

**М.-Г. А. Швехгеймер**

**МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ  
3,4-2Н-ДИГИДРОПИРРОЛОВ ( $\Delta^1$ -ПИРРОЛИНОВ)**

**(ОБЗОР)**

Впервые проанализированы и обобщены литературные данные по синтезу и химическим превращениям 3,4-2Н-дигидропирролов ( $\Delta^1$ -пирролинов).

**Ключевые слова:** 3,4-2Н-дигидропирролы ( $\Delta^1$ -пирролины), методы синтеза, химические свойства.

Для соединений ряда пиррола существуют три возможных изомерных дигидропроизводных: 3,4-2Н-дигидропирролы ( $\Delta^1$ -пирролины), 2,3-дигидропирролы ( $\Delta^2$ -пирролины) и 2,5-дигидропирролы ( $\Delta^3$ -пирролины). Из этих трех групп соединений наиболее интересны  $\Delta^1$ -пирролины как объекты различных химических превращений, так и как синтоны в получении других гетероциклических систем, в частности различных биологически активных соединений – лекарственных препаратов, пестицидов. Интерес к  $\Delta^1$ -пирролинам обусловлен и тем, что фрагменты пирролиновых ядер входят в состав важных биологически активных природных соединений, таких, как алкалоиды, стероиды, гемы, хлорофиллы.

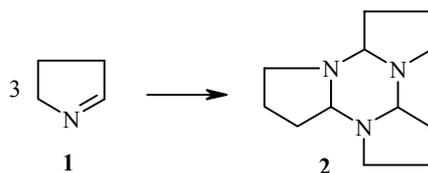
В литературе описан ряд хорошо разработанных методов получения  $\Delta^1$ -пирролинов из ациклических, а также алициклических или гетероциклических соединений.

В 3,4-2Н-дигидропирролах имеется несколько реакционных центров: связь C=N, атом азота, группировки СН и CH<sub>2</sub>. Наиболее изучены реакции присоединения и циклоприсоединения с участием связи C=N. Меньше сведений о реакциях, сопровождающихся расщеплением связи C=N с раскрытием пирролинового цикла. В литературе мало данных о реакциях по атому азота и с участием атомов водорода, находящихся у атомов углерода гетероциклического ядра.

**1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ 3,4-2Н-ДИГИДРОПИРРОЛОВ**

Авторы практически всех работ при получении  $\Delta^1$ -пирролинов из ациклических соединений в качестве исходных веществ использовали бифункциональные соединения: либо диамины, либо соединения с двумя различными функциональными группами. Описано получение  $\Delta^1$ -пирролинов из 3-, 5- или 6-членных гетероциклических соединений. Показана возможность синтеза  $\Delta^1$ -пирролинов из алициклических соединений.

Следует отметить, что связь C=N в 3,4-дигидропирроле (**1**) легко вступает в реакцию присоединения с азотинитом углерода другой молекулы **1** и таким образом из трех молекул  $\Delta^1$ -пирролина образуется тример **2**:



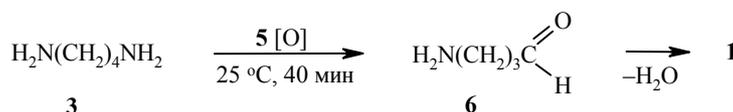
Образование в процессе получения пирролина **1** или тримера **2** или их смесей определяется условиями реакции и в большинстве случаев не констатируется авторами. В связи с этим в настоящем обзоре форма (мономер, тример или их смеси) полученного или использованного в реакции  $\Delta^1$ -пирролина приводится в виде, описаном в цитируемой работе.

## 1.1. Из ациклических соединений, содержащих группы NH<sub>2</sub>

### 1.1.1. Из диаминов

Из соединений с двумя первичными аминогруппами в синтезе  $\Delta^1$ -пирролинов были использованы только 1,4-диаминобутан (путресцин) (**3**) и 1,8-диамино-4-азаоктан (спермидин) (**4**).

Диамин **3** в условиях энзимного окисления в присутствии диаминооксидазы **5** при pH 5.7 [1, 2] или pH 7 [2] превращается в пирролин **1** [1–5]. По данным авторов [2, 3], процесс предположительно включает промежуточное образование альдегида **6**.

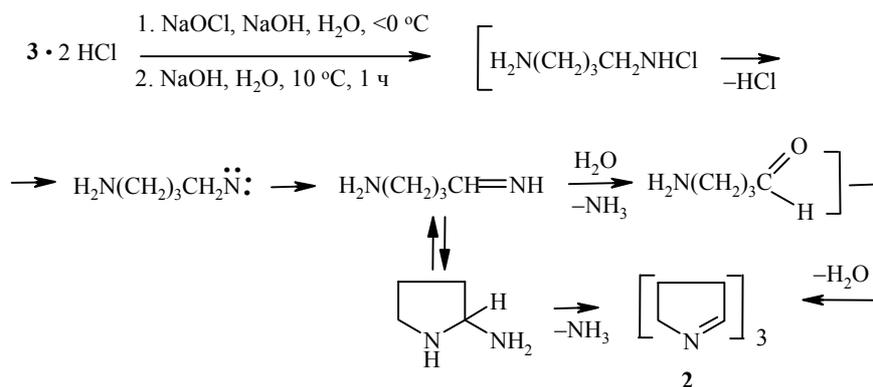


Диамин **3** с изотопом углерода <sup>14</sup>C в положении 5 в присутствии соединения **5** превращается в метаболит, содержащий до 94% пирролина **1** [6–8].

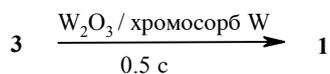
При реакции диамина **3** с диаминооксидазой **5** в фосфатном буфере и в D<sub>2</sub>O образуется пирролин **7**, содержащий два атома дейтерия в положении 3 [9].



Тример **2** синтезирован с выходом 32% в результате реакции дигидрохлорида диамина **3** с NaOCl и NaOH в воде при низкой температуре с последующей обработкой реакционной массы водным гидроксидом натрия. Авторы [10] предлагают следующую схему процесса:



В патенте [11] предложен способ получения пирролина **1** из диамина **3** над  $\text{W}_2\text{O}_3$  в инертной атмосфере при 420–540 °С и времени контакта 0.5 с.



Температура (°С), выход (%): 420, 55; 460, 63; 500, 73; 540, 70

В работе [12] исследована дегидроциклизация диамина **3** в присутствии различных оксидов, нанесенных на хромосорб W, при различных температурах и времени контакта 0.5 с (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Превращение диамина **3** в пирролин **1**

Оксид	Содержание, %	Температура, °С	Выход <b>1</b> , %*
$\text{P}_2\text{O}_5$	1	300–500	1
$\text{WO}_3$	1	300	7
		500	57
$\text{P}_2\text{O}_5 + \text{WO}_3$	0.98+0.02	300	2
		540	29
$\text{WO}_3 + \text{SiO}_2$	0.98+0.02	300	14
		500	58
CuO	1	300	13
		500	49
NiO	1	300	2
		540	30
$\text{WO}_3$	1	500**	71
$\text{WO}_3$	5	500**	55
$\text{WO}_3$	1	500 (0.25 с)	25
$\text{WO}_3$	1	500 (0.7 с)	69
$\text{WO}_3^{***}$	5	540	58
$\text{WO}_3^{***}$	10	460	36
		500	71
$\text{WO}_3^{***}$	45* <sup>4</sup>	460	27
		500	85

\* В продуктах реакции содержатся пирролидин и пиррол.

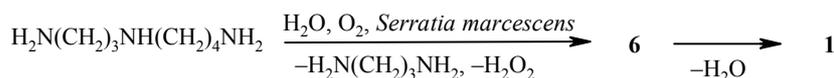
\*\* В атмосфере гелия.

\*\*\* Реакция проводилась в проточном режиме.

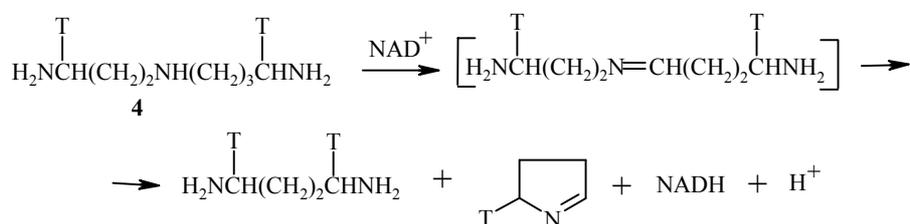
\*<sup>4</sup> На каолине вместо хромосорба.

Из данных работ [11, 12] можно сделать вывод, что наиболее высокие выходы пирролина **1** достигаются при проведении реакции при 500 °С над W<sub>2</sub>O<sub>3</sub> или WO<sub>3</sub>, нанесенных на хромосорб W, в атмосфере гелия или в проточном режиме либо над WO<sub>3</sub> на каолине при 540 °С.

1,8-Диамино-4-азаоктан (**4**) в присутствии энзима, выделенного из *Serratia marcescens*, превращается в смесь 1,3-диаминопропана и пирролина **1**. По мнению автора [13, 14], последний образуется из промежуточно получающегося аминокальдегида **6**.

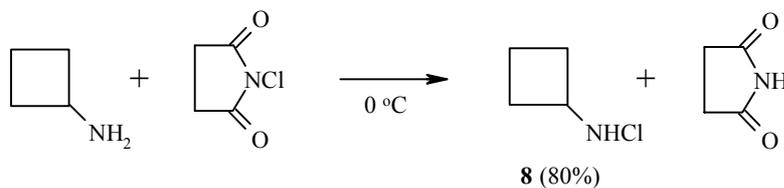


В более поздней работе [15] циклоконденсация соединения **4**, содержащего у двух концевых атомов углерода атомы трития, была осуществлена действием катиона никотинамидадениндинуклеотида (NAD<sup>+</sup>) и приводит-ся схема превращения:

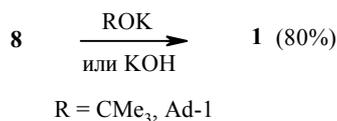


### 1.1.2. Рециклизация аминоклобутана

В литературе имеется всего два сообщения о получении пирролина **1** рециклизацией алициклических соединений. В обеих работах [16, 17] описано превращение аминоклобутана в пирролин **1**. Этот оригинальный метод включает расширение четырехчленного цикла и внедрение в цикл атома азота из аминоклуппы, непосредственно связанной с циклобутановым ядром. Первой стадией процесса в обеих работах является обработка аминоклобутана N-хлорсукцинимидом с образованием N-хлорпроизводного **8** [16, 17].



N-Хлорпроизводное **8** либо обрабатывали алкоголятами калия [16], либо вводили в газообразном состоянии (в вакууме) в проточной системе в реакцию с *трет*-бутилатом калия [17].





Превращение  $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$  (**14**) над катализаторами  $\text{Cu}/\text{Al}_2\text{O}_3$  или  $\text{Cu}/\text{MgO}$ 

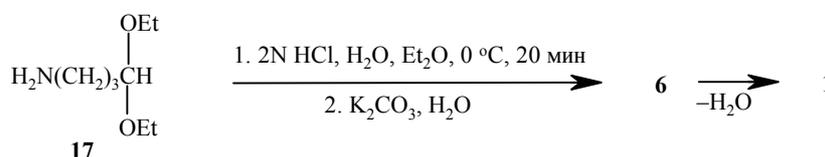
Катализатор	Температура, °С	Соотношение продуктов в катализаторе, %			
		<b>1</b>	<b>15</b>	1-метилпирролидин	<b>16</b>
$\text{Cu}/\text{Al}_2\text{O}_3$	200	47	20	33	0
	225	42	45	13	0
	250	42	20	55	0
	275	10	9	71	10
	300	6	3	55	24
$\text{Cu}/\text{MgO}$	200	0	42	58	0
	225	0	62	38	0
	250	0	45	55	0
	275	0	45	55	0
	300	0	44	56	0

В результате изучения циклоконденсации аминспирта **14** в импульсном хроматографическом режиме над катализаторами  $\text{CuO}$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{WO}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5+\text{WO}_3$ ,  $\text{WO}_3+\text{SiO}_2$  или  $\text{WO}_3+\text{CaO}+\text{B}_2\text{O}_3$  при температурах 260–420 °С было установлено, что только при использовании катализатора 1%  $\text{CuO}/\text{хромосорб W}$  при 280–360 °С пирролин **1** получается с наилучшими выходами (2–10%). В этих условиях образуются также пирролидин **15** (21–64%) и пиррол (0.5%) [21].

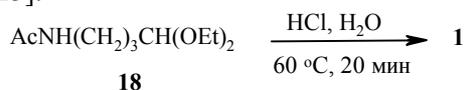
Авторы работы [22] внутримолекулярную циклоконденсацию аминспирта **14** проводили в кварцевой трубке в присутствии метанола над катализаторами  $\text{Cu}/\text{Al}_2\text{O}_3$  или  $\text{Cu}/\text{MgO}$  при 200–300 °С. Оказалось, что при использовании в качестве катализатора  $\text{Cu}/\text{Al}_2\text{O}_3$  образуется три или четыре соединения: пирролин **1**, 1-метилпирролидин и 1,2-диметилпирролидин (**16**). Если же в качестве катализатора использовали  $\text{Cu}/\text{MgO}$ , то в продуктах реакции были обнаружены только пирролидин и 1-метилпирролидин (табл. 2).

## 1.1.3.3. Из аминоальдегидов или аминокетонов

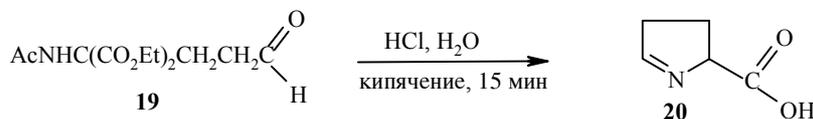
Аминоальдегиды и их производные редко использовались в качестве исходных соединений в синтезе  $\Delta^1$ -пирролинов. Ацеталь **17** при обработке разбавленной соляной кислотой превращается в пирролин **1**. Реакция включает стадию гидролиза ацетала до аминоальдегида **6**, который *in situ* внутримолекулярно циклизуется, давая пирролин **1** [23, 24].



Более жесткие условия необходимы для превращения N-ацетильного производного аминокетала **18** в пирролин **1** под действием разбавленной соляной кислоты [25].

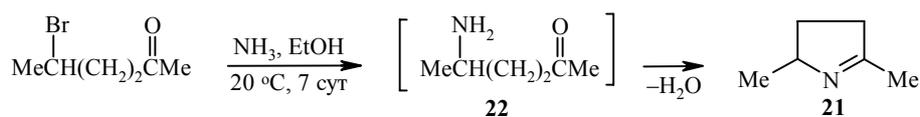


В результате кратковременного кипячения альдегида **19** в соляной кислоте происходит дезацилирование группы MeCONH, гидролиз сложноэфирных группировок, частичное декарбоксилирование группировки C(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub> и с количественным выходом образуется 5-оксикарбонил-3,4-2Н-дигидропиррол (**20**) [26].

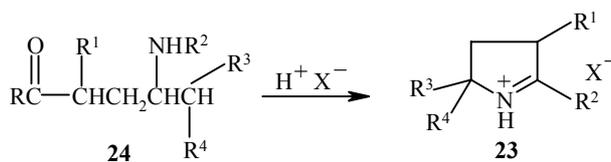


Следует отметить, что в литературе имеется значительно больше работ, в которых описан синтез Δ<sup>1</sup>-пирролинов циклоконденсацией соединений, содержащих кетонную группу (свободную или в форме кеталей) и первичную аминогруппу (свободную или N-ацилированную).

В результате обработки 2-бромгексан-5-она газообразным аммиаком в этаноле был получен 2,5-диметил-3,4-2Н-дигидропиррол (**21**) [27]. Очевидно, на первой стадии процесса происходит замещение атома брома на аминогруппу, а образующийся при этом аминокетон **22** претерпевает внутримолекулярную реакцию циклоконденсации, *in situ* превращаясь в Δ<sup>1</sup>-пирролин **21**.



Ряд солей Δ<sup>1</sup>-пирролинов **23** синтезирован обработкой аминокетонов **24**, содержащих у атома азота группировки Ac [28, 29], CO<sub>2</sub>Bu-*t* [30, 31], сильными кислотами (табл. 3).

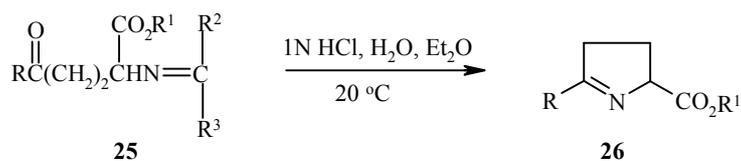


В результате реакции (2S)-6,6-диметил-5-оксо-2-[N-(9-(9-фенилфлуоренил)амино)гептановой кислоты с CF<sub>3</sub>COOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (кипячение, 48 ч) с выходом 96% образуется соль **23** (R = *t*-Bu, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>4</sup> = COOH, X = CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>) [32].

Основания Шиффа, содержащие в γ-положении кетогруппу, также способны вступать во внутримолекулярную реакцию циклоконденсации с образованием Δ<sup>1</sup>-пирролинов. Так, соединения **25** под действием разбавленной соляной кислоты уже при обычной температуре превращаются в производные 3,4-2Н-дигидропиррола **26** [33, 34].

Синтез  $\Delta^1$ -пирролинов 23 из аминокетонов 24

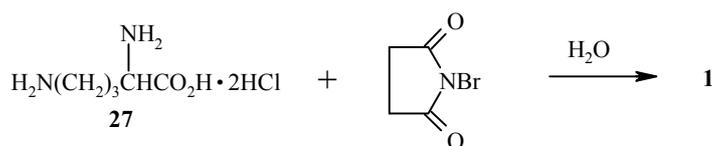
R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>		Условия реакции	Выход, %	Литература
				23	24			
Me	Ac	Ac	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> H	Конц. HCl, кипячение, 12 ч	61	[28]
Me	Me	Ac	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> H	Конц. HCl, кипячение, 12 ч	61	[28]
Ph	H	Ac	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> H	Конц. HCl, кипячение, 12 ч	55	[28]
2-НОС <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Ac	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> H	Конц. HCl, кипячение, 6 ч	52	[29]
2-МеОСН <sub>2</sub> ОС <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CO <sub>2</sub> Bu- <i>t</i>	H	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	Конц. HCl, MeOH, 20 °С, 12 ч	82	[29]
Ph	H	CO <sub>2</sub> Bu- <i>t</i>	H	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 0 °С, 0.5 ч	89	[30]
C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	CO <sub>2</sub> Bu- <i>t</i>	H	H	H	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 20 °С, 3 ч	77	[31]
Ph	H	CO <sub>2</sub> Bu- <i>t</i>	H	H	H	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 20 °С, 3 ч	71	[31]



R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, выход (%): Ph, Me, H, Ph, 100 (в исходном соединении кетогруппа находилась в виде CO(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>O [33]; Me, Et, Ph, Ph, 67; Et, Et, Ph, Ph, 78 [34]

#### 1.1.3.4. Из аминокислот или их эфиров

В этом параграфе рассмотрены два метода получения Δ<sup>1</sup>-пирролинов: внутримолекулярной деструктивной циклоконденсацией диаминокислот [3, 35–40] или двухкомпонентной конденсацией диэтилового эфира аминомалоновой кислоты с α,β-непредельными кетонами [41]. В большинстве этих работ [35–40] синтез пирролина **1** проводился обработкой гидрохлорида *DL*-орнитина (**27**) *N*-бромсукциимидом.



