятилетий произошел очевидный прорыв в изучении и понимании аза-перегруппировок Кляйзена, а также существенно была расширена сфера их применения. Эти реакции представляют огромный потенциал как инструмент для синтетической органической химии, наглядным подтверждением тому является возрастающее число основанных на этом типе превращений исследований, и как результат – рост количества научных статей.

Обсуждение результатов

Взаимодействие 2-имидазолинов с электронодефицитными алкинами

На первом этапе работы было решено осуществить взаимодействие готовых 2-имидазолинов **1** с одним из наиболее коммерчески доступных терминальных алкинов, содержащих электроноакцепторный заместитель, – метилпропиолатом (Схема 1). Выбор исследуемого алкина также обусловлен синтетическим потенциалом сложноэфирных групп.

Схема 1



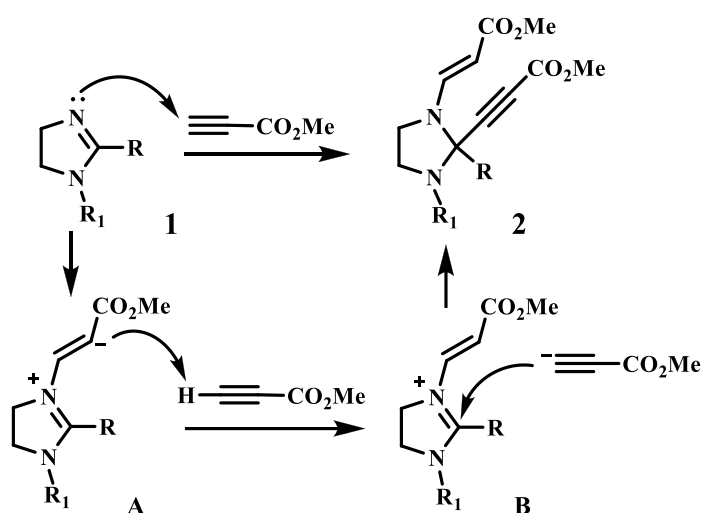
Для некоторых производных ряда **1** было показано, что взаимодействие 2-имидазолинов с избытком метилового эфира пропиоловой кислоты протекает гладко при комнатной температуре и приводит к одному основному продукту (Таблица 1). В качестве растворителя использовали ацетонитрил, так как данные условия были оптимизированы ранее и приводят к сокращению времени реакции [20]. Полученные соединения содержат фрагменты акриловой и пропиоловой кислот и являются 1,2,2,3-тетразамещенными имидазолидинами **2**. Аддукты **2a,b** были получены с выходами, близкими к количественным и использованы без дополнительной очистки после удаления летучих компонентов в вакууме. Аддукт **2c** требовал хроматографической очистки.

Таблица 1

Имидазолидин	R	R ₁	Условия, время	Выход,
2a	Ph	Ph	MeCN, 25°C, 2 ч	~ 100%
2b	Ph	C ₆ H ₄ (<i>n</i> -OMe)	MeCN, 25°C, 2 ч	~ 100%
2c	Ph	C ₆ H ₄ (<i>o</i> -OMe)	MeCN, 25°C, 2 ч	88%

Механизм образования имидазолидинов **2** включает сопряженное присоединение 2-имидазолина по тройной связи первой молекулы алкина, приводящее к цвиттер-иону **A**, который затем осуществляет отрыв протона из терминального положения второй молекулы метилпропиолата с формированием ацетиленид-иона. После происходит нуклеофильное присоединение полученного ацетиленид-иона по двойной связи катиона **B** (Схема 2). Таким образом, описанное выше взаимодействие является примером псевдотрехкомпонентной домино-реакции.

Схема 2



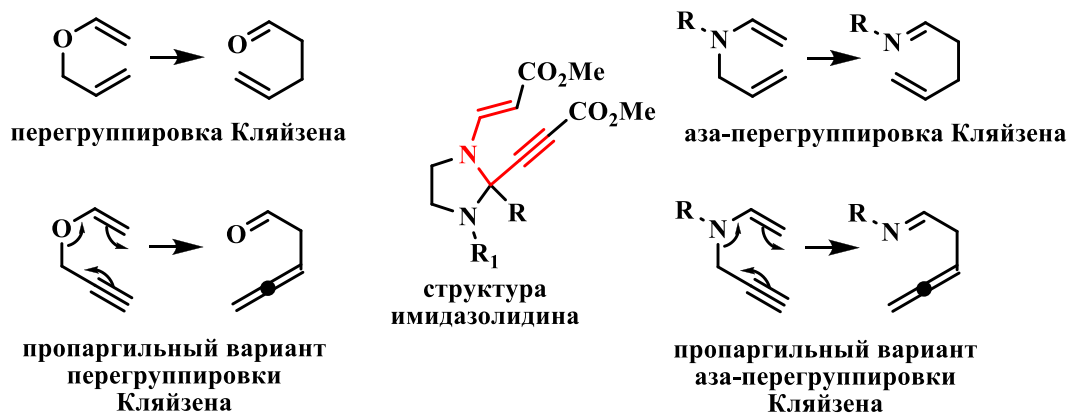
Синтез пирролов трансформацией имидазолидинов

Полученные имидазолидины **2** обладают набором реакционноспособных центров – электронодефицитная тройная связь, енаминоэфирный фрагмент и циклический аминаль, а, следовательно, должны быть способны к дальнейшим трансформациям. Более того, в структуре аддуктов можно выделить *N*-винилпропаргиламиновый фрагмент, что наводит на мысль о возможности протекания аза-перегруппировки Кляйзена (Схема 3).

