

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ им. А. Н.  
НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

*На правах рукописи*

ПРОТОПОПОВА Полина Сергеевна

**ОБЩИЙ МЕТОД СИНТЕЗА И СВОЙСТВА *БИС*-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ  
СОЕДИНЕНИЙ, ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ  
ПОЛУАМИДАЛЕЙ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н. К. А. Кочетков

Москва 2020

## Оглавление

Введение.....	4
1. Литературный обзор.....	8
Амидоалкилирование гетероциклических соединений.....	8
Методы получения N-ацилиминиевых ионов.....	9
Синтез природных соединений и биологических объектов.....	13
Амидоалкилирование гетероциклических соединений.....	18
1) Пиридин и его конденсированные производные.....	19
2) Пиримидины и пиримидоны.....	20
3) Пиразолонны и пиразолы.....	22
4) Тиофены.....	24
5) Пирролы.....	26
6) Фураны.....	29
7) Индолы.....	31
Заключение.....	35
2. Обсуждение результатов.....	36
Амидоалкилирование гетероциклических соединений.....	37
Пирролидин-2-оны в качестве амидоалкилирующего агента.....	38
Имидазолидин-2-оны в качестве амидоалкилирующего агента.....	50
Имидазолидин-2-тионы в качестве амидоалкилирующего агента.....	59
Функционализация полученных соединений.....	66
Специфические свойства производных пиразолидинов.....	76
Синтез функционально замещенных соединений ряда пиразолидинов.....	82
Переход к пиразолинам-2.....	88
Разделение продуктов восстановления: диастереомерных 2-гидроксиэтил-4,5-дигидро-1Н-пиразолов и пиразолидинов.....	96
Использование нитрометилпиразолидинов в реакции Михаэля.....	104
Восстановление продуктов присоединения по Михаэлю.....	111
Определение цитотоксичности и противовоспалительного действия индолилимидазолидин-2-онов.....	115
Выводы.....	118
3. Экспериментальная часть.....	119

Синтез исходных соединений .....	120
Общая методика восстановительного аминирования карбонильных производных пиразолидинов .....	127
Синтез производных 4,5-дигидро-1Н-пиразолов.....	129
Синтез комплексов с солями металлов .....	134
Расщепление диастереомерных спиртов 47а на соответствующие стереизомеры .....	135
Использование нитрометилпиразолидинов в реакции Михаэля.....	137
Восстановление аддуктов Михаэля.....	145
Синтез различных производных пирролидин-2-онов .....	147
Получение производных имидазолидин-2-онов .....	164
Получение производных имидазолидин-2-тионов .....	170
Получение бис-гетероциклических производных тиогидантоинов .....	173
4. Список сокращений.....	177
5. Список литературы.....	179

## Введение

Значение химии азотсодержащих гетероциклических соединений возрастает с каждым годом как с научной, так и с прикладной точки зрения. Производные азолов и пирролидинов являются структурными фрагментами природных алкалоидов и входят в состав многих лекарственных средств. В тоже время гидрированные производные азолов и других азотистых гетероциклов сравнительно малоисследованы.

Исследования последних лет показали перспективность изучения 3,5-замещенных тетрагидро- и дигидропиразолов, как достаточно эффективных и обладающих меньшей токсичностью аналогов физиологически активных производных пиразола. Однако, синтез большинства из них основывается на известных способах, описанных в литературе достаточно давно и имеющих ряд серьезных ограничений, затрудняющих получение производных пиразолидинов и пиразолинов, содержащих различные функциональные заместители в боковой цепи.

Использование *бис*-гетероциклических соединений пока ограничивается в основном синтезом основных цепных полимеров и применением в качестве бифункциональных лигандов. В настоящее время разработано достаточно большое число способов получения *бис*-гетероциклических структур, соединенных углеводородным мостиком различной длины:  $C(CH_2)_nC$ , где  $n \geq 1$ . В то же время методы получения непосредственно связанных *бис*-гетероциклов со связью C–C между ними пока разработаны недостаточно. Получение таких, несимметричных структур, в которых различные гетероциклы связаны между собой непосредственно, является важной задачей. В большинстве случаев, возможность построения одного гетероциклического ядра на основе другого весьма ограничена из-за неселективности конденсационных процессов и устойчивости используемых производных кислот, к внутримолекулярной конденсации.

В то же время обнаружено, что присутствие двух гетероциклических группировок вместе в одной молекуле часто положительно влияет на биологические профили образующихся физиологически активных молекул, причем это справедливо как для симметрично связанных систем, так и для соединений, не обладающих молекулярной симметрией.

Таким образом, поиск и разработка новых общих методов получения несимметричных *бис*-гетероциклических структур, в частности тетрагидро- и

дигидропиразолов, содержащих различные функциональные заместители в боковой цепи, весьма актуален.

### **Цель и задачи исследования.**

Целью настоящей работы является разработка препаративных способов получения новых функциональных производных пиразолидинов и пиразолинов-2, содержащих гидрофильные заместители в  $\alpha$ - или  $\beta$ -положении боковой цепи, а также соединений, содержащих в своем составе несколько гетероциклических ядер с различными функциональными группами, доступными для дальнейшей модификации.

Для достижения данной цели потребовалось решить следующие задачи:

Осуществить поиск и разработку новых препаративных методов синтеза *бис*-гетероциклических соединений, содержащих важные фармакофорные фрагменты индолов, пиразолов, пиразолонов, гидантоинов и тиогидантоинов.

Провести модификацию функциональных групп полученных соединений для расширения объектов изучения, а также поиск и разработку методов превращения функциональных производных пиразолидинов в соответствующие пиразолины-2, индолилпирролидонов в индолилтиопирролидоны, индолилпирролидины, оксипиразолидинов в полифункциональные производные пиразолидинов.

Разработать методы хроматографического разделения функционально замещенных пиразолидинов и пиразолинов-2 и выделить отдельные стереоизомеры пиразолинов-2.

Исследовать возможность проведения сопряженного присоединения по Михаэлю к 3-нитрометилпиразолидину для целого ряда непредельных соединений, в том числе и гетероциклических структур.

Осуществить дальнейшую функционализацию индолилпирролидин-2-онов путем введения их тиоиминиевых солей в реакции с различными СН-кислотами.

### **Научная новизна.**

Впервые показано, что амидоалкилирование является новым общим препаративным методом синтеза несимметричных азотистых, непосредственно связанных *бис*-гетероциклических соединений, включающих такие физиологически важные фрагменты гетероциклов как индолы, пиридины, аминопиразолы, пиразолоны, гидантоины и тиогидантоины.

Найдены и разработаны новые методы модификации функциональных групп полученных *бис*-гетероциклов, позволяющие существенно расширить набор новых

соединений. Разработан неизвестный ранее препаративный метод превращения функциональных производных пирозолидинов в соответствующие пирозолины-2 и индолилпирролидонов в индолилттиопирролидоны, оксипирозолидинов в полифункциональные производные пирозолидинов.

На основе доступных 3-нитрометилпирозолидинов найден и разработан метод получения новых соединений, в которых два различных гетероциклических ядра связаны между собой метиленовым мостиком. Получены производные 2-, 3-, 4-замещенных пиридинов, пирролидона и имидазола.

Найдены условия препаративного хроматографического разделения 5-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-3-метил-1-фенил-2-этилпирозолидина и 3-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-5-метил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пирозолов.

Впервые предложены различные, хроматографические методы выделения отдельных стереомеров на примере комплексных соединений 3-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-5-метил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пирозолов. Выделены оптически активные изомеры 3-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-5-метил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пирозола.

Исследовано взаимодействие 1-бензил-2-(индолил-3)-5-(метилтио)-3,4-дигидропирролидинийиодида с различными нуклеофильными агентами, и получены соответствующие, неизвестные ранее, производные нитрометана, малононитрила, нитроуксусного и циануксусного эфиров.

### **Практическая ценность.**

Разработанные методы амидоалкилирования алифатических и гетероциклических соединений под действием полуамидов ( $\alpha$ -гидроксиллактамов) имеют общий характер и позволяют получать разнообразные соединения, содержащие различные фармакофорные группы, что имеет большое значение для органической и медицинской химии. В частности, могут быть получены *бис*-гетероциклы с прямой связью C — C, содержащие в своем составе фрагменты индолов, оксиндолов, аминопирозолов, пирозолидонов, тиогидантоинов в комбинации с имидазолидин-2-онами, имидазолидин-2-тионами, пирролидин-2-онами и пирозолидинами.

Установлено, что полученные *бис*-гетероциклические производные 5-(индол-3-ил)имидазолидин-2-онов обладают противовоспалительной активностью в отношении клеток мышечной микроглии линии BV-2 (CVCL\_0182) и относительно

низкой токсичностью *in vitro*, что указывает на перспективность дальнейшей фармацевтической разработки данной группы соединений.

Найдены условия селективного и препаративного окисления 3- и 5-функциональных производных пиразолидинов, до соответствующих функциональных производных пиразолина-2, имеющих гидрофильный заместитель в боковой цепи.

Найден препаративный метод хроматографического разделения отдельных стереоизомеров производных пиразолидина, пиразолина-2 и их комплексных солей.

Использование методов, предложенных в настоящей работе, позволяет получать новые физиологические активные соединения для практического применения в медицине, сельском хозяйстве, а также органические красители, представляющие интерес в качестве компонентов лазеров, дисплеев, индикаторных устройств.

**Личный вклад автора.** Автор внес основной вклад в анализ литературных данных, обсуждение задач, решаемых в диссертационной работе, подготовку и проведение экспериментов, разработку методик синтеза новых соединений, интерпретацию полученных результатов и их обобщение, формулировку основных научных выводов, а также в написание научных публикаций и представление докладов по теме диссертации на конференциях различного уровня.

**Апробация работы.** Основные результаты работы были представлены на конгрессе International congress on heterocyclic chemistry, «KOST-2015» (Москва, 2015), Зимней школе по органической химии «WSOC-2016» (Красновидово, 2016), IX Международной конференции по химии нефти, (г.Баку, Азербайджан, 2016.), Кластере конференций «ОргХим-2016», (Санкт-Петербург, пос. Репино), XII Международной научной конференции «Актуальные проблемы химии», (Баку, Азербайджан., 2018). The Fifth International Scientific Conference Advances in Synthesis and Complexing, (Москва 2019), Markovnikov Congress on Organic Chemistry (Казань 2019).

**Публикации.** Основное содержание работы отражено в 11 публикациях, а именно: 2 – в научных журналах, рекомендованных ВАК, 8 – в тезисах сборников докладов научных конференций, 1 патенте.

Автор с благодарностью вспоминает своего учителя и наставника Свиридову Л.А., определившую направление и заложившую основу данного научного исследования, а также внесшую неоценимый вклад в обсуждение полученных результатов.

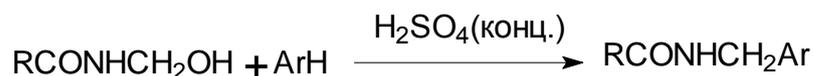
## 1. Литературный обзор

### Амидоалкилирование гетероциклических соединений

Многие биологически активные природные и синтетические объекты представляют собой органические молекулы, состоящие из одного или нескольких гетероциклических ядер. Особый интерес вызывают функциональные производные гетероциклов, содержащие в своем составе амидный или лактамный фрагмент. Подобные соединения находят практическое применение в медицине, сельском хозяйстве, а также во многих областях химии новых материалов. Более того, амиды и лактамы часто используются в качестве исходных субстратов и промежуточных продуктов в синтезе множества различных алкалоидов, обладающих ярко выраженными фармакологическими и каталитическими свойствами. Большинство подобных соединений может быть получено посредством реакции Манниха или подобных процессов с участием N-ацилиминиевых ионов.

Впервые реакция амидоалкилирования была описана Черняком в 1902 году [1]. Ему удалось провести конденсацию N-метилолфталимида с рядом ароматических соединений в олеуме. Три года спустя Айнхорн сообщил о введении в ароматическую молекулу амидометильной группы [2] (схема 1).

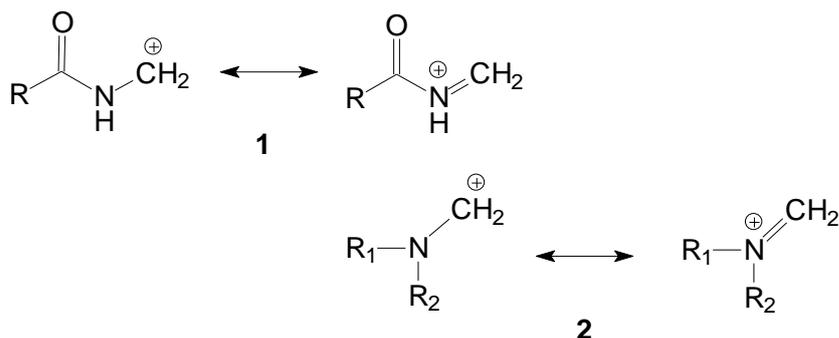
Схема 1



Реакция амидоалкилирования представляет собой существенное расширение реакции Манниха. В ароматическом ряду последняя приложима лишь к фенолам или близким по нуклеофильности соединениям, тогда как амидоалкилирование возможно для систем, считающихся довольно слабыми нуклеофилами, например, бензойной кислоты. Причина этого в том, что N-ацилметилениминиевый ион (1) проявляет большую электрофильную активность, чем метилениминиевый ион (2) [1] (схема 2).

Существует много амидоалкилирующих реагентов, обладающих различными свойствами и реакционной способностью, однако в целом всех их можно отнести к слабым электрофилам. Поэтому в реакцию амидоалкилирования вступают, в основном, ароматические соединения с донорными заместителями.

## Схема 2



Варьируя заместитель R, мы можем в широких пределах регулировать активность амидоалкилирующих агентов. Дисбах [3] в 1940 году провел исследование по сравнению активности различных N-метилоламов. Исследуемые амидоалкилирующие реагенты типа  $RR^1NCH_2OH$  вводились в реакции с ароматическими соединениями разной нуклеофильности. Полученные им данные приведены в таблице 1. В ячейках указаны положения в ароматической молекуле, по которым идет реакция.

Таблица 1.

ArH \ Ar'R	<i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CO) <sub>2</sub> N-	CCl <sub>3</sub> CONH-	CHCl <sub>2</sub> CONH-	PhCONH-
1,3-диметилантрахинон	4	4	-	не идет
фенантрахинон	2; 2,7	2; 2,7	2	-
2,4-диметилбензофенон	5; 3,5	5	-	-

Таким образом, в ряду N-гидроксииметиламинов можно записать некоторый ряд активностей для реакции в сернокислой среде:  $o\text{-C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2\text{NCH}_2\text{OH} > \text{CCl}_3\text{CONHCH}_2\text{OH} > \text{CHCl}_2\text{CONHCH}_2\text{OH} > \text{PhCONHCH}_2\text{OH}$ .

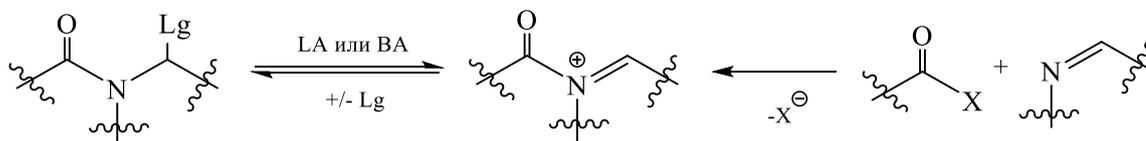
Первоначально реакция проводилась в среде конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, что ограничивало диапазон ее применения [1]. Позднее стали применяться относительно более мягкие катализаторы, такие как спиртовой раствор HCl, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, BF<sub>3</sub> или безводный AlCl<sub>3</sub>.

### Методы получения N-ацилиминиевых ионов

В современной синтетической органической химии реакции с участием N-ацилиминиевых ионов стали одними из наиболее эффективных методов создания углерод-углеродной связи [4-12]. Присоединение к N-ацилиминиевым ионам, в целом ряде случаев, является ключевой стадией в получении природных и синтетических полициклов [13]

Как правило, N-ацилиминиевые ионы образуются *in situ* в растворе после кислотной обработки  $\alpha$ -галоген-,  $\alpha$ -гидрокси-,  $\alpha$ -ацетокси-,  $\alpha$ -алкилокси-,  $\alpha$ -арилокси-,  $\alpha$ -алкилтио-,  $\alpha$ -арилтио-,  $\alpha$ -арилсульфонил- и  $\alpha$ -бензотриазолиламидных производных [14-18] (схема 3).

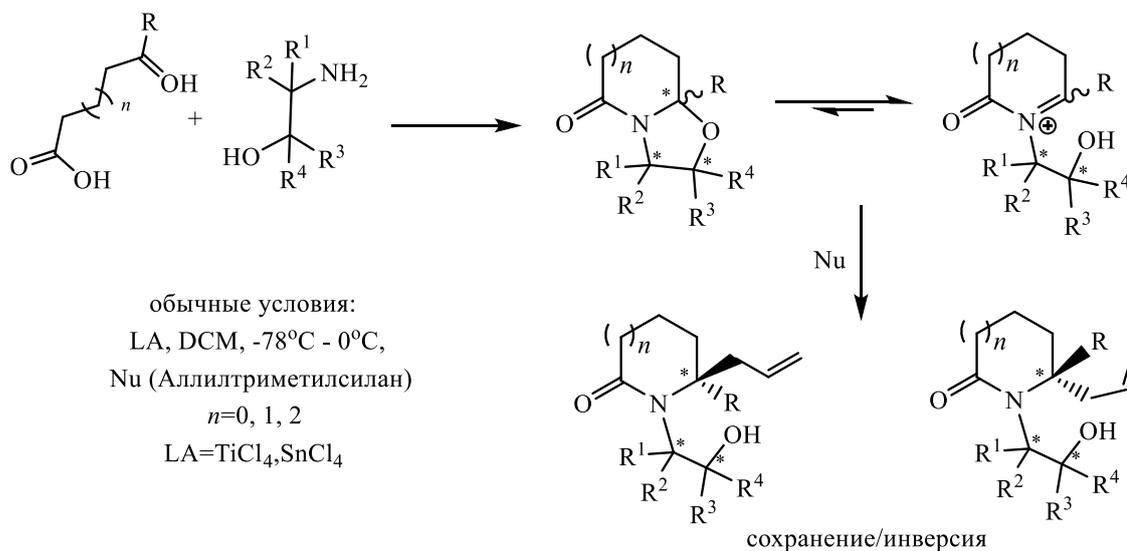
Схема 3



Lg - (уходящая группа) = галоген, OR, OAr, OCOR, Bt (бензотриазол), SAr, SO<sub>2</sub>Ar, NHCOR, etc.  
Образование N-ацилиминиевых ионов из амидов

Помимо классических подходов, в современной синтетической практике также используют следующие методы генерации подобных реакционноспособных частиц: расщепление N, O-бициклических лактамов в кислых средах (схема 4) [19-21]; диполярная циклизация с получением изоксазольных [22-24] и изотиоксазольных ионов [25-27] (схема 5); электрохимическое декарбоксилирование  $\alpha$ -аминокислот, описанное Т. Шоно в 1980-е годы [28-33], в том числе декарбоксилирование производных пироглутаминовых кислот в кислых условиях (схема 6) [34-36] или при помощи разложения орто-дiazобензамидов под действием одновалентной меди [37,38].

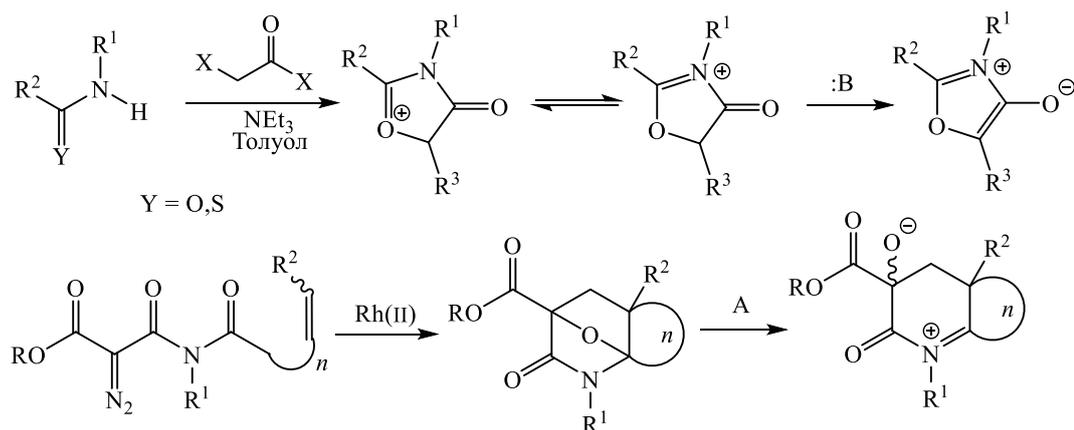
Схема 4



обычные условия:  
LA, DCM, -78°C - 0°C,  
Nu (Аллилтриметилсилан)  
 $n=0, 1, 2$   
LA=TiCl<sub>4</sub>, SnCl<sub>4</sub>

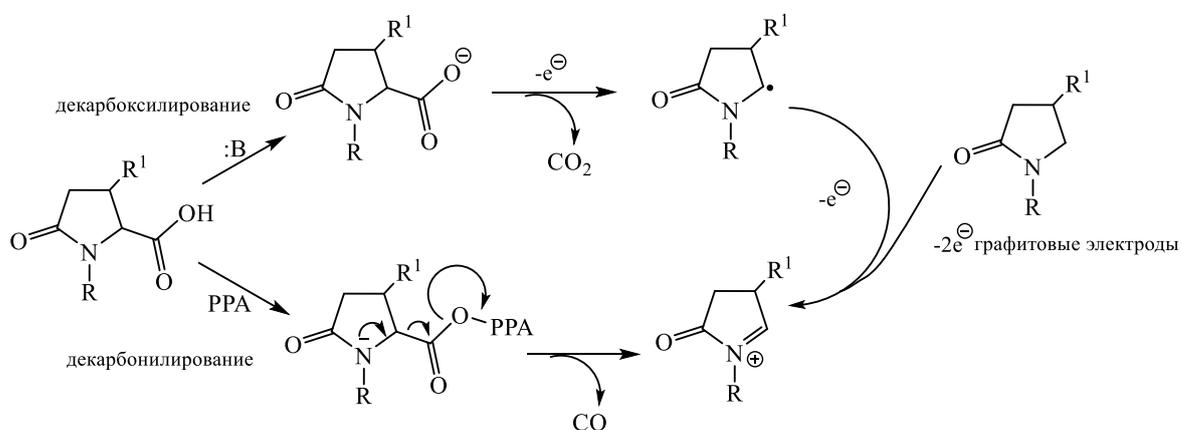
Использование N,O-бициклических лактамов для генерации N-ацилиминиевых ионов

## Схема 5



Образование изоксазольных и изотиоксазольных ионов

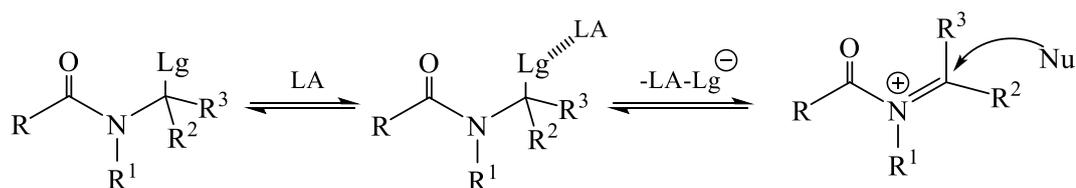
## Схема 6



Наличие электронно-насыщенной карбонильной группы в  $\alpha$ -положении по отношению к атому азота, способной к делокализации положительного заряда обеспечивает стабильность N-ацилиминиевых катионов, что, в конечном итоге, обуславливает их высокую реакционную способность.

Как упомянуто выше (схема 3), наиболее широкое распространение получила кислотнo-катализируемая активация предшественников катионов N-ацилиминия (схема 7):

## Схема 7



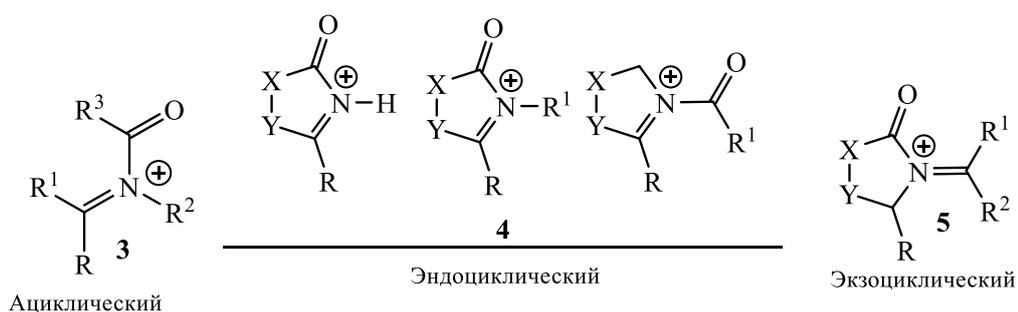
образование N-ацилиминиевых ионов при помощи кислот Льюиса (LA)

В большинстве случаев используются протонные кислоты (ВА:  $\text{HCO}_2\text{H}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , трифторуксусная кислота (TFA), *p*-толуолсульфокислота (PTSA),  $\text{MeSO}_3\text{H}$ , и т. д.) и кислоты Льюиса (LA:  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$  и т. д.). Также применение находят галогениды металлов:  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{ZnBr}_2$ ,  $\text{MgBr}_2$  или  $\text{LiClO}_4$  [39-41].

При этом поиск и разработка новых каталитических систем остается актуальной задачей. Особое внимание уделяется изучению возможности использования «нетрадиционных» суперкислот Льюиса [42-45], проведение реакции с соблюдением принципов "зеленой химии" (микроволновая активация без участия растворителей, использование нетоксичных или малотоксичных растворителей, проведение реакции в воде и т. д.) [46-47], а также возможность проведения асимметрического синтеза (с использованием хиральных 1,10-би-2-нафтол (BINOL) производных фосфорных кислот, хиральных тиомочевин и т. д.) [49].

Кроме того, особый интерес для исследователей представляет изучение связи реакционной способности ионов N-ацилиминия с их структурой и природой заместителей  $\text{R}$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  (схема 7). Выделяют три типа N-ацилиминиевых ионов: ациклический (**3**) (тип 1), эндоциклический (**4**) (тип 2) и экзоциклический (**5**) (тип 3) (схема 8). Наиболее изученными на сегодняшний день, являются пятичленные эндоциклические системы. В литературе встречаются многочисленные примеры их использования для регио- и стереонаправленного образования C–C связей в синтезе функциональных производных природных соединений [4-13].

Схема 8



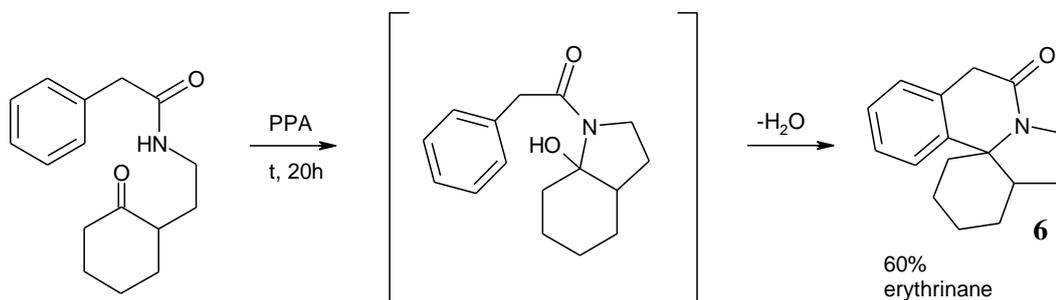
Большинство описанных ионов N-ацилиминия, содержат по меньшей мере один атом водорода в  $\alpha$ -положении по отношению к амидному фрагменту. Третичные ионы N-ацилиминия практически не встречаются в литературе, что, вероятно, связано с их труднодоступностью, а также ввиду нестабильности гидросилактамных предшественников [49, 50].

## Синтез природных соединений и биологических объектов

Для синтеза множества биологических объектов часто используется внутримолекулярная конденсация полуаминала с  $\pi$ -донорными ароматическими фрагментами. На сегодняшний день это один из наиболее практичных методов синтеза конденсированных систем ряда изохинолинов, изоиндолов, бензазепинов и алкалоидов на их основе.

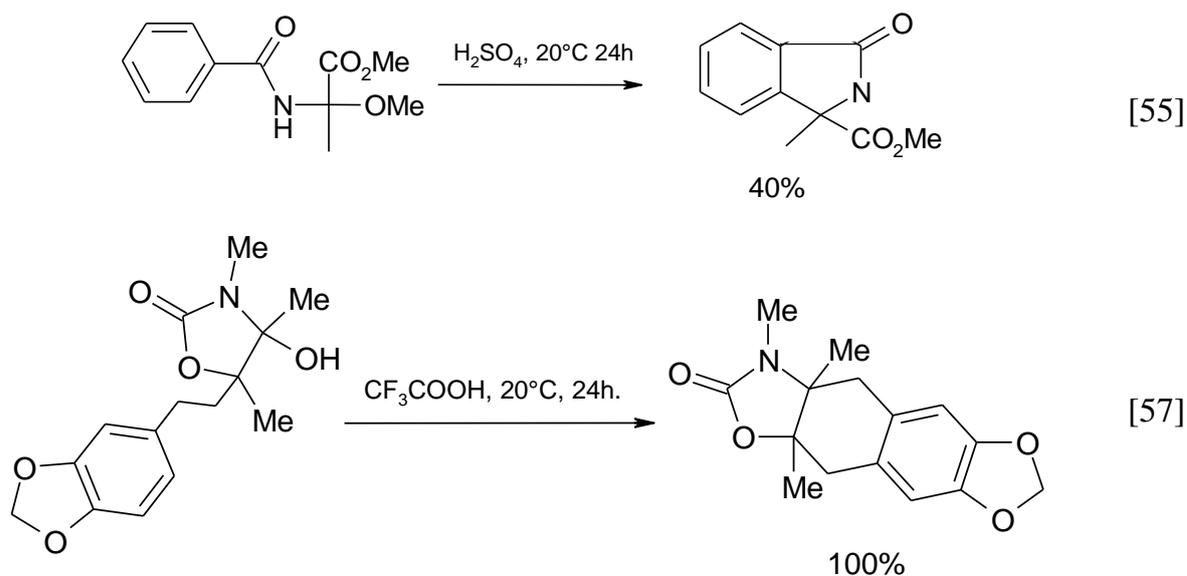
Подобная циклизация впервые была описана в 1953 году в синтезе эритрина **6** [51]. Образование полуаминала в этом случае происходит *in situ* (схема 9).

Схема 9



В качестве реагентов используют полифосфорную [52, 53, 54], серную [55], трифторуксусную [56, 57] (схема 10). кислоты, хлористый тионил [58], а также кислоты Льюиса [59, 60, 61, 63].

Схема 10

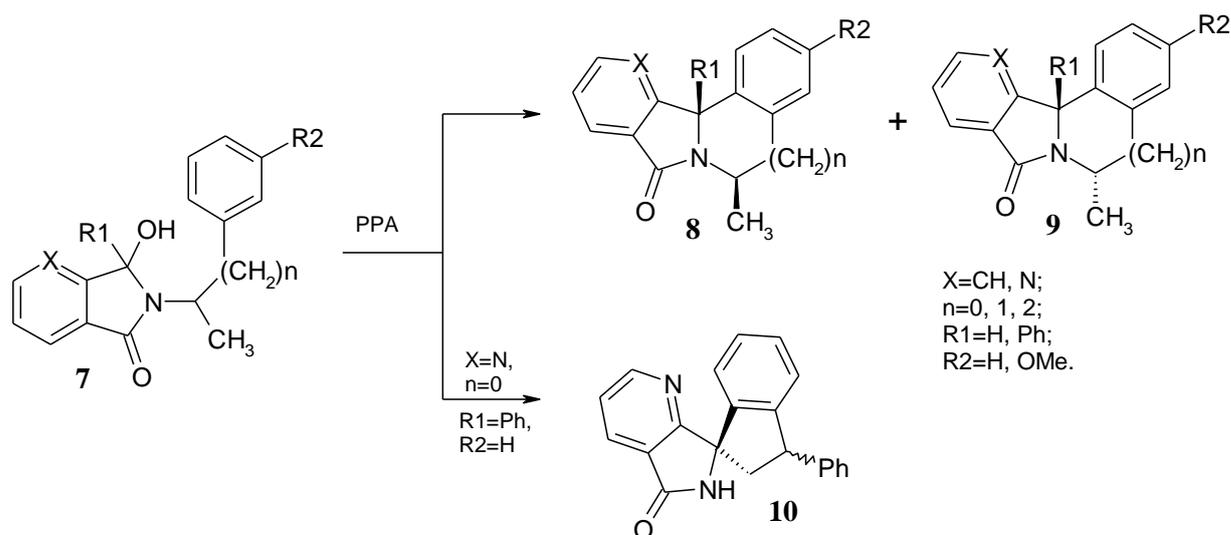


Обработка полифосфорной кислотой 3-гидроксифталимидов и их аза-аналогов **7**, содержащих арильные заместители в боковой цепи при атоме азота, приводит к

получению диастереомерных смесей соответствующих продуктов внутримолекулярной циклизации **8** и **9** (схема 11).

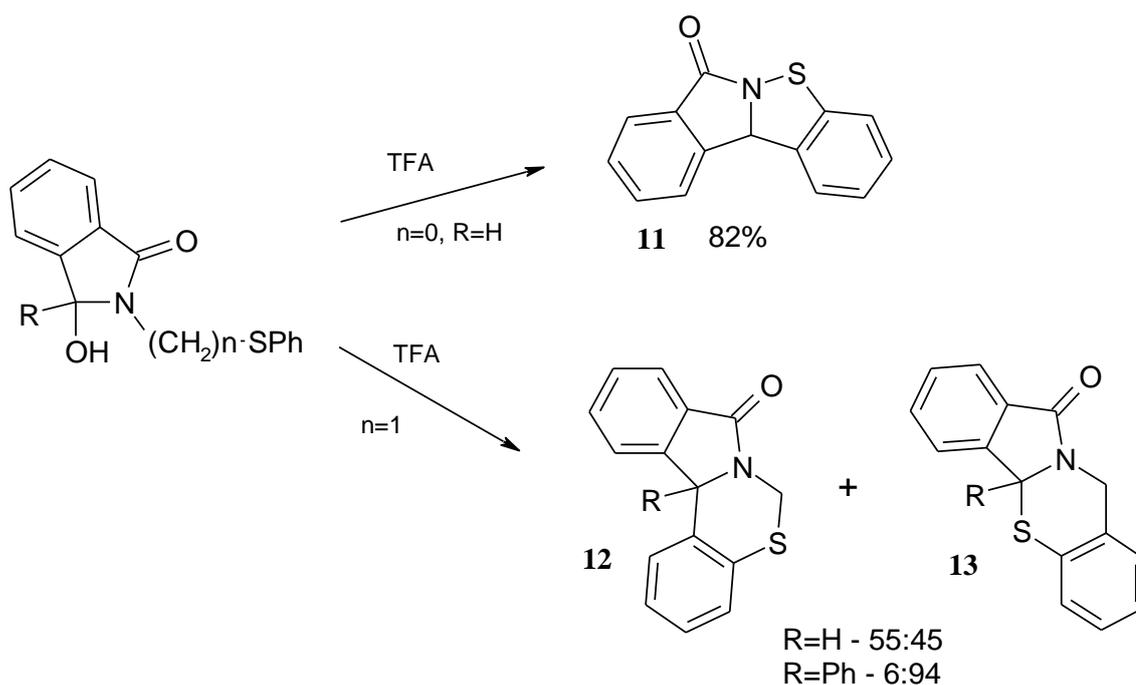
Увеличение длины боковой цепи ( $n = 2$ ) и понижение силы нуклеофила, в общем случае, приводит к уменьшению выхода продуктов конденсации ( $R_2 = H$ ) [59]. Однако 3-фенил-3-гидроксипиридинкарбоксимид ( $R_1 = Ph$ ) с N-фенилэтильной группой ( $n = 0$ ,  $R_2 = H$ ), в этих условиях, в качестве исключения, претерпел необычную перегруппировку в спиролактам **10**.

Схема 11



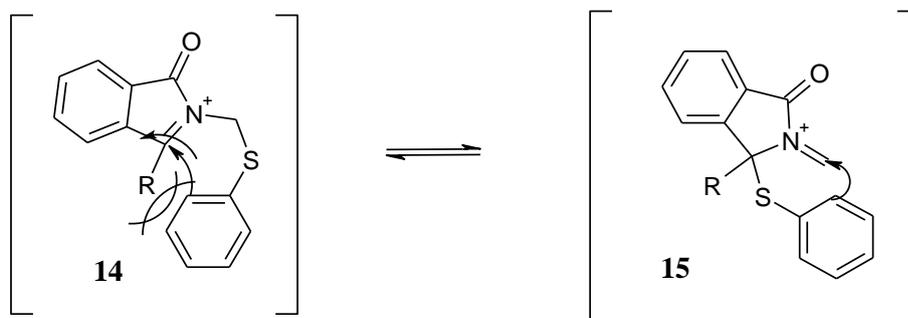
Наличие фенилтиометильного заместителя у атома азота 3-гидроксифталимидов позволяет получать изомерные изоиндоло[1,3]бензотиазиноны **12,13** [63] (схема 12).

Схема 12



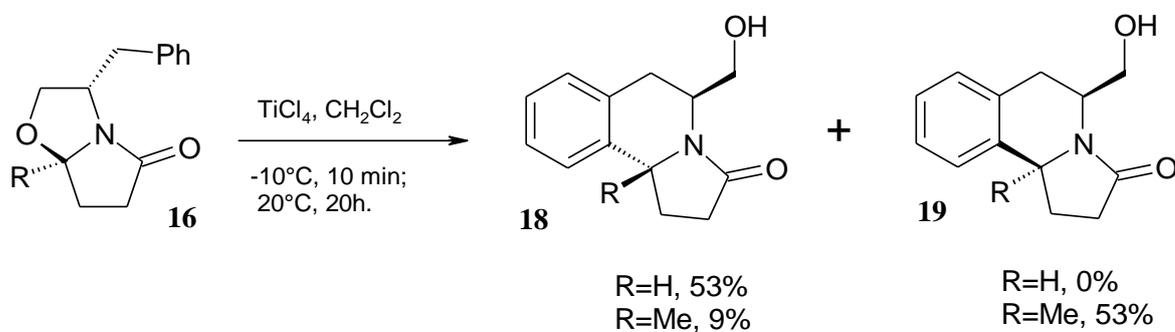
Ключевая стадия процесса, представляет собой изомеризацию промежуточного эндоциклического иминиевого иона **14** в экзоциклический **15** в результате переноса тиофенильной группы на полуаминальный атом углерода (схема 13). Объемный заместитель в полуаминальном центре ( $R = Ar$ ) увеличивает выход продукта перегруппировки.

Схема 13

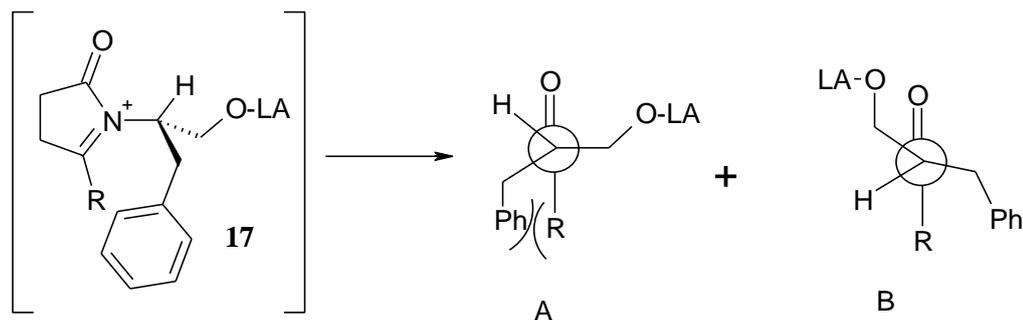


Известны примеры стереоселективной рециклизации хиральных эндоциклических аминоэфиров, ключевой стадией в которой выступает внутримолекулярное амидометилирование [59-62] (схема 14). Воздействие кислот Льюиса ( $TiCl_4$ ,  $SnCl_4$ ,  $TMSOTf$ ) на пергидропирролоксазолы **16**, не содержащие заместителей при мостиковом атоме углерода ( $R = H$ ), приводит к гетеролизу связи  $C-O$  и образованию открытого иминиевого катиона **17**. Внутримолекулярная атака фенильного заместителя по электрофильному центру такого катиона происходит в конформации (A), в которой LA-гидроксиметильная группа и амидный атом кислорода максимально удалены друг от друга, что в итоге определяет конфигурацию продукта. Так, из 2,4-(*SS*)- замещенного оксазола **16** был получен энантимерно чистый (*SR*)-гексагидропирролоизохинолин **18** [59]:

Схема 14



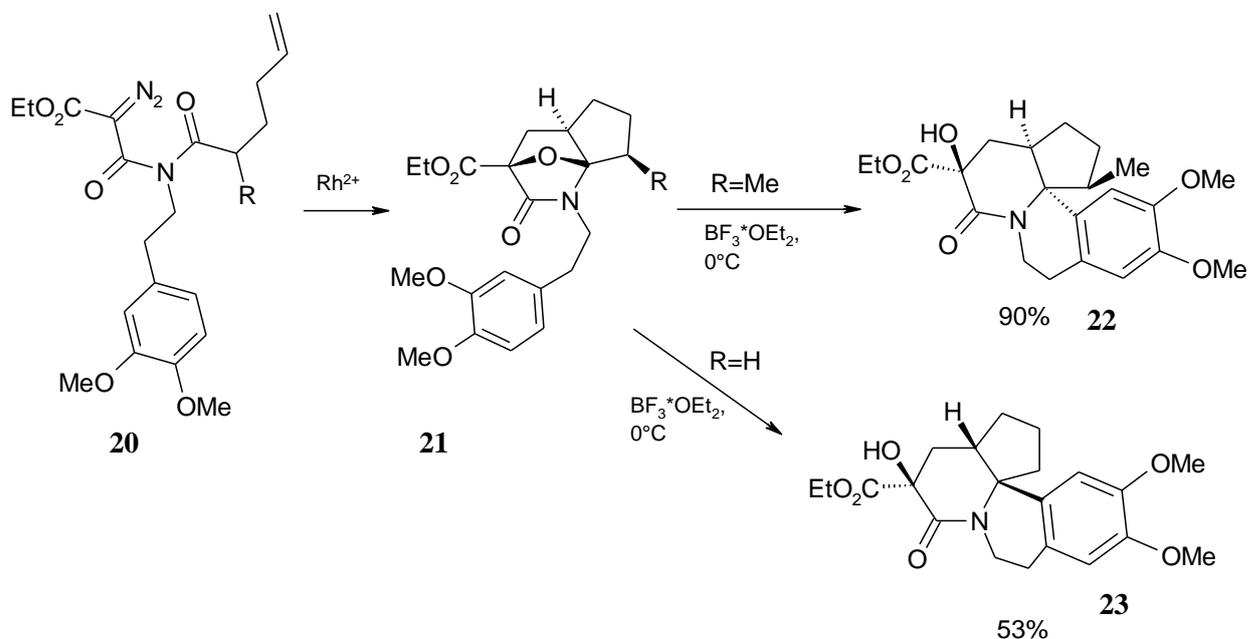
## Схема 14 (продолжение)



Однако, при использовании в качестве исходного соединения метильного гомолога ( $R=CH_3$ ), стерическое отталкивание двух, приблизительно равных по объему бензильной и метильной групп, затрудняет реализацию конформации **A**. Поэтому циклизация в основном протекает в конформации **B** с преимущественным образованием (*SS*)- мажорного продукта **19**.

Падва с сотрудниками осуществил синтез эритринов **22**, **23** путем тандемной сборки линейных диазоамидов через стадии циклизация – циклоприсоединение – внутримолекулярное амидоалкилирование [60] (схема 15). В присутствии родиевого катализатора диазоамид **20** дает трициклический полуаминаль **21**, обработка которого эфиром трехфтористого бора приводит к образованию тетрациклического лактама.

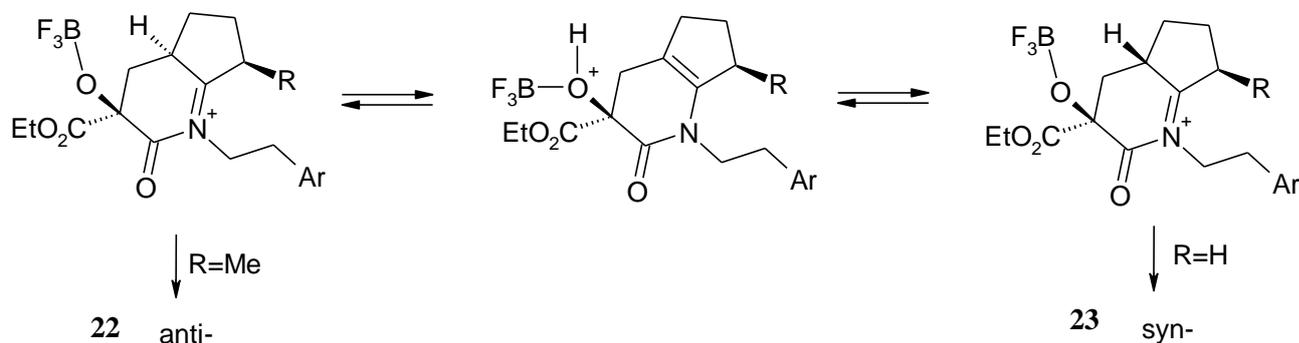
## Схема 15



В случае полуаминала, содержащего в  $\alpha$ -положении амида метильную группу ( $R = CH_3$ ) циклизация приводит к ожидаемому *анти*-аддукту **22** (схема 16), однако для

незамещенного трициклического соединения ( $R = H$ ) наблюдалась инверсия конфигурации углеродных атомов при мостиковой связи (*син*-аддукт) **23**:

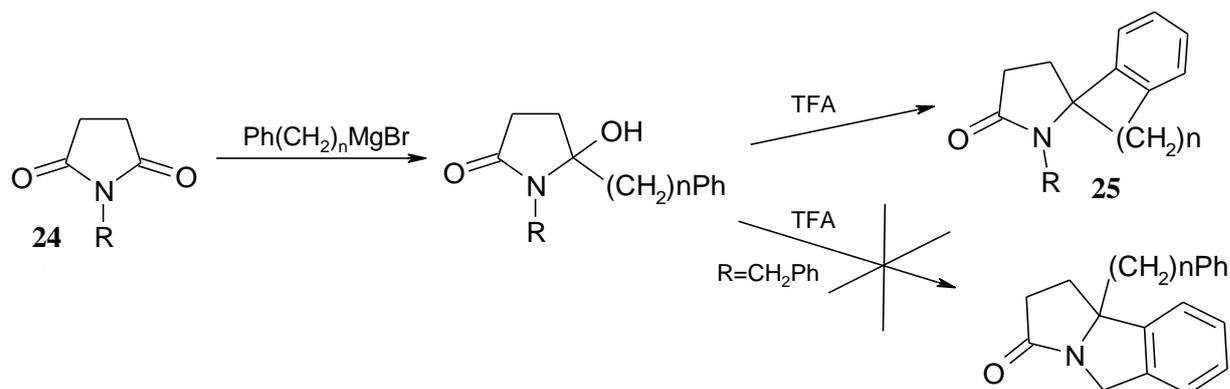
Схема 16



Авторы полагают, что стадия циклизации лимитирует процесс, поэтому обратимое внутримолекулярное депротонирование промежуточного иминиевого катиона приводит к образованию термодинамически более стабильного *син*-аддукта **23** в случае пространственно не затрудненного катионоидного интермедиата ( $R = H$ ).

Внутримолекулярное замещение в полуаминальных системах удобно использовать для синтеза различных спиросистем **25** [59, 64] (схема 17). Исходными субстратами для такой циклизации могут служить продукты взаимодействия лактамов **24** с соответствующими реактивами Гриньяра.

Схема 17



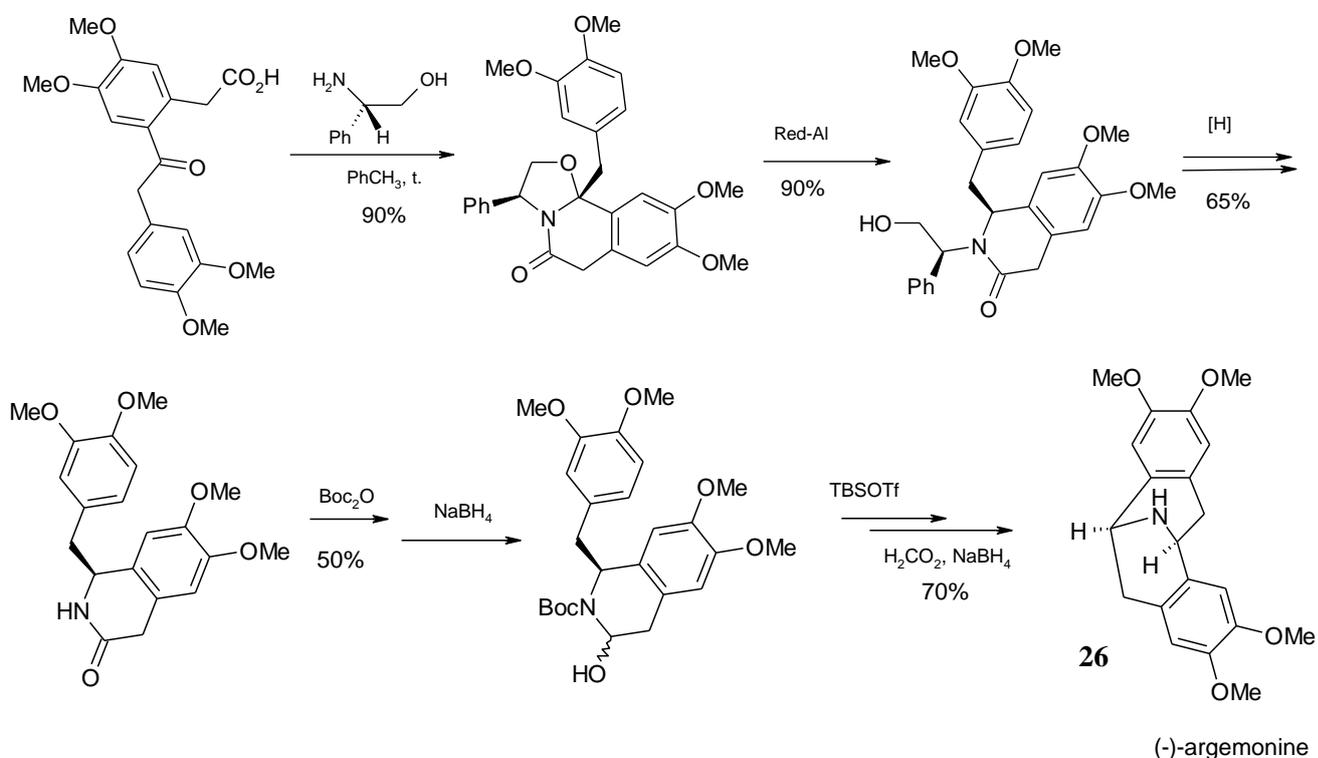
<b>n</b>	2	2	3	3
<b>R</b>	Me	CH <sub>2</sub> Ph	Me	CH <sub>2</sub> Ph
<b>Выход, %</b>	69	37	25	35

Отметим, что даже в случае производного сукцинимиды, обладающего еще одним реакционноспособным центром для атаки нуклеофила в качестве которого может

выступать фенильный заместитель при атоме азота ( $R = \text{CH}_2\text{Ph}$ ), образование спиро продукта оказывается предпочтительнее [65].

Использование подобного подхода особенно эффективно для проведения стереонаправленного синтеза различных природных соединений. Stereoхимия продуктов в этом случае однозначно определяется положением нуклеофильного фрагмента относительно плоскости цикла. Ниже приведена схема полного синтеза (-)-аргемонина **26** (схема 18), на заключительной стадии которого происходит стереоселективное замыкание скелета целевого алкалоида посредством внутримолекулярного амидоалкилирования диметоксибензильной группы [66].

Схема 18



В циклизацию вступает промежуточный N-ацилиминиевый катион, содержащий  $\alpha$ -углеродный хиральный центр у заместителя при атоме азота, определяющего стереохимический результат реакции. Поэтому конфигурация исходного полуаминального центра здесь не играет роли.

### Амидоалкилирование гетероциклических соединений

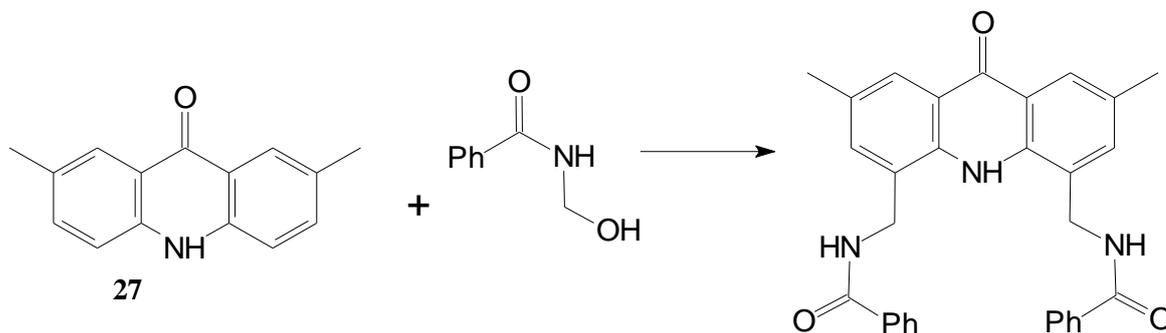
Особый интерес представляет C-амидоалкилирование гетероциклических систем. Ранее обзоров по данной теме не публиковалось, однако известно несколько общих обзоров [1, 4-12], посвященных реакциям амидоалкилирования по атому углерода. Ниже

проанализированы примеры использования данной реакции для различных классов гетероциклических соединений.

### 1) Пиридин и его конденсированные производные

Известно, что пиридины малоактивны в реакциях электрофильного замещения. Возможно поэтому единственным из семейства пиридинов, подвергавшихся амидоалкилированию, долгое время оставалось его конденсированное производное – акридин [1]. Амидометилирование проводилось N-гидроксиметилбензамидом и N-гидроксиметилхлорацетамидом в концентрированной серной кислоте [67]. Интересны также более поздние работы, где акридин подвергался амидометилированию N-гидроксиметилфталимидом [68]. Реакция идет, в основном, по 4-ому положению бензольного кольца, но получается и небольшая примесь 2-замещенного акридина. В случае двукратного избытка N-гидроксиметилфталимида реакция протекает при стоянии в течение недели с образованием 4,5-дизамещенного продукта [69]. Выходы в обоих случаях составляют 50–60%. N-Гидроксиметилхлорацетамид реагирует с акридином с образованием монозамещенного продукта с выходом 59%, а менее активный N-гидроксиметилбензамид дает выход около 30% [68]. Впрочем, даже он хорошо реагирует с более активным аналогом акридина: 2,7-диметил-9-оксоакридином [70] **27**. Выход при этом составляет 90% (дизамещенный продукт), а при использовании N-гидроксиметилфталимида он приближается к 100% [70] (схема 19).

Схема 19

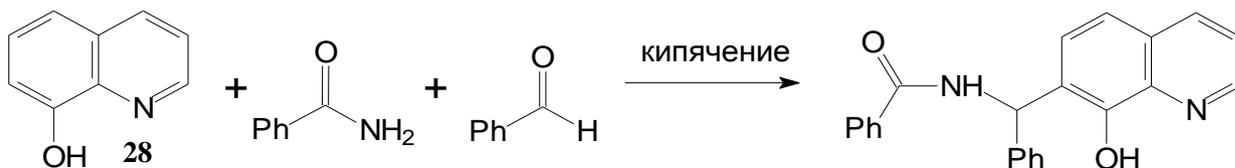


В литературе известен ряд публикаций, касающихся амидоалкилирования производных хинолина с донорными заместителями [2, 3, 71]. В одной из ранних работ [71] рассматривается амидоалкилирование 6-оксихинолина, 8-оксихинолина и 2-окси-6-метокси-4-метилхинолина. Реагентом служит N-гидроксиметилбензамид в концентрированной серной кислоте. В более поздних публикациях в качестве реагента

используется N-гидроксиметил-3,5-дихлор-2-гидроксибензамид [72] и N-гидроксиметил-3,5-дибром-2-гидроксибензамид [73]. При этом 8-оксихинолин реагирует по положению 5.

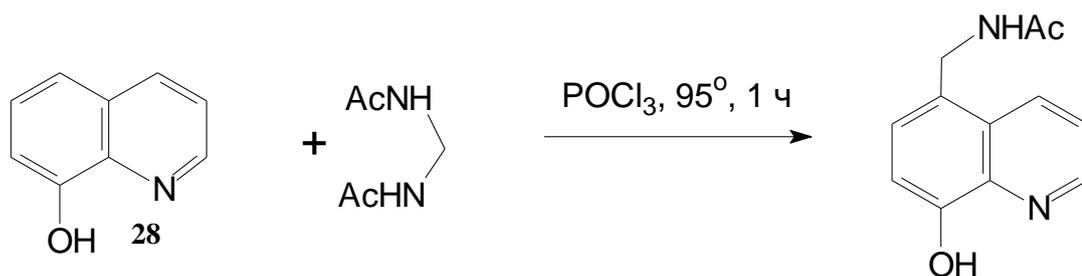
Существует простой способ провести амидоалкилирование 8-оксихинолина в положение 7 [74] кипячением 8-оксихинолина **28** и бензамида в бензальдегиде. Катализатор при этом не требуется, а выход составляет 50% (схема 20):

Схема 20



Другая реакция оксихинолинов это – амидоалкилирование 8-оксихинолина **28** метилен-бис-ацетамидом, которая при нагревании с  $\text{POCl}_3$  проходит с выходом около 90% [75] (схема 21):

Схема 21

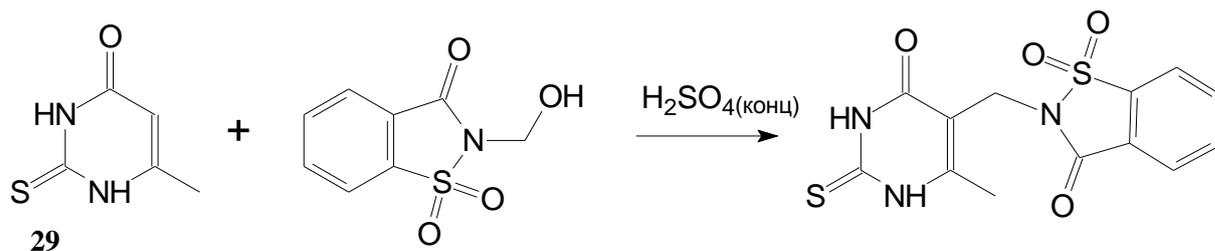


В реакцию амидоалкилирования в концентрированной серной кислоте вступает и сам хинолин [76]. Однако, в силу пониженной нуклеофильности ароматической системы, выход получается еще более низкий. Кроме того, процесс дает эквимольное соотношение продуктов реакции по 5- и 8-положениям бензольного кольца.

## 2) Пиримидины и пиримидоны

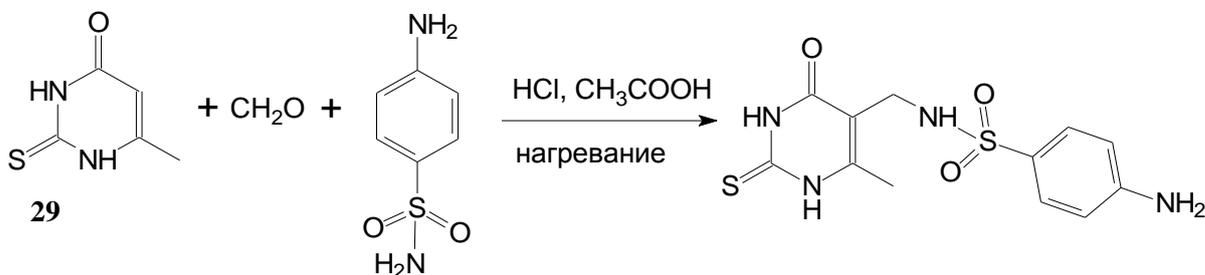
В ранней работе [77] сообщалось о успешном осуществлении амидоалкилирования 4-метил-2-тиоурацила **29**. Реакции проводились в концентрированной серной кислоте, в качестве реагентов были взяты N-гидроксиметилбензамид, N-гидроксиметилфталимид и N-метилолсахарин (схема 22):

## Схема 22



Вскоре в другой работе тех же авторов [78], использовался другой метод амидоалкилирования. В нём была применена интересная модификация реакции Черняка - Айнхорна, где в качестве реагента выступали сульфамиды в смеси с формальдегидом (схема 23).

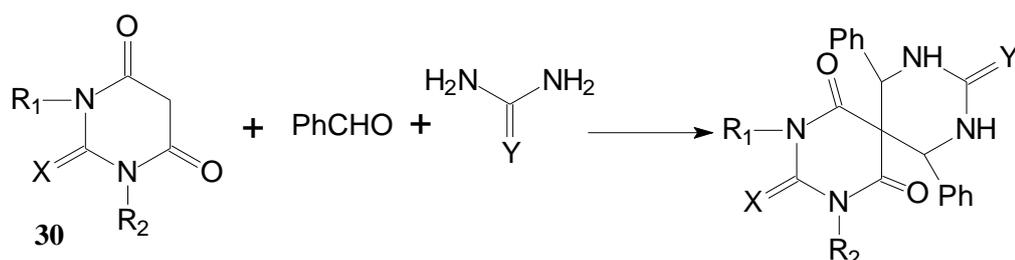
## Схема 23



При этом первоначально *in situ* образуется N-гидроксиформамид, который реагирует по 5-положению урацила [79]. Реакция идет при нагревании в смеси уксусной и соляной кислот в соотношении 4:1 [78,79].

Для урацил-6-онов **30** описаны реакции с алкилиден-бис-мочевинами, аналогичные описанным для пиразолонов. Они протекают при кипячении в ледяной уксусной кислоте с высокими выходами (около 90%) [80]. Кроме того, для урацил-6-онов **30** и 2-тиоурацил-6-онов протекает аналогичная реакция, только вместо специально приготовленной алкилиден-бис-мочевины может использоваться и непосредственно смесь соответствующего альдегида и мочевины (тиомочевины) в соотношении 2:1. При этом выход в большинстве случаев превышает 90% [81, 82] (схема 24).

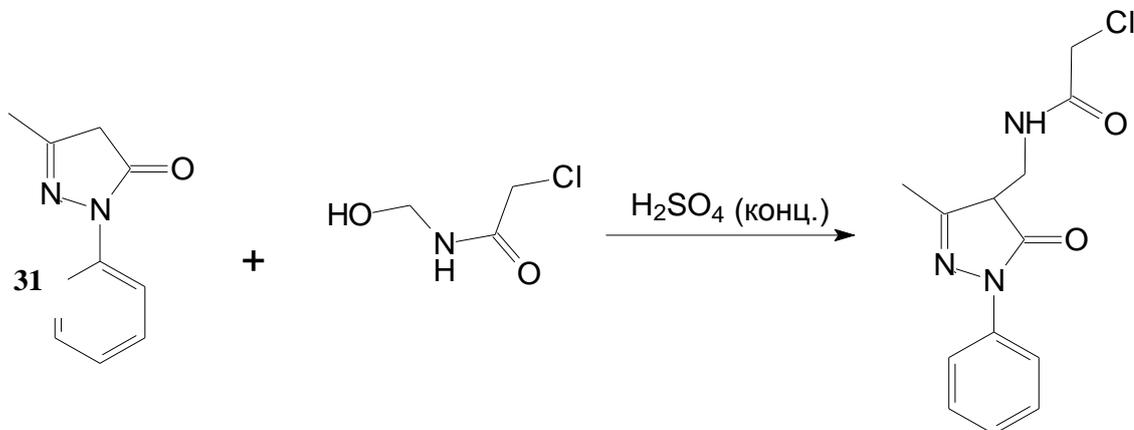
## Схема 24



### 3) Пиразолоны и пиразолы

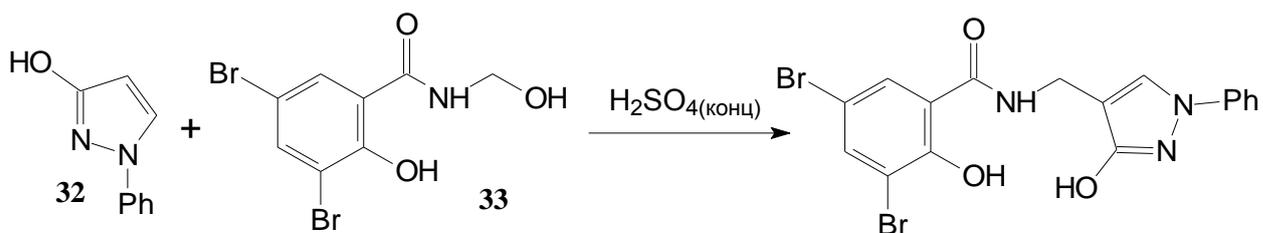
Первый гетероцикл, к которому была применена реакция амидометилирования, это 3-метил-1-фенил-пиразол-5-он **31**, с которым работал еще Айнхорн [2] (схема 25).

Схема 25



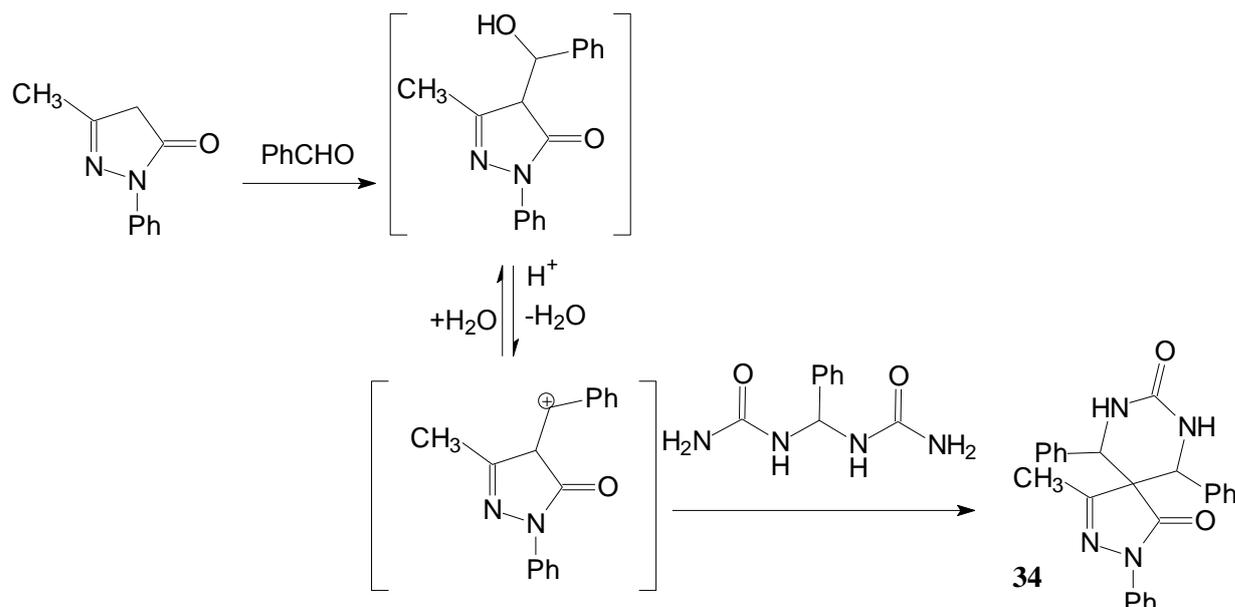
Позднее эта реакция в более мягких условиях (смесь фосфорной и уксусной кислот,  $\text{AlCl}_3$  в уксусной кислоте) [83, 84] была распространена на 2,3-диметил-1-фенилпиразол-5-он **32** (антипирин). Также известно амидометилирование антипирина **32** и пикролоновой кислоты (3-метил-1-(*n*-нитрофенил)пиразол-5-она) *N*-гидроксиметилбензамидом **33** в концентрированной серной кислоте [85] (схема 26). Сходным образом реагируют и 5-незамещенные оксипиразолы [86]:

Схема 26



В 70-х годах советские химики В. П. Мамаев и М. А. Михалева выпустили ряд статей, посвященных химии пиримидинов [87-89], где авторы на примере нескольких пиразолонов, в том числе и 3-метил-1-фенилпиразол-5-она, рассматривали следующее превращение, аналогичное реакции Бидженелли [90] (схема 27):

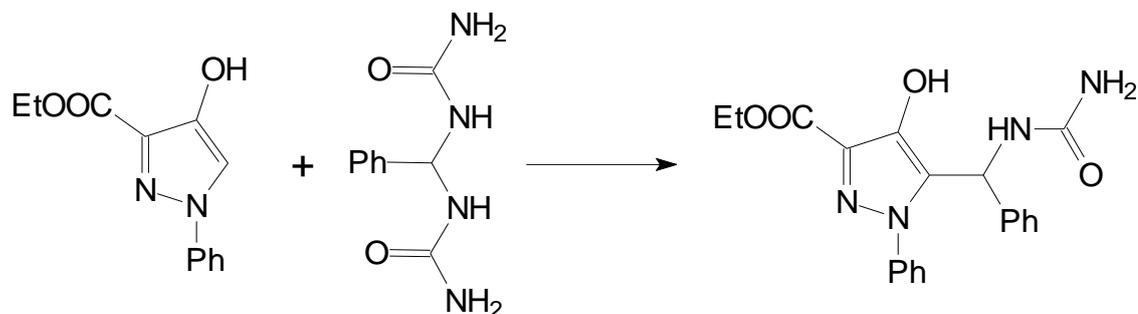
## Схема 27



Авторы предположили, что бензальдегид, образовавшийся в результате гидролиза бензилиден-*бис*-мочевины, реагировал с пиразолоном давая аддукт от которого отщеплялась вода, и образовавшийся карбокатион атаквался концевым атомом азота бензилиден-*бис*-мочевины, с последующим завершением процесса внутримолекулярным амидоалкилированием, уходящей группой в котором является фрагмент мочевины. Реакция идет в течение трех часов при 100 – 115°C в *n*-бутаноле, содержащем сухой хлористый водород. Выход для разных пиразолонов колеблется от 25 до 50 %, наибольший выход достигнут для 1,2-дифенилпиразол-3,5-диона **34**.

Другие пиразолы реагируют с *бис*(алкилиден)мочевинами иначе – последние выступают непосредственно амидоалкилирующими агентами. Если положение 4 пиразольного цикла занято, а положение 5 свободно, то при кипячении в ледяной уксусной кислоте реакция идет следующим образом [91] (схема 28):

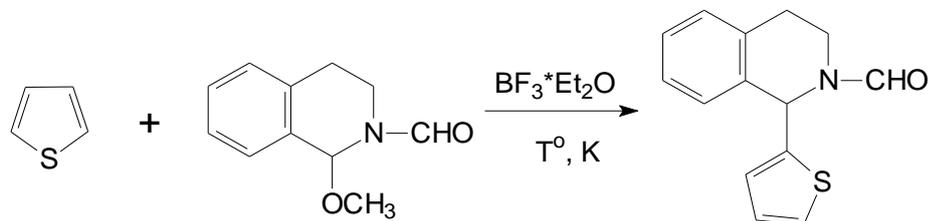
## Схема 28





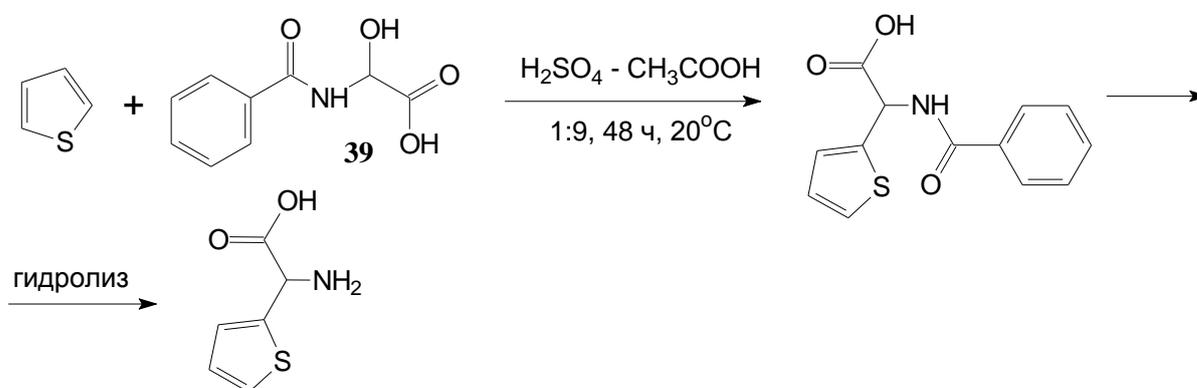
эти реакции исследовались на примере тиофена (схема 31). В качестве катализатора использовали эфират трехфтористого бора. Избыток тиофена использовали в качестве растворителя, реакция шла при кипячении реакционной смеси. Выход составил 48 - 73%.

Схема 31



К тиофенам также был применен интересный метод амидоалкилирования, в котором реагентом служит производное глиоксиловой кислоты **39** [98] (схема 32).

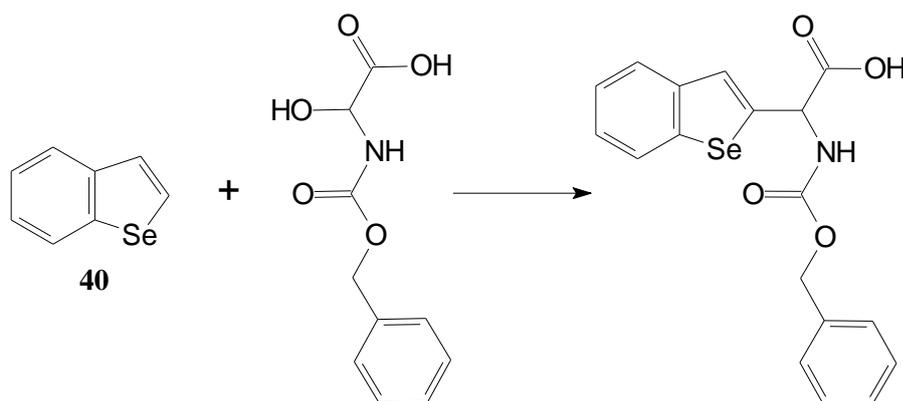
Схема 32



Был достигнут выход 92%. Ценность этого метода заключается в возможности с высоким выходом получать неприродные  $\alpha$ -аминокислоты. В другом варианте использовали ацетильный аналог вышеприведенного агента в 98%-й фосфорной кислоте при  $45^\circ\text{C}$ , но выход был вдвое меньше.

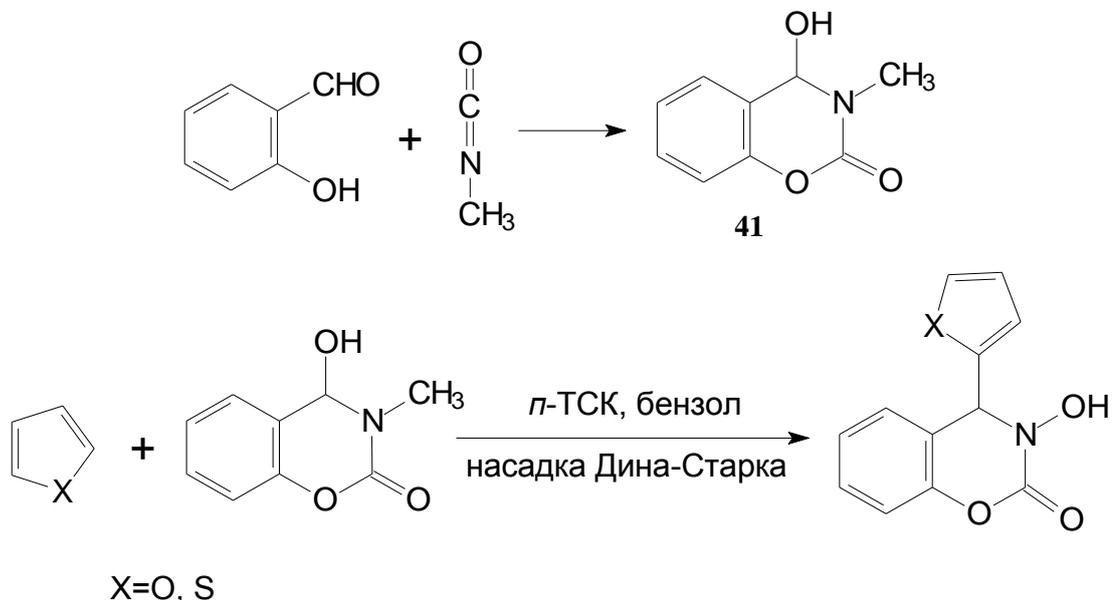
Аналогично реагирует 1-бензоселенофен **40** [99]. Катализатор – также смесь серной и уксусной кислот (схема 33).

