ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2020, том 56, № 6, с. 975–978

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.743.1

К 80-летию со дня рождения М.А. Пудовика

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИЙ 3-АРИЛИДЕН-1-ПИРРОЛИНОВ С АЦЕТОНОМ. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДА НОРГИГРИНА

© 2020 г. А. В. Смолобочкин[a, *], А. С. Меляшова[a], А. С. Газизов[a], Е. А. Кузнецова[b], А. Р. Бурилов[a], М. А. Пудовик[a]

[a] *Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН», 420088, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Арбузова 8*
**e-mail: smolobochkin@iopc.ru*
[b] *ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Химический институт им. А.М. Бутлерова 420008, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлевская 29/1*

Поступила в редакцию 30 января 2020 г.
После доработки 02 марта 2020 г.
Принята к публикации 09 марта 2020 г.

Разработан эффективный метод синтеза аналогов алкалоида норгигрина на основе реакции 3-арилиден-1-пирролинов с ацетоном. Взаимодействием синтезированных соединений с производными гидразина осуществлен синтез соответствующих гидразонов.

Ключевые слова: 3-арилиден-1-пирролины, алкалоиды, норгигрин, ацетон, гидразоны.

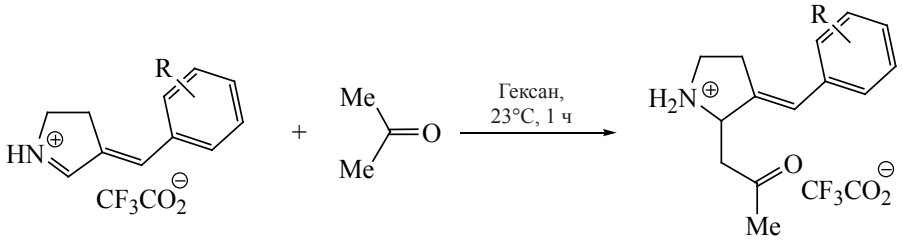
DOI: 10.31857/S0514749220060178

Алкалоиды привлекают пристальное внимание исследователей благодаря ярко выраженной биологической активности и широким возможностям использования в медицинской практике [1–3]. Одним из наиболее привлекательных классов гетероциклических соединений являются производные пирролидина. Структурный фрагмент пирролидина входит в состав многих алкалоидов [4]. Представителями этого класса соединений являются норгигрин [5] и его производные – гигрин [6], русполинон [7, 8], кускогигрин и дигидрокускогрин [9, 10], обладающие различной биологической активностью. Кроме того, гигрин является прекурсором в синтезе алкалоидов тропанового ряда [11, 12]. Неудивительно, что поиску новых путей синтеза производных норгигрина уделяется значительное количество усилий.

Подходы к синтезу производных норгигрина могут быть разделены на две основные группы. Первая включает в себя формирование искомого алкалоида из ациклических предшественников [13–15]. Вторая группа методов основана на функционализации производных пирролидина [16–18]. Следует отметить, что существенным недостатком этих методов является их многостадийность и необходимость использования металлосодержащих катализаторов.

Реакция Манниха является одним из весьма распространенных способов создания новой свя-

Схема 1.



1a–c **2a–c**

R = 4-Cl (**a**), 4-MeO (**b**), 3-F (**c**).

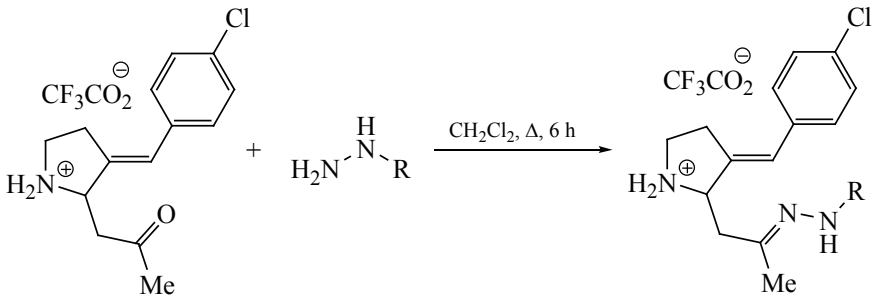
зи C–C. Полученные нами ранее соли 3-арилиден-1-пирролиния **1** являются аналогами интермедиатов реакции Манниха – солей иминия [19]. С учетом этого, представляло интерес изучить взаимодействие солей 1-пирролиния **1** с ацетоном. В качестве модельного соединения в этой реакции нами была выбрана соль пирролиния **1a**. Согласно данным ЯМР-спектроскопии, в реакционной смеси присутствовал ожидаемый (пирролидин-2-ил)-пропан-2-он **2a**. Тем не менее, выход целевого соединения оказался невелик. В ходе этих исследований было обнаружено, что взаимодействие соли 1-пирролиния **1a** с ацетоном является обратимым, и соединение **2a** в условиях реакции легко распадается по схеме ретро-реакции Манниха. Это обстоятельство не только является причиной невысокого выхода целевых продуктов, но и существенно затрудняет их выделение в индивидуальном виде. Наиболее оптимальным оказалось проведение реакции в присутствии избытка ацетона с использованием в качестве растворителя гексана. Образующиеся при этом соединения **2a–c**, вследствие нерастворимости выпадают из реакционной смеси в осадок, что позволило выделить их в индивидуальном виде с хорошими выходами (схема 1).