(Условия), выход (%): (KI, H<sub>2</sub>O, 20 °C, 1 ч; 100 °C, 5 мин), 80 [35]; (0 °C, 1 ч; 100 °C, 5 мин), 50–60 [36]; (н/у)\* [37, 38]; (20 °C, 1 ч), н/у [40]

Авторы работы [40] сообщили о синтезе [2<sup>14</sup>C]-3,4-2H-дигидропиррола из *DL*-[2<sup>14</sup>C]орнитина.

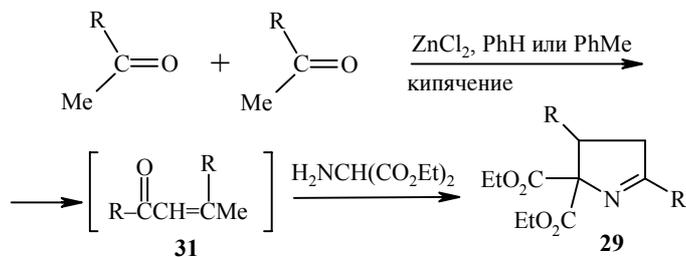
Пирролин **1** был получен при кипячении соли **27** с нингидрином в воде в течение 1 мин (выход 22%) [35], а также окислительной деструктивной циклоконденсацией *D*- или *L*-лизина в присутствии растительной аминоксидазы [3].

Для получения полизамещенных Δ<sup>1</sup>-пирролинов **28** и **29** из диэтилового эфира аминомалоновой кислоты и непредельных кетонов разработано два подхода. В первом были использованы готовые непредельные кетоны **30**, а во втором на первой стадии процесса непредельные кетоны **31** получали из соответствующих насыщенных кетонов и вводили их *in situ* в циклоконденсацию с эфиром аминомалоновой кислоты. Оказалось, что в последнем случае выходы Δ<sup>1</sup>-пирролинов значительно ниже [41].

\* Здесь и далее: н/у – не указан.

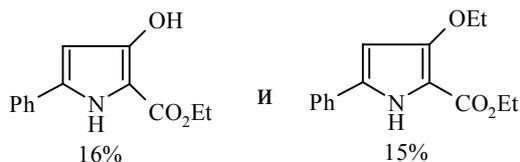


R, R<sup>1</sup>, выход (%): Me, Me, 71; H, *i*-Pr, 77; H, 2,2,6-триметилциклогекс-5-енил, 90; Me, CH<sub>2</sub>=CH, 59



R, выход (%): Ph, 12; пиридил-3, 5

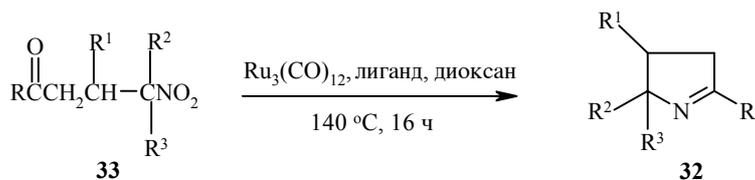
При R = Ph также образуются



## 1.2. Из кетонов, содержащих группы NO<sub>2</sub>, CN, N<sub>3</sub>

В этом подразделе рассмотрены данные работ, в которых сообщается о синтезе Δ<sup>1</sup>-пирролинов циклизацией бифункциональных соединений, в которых обязательно имеются кетогруппа и различные азотсодержащие группировки, кроме аминогруппы.

Японские авторы [42] разработали метод синтеза производных Δ<sup>1</sup>-пирролина **32**, заключающийся в циклоконденсации нитрокетонов **33** в присутствии рутениевого катализатора в атмосфере CO. В качестве лигандов были использованы 1,10-фенантролин (**34**), его производные и некоторые другие соединения (табл. 4).



Синтез  $\Delta^1$ -пирролинов **32** каталитической циклоконденсацией нитрокетонов **33**

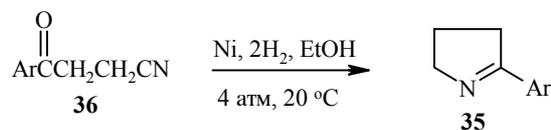
R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Лиганд	Выход, %
Ph	H	Me	Me	<b>34</b>	91*
Ph	H	Me	Me**	<b>34</b>	50
Ph	H	Me	Me**	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) + MoCl <sub>2</sub> (вместо <b>34</b> )	23
Ph	H	Me	Me**	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) + SnCl <sub>2</sub> (вместо <b>34</b> )	20
Ph	H	Me	Me**	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) + SnCl <sub>2</sub> (вместо <b>34</b> )	46
Ph	H	Et	Et	<b>34</b>	81
Me	Ph	Me	Me	<b>34</b>	86
Me	H	Me	Ph	<b>34</b>	78
Ph	H	Me	Me	2,9-Диметил-4,7-дифенил- <b>34</b>	21
Ph	H	Me	Me	2,9-Диметил- <b>34</b>	54
Ph	H	Me	Me	2,2 <sup>1</sup> -Дипиридил	62
Ph	H	Me	Me	Пиридин	9
Ph	H	Me	Me	N,N,N <sup>1</sup> ,N <sup>1</sup> -Тетраметилпропан-1,3-диамин	7
Ph	H	Me	Me	N,N,N <sup>1</sup> ,N <sup>1</sup> -Тетраметилэтилендиамин	17
Ph	H	Me	Me	Триэтиламин	4
Ph	H	Me	Me	1,2-Бис(диметилфосфино)этан	10
Ph	H	Me	Me	Трифенилфосфин	0

\* Без **34** выход 2%; без Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> выход 0%.

\*\* При 120 °С.

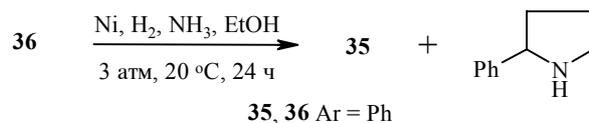
Авторы [42] считают, что вначале образуется комплекс 0-валентный Ru–**34**, после чего происходит деоксигенирование нитрогруппы с образованием рутений-нитренового промежуточного, которое реагирует с карбонильной группой, давая производное 3,4-дигидропиррола **32** и рутениево-оксокомплекс. Действием CO рутений восстанавливается до нуль-валентного состояния, завершая каталитический цикл.

Производные пирролина **35**, содержащие арильные радикалы в положении 5, синтезированы с высокими выходами в результате гидрирования соответствующих  $\beta$ -кетонитрилов **36** в присутствии скелетного никелевого катализатора до поглощения 2 моль водорода [43].

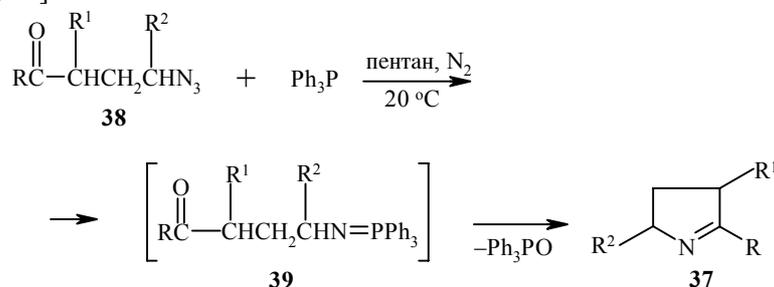


Ar, выход (%): Ph, 83; 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 76; 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 90; нафтил-1, 87

При гидрировании в аналогичных условиях в присутствии аммиака без ограничения количества поглощенного водорода кетонитрил **36** (Ar = Ph) превращается в смесь пирролина **35** (Ar = Ph) и 2-фенилпирролидина [44].



Легко и, как правило, гладко в пирролидины **37** превращаются  $\gamma$ -азидо-кетоны **38** под действием трифенилфосфина. Очевидно, на первой стадии процесса трифенилфосфин вытесняет молекулу азота из азидной группы с образованием иминофосфинов **39**, которые *in situ* претерпевают внутримолекулярную аза-реакцию Виттига, превращаясь в конечные соединения **37** [45, 46].

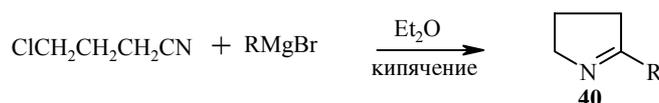


R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, время (ч), выход (%): Me, H, H, 10, 92; 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, H, H, 18, 82; Me, Me, H, 12, 65; Me, Et, H, 12, 61 [45]; Ph, H, H, 14, 95; 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, H, H, 14, 84; 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, H, H, 14, 96 [46]

Кетоазиды **38** (R = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H) превращаются в соответствующие пирролины **37** (R = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H) с выходами 79 и 81% под действием тетрагидромолибдата при проведении реакции в MeCN при 25 °C в течение 10 ч под аргоном [47].

### 1.3. Из нитрилов, содержащих другие функциональные группы, кроме кетогруппы

Наиболее часто для получения  $\Delta^1$ -пирролинов использовались  $\gamma$ -галогенонитрилы и реактивы Гриньяра. В результате взаимодействия 4-хлорбутиронитрила с реактивами Гриньяра RMgBr  $\Delta^1$ -пирролины **40** образуются, как правило, с низкими выходами [43, 48].



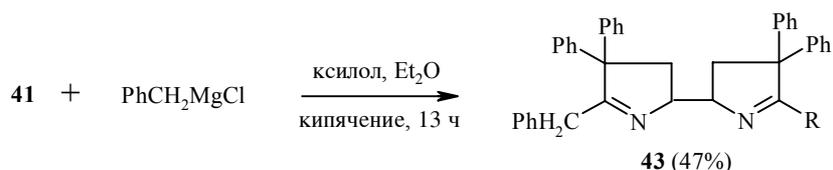
R, выход (%): 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 46; 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 76; фенантрин-9, 28; антранил-9, 14; тиенил-2, 45; 1-нафтилметил, 22; 2-нафтилметил, 26; Me, 12; бензил, 39 [43]; Et, н/у; C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, н/у; нафтил-1, н/у; Ph, н/у [48]

Два фенильных радикала в  $\alpha$ -положении у нитрильной группы соединения **41** создают определенные пространственные затруднения для вступления группы CN в реакцию с реактивами Гриньяра и последующей циклизации в  $\Delta^1$ -пирролины **42**. Поэтому при получении пирролинов **42** реакционную смесь приходилось продолжительное время кипятить в смеси ксилол-диэтиловый эфир [49].

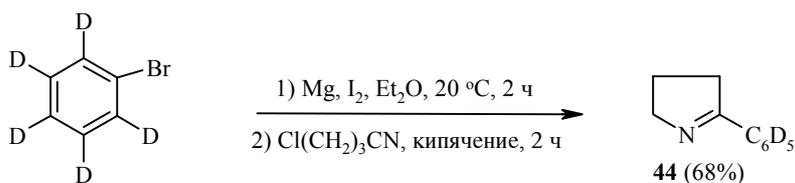


R, время (ч), выход (%): Me, 10, 53; Ph, 8, 58; 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 17, 64; 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 16, 42; Et, 8, 65; Pr, 8, 22

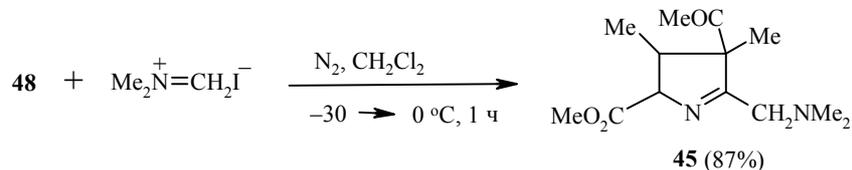
В аналогичных условиях взаимодействие нитрила **41** с бензилмагний-хлоридом протекает по иному направлению и продуктом реакции оказывается соединение **43** [49].



Пентадейтеробромбензол в результате обработки магнием в присутствии иода, а затем нитрилом 4-хлорбутановой кислоты превращается в 5-(пентадейтерофенил)-2Н-3,5-дигидропиррол (**44**) [50].

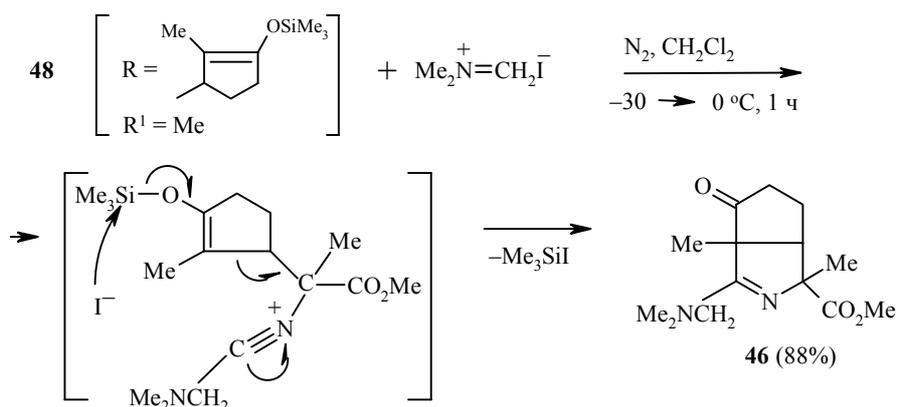


В работе [51] описаны пути синтеза различных производных  $\Delta^1$ -пирролина моноциклических **45**, бициклических **46** или спиросоединений **47**. Все эти соединения были получены взаимодействием соединений  $\text{RC}(\text{CN})(\text{Me})\text{CO}_2\text{R}^1$  **48** с иммониевой солью  $\text{Me}_2\text{N}^+=\text{CH}_2\text{I}^-$  в инертной атмосфере. Оказалось, что в зависимости от радикала R в соединениях **48** образуются различные производные пирролина **1**. Так, если R – ациклический радикал, то образуется  $\Delta^1$ -пирролин **45**.

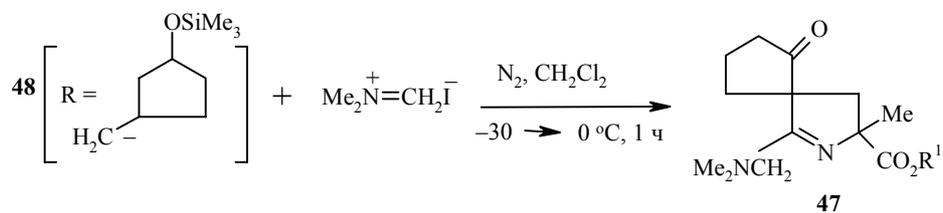


$\mathbf{48} \text{ R} = \text{Me}_3\text{SiOC}(\text{Me})=\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2, \text{R}^1 = \text{Me}$

В случае, когда радикал R содержит фрагмент цикlopентена, непосредственно связанный с остальной частью молекулы, продуктом реакции является бициклическое соединение **46** [51].

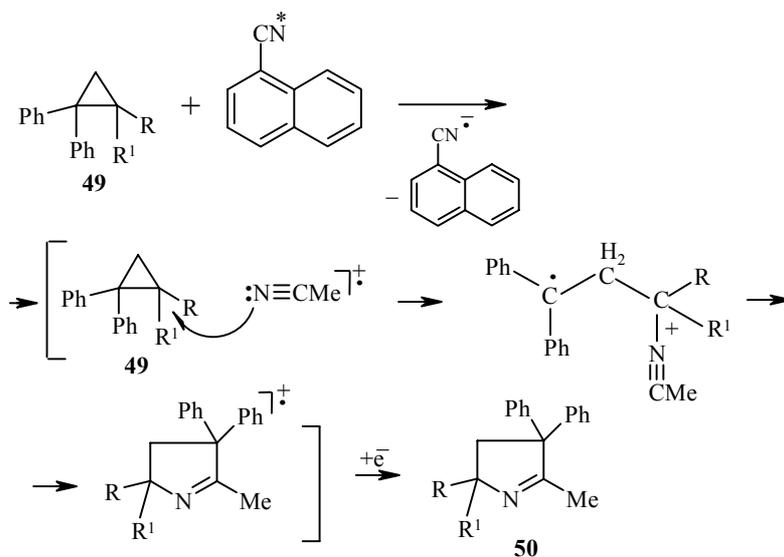


Соединения со спироструктурой **47** образуются в результате обработки соединения **48**, содержащего циклопентилметильный радикал, солью  $\text{Me}_2\text{N}^+=\text{CH}_2\text{I}^-$  [51].