Анализ литературных данных показал, что для осуществления некаталитической перегруппировки требуется температура 150°C и более, однако в данном случае имеет место пропаргильный вариант перегруппировки, где атом азота пропаргиламинового фрагмента является

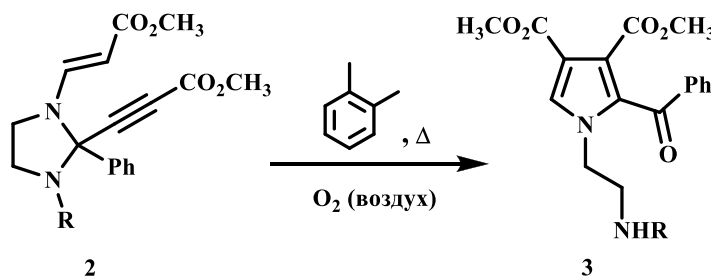
частью циклического аминаля, а следовательно, процесс должен протекать легче.

Схема 3



Для получения целевых пирролов и изучения возможных путей их дальнейшей синтетической модификации имидазолидины **2** подвергли [3,3]-сигматропной перегруппировке с последующим радикальным окислением кислородом воздуха при кипении в неполярном апротонном растворителе – о-ксилоле (Схема 4).

Схема 4

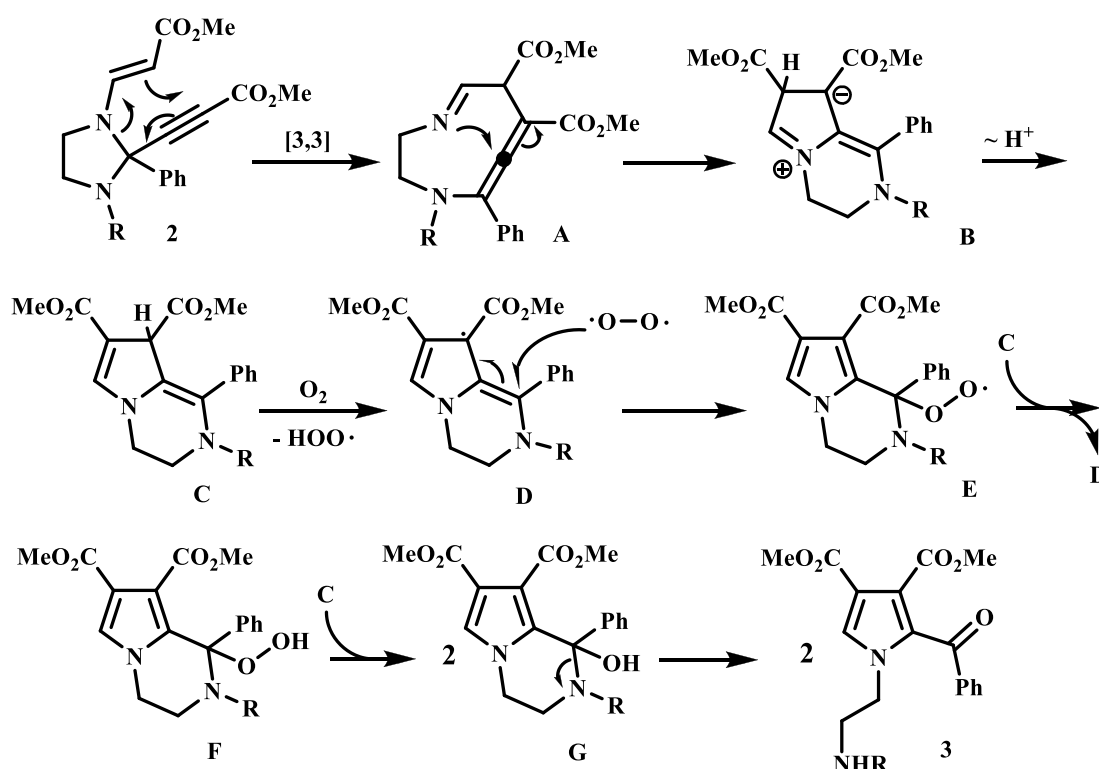


Для исследуемых аддуктов было установлено, что при кипячении имидазолидинов **2** в о-ксилоле в присутствии кислорода воздуха в течение 30 минут реакция протекает не полностью. Анализ методом ТСХ показал промежуточный интермедиат, и время нагревания увеличили на 15 минут. Также реакционную смесь оставили на сутки на воздухе, чтобы добиться полного окисления всех интермедиатов.

Процесс образования пирролов **3** начинается с термически индуцированной [3,3]-сигматропной перегруппировки, приводящей к лабильному девятичленному циклу А, содержащему алленовый фрагмент.

Данный интермедиат исключительно быстро подвергается трансаннулярной нуклеофильной атаке атома азота по центральному атому углерода алленовой системы с образованием бициклического цвиттер-иона **B**. Миграция протона приводит к неароматическому пирролопирозину **C**, содержащему сильно электроноизбыточную двойную связь в 6-членном цикле. Автоокисление интермедиата **C** инициируется кислородом и, вероятно, протекает с образованием радикала **D**, который при действии молекулы кислорода дает пероксидный радикал **E**. Поддерживая цепной процесс радикал **E** отрывает атом водорода от интермедиата **C** и превращается в гидропероксид **F**. Взаимодействие пирролопирозина **C** и гидропероксида **F** приводит к двум молекулам циклического аминаля **G**, способного в результате раскрытия цикла формировать пиррол **3** (Схема 5).

