

На правах рукописи

ГОЦКО

Максим Дмитриевич

**НЕКАТАЛИТИЧЕСКОЕ КРОСС-СОЧЕТАНИЕ ПИРРОЛОВ С
ГАЛОГЕНАЦЕТИЛЕНАМИ В СРЕДЕ ТВЕРДЫХ ОКСИДОВ И СОЛЕЙ
МЕТАЛЛОВ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Иркутск – 2016

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

Научный руководитель

доктор химических наук
Собенина Любовь Николаевна

Официальные оппоненты:

Тихонов Алексей Яковлевич,
доктор химических наук, доцент
ФГБУН Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н. Ворожцова
СО РАН, лаборатория промежуточных
продуктов, главный научный сотрудник

Ким Дмитрий Гымнанович,
доктор химических наук, профессор
ФГАОУ ВО «Южно-Уральский
государственный университет»
(национальный исследовательский
университет), кафедра теоретической и
прикладной химии, профессор

Ведущая организация

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет»,
г. Санкт-Петербург

Защита состоится 20 декабря 2016 года в 9 часов на заседании диссертационного
совета Д 003.052.01 на базе Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО
РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

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

Автореферат разослан «___» ноября 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.х.н.

Тимохина Людмила Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Постоянный интерес к химии гетероциклических соединений, возрастающий в последние десятилетия, обусловлен их огромным биологическим потенциалом и синтетическими возможностями, позволяющими получать на их основе новые лекарственные препараты и материалы для современных технологий. Особое место среди гетероциклических соединений занимают производные пиррола как ключевые структурные элементы многих природных соединений. Структуры пиррола входят в состав таких жизнеобеспечивающих систем, как хлорофилл, отвечающий за процесс фотосинтеза, гемоглобин, осуществляющий перенос кислорода из легких в клетки и ткани организмов, пигменты желчи, витамин В₁₂.

Особого внимания среди соединений пиррольного ряда заслуживают этинильные производные, особенно содержащие сильные акцепторные заместители при тройной связи. Наличие в их молекулах одновременно пиррольного ядра и активированной тройной связи – фрагментов, обладающих высокой реакционной способностью, позволяет с успехом использовать данные соединения для синтеза различных функционализированных пирролов, а также сопряженных и конденсированных гетероциклических систем.

В 2004 г. в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского открыта реакция введения ацетиленового заместителя в пиррольные или индолные кольца, основанная на кросс-сочетании нефункционализированных пирролов или индолов с электрофильными галогенацетиленами в среде твердых оксидов и солей металлов, приводящая к ранее труднодоступным С-этинилпирролам и -индолам с функционализированными ацетиленовыми заместителями.

Исследования, проведенные в рамках диссертационной работы, выполнены в соответствии с планами НИР Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН по теме: "Направленный синтез на базе ацетилена и его производных новых универсальных строительных блоков, биологически активных соединений, мономеров, макромолекул и гибридных нанокомпозитов с целью получения веществ и материалов для высоких технологий" (№ гос. регистрации 01201061738). Часть исследований проводилась при финансовой поддержке Совета при Президенте РФ по грантам и государственной поддержке ведущих научных школ (грант НШ-156.2014.3), Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 14-03-32042).

Цель работы - дальнейшее развитие реакции некаталитического кросс-сочетания пирролов с галогенацетиленами в среде твердых оксидов и солей металлов. При этом ставились задачи:

- получить дополнительные сведения об особенностях и закономерностях этой реакции;
- установить основные факторы, влияющие на выход и соотношение целевых С-этинилпирролов, интермедиатов и побочных продуктов;
- расширить ряд функционализированных С-этинилпирролов – перспективных объектов для тонкого органического синтеза и медицинской химии.

Научная новизна и практическая значимость работы. Основным итогом проведенных исследований является создание эффективных в препаративном отношении методов синтеза ранее неизвестных С-этинилпирролов с акцепторными (формильным, ацетильным, трифторацетильным, ароильным, гетероароильными,

диалкоксифосфорильными) заместителями при тройной связи на основе некаталитической реакции кросс-сочетания пирролов с электрофильными галогенацетиленами в среде оксида алюминия или карбоната калия.

На основе реакции кросс-сочетания 2-(фуран-2-ил)- и 2-(тиофен-2-ил)пирролов с ацилбромацетиленами в среде твердого Al_2O_3 разработан эффективный подход к 5-(фуран-2-ил)- и 5-(тиофен-2-ил)-2-ацилэтинилпирролам. Показано, что в случае 2-(фуран-2-ил)пиррола наряду с основным направлением реакции (этинилирование пиррольного кольца) реализуется также впервые наблюдаемая атака тройной связи α -положением фуранового кольца.

Впервые изучаемая реакция некаталитического твердофазного этинилирования распространена на такой важный класс пиррольных соединений, как дипиррометаны, в том числе с $CH-CF_3$ -спейсерами. В результате их реакции с ацилбромацетиленами в среде твердых Al_2O_3 или K_2CO_3 и последующими окислением и комплексообразованием образующихся 2-ацилэтинилдипиррометанов получены мезо- CF_3 -флуорофоры $BODIPY$ с ацилэтинильными заместителями в положении 3 диазаиндаценового каркаса, флуоресцирующие в длинноволновой области (628–663 нм) с высоким квантовым выходом (0.79–0.93).

Разработана простая рациональная схема синтеза 5-ацилэтинилпиррол-2-карбальдегидов, включающая ацетальную защиту альдегидной группы пиррол-2-карбальдегидов, введение ацилэтинильной группы в пиррольное кольцо образующихся ацеталей кросс-сочетанием с ацилбромацетиленами в среде твердого Al_2O_3 и снятие ацетальной защиты.

На основе этинилирования пирролов иодпропиолаальдегидом в среде твердого K_2CO_3 получены первые представители ранее неизвестного класса высокорекреационноспособных пиррольных соединений – 3-(пиррол-2-ил)пропиолаальдегидов.

Установлено, что C-2-N-функционализация пирролов бромтрифторацетилацетиленом в среде твердого Al_2O_3 протекает, в зависимости от заместителя при атоме азота, по двум различным направлениям: в то время как N-винилпирролы образуют соответствующие этинилпирролы, NH-пирролы присоединяются к тройной связи, приводя исключительно к E-2-(1-бром-2-трифторацетилэтил)пирролам. Методом ЯМР 1H и квантово-химическими расчетами показано, что реакция контролируется сильной внутримолекулярной водородной связью между NH- и карбонильной группами.

Впервые реализовано этинилирование пирролов хлорэтинилфосфонатами в среде твердых Al_2O_3 или K_2CO_3 , приводящее к (пиррол-2-ил)фосфонатам – перспективным потенциальным строительным блокам для гетероциклического синтеза и прекурсорам лекарственных препаратов.

Разработан высокоэффективный, региоселективный и pH-контролируемый синтез функционализированных пиррол-изоксазольных ансамблей, основанный на нуклеофильном присоединении гидросиламина к полученным C-этинилпирролам. Этот подход позволяет из одних и тех же исходных веществ в зависимости от кислотности среды получать либо 3-, либо 5-изоксазолы – новые семейства фармакофорных соединений, перспективные для поиска лекарственных препаратов.

Личный вклад автора. Включенные в диссертацию результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Соискатель самостоятельно планировал, выполнял и анализировал эксперименты, участвовал в интерпретации полученных данных, в подготовке и написании публикаций.

Апробация работы и публикации. Основные результаты работы представлялись на Всероссийской конференции с международным участием «Современные достижения химии непереломных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов» (Санкт-Петербург, 2014), Третьей Всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014), Молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, Россия 2015), Кластере конференций по органической химии «ОргХим 2016» (Санкт-Петербург, 2016). По материалам диссертации опубликовано 5 статей и тезисы 4 докладов.