Схема 33



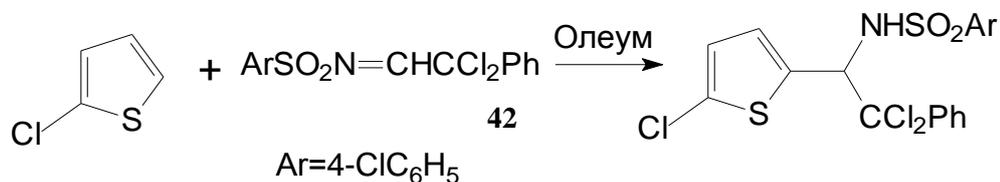
Циклические карбаматы **41** также используют в качестве агентов амидоалкилрования. Они образуются при электрофильной атаке атома углерода изоцианата по гидроксильной группе салицилового альдегида с последующей циклизацией (схема 34):

Схема 34



Катализатором служит *n*-толуолсульфокислота, реакция идет при азеотропной отгонке воды с высокими (82–94%) выходами как для тиофена, так и для фурана [100]. Для тиофенов известны реакции и с *N*-алкилиденсульфидами **42** (схема 35) [101, 102]. Тиофен устойчив к кислотам и обладает относительно низкой нуклеофильностью, поэтому для проведения с ним соответствующих реакций в качестве катализатора используется олеум.

Схема 35



Выходы при этом колеблются от 58 до 73% в зависимости от методики.

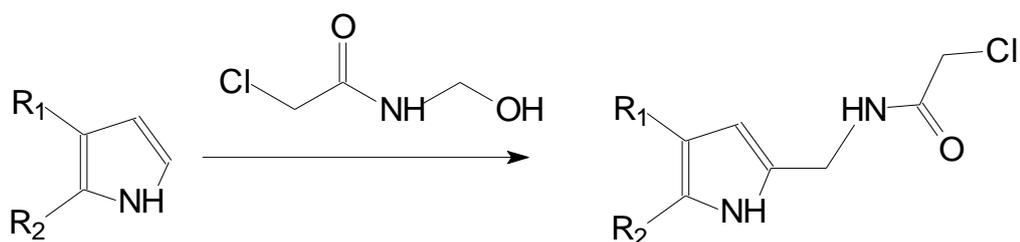
## 5) Пирролы

Если для многих гетероциклов катализ концентрированной серной кислотой достаточно эффективен, то для пирролов такая реакционная среда неприемлема. Еще в 1925 году Фишер и Неницеску опубликовали статью [1], где замещенные пирролы подвергались амидометилированию *N*-гидроксиметилацетамидом и

N-гидроксиметилхлорацетамидом, при этом вместо серной кислоты использовался спирт, насыщенный хлороводородом. Позднее эта реакция была подробно изучена с различными замещенными пирролами [103].

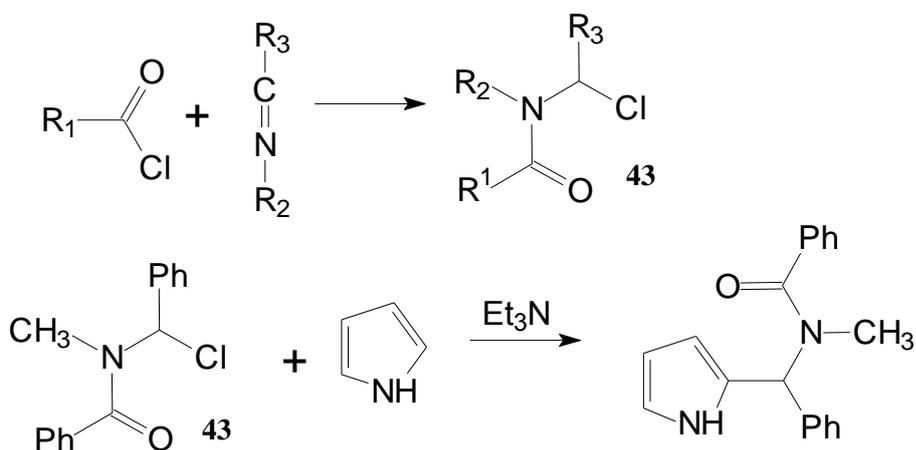
Реакция предпочтительно идет в  $\alpha$ -положение, что типично для пирролов. Если же оно занято, то реакция направляется в  $\beta$ -положение. Выход при этом снижается. В работе [103] лучший выход (60–80%) был достигнут при проведении реакции в спирте, насыщенном хлороводородом при стоянии при комнатной температуре в течение нескольких дней (схема 36):

Схема 36



В нескольких работах [104,105] для амидоалкилирования пиррола был использован интересный реагент – N-метил-N- $\alpha$ -хлорбензилбензамид **43** (схема 37). Соединения этого класса обладают высокой активностью, и их выделение затруднительно. Обычно их получают *in situ* из хлорангидридов кислот и азометинов.

Схема 37

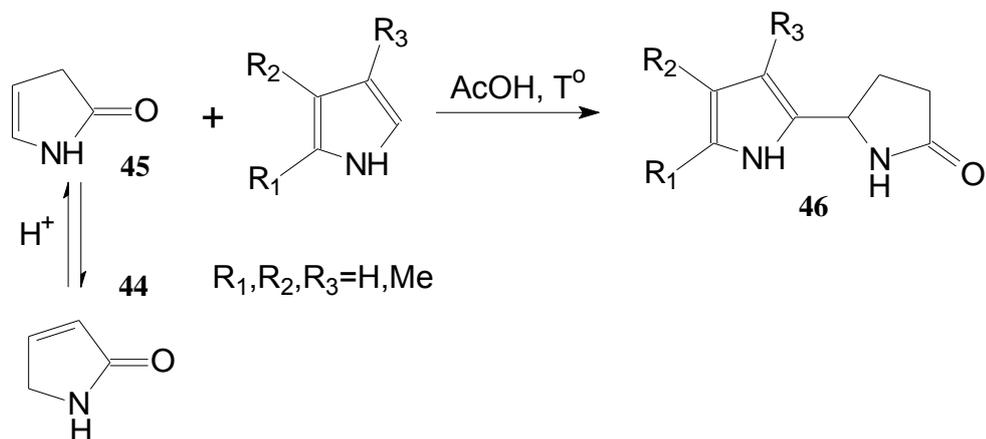


Реакция протекает в присутствии триэтиламина, как акцептора HCl. Продукт был выделен с выходом около 60%.

В работе [106] на примере пирролов были исследованы свойства не самых распространенных амидоалкилирующих реагентов – енамидов. Таковы, например, пирролиноны, которые можно получить из пиррола путем окисления перекисью водорода. При этом образуется смесь 3-Н и 5-Н-пирролин-2-онов **44** и **45** в соотношении

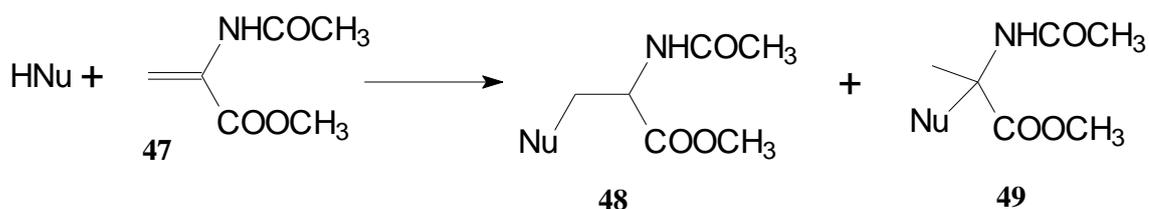
1:10. В реакции амидоалкилирования вступает 3-Н-пирролин-2-он **45**, однако в кислой среде эти соединения могут переходить друг в друга, поэтому в реакцию можно с тем же успехом вводить смесь этих двух изомеров. Они реагируют с пирролами при кипячении в ледяной уксусной кислоте с хорошими выходами аддуктов **46** (80–90%) всего за 5 – 10 минут (схема 38).

Схема 38



К этому же классу относится другой амидоалкилирующий агент – метил- $\alpha$ -ацетидакрилат **47** [107]. Он интересен тем, что может вступать как в реакцию амидоалкилирования, так и в реакцию Михаэля (схема 39). В работе [107] показано, как при варьировании условий (субстрат, катализатор, температура, микроволновое облучение) может реализовываться то или иное направление реакции. Авторы получили много интересных результатов, в качестве примера мы приводим здесь один из них:

Схема 39



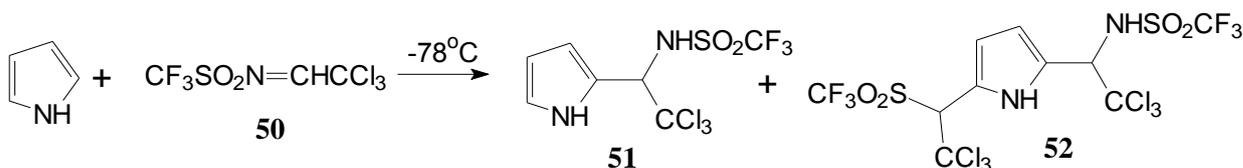
При использовании в качестве катализатора  $\text{ZnCl}_2$ , нанесенного на силикагель, им удалось подобрать условия, при которых из пиррола в течение 15 минут образовывался 2-замещенный продукт типа **48** с выходом 70%. N-Бензилпиррол в любых условиях давал 2-замещенный продукт типа **49**, причем лучший выход (68%) получился при использовании *n*-ТСК в качестве катализатора.

Пиразол реагировал по азоту с образованием продукта типа **48**, причем в качестве катализатора был взят  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . В случае применения  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  в качестве катализатора образовывался тот же продукт с меньшим выходом и с примесью продукта типа **49**.

Для фурана авторам добиться высоких выходов в этой реакции не удалось.

Другой класс амидоалкилирующих агентов, применимых к пирролам – N-алкилиденсульфамиды **50** [108-110]. Реакция проходит, в зависимости от реакционной способности и соотношения реагентов, по положению 2 или по положению 2 и 5 (схема 40) [109, 110]:

Схема 40



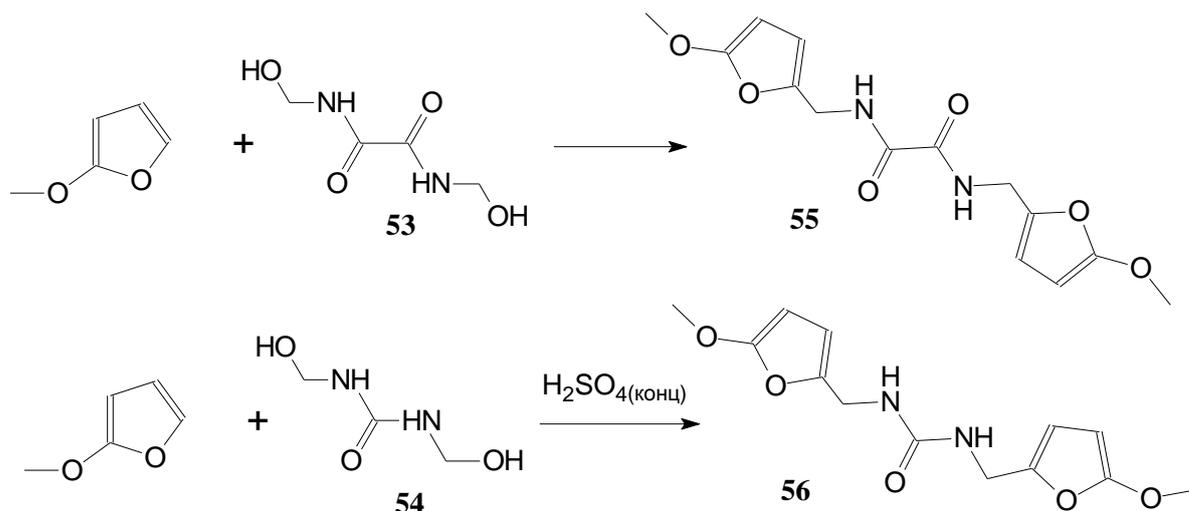
Варьируя условия реакции, можно получить исключительно монозамещенный **51** или дизамещенный **52** продукт с выходами 85% и 74%, соответственно. Отметим, что данная реакция не требует использования катализатора, в отличие от описанных выше реакций с тиофенами и пирролами. Причиной, очевидно, является большая активность используемого реагента.

## б) Фураны

Есть две работы, посвященных амидоалкилированию фуранов, а именно метилфууроата и этилфууроата [111, 112]. В качестве амидоалкилирующих агентов выступали N-гидроксиметилхлорацетамид, N-гидроксиметилбензамид и N-гидроксиметилфталимид. Катализатором служила серная кислота, а в одном из экспериментов смесь полифосфорной и уксусной кислот. В отдельных случаях выходы приближались к количественным.

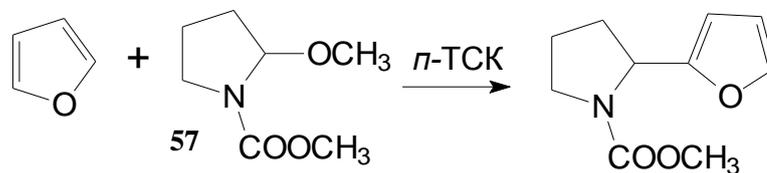
В одной из этих работ [111] сообщается о проведении еще двух интересных реакций с тем же субстратом, а именно, амидоалкилирование с помощью бис-оксиметил-оксалиламида **53** или бис-оксиметил-мочевины **54** с образованием дизамещенных продуктов **55** и **56** (схема 41):

## Схема 41



Стоит отметить, что в реакциях амидоалкилирования наблюдается явное сходство в поведении фуранов и тиофенов. Однотипно реагируют они и с эфирами  $\alpha$ -гидроксиалкиламидами **57** (схема 42) [113]. Авторы испытали много различных катализаторов, при этом наибольший выход (84%) получен при проведении реакции с *p*-TCK, а неэффективными оказались уксусная кислота и безводный хлорид цинка. Остальные катализаторы давали средние выходы от 57 до 76%:

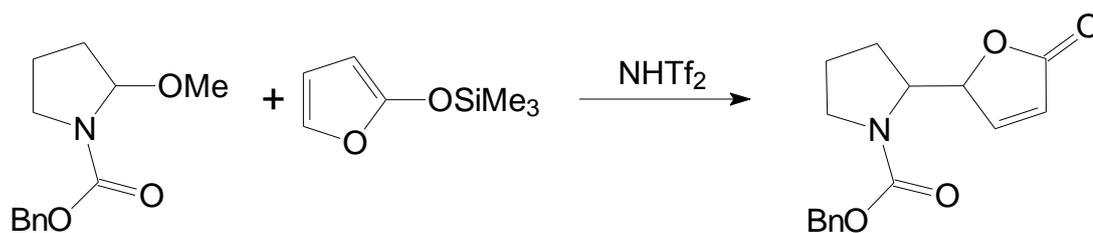
## Схема 42



Реакция проводилась в избытке фурана.

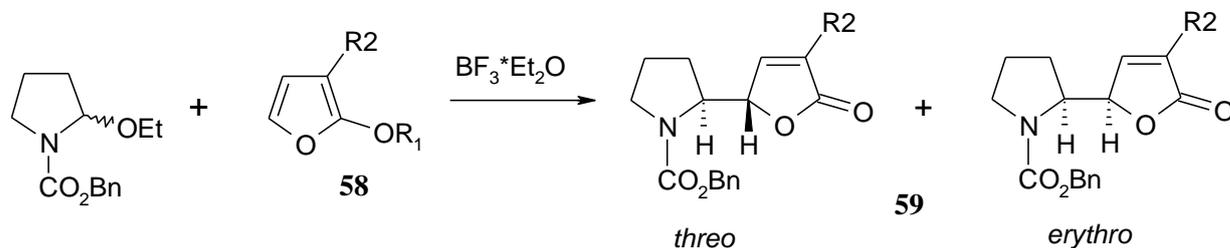
Другой катализатор, применявшийся в случае фуранов [114] –  $NHTf_2$ , (Tf – трифторметансульфоновая группа). Этот катализатор весьма перспективен, поскольку он активен и менее агрессивен, чем кислоты Льюиса. Используя 5% катализатора, в течение 5 минут получают выход 99% (схема 43).

## Схема 43



Использование разветвленной *трис*-алкилсилильной группы ( $R_1 = i\text{-Pr}_3\text{Si}$ ) в фуране **58** (схема 44) позволяет достигать высокую стереоселективность для метильного гомолога ( $R_2 = \text{CH}_3$ ) (таблица 2).

Схема 44



Данная реакция представляет собой одну из ключевых стадий синтеза алкалоидов ряда кроомина **60** (рисунок 1).

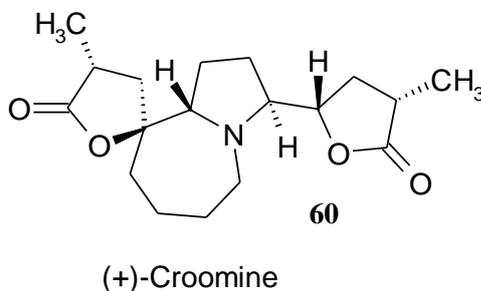


Рисунок 1.

**Таблица 2**Выходы диастереомеров 4-пирролидинил-фуранонов-2 **59**

$R_1$	$R_2$	Выход, %	Threo/Erythro
$\text{Me}_3\text{Si}$	H	79	8,5:1 [115]
$i\text{-Pr}_3\text{Si}$	H	70	15:1 [116]
$i\text{-Pr}_3\text{Si}$	Me	76	6:1 [115]
$i\text{-Pr}_3\text{Si}$	Me	87	8:1 [116]

Подобно тиофенам и пирролам, фураны также с высокими выходами реагируют с енамидами [117] и с N-алкилиденсульфидами [101]. В качестве катализатора во втором случае берется эфират трехфтористого бора, поскольку фуран менее устойчив к действию кислот, чем тиофен.

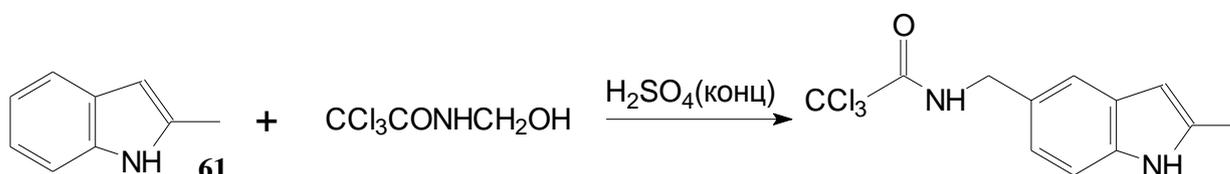
## 7) Индолы

Особенность индолов, по сравнению с неконденсированными пятичленными ароматическими гетероциклами, состоит в том, что возможно альтернативное

направление реакции: в бензольное кольцо. Действительно, так и происходит в случае катализа избытком серной кислоты [118]. Протонирование пиррольного цикла ведет к дезактивации как бензольного, так и пиррольного колец, но последнее дезактивируется в большей степени. Если при этом молекула индола не содержит донорных заместителей в бензольном кольце, малоактивные амидоалкилирующие реагенты, такие, как N-гидроксиметилацетамид и N-гидроксиметилбензамид, не вступают в реакцию, и требуются реагенты, не менее активные, чем N-гидроксиметилхлорацетамид [119, 120].

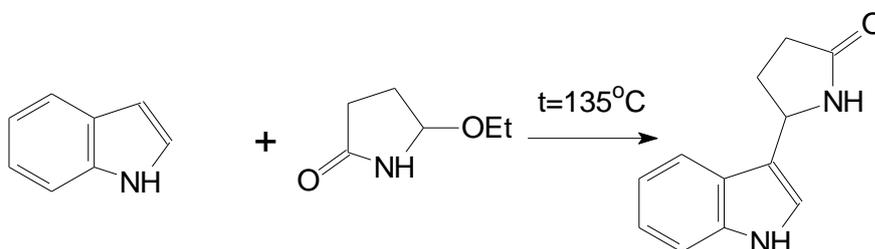
В данных условиях замещение преимущественно протекает в положение 5 молекулы индола **61** (схема 45). Если же это положение занято каким-либо заместителем, то замещение идет в положение 6:

Схема 45



Впрочем, 7-метилиндолы замещаются в положение 6, даже когда положение 5 свободно, однако селективность здесь невысока, [119, 120]. В целом же для амидоалкилирования индолов по пиррольному кольцу применимы практически все реагенты, которые упоминались для пятичленных гетероциклов. Это и N-гидроксиметилалкиламидамы [121], и N- $\alpha$ -метоксиамидамы [122], и N- $\alpha$ -хлоралкиламидамы [104, 105, 123, 124], и енамидамы [106, 125]. При этом реакция протекает по положению 3, или, если в положении 3 находится заместитель, то по положению 2 (схема 46):

Схема 46

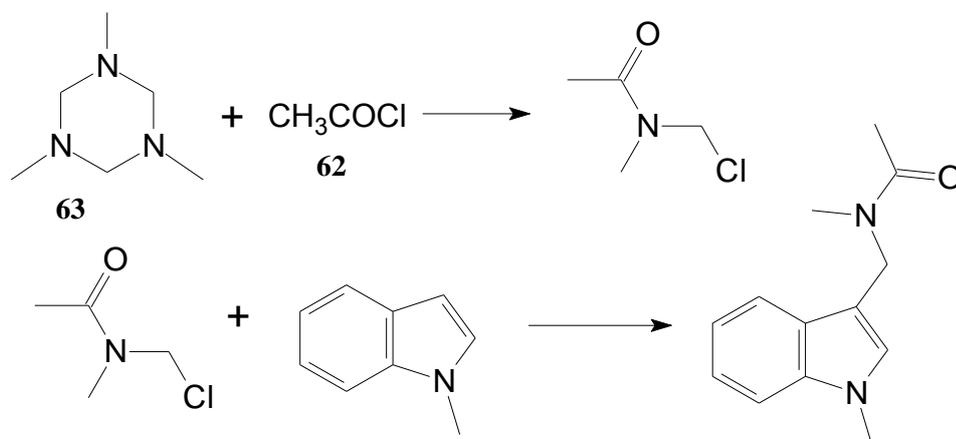


Карбазол более устойчив к кислотам, и может быть проалкилирован по бензольному кольцу N-гидроксиметилацетамидом в концентрированной серной кислоте [85].

Хотелось бы отметить один из методов получения N- $\alpha$ -хлоралкиламидамов *in situ*, который упоминается применительно к индолам. Это реакция хлорангидридов кислот **62** с 1,3,5-триалкилгексагидро-1,3,5-триазидами **63** (схема 47). Она протекает в течение часа

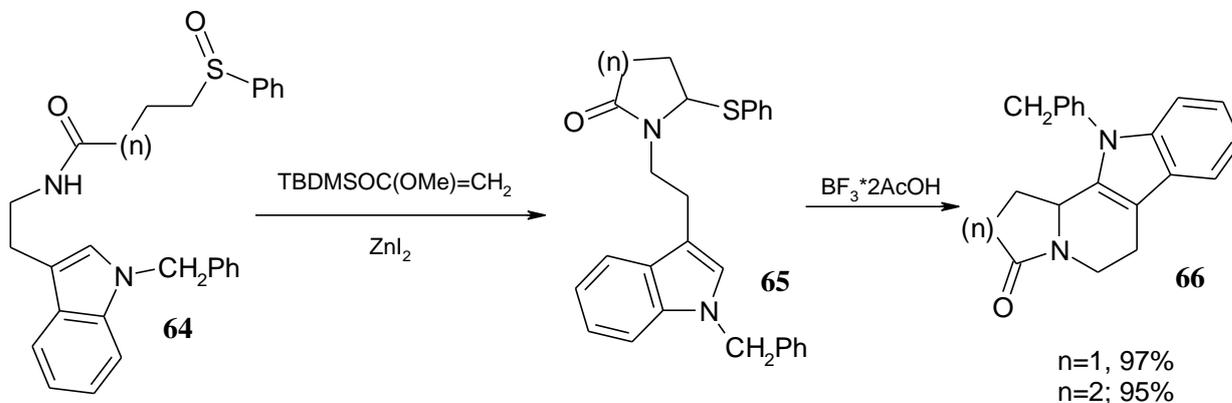
при комнатной температуре, и была успешно применена к амидоалкилированию индолов [123]:

Схема 47



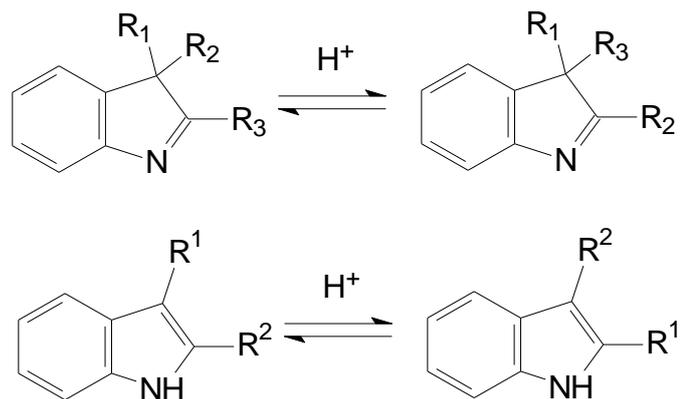
Другой вариант амидоалкилирования – внутримолекулярная  $\pi$ -циклизация тиоаналогов полуаминалей –  $\alpha$ -тиофенил락тамов **65**, получающихся по реакции Паммерера из соответствующих амидосульфоксидов **64** (схема 48). Выходы продуктов **66** как для ароматических, так и для гетероциклических субстратов близки к количественным [126].

Схема 48



В случае индолов следует учитывать возможность протекания в кислых средах перегруппировки Планше [125, 127, 128]. Она заключается в том, что заместители в положениях 2 и 3 меняются местами (схема 49). Изначально эта перегруппировка была открыта для индоленинов, но для протонированных индолов она протекает, по всей видимости, аналогично

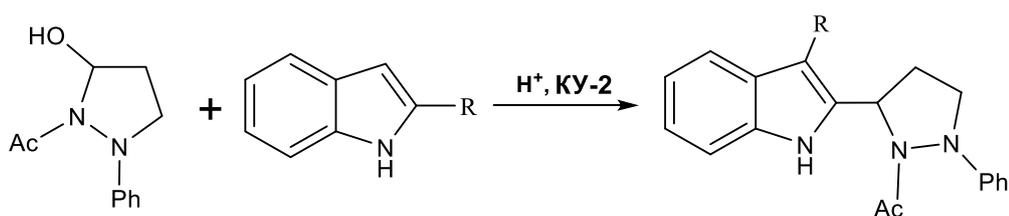
## Схема 49



В результате перегруппировки образуется более стабильный изомер, поэтому для алкил- и арилиндролов 3-замещенный индол перегруппировывается в 2-замещенный, а для ацилиндролов – наоборот [129, 130].

В реакции амидоалкилирования также возможно протекание этого побочного процесса, который иногда становится основным. Так, в работе [131], где авторы исследовали реакции индролов с гидроксипиразолидинами, сообщается о том, что в ряде случаев происходит замещение по положению 2, даже если там находится заместитель. Последний при этом мигрирует в положение 3 (схема 50). Процесс этот протекает легче, если во втором положении находится легко мигрирующий заместитель, например, бензильный или фенильный, но и в случае 1,2-диметилиндролов происходит миграция метильной группы:

## Схема 50



Примечательно, что описанная выше реакция представляет собой один из первых примеров использования циклических полуамидов в реакциях амидоалкилирования  $\pi$ -донорных гетероциклов. Позднее, авторы работ [132,133] показали эффективность использования 5-гидроксипиразолидинов в качестве амидоалкилирующих агентов в реакциях с различными производными пиразолов, изоксазолов и оксиндролов.

### Заключение

Таким образом, из литературного обзора следует, что реакция амидоалкилирования применительно к различным гетероциклическим соединениям изучена на многих примерах, и к ним применены практически все существующие в настоящее время амидоалкилирующие агенты.

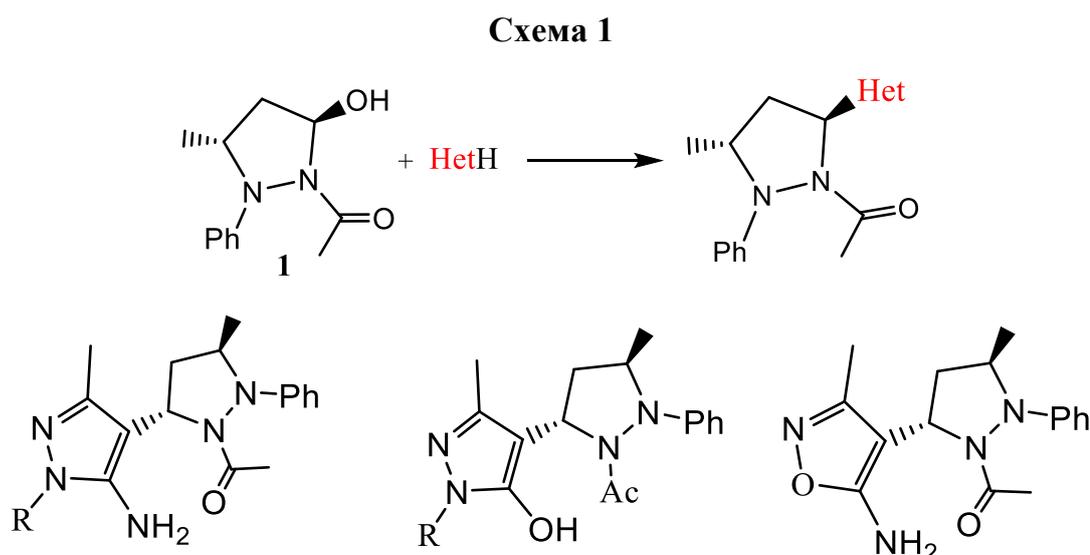
Тем не менее, современные методы амидоалкилирования все еще недостаточно широко используются для получения новых производных гетероциклических соединений, особенно это касается получения *бис*-гетероциклов с прямой связью С – С, относящихся к биологически ориентированным соединениям.

## 2. Обсуждение результатов<sup>1</sup>

Многие биологически активные природные и синтетические объекты состоят из нескольких гетероциклических ядер, связанных друг с другом как напрямую, так и посредством линкеров различной природы. Известно, что присутствие двух гетероциклических группировок вместе в одной и той же молекуле влияет на биологические профили образующихся биоорганических систем, причем это справедливо как для симметрично связанных, так и для не обладающих молекулярной симметрией соединений. В последнее десятилетие изучению способов синтеза и свойств *бис*-гетероциклических соединений уделяется большое внимание.

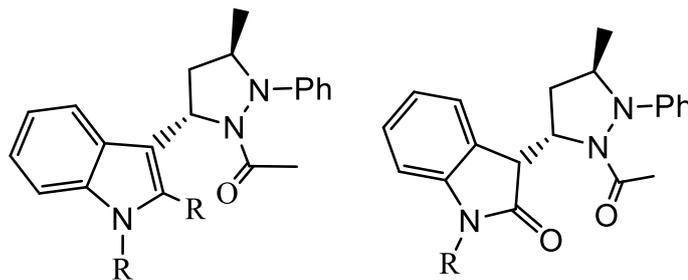
Получение несимметричных структур, в которых различные гетероциклы связаны между собой непосредственно прямой углерод-углеродной связью задача важная и непростая. В большинстве случаев, возможность построения одного гетероциклического ядра на основе другого весьма ограничена из-за неселективности конденсационных процессов и устойчивости используемых производных кислот к внутримолекулярной конденсации.

Интересное решение поставленной задачи предложили авторы работ [132–134], в которых осуществлено прямое введение ядра 5-гидроксипиразолидина **1** в структуры различных  $\pi$ -донорных гетероциклов (схема 1). 5-Гидроксипиразолидин **1** представляет собой циклический амидаль – электрофильный агент, способный вступать в реакции с нуклеофилами различного строения:



<sup>1</sup> В этом разделе используется независимая нумерация схем и соединений.

### Схема 1 (продолжение)



Высокая реакционная способность подобных структур по отношению к нуклеофильным агентам и отсутствие недостатков, присущих карбонильным соединениям (связанных с енолизацией), обуславливают обширное применение полуаминальных фрагментов, в составе как линейных, так и циклических соединений в органическом синтезе. Однако, использование циклических полуамидалей в реакциях амидоалкилирования ароматических гетероциклических соединений, до сих пор не получило широкого распространения.

Помимо, описанной выше серии работ, существует только одно комплексное исследование [135] амидоалкилирования индолов производными циклических имидов кислот следующего строения (рисунок 1):

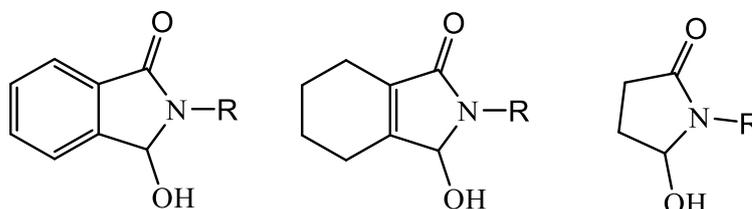


Рисунок 1

Таким образом, изучение возможности использования различных циклических агентов в процессе амидоалкилирования гетероциклических соединений, с целью получения несимметричных *бис*-гетероциклических систем стало одной из основных задач нашего исследования и ему посвящена первая часть диссертационного исследования.

Вторая часть содержит результаты изучения возможности проведения функционализации полученных гетероциклических соединений.

### Амидоалкилирование гетероциклических соединений

В качестве амидоалкилирующих агентов в синтезе *бис*-гетероциклических соединений мы использовали следующие циклические полуамидали – производные пирролидин-2-она **2**, имимдазолидин-2-она **3** и имимдазолидин-2-тиона **4** (рисунок 2):

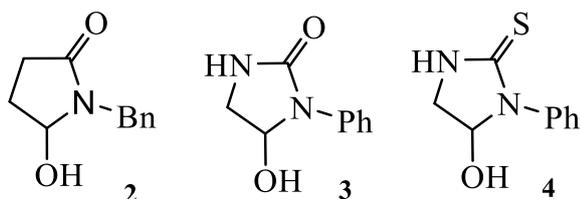


Рисунок 2

Соединения **2-4** легкодоступны, устойчивы, а, главное, их использование в реакциях амидоалкилирования различных гетероциклических соединений – производных индолов, и пиразолов **5-8** (рисунок 3) позволяют в одну стадию значительно усложнить структуру гетероцикла, а также, ввести в него новый гетероциклический фрагмент, перспективный как в синтетическом, так и в фармакологическом отношении.

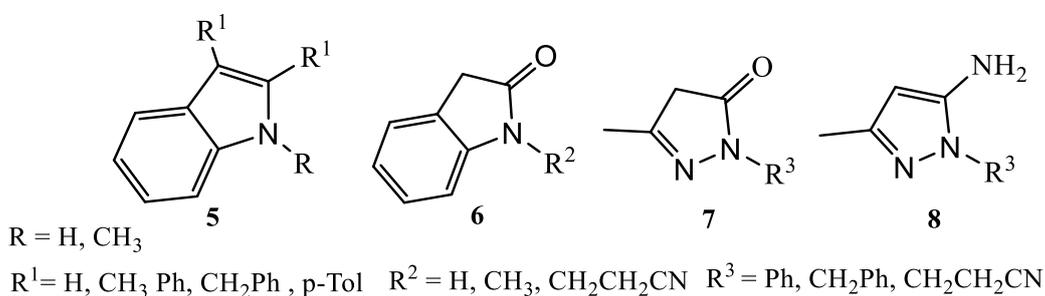
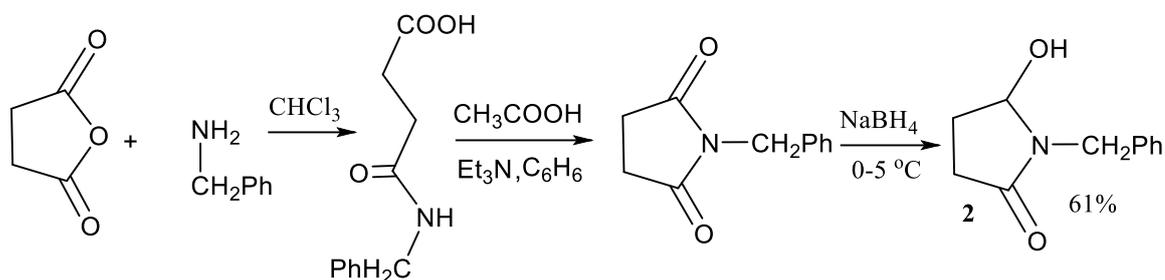


Рисунок 3

### Пирролидин-2-оны в качестве амидоалкилирующего агента

Синтез  $\alpha$ -гидроксилактама **2** был осуществлен из янтарного ангидрида и бензиламина по схеме 2 [136]:

Схема 2



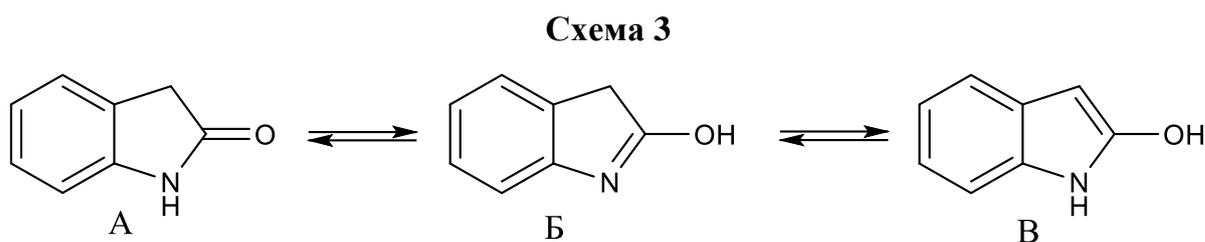
Для достижения наилучших результатов понадобилось выделить промежуточный продукт – N-бензилсукцинамид, которую позже циклизовали в соответствующий сукцинимид кипячением с насадкой Дина-Старка в присутствии триэтиламина и уксусной кислоты в течение нескольких дней.

Производные 5-гидроксипирролидин-2-онов **2** показали свою эффективность в амидоалкилировании индолов [135,136]. Мы исследовали возможность распространения описанного авторами подхода на другие гетероциклические соединения.

#### *Реакции с производными оксиндолов*

Оксиндолы являются ярко выраженными  $\pi$ -донорными гетероциклическими соединениями с активированным для атаки электрофилами положением по третьему атому углерода. Нами обнаружено, что 5-гидроксипирролидинон не взаимодействуют с оксиндолом в растворах бензола или спирта при нагревании. Также безуспешными оказались попытки проведения реакции в присутствии метилата натрия, триэтиламина, твердых KF или NaOH, в том числе и проведение реакций в условиях межфазного гетерогенного катализа с использованием межфазных катализаторов и без.

По своим свойствам оксиндол существенно отличается от индолов. Теоретически, в растворах оксиндола может существовать равновесие трех таутомерных форм (схема 3):



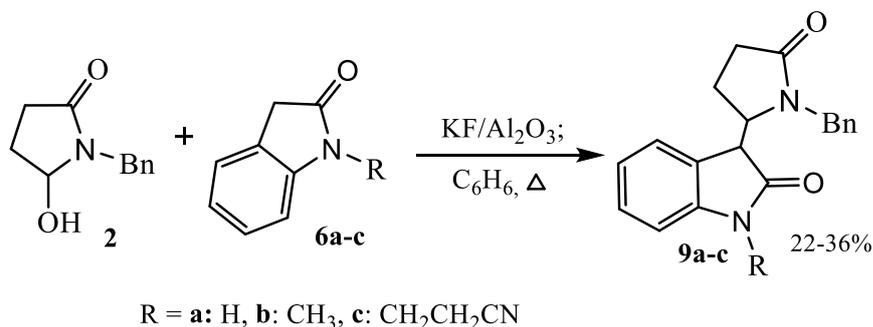
Однако, спектральными методами доказано, что оксиндол и его производные существуют преимущественно в оксо таутомерной форме **A**, что не позволяет рассматривать их как 2-гидроксииндолы, хотя вклад таутомерных форм **B** и **C** в реакционную способность может быть существенным [137].

Введение оксиндола в реакцию в условиях, описанных для амидоалкилирования индолов, то есть в хлороформе в присутствии каталитического количества  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  [135] также оказалось безуспешным. В этом случае мы наблюдали сильное осмоление реакционной смеси, в то время как образование искомого продукта реакции осуществлялось лишь в незначительной степени. Увеличение количества катализатора до эквимолярного и сокращение времени проведения реакции не привело к удовлетворительным результатам. Предположительно это связано с тем, что оксиндол, практически полностью находясь в форме **A**, в присутствии кислого катализатора не может служить нуклеофильным агентом. Повышение же количества кислоты Льюиса

может приводить лишь к комплексообразованию с оксиндолом, что также не дает ему возможности реагировать с электрофилами.

Авторы работы [133] разработали методику амидоалкилирования оксиндолов 1-ацетил-5-гидрокси-3-метил-2-фенилпирролидином в условиях межфазного гетерогенного катализа. Мы показали, что в сходных условиях, с использованием в качестве катализатора KF нанесенного на оксид алюминия в растворе бензола удается ввести группировку амидаля **2** в оксиндол и получить 3-(5-оксипирролидин-2-ил) оксиндолы **9** (схема 4):

Схема 4



Определяющие сигналы ЯМР <sup>1</sup>H спектров соединений **9** представлены в таблице 1. Здесь и далее, не включены сигналы, соответствующие химическим сдвигам протонов ароматических заместителей.

**Таблица 1**

Данные ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии 3-(5-оксипирролидин-2-ил) оксиндолов **9**

	R	H в R	3'-H	5-H	4-H <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub>	NCHNPh	NCHNPh
<b>9a</b>	H	8.01	3.86	5.09	1.29-1.41; 1.92-2.06	1.91-2.12; 2.15-2.31	5.26	4.15
<b>9b</b>	CH <sub>3</sub>	3.26	3.76	4.81	1.91-1.97; 2.01-2.10	2.26-2.32; 2.44-2.53	4.89	4.08
<b>9c</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	2.88-2.93; 4.02-4.07	3.72	4.87	1.95-2.01; 2.06-2.12	2.25-2.32; 2.38-2.47	4.91	4.02

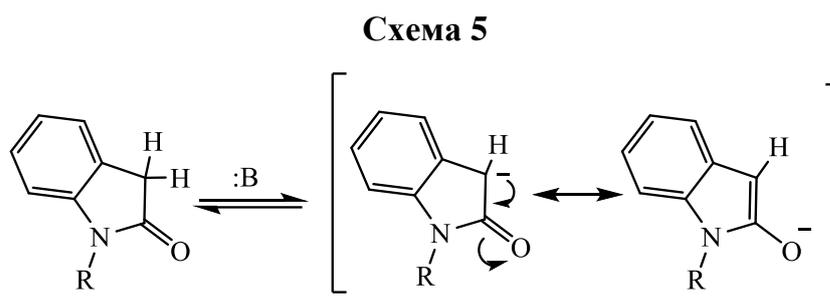
Несмотря на то что в молекулах 3-(5-оксипирролидин-2-ил) оксиндолов **9** имеются 2 хиральных центра – положение 2 пирролидинового кольца и положение 3 ядра оксиндола,

в спектрах описанных соединений мы наблюдаем только один набор сигналов. Однако, все сигналы алифатической части спектра соединения **9a** заметно уширены, что указывает на изменение во времени конфигурации хирального центра в положениях 3 ядра оксиндола и вследствие явления кето-енольной таутомерии.

ИК-спектры полученных 3-(5-оксипирролидин-2-ил)оксиндолов **9** соответствуют ожидаемым. В них, имеются две полосы карбонильных групп при 1725-1715 и 1670-1665  $\text{см}^{-1}$  и полоса связи N-H соединения **9a** 3260-3190  $\text{см}^{-1}$ .

Следует отметить, что время проведения реакции 5-гидрокси-пирролидинона с оксиндолом, не содержащим алкильный заместитель в положении 1 проходит в 2-3 раза дольше, чем для производных, содержащих N-метильный и N-цианэтильный заместитель.

Мы полагаем, что адсорбент в этом случае выполняет двойную функцию. С одной стороны, выступая в качестве основания, он способствует смещению таутомерного равновесия субстрата к «псевдо-гидрокси» форме (схема 5):



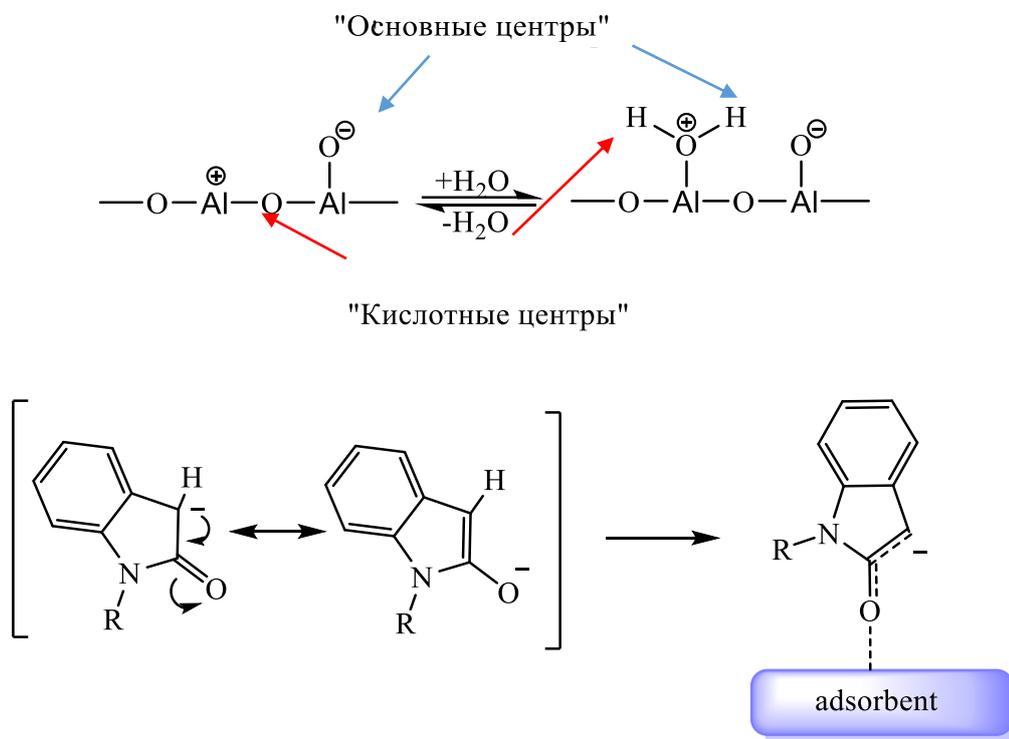
При этом, «жесткие» электрофильные центры адсорбента связывают доступный жесткий нуклеофильный центр енолята, делая его пространственно недоступными, тем самым активируя C-нуклеофильный центр молекулы (рисунок 4).

Источник основности  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  – предмет научной дискуссии. Вайншток с сотрудниками, осуществившие получение три-хлорметил-(3-нитрофенил)карбинола с выходом 82%, утверждают, что при проведении химической реакции между хлороформом и  $\mu$ -нитробензальдегидом на поверхности  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  основанием служит  $\text{KOH}$ , образующийся при нанесении фторида калия на оксид алюминия [138]:



В свою очередь, Андо с сотрудниками, путем титриметрического анализа доказали, что основность  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  значительно выше, чем можно было бы ожидать при образовании  $\text{KOH}$  во время приготовления реагента. Исследователи пришли к выводу, что существуют три основных вида или механизма возникновения основности  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ :

(1) присутствие активного фторида, (2) присутствие иона  $[Al - O^-]$ , который генерирует  $OH^-$ , при добавлении воды, и (3) кооперация  $F^-$  и  $[Al - OH]$  [139,140].

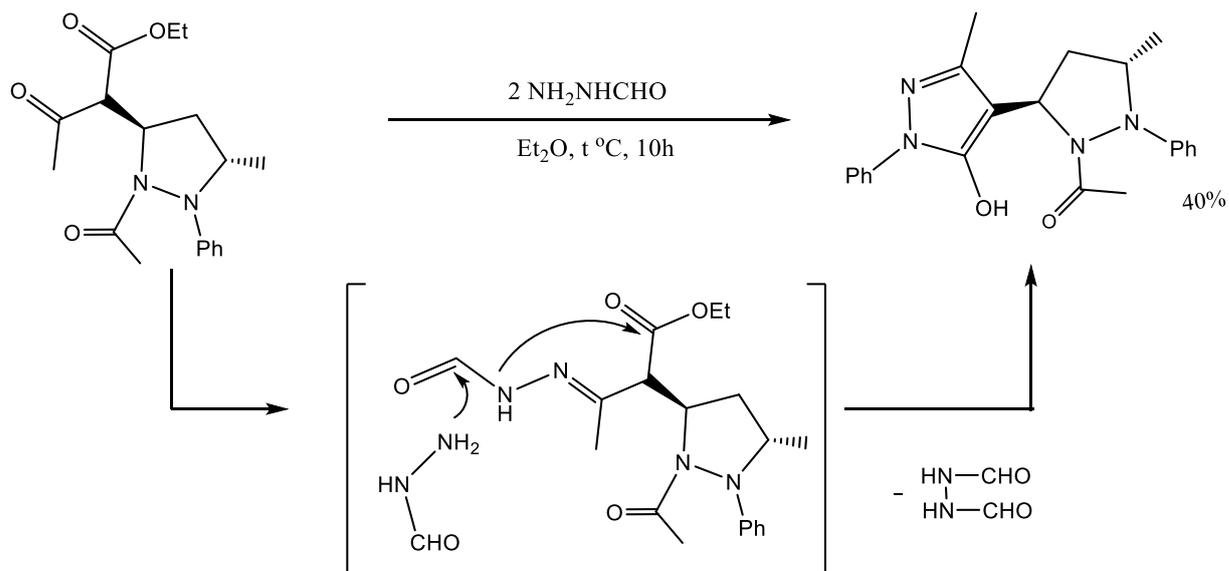


**Рисунок 4**

#### *Реакции с производными пиразолов*

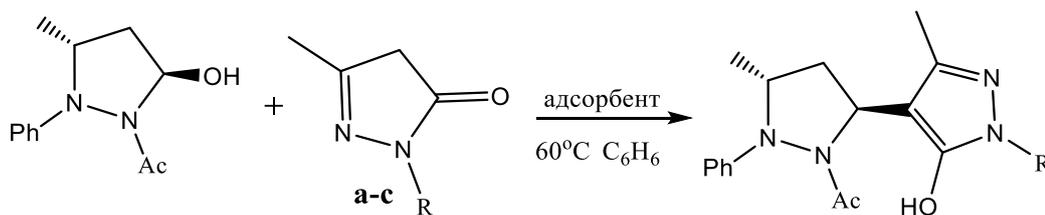
До сих пор прямое введение гетероциклического фрагмента в соединения ряда пиразолов посредством реакции амидоалкилирования было осуществлено только на примере производного пиразолидина [134]. Авторы показали, что построение бис-гетероциклической системы пиразол-пиразолидин посредством реакции амидоалкилирования является наиболее эффективной стратегией. Так, попытки авторов осуществить гетероциклизацию ацетоуксусного производного пиразолидина в пиразолидинпиразол действием различных гидразинов имели успех лишь в случае гидразона формилгидразида, обладающего подвижной формильной группой (схема б):

## Схема 6



В то время как использование 5-гидроксипиразолидина в качестве амидоалкилирующего агента позволяет получить целый ряд различных пиразолидинилпиразолов по схеме 7 [134].

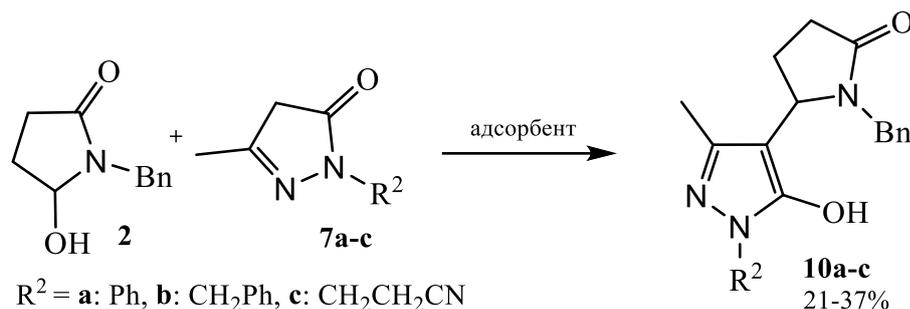
## Схема 7



**a:** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **b:** R=H; **c:** R=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **d:** R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN.

Мы исследовали возможность синтеза производных пиразолов, содержащих в качестве заместителя N-алкил-5-гидроксипирролидинон-2, являющийся, по сути, производным  $\gamma$ -аминомасляной кислоты. До настоящего времени не было попыток использования данного субстрата для введения в реакцию амидометилирования в качестве субстрата таких перспективных в практическом отношении производных гетероциклов. Учитывая эффективность метода проведения реакции на поверхности адсорбента-катализатора для синтеза близких к нашим гетероциклическим систем, а также успех проведения амидоалкилирования оксиндола, мы решили применить данный метод для синтеза *бис*-гетероциклических производных пиразолов по схеме 8. Для этого нами были проведены тестовые реакции 5-гидроксипирролидинона и различных 3-метилпиразолонов на серии адсорбентов без растворителя с микрозагрузками реагентов.

## Схема 8



В качестве твердофазных катализаторов мы использовали различные адсорбенты минеральной природы (силикагель, оксиды алюминия (в том числе и модифицированные NaOH и KF), магния и кальция, силикаты магния (флорисил), алюминия, гидроксид бария (безводный)) и органического (полиамид, диэтиламиноэтилцеллюлоза (ДЭАЭЦ), аминоэтилцеллюлоза (АЭЦ)) происхождения (полный список отображен в таблице 2). Реакционные смеси выдерживались при комнатной температуре, в термостате при 63 °С или облучались в бытовой микроволновой печи FUNAI MO785VT. Степень завершения реакции контролировали методом ТСХ путем регулярно отбираемых проб. Облучение реакционных смесей в микроволновой печи приводило к образованию продуктов реакции, однако, сопровождалось сильным осмолением реакционной смеси уже при 170W. При комнатной температуре, через трое суток было зафиксировано образование новых соединений, однако ввиду низкой степени превращений, оптимальным вариантом проведения реакции оказалось нагревание при 63 °С.

Универсального адсорбента для исследованных нами пар субстратов установить не удалось. Так, например, 4-(5-оксипирролидин-2-ил)пиразолон **10a** образуется на поверхности модифицированной гидроксидом натрия окиси алюминия, в то время как, для **10c** – наиболее подходящим адсорбентом-катализатором оказался полиамид.

## Результаты взаимодействия 5-гидроксипирроилинона-2 с пиразолонами при 63 °С

**Таблица 2**

Адсорбент Реагент (R <sub>2</sub> )	SiO <sub>2</sub>	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>			NaOH/ Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	KF/ Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	MgO	CaO	Флорисил	Гудри	Ba(OH) <sub>2</sub>	Полиамид	ДЭАЭЦ	АЭЦ
		H <sup>+</sup>	-	OH <sup>-</sup>										
Ph	-	-	-	±	+	±	-	-	-	-	-	±	-	-
CH <sub>2</sub> Ph	-	-	±	±	-	±	-	-	+	-	-	±	-	-
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	-	-	-	±	±	±	-	-	-	-	-	+	-	-

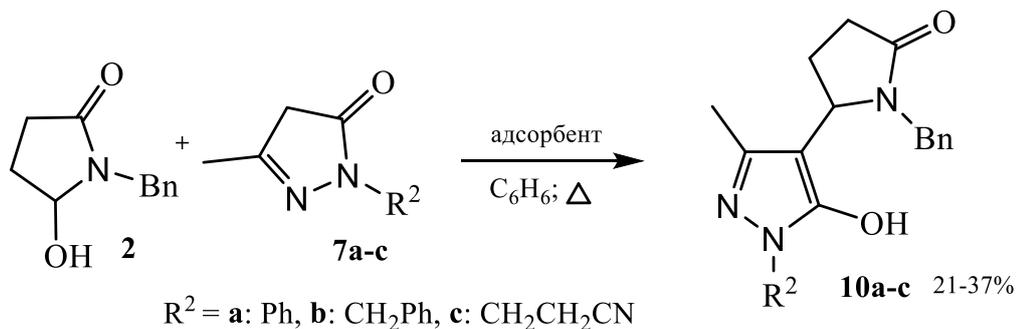
- реакция не идет

± реакция проходит медленно, либо с осмолением реакционной массы

+ Реакция идет, возможен препаративный синтез

Проведя количественную реакцию получения соединения **10a** в условиях тестовых реакций, из этанольного экстракта хроматографически был выделен продукт с выходом 14% (схема 9). Данные спектроскопии ЯМР и ИК позволили идентифицировать полученное соединение как 1-бензил-5-(5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)пирролидин-2-он **10a**.

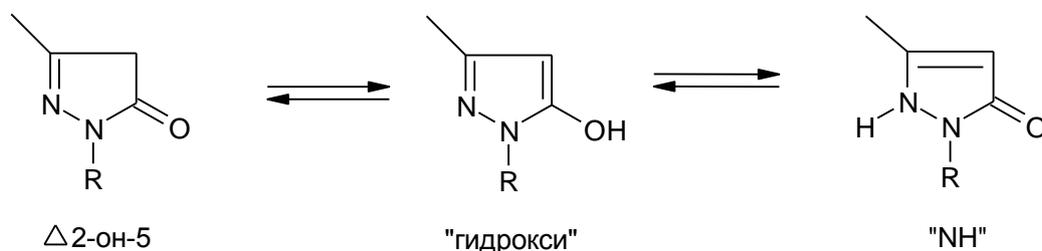
Схема 9



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  данного соединения отсутствуют сигналы протонов, соответствующих четвертому положению пиразолонового ядра. Однако присутствует уширенный сигнал, гидроксильной группы в ароматической части молекулы. В свою очередь, сигналы протонов пирролидинового цикла, смещены в область сильных полей, относительно спектра исходного 5-гидрокси-пирролидинона-2, что говорит об отсутствии в молекуле гидроксильной группы. В ИК спектре, снятом в растворе хлористого метилена, присутствует широкая полоса связанной ОН группы в области 3000-3400  $\text{cm}^{-1}$ . В совокупности, спектральные данные позволяют заключить, что 4-(5-оксипирролидин-2-ил) пиразолон **10a** существует преимущественно в таутомерной гидроксипиразольной форме.

В общем случае, для пиразолонов-5 возможны три таутомерные формы:

Схема 10



В неполярных слабо сольватирующих растворителях (гексан, бензол, хлороформ) пиразолон существует преимущественно в таутомерной форме « $\Delta^2$ -он-5». В свою очередь, «гидрокси»-форма встречается в кристаллическом состоянии и проявляется в растворителях, способных образовывать водородные связи (вода, диметилсульфоксид,

метанол, тетрагидрофуран) в равновесии с формой « $\Delta^2$ -он-5» [141]. Форму «NH» крайне редко и в очень малой степени фиксируют для 1-замещенных пиразолонов-5. В нашем случае таутомерная форма гидроксипиразола стабилизирована и потому проявляется как преимущественная или единственная для всех синтезированных нами производных **10a-c** вне зависимости от растворителя.

С целью повышения степени превращения, мы проводили реакцию в гетерогенных условиях, в растворе бензола при 60°C и при кипячении. Бензол в данном случае является оптимальным растворителем, поскольку исходный пиразолон в нем практически нерастворим, а гидроксипирролидон растворим ограничено при минимальной сольватации. Таким образом удалось значительно повысить скорость обменных при проведении реакции, увеличить выход продукта реакции до 28% и уменьшить время процесса от нескольких суток, до нескольких часов. Поэтому для получения соединений **10b** и **10c** мы придерживались выбранного метода.

Спектральные данные позволяют заключить, что все полученные 4-(5-оксипирролидин-2-ил) пиразолоны **10** существуют преимущественно в таутомерной оксипиразольной форме – в ИК спектрах присутствует только одна полоса поглощения, соответствующая карбонильной группе в области 1651-1644  $\text{cm}^{-1}$  и широкая полоса связанной водородной связью гидроксильной группы в диапазоне 3512-3429  $\text{cm}^{-1}$ . В ЯМР спектрах, в свою очередь, отсутствуют сигналы протонов, соответствующих четвертому положению пиразолонового ядра. Наиболее значимые сигналы ЯМР  $^1\text{H}$  спектров соединений **10** представлены в таблице 3:

**Таблица 3**

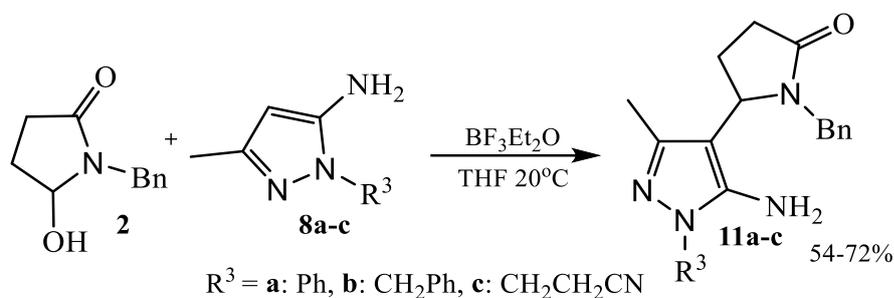
Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии 4-(5-оксипирролидин-2-ил) пиразолонов **10**

	$\text{R}_2$	$3' \text{-CH}_3$	5-H	4-H <sub>2</sub>	3-H <sub>2</sub>	NCHNPh	NCHNPh
<b>10a</b>	Ph	1.68	4.34	2.01-2.05	2.21-2.41	4.60	3.68
<b>10b</b>	$\text{CH}_2\text{Ph}$	1.57	4.21	1.91-1.97; 2.01-2.10	2.26-2.32; 2.44-2.53	4.89	3.62
<b>10c</b>	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$	1.61	4.28	1.95-2.01; 2.06-2.12	2.25-2.32; 2.38-2.47	4.51	4.02

Замещенные 5-аминопиразолы доступный класс гетероциклических соединений, обладающий активной сопряженной системой  $\pi$ -электронов. Они легко вступают в реакцию с электрофилами, при этом замещение может происходить либо в 4-ое положение кольца пиразола, или проходить по свободной аминогруппе молекулы [134].

Учитывая, что 5-аминопиразолы существуют исключительно в аминопиразольной таутомерной форме [142] можно полагать, что её вклад в реакционную способность этих соединений является определяющим. Действительно, все пробные опыты, по проведению реакции в щелочных условиях остались безуспешны. Однако уже после первых попыток проведения реакции в условиях кислотного катализа, нам удалось получить продукты электрофильного замещения **11** (схема 11), что позволяет заключить, что для проведения амидоалкилирования в ряду аминопиразолов необходима активация реагента.

Схема 11



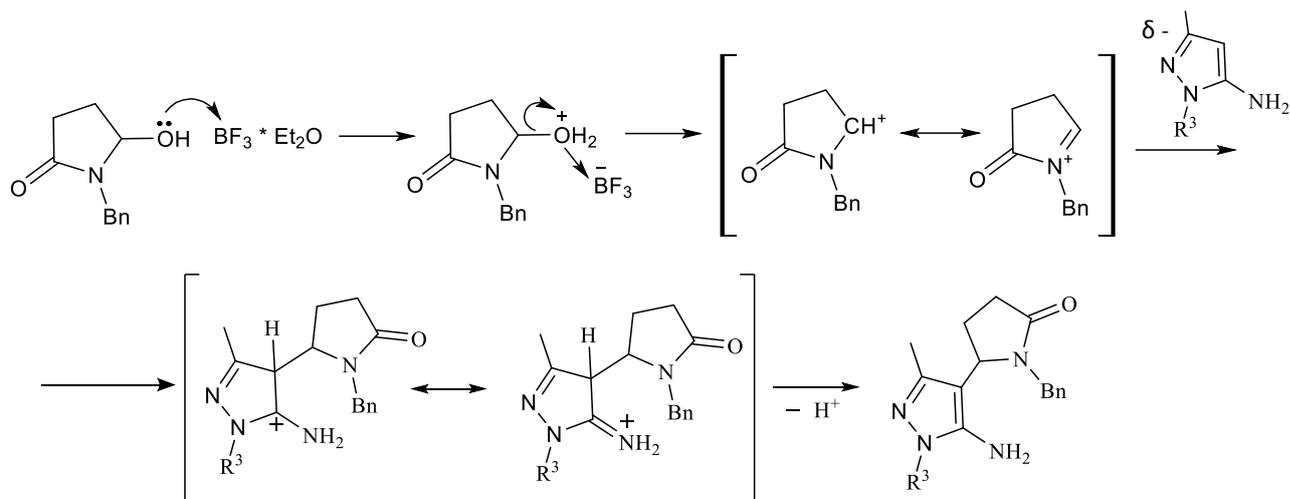
Реакция проходит в растворе ТГФ в присутствии каталитических количеств (~1 - 10 мол.%) эфирата трехфтористого бора. Отсутствие в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигнала протона 4-Н в пиразольной части бис-гетероцикла, наличие уширенного синглета протонов аминогруппы в области  $\delta = 4.8-5.0$  м.д. с интенсивностью, отвечающей двум протонам, а также положение триплета протона 5'-Н пирролидинонового цикла соединений **11** в области  $\delta = 4.87-5.09$  м.д. (таблица 4) говорит об осуществлении электрофильной атаки исключительно по 4 положению ядра аминопиразолов.

**Таблица 4**Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии соединений **11**

	$R^3$	3'- $\text{CH}_3$	5-Н	4-Н <sub>2</sub>	3-Н <sub>2</sub>	N- $\text{CH}'$ -Ph	N- $\text{CH}$ -Ph,
<b>11a</b>	Ph	1.89	5.06-5.12	2.07-2.15	2.30-2.47	5.12	3.48
<b>11b</b>	$\text{CH}_2\text{Ph}$	1.73	4.60-4.64	2.02-2.10	2.21-2.47	5.05	3.72
<b>11c</b>	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$	1.75	4.84-4.90	2.04-2.18	2.23-2.45	5.01	3.68

Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 12:

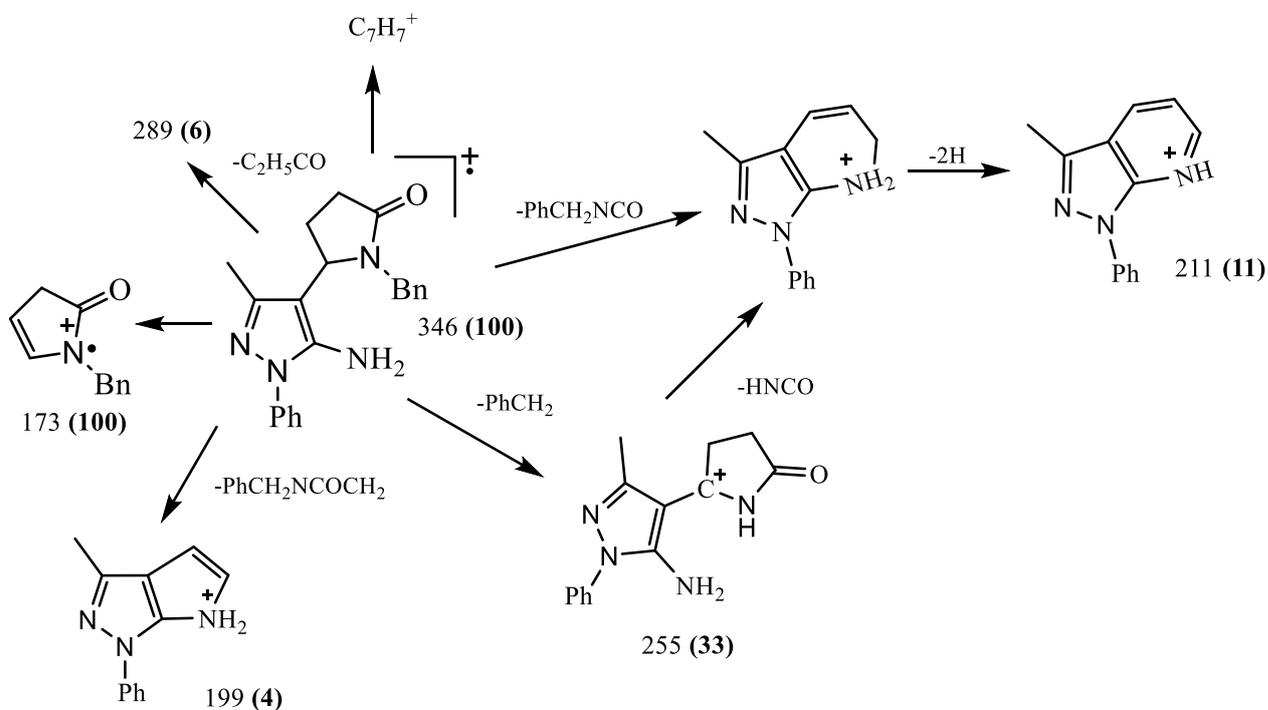
Схема 12



В масс-спектре соединения **11a** присутствует молекулярный пик молекулярного иона с  $m^+/z$  346, и схема распада данного соединения подтверждает строение полученного соединения как С-регоизомера

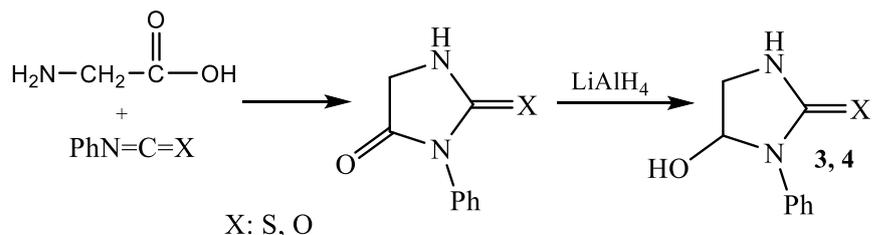
Предполагаемая масс-спектральная фрагментация соединения **11a** представлена на схеме 13:

Схема 13



Для расширения круга гетероциклических амидоалкилирующих агентов нами были получены 1-фенил-5-гидрокси-имидозолидин-2-он **3** и 1-фенил-5-гидрокси-имидозолидин-2-тион **4** путем избирательного восстановления амидной группы соответствующих производных гидантоина и тионидантоина с использованием  $\text{LiAlH}_4$  по схеме 14:

Схема 14



Исходные производные гидантоина [143] и тиогидантоина получены по известным методикам [144]. Восстановление имидов проходит в растворе тетрагидрофурана в присутствии четырехкратного избытка  $\text{LiAlH}_4$ .

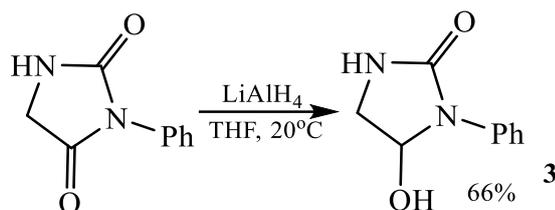
Все протоны пятичленных циклов в положении 4 амидалей **3**, **4** становятся неэквивалентными, и в различной степени смещаются в сильное поле по сравнению с соответствующими имидами. Появляются два новых сигнала – дублет группы OH и сигнал метиленового протона при атоме углерода в положении 5 кольца имидазола – нового хирального центра молекулы, тем самым определяя существование соединений **3**, **4** в виде рацемических смесей.

#### Имидазолидин-2-оны в качестве амидоалкилирующего агента

Возможность использования производных 5-гидроксиимидазолидин-2-онов в органическом синтезе до сих пор не была изучена. Однако, доступность исходных соединений для получения [145, 146], а также их фармакологический и синтетический потенциал делают 5-гидроксиимидазолидин-2-оны перспективным объектом исследования [147,148]

В качестве модельного соединения, для изучения активности 5-гидроксиимидазолидин-2-онов в качестве амидоалкилирующих агентов, мы использовали 1-фенил-5-гидрокси-имидозолидин-2-он **3**, полученный путем селективного восстановления амидного фрагмента молекулы соответствующего производного гидантоина по схеме 15:

## Схема 15



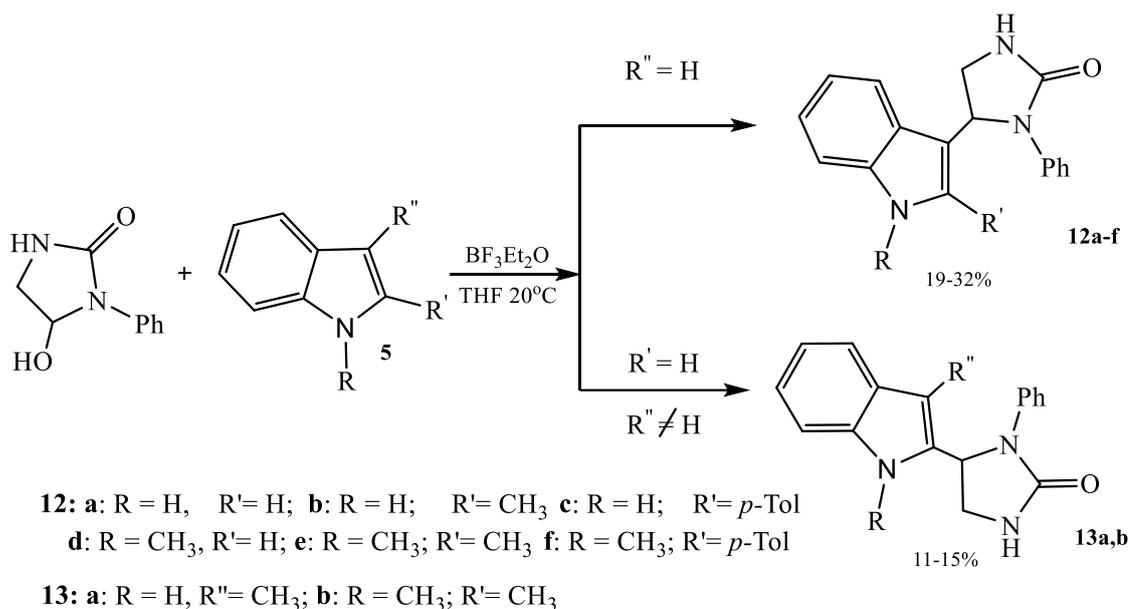
Спектральные характеристики и физические свойства соединения **3** соответствуют литературным [227].

## Реакции с производными индолов

Амидоалкилирование индолов осуществляли в условиях катализа кислотами Льюиса. Поскольку проведение реакции в растворах тетрагидрофурана в присутствии каталитических количеств эфирата трехфтористого бора привело к удовлетворительным результатам, в дальнейшем мы придерживались выбранных условий.

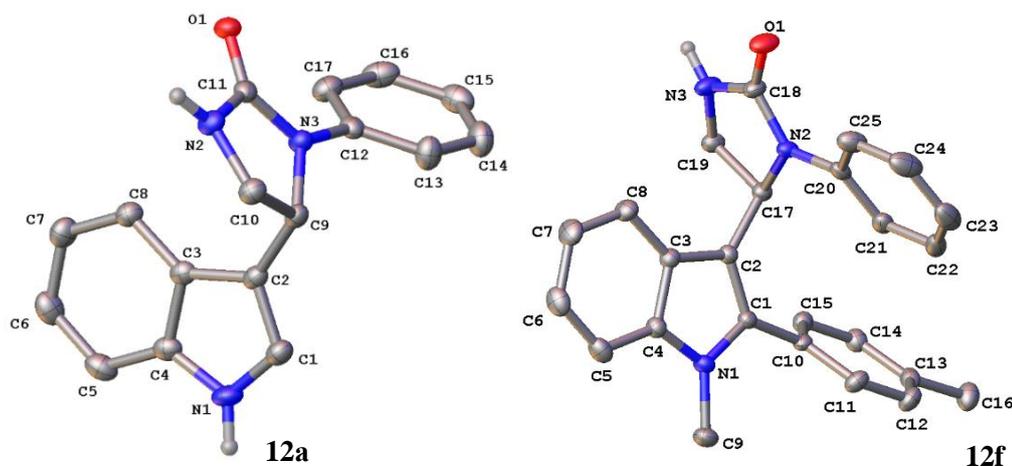
Известны случаи амидоалкилирования индола в положения 1 и 5 [119, 120, 149], однако, в выбранных нами условиях подобные процессы не осуществлялись. Образование продуктов амидоалкилирования по положению 1 и 5 индолов не происходило даже при использовании в качестве катализатора таких сильных агентов как серная и трифторуксусная кислоты. Электрофильная атака, ожидаемо, была направлена в положение 3 пиррольного кольца индола (схема 16).

## Схема 16



В алифатической части спектров ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных бис-гетероциклов **12**, **13** сохраняются сигналы протонов 1-фенил-имидазолидин-2-она, а также сигналы

заместителей индольного компонента. В спектрах всех соединений, полученных из N-незамещенных индолов **12a-c**, **13a**, наблюдается уширенный сигнал NH при  $\delta = 10.87-11.32$  м.д. для соединений **12a-c** ( $\text{DMSO-d}_6$ ) и  $\delta = 8.46$  для **13a** ( $\text{CDCl}_3$ ), что позволяет отвергнуть предположение об атаке в положение 1 индола. Во всех соединениях **12**, по сравнению со спектрами исходных соединений, исчезает сигнал протона 3-Н пиррольного ядра индола. Общая совокупность спектральных данных позволяет утверждать, что в примененных нами условиях амидоалкилирование индолов направляется именно в положение 3, если оно свободно. Строение соединений также было подтверждено данными РСА для структур **12a** и **12f** (рисунок 5).



**Рисунок 5.** Общий вид 2-оксоимидазолидинил-5-индолов **12a** и **12f** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний ( $p=50\%$ ).

В указанных нами условиях не обнаружено продуктов двойной катионотропной перегруппировки Вагнера – Меервейна [150], (также известной как перегруппировка Планше), характерной для производных индолов в кислой среде [131, 132].