Схема 5



В данных условиях реакция подтверждает свой синтетический потенциал, на что указывает значительное изменение в структуре продукта и хороший выход, который был рассчитан на две стадии (Таблица 2).

Таблица 2

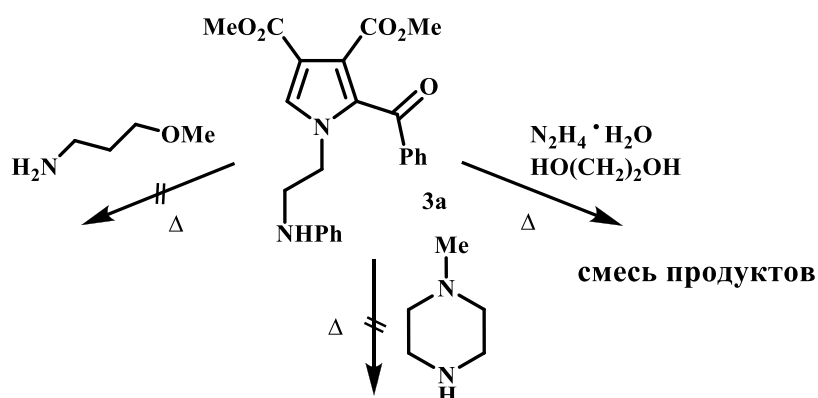
Пиррол	R	Условия	Выход
3a	Ph	1.) 144°C, 45 мин 2.) воздух, 24ч	45%
3b	C ₆ H ₄ (<i>n</i> -OMe)	1.) 144°C, 45 мин; 2.) воздух, 24 ч	39%
3c	C ₆ H ₄ (<i>o</i> -OMe)	1.) 144°C, 45 мин; 2.) воздух, 24 ч	62%

Синтетические модификации 1,2,3,4-тетразамещенных пирролов

Пиррольные фрагменты были обнаружены во многочисленных биологически активных природных соединениях, а также нашли широкое применение в получении новых комплексных соединений и лекарств. Полученные пирролы весьма привлекательны с позиции медицинской химии и могут рассматриваться как потенциальные новые ингибиторы гистоновой деацетилазы – валидированной биомишени в разработке противораковых средств.

Следующим шагом работы стало осуществление некоторых синтетических модификаций полученных замещенных диэфиров **3** (Схема 6).

Схема 6

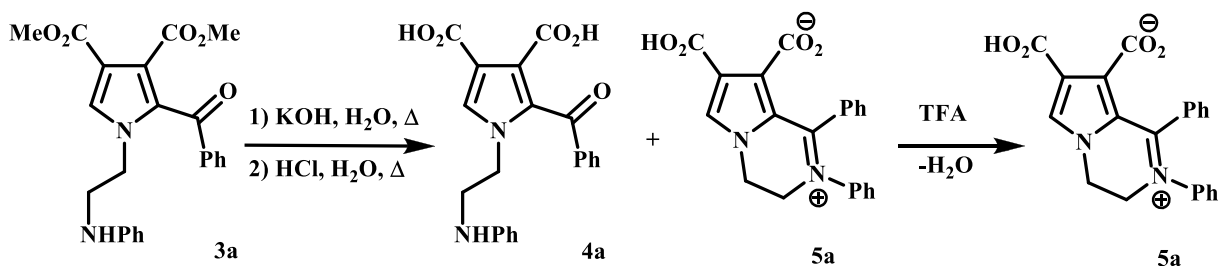


Соединения **3** оказались на удивление инертны в реакциях с аминами. Так, при кипячении в течение нескольких часов диэфира **3a** с N-метилпиперазином в толуоле, ксилоле, а также при нагревании в ДМФА и без растворителя при 150°C не приводило к заметному образованию амида –

исходное вещество оставалось практически неизменным. Аналогичная ситуация наблюдалась и для первичного амина – 3-метоксипропиламина. Низкую реакционную способность сложноэфирных групп можно объяснить стерической нагруженностью субстрата и электронодонорным влиянием π -избыточного пиррольного фрагмента. Также диэфир **3a** не взаимодействует с гидразингидратом при нагревании в метаноле, а в этиленгликоле реакция протекает не селективно с образованием сложной смеси продуктов.

Так как растворимость химических соединений в воде является существенным преимуществом для биоскрининга и последующей разработки лекарственных форм мы изучили гидролиз полученных диэфиров **3**, с целью выхода к растворимым в воде дикислотам **4** и их производным (Схема 7).

Схема 7



Гидролиз соединения **3a** проводили кипячением в водном растворе гидроксида калия в течение двух часов в результате чего после нейтрализации реакционной смеси было выделено кристаллическое вещество, представляющее собой по результатам спектра ЯМР смесь ожидаемой дикислоты **4a** и бициклического продукта **5a** в соотношении 1:2. При обработке смеси трифторуксусной кислотой или кристаллизации из разбавленной соляной кислоты получается единственный продукт **5a**.