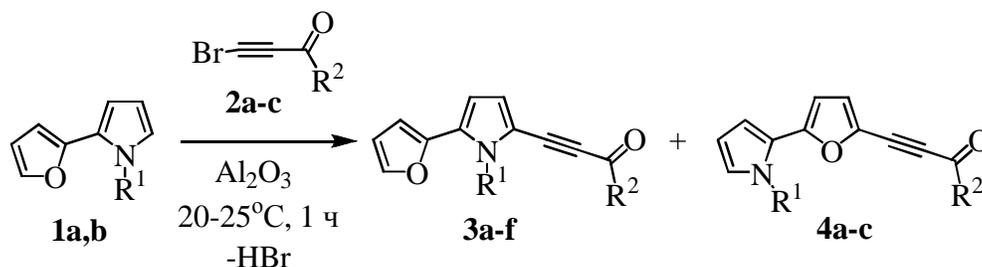
Объем и структура работы. Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста. Первая глава (литературный обзор) посвящена данным по реакциям пятичленных гетероциклических соединений с галогенацетиленами; во второй главе изложены и обсуждены результаты собственных исследований; необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (286 источников).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Этинирование 2-(фуран-2-ил) и 2-(тиофен-2-ил)пирролов ацилбромацетиленами в среде твердого Al_2O_3

2-(Фуран-2-ил)-(1a,b) и 2-(тиофен-2-ил)пирролы 1c,d легко этинируются (комнатная температура, 1 ч) ацилбромацетиленами 2a-c в среде твердого Al_2O_3 (10-кратный массовый избыток).

Основное направление реакции 2-(фуран-2-ил)пирролов 1a,b с ацилбромацетиленами 2a-c – образование 2-ацилэтинил-5-(фуран-2-ил)пирролов 3a-f, в то время как 2-ацилэтинил-5-(пиррол-2-ил)фураны 4a-c – минорные продукты (3a-c:4a-c = 5–7:1, данные ЯМР 1H). Несмотря на низкие выходы этинилфуранов 4a-c, их образование открывает новое перспективное направление в синтетической химии – этинирование пятичленных ароматических гетероциклов в среде твердых оксидов и солей металлов, поскольку впервые обнаружена способность фуранового кольца этинироваться в данных условиях.



$R^1 = H$: $R^2 = Ph$ (3a, 39%; 4a, 4%), 2-фурил (3b, 47%; 4b, 5%), 2-тиенил (3c, 55%; 4c, 5%);
 $R^1 = (CH=CH_2)$: $R^2 = Ph$ (3d, 44%), 2-фурил (3e, 57%), 2-тиенил (3f, 60%)

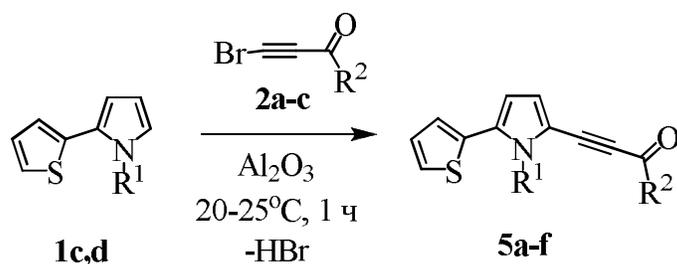
Следует отметить, что двойного этинирования, т.е. одновременного введения ацетиленового фрагмента в пиррольное и фурановое кольца, не происходит. Отсутствие продуктов двойного этинирования – следствие сильного дезактивирующего влияния ацильного заместителя, которое передается из одного

кольца в другое через десять сопряженных связей. Соотношение продуктов **3:4** = ~5-7:1 может рассматриваться как приблизительная оценка реакционной способности пиррольного и фуранового колец по отношению к ацилгалогенацетиленам.

Реакция пирролов с электрофильными ацетиленами в общем рассматривается как нуклеофильное присоединение (N- и C-винилирование [Trofimov B.A., Sobenina L.N. et al. *Synthesis*. **2003**, 1272]) электрононасыщенного пиррольного кольца (часто как пирролят-иона) к электронодефицитной тройной связи. Она обычно инициируется одноэлектронным переносом с генерированием ион-радикальных пар как ключевых интермедиатов [Трофимов Б.А., Степанова З.В. и др. *Изв. АН, сер. хим.* **1999**, 1562].

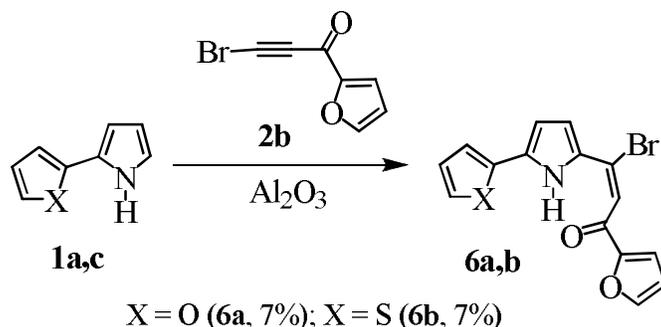
Такой механизм и экспериментальное соотношение изомеров согласуются с более низким значением потенциала ионизации пиррольного кольца (8.09 eV) по сравнению с фурановым кольцом (8.69 eV) [Trofimov A.B., Zaitseva I.L. et al. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 1101].

2-(Тиофен-2-ил)пирролы **1c,d** реагируют с ацилбромацетиленами **2a-c** в среде твердого оксида алюминия с образованием исключительно продуктов этинилирования пиррольного кольца **5a-f**, что соответствует более высокому значению потенциала ионизации тиофенового цикла (8.72 eV) [Trofimov A.B., Zaitseva I.L. et al. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 1101].



$R^1 = \text{H}$: $R^2 = \text{Ph}$ (**5a**, 72%), 2-фурил (**5b**, 66%), 2-тиенил (**5c**, 70%);
 $R^1 = (\text{CH}=\text{CH}_2)$: $R^2 = \text{Ph}$ (**5d**, 74%), 2-фурил (**5e**, 72%), 2-тиенил (**5f**, 65%)

В некоторых случаях выделены промежуточные 3-бром-3-(пиррол-2-ил)проп-2-ен-1-оны **6a,b** как *E*-изомеры, стабилизированные сильной внутримолекулярной водородной связью между NH-функцией пиррола и карбонильной группой. Образование подобного типа соединений подтверждает описанный ранее [Trofimov B.A., Stepanova Z.V. et al. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6513] механизм реакции этинилирования, реализующийся через стадии присоединения-отщепления.



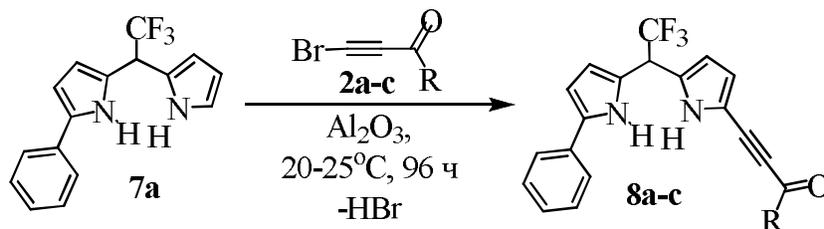
Таким образом, 2-(фуран-2-ил)пирролы реагируют с ацилбромацетиленами в среде твердого оксида алюминия, образуя продукты этинилирования не только по пиррольному кольцу, но и по фурановому. Тиофеновый фрагмент молекулы 2-(тиофен-2-ил)пиррола в данных условиях остается незатронутым. Реакционная способность по отношению к этинилированию ацилбромацетиленами в среде твердых оксидов и солей металлов уменьшается в ряду пиррол>фуран>>тиофен.

2. Этинилирование *мезо*-CF₃-дипиррометанов

На основе этинилирования *мезо*-CF₃-дипиррометанов **7a,b** ацилгалогенацетиленами **2a-c** в среде твердого Al₂O₃ или K₂CO₃ разработан способ синтеза ацилэтинилдипиррометанов **8a-f** – ключевых интермедиатов в синтезе красителей *мезо*-CF₃-BODIPY **9a-f** с ацилэтинильными заместителями.