Сравнительный анализ продуктов амидоалкилирования пар изомерных индолов — 2-метилиндола и скатола (3-метилиндола) показал, что полученные изомерные пары имеют различные физико-химические свойства, а их спектры ЯМР  $^1\text{H}$  не содержат общих сигналов (спектры описанных структур в эксп. части).

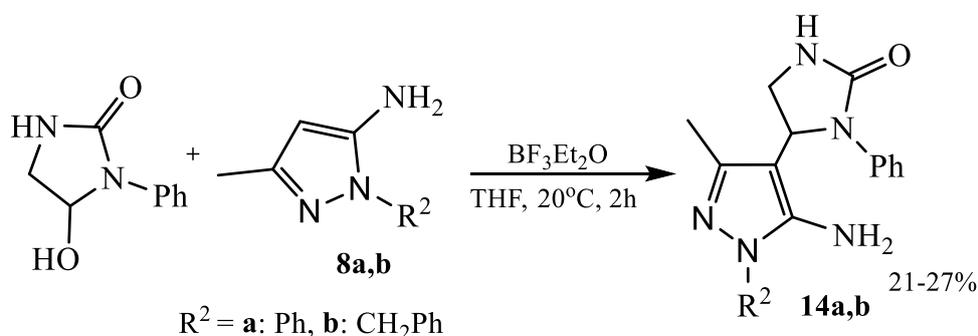
Стоит отметить, что известные примеры амидоалкилирования индолов, как правило, ограничиваются простыми алкилирующими агентами. В литературе представлены лишь единичные примеры затрагивающие реакции других циклических  $\alpha$ -гидроксиалкиламидов с индолом [132, 135]. Так, ранее близкие по структуре бис-гетероциклические соединения – пирролидинилиндола с прямой связью С – С были получены исходя из 2-/ 3-замещенных индолов и 1-алкил-5-гидрокси-пирролидин-2-

онов [135]. Некоторые производные имидазолилиндолов, которые можно рассматривать как структурные аналоги полученных соединений **12-13** описаны в патенте [151], но они содержат ароматический фрагмент имидазолонна вместо имидазолидинона, причем получают путем многостадийного синтеза посредством внутримолекулярной конденсации в качестве последней стадии.

#### Реакции с производными пиразолов

Взаимодействие 5-гидроксиимидазолидин-2-она с 5-аминопиразолами в условиях, катализируемых кислотами Льюиса, приводит к образованию продуктов электрофильной атаки С-нуклеофильного центра молекулы по схеме 17, предположительно по механизму, описанному для производных пирролидин-2-онов:

Схема 17



Триплет протона 5-Н имидазолидин-2-онового центра молекулы находится в области 5.83- 6.01 м.д., а сигнал 5-С в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  для соединения **14a** – 53.47 м.д., что указывает на образование связи С – С в пятом положении производных имидазолидин-2-онов (спектральные характеристики в таблице 5).

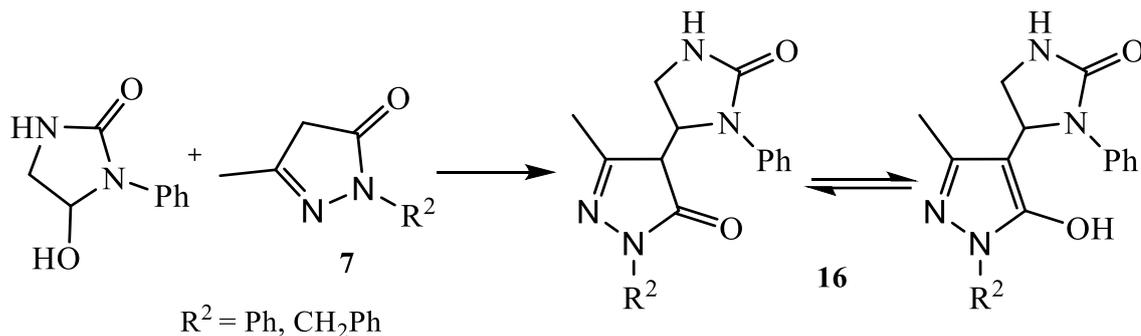
**Таблица 5**

Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии соединений **14**

	$R^2$	$\text{NH}_2$	$3'-\text{CH}_3$	5-Н	4-Н	4-Н'
<b>14a</b>	Ph	4.92-5.12	2.01	6.01	3.70-3.73	3.20-3.23
<b>14b</b>	$\text{CH}_2\text{Ph}$	4.73-5.08	1.95	5.83	3.82-3.86	3.31-3.35

С целью расширения полученного ряда бис-гетероциклических соединений, мы попробовали провести амидоалкилирование производных пиразолонов 5-гидроксиимидазолидин-2-оном по схеме 18:

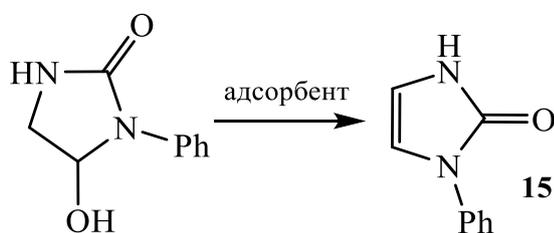
## Схема 18



Мы показали, что 5-гидроксиимидазолидин-2-он не взаимодействует с пиразолонами в растворах бензола или спирта при нагревании. Проведение реакции в растворах, с использованием основного катализа также не привело к желаемым результатам – реагенты не вступали в химическую реакцию и возвращались из реакционной среды.

Обратившись к успешной в вышеописанных случаях стратегии проведения реакции на поверхностях адсорбентов-катализаторов, мы обнаружили, что 5-гидроксиимидазолидин-2-он, в ряде случаев, претерпевает количественную дегидратацию с образованием соответствующего имидазолон (схема 19):

## Схема 19



Для изучения закономерностей этого процесса, мы провели серию тестовых опытов с набором различных адсорбентов-катализаторов (таблица 6). С целью подавлению конкурентного элиминирования реакции проводились в различных условиях: выдерживание реакционных смесей при комнатной температуре, в термостате при 63 °С, применение СВЧ и ультразвукового облучения для инициирования реакции. Кроме того, мы пробовали дезактивировать минеральные адсорбенты, добавляя рассчитанное количество воды. Однако, все попытки сместить равновесие в сторону нуклеофильного замещения в молекуле 5-гидроксиимидазолидин-2-она оказались безуспешны. Тестовые реакции показали, что проведение реакции без растворителя на адсорбентах органической природы ДЭАЭЦ и АЭЦ способствует образованию продукта нуклеофильного замещения.

Мы полагаем, что в данном случае, помимо активации субстрата, поверхность также задействована в активации реагента:

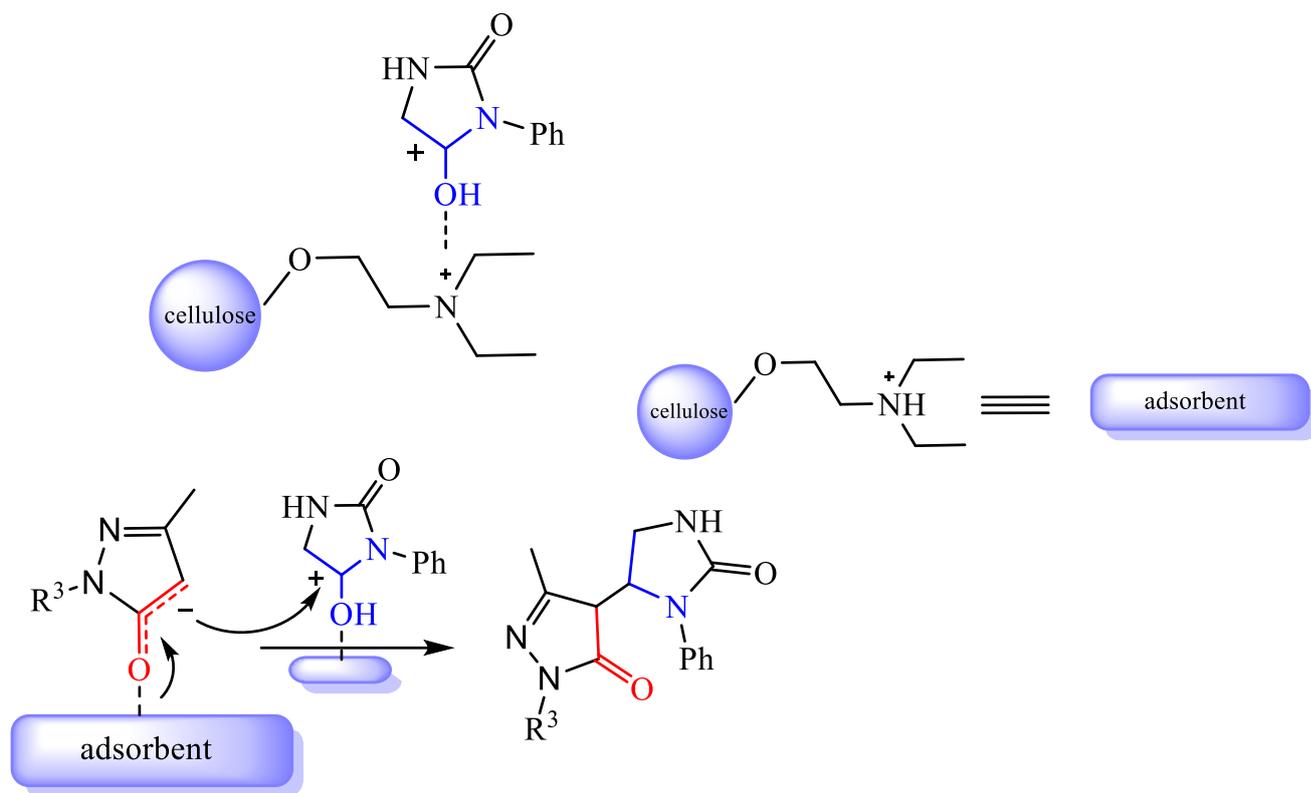
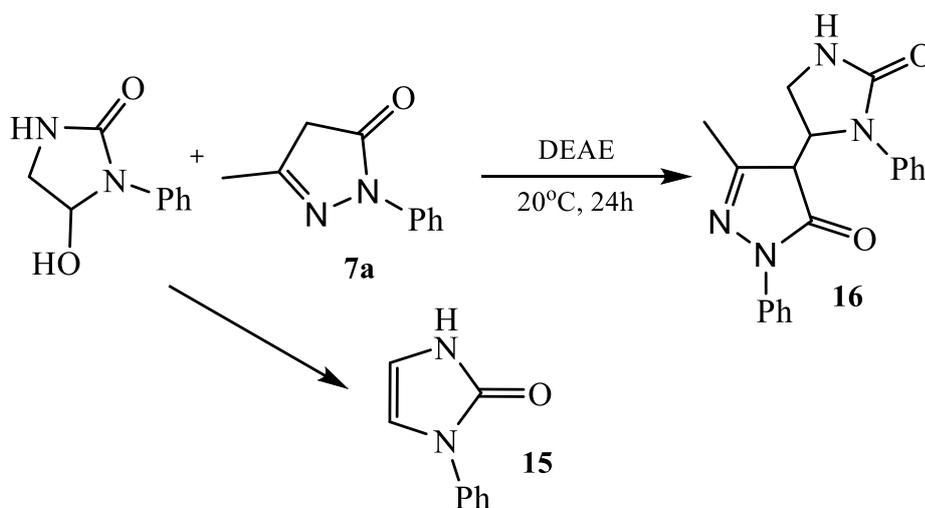


Рисунок 6

Проведение количественной реакции на ДЭАЭЦ показало, что полного подавления элиминирования в этих условиях не происходит, и имидазолон **15** образуется в качестве основного продукта:

Схема 20



Искомый бис-гетероцикл **16** образуется в следовых количествах. Анализ спектральных данных ЯМР <sup>1</sup>H показал, что имидазоилпиразолон **16** находится в «оксо» таутомерной форме, о чем говорят два сигнала в области 5.01 и 5.02 м.д. отвечающие

четвертому положению ядра пиразолона, в соотношении интегральных интенсивностей 3:1, что говорит о наличии двух диастереомерных пар общей формулы **16**.

Накопленный нами массив экспериментальных данных позволяет предположить, что проведение амидоалкилирования гетероциклических соединений циклическими полуамидалями требует специфической активации реагента. Проведение реакции на поверхности адсорбентов-катализаторов, вполне может служить подобного рода активацией.

**Таблица 6**

Результаты взаимодействия 5-гидроксиимидазолидин-2-онов с 1-фенил-3-метилпиразолоном-5 при комнатной температуре

Адсорбент Реагент (R <sub>2</sub> )	SiO <sub>2</sub>	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>			NaOH/ Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	KF/ Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	MgO	CaO	Флорисил	Гудри	Ba(OH) <sub>2</sub>	Полиамид	ДЭАЭЦ	АЭЦ
		H <sup>+</sup>	-	OH <sup>-</sup>										
Ph	±	x	x	x	x	x	x	x	–	–	–	–	+	+

– реакция не идет

x – происходит полная дегидратация реагента

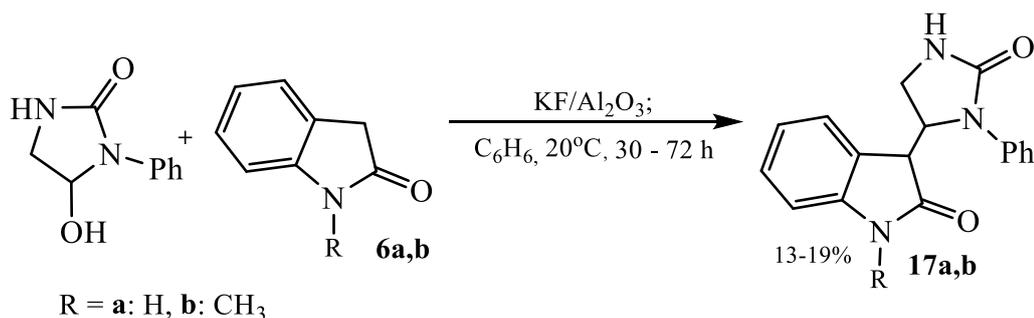
± реакция проходит медленно

+ реакция идет, нет продуктов дегидратации по данным ТСХ

*Реакции с производными оксиндолов*

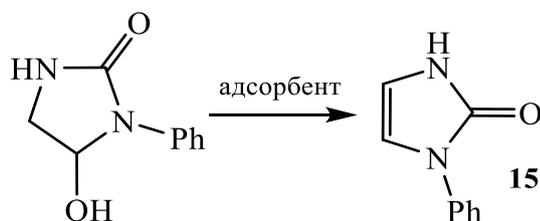
Для проведения амидоалкилирования производных оксиндола 5-гидроксиимидазолидин-2-оном мы протестировали различные варианты проведения реакции (см. предыдущий пункт). Самой эффективной стратегией оказалось использование гетерогенного катализа в присутствии нанесенного на оксид алюминия фторида калия по схеме 21:

**Схема 21**



Так, нами были получены производные N-метил и NH оксиндолов **17a,b**. К сожалению, в этом случае нам также не удалось подавить элиминирование, и помимо образования продукта нуклеофильного замещения **17**, мы также наблюдали образование имидазолена **15** с более чем 50% выходом (схема 22).

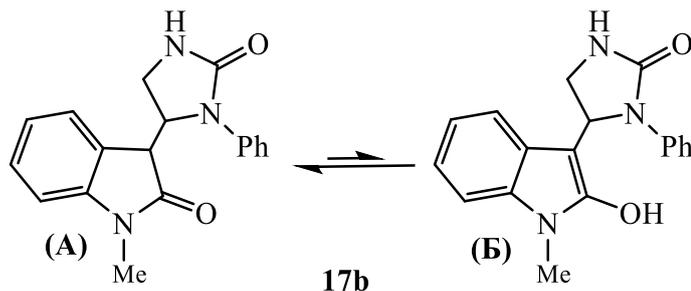
**Схема 22**



Примечательно, что продукт амидоалкилирования незамещенного оксиндола — соединение **17a** имеет сходные спектральные характеристики с уже рассмотренными другого производного оксиндола, соединения **9** — набор уширенных сигналов в алифатической части спектра и небольшое смещение сигналов имидазолидин-2-онового цикла в область сильных полей.

В свою очередь, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  производного N-метилоксиндола — имидазолидин-1,3-дигидро-2H-индол-2-она наблюдается двойной набор сигналов. При этом, наличие дополнительного уширенного сигнала при 7.03-7.13 соответствующего ОН группе, говорит о том, что N-метил производное **17b** находится в таутомерном равновесии со своей «гидрокси»-формой (схема 23):

## Схема 23



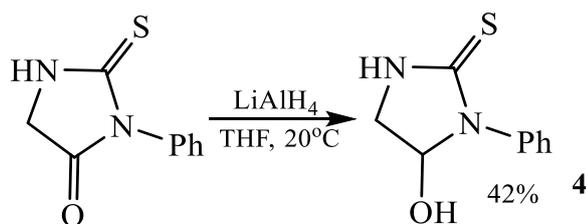
Примечательно, что для N-замещенных оксиндолов известна только «оксо» таутомерная форма большинства описанных в литературе производных. [133, 137, 152]. В нашем случае, в растворах хлороформа при нормальных условиях присутствует около 12% «гидрокси»-формы.

## Имидазолидин-2-тионы в качестве амидоалкилирующего агента

Известно, что серосодержащие органические соединения производные имидазолов - тиогидантоины являются составной частью многих фармакологически-активных органических соединений [153]. Доступность подобных структур, а также их сравнительно легкая функционализация, открывающая широкие возможности для синтеза координационных соединений [154], делают тионированные производные имидазолонов интересным и перспективным объектом исследования. Однако, гидрированные производные тиогидантоинов – имидазолидин-2-тионы до сих пор изучены недостаточно. Нашей задачей было получение *бис*-гетероциклических структур с использованием описанного выше подхода на основе имидазолидинил-2-тионов.

Для решения поставленной задачи прежде всего был разработан метод получения 5-гидроксиимидазолидин-2-тионов восстановлением амидной группы тиогидантоина при комнатной температуре в растворе тетрагидрофурана (схема 24):

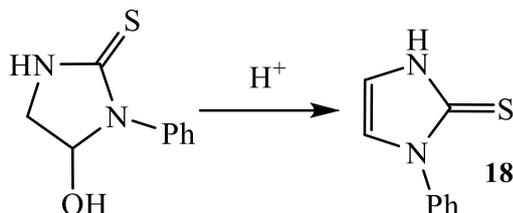
## Схема 24



Мы показали, что полученный таким способом циклический полуамидаль обладает сравнительно высокой реакционной способностью и вступает в реакции с C-нуклеофилами. Однако экспериментально доказано, что в отличие от структурно

близкого 5-гидроксиимидазолидин-2-она **3**, легкость дегидратации молекулы значительно возрастает в кислых условиях. Так, при попытке амидоалкилирования индола 5-гидроксиимидазолидин-2-тионом в условиях катализа кислотами Льюиса наблюдалось элиминирование воды из молекулы 5-гидроксиимидазолидин-2-тиона и образование соответствующего имидазол-2-тиона **18** (схема 25):

Схема 25



Попытка ускорить реакцию за счет использования в качестве катализатора сильных кислот (серной, трифторуксусной, а также ПФК) не увенчалась успехом. Таким образом, использование 5-гидроксиимидазолидин-2-тиона как алкилирующего агента производных индолов и аминопиразолов потребовало поиска более мягких условий.

#### Реакции с производными индолов

С целью определения оптимальных условий взаимодействия 5-гидроксиимидазолидин-2-тиона с 1Н-индолом мы провели серию тестовых реакций на кислотных носителях.

Таблица 7

Результаты тестовых реакций взаимодействия 5-гидроксиимидазолидин-2-тиона с 1Н-индолом при комнатной температуре

Адсорбент Реагент	SiO <sub>2</sub>	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>			TsOH/ Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	NH <sub>4</sub> Cl /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	HCl/ SiO <sub>2</sub>	Ку-2	Каолин	Гудри	Бенто нит	Амбер лит	Дауэкс
		H <sup>+</sup>	-	OH <sup>-</sup>									
1Н-Индол	+	x	x	-	x	-	x	x	-	+	±	-	-

– реакция не идет

x – происходит полная дегидратация реагента

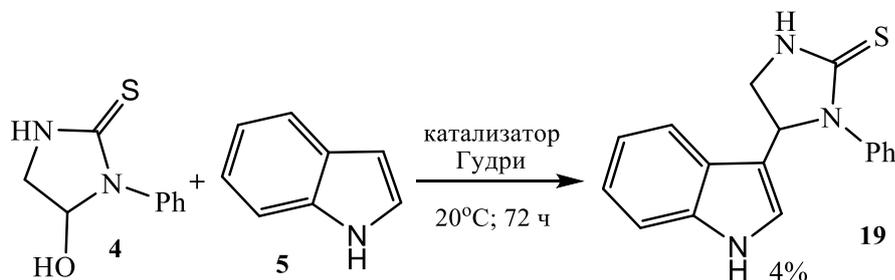
± реакция сопровождается заметной дегидратацией реагента

+ реакция идет, нет продуктов дегидратации по данным ТСХ

Так мы показали, что значительного сокращения образования имидазол-2-тиона – продукта дегидратирования соответствующего 5-гидроксиимидазолидин-2-тиона – можно добиться при проведении реакции в твердофазных условиях в отсутствие

растворителя. Оптимальным адсорбеном-катализатором для получения индолилимидазолидин-2-тионов (схема 26), как было установлено, является слабокислый катализатор Гудри (алюмосиликат):

Схема 26



Однако подавить элиминирование воды полностью не удалось. По данным ЯМР спектроскопии, образование продуктов нуклеофильного замещения и элиминирования в молекуле 5-гидроксиимидазолидин-2-тиона происходит в соотношении 1:1. Однако ввиду схожести физических свойств – продукты обладают близкими физико-химическими свойствами, такими как растворимость и хроматографическая подвижность – осуществить препаративное выделение индоल्लीмидазолидинтиона-2 не удалось, однако, соединение **19** было выделено в количестве достаточном, чтобы провести его идентификацию спектральными методами.

Физические свойства индоल्लीмидазолидин-2-тиона разительно отличаются от свойств кислородного аналога: так, например, тион **19** лучше растворяется в органических растворителях и имеет более низкую температуру плавления.

#### *Реакции с производными оксиндолов и пиразолонов*

Взаимодействие 5-гидроксиимидазолидин-2-тионов с оксиндолами и пиразолонами в щелочных условиях не осложнено побочным процессом элиминирования гидроксигруппы, что позволяет провести превращение на поверхностях окиси алюминия модифицированной KF и NaOH, соответственно.

Мы обнаружили, что имидазолидин-2-тионы не взаимодействуют с оксиндолами и пиразолонами в растворах бензола или спирта, однако, использования твердофазного метода приводит к получению продуктов нуклеофильного замещения с удовлетворительными выходами. Установлено, что для осуществления амидоалкилирования оксиндолов необходимо выдерживание реакционных смесей в термостате при 60°C в течение 3-х суток (продукт **20**), тогда как производное 1-фенил-

3-метилпиразолона-5 **21** удалось получить при комнатной температуре за 94 часа (рисунок 7).

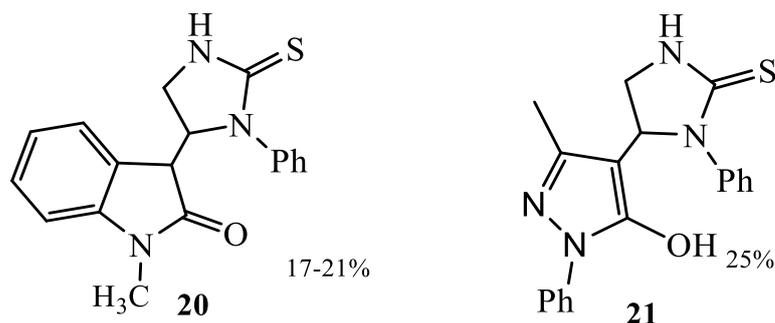


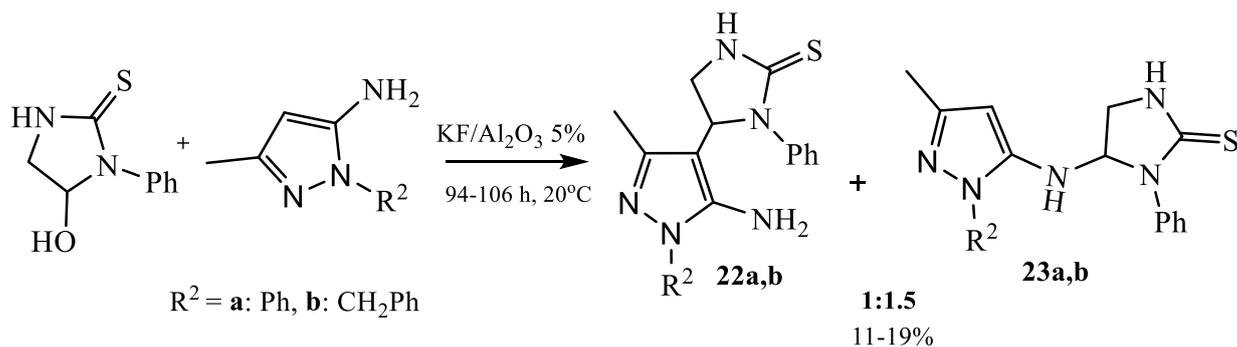
Рисунок 7

Нам не удалось обнаружить удвоения сигналов в спектрах ЯМР полученных соединений. Однако, в ИК спектрах соединения **20** присутствует интенсивный пик поглощения циклической карбонильной группы оксиндола при  $1703\text{ см}^{-1}$ , а в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ , есть два сигнала в области карбонильных атомов углерода: соответствующий тиокарбонильной группе при  $\delta = 181.37$  м.д., и, соответственно, карбонильной при  $\delta = 174.81$  м.д. Все это позволяет однозначно определить оксиндольную форму соединений **20**.

В свою очередь, производное 1-фенил-3-метилпиразолона-5 **21**, подобно описанным ранее замещенным пиразолонам **10**, существует в «гидрокси-» таутомерной форме, о чем говорит отсутствие в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналов протона 4 положения пиразолонового ядра при наличии уширенного сигнала гидроксильной группы в диапазоне  $\delta = 4.47\text{-}4.55$  м.д., а также химический сдвиг атома углерода 4-С атома пиразолона в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\delta = 99.78$  м.д. ИК спектр подтверждает строение соединения **21**: полоса поглощения при  $1622\text{ см}^{-1}$  отвечает ароматической системе пиразола, а широкая малоинтенсивная полоса в области  $3200\text{-}3500\text{ см}^{-1}$  – связанной гидроксильной группе.

Реакции с аминопиразолами мы проводили на поверхности оксида алюминия, модифицированного фторидом калия. Учитывая, что нам не удалось подобрать условия, при которых не образовывался имидазол-2-тион **18**, мы попробовали получить продукт электрофильного замещения при атоме азота аминопиразола. Однако реакция проходит неселективно, и образуются продукты замещения сразу по двум доступным для атаки электрофила центрам молекулы в соотношении 1.5:1 (схема 27).

## Схема 27



Продукты реакции были выделены хроматографически и их структура установлена спектральными методами. Значимая часть спектральных данных полученных соединений отображена в таблицах 8 и 9.

Таблица 8

Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии соединений **22**

	$R^3$	$\text{NH}_2$	$3'\text{-CH}_3$	5-Н	4-Н	4-Н'
<b>22a</b>	Ph	4.82-5.03	2.05	5.26	1.91	1.26
<b>22b</b>	$\text{CH}_2\text{Ph}$	4.74-4.98	1.98	5.12	1.84	1.34

Таблица 9

Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии соединений **23**

	$R^3$	$\text{NH}$	$4'\text{-H}$	$3'\text{-CH}_3$	5-Н	4-Н	4-Н'
<b>23a</b>	Ph	3.64-3.73	5.64	2.26	7.32	4.16	3.88
<b>23b</b>	$\text{CH}_2\text{Ph}$	3.59-3.71	5.43	2.15	7.21	4.08	3.92

Установлено, что время проведения реакции и температура не влияют на соотношение образующихся региоизомеров.

\*\*\*

Широкие химические, а также биологические перспективы использования гидантоинов **24** и тиогидантоинов **25** [153] (рисунок 8), их комплексообразующие возможности [154], подтолкнули нас к попыткам использования их в реакциях конденсации с полуамидалями по метиленовой группе, аналогичных вышеприведенным для оксиндолов и пиразолонов.

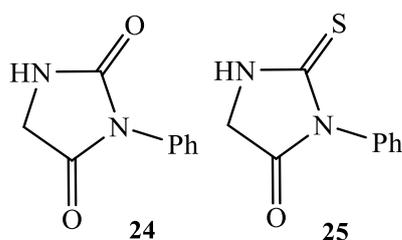


Рисунок 8

Нашей задачей было проведение реакции амидоалкилирования соединений **24**, **25** циклическими полуамидалями **1-4**, изображенными на рисунке 9:

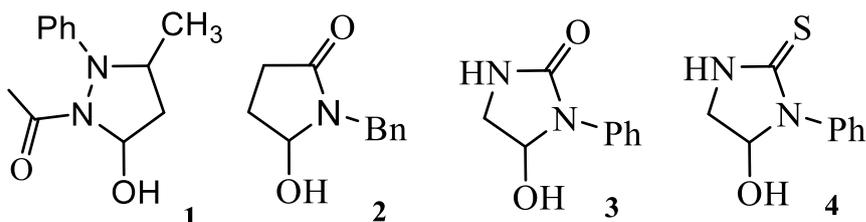
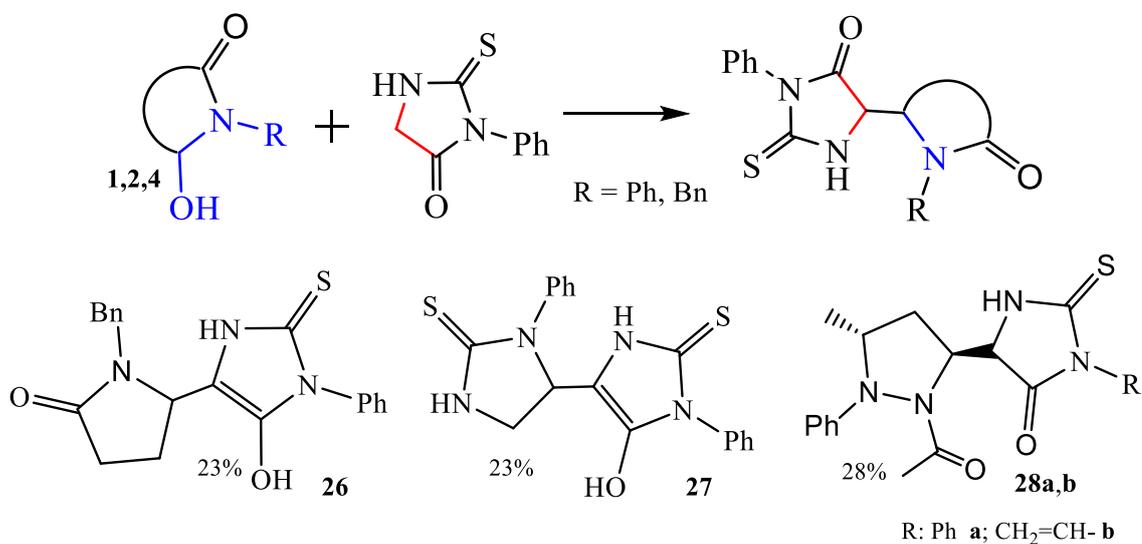


Рисунок 9

Попытки алкилирования производного гидантоина **24** не привели к удовлетворительным результатам, что по всей видимости, связано с неустойчивостью данной молекулы в условиях щелочной активации метиленовой компоненты.

Тиогидантоин **25** проявил себя как более стабильный субстрат и нам удалось получить соответствующие производные пирролидинонов **26** имидазолидинтионов **27** и пиразолидинов **28a,b** (схема 28). Наиболее эффективным оказалось проведение реакции в растворах бензола при нагревании с использованием основного оксида алюминия с нанесенным гидроксидом натрия (5%) в качестве адсорбента-катализатора:

Схема 28



Анализ спектральных данных показал, что для производных **26** и **27** характерна «гидроксид» таутомерная форма тиогидантоинового фрагмента молекулы. Об этом говорит отсутствие в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигнала соответствующего положению протона при 4-С тиогидантоинового цикла и наличие «уширенных» сигналов гидроксильной группы с интегральной интенсивностью 1 в областях  $\delta = 6.10$  м.д. для соединения **26**, и  $\delta = 6.27$  м.д. для **27**. Кроме того в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  отсутствуют сигналы соответствующие карбонильному атому углерода в пятом положении тиогидантоинового кольца.

В свою очередь, в молекуле производного N-ацил пиперазинов **28a,b** тиогидантоиновый фрагмент находится в оксо форме, что приводит к появлению еще одного хирального центра и, как следствие, мы можем ожидать образования двух диастереомеров соединений **28**. Однако, из-за способности молекулы 5-гидрокси-1-пиперазина **1** к рециклизации [155] в процессе амидоалкилирования образуется только один диастереомерный рацемат с фиксированным положением заместителей при хиральных центрах 3 и 5 строго в транс конфигурации пиперазинового кольца.

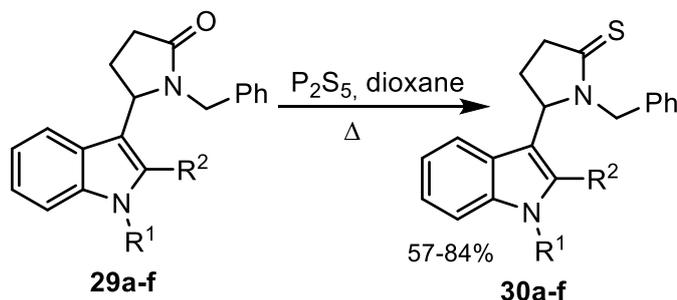
Таким образом, нами разработан общий метод синтеза несимметричных азотсодержащих бис-гетероциклических систем, относящихся к новым фармакологически ориентированным гетероциклическим ансамблям.

## Функционализация полученных соединений

Тиоаналоги амидов и лактамов имеют большое значение в химии биологически активных органических соединений [156]. Помимо фармакологической перспективы применения подобных структур, тиоамиды выступают в роли удобных интермедиатов в синтезе новых функциональных производных, винилогов амидов и гетероциклических соединений [157, 158], в то время как соответствующие амиды и лактамы оказываются недостаточно реакционноспособными для осуществления подобного рода превращений [159, 160].

В качестве модельных соединений для изучения возможности дальнейшей функционализации полученных нами *бис*-гетероциклов были выбраны легкодоступные индоллилпирролидоны [135]. Поскольку, ранее уже была доказана необходимость активации карбонильной группы 5-(индоллил-3)-пирролидин-2-онов **29** [161] для осуществления дальнейших превращений мы проводили их тионирование при помощи реактива Лоуссона или свежеприготовленного пентасульфида фосфора (схема 29).

Схема 29



**a-c** R<sup>1</sup>=H; **d-f** R<sup>1</sup>=Me; **a,d** R<sup>2</sup>=H; **b,e** R<sup>2</sup>=*p*-Tl; **c,f** R<sup>2</sup>=Me

Смещение сигналов протонов пирролидинового цикла в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H полученных 5-индолилпирролидинтионов **30** в область слабых полей говорит о значительном вкладе мезомерной иминотиолятной структуры в систему индолилпирролидинтионов.

Рассмотрим некоторые наиболее существенные моменты в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H тиоамидов, характерные для всех синтезированных нами соединений на примере 1-бензил-5-(1H-индол-3-ил)пирролидин-2-тиона **30a**.

Наиболее чувствительны к замене кислорода на серу, как и ожидалось, оказались сигналы протонов пирролидинового цикла и группы CH<sub>2</sub>Ph. В тиолактаме **30a** протоны Н-4 и Н-3 лактамного цикла смещаются в область слабых полей (δ = 2.17, 2.32, 3.13 и 3.27

м.д.) по сравнению с исходным индолилпирролидоном **29a** (2.25 – 2.71 м.д.). Два дублета с хим. сдвигом 3.76 и 5.79 м.д., соответствующие протонам бензильной группы, также сильнее расходятся в спектре соединения **5a** по сравнению с исходным **29a** ( $\delta = 3.60, 5.12$  м.д.). Сигнал протона 5-Н пирролидинового цикла ( $\delta = 5.01$  м.д) смещается незначительно ( $\delta = 4.81$  м.д. в **29a**), но как и в других случаях, в область слабого поля. Кроме того, изменяется положение сигнала протона при индольном атоме азота ( $\delta = 8.21$  м.д. для **29a** и  $\delta = 8.50$  м.д. для **30a**). Данные спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  представлены в таблице 10.

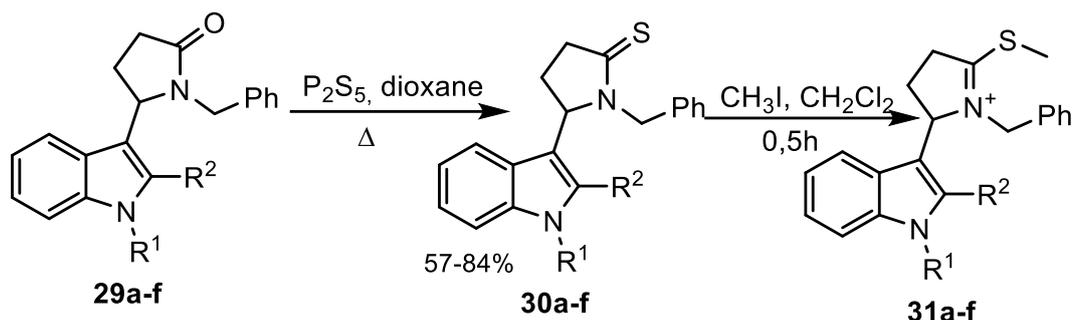
**Таблица 10**

Данные спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ , температуры плавления и выходы соединений **30a-f**.

	ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д.						$T_{\text{пл.}}$ , °C	Выход, %
	3-Н	4-Н	CH <sub>2</sub> Ph	5-Н	Ar-CH <sub>3</sub>	N-Н/ N-CH <sub>3</sub>		
<b>30a</b>	3.13, 3.27	2.17, 2.32	3.76, 5.79	5.01	-	8.50	117-119	62
<b>30b</b>	3.20, 3.39	2.40	3.82, 5.93	5.22	2.40	8.30	210-212	86
<b>30c</b>	3.22, 3.42	2.37	3.69, 5.98	4.98	2.04	7.96	186-188	68
<b>30d</b>	3.21, 3.38	2.45, 2.25	3.92, 5.88	5.11	-	3.81	102-103	56
<b>30e</b>	3.12, 3.37	2.34	3.85, 5.90	4.97	2.41	3.61	212-213	79
<b>30f</b>	3.21, 3.42	2.36	3.68, 5.96	5.01	2.02	3.70	142-143	72

Однако, попытки проведения восстановления полученных тиамидов борогидридом натрия без предварительной активации оказались неуспешны. Для того чтобы дополнительно активировать тиаамидную группу, проводили алкилирование тионов **30** борфторидом триэтилоксония или иодистым метилом, причем последний метод предпочтительнее, вследствие простоты выделения продуктов (схема 30). Полученные тиаиминиевые производные **31** использовали без дополнительной очистки.

## Схема 30

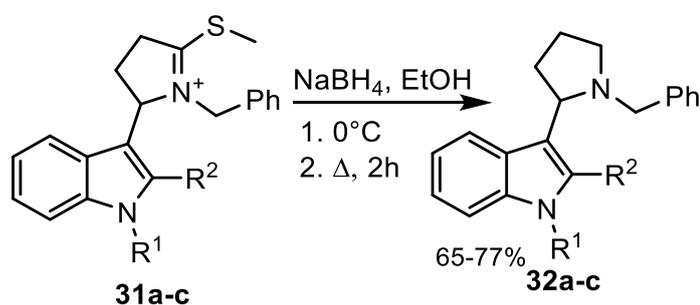


**a-c**  $R^1=\text{H}$ ; **d-f**  $R^1=\text{Me}$ ; **a,d**  $R^2=\text{H}$ ; **b,e**  $R^2=p\text{-Ti}$ ; **c,f**  $R^2=\text{Me}$

С целью проведения идентификации S-метилтиоиминиевая соль **31a** была выделена с выходом 98%. В ИК спектре присутствует характерная полоса поглощения  $\text{C}=\text{N}^+$  в области  $1580\text{ см}^{-1}$ . В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **31a** наблюдается значительное смещение сигнала протона 5-Н в слабое поле ( $\delta = 5.40$  м.д.) по сравнению с тиамидом **30a** ( $\delta = 5.01$  м.д.). Сигналы бензильных протонов ( $\delta = 4.06$  и  $4.42$  м.д.) сближены, тогда как в **30a** их сигналы заметно расходятся ( $\delta = 3.76, 5.79$  м.д.). Мультиплеты протонов пирролидинового цикла также смещаются в слабое поле на  $0.1 - 0.3$  м.д. по сравнению с **30a**. Сильно меняется положение сигнал индольного протона NH:  $10.78$  м.д. в соли **31a** и  $8.50$  м.д. в тиамиде **30a**. Сигнал протонов S- $\text{CH}_3$ -группы находится при  $\delta = 2.70$  м.д.

Восстановление полученных тиоиминиевых солей **31a-c** борогидридом натрия позволяет получить индолилпирролидины **32a-c** по схеме 31 с хорошими выходами (не менее 60%), в отличие от большинства случаев восстановления соответствующих пирролидонов [160].

## Схема 31



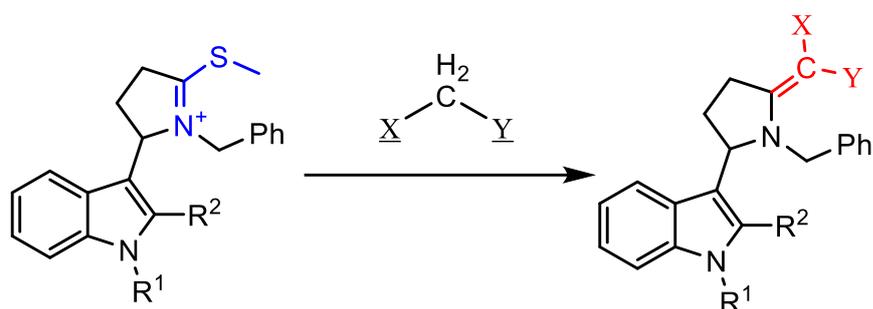
**a-c**  $R^1=\text{H}$ ; **d-e**  $R^1=\text{Me}$ ; **a,d**  $R^2=\text{H}$ ; **b,e**  $R^2=p\text{-Ti}$ ; **c**  $R^2=\text{Me}$

Спектральные характеристики полученных индолилпирролидинов **32a-c** идентичны приведенным в литературе [161].

Успешное получение и восстановление солей S-алкилтиоиминоэфиров позволило нам ввести их в реакцию с C-нуклеофилами по схеме 32, что важно с точки зрения

перспектив использования индолилпирролидонов и тионов для синтеза других функциональных производных.

Схема 32



Мы показали, что взаимодействие тиюминиевых солей с активными С-нуклеофильными соединениями в условиях межфазного гетерогенного катализа, позволяет получить соответствующие производные пирролидинов **33** – **36** (рисунок 10).

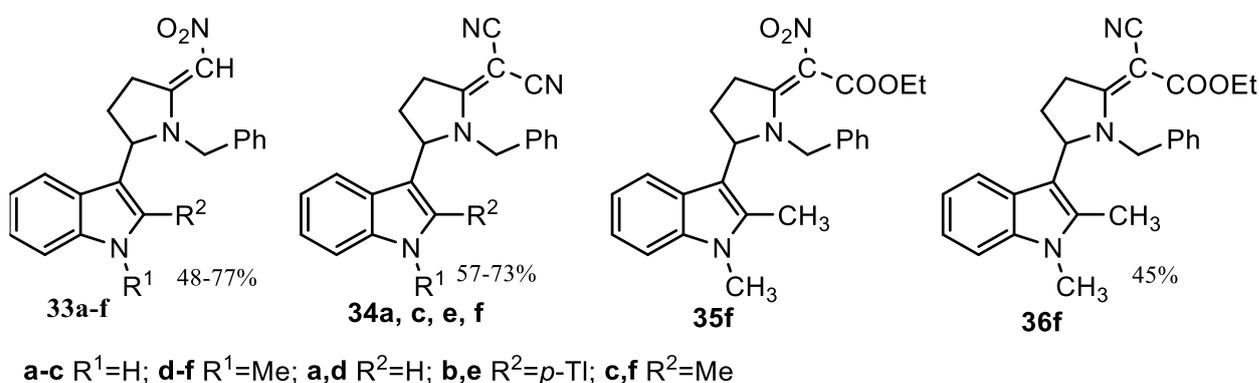


Рисунок 10

Для получения нитровинилпирролидинонов мы провели реакции солей *S*-метилтиоиминов **31** с нитрометаном. В присутствии основания он является достаточно сильным нуклеофилом, кроме того, молекула нитрометана имеет незначительный объем и не должна вызывать пространственных затруднений. Нам удалось получить серию нитрометиленопроизводных **33** с хорошими выходами, представляющих собой устойчивые окрашенные соединения. Вещества **33a-f** охарактеризованы методами спектроскопии ИК и ЯМР <sup>1</sup>H (таблица 11.)

В ИК спектрах всех полученных соединений **33a-f** имеются три интенсивные полосы поглощения при 1680 – 1690 см<sup>-1</sup>, что соответствует колебаниям двойной связи C=C, 1570 – 1580 см<sup>-1</sup> – антисимметричные колебания нитрогруппы и 1350 – 1360 см<sup>-1</sup> – симметричные колебания нитрогруппы.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **33a** сигнал протона 5-Н смещается в область слабых полей (δ = 5.16 м.д.) по сравнению с тиамином **31a** (δ = 5.01 м.д.). Сигналы остальных

протонов пирролидинового цикла **33a** также сдвигаются в слабое поле ( $\delta = 2.39, 2.56, 3.61$  и  $3.90$  м.д.). Сигналы бензильных протонов при  $\delta = 4.17$  и  $4.38$  м.д. сильно сближены в отличие от **31a** ( $\delta = 3.76, 5.79$  м.д.). В ароматической части спектра появляется отчетливый синглет винильного протона при  $\delta = 6.97$  м.д.

**Таблица 11.**

Данные спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.), температуры плавления и выходы соединений **33a,d,e,f**

№	E, Z	H-5	H-3; H-4	CH <sub>2</sub> Ph	Ar- CH <sub>3</sub>	C=CH	N-H/ N-CH <sub>3</sub>	Соотно- шение	T <sub>пл.</sub> , °C	Выход %
<b>33a</b>	(E)	5.17	2.39, 2.56, 3.61, 3.90	4.17. 4.38	-	6.97	8.42	-	182-183	63
<b>33d</b>	(E)	5.15	2.38, 2.57, 3.63, 3.91	4.19, 4.37	-	6.98	3.81	2.5:1	124-125	69
	(Z)	4.80	2.22, 2.72, 3.26, 3.76	3.56, 5.09	-	6.89	3.81			
<b>33e</b>	(E)	5.01	2.43, 3.42, 3.97	4.16, 4.31	2.43	6.93	3.60	3:1	191-193	62
	(Z)	4.65	2.30, 2.65, 3.42, 3.78	3.50, 5.11	2.40	6.90	3.59			
<b>33f</b>	(E)	5.09	2.38, 2.48, 3.51, 4.02	4.02, 4.37	2.17	7.03	3.70	3:1	198-200	49
	(Z)	4.71	2.29, 2.73, 3.41, 4.02	3.51, 5.09	2.05	7.01	3.70			

Основные спектральные характеристики соединений **33d,e** и **f** аналогичны описанным выше **33a**. Однако стоит отметить, что в случае этих трех нитрометиленовых производных, содержащих фрагмент N-метилендола, имеет место удвоение сигналов, что свидетельствует о наличии *E, Z*-изомерии в данных соединениях. Соотношения изомеров и их спектральные характеристики приведены в таблице 11

Проведение реакции тиоиминиевых солей **31** с малонитрилом в условиях межфазного катализа и использовании KF в качестве основания аналогично [162] позволило получить соответствующие метиленидинитрилы индолилпирролидинов **34a,c,e,f** представляющие собой белые порошки. В качестве катализатора межфазного переноса использовали триэтилбензиламмоний хлорид.

Выходы, температуры плавления и данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии индолилпирролидинов **34a,c,e,f** приведены в таблице 12..

Рассмотрим основные спектральные характеристики результатов ЯМР  $^1\text{H}$  серии 5-метиленидинитрилов индолилпирролидонов на примере соединения **34f**. В наборе сигналов спектра наблюдается большое расхождение между сигналами бензильных протонов ( $\delta = 3.96$  м.д. и  $\delta = 5.55$  м.д. соответственно ( $\Delta = 1.59$ )) по сравнению с данными для соответствующего индолилпирролидона, что объясняется влиянием одной из нитрильных групп. Влияние нитрильных групп также выражается смещением всех сигналов в слабое поле в сравнении с исходным индолилпирролидоном. Аналогичное поведение сигналов наблюдается в спектрах соединений **34 a,c,e**.

**Таблица 12.**

Данные спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.), температуры плавления и выходы соединений **34 a, c,e,f**.

	5-Н	3-Н; 4-Н	$\text{CH}_2\text{Ph}$	Ar- $\text{CH}_3$ / Ind- $\text{CH}_3$	NH/ N- $\text{CH}_3$	$T_{\text{пл}}$ , °C	Выход%
34a	5.05	3.16; 3.35 2.37	3.94; 5.56	-	8.23	192-193	57
34c	5.16	3.16; 3.44 2.44	4.06; 5.46	2.11	8.53	146-148	68
34e	5.06	3.05; 3.21 2.36	4.12; 5.46	2.44	3.61	68	159-162
34f	5.10	3.14; 3.16 2.39	3.96; 5.55	2.07	3.71	137-139	73

В ИК спектрах данных соединений наблюдается полоса средней интенсивности при  $2260\text{--}2240\text{ см}^{-1}$ , что соответствует валентным колебаниям тройной связи цианогруппы

Полученные 5-метиленидинитрильные производные индолилпирролидинов могут служить исходными соединениями для получения новых веществ, например, соответствующих аминов, кислот и др., потенциально обладающих биологической активностью.

При взаимодействии тиюиминиевой соли **31f** с нитроуксусным эфиром в гетерогенных условиях, помимо продукта конденсации **35f** наблюдалось образование соответствующего индолилпирролидона. Смена условий проведения реакции, а именно

замена триэтиламина на KF в присутствии катализатора межфазного переноса аналогично [162] не привело к удовлетворительным результатам. Тем не менее, нам удалось выделить незначительные количества целевого продукта методом флэш – хроматографии. Строение полученного соединения установлено на основании данных спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ .

В ЯМР спектре соединения **35f** присутствуют сигналы этильной группы сложноэфирного фрагмента, отчетливо видна большая разница между сигналами бензильных протонов ( $\delta = 3.98$  и  $5.87$  м. д.), при наличии значительного смещения одного бензильного протона ( $\delta = 5.89$  м. д.) в слабое поле, относительно сигналов этих протонов в спектрах самих нитрометиленопроизводных индолилпирролидина и индолилпирролидин-2-она. Это подтверждает появление в структуре новой акцепторной группы.

Мы провели реакцию соли **31f** с цианоуксусным эфиром в тех же условиях, что и в случаях с малонитрилом и нитрометаном, так как при этом удалось получить целевые продукты реакции. В присутствии основания – фторида калия и триэтилбензиламмоний хлорида в качестве катализатора межфазного переноса реакция проходит практически полностью с образованием соответствующего индолилпирролидона, а ожидаемый продукт находится в следовых количествах. При проведении процесса в условиях, где основанием является триэтиламин, образуются целевой продукт и индолилпирролидон примерно в равных количествах. Нам удалось выделить продукт конденсации соли **31f** и цианоуксусного эфира – соединение **36f** в чистом виде методом флэш-хроматографии и охарактеризовать его методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ , ИК и элементного анализа.

В ИК спектрах данного соединения наблюдаются следующие сигналы: полоса средней интенсивности при  $2250\text{ см}^{-1}$  и полоса при  $1760\text{ см}^{-1}$ , что соответствует валентным колебаниям тройной связи циано- и сложноэфирной группам.

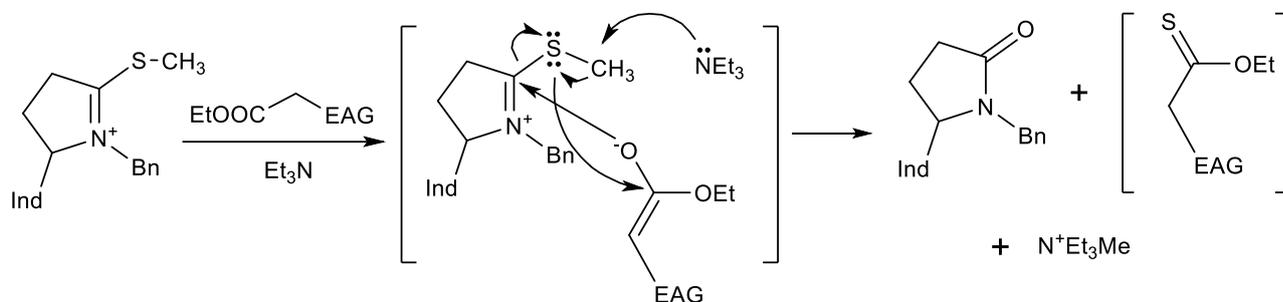
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается смещение всех сигналов в слабое поле и увеличение разницы между сигналами бензильной группы, что объясняется появлением акцептора в молекуле. Также присутствуют сигналы протонов этильной группы сложного эфира.

Попытки проведения реакций тиоиминиевых солей **31e** и **31f** с другими активными С-нуклеофильными соединениями, содержащими сложноэфирную группу (малоновый и ацетоуксусный эфиры), не привели к успеху: катализ KF и триэтиламиноном; проведение процесса на поверхности адсорбентов-катализаторов ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{NaOH}$ , как

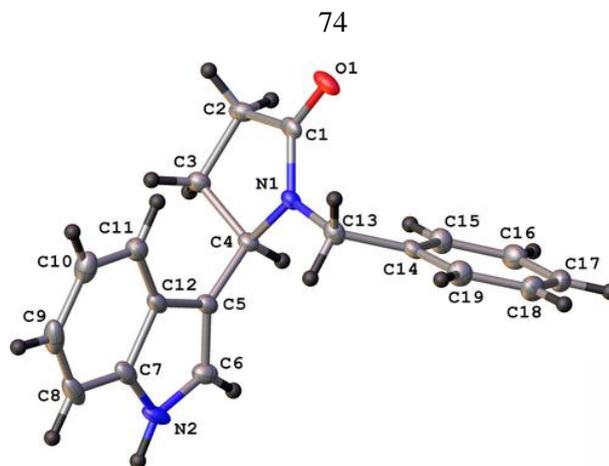
без растворителя, так и в инертном растворителе), приводили лишь к образованию соответствующих индолилпирролидонов **29**. Неудачны были и попытки реакции солей **31e** и **31f** с другими легко енолизуемыми СН-кислотными соединениями – 3-метил-1-фенилпиразол-5-оном и оксиндолом – здесь также выделены лишь пирролидоны **29**. Во всех случаях выделенные образцы соединений **29** были идентичны образцам заведомого строения по ИК спектрам и отсутствию депрессии точки плавления.

Таким образом, налицо значительное стереоэлектронное влияние структуры СН-кислотного агента на возможность нуклеофильной атаки по «карбонильному» атому пирролидона при его пониженной реакционной способности. Действительно, только агенты, обладающие значительной СН-кислотностью и небольшим объемом – нитрометан и малонитрил – относительно легко реагируют с активированной формой пирролидона – тиоиминиевой солью. В то же время, при атаке кислородсодержащих енолизуемых агентов – сложных эфиров и подобных соединений, превращение происходит по кислородному центру агента по схеме 33 и образуется стабильный пирролидон. Его стабильность подтверждается высокой интенсивностью (более 90%) молекулярного иона в масс-спектре **29f**.

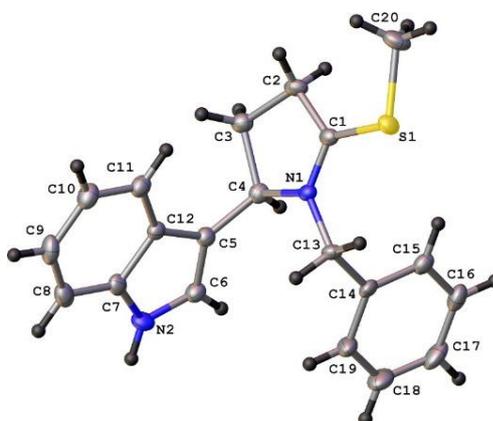
Схема 33



Понижение реакционной способности как индолилпирролидонов, так и их активированных производных, по-видимому, в значительной степени объясняется экранирующим влиянием бензольного ядра индола, пространственно приближенного к карбонильному или тиоиминиевому центру пирролидона. Такое предположение сделано на основании данных РСА 1-бензил-5-(1*H*-индол-3-ил)пирролидин-2-она **29a** и катиона 1-бензил-5-(1*H*-индол-3-ил)-5-(метилтио)-3,4-дигидропирролидинийиодида **31a** (См. рис. 11 и 12).



**Рисунок 11.** Общий вид 1-бензил-5-(1*H*-индол-3-ил)пирролидин-2-она **29a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний ( $p=50\%$ ).



**Рисунок 12** Общий вид катиона 1-бензил-5-(1*H*-индол-3-ил)-5-(метилтио)-3,4-дигидропирролидинийиодида **31a** (полученного в виде кристаллосольвата с этанолом в соотношении 1:1) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний ( $p=50\%$ ).

Восстановление нитровинильных производных **33** алюмогидридом лития по схеме 34 позволяет получить соответствующие 5-аминометил-2-индолилпирролидины **37a,f**, идентифицированные в виде гидрохлоридов, а также **37e** в виде фенилтиокарбамоильного производного, поскольку гидрохлорид амина весьма гигроскопичен. (Спектральные характеристики полученных соединений см. в таблице 13 и в экспериментальной части). Попытки селективного восстановления нитровинильной группы (борогидридом натрия в различных условиях) [163] оказались неудачными – восстановления не происходило. Были выделены исходные соединения **33**, а также продукты их разложения – соответствующие индолилпирролидоны **29**.

## Схема 34

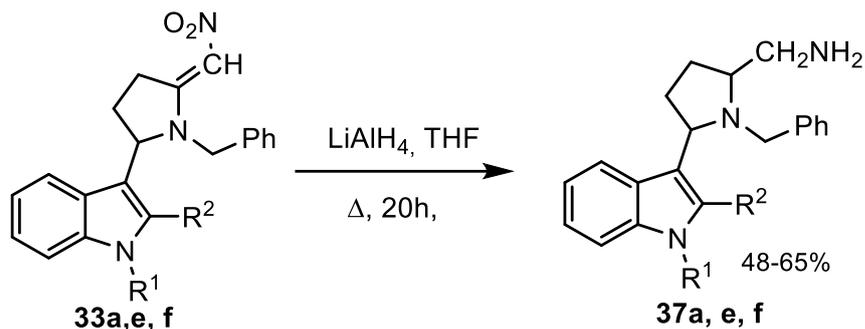


Таблица 13

Данные спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  5-аминометил-2-индолилпирролидинов **37a-f**

	5-H	2-H	CH <sub>2</sub> Ph	Ar-CH <sub>3</sub> /Ind-CH <sub>3</sub>	NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> /CH <sub>2</sub> NH	CH <sub>2</sub> NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> /CH <sub>2</sub> NH
<b>37a</b>	4.07	3.51	2.74; 3.06	-	5.31	2.60; 2.74
<b>37e</b>	3.98	3.67	3.39; 3.85	2.42	6.05	2.75; 2.87
<b>37f</b>	4.09	3.58	3.05; 3.81	2.48	6.41	2.71; 3.23

Рассмотрим основные специфические аспекты спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и ИК полученных аминов на примере соединения **37f**. Данное вещество было охарактеризовано в виде хлоргидрата. В спектре ЯМР наблюдается уширенный сигнал ( $\delta = 6.05$  м. д.), соответствующий солеобразной группе амина. Также имеется наличие двух новых сигналов при  $\delta = 2.75$  и  $2.87$  м.д., что соответствует двум протонам при  $\alpha$ -атоме углерода в пирролидиновом заместителе. В ИК спектрах имеется широкая сильная полоса валентных колебаний при  $2600 - 3000 \text{ см}^{-1}$ , что соответствует колебаниям группы  $\text{NH}_3^+$ .

Данные спектроскопии ЯМР и ИК соединений **37a** и **37e** также имеют подобный, характерный для этих веществ, набор сигналов.

Таким образом, нами продемонстрирована возможность дальнейшей функционализации несимметричных азотсодержащих бис-гетероциклических систем, позволяющий получить широкий ряд соединений с перспективными химическими, а также биологическими свойствами.

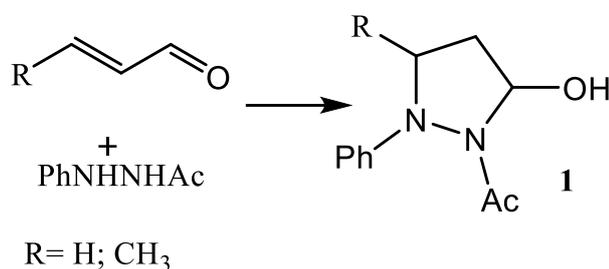
## Специфические свойства производных пиразолидинов

Различные производные пиразолов обладают широким спектром фармакологической активности. Некоторые из них нашли клиническое применение в качестве нестероидных противовоспалительных препаратов: метамизол натрия, феназон, фенилбутазон, пропифеназон. Однако, ряд характерных побочных эффектов (угнетение кроветворения, нарушение функций печени и почек) серьезно ограничивает их использование [164-167]. Исследования последних лет показали перспективность изучения 3,5-замещенных тетрагидро и дигидропиразолов, как достаточно эффективных и обладающих меньшей токсичностью аналогов физиологически активных производных пиразола [167]. В последние годы интерес к фармакологическим свойствам производных гидрированных пиразолов только возрастает – опубликовано большое количество обзоров и научных исследований, посвящённых получению новых биологически активных производных пиразолинов [168-172] и пиразолидинов [173-176]. Синтез большинства из них основывается на давно известных способах, описанных в литературе ранее [177,178]. Для получения производных пиразолинов, как правило, используют реакции гидразинов с  $\alpha$ ,  $\beta$ -непредельными (либо  $\beta$ -замещенными) альдегидами, кетонами и нитрилами; синтезы на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, циклизация азинов и пр. Методы получения пиразолидинов основаны на восстановлении соответствующих производных пиразолинов и пиразолидонов [179,180], а также на взаимодействии гидразина с 1,3-дибромидами [181,182] или фенилгидразонов с электроннодефицитными алкенами [183]. Однако, описанные методы имеют ряд серьезных ограничений, затрудняющих получение более сложных производных пиразолидинов и пиразолинов, содержащих различные функциональные заместители в боковой цепи.

Сотрудники лаборатории БАОС химического факультета МГУ предложили способ получения функционально-замещенных пиразолидинов на основе 5-гидроксипиразолидинов **1** – циклических продуктов конденсации замещенных гидразидов кислот с некоторыми алкеналями (схема 35). Полуаминальная система соединений общей формулы **1** обладает высокой реакционной способностью по отношению к различным нуклеофильным агентам и является удобным исходным в

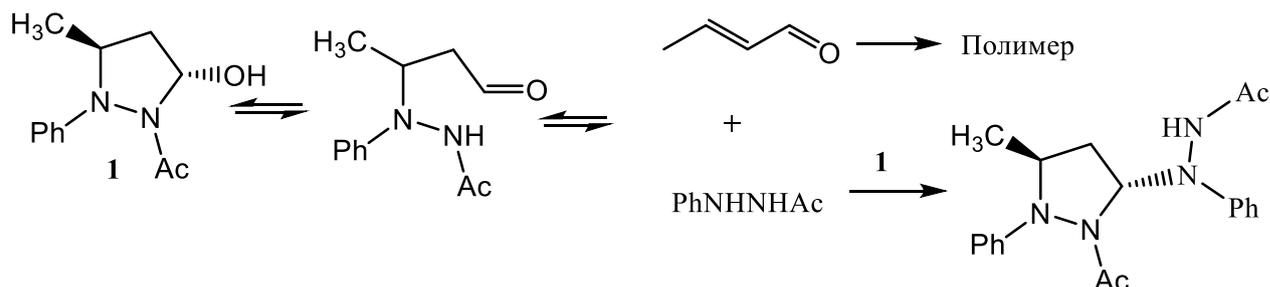
синтезе других функциональных производных – алкокси-, amino-, тио-, и C-производных, получить которые другими методами невозможно.<sup>2</sup> [184]

Схема 35



Для 5-гидроксипиразолидинов характерна кольчато-цепная таутомерия. Причем открытая форма, наличие которой в растворах гидроксипиразолидинов доказано спектральными методами [186], способна к обратимому расщеплению, что приводит к накоплению в реакционной среде полимера кротонового альдегида и побочных продуктов взаимодействия с гидразинами по схеме 36.

Схема 36



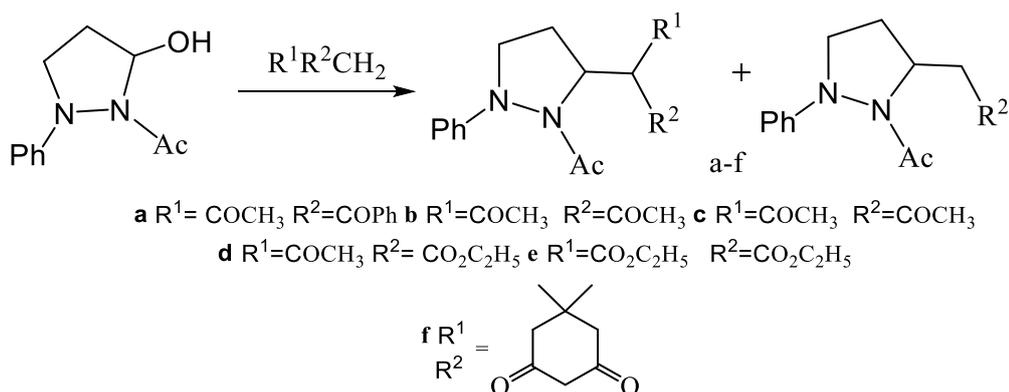
Кроме того, гидроксипиразолидины не выдерживают действия сильных кислот и оснований. В кислых средах происходит дегидратирование с образованием лабильного ацилпиразолинииевого аддукта. В основных же средах может происходить снятие ацетильной защиты, с последующим неселективным окислением NH свободного пиразолидина. Таким образом, обычные условия реакций нуклеофильного замещения, основанные на генерации аниона действием сильного основания здесь неприемлемы.

<sup>2</sup>Следует обратить внимание на то, что гидроксипиразолидины отличаются от остальных, рассмотренных нами выше амидалей. Присущая им кольчато-цепная кето-енольная таутомерия, является частным случаем, и, кроме производных кротонового альдегида и акролеина, подобные соединения существуют только в линейной форме – это накладывает серьезные ограничения на возможности реализации реакционных процессов гидроксипиразолидинов. [185,186].

Успешным оказался только метод проведения реакции на поверхности адсорбентов – катализаторов. Было установлено, что гидроксипиразолидины взаимодействуют с сильными СН кислотами – нитроалканами,  $\beta$ -дикарбонильными соединениями, а также менее сильными СН-кислотами – кетонами. Однако для реакций проводимых на поверхностях адсорбентов-катализаторов невозможно предугадать заранее, какой адсорбент потребуется для конкретной реакции и требуется тщательный подбор условий для осуществления каждого химического превращения.

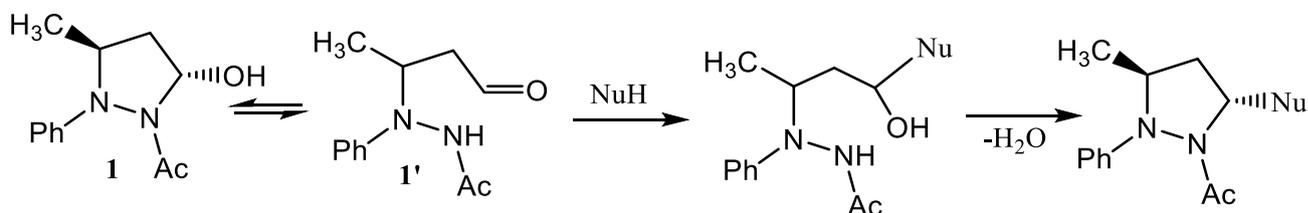
В описанных авторами [187] условиях получения  $\beta$ -дикарбонильных производных пиразолидинов – выдерживание реакционных смесей в течение определенного времени при 60°C на поверхности  $Al_2O_3$  в отсутствии растворителя осложняется дезацилированием (схема 37). Авторы отмечают отсутствие подобного рода процессов только для производных ацетоуксусного эфира и циклического димедона.

Схема 37



Мы полагаем, что нуклеофильное замещение в 5-гидроксипиразолидинах проходит благодаря образованию открытой таутомерной формы 5-гидроксипиразолидина **1'** по схеме 38:

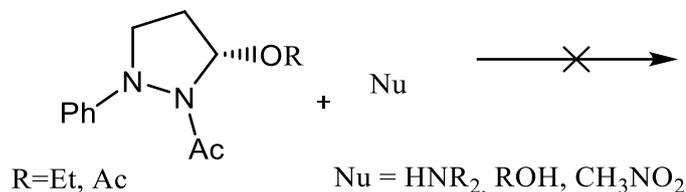
Схема 38



Данное предположение, согласуется с результатами работы [188] авторы которой пытались осуществить взаимодействия вторичных аминов, спиртов и нитрометана с 5-алкокси- и 5-ацетоксипиразолидинами. Было показано, что в выбранных авторами условиях нуклеофильного замещения группы OR не происходит, а в случае 5-ацетокси-

1-ацетилпиразолидина пассивны все три электрофильных центра молекулы – аминальный, амидный и сложноэфирный (схема 39). При этом, соединение **1** в сходных условиях легко образует соответствующие 5-замещенные производные.

Схема 39



Кроме того, удалось выделить, предположительно, промежуточные бис-индолил и бис-(5-амино-3-метил-2-фенилпиразолил-4-)пропил гидразины **38** и **39** (рисунок 13), образующиеся при взаимодействии 5-гидроксипиразолидинов с соответствующими гетероциклами.

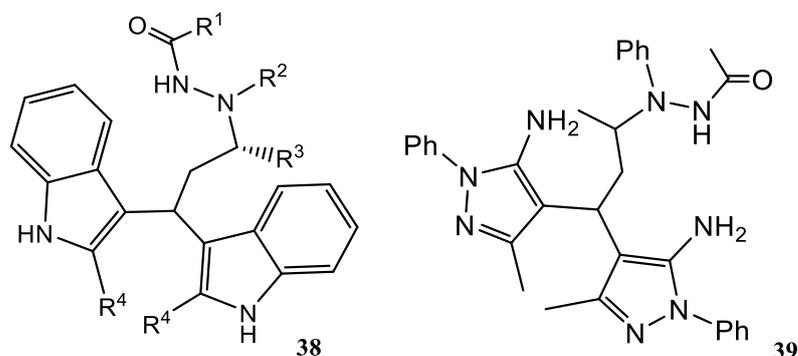
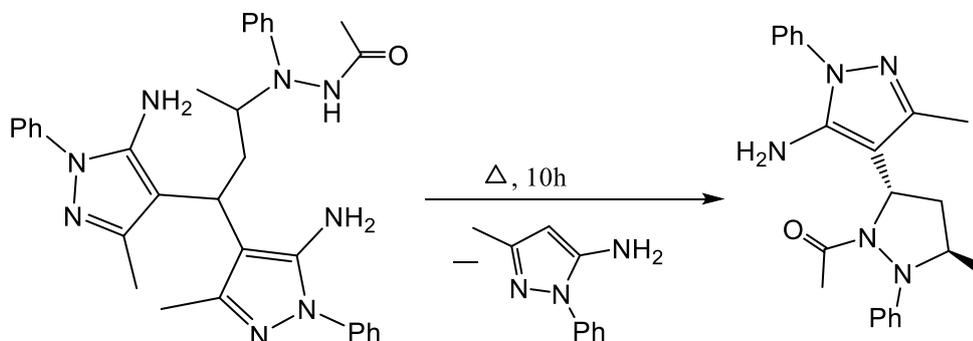


Рисунок 13

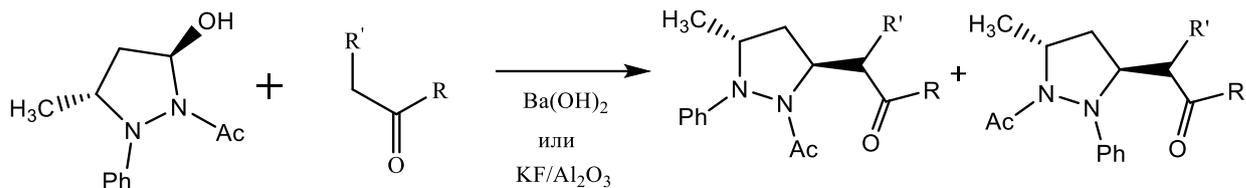
Способность подобных структур к внутримолекулярной конденсации по схеме 40 с образованием соответствующего бис-гетероциклического производного пиразолидина, впервые реализована [189] для соединения **39**

Схема 40



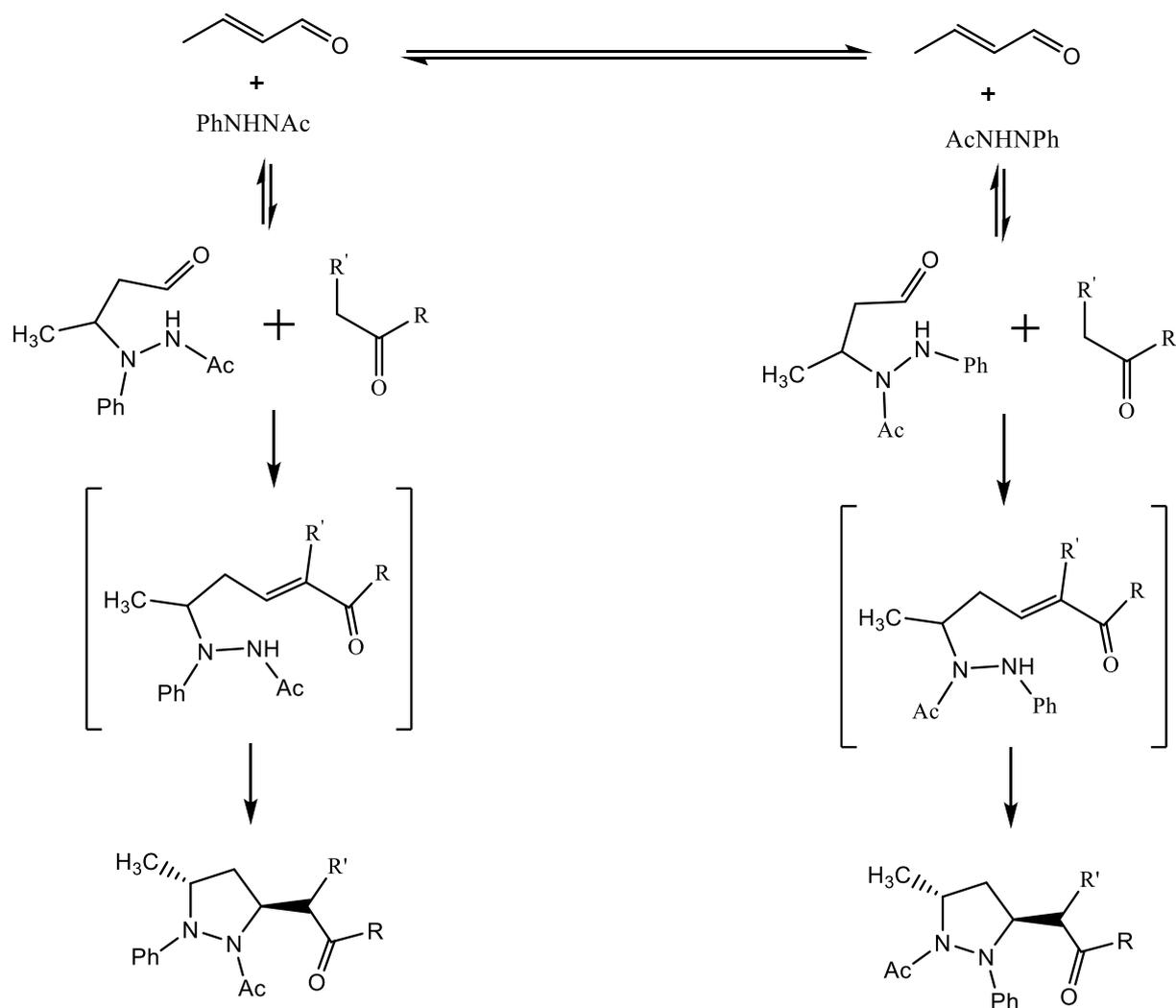
Авторы [190] показали, что взаимодействие 5-гидроксипиразолидинов с метилкетонами приводит к образованию смеси региоизомерных 3- и 5- пиразолидинилкетонов (схема 41).