$\text{R}^1$ , выход (%): Me, 82; Et, 94

Авторы [52] разработали оригинальный метод синтеза  $\Delta^1$ -пирролинов (в результате облучения смеси производного циклопропана **49** и ацетонитрила светом с  $\lambda = 300$  нм в присутствии 1-цианонафталина были получены производные 3,4-дигидропиррола **50**) и предложили следующую схему этого процесса:



$\text{R}, \text{R}^1$ , время (ч), выход (%): H, *t*-Bu, 40, 7; Me, Me, 83, 94

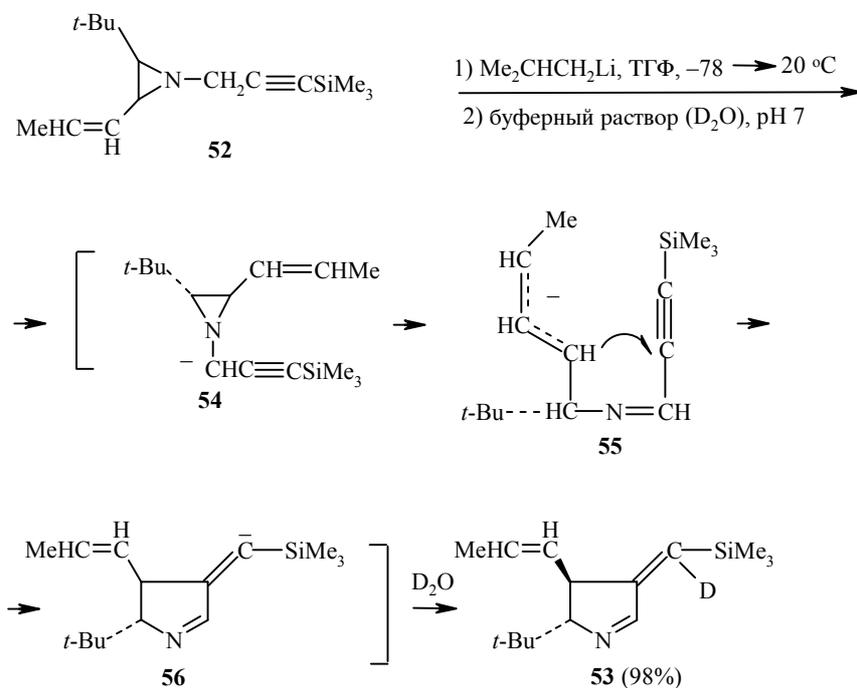
При облучении смеси соединения **49** ( $R = H, R^1 = t\text{-Bu}$ ) с  $\text{MeCN}$  образуется также 1-фенил-3,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин с выходом 72% [52].

## 1.4. На основе гетероциклических соединений

### 1.4.1. На основе трехчленных соединений

Из трехчленных гетероциклических соединений в качестве исходных при получении  $\Delta^1$ -пирролинов были использованы только производные азиридина. Сам пирролин **1** был синтезирован в результате взаимодействия  $N$ -(диэтоксифосфорил)азиридина (**51**) с дианионом, образующимся при взаимодействии ацетоуксусного эфира с 1,3-дикетонами в кислотной среде [53].

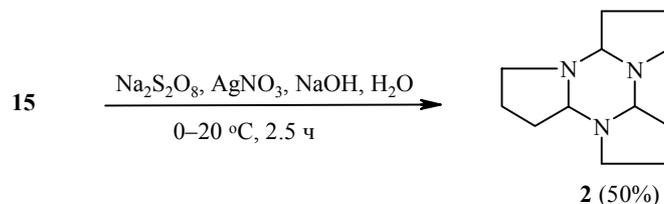
Превращение соединения **52** в  $\Delta^1$ -пирролин **53** под действием *втор-*бутиллития авторы работы [54] объясняют протеканием реакции через ряд последовательных стадий. По их мнению, производное азиридина **52** реагирует с  $\text{Me}_2\text{CHCH}_2\text{Li}$ , превращаясь в пропаргиловый анион **54**, в котором раскрывается азиридиновое ядро и возникает аллильный анион **55**. Далее в последнем происходит реакция внутримолекулярного циклоприсоединения с образованием аниона **56**, обработка которого  $\text{D}_2\text{O}$  дает производное пирролина **53** [54].



### 1.4.2. На основе пятичленных соединений

Как правило, при получении  $\Delta^1$ -пирролинов из пятичленных гетероциклических соединений в качестве исходных веществ используются пирролидин **15** или его производные с заместителями по атомам углерода или азота.

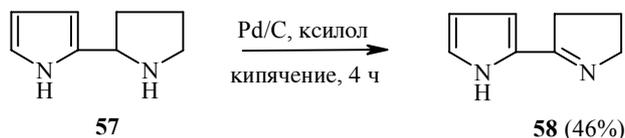
Амин **15** при действии пероксодисульфата натрия в присутствии нитрата серебра в водном растворе едкого натра превращается в 1,6,11-триаза-тетрацикло[10.3.0.0<sup>2,6</sup>.0<sup>7,11</sup>]пентадекан – тример **2** [55, 56].



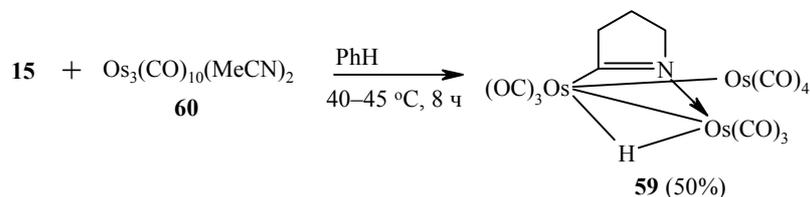
Смесь пирролина **1** и тримера **2** была получена в результате реакции амина **15** с  $(\text{PhIO})_n$  в дейтеродихлорметане при 20 °C в течение 1 сут [57].

В работе [57] указывается, что соотношение соединений **1** и **2** существенно изменяется при проведении взаимодействия в различных растворителях: в метаноле равновесие смещается в сторону образования мономера и образуется в основном пирролин **1**; при проведении реакции в четыреххлористом углероде продуктом реакции оказывается в основном тример **2**.

При кипячении в ксилоле в инертной атмосфере в присутствии Pd/C производное пирролидина **57** подвергается частичному дегидрированию, превращаясь в 2-( $\Delta^1$ -пирролинил-2)пиррол (**58**) [58].



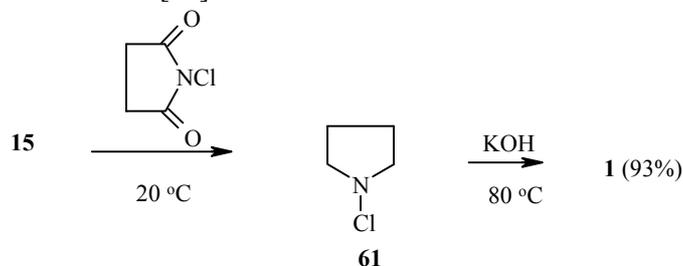
Кластер **59**, образующийся в мягких условиях из амина **15** под действием бис(ацетонитрил)декакарбонила осмия (**60**), содержит ядро пирролина **1** [59].



Распространенным методом синтеза пирролина **1** и его производных является дегидрохлорирование N-хлорпроизводных, которые образуются при действии N-хлорсукцинимид или *t*-BuOCl на соответствующие соединения пирролидинового ряда.

Необходимо отметить, что при проведении реакции дегидрохлорирования N-хлорпирролидина (**61**) в различных условиях образуются либо пирролин **1**, либо тример **2**, либо их смеси.

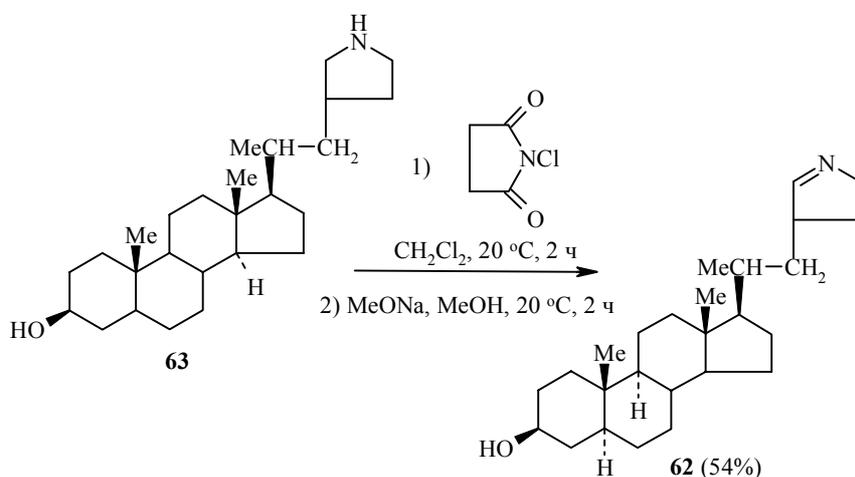
3,4-Дигидропиррол был получен в виде мономера **1** в проточной системе в вакууме  $10^{-2}$  мм при последовательном пропускании амина **15** вначале над N-хлорсукцинимидом при 20 °С, а затем над твердым KOH при 80 °С в токе азота [60].



С другой стороны, в результате дегидрохлорирования хлорпроизводного **61** под действием KOH в кипящем спирте в течение 5 ч [17] или обработки метилатом натрия в кипящем метаноле в течение 30 мин и последующей перегонки продуктов реакций был получен тример **2** с выходом до 51% [61].

В работе [62] хлорпроизводное **61** было обработано метилатом натрия в метаноле и определено соотношение веществ **1** и **2** сразу после завершения реакции, при стоянии и после перегонки.

Новый стероидный алкалоид **62** синтезирован из нор-23,26-имино-5 $\alpha$ -холестан-3 $\beta$ -ола (**63**) действием на последний N-хлорсукцинимид и обработкой продукта хлорирования метилатом натрия в метаноле [63].

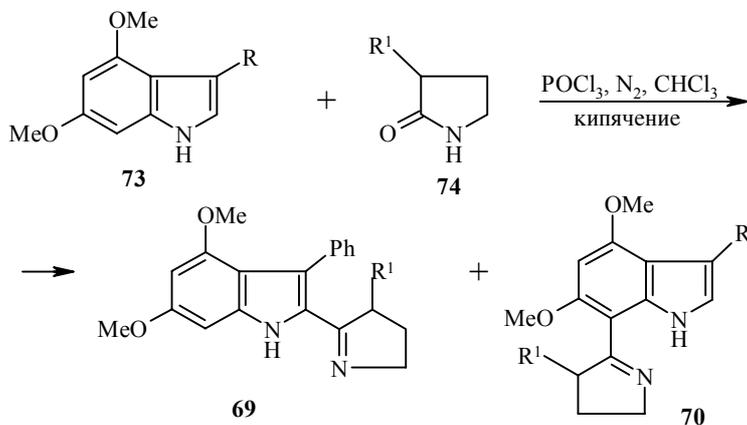


В ряде работ для синтеза  $\Delta^1$ -пирролинов в качестве исходных соединений были использованы пирролидон-2 и его производные как со свободной группой NH, так и замещенные по атому азота.

5-(2-Гидроксипропил-2)пирролидон-2 (**64**) при нагревании с гексаметилдисилазаном (**65**) в присутствии *n*-толуолсульфокислоты в запаянной ампуле превращается в соединение **66** [64].

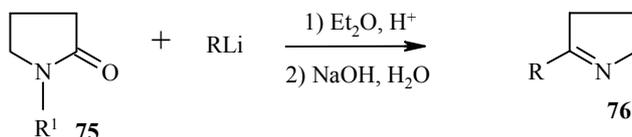


Если же в производном индола в положении 2 отсутствует заместитель (соединение **73**), то реакция идет сложнее и в результате реакций с производными пирролидона-2 **74** образуется по два продукта конденсации – **69** и **70**, содержащих фрагмент  $\Delta^1$ -пирролина в положениях 2 или 7 индольного ядра [65].

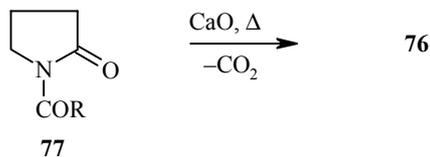


R, R<sup>1</sup>, время (ч), выход (%) **69** и **70**: Me, H, 3, 12 и 36; 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, H, 24, 5 и 30; 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, H, 24, 5 и 30; 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, H, 24, 3 и 30; 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Br (в продуктах реакции R<sup>1</sup> = Cl), 2, следы, и 65; 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Br (в продуктах реакции R<sup>1</sup> = Cl); 2 (реакция проводилась при 60 °C), 0 и 65

Производные пирролидона-2 **75**, имеющие у атома азота группировки CH=CH<sub>2</sub> [66–68] или SiMe<sub>3</sub> [69], при взаимодействии с литийорганическими соединениями RLi и последующей обработке сильными кислотами и водным гидроксидом натрия превращаются в  $\Delta^1$ -пирролины **76**, содержащие в положении 5 радикалы R из литийорганических соединений (табл. 5).



Более простым и эффективным методом синтеза  $\Delta^1$ -пирролинов **76**, разработанным авторами [70–72], является пиролиз (нагревание на голом пламени) N-ацильных производных пирролидона-2 **77** в присутствии оксида кальция, который позволяет получать  $\Delta^1$ -пирролины с более высокими выходами, чем метод, описанный выше.



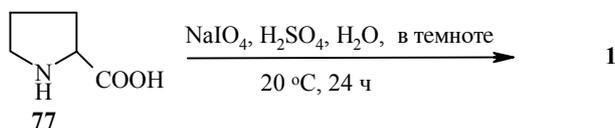
R, выход (%): пиридил-3, 65–67 [70, 71]; Ph, н/у [71, 72], *t*-Bu, 40 [72]

Синтез  $\Delta^1$ -пирролинов **76** из производных пирролидона **75** и RLi

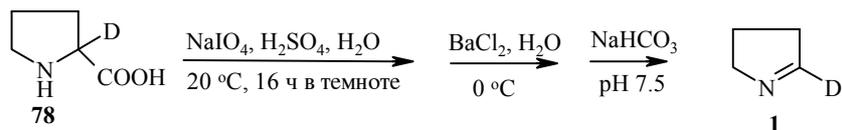
R	R <sup>1</sup>	Условия реакции	Выход, %	Ссылка
Пиридил-3	CH=CH <sub>2</sub>	1) Et <sub>2</sub> O, гексан, -78 °С, 2 ч 2) конц. HCl, 0 °С	25	[66]
		1) Et <sub>2</sub> O, аргон, -78 °С, 5 ч; 20 °С, 18 ч 2) HClO <sub>4</sub> , EtOH, 20 °С, 3 ч	17	[67]
		1) Et <sub>2</sub> O, -70 °С, 2.5 ч; -30 °С, 0.5 ч 2) 1 моль/л HCl (H <sub>2</sub> O)	40	[69]
Пиридил-2	CH=CH <sub>2</sub>	1) Et <sub>2</sub> O, гексан, -78 °С, 2 ч 2) конц. HCl, 0 °С	28	[66]
3-Бромпиридил-5	CH=CH <sub>2</sub>	1) Et <sub>2</sub> O, аргон, -78 °С, 5 ч; 20 °С, 18 ч 2) HClO <sub>4</sub> , EtOH, 20 °С, 3 ч	43	[67]
Me	CH=CH <sub>2</sub>	1) Et <sub>2</sub> O, аргон, -78 °С, 5 ч; 20 °С, 18 ч 2) HClO <sub>4</sub> , EtOH, 20 °С, 3 ч	15	[67]
		1) Et <sub>2</sub> O, -20 °С, 2 мин 2) 1 моль/л HCl (H <sub>2</sub> O)	55	[68]
Bu	CH=CH <sub>2</sub>	1) Et <sub>2</sub> O, -60 °С → 0 °С 2) 1 моль/л HCl (H <sub>2</sub> O)	71	[68]
		1) Et <sub>2</sub> O, аргон, -78 °С, 5 ч; 20 °С, 18 ч 2) HClO <sub>4</sub> , EtOH, 20 °С, 3 ч	37	[67]
<i>i</i> -Pr	CH=CH <sub>2</sub>	1) Et <sub>2</sub> O, -40 °С, 50 мин 2) 1 моль/л HCl (H <sub>2</sub> O)	40	[68]
Ph	CH=CH <sub>2</sub>	1) Et <sub>2</sub> O, -15 °С, 1 ч 2) 1 моль/л HCl (H <sub>2</sub> O)	79	[68]
PhCH=CH <sub>2</sub>	CH=CH <sub>2</sub>	1) Et <sub>2</sub> O, -20 °С, 10 мин 2) 1 моль/л HCl (H <sub>2</sub> O)	19	[68]
Ph	SiMe <sub>3</sub>	1) TGF	20	[69]
2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	SiMe <sub>3</sub>	1) TGF	43	[69]

Хорошими исходными соединениями для получения  $\Delta^1$ -пирролинов являются пролин, его эфиры и некоторые другие его производные.

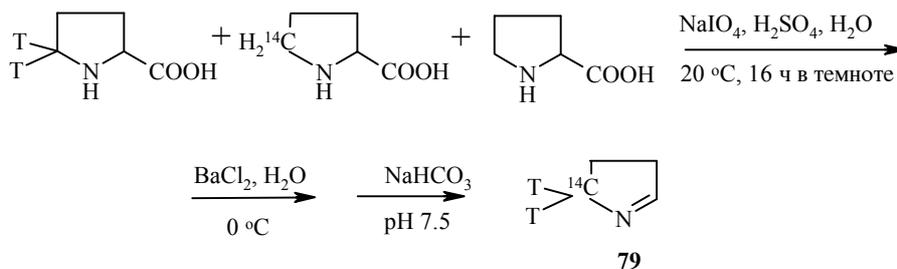
Впервые *L*-пролин был превращен в пирролин **1** действием водного раствора метапериодата натрия и серной кислоты в темноте при 20 °С [73].



В более поздней работе [74] эта методика была усовершенствована и использована для превращения пролина, содержащего изотопы водорода и углерода. Так, дейтерированный *DL*-пролин **78** был превращен в пирролин **1**, содержащий атом дейтерия в положении 5, в результате ряда последовательных реакций [74].

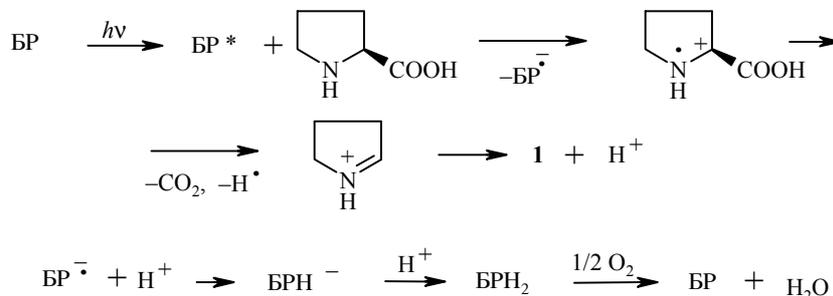


В аналогичных условиях из смеси *L*-пролина, содержащего два атома трития, *DL*-пролина, содержащего изотоп  $^{14}\text{C}$ , и пролина синтезирован соответствующий  $\Delta^1$ -пирролин **79** [74].

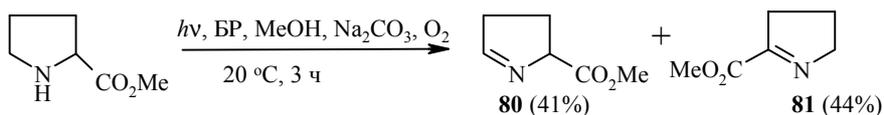


Гидрохлорид пролина при обработке водным раствором гипохлорита натрия при обычной температуре в течение 1 ч превращается в пирролин **1** (выделен в виде аурата с выходом 73%) [75].