В отличие от реакции пиррола с ацилбромацетиленами, приводящей за 1 ч к 2-ацилэтинилпирролам с выходом 55-70% [Trofimov V.A., Stepanova Z.V. et al. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6513] кросс-сочетание дипиррометана **7a** с ацилбромацетиленами **2a-c** требует более продолжительного времени (96 ч вместо 1 ч) и порционного добавления (по 0.5 экв. три раза через 24 ч) ацетиленов **2a-c** в реакционную смесь (последнее вызвано необходимостью компенсировать потери ацилбромацетиленов на образование 3,3-дибром-1-проп-2-ен-1-онов в среде Al₂O₃).

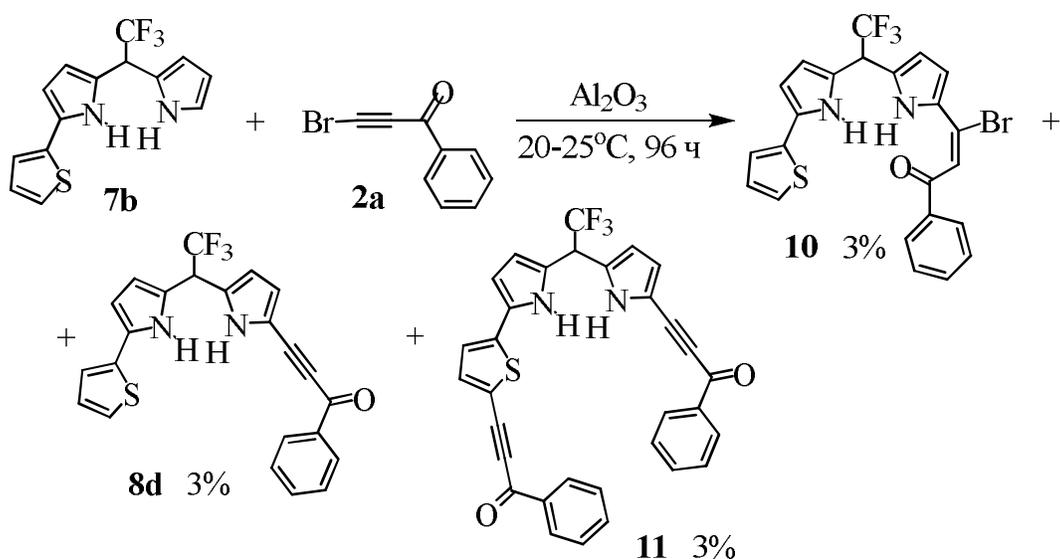
Причиной низкой скорости реакции в этом случае, по-видимому, является сильный электроноакцепторный эффект CF₃-группы, дезактивирующей пиррольное кольцо по отношению к реакции нуклеофильного присоединения.



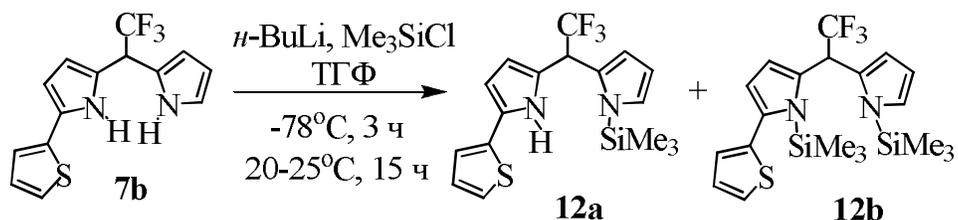
R = Ph (**8a**, 46%), 2-фурил (**8b**, 53%), 2-тиенил (**8c**, 38%)

В среде твердого K₂CO₃, эффективного в реакции пирролов с галогенацетиленами, этинилирование дипиррометана **7a** не осуществляется: через 24 ч в реакционной смеси обнаружены только исходные реагенты (данные ЯМР ¹H).

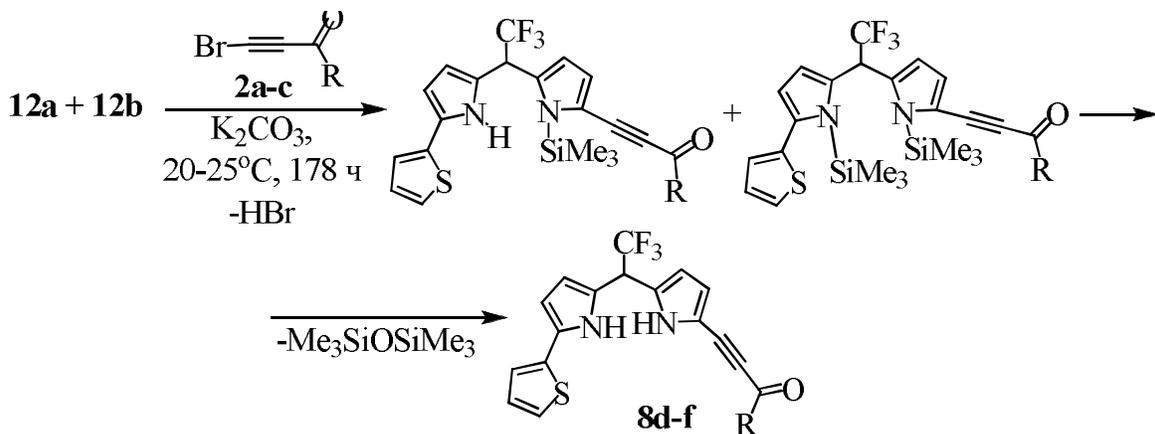
В аналогичных условиях (Al₂O₃, 96 ч) дипиррометан **7b** реагирует с бензоилбромацетиленом **2a** с очень низкой конверсией: только незначительные количества продуктов обнаружены в реакционной смеси. Среди них, 5-бензоилэтинилдипиррометан **8d**, его интермедиат – 5-(1-бром-2-бензоилэтинил)дипиррометан **10** – и 3,5-дibenзоилэтинилдипиррометан **11**. Следует отметить, что образование дипиррометана **11** является первым примером некаталитического этинилирования тиофенового кольца ацилгалогенацетиленами.



Для увеличения выхода этинилдипиррометана **8d** в реакцию с ацилгалогенацетиленами введена смесь триметилсилильных производных дипиррометана **12a** и **12b**, образующихся при взаимодействии соединения **7b** с *n*-BuLi (3 моль экв.) и Me₃SiCl (3 моль экв.).



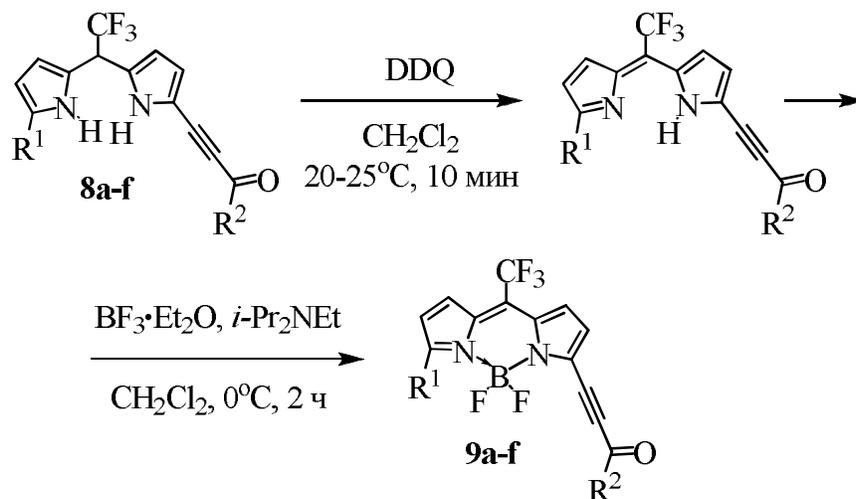
Реакции смеси дипиррометанов **12a** и **12b** с ацилбромацетиленами **2a-c** проведены в среде твердого K₂CO₃ (10-кратный массовый избыток) при комнатной температуре в течение 178 ч. Ацилбромацетилены добавлялись в реакционную смесь порциями (три раза по 0.5 экв.). Следует отметить, что продукты реакции – этинилдипиррометаны **8d-f** – выделяются без триметилсилильной группы.