## Схема 41



Осуществление такого процесса возможно только благодаря участию линейного таутомера гидроксипиразолидина **1'**, претерпевающего «ретромихаэлевский» распад до соответствующего гидразина и кротонового альдегида по схеме 42.

## Схема 42

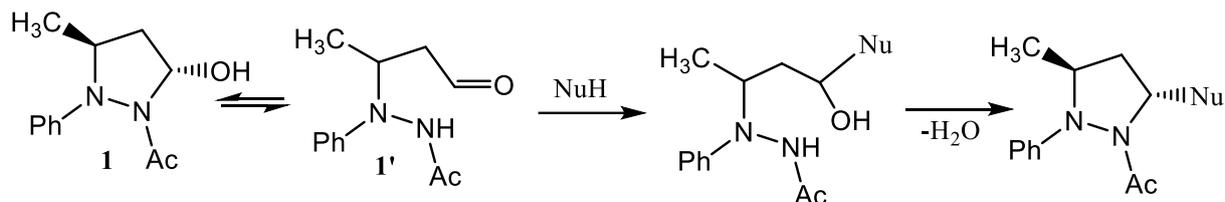


Доводом в пользу реализации процесса по данной схеме через раскрытие пиразолидинового кольца, помимо вышеописанного служит стереохимия продуктов замещения, а именно, образование стабильной *транс*-конфигурация пиразолидинового кольца, в которой стереоэлектронные взаимодействия заместителей минимальны [190].

Дополнительно не известно, когда происходит раскрытие пиразолидинового кольца – в момент атаки нуклеофильного агента по полуаминальному центру циклической формы

молекулы, или же, молекула нуклеофила присоединяется уже по кратной связи C=O гидразиналя **1'**. Однако, учитывая массив накопленных данных по реакционной способности 5-гидроксипиразолидинов с различными нуклеофилами, мы можем утверждать, что раскрытие пиразолидинового кольца с последующей циклизацией является по схеме 43 ключевой стадией для осуществления реакций нуклеофильного замещения.

Схема 43



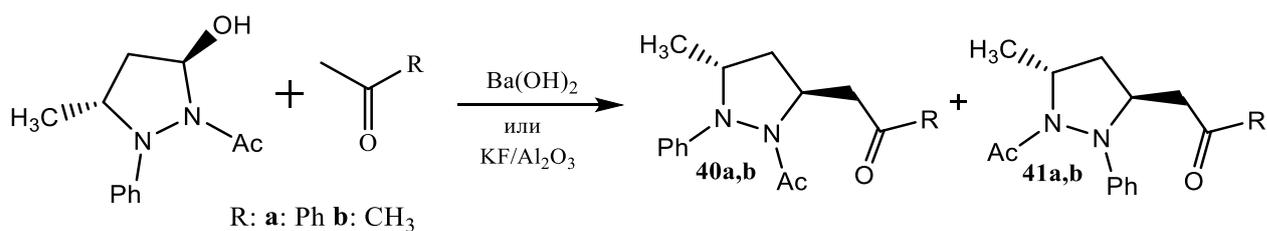
Следствием этого процесса для 3,5-замещенных производных пиразолидинов является стереоселективное образование только одной диастереомерной пары (из двух возможных) продуктов нуклеофильного замещения, имеющих фиксированную *транс*-конфигурацию пиразолидинового кольца. Здесь и далее, на схемах будет приведен только один *транс*-стереомер из двух возможных.

Таким образом пиразолидины представляют собой перспективный, но пока недостаточно изученный в силу специфических свойств класс гетероциклов. Особенно это касается разработки простых и удобных методов использования высокой реакционной способности этих соединений.

### Синтез функционально замещенных соединений ряда пиразолидинов

В качестве исходных соединений для изучения дальнейших химических превращений производных пиразолидинов нами получены и выделены индивидуальные изомеры продуктов взаимодействия 5-гидроксипиразолидина **1** с ацетоном **40b**, **41b** и ацетофеноном **40a**, **41a** (схема 44) с выходами, близкими к описанному в литературе [190]. Соотношение региоизомеров **40:41** представлено в таблице 14., а данные ЯМР<sup>1</sup>H спектроскопии в таблице 15.

Схема 44



**Таблица 14**

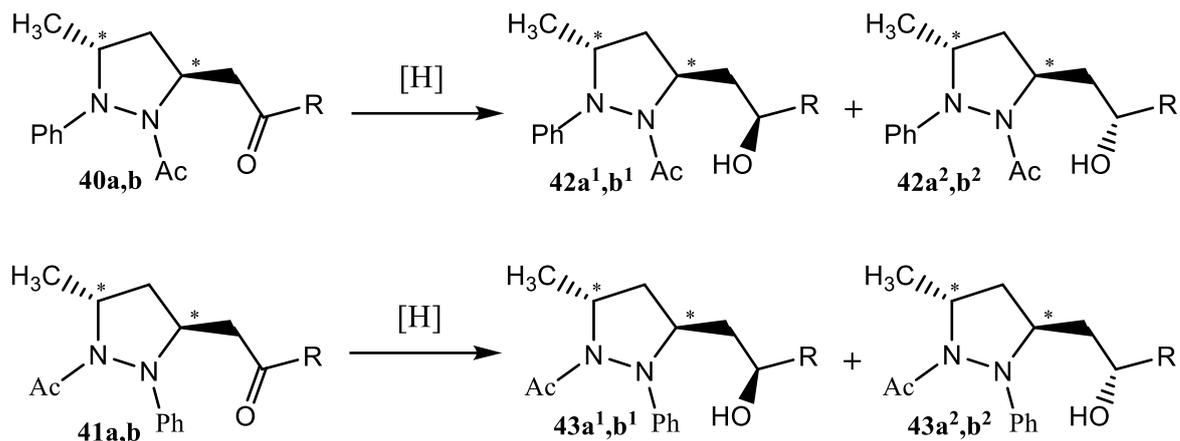
Соотношение региоизомеров **40:41**

R	KF/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Ba(OH) <sub>2</sub>
Ph	1:3	7:1
Me	1:6	3.5:1

Взаимодействие кетонов с 5-гидроксипиразолидином **1** на поверхности основного оксида алюминия, модифицированного фторидом калия, приводит к преимущественному образованию 3-функциональных производных **41**, что объясняется не только характером адсорбента, но и проведением реакции при более высокой температуре (80°C), благодаря чему повышается количество линейного таутомера и ускоряется его распад. Синтез на поверхности гидроксида бария (более сильного основания) при комнатной температуре способствует преимущественному образованию неизомеризованных 5-гидроксипиразолидинов **40** [190].

Далее, мы подвергли диастереоселективному восстановлению кето-группы продуктов **40**, **41** [191]: действием три-*трет*-бутоксисиланолида лития (LABH) в растворах, или борогидрида натрия, адсорбированного на поверхности оксида алюминия (схема 45). Для каждого метода характерно преимущественное получение одной из возможных диастереомерных пар [191] (соотношения представлены в таблице 16).

## Схема 45

R: a: Ph b: CH<sub>3</sub>[H]: NaBH<sub>4</sub> / Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> или LiAlH(*t*-OBu)<sub>3</sub>**Таблица 15**Данные спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H соединений **40**

	5-H	3-H	α-H	α-H'	4-H	4-H'	MeCO	MeCH
<b>40a</b>	4.76	4.15	2.83	4.10	1.85	2.25	2.02	1.21
<b>41a</b>	4.40	4.70	2.83	3.38	1.95	2.10	1.83	1.50
<b>40b</b>	4.61	4.12	2.44	3.40	1.85	2.22	2.05	1.22
<b>41b</b>	4.40	4.49	2.40	2.80	1.90	2.00	1.95	1.45

Авторы [191] доказали, что достаточно высокая диастереоселективность реакции с ЛАНН связана с тем, что 5-функциональные производные пиразолидинов образуют с ионом лития восстановителя циклический комплекс, в котором ион металла координируется одновременно с двумя атомами кислорода карбонильных групп, определяя стереоселективность процесса (рисунок 14):

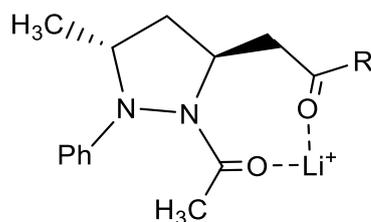


Рисунок 14

Соотношение диастереомеров полученных спиртов **42** и **43**

Спирт	LiAlH( <i>t</i> -OBu) <sub>3</sub> /ТГФ		NaBH <sub>4</sub> /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	
	Выход, %	Соотношение <b>z<sup>1</sup>:z<sup>2</sup></b>	Выход, %	Соотношение <b>z<sup>1</sup>:z<sup>2</sup></b>
<b>42a<sup>1</sup></b>	92	40 : 1	27	1 : 2
<b>42a<sup>2</sup></b>	-		55	
<b>42b<sup>1</sup></b>	78	7 : 1	45	1:1
<b>42b<sup>2</sup></b>	-		42	
<b>43a<sup>1</sup></b>	54	2.5 : 1	24	1 : 2
<b>43a<sup>2</sup></b>	23		50	
<b>43b<sup>1</sup></b>	53	3 : 1	15	1 : 2
<b>43b<sup>2</sup></b>	17		50	

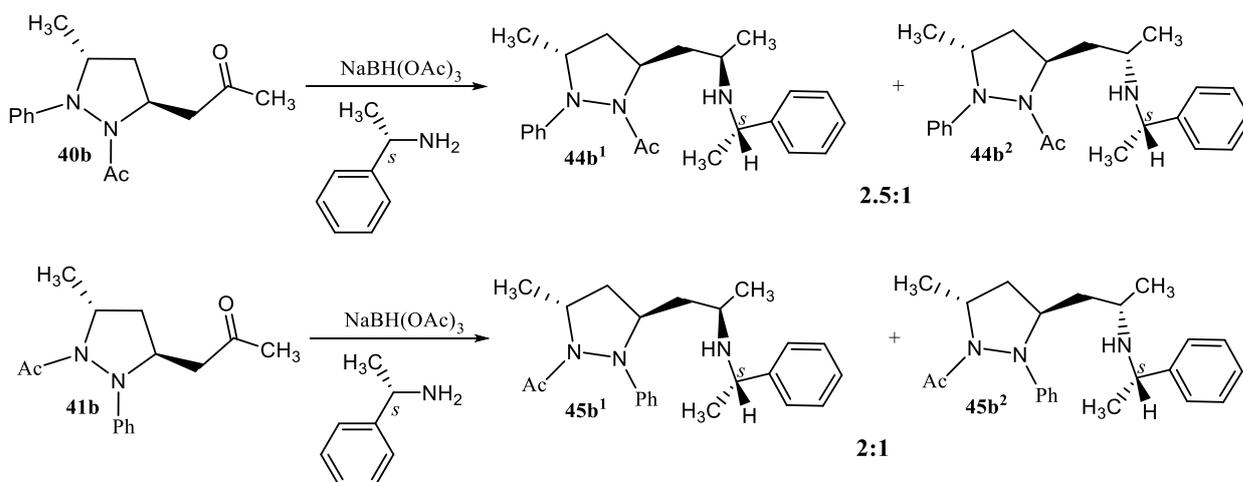
Поскольку использование пространственно затруднённого восстановителя (LiAlH) даёт преимущественно один из двух возможных диастереомеров, для селективного получения другого диастереомера мы использовали реакции на поверхности адсорбента без растворителя. Данный метод обычно позволяет легко менять направление процесса восстановления простой сменой адсорбента [192]. Боргидрид натрия, нанесенный на поверхность окиси алюминия, был использован согласно ранее разработанной методике восстановления [193].

Спектры ИК и ЯМР <sup>1</sup>H соединений **42** и **43** соответствовали предполагаемым структурам и литературным данным [191] В ИК спектрах исчезает полоса поглощения кетогруппы при сохранении амидной группы (1690 см<sup>-1</sup>) исходного соединения и появляется полоса гидроксильной группы спирта (~3400 см<sup>-1</sup>). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H целевых продуктов появляются сигналы гидроксильной группы и β-протона боковой цепи.

## Синтез аминопроизводных пиразолидинов

Синтез  $\beta$ -замещенных аминопроизводных пиразолидинов **44** осуществлен восстановительным аминированием кетонов **40b** и **41b**. Известно, что алкилароматические кетоны плохо вступают в реакцию восстановительного аминирования [194, 195], поэтому в эту реакцию вводили только ацетонильные производные пиразолидина **40b** и **41b**. В качестве аминирующего агента был использован (*S*)- фенилэтиламин (схема 46):

Схема 46



Поскольку фенилэтиламин обладает хорошей растворимостью в апротонных растворителях, реакцию проводили в растворе хлористого метилена аналогично [196]. В качестве восстановителя использовали триацетоксиборгидрид натрия, который позволяет увеличить стереоселективность процесса.

При восстановительном аминировании рацемического *транс*-кетона **40b** хиральным амином образуются два диастереомерных рацемата **44b<sup>1</sup>**: **44b<sup>2</sup>** в соотношении 2.5:1 по данным ЯМР <sup>1</sup>H. Реакция проходит достаточно стереоселективно, два других, возможных для данной структуры диастереомера не обнаруживаются спектральными методами.

Преобладающий диастереоизомер **44b<sup>1</sup>** был выделен с помощью хроматографии на сухой колонке [197], и получен после кристаллизации в виде хлоргидрата **44b<sup>1</sup>·HCl**, удельное вращение  $[\alpha]_D^{20} +30.1$  ( $C = 1,04 \cdot 10^{-3}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) (см таблицу 17).

**Таблица 17**

Данные спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  диастереомерных аминов **44b<sup>1</sup>**, **44b<sup>2</sup>**:

	3- $\text{CH}_3$	$\alpha$ -H	$\alpha$ -H'	4-H	4-H'	3-H	$\beta$ -H	5-H
<b>44b<sup>1</sup></b>	1.25	1.31-1.33	1.78- 1.79	1.83- 1.85	2.14	3.81- 3.82	3.60- 3.62	4.49- 4.50
<b>44b<sup>2</sup></b>	1.42	1.78-1.79	1.82- 1.84	1.87- 1.89	2.19- 2.20	3.45- 3.47	2.82- 2.84	4.52- 4.54

Существенные различия в спектрах диастереомерных рацематов **44b<sup>1</sup>** и **44b<sup>2</sup>**, как и следовало ожидать, касаются химических сдвигов протонов, наиболее близких к оптическим центрам:  $\alpha$ -H и  $\beta$ -H.

**Таблица 18**

Данные спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  рацемата **44b<sup>1</sup>**,  
и гидрохлорида одного из его энантиомеров **44b<sup>1</sup>·HCl**:

	3- $\text{CH}_3$	$\alpha$ -H	$\alpha$ -H'	4-H	4-H'	3-H	$\beta$ -H	5-H
<b>44b<sup>1</sup></b>	1.25	1.31-1.33	1.78-1.79	1.83-1.85	2.14	3.81- 3.82	3.60-3.62	4.49
<b>44b<sup>1</sup>· HCl</b>	1.48	1.82-1.84	1.88-1.90	2.16- 2.18	3.28- 3.30	4.19	4.55	

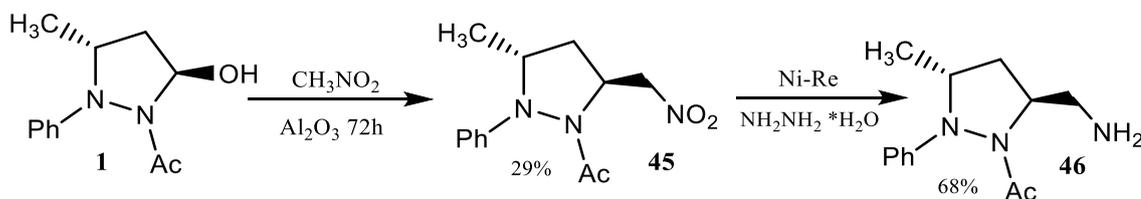
Спектр хлоргидрата энантиомера **44b<sup>1</sup>·HCl** - заметно отличается от исходного рацемата: сигналы протонов, близко расположенных к аммонийному атому азота, ( $\alpha$  и  $\beta$ -протоны) смещены в слабое поле.

Аналогичная стереоселективность процесса наблюдается при восстановительном аминировании региоизомерного (5-метил-3-замещенного) кетона **41b** до 1-ацетил-5-метил-3-(2-(1-(*S*)-фенилэтанаминопропилпиразолидинов **44b<sup>1</sup>**, **44b<sup>2</sup>** образующихся в соотношении 2:1. Разделить изомеры не удалось ввиду полного совпадения хроматографической подвижности. Следует отметить, что в этом случае реакция сопровождается побочным образованием соответствующих спиртов **43b**, которые были отделены хроматографически.

В ИК спектрах полученных соединений **44b**<sup>1</sup>, **44b**<sup>2</sup> отсутствует полоса поглощения карбонильной группы исходного кетона (1710 см<sup>-1</sup>), появляется полоса NH-группы (3310 см<sup>-1</sup>). В спектре ЯМР <sup>1</sup>H появились сигналы алифатических протонов фенилэтиламина и β-протона бокового заместителя. α-Протоны и протоны γ-метильной группы полученных аминов смещаются в сторону более сильных полей от ~2.50 до ~1.5 м.д. и от ~2.20 до ~1.10 м.д. соответственно.

Другой подход использован нами для синтеза производных пиразолидинов, содержащих гидрофильный заместитель в α положении боковой цепи (схема 47). В этом случае хемоселективное восстановление соответствующего 1-ацетил-3-метил-5-нитрометил-1-фенилпиразолидина **45**, полученного из гидроксипиразолидина **1**, приводит к 3-аминометил-5-метилпиразолидину **46** с хорошим выходом [198].

Схема 47

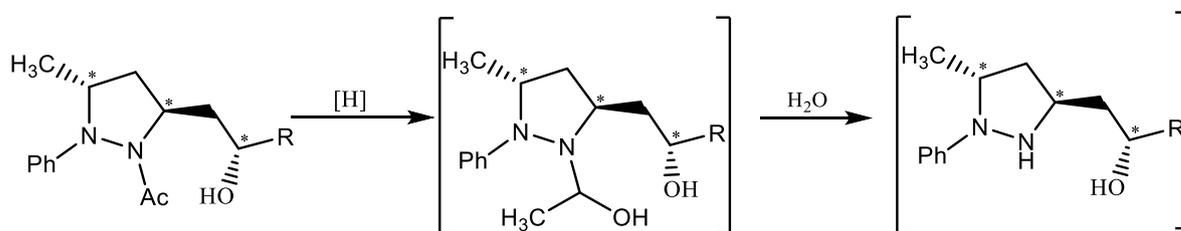


Обычные методы восстановления нитрогруппы с использованием алюмогидрида лития, или боранов [199] – в нашем случае неселективны. Так, применение алюмогидрида лития, привело к образованию только 3-аминометил-5-метил-2-этил-1-фенилпиразолидина – продукта восстановления как амидной, так и нитро- групп пиразолидина **45** [198]. Поэтому был применен метод восстановления нитрогруппы пиразолидина **45** с помощью гидразин-гидрата [200] в присутствии каталитических количеств никеля Ренея при комнатной температуре. Постепенное добавление реагента способствует хемоселективному протеканию реакции с образованием 1-ацетил-5-аминометил-3-метил-2-фенилпиразолидина **46** с выходом 68%. Спектральные данные полученного соединения соответствуют литературным [200].

## Переход к пиразолинам-2.

Несколько лет назад, авторы [201, 202] отметили, что осуществление неполного восстановления амидной группы гидроксипиразолидина с последующим гидролизом полугидразиналя позволяют получить NH свободные пиразолидины по схеме 48.

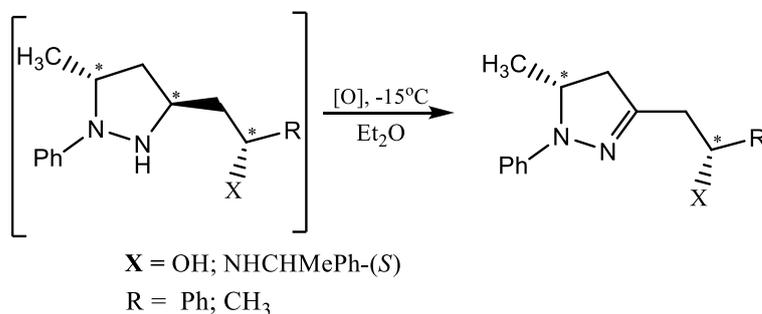
Схема 48



Подобные соединения крайне нестабильны и известны своей способностью к неконтролируемому и неселективному окислению [198, 201-203].

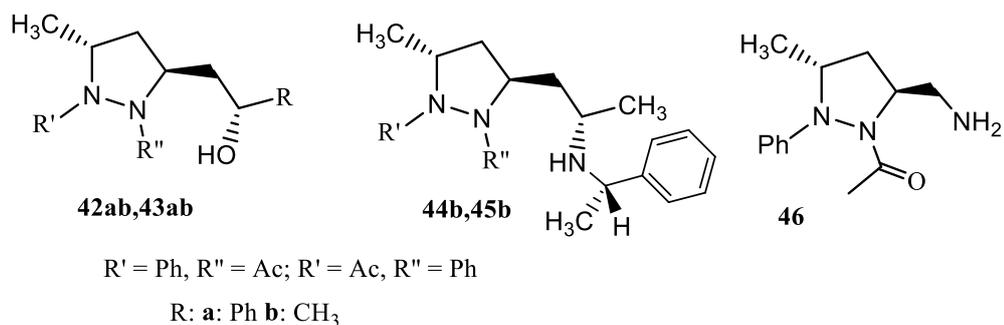
В результате целой серии пробных опытов мы показали, что при пониженной температуре ( $-15^{\circ}\text{C}$ ) окисление кислородом воздуха NH-свободного пиразолидина в разбавленных эфирных растворах в темноте проходит селективно до соответствующего пиразолина-2 в течение нескольких суток (схема 49).

Схема 49



Производные пиразолинов, имеющие функциональную группу в  $\alpha$ - или  $\beta$ -положении боковой цепи в положении 3 или 5 пиразолинового цикла, весьма перспективны в плане биологической активности, а также способны к образованию комплексных соединений с солями металлов. Однако, до настоящего времени было известно лишь несколько примеров синтеза пиразолинов-2, содержащих функциональную группу в  $\alpha$ - или  $\beta$ -положении боковой цепи [204, 205].

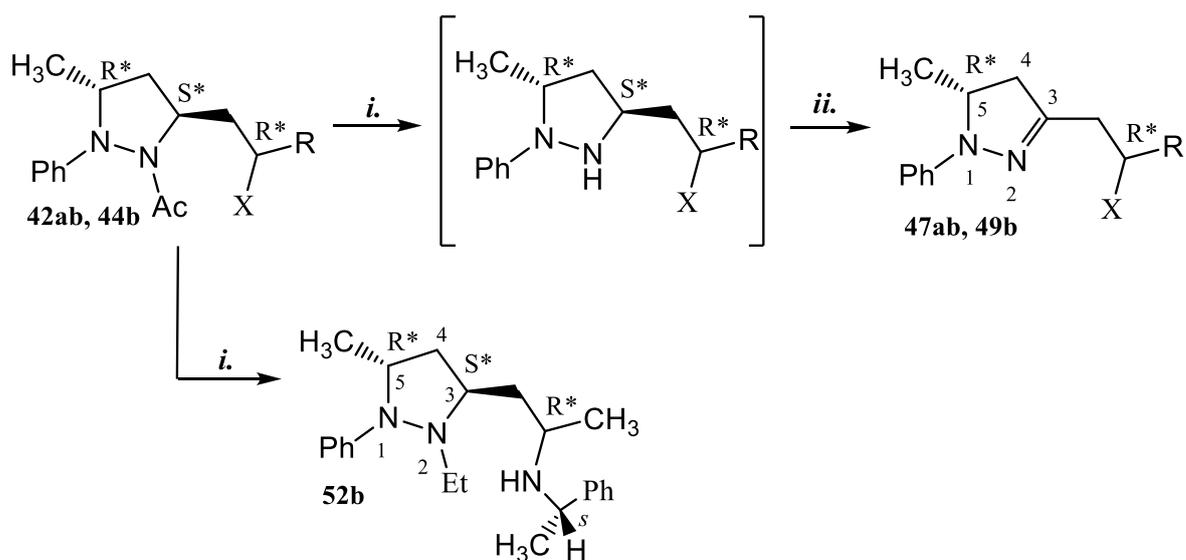
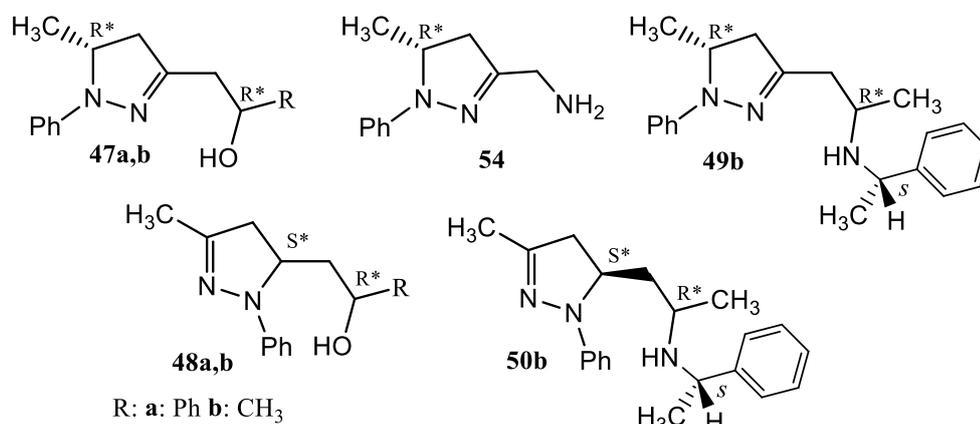
В качестве исходных соединений для синтеза функционально-замещенных пиразолинов-2 мы использовали соединения 42 - 46. Превращениям подвергались как отдельные стереоизомеры пиразолидинов, так и смеси диастереомерных рацематов (рисунок 15).



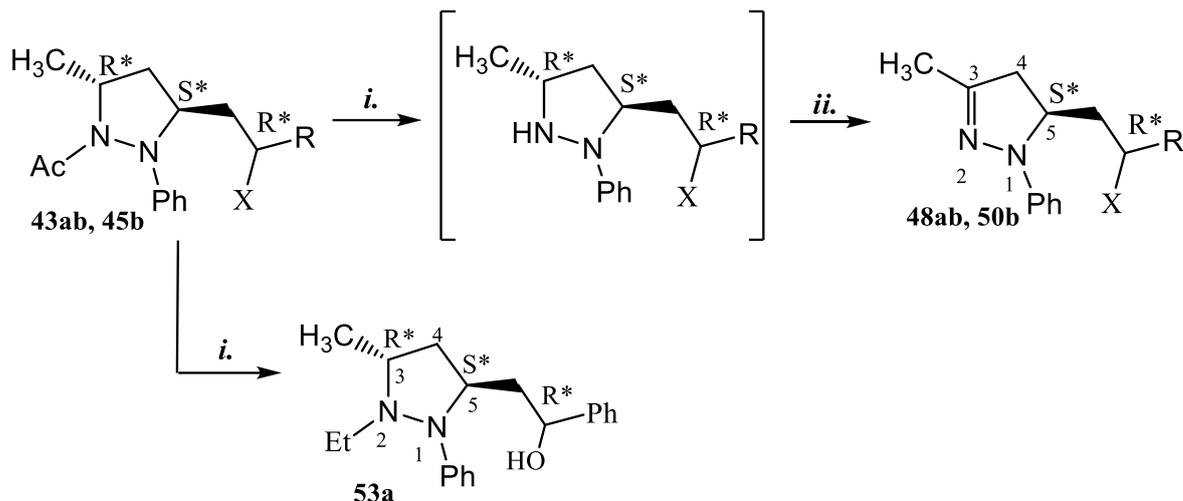
### Рисунок 15

В результате были получены отдельные стереоизомеры пиразолинов-2 в виде диастереоизомерных рацематов **47 – 50**, **55** содержащие гидрофильные заместители в  $\alpha$ - ( $\text{NH}_2$ ) и  $\beta$ - ( $\text{OH}$ ; ( $S$ )- $\text{NHCHMePh}$ ) положениях боковой цепи (схема 50).

### Схема 50



## Схема 50 (продолжение)



R: **a**: Ph **b**: CH<sub>3</sub> X: OH, NHCHMePh-(S)

Реагенты и условия: *i*. 1) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0°C, 1ч; 2) KF/H<sub>2</sub>O, 1ч; *ii*. O<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, -15°C, 72ч.

По данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H при превращении производных пиперазина **42a,b** и **43a** в пиперазины-2, исходное соотношение диастереомеров сохраняется, т.е. несмотря на то что в процессе окисления один из хиральных центров гетероцикла исчезает, два других центра не затрагиваются. Для окисления спиртов **42a,b** и **43a** были использованы как исходные смеси диастереомеров (19 : 1 (**42a**), 7 : 1 (**42b**) и 3 : 2 (**43a**) соответственно), так и чистые, преобладающие в данных смесях диастереомеры специально выделенные путем «флеш» хроматографирования. В результате были получены не только смеси пиперазинов-2, практически с тем же самым соотношением диастереомеров (таблица 19), но и отдельные индивидуальные диастереомеры соединений **47a<sup>1</sup>,b<sup>1</sup>** и **48b<sup>1</sup>**.

Это позволило уточнить составы диастереомерных смесей пиперазинов. Изомерные производные (*S*)- $\alpha$ -фенилэтиламина — аминопиперазины **44b** и **45b** — получены и использованы в виде смеси диастереомеров (2.5 : 1 и 1.5 : 1). Однако технические трудности процедуры выделения (полученные диастереомерные пиперазины-2 оказались хроматографически неразличимы в используемых условиях разделения) пока не позволили нам выделить индивидуальные энантиомеры пиперазинов **49b** и **50b**.

Соотношение диастереомеров в полученных соединениях **42a,b**, **43a**, **44b**, **45b**  
и в исходных спиртах **47a,b**, **48a**, **49b**, **50b**

Пиразолидин	Соотношение $z^1:z^2$	Пиразолин-2	Соотношение $z^1:z^2$	Выход, %
<b>42a<sup>1</sup></b>	19 : 1	<b>47a<sup>1</sup></b>	20 : 1	41%
<b>42a<sup>2</sup></b>		<b>47a<sup>2</sup></b>		-
<b>42b<sup>1</sup></b>	7 : 1	<b>47b<sup>1</sup></b>	7 : 1	44%
<b>42b<sup>2</sup></b>		<b>47b<sup>2</sup></b>		
<b>43a<sup>1</sup></b>	3 : 2	<b>48a<sup>1</sup></b>	3 : 2	37%
<b>43a<sup>2</sup></b>		<b>48a<sup>2</sup></b>		-
<b>44b<sup>1</sup></b>	2.5 : 1	<b>49b<sup>1</sup></b>	2.5 : 1	30%
<b>44b<sup>2</sup></b>		<b>49b<sup>2</sup></b>		
<b>45b<sup>1</sup></b>	1.5 : 1	<b>50b<sup>1</sup></b>	1.5 : 1	32%
<b>45b<sup>2</sup></b>		<b>50b<sup>2</sup></b>		

На основании данных РСА соединений **42a** установлено, что конфигурация хиральных центров  $C_3$  и  $C_\beta$  диастереомера **42a<sup>1</sup>** определяется как  $R_5S_\beta$  и  $S_5R_\beta$ , а диастереомера **42a<sup>2</sup>**  $R_5R_\beta$  и  $S_5S_\beta$ .

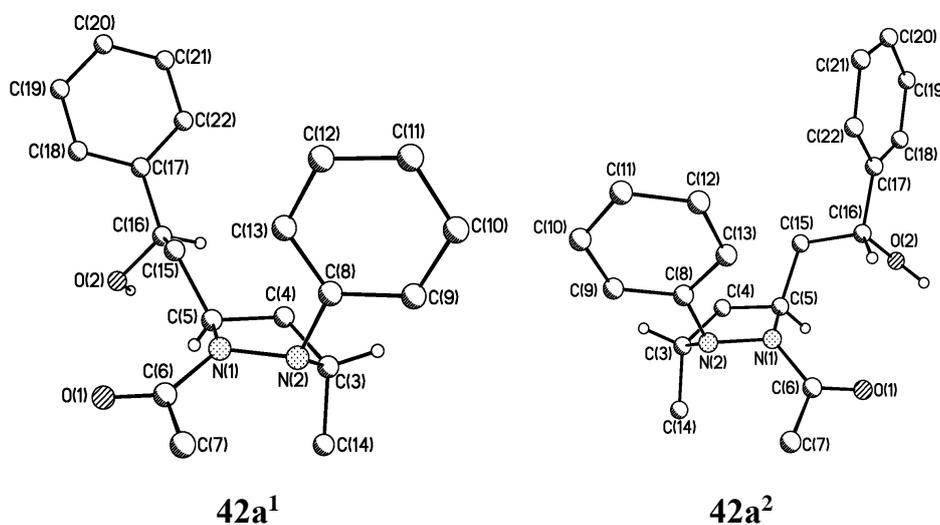


Рисунок 16. Общий вид соединений **42a** по данным РСА

Поскольку при окислении смеси диастереомерных спиртов, соотношение диастереомеров **42a<sup>1</sup>**, **42a<sup>2</sup>** остается неизменным, конфигурация полученных пиразолинов **47a<sup>1</sup>**, **47a<sup>2</sup>**, остается неизменной -  $R_5S_\beta$  и  $S_5R_\beta$  для стереоизомера **47a<sup>1</sup>** и  $R_5R_\beta$  и  $S_5S_\beta$  для **47a<sup>2</sup>**.

Диастереомерные рацематы пиразолинов **47a<sup>1</sup>**, **47a<sup>2</sup>** неразличимы хроматографически и их спектры мало различаются друг относительно друга (таблица 20):

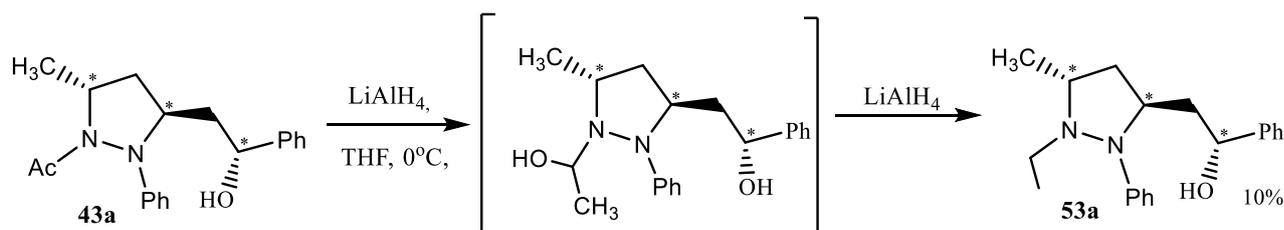
**Таблица 20.**

Сравнение данных спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  для полученных пиразолинов **47a<sup>1</sup>**, **47a<sup>2</sup>** и исходных пиразолидинов **42a<sup>1</sup>**, **42a<sup>2</sup>**

	$\underline{\text{CH}_3\text{CO}}$	4-H	4-H'	$\alpha$ -H	$\alpha$ -H'	$\beta$ -H
<b>42a<sup>1</sup></b>	$\underline{3\text{-Me}}$ 1.23	2.08	2.06	2.28	1.83	$\underline{5\text{-H}}$ 4.87
<b>47a<sup>1</sup></b>	$\underline{5\text{-Me}}$ 1.27	-	2.73	2.45	3.04	$\underline{3\text{-H}}$ 4.23-4.26
<b>42a<sup>2</sup></b>	$\underline{3\text{-Me}}$ 1.23	2.17	1.90	2.07	1.70	$\underline{5\text{-H}}$ 4.92
<b>47a<sup>2</sup></b>	$\underline{5\text{-Me}}$ 1.23	-	2.71-2.81	2.42	3.09	$\underline{3\text{-H}}$ $\underline{4.24}$

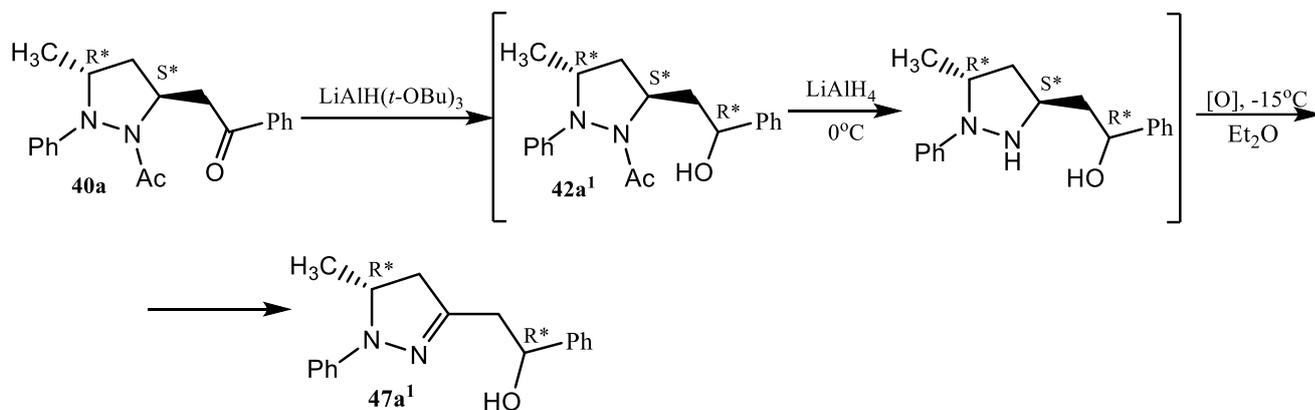
Несмотря на то, что мы проводили окисление региоизомеров **42** и **43** в одинаковых условиях, в случае соединений **43a** процесс протекает менее селективно и сопровождается образованием небольших количеств (10%) побочного 5-(2-гидроксиалкил)-3-метил-1-фенил-2-этилпиразолидина **53a** продукта полного восстановления ацетильной группы пиразолидина **43a** (схема 51).

**Схема 51**



В свою очередь, синтез 3-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-5-метил-1-фенилпиразолина-2 **47a** в выбранных нами условиях не сопровождается образованием побочных продуктов. Кроме того, мы показали, что отдельный стереоизомер **47a<sup>1</sup>** может быть получен непосредственно «one pot» из 5-бензоилметилпиразолидина **40a** по схеме 52:

Схема 52

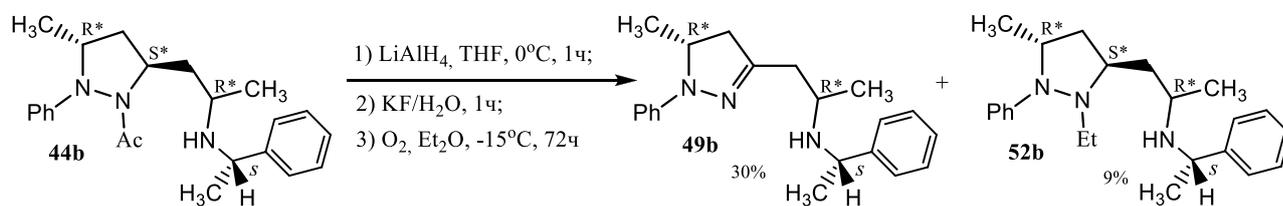


Возможность этого превращения объясняется значительной диастереоселективностью реакции восстановления 5-бензоилметилпиразолидина **40a** при использовании ЛАНВ в качестве восстановителя. Существенное преобладание одного из диастереомеров **42a<sup>1</sup>**, позволяет не проводить предварительного разделения реакционных смесей. К сожалению, в случае других производных пиразолинов, такой упрощенный путь синтеза оказался невозможен, и на стадии образования соединений **42** и **43** необходимо выделение отдельных диастереомеров.

В ИК спектрах полученных соединений **47ab** и **48ab** исчезает полоса поглощения C=O амидной группы ( $1650\text{ см}^{-1}$ ), характерная для исходных спиртов **42ab**, **43ab** и появляются полосы OH-группы ( $3400\text{ см}^{-1}$ ) и C=N- группы ( $1620\text{ см}^{-1}$ ). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналы протонов в положении 4 значительно смещаются в слабое поле (в случае соединений **48ab** сигналы CH<sub>3</sub> группы в положении 3 пиразолинового кольца также смещаются в слабое поле); исчезают сигналы ацетильной группы (таблица 21).

По той же схеме окисления и выделения продуктов были получены фенилэтиламинопроизводные – 4,5-дигидро-1H-пиразолов **49b**, **50b**:

Схема 53



## Схема 54

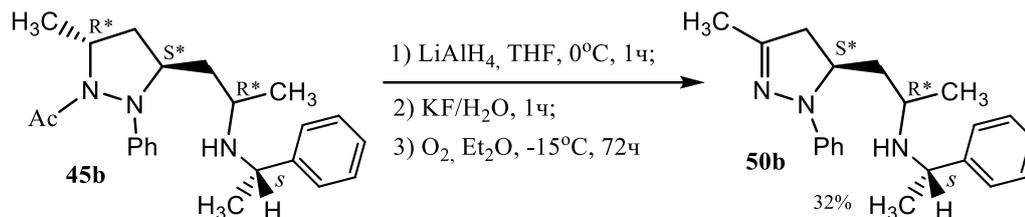


Таблица 21.

Сравнение данных спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  полученных пиразолинов **47a<sup>1</sup>** и **48a<sup>1</sup>** с исходными пиразолидинами **42a<sup>1</sup>** и **43a<sup>1</sup>**.

		$\text{CH}_3\text{CO}$	4-H	4-H'	$\alpha$ -H	$\alpha$ -H'	3-H	5-H	OH	$\beta$ -H
<b>42a<sup>1</sup></b>	3-Me	2.08	2.06	2.29	1.83	1.83	3-H	5-H	4.32	4.87
	1.22						4.11	4.60		
<b>47a<sup>1</sup></b>	5-Me	-	2.76	3.07	2.50	2.76	5-H	-	3.69	5.19
	1.28						4.27			
<b>43a<sup>1</sup></b>	5-Me	2,08	1.83	2.04	1.76	2.04	5-H	3-H	3.21	4.95
	1.44						4.41	4.09		
<b>48a<sup>1</sup></b>	3-Me	-	2.02	2.66	1.79	2.32	-	5-H	4.05	4.83
	2.07						4.44			

Снятие ацильной защиты производного **49b** проходит неселективно и в небольшом количестве образуется продукт полного восстановления ацетильной группы – соответствующий этилпиразолидин **52b**.

Изменения в спектрах исходных и полученных производных соответствуют ожидаемым: в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре исчезает сигнал протонов  $\text{CH}_3\text{CO}$ -группы, заметно смещаются в слабое поле сигналы  $\alpha$ -протонов, а также протонов, близких к оптическим центрам. В ИК спектре исчезает полоса  $\text{C}=\text{O}$ , соответствующая амидной группе, и появляются сигналы  $\text{C}=\text{N}$  иминогруппы.

**Таблица 22.**

Данные спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  диастереомеров пиразолидинов **44b** и соответствующих пиразолинов **49b**

	$\text{CH}_3\text{CO}$	$\alpha\text{-H}$	$\alpha\text{-H}'$	$\text{CH}_2\text{CHPh}$		4-H	4-H'	$\beta\text{-H}$
<b>44b</b>	2.02	1.31-1.33	1.72-1.74	1.36	<u>3-H</u>	1.83-1.85	2.14	3.60-3.62
					1.25			
<b>49b</b>	-	2.11	2.16-2.18	1.44	<u>5-H</u>	2.77-2.79		3.74-3.76
					1.37			

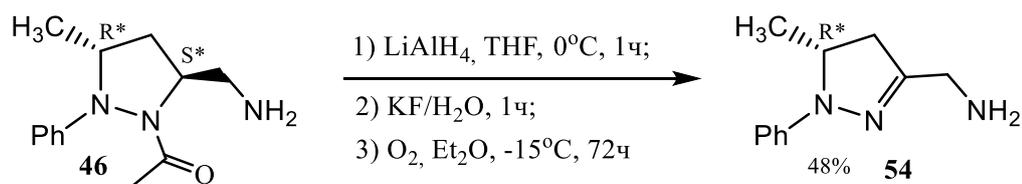
**Таблица 23.**

Данные спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  диастереомеров пиразолидинов **45b** и соответствующих пиразолинов **50b**

	$\text{CH}_3\text{CO}$	4-H	4-H'	$\alpha\text{-H}$	$\alpha\text{-H}'$		$\text{CHNH}$	$\beta\text{-H}$
<b>45b</b>	5-Me	1.90	1.77	1.87	1.18	1.77	3-H	5-H
	1.36						4.10	4.42
<b>50b</b>	3-Me	-	2.42	2.75	1.42	1.69	5-H	-
	2.03						4.23	

Масс-спектральный распад всех полученных производных пиразолинов-2, как спиртов **47ab**, **48ab** так и аминов **49b**, **50b**, подчиняется общей закономерности и имеет сходную фрагментацию – первоначальный отрыв боковой цепи и образование устойчивого иона пиразолия с  $m/z$  159.

Данный подход был нами расширен на получение  $\alpha$ -аминопроизводных – так синтезирован первичный 3-аминометилпиразолин-2 **54**:

**Схема 55**

В ИК спектре полученного амина **54** исчезает полоса поглощения  $\text{CO}$  (амидной) группы, появляется полоса  $\text{C=N}$ - группы ( $1620\text{ см}^{-1}$ ), присутствуют широкие полосы

поглощения группы NH<sub>2</sub> (3150 – 3400 см<sup>-1</sup>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H также подтверждает его строение – изменения в спектрах соответствуют ожидаемым:

**Таблица 24.**

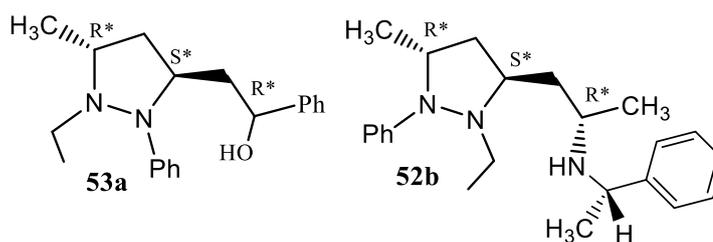
Сравнение данных спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H исходного аминопиразолидина **46** и полученного аминопиразолина **54**

		<u>CH<sub>3</sub>CO</u>	4-Н	4-Н'	α-Н	α-Н'		<u>CH-NH</u>	β-Н
<b>46</b>	3-Me						3-Н	5-Н	
	1.24	2.07	1.84	1.96	3.77	3.77	4.10	4,42	3.88 2.54
<b>54</b>	5-Me						5-Н		
	1.18	-	2.64	3.20	2.75	2.93	4.23	-	2.79 3.57

В масс-спектре амина **54** присутствует пик молекулярного иона (*m/z* 189), соответствующий расчетному. Максимальный фрагментарный ион при *m/z* 173 соответствует отрыву группы NH<sub>2</sub>.

#### Разделение продуктов восстановления: диастереомерных 2-гидроксиэтил-4,5-дигидро-1H-пиразолов и пиразолидинов

Поскольку процесс восстановления гидразидной группы соединений **43a**, **44b** до полугидразина не удается провести селективно, это приводит к присутствию в реакционной смеси соответствующих 2-этилпиразолидинов **53a**, **52b**.

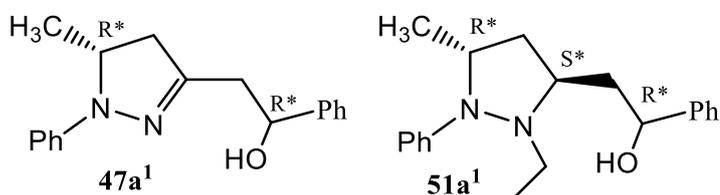


**Рисунок 17**

Задача по извлечению компонентов данной реакционной смеси в чистом виде нетривиальна, поскольку функционально замещенные пиразолидины и пиразолины-2 близки по своим кислотно-основным и адсорбционным свойствам и поэтому разделение экстракционными и традиционными хроматографическими методами оказалось невозможным. Способность функциональных производных пиразолинов-2 и пиразолидинов образовывать различные комплексы с ионами металлов позволили нам

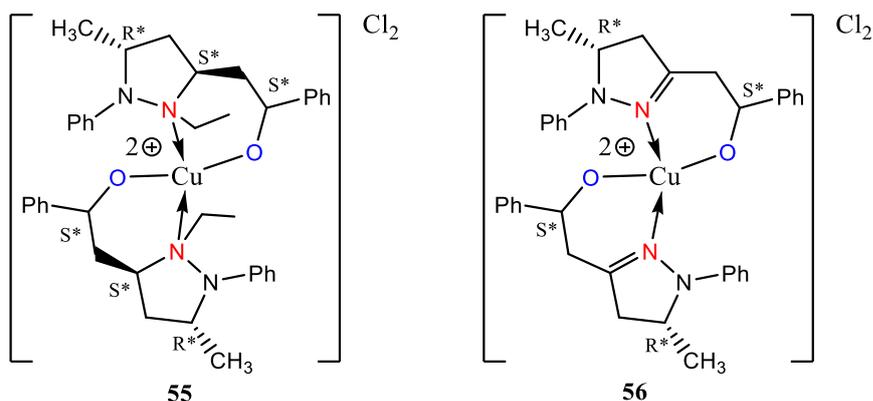
предложить метод разделения их смеси с помощью лигандообменной хроматографии, предложенной Уолтоном и сотр. для разделения близких по строению алифатических аминов [206,207]. Авторы данных работ показали, что ионы меди (II) обеспечивают лучшее разделение аминов, чем никель или цинк и указали порядок выхода веществ с хроматографической колонки: первичные амины удерживаются прочнее вторичных, а вторичные амины прочнее третичных. Для изомеров первичных аминов степень удерживания обратно пропорционально разветвленности цепи или компактности молекулы.

Учитывая данные закономерности, мы исследовали возможность разделения предварительно полученной реакционной смеси спиртов содержащих третичную аминогруппу – этилпиразолидинов **51a<sup>1</sup>** и соответствующих – пиразолинов-2 **47a<sup>1</sup>**.



**Рисунок 18**

Для этого предварительно, из индивидуальных оснований были получены комплексы Cu(II)-этилпиразолидинов **55** и пиразолинов **56** (рисунок 19), определен их количественный состав, растворимость и относительная устойчивость.



**Рисунок 19**

Структура приведенных комплексов состава CuL<sub>2</sub> предложена нами, на основании данных элементного анализа и по аналогии с литературными данными, для близких по составу и строению структур [208]

В результате серии пробных экспериментов удалось установить, что сравнительно меньшая стабильность медных комплексов этилпиразолидинов позволяет полностью

отделить выделяющийся из комплекса этилпиразолидин **51a<sup>1</sup>** в виде свободного основания от более стабильных комплексов пиразолинов-2 **56** путем простого хроматографирования смеси через тонкий слой SiO<sub>2</sub>. Свободные пиразолины **47a<sup>1</sup>** затем могут быть выделены после обработки комплексных соединений раствором дисульфида аммония.

**Таблица 25.**

Сравнение данных ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии соединений **47a<sup>1</sup>** и **53a<sup>1</sup>**

	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> N	4-H	4-H'	α-H	α-H'	β-H
<b>51a<sup>1</sup></b>	1.14; 2.66; 3.35	1.65	1.77-1.81	1.76-1.82	2.02-2.05	<u>5-H</u> 4.96
<b>47a<sup>1</sup></b>	-	2.73	2.45	3.04	<u>3-H</u> 4.23-4.26	5.15-5.17

Мы осуществили хроматографическое разделение смеси свободных оснований пиразолина **47a<sup>1</sup>** и пиразолидина **51a<sup>1</sup>** на импрегнированной нитратом меди колонке с SiO<sub>2</sub> (1%). Данный подход перспективен, поскольку не требует предварительного получения и очистки смесей комплексных соединений. Количество меди было взято из расчета 1:1 к содержанию веществ. В этом случае были выделены комплексные соединения этилпиразолидина **51a<sup>1</sup>** и пиразолина **47a<sup>1</sup>**, с нитратом меди. Порядок элюирования сохранялся – первым с хроматографической колонки выходил медный комплекс этилпиразолидина **51a<sup>1</sup>**. После выделения свободных оснований **51a<sup>1</sup>** и **47a<sup>1</sup>**, посредством обработки хлороформенных растворов их комплексных соединений дисульфидом аммония, мы обнаружили, что несмотря на эффективное разделение смеси комплексных соединений, процесс, в этом случае, сопровождается окислением пиразолина **47a<sup>1</sup>** до соответствующего производного пиразола. Следовательно, несмотря на высокую эффективность разделения, данный подход оказался непригоден для производных пиразолинов-2, ввиду их специфической склонности к аутоокислению на поверхностях адсорбентов и в хлороформенных растворах [203].

Поиск методов разделения диастереомерных рацематов  $\beta$ -гидроксиалкил пиразолинов-2.

Наиболее используемым методом расщепления рацематов является разделение через образование диастереоизомеров. Пиразолины имеют 2 основных атома азота, но, ввиду того, что соли пиразолинов с кислотами известны своей нестабильностью, гигроскопичностью и плохой кристаллизуемостью, [209] данный способ разделения не эффективен. Для расщепления рацемических спиртов используют образование сложных эфиров с оптически активными кислотами, однако этот метод осложняется возможностью рацемизации [210].

Из вышесказанного можно заключить, что, поставленная задача расщепления рацематов пиразолинов требует принципиально иного подхода.

Поскольку метод лигандообменной хроматографии, примененный нами для разделения пиразолина **47a<sup>1</sup>** и пиразолидина **51a<sup>1</sup>** оказался успешным, мы решили применить его модификацию для разделения рацемических смесей (энантиоселективную лигандообменную хроматографию) предложенную и подробно исследованную Даванковым с сотр. [211-213].

Комплексообразование пиразолинов **47a<sup>1</sup>** происходит с участием заместителя (ОН) находящегося при одном из хиральных центров, что приводит к существенной разнице в пространственной структуре диастереомерных комплексов, и, как следствие, к различию в их сорбции в процессе элюирования. При этом возможно использование различных подходов к разделению таких комплексов – с участием хиральных элюентов или синтезом смешанных диастереомерных комплексов.

Метод хирального элюента

В первом случае для разделения использовали смесь комплексов пиразолинов-2 **47a<sup>1</sup>** с нитратом меди (II) нанесенную на колонку с SiO<sub>2</sub> (L 5/40  $\mu$ m). В качестве хиральной добавки к элюирующей смеси (хирального элюента) был получен D-диэтилтарtrat с  $[\alpha]_D^{20} +7.45$  (C = 5.7, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH). Выбор данного доступного хирального реагента связан с предполагаемой возможностью отделения этого нейтрального соединения от сильноосновных пиразолинов.

Разделение смеси комплексов было вполне успешным, однако, отделить от диэтилтарtrата один из стереоизомеров **47a<sup>1</sup>**, выделенный в первой фракции с большим R<sub>f</sub>, не удалось – эфир винной кислоты, вероятно, выступил в роли эффективного

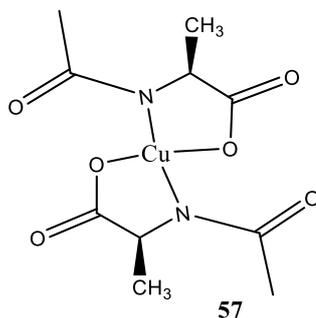
межфазного переносчика, что привело к распределению пиразолина между органической и водной фазами, в почти равной степени.

Другой из стереоизомеров пиразолина **47a<sup>1</sup>** лучше удерживался на силикагеле в виде смешаннолигандного комплекса с нитратом меди и D-диэтилтарtratом. Масс-спектральный анализ МАЛДИ показал присутствие в элюате данной фракции двух медных комплексов: смешаннолигандного комплекса пиразолина **47a<sup>1</sup>** и диэтилтарtrата с нитратом меди (II), а также медного комплекса диэтилтарtrата. Разделить указанную смесь с помощью кристаллизации нам не удалось.

Полученные результаты указывают на определяющую роль природы хиральной добавки для поиска путей эффективного расщепления диастереомерных комплексов такого типа.

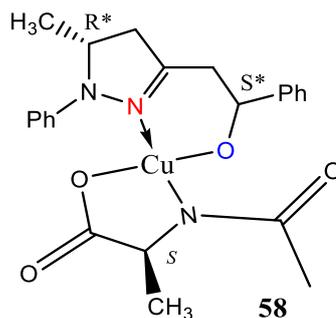
#### Энантиселективный обмен лигандов.

Для проведения следующей серии опытов по разделению стереомеров пиразолина **47a<sup>1</sup>** была синтезирована соль L-ацетилаланината меди **57** состава L<sub>2</sub>Cu (по данным элементного анализа брутто - формула C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>CuN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>):



**Рисунок 20**

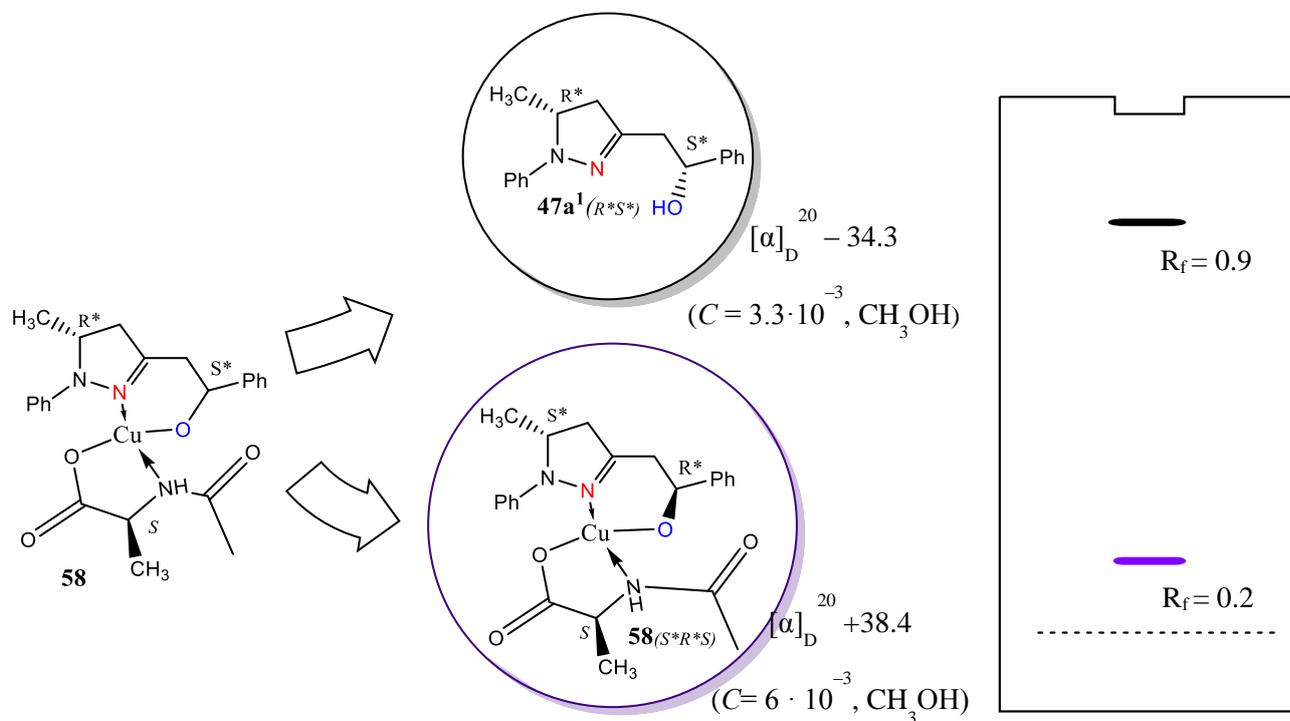
После этого был получен смешанный лигандный комплекс пиразолина-2 с медной солью ацетилаланина **58**, существующий в виде двух диастереомеров (*R*\**S*\**S*' и *S*\**R*\**S*'; на рисунке 21 ниже изображен один из диастереомеров – *S*\**R*\**S*'), однако методом кристаллизации разделить диастереомеры данной комплексной соли не удалось.



**Рисунок 21**

В тоже время при хроматографировании смеси комплексов **58** на пластинках с закрепленным толстым слоем силикагеля (схема 56), было выделено 2 фракции. Фракция с  $R_f = 0.9$  представляет собой индивидуальный стереоизомер ( $[\alpha]_D^{20} = -34.3$  ( $C = 3.3 \cdot 10^{-3}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )) пиразолина-2 **47a<sup>1</sup>** ( $R^*S^*$ ) в виде свободного основания.

Схема 56



В свою очередь, фракция с  $R_f = 0.2$ , по результатам масс-спектрального анализа МАЛДИ, представляет собой смешаннолигандную комплексную соль пиразолина-2 и ацетилаланината меди **58** ( $S^*R^*S$ ) состава  $\text{CuL}_1\text{L}_2$ , удельное вращение которого составляет  $[\alpha]_D = +38.4$  ( $C = 6 \cdot 10^{-3}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

Таким образом использование ацетилаланината меди позволило разделить исследуемую смесь диастереомерных комплексов.

#### *Разделение на пластинах в закрепленном тонком слое силикагеля*

Интересный результат был получен при хроматографировании смеси свежеполученных комплексов диастереомерных рацематов пиразолинов-2 **59** (рисунок 22) на пластинах с закрепленным слоем силикагеля.

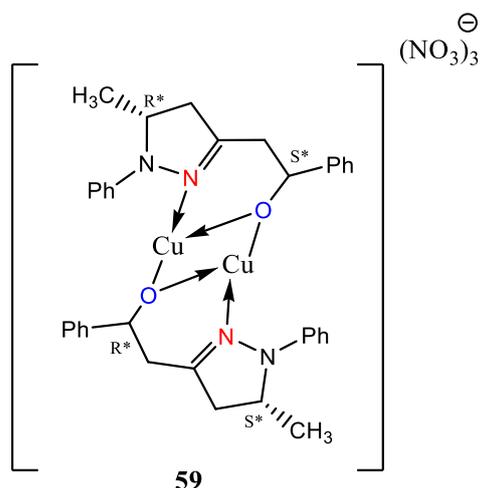
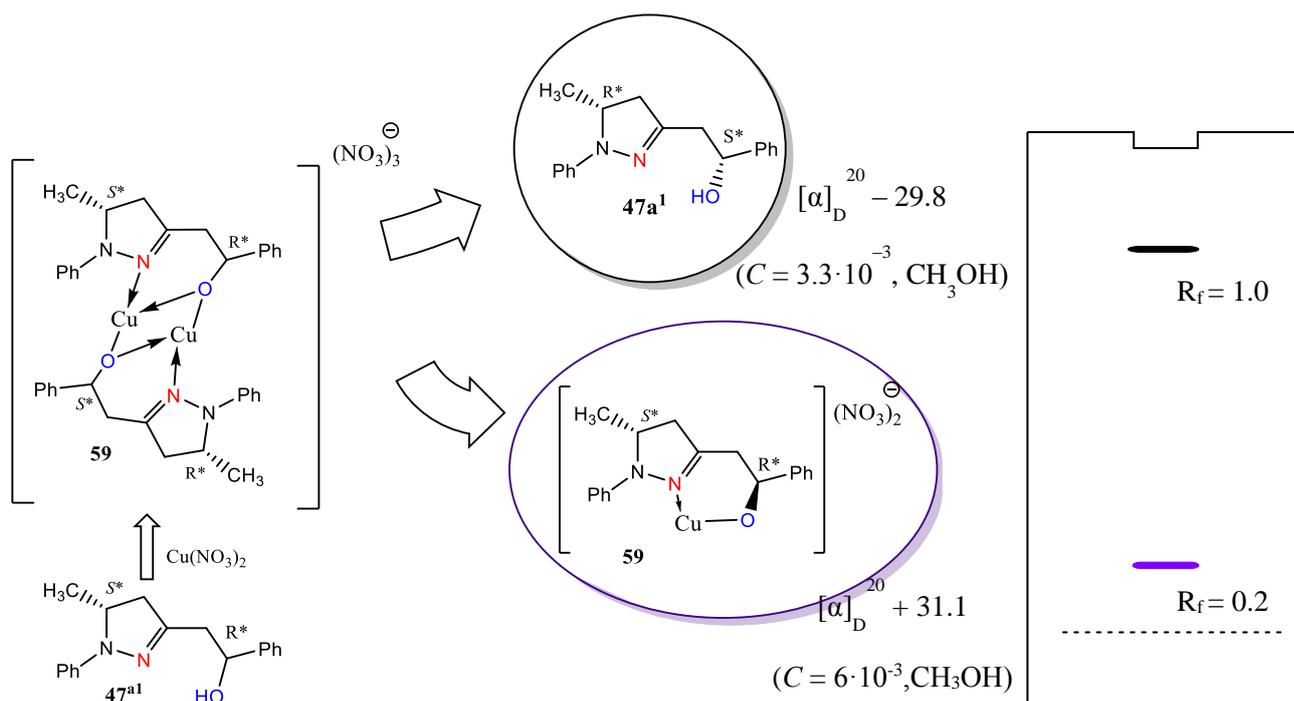


Рисунок 22

При хроматографировании смеси **59**, как и в случае комплекса пиразолина-2 с медной солью ацетилаланина **58**, происходит отделение пиразолина-2 в виде свободного основания **47a<sup>1</sup>** ( $R^*S^*$ ) ( $R_f = 0.9$ ) от комплексного соединения **59<sup>1</sup>** ( $S^*R^*$ ) ( $R_f = 0.2$ ) (схема 57). Спектры выделенного соединения соответствуют исходному диастереомерному рацемату, однако сигналы протонов при хиральном центре, лучше разрешены, чем соответствующие сигналы рацемической смеси, а его раствор обладает удельным вращением  $[\alpha]_D = -29.8$  ( $C = 3.3 \cdot 10^{-3}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). Это позволяет предположить, что выделенное основание представляет собой отдельный стереоизомер, либо продукт, обогащенный одним из энантиомеров.

Схема 57



По данным масс-спектрального анализа МАЛДИ фракция с  $R_f = 0.2$  представляет собой смесь медных комплексов **59** ( $S^*R^*$ ) стереоизомера пиразолина **47a**<sup>1</sup>. состава  $L_xCu(NO_3)_2$  и  $L_2xCu_2(NO_3)_3$ . Удельное вращение данной смеси комплексов  $[\alpha]_D = +31.1$  ( $C = 6 \cdot 10^{-3}$ ,  $CH_3OH$ ).

Аналогично, при разделении рацемической смеси и второй диастереомерной пары спиртов **47a**<sup>2</sup> нами выделен обогащенный энантиомером лиганд **47a**<sup>2</sup> ( $R^*R^*$ ) ( $R_f = 1$ ) с удельным вращением  $[\alpha]_D = -30.6$  ( $C = 6 \cdot 10^{-3}$ ,  $CH_3OH$ ) и комплексное соединение **59** ( $S^*S^*$ ) удельное вращение которого составляет  $[\alpha]_D^{20} = +31.4$  ( $C = 5 \cdot 10^{-3}$ ,  $CH_3OH$ ) ( $R_f = 0.2$ ).

Таким образом, нам удалось частично разделить смесь рацемических стереоизомерных продуктов путем хроматографирования смеси свежеполученных комплексов диастереомерных рацематов без использования хиральной добавки. Такой результат достигается благодаря тому, что первоначально образуется смесь комплексов меди с различным количественным соотношением энантиомеров, входящих в его состав. Полученные комплексы – диастереомерны, и обладают различной устойчивостью при хроматографировании в полярных растворителях. Менее стабильный комплекс, разлагается при хроматографировании с выделением лиганда, обогащенного одним из энантиомеров, в то время как другой диастереоизомерный комплекс, обогащенный вторым энантиомером, удерживается на старте в виде комплексных соединений меди и может быть выделен позже. Образование подобных хелатных комплексов меди с рацемическими аминокислотами различного состава  $Cu(SS)$ ,  $Cu(RR)$ ,  $Cu(RS)$  и других более сложных структур неоднократно отмечалась в работах Даванкова [214], и используется в лигандообменной хроматографии. Подобные примеры разделения диастереомерных комплексов палладия за счет их различной устойчивости на поверхности носителя, хотя и единичны, но также известны в литературе [215]. Кроме того, самодиспропорционирование энантиомеров (SDE) посредством ахиральной колоночной хроматографии известно, и является интенсивно развивающейся областью физической химии в последние годы [216-220].

SDE – это физико-химический процесс, при котором межмолекулярное взаимодействие стереоизомеров, вследствие энергетических различий и/или в результате статистического распределения, приводит к образованию различных гомо- и гетерохиральных ассоциатов высших порядков с неравным распределением

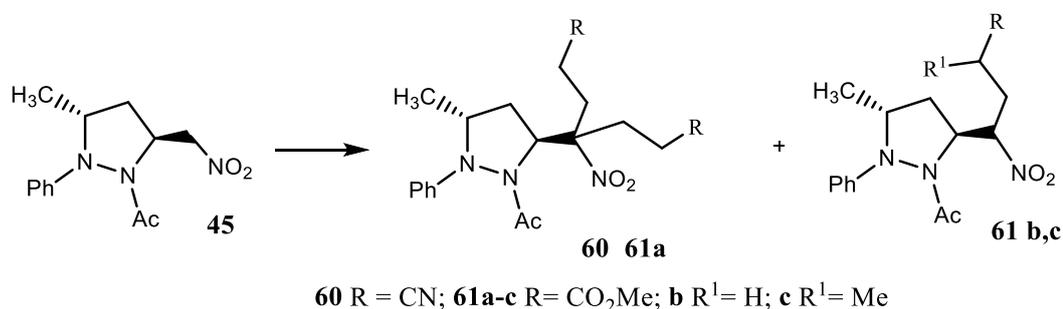
энантиомеров. Таким образом, образуются диастереомерные ассоциаты физико-химические свойства которых различны, что способствует эффективному разделению на хроматографической колонке. SDE является довольно распространенным явлением, и применимо практически к любому соединению, содержащему один или несколько стереогенных центров [217,218, 221, 222]

Таким образом, нами найден принципиально новый препаративный метод хроматографического разделения близких по структуре производных пиразолидинов и пиразолинов, а также предложены различные методы хроматографического разделения стереоизомеров комплексных соединений пиразолинов.

### Использование нитрометилпиразолидинов в реакции Михаэля

Легкодоступные 3-нитрометилпиразолидины могут служить основой для синтеза различных полифункциональных соединений, содержащих в своем составе пиразолидиновое ядро. Однако, синтетическое применение нитронат анионов 3-нитрометилпиразолидинов до настоящего времени ограничивалось лишь несколькими примерами [198] (схема 58).

Схема 58



Мы показали, что 3-нитрометилпиразолидин вступает в реакцию Михаэля с различными сопряженными олефинами: алифатическими, циклическими и содержащими гетероциклическое ядро. Наилучшими условиями для такого рода превращений оказалось проведение реакции твердофазно при комнатной температуре на поверхности основного оксида алюминия, содержащего 20% адсорбированного KF. Этот носитель хорошо зарекомендовал себя при использовании в качестве катализатора для реакций присоединения нитросоединений по Михаэлю [223] в том числе и для нитрометилпиразолидинов [198].

В этих условиях нами были получены производные акриламида **62**, эфиров пропиоловой и ацетилендикарбоновой кислот **63**, **64ab**, терпиноидов **65**, **66**, а также винил замещенных гетероциклов – пиридинов, имидазола и пирролидона **67-71** (рисунок 23).

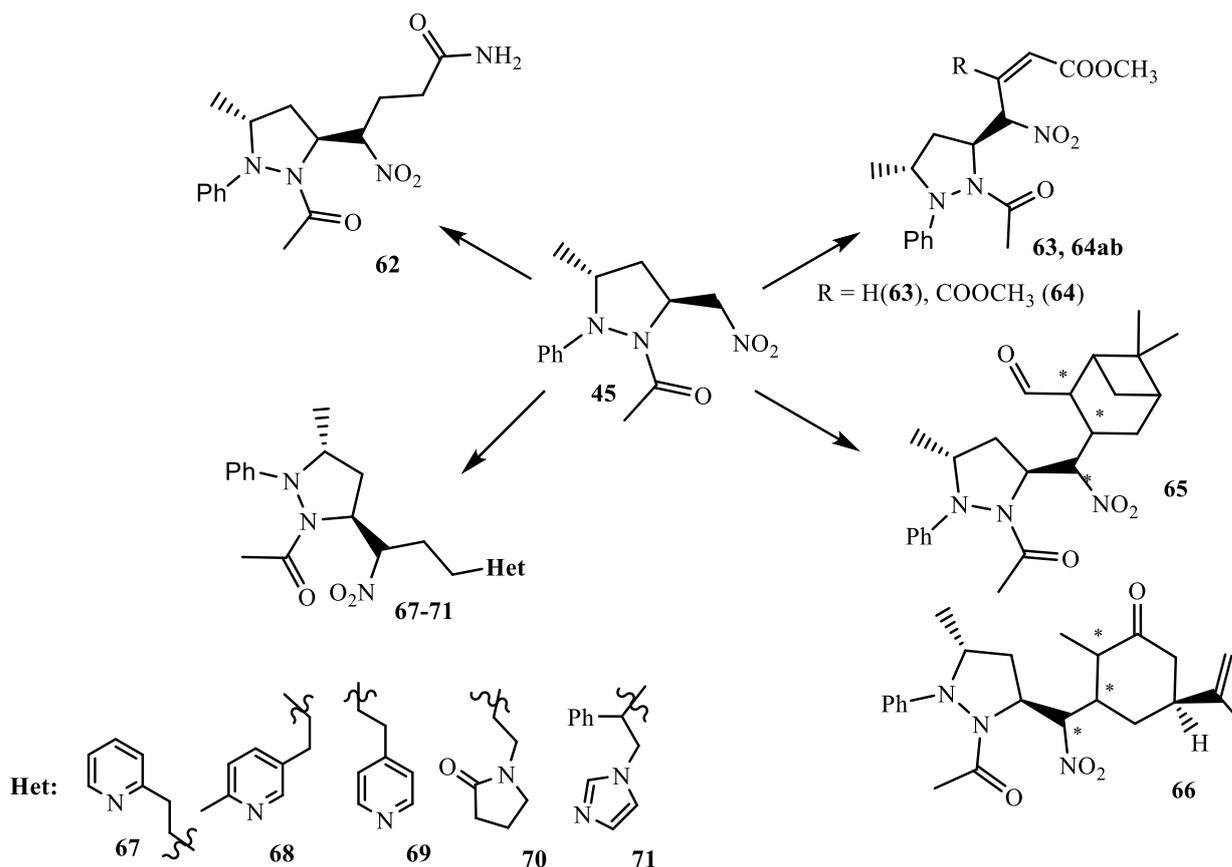
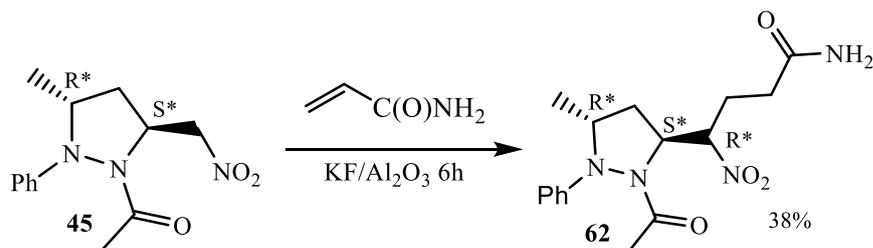


Рисунок 23

При взаимодействии 5-нитрометилпиразолидина **45** с акриламидом образуется ожидаемый 1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-(3-аминокарбонил-1-нитропропил)пиразолидин **62** по схеме 59:

Схема 59



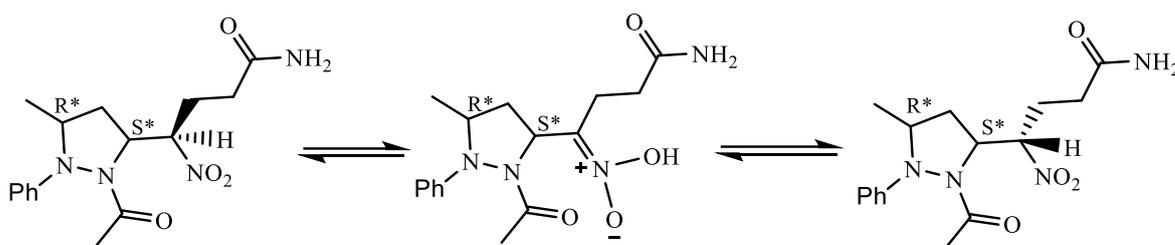
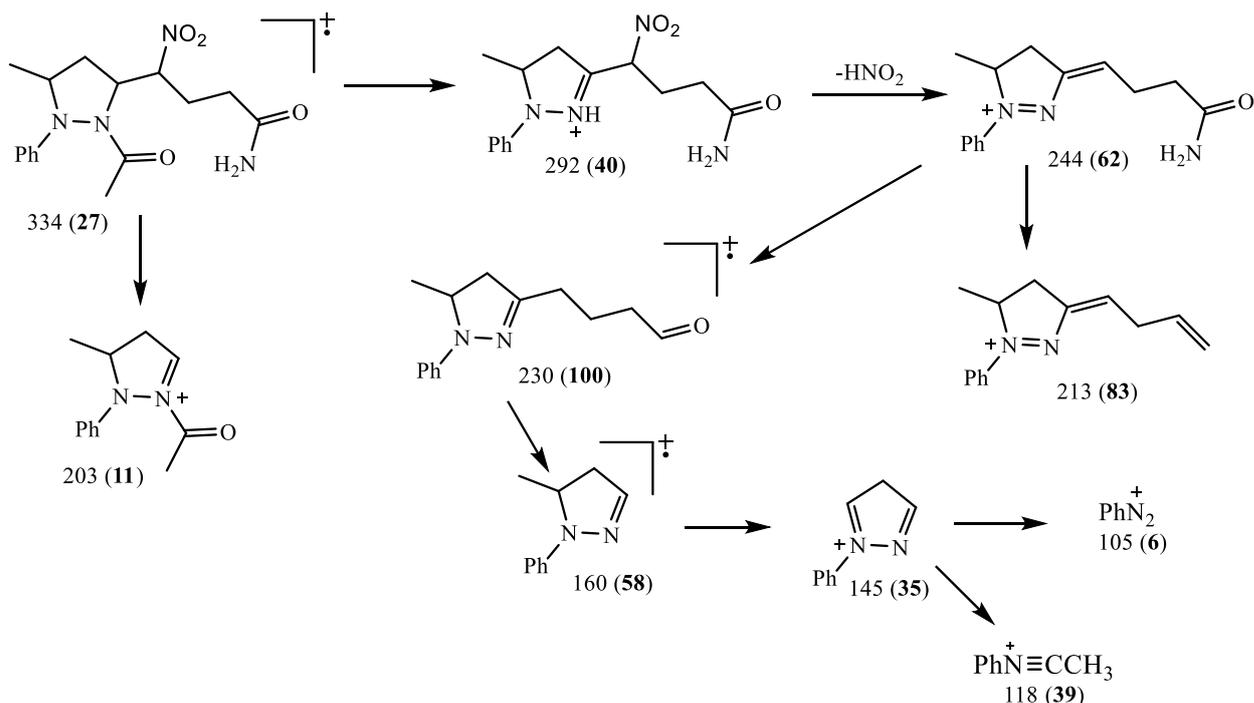
Время полного прохождения реакции 12 часов (ТСХ контроль). Продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии на сухой колонке собирая фракцию с  $R_f = 0.65$  (хлороформ-метанол, 5:1).