В результате фотоокислительного декарбоксилирования пролина в среде водного едкого натра при  $20\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 5 ч при облучении галогеновой лампой ICV 100-200 GS в присутствии сенсibilизатора – красителя бенгальского розового (БР) – образуется пирролин **1** (выход 82%) [76].

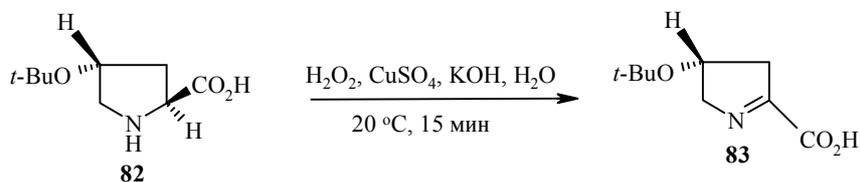


В несколько иных условиях метиловый эфир пролина превращается в смесь 2-метоксикарбонил-3,4-дигидропиррола (**80**) и 5-метоксикарбонил-2Н-3,4-дигидропиррола (**81**) [76].



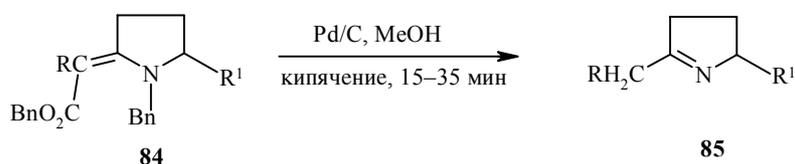
Если в пролине атом водорода в группе NH замещен на группировки COMe или COOBu-*t*, фотоокислительное декарбоксилирование не идет [76].

Интересно, что при обработке карбоновой кислоты **82** пероксидом водорода в присутствии сульфата меди в щелочной среде декарбоксилирование не наблюдается и продуктом реакции является производное пирролина **83** [77].



Разработано несколько подходов к синтезу  $\Delta^1$ -пирролинов из производных пирролидина, имеющих заместители у циклического атома азота.

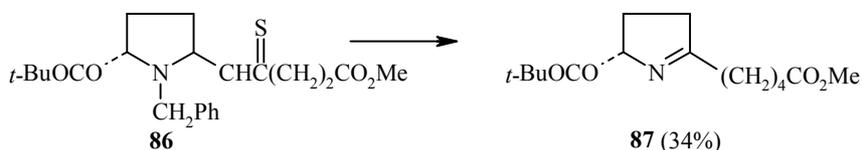
2,5-Дизамещенные пирролидины **84**, содержащие у атома азота бензильную группу, при кипячении в метаноле в присутствии Pd/C и циклогексена с высокими выходами превращаются в соответствующие  $\Delta^1$ -пирролины **85** [78, 79].



R, R<sup>1</sup>, выход (%): C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, CO<sub>2</sub>Bu-*t*, 85; C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, 70; C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, CO<sub>2</sub>Bu-*t*, 87 [78];

(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C(Me)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub>Bu-*t*, 76 [79]

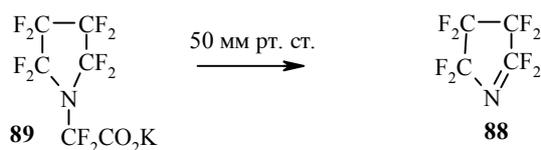
N-Бензильное производное **86** в присутствии никелевого катализатора претерпевает дебензилирование и десульфуризацию, давая  $\Delta^1$ -пирролин **87** [80].



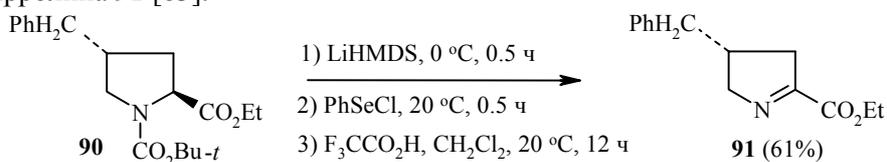
Тример **2** образуется в результате нагревания 2-метокси-1-формилпирролидина с хлористым водородом в метаноле [81].



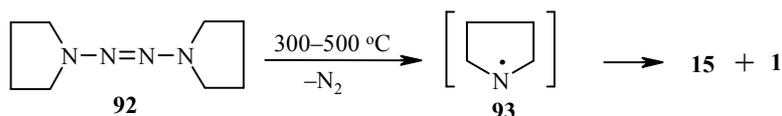
Запатентован метод синтеза перфтор- $\Delta^1$ -пирролина (**88**), представляющий собой пиролиз соединения **89** в вакууме [82].



Соединение **90** после литиирования было обработано PhSeCl, а затем трифторуксусной кислотой и в результате было получено производное пирролина **91** [83].

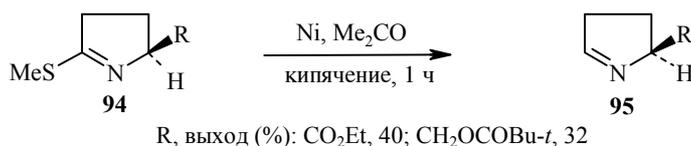


Тетразен **92** при высокой температуре отщепляет молекулу азота с образованием радикала **93**, который диспропорционируется, давая пирролин **15** и пирролин **1** [84].

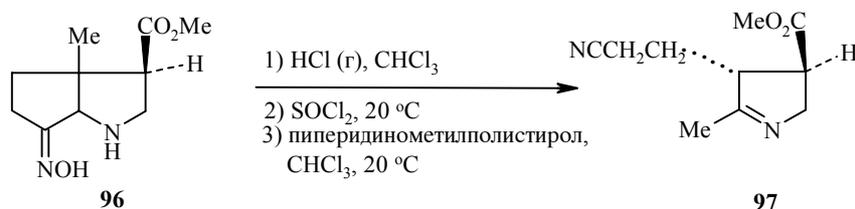


При действии на пиррол цинковой пыли в соляной кислоте (15–25 °С, 1.5–2 ч) образуется смесь продуктов восстановления, из которой выделен тример **2** с выходом 12% [85, 86].

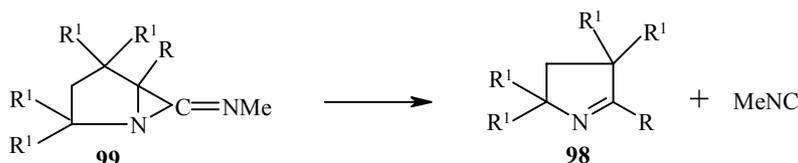
Лактимные тиоэфиры **94** превращаются в  $\Delta^1$ -пирролины **95** при нагревании со скелетным никелевым катализатором в ацетоне [87].



В двух статьях [88, 89] сообщается о получении  $\Delta^1$ -пирролинов из бициклических гетероциклических соединений. Так, производное 1-азабицикло[3.3.0]октана **96** трехстадийным синтезом превращено в  $\Delta^1$ -пирролин **97** [88].

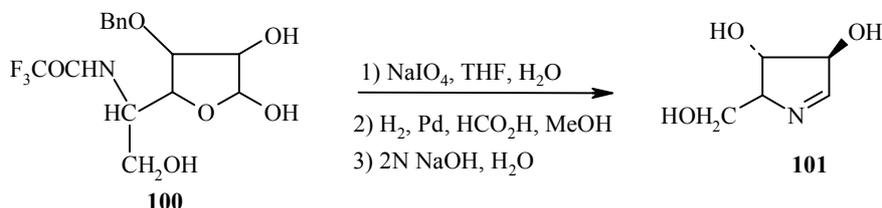


Если в случае бициклического соединения **96** превращение в  $\Delta^1$ -пирролин **97** протекает с сохранением всех атомов углерода, то синтез  $\Delta^1$ -пирролинов **98** из производных 2-азабицикло[3.1.0]гексана **99** сопровождается отщеплением группировки –C=NMe с образованием соединений **98** и метилизоцианида [89].

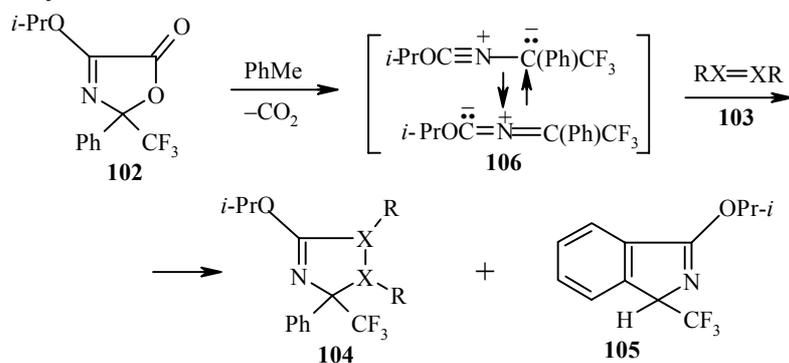


R, R<sup>1</sup>, температура, °С, время (ч), выход (%): H, H, 90–95, 7, 67; Me, H, 80–95, 7, 93; H, Me, 80–95, 27, 86

$\Delta^1$ -Пирролины могут быть получены рециклизацией других пятичленных гетероциклических соединений. Например, производное тетрагидрофурана **100** в результате ряда последовательных реакций рециклизуется, давая 3,4-дигидрокси-2-гидроксиметил-3,4-2Н-дигидропиррол **101** [90].

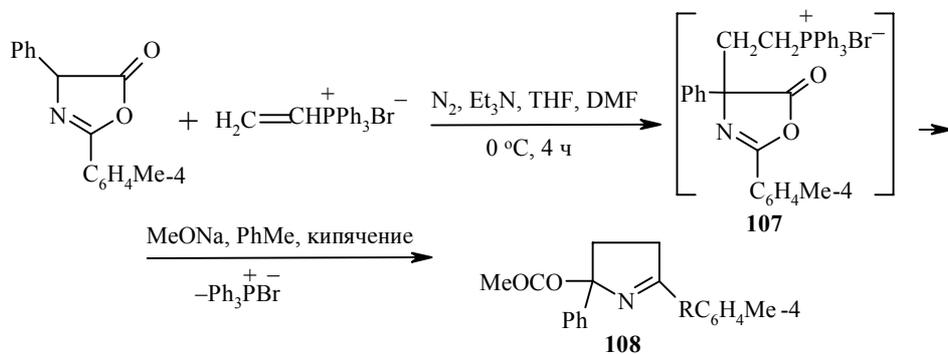


При нагревании производного оксазолона **102** с непредельными соединениями в толуоле были получены смеси  $\Delta^1$ -пирролинов **104** и 1-изопропокси-3-трифторметилизоиндола (**105**) [91]. Очевидно, в условиях реакции соединение **102** претерпевает раскрытие цикла с отщеплением молекулы  $\text{CO}_2$ , давая нитрилид **106**, который *in situ* вступает в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с диполярофилами **103** с образованием аддуктов **104** и **105**.



R, X, °C, время (ч), выход (%):  $\text{CO}_2\text{Et}$ , N, 158, 1, 18.5 и 26.2;  $\text{CO}_2\text{Me}$ , CH, 155, 2.5, 23 и 58.6

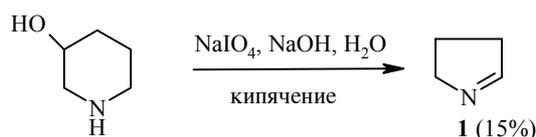
Соединение **107**, образующееся в результате реакции 2-(*n*-толил)-4-фенилоксазолон-5 с солью  $\text{CH}_2=\text{CHPPh}_3^+\text{Br}^-$ , при нагревании с метилатом натрия в толуоле рециклизуется с выбросом  $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{Br}^-$ , превращаясь в  $\Delta^1$ -пирролин **108** [92].



### 1.4.3. Синтезы на основе шестичленных соединений

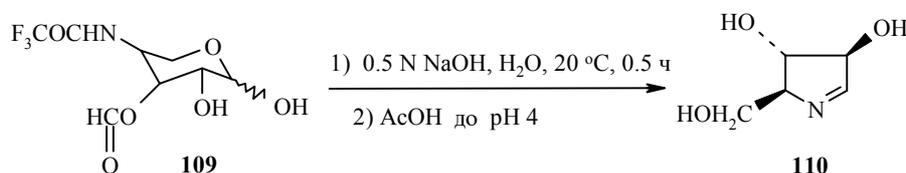
Число публикаций, в которых описано получение  $\Delta^1$ -пирролинов рециклизацией шестичленных гетероциклических соединений, ограничено.

3,4-2Н-Дигидропиррол **1** образуется в результате нагревания 3-гидроксипиперидина с метапериодатом натрия в водном растворе гидроксида натрия [93, 94].

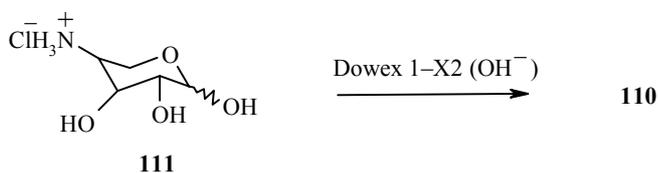


Предполагают [93], что в этих условиях происходит превращение 3-гидроксипиперидина в 4-аминобутаналь **6**, который в результате внутримолекулярной циклоконденсации превращается в пирролин **1**. Имеется указание, что 1-гидроксипиперидон-2 при нагревании (175–195 °С) с полифосфорной кислотой дает пирролин **1** [95].

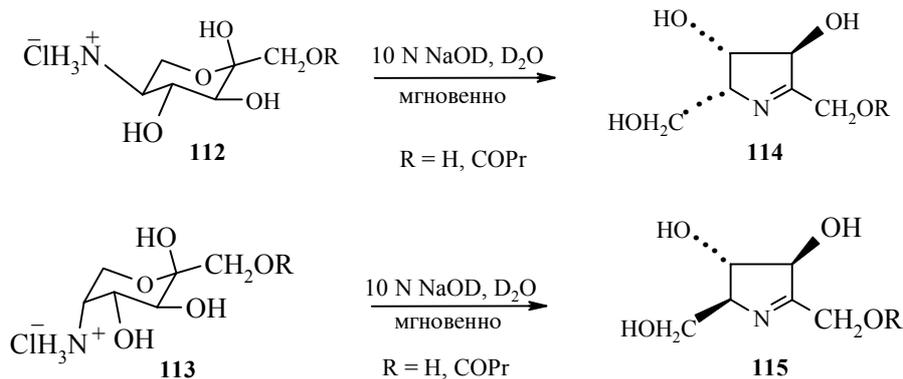
Большой интерес представляют немногочисленные работы, в которых сообщается о синтезе  $\Delta^1$ -пирролинов рециклизацией производных сахаров, содержащих аминогруппу (как незамещенную, так и ацилированную). Производное дезоксиарабинозы **109** под действием разбавленного водного раствора едкого натра при комнатной температуре с превосходным выходом превращается в  $\Delta^1$ -пирролин **110** [96].



Этот же пирролидин образуется с выходом 90% в результате ионообменной хроматографии соединения **111** [97].



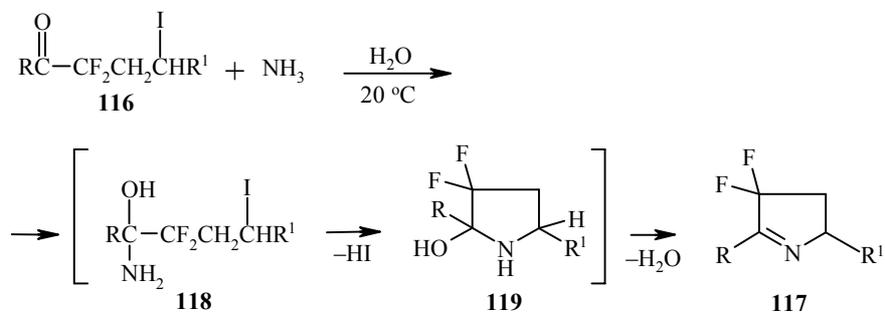
Сtereoизомеры – производное дезоксисилозы **112** или производное дезоксиарабинозы **113** – при комнатной температуре в присутствии NaOD в D<sub>2</sub>O очень быстро рециклизуются без изменения конфигурации в  $\Delta^1$ -пирролины **114** или **115** [98].



### 1.5. Другие методы

Рассмотрены отдельные работы, в которых описаны единичные случаи получения производных пирролина **1**, не укладывающиеся в принятую выше систему классификации методов синтеза  $\Delta^1$ -пирролинов.

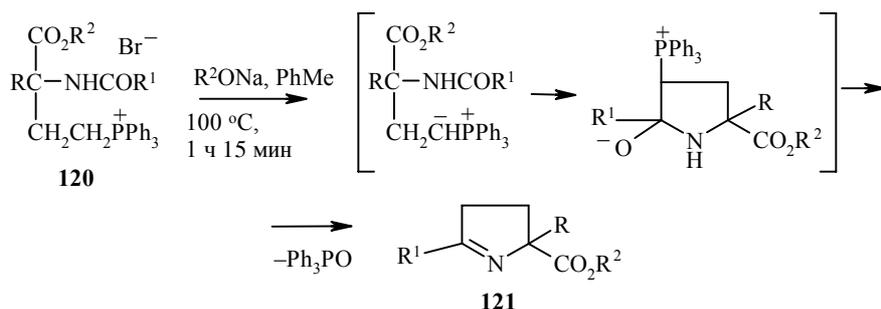
Фторсодержащие 4-иодкетоны **116** в результате обработки водным раствором аммиака дают  $\Delta^1$ -пирролины **117** [99, 100]. Очевидно, на первой стадии процесса образуются *гем*-аминоспирты **118**, вступающие во внутримолекулярную  $S_N2$ -реакцию и превращающиеся в гидроксипирролидины **119**, а последние *in situ* отщепляют молекулу воды, давая конечные продукты **117**.