R = Ph (**8d**, 42%), 2-фурил (**8e**, 44%), 2-тиенил (**8f**, 39%)

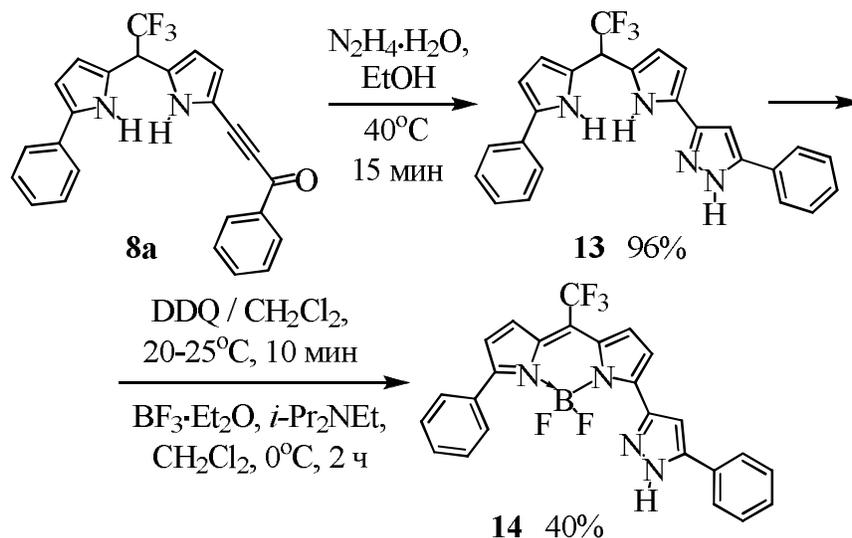
Использование Al_2O_3 в этой реакции является менее эффективным: скорость реакции в этом случае примерно в три раза ниже, чем в среде твердого K_2CO_3 .

Окисление дипиррометанов **8a-f** 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (DDQ) в соответствующие дипиррометены и комплексообразование последних (без выделения) с эфиром трифторида бора приводит к этинилзамещенным флуорофорам BODIPY **9a-f** с выходом до 73%.



$\text{R}^1 = \text{Ph}$; $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (**9a**, 73%), 2-фурил (**9b**, 53%), 2-тиенил (**9c**, 65%);
 $\text{R}^1 = 2\text{-тиенил}$; $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (**9d**, 40%), 2-фурил (**9e**, 40%), 2-тиенил (**9f**, 29%)

Благодаря присутствию активированной тройной связи дипиррометаны **8a-f** являются перспективными прекурсорами красителей BODIPY с сопряженными функциональными группами и гетероциклами. Такая функционализация продемонстрирована нами на примере реакции дипиррометана **8a** с гидразин гидратом (этанол, 40°C , 15 мин), приводящей к пиразолу **13** с количественным выходом. Пиразол **13** использовался для синтеза BODIPY **14** согласно описанной выше методике.



Все синтезированные красители интенсивно флуоресцируют в длинноволновой области (628-663 нм) с высокими квантовыми выходами [$(\Phi_f) \geq 0.77$] и имеют типичные для BODIPY производных времена жизни, лежащие в наносекундном временном диапазоне.

Таким образом, в реакцию этинилирования галогенацетиленами в среде твердого Al_2O_3 впервые успешно вовлечены дипиррометаны с CH-CF_3 -спейсерами и на этой основе разработан метод синтеза *мезо*- CF_3 -ацилэтинилдипиррометанов – прекурсоров флуорофоров BODIPY.

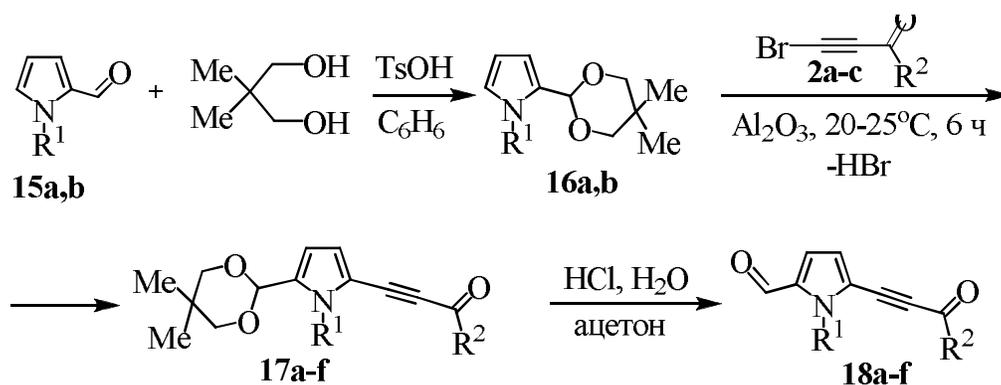
3. Синтез 5-ацилэтинилпиррол-2-карбальдегидов

Разработана простая рациональная схема синтеза 5-ацилэтинилпиррол-2-карбальдегидов, которая включает:

ацетальную защиту альдегидной группы пиррол-2-карбальдегидов **15a,b** реакцией их с 2,2-диметилпропандиолом в присутствии *para*-толуолсульфокислоты (TsOH);

введение этинильной группы в пиррольное кольцо ацеталей **16a,b** кросс-сочетанием с ацилбромацетиленами **2a-c** в среде твердого оксида алюминия;

снятие ацетальной защиты в этинилпирролах **17a-f** мягким кислотнокаталитическим гидролизом в водном ацетоне с образованием целевых 5-ацилэтинилпиррол-2-карбальдегидов **18a-f** с выходом 75-89%.



$\text{R}^1 = \text{H}$ (**15a**, **16a**), Et (**15b**, **16b**);

$\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (**17a**, 54%; **18a**, 77%), 2-фурил (**17b**, 41%; **18b**, 87%), 2-тиенил (**17c**, 43%; **18c**, 75%);

$\text{R}^1 = \text{Et}$; $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (**17d**, 54%; **18d**, 84%), 2-фурил (**17e**, 50%; **18e**, 81%),

2-тиенил (**17f**, 41%; **18f**, 89%)

Следует отметить, что сами пирролкарбальдегиды **15a,b** не реагируют с ацилбромацетиленами **2a-c** в среде твердого оксида алюминия, что, по-видимому, обусловлено сильным электроноакцепторным эффектом альдегидной группы, снижающим нуклеофильность пиррольного кольца.

Структура 5-ацилэтинилпиррол-2-карбальдегидов **18a-f** доказана при помощи РСА на примере соединения **18b**.

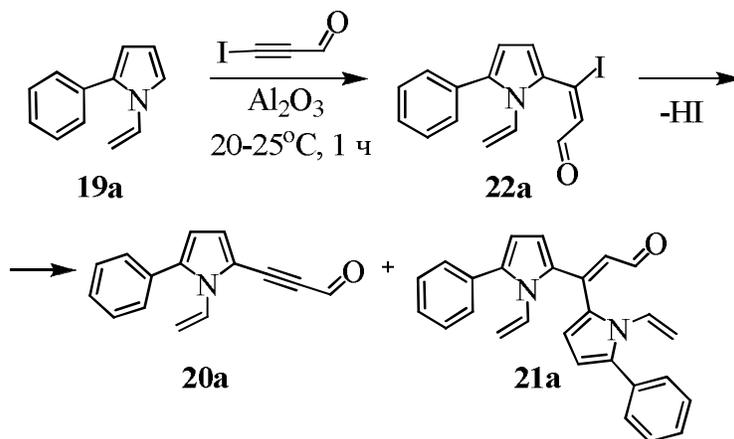
Таким образом, разработана стратегия синтеза недоступных ранее функционализированных пирролов с реакционноспособными заместителями – 5-ацилэтинилпиррол-2-карбальдегидов. Синтезированные соединения являются

перспективными строительными блоками для получения стабильных органических радикалов и полирадикалов.

4. Синтез 3-(пиррол-2-ил)пропиоальдегидов

С целью синтеза этинилпирролов с альдегидной функцией при тройной связи исследована реакция пирролов **19a-j** с галогенпропиоальдегидами в среде твердых оксидов или солей металлов. Поиск оптимальных условий проводился на примере 1-винил-2-фенилпиррола **19a**. Варьировались твердые среды, атомы галогена в галогенпропиоальдегиде, время реакции. Обнаружено, что пиррол **19a** легко реагирует с 3-бромпропиоальдегидом в среде твердого Al_2O_3 , давая исключительно 3-(пиррол-2-ил)пропиоальдегид **20a** (данные ЯМР ^1H).