Данные тонкослойной хроматографии и спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C указывают на селективное образование моноаддукта реакции Михаэля, в то время как взаимодействие с сопоставимым по активности донором - акрилонитрилом, приводит к образованию бис-аддукта **60** [198]

В ИК спектре присутствуют полосы нитрогруппы 1377, 1546  $\text{cm}^{-1}$ , карбонил ацетильной группы 1682  $\text{cm}^{-1}$ , карбонильной 1720  $\text{cm}^{-1}$  и  $\text{NH}_2$  (3446, 3500  $\text{cm}^{-1}$ ) – амидной группы. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  сигналы, соответствующие пиразолидиновому циклу смещаются в слабое поле, кроме того, появляются мультиплеты 2.40 и 2.55 м.д. четырех протонов  $\beta$ - и  $\gamma$ - $\text{CH}_2$  – групп, 4.47 м.д. - мультиплет водорода при  $\alpha$ -C – что подтверждает присоединение одной молекулы акриламида, также присутствуют два дублета  $\text{NH}_2$  – группы: 5.52, 5.71 м.д. (данные ЯМР $^1\text{H}$  спектроскопии аддукта **60** представлены в таблице 26)

Методом хроматомаасспектрометрии установлено, что соединение **62** представляет собой смесь двух диастереомеров в соотношении 75:100, схемы распадов которых идентичны. Отсутствие удвоений в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , объясняется высокой скоростью рацемизации через аци-форму нитросоединения:

Схема 60

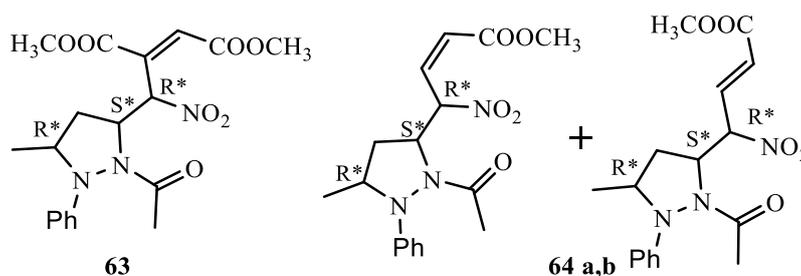
Схема 61 масс-спектральный распад соединения **62** (найдено:  $m/z$ : 334, вычислено: $M^+=334$ )

Данные спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  5-нитрометилпиразолидина **45** и  
1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-(3-аминокарбонил-1-нитропропил)пиразолидин **62**

	3-Me	$\text{CH}_3\text{CO}$	4-H	4-H'	$\alpha$ -H	$\alpha$ -H'	3-H	5-H	$\beta$ -CH <sub>2</sub>	$\gamma$ -CH <sub>2</sub>
<b>45</b>	1.24	2.08	1.87	1.97	2.74	2.93	4.16	4.45	—	—
<b>62</b>	1.22	2.14	2.03	2.27	4.47	4.27	4.98	2.40	2.55	

Мы впервые показали возможность использования эфиров кислот ацетиленового ряда в качестве донора Михаэля в реакциях с нитрометилпиразолидином **63**. При взаимодействии с метиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты образуется единственный *транс*-аддукт **63**.

Схема 62



Из реакции с эфиром пропиоловой кислоты была выделена смесь *транс*- и *цис*-аддуктов в соотношении **64a:64b** = **13:1** (рисунок 24), константы спин-спинового взаимодействия  $J_{ac}=15.7$  и  $J_{ab}=11.6$  соответственно. Несмотря на то, что в молекуле образуется еще один хиральный центр, в спектрах соединений **63** и **64a,b** отсутствуют удвоения, характерные для спектров диастереомеров.

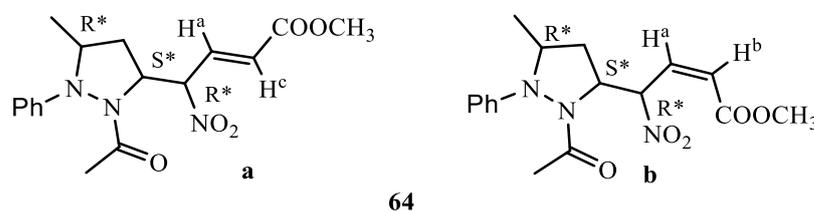


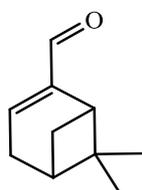
Рисунок 24

Продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии на сухой колонке с силикагелем, собирая фракцию с  $R_f = 0.4 - 0.6$  (хлороформ-метанол 10:1).

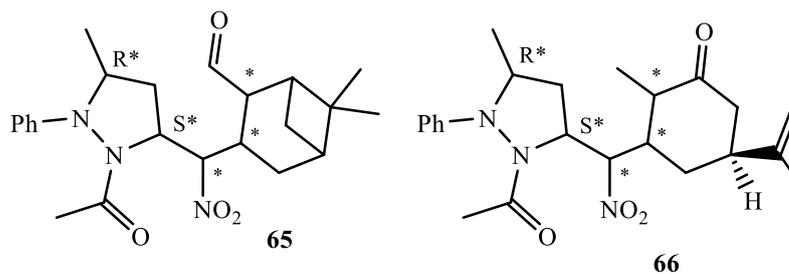
Спектральные характеристики ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **63**, **64a,b**

	3-Me	$\underline{\text{CH}_3\text{CON}}$	4- H <sub>2</sub>	$\alpha$ -H	3-H	5-H	$\beta$ -CH	$\gamma$ -CH	$\text{OCH}_3$
<b>63</b>	1.29	2.14	1.90- 2.03	6.21	4.14- 4.21	5.82-5.88	—	6.86	3.48 3.88
<b>64a</b>	1.28	2.14	2.01- 2.13	5.61	4.12- 4.19	5.55-5.61	7.20- 7.26	6.91	3.33
<b>64b</b>	1.28	2.09	1.98- 2.05 2.12- 2.21	5.60	4.14- 4.22	5.60-5.68	6.93- 7.02	6.62	3.51

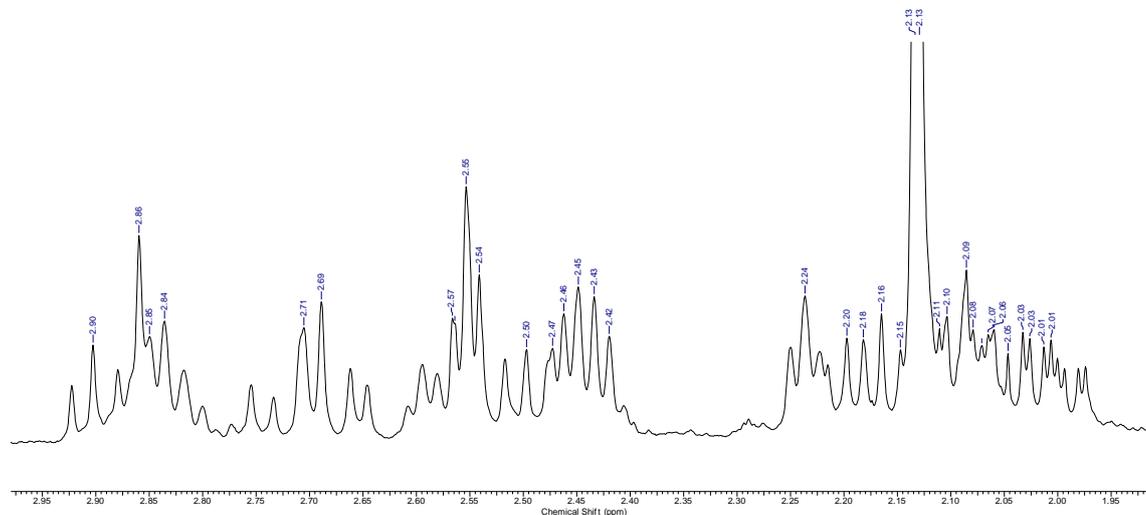
Примечательно что особенностью реакционной способности нитропиразолидинов является избирательность. Так например, в реакции с циклическим сопряженным альдегидом - (-)-миртеналем удалось обнаружить только продукты присоединения по Михаэлю общей формулы **65** (рисунок 25).

**Рисунок 25**

В полученном соединении, появляется 3 новых хиральных центра, доводя число возможных диастереомерных пар до 8. В реакционной смеси было обнаружено 6 диастереоизомерных рацематов в соотношении **1:1:10:12:13:20**. Выделить отдельные стереоизомеры не представляется возможным, ввиду близких значений  $R_f$ .

**Рисунок 26**

Сходная картина наблюдается и в случае с продуктом присоединения другого представителя семейства терпеноидов (-)-карвона **66**. В реакционной смеси были обнаружены 3 диастереомерные пары в соотношении **15:7:1**.



**Рисунок 27.** Область алифатических протонов спектра частично разделенной смеси соединений **65**. Соотношение диастереомеров, согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$  **1:1.5:10:13**.

Спектральные характеристики ЯМР  $^1\text{H}$  пиразолидиновых фрагментов мажорных диастереомеров соединений **65**, **66** приведены в экспериментальной части.

Присоединение к молекуле нитрометилпиразолидина винлзамещенных гетероциклов позволяет получать ранее неизвестные и недоступные дугими методами *бис*-гетероциклические производные, содержащие пиразолидиновое кольцо. Нами были получены соответствующие аддукты присоединения по Михаэлю винилпиридинов, винилпирролидона и имидазола **67-71a,b**. Появление еще одного хирального центра в продуктах присоединения **67-70** и двух, в случае **71** определяет образование новых структур в виде диастереомерных рацематов. Соотношения продуктов в смеси сильно варьируются в зависимости от структуры гетероцикла (см таблицу 28). На сегодняшний момент, мажорные стереоизомеры удалось выделить в чистом виде

В реакционной смеси продуктов присоединения 1-(2-фенилвинил)-имидазола **71** нам удалось обнаружить только две диастереомерные пары 1-ацетил-5-(3-(имидазоллил-1)-1-нитро-2-фенил)-3-метил-2-фенилпиразолидина структуры **71** (см. рисунок 28)

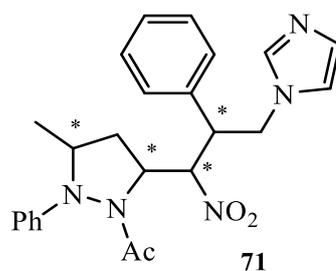


Рисунок 28

Таблица 28

## Соотношения диастереомеров соединений 68-72a,b

Производное	Соотношение диастереомеров а и b
<b>67</b>	27:1
<b>68</b>	15.5:1
<b>69</b>	21:1
<b>70</b>	12:1
<b>71</b>	7.5:1

О реализации указанной стереохимии присоединения указывает сильное смещение алифатических протонов в область слабого поля в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (см таблицу 29)

Таблица 29

Спектральные характеристики ЯМР  $^1\text{H}$  мажорных диастереомеров соединений 67-71

	3-Me	$\underline{\text{CH}_3\text{CO}}$	4-H	4-H'	3-H	5-H	$\alpha\text{-H}$	$\beta\text{-CH}_2$	$\beta\text{-CH}_2$	$\gamma\text{-CH}_2$	$\gamma\text{-CH}_2$
<b>67a</b>	1.30	2.08	1.74	1.99	4.16	5.40	5.11	5.07	2.51	3.10	2.76
<b>68a</b>	1.25	2.09	1.96	2.11	4.10	5.03	4.31	2.96	2.72		2.51
<b>69a</b>	1.23	2.10	1.99	2.08	4.18	4.98	4.24	2.83	2.63		2.37
<b>70a</b>	1.26	2.07	1.97	2.04	4.18	4.97	4.44	2.83	2.64	3.48	3.40
<b>71a</b>	1.30	2.15	2.11	2.63	4.12	6.25	6.04	6.12	—	4.08	4.25

Для региоизомерных производных винил пиридинов **67-71** наблюдается закономерное смещение сигналов протонов алкильного «линкера» в область сильного

поля при переходе от 2- замещенных до 4-замещенных пиридинам. При этом химические сдвиги протонов пиразолидинового фрагмента соединений **68** и **69** не претерпевают изменений, что говорит о том, что они не попадают в магнитно-анизотропное поле пиридинового фрагмента.

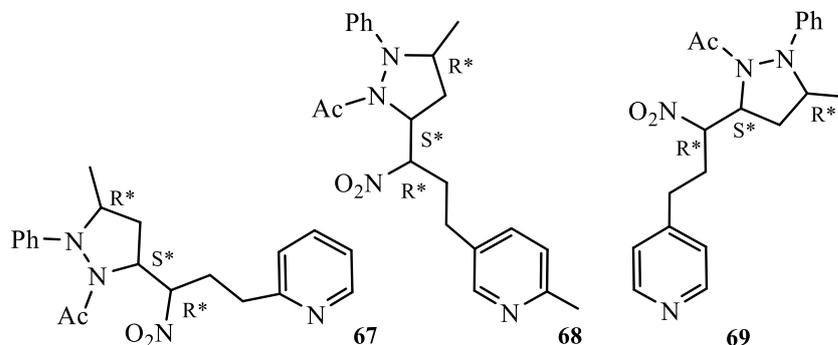


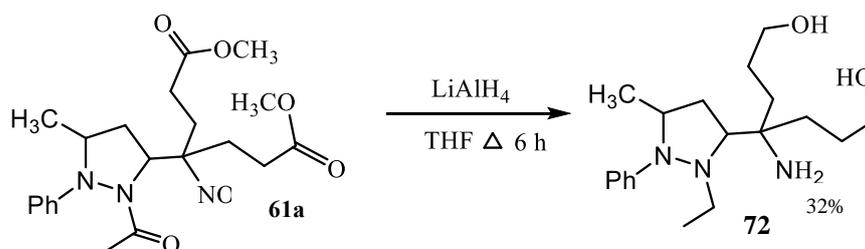
Рисунок 29

### Восстановление продуктов присоединения по Михаэлю

Существует несчетное число реагентов, позволяющих проводить восстановление нитрогруппы, в том числе и селективно. Для полного восстановления всех функциональных групп молекул **60**, **61a** наиболее целесообразно использование доступного алюмогидрида лития. Мы проводили восстановление с избытком восстановителя при кипячении в растворе тетрагидрофурана.

При восстановлении продукта присоединения двух молекул метилакрилата к 1-ацетил-3-метил-5-нитрометил-2-фенилпиразолидину **61a** был получен 3(бис-(3-гидроксипропил)аминометил)-5-метил-1-фенил-2-этилпиразолидин **72**. Время полного прохождения реакции составило 6 часов (ТСХ контроль) Полученное соединение представляет собой коричневое масло, выход 0.05 г (32%).  $R_f = 0.09$  (хлороформ – метанол, 5:1).

### Схема 63

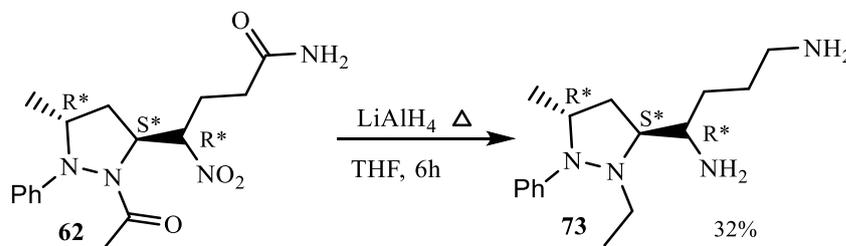


Строение соединения **72** подтверждено методами ЯМР и ИК спектроскопии. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  один из протонов при С-4 пиразолидинового цикла практически не

претерпевают изменений ( $\delta = 1.98$ ), тогда как второй смещен в сильное поле ( $\delta = 2.22$  м.д.) относительно исходного соединения **61a** ( $\delta = 2.03$ ). Наблюдается смещение протонов третьего и пятого положения пиразолидинового кольца в область сильных полей:  $\delta = 3.29$  и  $4.35$  м.д. соответственно ( $\delta = 4.18$  и  $\delta = 5.98$  в **61a**). Отсутствуют сигналы ацетильного фрагмента исходной молекулы **61a**, при этом в спектре присутствуют мультиплеты этильного фрагмента при  $\delta = 1.23$  м.д. (метил),  $\delta = 2.84$  м.д. (метилен). Протоны при  $\beta$ - и  $\gamma$ -углеродных атомах боковых цепей в интервале  $\delta = 2.46 - 2.52$  м.д., мультиплеты четырех протонов  $\delta$ -углеродных атомов расположены при  $\delta = 3.61$  и  $4.22$  м.д. В ИК – спектре присутствуют сигналы, соответствующие поглощению amino-группы при  $3058 \text{ см}^{-1}$  и гидроксильной при  $3322 \text{ см}^{-1}$ . Найденное, методом масс-спектрометрии, значение молекулярной массы соединения  $m/z = 335$ , соответствует вычисленному  $M^+ = 335$ .

Восстановление 1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-(3-аминокарбонил-1-нитропропил)-пиразолидина **62** проводили аналогично **61a**. Время проведения реакции составило 6 часов (ТСХ контроль) (схема 64). Выход продукта 32 %,  $R_f = 0.12$  (хлороформ – метанол 5:1). Полученное соединение: 3-(1,3-диамино-пропил)-5-метил-1-фенил-2-этилпиразолидин **73** – представляет собой темно-коричневую густую жидкость.

Схема 64

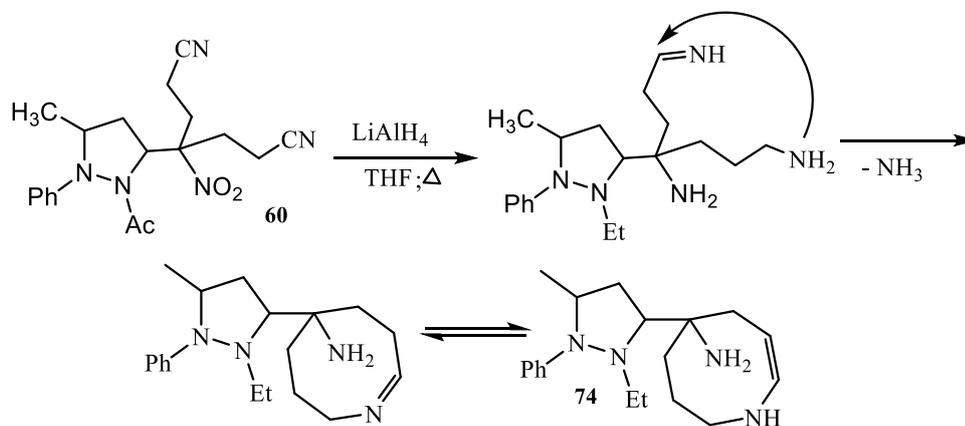


Строение продукта, на данный момент, подтверждено методами ЯМР  $^1\text{H}$  и ИК спектроскопии. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  присутствуют сигналы протонов циклического фрагмента молекулы, соответствующие четвертому ( $\delta = 1.98$  и  $\delta = 2.27$  м.д.), третьему ( $\delta = 3.38$  м.д.) и пятому положению ( $\delta = 4.29$  м.д.) ядра пиразолидина. В спектре присутствуют сигналы этильного радикала триплет при  $\delta = 1.29$  м.д. ( $\text{CH}_3$ ), и мультиплет метиленовой компоненты при  $\delta = 3.11$  м.д. Мультиплеты, расположенные при  $\delta = 1.87$  и  $\delta = 2.37-2.91$  м.д., соответствуют шести протонам при  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -положениях боковой цепи, мультиплет протона  $\alpha$ -углеродного атома находится при  $\delta = 4.03$  м.д.

Интересно, что попытка полного восстановления продукта двойного присоединения акрилонитрила к молекуле нитрометилпиразолидина **60** привела к

получению нового бис-гетероциклического соединения: в виде таутомерной смеси выделено производное гексагидроазоцина **74** - продукта внутримолекулярной конденсации образующегося в результате неполного восстановления одной из нитрильных групп по следующей схеме 65:

Схема 65



Восстановление

1-ацетил-2-фенил-3-метил-5[бис-(2-цианэтил)-

нитрометил]пиразолидина **60** проводилось в присутствии 12-кратного избытка литийалюминийгидрида в абсолютном тетрагидрофуране. Реакционная масса кипятилась в течение 8 часов. Выход продукта составил 27%. Продукт представляет собой густое коричневое масло.  $R_f = 0.1$  (хлороформ – метанол, 5:1).

Присутствие пика молекулярного иона с  $m/z$ : 314 в масс-спектре, а также данные ЯМР и ИК спектроскопии однозначно определяют строение продукта **74**. В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре наблюдаются сигналы двух протонов двойной связи при  $\delta = 6.58$  и  $6.80$  м.д. Циклическая структура пиразолидинового фрагмента молекулы сохраняется, что подтверждают характерные сигналы двух протонов при четвертом атоме углерода пиразолидинового цикла при  $1.80$  и  $1.98$  м.д. и мультиплеты при  $3.9$  и  $4.29$  м.д. соответствующие протонам третьего и пятого углеродных атомов пиразолидинового цикла. В интервале  $2.16$ - $2.95$  м.д. находятся мультиплеты восьми протонов в новообразовавшемся восьмичленном цикле. В ИК-спектре присутствует полоса поглощения имино группе в области  $1660\text{см}^{-1}$ , а также полосы поглощения, соответствующие аминогруппам в области  $3056$ ,  $3313\text{ см}^{-1}$ .

Предполагаемая биологическая активность ряда производных пиразолидина была рассчитана при помощи сервиса PASS Online. Учитывались только те варианты, вероятность которых составляла более  $0.7$ . Результаты внесены в таблицу 30.

**Результаты компьютерного прогнозирования биологической активности**

<b>Соединение</b>	<b>Активность</b>	<b>Вероятность проявления</b>
3-(бис-(3-Гидроксипропил)нитрометил)-5-метил-1-фенил-2-этилпиразолидин <b>72</b>	лечение фобических расстройств	0.743
	ингибитор мурамоилпентапептид-карбоксипептидазы	0.715
3-(3-Амино-1-нитропропил)-5-метил-1-фенил-2-этилпиразолидин <b>73</b>	ингибитор CDP-глицерин-глицерофосфотрансферазы	0.833
	ингибитор мурамоилпентапептид-карбоксипептидазы	0.764
	ингибитор полиаминотранспортной АТФазы	0.763
	лечение фобических расстройств	0.731
3-(1-Амино-5-азациклооктен-3-ил)-5-метил-1-фенил-2-этил пиразолидин <b>74</b>	ингибитор глутамат-5-полуальдегиддегидрогеназы	0.887

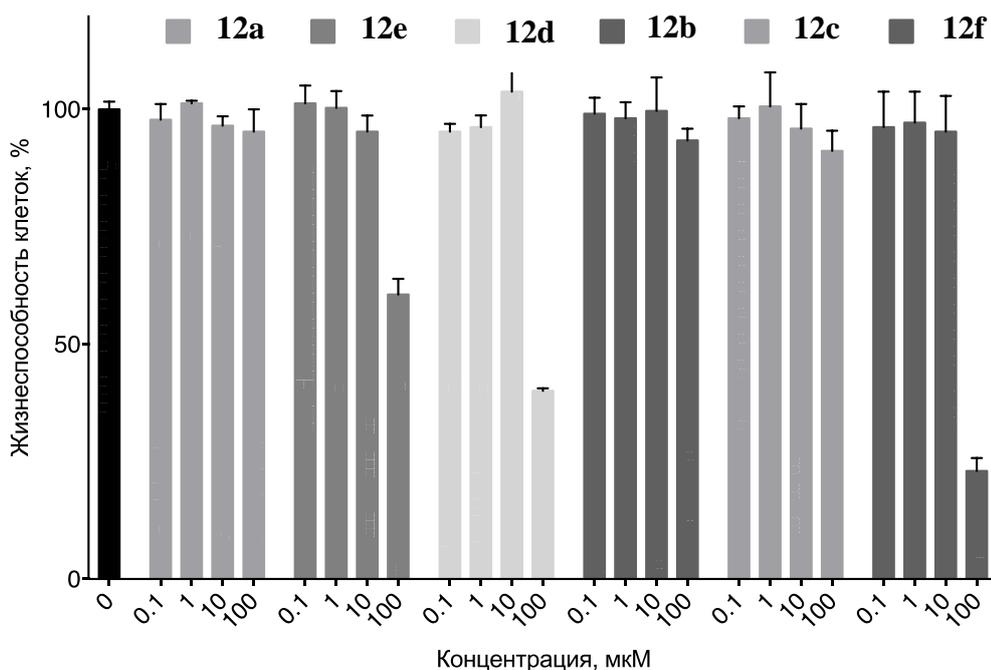
Таким образом, полученные на последнем этапе соединения **73-75** могут обладать противомикробной активностью, а также найти использование в качестве транквилизаторов

## **Определение цитотоксичности и противовоспалительного действия индолилимидазолидин-2-онов**

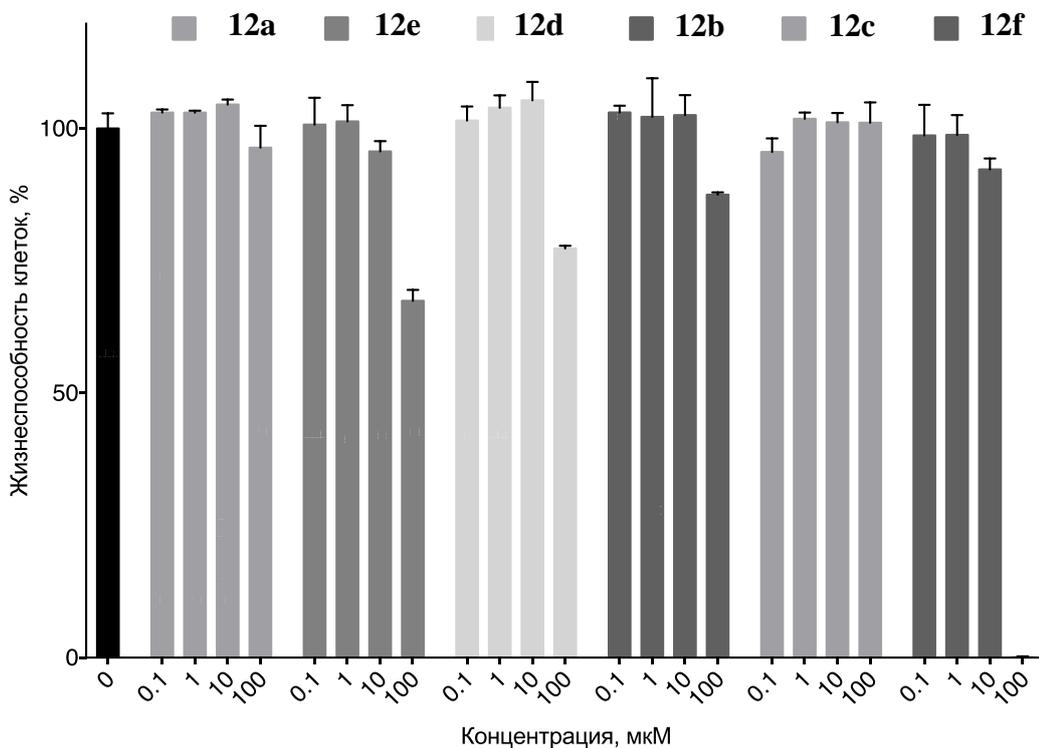
Питательная среда DMEM, L-глутамин, пенициллин, стрептамицин, амфотерицин В, МТТ, раствор трипсина в ЭДТА, раствор Эрла, глюкоза, раствор Версена фирмы Панэко, Россия. DMSO, липополисахарид, сульфаниламид, нафтилэтилендиамин и TritonX-100 фирмы Sigma-Aldrich, США. Изопропанол и HCl фирмы Химмед, Россия. Эмбриональная коровья сыворотка фирмы BioSera, Франция.

Эксперименты проводили на клетках мышинной микроглии линии BV-2 (CVCL\_0182) и человеческой нейробластомы линии SH-SY5Y (ATCC CRL-2266). Клетки культивировали в среде DMEM с добавлением 4 мМ L-глутамина, 10% эмбриональной коровьей сыворотки, 100 ед./мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептамицина и 2.5 мкг/мл амфотерицина В. Все линии клеток культивировали при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>.

Для оценки цитотоксичности клетки накануне добавления веществ рассеивали с плотностью 15 тыс. на лунку в 96-луночные планшеты. Стоковые растворы веществ готовили в DMSO и добавляли к клеткам в трех повторах виде раствора в среде культивирования без удаления старой среды культивирования, так что финальный раствор содержал 50% кондиционированной среды и не более 0.5% DMSO. Контроль содержал только DMSO, положительный контроль – 0.5% TritonX-100. Клетки инкубировали с веществами 24 часа. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью МТТ теста и дополнительно контролировали с помощью микроскопии. Для этого среду удаляли и заменяли на 0.5 мг/мл раствор МТТ в растворе Эрла с добавлением 1 г/л D-глюкозы и инкубировали 1.5 ч в CO<sub>2</sub> инкубаторе. После этого добавляли к лункам равный объем 0.04 М HCl в изопропанол и инкубировали с перемешиванием при 37°C 30 минут. Оптическую плотность раствора оценивали при длинах волн 594 и 620 нм с помощью аппарата Эфос 9304 (МЗ Сапфир, Россия). Каждый эксперимент повторяли не менее трех раз.

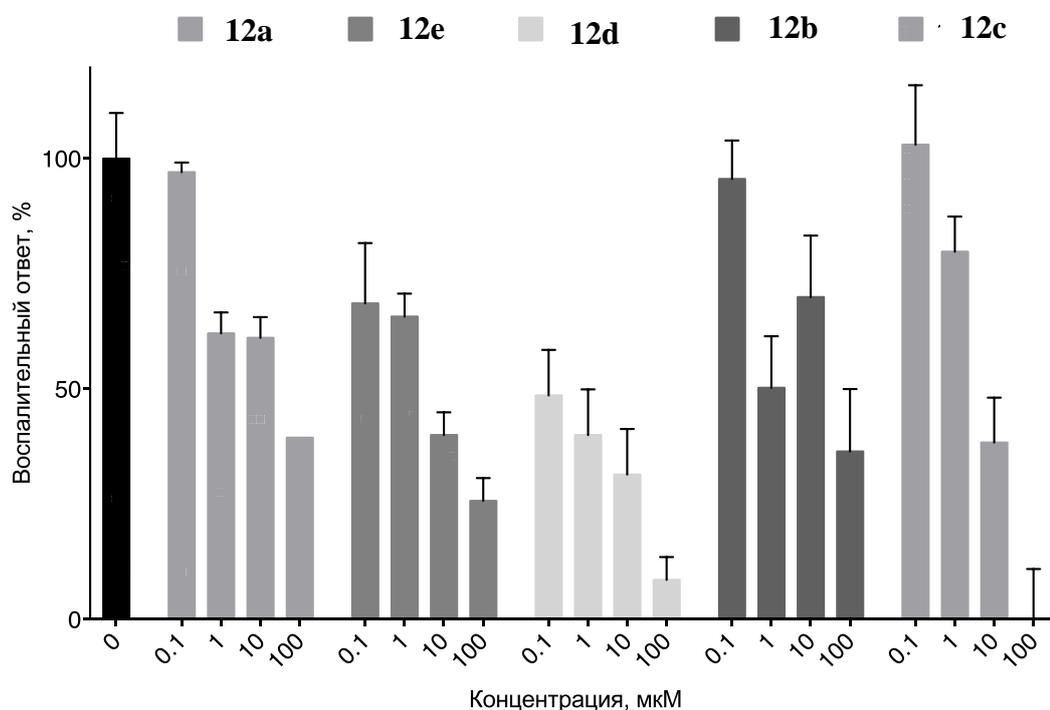


**Рисунок 30.** Результаты по определению токсичности соединений **12a – 12f** на клетках человеческой нейробластомы SH-SY5Y (24 часа инкубации), МТТ тест, среднее  $\pm$  стандартное отклонение (N = 3 эксперимента)



**Рисунок 31.** Результаты по определению токсичности соединений **1a – 1f** на клетках мышинной микроглии линии BV-2 (24 часа), МТТ тест, среднее  $\pm$  стандартное отклонение (N=3 эксперимента)

Для оценки противовоспалительного действия накануне эксперимента клетки высевали в 96-луночный планшет с плотностью 15 тыс. на лунку. Воспаление индуцировали 1 мкг/мл бактериального липополисахарида (LPS), добавляемого одновременно с веществами. Вещества растворяли в ДМСО и добавляли в виде раствора ДМСО в среде культивирования клеток (финальная концентрация ДМСО 0.5% по объему); 100 мкл свежей среды с веществами и LPS добавляли к 100 мкл старой среды в лунках. Клетки инкубировали с веществами 18 ч, после чего оценивали воспалительный ответ по накоплению в среде продукта метаболизма оксида азота –  $\text{NO}_2^-$ . Концентрацию нитрит-аниона измеряли по методу Гриса. Для этого к 75 мкл анализируемой смеси добавляли 12.5 мкл водного раствора 0.04% сульфаниламида, выдерживали при комнатной температуре 10 мин с защитой от света, после чего добавляли 12.5 мкл 2% раствора нафтилэтилендиамина в 3М HCl, выдерживали ещё 10 минут при комнатной температуре с защитой от света, после чего определяли оптическое поглощение при длине волны 540 нм. В качестве контроля были образцы только со средой культивирования и со средой культивирования с добавлением LPS.



**Рисунок 32.** Результаты противовоспалительного действия соединений **12a** – **12f** на линии клеток BV-2, обработанной 1 мкг/мл бактериального липополисахарида, 18 ч инкубации, реакция Гриса, среднее±стандартное отклонение (N=3 эксперимента).

## Выводы

1. Разработан общий препаративный метод синтеза несимметричных азотистых *бис*-гетероциклов, в которых два гетероциклических фрагмента связаны непосредственно углерод-углеродной связью, путем амидоалкилирования различных гетероциклических соединений под действием  $\alpha$ -гидроксилактамов.
2. Получен широкий ряд несимметричных азотистых биологически ориентированных *бис*-гетероциклических соединений на основе индолов, оксиндолов, пиразолонов, аминопиразолов и тиогидантоинов с одной стороны и амидалей пиразолидина, пирролидинона, имидазолидин-2-она, имидазолидин-2-тиона с другой. Установлено, что *бис*-гетероциклические производные 5-(индол-3-ил)имидазолидин-2-онов обладают противовоспалительной активностью и относительно низкой токсичностью.
3. Найден и разработаны методы модификации функциональных групп полученных индолилпирролидонов, позволяющие существенно расширить набор их новых производных.
4. Разработан препаративный метод превращения функциональных производных пиразолидинов в соответствующие пиразолины-2. Методом лиганднообменной хроматографии осуществлено препаративное выделение отдельных стереомеров производных пиразолидина, пиразолина-2 и их комплексных солей.
5. Найден и разработан метод получения соединений, содержащих в своем составе два различных гетероциклических ядра, связанных между собой метиленовым спейсером, на основе участия доступных СН-кислот – 3-нитрометилпиразолидинов в реакции Михаэля с различными винилгетероциклами.

### 3. Экспериментальная часть

Текущий контроль за ходом реакций и чистотой продуктов осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах «Silufol-UV254» с закрепленным слоем силикагеля, с проявлением в ультрафиолете или парами йода, реактивом Ковача и спиртовым раствором  $\text{FeCl}_3$ .

Температуру плавления измеряли с помощью индикатора точки плавления марки Electrothermal IA 9000 в запаянном капилляре.

Спектры ЯМР регистрировали в растворе дейтерохлороформа или диметилсульфоксида- $d_6$  на спектрометре Bruker Avance-400 и Agilent 400-MR с рабочей частотой 400 МГц при комнатной температуре. Химические сдвиги приведены в шкале  $\delta$  (м.д.) относительно сигнала тетраметилсилана (ТМС), как внутреннего стандарта.

ИК спектры регистрировали на приборе UR-20 в вазелиновом масле и на ИК-спектрометре с преобразованием Фурье IR 200 (TermoNicolet, USA) с разрешением  $4 \text{ см}^{-1}$  в таблетках KBr.

Масс-спектры снимали на времяпролетном масс-спектрометре LECO Pegasus 4D TO FMS с газовым хроматографом Agilent 6890N. Рабочие параметры масс-спектрометрического детектора: Тип ионного источника: электронная ионизация. Температура источника:  $210^\circ\text{C}$ . Напряжение ионизации-70эВ. Отношение сигнал/шум – не меньше 10:1. Рабочие параметры хроматографа: Колонка – хроматографическая колонка RTX-5-MS: длина – 30 м, внутренний диаметр 0.25мм, толщина фазы 0.25мкм. Режим нагрева колонки:  $70^\circ\text{C}$  (2мин.) -  $25^\circ\text{C}/\text{мин.}$  –  $300^\circ\text{C}$  (10мин). Температура инжектора:  $270^\circ\text{C}$ . Деление потока: 1:10 Вводимый объем - 1 мкл. Скорость потока газа-носителя гелия - 1 мл/мин.

Измерения масс-спектров высокого разрешения были выполнены в Отделе структурных исследований ИОХ РАН (1), а также в МГУ им. М.В. Ломоносова (2), Москва: спектры высокого разрешения были зарегистрированы на приборе Bruker maXis методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполнены на положительных (напряжение на капилляре – 4500 V) ионах. Диапазон сканирования масс —  $m/z$  50 — 3000 Да, калибровка — внешняя (Electrospray Calibrant Solution, Fluka). Использовался шприцевой ввод вещества скорость потока — 3 мкл/мин. Газ-распылитель — азот (4 л/мин), температура интерфейса —  $180^\circ\text{C}$ . (2): образцы растворяли в 1 мл хлористого метилена, хлороформа или метанола, или тетрагидрофурана затем разбавляли

в 100 раз 1%-ной муравьиной кислотой в ацетонитриле. Готовые разведения вводили шприцевым насосом со скоростью 5 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением масс-спектрометра высокого разрешения Orbitrap Elite. Потоки газов источника были отключены, напряжение на игле составляло 3.5 кВ, температура капилляра 275°C. Масс-спектры регистрировали в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480 000. В качестве внутренних калибрантов использовали ион 2ДМСО+Н<sup>+</sup> ( $m/z$  157.03515) в положительных ионах.

Масс-спектры МАЛДИ регистрировали на приборе Autoflex II компании Bruker (разрешение FWHM 18000), Ускоряющее напряжение 20 кВ.

Элементный анализ синтезированных соединений был выполнен на CHN-анализаторе фирмы «Carlo-Erba» EA1108 CHNS-O.

Рентгеноструктурный анализ выполнялся на дифрактометре Bruker Apex II CCD (ИНЭОС РАН).

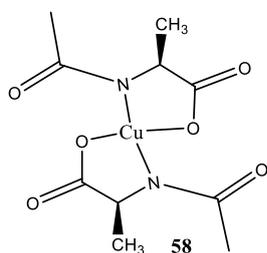
Хроматографическую очистку осуществляли методом флеш-хроматографии на сухой колонке с силикагелем 5/40 [196]

Для разделения стереомеров использовали препаративную хроматографию на стеклянных пластинках (180 мм x 240 мм, 200 мм x 200мм) с силикагелем 60 PF254 с содержанием гипса 30% («Merck»).

Коммерчески доступные реагенты и растворители использовались без дополнительной очистки.

## Синтез исходных соединений

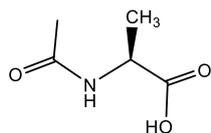
### Ацетилаланинат меди C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>CuN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (58)



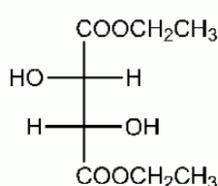
Получали по методике [228]: растворяли 4.67 г (35 ммоль) N-ацетил-L-α-аланина 20 в растворе 35ммоль EtONa в 5мл EtOH, добавляли 2.94г (17.5 ммоль) CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, перемешивали в течение часа. Выпавший осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток сушили в эксикаторе над хлористым кальцием с парафином. Выход

4.83 г (86%). T<sub>пл</sub> = 197 °С.

Найдено, %: С 37.08; Н 5.40; N 8.22. C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>CuN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> Вычислено, %: С 37.33; Н 4.39; N 8.71.

**N-Ацетил- L-α- аланин**

Получали по методике [229]: смесь 3.7 г аминокислоты в 15 мл воды, перемешивали до полного растворения, добавляли 12 г уксусного ангидрида. Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем оставляли в холодильнике на 12 ч. Растворитель упаривали на ротаторном испарителе, продукт использовали без дальнейшей очистки. Выход 4.67 г (85%).  $T_{пл.} = 137\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Лит. данные:  $T_{пл.} 137\text{ }^{\circ}\text{C}$  [230])

**D – диэтилтарtrat**

Получен по описанной методике [231]: смешивали 15 г D-винной кислоты с 16 мл этанола. Добавляли 1 г ионообменной смолы амберлит – IRA-120, приливали 50 мл хлороформа. Нагревали в течение пятнадцати минут, отгоняли смесь хлороформ-этанол-вода до прекращения отделения воды. Остаток перегоняли в вакууме. Выход 17 г (82%).  $T_{кип} 156\text{ }^{\circ}\text{C}/15\text{ мм.рт.ст.}$  (Лит данные:  $T_{кип.} 151\text{ }^{\circ}\text{C}/11\text{ мм.рт.ст.}$ ,  $[\alpha]_D^{20} +7.45$  [232])

**2-(n-Толил)-1H-индол (5e)**

В круглодонную трехгорлую колбу, снабженную обратным холодильником и капельной воронкой помещали 5.4 г (0.05 моль) фенилгидразина и эквимолярное количество (7 г) метилацетофенона. Затем вливали 15 мл ПФК. Медленно нагревали при интенсивном перемешивании до температуры  $180\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 40 мин. Оставляли на ночь в холодильнике. На следующий день оранжево-коричневую реакционную смесь выливали в стакан и добавляли небольшое количество воды. Выпадал осадок, который отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из этилового спирта. Получали светло-зеленые кристаллы. Выход 8.4 г (81%)  $T_{пл} 217\text{--}219\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**Общая методика алкилирования индолов**

К двухфазной системе, состоящей из 40% водного раствора NaOH и бензола, при перемешивании прибавляли индол и каталитические количества (10 mol. %) катализатора межфазного переноса ТЭБАХ. После изменения окраски реакционной смеси постепенно прикапывали в течение 2 ч 2-кратный избыток свежеперегнанного диметилсульфата. После чего перемешивали еще 4 ч и оставляли на ночь. Бензольный слой декантировали, водный слой несколько раз тщательно промывали бензолом. Объединенный бензольный раствор сушили над сульфатом магния. Упаривали растворитель, остаток растворяли в гексане и пропускали через слой  $\text{SiO}_2$ .

**1-Метилиндо́л (5d)** После дополнительной перегонки в вакууме получен в виде желтого масла. Выход 2,5 г, 69,8%,  $T_{\text{кип}} 105 - 108 \text{ }^\circ\text{C} / 20 \text{ мм рт.ст.}$  (Лит. данные [233]:  $T_{\text{кип}} 59 - 60 \text{ }^\circ\text{C} / 0.08 \text{ мм рт.ст.}$ ).

**1-Метил-2-(*n*-толил)индо́л (5e)** Светло-желтые кристаллы. Выход 2,4 г, 85%.  $T_{\text{пл}} 172 - 173 \text{ }^\circ\text{C}$  (Лит. данные [233]:  $T_{\text{пл}} 173-174 \text{ }^\circ\text{C}$

**1,2-Диметилиндо́л (5f)** Светло-желтые кристаллы. Выход 3,7 г, 83%.  $T_{\text{пл}} 53-54 \text{ }^\circ\text{C}$ , (Лит. данные [233]:  $T_{\text{пл}} 53-54 \text{ }^\circ\text{C}$ ).

### **Синтез оксиндо́лов**

#### **1,3-Дигидро-2-Н-индо́л-2-он (6a)**

К раствору 10.1 г (69 ммоль) изатина в 80 мл MeOH добавляли 25 мл (500 ммоль) гидразингидрата. Кипятили в течение часа, затем охлаждали в бане со льдом. Выпадали мелкие желто-зеленые кристаллы гидразона изатина, которые отфильтровывали, промывали метанолом. Выход 9.73 г, (87%).  $T_{\text{пл}} = 217-220 \text{ }^\circ\text{C}$  (лит. [234]:  $219 \text{ }^\circ\text{C}$ ). Растворили 4 г (174 ммоль) металлического натрия в 100 мл этилового спирта. К полученному раствору прибавляли 9.73 г (60 ммоль) гидразона изатина, кипятили в течение трех часов (до окончания выделения азота). В бурый раствор добавляли небольшое количество льда и подкисляли концентрированной HCl до pH=1. Отгоняли спирт на роторном испарителе. После отгонки добавляли в смесь некоторое количество холодной воды. Оставляли на ночь. На стенках колбы наблюдалось выпадение осадка. Перекристаллизовывали осадок из горячей воды. Осадок выпадал плохо. Смесь экстрагировали из воды 2x50 мл этилацетата, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отгоняли этилацетат на роторном испарителе. Затем добавляли небольшое количество эфира и выделяли оксиндол. Фильтровали на стеклянном фильтре и промывали несколько раз эфиром. Образовывался светло-оранжевого осадок.

Выход 2.4 г, (28%).  $T_{\text{пл}} = 128-134 \text{ }^\circ\text{C}$  (Лит. данные [234]:  $126-127 \text{ }^\circ\text{C}$ )

### **Общая методика получения 1-замещенных оксиндо́лов**

К 0.09 моль анилида хлоруксусной кислоты прибавляли порциями 0.18 моль AlCl<sub>3</sub> в течение 30 минут, нагревали смесь твердых веществ до  $160 \text{ }^\circ\text{C}$ , кипятили смесь при  $210 \text{ }^\circ\text{C}$  1.5 часа, затем охладили. Продукт выливали в подкисленную HCl воду со льдом, оставляли на 72 ч. Полученную смесь экстрагировали двумя порциями диэтилового эфира по 50 мл, после чего эфирные растворы соединяли, промывали двумя порциями 5% HCl

по 25 мл, двумя порциями воды по 50 мл. Эфир отгоняли, остаток перекристаллизовывали из воды.

**1-Метил-1,3-дигидро-2-Н-индол-2-он (6b)** Белые кристаллы Выход 52%.  $T_{пл}$  85-88°C (Литературные данные:  $T_{пл}$  85-88°C [235]).

**3-(2-Оксо-2,3-дигидро-1-Н-индол-1-ил)пропанонитрил (6с)** Оранжевый порошок. Выход 22%.  $T_{пл}$  184-188°C

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.75 (2H, т., N-CH<sub>2</sub>,  $J = 6.5$ ), 3.85 (2H, с, 3-H<sub>2</sub>), 3.99 (2H, т., CH<sub>2</sub>-CN,  $J = 6.5$ ), 7.31-7.33 (2H, м., Ar), 7.46-7.53 (2H, м., Ar)

Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 15.97 (CH<sub>2</sub>-CN), 35.12 (N-CH<sub>2</sub>), 35.55 (3-C), 107.55, 166.81, 122.59, 123.91, 124.52, 127.71, 142.69 (6C, Ph; 1C, C $\equiv$ N), 174.65 (C=O)

### **3-(5-Амино-3-метил-1H-пиразол-1-ил) пропанонитрил (8с)**

Получен по методике [236]. Белые кристаллы Выход 52%.  $T_{пл}$  104-106°C (литературные данные:  $T_{пл}$  104-106°C [237]) ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 2257 (CN), 1570 (NH<sub>2</sub>)

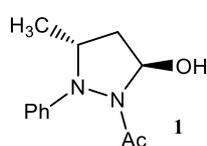
Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.16 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>), 2.86 (2H, т., N-CH<sub>2</sub>,  $J = 6.5$ ), 3.49 (2H, уш. с., NH<sub>2</sub>), 4.21 (2H, т., CH<sub>2</sub>-CN,  $J = 6.5$ ), 5.43 (1H, с., 4-H)

В качестве побочного продукта выделен **3-(5-амино-3-метил-1H-пиразол-1-ил) пропанамид** Выход 12.5%  $T_{пл}$  236-238°C. ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 1664 (C=O), 1632 (NH<sub>2</sub>)

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.93 (3H, с., CH<sub>3</sub>), 2.46 (2H, т., N-CH<sub>2</sub>,  $J = 6.8$ ), 3.88 (2H, т., CH<sub>2</sub>-CN,  $J = 6.8$ ), 5.03 (1H, с., 4-H), 6.93 (1H, уш. с., NH<sub>связ</sub>), 7.46 (1H, уш. с., NH<sub>своб</sub>)

## **Получение производных пиразолидинов**

### **1-Ацетил-5-гидрокси-3-метил-2-фенилпиразолидин (1)**



Растворяли при незначительном нагревании 1 г (6.25 ммоль) 1-ацетил-2-фенилгидразина в 1 мл (16.8 ммоль) свежеперегнанного кротонового альдегида, оставляли при комнатной температуре в сухом, темном месте, на 3 дня. Выпавшие кристаллы промывали эфиром. Выход 0.85 г (60%)  $R_f=0.5$  (петролейный эфир – этилацетат, 1:1.,  $T_{пл}$ . 105-106°C. (Лит. данные:  $T_{пл}$ . 108°C. [226]).

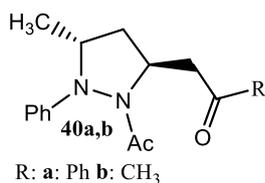
### **1-Ацетил-2-фенилгидразин**

К раствору 56 г (0.5 моль) фенилгидразина в 150 мл бензола при охлаждении водой прибавляли по каплям 61 мл (0.6 моль) уксусного ангидрида, кипятили 1 ч, оставляли на ночь в холодильнике. Выпавший осадок отделяли, перекристаллизовывали из воды с

углем, промывали на фильтре эфиром. Выход 50.2 г (67%).  $T_{пл.}$  129-131°C (Лит. данные:  $T_{пл.}$  129°C [225]).

### **β-Оксоалкилпиразолидины 3 и 5 (общие методики получения)**

**Метод А.** Раствор 0.55 г (0.25 ммоль) 1-ацетил-5-гидрокси-3-метил-2-фенилпиразолидина **1** в 1 мл бензола смешивали с 6 г безводной гидроокиси бария. Переносили смесь в плотно закрывающийся сосуд, добавляли 0.5 мл кетона в токе инертного газа, сильно встряхивали, сосуд герметично закрывали, сильно встряхивали в течение 5–10 мин. Смесь оставляли на 3 суток в инертной атмосфере в темном месте при комнатной температуре, встряхивая четыре раза в сутки. По окончании реакции смесь смывали с носителя смесью бензол – хлороформ, разделяли флеш-хроматографией на сухой колонке SiO<sub>2</sub> в системе петролейный эфир – этилацетат в градиенте от 20:1 до 5:1. Получены следующие производные:



#### **1-Ацетил-5-бензоилметил-3-метил-2-фенилпиразолидин (40a)**

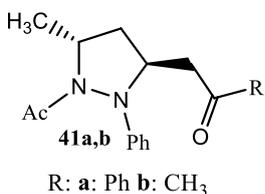
Выход 0.26 г (32%)  $T_{пл.}$  98°C (Лит.данные:  $T_{пл.}$  99°C [190]).  $R_f=0.8$  (петролейный эфир – этилацетат, 1:1)

#### **1-Ацетил-5-ацетонил-3-метил-2-фенилпиразолидин (40b)**

Выделены индивидуальные 5- и 3-изомеры ацетонилметилпиразолидинов в соотношении 3.5:1.  $R_f=0.7$  (петролейный эфир – этилацетат, 1:1). Выход 0.36 г (28%).  $T_{пл.}$  69°C (Лит.данные:  $T_{пл.}$  69°C [190]).

**Метод Б.** В круглодонной колбе растворяли 1.1 г (5 ммоль) гидроксипиразолидина **1** в 3 мл бензола, вносили 11 г фторида калия, нанесенного на оксид алюминия (5%) по методике [138], встряхивали. Бензол отгоняли досуха в вакууме при минимальной температуре, добавляли к полученной смеси 1.2 мл кетона, встряхивали и немедленно переносили смесь в колбу с кипящим октаном. Кипятили смесь при перемешивании 4 часа в токе инертного газа. По окончании реакции продукты реакции смывали с адсорбента смесью бензол – хлороформ, разделяли на колонке в системе петролейный эфир – этилацетат в градиенте от 25:1 до 5:1. Получены следующие производные:

#### **1-Ацетил-3-бензоилметил-5-метил-2-фенилпиразолидин (41a)**



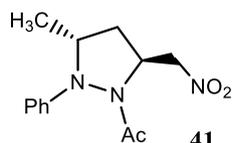
Выделены индивидуальные 3- и 5-изомеры в соотношении 3:1. Выход 3-изомера 0.24 г (15%).  $R_f=0.55$  (петролейный эфир – этилацетат, 1:1).  $T_{пл.}$  124°C (Лит. данные:  $T_{пл.}$  125°C [190]).

Константы изомера **40a** идентичны полученному другими методом.

### 1-Ацетил-3-ацетонил-5-метил-2-фенилпиразолидин (41b)

Выделены индивидуальные 3- и 5-изомеры в соотношении 6:1. Выход 3-изомера 0.31 г (24%). Т.пл. 95°C (Лит. данные: Т.пл. 95°C [190]).  $R_f=0.55$  (петролейный эфир – этилацетат, 1:1).

### 1-Ацетил-3-метил-5-нитрометил-2-фенилпиразолидин (45)



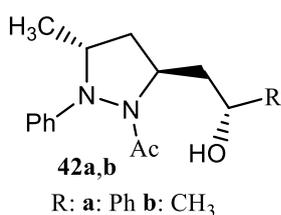
Раствор 1 г (5 ммоль) 1-ацетил-5-гидрокси-3-метил-2-фенилпиразолидина **1** в 5 мл бензола добавляли к 10 г прокаленной нейтральной окиси алюминия. Смесь встряхивали, растворителя упаривали на роторном растворителе. Добавляли 2 мл нитрометана, смесь перемешивали для равномерного распределения веществ на  $Al_2O_3$ , и далее нагревали в течение 72 ч при 70-75°C. После завершения реакции продукт смывали с носителя хлороформом. Хлороформный раствор упаривали на роторном испарителе, остаток перекристаллизовывали из эфира. Выход 1.06 г (29%) Т<sub>пл.</sub> 83°C. (Лит. данные Т<sub>пл.</sub> 84°C [198]).

### Диастереоселективное восстановление карбонильных производных пиразолидинов

**Метод А.** К охлажденному до 0 °С раствору 400 мг (10 ммоль)  $LiAlH_4$  в 7 мл ТГФ при перемешивании добавляли 3.4 мл (35 ммоль) *трет*-бутанола, выдерживали при комнатной температуре 1.5 ч, затем охлаждали. К полученному раствору трис-*трет*-бутоксИАлюмогидрида лития, порциями прибавляли раствор 5 ммоль кетона **40/41** в 2 мл ТГФ. Колбу плотно закрывали и выдерживали в морозильной камере холодильника 12 час при – 15°C. Добавляли 1 мл бензола, органический слой отделяли, водный – экстрагировали 5x2 мл эфира. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали в системе петролейный эфир – этилацетат в градиенте от 5:1 до 1:1.

**Метод Б.** К раствору 200 мг (0.62 ммоль) кетона в 1 мл  $CH_2Cl_2$  и 1 мл гексана добавляли 0.2 г борогидрида натрия (5%), нанесённого на оксид алюминия по методу [138], растворитель отгоняли досуха. Реакционную смесь встряхивали 15-20 минут, смесь оставляли на 2-е суток в темном месте, встряхивали 3-4 раза в сутки, смывали хлористым метилом. Дальнейшая обработка проводится по *методу А*.

Получены следующие производные:

**1-Ацетил-5-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-3-метил-2-фенилпиразолидины**

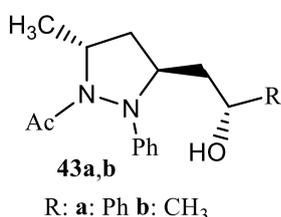
**42a<sup>1</sup>** Выход 92% (A), 27% (B), T<sub>пл</sub> 124 – 125°C (Лит. данные: T<sub>пл.</sub> 124°C [194]). R<sub>f</sub>=0.4 (петролейный эфир – этилацетат, 1:1).

**42a<sup>2</sup>** Выход 0% (A), 55% (B), T<sub>пл</sub> 152 – 154°C. (Лит. данные: T<sub>пл.</sub> 154°C [194]). R<sub>f</sub>=0.6 (петролейный эфир – этилацетат, 1:1).

**1-Ацетил-5-(2-гидроксипропил)-3-метил-2-фенилпиразолидины**

**42b<sup>1</sup>** Выход 78% (A), 42% (B), T<sub>пл.</sub> 132-133°C. (Лит. данные: T<sub>пл.</sub> 133°C [194]).

**42b<sup>2</sup>** Выход 0% (A), 45 % (B), масло. Спектральные данные всех полученных соединений соответствуют литературным [194]).

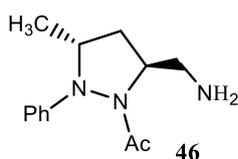
**1-Ацетил-3-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-5-метил-2-фенилпиразолидин**

**43a<sup>1</sup>** Выход 50% (A), 17% (B), T<sub>пл.</sub> 164- 165°C. (Лит. данные: T<sub>пл.</sub> 165°C [194]).

**43a<sup>2</sup>** Выход 15% (A), 53% (B), T<sub>пл.</sub> 140- 142°C. (Лит. данные: T<sub>пл.</sub> 142°C [194]).

**1-Ацетил-3-(2-гидроксипропил)-5-метил-2-фенилпиразолидин (43b<sup>1</sup>).** Выход 54% (A), 24% (B), T<sub>пл.</sub> 120-121°C. (Лит. данные: T<sub>пл.</sub> 120°C [194]).

**(43b<sup>2</sup>).** Выход 23% (A), 50% (B), T<sub>пл.</sub> 160 – 161°C (Лит. данные: T<sub>пл.</sub> 160°C [194]).

**3-Аминометил-1-ацетил-5-метил-1-фенилпиразолидин (46).**

К раствору 0.9 г (3.4 ммоль) нитрометилпиразолидина **45** в 5 мл этилового спирта при комнатной температуре добавляли ~200 мг никеля Ренея, затем по каплям при перемешивании 4 мл гидразингидрата. Перемешивали 1 час, добавляли 3 мл гидразингидрата. Продолжали перемешивание еще 1 час. По окончании реакции добавляли 10 мл бензола, 5 мл насыщенного водн. раствора K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали бензолом 2 раза. Объединенные органические вытяжки обрабатывали насыщенным водным раствором щавелевой кислоты 2×2 мл, водный слой подщелачивали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH ~9, экстрагировали бензолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали в вакууме.

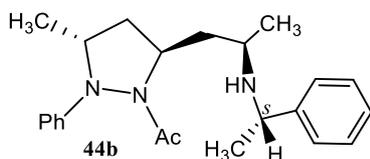
Выход 0.55 г (68%). Желтое масло. R<sub>f</sub>=0-0.1. (хлороформ – метанол, 5:1). ИК-спектр, (KBr) ν, см<sup>-1</sup>: 1640 (C=O), 3400 (NH).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.24 (3H, д., 3- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.7$ ), 1.86 (1H, м., 4-H), 2.01 (1H, м., 4-H'), 2.08 (3H, с.,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.40 (2H, уш.с.,  $\text{NH}_2$ ) 2.74 (1H, м.,  $\alpha$ -CH), 2.97 (1H, м.,  $\alpha$ -CH'), 4.19 (1H, м., 3-H), 4.51 (1H, м., 5-H), 6.93-6.98 (3H, м, Ph), 7.24-7.29 (2H, м., Ph). Масс-спектр,  $m/z$ : 233( $\text{M}^+$ ) 216( $\text{M}^+-17$ ), 204( $\text{M}^+-29$ ), 188[( $\text{M}^+-43$ )-2], 173[( $\text{M}^+-17$ )-43], 161[( $\text{M}^+-23$ )-43], 159[( $\text{M}^+-43$ )-31], 188[( $\text{M}^+-43$ )-31-2] Найдено:  $\text{M}^+$  233  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено: M 233.

### **Общая методика восстановительного аминирования карбонильных производных пиразолидинов**

К смеси 1.5 мл хлористого метилена, 24 мг (0.62 ммоль) борогидрида натрия добавляют по каплям 125 мкл (2.17 ммоль) ледяной уксусной кислоты. После 30 мин обработки в ультразвуковой ванне добавляют 0.31 ммоль кетона, 0.37 ммоль амина и перемешивают несколько суток на магнитной мешалке (ТСХ-контроль). Для очистки реакцию смесь промывают 1 мл насыщенного раствора поташа и 2x1 мл дистиллированной воды. К остатку добавляют 1 мл гексана, 2 мл насыщенного раствора щавелевой кислоты, встряхивают, органический слой отделяют, водный экстрагируют 3x2 мл смесью хлористый метилен- гексан = 1:1. В водную фазу вносят 1 г поташа и экстрагируют 4x2 мл смесью хлористый метилен - гексан = 1:1, органический экстракт упаривают в вакууме, остаток разделяют на сухой колонке в системе хлороформ-метанол в градиенте от 100:1 до 1:1 (или петролейный эфир-этилацетат в градиенте от 10:1 до 0:1).

### **1-Ацетил-3R\*-метил-5S\*-[2`S\*-(1`S-фенилэтиламино)-пропил]-2-фенилпиразол идин (44b)**



Соотношение изомеров  $44b^1:44b^2$  по данным ЯМР  $^1\text{H}$  составило 2.5 : 1.

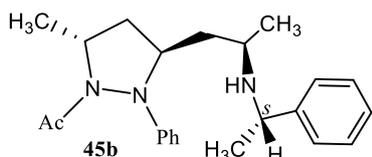
**Преобладающий диастереомер (44b<sup>1</sup>)**. Выход 0.014 г, идентифицирован в виде гидрохлорида,  $T_{\text{пл.}}$  115-116°C (EtOCOMe),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 30.1$  ( $C = 1.04 \cdot 10^{-3}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , 400 МГц  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.17 (3H, д.,  $\gamma$ - $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.7$ ), 1.48 (3H, д., 5- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.3$ ), 1.59 (3H, д.,  $\text{PhCHCH}_3$ ,  $J = 6.4$ ), 1.82-1.84 (2H, м.,  $\alpha$ - $\text{H}_2$ ), 1.88-1.90 (1H, м., 4-H), 2.03 (3H, с.,  $\text{COCH}_3$ ), 2.16-2.18 (1H, м., 4-H'), 3.28-3.30 (1H, м., 3-H), 4.38-4.30 (1H, м.,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 4.55 (1H, м., 5-H), 6.96-7.82 (10H, Ar), 9.64, 10.26 (NH,  $\text{N}^+\text{H}$ ).

Найдено (%): C, 68.56; H, 8.32; N, 10.22.  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$ . Вычислено (%): C, 68.72; H, 8.02; N, 10.45.

**Свободное основание.** ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 1650 (C=O), 3320 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , 400 МГц  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.11 (3H, д.,  $\gamma\text{-CH}_3$ ,  $J = 5.7$ ), 1.25 (3H, д., 3- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.3$ ), 1.31-1.33 (1H, м.,  $\alpha\text{-H}$ ), 1.36 (3H, д.,  $\text{PhCHCH}_3$ ,  $J = 6.4$ ), 1.72 (1H, с., NH), 1.72-1.74 (1H, м.,  $\alpha\text{-H}'$ ), 1.83-1.85 (1H, м., 4-H), 2.02 (3H, с.,  $\text{COCH}_3$ ), 2.14 (1H, д.д., 4-H',  $J = 12.4$ ,  $J = 7.6$ ), 3.60-3.62 (1H, м.,  $\beta\text{-H}$ ), 3.81-3.82 (1H, м., 3-H), 4.10 (1H, к.,  $\text{MeCHPh}$ ,  $J = 5.6$ ), 4.49-4.50 (1H, м., 5-H), 6.90-6.97 (3H, м., 2  $o\text{-HN-Ph}$ ,  $p\text{-HNPh}$ ), 7.20-7.40 (7H,  $m\text{-HNPh}$ )

**Минорный диастереомер 44b<sup>2</sup>** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , 400 МГц  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.18 (3H, д., 3- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.1$ ), 1.42 (3H, д., 3- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.6$ ), 1.71 (1H, с., NH), 1.76 (3H, д.,  $\text{PhCHCH}_3$ ,  $J = 6.4$ ), 1.78-1.79 (1H, м.,  $\alpha\text{-H}$ ), 1.82-1.84 (1H, м.,  $\alpha\text{-H}'$ ), 1.87-1.89 (1H, м., 4-H), 2.19-2.20 (1H, м., 4-H'), 2.03 (3H, с.,  $\text{COCH}_3$ ), 2.82-2.84 (1H, м.,  $\beta\text{-H}$ ), 3.45-3.47 (1H, м., 3-H), 4.18 (1H, к.,  $\text{MeCHPh}$ ,  $J = 6.4$ ), 4.52-4.54 (1H, м., 5-H), 6.90-6.97 (3H, м., 2  $o\text{-HN-Ph}$ ,  $p\text{-HNPh}$ ), 7.20-7.40 (7H,  $m\text{-HNPh}$ )

**1-Ацетил-5-метил-3-[2-(1-фенилэтиламино)пропил]-2-фенилпиразолидин (45b)**



Выход 51%, масло, два диастереомера, соотношение 1.5 : 1.

ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1660 (CO), 3320 (NH). Преобладающий (3R\*,2S\*,1S,5S\*)-диастереомер 45b<sup>1</sup> выделяют в виде

гидрохлорида, перекристаллизовывают из этилацетата,  $T_{\text{пл}}$ . 195-200°C (разл.). Угол вращения для хлоргидрата  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23.8$  ( $C = 1.04 \cdot 10^{-3}$ , хлороформ).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , 400 МГц  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: **свободное основание:** 1.13 (3H, д.,  $\gamma\text{-CH}_3$ ,  $J = 6.4$ ), 1.22 (1H, м.,  $\alpha\text{-H}$ ), 1.27 (3H, д.,  $\text{MeCHPh}$ ,  $J = 6.3$ ), 1.39 (3H, д., 5-Me,  $J = 6.4$ ), 1.73, 1.79 (2H, м.,  $\alpha\text{-H}'$ , 4-H), 1.85 (3H, с.,  $\text{MeCO}$ ), 2.00 (1H, д.д., 4-H',  $J = 12.4$ , 7.6), 2.81 (1H, м.,  $\beta\text{-H}$ ), 3.85 (1H, к.,  $\text{MeCHPh}$ ,  $J = 6.6$ ), 4.06 (1H, м., 3-H), 4.37 (1H, м., 5-H), 6.90 - 6.97 (3H, м.,  $o$ -,  $p$ -H, N-Ph), 7.20-7.40 (7H, м.,  $\text{CHPh}$ ,  $m$ -H, N-Ph); **гидрохлорид:** 1.32 (3H, с.,  $\text{MeCO}$ ), 1.41 (3H, д., 5-Me,  $J = 6.4$ ), 1.80 (1H, м., 4-H), 1.85 (3H, д.,  $\gamma\text{-Me}$ ,  $J = 6.6$ ), 1.90 (3H, д.,  $\text{MeCHPh}$ ,  $J = 6.6$ ), 1.96(2H, м.,  $\alpha\text{-H}_2$ ), 2.05 (1H, д.д., 4-H',  $J = 12.7$ , 7.72), 3.16 (1H, м.,  $\beta\text{-H}$ ), 4.00 (1H, м.,  $\text{MeCHPh}$ ), 4.33 (2H, м., 3-H, 5-H), 6.86 - 7.64 (10H,  $\text{CHPh}$ , N-Ph), 9.93 (1H, м., N-H), 10.23 (1H, м., N-H').

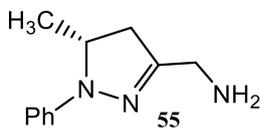
Найдено, %, C 68.67; H 8.24; N 10.31.  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$ . Вычислено, %, C 68.72; H 8.02; N 10.45.

**Минорный диастереомер 45b<sup>2</sup>**, Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , 400 МГц  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.08 (3H, д.,  $J = 6.4$ ,  $\gamma\text{-Me}$ ), 1.22 (1H, м.,  $\alpha\text{-H}$ ), 1.36 (3H, д.,  $\text{MeCHPh}$ ,  $J = 6.4$ ), 1.43 (3H, д.,  $J = 6.6$ , 5-Me), 1.73, 1.79 (2H, м.,  $\alpha\text{-H}'$ , 4-H), 2.00 (1H, м., 4-H'), 2.03 (3H, с.,  $\text{MeCO}$ ), 2.93

(1H, м., β-H), 4.15 (1H, к., MeCHPh,  $J = 6.5$ ), 4.22 (2H, м., 3-H, 5-H), 6.90 - 6.97 (3H, м., *o*-, *p*-H, N-Ph), 7.20-7.40 (7H, м., CHPh, *m*-H, N-Ph).

### Синтез производных 4,5-дигидро-1H-пиразолов

#### 3-Аминометил-5-метил--1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол (54)



К раствору 40 мг (0.17 ммоль) амина **46** в 2 мл ТГФ при  $-10^{\circ}\text{C}$  порциями добавляли 16 мг (0.42 ммоль)  $\text{LiAlH}_4$ , перемешивали 20 минут при  $-15^{\circ}\text{C}$ , выдерживали 3 часа при  $-15^{\circ}\text{C}$ , затем добавляли 2 мл бензола и 0.3 мл насыщенного водного раствора KF. Бензольный слой декантировали, экстрагировали реакцию смесь бензолом, экстракты фильтровали через слой силикагеля, смывая хлороформом и метанолом. Все фракции оставляли при  $-15^{\circ}\text{C}$  на трое суток. Из метанольного раствора фракции выпадают кристаллы пиразолина **55**.

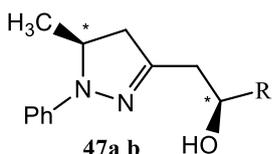
Выход 13 мг (42%). ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1620 (C=N), 3161, 3140 (NH)

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.14 (3H, д., 5-CH<sub>3</sub>,  $J = 6.6$ ), 2.20 (1H, д.д., 4-H,  $J = 5.1$ ,  $J = 12.6$ ), 2.43 (1H, ш.с., NH<sub>связ</sub>), 3.03 (1H, м., 4-H'), 3.50-3.59 (2H, с., α-CH<sub>2</sub>), 4.04-4.22 (1H, м., 3-H), 6.70-7.16 (5H, м., Ph), 7.32 (1H, уш.с., NH<sub>своб</sub>)

Масс-спектр,  $m/z$ : Найдено 189 ((M<sup>+</sup>)); 173(M-16). C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено: M 189.

Фенилтиокарбамоиламинометил-5-метил-1-фенилпиразолин-2: Масс-спектр Найдено: [M]<sup>+</sup> 324 C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S. Вычислено: M 324.

#### 3-(2-Гидрокси-2-фенилэтил)-5-метил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразолы (47a)



R: a: Ph b: CH<sub>3</sub>

**Метод А.** К раствору 0.06 г (1.5 ммоль)  $\text{LiAlH}_4$  в 2 мл ТГФ при  $0^{\circ}\text{C}$  медленно добавляли 0.5 мл (5.2 ммоль) *t*-BuOH. Перемешивали при комнатной температуре 1.5 ч, затем охлаждали и добавляли раствор 0.20 г (0.62 ммоль) 1-ацетил-5-бензоилметил-3-метил-2-фенилпиразолидина **42a**, плотно закрывали и оставляли при  $-15^{\circ}\text{C}$  на сутки. Затем перемешивали 1 ч при  $0^{\circ}\text{C}$ , снова охлаждали реакцию смесь до  $-15^{\circ}\text{C}$  и, порциями, добавляли 0.06 г (1.5 ммоль)  $\text{LiAlH}_4$ , перемешивали 1 ч при  $0^{\circ}\text{C}$ . Добавляли 2 мл бензола и, по каплям, 1.5 мл насыщенного водного раствора KF, перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали Et<sub>2</sub>O 5×2 мл, эфирный экстракт (соотношение изомеров пиразолидина по данным ЯМР  $^1\text{H}$  составляет 19:1) оставляли на несколько суток на воздухе при  $-15^{\circ}\text{C}$ . Экстракт упаривали в вакууме (соотношение изомеров пиразолина по данным ЯМР  $^1\text{H}$  составляет 19:1). Полученную смесь

хроматографировали в системе бензол – этилацетат в градиенте от 10:1 до 1:1. Выделяли индивидуальные диастереоизомеры пиразолинов **47a<sup>1</sup>** и **47a<sup>2</sup>** в соотношении 19:1.

Выход преобладающего изомера **47a<sup>1</sup>** составил 0.05 г (29%),  $T_{пл.}$  106. – 107 °С. ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1620 (C=N), 3250–3400 (ОН<sub>связ.</sub>).

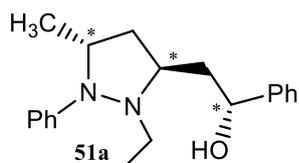
Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.27 (3H, д, 5-CH<sub>3</sub>,  $J = 6.2$ ), 2.45 (1H, д.д.,  $\alpha$ -H,  $J = 17.4$ ,  $J = 5.2$ ), 2.71–2.73 (2H, м, 4-H), 3.04 (1H, д.д.,  $\alpha$ -H',  $J = 17.4$ ,  $J = 10.6$ ), 3.63 (1H, с., ОН); 4.23–4.26 (1H, м., 3-H), 5.15–5.17 (1H, м.,  $\beta$ -H), 6.82 (1H, т., H-*p*-NPh,  $J = 7.1$ ), 7.04 (2H, д., H<sub>2</sub>-*o*-NPh,  $J = 8.0$ ), 7.2–7.28 (3H, м., H<sub>2</sub>-*m*-NPh, H-*p*-Ph), 7.36 (2H, т, H<sub>2</sub>-*m*-Ph,  $J = 7.1$ ), 7.42 (2H, д., H<sub>2</sub>-*o*-Ph,  $J = 7.6$ ).

Найдено %: С 77.19, Н 7.21, N 9.95. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено %: С 77.11, Н 7.19, N 9.99.

Масс-спектр,  $m/z$ : 280 [M<sup>+</sup>], 159 (100%) [M-121]. Вычислено M 280.

**Метод Б:** К охлажденному до –15 °С эфирному раствору 0.20 г (0.6 ммоль) спирта **44a<sup>1</sup>** при перемешивании добавляли 1 мл насыщенного эфирного раствора LiAlH<sub>4</sub>. Перемешивали 1 ч при 0 °С, добавляли 2 мл бензола и 1 мл насыщенного водного раствора фторида калия, перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали Et<sub>2</sub>O 5×2 мл, эфирный экстракт оставляли на несколько суток на воздухе при –15 °С. Полученную смесь хроматографировали в системе бензол – этилацетат в градиенте от 10:1 до 1:1. Выход пиразолина **47a<sup>1</sup>** 0.15 г (84%). Получен изомер, идентичный по данным ЯМР <sup>1</sup>H преимущественному изомеру из предыдущего опыта.