На следующем этапе исследований нами было изучено взаимодействие (пирролидин-2-ил)-пропан-2-она **2a** с рядом гидразинов (схема 2). Следует отметить, что выход целевых соединений **3a–c** также оказался невысоким.

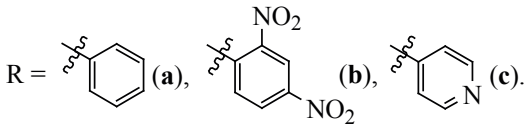
Таким образом, нами было продемонстрировано, что 3-арилиден-1-пирролины вступают в реакцию с ацетоном (реакция Манниха) с образованием ранее неизвестных (3-арилиденпирролидин-2-ил)пропан-2-онов – аналогов алкалоида норгигрина. Взаимодействием этих карбонилсодержащих соединений с различными гидразинами получены новые гидразоны.

(*E*)-3-(4-Хлорбензилиден)-2-(2-оксопропил)-пирролидин-1-ий 2,2,2-трифторацетат (2a).

Схема 2.



2a **3a–c**



Смесь 0.5 г (1.64 ммоль) трифторацетата 3-арилиден-1-пирролина **1** и 5 мл ацетона перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, заливали 100 мл гексана. Через 24 ч выпавший осадок отфильтровали, высушили в вакууме (4 ч, 0.01 торр). Выход 0.43 г (73%), т.пл. 98–99°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1717, 1691, 1493, 1202, 1174, 1131. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.20 с (3H, CH_3), 2.84–2.90 м (2H, CH_2), 3.07–3.15 м (1H, CH_2), 3.25–3.32 м (1H, CH_2), 3.39–3.47 м (2H, CH_2), 4.46–4.54 м (1H, CH), 6.51 с (1H, CH), 7.37 д (2H$_{аром}$, *J* 8.5 Гц), 7.46 д (2H$_{аром}$, *J* 8.6 Гц). Найдено, %: C 53.01; H 4.85; Cl 9.83; N 3.99. $C_{16}H_{17}ClF_3NO_3$. Вычислено, %: C 52.83; H 4.71; Cl 9.75; N 3.85.

(*E*)-3-(4-Метоксибензилиден)-2-(2-оксопропил)пирролидин-1-ий 2,2,2-трифторацетат (2b). Выход 73%, т.пл. 94–95°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1719, 1690, 1493, 1203, 1180, 1134. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.19 с (3H, CH_3), 2.80–2.87 м (2H, CH_2), 3.03–3.12 м (1H, CH_2), 3.21–3.33 м (3H, CH_2), 3.77 с (3H, CH_3), 4.42–4.49 м (1H, CH), 6.44 с (1H, CH), 6.96 д (2H$_{аром}$, *J* 8.3 Гц), 7.29 д (2H$_{аром}$, *J* 8.4 Гц). Найдено, %: C 57.01; H 5.77; N 4.16. $C_{17}H_{20}F_3NO_4$. Вычислено, %: C 56.82; H 5.61; N 3.90.