С целью получения единственного целевого продукта провели гидролиз диэфиров **3a,b** при кипячении в 20% соляной кислоте, в результате чего после удаления летучих компонентов в вакууме, кипячения в воде для удаления возможных остаточных хлорид-ионов и последующей кристаллизации были получены продукты **5a,b** (Схема 8, Таблица 3),

строение которых подтверждено данными ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Схема 8

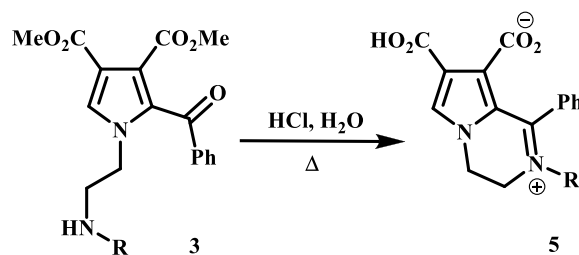
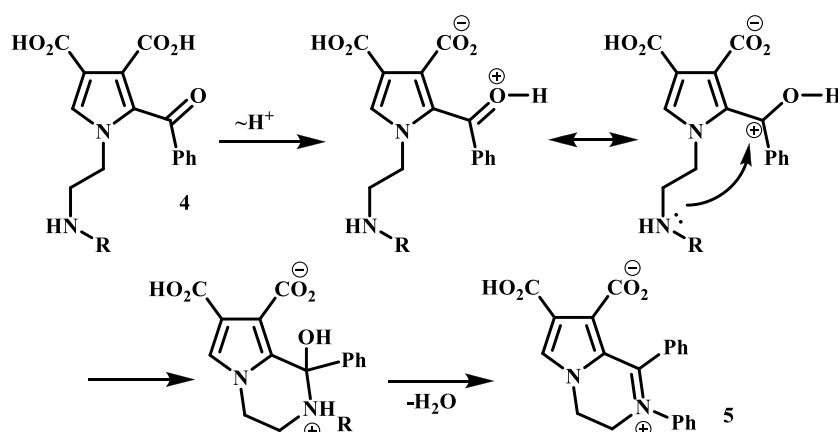


Таблица 3

Бетаин	R	Условия	Выход
5a	Ph	1.) KOH / H ₂ O, 200°C, 2ч 2.) HCl / H ₂ O, 200°C, 1ч	70%
5b	C ₆ H ₄ (<i>n</i> -OMe)	1.) HCl / H ₂ O, 200°C, 2ч	70%

Очевидно, что образование бициклического продукта происходит при катализе кислотой, которая после протонирования атома кислорода кетонной группы увеличивает ее электрофильность, облегчая нуклеофильную атаку анилиновым атомом азота. Также кислота облегчает отщепление гидроксильной группы от образовавшегося полуаминала. Сама дикислота **4** достаточно сильная, чтобы катализировать процесс циклизации (Схема 9), поэтому выделить ее в индивидуальном виде, например, с помощью перекристаллизации не удалось. Стоит отметить, что исходные диэфиры **3** весьма стабильные соединения, и для них аналогичная циклизация не наблюдается.

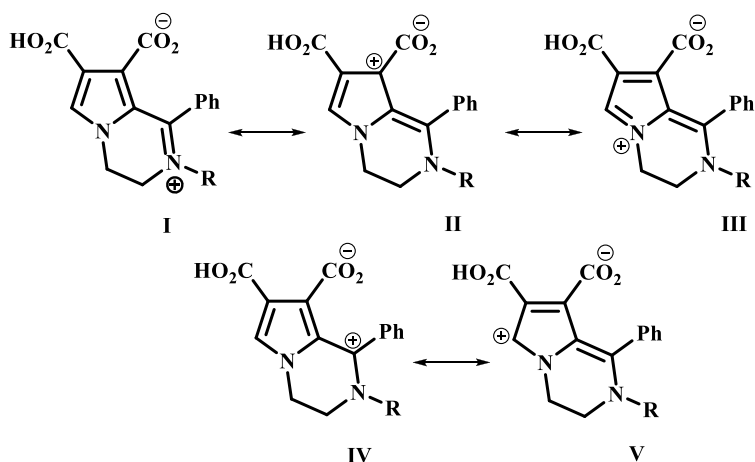
Схема 9



Строение конечных соединений вызывает определенный интерес – они представляют бетаины, в которых положительный заряд делокализован в пределах 6-амино-1-азагексатриеновой системы, что может быть изображено набором граничных резонансных формул (Схема 10). Видно, что карбоксильная группа в положении 8 должна обладать более высокой кислотностью вследствие вклада граничной резонансной формулы II.

Рассчитанное значение рКа с помощью программы из пакета ACDLabs составляет -0,1 для карбоксильной группы в 8 положении и 3,46 для карбоксильной группы в положении 7, что подтверждает структуру биполярного иона 5. Стоит отметить, что соединения 5 растворяются как в воде, так и в органических растворителях (этилацетат, ацетон), что позволяет ожидать от них и их производных хороших фармакокинетических характеристик.

Схема 10



Таким образом, нами разработан препаративный метод синтеза новых водорастворимых производных пирроло[1,2-а]пиразина, перспективных с позиции медицинской химии.

Экспериментальная часть

Исходные реагенты для синтеза были приобретены в фирмах Sigma Aldrich и TCI и использовались без дополнительной очистки.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Jeol JNM-ECA 600 с рабочей частотой 600 МГц на ядрах ^1H и 150 МГц на ядрах ^{13}C при комнатной температуре. В качестве внутреннего стандарта при определении химических сдвигов использовались остаточные сигналы растворителей: для CDCl_3 (^1H : 7.26 ppm, синглет, ^{13}C : 77.16 ppm, триплет), для DMSO-d_6 (^1H : 2.50 ppm, синглет, ^{13}C : 39.52 ppm, септет).

Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на масс-спектрометре TripleTOF 5600+ ф. AB Sciex. Параметры источника в режиме ESI: Напряжение на капилляре 5.5 кВ в режиме регистрации положительных ионов, 4.5кВ в режиме регистрации отрицательных ионов. Поток газа носителя (ion source gas 1) 15 arb, газа распылителя curtain gas 20 arb. Ввод проб производили с помощью шприцевого насоса со скоростью потока 30 мкл/мин, элюент ацетонитрил.