Следует отметить, что 3-бромпропиоальдегид в чистом виде взрывоопасен, поэтому его добавление к пирролу и оксиду алюминия осуществлялось в растворе хлористого метилена. С целью повышения безопасности процесса в дальнейшем для синтеза пирролилпропиоальдегидов использовали иодпропиоальдегид. Однако оказалось, что в этом случае реакция протекает неселективно и приводит к смеси этинилпиррола **20a** и соответствующего дипирролилэтена **21a**, образующегося в результате обмена атома иода в интермедиате реакции – 3-иод-3-(1*H*-пиррол-2-ил)акриальдегиде **22a** на вторую молекулу пиррола **19a**.

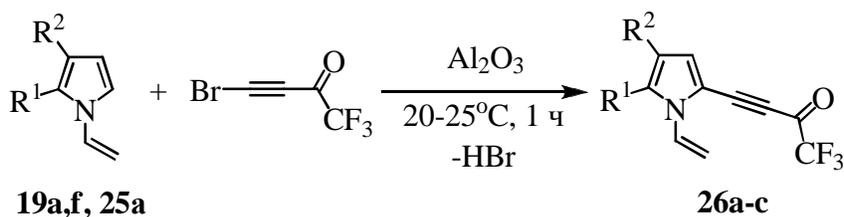


При замене оксида алюминия на карбонат калия пиррол **19a** реагирует с иодпропиоальдегидом селективно с образованием пирролилпропиоальдегида **20a**, однако время полной конверсии пиррола **19a** при этом увеличивается до 4 ч.

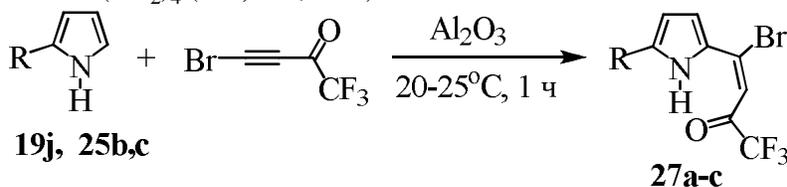
Используя эти условия, на основе реакции пирролов **19a-j** с иодпропиоальдегидом в среде твердого K_2CO_3 получены 3-(пиррол-2-ил)пропиоальдегиды **20a-j** с выходами 25-71%.

5. СН-Функционализация пирролов бромтрифторацетиленом в среде твердого Al_2O_3

В результате прямой хемо- и региоселективной СН-функционализации пирролов **19a,f,j**, **25a-c** бромтрифторацетиленом в среде твердого Al_2O_3 образуются N-винил-2-(трифторацетилэтинил)пирролы **26a-c** с выходом до 58% или *E*-2-(1-бром-2-трифторацетилэтинил)пирролы **27a-c** с выходом 12-21%.



$\text{R}^2 = \text{H}$; $\text{R}^1 = \text{Ph}$ (**19a**, **26a**, 58%), 3-F- C_6H_4 (**19f**, **26b**, 42%);
 $\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_4$ (**25a**, **26c**, 48%)

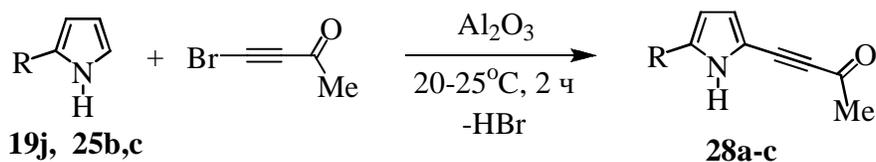


$\text{R} = \text{H}$ (**25b**, **27a**, 12%), Ph (**19j**, **27b**, 21%),
 3-F- C_6H_4 (**25c**, **27c**, 17%)

Этинирование пиррольного кольца наблюдается только с N-замещенными пирролами **19a,f**, **25a**, в то время как NH-пирролы **19j**, **25b,c** в реакциях с бромтрифторацетиленом образуют исключительно 2-(1-бром-2-трифторацетилэтинил)пирролы **27a-c**. Последняя реакция не только хемо- и регио-, но и стереоселективна: пирролы **27a-c** имеют только *E*-конфигурацию.

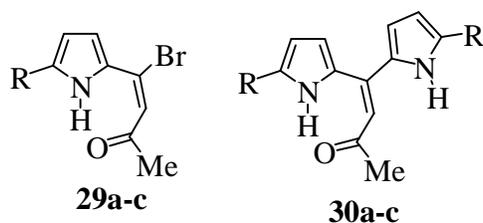
Возможной причиной устойчивости 4-бром-1,1,1-трифтор-4-(пиррол-2-ил)бут-3-ен-2-онов **27a-c** является сильное внутримолекулярное взаимодействие между NH-протоном и трифторацетильной группой, что подтверждается квантово-химическими расчетами.

В случае, когда NH-пирролы **19j**, **25b,c** реагируют с бромацетиленом, образуются ожидаемые продукты этинирования **28a-c**.



$\text{R} = \text{H}$ (**25b**, **28a**, 30%), Ph (**19j**, **28b**, 38%), 3-F- C_6H_4 (**25c**, **28c**, 55%)

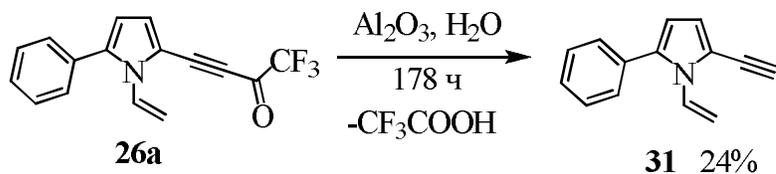
При проведении реакции в течение 1 ч в реакционной смеси (по данным ЯМР ^1H) наряду с ацетилэтинилпирролами **28a-c** в значительных количествах содержатся 4-бром-4-(пиррол-2-ил)бут-3-ен-2-оны **29a-c** и 4,4-ди(пиррол-2-ил)бут-3-ен-2-оны **30a-c**, однако выделить их не удалось.



R = H (a), Ph (b), 3-F-C₆H₄ (c)

Конверсия исходных пирролов **19j**, **25b,c** около 80%. В случае бромтрифторацетилацетилена кросс-сочетание завершается в течение 1 ч, что свидетельствует о более высокой реакционной способности этого ацетилена.

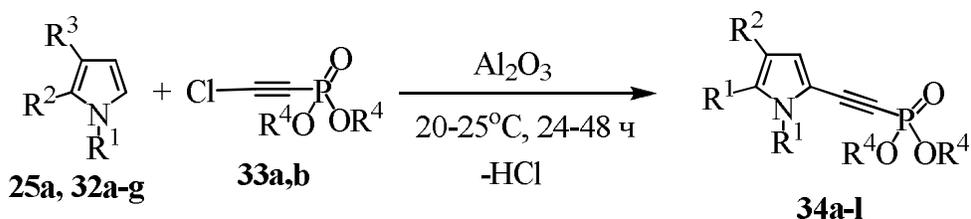
N-Винил-2-(трифторацетилэтинил)пирролы **26a-c** и E-2-(1-бром-2-трифторацетилэтинил)пирролы **27a-c** стабильны в растворе при хранении (3 месяца в холодильнике). Однако спустя 178 часов контакта пиррола **26a** с Al₂O₃ он теряет трифторацетильную группу, вероятно, в виде трифторуксусной кислоты или её алюминиевой соли, превращаясь в 2-этинилпиррол **31** с выходом 24%. Частичное детрифторацилирование синтезированных пирролов происходит также при их хроматографировании на Al₂O₃.