R, R<sup>1</sup>, время (ч), выход (%): C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, CONMe<sub>2</sub>, 12, 100 [99]; C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, SiMe<sub>3</sub>, 24, 91;  
Bu, SiMe<sub>3</sub>, 24, 93; Ph, SiMe<sub>3</sub>, 24, 37 [100]

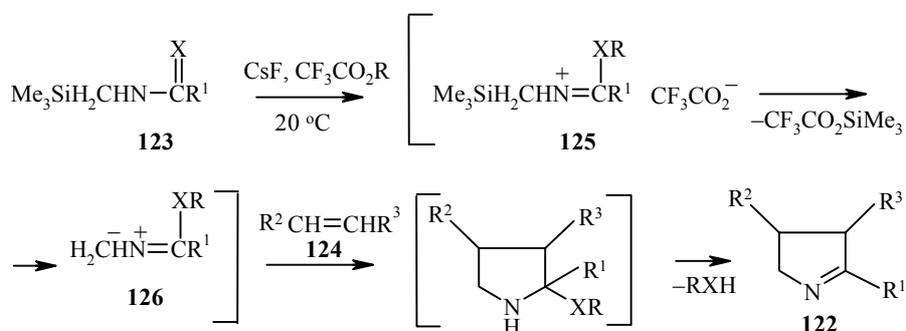
В реакции кетона **116** (R = Ph, R<sup>1</sup> = SiMe<sub>3</sub>) с аммиаком кроме пирролина **117** (R = Ph, R<sup>1</sup> = SiMe<sub>3</sub>) образуется 2-фенил-3-фторпиррол с выходом 29% [100].

Фосфиновые соли **120** при нагревании с алкоголятами натрия в толуоле в инертной атмосфере вступают во внутримолекулярную реакцию Виттига и превращаются в  $\Delta^1$ -пирролины **121** по схеме [92]:



R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, выход (%): Ph, Ph, Me, 72; Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Me, 92; Me, Ph, Et, 65

Серия 3,4,5-тризамещенных Δ<sup>1</sup>-пирролинов **122** синтезирована из соединений **123** и алкенов **124** в присутствии CsF и трифлатов CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>R. Очевидно, вначале образуются соли **125**, превращающиеся в диполи **126**, которые вступают в реакцию циклоприсоединения с алкенами **124** с образованием аддуктов **122** (табл. 6) [101].



Т а б л и ц а 6

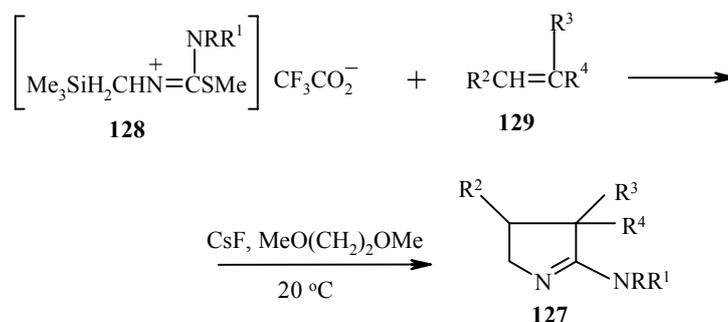
Синтез Δ<sup>1</sup>-пирролинов **122** из соединений **123** и алкенов **124**

X	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Условия реакции	Выход, %
NH	Me <sub>3</sub> Si	Ph	<i>транс</i> , CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	MeCN, 15 ч	67
NH	Me	Me	<i>транс</i> , CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	MeCN, 12 ч	73
NH	Me	Et	<i>транс</i> , CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	MeCN, 12 ч	63
NH	Me	Bu	<i>транс</i> , CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	MeCN, 13 ч	53
S	Me	Bu	<i>транс</i> , CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe, 13 ч	68
S	Me	Bu	<i>цис</i> , CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe, 13 ч	21
H	Me <sub>3</sub> Si	Ph	<i>транс</i> , CN	CN	MeCN, 14 ч	69
S	Me	Ph	<i>транс</i> , CN	CN	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe, 14 ч	95
NH	Me	Me	<i>транс</i> , CN	CN	MeCN, 13 ч	51
NH	Me	Et	<i>транс</i> , CN	CN	MeCN, 12ч	51
S	Me	Et	<i>транс</i> , CN	CN	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe, 13 ч	70
NH	Me	Bu	<i>транс</i> , CN	CN	MeCN, 13 ч	58
S	Me	Ph	H	CO <sub>2</sub> Me	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe, 14 ч	48
S	Me	Ph	H	COMe	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe, 14 ч	63

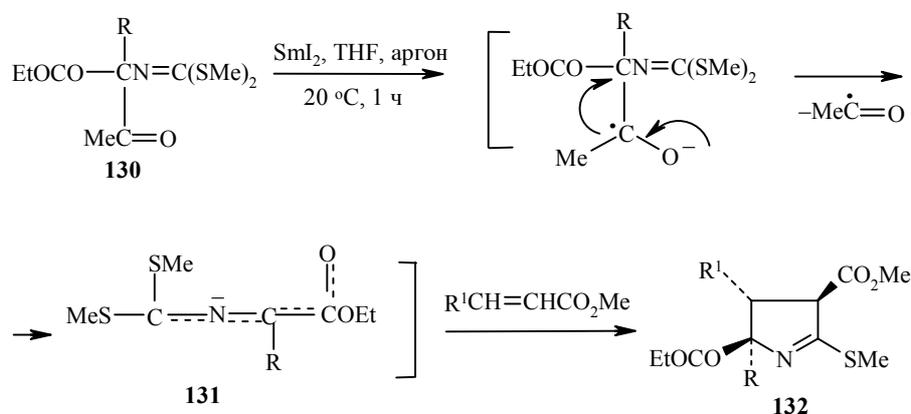
Синтез  $\Delta^1$ -пирролинов **127** из солей **128** и алкенов **129**

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Условия реакции	Выход, %
H	Ph	<i>транс</i> , CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	H	20 °С, 20 ч	71
	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	<i>транс</i> , CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	H	20 °С, 20 ч	38
	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	<i>транс</i> , CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	H	Кипячение, 10 ч	52
H	Ph	<i>цис</i> , CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	H	20 °С, 20 ч	52
	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	<i>цис</i> , CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	H	Кипячение, 10 ч	35
	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<i>цис</i> , CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Me	H	Кипячение, 10 ч	30
H	Ph	H	Cl	CN	Кипячение, 5 ч	31
	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	CN	Кипячение, 10 ч	18

Соответствующие  $\Delta^1$ -пирролины **127** синтезированы реакцией солей **128** с алкенами **129** в присутствии CsF при комнатной температуре (табл. 7) [102].



В присутствии порошкообразного SmI<sub>2</sub> в инертной атмосфере соединения **130** превращаются в илиды **131**, которые *in situ* вступают в реакцию с эфирами R<sup>1</sup>CH=CHCO<sub>2</sub>Me, в результате чего с высокими выходами образуются  $\Delta^1$ -пирролины **132** [103].



R, R<sup>1</sup>, выход (%): Me, Me, 90; Me, *t*-Bu, 85; Bn, Me, 80; Bn, *t*-Bu, 80

## 2. ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ $\Delta^1$ -ПИРРОЛИНОВ

### 2.1. Реакции присоединения к связи C=N

#### 2.1.1. Гидрирование и восстановление

Превращение  $\Delta^1$ -пирролинов в соответствующие производные пирролидина описано во многих статьях, причем этот процесс осуществлялся как каталитическим гидрированием, так и действием химических восстановителей.

$\Delta^1$ -Пирролины **133** были превращены в производные пирролидина **134** действием молекулярного водорода в присутствии различных катализаторов (табл. 8).



Т а б л и ц а 8

Каталитическое гидрирование  $\Delta^1$ -пирролинов **133** до производных пирролидина **134**

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Условия гидрирования	Выход, %	Литература
H	CO <sub>2</sub> H	H	H	PtO <sub>2</sub> , 25 °C, AcOH, H <sub>2</sub> O	73	[26]
Me	CO <sub>2</sub> H	H	H	PtO <sub>2</sub> , 20 °C, 3 атм, 0,5 ч	100	[28]
Me	CO <sub>2</sub> H	H	Me	PtO <sub>2</sub> , 20 °C, 3 атм, 0,5 ч	100	[28]
Ph	CO <sub>2</sub> H	H	H	PtO <sub>2</sub> , 20 °C, 3 атм, 0,5 ч	62	[28]
2-НОС <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	H	PtO <sub>2</sub> , 20 °C	н/у	[29]
Me	CO <sub>2</sub> Me	H	H	Pd/C, MeOH	н/у	[34]
Et	CO <sub>2</sub> Et	H	H	Pd/C, EtOH	н/у	[34]
4-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	Ni, 20 °C, 4 атм, EtOH	85	[43]
PhCH <sub>2</sub>	H	H	H	Ni, 20 °C, 4 атм, EtOH	92	[43]
1-Нафтилметил	H	H	H	Ni, 20 °C, 4 атм, EtOH	87	[43]
H	H	H	H	PtO <sub>2</sub> , 20 °C, 8 ч, EtOH	н/у	[73]
H	H	H	H	PtO <sub>2</sub> , HCl, H <sub>2</sub> O	н/у	[75]
CO <sub>2</sub> H	T	<i>t</i> -BuO	T	Pd/BaSO <sub>4</sub> , 100 °C, 1 ч, ампула*	23	[77]
C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	CO <sub>2</sub> Bu- <i>t</i>	H	H	PtO <sub>2</sub> , 20 °C, 3 атм, 4,5 ч	99	[78]
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	H	PtO <sub>2</sub> , 20 °C, 3 атм, 4,5 ч	90	[78]
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CO <sub>2</sub> Bu- <i>t</i>	H	H	PtO <sub>2</sub> , 20 °C, 3 атм, 4,5 ч	96	[78]
(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -C-Me 	CO <sub>2</sub> Bu- <i>t</i>	H	H	PtO <sub>2</sub> , 20 °C, 2 ч, EtOH	96	[79]

\* В **133** R = CO<sub>2</sub>H, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H; реакция проведена в атмосфере трития.

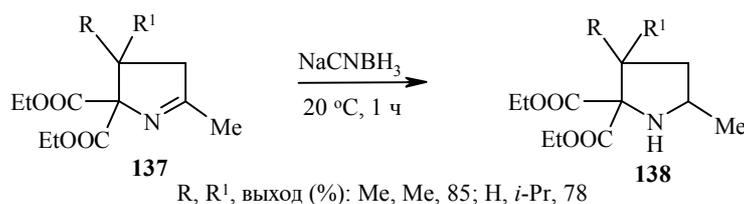
Высокие выходы продуктов восстановления **136** были получены при восстановлении производных пирролина **135** алюмогидридом лития в эфире [43, 49].



R, R<sup>1</sup>, время (ч), выход (%): PhCH<sub>2</sub>, H, н/у, 54; фенантрин-9, H, н/у, 94; тиенил-2, H, н/у, 88 [43]; Me, Ph, 48, 83.5; Et, Ph, 25, 75.4; Ph, Ph, 26, 86.6; 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ph, 15, 91.5 [49]

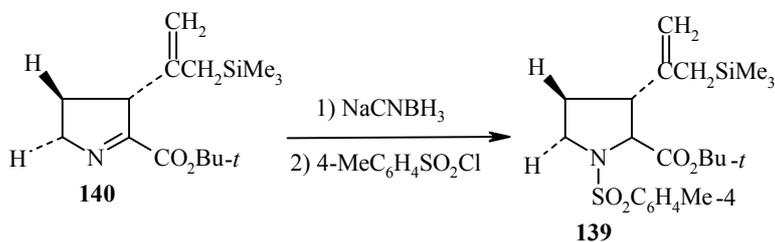
5-(Пиридил-3)-3,4-2Н-дигидропиррол или 5-фенил-3,4-2Н-дигидропиррол при действии боргидрида натрия в спирте (20°C, 18 ч) превращается в 2-(пиридил-3)пирролидин (выход 20%) или 2-фенилпирролидин (выход 16%) соответственно [67].

Различные Δ<sup>1</sup>-пирролины восстанавливаются до производных пирролидина с высокими выходами при использовании цианоборгидрида натрия. Полизамещенные Δ<sup>1</sup>-пирролины **137** при действии цианоборгидрида натрия при комнатной температуре гладко превращаются в соединения **138** [41].

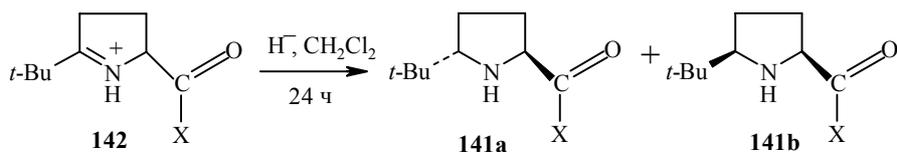


R, R<sup>1</sup>, выход (%): Me, Me, 85; H, *i*-Pr, 78

N-Замещенный пирролидин **139** синтезирован из Δ<sup>1</sup>-пирролина **140** двухстадийным методом (без выделения продукта, образующегося на первой стадии процесса): действием цианоборгидрида натрия, а затем обработкой хлорангидридом *n*-толуолсульфокислоты [19].



Смесь стереоизомеров **141a,b** в различных соотношениях образуется при нагревании солей **142** с боргидридами, причем почти во всех случаях наблюдается 100% превращение солей **142** [32].



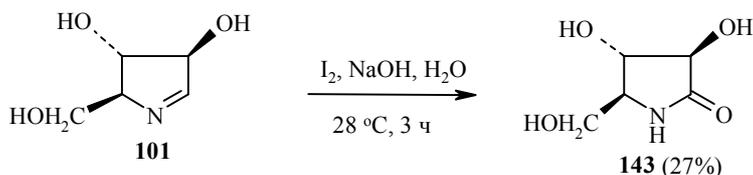
X, гидрид, °C, растворитель, соотношение **141a** : **141b**: OH, NaCNBH<sub>3</sub>, 66, ТГФ, 43:57; OH, Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>, 66, ТГФ, 88:17 (превращение 100% после 6 ч); OH, Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>, 0, ТГФ, 66:33; OH, Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>, -70, MeCN, 33:66; OH, NaCNBH<sub>3</sub>, -40, MeCN, 50:50; OH, Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>, 0, MeCN, 58:42; OH, Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>, -40, MeCN, 54:46; NHMe, Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>, 66, ТГФ, 37:73; NHMe, Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>, 0, MeCN, 50:50 (превращение 66% после 96 ч)

Оригинальный метод восстановления 2-фенил-3,4-2Н-дигидропиррола в 2-фенилпирролидин (выход 85%) заключается в действии на первый бутылмагнийхлорида в присутствии Cr<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>, при 25 °C в течение 15 ч [104].

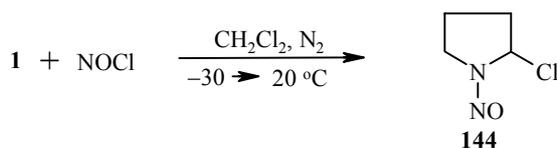
### 2.1.2. Реакции с неорганическими соединениями

Только в двух работах имеются сообщения о продуктах присоединения неорганических соединений к циклической связи C=N Δ<sup>1</sup>-пирролинов.

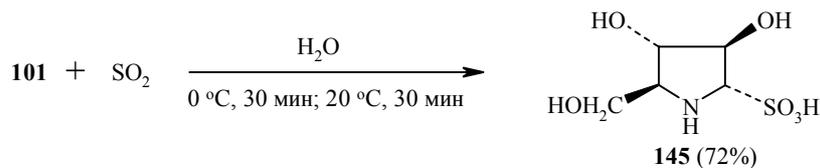
Δ<sup>1</sup>-Пирролин **101** в присутствии гидроксида натрия и иода присоединяет молекулу воды, превращаясь без изменения конфигурации в (3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-гидрокси-метилпирролидон-2 (**143**) [96].



3,4-2Н-Дигидропиррол (**1**) присоединяет хлористый нитрозил к связи C=N в инертной атмосфере, превращаясь в 1-нитрозо-2-хлорпирролидин (**144**) [105].



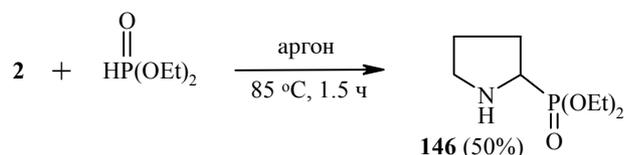
Продукт присоединения **145** сернистой кислоты к циклической связи C=N Δ<sup>1</sup>-пирролина **101** был получен при пропускании диоксида серы в водный раствор пирролина **101** [96].



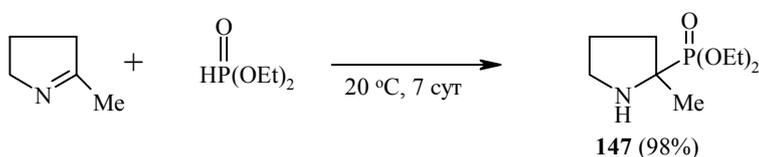
### 2.1.3. Реакции с элементоорганическими соединениями

Наиболее изученными из этого типа соединений в реакциях с  $\Delta^1$ -пирролинами являются фосфорсодержащие соединения.

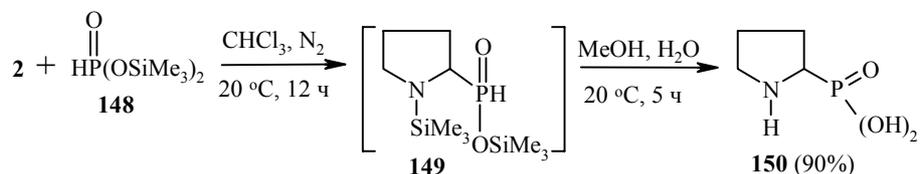
Взаимодействие тримера **2** с диэтилфосфитом проведено при нагревании в атмосфере аргона и в результате был синтезирован продукт присоединения **146** [106].



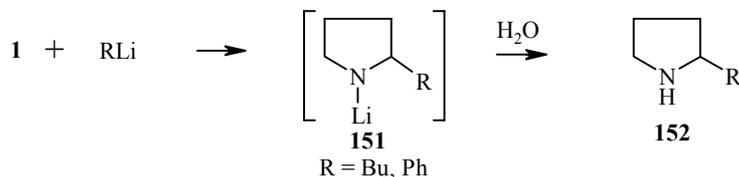
Как было показано недавно, диэтилфосфит присоединяется к 2-метил-3,4-2H-дигидропирролу уже при комнатной температуре и соответствующее соединение **147** образуется с выходом 98 % [107].