Для тонкослойной хроматографии использовали пластины Sorbfil (проявление в УФ-камере, 254 нм).

Для препаративной хроматографии применялся силикагель (0.04 – 0.063 mm; 0.063 – 0.2 mm).

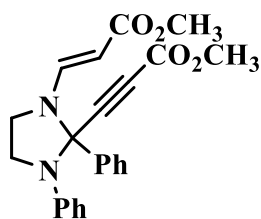
Получение 1,2,2,3-тетразамещенных имидазолидинов

К раствору соответствующего имидазолина в сухом ацетонитриле добавляют 2,1 eq. метилпропиолата. Реакция протекает при комнатной температуре и интенсивном перемешивании. Ход реакции контролируют по ТСХ. После завершения реакции растворитель удаляют в вакууме, остатки **2a,b** были использованы без дополнительной очистки, **2c** хроматографируют на SiO_2 , элюент – смесь гексан-хлороформ, 1:1.

Количества используемых реагентов в синтезе имидазолидинов **2** приведены ниже (Таблица 1).

Таблица 1

Имидазолидин	Имидазолин	Метилпропионат	Ацетонитрил
2a	700 мг (3,4 ммоль)	0,63 мл (7,1 ммоль)	10 мл
2b	824 мг (3,3 ммоль)	0,61 мл (6,9 ммоль)	11 мл
2c	644 мг (2,6 ммоль)	0,48 мл (5,4 ммоль)	8,5 мл

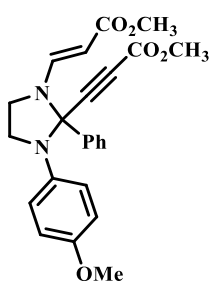


Метил (2E)-3-[2-(3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-2,3-дифенил-имидазолидин-1-ил]проп-2-еноат (2a)

Выход: 1.32 г, ~100% (белое кристаллическое вещество).

$R_f = 0,46$ (хлороформ-петролейный эфир, 2:1).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 600 MHz): δ 3.58 - 3.62 (м, 1H), 3.61 (с, 3H), 3.69 - 3.75 (м, 2H), 3.75 (с, 3H), 4.08 - 4.12 (м, 1H), 4.77 (д, 1H, $J=13.6$ Гц), 6.61 (дд, 2H, $J=9.1, 1.0$ Гц), 6.81 - 6.84 (м, 1H), 7.07 - 7.13 (м, 2H), 7.18 (д, 1H, $J=13.1$ Гц), 7.40 - 7.44 (м, 3H), 7.69 - 7.72 (м, 2H) мд. ^{13}C {1H} ЯМР (CDCl_3 , 150 MHz): δ 44.5, 47.0, 50.9, 53.0, 79.2, 79.6, 82.5, 91.4, 116.9 (2C), 120.6, 127.6 (2C), 128.9 (2C), 129.4 (2C), 130.2, 138.1, 143.4, 144.1, 153.4, 168.7 мд. т.пл. 130-131°C.

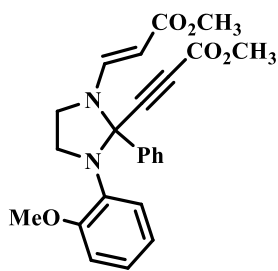


Метил (2E)-3-[2-(3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-3-(4-метоксифенил)-2-фенилимидазолидин-1-ил]проп-2-еноат (2b)

Выход: 1,39 г, ~100% (коричневое кристаллическое вещество).

$R_f = 0,54$ (хлороформ 10 мл).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 600 MHz): δ 3.55 - 3.58 (м, 1H), 3.59 (с, 3H), 3.67 - 3.73 (м, 2H), 3.68 (с, 3H), 3.75 (с, 3H), 3.86 - 3.90 (м, 1H), 4.73 (д, 1H, $J=13.6$ Гц), 6.57 (д, 2H, $J=9.1$ Гц), 6.66 (д, 2H, $J=9.1$ Гц), 7.16 (д, 1H, $J=13.1$ Гц), 7.41 (т, 3H, $J=3.0$ Гц), 7.63 - 7.68 (м, 2H) мд. ^{13}C {1H} ЯМР (CDCl_3 , 150 MHz): δ 44.9, 47.6, 50.8, 53.0, 55.4, 79.8, 80.8, 82.5, 90.4, 114.1 (2C), 120.4 (2C), 128.1 (2C), 129.2 (2C), 130.2, 136.8, 138.2, 144.4, 153.4, 155.0, 168.8 мд. т.пл. 110-111°C.



Метил (2E)-3-[2-(3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-3-(2-метоксифенил)-2-фенилимидазолидин-1-ил]проп-2-еноат (2с)

Выход: 0,96 г, 88% (коричневое маслянистое вещество).

$R_f = 0,33$ (хлороформ 10 мл).

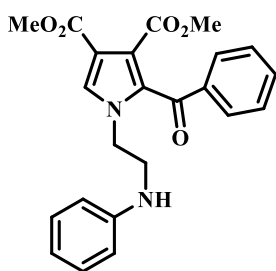
^1H ЯМР (CDCl_3 , 600 MHz): δ 3.46 - 3.52 (м, 1H), 3.59 (с, 3H), 3.60- 3.66 (м, 1H), 3.67 (с, 3H), 3.68 – 3.75 (м, 1H), 3.80 (с, 3H), 4.25 – 4.32 (м, 1H), 4.74 (д, 1H, $J=13.1$ Гц), 6.67 – 6.72 (м, 1H), 6.75 – 6.79 (м, 1H), 6.94 – 6.99 (м, 1H), 7.03-7.07 (м, 1H), 7.16 (д, 1H, $J=13.1$ Гц), 7.29 – 7.34 (м, 3H), 7.59 – 7.63 (м, 2H) мд. ^{13}C {1H} ЯМР (CDCl_3 , 150 MHz): δ 45.3, 47.5, 50.8, 53.0, 55.3, 80.5, 80.7, 83.4, 89.8, 111.7, 120.3, 123.8, 125.0, 128.5, 128.6 (2C), 129.9 (2C), 131.7, 136.2, 144.6, 153.6, 154.1, 169.0 мд.