Таким образом, СН-функционализация пирролов бромтрифторацетилацетиленом в среде твердого Al₂O₃ приводит к N-винил-2-(трифторацетилэтинил)пирролам и E-2-(1-бром-2-трифторацетилэтинил)пирролам с невысокими выходами. Дальнейшая оптимизация этой реакции существенно расширит целевой фармацевтический потенциал пирролов. Особенно это актуально для создания фторсодержащих лекарственных препаратов.

6. Фосфонилэтинирование пирролов хлорэтинилфосфонатами в среде твердых Al₂O₃ или K₂CO₃

Показано, что пирролы **25a**, **32a-g** легко реагируют с хлорэтинилфосфонатами **33a,b** в среде твердого оксида алюминия, приводя к 2-(пиррол-2-ил)этинилфосфонатам **34a-l** с выходом 40-58%.



R¹ = H; R² = Pr, R³ = Et (**32a**);

R² = Bu, R³ = Pr (**32b**);

R¹ = Me; R² = Pr, R³ = Et (**32c**);

R² = Bu, R³ = Pr (**32d**);

R²-R³ = (CH₂)₄;

R¹ = H (**32e**), Me (**32f**),

Bn (**32g**), CH=CH₂ (**25a**)

R⁴ = Me (**33a**), Et (**33b**);

R¹ = H, R⁴ = Me: R² = Pr, R³ = Et (**34a**, 45%);

R² = Bu, R³ = Pr (**34b**, 45%);

R¹ = Me, R⁴ = Et: R² = Pr, R³ = Et (**34c**, 58%);

R² = Bu, R³ = Pr (**34d**, 47%);

R²-R³ = (CH₂)₄, R⁴ = Me: R¹ = H (**34e**, 48%),

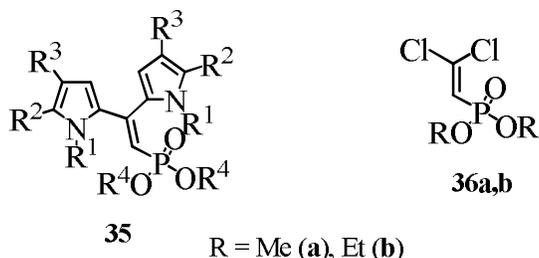
Me (**34f**, 45%), Bn (**34g**, 47%), CH=CH₂ (**34h**, 43%);

R²-R³ = (CH₂)₄, R⁴ = Et: R¹ = H (**34i**, 51%), Me (**34j**,

48%), Bn (**34k**, 50%), CH=CH₂ (**34l**, 40%)

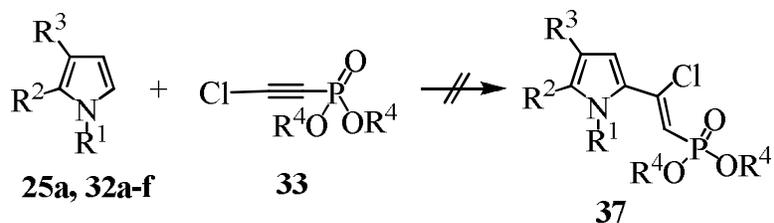
Полная конверсия реагентов достигается через 24 ч. Исключение составляет реакция с N-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндолом **25a**. В этом случае время реакции увеличивается до 48 ч. Это обусловлено электроноакцепторным эффектом винильной группы, снижающим нуклеофильность пиррольного кольца. Следует отметить, что 2-фенил-, 2-фурил- и 2-тиенилпирролы инертны в этой реакции.

Помимо пирролилэтинилфосфонатов в реакционных смесях присутствовали в незначительных количествах (2-10%) 2,2-бис(пиррол-2-ил)винилфосфонаты **35** и, в случае N-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндола, диалкилдихлорвинилфосфонаты **36a,b** (2-9%, данные ЯМР ¹H). Последние образуются, вероятно, в результате присоединения хлористого водорода к исходным хлорэтинилфосфонатам **33a,b** [Гарибина В.А., Догадина А.В. и др. *ЖОХ*. **1979**, *71*, 2385].

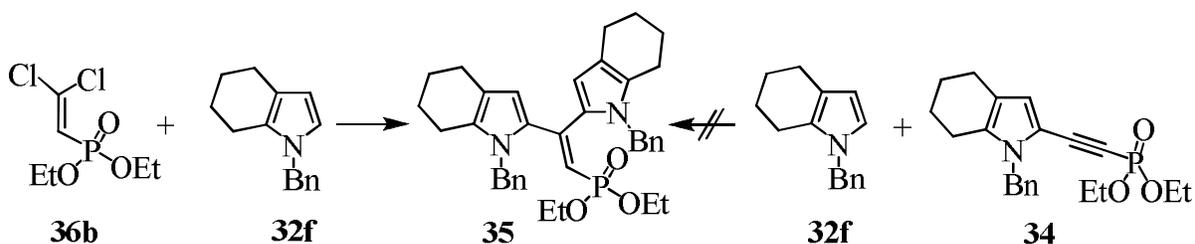


При использовании K₂CO₃ вместо Al₂O₃ пирролилэтинилфосфонаты образуются с выходом 38-43%.

Хлорэтинилфосфонаты, как известно ([Петров Э.С., Догадина А.В. и др. *Успехи химии*. **1983**, *52*, 1974-1992], [Догадина А.В., Свинцицкая Н.И. *ЖОХ*. **2015**, *85*, 177-184]), реагируют с нуклеофилами с замещением атома хлора. В то же время, реакция пиррола с галогенэтинилкетонами включает нуклеофильное присоединение пиррола к тройной связи и последующее элиминирование галогеноводорода от 2-(пиррол-2-ил)-2-галогенэтинилкетон с образованием 2-(пиррол-2-ил)этинилкетон [Trofimov В.А., Sobenina L.N. *Targets in Heterocyclic Systems. Chemistry and Properties*. **2009**, *13*, 92-119]. Однако в данном случае никаких следов ожидаемых аддуктов – диалкил-2-хлор-2-(пиррол-2-ил)винилфосфонатов **37** – в реакционных смесях обнаружено не было.



Образование 2,2-бис(пиррол-2-ил)винилфосфонатов **35**, вероятно, является результатом двойного нуклеофильного замещения атома хлора в 2,2-дихлорвинилфосфонатах **36a,b**. Теоретически образование 2,2-бис(пиррол-2-ил)винилфосфонатов **35** может протекать в результате присоединения исходных пирролов к конечным (пиррол-2-ил)этинилфосфонатам **34a-l**, однако контрольные эксперименты показали, что этого не происходит.

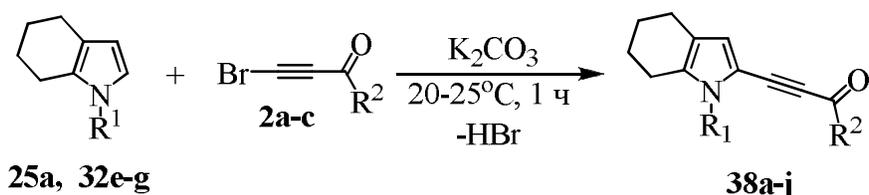


Таким образом, разработан новый подход к синтезу (пиррол-2-ил)этинилфосфонатов, основанный на некаталитическом этинировании пирролов хлорэтинилфосфонатами в среде твердых Al_2O_3 или K_2CO_3 . Синтезированные соединения представляют собой новое семейство перспективных прекурсоров для разработки лекарств, а также строительных блоков для синтеза гетероциклов.

7. Региоселективный синтез 3- и 5-(4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)изоксазолов из 2-этинил-4,5,6,7-тетрагидроиндолов*

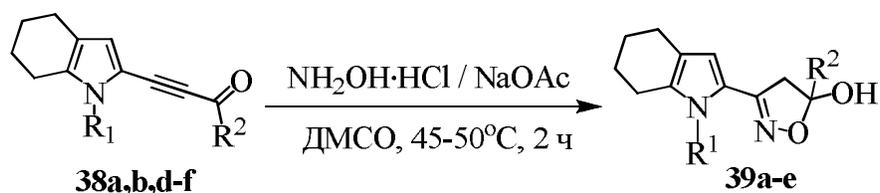
Разработан эффективный региоселективный метод синтеза (4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)изоксазолов, который позволяет получать из одних и тех же исходных веществ, в зависимости от pH среды, либо 3-, либо 5-изоксазолы. Метод основан на циклизации 3-(4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)-2-пропинонов **38a-j** (продуктов кросс-сочетания 4,5,6,7-тетрагидроиндолов с ацилбромацетиленами **2a-c** в присутствии K_2CO_3) с гидросиламином.