#### 5-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-3-метил-1-фенил-2-этилпиразолидин (**51a<sup>1</sup>**)



К охлажденному до 0 °С эфирному раствору 0.20 г (0.6 ммоль) спирта **44a<sup>1</sup>** при перемешивании добавляли 1 мл насыщенного эфирного раствора LiAlH<sub>4</sub>. Перемешивали 4 ч при комнатной температуре, добавляли 2 мл бензола и 1 мл насыщенного водного раствора фторида калия, перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали Et<sub>2</sub>O 5×2 мл. Полученную смесь хроматографировали в системе бензол – этилацетат в градиенте от 50:1 до 25:1. Выход пиразолидина **51a<sup>1</sup>** 0.17 г (89%).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.14 (6H, м., 5-CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.65 (1H, м., 4-H), 1.76-1.82 (2H, м., 4-H',  $\alpha$ -CH), 2.02-2.05 (1H, м.,  $\alpha$ -CH'), 2.66 (1H, м., N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.35 (1H, кв., N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.84 (1H, уш.с., ОН), 4.01 (1H, м., 5-H), 4.10 (1H, м., 3-H), 4.96 (1H, м.,  $\beta$ -H), 6.75-7.48 (10H, м., Ph).

Масс-спектр,  $m/z$ : 310 ( $M^+$ ), 280( $M-30$ ), 159( $[M-30]-121$ ). Найдено:  $M^+$  310  $C_{20}H_{24}N_2O_2$ . Вычислено:  $M$  310.

**3-(2-Гидрокси-2-фенилэтил)-5-метил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол (47a<sup>2</sup>)**

Получен по *методу Б* из 50 мг (1.5 ммоль) спирта. Полученную смесь хроматографировали в системе бензол – этилацетат в градиенте от 10:1 до 1:1. Выход пиразолина **47a<sup>2</sup>** 40 мг (93%). ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1620 (C=N), 3250–3400 (OH<sub>связ</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.23 (3H, д., 5-CH<sub>3</sub>,  $J = 6.2$ ), 2.42 (1H, д.д.,  $\alpha$ -H,  $J = 17.2$ ,  $J = 5.5$ ), 2.71–2.81 (2H, м., 4-H<sub>2</sub>), 3.09 (1H, д.д.,  $\alpha$ -H',  $J = 17.2$ ,  $J = 10.5$ ), 3.69 (1H, с., OH), 4.24 (1H, д.д., 5-H,  $J = 16.6$ ,  $J = 5.6$ ), 5.15 (1H, д.,  $\beta$ -H,  $J = 8.6$ ), 6.82 (1H, т.,  $p$ -NPh,  $J = 7.2$ ), 7.04 (2H, д.,  $o$ -NPh,  $J = 8.0$ ), 7.22–7.31 (3H, м., H<sub>2</sub>- $m$ -NPh,  $H$ - $p$ -Ph), 7.33–7.38 (2H, т.,  $H$ - $m$ -Ph,  $J = 7.0$ ), 7.43 (2H, д.,  $o$ -Ph,  $J = 7.6$ ).

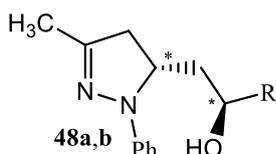
**3-(2 S\*-Гидроксипропил)-5R\*-метил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол (47b)**

Полученную по *методике А* для синтеза пиразолина **47a** из 0.35 г (1.35 ммоль) 1-ацетил-5-ацетонил-3-метил-2-фенилпиразолидина **42b** (соотношение изомеров пиразолидинов **42b<sup>1</sup>** и **42b<sup>2</sup>** в эфирном экстракте по данным ЯМР <sup>1</sup>H составляет 7 : 1) реакционную смесь (соотношение изомеров пиразолинов **47b<sup>1</sup>** и **47b<sup>2</sup>** в эфирном экстракте по данным ЯМР <sup>1</sup>H составляет 7 : 1) хроматографировали в системе бензол—этилацетат в градиенте от 10 : 1 до 1 : 1. Выделены индивидуальные диастереомеры пиразолинов **47b<sup>1</sup>** и **47b<sup>2</sup>** в соотношении 9 : 1.

Выход преобладающего изомера 47b<sup>1</sup> составил 0.11 г, масло (32%). ИК-спектр, (пленка)  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1615 (C=N), 3420 (OH).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.28 (3H, д.,  $\gamma$ -CH<sub>3</sub>,  $J = 8.0$ ), 1.31 (3H, д., 5-CH<sub>3</sub>,  $J = 6.5$ ), 2.46–2.48 (2H, м., 4-H<sub>2</sub>), 2.53 (1H, д.д.,  $\alpha$ -H,  $J = 16.8$ ,  $J = 6.0$ ), 3.10 (1H, д.д.,  $\alpha$ -H',  $J = 16.8$ ,  $J = 8.9$ ), 3.28 (1H, с., OH), 4.27–4.29 (2H, м.,  $\beta$ -H, 5-H), 6.84–7.30 (5H, м., Ph).

Найдено (%): C, 71.82; H, 8.22; N, 12.96.  $C_{13}H_{18}N_2O$ . Вычислено (%): C, 71.51; H, 8.25; N, 12.81. Полученную по *методике Б* для синтеза пиразолина **47a** из 0.15 г (0.57 ммоль) спирта **42b<sup>1</sup>** (преобладающий диастереомер) реакционную смесь, хроматографировали в системе бензол—этилацетат в градиенте от 10:1 до 1:1. Выход пиразолина **47b<sup>1</sup>** 0.05 г (37%). Получен изомер, идентичный по данным ЯМР <sup>1</sup>H преобладающему изомеру **47b<sup>1</sup>** из предыдущего опыта.

**5S\*-(2'S\*-Гидрокси-2-фенилэтил)-3-метил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол (48a)**R: a: Ph b: CH<sub>3</sub>

Реакционную смесь, полученную по предыдущей *методике А* для синтеза пиразолина **47a** из 0.43 г (1.35 ммоль) 1-ацетил-3-бензоилметил-5-метил-2-фенилпиразолидина **43a** (соотношение изомеров пиразолидинов **43a<sup>1</sup>** и **43a<sup>2</sup>** в эфирном экстракте по данным ЯМР <sup>1</sup>H составляло (3:2), хроматографировали в системе бензол—этилацетат в градиенте от 10:1 до 1:1. Суммарный выход двух диастереомеров пиразолина **48a<sup>1</sup>** и **48a<sup>2</sup>** в соотношении 3:2 составил 0.16 г, масло (44%). ИК-спектр (пленка),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3370 (ОН).

**Преобладающий диастереомер 48a<sup>1</sup>**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д. *J*, Гц: 1.78-1.80 (1H, м.,  $\alpha$ -H), 2.01-2.03 (1H, м., 4-H), 2.07 (3H, с., 3-CH<sub>3</sub>), 2.31-2.33 (1H, м.,  $\alpha$ -H'), 2.60-2.62 (1H, м., 4-H'), 4.43-4.45 (1H м., 5-H), 4.83 (1H, д.д.,  $\beta$ -H, *J* = 9.5, *J* = 7), 6.83-7.46 (10H, м., Ph). Найдено (%): C, 77.28; H, 7.41; N, 10.25. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено (%): C, 77.11; H, 7.19; N, 9.99. Масс-спектр, *m/z*: 280 [M]<sup>+</sup>, 160 (100%) [M - 120]. Вычислено: M 280.

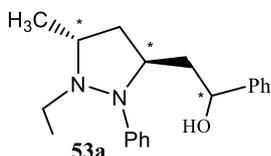
**Минорный диастереомер 48a<sup>2</sup>** Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д. *J*, Гц: 1.74-1.75 (1H, м.,  $\alpha$ -H), 2.07 (3H, с., 3-CH<sub>3</sub>), 2.20-2.22 (1H, м.,  $\alpha$ -H'), 2.71-2.73 (2H, м., 4-H<sub>2</sub>), 4.76-4.78 (1H, м., 5-H), 5.05 (1H, д.д.,  $\beta$ -H, *J* = 10.2, *J* = 6.5), 6.83-7.46 (10H, м., Ph).

**5S\*-(2S\*-Гидроксипропил)-3-метил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол (48b<sup>1</sup>)**

Полученную по *методике Б* для синтеза пиразолина **47a** из 0.12 г (0.46 ммоль) спирта **43b<sup>1</sup>** (преобладающий диастереомер) реакционную смесь хроматографировали в системе бензол—этилацетат в градиенте от 10 : 1 до 1 : 1. Выход пиразолина **48b<sup>1</sup>** 0.02 г (18%, масло). ИК-спектр,  $\nu$ /см<sup>-1</sup>: 1615 (C=N), 3450 (ОН).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д. *J*, Гц: 1.15 (3H, д.,  $\gamma$ -CH<sub>3</sub>, *J* = 7.8), 1.87 (1H, д.д.,  $\alpha$ -H, *J* = 16.7, *J* = 5.9), 1.92 (1H, д.д.,  $\alpha$ -H', *J* = 16.7, *J* = 9.1), 1.96 (3H, с., 3-CH<sub>3</sub>), 2.36-2.38 (1H, м., 4-H), 2.44-2.46 (1H, м., 4-H'), 3.09 (1H, с., ОН), 4.12-4.15 (2H, м.,  $\beta$ -H, 5-H), 6.84-7.30 (5H, м., Ph).

Найдено (%): C, 71.78; H, 8.41; N, 12.97. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено (%): C, 71.51; H, 8.25; N, 12.81. Масс-спектр, *m/z*: 218 [M]<sup>+</sup>, 160 (100%), [M - 58]. Вычислено: M 218.

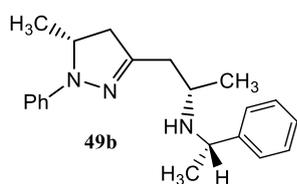
**5S\*-(2'S\*-Гидрокси-2-фенилэтил)-3R\*-метил-1-фенил-2-этилпиразолидин (53a)**

Выход 0.05 г, 10%, масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д. *J*, Гц: 1.14 (6H, м., 5-CH<sub>3</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.64-1.66 (1H, м., 4-H), 1.78-1.81 (2H, м., 4-H',  $\alpha$ -H), 2.03-2.05 (1H, м.,  $\alpha$ -H'), 2.65-2.67 (1H, м., NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.35

(1H, к.,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.6$ ), 3.84 (1H, с., OH), 4.01-4.02 (1H м., 5-H), 4.09-4.11 (1H м., 3-H), 4.95-4.97 (1H, м.,  $\alpha$ -H), 6.75-6.48 (10H, м., Ph).

Масс-спектр,  $m/z$  (I отн (%)): 310  $[\text{M}]^+$  (34), 280  $[\text{M} - 30]^+$  (23), 159  $[\text{M} - 30 - 121]^+$  (100).  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено: М 310.

**5-Метил-1-фенил-3-[2-(1-(S)-фенилэтанамин)пропил]-4,5-дигидро-1H-пиразол**  
**(49b)**

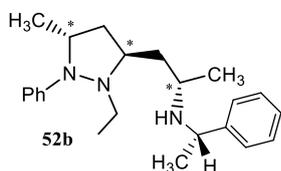


Окисление раствора 0.36 г (1 ммоль) смеси диастереомеров амина **44b<sup>1</sup>** и **44b<sup>2</sup>** (2.5:1) проводили по *методу Б* для синтеза пиразолинов **47a**. Полученный экстракт упаривали в вакууме, соотношение изомеров по данным ЯМР  $^1\text{H}$  составляет 2.5:1. Полученную смесь хроматографировали в системе хлороформ – метанол в градиенте от 20:1 до 5:1. Выход аминов **49b<sup>1</sup>** **49b<sup>2</sup>** 0.14 г (30%), масло, соотношение изомеров по данным ЯМР  $^1\text{H}$  составляет 3:1.

ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1620 (C=N), 3240–3500 (NH).

Найдено %: С 78.29, Н 8.75, N 12.83.  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3$ . Вычислено %: С 78.50, Н 8.41, N 13.08.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: **преобладающий диастереомер 49b<sup>1</sup>**: 1.08 (3H, д.,  $\gamma$ - $\text{CH}_3$ ,  $J = 9.05$ ), 1.37 (3H, д., 5- $\text{CH}_3$ ,  $J = 5.9$ ), 1.44 (3H, д.,  $\text{PhCHCH}_3$ ,  $J = 6.11$ ), 2.11-2.13 (1H, м.,  $\alpha$ -H), 2.16-2.18 (1H, м.,  $\alpha$ -H'), 2.77-2.79 (2H, м., 4- $\text{H}_2$ ), 3.36-3.38 (1H, м., 5-H), 3.74-3.76 (1H, м.,  $\beta$ -H), 3.68-3.70 (1H, м.,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 6.78–7.35 (10H, м., Ph); **минорный диастереомер 49b<sup>2</sup>**: 0.97 (3H, д.,  $\gamma$ - $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.12$ ), 1.23 (3H, д., 5- $\text{CH}_3$ ,  $J = 5.9$ ), 1.46 (3H, д.,  $\text{PhCHCH}_3$ ,  $J = 6.1$ ), 2.68-2.70 (1H, м.,  $\alpha$ -H), 2.77-2.79 (1H, м.,  $\alpha$ -H'), 2.80-2.83 (2H, м., 4- $\text{H}_2$ ), 3.22-3.24 (1H, м., 5-H), 3.66-3.68 (1H, м.,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 3.73-3.75 (1H, м.,  $\beta$ -H), 6.74–7.48 (10H, м., Ph).

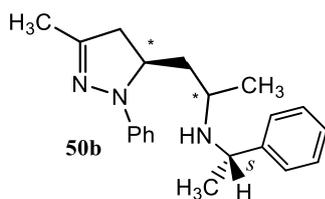


В качестве побочного продукта выделен **5-метил-3-(2-(1-(S)-фенилэтанамин)пропил)-1-фенил-2-этилпиразолидин** (**52b**)

Выход 0.045 г (9%).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 0.86 (3H, д.,  $\gamma$ - $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.8$ ), 1.09 (3H, т.,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 5.8$ ), 1.23 (1H, с., NH), 1.26-1.27 (1H, м.,  $\alpha$ -H), 1.31 (3H, д., 5- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.3$ ), 1.45 (3H, д.,  $\text{PhCHCH}_3$ ,  $J = 6.3$ ), 1.91–1.93 (1H, м., 4-H), 1.96 (3H, с.,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.03-2.04 (1H, м., 4-H'), 2.05–2.06 (1H, м.,  $\alpha$ -H'), 3.35 (2H, к.,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 5.8$ ), 3.50-3.52 (1H, м.,  $\beta$ -H), 3.71-3.73 (1H, м., 3-H), 3.92-3.94 (1H, м.,  $\text{PhCHCH}_3$ ), 4.01-4.02 (1H, м., 5-H), 6.75–7.48 (10H, м., H-Ar).

**3-Метил-1-фенил-5S\*-[2`S-(1`S-фенилэтиламино)пропил]-4,5-дигидро-1H-пиразол (50b)**



Окисление раствора 0.14 г (0.5 ммоль) смеси диастереомеров амина **45b<sup>1</sup>** и **45b<sup>2</sup>** (1.5 : 1) проводили по *методике Б* для синтеза пиразолина **47a<sup>1</sup>**. Полученный экстракт реакционной смеси упаривали в вакууме (вещество гигроскопично, поглощает CO<sub>2</sub> воздуха, соотношение изомеров по данным ЯМР <sup>1</sup>H для смеси гидрохлоридов составляет 1.5 : 1). Смесь хроматографировали в системе хлороформ—метанол в градиенте от 20 : 1 до 5 : 1. Выход пиразолина **50b** 0.06 г (32%). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 1600 (C=N), 3240-3500 (NH).

**Преобладающий диастереомер 50b<sup>1</sup>** Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д. *J*, Гц: 0.91(3H, д., γ-CH<sub>3</sub>, *J* = 6.8), 1.09 (3H, д., PhCHCH<sub>3</sub>, *J* = 6.3), 1.41-1.43 (1H, м., α-H), 1.69 (1H, д.д., α-H, *J* = 15.6, *J* = 6.7), 2.03 (3H, с., 3-CH<sub>3</sub>), 2.41-2.43 (1H, м., 4-H), 2.74-2.76 (1H, м., 4-H'), 2.78-2.80 (1H, м., PhCHCH<sub>3</sub>), 3.56-3.57 (1H, м., 5-H), 4.15-4.17 (1H, м., β-H), 6.57-7.48 (10H, м., H-Ar).

Найдено (%): C, 78.77; H, 8.64; N, 12.91. C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено (%): C, 78.50; H, 8.41; N, 13.08. Масс-спектр, *m/z*: 321 [M]<sup>+</sup>, 160 (100%), [M - 161]. Вычислено: M 321.

**Синтез комплексов с солями металлов**

**Общая методика:** Растворяли 0.36 ммоль свободного основания пиразолина-2 или этилпиразолидина в 2-х мл хлороформа и медленно прибавляли раствор 0.36 ммоль соли металла в органическом растворителе. Раствор перемешивали в течение двадцати минут, упаривали на ротаторном испарителе до половины объема. Выпавший осадок промывали водой, петролейным эфиром, затем сушили в течение 6 ч при 63°С.

Получены следующие продукты:

**Комплекс 5-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-3-метил-1-фенил-2-этилпиразолидина с хлоридом меди II [C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O]<sub>2</sub>CuCl<sub>2</sub> (55)**

Получали из 61 мг CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O в метаноле и 110 мг этилпиразолина **51a<sup>1</sup>** Выход 62.9 мг (49%). T<sub>пл</sub> = 102°С (расл.). Найдено %: C 62.90, H 6.82, N 7.08. [C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O]<sub>2</sub>CuCl<sub>2</sub> Вычислено %: C 62.61, H 6.94, N 7.42.

**Комплекс 3-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-5-метил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразола с хлоридом меди II [C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O]<sub>2</sub>CuCl<sub>2</sub> (56)**

Получали из 61 мг  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в метаноле и 100 мг спирта **47a<sup>1</sup>** Выход 110 мг (89%).  $T_{\text{пл}} = 108^\circ\text{C}$  (разл.). Найдено %: С 62.98, Н 5.24, N 7.17.  $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}]_2\text{CuCl}_2$  Вычислено %: С 62.20, Н 5.80, N 8.06.

**Разделение продуктов восстановления: диастереомерных 2-гидроксиэтил-4,5-дигидро-1Н-пиразолов и пиразолидинов**

Хроматографическую колонку заполняли  $\text{SiO}_2$ , вносили смесь комплексов **55:56** в соотношении 1:1 (0.5 ммоль) в 1 мл хлороформа. Элюировали смесью петролейного эфира с этилацетатом (40:1), выделяли этилпиразолидин **51a<sup>1</sup>** (спектральные данные соответствуют ранее полученному соединению **51a<sup>1</sup>**) Выход пиразолидина **51a<sup>1</sup>** 0.072 г (94%), не содержащий примеси пиразолина **47a<sup>1</sup>**. Остаток смывали смесью хлороформ – метанол в соотношении 1:1, растворитель упаривали. Сухой остаток идентифицирован методом МАЛДИ как комплекс пиразолина-2 с хлоридом меди **56**. Остаток растворяли в 20 мл хлороформа, вносили раствор в делительную воронку, добавляли 20 мл свежеприготовленного раствора сульфида аммония [238] интенсивно перемешивали, отделяли хлороформенный слой и пропускали раствор через тонкий слой силикагеля для отделения от солеобразных примесей. Выход пиразолина **47a<sup>1</sup>** 0.062 г (88%). Полученное соединение, по данным ЯМР  $^1\text{H}$  идентично соединению **47a<sup>1</sup>**, полученному ранее.

**Разделение на колонке с силикагелем, импрегнированным нитратом меди**

Раствор 43 мг (0.18 ммоль)  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  в 3 мл метанола наносили на 5 г  $\text{SiO}_2$ , растворитель упаривали досуха. Полученным таким образом адсорбентом заполняли хроматографическую колонку, вносили 40 мг (18 ммоль) в 0.2 мл хлороформа диастереомера **47a**, элюировали смесью хлороформ-метанол в градиенте от 100:1 до 1:100. Выделены диастереомеры **47a<sup>1</sup>** и **47a<sup>2</sup>** в виде медных комплексов (хлороформ-метанол в градиенте 1:1 – 1:100) массой 15 мг.

Масс-спектр МАЛДИ,  $m/z$ :  $[\text{M}_1^+]$  405 ( $\text{M}_1\text{-NO}_3$   $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{CuN}_3\text{O}_4$ . Вычислено:  $\text{M}^+$  405 ( $\text{M}_1\text{-NO}_3$ );  $[\text{M}_2^+]$  624 ( $\text{M}_2\text{-2NO}_3$ )  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{CuN}_4\text{O}_2$ . Вычислено:  $\text{M}_2^+$  624 ( $\text{M}_2\text{-2NO}_3$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 30$  ( $C = 4.6 \cdot 10^{-3}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

**Расщепление диастереомерных спиртов 47a на соответствующие стереизомеры**

**Разделение на пластинках в тонком слое  $\text{SiO}_2$**

На пластинку  $\text{SiO}_2$  наносили смесь 43 мг (0.18 ммоль)  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  и 40 мг (0.18 ммоль) пиразолина **47a<sup>1</sup>** в 1 мл метанола. Разделение проводили в системе

хлороформ-метанол, 10:1, собирали фракции с  $R_{f1}=0.9$  (**47a<sup>1a</sup>**) и  $R_{f2}=0.2$  (**59a<sup>1b</sup>**). Определение проводили с помощью УФ-лампы. Выделены лиганд **47a<sup>1</sup>** (11 мг) и образовавшийся на колонке комплекс **47a<sup>1</sup>** (18 мг) с нитратом меди.

**Свободное основание 47a<sup>1</sup> (R\*S\*)**:  $[\alpha]_D^{20} - 29.8$  ( $C = 3.3 \cdot 10^{-3}$ , CH<sub>3</sub>OH) Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.27 (3H, д., 5-CH<sub>3</sub>,  $J = 6.4$ ), 2.49 (1H, д.д.,  $\alpha$ -H,  $J = 17.2$ ,  $J = 5.3$ ), 2.71–2.83 (2H, м., 4-H<sub>2</sub>), 3.08 (1H, д.д.,  $\alpha$ -H',  $J = 17.1$ ,  $J = 10.7$ ), 3.49, 3.73 (1H, с., OH), 4.24–4.23 (1H, м., 5-H), 5.20 (1H, д.д.,  $\beta$ -H,  $J = 8.2$ ,  $J = 3.8$ ), 6.86 (1H, т, п-NPh,  $J = 7.21$ ), 7.09 (2H, д., о-NPh,  $J = 8.3$ ), 7.26–7.33 (3H, м., H<sub>2</sub>-м-NPh, п-Ph), 7.40 (2H, т., м-Ph,  $J = 7.5$ ), 7.47 (2H, м., о-Ph).

**Комплекс 59 (S\*R\*)**:  $[\alpha]_D^{20} + 30.1$  ( $C = 6 \cdot 10^{-3}$ , CH<sub>3</sub>OH)

Масс-спектр МАЛДИ,  $m/z$ :  $[M_1^+]$  593(M-OH, -NO<sub>3</sub>). C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>CuN<sub>3</sub>O<sub>9</sub>. Вычислено: M 593;  $[M_2^+]$  472(M-2NO<sub>3</sub> C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>CuN<sub>2</sub>O<sub>18</sub>, Вычислено: M<sup>+</sup> 472(M-2NO<sub>3</sub>).

Аналогично проведено разделение пиразолина **47a<sup>2</sup>**. На пластинку SiO<sub>2</sub> наносили смесь 43 мг (0.18 ммоль) Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O и 40 мг (0.18 ммоль) пиразолина **47a<sup>2</sup>** в 1 мл метанола. Разделение проводили в системе хлороформ-метанол, 10:1, собирали фракции с  $R_{f1}=1$  (**47a** (R\*R\*)) и  $R_{f2}=0.2$  (**59** (S\*S\*)). Определение проводили с помощью УФ-лампы. Выделены лиганд **47a<sup>2</sup>** (R\*R\*) (18 мг) и образовавшийся на колонке комплекс **59** (S\*S\*) (15 мг) с нитратом меди.

**Свободное основание 47a (R\*R\*)**:  $[\alpha]_D^{20} - 30.6$  ( $C = 6 \cdot 10^{-3}$ , CH<sub>3</sub>OH) Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.23 (3H, д., 5-CH<sub>3</sub>,  $J = 6.3$ ), 2.43–2.46 (1H, д.д.,  $\alpha$ -H,  $J = 17.2$ ,  $J = 5.5$ ), 2.72–2.81 (2H, м., 4-H<sub>2</sub>), 3.04–3.13 (1H, д.д.,  $\alpha$ -H',  $J = 17.2$ ,  $J = 10.6$ ), 4.20–4.28 (1H, т.т., 5-H,  $J = 11.3$ ,  $J = 5.9$ ), 5.13–5.16 (1H, д.д.,  $\beta$ -H,  $J = 8.6$ ,  $J = 3.5$ ), 6.80–6.84 (1H, т., п-NPh,  $J = 7.2$ ), 7.02–7.06 (2H, д., о-NPh,  $J = 7.4$ ), 7.24–7.28 (3H, м., м-NPh, п-Ph), 7.32–7.40. (2H, т., м-Ph,  $J = 7.4$ ), 7.41–7.46 (2H, м., о-Ph).

**Комплекс 59 (S\*S\*)**:  $[\alpha]_D^{20} + 31.4$  ( $C = 5 \cdot 10^{-3}$ , CH<sub>3</sub>OH)

Масс-спектр МАЛДИ,  $m/z$ :  $[M_1^+]$  593(M-OH, -NO<sub>3</sub>). C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>CuN<sub>3</sub>O<sub>9</sub>. Вычислено: M 593;  $[M_2^+]$  472(M-2NO<sub>3</sub>) C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>CuN<sub>2</sub>O<sub>18</sub>, Вычислено: M<sup>+</sup> 472(M-2NO<sub>3</sub>).

#### **Разделение на пластинках в тонком слое SiO<sub>2</sub> с хиральной добавкой**

Разделение проводили по общей методике для разделения в тонком слое силикагеля. На пластинку наносили заранее полученную комплексную соль пиразолина **47a<sup>1</sup>** и ацетилаланината меди **58**. собирали фракции с  $R_{f1}=0.9$  (**47a<sup>1</sup>**(R\*S\*)) и  $R_{f2}=0.2$  (**58** (S\*R\*)).

Выделены индивидуальные энантиомеры: оптически активный изомер **47a<sup>1</sup>(R\*S\*)** в виде лиганда и комплексную соль **58 (S\*R\*)**.

**Свободное основание 47a<sup>1</sup>(R\*S\*)**:  $[\alpha]_D^{20} - 34.3$  ( $C = 3.3 \cdot 10^{-3}$ , CH<sub>3</sub>OH)

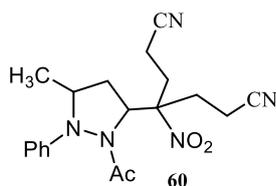
Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.22 (3H, д., 5-CH<sub>3</sub>,  $J = 5.9$ ), 2.47 (1H, д.д.,  $\alpha$ -H,  $J = 17.2$ ,  $J = 5.5$ ), 2.72–2.80 (2H, м., 4-H<sub>2</sub>), 3.0–3.09 (1H, д.д.,  $\alpha$ -H',  $J = 17.2$ ,  $J = 11.0$ ), 3.67 (1H, с., OH), 4.20–4.30 (1H, т.т., 5-H,  $J = 11.3$ ,  $J = 5.9$ ), 5.13–5.20 (1H, д.д.,  $\beta$ -H,  $J = 8.4$ ,  $J = 4.1$ ), 6.78–6.90 (1H, м., *p*-NPh); 7.02–7.09 (2H, д., *o*-NPh,  $J = 7.8$ ), 7.22–7.31 (3H, м., *m*-NPh, *p*-Ph), 7.34–7.39 (2H, т., *m*-Ph,  $J = 7.4$ ), 7.40–7.47 (2H, м., *o*-Ph).

**Комплекс 58 (S\*R\*)**:  $[\alpha]_D^{20} + 38.4$  ( $C = 6 \cdot 10^{-3}$ , CH<sub>3</sub>OH)

Масс-спектр МАЛДИ,  $m/z$ :  $[M^+]$  457(M-OH) C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>CuN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено: M<sup>+</sup> 457(M-OH).

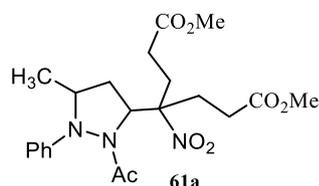
### Использование нитрометилпиразолидинов в реакции Михаэля

#### 1-Ацетил-2-фенил-3-метил-5[бис-(2-цианэтил)нитрометил]пиразолидин (60)

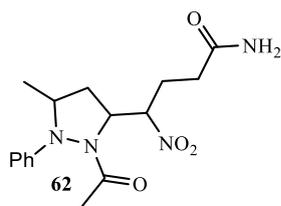


К 0.1 г (0.8 ммоль) 1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-нитрометилпиразолидина **45** в 2 мл бензола добавляют 1 г прокаленной основной окиси алюминия, содержащей 20% KF. Бензол отгоняют до получения сухого порошка. Далее, добавляют 0.2 мл (3 ммоль) акрилонитрила, энергично встряхивают несколько минут, после чего смесь оставляют на 48 ч при комнатной температуре в защищенном от света месте. Продукт выделяют с помощью флэш-хроматографии на сухой колонке с силикагелем, собирая фракцию с  $R_f = 0.52$  (бензол-этилацетат, 2:1). Выход 0.07 г (58%), кристаллизовали из диэтилового эфира,  $T_{пл} = 134-137$  °C. Лит.данные:  $T_{пл} = 135$  °C [198]

#### 1-Ацетил-2-фенил-3-метил-5[бис-(2- метоксикарбонилэтил)нитрометил] пиразолидин (61a)



На 1 г прокаленной основной окиси алюминия, содержащей 20% KF, наносят раствор 0.1 г (0.38 ммоль) 1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-нитрометилпиразолидина **45** в 2 мл бензола. Затем добавляют 0.2 мл метилакрилата, перемешивают при комнатной температуре в защищенном от света месте в течение 16 часов. Продукт смывают с носителя бензолом.  $R_f = 0.3$  (бензол – этилацетат, 2:1). Выход 0.08 г (62%),  $T_{пл} = 103-105$  °C. Лит.данные:  $T_{пл} = 105$  °C [198]

**5-(3-Аминокарбонил-1-нитропропил)-1-ацетил-3-метил-2-фенилпиразолидин (62)**

К 0.1 г (0.38 ммоль) 1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-нитрометилпиразолидина в 2 мл бензола добавляют 1 г прокаленной основной окиси алюминия, содержащей 20% KF. Бензол отгоняют до получения сухого порошка. Далее, добавляют 50 мг (0.7 ммоль) акриламида в 0.5 мл бензола, энергично встряхивают несколько минут. Смесь оставляют на 12 ч при комнатной температуре в защищенном от света месте. Продукт выделяют с помощью флэш-хроматографии на сухой колонке с силикагелем собирая фракцию с  $R_f = 0.65$  (хлороформ-метанол 5:1). Кристаллизовали из диэтилового эфира.

Выход: 48 мг. (38%), бледно-желтый порошок,  $T_{пл} = 137-141^\circ\text{C}$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1377, 1546 ( $\text{NO}_2$ ), 1672, 1674 ( $\text{CONH}$ ), 3446, 3500 ( $\text{NH}_2$ ).

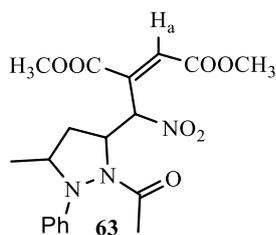
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.22 (3H, д., 3- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.5$  Гц), 2.03 (1H, м., 4-Н), 2.14 (3H, с.,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.27 (1H, м., 4-Н'), 2.40 (2H, м.,  $\beta\text{-CH}_2$ ), 2.55 (2H, м.,  $\gamma\text{-CH}_2$ ), 4.27 (1H, м., 3-Н), 4.47 (1H, м.,  $\text{CHNO}_2$ ), 4.98 (1H, м., 5-Н), 5.52, 5.71 (2H, 2 с.,  $\text{NH}_2$ ), 6.97-7.36 (5H, м., Ph).

**1 диастереомер** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 19.45 (3- $\text{CH}_3$ ), 21.29 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 25.96 (4-С), 30.84 ( $\beta\text{-C}$ ), 36.18 ( $\gamma\text{-C}$ ), 57.60 (5-С), 60.33 (3-С), 90.25 ( $\alpha\text{-C}$ ), 114.07, 122.03, 129.49 (3-С), 149.12 (6С, Ph), 172.57 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 177.45 ( $\text{CONH}_2$ ).

**2 диастереомер** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 19.90 (3- $\text{CH}_3$ ), 21.54 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 28.15 (4-С), 30.84 ( $\beta\text{-C}$ ), 36.51 ( $\gamma\text{-C}$ ), 58.90 (5-С), 60.33 (3-С), 90.83 ( $\alpha\text{-C}$ ), 114.07, 122.03, 129.49 (3-С), 149.12 (6С, Ph), 172.90 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 177.45 ( $\text{CONH}_2$ ).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 334[ $\text{M}$ ] $^+$  (27), 292(40), 244(62), 230(100), 213(83), 203(11), 160(58), 145(35), 118(39), 105(6), 77(100).

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  335.3771. Вычислено: 335.3784.  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$

**Диметил-(2E)-2-[(1-ацетил-3-метил-2-фенилпиразолидин-5-ил)нитрометил]фурамат (63)**

К 0.1 г (0.38 ммоль) 1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-нитрометилпиразолидина в 2 мл бензола добавляют 1 г прокаленной основной окиси алюминия, содержащей 20% KF. Бензол отгоняют до получения сухого порошка. Далее, добавляют 0.1 мл (0.78 ммоль) диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты, энергично

встряхивают несколько минут, после чего смесь оставляют на 24 ч при комнатной температуре в защищенном от света месте. Продукт выделяют с помощью флэш-хроматографии на сухой колонке с силикагелем, собирая фракцию с  $R_f = 0.73$  (хлороформ-метанол 10:1). Кристаллизовали из диэтилового эфира.

Выход 72 мг (47%), желтый порошок,  $T_{пл} = 154^\circ\text{C}$ . ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1352, 1521 ( $\text{NO}_2$ ), 1685 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1728 ( $\text{COOCH}_3$ ),

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.29 (3H, д., 3- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.6$ ), 1.90-2.03 (2H, м., 4- $\text{H}_2$ ), 2.14 (3H, с.,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3.48 (3H, с.,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.88 (3H, с.,  $\text{COOCH}_3$ ), 4.14-4.21 (1H, м., 3- $\text{H}$ ), 5.82-5.88 (1H, м., 5- $\text{H}$ ), 6.21 (1H, д.,  $\text{CHNO}_2$ ,  $J = 12.3$ ), 6.86 (1H, с.,  $\text{H}_a$ ), 6.96-6.99 (1H, м.,  $\text{p-Ph}$ ), 7.15 (2H, д.,  $\text{o-Ph}$ ,  $J = 8.2$ ), 7.30-7.37 (2H, д.,  $\text{m-Ph}$   $J = 8.3$ ,  $J = 7.8$ ).

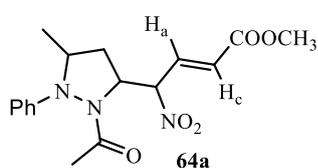
Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 20.66 (3- $\text{CH}_3$ ), 21.26 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 36.83 (4- $\text{C}$ ), 52.47 ( $\text{COOCH}_3$ ), 53.27 ( $\text{COOCH}_3$ ), 57.32 (5- $\text{C}$ ), 60.33 (3- $\text{C}$ ), 83.45 ( $\alpha\text{-C}$ ), 113.69, 121.42, 126.07, 129.47 (2 $\text{C}$ ), 132.95, 149.99 (6 $\text{C}$ , Ph; 1 $\text{C}$ ,  $\gamma\text{-C}=\text{C}$ ), 151.23 ( $\beta\text{-C}=\text{C}$ ) 164.07, 166.20, 166.94 (3 $\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ).

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  406.4101. Вычислено: 406.4099.  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7$

**Метил (E)-4-(1-ацетил-3-метил-1-фенилпиразолидин-5-ил)-4-нитробут-2-еноат (64a) / Метил (Z)-4-(1-ацетил-3-метил-1-фенилпиразолидин-5-ил)-4-нитробут-2-еноат (64b)**

К 0.1 г (0.38 ммоль) 1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-нитрометилпиразолидина в 2 мл бензола добавляют 1 г прокаленной основной окиси алюминия, содержащей 20% KF. Бензол отгоняют до получения сухого порошка. Далее, добавляют 0.1 мл (1 ммоль) метилпропионата, энергично встряхивают несколько минут, после чего смесь оставляют на 24 ч при комнатной температуре в защищенном от света месте. Продукт выделяют с помощью флэш-хроматографии на сухой колонке с силикагелем, собирая фракцию с  $R_f = 0.4-0.6$  (хлороформ-метанол, 10:1).

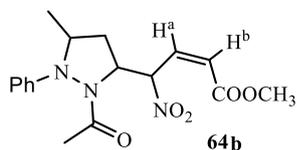
Выход 55 мг (42%), Желтое масло. ИК-спектр, (ваз.масло)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1349, 1519 ( $\text{NO}_2$ ), 1680 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1721 ( $\text{COOCH}_3$ )



**64a:** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.28 (3H, д., 3- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.4$ ), 2.01-2.13 (2H, м., 4- $\text{H}_2$ ), 2.14 (3H, с.,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3.82 (3H, с.,  $\text{COOCH}_3$ ), 4.12-4.19 (1H, м., 3- $\text{H}$ ), 5.55-5.61 (1H, м., 5- $\text{H}$ ), 5.61 (1H,

д.д.,  $\text{CHNO}_2$ ,  $J = 6.0$ ,  $J = 8.2$ ), 6.91 (1H, д.,  $\text{H}_c$ ,  $J_{a-c} = 15.7$ ), 6.95 (1H, м., *p*-Ph), 7.12-7.19 (4H, м., Ph), 7.20-7.26 (1H, м.,  $\text{H}_a$ )

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 20.58 (3- $\text{C}\text{H}_3$ ), 21.21 ( $\text{C}\text{H}_3\text{-CO}$ ), 35.98 (4-C), 52.24 ( $\text{COO}\text{C}\text{H}_3$ ), 58.49 (5-C), 61.54 (3-C), 85.59 ( $\alpha\text{-C}$ ), 114.23, 118.34, 124.99, 129.33 (2C), 134.62, 150.08 (6C, Ph; 1C,  $\gamma\text{-C}=\text{C}$ ), 152.68 ( $\beta\text{-C}=\text{C}$ ), 164.93, 166.42 (2C,  $\text{C}=\text{O}$ ).

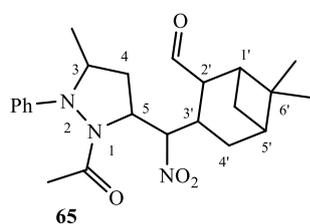


**64b:** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.28 (3H, д., 3- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.4$ ), 1.98-2.05 (1H, м., 4-H), 2.09 (3H, с.,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.12-2.21 (1H, м., 4-H'), 3.51 (3H, с.,  $\text{COOCH}_3$ ), 4.14-4.22 (1H, м., 3-H), 5.60-5.68 (1H, м., 5-H), 5.60 (1H, д.д.,  $\text{CHNO}_2$ ,  $J = 6.0$ ,  $J = 9.8$ ), 6.62 (1H, д.,  $\text{H}_b$ ,  $J_{a-b} = 11.6$ ), 6.93-7.02 (1H, м.,  $\text{H}_a$ ), 7.05-7.24 (3H, м., Ph), 7.25-7.31 (2H, м., Ph).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 20.41 (3- $\text{C}\text{H}_3$ ), 21.07 ( $\text{C}\text{H}_3\text{-CO}$ ), 36.09 (4-C), 53.04 ( $\text{COO}\text{C}\text{H}_3$ ), 61.22 (5-C), 62.41 (3-C), 84.91 ( $\alpha\text{-C}$ ), 114.23, 118.34, 121.18, 129.47 (2C), 131.28, 150.08 (6C, Ph; 1C,  $\gamma\text{-C}=\text{C}$ ), 151.43 (1C,  $\beta\text{-C}=\text{C}$ ), 164.93 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 165.94 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  370.3569. Вычислено: 370.3556.  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$

**(5'S)-3-((1-ацетил-3-метил-2-фенилпирозолидин-5-ил)нитрометил)-6,6-диметилбиккло[3.1.1]гептан-2-карбальдегид (65)**



К 0.1 г (0.38 ммоль) 1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-нитрометилпирозолидина в 2 мл бензола добавляют 1 г прокаленной основной окиси алюминия, содержащей 20% KF. Бензол отгоняют до получения сухого порошка. Далее, добавляют

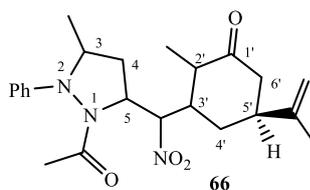
0.06 мл (0.40 ммоль) миртеналя, энергично встряхивают несколько минут, после чего смесь оставляют на 8 ч при комнатной температуре в защищенном от света месте. Продукт выделяют с помощью флэш-хроматографии на сухой колонке с силикагелем, собирая фракцию с  $R_f = 0.74$  (хлороформ-метанол 10:1). Общий выход 0.1 г (79%), Желтое масло.

**мажорный диастереомер** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 0.89 (3H, с., 6'- $\text{CH}_3(1)$ ), 1.25 (3H, д., 3- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.5$ ), 1.39 (3H, с., 6'- $\text{CH}_3(2)$ ), 2.03-2.11 (3H, м., 4-H,  $\text{мост}\text{C}\text{H}$ , 5'-H), 2.13 (3H, с.,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.39-2.47 (2H, м., 4-H',  $\text{мост}\text{C}\text{H}$ ), 2.53-2.60 (1H, м., 1'-H), 2.69-2.76 (2H, м., 4'-H), 2.82-2.90 (2H, м., 3'-H, 2'-H), 4.20-4.31 (2H, м.,  $\text{CHNO}_2$ , 3-H), 5.01-5.07 (1H, м., 5-H), 6.81-6.85 (2H, д.д, *m*-Ph,  $J = 7.8$ ), 6.98-7.02 (1H, т., *p*-Ph,  $J = 7.1$ ), 7.28-7.33 (2H, м., *o*-Ph), 9.54 (1H, с., CHO)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 20.96 (3- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 21.09 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CO}$ ), 21.71 (6'- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 25.44 (5'-C), 25.74 (6'- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 29.28 мост $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 33.49 (4-C), 36.41 (6'-C), 40.77 (3'-C), 41.88 (5'-C), 46.77 (1'-C), 59.14 (2'C), 67.73 (3-C), 69.55 (5-C), 91.35 ( $\alpha\text{-C}$ ), 113.10 121.68, 129.10, 129.23 (2C), 148.73 (6C, Ph), 177.13 ( $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{O}$ ), 210.86 ( $\underline{\text{C}}\text{HO}$ )

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  414.5162. Вычислено: 414.5183.  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$

**(5S)-3-(1-Ацетил-3-метил-2-фенилпиразолидин-5-ил) нитрометил)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогесан-1-он (66)**



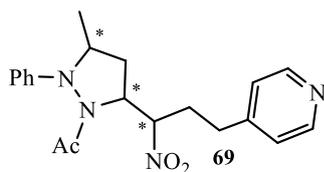
К 0.1 г (0.38 ммоль) 1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-нитрометилпиразолидина в 2 мл бензола добавляют 1 г прокаленной основной окиси алюминия, содержащей 20% KF. Бензол отгоняют до получения сухого порошка. Далее, добавляют

0.1 мл (0.64 ммоль) R(-)-карвона, энергично встряхивают несколько минут, после чего смесь оставляют на 8 ч при комнатной температуре в защищенном от света месте. Продукт выделяют с помощью флэш-хроматографии на сухой колонке с силикагелем, собирая фракцию с  $R_f = 0.64$  (хлороформ-метанол 10:1). Общий выход 0.1 г (63%), Желтое масло.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.21 (3H, д., 3- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.5$ ), 1.25 (3H, д., 2'- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.0$ ), 1.32-1.39 (1H, м., 4'-H), 1.82-1.86 (1H, м., 4'-H'), 1.89 (3H, с., 6'-C- $\text{CH}_3$ ), 1.95-2.01 (1H, м., 4-H), 2.08 (3H, с.,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$ ), 2.15-2.23 (2H, м., 4-H, 6'-H), 2.35-2.57 (2H, м., 2'-H, 6'-H), 2.71-2.76 (1H, м., 3'-H), 2.94-3.02 (1H, м., 5'-H), 4.17-4.21 (1H, м., 3-H), 4.62-4.59 (1H, м.,  $\underline{\text{C}}\text{HNO}_2$ ), 4.99-5.07 (2H, м.,  $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 5.11-5.16 (1H, м., 5-H), 6.92-6.98 (2H, м. м-Ph), 7.04-7.09 (1H, т., п-Ph,  $J = 7.0$ ), 7.24-7.29 (2H, м., о-Ph)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 15.22 (2'- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) 20.92 (3- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 21.18 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CO}$ ), 21.22 (1C, 5'- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 29.28 (4'-C), 34.57 (4-C), 40.03 (5'-C), 43.39 (3'-C), 47.92 (6'-C), 48.45 (2'C), 64.58 (3-C), 66.51 (5-C), 91.21 ( $\alpha\text{-C}$ ), 107.11 (5'-C-C= $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 114.17 123.81, 128.11, 128.72 (2C), 148.37 (6C, Ph), 148.39 (5'C- $\underline{\text{C}}=\text{CH}_2$ ), 173.52, 210.86 (2C,  $\underline{\text{C}}=\text{O}$ )

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  436.4992. Вычислено: 436.4998.  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$

**5-(1-нитро-3-(пиридин-4-ил)пропил)-1-ацетил-3-метил-2-фенилпиразолидин (69)**

К 0.1 г (0.38 ммоль) 1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-нитрометилпиразолидина в 2 мл бензола добавляют 1 г прокаленной основной окиси алюминия, содержащей 20% KF.

Бензол отгоняют до получения сухого порошка. Далее, добавляют 0.1 мл (0.76 ммоль) 4-винилпиридина энергично перемешивают несколько минут, после чего смесь оставляют на 120 ч при комнатной температуре в защищенном от света месте. Продукт выделяют с помощью флэш-хроматографии на сухой колонке с силикагелем, собирая фракцию с  $R_f = 0.32$  (хлороформ-метанол 10:1). Выход мажорного диастереомера: 0.07 г (50%). Желтый порошок. Кристаллизовали из диэтилового эфира.  $T_{пл} = 123-125^\circ\text{C}$ .

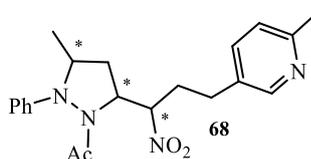
ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1352, 1542 ( $\text{NO}_2$ ), 1694 (CO)

**мажорный диастереомер** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.22 (3H, д., 3- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.7$ ), 2.01 (2H, м., 4- $\text{H}_2$ ), 2.11 (3H, с.,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.30-2.43 (2H, м.,  $\beta\text{-H}_2$ ), 2.59-2.69 (1H, м.,  $\gamma\text{-H}$ ), 2.79-2.86 (1H, м.,  $\gamma\text{-H}'$ ), 4.18-4.25 (2H, м.,  $\text{CHNO}_2$ , 3- $\text{H}$ ), 4.99 (1H, м., 5- $\text{H}$ ), 6.64 (2H, д., 3,5- $\text{Py}$ ,  $J = 8.1$ ), 6.93 (1H, т., п- $\text{Ph}$ ,  $J = 6.9$ ), 7.09-7.11 (2H, д.,  $\text{Ph}$ ,  $J = 7.7$ ), 7.13-7.15 (2H, м.,  $\text{Ph}$ ), 8.53-8.56 (2H, д., 2,6- $\text{Py}$ ,  $J = 4.3$ )

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 20.12 (3- $\text{CH}_3$ ), 20.89 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 34.52 (4-C), 36.92 ( $\beta\text{-C}$ ), 58.24 ( $\gamma\text{-C}$ ), 61.37 (3-C), 74.96 (5-C), 92.22 ( $\alpha\text{-C}$ ), 117.53, 120.31, 122.12 (2C), 128.48 (2C), 135.76, 145.16 (2C), 156.71, 161.84 (6C,  $\text{Ph}$ ; 5C,  $\text{Py}$ ), 174.12 (C=O)

**минорный диастереомер** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.24 (3H, д., 3- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.7$ ), 1.98 (2H, м., 4- $\text{H}_2$ ), 2.09 (3H, с.,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.30-2.43 (2H, м.,  $\beta\text{-H}_2$ ), 2.59-2.69 (1H, м.,  $\gamma\text{-H}$ ), 2.79-2.86 (1H, м.,  $\gamma\text{-H}'$ ), 4.22-4.29 (2H, м.,  $\text{CHNO}_2$ , 3- $\text{H}$ ), 5.03 (1H, м., 5- $\text{H}$ ), 6.64 (2H, д., 3,5- $\text{Py}$ ,  $J = 8.3$ ), 6.93 (1H, т., п- $\text{Ph}$ ,  $J = 6.9$ ), 7.09-7.11 (2H, д.,  $\text{Ph}$ ,  $J = 7.7$ ), 7.13-7.15 (2H, м.,  $\text{Ph}$ ), 8.61-8.64 (2H, д., 2,6- $\text{Py}$ ,  $J = 4.5$ )

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  369.4379. Вычислено: 369.4377.  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$

**5-(3-(6-метилпиридин-3-ил)-1-нитропропил)-1-ацетил-3-метил-2-фенилпиразолидин (68)**

К 0.1 г (0.38 ммоль) 1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-нитрометилпиразолидина в 2 мл бензола добавляют 1 г прокаленной основной окиси алюминия, содержащей 20% KF.

Бензол отгоняют до получения сухого порошка. Далее, добавляют 0.1 мл (0.8 ммоль) 5-винил-2-метилпиридина, энергично встряхивают несколько минут, после чего смесь оставляют на 72 ч при комнатной температуре в защищенном от света месте. Продукт выделяют с помощью флэш-хроматографии на сухой колонке с силикагелем, собирая фракцию с  $R_f = 0.35$  (хлороформ-метанол 10:1). Выход мажорного диастереомера: 0.08 г (55%), Желтый порошок. Кристаллизовали из диэтилового эфира.  $T_{пл} = 109-111^\circ\text{C}$ .

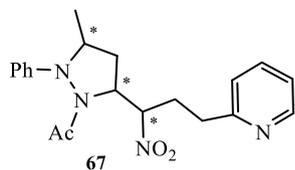
**мажорный диастереомер** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.25 (3H, д., 3- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.5$ ), 1.84-1.91 (1H, д.т., 4-H,  $J = 12.7$ ,  $J = 6.7$ ), 2.08 (3H, с.,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.18-2.29 (2H, м., 4-H',  $\beta$ -H), 2.39-2.51 (1H, м.,  $\beta$ -H'), 2.53 (3H, с.,  $\text{CH}_3$ -Py), 2.97 (1H, д.д.,  $\gamma$ -H,  $J = 8.6$ ,  $J = 1.9$ ), 3.21-3.29 (1H, м.,  $\gamma$ -H'), 4.22-4.49 (2H, м.,  $\text{CHNO}_2$ , 3-H), 5.12 (1H, м., 5-H), 6.93 (1H, т., *p*-Ph,  $J = 7.2$ ), 7.02-7.05 (2H, м., *o*-Ph), 7.11-7.19 (3H, м., Ph, 3-Py), 7.34-7.38 (1H, м., 4-Py), 8.49-8.52 (1H, д., 6-Py,  $J = 4.7$ )

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 20.54 (3- $\text{CH}_3$ ), 21.52 ( $\text{CH}_3$ -CO), 23.38 ( $\text{CH}_3$ -Py), 29.67 ( $\beta$ -C), 32.11 ( $\gamma$ -C), 36.13 (4-C), 61.92 (3-C), 72.34 (5-C), 92.95 ( $\alpha$ -C), 114.76, 122.15, 124.05, 128.47 (2C) 132.13, 140.22, 147.22, 156.41 (2C), 157.94 (6C, Ph; 5C, Py), 170.23 ( $\text{C}=\text{O}$ )

**минорный диастереомер** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.24 (3H, д., 3- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.6$ ), 1.92-2.01 (2H, м., 4-H<sub>2</sub>), 2.11 (3H, с.,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.18-2.22 (1H, м.,  $\beta$ -H), 2.46-2.53 (1H, м.,  $\beta$ -H'), 2.51 (3H, с.,  $\text{CH}_3$ -Py), 3.22-3.25 (1H, м.,  $\gamma$ -H), 3.51-3.55 (1H, м.,  $\gamma$ -H'), 4.53-4.56 (1H, м.,  $\text{CHNO}_2$ ), 4.61-4.67 (1H, м., 3-H), 5.01-5.03 (1H, м., 5-H), 6.84-6.87 (1H, м., *p*-Ph), 6.92-7.12 (5H, м., Ph, Py), 7.14-7.22 (2H, м., Ph, Py), 8.32-8.39 (1H, д., 6-Py,  $J = 4.5$ )

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  383.4653. Вычислено: 383.4642.  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$

### **5-(1-нитро-3-(пиридин-2-ил)пропил)-1-ацетил-3-метил-2-фенилпиразолидин (67)**



К 0.1 г (0.38 ммоль) 1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-нитрометилпиразолидина в 2 мл бензола добавляют 1 г прокаленной основной окиси алюминия, содержащей 20% KF. Бензол отгоняют

до получения сухого порошка. Далее, добавляют 0.8 г (0.76 ммоль) 2-винилпиридина энергично перемешивают несколько минут, после чего смесь оставляют на 60 ч при комнатной температуре в защищенном от света месте. Продукт выделяют с помощью флэш-хроматографии на сухой колонке с силикагелем, собирая фракцию с  $R_f = 0.38$

(хлороформ-метанол 10:1). Выход мажорного диастереомера: 0.09 г (63%), Желтый порошок. Кристаллизовали из диэтилового эфира.  $T_{пл} = 152-155^{\circ}\text{C}$ .

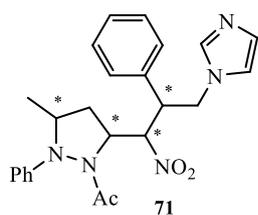
**мажорный диастереомер** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.30 (3H, д., 3- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.6$ ), 1.74 (1H, м., 4-H), 1.97 (1H, д.д.д., 4-H,  $J = 12.3$ ,  $J = 7.8$ ,  $J = 2.1$ ), 2.08 (3H, с.,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.49-2.55 (1H, м.,  $\beta$ -H), 2.73-2.79 (1H, м.,  $\beta$ -H'), 3.12 (1H, д.д.,  $\gamma$ -H,  $J = 10.3$ ,  $J = 2.0$ ), 4.12-4.17 (1H, м.,  $\gamma$ -H'), 5.07 (1H, т.,  $\text{CHNO}_2$ ,  $J = 7.9$ ), 5.10-5.12 (1H, м., 3-H), 5.40 (1H, м., 5-H), 6.93 (1H, т., п-Ph,  $J = 7.1$ ), 7.08 (2H, д., о-Ph,  $J = 8.0$ ), 7.20-7.24 (3H, м., Ph, 5-Py), 7.73 (1H, т.д., 4-Py,  $J = 7.7$ ,  $J = 1.6$ ), 8.53-8.56 (1H, д., 6-Py,  $J = 4.7$ ), 9.52 1H, м., 3-Py)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 19.77 (3- $\text{CH}_3$ ), 20.92 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 35.48 (4-C), 36.77 ( $\beta$ -C), 59.11 ( $\gamma$ -C), 62.13 (3-C), 70.67 (5-C), 94.44 ( $\alpha$ -C), 115.27, 120.30, 121.98 (2C) 128.47 (2C) 136.76, 147.91, 155.47 (2C), 161.92 (6C, Ph; 5C, Py), 175.18 ( $\text{C=O}$ ).

**минорный диастереомер** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.26 (3H, д.,  $\text{CH}_3\text{-C}_3$ ,  $J = 6.6$ ), 1.90-2.01 (2H, м., 4- $\text{H}_2$ ), 2.05 (3H, с.,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.63-2.67 (1H, м.,  $\beta$ -H), 2.71-2.78 (1H, м.,  $\beta$ -H'), 3.97-4.01 (2H, м.,  $\gamma$ - $\text{H}_2$ ), 4.37 (1H, м.,  $\text{CHNO}_2$ ), 4.64 (1H, м., 3-H), 4.96-5.01 (1H, м., 5-H), 6.78 (1H, м., п-Ph), 6.90-7.03 (4H, м., Ph, Py), 7.11-7.45 (3H, м., Ph, Py), 8.57-8.59 (1H, д., 6-Py,  $J = 4.7$ )

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  369.4372. Вычислено: 369.4377.  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$

**5-(3-(1H-имидазол-1-ил)-1-нитро-2-фенилпропил)-1-ацетил-3-метил-2-фенилпиразолидин (71)**



К 0.1 г (0.38 ммоль) 1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-нитрометилпиразолидина **45** в 2 мл бензола добавляют 1 г прокаленной основной окиси алюминия, содержащей 20% KF. Бензол отгоняют до получения сухого порошка. Далее, добавляют 0.07 г (0.40 ммоль) 1-(2-фенилвинил)-имидазол в 0.5 мл бензола, энергично встряхивают несколько минут, после чего смесь оставляют на 48 ч при комнатной температуре в защищенном от света месте. Продукт выделяют с помощью флэш-хроматографии на сухой колонке с силикагелем, собирая фракцию с  $R_f = 0.72$  хлороформ-метанол 10:1). Оранжевый порошок. Кристаллизовали из диэтилового эфира. Выход 0.07 г (43%),  $T_{пл} = 97-99^{\circ}\text{C}$ .

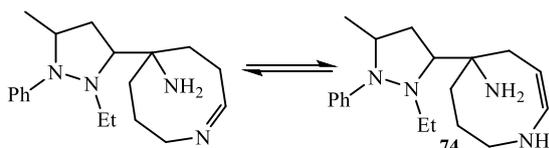
**мажорный диастереомер** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.28 (3H, д., 3- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.8$ ), 1.71-1.73 (1H, м., 4-H), 2.05 (3H, с.,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.24-2.31 (1H, м., 4-H'), 4.22-4.25 (1H, м.,  $\gamma$ -H), 5.12-5.31 (3H, м.,  $\gamma$ -H',  $\text{CHNO}_2$ , 3-H), 5.42-5.51 (2H, м., 5-H,  $\beta$ -H), 5.63 (1H, с., 5-Imid), 6.22 (1H, с., 2-Imid), 6.87 (1H, т., п-Ph,  $J = 7.3$ ), 7.03-7.20 (4H, д., Ph), 7.23 (1H, с., Ph, 4-Imid), 7.26-7.44 (5H, д., Ph)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 21.77 (3- $\text{CH}_3$ ), 21.92 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 36.13 (4-C), 49.96 ( $\beta$ -C), 57.83 ( $\gamma$ -C), 65.11 (3-C), 69.43 (5-C), 96.22( $\alpha$ -C), 117.64, 119.07, 123.67, 126.63, 127.06 (3C), 128.08, 129.67 (4C), 133.91, 143.25, 151.73 (12C, Ph; 3C, Imid), 169.12 ( $\text{C=O}$ )

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  456.4928. Вычислено: 456.4928.  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$

### Восстановление аддуктов Михаэля

#### 3-(1-Амино-5Н-азабициклооктен-3-ил) -5-метил-1-фенил- 2-этил пиразолидин/3-(1-Амино-5-азабициклооктен-3-ил) -5-метил-1-фенил- 2-этил пиразолидин (74)



Растворяют 0.13 г (0.35 ммоль) 1-ацетил-2-фенил-3-метил-5[бис-(2-цианэтил)нитрометил]пиразолидина **60** в 20 мл свежеперегнанного тетрагидрофурана, затем небольшими порциями добавляют 0.16 г (4.2 ммоль) литийалюминийгидрида. Реакционную смесь кипят в течение 8 ч, затем добавляют 0,3 мл воды. Постепенным прибавлением соляной кислоты доводят до  $\text{pH} = 3$ , отделяют водную фракцию, которую затем подщелачивают до  $\text{pH} = 9$ . Продукт экстрагируют хлороформом, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упаривают. Выход 0.03 г (27.3%),  $R_f = 0.1$  (хлороформ – метанол, 5:1). Желтое масло.

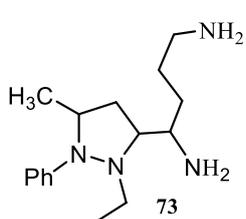
ИК-спектр, (ваз.масло)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1660 ( $\text{HC}=\text{CH}$ ), 3056, 3313 ( $\text{NH}_2$ )

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.09 (3H, м.,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}$ ); 1,43 (3H, д., 3- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.82$ ), 1.80 (1H, м., 4-H), 1.98 (1H, м., 4-H'), 2.16-2.95 (8H, м., 2'- $\text{CH}_2$ , 6'- $\text{CH}_2$ , 7'- $\text{CH}_2$ , 8'- $\text{CH}_2$ ), 3.09 (2H, м.,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}$ ); 3.99 (1H, м., 3-H), 4.29 (1H, м., 5-H), 6.58, 6.80 (2H, 3'- $\text{HC}=\text{CH-4}'$ , м.,  $J = 7.04$ ,  $J = 8.22$ ); 6.98-7.43 (5H, м., Ph).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 18.87 ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}$ ), 21.00 (3- $\text{CH}_3$ ), 22.68, (8'-C), 24.25 (7'-C), 25.47 (4-C), 29.95 (2'-C), 40.68 (6'-C), 46.75 ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N}$ ), 55.54 (3-C), 57.86 (1'-C), 62.68 (5-C), 113.47 (3'-C), 129.25 (4'-C), 116.99, 118.65, 128.99 (2C), 133.11, 146.76 (6C, Ph).

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[M + H]^+$  315.4751. Вычислено: 315.4764.  $C_{19}H_{30}N_4$

**3-(1,4-Диамино-бутил)-5-метил-1-фенил-2-этилпиразолидин (73)**



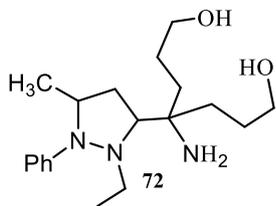
Растворяют 0.1 г (0.33 ммоль) 1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-(3-аминокарбонил-1-нитропропил)пиразолидина **62** в 20 мл свежеперегнанного тетрагидрофурана, затем небольшими порциями добавляют 0.15 г (3.9 ммоль) литийалюмогидрида. Реакционную смесь

кипят в течение 5 ч, затем добавляют 0.28 мл воды. Постепенным прибавлением соляной кислоты доводят до  $pH = 3$ , отделяют водную фракцию, которую затем подщелачивают до  $pH = 9$ . Продукт экстрагируют хлороформом, сушат  $Na_2SO_4$ , растворитель упаривают. Выход 0.05 г (32.4%).  $R_f=0.12$  (хлороформ – метанол, 5:1). Желтое масло.

ИК-спектр, (ваз.масло)  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3062, 3367 ( $NH_2$ ).

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.29 (3H, м.,  $CH_3-CH_2-N$ ); 1.37 (3H, д., 3- $CH_3$ ,  $J = 6.48$ ), 1.87; 2.54; 2.91(6H, м.,  $\beta-CH_2$ ;  $\gamma-CH_2$ ;  $\delta-CH_2$ ), 1.98 (1H, м., 4-Н), 2.27 (1H, м., 4-Н'), 3.11 (2H, м.,  $CH_3-CH_2-N$ ), 3.38 (1H, м., 3-Н), 4.03 (1H, м.,  $\alpha-Н$ ), 4.29 (1H, м., 5-Н), 6.61–7.20 (5H, м., Ph).

**3-(бис-(3-Гидроксипропил-1)аминометил)-5-метил-1-фенил-2-этилпиразолидин (72)**



Растворяют 0.2 г (0.46 ммоль) 1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-[бис-(2-метоксикарбонилэтил)нитрометил]пиразолидина **61a** в 20 мл свежеперегнанного тетрагидрофурана, затем небольшими порциями добавляют 0.27 г (7.2 ммоль) литийалюмогидрида. Реакционную

смесь кипят в течение 5 ч, затем добавляют 0.5 мл воды. Постепенным прибавлением соляной кислоты доводят до  $pH = 3$ , отделяют водную фракцию, которую затем подщелачивают до  $pH = 9$ . Продукт экстрагируют хлороформом, сушат  $Na_2SO_4$ , растворитель упаривают. Выход 0.05 г (32.4%).  $R_f=0.09$  (хлороформ – метанол, 5:1). Желтое масло.

ИК-спектр, (ваз.масло)  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3058 ( $NH_2$ ), 3322 (OH).

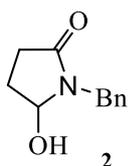
Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.23 (3H, м.,  $CH_3-CH_2-N$ ); 1.32; 2.46-2.52 (8H, м.,  $\beta-CH_2$ ;  $\gamma-CH_2$ ;  $\beta-C'H_2$ ;  $\gamma-C'H_2$ ); 1.43 (3H, д., 3- $CH_3$ ,  $J = 6,4$ ), 1.98 (1H, м., 4-Н), 2.22 (1H, м., 4-Н'), 2.84-3.01 (2H, м.,  $CH_3-CH_2-N$ ), 3.29 (1H, м., 3-Н), 3.61, 4.22 (4H, м.,  $\delta-CH_2$ ,  $\delta-C'H_2$ ), 4.35 (1H, м., 5-Н), 6.72-7.24 (5H, м., Ph)

$^{13}\text{C}$  ЯМР спектр,  $\delta$ , м.д.: 13.49 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2\text{-N}$ ), 18.79 (3- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 24.23 (2C,  $\gamma\text{-C}$ ,  $\gamma'\text{-C}$ ), 25.94 ( $\beta\text{-C}$ ), 29.69 ( $\beta'\text{-C}$ ), 34.58 (4-C), 42.01 ( $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N}$ ), 51.46 (3-C), 52.43 ( $\alpha\text{-C}$ ), 53.57 (5-C), 60.12 (2C,  $\delta\text{-C}$ ,  $\delta\text{-C}'$ ), 113.53, 117.81, 129.00 (2C), 139.00, 144.22 (6C, Ph).

Масс-спектр, Найдено:  $m/z$ : 335, Вычислено:  $M^+=335$ .

### Синтез различных производных пирролидин-2-онов

#### N-Бензил-5-гидрокси-пирролидин-2-он (2)



Растворили 17 г (0.09 моль) N-бензилсукцинимид в 40 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и 100 мл MeOH. Охлаждали раствор в бане со льдом до  $0^\circ\text{C}$ , и в течение нескольких часов прибавляли 2.5 – кратный избыток борогидрида натрия (8.55 г, 0.225 моль). Температура реакционной смеси не превышала  $5^\circ\text{C}$ . Затем смесь оставляли на ночь при температуре  $-15^\circ\text{C}$ . На следующий день добавляли 30 мл воды, перемешивали в течение получаса, затем отгоняли органические растворители. При этом выпадал белый осадок 5-гидрокси-пирролидин-2-она. Осадок отфильтровывали, несколько раз промывали водой и сушили на воздухе. Затем, в случае необходимости, очищали от исходного имида перекристаллизацией из бензола. Водный слой экстрагировали 4x20 мл хлористого метилена, органический экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$ , растворитель отгоняли в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из бензола. Получены белые кристаллы. Выход 11.1 г, (65%)  $T_{\text{пл}}$   $112\text{--}113^\circ\text{C}$  (лит. [135]:  $T_{\text{пл}}$   $113\text{--}114^\circ\text{C}$ )

#### N-Бензилсукцинамовая кислота

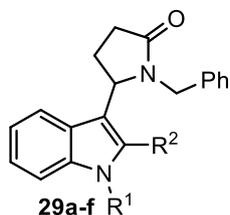
К раствору 15 г (0.14 моль) бензиламина в 200 мл хлороформа добавляли при интенсивном перемешивании эквимолярное количество янтарного ангидрида (14 г.). Реакционную смесь кипятили в течение получаса и оставляли на ночь при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, промывали хлороформом. Получены белые кристаллы. Выход 28 г (96.5 %)  $T_{\text{пл}}$   $136\text{--}137^\circ\text{C}$  (лит. [135]:  $T_{\text{пл}}$   $137\text{--}139^\circ\text{C}$ )

#### N-Бензилсукцинимид

В 200 мл бензола растворяли 28 г (0.135 моль) N-бензилсукцинамовой кислоты, 10.08 г (0.135 моль) мл ледяной уксусной кислоты и 22.3 (0.135 моль) мл триэтиламина. Кипятили в течение 80 часов с насадкой Дина-Старка до прекращения отделения воды. Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой. Объединенный водный слой экстрагировали бензолом. Объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия. Растворитель упаривали на роторном

испарителе. Выпавший осадок отфильтровывали. Получены белые кристаллы. Выход 17 г (66.7%)  $T_{пл}$  102 – 103°C (лит. [135]:  $T_{пл}$  102.5 – 103.5°C)

**Общая методика получения 1-бензил-5-индолилпирролидин-2-онов (29a-f):**



Растворяли эквимольные количества N-бензил-5-гидрокси-пирролидин-2-она и индола в хлороформе. При перемешивании добавляли несколько капель (10 mol.%) эфирата трехфтористого бора. Реакционную смесь перемешивали от получаса до нескольких часов, затем оставляли на ночь при комнатной температуре (ТСХ контроль). В случае выпадения осадка его отфильтровывали, промывали последовательно хлороформом, спиртом, эфиром и высушивали. В противном случае образовавшийся раствор с небольшим количеством легкого бесцветного осадка пропускали через тонкий слой силикагеля для отделения от солеобразных примесей (элюент – хлороформ). После этого растворитель отгоняли, к образовавшемуся маслу добавляли ~ 5 мл эфира и растирали до образования мелкокристаллического осадка. Осадок отфильтровывали, несколько раз промывали эфиром, сушили на воздухе или в вакууме. Получены следующие продукты:

**1-Бензил-5-(1H-индол-3-ил)пирролидин-2-он (29a).** Белые кристаллы. Выход 77%,  $T_{пл}$  191-193°C (лит.: [135]  $T_{пл}$  193-194°C).

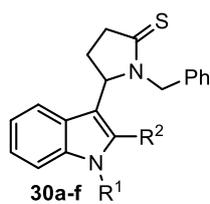
**1-Бензил-5-(2-n-толил-1H-индол-3-ил)пирролидин-2-он (29b).** Белые кристаллы. Выход 72%.  $T_{пл}$  230-231°C (лит.: [135]  $T_{пл}$  230-232°C)..

**1-Бензил-5-(2-метил-1H-индол-3-ил)пирролидин-2-он (29c).** Белые кристаллы. Выход 48%.  $T_{пл}$  227-229°C (лит.: [135]  $T_{пл}$  228-230°C).

**1-Бензил-5-(1-метилиндол-3-ил)пирролидин-2-он (29d).** Белые кристаллы. Выход 66%.  $T_{пл}$  93-95°C (лит.: [135]  $T_{пл}$  93-95°C).

**1-Бензил-5-(1-метил-2-n-толилиндол-3-ил)пирролидин-2-он (29e).** Белые кристаллы. Выход 72%.  $T_{пл}$  172-173°C. (лит.: [135]  $T_{пл}$  173-174°C).

**1-Бензил-5-(1,2-диметилиндол-3-ил)пирролидин-2-он (29f).** Белые кристаллы. Выход 84%.  $T_{пл}$  161-163°C (лит.: [135]  $T_{пл}$  157-159°C).

**Общие методики получения 1-бензил-5-(1H-индол-3-ил)пирролидин-2-тионов (30 a-f):**

**Метод А:** К раствору 0.7 ммоль 1-бензил-5-(индол-3-ил)пирролидин-2-она в 15 мл абсолютного хлористого метилена прибавляли 0.35 ммоль реактива Лоуссона, перемешивали 1 ч., затем кипятили до полного исчезновения исходного (ТСХ-контроль). Разлагали насыщенным водным раствором  $K_2CO_3$  в течение получаса, органический слой отделяли и промывали водой. Водный слой экстрагировали хлористым метиленом. Органические вытяжки объединяли и сушили над  $Na_2SO_4$ . Остаток упаривали в вакууме и проводили дальнейшую очистку от продуктов разложения методом флэш-хроматографии на сухой колонке (элюент - бензол). Вещества получены в виде белых порошков.

**Метод Б:** К раствору 0.7 ммоль 1-бензил-5-(индол-3-ил)пирролидин-2-она **29** в 15 мл абсолютного диоксана прибавляли 1.5 ммоль свежеприготовленного  $P_2S_5$ , кипятили до исчезновения исходного (ТСХ-контроль). Жидкую фазу декантировали, промывали твердый остаток  $P_2S_5$  горячим диоксаном, растворитель упаривали. К остатку добавляли бензол, пропускали через тонкий слой силикагеля, несколько раз промывали водой. Сушили над  $Na_2SO_4$ . Бензол упаривали, к образовавшемуся маслу добавляли ~ 5 мл эфира и растирали до образования мелкокристаллического осадка. Осадок отфильтровывали, промывали несколько раз эфиром и сушил в эксикаторе. Остаток перекристаллизовывали из смеси бензол-петролейный эфир 4:1. Получены вещества в виде белых порошков.

**1-Бензил-5-(1H-индол-3-ил)пирролидин-2-тион (30a)**

Выход: (А): 62%, (Б): 72%.  $T_{пл}$  119-121°C.

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.15-2.18 (1H, м., 4-H), 2.31-2.33 (1H, м., 4-H'), 2.54-2.57 (1H, м., 3-H), 2.64-2.67 (1H, м., 3-H'), 3.76 (1H, д., N-CH $_2$ -Ph,  $J = 14$ ), 5.01 (1H, д.д., 5-H,  $J = 7$ ,  $J = 9$ ), 5.79 (1H, д., N-CH $_2$ -Ph,  $J = 14$ ), 6.02 – 7.37 (10H, м., Ph), 8.50 (1H, уш.с., NH)

Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 28.05 (4-C), 44.2 (3-C), 48.8 (N-CH $_2$ Ph), 62.5 (5-C), 111.9, 113.5, 118.8, 120.4, 122.9, 123.4, 125.0, 127.8, 128.4 (2C), 128.6(2C), 135.4, 136.9 (6C, Ph; 8C, Ind), 201.6 (C=S)

Найдено, %: C 74.25, H 5.95, N 8.87, S 10.29.  $C_{19}H_{18}N_2S$ . Вычислено, %: C 74.47, H 5.92, N 9.14, S 10.46.

**1-Бензил-5-(2-n-толил-1H-индол-3-ил)пирролидин-2-тион (30b)**

Выход (А): 86%, (Б): 64%.  $T_{пл}$  213-214°C.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.40 (3H, с.,  $\text{Tot-CH}_3$ ), 2.38-2.42 (2H, м., 4- $\text{H}_2$ ), 3.16-3.19 (1H, м., 3- $\text{H}$ ), 3.40-3.42 (1H, м., 3- $\text{H}'$ ), 3.83 (1H, д.,  $\text{N-CH-Ph}$ ,  $J = 14$ ), 5.22 (1H, д.д. 5- $\text{H}$ ,  $J = 8$ ,  $J = 9$ ), 5.93 (1H, д.,  $\text{N-CH}'\text{-Ph}$ ,  $J = 14$ ), 7.02- 7.48 (13H, м., Ind, Ph), 8.30 (1H, уш.с., NH)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 21.2 ( $\text{Tot-CH}_3$ ), 27.8 (4-C), 44.4 (3-C), 48.7 ( $\text{N-CH}_2\text{Ph}$ ), 62.0 (5-C), 111.3 (2C), 113.8, 119.1, 120.9 (2C), 122.9 (2C), 124.6, 127.5 (2C), 128.3 (3C), 129.6 (2C), 135.2 (2C), 138.5, 164.1 (12C, Ph; 8C, Ind), 201.7 (C=S)

Найдено, %: C 78.36, H 5.92, N 6.72, S 7.76.  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 78.75, H 6.10, N 7.06, S 8.09.

### **1-Бензил-5-(2-метил-1H-индол-3-ил)пирролидин-2-тион (30c)**

Выход: (A): 68%, (B): 57%.  $T_{\text{пл}}$  189-191°C.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.04 (3H, с., 2'- $\text{CH}_3$ ), 2.35-2.38 (2H, м., 4- $\text{H}_2$ ), 3.21-3.33 (1H, м., 3- $\text{H}$ ), 3.41-3.43 (1H, м., 3- $\text{H}'$ ), 3.70 (1H, д.,  $\text{N-CH-Ph}$ ,  $J = 14$ ), 4.98 (1H, м., 5- $\text{H}$ ), (1H, д.,  $\text{N-CH}'\text{-Ph}$ ,  $J = 14$ ), 7.11 – 7.39 (9H, м., Ind, Ph), 7.96 (1H, уш.с., NH)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 11.3 (2'- $\text{CH}_3$ ), 26.8 (4-C), 44.5 (3-C), 48.8 ( $\text{N-CH}_2\text{Ph}$ ), 61.6 (5-C), 110.7, 118.2, 120.4, 121.9, 122.2, 125.6, 127.3, 127.8, 128.7(2C), 129.2, 133.6, 135.5 (6C, Ph; 8C, Ind), 201.5 (C=S)

Найдено, %: C 74.77, H 6.19, N 8.60, S 9.81.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 74.96, H 6.29, N 8.74, S 10.01.