Получение 1,2,3,4-тетразамещенных пирролов

Раствор соответствующего имидазолидина в о-ксилоле кипятят с обратным холодильником в течение 45 минут. Реакционную смесь оставляют на день на кислороде воздуха. Растворитель удаляют в вакууме, вещества **3a, b** кристаллизуются из реакционной массы, **3c** очищают с помощью препаративной хроматографии, элюируя смесью гексан-хлороформ, 1:1. Количества используемых реагентов в синтезе пирролов **3** приведены ниже (Таблица 2).

Таблица 2

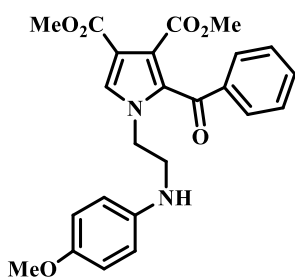
Пиррол	Имидазолидин	о-Ксилол
3a	1,17 г (3,0 ммоль)	10 мл
3b	1,39 г (3,3 ммоль)	11 мл
3c	820 мг (2,0 ммоль)	7 мл



Диметил 2-бензоил-1-[2-(фениламино)этил]-1H-пиррол-3,4-дикарбоксилат (3a)

Выход: 597 мг, 43% (желтовато-белое кристаллическое вещество). $R_f = 0,49$ (хлороформ 10 мл).

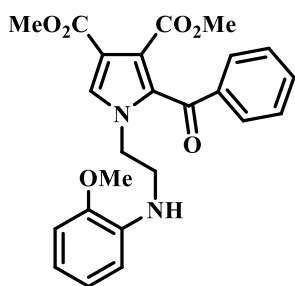
^1H ЯМР (CDCl_3 , 600 MHz): δ 3.21 (с, 3H), 3.58 (т, 2H, $J=5.8$ Гц), 3.79 (с, 3H), 4.00 (уш. с., 1H), 4.38 (т, 2H, $J=5.5$ Гц), 6.53 (д, 2H, $J=7.6$ Гц), 6.72 (т, 1H, $J=7.3$ Гц), 7.15 (т, 2H, $J=7.8$ Гц), 7.39 - 7.45 (м, 3H), 7.53 - 7.58 (м, 1H), 7.71 (дд, 2H, $J=8.1, 1.5$ Гц) мд. ^{13}C {1H} ЯМР (CDCl_3 , 150 MHz): δ 45.0, 48.5, 51.8, 51.9, 112.8 (2C), 114.4, 118.1, 124.0, 128.5 (2C), 129.1 (2C), 129.5 (2C), 131.0, 131.8, 133.1, 138.6, 147.0, 163.0, 164.4, 187.9 мд. т.пл. 150-151°C.



Диметил 2-бензоил-1-[2-(4-метоксифенил)амино]этил-1H-пирроло-3,4-дикарбоксилат (3b)

Выход: 550 мг, 39% (светло-коричневое кристаллическое вещество). $R_f = 0,27$ (хлороформ 10 мл).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 600 MHz): δ 3.20 (с, 3H), 3.53 (т, 2H, $J=5.6$ Гц), 3.64 (уш. с., 1H), 3.73 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 4.37 (т, 2H, $J=5.6$ Гц), 6.48 (д, 2H, $J=9.1$ Гц), 6.75 (д, 2H, $J=8.6$ Гц), 7.38 - 7.45 (м, 3H), 7.55 (т, 1H, $J=7.6$ Гц), 7.70 (дд, 2H, $J=7.1, 1.0$ Гц) мд. ^{13}C {1H} ЯМР (CDCl_3 , 150 MHz): δ 45.9, 48.6, 51.8, 51.9, 55.9, 114.2 (2C), 114.4, 115.2 (2C), 124.0, 128.5 (2C), 129.1 (2C), 131.1, 131.8, 133.1, 138.7, 141.0, 152.6, 163.1, 164.4, 187.9 мд. т.пл. 136-137°C.



Диметил 2-бензоил-1-[2-(3-метоксифенил)амино]этил-1H-пирроло-3,4-дикарбоксилат (3c)

Выход: 532 мг, 62% (желтое маслянистое вещество).

$R_f = 0,49$ (хлороформ 10 мл).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 600 MHz): δ 3.20 (с, 3H), 3.57 - 3.64 (м, 2H), 3.72 (с, 3H), 3.78 (с, 3H), 4.37 - 4.41 (м, 2H), 4.42 (уш. с, 1H), 6.55- 6.60

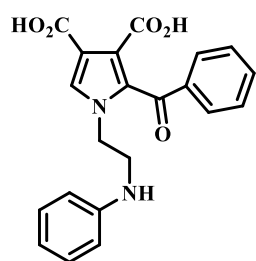
(м, 1H), 6.66 – 6.70 (м, 1H), 6.71 - 6.75 (м, 1H), 6.83 – 6.88 (м, 1H), 7.36 (с, 1H), 7.39 – 7.44 (м, 2H), 7.51 – 7.57 (м, 1H), 7.68 – 7.73 (м, 2H) мд. ^{13}C {1H} ЯМР (CDCl_3 , 150 MHz): δ 44.73, 48.42, 51.70, 51.85, 55.39, 109.8, 114.2, 117.4, 121.4, 124.1, 127.9, 128.41 (2C), 129.1 (2C), 130.9, 132.0, 132.9, 136.8, 138.7, 147.0, 163.1, 164.5, 187.8 мд.