(*E*)-3-(3-Фторбензилиден)-2-(2-оксопропил)-пирролидин-1-ий 2,2,2-трифторацетат (2c). Выход 79%, т.пл. 90–91°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1710, 1689, 1493, 1205, 1126. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.20 с (3H, CH_3), 2.88–2.94 м (2H, CH_2), 3.07–3.17 м (1H, CH_2), 3.25–3.37 м (2H, CH_2), 3.39–3.47 м (1H, CH_2), 4.48–4.57 м (1H, CH), 6.53 с (1H, CH), 7.08–7.12 м (3H$_{аром}$), 7.40–7.50 м (1H$_{аром}$). Найдено, %: C 55.40; H 5.18; N 3.90. $C_{16}H_{17}F_4NO_3$. Вычислено, %: C 55.33; H 4.93; N 4.03.

Трифторацетат 3-[(*E*)-4-хлорбензилиден]-2-[2-(2-фенилгидразоно)пропил]пирролидин-1-ия (3a). Смесь 0.3 г (0.85 ммоль) соединения **2a** и 0.09 г (0.85 ммоль) фенилгидразина в 15 мл CH_2Cl_2 кипятили 6 ч, упарили в вакууме, промыли 10 мл диэтилового эфира, продукт получен в виде белого порошка. Выход 0.09 г (25%), т.пл. 181–183°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1685, 1616, 1599, 1493, 1311, 1204, 1175, 1130. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.97 с (3H, CH_3), 2.52–2.70 м (1H, CH_2), 2.72–2.81 м (1H, CH_2), 2.88–2.98 м (2H, CH_2), 3.43–3.49 м (2H, CH_2), 4.66–4.73 м (1H, CH), 6.62 с (1H, CH), 7.14–7.25 м (5H$_{аром}$), 7.38 д (2H$_{аром}$, *J* 8.5 Гц), 7.45 д (2H$_{аром}$, *J* 8.4 Гц). Найдено, %: C 58.39; H 5.34; Cl 7.93; N 9.39. $C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_2$. Вычислено, %: C 58.22; H 5.11; Cl 7.81; N 9.26.

Трифторацетат 3-[(*E*)-4-хлорбензилиден]-2-{2-[2-(2,4-динитрофенил)гидразоно]пропил}-пирролидин-1-ия 2 (3b). Выход 40%, т.пл. 192–194°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1680, 1618, 1595, 1493, 1310, 1202, 1177, 1132. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.18 с (3H, CH_3), 2.88–2.01 м (3H, CH_2), 3.14–3.24 м (1H, CH_2), 3.39–3.44 м (1H, CH_2), 3.45–3.54 м (1H, CH_2), 4.73–4.83 м (1H, CH), 6.65 с (1H, CH), 7.41 д (2H$_{аром}$, *J* 8.5 Гц), 7.47 д (2H$_{аром}$, *J* 8.5 Гц), 8.03 д (1H$_{аром}$, *J* 9.6 Гц), 8.35 д.д (1H$_{аром}$, *J* 5.5, 2.6 Гц), 8.91 д (1H$_{аром}$, *J* 2.6 Гц). Найдено, %: C 48.67; H 4.05; Cl 6.50; N 12.99. $C_{22}H_{21}ClF_3N_5O_6$. Вычислено, %: C 48.58; H 3.89; Cl 6.52; N 12.88.

Трифторацетат 3-[(*E*)-4-хлорбензилиден]-2-{2-[2-(пиридин-4-ил)гидразоно]пропил}пирролидин-1-ия (3b). Выход 32%, т.пл. 200–201°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1683, 1615, 1600, 1493, 1310, 1203, 1170, 1133. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.08 с (3H, CH_3), 2.58–2.71 м (1H, CH_2), 2.84–2.96 м (3H, CH_2), 3.07–3.13 м (1H, CH_2), 3.53–3.59 м (1H, CH_2), 4.62–4.70 м (1H, CH), 6.67 с (1H, CH), 7.39 д (2H$_{аром}$, *J* 8.5 Гц), 7.46 д (2H$_{аром}$, *J* 8.5 Гц), 7.74 д (2H$_{аром}$, *J* 6.1 Гц), 8.71 д (2H$_{аром}$, *J* 6.1 Гц). Найдено, %: C 55.71; H 5.10; Cl 7.97; N 12.18. $C_{21}H_{22}ClF_3N_4O_2$. Вычислено, %: C 55.45; H 4.88; Cl 7.79; N 12.32.