* Работа выполнена совместно с к.х.н. Томилиным Д.Н.

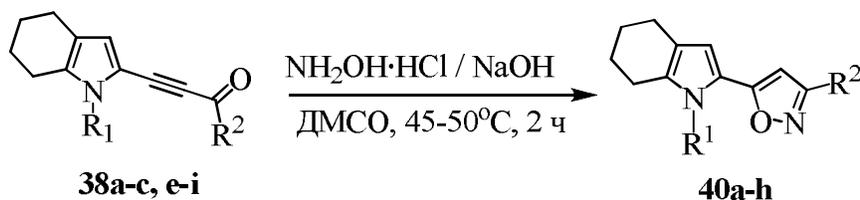


$\text{R}^2 = \text{Ph}$: $\text{R}^1 = \text{H}$ (**38a**, 54%), Me (**38b**, 68%), Bn (**38c**, 71%), $\text{CH}=\text{CH}_2$ (**38d**, 70%);
 $\text{R}^2 = 2\text{-фурил}$: $\text{R}^1 = \text{Me}$ (**38e**, 43%), Bn (**38f**, 52%), $\text{CH}=\text{CH}_2$ (**38g**, 44%);
 $\text{R}^2 = 2\text{-тиенил}$: $\text{R}^1 = \text{Me}$ (**38h**, 43%), Bn (**38i**, 52%), $\text{CH}=\text{CH}_2$ (**38j**, 44%)

Показано, что 3-(4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)-2-пропиноны **38a-i** легко циклизуются с гидроксиламином (10-кратный избыток), образуя региоселективно либо 3-(4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-олы **39a-e**, либо 5-(4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)изоксазолы **40a-h**.



$\text{R}^2 = \text{Ph}$: $\text{R}^1 = \text{H}$ (**39a**, 85%), Me (**39b**, 90%), $\text{CH}=\text{CH}_2$ (**39c**, 90%);
 $\text{R}^2 = 2\text{-фурил}$: $\text{R}^1 = \text{Me}$ (**39d**, 85%), Bn (**39e**, 87%)

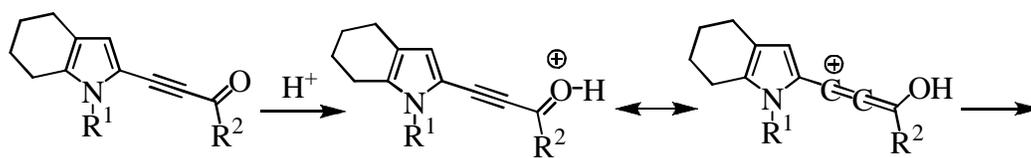


$\text{R}^2 = \text{Ph}$: $\text{R}^1 = \text{H}$ (**40a**, 85%), Me (**40b**, 86%), Bn (**40c**, 91%);
 $\text{R}^2 = 2\text{-фурил}$: $\text{R}^1 = \text{Me}$ (**40d**, 91%), Bn (**40e**, 88%), $\text{CH}=\text{CH}_2$ (**40f**, 76%);
 $\text{R}^2 = 2\text{-тиенил}$: $\text{R}^1 = \text{Me}$ (**40g**, 80%), Bn (**40h**, 90%)

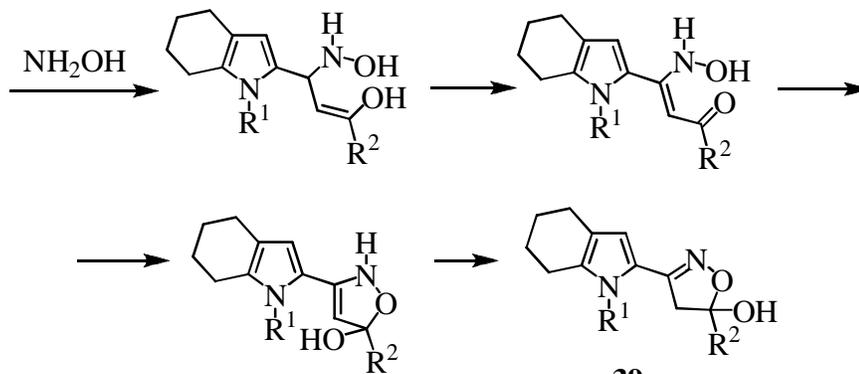
Оказалось, что направление циклизации можно легко изменить путем простого изменения концентрации протонов в реакционной смеси. Так, при протекании реакции в присутствии уксусной кислоты, которая образуется *in situ* во время реакции (система $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOAc}$, 1:1), образуются лишь 3-изоксазолы **39a-e**, в то время как в нейтральной или щелочной среде (система $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOH}$, 1:1 или 1:1.5) – циклизация идет по альтернативному пути, приводя предпочтительно (94-97%) или полностью к 5-изоксазолам **40a-h**.

Следует отметить, что при избытке NaOH (в системе $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOH}$, мольное соотношение 1:1.5) 4,5-дигидроизоксазол-5-олы в реакционной смеси не обнаружены.

Вероятно, в присутствии уксусной кислоты нуклеофильная атака NH_2OH на β -ацетиленовый углеродный атом кетонов **38a-e** осуществляется при электрофильном содействии посредством одновременного протонирования карбонильной группы.



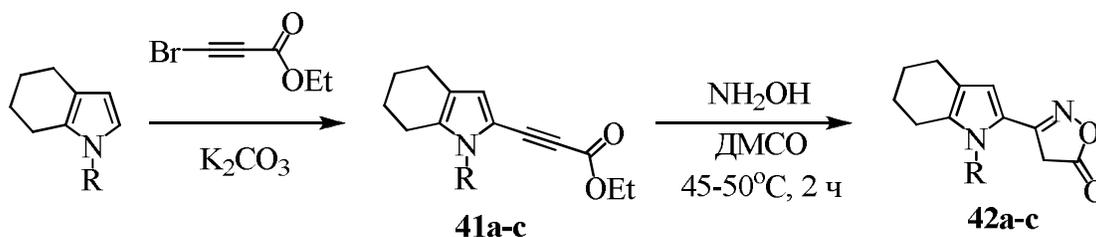
38a,b,d-f



39a-e

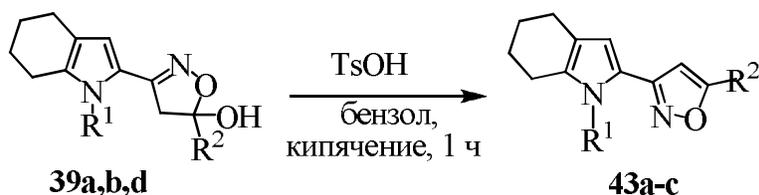
Изменение направления циклизации в сторону образования 5-изоксазолов **40a-h** происходит при замене системы $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOAc}$ на систему $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOH}$, которая не способна оказывать электрофильное содействие и в результате преобладает оксимирование карбонильной группы. Следует отметить, что некоторые этинилкетонны реагируют с гидроксиламином гидрохлоридом в присутствии KOH , селективно образуя 4,5-дигидроизоксазол-5-олы, то есть реакция протекает по тройной связи [Xie M., Li M. et al. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 1462].

В случае 3-(4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)-2-пропиноатов **41a-c**, полученных из 4,5,6,7-тетрагидроиндолов и этилбромпропиноата, циклизация с гидроксиламином, независимо от кислотности среды, приводит только к изоксазолиномам **42a-c**.