Гидролиз диэфира 3а в щелочной среде

Раствор соответствующего диэфира в спиртовом растворе (этанол-вода, 1:5) 4eq. щелочи кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 часов с момента закипания при температуре 200°C. Ход реакции контролируют по ТСХ. После охлаждения добавляют соляную кислоту ($n_{\text{HCl}}=n_{\text{KOH}}$), закристиализовавшееся вещество отфильтровывают на фильтре Шотта без дополнительной очистки и вакуумируют. Осадок представляет собой смесь двух веществ. Количества используемых реагентов в синтезе приведены ниже (Таблица 3).

Таблица 3

Смесь	Диэфир	КОН	H ₂ O	EtOH
4а, 5а	300 мг, 0,74 ммоль	165 мг, 3,4 ммоль	2,5 мл	0,5 мл



1-(2-(фениламино)этил)-2-бензоил-1H-пиррол-3,4-дикарбоновая кислота (4а)

Выход смеси: 597 мг, 43% (ярко-желтое кристаллическое вещество).

$R_f = 0,31$ (этилацетат-метанол, 5:1, 100 мкл AcOH).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 600 MHz): δ 3.26 (д, 2H, $J=6.1$ Гц), 4.03 (д, 2H, $J=6.1$ Гц), 6.37 – 6.41 (м, 2H), 6.48 – 6.52 (м, 1H), 6.96 – 7.02 (м, 2H), 7.45 – 7.50 (м, 2H), 7.60 – 7.65 (м, 1H), 7.70 (с, 1H), 7.72 - 7.76 (м, 2H), 14.18 (уш. с., 1H) мд. ^{13}C {1H} ЯМР (DMSO-d_6 , 150 MHz): δ 43.69, 46.91, 111.9 (2C), 116.1, 125.5, 127.8, 128.6 (2C), 128.9 (2C), 129.0 (2C), 129.5, 130.5, 133.4, 137.6, 147.8, 166.3, 164.4, 189.6 мд.

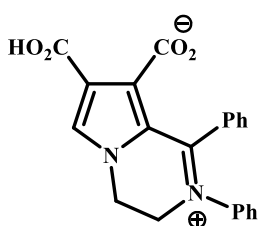
Гидролиз диэфиров **3** в кислой среде

Раствор соответствующего диэфира в 50 экв. 20% соляной кислоте кипятят с обратным холодильником в течение 2,5 часов с момента закипания при температуре 200°C. Растворитель удаляют в вакууме, после кипятят в воде и перекристаллизовывают.

Количества используемых реагентов в синтезе приведены ниже (Таблица 4).

Таблица 4

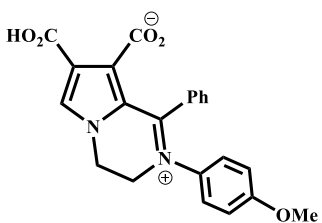
Бетаин	Диэфир	HCl	H ₂ O
3a	100 мг (0,25 ммоль)	1 мл	1 мл
3b	60 мг (0,14 ммоль)	0,62 мл	0,58 мл



7-Карбокси-1,2-дифенил-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пирозин-2-ия-8-карбоксилат (3a).

Выход: 63 мг, 70% (желтое кристаллическое вещество).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 600 MHz): δ 4.64 – 4.84 (м, 4H), 7.25 – 7.34 (м, 3H), 7.34 – 7.40 (м, 2H), 7.40 – 7.47 (м, 5H), 8.33 (с, 1H), 13.26 (уш. с., 1H) мд. ¹³C {1H} ЯМР (DMSO-d₆, 150 MHz): δ 42.88, 53.89, 121.1, 125.5 (2C), 127.8 (2C), 128.2, 129.5 (2C), 130.4 (2C), 132.0, 134.3, 135.6, 142.1, 157.7, 157.9, 162.5, 163.5, 161.1 мд. MS (ESI): m/z =437 [M+H]⁺. HRMS (TOF ES⁺): m/z [M+H]⁺ вычислено для C₂₁H₁₆N₂O₄: 361.1183; найдено: 361.1180. т.пл. 261-262°C (разл.).



7-Карбокси-2-(4-метоксифенил)-1-фенил-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пирозин-2-ия-8-карбоксилат (3b).

Выход: 38 мг, 70% (желтое кристаллическое вещество).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 600 MHz): δ 3.58 (с, 3H), 4.64 – 4.84 (м, 4H), 7.25 – 7.34 (м, 2H), 7.34 – 7.40 (м, 2H), 7.40 – 7.47 (м, 5H), 8.33 (с, 1H), 13.26 (уш. с., 1H) мд. ¹³C {1H} ЯМР (DMSO-d₆, 150 MHz): δ 42.88, 53.89, 121.1, 125.5 (2C),

127.8 (2C), 128.2, 129.5 (2C), 130.4 (2C), 132.0, 134.3, 135.6, 142.1, 157.7, 157.9, 162.5, 163.5, 161.1 мд. HRMS (TOF ES⁺): m/z [M+H]⁺ вычислено для C₂₂H₁₈N₂O₅: 391.1288; найдено: 391.1287.