### **1-Бензил-5-(1-метилиндол-3-ил)пирролидин-2-тион (30d)**

Выход (A): 56%.  $T_{\text{пл}}$  102 – 103°C.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.24-2.26 (1H, м., 4- $\text{H}$ ), 2.44-2.46 (1H, м., 4- $\text{H}'$ ), 3.20-3.22 (1H, м., 3- $\text{H}$ ), 3.37-3.39 (1H, м., 3- $\text{H}'$ ), 3.81 (3H, с.,  $\text{N-CH}_3$ ), 3.93 (1H, д.,  $\text{N-CH-Ph}$ ,  $J = 14$ ), 5.11 (1H, д.д., 5- $\text{H}$ ,  $J = 6$ ,  $J = 9$ ), 5.88 (1H, д.,  $\text{N-CH}'\text{-Ph}$ ,  $J = 14$ ), 6.91 (1H, с., 2'- $\text{H}$ ), 7.14-7.41 (9H, м., Ind, Ph)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 21.4 ( $\text{N-CH}_3$ ), 30.8 (4-C), 44.4 (3-C), 48.9 ( $\text{N-CH}_2\text{Ph}$ ), 62.6 (5-C), 109.9, 118.7, 120.6, 122.4, 127.2, 127.4, 128.2, 128.5, 129.2 (2C), 130.2, 135.3, 138.7, 140.1 (6C, Ph; 8C, Ind), 201.8 (C=S)

Найдено, %: C 74.67, H 6.23, N 8.50, S 9.79.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 74.96, H 6.29, N 8.74, S 10.01.

### **1-Бензил-5-(1-метил-2-п-толилиндол-3-ил)пирролидин-2-тион (30e)**

Выход (A): 79%, (B): 82%.  $T_{\text{пл}}$  212–214°C.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.32-2.34 (2H, м., 4- $\text{H}_2$ ), 2.41 (3H, с.,  $\text{Tol-CH}_3$ ), 3.11-3.13 (1H, м., 3- $\text{H}$ ), 3.35-3.37 (1H, м., 3- $\text{H}'$ ), 3.61 (3H, с.,  $\text{N-CH}_3$ ), 3.89 (1H, д.,  $\text{N-CH-Ph}$ ,  $J = 14$ ), 4.96-4.98 (1H, м., 5- $\text{H}$ ), 5.91 (1H, д.,  $\text{N-CH}'\text{-Ph}$ ,  $J = 14$ ), 6.90-7.44 (13H, м., Ind, Ph)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 21.4 ( $\text{N-CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{Tol-CH}_3$ ), 30.8 (4- $\text{C}$ ), 44.4 (3- $\text{C}$ ), 48.6 ( $\text{N-CH}_2\text{Ph}$ ), 62.6 (5- $\text{C}$ ), 109.5, 109.9(2C), 118.9, 120.6, 122.4, 124.5, 126.9, 127.2, 127.4, 128.2 (2C), 128.5, 129.2 (2C), 130.2, 135.3, 137.4, 138.7, 140.1 (12C, Ph; 8C, Ind), 201.8 ( $\text{C}=\text{S}$ )

Найдено, %: С 78.91, Н 6.04, N 6.44, S 7.56.  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 78.98, Н 6.38, N 6.82, S 7.81.

### **1-Бензил-5-(1,2-диметилиндол-3-ил)пирролидин-2-тион (30f)**

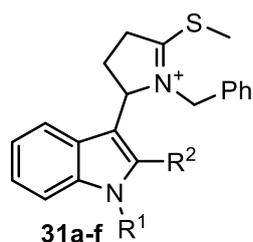
Выход (**A**): 72%, (**B**): 84%.  $T_{\text{пл}}$  147-149°C.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.02 (3H, с., Ind- $\text{CH}_3$ ), 2.35-2.37 (2H, м., 4- $\text{H}_2$ ), 3.20-3.22 (1H, м., 3- $\text{H}$ ), 3.41-3.44 (1H, м., 3- $\text{H}'$ ), 3.70 (3H, с.,  $\text{N-CH}_3$ ), 3.69 (1H, д.,  $\text{N-CH-Ph}$ ,  $J = 14$ ), 5.00-5.02 (1H, м., 5- $\text{H}$ ), 5.96 (1H, д.,  $\text{N-CH}'\text{-Ph}$ ,  $J = 14$ ), 7.13-7.39 (9H, м., Ind, Ph)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 9.9 ( $2'\text{-CH}_3$ ), 27.3 ( $\text{N-CH}_3$ ), 29.6 (4- $\text{C}$ ), 44.5 (3- $\text{C}$ ), 48.7 ( $\text{N-CH}_2\text{Ph}$ ), 61.6 (5- $\text{C}$ ), 107.7, 109.2, 118.3, 120.1, 121.5, 127.7 (2C), 128.3 (2C), 128.5 (2C), 135.1, 135.6, 137.2 (6C, Ph; 8C, Ind), 199.2 ( $\text{C}=\text{S}$ )

Найдено, %: С 75.25 Н 6.95, N 7.98, S 9.58.  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 75.41, Н 6.63, N 8.38, S 9.59.

### **1-Бензил-2-(1H-индол-3-ил)-5-(метилтио)-3,4-дигидро-2H-пирролидиний иодид (31a)**



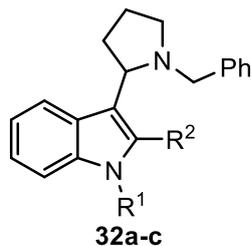
К раствору 0.83 г (3 ммоль) индолилпирролидин-2-тиона **30a** в 15 мл абсолютного хлористого метилена прибавляли 2.2 мл (30 ммоль) йодистого метила. Перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин. до начала образования осадка. Осадок отфильтровывали, промывали эфиром, затем несколько раз бензолом. Сушили на воздухе.

Выход 120 мг (99%). ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1580 ( $\text{C}=\text{N}$ )

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.34-2.36 (1H, м., 4- $\text{H}$ ), 2.46-2.48 (1H, м., 4- $\text{H}'$ ), 2.70 (3H, с.,  $\text{S-CH}_3$ ); 3.43-3.45 (1H, м., 3- $\text{H}$ ), 3.54-3.56 (1H, м., 3- $\text{H}'$ ), 4.06 (1H, д.,  $\text{N-CH-Ph}$ ,  $J = 13$ ), 4.44 (1H, д.,  $\text{N-CH}'\text{-Ph}$ ,  $J = 13$ ), 5.40 (1H, м., 5- $\text{H}$ ), 6.74-7.14 (10H м., Ar), 10.78 (1H, уш.с., NH)

Аналогично получены тиоиминиевые соли **31 b-f** с количественным выходом в виде светло-желтых порошков, которые использовали в дальнейших реакциях без предварительной очистки.

### Общие методики получения 3-(1-бензилпирролидин-2-ил)-1H-индолов (32a-c)



**Метод А:** К раствору 0.18г (0.53 ммоль) тиюиминиевой соли 31a в 15 мл абсолютного спирта, при 0°С порциями прибавляли 0.5г (1.3 ммоль) NaBH<sub>4</sub>, перемешивали еще 30 мин., поддерживая температуру ~ 0°С, затем кипятили 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали 10% водным раствором HCl до pH ~2, перемешивали 15 мин, после чего подщелачивали 10% водным раствором NaOH до pH ~10, и экстрагировали эфиром. Эфирные экстракты объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Эфир отгоняли в вакууме и получали индолилпирролидин 32a в виде желтого масла. Очищали хроматографированием на сухой колонке SiO<sub>2</sub>.

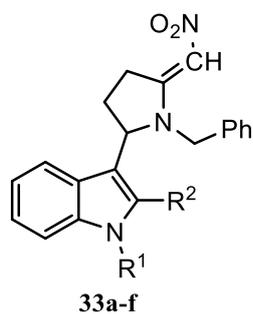
**Метод Б:** К раствору борофторида триэтилоксония, взятого в 1.3-кратном избытке, в абсолютном хлористом метиле добавляли ~ 1 ммоль (250 – 300 мг) 1-бензил-5-(индол-3-ил)-пирролидин-2-тиона (**30b,c**) и перемешивали смесь в течение 1ч до исчезновения исходного тиюамида (ТСХ: бензол – этилацетат, 10:1). Реакционную смесь упаривали в вакууме и, образовавшееся промежуточное соединение без предварительной очистки растворяли в абсолютном этаноле, охлаждали до 0°С. Затем порциями прибавляли 2.5-кратный избыток NaBH<sub>4</sub>, поддерживая температуру ~ 0°С, перемешивали еще полчаса при охлаждении, затем кипятили еще 2 ч. Дальнейшую обработку смеси проводили аналогично методу А, получали соответствующие третичные амины **32a,b,c** в виде желтого масла. Очищали хроматографированием на сухой колонке SiO<sub>2</sub>.

Получены индолилпирролидины **32a-c**, хроматографическая подвижность которых совпадает с данными для соединений, полученных в [160] при восстановлении пирролидонов **29 a-c**. ИК спектры соединений **32 a-c** и соединений, полученных по [160] при восстановлении пирролидонов **29a-c** совпадают в области отпечатков пальцев.

**3-(1-Бензилпирролидин-2-ил)-1H-индол (32a). Выход (А): 62%; (Б): 66%.**

**3-(1-Бензилпирролидин-2-ил)-2-п-толил-1H-индол (32b). Выход (Б): 77%.**

**3-(1-Бензилпирролидин-2-ил)-2-метил-1H-индол (32c). Выход (Б): 60%.**

**Общая методика получения****3-(1-бензил-5-(нитрометилено)пирролидин-2-ил)-индолов 33a-f:**

К полученной из ~ 1 ммоль, 250- 300 мг 1-бензил-5-(индол-3-ил)пирролидин-2-тиона **30** соли **31** в 15 мл абсолютного хлористого метилена прибавляли 10-кратный избыток нитрометана и 2 эквивалента триэтиламина. Смесь перемешивали 6 ч (ТСХ-контроль, бензол – этилацетат, 3:1), выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали несколько раз водой, затем абсолютным эфиром. Для NH – незамещенных в индольном ядре тиюиминиевых солей **31a-c** реакцию проводили в нитрометане с добавлением нескольких мл ДМФА. Затем упаривали избыток растворителя и остаток выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой. Полученные кристаллические вещества сушили в эксикаторе над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Перекристаллизовывали из смеси MeOH – эфир 5:1.

**1-Бензил-5-(1H-индол-3-ил)-2-(нитрометилен)пирролидин (33a)**

Желтые кристаллы. Выход: 52%. T<sub>пл</sub> 183-184°C. ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 280 (NH), 1580, 1370 (NO<sub>2</sub>)

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д. *J*, Гц: 2.37-2.39 (1H, м., 4-H), 2.55-2.57 (1H, м., 4-H'), 3.60-3.62 (1H, м., 3-H), 3.92-3.94 (1H, м., 3-H'), 4.17 (1H, д., N-CH<sub>2</sub>-Ph, *J* = 16), 4.39 (1H, д., N-CH<sub>2</sub>'-Ph, *J* = 16), 5.17 (1H, д.д., 5-H, *J* = 8, *J* = 9), 6.97 (1H, с., CH-NO<sub>2</sub>), 7.06-7.49 (10H м., Ar), 8.42 (1H, уш.с., NH)

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.: 28.7 (4-C), 33.6 (3-C), 48.2 (N-CH<sub>2</sub>-Ph), 62.5 (5-C), 110.1, 112.0, 118.6, 120.5, 123.0, 123.7, 127.0 (2C), 128.1, 129.0, 131.4, 134.3, 137.0, 146.6, 153.3 (6C, Ph; 8C, Ind; 1C, N-C=C), 181.2 (N-C=C)

Найдено, %: C 71.79, H 5.73, N 12.43. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 72.05, H 5.74, N 12.60.

**1-Бензил-5-(2-(*n*-толил)-1H-индол-3-ил)-2-(нитрометилен)пирролидин (33b)**

Оранжевые кристаллы. Выход: 62%. T<sub>пл</sub> 211-213°C. ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3300 (NH), 1570, 1370 (NO<sub>2</sub>)

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д. *J*, Гц: 2.43 (3H, с., Tol-CH<sub>3</sub>), 2.42-2.44 (1H, м., 4-H), 2.54-2.56 (1H, м., 4-H'), 3.55-3.57 (1H, м., 3-H), 4.03-4.05 (1H, м., 3-H'), 4.12 (1H, д., N-CH<sub>2</sub>-Ph, *J* = 16), 4.37 (1H, д., N-CH<sub>2</sub>'-Ph, *J* = 16), 5.24-5.26 (1H, м., 5-H), 6.95 (1H, с., CH-NO<sub>2</sub>), 7.00-7.48 (13H, м., Ar), 8.22 (1H, уш.с., NH)

Найдено, %: C 76.35, H 6.11 N 9.52. C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 76.57, H 5.95, N 9.92

**1-Бензил-5-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-(нитрометилен)пирролидин (33с)**

Желтые кристаллы. Выход: 48%.  $T_{пл}$  197-199°C. ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3290 (NH), 1580, 1370 (NO<sub>2</sub>)

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.20 (3H, с., Ind-CH<sub>3</sub>), 2.36-2.38 (1H, м., 4-H), 2.60-2.62 (1H, м., 4-H'), 3.61-3.63 (1H, м., 3-H), 3.92-3.94 (1H, м., 3-H'), 4.01 (1H, д., N-CH-Ph,  $J = 16$ ), (1H, д., N-CH'-Ph,  $J = 16$ ), 5.06-5.08 (1H, м., 5-H), 7.01 (1H, с., CH-NO<sub>2</sub>), 7.05-7.46 (10H м., Ar), 8.25 (1H, уш. с., NH)

Найдено, %: C 72.50, H 6.28, N 11.78. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 72.62, H 6.05, N 12.10.

**1-Бензил-5-(1-метилиндол-3-ил)-2-(нитрометилен)пирролидин (33d)**

Светло-желтые кристаллы. Выход: 69%.  $T_{пл}$  124-125°C. ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1580, 1360 (NO<sub>2</sub>)

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.38-2.40 (1H, м., 4-H), 2.56-2.58 (1H, м., 4-H'), 3.60-3.62 (1H, м., 3-H), 3.81 (3H, с., N-CH<sub>3</sub>), 3.90-3.92 (1H, м., 3-H'), 4.19 (1H, д., N-CH-Ph,  $J = 16$ ), 4.37 (1H, д., N-CH'-Ph,  $J = 16$ ), 5.14-5.16 (1H, м., 5-H), 6.93-6.95 (1H м., Ar), 6.98 (1H, с., CH-NO<sub>2</sub>), 6.99-7.43 (9H м., Ar)

Найдено, %: C 72.39, H 6.17, N 11.83. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 72.62, H 6.05, N 12.10.

**1-Бензил-5-(1-метил-(2-*n*-толил)индол-3-ил)-2-нитрометиленпирролидин (33е)**

Желтые кристаллы. Выход: 62%.  $T_{пл}$  191-193°C. ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1580, 1350 (NO<sub>2</sub>)

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.41-2.44 (2H, м., 4-H<sub>2</sub>), 2.43 (3H, с., Tol-CH<sub>3</sub>), 3.41-3.43 (1H, м., 3-H), 3.60 (3H, с., N-CH<sub>3</sub>), 3.96-3.98 (1H, м., 3-H'), 4.16 (1H, д., N-CH-Ph,  $J = 16$ ), 4.31 (1H, д., N-CH'-Ph,  $J = 17$ ), 5.01-5.03 (1H, м., 5-H), 6.98 (1H, с., CH-NO<sub>2</sub>), 6.90-7.44 (13H м., Ar)

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.: 27.9 (Tol-CH<sub>3</sub>), 28.7 (4-C), 30.8 (N-CH<sub>3</sub>), 33.6 (3-C), 48.2 (N-CH<sub>2</sub>Ph), 62.5 (5-C), 110.1, 112.0, 113.3, 118.6, 120.5, 122.9, 123.7, 125.0, 125.6, 127.1 (2C), 128.4, 129.0 (2C), 131.1, 134.3, 137.1, 141.4, 146.6, 153.6, 154.9 (12C, Ph; 8C, Ind; 1C, N-C=C), 180.8 (N-C=C)

Найдено, %: C 76.94, H 6.39, N 9.48. C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 76.86, H 6.22, N 9.60.

**1-Бензил-5-(1,2-диметилиндол-3-ил)-2-нитрометиленпирролидин (33f)**

Желтые кристаллы. Выход: 77%.  $T_{пл}$  198- 200°C. ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1570, 1360 (NO<sub>2</sub>).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.17 (3H, с., Ind-CH<sub>3</sub>), 2.37-2.39 (1H, м., 4-H), 2.47-2.49 (1H, м., 4-H'), 3.52-3.54 (1H, м., 3-H), 3.70 (3H, с., N-CH<sub>3</sub>), 4.00-4.03 (1H, м., 3-H'),

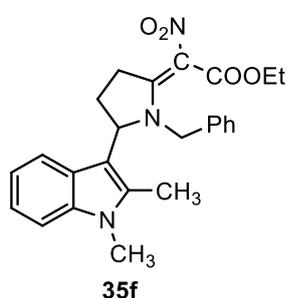
4.02(1H, д., N-CH-Ph,  $J = 16$ ), 4.37 (1H, д., N-CH'-Ph,  $J = 16$ ), 5.09 (1H, м., 5-H), 6,93-6.94 (1H м., Ar), 7.03 (1H, с., CH-NO<sub>2</sub>), 7.12-7.43 (9H м., Ar)

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 8.8 (2'-C), 29.7 (4-C), 33.8 (N-CH<sub>3</sub>), 46.1 (3-C), 47.9 (N-CH<sub>2</sub>-Ph), 61.9 (5-C), 107.2, 109.4, 110.0, 120.1, 121.6, 127.3 (2C), 127.8, 128.3, 128.9(2C), 134.3, 136.9, 140.5, 154.8 (6C, Ph; 8C, Ind; 1C, N-C=C), 164.3 (N-C=C)

Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 361[M]<sup>+</sup> (80), 331(13), 315(67), 255(20), 236(34), 224(33), 223(27), 211(13), 209(13), 184(45), 171(89), 170(65), 160(50), 158(78), 145(29), 144(38), 128(12), 115(15), 91(100).

Найдено, %: C 72.96, H 6.59, N 11.33. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 73.13, H 6.41, N 11.63

### **1-Бензил-5-(1,2-диметилиндол-3-ил)-2-карбэтоксинитрометиленипирролидин (35f)**



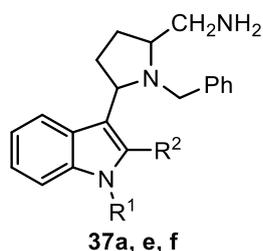
К раствору 350 мг (0.7 ммоль) 1-бензил-2-(1,2-диметилиндол-3-ил)-5-(метилтио)-3,4-дигидро-2H-пирролидинийиодида **31f** и эквимолярного количества (98 мг) нитроуксусного эфира в 15 мл абсолютного хлористого метилена прибавляли 2 эквивалента (0.2 мл) триэтиламина и перемешивали в течение ~ 6 ч. После окончания реакции (ТСХ-контроль бензол – этилацетат, 3:1) смесь промывали

несколько раз водой и сушили над сульфатом натрия. Растворитель упаривали в вакууме и проводили дальнейшую очистку от индолилпирролидона методом флеш-хроматографии на сухой колонке (элюент бензол). 1-Бензил-5-(1,2-диметилиндол-3-ил)-2-карбэтоксинитрометиленипирролидин получен **35f** в незначительных количествах.

ИК-спектр, (KBr) ν, см<sup>-1</sup>: 1767(COOEt), 1579, 1360 (NO<sub>2</sub>)

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.  $J$ , Гц: 1.35 (3H, т., O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,  $J = 7$ ), 2.35 (3H, с., Ind-CH<sub>3</sub>), 2.40-2.42 (1H, м., 4-H), 3.18-3.20 (1H, м., 4-H'), 3.43-3.45 (1H, м., 3-H), 3.70 (3H, с., N-CH<sub>3</sub>), 4.24 (2H, кв., O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,  $J = 7$ ), 4.34-4.35 (1H, м., 3-H'), 4.36 (1H, д., N-CH-Ph,  $J = 16$ ), 5.00-5.02 (1H, м., 5-H), 5.97 (1H, д., N-CH'-Ph,  $J = 16$ ), 7.15-7.54 (9H м., Ar)

Основное количество реакционной смеси представляет собой белый осадок с  $T_{пл}$  187°C. ИК и ЯМР спектры полученного соединения идентичны 1-бензил-5-(1,2-диметилиндол-3-ил)пирролидин-2-ону **29f**. Смешанная проба плавления с образцом заведомого строения не дает депрессии точки плавления.

**Общие методики получения****2-(аминометил)-1-бензил-5-(1H-индол-3-ил)пирролидинов 37**

К избытку (6 экв.) алюмогидрида лития в 15 мл абсолютного ТГФ при интенсивном перемешивании тонкой струей добавляли раствор ~1 ммоль индолилнитрометиленипирролидина **33** в 10 мл ТГФ, смесь кипятили в течение 20 ч на водяной бане. Затем при интенсивном перемешивании и охлаждении льдом по каплям прибавляли рассчитанное количество воды для разложения комплекса, фильтруют осадок и промывают его несколько раз абсолютным эфиром. Объединенные экстракты промывают водным раствором щавелевой кислоты (рН = 5.5–6.0) и водой. Водный слой подщелачивают насыщенным раствором карбоната калия и экстрагируют эфиром. Экстракты высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и обрабатывают спиртовым раствором хлористого водорода до кислой реакции. Отгоняют растворители, выделившийся осадок промывают на фильтре несколько раз абсолютным эфиром, сушат в эксикаторе. Перекристаллизовывают из абсолютного спирта.

**Гидрохлорид 2-(аминометил)-1-бензил-5-(1H-индол-3-ил)пирролидина (37a)**

Светло-оранжевые кристаллы. Выход 48 %.  $T_{пл}$  143-145 °С. ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2600-3000 ( $NH_3^+$ ).

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.95-1.97 (2H, м., 4-H<sub>2</sub>), 2.07-2.10 (1H, м., 3-H), 2.51-2.53 (1H, м., 3-H'), 2.60-2.61 (1H, м.,  $CH_2-NH_3^+$ ), 2.73-2.75 (1H, м.,  $CH_2-NH_3^+$ ), 3.06 (1H, д., N-CH-Ph,  $J = 15$ ), 3.50-3.52 (1H, м. 2-H), 3.97 (1H, д., N-CH'-Ph,  $J = 15$ ), 4.06-4.08 (1H, м., 5-H), 5.31 (уш.с.,  $NH_3^+$ ), 7.18-7.57 (10H м., Ar), 8.18 (1H, уш.с, NH)

Найдено, %: C 70.20, H 7.28, N 12.12.  $C_{20}H_{24}ClN_3$ . Вычислено, %: C 70.28, H 7.03, N 12.30

**Гидрохлорид 2-(аминометил)-1-бензил-5-(1,2-диметил-индол-3-ил)пирролидина (37f)**

Светло-оранжевые кристаллы. Выход 65 %.  $T_{пл}$  136-138 °С. ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2600-3000  $cm^{-1}$  ( $NH_3^+$ ).

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.93-1.95 (2H, м., 4-H<sub>2</sub>), 2.07-2.09 (1H, м., 3-H), 2.21-2.23 (1H, м., 3-H'), 2.42 (3H, с., Ind- $CH_3$ ), 2.74-2.76 (1H, м.,  $CH_2NH_3^+$ ), 2.86-2.88 (1H, м.,  $CH_2-NH_3^+$ ), 3.39 (1H, д., N-CH-Ph,  $J = 15$ ), 3.65 (3H, с., N- $CH_3$ ), 3.66-3.68 (1H, м., 2-H), 3.85 (1H, д., N-CH'-Ph,  $J = 15$ ), 3.96-3.98 (1H, м., 5-H), 6.05 (уш.с.,  $NH_3^+$ ), 7.07-7.26 (9H м., Ar)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 9.8 (2'-C), 28.6 (3-C), 29.1 (4-C), 38.8 (N- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 39.2 (2- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NH}_2$ ), 42.3 (N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 54.9 (5-C), 61.2 (2-C), 107.9, 113.1, 117.9, 118.5, 119.7, 125.5, 126.2, 127.4 (2C), 128.5 (2C), 133.9, 136.1, 137.5 (6C, Ph; 8C, Ind)

Найдено, %: C 71.20, H 7.74, N 11.12.  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$ . Вычислено, %: C 71.45, H 7.58, N 11.37.

**1-Бензил-2-(фенилтиокарбамоиламинометил)-5-(1-метил-2-*n*-толилиндол-3-ил)пирролидин (37e)**

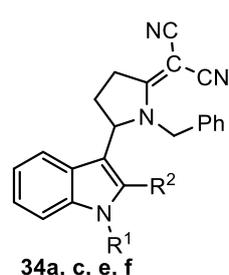
К раствору 200 мг (0.5 ммоль) сырого амина **6e** в 5 мл бензола добавляют 69.5 мл (0.55 ммоль) фенилизотиоцианата и оставляют на сутки. Бензол упаривают, выделившийся осадок промывают сухим эфиром и сушат в эксикаторе.

Получено 130 мг, (62%) производного в виде белого порошка,  $T_{\text{пл}}$  185-186 °C.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.87-1.90 (2H, м, 4- $\text{H}_2$ ), 2.07-2.09 (1H, м., 3- $\text{H}$ ), 2.16-2.18 (1H, м., 3- $\text{H}'$ ), 2.48 (3H, с., *Tol*- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 2.70-2.72 (1H, м.,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NH}$ ), 3.05 (1H, д., N- $\underline{\text{C}}\text{H}$ -Ph,  $J = 15$ ), 3.22-3.24 (1H, м.,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-NH}$ ), 3.54 (3H, с., N- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 3.57-3.59 (1H, м., 2- $\text{H}$ ), 3.81 (1H, д., N- $\underline{\text{C}}\text{H}'$ -Ph,  $J = 15$ ), 4.08-4.10 (1H, м., 5- $\text{H}$ ), 6.41 (1H, уш. с.,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NH}$ ), 6.85-7.40 (18H, м., Ar), 7.42 (1H, уш. с.,  $\underline{\text{N}}\text{H}$ -Ph)

Найдено, %: C 77.22, H 6.98, N 10.06, S 6.15.  $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 77.21, H 6.62, N 10.29, S 5.88.

**Общие методики получения 1-бензил-2-(дицианометилен)-5-(индол-3-ил)пирролидинов 34**



При интенсивном перемешивании эквимолярные количества (~0.5 ммоль) 1-бензил-2-(индол-3-ил)-5-(метилтио)-3,4-дигидро-2H-пирролидинийиодида **31**, малонитрила и фторида калия в 15 мл абсолютного хлористого метилена в присутствии каталитического количества (10 mol. %) триэтилбензиламмонийхлорида, перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч и оставляют на ночь. На следующий день реакционную смесь промывают несколько раз водой и сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Отгоняют растворитель и затирают образовавшееся масло с каплей эфира, добиваясь кристаллизации осадка. Осадок очищают перекристаллизацией из этилового спирта. Получали вещества в виде белых порошков.

**1-Бензил-2-дицианометилен-5-(1H-индол-3-ил)пирролидин (34a)**

Белые кристаллы. Выход 57%.  $T_{\text{пл}}$  154-156 °C. ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400 (NH), 2250 (CN)

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.36-2.38 (2H, м., 4-H<sub>2</sub>), 3.15-3.17 (1H, м., 3-H), 3.34-3.36 (1H, м., 3-H'), 3.94 (1H, д., N-CH-Ph,  $J = 15$ ), 5.04-5.06 (1H, м., 5-H), 5.56 (1H, д., N-CH'-Ph,  $J = 15$ ), 7.03-7.77 (10H, м., Ar), 8.23 (1H, уш. с., NH)

Найдено, %: C 78.28, H 5.46, N 16.79.  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4$ . Вычислено, %: C 78.11, H 5.33, N 16.57.

**1-Бензил-2-дицианометилен-5-(2-метил-1H-индол-3-ил)пирролидин (34c)**

Белые кристаллы. Выход 68%.  $T_{\text{пл}}$  146-148°C. ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3450 (NH), 2250 (CN)

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.11 (3H, с., Ind-CH<sub>3</sub>), 2.43-2.45 (2H, м., 4-H<sub>2</sub>), 3.14-3.16 (1H, м., 3-H), 3.33-3.35 (1H, м., 3-H'), 4.06 (1H, д., N-CH-Ph,  $J = 15$ ), 5.15-5.17 (1H, м., H-5) 5.46 (1H, д., N-CH'-Ph,  $J = 15$ ), 7.11 – 7.47 (9H, м., Ar), 8.53 (1H, уш. с., NH)

Найдено, %: C 78.22, H 5.36, N 16.09.  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4$ . Вычислено, %: C 78.41, H 5.68, N 15.91.

**1-Бензил-2-дицианометилен-5-(1-метил-(2-п-толил)индол-3-ил)пирролидин (34e)**

Белые кристаллы. Выход 68 %.  $T_{\text{пл}}$  159-162 °C. ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2260 (CN)

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.35-2.37 (2H, м., 4-H<sub>2</sub>), 2.44 (3H, с, Tol-CH<sub>3</sub>), 3.04-3.06 (1H, м., 3-H), 3.20-3.22 (1H, м., 3-H'), 3.61 (3H, с., N-CH<sub>3</sub>), 4.12 (1H, д., N-CH-Ph,  $J = 15$ ), 5.05-5.07 (1H, м., 5-H) 5.46 (1H, д., N-CH'-Ph,  $J = 15$ ), 7.05-7.39 (13H, м., Ar)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 21.3 (Tol-CH<sub>3</sub>), 27.7 (4-C), 30.8 (3-C), 35.3 (N-CH<sub>3</sub>), 47.8 (N-CH<sub>3</sub>), 65.2 (5-C), 108.1, 108.3, 109.9, 110.2, 118.3, 120.9, 122.7, 126.1, 127.1, 127.5 (2C), 127.9, 128.9 (2C), 129.0, 129.4 (2C), 130.1, 130.4, 134.4, 139.2, 140.1, 145.1 (12C, Ph; 8C, Ind; 2C, C $\equiv$ N; 1C, N-C=C), 169.9 (N-C=C)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.8 (2'-C), 29.7 (4-C), 33.8 (N-CH<sub>3</sub>), 46.1 (3-C), 47.9 (N-CH<sub>2</sub>Ph), 61.9 (5-C), 107.2, 109.4, 110.0, 120.1, 121.6, 127.3 (2C), 127.8, 128.3, 128.9(2C), 134.3, 136.9, 140.5, 154.8 (6C, Ph; 8C, Ind; 1C, N-C=C), 164.3 (N-C=C)

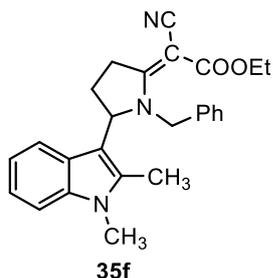
Найдено, %: C 81.19, H 6.18, N 12.46.  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4$ . Вычислено, %: C 81.45, H 5.88, N 12.67.

**1-Бензил-2-дицианометилен-5-(1,2-диметилиндол-3-ил)пирролидин (34f)**

Белые кристаллы. Выход 73 %.  $T_{\text{пл}}$  137-139 °C. ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2260 (CN)

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.07 (3H, с., Ind-CH<sub>3</sub>), 2.38-2.40 (2H, м., 4-H<sub>2</sub>), 3.14-3.16 (2H, м., 3-H<sub>2</sub>), 3.71 (3H, с., N-CH<sub>3</sub>), 3.96 (1H, д., CH-Ph,  $J = 15$ ), 5.10-5.11 (1H, м, H-5), 5.55 (1H, д., CH'-Ph,  $J = 15$ ), 7.05 – 7.39 (9H, м., Ar)

Найдено, %: C 78.71, H 6.26, N 15.09.  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4$ . Вычислено, %: C 78.69, H 6.01, N 15.30.

**1-Бензил-5-(1,2-диметилиндол-3-ил)-2-карбэтоксицианометиленипирролидин****(35f)**

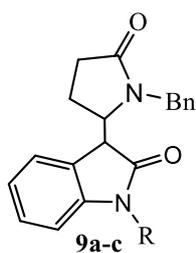
К раствору 350 мг (0.73 ммоль) 1-бензил-2-(1,2-диметилиндол-3-ил)-5-(метилтио)-3,4-дигидро-пирролидинийиодида **31f** и 83 мг (0.73 ммоль) цианоуксусного эфира в 15 мл абсолютного хлористого метилена прибавляли 2 эквивалента (0,2 мл) триэтиламина и перемешивали в течение ~6 ч. После окончания реакции (ТСХ-

контроль, бензол – этилацетат, 3:1) смесь промывали несколько раз водой и сушили над сульфатом натрия. Растворитель упаривали в вакууме, дальнейшую очистку проводили методом флеш-хроматографии на сухой колонке (элюент – бензол). Выход 85 мг (45%) 1-бензил-5-(1,2-диметилиндол-3-ил)-2-(карбэтоксицианометиленипирролидина с  $t_{пл}$  176–178 °С.

ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2250 (CN), 1760 (COOEt)

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.38 (3H, т., O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$ ); 2.06 (3H, с., Ind-CH<sub>3</sub>), 2.34-2.36 (2H, м., 4-H<sub>2</sub>), 3.36-3.38 (1H, м., 3-H), 3.69 (3H, с., N-CH<sub>3</sub>), 3.84-3.86 (1H, м., 3-H'), 3.98 (1H, д., N-CH-Ph,  $J = 15$ ), 4.24 (2H, к, O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7$ ), 5.00-5.02 (1H, м., 5-H), 5.89 (1H, д., N-CH'-Ph,  $J = 15$ ), 7.06-7.36 (9H, м., Ar)

Найдено, %: С 75.46, Н 6.74 N 9.89. C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 75.54, Н 6.55, N 10.19

**Общие методики получения (3-(1-Бензил-2-оксопирролидин-5-ил)-1,3-дигидро-****1H-индол-2-онов (9a-c)**

**Метод А:** К раствору 1 ммоль 1-бензил-5-гидрокси-пирролидин-2-она **2** и 1 ммоль оксиндола в 15 мл метанола добавляли 0.2 ммоль MeONa, и смесь кипятили в течение 5 ч. Растворитель отгоняли, добавляли 5 мл воды, экстрагировали хлороформом (3x5 мл). Объединенные органические фракции сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель

отгоняли в вакууме, образовавшееся масло растирали с эфиром или смесью эфира со спиртом. Образовавшиеся кристаллы очищали перекристаллизацией из бензола.

**Метод Б:** К раствору 1 ммоль оксиндола в 10 мл хлороформа добавляли 1 г прокаленной основной окиси алюминия, содержащей 20% KF. Хлороформ отгоняли до получения сухого порошка. Далее, добавляли 1 ммоль 1-бензил-5-гидрокси-пирролидин-2-она **2**, суспендированного в 50 мл бензола. Реакционную смесь перемешивали при кипячении до полного исчезновения исходного (ТСХ-контроль). раствор декантировали, твердую

фазу дополнительно промывали хлороформом (2x100 мл). Объединенные вытяжки упаривали в вакууме, сухой остаток перекристаллизовывали из смеси этилового спирта с диэтиловым эфиром.  $R_f \sim 0.5$  (хлороформ-метанол 10:1).

**3-(1-Бензил-2-оксопирролидин-5-ил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он (9a)**

Выход: 24% (А), 36% (Б). Белый порошок.  $T_{пл}$  205-207°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$  (ваз. м.): 1670, 1705 (C=O), 3190 (N-H)

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.29-1.41 (1H, м., 4-H), 1.91-2.12 (2H, м., 4-H'), 3-Н), 2.15-2.35 (1H, м., 3-H'), 3.86 (1H, уш. с., 3'-H), 4.15 (1H, д., N-CH-Ph,  $J = 14.8$ ), 5.04-5.11 (1H, м., 5-H), 5.26 (1H, д., N-CH'-Ph,  $J = 14.9$ ), 6.89 (1H, уш. д., Ar,  $J = 7.9$ ), 6.97-7.11 (2H, м., Ar), 7.25-7.44 (6H, м., Ar), 8.01 (1H, уш. с., NH)

Спектр ЯМР  $^{13}C$  ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 28.94 (4-C), 29.47 (3-C), 46.58 (N-CH $_2$ -Ph), 53.09 (5-C), 56.92 (3'-C), 109.61, 121.54, 124.34, 125.44, 127.41, 127.81, 128.45 (2C), 128.66 (2C), 136.66, 143.43 (6C, Ph; 6C, Ind), 174.38, 176.07 (2C, C=O)

Найдено, %: С 74.13, Н 6.07, N 8.93.  $C_{19}H_{18}N_2O_2$ . Вычислено, %: С 74.49, Н 5.92, N 9.14.

**3-(1-Бензил-2-оксопирролидин-5-ил)-1-метил-1,3-дигидро-1H-индол-2-он (9b)**

Выход: 49% (Б). Белый порошок.  $T_{пл} = 172-176^\circ C$ . ИК-спектр, (ваз. м.)  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1666, 1702 (C=O)

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.91-1.97 (1H, м, 4-H), 2.01-2.10 (1H, м, 4-H'), 2.26-2.32 (1H, м., 3-H), 2.44-2.53 (1H, м., 3-H'), 3.26 (3H, с., N-CH $_3$ ), 3.76 (1H, м., 3'-H), 4.08 (1H, д., N-CH-Ph,  $J = 14.3$ ), 4.81 (1H, м, 5-H), 4.89 (1H, д., N-CH'-Ph,  $J = 14.5$ ), 6.92-7.01 (2H, м., Ar), 7.06-7.44 (6H, м., Ar), 7.53 (1H, д., 4-Ind,  $J = 7.6$ )

Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 25.47 (N-CH $_3$ ), 28.88 (4-C), 33.21 (3-C), 46.24 (N-CH $_2$ -Ph), 56.23 (5-C), 59.71 (3'-C), 108.94, 122.24, 124.09, 125.96, 127.55, 127.92 (2C), 128.69, 128.84 (2C), 135.95, 144.37 (6C, Ph; 6C, Ind), 174.81, 175.43 (2C, C=O)

Найдено, %: С 74.14, Н 6.11, N 8.93.  $C_{20}H_{20}N_2O_2$ . Вычислено, %: С 74.98, Н 6.29, N 8.74.

**3-[3-(1-Бензил-2-оксопирролидин-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил]пропанонитрил (9c)**

Выход: 22% (Б). Оранжевый порошок.  $T_{пл} = 194-196^\circ C$ . ИК-спектр, (ваз. м.)  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1675, 1706 (C=O), 2246 (CN)

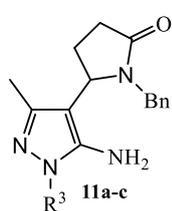
Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.95-2.01 (1H, м, 4-H), 2.06-2.12 (1H, м, 4-H'), 2.25-2.32 (1H, м., 3-H), 2.38-2.47 (1H, м., 3-H'), 3.72 (1H, м., 3'-H), 2.88-2.93 (2H, т., CH $_2$ -CN,  $J = 6.9$ ), 4.02, 4.02-4.07 (3H, м., N-CH-Ph, N-CH $_2$ ), 4.87 (1H, м, 5-H), 4.91 (1H, д.,

$N-\underline{CH}'-\text{Ph}$ ,  $J = 14.7$ ), 6.91-6.99 (2H, м., Ar), 7.13-7.51 (6H, м., Ar), 7.64 (1H, д., 4-Ind,  $J = 7.6$ )

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 15.24 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CN}$ ), 29.24 (4-C), 31.86 (3-C), 36.13 ( $N-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 45.71 ( $N-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{Ph}$ ), 60.03 (5-C), 61.54 (3'-C), 107.52, 118.34, 121.48, 124.55, 126.16, 127.64, 128.01, 128.51(2C), 128.82 (2C), 139.24, 147.12 (6C, Ph; 6C, Ind; 1C,  $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 171.96, 173.52 (2C,  $\text{C}=\text{O}$ )

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  360.4287. Вычислено: 360.4291  
 $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$

**Общая методика получения 5-(5-амино-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-бензилпирролидин-2-онов (11a-c)**



Растворили эквимолярные количества 1-бензил-5-гидрокси-пирролидин-2-она **2** и аминопиразола в хлороформе. При перемешивании добавляли несколько капель (10 mol. %) эфирата трехфтористого бора. Реакционную смесь перемешивали от двух до пяти часов, затем оставляли на ночь при комнатной температуре (ТСХ контроль). Образовавшийся раствор с небольшим количеством легкого бесцветного осадка пропускали через тонкий слой силикагеля для отделения от солеобразных примесей (элюент – хлороформ). После этого растворитель отгоняли. Продукт выделяли при помощи флэш-хроматографии на «сухой» колонке (силикагель, 5/40  $\mu\text{m}$ , гексан – этилацетат в градиенте 25:1  $\rightarrow$  1:1).

**5-(5-Амино-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)-1-бензилпирролидин-2-он (11a)**

Выход: 72%, Желтое масло.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.89 (3H, с., 3'- $\text{CH}_3$ ), 2.07-2.15 (2H, м, 4- $\text{H}_2$ ), 2.30-2.47 (2H, м., 3- $\text{H}_2$ ), 3.46-3.49 (1H, д.,  $N-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{Ph}$ ,  $J = 14.8$ ), 4.88-5.02 (2H, уш.с.,  $\text{NH}_2$ ) 5.06-5.12 (1H, м., 5- $\text{H}$ ), 5.08-5.15 (1H, д.,  $N-\underline{\text{C}}\text{H}'-\text{Ph}$ ,  $J = 14.7$ ), 6.90-7.55 (10H, м., Ar)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMCO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 13.95 (3'- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 28.93 (4-C), 34.22 (3-C), 48.11 ( $N-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{Ph}$ ), 60.07 (5-C), 98.88 (4'-C), 121.91 (3C), 126.90, 127.46, 127.54, 128.04 (3C), 128.27, 138.54, 144.25, 146.12, 150.93 (12C, Ph; 2C, Pirazol), 173.24 ( $\text{C}=\text{O}$ )

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  347.4326. Вычислено: 347.4337  
 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %); 346  $[\text{M}]^+$  (24), 289 (6), 255 (33), 211 (11), 199 (4), 173 (100), 91 (42), 77 (100)

**5-(5-Амино-1-бензил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-бензилпирролидин-2-он (11b)**

Выход: 62%, Желтое масло.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.73 (3H, с., 3'- $\text{CH}_3$ ), 2.02-2.10 (2H, м, 4- $\text{H}_2$ ), 2.21-2.47 (2H, м., 3- $\text{H}_2$ ), 3.69-3.74 (1H, д., 1-N- $\text{CH}_2$ -Ph,  $J = 14.8$ ), 4.60-4.64 (1H, м., 5- $\text{H}$ ), 4.96 (2H, с., 1'-N- $\text{CH}_2$ -Ph), 4.87-4.98 (2H, уш.с.,  $\text{NH}_2$ ) 5.14-5.17 (1H, д., 1-N- $\text{CH}'$ -Ph,  $J = 14.9$ ), 7.03-7.62 (10H, м., Ph)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.01 (3'- $\text{C}$ ), 28.91 (4- $\text{C}$ ), 34.52 (3- $\text{C}$ ), 48.16 (N- $\text{CH}_2$ -Ph), 54.04 (N- $\text{CH}_2$ -Ph), 67.57 (5- $\text{C}$ ), 97.27 (4'- $\text{C}$ ), 125.34, 126.90, 127.46, 127.54 (2C), 128.34 (2C), 128.92 (3C), 135.94, 138.54, 141.69, 142.27 (12C, Ph; 2C, Pirazol), 171.86 (C=O)

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  361.4594. Вычислено: 361.4603  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$

**3-[5-Амино-4-(1-бензил-2-оксопирролидин-5-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропанонитрил (11c)**

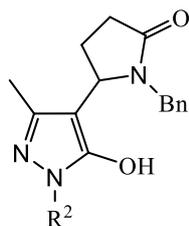
Выход: 54%, Желтое масло

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.75 (3H, с., 3'- $\text{CH}_3$ ), 2.04-2.18 (2H, м., 4- $\text{H}_2$ ), 2.23-2.45 (2H, м., 3- $\text{H}_2$ ), 2.88-2.93 (2H, т.,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $J = 6.5$ ), 3.65-3.74 (1H, д., N- $\text{CH}_2$ -Ph,  $J = 14.8$ ), 4.19-4.23 (2H, т., N- $\text{CH}_2$ ,  $J = 6.5$ ), 4.84-4.90 (1H, м., 5- $\text{H}$ ), 4.92-5.01 (2H, уш.с.,  $\text{NH}_2$ ), 4.99-5.06 (1H, д., N- $\text{CH}'$ -Ph,  $J = 14.7$ ), 7.18-7.39 (5H, м., Ph)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.08 (3'- $\text{C}$ ), 15.98 ( $\text{CH}_2\text{-CN}$ ), 29.67 (4- $\text{C}$ ), 34.17 (3- $\text{C}$ ), 39.46 (N- $\text{CH}_2$ ), 47.37 (N- $\text{CH}_2$ -Ph), 56.18 (5- $\text{C}$ ), 99.03 (4'- $\text{C}$ ), 119.63, 126.90, 128.06 (2C), 128.87 (2C), 136.73, 144.25, 146.12 (12C, Ph; 2C, Pirazol; 1C,  $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 173.57 (C=O)

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  324.3987. Вычислено: 324.4004  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$

**Общая методика получения 1-бензил-5-(5-гидрокси-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-2-онов (10 а-с)**



Раствор 1 ммоль пиразолонна **2** в 10 мл абсолютного этанола добавляли к 1 г носителя смесь встряхивали. Этанол отгоняли в вакууме, добавляли раствор 1 ммоль 1-бензил-5-гидрокси-пирролидин-2-она **2** суспендированного в 50 мл бензола. Реакционную смесь перемешивали при кипячении до полного исчезновения исходного (ТСХ-контроль). Раствор декантировали, твердую фазу дополнительно промывали хлороформом (2x100 мл).

Объединенные вытяжки упаривали в вакууме, сухой остаток перекристаллизовывали из смеси этилового спирта с диэтиловым эфиром.

**1-Бензил-5-(5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-2-он**  
**(10a)**

Адсорбент: NaOH/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5%). Выход: (28%), Желтый порошок. T<sub>пл</sub> = 111-113°C. ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1644 (C=O), 3000-3400 (OH)

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д. *J*, Гц: 1.68 (3H, с., 3'-CH<sub>3</sub>), 2.01-2.05 (2H, м., 4-H<sub>2</sub>), 2.21-2.41 (2H, м., 3-H<sub>2</sub>), 3.68 (1H, д., N-CH-Ph, *J* = 14.0), 4.34 (1H, м., 5-H), 4.60 (1H, д., N-CH'-Ph, *J* = 14.3), 6.81 (1H, т., п-Ph, *J* = 7.1), 7.17-7.30 (8H, м., Ph, OH), 8.11 (2H, д., Ph, *J* = 7.8)

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.: 14.41 (3'-CH<sub>3</sub>), 25.69 (4-C), 31.76 (3-C), 43.42 (N-CH<sub>2</sub>Ph), 54.37 (5-C), 92.10 (4'-C), 117.87 (2C), 121.15, 127.46, 128.11 (2C), 129.04 (2C), 129.36 (2C), 138.84, 143.20, 147.25, 154.62 (12C, Ph; 2C, Pirazol), 174.44 (C=O)

Найдено, %: C 73.11, H 6.02, N 11.52. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> Вычислено, %: C 72.60, H 6.09, N 12.10

**1-Бензил-5-(1-бензил-5-гидрокси-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-2-он**  
**(10b)**

Адсорбент: флорисил. Выход: 37%, Белый порошок T<sub>пл</sub> = 138-140°C. ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1626 (C=O), 2800-3300 (OH)

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д. *J*, Гц: 1.57 (3H, с., 3'-CH<sub>3</sub>), 1.91-1.97 (1H, м., 4-H), 2.01-2.10 (1H, м., 4-H'), 2.26-2.32 (1H, м., 3-H), 2.44-2.53 (1H, м., 3-H'), 3.62 (1H, д., 1-N-CH-Ph, *J* = 14.0), 4.21 (1H, м., 5-H), 4.89 (1H, д., 1-N-CH'-Ph, *J* = 14.3), 5.03 (1H, д., 1'-N-CH-Ph, *J* = 13.3), 5.17 (1H, д., 1'-N-CH'-Ph, *J* = 13.3), 6.77 (1H, т., п-Ph, *J* = 7.3), 7.22-7.99 (10H, м., Ph, OH)

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.: 14.33 (3'-CH<sub>3</sub>), 28.11 (4-C), 33.31 (3-C), 43.42 (N-CH<sub>2</sub>Ph), 51.35 (N-CH<sub>2</sub>Ph), 56.32 (5-C), 96.52 (4'-C), 118.22, 119.03, 122.33, 127.16, 128.11 (2C), 128.82 (2C), 130.52, 131.11, 139.92, 141.63, 148.24, 155.38 (12C, Ph; 2C, Pirazol), 173.18 (C=O)

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> 384.4277. Вычислено: 384.4268 C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

**3-[4-(1-Бензил-2-оксопирролидин-5-ил)-5-гидрокси-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропаноннитрил (10c)**

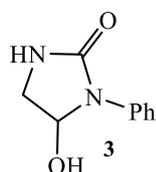
Адсорбент: полиамид. Выход: 21%. Оранжевый порошок. T<sub>пл</sub> = 180-182°C.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.61 (3H, с., 3'- $\text{CH}_3$ ), 1.95-2.01 (1H, м., 4-H), 2.06-2.12 (1H, м., 4-H'), 2.25-2.32 (1H, м., 3-H), 2.38-2.47 (1H, м., 3-H'), 3.53-3.59 (2H, т.,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $J = 6.8$ ), 4.02 (1H, д., 1-N- $\text{CH}$ -Ph,  $J = 14.0$ ), 4.16-4.21 (2H, т.,  $\text{NCH}_2$ ,  $J = 6.8$ ), 4.28 (1H, м., 5-H), 4.51 (1H, д., 1-N- $\text{CH}'$ -Ph,  $J = 14.3$ ), 6.89 (1H, т., п-Ph,  $J = 7.0$ ), 7.09-7.24 (5H, м., Ph)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 15.11 (3'- $\text{CH}_3$ ), 15.28 ( $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 29.54 (4-C), 33.44 (3-C), 41.23 (N- $\text{CH}_2$ ), 45.14 (N- $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 58.09 (5-C), 96.78 (4'-C), 114.93, 118.26, 126.52, 128.32 (2C), 129.04 (2C), 139.77, 152.48 (6C, Ph; 2C, Pirazol; 1C,  $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 176.11 (C=O)

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+ 325.3842$ . Вычислено: 325.3851  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$

### Получение производных имидазолидин-2-онов

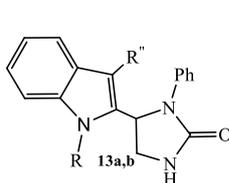
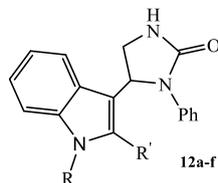


**5-Гидрокси-1-фенилимидазолидин-2-он (3)** получали по методике: [227].

Выход 66%.  $T_{\text{пл.}}$  112–114°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1700 (C=O)

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 3.08 (1H, д., 4-H,  $J = 10.1$ ), 3.58-3.62 (1H, м., 4-H'), 5.58-5.62 (1H, д.д., 5-H,  $J = 7.0$ ,  $J = 7.2$ ), 6.42 (1H, д., OH,  $J = 8.2$ ), 6.95-7.05 (2H, д., Ph,  $J = 7.2$ ), 7.24-7.30 (2H, м., Ph), 7.35 (1H, с., NH), 7.60 (2H, д., Ph,  $J = 8.8$ )

### Общая методика получения 5-(индол-3/2-ил)имидазолидин-2-онов (12a-f) и (13a,b)



Растворили 1 ммоль 5-Гидрокси-1-фенилимидазолидин-2-он **3** и 1 ммоль индола в 10 мл сухого тетрагидрофурана. При перемешивании добавляли несколько капель (1–10 мол.%) эфирата

трехфтористого бора. Реакционную смесь перемешивали от получаса до нескольких часов, затем оставляли на ночь при комнатной температуре (ТСХ контроль). В случае выпадения осадка его отфильтровывали, промывали последовательно хлороформом, спиртом, эфиром и высушивали. В противном случае образовавшийся раствор с небольшим количеством легкого бесцветного осадка пропускали через тонкий слой силикагеля для отделения от солеобразных примесей (элюент хлороформ). После этого растворитель отгоняли, к образовавшемуся маслу добавляли ~5 мл эфира и растирали до образования мелкокристаллического осадка. Осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из этилового спирта.

### 1-Фенил-5-(1H-индол-3-ил)имидазолидин-2-он (12a)

Белые кристаллы. Выход 30%.  $T_{\text{пл.}}$  244°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1680 (C=O), 3350 (NH)

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 3.35-3.37 (1H, м., 4-H), 3.84-3.88 (1H, м., 4-H'), 5.72 (1H, д.д., 5-H,  $J = 6.2$ ,  $J = 9.2$ ), 6.87 (1H, т., п-Ph,  $J = 7.3$ ), 6.95 (1H, с., NH<sub>imid</sub>), 6.97-7.00 (1H, м., Ar), 7.06-7.08 (1H, м., Ar), 7.13-7.15 (2H, м., Ar), 7.31 (1H, с., 2-Ind), 7.33-7.34 (1H, д., Ar,  $J = 7.66$ ), 7.46-7.47 (2H, д., Ar,  $J = 8.0$ ), 7.62-7.63 (1H, д., Ar,  $J = 7.6$ ), 10.87 (1H, с., NH<sub>ind</sub>)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 45.80 (4-C), 53.86 (5-C), 112.25, 114.58, 119.15, 119.34, 120.88 (2C), 121.70, 122.67, 124.57, 125.46, 128.42 (2C), 137.28, 140.22 (14 C, Ar), 159.62 (C=O)

Найдено, %: C 71.41, H 5.46, N 14.23.  $2\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}\times\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 71.31, H 5.63, N 14.68. Масс спектр,  $m/z$ : 277 [M]<sup>+</sup>.

### **1-Фенил-5-(1-метилиндол-3-ил)имидазолидин-2-он (12b)**

Белые кристаллы. Выход 25%.  $T_{\text{пл}}$  233°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1695 (C=O), 3000-3200 (NH)

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 3.30 (1H, м., 4-H), 3.68 (3H, с., N-CH<sub>3</sub>), 3.82 (1H, т., 4-H',  $J = 9.0$ ), 5.71 (1H, д.д., 5-H,  $J = 6.1$ ,  $J = 9.2$ ), 6.87 (1H, т., п-Ph,  $J = 7.36$ ), 7.01-7.03 (1H, м., Ind), 7.11-7.16 (1H, м., Ind; 2H, м., м-Ph), 7.33 (1H, с., 2-Ind), 7.35-7.37 (1H, д., Ind,  $J = 7.7$ ), 7.46-7.47 (2H, д., о-Ph,  $J = 8.0$ ), 7.61-7.62 (1H, д., Ind,  $J = 7.7$ )

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 32.79 (N-CH<sub>3</sub>), 45.63 (4-C), 53.17 (5-C), 110.51, 113.47, 119.34, 119.51, 120.60 (2C), 121.86, 122.68, 125.59, 128.52 (2C), 128.83, 137.50, 139.86 (14 C, Ar), 159.50 (C=O)

Найдено, %: C 71.77, H 5.72, N 13.63.  $2\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}\times\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 71.98, H 6.04, N 13.99. Масс спектр,  $m/z$ : 291 [M]<sup>+</sup>.

### **1-Фенил-5-(2-метил-1H-индол-3-ил)имидазолидин-2-он (12d)**

Белый порошок. Выход 28%.  $T_{\text{пл}}$  275°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1681 (C=O), 3240 (NH)

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.41 (3H, с., 2'-CH<sub>3</sub>), 3.34 (1H, м., 4-H), 3.76 (1H, м., 4-H'), 5.72 (1H, м., 5-H), 6.84-6.87 (1H, м., п-Ph), 6.90-6.92 (1H, м., Ind), 6.95 (1H, м., Ind), 7.11-7.16 (2H, т., м-Ph,  $J = 7.8$ ), 7.19-7.20 (1H, д., Ind,  $J = 7.9$ ), 7.33-7.34 (2H, д., о-Ph,  $J = 8.0$ ), 7.48-7.50 (1H, д., Ind,  $J = 7.9$ ), 10.88 (1H, с., NH<sub>ind</sub>)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 11.71 (2'-CH<sub>3</sub>), 44.86 (4-C), 52.53 (5-C), 109.21, 111.13, 118.28, 119.12, 120.81, 120.86, 122.81, 128.39 (4C), 133.79, 135.62, 139.74 (14 C, Ar), 159.52 (C=O)

Найдено, %: С 74.51, Н 6.27, N 14.32.  $C_{18}H_{17}N_3O$ . Вычислено, %: С 74.20, Н 5.88, N 14.32.  
Масс-спектр,  $m/z$ : 291  $[M]^+$ .

**1-Фенил-5-(1,2-диметилиндол-3-ил)имидозолидин-2-он (12e)**

Белый порошок. Выход 19%;  $T_{пл.}$  278°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1699 (C=O), 3100-3200 (NH)

Спектр ЯМР  $^1H$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.45 (3H, с., 2'- $\underline{CH}_3$ ), 3.30-3.34 (1H, м., 4-H), 3.58 (3H, с., N- $\underline{CH}_3$ ), 3.78-3.82 (1H, м., 4-H'), 5.76-5.80 (1H, м., 5-H), 6.84-6.86 (1H, м., п-Ph), 6.94-6.96 (1H, м., Ind), 7.02-7.04 (1H м., Ind), 7.11-7.13 (2H, м., м-Ph), 7.30-7.33 (1H, м., Ind; 2H, о-Ph), 7.51 (1H, д., Ind,  $J = 7.9$ )

Спектр ЯМР  $^{13}C$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 10.33 (2'- $\underline{CH}_3$ ), 29.67 (N- $\underline{CH}_3$ ), 44.97 (4-C), 52.80 (5-C), 109.30, 109.84, 118.42, 119.41(2C), 120.91(2C), 122.85, 128.83 (3C), 135.54, 137.01, 139.74 (14 C, Ar), 159.89 (C=O)

Найдено, %: С 73.18, Н 6.07, N 13.32.  $2C_{19}H_{19}N_3O \times H_2O$ . Вычислено, %: С 72.59, Н 4.41, N 13.37. Масс-спектр,  $m/z$ : 305  $[M]^+$ .

**1-Фенил-5-(2-*n*-толил-1*H*-индол-3-ил)имидозолидин-2-он (12с)**

Белые кристаллы. Выход 32%.  $T_{пл.}$  317°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1684 (C=O), 3200-3300 (NH)

Спектр ЯМР  $^1H$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.42 (3H, с., *Tol*- $\underline{CH}_3$ ), 3.54-3.58, (1H, м., 4-H), 4.01-4.06 (1H, м., 4-H'), 5.59-5.63 (1H, м., 5-H), 6.77-6.79 (1H, м., п-Ph), 6.94-7.08 (4H, м., Ph; 1H, м., Ind), 7.02-7.04 (1H, м., Ind), 7.21 (1H, м., Ph), 7.28-7.31 (1H, м., Ind), 7.38-7.46 (4H, м., Tol), 7.57-7.59 (1H, м., Ind), 11.32 (1H, с.,  $NH_{ind}$ )

Спектр ЯМР  $^{13}C$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 21.34 (*Tol*- $\underline{CH}_3$ ), 44.93 (4-C), 52.85 (5-C), 109.79, 111.96, 119.47, 119.65, 120.32 (2C), 121.95, 122.60, 128.26 (3C), 129.03 (2C), 129.42 129.93 (2C), 136.59, 137.59, 138.13, 139.63 (20 C, Ar), 159.40 (C=O)

Найдено, %: С 74.27%, Н 5.69, N 10.70.  $C_{24}H_{23}N_3O$ . Вычислено, %: С 74.78, Н 6.01, N 10.90.  
Масс-спектр,  $m/z$ : 367  $[M]^+$ .

**1-Фенил-5-(1-метил-2-*n*-толилиндол-3-ил)имидозолидин-2-он (12f)**

Белые кристаллы. Выход 28%.  $T_{пл.}$  183°C. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1701 (C=O) 3000-3200 (NH)

Спектр ЯМР  $^1H$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.45 (3H, с., *Tol*- $\underline{CH}_3$ ), 3.43-3.45, (1H, м., 4-H), 3.49 (3H, с., N- $\underline{CH}_3$ ), 3.88-3.91 (1H, м., 4-H'), 5.19 (1H, м., 5-H), 6.80-6.82 (1H, м., п-Ph),

7.00-7.06 (2H, м., Ph; 2H, м., Tol; 1H, м., Ind), 7.13-7.16 (1H, м., Ind), 7.31-7.33 (2H, м., Ph), 7.41-7.45 (1H, м., Ind; 2H м., Tol), 7.60-7.62 (1H, м., Ind)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 21.40 (*Tol*- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 30.57 (*N*- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 45.30 (4- $\text{C}$ ), 54.45 (5- $\text{C}$ ), 109.57, 110.16, 119.75, 119.99, 122.01, 122.39, 123.83, 125.12, 127.70, 128.20 (4 $\text{C}$ ), 129.34 (2 $\text{C}$ ), 130.39, 137.36, 138.38, 138.91, 140.09 (20  $\text{C}$ , Ar), 160.17 ( $\text{C}=\text{O}$ )

Найдено, %: С 78.44, Н 6.02, N 10.65.  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 78.71, Н 6.08, N 11.02. Масс-спектр,  $m/z$ : 381  $[\text{M}]^+$ .

### **1-Фенил-5-(3-метил-1H-индол-2-ил)имидозолидин-2-он (13a)**

Белые кристаллы. Выход 11%.  $T_{\text{пл}}$ . 201°C.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.32 (3H, с., 3'- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 3.87-3.91 (1H, т., Н-4,  $J = 8.2$ ), 4.22 (1H, т., Н-4',  $J = 9.2$ ), 5.04 (1H, с.,  $\text{NH}_{\text{imid}}$ ), 5.24 (1H, д.д., 5-Н,  $J = 7.8$ ,  $J = 9.5$ ), 7.09 (1H, т., Ar,  $J = 7.8$ ), 7.14 (1H, м., Ar,  $J = 7.5$ ), 7.22 (1H, д.д., Ar,  $J = 7.0$ ,  $J = 8.0$ ), 7.31-7.37 (3H, м., Ar), 7.52-7.55 (3H, м., Ar), 8.46 (1H, с.,  $\text{NH}_{\text{ind}}$ ).

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  292.3551. Вычислено: 292.3551  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$

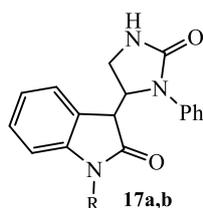
### **1-Фенил-5-(1,3-диметилиндол-2-ил)имидозолидин-2-он (13b)**

Белые кристаллы. Выход 19%.  $T_{\text{пл}}$ . 211°C.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.38 (3H, с., 3'- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 3.83 (3H, с., *N*- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 4.05 (1H, т., Н-4,  $J = 9.0$ ), 4.29 (1H, т., Н-4',  $J = 9.8$ ), 4.95 (1H, с.,  $\text{NH}_{\text{imid}}$ ), 5.43 (1H, д.д., 5-Н,  $J = 8.6$ ,  $J = 9.7$ ), 7.09-7.14 (2H, м., Ar), 7.25-7.32 (2H, м., Ar), 7.38 (2H, т., Ph,  $J = 7.8$ ), 7.56 (1H, д., Ar,  $J = 7.8$ ), 7.60 (1H, д., Ar,  $J = 8.1$ )

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  306.3822. Вычислено: 306.3817  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$

### **Общая методика получения 3-(2-оксо-1-фенилимидазолидин-5-ил)-1,3-дигидроиндол-2-онов (17a,b)**



К раствору 1 ммоль оксиндола в 10 мл хлороформа добавляли 1 г прокаленной основной окиси алюминия, содержащей 20% KF. Хлороформ отгоняли до получения сухого порошка. Далее, добавляли 1 ммоль 5-Гидрокси-1-фенилимидазолидин-2-она **3**, суспендированного в 50 мл бензола и каплю воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного исчезновения исходного (ТСХ-контроль). раствор декантировали, твердую фазу дополнительно промывали хлороформом (2x100 мл) и ТГФ

(2x40 мл). Объединенные вытяжки упаривали в вакууме, продукт выделяли при помощи флэш-хроматографии на «сухой» колонке (силикагель, 5/40  $\mu\text{m}$ , система хлороформ-метанол в градиенте 50:1 $\rightarrow$ 1:1), собирали фракцию с  $R_f \sim 0.4$  (хлороформ-метанол 10:1).

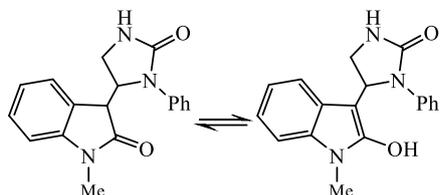
### **3-(2-Оксо-1-фенилимидазолидин-5-ил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он (17a)**

Выход: 13%. Масло. ИК-спектр (ваз. м.),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1689, 1716 (C=O), 3250 (N-H)

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 3.81-3.99 (2H, м., 4-H<sub>2</sub>), 3.96-4.00 (1H, м., 3'-H), 6.16 (1H, м., 5-H), 6.99-7.07 (1H, уш.с., NH<sub>imidazol</sub>), 7.16-7.25, 7.33-7.49 (9H, м., Ar), 9.73 (1H, уш. с., NH<sub>ind</sub>)

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> 306.3017. Вычислено: 315.3018 C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

### **1-Метил-3-(2-оксо-1-фенилимидазолидин-5-ил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он (17b)**



Выход: 19%. Белый порошок.  $T_{\text{пл}} = 206^\circ\text{C}$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1673, 1709 (C=O), 2500-3000 (OH)

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 3.24 (3H, с., N-CH<sub>3</sub>), 3.72-3.85 (2H, м., 4-H<sub>2</sub>), 5.73-5.75 (1H, м., 5-H), 7.03-7.13

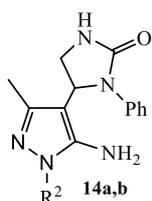
(2H, уш.с., OH; NH<sub>imidazol</sub>), 7.25-7.31, 7.39-7.52 (9H, м., Ar)

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 3.27 (3H, с., N-CH<sub>3</sub>), 3.59-3.62 (1H, д., 3'-H,  $J = 7.5$ ), 3.72-3.85 (2H, м., 4-H<sub>2</sub>), 4.08 (1H, д., 5-H,  $J = 15.1$ ), 7.03-7.13 (1H, уш.с., NH<sub>imidazol</sub>), 7.25-7.31, 7.39-7.52 (9H, м., Ar)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.: 25.87, 30.96 (2C, N-CH<sub>3</sub>), 45.23, 45.88 (2C, 4-C), 56.20, 56.84, 61.13 (3C, 5-C, 3'-C), 93.27 (3'-C), 109.16, 109.67, 118.64, 119.11, 119.27, 120.68, 121.54, 121.72, 122.93, 123.57, 124.92, 128.07 (2C), 128.22, 128.74 (2C), 128.92 (3C), 136.99, 137.55, 142.68, 142.86, 143.39, 146.22 (12C, Ph; 13C, Ind), 156.06, 159.12, 169.99 (3C, C=O)

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> 308.3551. Вычислено: 308.3545 C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

### **Общая методика получения 5-(5-Амино-3-метил-1-фенилпиразол-4-ил)имидазолидин-2-онов (14a,b)**



Растворяли эквимолярные количества 5-гидрокси-1-фенилимидазолидин-2-она и аминопиразола в ТГФ. При перемешивании добавляли несколько капель (10 mol. %) эфирата трехфтористого бора. Реакционную смесь перемешивали два часа, затем оставляли на ночь в холодильнике.

Образовавшийся раствор пропускали через тонкий слой силикагеля для отделения от

солеобразных примесей (элюент хлороформ). После этого растворитель отгоняли. Продукт выделяли при помощи флэш-хроматографии на «сухой» колонке (силикагель, 5/40  $\mu\text{m}$ , система хлороформ-метанол в градиенте 50:1 $\rightarrow$ 1:1), собирали фракцию с  $R_f \sim 0.35$  (хлороформ-метанол 10:1).

**5-(5-Амино-3-метил-1-фенилпиразол-4-ил)-1-фенилимидазолидин-2-он (14a)**

Выход: 27%, Масло.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.01 (3H, с., 3'- $\text{CH}_3$ ), 3.20-3.23 (1H, м, 4-H), 3.70-3.73 (1H, м, 4-H'), 4.92-5.12 (2H, уш.с.,  $\text{NH}_2$ ), 6.00-6.05 (1H, м., 5-H), 6.89-6.93 (1H, м., п-Ph), 7.01-7.57 (10H, м., Ph,  $\text{NH}_{\text{imidazol}}$ )

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 13.90 (3'- $\text{C}$ ), 45.11 (4-C), 54.61 (5-C), 99.05 (4'-C), 119.14, 121.76, 122.45 (2C), 125.10, 127.54, 127.76, 128.12 (3C), 135.07, 138.17, 144.21, 145.12, (12C, Ph; 2C, Pirazol), 159.22 (C=O)

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  334.4956. Вычислено: 334.4952  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$

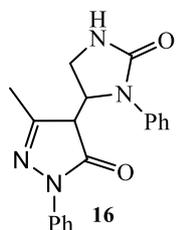
**5-(5-Амино-1-бензил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-фенилимидазолидин-2-он (14b)**

Выход: 21%, Масло.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.95 (3H, с., 3'- $\text{CH}_3$ ), 3.31-3.35 (1H, м, 4-H), 3.82-3.86 (1H, м, 4-H'), 4.73-5.08 (2H, уш.с.,  $\text{NH}_2$ ), 5.11 (1H, д., 1'-N- $\text{CH}$ -Ph,  $J = 14.1$ ), 5.21 (1H, д., 1'-N- $\text{CH}'$ -Ph,  $J = 14.1$ ), 5.81-5.85 (1H, м., 5-H), 6.87-6.92 (1H, т., п-Ph,  $J = 7.6$ ), 7.01-7.13 (5H, м., Ph) 7.35-7.48 (5H, м., Ph,  $\text{NH}_{\text{imidazol}}$ )

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  348.4220. Вычислено: 348.4218  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$

**5-Метил-4-(2-оксо-3-фенилимидазолидин-4-ил)-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (16)**



Растворили смесь 0.05 г (0.3 ммоль) 5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-она и 0.05 г (0.3 ммоль) 5-гидрокси-1-фенилимидазолидин-2-она в 10 мл. ТГФ, добавляли 0.5 г DEAE целлюлозы, интенсивно перемешивали.

Смесь оставляли на 24 ч при комнатной температуре в защищенном от света месте. Продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии на сухой колонке с силикагелем, собирая фракцию с  $R_f \sim 0.45$  (хлороформ-метанол 10:1)

Продукт выделен в смеси диастереомеров в соотношении 3:1. Желтое масло.

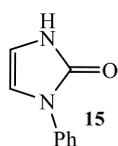
**мажорный диастереомер**

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.44 (3H, с., 3'- $\text{CH}_3$ ), 3.61 (1H, м., 4-H), 4.92 (1H, м., 4-H'), 5.02 (1H, м., 4'-H), 5.56 (1H, м., 5-H), 6.92-6.97 (1H, уш.с.,  $\text{NH}_{\text{imidazol}}$ ) 7.19 (1H, м., Ph), 7.29-7.34 (1H, м., Ph), 7.57-7.66 (3H, м., Ph), 7.57-7.66 (3H, м., Ph), 7.85 (2H, д., Ph,  $J = 7.8$ )

### минорный диастереомер

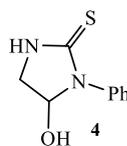
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.43 (3H, с., 3'- $\text{CH}_3$ ), 4.09 (1H, м., 4-H), 4.97 (1H, м., 4-H'), 5.01 (1H, м., 4'-H), 5.86 (1H, м., 5-H), 7.04-7.09 (1H, уш.с.,  $\text{NH}_{\text{imidazol}}$ ) 7.11 (1H, т., Ph,  $J = 7.8$ ), 7.17-7.20 (3H, м., Ph), 7.29-7.34 (3H, м., Ph), 7.51-7.54 (1H, м., Ph), 7.85 (2H, д., Ph,  $J = 7.8$ )

Также был выделен побочный **1-фенил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он (15)**



Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 6.41-6.48 (1H, м., 4-H), 6.53-6.60 (1H, м., 5-H), 7.26-7.32 (1H, м., Ph), 7.46 (2H, т., Ph,  $J = 7.7$ ), 7.59 (2H, д., Ph,  $J = 8.2$ ), 10.31 (1H, уш. с., NH)

### Получение производных имидазолидин-2-тионов



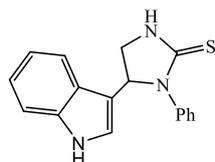
**5-Гидрокси-1-фенилимидазолидин-2-тион (4)** получали в инертной атмосфере, по методике: [227], описанной для **5-гидрокси-1-фенилимидазолидин-2-онов 3**. Выход 42%.  $T_{\text{пл}}$ . 84-85°C.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 3.22-3.25 (1H, д.д., 4-H,  $J = 2.6$ ,  $J = 9.0$ ), 3.22-3.25 (1H, д.д., 4-H',  $J = 4.1$ ,  $J = 7.5$ ), 5.58-5.62 (1H, д.д., 5-H,  $J = 2.6$ ,  $J = 7.5$ ), 6.74 (1H, уш. с., OH), 7.19-7.23 (1H, т., *p*-Ph,  $J = 7.9$ ), 7.32-7.36 (2H, м., Ph), 7.42-7.44 (2H, м., Ph), 8.73 (1H, с., NH)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 50.86 (4-C), 85.32 (5-C), 126.60, 127.85(2C), 128.64 (2C), 139.38, (6C, Ph), 180.73 (2C, C=S)

Найдено, %: C 55.73, H 5.19, N 14.23.  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$  Вычислено, %: C 55.65, H 5.19, N 14.42

### **5-(1H-Индол-3-ил) -фенилимидазолидинил-2-тион (19)**



Растворяли 0.1 г (0.5 ммоль) **5-гидрокси-1-фенилимидазолидин-2-тиона 4** и 0.06 г (0.5 ммоль) индола в 5 мл сухого тетрагидрофурана. Добавляли 1 г  $\text{SiO}_2$ , интенсивно перемешивали, после чего смесь

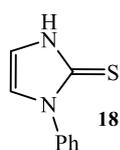
оставляли на 24 ч при комнатной температуре в защищенном от света месте. Продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии на сухой колонке с силикагелем (элюент – хлороформ). Продукт выделяли в смеси с **1-фенил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-тионом (18)**. Раскristаллизовывали из диэтилового эфира.

Белые кристаллы. Выход 5 мг (4%)

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.67-1.73 (1H, д.д., 4-H,  $J = 14.6$ ,  $J = 8.2$ ), 2.28-2.34 (1H, м., 4-H'), 3.68 (1H, т., 5-H,  $J = 6.5$ ), 7.01-7.08 (3H, м., Ar), 7.13-7.17 (1H, т., Ar,  $J = 7.8$ ), 7.19-7.22 (1H, м., Ar), 7.31-7.35 (2H, м., Ar), 7.41-7.61 (4H, м., Ar), 7.98 (1H, с., NH), 9.35 (1H, с., NH)

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  394.3942. Вычислено: 294.3952  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{S}$

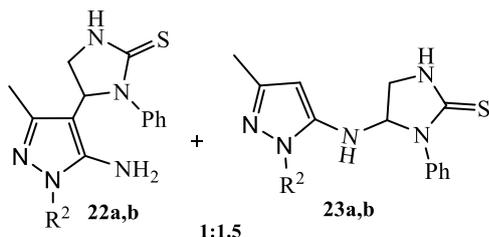
### 1-Фенил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-тион (18)



Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 6.42 (1H, т., 4-H,  $J = 2.7$ ), 6.53 (1H, т., 5-H,  $J = 2.7$ ), 7.26 (1H, т., п-Ph,  $J = 7.5$ ), 7.43 (2H, д.д., м-Ph,  $J = 8.4$ ,  $J = 7.5$ ), 7.57 (2H, д., о-Ph,  $J = 7.5$ ), 10.60 (1H, уш.с., NH)

### Взаимодействие 5-аминопиразолов с 5-гидрокси-1-фенилимидазолидин-2-тионом

#### 4 (общая методика)



Растворяют 1 ммоль **5-гидрокси-1-фенилимидазолидин-2-тиона 4** и 1 ммоль индола в 10 мл сухого тетрагидрофурана, добавляют 1 г прокаленной основной окиси алюминия, содержащей 5% KF, интенсивно перемешивали. Оставляли на при

комнатной температуре (ТСХ контроль) от 94 до 106 часов, периодически встряхивая. Продукт смывали с носителя хлороформом и пропускали через тонкий слой силикагеля для отделения от примесей. Получена смесь региоизомеров в соотношении 1.5:1. Общий выход 19% (**a**) и 11% (**b**). Смесь разделяли при помощи флэш-хроматографии на «сухой» колонке (силикагель, 5/40  $\mu\text{m}$ , элюент гексан-этилацетат в градиенте 25:1  $\rightarrow$  1:1) выделяли фракции с  $R_f = 0.5$  (**22a,b**) и  $R_f = 0.3$  (**23a,b**).