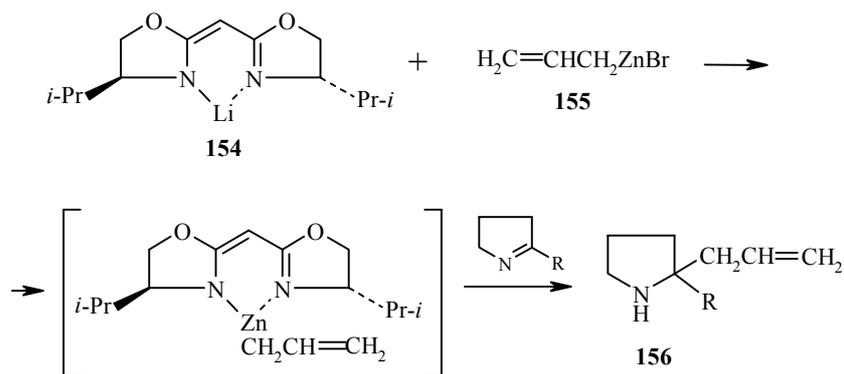
Бис(триметилсилил)фосфонит (**148**) реагирует также с тримером **2** при комнатной температуре, давая промежуточное соединение **149**, которое превращается в соединение **150** в результате обработки водным метанолом [108].



Бутиллитий или фениллитий при 20 °C реагируют с пирролином **1**, образуя продукты присоединения **151**, которые в результате обработки водой превращаются в производные пирролидина **152** [109].



Продукт реакции, полученный из соединений **154** и **155**, был введен во взаимодействие с пирролином **1** или с 5-*tert*-бутил-3,4-2H-дигидропирролом и таким образом были синтезированы производные пирролидина **156** [110].



R, °C, время (ч), выход (%): H, -30, 8, 54; *t*-Bu, 0, 20, 75

#### 2.1.4. Реакции с соединениями ряда пиррола

В этом разделе рассмотрены все известные литературные данные по изучению реакции пирролина **1** с пирролом, его гомологами или индолом, приводящие к соответствующим 2-гетерилпирролидинам. Следует отметить, что исследования в этой области сосредоточены в одной единственной работе [96]. Наиболее подробно изучено взаимодействие пирролина **1** с пирролом. При длительном нагревании тримера **2** с пирролом был получен 2-(пирролил-2)пирролидин (**157**) [93].



С более низкими выходами этот продукт присоединения **157** образуется в тех случаях, когда в реакциях использовался пирролин **1**, получающийся в результате превращения какого-то другого гетероциклического соединения и вводимый *in situ* во взаимодействие с пирролом. Так, пирролин **1**, образующийся в результате действия  $\text{NaIO}_4$  на 3-гидроксипиперидин в водном гидроксиде натрия при нагревании, без выделения был введен в реакцию с пирролом при температуре кипения смеси в течение 48 ч, в результате чего получен продукт присоединения **157** с выходом 20% [93].

При пропускании пирролидина **15** (0.3 мл/мин) в токе водорода (30 мл/мин) через трубку (Ругех), содержащую Pd/C, были получены следующие результаты. Перечислено: температура, °C, выход (%) пиррола, пирролина **1** и соединения **157**: 200, 0.8, 0; 240, 5.5, 7, 11; 320, 8, 12, 16; 350, 0.15, 30; 400, 0.24, 48 [96]. Низкие выходы продукта присоединения **157** наблюдались при пропускании пиррола в токе водорода над катализатором Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [93].

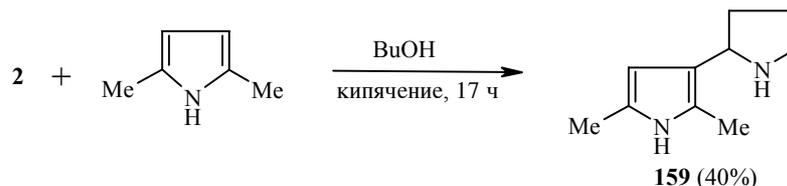


В кипящем бутиловом спирте тример **2** реагирует с 2-метилпирролом или 3-метилпирролом с образованием соединений **158**, в которых пирролидиновый радикал находится в положении 5 пиррольного ядра [93].

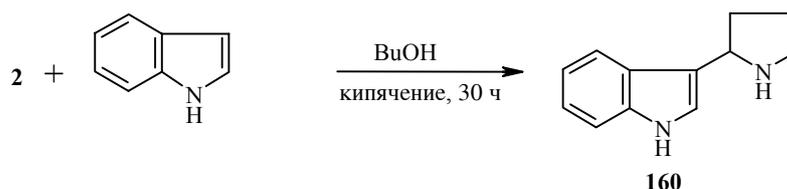


R, время (ч), выход (%): 3-Ме, 24, 72; 4-Ме, 22, 33

Если в пирроле оба  $\alpha$ -положения содержат заместители, то реакция с пирролом идет по положению 3. Так, продукт взаимодействия **159** был синтезирован при нагревании тримера **2** с 2,5-диметилпирролом в бутиловом спирте [93].



Тример **2** труднее вступает в реакцию с индолом и для получения удовлетворительного выхода продукта присоединения необходимо длительное время кипятить реагенты в бутиловом спирте. Причем, как обычно, индол реагирует по положению 3 с образованием аддукта **160** [93].

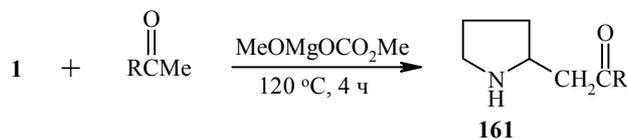


1-Метилпиррол и карбазол не реагируют с пирролином **1** в изученных условиях [93].

### 2.1.5. Реакции с метилкетонами или $\beta$ -кетокислотами

Реакции  $\Delta^1$ -пирролинов с кетонами RCOMe или  $\beta$ -кетокислотами RCOCH<sub>2</sub>COOH логично рассматривать в одном параграфе (как реакцию присоединения) к связи C=N пирролинов, вследствие того, что продуктами этих реакций формально являются аддукты метилкетонов и пирролина **1**.

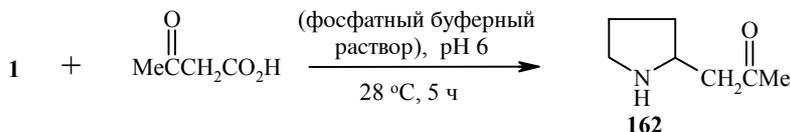
В 1974 г. был запатентован метод синтеза R-(пирролидинил-2-метил)кетонов (**161**), заключающийся в нагревании пирролина **1** с метилкетонами RCOMe в присутствии магнийметилкарбоната в ДМФА в атмосфере CO<sub>2</sub>. Реакция проводилась в токе азота для удаления метилового спирта, выделяющегося в процессе взаимодействия [111, 112].



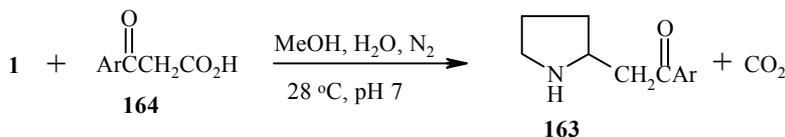
R = флуоренил-2 [111]; 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-PhOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-PhCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-PhSC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-PhCH=CH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-PhO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, адамантил-1,4-C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, PhCH=C(Me)CH=CH<sub>2</sub> [112]

В статьях [113, 114] более детально описаны экспериментальные условия проведения этой реакции, приведены выходы образующихся соединений и некоторые ограничения при проведении процесса, что позволило получить соединение **161**; перечислены: R, выход (%): Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 63; антранил-2, 65 [113]; 4-PhOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 34; (флуорен-9-илиден)=C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4, 27; флуоренил-2, 65; 4-PhCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 63 [114].

В процессе взаимодействия с пирролином **1** ацетоуксусная кислота декарбоксилируется и продуктом реакции оказывается соединение **162** – продукт присоединения ацетона к связи C=N пирролина [4].

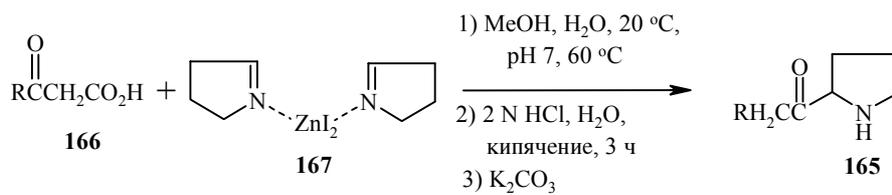


В ряде работ [36, 40, 115–118] описан синтез арил(пирролинил-2-метил)кетонов **163** конденсацией пирролина **1** с β-кетокислотами **164**, протекающей при 20 °C и pH 7. Образующиеся соединения **163** формально являются продуктами присоединения кетонов ArCOMe к связи C=N пирролина **1**.



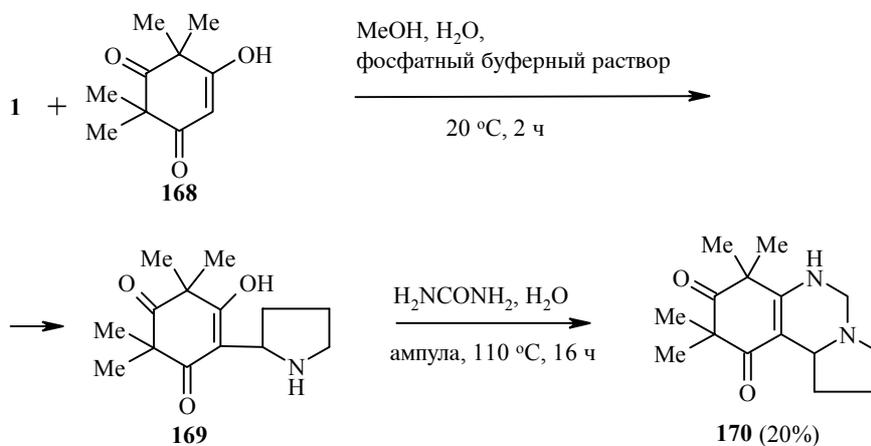
Ar, время (ч), выход (%): Ph, 60, 53–65 [36, 115]; 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 24, 88 [36]; 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 24–38, 52–85 [36, 115, 117]; 3-MeO, 4-BnOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 46–60, 46 [40, 118]; 3-PhCO<sub>2</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 40, 45.9 [116]; 4-BnOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 60, 61 [40]; Ph (в **1** в положении 5 T, в Ph все атомы <sup>14</sup>C), 60, н/у; 4-НОС<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в **1** в положении 5 <sup>14</sup>C, в 4-НОС<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, в положении 3 находится T), 60, н/у; 3-MeO, 4-НОС<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (в **1**, положении 5 находится T), 60, н/у [40]

С высокими выходами продукты конденсации **165** были синтезированы реакцией β-кетокислот **166** с комплексом **167** при 20 °C и pH 7 (фосфатный буферный раствор) с последующим нагреванием реакционных смесей с разбавленной соляной кислотой и действием K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [24].



R, выход (%): Me, 85; Ph, 88; 3,4-(MeO)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 92

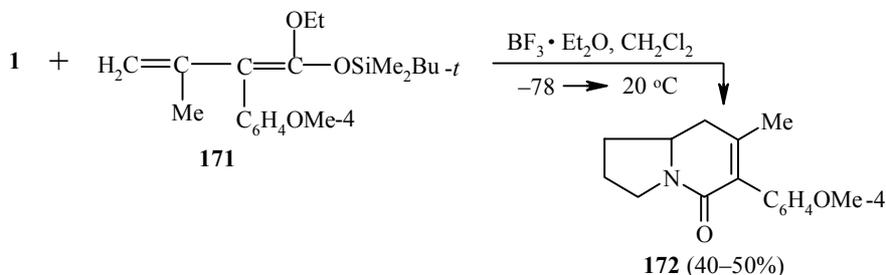
В работе [39] описана реакция пирролина **1** с циклическим diketоном **168**, в результате которой был получен продукт присоединения **169** diketона к связи C=N пирролина **1**, при взаимодействии с мочевиной превращающийся в алкалоид *Synsarpurea* (**170**).



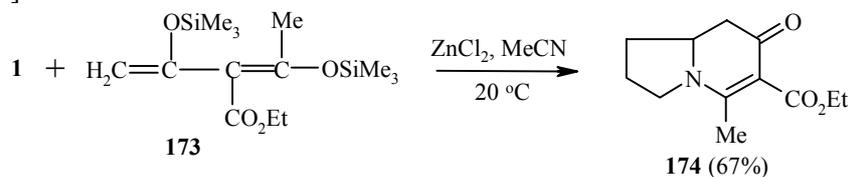
### 2.1.6. Реакции циклоприсоединения и циклоконденсации

В этом параграфе обобщены имеющиеся в литературе данные о реакциях  $\Delta^1$ -пирролинов с непредельными полифункциональными соединениями, приводящие к конденсированным системам, включающим ядро пирролидина.

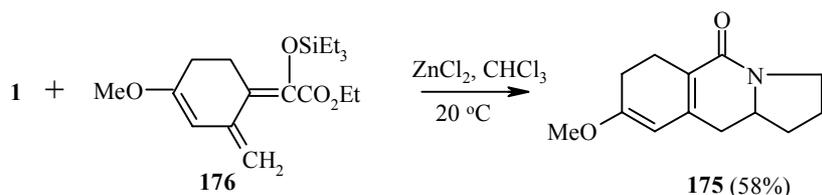
В присутствии эфира трехфтористого бора пирролин **1** вступает в реакцию альдиминодиеновой циклоконденсации с диеном **171** с образованием бициклического соединения **172** [119].



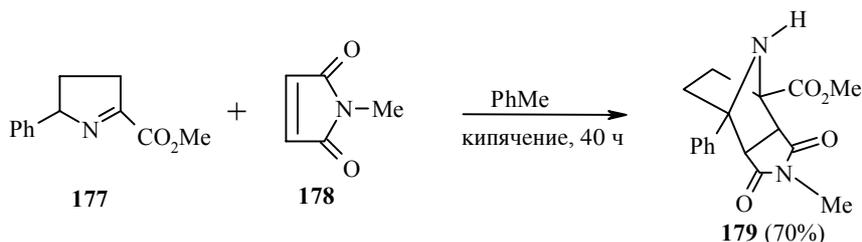
Циклоконденсация пирролина **1** с диеном **173** в присутствии хлорида цинка дает 1-аза-2-метил-3-этоксикарбонилбицикло[4,3,0]нонан-4-он (**174**) [119].



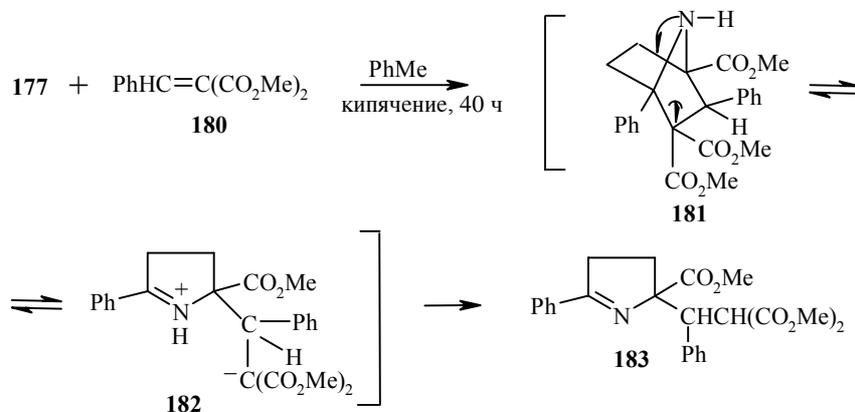
Трициклическое соединение **175** синтезировано альдиминодиеновой циклоконденсацией пирролина **1** с производным циклогексена **176**, содержащим две эндоциклические двойные связи [119].



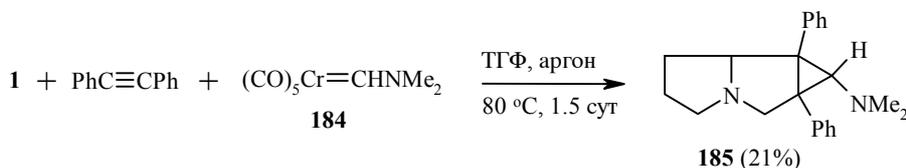
$\Delta^1$ -Пирролины – потенциальные азометинилы – способны вступать в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с алкенами с активированной двойной связью. Например,  $\Delta^1$ -пирролин **177** при нагревании с N-метилмалеимидом (**178**) дает аддукт **179** [33].



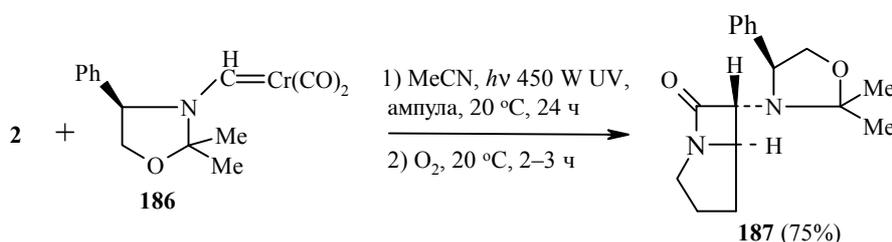
Более сложная картина наблюдается при взаимодействии  $\Delta^1$ -пирролина **177** с алкеном **180**. Соединение **181**, образующееся в результате реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, может обратимо превращаться в таутомер–диполь **182**, прототропная перегруппировка которого приводит к конечному соединению **183** [33].



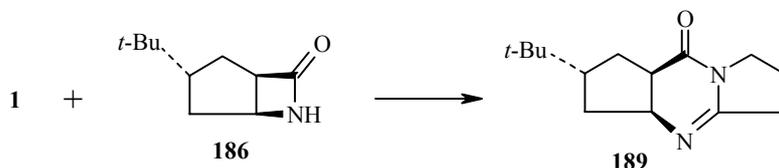
При продолжительном нагревании смеси пирролина **1**, дифенилацетилена и карбенового комплекса **184** в инертной атмосфере синтезировано соединение **185** [120].



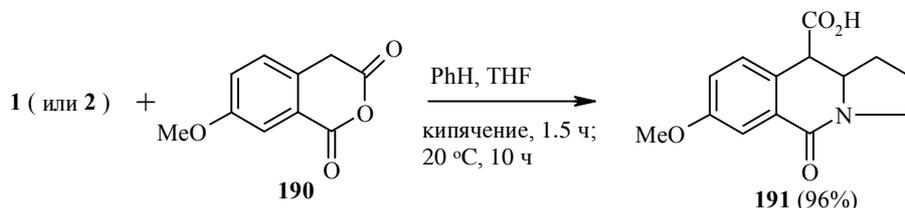
В результате облучения смеси тримера **2** и карбенового комплекса **186** ультрафиолетовым светом и последующего окисления реакционной массы был получен продукт циклоконденсации **187** [121].