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре UR-20 в интервале 400–3600 см$^{-1}$ в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^{1}H записаны на спектрометре Bruker MSL 400 (400 МГц) относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя (ДМСО-d_6). Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba марки EA 1108. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе Stuart SMP 10.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 16-13-10023.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kittakoop P., Mahidol C., Ruchirawat S. *Curr. Top. Med. Chem*. **2013**, *14*, 239–252. doi 10.2174/1568026613666131216105049
2. Cushnie T.P.T., Cushnie B., Lamb A.J. *Int. J. Antimicrob. Agents*. **2014**, *44*, 377–386. doi 10.1016/j.ijantimicag.2014.06.001
3. Qiu S., Sun H., Zhang A.-H., Xu H.-Y., Yan G.-L., Han Y., Wang X.-J. *Chin. J. Nat. Med*. **2014**, *12*, 401–406. doi 10.1016/S1875-5364(14)60063-7
4. O'Hagan D. *Nat. Prod. Rep*. **2000**, *17*, 435–446. doi 10.1039/A707613D
5. Majik M.S., Tilve S.G. *Tetrahedron Lett*. **2010**, *51*, 2900–2902. doi 10.1016/j.tetlet.2010.03.098
6. Bhat C., Tilve S.G. *Tetrahedron*. **2013**, *69*, 6129–6143. doi 10.1016/j.tet.2013.05.055
7. Brown D.S., Charreau P., Hansson T., Ley S.V. *Tetrahedron*. **1991**, *47*, 1311–1328. doi 10.1016/S0040-4020(01)86388-2
8. Jones K., Woo K.-C. *Tetrahedron*. **1991**, *47*, 7179–7184. doi 10.1016/S0040-4020(01)96170-8
9. Novák M., Salemink C.A., Khan I. *J. Ethnopharmacol*. **1984**, *10*, 261–274. doi 10.1016/0378-8741(84)90015-1
10. Stapper C., Blechert S. *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 6456–6460. doi 10.1021/jo025666l
11. Leete E. *Planta Med*. **1990**, *56*, 339–352. doi 10.1055/s-2006-960979
12. Hemscheidt T. *Biosynthesis*. **2000**, 175–206. doi 10.1007/3-540-48146-X_4
13. Ponpandian T., Muthusubramanian S. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 1520–1522. doi 10.1016/j.tetlet.2011.01.132
14. Cragg J.E., Herbert R.B., Kgaphola M.M. *Tetrahedron Lett*. **1990**, *31*, 6907–6910. doi 10.1016/S0040-4039(00)97204-6
15. Veerman J.J.N., Rutjes F.P.J.T., van Maarseveen J.H., Hiemstra H. *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 6079–6082. doi 10.1016/S0040-4039(99)01263-0
16. Arévalo-García E.B., Colmenares J.C.Q. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 3995–3996. doi 10.1016/j.tetlet.2008.04.098
17. Shih Y.-C., Tsai P.-H., Hsu C.-C., Chang C.-W., Jhong Y., Chen Y.-C., Chien T.-C. *J. Org. Chem*. **2015**, *80*, 6669–6678. doi 10.1021/acs.joc.5b00836
18. Coldham I., Leonori D. *J. Org. Chem*. **2010**, *75*, 4069–4077. doi 10.1021/jo100415x
19. Smolobochkin A. V., Gazizov A.S., Melyashova A.S., Voronina J.K., Strelnik A.G., Vatsadze S.Z., Burilov A.R., Pudovik M.A., Fedorova O.A., Sinyashin O.G. *RSC Adv*. **2017**, *7*, 50955–50960. doi 10.1039/C7RA11216E

Study of the Reaction of 3-Arylidine-1-pyrrolines with Acetone. Synthesis of Norhygrine Derivatives

A. V. Smolobochkin[a], *, A. S. Melyashova[a], A. S. Gazizov[a], E. A. Kuznetsova[b], A. R. Burilov[a], and M. A. Pudovik[a]

[a] *Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, 420088, Russia, Republic of Tatarstan, Kazan, ul. Akademika Arbuzova 8*
**e-mail: smolobochkin@iopc.ru*
[b] *Alexander Butlerov Institute of Chemistry, KSU, 420008, Russia, Republic of Tatarstan, Kazan, ul. Kremlevskaya, 29/1*

Received January 30, 2020; revised March 2, 2020; accepted March 9, 2020

The approach to norhygrine alkaloid derivatives via reaction of 3-arylidine-1-pyrrolines with acetone have been developed. The hydrazones of synthesized compounds were obtained by reaction with substituted hydrazines.

Keywords: 3-arylidene-1-pyrroline, alkaloids, norgigrin, acetone, hydrazones