### 5-(5-Амино-3-метил-1-фенилпиразол-4-ил)-1-фенилимидазолидин-2-тион (22a)

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.24-1.27 (1H, д.д., 4-H,  $J = 14.2$ ,  $J = 8.4$ ), 1.89-1.92 (1H, м., 4-H'), 2.05 (3H, с., 3'- $\text{CH}_3$ ), 4.82-5.03 (2H, уш.с.,  $\text{NH}_2$ ) 5.25-5.27 (1H, м., 5-H), 6.87-6.93 (1H, т., Ph,  $J = 7.5$ ), 7.09-7.26 (7H, м., Ph, NH), 7.31-7.41 (2H, м., Ph), 7.52-7.55 (1H, т., Ph,  $J = 7.5$ )

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 13.82 (3'- $\text{CH}_3$ ), 52.83 (4-C), 64.12 (5-C), 99.96 (4'-C), 119.23, 120.84, 121.16 (2C), 123.90, 127.46, 128.04 (2C), 128.27 (2C), 135.82, 142.25, 145.14, 151.13 (12C, Ph; 2C, Pirazol), 182.26 ( $\text{C}=\text{S}$ )

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[M + H]^+$  350.4626. Вычислено: 350.4618  
 $C_{19}H_{19}N_5S$

**5-(5-Амино-1-бензил-3-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-1-фенилимидазолидин-2-тион (22b)**

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц 1.32-1.35 (1H, д.д., 4-H,  $J = 14.2$ ,  $J = 8.4$ ), 1.83-1.86 (1H, м., 4-H'), 1.98 (3H, с., 3'-CH<sub>3</sub>), 5.11-5.13 (1H, м., 5-H), 5.02 (2H, с., 1'-N-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.74-4.98 (2H, уш.с., NH<sub>2</sub>), 6.91-7.40 (11H, м., Ph; NH)

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[M + H]^+$  364.4891. Вычислено: 364.4884  
 $C_{20}H_{21}N_5S$

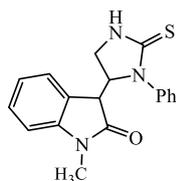
**5-[(3-Метил-1-фенилпиразол-5-ил)амино]-1-фенилимидазолидин-2-тион (23a)**

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.26 (3H, с., 3'-CH<sub>3</sub>), 3.64-3.73 (2H, уш.с., NH), 3.87-3.89 (1H, д.д., 4-H,  $J = 14.5$ ,  $J = 8.2$ ), 4.14-4.16 (1H, м., 4-H'), 5.64 (1H, с., 4'-H), 7.31-7.33 (1H, м., 5-H), 7.03-7.51 (11H, м., Ph; NH)

**5-[(3-Метил-1-бензилпиразол-5-ил)амино]-1-фенилимидазолидин-2-тион (23b)**

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.15 (3H, с., 3'-CH<sub>3</sub>), 3.64-3.73 (2H, уш.с., NH), 3.90-3.93 (1H, д.д., 4-H,  $J = 14.3$ ,  $J = 8.7$ ), 4.15-4.18 (1H, м., 4-H'), 4.82-4.89 (2H, с., 1'-N-CH<sub>2</sub>-Ph), 5.89 (1H, с., 4'-H), 7.20-7.22 (1H, м., 5-H), 7.05-7.44 (11H, м., Ph; NH)

**1-Метил-3-(2-тиоксо-1-фенилимидазолидин-5-ил)-1,3-дигидро-2*H*-индол-2-он (20)**



К раствору 0.15 г (1 ммоль) 1-метилоксиндола в 10 мл хлороформа добавляли 1 г прокаленной основной окиси алюминия, содержащей 20% KF. Хлороформ отгоняют до получения сухого порошка. Далее, добавляли 0.19 г (1 ммоль) **5-гидрокси-1-фенилимидазолидин-2-тиона 4**. Смесь

растирали смесь в ступке. Оставляли при комнатной температуре (ТСХ контроль) на 72 часа, периодически встряхивая. Продукт выделяли при помощи флеш хроматографии на сухой колонке (силикагель, 5/40  $\mu$ m, элюент хлороформ-метанол в градиенте 50:1  $\rightarrow$  10:1),  $R_f \sim 0.63$  (хлороформ-метанол 10:1).

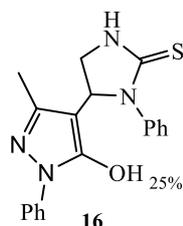
Выход: 70 мг (21%). Масло. ИК-спектр, (ваз. м.)  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1703 (C=O)

Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.24-2.26 (1H, м., 4-H), 2.51-2.53 (1H, м., 4-H'), 3.11 (3H, с., N-CH<sub>3</sub>), 3.54-3.56 (1H, д., 3'-H,  $J = 6.53$ ), 5.46-5.49 (1H, м., 5-H), 6.87-6.95 (3H, м., Ar), 7.05-7.24 (3H, м., NH; Ar), 7.32-7.48 (3H, м., Ar), 7.64-7.68 (1H, д., Ind,  $J = 9.2$ )

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 26.47 ( $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 52.24 (4-C), 56.47 (3'-C), 63.25 (5-C), 109.13, 122.18 (2C), 124.56, 126.31, 126.87(2C), 128.74, 128.96 (2C), 139.92, 143.87 (6C, Ph; 6C, Ind), 174.81(C=O), 181.37 (C=S)

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  324.4209. Вычислено: 324.4211  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$

### **5-(5-Гидрокси-3-метил-1-фенил-пиразол-4-ил)-1-фенилимидазолидин-2-тион (21)**



Раствор 0.08 г (0.5 ммоль) пиразолона в 10 мл абсолютного этанола добавляли к 1 г  $\text{NaOH}/\text{Al}_2\text{O}_3$  (5%) встряхивали. Этанол отгоняли в вакууме, добавляли раствор 0.1 г (0.5 ммоль) **5-гидрокси-1-фенилимидазолидин-2-тиона 4** в 10 мл ТГФ, интенсивно перемешивали. Оставляли при комнатной температуре (ТСХ контроль) на 94 часа, периодически встряхивая. Продукт выделяли при помощи флеш хроматографии на сухой колонке (силикагель, 5/40  $\mu\text{m}$  элюент хлороформ-метанол в градиенте 50:1  $\rightarrow$  10:1)  $R_f \sim 0.63$  (хлороформ-метанол 10:1).

Выход: 0.04 г (25%), Масло. ИК-спектр, (ваз.м.)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3200-3500 (ОН)

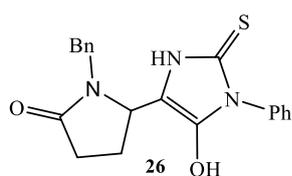
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 2.02 (3H, с., 3'- $\text{CH}_3$ ), 2.38-2.49 (1H, м., 4-H), 2.52-2.61 (1H, м., 4-H'), 4.47-4.55 (1H, уш.с., 5-H), 5.82-5.85 (1H, м., 5-H), 6.89 (1H, т., п-Ph,  $J = 7.3$ ), 7.11-7.64 (10H, м., Ph; NH)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 13.54 (3'- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 51.57(4-C), 66.93 (5-C), 99.78 (4'-C), 119.21 (2C), 120.37, 120.86, 126.23, 128.54 (2C), 130.14, 134.57, 138.84, 143.20, 147.25, 158.11 (12C, Ph; 2C, Pirazol), 174.81(C=O), 183.24 (C=S)

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  373.4272. Вычислено: 373.4283  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$

### **Получение бис-гетероциклических производных тиогидантоинов**

#### **1-Бензил-5-(5-гидрокси-2-тиоксо-1-фенил-2,3-дигидро-1H-имидазол-4-ил)пирролидин-2-он (26)**



Раствор 0.2 г (1 ммоль) 1-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-она в 15 мл абсолютного этанола добавляли к 2 г оксида алюминия с нанесенным гидроксидом натрия (5%) смесь встряхивали. Этанол отгоняли в вакууме, добавляли 0.2 г (1 ммоль) 11-бензил-5-гидрокси-пирролидин-2-она **2** в 50 мл толуола. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 8 ч. По окончании реакции (ТСХ-контроль) раствор декантировали, твердую фазу дополнительно промывали хлороформом (2x100 мл). Объединенные

вытяжки упаривали в вакууме, сухой остаток перекристаллизовывали из смеси этилового спирта с диэтиловым эфиром. Выход: 0.085 г (23%), Бежевый порошок.  $T_{пл} = 216-218^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1612(C-N), 1643 (C=O), 3200-3400 (OH)

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.86-1.94 (1H, д.д.д.д., 4-H,  $J = 13.6, J = 9.5, J = 7.5, J = 2.3$ ), 2.25-2.37 (1H, м., 4-H'), 2.38-4.43 (1H, д.д., 3-H,  $J = 10.0, J = 4.0$ ), 2.60-2.69 (1H, м., 3-H'), 4.22-4.25 (1H, д., N-CH-Ph,  $J = 14.8$ ), 4.82-4.86 (1H, д., N-CH'-Ph,  $J = 14.9$ ), 5.08-5.11 (1H, м., 5-H), 5.99-6.12 (1H, с., OH), 7.25-7.97 (9H, м., Ph), 7.20 (1H, т., Ph,  $J = 7.8$ ), 7.85 (1H, с., NH)

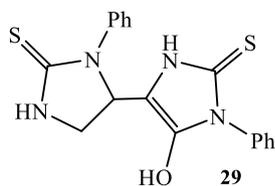
Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 28.16 (4-C), 28.83 (3-C), 43.54 (N-CH<sub>2</sub>-Ph), 62.32 (5-C), 82.52

(5'-C), 113.16 (4'-C), 125.08, 127.66 (2C), 128.30 (2C), 128.74 (3C), 130.23, 136.50, 147.25, 158.87 (12 C, Ar), 174.54 (C=O), 181.18 (C=S)

Найдено, %: C 65.07, H 5.86, N 10.82, S 8.24.  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  Вычислено, %: C 65.73, H 5.24, N 11.50, S 8.77.

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  388.4376. Вычислено: 388.4396  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

### **5-Гидрокси-1-фенил-4-(2-тиоксо-1-фенилимидазодидин-5-ил)-1,3-дигидро-1H-имидазол-2-тион (27)**



Раствор 0.1 г (0.5 ммоль) 1-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-она в 10 мл абсолютного этанола добавляли к 1 г оксида алюминия с нанесенным гидрооксидом натрия (5%) смесь встряхивали. Этанол отгоняли в вакууме, добавляли 0.2 г (0.5 ммоль) 0.1 г (0.5 ммоль) **5-**

**гидрокси-1-фенилимидазолидин-2-тиона 4** в 10 мл ТГФ. Тщательно перемешивали. Реакционную смесь облучали в бытовой микроволновой печи сериями по 2 минуты при минимальной мощности, каждый раз давая реакционной смеси остывать до комнатной температуры. По окончании реакции (ТСХ-контроль) Продукт смывали с носителя хлороформом и пропускали через тонкий слой силикагеля для отделения от примесей. Продукт выделяли при помощи флеш хроматографии на сухой колонке (силикагель, 5/40  $\mu\text{m}$ , элюент хлороформ-метанол в градиенте 50:1  $\rightarrow$  10:1)  $R_f \sim 0.4$  (хлороформ-метанол 10:1).

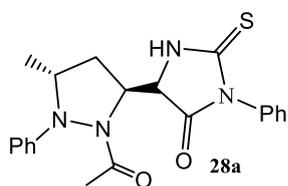
Выход: 0.04 г (23%), Масло. ИК-спектр, (ваз.м.) 3200-3400 (OH)

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 4.30-4.34 (1H, д.д., 4-H,  $J = 14.3$ ,  $J = 8.5$ ), 4.49-4.53 (1H, д.д., 4-H',  $J = 9.4$ ,  $J = 8.5$ ), 5.95-5.98 (1H, м., 5-H), 6.25-6.30 (1H, с., OH), 6.97-7.38 (12H, м., Ph, NH)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 52.16 (4-C), 82.19 (5-C), 111.77, 115.24, 120.18 (2C), 123.13, 128.01 (2C), 129.30 (2C), 130.23, 142.54, 148.22, 151.47, 161.26 (14 C, Ar), 179.14, 192.87 (2C, C=S)

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  369.4868. Вычислено: 369.4859  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$

**4-(1-Ацетил-3-метил-2-фенилпиразолидин-5-ил)-2-тиоксо-1-фенилимидазолидин-5-он (28a)**



Раствор 0.15 г (0.78 ммоль) 1-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-она в 10 мл абсолютного этанола добавляли к 1 г оксида алюминия с нанесенным гидроксидом натрия (5%) смесь встряхивали. Этанол отгоняли в вакууме, добавляли раствор 0.2 г (0.76 ммоль) 5-гидроксипиразолидина (**1**) в 50 мл бензола. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 12-15 ч. По окончании реакции (ТСХ-контроль) раствор декантировали, твердую фазу дополнительно промывали хлороформом (2x100 мл). Объединенные вытяжки упаривали в вакууме, сухой остаток перекристаллизовывали из смеси этилового спирта с диэтиловым эфиром.

Выход: 0.086 г (28%), Желтый порошок.  $T_{\text{пл}} = 156-159^\circ\text{C}$ . ИК-спектр, (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1597(C-N), 1635, 1749 (2 C=O)

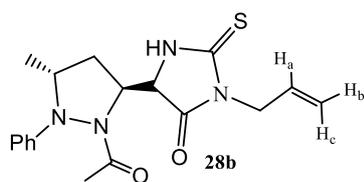
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.37 (3H, д., 3- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.5$ ), 2.05-2.12 (1H, д.д.д., 4-H,  $J = 13.8$ ,  $J = 8.7$ ,  $J = 3.7$ ), 2.21 (3H, с.,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.92-2.98 (1H, д.д., 4-H',  $J = 13.1$ ,  $J = 7.2$ ), 4.06 (1H, д., 4-H,  $J = 9.5$ ), 4.26-4.30 (1H, м., 3-H), 5.47-5.54 (1H, м., 5-H), 6.96-6.99 (1H, т., п-Ph,  $J = 7.1$ ), 7.20 (2H, д., о-Ph,  $J = 8.2$ ), 7.28-7.31 (2H, м., Ph), 7.25-7.41 (5H, м., Ph), 9.72 (1H, с., NH)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 21.21 (3'- $\text{CH}_3$ ), 22.46 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 29.71 (4'-C), 41.33 (5'-C), 61.30 (4-C), 66.16 (3'-C), 113.59, 113.67, 116.02 (2C), 121.27 (2C), 129.13 (2C), 131.98 (2C), 144.25, 150.93 (12C, Ph) 171.04, 175.97 (2C, C=O), 182.67 (C=S).

Найдено, %: C 63.77; H 5.86; N 14.12.  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  Вычислено, %: C 63.94; H 5.62; N 14.20

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  395.4996. Вычислено: 395.4991  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

Аналогично **28a** получен **4-(2-Ацетил-3-метил-2-фенилпиразолидин-5-ил)-1-аллил-2-тиоксоимидазолидин-5-он (28b)**



Выход: 0.086 г (28%), Желтый порошок.  $T_{пл} = 123-125^{\circ}\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.  $J$ , Гц: 1.26 (3H, д., 3- $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.5$ ), 2.04-2.10 (1H, д.д.д., 4-Н,  $J = 13.4$ ,  $J = 7.2$ ,  $J = 1.6$ ), 2.16 (3H, с.,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.61-2.59 (1H, д.д., 4-Н',  $J = 13.3$ ,  $J = 6.9$ ), 3.95 (1H, д., 4-Н,  $J = 9.1$ ), 4.24-4.28 (1H, м., 3-Н), 4.35-4.45 (2H, м., 1- $\text{CH}_2$ ), 4.66-4.71 (1H, м.,  $\text{H}_a$ ), 5.19 (1H, м.,  $\text{H}_b$ ) 5.24 (1H, д.,  $\text{H}_c$ ,  $J_{a-c} = 17.4$ ), 5.79-5.90 (1H, м., 5-Н), 6.96-6.99 (1H, м., п-Ph), 7.28-7.35 (4H, м., Ph), 8.72 (1H, с., NH)

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 20.38 (3'- $\text{CH}_3$ ), 21.73 ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ), 34.48 (4'-C), 43.48 (N-C-C=C), 58.32 (5'-C), 60.62 (4-C), 62.29 (3'-C), 99.99 (N-C-C=C), 113.94, 118.38 (2C, Ph), 122.10, 128.34, 129.70, 130.89, 149.67 (4C, Ph; 1C, N-C-C=C), 171.08, 177.33 (2C, C=O), 183.85 (C=S)

Масс-спектр высокого разрешения. Найдено:  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  359.4674. Вычислено: 395.4674  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

#### 4. Список сокращений

Bn – бензил

BINOL – 1,1'-би(2-нафтол) ( $C_{20}H_{14}O_2$ )

BOS – *трет*-бутилоксикарбонил

Bz – бензоил

DEAE / ДЕАЕЦ – диэтиламиноэтил целлюлоза

Dioxane – 1,4-диоксан

DIPEA – диизопропилэтиламин

DMF – диметил формамид

EAG – электроноакцепторная группа

Et – этил ( $CH_3CH_2$ )

EI – электронный удар

EI-MS – масс спектр с ионизацией электронным ударом

EtOH – этанол

Het – общее обозначение гетероциклического фрагмента

Ind – инденил

L – лиганд

LABH - три-трет-бутоксиалюмогидрид лития

LDA/ЛДА – литий диизопропил амид

LG – уходящая группа

LPS - бактериальный липополисахарид

Me – метил ( $CH_3$ )

MeOH – метанол

Ni-Raney или Ra/Ni – никель Ренея

Nu – нуклеофил

PPA - полифосфорная кислота

PTSA / п-ТСК – толуолсульфокислота

Ph – фенил ( $C_6H_5$ )

*i*-Pr (*изо*-Pr) – изопропил ( $Me_2CH$ )

Reflux – кипячении с обратным холодильником

rt. – комнатная температура

SDE - самодиспропорционирование энантиомеров

TBAB – тетра n-бутил аммоний бромид

TBAI – тетра n-бутил аммоний йодид

TEA – триэтил амин

TEBAC / ТЕБАХ – триэтил бензил аммоний хлорид

TFA/ ТФК – трифторуксусная кислота

Tol – 4-метилфенил

TsOH – п-толил сульфоновая кислота

Tf – трифторметил сульфоновая группа

АТФ – аденозинтрифосфат

АЭЦ – аминоэтил целлюлоза

ДИПЭА/DIPEA – Диизопропилэтиламин

ДМСО – Диметилсульфоксид

БАОС – лаборатория Биологически активных органических соединений кафедры  
Органической химии Химического факультета МГУ

МАЛДИ - Матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация

Кат./ Cat. – Катализатор

РСА – рентгено структурный анализ

ТГФ/THF – Тетрагидрофуран

Экв./ Eq. – Эквивалент

ЭДТА - Этилендиаминтетрауксусная кислота

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

## 5. Список литературы

1. Цаугг Г., Мартин В. Органические реакции / пер. с англ. В.А. Калявина, Н.А. Несмеянова, А.Ф. Плате. Сб. 14 / Под ред. И.Ф. Луценко. – М.: Мир. – 1967. – С 73.
2. Einhorn A., Bischkopff E., Szelinski B., Schupp G., Spröngerts E., Ladisch C., Mauermayer T., Über die N-Methylolverbindungen der Säureamide [Erste Abhandlung] // Liebigs Ann. Chem. – 1905. – Vol. 343. – № 2–3. – P. 207–305.
3. de Diesbach H. Recherches sur les dérivés -aminés de différentes cétones // Helvetica Chimica Acta. – 1940. – Vol. 23. – № 1. – P. 1232–1252.
4. Speckamp W. N. Recent developments in alkaloid synthesis // Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas. – 1981. – Vol. 100. – P. 345–354.
5. Speckamp, W. N., Hiemstra H. Intramolecular reactions of *N*-acyliminium intermediates // Tetrahedron. – 1985. – Vol. 41. – P. 4367–4416.
6. Hiemstra H., Speckamp W. N. Comprehensive Organic Synthesis / Editors-in-Chief Trost B. M., Fleming I., Eds. Pergamon Press: Oxford. – 1991. – Vol. 2. Chapter 4.5. – P. 1047–1082.
7. DeKoning H., Speckamp W. N. Methods in Organic Chemistry. In Stereoselective Synthesis (Houben -Weyl) / Editors-in-Chief Helmchen, G., Hoffmann, R. W., Mulzer, J., Schaumann, E., Eds. Thieme: Stuttgart – 1996. – Vol. E21/3. – P. 1952–2010.
8. Pilli R. A., Russowsky D. The stereochemistry of the addition of carbon nucleophiles to imines and iminium ions // Trends in Organic Chemistry. 1997. – Vol. 6. – P. 101–123.
9. Speckamp W. N., Moolenaar M. J. New Developments in the Chemistry of *N*-Acyliminium Ions and Related Intermediates // Tetrahedron. – 2000. – Vol. 56. – P. 3817–3856.
10. Maryanoff B. E., Zhang H. C., Cohen J. H., Turchi I. J., Maryanoff C. A. Cyclizations of *N*-Acyliminium Ions // Chemical Reviews. – 2004. – Vol. 104. – P. 1431–1628.
11. Yazici A., Pyne S. G. Intermolecular Addition Reactions of *N*-Acyliminium Ions (Part I) // Synthesis. – 2009. № 3. – P. 339–368.
12. Yazici A., Pyne S. G. Intermolecular Addition Reactions of *N*-Acyliminium Ions (Part II) // Synthesis. – 2009. № 4 – P. 513–541.
13. Hiemstra H., Speckamp W. N. *N*-Acyliminium Ions as Intermediates in Alkaloid Synthesis. In The Alkaloids; Bossi, A., Ed. Academic Press: New York. – 1988. – Vol. 32. – Chapter 4. – P. 271–339.

14. Petrini M.  $\alpha$ -Amido Sulfones as Stable Precursors of Reactive N-Acylimino Derivatives // *Chemical Reviews*. – 2005. – Vol. 105. – № 11. – P. 3949–3977.
15. Katritzky A. R., Yang Z., Cundy D. J. Benzotriazole-Stabilized Carbanions: Generation, Reactivity and Synthetic Utility // *Aldrichimica Acta*. – 1994. – Vol. 27. – № 2. – P. 31–38.
16. Katritzky A. R., Lan X. Benzotriazole-mediated arylalkylation and heteroarylalkylation // *Chemical Society Reviews*. – 1994. – Vol. 23. – № 6. – P. 363–373.
17. Katritzky A. R., Lan X., Fan W. Q. Benzotriazole as a Synthetic Auxiliary: Benzotriazolylalkylations and Benzotriazole-Mediated Heteroalkylation // *Synthesis*. – 1994. – № 5. – P. 445–456.
18. Katritzky A. R., Lan X., Yang J. Z., Denisko O. V. Properties and Synthetic Utility of N-Substituted Benzotriazoles // *Chemical Reviews* – 1998. – Vol. 98. – № 2. – P. 409–548.
19. Polniaszek R. P., Belmont S. E., Alvarez R. Stereoselective nucleophilic additions to the carbon-nitrogen double bond. 3. Chiral acyliminium ions // *Journal of Organic Chemistry* – 1990. – Vol. 55. – P. 215–223.
20. Ramo D., Meyers A. I. Chiral non-racemic bicyclic lactams. Vehicles for the construction of natural and unnatural products containing quaternary carbon centers // *Tetrahedron*. – 1991. – Vol. 47. – № 46. – P. 9503–9569.
21. Groaming M. D., Meyers A. I. Chiral Non-Racemic Bicyclic Lactams. Auxiliary-Based Asymmetric Reactions // *Tetrahedron*. – 2000. – Vol. 56. – № 51. – P. 9843–9873.
22. Padwa A. The domino cycloaddition/N-acyliminium ion cyclization cascade // *Chemical Communications*. – 1998. – № 14. – P. 1417–1424.
23. Brodney M. A., Padwa A. Generation and Trapping of N-Acyliminium Ions Derived from Isomünchnone Cycloadducts. A Versatile Route to Functionalized Heterocycles // *Journal of Organic Chemistry*. – 1999. – Vol. 64. – № 2. – P. 556–565.
24. Padwa A., Beall L. S., Heidelbaugh T. M., Liu B., Sheehan S. M. A One-Pot Bicycloannulation Method for the Synthesis of Tetrahydroisoquinoline Systems // *Journal of Organic Chemistry*. – 2000. – Vol. 65. – № 9. – P. 2684–2695.
25. Sheehan S. M., Beall L. S., Padwa A.  $\pi$ -Cyclization reactions of thio N-acyliminium ions for heterocyclic synthesis // *Tetrahedron Letters*. – 1998. – Vol. 39. – № 27. – P. 4761–4764.

26. Brodney M. A., Padwa A. A. Synthesis of Substituted 2-Pyridones via the Pummerer Cyclization–Deprotonation–Cycloaddition Cascade of Imidosulfoxides // *Journal of Organic Chemistry*. –1999. – Vol. 64. – № 6. – P. 2038–2049.
27. Hamid A., Oulyadi H., Danch A. Access to substituted thiapyrrolizidinones and fused pyridones using the domino N-acyliminium-thionium equilibrium/1,3-dipolar cycloaddition/ desulfurization cyclization cascade // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol. 62. – №. 26. – P. 6398–6404.
28. Shono T., Hamaguchi H., Matsumura Y. Electroorganic chemistry. XX. Anodic oxidation of carbamates // *Journal of the American Chemical Society*. – 1975. – Vol. 97. – №. 15. – P. 4264–4268.
29. Shono T. Electroorganic chemistry in organic synthesis // *Tetrahedron*. – 1984. – Vol. 40, – №. 5. – P. 811–850.
30. Shono, T. Synthesis of Alkaloidal Compounds Using an Electrochemical Reaction as a Key Step // *Topics in Current Chemistry*. – 1988. – Vol. 148. – P. 131–151.
31. Utey J. Trends in organic electrosynthesis // *Chemical Society Reviews*. – 1997. – Vol. 26. – P. 157–167.
32. Botoo A., Hernández R., Suárez E. Tandem Radical Decarboxylation–Oxidation of Amino Acids: A Mild and Efficient Method for the Generation of N-Acyliminium Ions and Their Nucleophilic Trapping // *Journal of Organic Chemistry*. – 2000. – Vol. 65. – №. 16. – P. 4930–4937.
33. Boto A., Hernández R., Montoya A., Suárez E. One-pot synthesis of aryl glycines and other unnatural amino acids from serine derivatives // *Tetrahedron Letters*. – 2002. – Vol. 43. – № 46. – P. 8269–8272.
34. Rigo B., El Ghamarti S., Couturier D. On the cyclization of acyliminium salts derived from pyroglutamic acid // *Tetrahedron Letters*. – 1996. – Vol. 37. – № 4. – P. 485–486.
35. Akué-Gédu R., Al Akoum Ebrik S., Witczak-Legrand A., et al. Studies on pyrrolidinones. On the decarboxylation of pyroglutamic acids and N-acyl prolines in acidic media // *Tetrahedron*. – 2002. – Vol. 58. – № 45. – P. 9239–9247.
36. Ghinet A., Van Hijfte N., Gautret P., et al. Studies on pyrrolidinones. Reaction of pyroglutamic acid and vinylogues with aromatics in Eaton's reagent // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68. – №. 4. – P. 1109–1116.

37. Han G., Laporte M. G., McIntosh M. C., Weinreb S. M. Exploratory Synthetic Studies of the  $\alpha$ -Methoxylation of Amides via Cuprous Ion-Promoted Decomposition of *o*-Diazobenzamides // *Journal of Organic Chemistry*. – 1996. – Vol. 61. – №. 26. – P. 9483–9493.
38. Wenchum C., Weinreb S. M. Radical-based methodology for efficient generation of acyclic N-acylimines // *Tetrahedron Letters*. – 2000. – Vol. 41. – №. 48. – P. 9199–9204
39. Zaugg H. E. Recent Synthetic Methods Involving Intermolecular  $\alpha$ -Amidoalkylation at Carbon // *Synthesis*. – 1970. – №. 2. – P. 49–73.
40. Zaugg H. E.  $\alpha$ -Amidoalkylation at Carbon: Recent Advances - Part I // *Synthesis*. – 1984. – № 2. – P. 85–110.
41. Zaugg H. E.  $\alpha$ -Amidoalkylation at Carbon: Recent Advances - Part II // *Synthesis*. – 1984. – № 3. – P. 181–212.
42. Ben Othman R., Bousquet T., Othman M., Dalla V. *N*-Trialkylsilyl Bistrifluoromethanesulfonimides ( $R_3SiNTf_2$ ) Are Powerful Catalysts for the Highly Efficient  $\alpha$ -Amido Alkylation Reactions of Silicon-Based Nucleophiles // *Organic Letters*. – 2005. – № 7. – P. 5335–5337.
43. Tranchant M. J., Moine C., Ben Othman R., et al. Eco-friendly N-acyliminium ion chemistry: solvent-free HNTf<sub>2</sub> and TIPSOTf-catalyzed  $\alpha$ -amidoalkylation of silicon-based  $\pi$ -nucleophiles // *Tetrahedron Letters*. – 2006. – Vol. 47. – № 26. – P. 4477–4480.
44. Pin F., Comesse S., Garrigues B., Marchalin S., Danch A. Intermolecular and Intramolecular  $\alpha$ -Amidoalkylation Reactions Using Bismuth Triflate as the Catalyst // *Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – Vol. 72. – № 4. – P. 1181–1191.
45. Ben Othman R., Affani R., Tranchant M. J., Antoniotti S., Dalla V., Duñach E. N-Acylium ion chemistry: highly efficient and versatile carbon-carbon bond formation by nucleophilic substitution of hydroxy groups catalyzed by Sn(NTf<sub>2</sub>)(4) // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2010 – Vol. 49. – № 4. – P. 776–780.
46. Pan C., Wang Z. Catalytic asymmetric formation of carbon-carbon bond in the presence of water // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2008. – Vol. 252. – P. 736–750.
47. De Figueiredo R. M., Christmann M. Organocatalytic Synthesis of Drugs and Bioactive Natural Products // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – Vol. 2007. – № 16 – P. 2575–2600.

48. Doyle A. G., Jacobsen E. N. Small-Molecule H-Bond Donors in Asymmetric Catalysis // *Chemical Reviews*. – 2007. – Vol. 107. – № 12. – P. 5713–5743.
49. Akué-Gédu R., Couturier D., Hénichart J.-P. *et al.* Studies on pyrrolidinones. Synthesis of 4,5-fused-3-hydroxypyridinyl-2-propionic acid derivatives // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68. – № 4. – P. 1117–1127.
50. Ollero L., Mentik G., Rutjes F. P. J. T., Speckamp W. N., Hiemstra H. A Kulinkovich Entry into Tertiary N-Acyliminium Ion Chemistry // *Organic Letters*. – 1999. – Vol. 1. – № 9. – P.1331–1334.
51. Belleau B. The Synthesis of Erythrinane // *Journal of the American Chemical Society*. – 1953. – Vol. 75. – № 22. – P. 5765–5766.
52. Winn M., Zaugg H. E. Intramolecular Amidoalkylations at Carbon. Synthesis of Heterocyclic Amines // *Journal of Organic Chemistry*. – 1968. – Vol. 33. – № 10. – P. 3779-3783.
53. Hitchings G.J., Thomas M.D., Vernon J.M., Acyliminium Ion Cyclisations to Pyrrolo- and Pyrido-[1,2-*f*]phenanthridine and Benzo[*de*] pyrrolo[2,1-*a*] isoquinoline Ring Systems // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1992. – № 7. – P. 895-898.
54. Bahajaj A.A., Vernon J.M., Wilson G.D. Stereoselectivity of cyclisations *via* N-acyliminium ions to form pyrido[2,3:3,4]pyrrolo[2,1-*a*]isoindole, -isoquinoline and -benz[*c*]azepine ring systems // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 2001. – №. 11. – P. 1446–1451.
55. Papadopoulos A., Lewall B., Steckhan E., Ginzl K.D., Knoch F., Nieger M. Anodic oxidation of N-acyl and N-alkoxycarbonyl dipeptide esters as a key step for the formation of chiral heterocyclic synthetic building blocks // *Tetrahedron*. – 1991. – Vol. 47. – № 4/5. – P. 563–572.
56. Hitchings G. J., Helliwell M., Vernon J. M., Some isoindolo-fused heterocyclic systems by cyclodehydration of N-arylalkyl-3-hydroxyphthalimidines // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1990. – № 1. – P. 83–87.
57. Collado M. I., Sotomayor N., Villa M. J., Lete E. Parham-type cyclization and nucleophilic addition - N-acyliminium ion cyclization sequences for the construction of the isoquinoline nucleus // *Tetrahedron Letters*. – 1996. – Vol. 37. – № 34. – P. 6193–6196.

58. Othman M., Pigeon P., Netchitailo P., Daich A., Decroix B., Quinoxalines, Benzodiazepines and Benzodiazocines Fused to Pyrrole and Isoindole *via* *N*-Acyliminium Ion Cyclization // *Heterocycles*. – 2000. – Vol. 52. – № 1. – P. 273–282.
59. Bahajaj A.A., Bailey P.D., Moore M.H., Morgan K.M., Vernon J.M. Asymmetric Synthesis of Spiro 2-Pyrrolidin-5-ones and 2-Piperidin-6-ones // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1994. – № 21. – P. 2511–2512.
60. Marino J. P., Osterhout M. H., Price A. T., Semones M. A., Padwa A. Synthesis of Tricyclic Nitrogen Compounds *via* a Tandem Cyclization-Cycloaddition-Cationic Cyclization Sequence // *Journal of Organic Chemistry*. – 1994. – Vol. 59. – № 19. – P. 5518–5520.
61. Allin S. M., James S. L., Martin W. P., Smith T. A. D. Stereoselective synthesis of the pyrroloisoquinoline ring system // *Tetrahedron Letters*. – 2001. – Vol. 42. – № 23. – P. 3943–3946.
62. Allin S. M., James S. L., Elsegood M. R. J., Martin W. P. Facile and Highly Stereoselective Synthesis of the Tetracyclic Erythrinane Core // *Journal of Organic Chemistry*. – 2002. – Vol. 67. – № 26. – P. 9464–9467.
63. Hucher N., Decroix B., Daich A.  $\pi$ -Aromatic and Sulfur Nucleophilic Partners in Cationic  $\pi$ -Cyclizations: Intramolecular Amidoalkylation and Thioamidoalkylation Cyclization via  $\omega$ -Carbinol Lactams // *Journal of Organic Chemistry*. – 2001. – Vol. 66. – № 13. – P. 4695–4703.
64. Bailey P. D., Morgan K. M., Smith D. I., Vernon J. M. Novel spiro cyclisations of *N*-acyliminium ions involving an aromatic  $\pi$ -nucleophile // *Tetrahedron Letters*. – 1994. – Vol. 35. – № 38. – P. 7115–7118.
65. Bailey P. D., Morgan K. M., Smith D. I., Vernon J. M. Spiro cyclisations of *N*-acyliminium ions involving an aromatic  $\pi$ -nucleophile // *Tetrahedron*. – 2003. – Vol. 59. – № 18. – P. 3369–3378.
66. Munchhof M. J., Meyers A. I., A Novel Asymmetric Route to the 1,3-Disubstituted Tetrahydroisoquinoline, (-)-Argemonine // *Journal of Organic Chemistry*. – 1996. – Vol. 61. – № 14. – P. 4607–4610.

67. Monti L. Über einige Acridinderivate Chloracetylacridylmethylamin // *Gazzetta Chimica Italiana*. – 1933. – Vol. 63. – P. 724–730. [Chemisches Zentralblatt. – 1934. – Vol. 1. – № 9. – P. 1327].
68. Hess F., Cullen E., Grozinger K. A facile route for the preparation of 4-aminomethylacridine and its derivatives // *Tetrahedron Letters*. – 1971. – Vol. 12. – № 28. – P. 2591–2594.
69. Hess F. K., Stewart P. B. Preparation of a new immunosuppressant 4,5-bis(aminomethyl)acridine // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1975. – Vol. 18. – № 3. – P. 320–321.
70. Okawa H., Yoshino T. Macro Chelate Rings. I. Synthesis of 2,7-Dimethyl-4,5-bis-(salicylideneaminomethyl)acridone as a quadridentate chelating agent and its metal complexes // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1969. – Vol. 42. – № 7. – P. 1934–1937.
71. Monti L., Verona G. Über einige chinolinderivate. // *Gazzetta Chimica Italiana*. – 1932. – Vol. 62. – P. 878–886. [Chemisches Zentralblatt. – 1933. – Vol. 1. – № 7. – P. 1133].
72. Chaturvedi S., Sharma A., Mishra S. Amidoalkylation with 3,5-dichlorosalicylamide. Part I. // *Indian Drugs* – 1981. – Vol. 18. – № 4. – P. 142–144.
73. Schraufstätter V.E., Meiser W., Gönnert R. A new molluscicide. I. Relations between structure and activity // *Zeitschrift fuer Naturforschung*. – 1961. – Vol. 16B. – P. 95–108.
74. Möhre H., Miller C., Wendisch D. Über Mannichbasen. VIII. Die Struktur von Producten der Betti-Reaction mit Ammoniak // *Chemische Berichte*. – 1960. – Vol. 93. – P. 2898.
75. Ishidate M., Sekiya M., Yanaihara N. Reaktionen von Amid-Homologen. IV. A-Acetylaminoalkylierung aromatischer Verbindungen mit N.N-Alkyliden-bisacetamiden // *Chemische Berichte*. – 1960. – Vol. 93. – P. 2898.
76. Adachi K., Ota M. Amidomethylation of quinoline. // *Annual Report of the Faculty of Pharmacy, Kanazawa*. – 1957. – Vol. 7. – P. 10-12.
77. Monti L., Franchi G. Über einige Thiopyrimidinderivate. 3 Mitt // *Gazzetta Chimica Italiana*. – 1951. – Vol. 81. – P. 191-195.

78. Monti L., Franchi G. Über einige Thiopyrimidinderivate. 4 Mitt // *Gazzetta Chimica Italiana*. – 1951. – Vol. 81. – P. 332-339.
79. Johnston T. P., McCaleb G. S., Montgomery J. A. The synthesis of antineoplastic agents. XXXII. N-Nitrosoureas // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1963. – Vol. 6. – № 6. – P. 669–681.
80. Мамаев В. П., Боровик В. П. Пиримидины. XX. Образование спиросоединений в реакциях барбитуровой кислоты с арилиденбисмочевинами // *Известия Сибирского отделения Академии наук СССР: Серия химических наук*. – 1968. – № 5. – P. 83–87.
81. Боровик В. П., Мамаев В. П. Синтез серосодержащей спиропиримидинбарбитуровой кислоты // *Химико – Фармацевтический Журнал*. – 1970. – Т. 1. – № 4. – С. 32–35.
82. Мамаев В. П., Боровик В. П., Горфинкель М. И., Ивановская Л. Ю. Путь к синтезу спиропиримидинбарбитуровых кислот // *Известия Академии наук СССР. Серия химическая*. – 1970. – № 7. – С. 1637–1638.
83. Krewel-Leuffen Arzneimittelfabrik. – 1957. – № 191878.
84. Krewel-Leuffen Arzneimittelfabrik. – 1958. – № 196391.
85. Monti L. Some condensation products of methylolbenzamide. // *Gazzetta Chimica Italiana*. – 1930. – Vol. 60. – P. 39-41.
86. Singh G. B., Vijjan V. K., Jetly A., Chhabra, V. K., Mohmad W. Amidomethylation with 3,5-dibromosalicylamide. IV // *Journal of the Indian Chemical Society*. – 1973. – Vol. 50. – № 5. – P. 347–349.
87. Мамаев В. П., Михалева М. А. Пиримидины. XII. Взаимодействие замещенных пиразолонов - 5 с арилиденбисмочевинами // *Химия Гетероциклических соединений*. – 1967. – Т. 6. – С. 1083–1086.
88. Михалева М. А., Мамаев В. П. Пиримидины. XIV. Спиро[пиразолидин- 4,5'-гексагидропиримидин]-2',3,5-трион // *Известия Сибирского отделения Академии наук СССР*. – 1966. – Т. 11. – № 3. – С. 108–110.
89. Михалева М. А., Мамаев В. П. Пиримидины. XXXV. 6-оксопиразоло[3,4-d] пиримидины. // *Химия Гетероциклических соединений*. – 1972. – Т. 12. – С. 1696–1699.

90. Sweet E., Fissekis J. D. Synthesis of 3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinones and the mechanism of the Biginelli reaction // *Journal of the American Chemical Society*. – 1973. – Vol. 95. – № 26. – P. 8741–8749.
91. Мамаев В. П., Михалева М. А. Взаимодействие 3-гидрокси- и 4-гидроксипиразолов с бензилиден-бис-мочевинной // *Известия Сибирского отделения Академии наук СССР. Серия химических наук*. – 1969. – № 6. С. 93–98.
92. Мамаев В. П., Михалева М. А. Пиримидины. XXIX. 4-Арил-6-оксопиразоло[3,4-d]пиримидины // *Химия Гетероциклических соединений*. – 1971. – Т. 4. – С. 535–539.
93. Михалева М. А., Ильченко Л. Н., Мамаев В. П. Пиримидины. XLIII. 3,5-Диаминопиразол в синтезе пиразоло[3,4-d]пиримидинов // *Химия Гетероциклических соединений*. – 1974. – Т. 10. – С. 1422–1424.
94. Михалева М. А., Ильченко Л. Н., Мамаев В. П. Пиримидины. XLIV. К вопросу о синтезе пиразоло[3,4-d]пиримидинов // *Химия Гетероциклических соединений*. – 1975. – Т. 1. – С. 95–97.
95. O’Cinnéide Some 2,4-derivatives of tiophene. // *Proceedings of the Royal Irish Academy. Section B*. – 1935. – Vol.42. – P. 359–363.
96. Schuart J., Mueller H. K. Reactions with 2-aminobenzoxazoles. 8. 2-Aminooxazole and 2-iminooxazoline // *Pharmazie*. – 1975. – Vol. 3. – №. 30. – P. 155-157.
97. Mats M., Klas N. Friedel-Crafts reactions. IV. The use of cyclic N-formyl-2-methoxyamines in electrophilic amidoalkylation of aromatic compounds // *Acta Chemica Scandinavica B*. –1981. – Vol. 35. – P. 411–417.
98. Ben-Ishai D., Satatg I., Bernstein Z. A new synthesis of 4-acylaromatic- $\alpha$ -aminoacids – amidoalkylation of aromatic and heterocyclic compounds with glyoxylic acid derivatives // *Tetrahedron*. – 1976. – Vol. 32. – № 13. – P. 1571–1573.
99. Sadeh T., Davis M. A., Gil R., Zoller U. The preparation of selenium-containing aromatic and heterocyclic C-substituted  $\alpha$ -amino acetic acid derivatives of potential biomedical application // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1981. – Vol. 18. – № 8. – P. 1605–1607.

100. Bobowski G., Shavel J. Reaction of isocyanates with o-hydroxy aromatic aldehydes. Condensations of 3,4-dihydro-4-hydroxy-3-alkyl-2H-1,3-benzoxazin-2-ones with compounds, having active hydrogen // *Journal of Organic Chemistry*. – 1967. – Vol. 32. – № 4. – P. 953–959.
101. Розенцвейг И. Б., Розенцвейг Г. Н., Левковская Г. Г., Евстафьева И. Т., Мирскова А. Н. Реакции N-(2,2-дихлорэтилиден-2-фенилэтилиден)аренсульфонамидов с ароматическими и гетероциклическими соединениями // *Журнал Органической Химии*. – 2001. – Т. 37. – № 8. – С. 1364–1368.
102. Айзина Ю. А., Розенцвейг И. Б., Левковская Г. Г., Мирскова А. Н. Синтез и свойства N-(2,2,2-трихлорэтил)-2-тиофенсульфонамидов // *Журнал Органической Химии*. – 2003. – Т. 39. – № 9. – С. 1406–1409.
103. Ufer G., Tjoa S. S., MacDonald S. F. Derivatives of porphobilinogen and isoporphobilinogen // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1978. – Vol. 56. – № 18. – P. 2437–2441.
104. Шейнкман А. К., Нелин Е. Н., Марштупа В. П., Рыбаченко В. И. О взаимодействии индола с N-ациламмониевыми солями *in situ* // *Химия Гетероциклических соединений*. – 1976 – № 3. – С. 493-495.
105. Нелин Е. Н., Шейнкман А. К., Ключев Н. А., Марштупа В. П., Ханецкий А. В. Прямое амидометилирование гетероциклических амидов // *Украинский химический журнал*. – 1977. – Т. 43. – № 4. – С. 391–402.
106. Bocchi V., Chierici L., Gardini G. P., Mondelli R. On pyrrole oxidation with hydrogen peroxide // *Tetrahedron*. – 1970. – Vol. 26. – № 17. – P. 4073–4082.
107. de la Hoz A., Diaz-Ortiz A., Gomez M.V., Mayoral J.A., Moreno A., Sanchez-Migallon A.M., Vazquez E. Preparation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -substituted alanine derivatives by  $\alpha$ -amidoalkylation or Michael addition reactions under heterogeneous catalysis assisted by microwave irradiation // *Tetrahedron*. – 2001. – Vol. 57. – № 25. – P. 5421–5428.
108. Мирскова А. Н., Дроздова Т. И., Левковская Г. Г., Кухарев Б. Ф., Калихман И. Д., Воронков М. Г. N-(2,2,2-Трихлорэтилиден)аренсульфонамиды в реакции С-амидоалкилирования пирролов // *Журнал Органической Химии*. – 1989. – Т. 25. – № 6. – С. 1312–1315.

109. Розенцвейг И. Б., Левковская Г. Г., Кондрашов Е. В., Евстафьева И. Т., Мирскова А. Н. Синтез и свойства N-(2,2,2-трихлорэтилиден)трифторметансульфонамида и его производных // Журнал Органической Химии. – 2001. – Т. 37. – № 11. – С. 1635–1638.
110. Кондрашов Е. В., Розенцвейг И. Б., Левковская Г. Г. Необычная реакция N-(2,2,2-трихлорэтилиден)трифторметансульфонамида с пирролом // Журнал Органической Химии. – 2007. – Т. 43. – № 11. – С. 1743–1744.
111. Moldenhauer O., Trautmann G., Irion W., Mastaglio D., Marwitz H., Pfluger R., Döser H. Beiträge zur Furanchemie // Liebigs Annalen der Chemie. – 1953. – Vol. 583. – P. 37–62.
112. Marini G. B. Einwirkung von Methylolamiden auf Brenzschleimsäure äthylester. // Gazzetta Chimica Italiana. – 1939 – Vol. 69. – P. 340.
113. Shono T., Matsumura Y., Tsubata K., Takata J. One step synthesis of  $\alpha$ -aminoalkylfurans and its application to a facile synthesis of pyridoxine (Vitamin B<sub>6</sub>) // Chemistry Letters. – 1981. – Vol. 10. – № 8. – P. 1121–1124.
114. Tranchant M.-J., Moine C., Ben Othman R., Bousquet T., Othman M., Dalla V. Eco-friendly N-acyliminium ion chemistry: solvent-free HNTf<sub>2</sub> and TIPSOTf-catalyzed  $\alpha$ -amidoalkylation of silicon-based p-nucleophiles // Tetrahedron Letters. – 2006. – Vol. 47. – № 26. – P. 4477–4480.
115. Martin S. F., Corbett J. W. The Stereochemical Course of Nucleophilic Additions of 2-Trialkylsiloxyfurans to Cyclic N-Acyliminium Ions // Synthesis. – 1992. – № 7. – P. 55–57.
116. Martin S. F., Barr K. J., Smith D.W., Bur S.K. Applications of Vinylogous Mannich Reactions. Concise Enantiospecific Total Syntheses of (+)-Croomine // Journal of the American Chemical Society. – 1999. – Vol. 121. – № 30. – P. 6990–6997.
117. Bocchi V., Gardini G. 2,5-Bis-2-pyrrolyl-1-pyrrolines // Organic Preparations and Procedures International. – 1969. – Vol. 2. – № 1. – P. 65–67.
118. Freter K., Hess F., Grozinger K. Amidomethylierung von Indolen. // Liebigs Annalen der Chemie. – 1976. – № 2. – P. 241–249.
119. Юдин Л. Г., Абдуллаев М., Кост А. Н. Амидометилирование бензольного кольца индолов // Химия Гетероциклических соединений. – 1978. – № 13. – С. 1066–1071.

120. Будылин В. А., Юдин Л. Г., Кост А. Н. Электрофильное замещение в бензольном кольце индольных соединений // *Химия Гетероциклических соединений*. – 1980. – №9. – С.1181–1199.
121. Bourdais J., Bourgery G., Obitz D. Indole sulfur derivatives. III. 2-alkylthioderivatives of gramine and its derivative. // *Chim Thèr* 1971. – Vol. 12. – P. 116– 122.
122. Kosugi Y., Hamaguchi H., Nagasaka T., Ozawa N., Okhi S. Synthesis of 5-amino-2-pyrrolidinone and its derivatives. // *Heterocycles*. – 1980. – Vol. 14. – № 9. – P.1245–1249.
123. Ikeda K., Morimoto T., Sekiya M. N-Alkylamidomethylation at Electron Rich Carbon In The 1,3,5-Trialkylhexahydro-1,3,5-Triazine – Acetyl Chloride System. // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1980. – Vol. 28. – № 4. – P. 1178–1182.
124. Шейнкман А. К., Кучеренко А. П. Амидометилирование индола соединениями с экзоциклической группой  $\text{CH}=\text{N}$  в присутствии галогенацилов. // *Химия Гетероциклических соединений*. – 1973. – № 11. – P. 1432–1433.
125. Kanaoka Y., Miyashita K., Yonemitsu O. The Plancher rearrangement of 2,3-disubstituted 3H-indoles. // *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*. – 1969. – № 23. – P.1365.
126. Padwa A., Waterson A.G. The Thionium/N-Acyyliminium Ion Cyclization Cascade as a Strategy for the Synthesis of Azapolycyclic Ring Systems // *Tetrahedron*. – 2000. – 56. – № 52. – P. 10159-10173.
127. Gardini G. P., Bocchi V., Casnati G. The reactivity of biologically interesting indole systems with 3-pyrrolin-2-one. // *Tetrahedron Letters*. – 1971. – Vol.12. – № 8. – P. 683–684.
128. Вацуру К.В., Мищенко Г.Л. Именные реакции. – М.: Химия. – 1976. – С. 9.
129. Гетероциклические соединения. // Под ред. Р. Эльдерфильда, пер. с англ. Н. К. Кочеткова, И. Ф. Луценко, Г. Я. Кондратьевой, под ред. проф. Ю. К. Юрьева. – М.: Издательство иностранной литературы. – 1954. – Т. 3. – С. 76.
130. Будылин В. А., Кост А. Н., Матвеева Е. Д., Минкин В. И. Химия индола. XXXI. О прототропной перегруппировке 3-алкил и 3-арилиндолов. Изомеризация 3-

- замещенных индолов, бензофуранов и бензотиофенов. // Журнал Органической Химии. – 1970. – Vol. 6. – С. 1503.
131. Будылин В. А., Кост А. Н., Матвеева Е. Д. Химия индола. XXIX. Перегруппировка 2-ацилиндолов в 3-изомер // Химия Гетероциклических соединений. – 1972. – № 1. – С. 68.
132. Свиридова Л. А., Афанасьева С. В., Голубева Г. А., Терентьев П. Б., Бундель Ю. Г. Введение пиразолидинового цикла в пиррольное кольцо индола // Химия Гетероциклических соединений. – 1990. – № 9. – С. 1207-1213.
133. Длинных И. В., Голубева Г. А., Лещева И. Ф., Нестеров В. В., Антипин М. Ю., Свиридова Л. А. Реакции гидроксизолидинов с  $\pi$ -донорными гетероциклами. 3. Взаимодействие 1-ацетил-5-гидроксипиразолидинов с оксиндолами // Химия Гетероциклических соединений. – 2004. – № 9. – С. – 1323–1330.
134. Свиридова Л. А., Голубева Г.А., Длинных И.В. Прямое введение пиразолидинового заместителя в ядро пиразолона // Химия Гетероциклических соединений. – 1996. – № 11-12. – С. 1657–1658.
135. Sadovoy A. V., Kovrov A. E., Golubeva G. A., Sviridova L. A. Regioselective synthesis of 1-alkyl-5-(indol-3-yl- and -2-yl)pyrrolidin-2-ones from available reagents // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2011. – Vol. 46. – № 10. – P. 1215–1223.
136. Андрюхова Н. П., Пожарская О. А., Голубева Г. А. и др. Синтез 2-алкил-3-(индол-2-(или-3)ил)-1,3-дигидроизоиндол-1-онов реакцией амидоалкилирования // Химия гетероциклических соединений. – 2009. – №. 6. – С. 847–852.
137. Жунгиету Г. И. Оксиндол и его производные. Кишинев: Штиинца. – 1973. – 196 с.
138. Weinstock L. M., Stevenson J. M., Tomellini R. B., Reinhold D. F. Characterization of the actual catalytic agent in potassium fluoride on activated alumina systems // Tetrahedron Letters. – 1986. – Vol. 27. – № 33. – P. 3845–3848.
139. Ando T.; Clark J. H.; Cork D. G.; Hanafusa T.; Ichihara J.; Kinura T. Fluoride-alumina reagents: the active basic species // Tetrahedron Letters. – 1987. – Vol. 28. – № 13. – P. 1421–1424.

140. Kabashima, H., Tsuji, H., Nakata, S., Tanaka, Y.; Hattori, H. Activity for base-catalyzed reactions and characterization of alumina-supported KF catalysts // *Applied Catalysis A: General*. – 2000. – Vol. 194–195. – P 227–240.
141. Freyer W. <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR und IR-Untersuchungen zur Tautomerie von <sup>15</sup>N-markierten 3-Methyl-1-phenyl- $\Delta^2$ -pyrazolin-5-on // *Journal für praktische Chemie*. – 1983. – Vol. 325. – № 2. – P. 238-250.
142. Dorn H., Dilcher H. Über die elektrophile Substitution von 3(5)-Amino-pyrazol // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1967. – Vol. 707. – № 1. – P. 141–146.
143. Akeng'a T.O., Read R.W. Synthesis of Imidazol[1,5-a]indole-1,3-diones from Imidazolidene-2,4-diones // *South African Journal of Chemistry*. – 2007. – Vol. 60. – P. 11–16.
144. Edman P. Preparation of phenylthiohydantoins from some natural amino acids // *Acta Chemica Scandinavica*. – 1950. – Vol. 4. – P. 277–282.
145. Штамбург В. Г., Штамбург В. В., Анищенко А. А., Зубатюк Р. И., др В. Мазепа, Евгений А. Клоц, Светлана В. Кравченко, Ремир Г. Костяновский, Одностадийный синтез 3-гидрокси- и 3-алкокси-5-арилимидазолидин-2,4-дионон взаимодействием арилглиоксальгидратов с N-гидрокси- и N-алкоксимочевинами // *Химия гетероциклических соединений*. – 2015. – Vol. 51. – № 6. – С. 553–559.
146. Мария М. Антонова, Владимир В. Баранов, Ангелина Н. Кравченко Методы синтеза 1-замещенных 1H-имидазол-2(3H)-онон // *Химия гетероциклических соединений*. – 2015. – Vol. 51. – № 5. – С. 395–420.
147. Demolis P., Annane D., Duhaze P., Giudicelli J.F. Systemic, regional and cerebral hemodynamic effects of a new angiotensin converting enzyme inhibitor, imidapril, in healthy volunteers // *Fundamental and Clinical Pharmacology*. – 1994. – Vol. 8. – № 19. – P. 80–89.
148. Khodair A., Bertrand P. A new approach to the synthesis of substituted 4-imidazolidinones as potential antiviral and antitumor agents // *Tetrahedron*. – 1998. – Vol. 54. – № 19. – P. 4859–4872.
149. K. Freter, F. Hess, K. Grozinger. Amidomethylierung von Indolen // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1976. – Vol. 1976. – № 2. – P. 241–249.

150. Y. Yeaney, K. Shuhaibar. New Routes to Acyliminium Ion Precursors and a Synthesis of the Nuevamine Skeleton. // *Synlett.* – 1995. – № 1. – P.47–48.
151. Karabelas K. Astra A. Lepistö M., Sjö P. New Pharmaceutically Active Compounds. – 1998. – № WO 99/32483 (A1).
152. Dobrowolski P., Stefaniak L., A <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR study of prototropic equilibria of 2-indilinone // *Journal of Molecular Structure.* – 1987. – Vol 160. – № 3–4. – P. 319–325.
153. SeoHyun C., Seok-Ho K., Dongyun S. Recent applications of hydantoin and thiohydantoin in medicinalchemistry // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2019. – Vol 164. – P. 517–545.
154. Beloglazkina E. K., Yudina A. V., Pasanaev E. A., Salimova I. A., Tafeenko V. A., Mironov A. V., Moiseeva A. A., Pergushov V. I., Zyk N. V., Majouga A. G. Binuclear copper complexes with CuICuI and Cu<sup>+1.5</sup> Cu<sup>+1.5</sup> core structures formed in the reactions of 3-(2-methylbutyl)-5-pyridylmethylene-2-thiohydantoin with copper(II) acetylacetonate and copper(II) chloride // *Inorganic Chemistry Communications.* – 2019. – Vol. 99. – P. 31–35
155. Довгилевич А. В., Зеленин К. Н., Еспенбетов А. А., Стручков Ю. Т., Бежан И. П., Свиридова Л. А., Голубева Г. А., Малов М. Ю., Бундель Ю. Г. Пространственное строение 1-ацил-5-оксипиразолидинов // *Химия гетероциклических соединений.* – 1985. – № 9. – С. 1242–1247.
156. Magnus P., Pappalardo P. A. Methods for Indole Alkaloid Synthesis. A Specific Procedure for Introducing the 6,7 Double Bond into Aspidosperma-Type Alkaloids via Thiolactam Dehydrogenation // *Journal of the American Chemical Society.* – 1986. – Vol. 108. – № 2. – P. 212–217.
157. Gugelchuk M. M., Hart D. J., Tsai Y.-M. Methods for converting N-alkyl lactams to vinylogous urethanes and vinylogous amides via (methylthio)alkylideniminium salts // *Journal of Organic Chemistry.* – 1981. – Vol. 46. – № 18. – P.3671–3675.
158. Singh R. K., Jain S., Sinha N., Mehta A., Naqvi F., Ananda K. A. N. A simple and efficient synthesis of 8-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane (azatropane) and 3-substituted azatropanes therefrom using pyroglutamic acid // *Tetrahedron Letters.* – 2007. – Vol. 48. – № 4. – P. 545–548.

159. Sundberg R. J., Walters K. P., Bloom J. D. Borohydride and cyanoborohydride reduction of thioimmonium salts. A convenient route for transformation of amides to amines // *Journal of Organic Chemistry*. – 1981. – Vol. 46. – № 18. – P. 3730–3732.
160. Mandal S. B., Giri V. S., Sabeena M. S., Pakrashi S. C. Reduction of lactams and thiolactams by sodium borohydride: Application in the synthesis of some alkaloids // *Journal of Organic Chemistry*. – 1988. – Vol. 53. – № 18. – P. 4236–4241.
161. Sadovoy A. V., Nikitina V. N., Rybakov V. B., Kochetkov K. A., Sviridova L. A. Reduction of 5-(indol-3-yl)pyrrolidin-2-ones // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2016. Vol. 52. – № 1. – P. 21–24.
162. Takahata H., Suzuki T. Metallo-Ketene-S,-N-Acetals. New synthesis of Azacycloalka[3,2-c]pyridine-2-ones // *Heterocycles*. – 1986. – Vol. 24. – № 5. – P. 1247–1250.
163. Sinhababu A. K., Borchardt R. T. Silica Gel – Assisted Reduction of Nitrostyrenes to 2-Aryl-1-Nitroalkanes with sodium borohydride // *Tetrahedron Letters*. – 1983. – Vol. 24. – № 3. – P. 227–230.
164. Rudin D., Lanzilotto A., Bachmann F., Housecroft C. E., Constable E. C., Haschke M., Krähenbühl S. Non-immunological toxicological mechanisms of metamizole-associated neutropenia in HL60 cells // *Biochemical Pharmacology*. – 2019. – Vol. 163. – P. 345–356.
165. Rudin D., Roos N. J., Duthalerab U., Krähenbühl S. Toxicity of metamizole on differentiating HL60 cells and human neutrophil granulocytes // *Toxicology*. – 2019. – Vol. 15 – 2254.
166. Monteiro B., Steagall P. V. Antiinflammatory Drugs // *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. – 2019. – Vol. 49. – № 6. – P. 993–1011.
167. Кораблина Д. Д., Ворожцов Н. И., Свиридова Л. А., Каленикова Е. И., Медведев О. С. Фармакологическая активность производных 4,5-дигидропиразола // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2016. – Т. 50. – № 5. – С. 3–18.
168. Alam P., Raj G., Kumar B. A Potential Review on the Insight Importance of Bioactive Pyrazoline // *International Journal Of pharmaceutical Sciences and Research*. – 2014. – Vol. 2. – № 1. – P. 137–175.

169. Avupati V., Yejella R.P. Bioactive pyrazolines: an update // *World Journal of Pharmaceutical Research*. – 2014. Vol. 3. – № 8. – P. 1181–1215.
170. Yusuf M., Jain P. Synthetic and biological studies of pyrazolines and related heterocyclic compounds // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2014. – Vol. 7. – № 5. – P. 553–596.
171. Elkanzi N.A.A. Review on Synthesis of prazole and pyrazolines // *International Journal of Biomedical Science*. – 2013. Vol. 4. – № 1. – P. 17–26.
172. Sharma S., Kaur S., Bansal T., Gaba J. Review on Synthesis of Bioactive Pyrazoline Derivatives // *Chemical Science. Transaction*. – 2014. – Vol. 3. – № 3. – P. 861–875.
173. Taher A. T., Mostafa Sarg M. T., El-Sayed Ali N. R., Elnagdi N. H. Design, synthesis, modeling studies and biological screening of novel pyrazole derivatives as potential analgesic and anti-inflammatory agents // *Bioorganic Chemistry*. – 2019. – Vol 89. – 103023.
174. Taher A. T., Mostafa Sarg M. T., El-Sayed Ali N. R., Elnagdi N. H. Synthesis and evaluation of a series of caffeic acid derivatives as anticancer agents // *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2018. – Vol. 4. – № 2. – P. 124–130.
175. Jungheim L. N., Sigmund S. K. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of pyrazolidinium ylides with acetylenes. Synthesis of a new class of antibacterial agents // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1987. – Vol. 52. – № 18. – P. 4007–4013.
176. L. N. Jungheim Bicyclic pyrazolidinone antibacterial agents. Synthesis of side chain analogues of carbapenems PS-5 and thienamycin // *Tetrahedron Letters*. – 1989. – Vol. 30. – № 15. – P. 1889–1892.
177. Кост А. Н., Ершов В. В. Синтез и свойства пиразолинов // *Успехи химии*. – 1958. – Т. 27. – № 4. – С. 431–457.
178. Джейкобс Т. Синтез пиразолов и пиразолинов // *Гетероциклические соединения*, том V. – Москва: Издательство иностранной литературы. – 1960. – P. 43–70.
179. Crawford R. J., Mishra A., Dummel R. J. The Synthesis and Physical Properties of Some 1- and 2-Pyrazolines // *Journal of the American Chemical Society*. – 1966. – Vol. 88. – № 17. – P. 3959–3963.

180. Banuelos L. A., Cuadrado P., Gonzalez-Nogal A. M., Lopez-Solera I., Pulido F. J., Raithby P. R. The reduction of functionalized pyrazolium salts as a stereoselective route to functionalized pyrazolidines // *Tetrahedron*. – 1996. – Vol. 52. – № 27. – P. 9193–9206.
181. Cuadrado P., Gonzalez-Nogal A. M., Martinez S. Reactions of pyrazoles and pyrazolium salts with complex metal hydrides and organometallic reagents. Synthesis of pyrazolines and pyrazolidines // *Tetrahedron*. – 1997. – Vol. 53. – № 25. – P. 8585–8598.
182. Crawford R. J., Mishra A. Thermal Decomposition of cis- and trans-3,5-Dimethyl-1-pyrazoline // *Journal of the American Chemical Society*. – 1965. – Vol. 87. – № 16. – P. 3768–3769.
183. Snider B. B., Conn R. S. E., Sealfon S. Reactions of phenylhydrazones with electron-deficient alkenes // *Journal of Organic Chemistry*. – 1979. – Vol. 44. – № 2. – 218–221.
184. Моторина И. А., Свиридова Л. А. Синтез и свойства функционально замещенных 1,2-азолидинов // *Химия Гетероциклических соединений*. – 1992. – № 6. – С. 829–850.
185. Довгилевич А. В., Зеленин К. Н., Еспенбетов Ю. Т., Стручков Ю. Т., Бежан И. П., Свиридова Л. А., Голубева Г. А., Малков М. Ю., Бундель Ю. Г. Пространственное строение 1-ацил-5-оксипиразолидинов // *Химия Гетероциклических соединений*. – 1985. – № 10. – С. 1242–1247.
186. Зеленин К. Н., Довгилевич А. В., Бежан И. П. Кольчато-цепная таутомерия 1-бензоил-2-бензил-5-оксипиразолидина // *Химия Гетероциклических соединений*. – 1983. – № 10. – С. 1422–1431.
187. Свиридова Л. А., Голубева Г. А., Мизгунов А. В., Длинных И. В., Нестеров В. Н. Взаимодействие 1-ацетил-2-фенил-5-гидроксипиразолидинов с  $\beta$ -замещенными сложными эфирами на поверхности адсорбентов // *Химия Гетероциклических соединений*. – 1997. – № 4. – С. 509–515.
188. Афанасьева С. В. Реакции 1-ацил-5-оксипиразолидинов с нуклеофильными агентами: дисс. канд. хим. наук 02.00.03 / Афанасьева Светлана Васильевна. – М., 1988 – 167 с.

189. Dlinnykh I. V., Golubeva G. A., Terent`ev P. B., Sviridova L. A. Noncyclic intermediate in synthesis of pyrazolidinylpyrazoles. // *Mendeleev Communications*. – 2003. – № 5. – P. 226–228.
190. Свиридова Л. А., Тавторкин А. Н., Терентьев П. Б., Лещева И. Ф., Колотыркина Н. Г., Кочетков К. А. Региоселективный синтез 3- и 5-функциональных производных пиразолидина. 1. Синтез кетонов пиразолидинового ряда // *Химия Гетероциклических соединений*. – 2005. – № 10. – С. 1566–1572.
191. Тавторкин А. Н., Свиридова Л. А., Голубева Г. А., Нелюбина Ю. В., Лысенко К. А., Кочетков К. А. Диастереоселективное восстановление  $\alpha$ -пиразолидинилкетонов // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2009. – № 3. – С. 608–613.
192. Dhoro F., Tius M. A. Interrupted Nazarov Cyclization on Silica Gel // *Journal of the American Chemical Society*. – 2005. – Vol. 127. – № 36. – P. 12472–12473.
193. Sviridova L. A., Golubeva G. A., Tavtorkin A. N., Kochetkov K. A. Reductive amination of ketones with ammonia on the surface of an adsorbent // *Mendeleev Communication*. – 2008. – Vol. 18. – № 5. – P. 258–259.
194. Cho B. T., Kang S. K. Direct and indirect reductive amination of aldehydes and ketones with solid acid-activated sodium borohydride under solvent-free conditions // *Tetrahedron*. – 2005. – Vol. 61. – № 24. – P. 5725–5742.
195. Abdel-Magid A. F., Garson K. G., Harris B. D., Matyanoff C. A., Shah R. D. Triacetoxyborohydride. Studies on direct and indirect reductive amination procedures // *Journal of Organic Chemistry*. – 1996. – Vol. 61. – № 11. – P. 3849–3855.
196. Свиридова Л. А., Голубева Г. А., Тавторкин А. Н., Нелюбина Ю. В., Кочетков К. А. «Диастереоселективное восстановительное аминирование пиразолидинилкетонов // *Химия Гетероциклических соединений*. – 2008. – № 5. – С. 691–698.
197. Шарп Дж., Госни И., Роули А. Практикум по органической химии. – М.: Мир. – 1993. – 240 с.
198. Свиридова Л. А., Голубева Г. А., Шорунов С. В. Синтез новых функциональных производных пиразолидина на основе 1-ацетил-3-метил-5-нитрометил-2-фенилпиразолидина // *Химия Гетероциклических соединений*. – 2006. – № 9. – С. 1365–1369.

199. Barber. H.J., Lunt E. Ring enlargement during the reduction of nitrocycloalkanes by lithium aluminium hydride // *Journal of the Chemical Society*. – 1960. – P. 1187-1194.
200. Кочетков К. А., Тавторкин А. Н., Ворожцов Н. И., Мороз А. М., Дорожкова И. Р. Новый подход к синтезу алифатических тиаминов и диаминоспиртов - аналогов противотуберкулезного препарата "этамбутол" // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2011. – № 4. – С. 688–692.
201. Свиридова Л. А., Голубева Г. А., Тавторкин А. Н., Кочетков К. А. Новый метод синтеза пиразолидинов с N-аминокислотными заместителями // *Химия Гетероциклических соединений*. – 2008. – № 3. – С. 474–475.
202. Sviridova L. A., Tavtorkin A. N., Golubeva G. A., Kochetkov K. A. Synthesis of hydroxydiamines and triamines via reductive cleavage of N-N bond in substituted pyrazolidines // *Amino acids*. – 2012. – Vol. 43. – № 3. – P. 1225–1231.
203. Кост А. Н., Свиридова Л. А., Лебеденко Н. Ю. Аутоокисление 1-арилпиразолинов // *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия*. – 1975. – №. 1. – P. 82–86.
204. Dekhane D. V., Pawar S. S., Gupta S., Shingare M. S., Patil C. R., Thore S. N. Synthesis and anti-inflammatory activity of some new 4,5-dihydro-1,5-diaryl-1H-pyrazole-3-substituted-heteroazole derivatives // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2001. – Vol. 11. – № 1. – P. 6527–6532.
205. Дарбинян Э. Г., Саакян А. А., Элиазян М. А., Мацюян С. Г. Синтез производных азолов и полимеров на их основе. VI. Синтез пиразолиновых спиртов конденсацией гидразина с винилэтинилкарбинолами. // *Армянский химический журнал*. – 1970. – Т. 23. – № 2. – P. 180–184.
206. Lindner W. Trennung von Enantiomeren mittels moderner Flüssigkeits-Chromatographie // *Chimia*. – 1981. – Vol. 35. – P. 294.
207. Allenmark S. Recent advances in methods of direct optical resolution // *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*. – 1984. – Vol. 9. – № 1. – P. 1–25.
208. Klein A., Elmas S., Butsch K. Oxido Pincer Ligands - Exploring the coordination Chemistry of Hydroxymethylpyridine Ligands for the Late Transition Metals // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 2009. – Vol. 2009. – № 15. – P. 2227–2281.

209. Свиридова Л.А. Новые реакции пиразолинов: дисс. канд. хим. наук 02.00.03 / М. 1975–179 с.
210. Потапов В.М. Стереохимия: Учебное пособие для вузов – 2е издание переработ. и доп. – М.: Химия. – 1988. – 464 с.
211. Davankov V. A. Packings and Station Electroary Phases in Chromatographic Techniques – New York: Marcel Dekker – 1990. – Vol. 5. – 541 p.
212. Davankov V. Complexation Chromatography – New York: Marcel Dekker – 1992. – 175 p.
213. Davankov V. A. Enantioselective ligand exchange in modern separation techniques // Journal of Chromatography A. – 2003. – Vol. 1000. – № 1/2. – P. 891–915.
214. Даванков В. А., Курганов А. А., Рогожин С. В. Энантиселективные эффекты в координационных соединениях // Успехи Химии. – 1974. – Т. 43. – № 9. – С. 1610–1641.
215. Dunina V. V., Razmyslova E. D., Gorunova O. N., Livantsov M. V., Grishin Y. K. New principle of palladacycle resolution: diastereoselective monomer to dimer conversion // Tetrahedron: Asymmetry. – 2005. – Vol. 16. – № 4. – P. 817–826.
216. Soloshonok V. A., Klika K. D., Drabowicz J., Wzorek A. Chiral sulfoxides: advances in asymmetric synthesis and problems with the accurate determination of the stereochemical outcome. // Chemical Society Reviews. – 2018. – Vol. 47. – P. 1307–1350.
217. Han J., Kitagawa O., Wzorek A., Klika K. D., Soloshonok V. A. The self-disproportionation of enantiomers (SDE): a menace or an opportunity? // Chemical Science. – 2018. – Vol. 9. – № 7. – P. 1718–1739.
218. Martens J, Bhushan R. Purification of enantiomeric mixtures in enantioselective synthesis: overlooked errors and scientific basis of separation in achiral environment. // Helvetica Chimica Acta. – 2014. – Vol. 97. – P. 161–187.
219. Soloshonok V. A, Roussel Ch, Kitagawa O, Sorochinsky A. E. Self-disproportionation of enantiomers via achiral chromatography: a warning and an extra dimension in optical purifications // Chemical Society Reviews. – 2012. – Vol. 41. – №. 11. – P. 4180–4188.

220. Soloshonok V. A, Wzorek A, Klika K. D. A question of policy: should tests for the self-disproportionation of enantiomers (SDE) be mandatory for reports involving scalemates // *Tetrahedron Asymmetry*. – 2017. – Vol. 28. – № 10. – P. 1430–1434.
221. Drabowicz J, Jasiak A, Wzorek A, Sato A, Soloshonok V. A. Self-disproportionation of enantiomers (SDE) of chiral sulfoxides, amides and thioamides via achiral chromatography // *Arkivoc*. – 2017. – P. 557–578
222. Ueki H., Yasumoto M., Soloshonok V. A. Rational application of self-disproportionation of enantiomers via sublimation—a novel methodological dimension for enantiomeric purifications // *Tetrahedron Asymmetry*. – 2010. – Vol. 21. – № 11/12. – P. 1396–1400.
223. Hosaka T., Imai T., Wzorek A., Marcinkowska M., Kolbus A., Kitagawa O., Soloshonok V. A., Klika K. D. The self-disproportionation of enantiomers (SDE) of  $\alpha$ -amino acid derivatives: facets of steric and electronic properties // *Amino Acids*. – 2019. – Vol. 51. – P. 283–294.
224. D.E., Lalonde J.J. Michael additions of nitroalkanes to alpha-beta-unsaturated carbonyl compounds using potassium fluoride/basic alumina // *Journal of Organic Chemistry*. – 1987. – Vol. 52. – № 8. – P. 1601–1603.
225. Словарь органических соединений. // Под ред. Хейльброн И., Бэнбери Г., М.: Издательство иностранной литературы. – 1949. – Т.2. – 419 с.
226. Зеленин К. Н., Довгилевич А. В., Бежан И. П., Голубева Г. А., Свиридова Л. А., Пастушенков Л. В., Громова Э. Г., Гатчина Т. А., Помогайбо С. В. «Синтез 5-окси и 5-ацилгидразинопиперазидинов взаимодействием  $\beta$ -замещенных гидразидов с  $\alpha, \beta$ -непредельными альдегидами и их биологическая активность» // *Химия Гетероциклических соединений*. – 1984. – № 5. – С. 659–666.
227. Cortes S., Kohn H. Selective reductions of 3-substituted hydantoins to 4-hydroxy-2-imidazolidinones and vicinal diamines // *Journal of Organic Chemistry*. – 1983. – Vol. 48. – № 13. – P. 2246–2254.
228. К.А Кочетков, Ж.С. Урамбетова, В.М. Беликов, З.Б. Бакасова Высшие N-Ацильные производные L-аминокислот // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 1990. – № 11. – С. 2555–2561.

229. Грандберг И.И. Практические работы и семинарские занятия по органической химии Учеб. Пособие для сельскохозяйственных вузов – 2е изд., перераб. И доп., М.: Высшая Школа. – 1978. – 255 с.
230. Гринштейн Дж., Вениц М. Химия аминокислот и пептидов / пер. с англ. канд. хим. наук В. К. Антонова [и др.] / Под ред. акад. М. М. Шемякина. М.: Мир. – 1965. – 821 с.
231. Беккер Х, Домшке Г., Фангхель Э. Органикум: в 2х т // Т. 2. М.: Мир. – 1992. – 322 с.
232. Справочник химика. / Под ред. Б. П. Никольского. Л: Химия. – Т. 2 – 1963. – Р. 1168.
233. Жунгиету Г.И., Будылин В.А., Кост А.Н. Препаративная химия индола. – Кишинев: Штиинца. – 1975. – 264 с.
234. Титов Л.Ю., Чернышева Н.Б., Боголюбов А.А., Семенов В.В. Ненайденко В.Г., Баленкова Е.С. Реакция 4-метилендиоксолан-2-онов с 2-метилтриптами. Синтез скелетных аналогов аурантиоклавина. // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2004. – Т. 53. – № 43 – С. 569–572.
235. Hennessy E. J., Buchwald S. L. Synthesis of Substituted Oxindoles from  $\alpha$ -Chloroacetanilides via Palladium-Catalyzed C–H Functionalization // Journal of the American Chemical Society. – 2003. – Vol. 125. – № 40. – P. 12084–12085.
236. Grandberg I. I., Krokhina N. F. Synthesis of a series of 5-aminopyrazoles with potential physiological activity //Pharmaceutical Chemistry Journal. – 1968. – Vol. 2. – № 1. – P. 12–16.
237. Khodakovskiy P. V., Mykhailiuk K., Volochnyuk D. M., Tolmachev A. A., Non-catalytic Electrophilic Oxyalkylation of 3-Aminopyrazoles with 2-(Trifluoroacetyl)-1,3-azoles // Synthesis. – 2010. – Vol. 1. – №7. – P. 1195–1199.
238. Коростелев П.П. Реактивы для технического анализа. – М.: Metallurgia. – 1988. – 384 с.