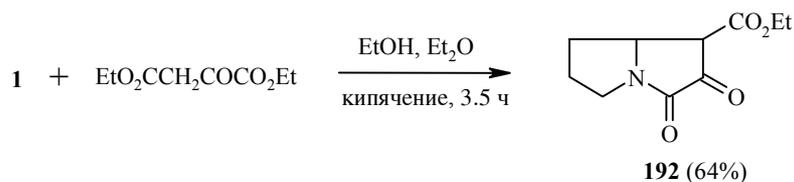
При взаимодействии пирролина **1** с (1*R*\*,3*S*\*,5*S*\*)-3-*трет*-бутил-6-азабицикло[3.2.0]гептан-7-оном (**188**) образуется производное пирролопиримидина **189**. Реакция протекает с сохранением конфигурации исходного лактама [122].



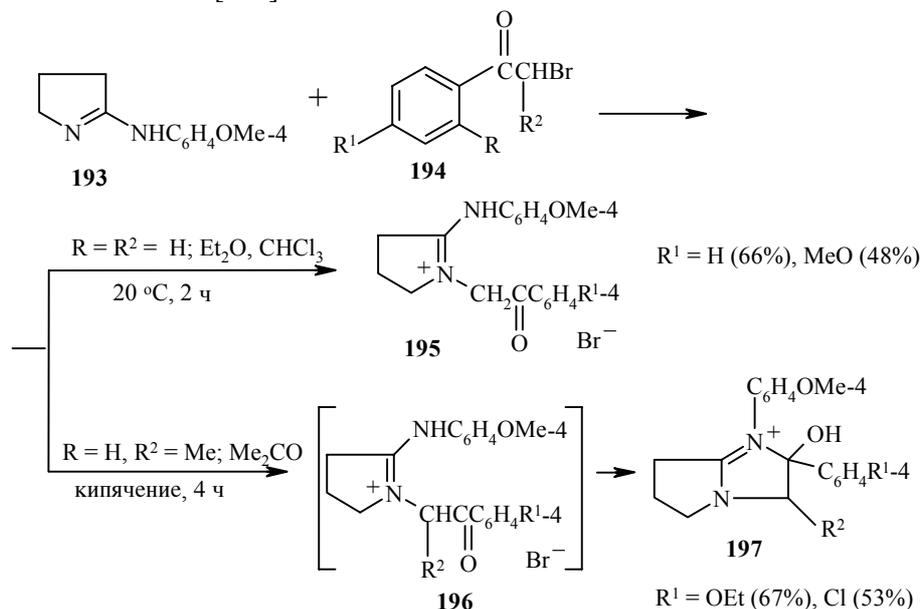
Циклоконденсация пирролина **1** с 7-метоксиизохроман-1,3-дионом (**190**) протекает нестереоселективно и образуется 7-метокси-10-гидроксикарбонил-1,2,3,5,10,10*a*-гексагидропирроло[1,2-*b*]изохинолин-5-он **191**, состоящий из смеси *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 50:50 [123, 124].



1-Этоксикарбонилпирролизидин-2,3-дион (**192**) – синтон для получения алкалоидов группы *Senecio* – образуется в результате циклоконденсации пирролина **1** со щавелевоуксусным эфиром без использования конденсирующих агентов [125].



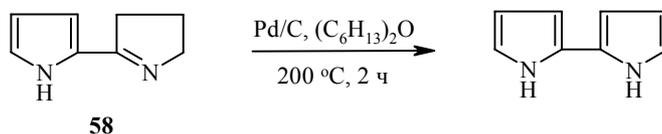
При проведении реакции 5-(*n*-анизидил)-3,4-дигидропиррола (**193**) с фенацилбромидами **194** ( $R = H$ ) при 20 °С происходит только алкилирование с образованием соответствующих солей **195**. Если же взаимодействие  $\Delta^1$ -пирролина **193** с фенацилбромидами **194** ( $R = Me$ ) проводилось в кипящем ацетоне, то реакция не останавливалась на стадии алкилирования, но продукты алкилирования **196** *in situ* вступали в реакцию внутримолекулярной нуклеофильной циклоконденсации, что приводило к соединениям **197** [126].



## 2.2. Другие реакции

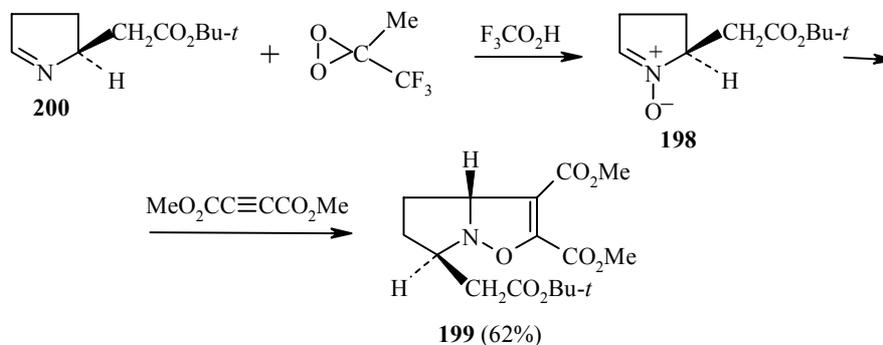
### 2.2.1. Реакции дегидрирования и окисления

При нагревании в присутствии Pd/C 2-( $\Delta^1$ -пирролинил)-2)пиррол (**58**) отщепляет молекулу водорода, превращаясь в 2,2<sup>1</sup>-дипиррол [58].

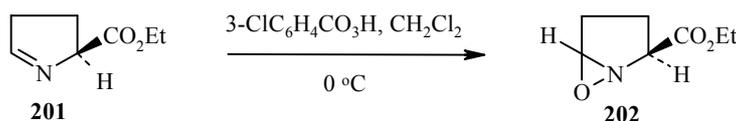


Внимание многих исследователей привлекают реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения как удобный метод синтеза различных гетероциклических соединений, в том числе важных природных соединений, главным образом алкалоидов [127]. В связи с этим существенный интерес представляют N-оксиды азотсодержащих гетероциклов, в частности N-ок-

сиды  $\Delta^1$ -пирролинов. Поэтому вызывает удивление, что всего одна работа посвящена синтезу N-оксида  $\Delta^1$ -пирролина **198** и использованию его в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты. В результате в очень мягких условиях был получен аддукт **199** [87].



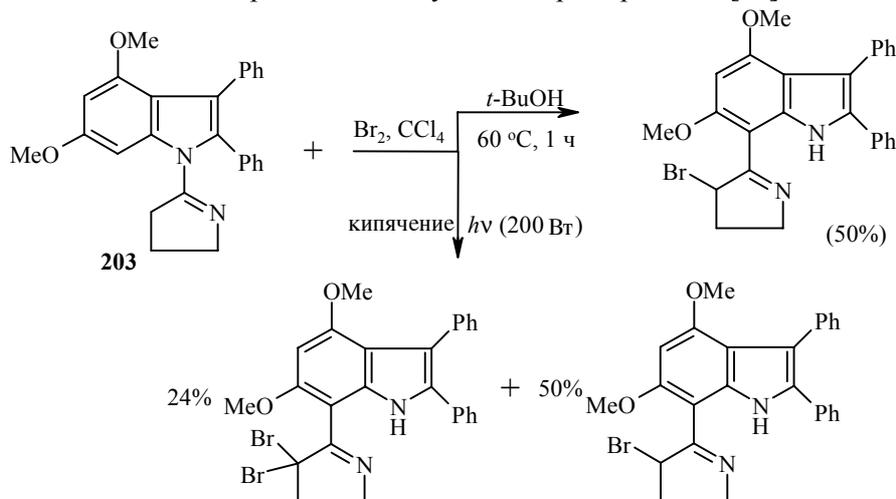
Связь C=N в 2-этоксикарбонил-3,4-дигидропирроле (**201**) легко окисляется при действии надкислоты 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H и в результате образуется соединение **202** [87, 107].



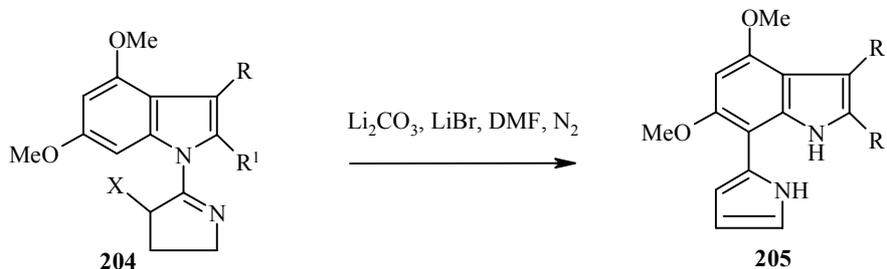
R, R<sup>1</sup>, выход (%): CO<sub>2</sub>Et, H, н/у [87]; P(O)(OEt)<sub>2</sub>, Me, 57 [107]

### 2.2.2. Реакции галогенирования и дегалогенирования

$\Delta^1$ -Пирролин **203** при действии N-бромсукцинимидом бромится в положение 4 пирролинового ядра. Состав продуктов бромирования существенно изменяется при изменении условий бромирования [65].

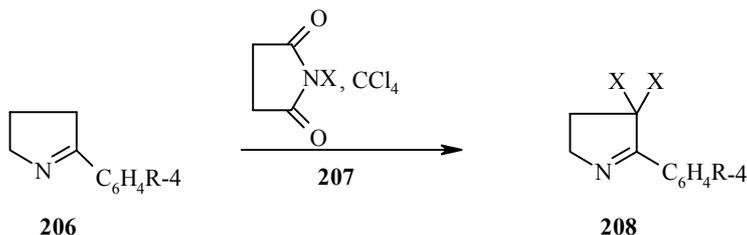


Галогенпроизводные **204** при действии карбоната лития и бромида лития в инертной атмосфере подвергаются дегидробромированию и в результате образуются производные индола **205** с пиррольным ядром в положении 7 [65].



R, R<sup>1</sup>, X, °C, время (ч), выход (%): Ph, Ph, Br, 90, 3, 85;  
4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, H, Cl, 110, 2, 85; 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, H, Cl, 110, 24, 85

С высокими выходами протекает галогенирование пирролинового ядра Δ<sup>1</sup>-пирролинов **206** при действии N-галогенсукцинимидов **207**. При использовании избытка галогенирующих агентов в пирролиновом ядре в положении 4 замещаются два атома водорода на два соответствующих атома галогена и образуются соединения **208** [46].



R, X, (условия), выход (%): H, Cl, (кипячение, 10 мин; 20 °C, 7 ч), 90; Me, Cl, (кипячение, 10 мин, 20 °C, 14 ч), 83; OMe, Cl, (кипячение, 10 мин; 20 °C, 14 ч), 86; Cl, Cl, (кипячение, 10 мин; 20 °C, 12 ч), 98; H, Br, (65 °C, 48 ч), 80; Me, Br, (кипячение, 14 ч), 88; OMe, Br, (кипячение, 7 ч), 99; Cl, Br, (65 °C, 48 ч), 79

Синтезированные дигалогенопроизводные **208** были превращены в 3-галогено-2-арилпирролы **209** действием метилата натрия в кипящем метиловом спирте [46].

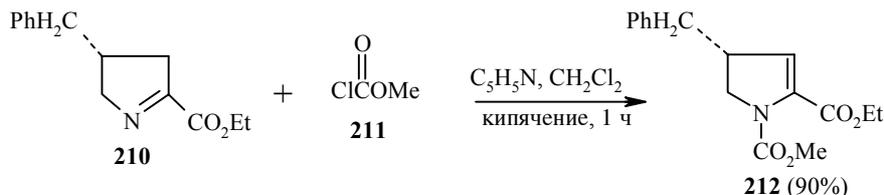


R, X, время (ч), выход (%): H, Cl, 2, 95; Me, Cl, 3, 98; MeO, Cl, 3, 78;  
Cl, Cl, 4, 95; H, Br, 2, 85; Me, Br, 3, 82; OMe, Br, 3, 78; Cl, Br, 3, 87

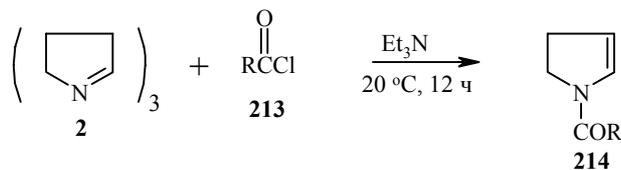
### 2.3.3. Реакции с хлорангидридами карбоновых кислот

В результате взаимодействия  $\Delta^1$ -пирролинов с хлорангидридами карбоновых кислот происходит ацилирование пирролинов по циклическому атому азота с изомеризацией двойной связи из положения 1–2 в положение 2–3.

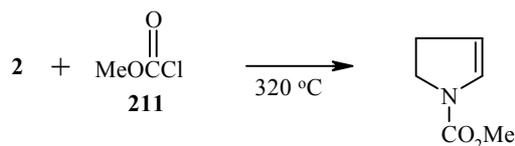
Нагревание этилового эфира 3-бензил-3,4-дигидропиррола (**210**) с хлоругольным эфиром (**211**) в присутствии пиридина дает соединение **212** [84].



Тример **2** в присутствии триэтиламина реагирует с хлорангидридами **213** уже при обычной температуре и продукты ацилирования **214** образуются, как правило, с хорошими выходами. Если же реакцию тримера **2** с хлоругольным эфиром **211** проводили без триэтиламина, то для успешного протекания процесса необходимо было нагревать реакционную смесь при температуре выше 300 °C [128].

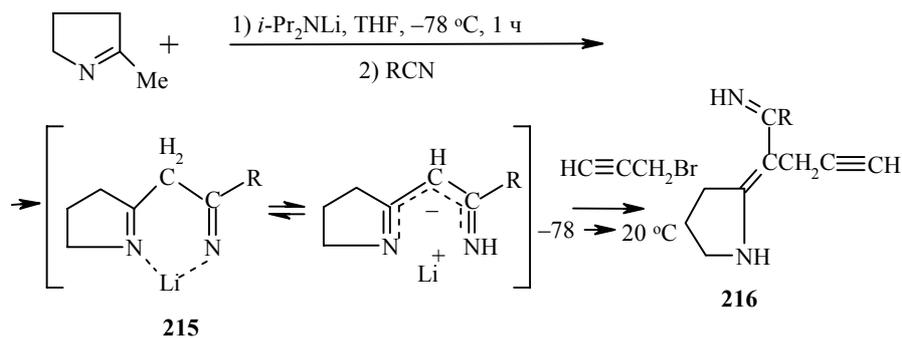


R, выход (%): MeO, 78; EtO, 79; PhCH<sub>2</sub>O, 74; Cl<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>O, 39; Me, 71; ClCH<sub>2</sub>, 57

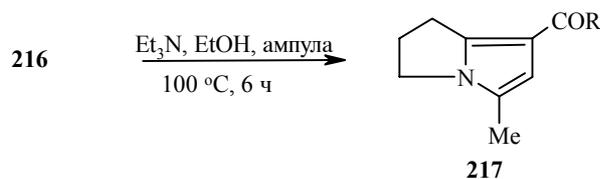


### 2.2.4. Реакции с нитрилами или изонитрилами

Литиевые производные **215**, образующиеся при действии *i*-Pr<sub>2</sub>NLi на 5-метил-3,4-дигидропиррол и нитрилы RCN, реагируют с пропаргилбромидом, давая продукты конденсации **216**, которые при нагревании с триэтиламином могут превращаться в бициклические соединения **217** [129].

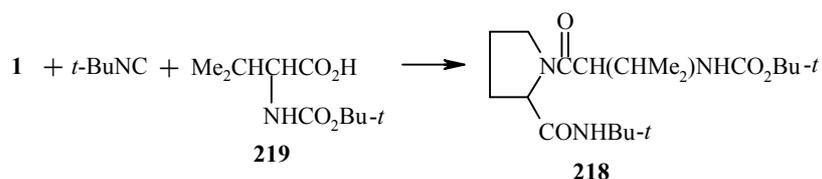


R = Ph, циклогексил, циклопропил, тиенил-2, фурил-2



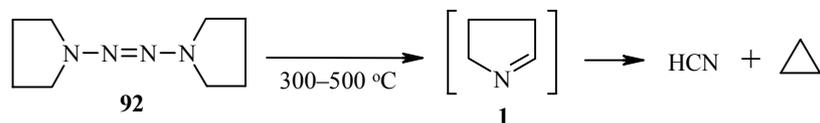
R, выход (%): Ph, 55; циклогексил, 71

Производное пирролидина **218** синтезировано совместной конденсацией пирролина **1**, *трет*-бутилизонитрила и *N-трет*-бутоксикарбонилваллина (**219**) [130].



### 2.3. Реакции, сопровождающиеся расщеплением пирролинового ядра

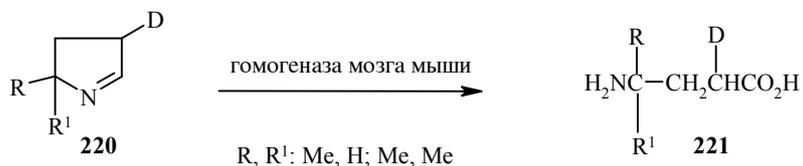
Пирролин **1**, образующийся при пиролизе тетразена **92**, в условиях эксперимента разлагается, превращаясь в цианистый водород и циклопропан [84].



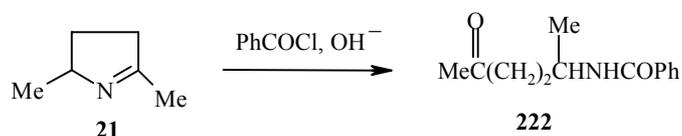
В присутствии энзимных систем гетероциклическое ядро  $\Delta^1$ -пирролинов подвергается окислительному расщеплению с образованием соответствующих  $\gamma$ -аминокислот. Так, под действием энзимной системы, содержащейся в растворимой фракции каталазы печени кролика, пирролин **1** превращается в смесь  $\gamma$ -аминоасляной кислоты и пирролидона-2 [131].

Пирролин **1**, дейтерированный по положению 3, в присутствии гомогеназы мозга мыши превращается в  $\gamma$ -аминоасляную кислоту, содержащую атом дейтерия в положении 2 [131].