Выводы

1. Оптимальным методом синтеза 1,2,2,3-тетраземещенных имидазолидинов является взаимодействие 2-имидазолинов с метилпропиолатом.
2. Домино-трансформация, включающая [3,3]-сигматропную азоперегруппировку Кляйзена и заключительный окислительный этап, представляет собой эффективный современный инструмент получения полизамещенных пирролов.
3. Установлено, что сложноэфирные группы полизамещенных пирролов достаточно инертны в реакциях с первичными и вторичными аминами.
4. Оптимизированы условия гидролиза для исследуемых диэфиров, который позволяет получить единственный продукт – бетаин с хорошим выходом.

Список литературы

1. Varun Bhardwaj, Divya Gumber, Vikrant Abbot, Saurabh Dhimana and Poonam Sharma; Pyrrole: a resourceful small molecule in key medicinal hetero-aromatics. // *RSC Advances*. – 2015. – p. 15233-15266.
2. Реутов О. А., Курц А. Л., Бутин К. П. Органическая химия в 4-х частях. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005 г.
3. Ли Дж. Дж. Именные реакции Механизмы органических реакций. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005 г. 436с.
4. Cope A. C., Hardy E. M.; The Introduction of Substituted Vinyl Groups. V. A Rearrangement Involving the Migration of an Allyl Group in a Three-Carbon System. // *J. Am. Chem. Soc.*-1940.-Vol.62 (2)-p. 441-444.
5. Castro A.M.M.; Claisen Rearrangement over the Past Nine Decades. // *Chem. Rev.* – 2004. – Vol. 104. – p. 2939-3002.
6. Nubbemeyer U.; Recent Advances in Charge-Accelerated Aza-Claisen Rearrangements. // *Top. Curr. Chem.* – 2005. – p.149-213.
7. Thyagarajan B.S., Balasubramanian K.K., Rao R.B.; Studies in Claisen rearrangement – I. 2-Butyn-1,4-diyl bis-(aryl ethers). // *Tetrahedron Lett.* – 1963. – Vol. 21. – p. 1393-1398.
8. Black D.K., Landor S.R.; Allenes. Part X. The Claisen-Cope Rearrangement of Propargyl Vinyl Systems. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1965. – p.6784-6788.
9. Sheng. X., Chen K., Shi C., Huang D.; Recent Advances in Reactions of Propargylamines. // *Synthesis*. – 2020. – Vol. 52. - p. 1-20.
10. Lauder K., Toscani A., Scalacci N., Castagnolo D.; Synthesis and Reactivity of Propargylamines in Organic Chemistry. // *Chem. Rev.* – 2017. – Vol. 117. – p.14091-14200.
11. Cossy J., Poitevin C., Salle L., Pardo D. G.; The Thermal Rearrangement on N-Alkyl-N-Vinylpropargylamines into 2-Methylpyrroles. A New Synthesis of Annulated[b]pyrroles. // *Tetrahedron Lett.* – 1996. - Vol. 37 (37). – p. 6709-6710.
12. Majumdar K.C., Gosh S.; Studies in sigmatropic rearrangement: synthesis of 4-aryloxy-methylene-1,7-dimethyl-1,2,3-trihydropyridino-[3,2-c]pyran-5-ones. //

Tetrahedron. -2001. – Vol. 57. – p. 1589-1592.

13. Majumdar K. C., Chattopadhyay B.; *Amino-Claisen versus Oxy-Claisen Rearrangement: Regioselective Synthesis of Pyrrolocoumarin Derivatives*. // *Synthesis*. – 2008. -Vol. 6. – pp. 921-924.

14. Bremner W. S., Organ M. G.; *Formation of Substituted Pyrroles via an Imine Condensation / Aza-Claisen Rearrangement / Imine – Allene Cyclisation Process by MAOS*. // *J. Comb. Chem.* – 2008. – Vol.10. – p.142-147.

15. Xin X., Wang D., Li X., Wan B.; Highly Regioselective Migration of the sulfonyl Group: Easy access to Functionalized Pyrroles. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – Vol. 51. – p.1693-1697.

16. Chikayuki Y., Miyashige T., Yonekawa S., Kirita A., Matsuo N., Teramoto H., Sasaki S., Higashiyama K.; Transition-Metal-Free Synthesis of Pyridine Derivatives by Thermal Cyclisation of N-Propargyl Enamines. // *Synthesis*. – 2020. – Vol.52. – p.1113-1121.

17. Xin X., Wang D., Wu F., Li X., Wan B.; Cyclisation and N-Iodosuccinimide-Induced Electrophilic Iodocyclization of 3-aza-1,5-enynes To Synthesize 1,2-Dihydropyridines and 3-iodo-1,2-dihydropyridines. // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol.78. – p.4065-4074.

18. Xin X., Wang D., Li X., Wan B.; One-pot synthesis of pyridines from 3-aza-1,5-enynes. // *Tetrahedron*. – 2013. – Vol. 69. – p.10245-10248.

19. Majumdar K.C., Samanta S.K.: Studies in aza-Claisen rearrangement: synthesis of dimedone-annelated unusual heterocycles. // *Tetrahedron*. – 2001. – Vol. 57. – p. 4955-4958.

20. Nikita E. Golantsov, Alexandra S. Golubenkova, Alexey A. Festa, Alexey V. Varlamov, and Leonid G. Voskressensky; Assembly of 1,2,3,4-Tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazines via the Domino Reaction of 2-Imidazolines and Terminal Electron-Deficient Alkynes. // *J. Org. Chem.* – 2022. – Vol. 87. – p. 3242-3253.