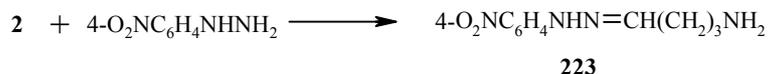
В аналогичных условиях  $\Delta^1$ -пирролины **220** также реагируют с раскрытием гетероциклического ядра, давая производные  $\gamma$ -аминоасляной кислоты **221** [131].



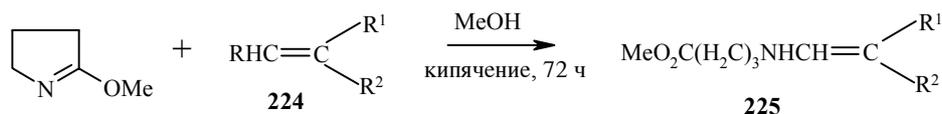
В условиях реакции Шоттен–Баумана пирролин **21** превращается в бензоат аминокетона **222** [27].



В результате реакции тримера **2** с 4-нитрофенилгидразином был получен продукт взаимодействия гидразина с промежуточно образующимся  $\gamma$ -асляным альдегидом – гидразон **223** [10].

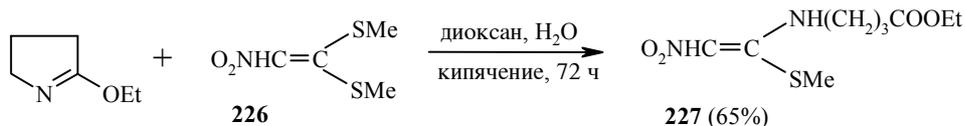


Интересные превращения наблюдали авторы [132] при нагревании 5-алкокси-3,4-2Н-дигидропирролов с 1,2,2-тризамещенными этиленами в различных растворителях. При кипячении 5-метокси-3,4-2Н-дигидропиррола с алкенами **224** в метиловом спирте были получены соединения **225** [132].



R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, выход (%): NO<sub>2</sub>, SMe, SMe, 43; EtO, COMe, COMe, 48; EtO, COMe, CO<sub>2</sub>Et, 38; EtO, CO<sub>2</sub>Et, CO<sub>2</sub>Et, 40

По другому направлению – с образованием соединения **227** – протекает реакция 5-этокси-3,4-2Н-дигидропиррола с алкеном **226** в водном диоксане [132].



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Hasse, H. Maisack, *Biochem. Z.*, **327**, 296 (1955).
2. K. Hasse, H. Maisack, *Naturwissenschaft*, **42**, 627 (1955).
3. P. J. Mann, W. R. Smithies, *Biochem. J.*, **61**, 89 (1955); *Chem. Abstr.*, **49**, 15992 (1955).
4. A. J. Clarke, P. J. Mann, *Biochem. J.*, **71**, 596 (1959).
5. P. S. Callery, M. S. B. Nayar, L. A. Geelhaar, M. Stogniew, E. M. Jakubowski, *Biomed. Mass Spectrom.*, **7**, 525 (1980); *Chem. Abstr.*, **95**, 4071 (1981).
6. A. Ch. Andersson, S. Henningsson, L. Persson, E. Rosengren, *Agents Actions*, **8**, 380 (1978); *Chem. Abstr.*, **89**, 160750 (1978).
7. A. Ch. Andersson, S. Henningsson, L. Persson, E. Rosengren, *Acta Physiol. Scand.* **102**, 159 (1978); *Chem. Abstr.*, **88**, 84973 (1978).
8. A. Ch. Andersson, S. Henningsson, *Agents Actions*, **10**, 104 (1980); *Chem. Abstr.*, **92**, 212962 (1980).
9. P. S. Callery, M. S. B. Nayar, L. A. Geelhaar, *Biomed. Mass Spectrom.*, **11**, 118 (1984); *Chem. Abstr.*, **101**, 19675 (1984).
10. A. Lüttringhaus, J. Jander, R. Schneider, *Chem. Ber.*, **92**, 1756 (1959).
11. Я. Ф. Ошис, А. А. Андерсон, М. В. Шиманская, А. с. СССР 891658; *РЖХим.*, 17 Н203 П (1982).
12. Я. Ф. Ошис, А. А. Андерсон, М. В. Шиманская, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 67 (1987).
13. U. Bachrach, *Nature*, **194**, 377 (1962).
14. U. Bachrach, *J. Biol. Chem.*, **237**, 3443 (1962).
15. E. C. Woff, M. H. Park, J. E. Folk, *J. Biol. Chem.*, **265**, 4793 (1990).
16. H. Bock, R. Dammel, *Chem. Ber.*, **120**, 1971 (1987).
17. J.-C. Guillemin, J.-M. Denis, *Tetrahedron*, **44**, 4431 (1988).
18. S. Sugawara, S. Ushioda, *Tetrahedron*, **5**, 48 (1959).
19. T. Kercher, T. Livinghouse, *J. Org. Chem.*, **62**, 805 (1997).
20. А. А. Андерсон, Т. Г. Андроникашвили, Л. Я. Лаперашвили, Я. Ф. Ошис, Г. В. Цицишвили, М. В. Шиманская, С. П. Юрель, *Применение цеолитов в катализе*. Тез. Всесоюз. конф., Москва, 1981, 234.
21. Я. Ф. Ошис, А. А. Андерсон, М. В. Шиманская, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 408 (1981).
22. J. Kijenski, P. J. Niedzielski, A. Baiker, *Appl. Catal.*, **53**, 107 (1989).
23. K. Yoshikawa, L. M. Libbey, W. Y. Cobb, E. A. Day, *J. Food Sci.*, **30**, 991 (1965); *Chem. Abstr.*, **64**, 6933 (1966).
24. G. Baxter, J. C. Melville, D. J. Robins, *Synlett*, 359 (1991).
25. K. Hasse, G. Schmid, *Biochem. Z.*, **337**, 480 (1963).
26. H. J. Vogel, B. D. Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 109 (1952).
27. G. G. Evans, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 5230 (1951).
28. H. Gershon, A. Scala, *J. Org. Chem.*, **26**, 2347 (1961).
29. E. Kato, K. Yamamoto, Yo. Kawashima, T. Watanabe, M. Oya, T. Iso, J. Iwao, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4836 (1985).
30. J. Ackermann, M. Matthes, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta*, **73**, 122 (1990).
31. A. Giovannini, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.*, **54**, 228 (1989).
32. E. Beausoleil, B. L'Archevêque, L. Bélec, M. Atfani, W. D. Lubell, *J. Org. Chem.*, **61**, 9447 (1996).
33. A. Mkairi, J. Hamelin, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1397 (1987).
34. A. Van der Werf, R. M. Kellogg, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3727 (1991).
35. W. B. Jakoby, J. Fredericks, *J. Biol. Chem.*, **234**, 2145 (1959).
36. J. E. Cragg, R. B. Herbert, F. B. Jackson, Ch. J. Moody, I. T. Nicolson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2477 (1982).
37. D. W. Lundgren, H. A. Lloyd, J. Hankins, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **97**, 667 (1980).
38. J. C. Richards, I. D. Spenser, *Tetrahedron*, **39**, 3549 (1983).
39. K. T. Okamoto, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2937 (1984).
40. R. B. Herbert, F. B. Jackson, I. T. Nicolson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 825 (1984).
41. G. B. Itoua, J.-Y. Laronze, *Synthesis*, 353 (1987).
42. Y. Watanabe, J. Yamamoto, M. Akazome, T. Kondo, T. Mitsudo, *J. Org. Chem.*, **60**, 8328 (1995).
43. J. H. Burckhalter, J. H. Short, *J. Org. Chem.*, **23**, 1281 (1958).

44. E. Leete, M. R. Chedekel, G. B. Bodem, *J. Org. Chem.*, **37**, 4465 (1972).
45. M. Vaultie, P. H. Lambert, R. Carrie', *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 83 (1986).
46. N. De Kimpe, K. A. Tehrani, Ch. Stevens, P. De Cooman, *Tetrahedron*, **53**, 3693 (1997).
47. K. R. Prabhu, P. S. Sivanand, S. Chandrasekaran, *Synlett*, 47 (1998).
48. P. M. Maginnity, J. B. Cloke, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 49 (1951).
49. P. J. A. Demoen, A. J. Janssen, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 6281 (1959).
50. S. Wagaw, R. A. Rennels, S. L. Burchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8451 (1997).
51. M. Murakami, N. Hasegawa, T. Nagatomi, Yo. Ito, *Heterocycles*, **47**, 85 (1998).
52. J. P. Dinnocenzo, H. Zuilhof, D. R. Lieberman, T. R. Simpson, M. W. Mc Kechney, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 994 (1997).
53. K. Osowska-Pacewicka, A. Zwierzak, *Synth. Commun.*, **28**, 1127(1998); *Chem. Abstr.*, **128**, 294654 (1998).
54. J. Ahman, T. Jarevang, P. Somfai, *J. Org. Chem.*, **61**, 8148 (1996).
55. Yu. Nomura, K. Ogawa, Yo. Takeuchi, Sh. Tomoda, *Chem. Lett.*, 693 (1997).
56. K. Ogawa, Yu. Nomura, Yo. Takeuchi, Sh. Tomoda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3031 (1982).
57. M. Ochiai, M. Inenaga, Yo. Nagao, R. M. Moriarty, R. K. Vaid, M. P. Duncan, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6917 (1988).
58. H. Rapoport, N. Castagnoli, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2178 (1962).
59. E. Rosenberg, Sh. E. Kabir, K. I. Hardcastle, M. Day, E. Wolf, *Organometallics*, **9**, 2214 (1990); *PЖХИМ.*, 14B226 (1991).
60. J.-C. Guillemin, J.-M. Denis, M. C. Lasne, J.-L. Ripoll, *Tetrahedron*, **44**, 4447 (1988).
61. C. Schöpf, Ger. Pat. 1054088; *Chem. Abstr.*, **55**, 8439 (1961).
62. H. Poisel, *Monatsh. Chem.*, **109**, 925 (1978).
63. G. Piancatelli, A. Scettri, *Tetrahedron*, **32**, 1745 (1976).
64. U. Leutenegger, G. Umbrecht, Ch. Fahrmi, P. Matt, A. Pfaltz, *Tetrahedron*, **48**, 2143 (1992).
65. D. StC. Black, M. C. Bowyer, N. Kumar, *Tetrahedron*, **53**, 8573 (1997).
66. D. Spitzner, *Synthesis*, 242 (1977).
67. J. I. Seeman, *Synthesis*, 498 (1977).
68. J. Bielawski, S. Brandange, L. Lindblom, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 97 (1978).
69. B. L. Feringa, J. F. G. A. Jansen, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 507 (1986).
70. B. P. Mundy, B. R. Larsen, *Synth. Commun.*, **2**, 197 (1972).
71. B. P. Mundy, B. R. Larsen, L. F. Mc Kenzie, G. Braden, *J. Org. Chem.*, **37**, 1635 (1972).
72. B. P. Mundy, K. B. Lipkowitz, M. Lee, B. R. Larsen, *J. Org. Chem.*, **39**, 1963 (1974).
73. P. D. Bragg, L. Y. Hough, *J. Chem. Soc.*, 4050 (1958).
74. G. Grue-Sorensen, I. D. Spenser, *Can. J. Chem.*, **60**, 643 (1982).
75. K. Hasse, J. Hess, H. W. Hornig, *Chem. Ber.*, **104**, 2420 (1971).
76. K. Endo, K. Hirayama, Yu. Aota, K. Seya, H. Asakura, K. Hisamichi, *Heterocycles*, **47**, 865 (1998).
77. Ю. А. Золотарев, Е. В. Ласкателев, В. С. Козик, Е. М. Дорохова, С. Т. Розенберг, Ю. А. Борисов, Н. Ф. Мясоедов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1820 (1997).
78. K. Shiosaki, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **50**, 1229 (1985).
79. J. S. Petersen, G. Fels, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4539 (1984).
80. M. H. Howard, F. J. Sardina, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **55**, 2829 (1990).
81. K. Warning, M. Mitzlaff, Ger. Pat. 2636098; *PЖХИМ.*, 1 H235 II (1979).
82. T. Abe, H. Fukaya, Jpn. Pat. 08165275; *Chem. Abstr.*, **125**, 221580 (1996).
83. J. Ezquerria, A. Escribano, A. Rubio, *Tetrahedron Asymmetry*, **7**, 2613 (1996).
84. P. Rademacher, P. Heymanns, R. Münzenberg, H. Wöll, K. Kowski, R. Poppek, *Chem. Ber.*, **127**, 2073 (1994).
85. L. Knorr, P. Rabe, *Ber.*, **34**, 3491 (1901).
86. L. H. Andrews, M. Mc Elvain, *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 887 (1928).
87. P. de March, M. Figueredo, J. Font, T. Gallagher, S. Milan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 2097 (1995).
88. A. Eschenmoser, C. E. Wintner, *Science*, **196**, 1410 (1977).
89. H. Quast, A. Fuss, W. Nüdling, *Eur. J. Org. Chem.*, 317 (1998).
90. H. Kayakiri, Sh. Takase, H. Setoi, I. Uchida, H. Terano, M. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1725 (1988).
91. N. Bojkova, H. Heimgartner, *Heterocycles*, **47**, 781 (1998).
92. F. Clerici, M. L. Gelmi, D. Pocar, R. Rondena, *Tetrahedron*, **51**, 9985 (1995).
93. D. W. Fuhlhage, C. A. Van der Werf, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6249 (1958).

94. H. Möhrle, G. Troster, M. Linden, D. Mootz, H. Wunderlich, *Tetrahedron*, **37**, 2881 (1981).
95. G. Maio, P. A. Tardella, *Proc. Chem. Soc.*, 224 (1963).
96. H. Kayakiri, K. Nakamura, Sh. Takase, H. Setoi, I. Uchida, H. Terano, M. Hashimoto, T. Tada, S. Koda, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2807 (1991).
97. Yo. J. Kim, T. Kitahara, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3423 (1997).
98. Sh. Takayama, R. Martin, W. Jiangyue, K. Laslo, G. Siuzdak, Ch.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8146 (1997).
99. Z.-M. Qiu, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4319 (1994).
100. Z.-M. Qiu, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5119 (1995).
101. O. Tsuge, Sh. Kanemasa, K. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **51**, 1997 (1986).
102. O. Tsuge, T. Hatta, Yo. Kakura, H. Tashiro, H. Maeda, A. Kakehi, *Chem. Lett.*, 945 (1997).
103. C. Alvarez-Ibarra, A. G. Csaky, I. L. de Silanes, M. L. Quiroga, *J. Org. Chem.*, **62**, 479 (1997).
104. Sk. R. Amin, W. E. Crowe, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7487 (1997).
105. B. Rugewitz-Blackholm, M. Wiessler, *Liebigs Ann. Chem.*, 583 (1987).
106. E. W. Petrillo, Jr., E. P. Spitzmiller, *Tetrahedron Lett.*, 4929 (1979).
107. S. Barbati, J.-L. Clément, C. Frejaville, J.-C. Bouteiller, P. Tordo, J.-C. Michel, J.-C. Yadan, *Synthesis*, 2036 (1999).
108. X.-Yu. Jiao, M. Borloo, Ch. Verbruggen, A. Haemers, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1103 (1994).
109. F. E. Scully, Jr., *J. Org. Chem.*, **45**, 1515 (1980).
110. M. Nakamura, A. Hirai, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 8489 (1996).
111. J. M. Grisar, G. P. Claxton, Ger. Pat. 2417782; *Chem. Abstr.*, **82**, 72580 (1975).
112. J. M. Grisar, G. P. Claxton, Ger. Pat. 2418480; *Chem. Abstr.*, **82**, 72794 (1975).
113. J. M. Grisar, G. P. Claxton, K. T. Stewart, *Synthesis*, 284 (1974).
114. J. M. Grisar, G. P. Claxton, K. T. Stewart, R. D. MacKenzie, T. Kariya, *J. Med. Chem.*, **19**, 1195 (1976).
115. R. B. Herbert, F. B. Jackson, I. T. Nicolson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 450 (1976).
116. V. K. Mangla, D. S. Bhakuni, *Indian J. Chem.*, **19B**, 931 (1980).
117. V. K. Mangala, D. S. Bhakuni, *Indian J. Chem.*, **19B**, 748 (1980).
118. K. Iwasa, M. Kamigauchi, N. Takao, W. Wiegrebe, *J. Nat. Prod.*, **51**, 172 (1988); *РЖХим.*, 15E122 (1988).
119. S. J. Danishefsky, C. Vogel, *J. Org. Chem.*, **51**, 3915 (1986).
120. L. S. Hegedus, D. B. Miller, Jr., *J. Org. Chem.*, **54**, 1241 (1989).
121. L. S. Hegedus, R. Imwinkelried, M. Alarid-Sargent, D. Dvorak, Y. Satoh, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 1109 (1990).
122. Z. Szakonyi, F. Fulop, G. Bernath, P. Sohar, *Magy. Kem. Foly.*, **104**, 17 (1998); *Chem. Abstr.*, **128**, 192622 (1998).
123. F. T. Smith, J. De Ruiter, D. A. Carter, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1815 (1989).
124. F. T. Smith, R. V. Atigadda, *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1813 (1991).
125. B. M. Goldschmidt, *J. Org. Chem.*, **27**, 4057 (1962).
126. К. Г. Назаренко, В. А. Ковтуненко, А. М. Демченко, М. В. Корнилов, *Укр. хим. журн.*, **62**, 42 (1996).
127. J. J. Tufariello, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, ed. A. Padwa, Wiley, New York, 984, **2**, Ch. 9.
128. G. A. Kraus, K. Neuenschwander, *J. Org. Chem.*, **46**, 4791 (1981).
129. J. Barluenga, M. Tomas, V. Kouznetsov, A. Suarez-Sobrinio, E. Rubio, *J. Org. Chem.*, **61**, 2185 (1996).
130. R. F. Nutt, M. M. Joullie, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5852 (1982).
131. P. S. Callery, L. A. Geelhaar, M. S. B. Nayar, M. Stogniew, K. G. Rao, *J. Neurochem.*, **38**, 1063 (1982); *Chem. Abstr.*, **97**, 85941 (1982).
132. M. Anbazhagan, A. N. Dixit, S. Rajappa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2421 (1997).

Московский государственный текстильный  
университет им. А. Н. Косыгина,  
Москва 117918, Россия  
e-mail: office@msta.ac/ru

Поступило в редакцию 05.04.2000  
После доработки 31.01.2003