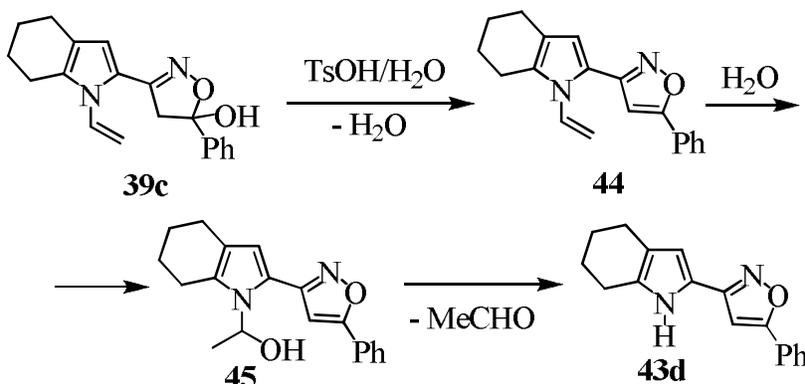
$\text{R} = \text{H}$ (**42a**, 84%), Me (**42b**, 87%), $\text{CH}=\text{CH}_2$ (**42c**, 83%)

5-Гидрокси-4,5-дигидроизоксазолы **39a,b,d** легко ароматизируются при кипячении в бензоле (1 ч) в присутствии *n*-толуолсульфокислоты в изоксазолы **43a-c** с выходом 73-91%.

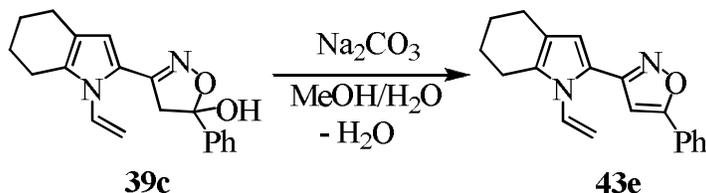


$R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Ph}$ (**43a**, 89%); $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Ph}$ (**43b**, 91%), 2-фурил (**43c**, 73%)

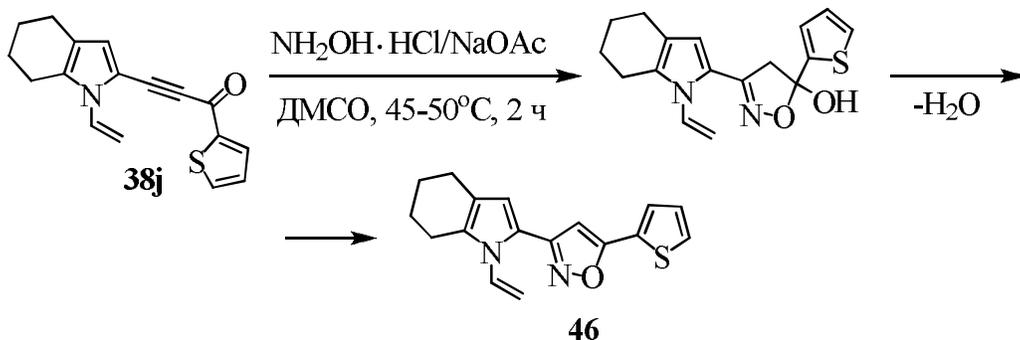
В аналогичных условиях дегидратация 5-фенил-3-(1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ола **39c** сопровождается девинилированием с образованием 2-(5-фенилизоксазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола **43d**. Это происходит, по-видимому, в результате электрофильного присоединения воды к винильной группе изоксазола **44** и последующего разложения полуаминала **45**.



Дегидратация тетрагидроиндолилизоксазола **39c** с сохранением *N*-винильной группы проведена при кипячении в водном метаноле в присутствии Na_2CO_3 .



В некоторых случаях ароматизация 4,5-дигидроизоксазол-5-ола происходит в процессе синтеза: соединение **46** получено путем конденсации соединения **38j** с гидросиламином в системе $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOAc}$ в одну стадию.



Таким образом, разработан двухстадийный региоселективный подход к функционализированным пиррол-изоксазольным ансамблям – новому семейству фармакофорных соединений, перспективных для поиска лекарственных препаратов.

Выводы

1. В результате систематического изучения некаталитического кросс-сочетания пирролов с электрофильными галогенацетиленами в среде твердых оксида алюминия и карбоната калия получено новое семейство С-этинилпирролов с различными электроноакцепторными заместителями при тройной связи, включая формильную, ацетильную, трифторацетильную, ароильную, гетероароильные, диалкоксифосфорильные функции, – ранее неизвестных высокоактивных строительных блоков для гетероциклического синтеза и перспективных прекурсоров лекарственных препаратов.

2. Показано, что 2-(2-фуран-2-ил)- и 2-(тиофен-2-ил)пирролы легко этинилируются ацилбромацетиленами в среде твердого оксида алюминия с образованием 2-ацилэтинил-5-(фуран-2-ил)- и 5-(тиофен-2-ил)пирролов с выходом до 74%. В случае 2-(2-фуран-2-ил)пиррола обнаружено альтернативное этинилирование фуранового кольца, тогда как тиофеновое кольцо в этих условиях остается незатронутым.

3. Впервые в реакцию этинилирования галогенацетиленами в среде твердого Al_2O_3 успешно вовлечены дипиррометаны с $CH-CF_3$ -спейсерами и на этой основе разработан метод синтеза *мезо*- CF_3 -ацилэтинилдипиррометанов – прекурсоров флуорофоров BODIPY.

4. На примере реакции 2-(тиофен-2-ил)-5-(2,2,2-трифтор-1-(1*H*-пиррол-2-ил)этил)-1*H*-пиррола с бромбензоилацетиленом в среде твердого оксида алюминия впервые обнаружено прямое некаталитическое введение ацетиленового заместителя в тиофеновое кольцо.

5. Разработан эффективный подход к синтезу ранее неизвестных 5-ацилэтинилпиррол-2-карбальдегидов, включающий ацетальную защиту альдегидной группы пиррол-2-карбальдегидов, введение ацилэтинильной группы в пиррольное кольцо кросс-сочетанием с ацилбромацетиленами и последующее снятие защиты.

6. Некаталитическим кросс-сочетанием пирролов с иодпропиолаляльдегидами в среде карбоната калия получены первые представители 3-(пиррол-2-ил)пропиолаляльдегидов – ранее неизвестного класса высокорекреационноспособных функционализированных соединений пиррольного ряда с уникальным синтетическим потенциалом.

7. Осуществлена некаталитическая С-2-Н-функционализация NH- и N-винилпирролов бромтрифторацетилацетиленом в среде твердого Al_2O_3 , приводящая либо к бромвинил-, либо к 2-трифторацетилэтинилпирролам.

8. На основе некаталитического кросс-сочетания пирролов с хлорэтинилфосфонатами в среде твердых Al_2O_3 или K_2CO_3 синтезированы (пиррол-2-ил)этинилфосфонаты – перспективные блок-синтоны для направленного синтеза фосфорилированных пиррольных ансамблей.

9. Синтетические возможности новых функционализированных этинилпирролов проиллюстрированы на примере региоселективного и рН-контролируемого синтеза пиррол-изоксазольных ансамблей на основе циклоприсоединения гидроксилamina к 2-этинилтетрагидроиндолам.

Основные результаты диссертационной работы изложены в следующих публикациях:

1. Sobenina L. N. From 4,5,6,7-tetrahydroindoles to 3- or 5-(4,5,6,7-tetrahydroindol-2-yl)isoxazoles in two steps: a regioselective switch between 3- and 5-isomer / L. N. Sobenina, D. N. Tomilin, M. D. Gotsko, I. A. Ushakov, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // *Tetrahedron*. – 2014. – V. 70. – P. 5168 – 5174.
2. Sobenina L. N. Ethynylation of 2-(furan-2-yl)- and 2-(thiophen-2-yl)pyrroles with acylbromoacetylenes in the Al_2O_3 medium: relative reactivity of heterocycles / L. N. Sobenina, O. V. Petrova, D. N. Tomilin, M. D. Gotsko, I. A. Ushakov, L. V. Klyba, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // *Tetrahedron*. – 2014. – V. 51. – P. 9506 – 9511.
3. Tomilin D. N. Expedient strategy for the synthesis of 5-acylethynylpyrrole-2-carbaldehydes / D. N. Tomilin, L. N. Sobenina, M. V. Markova, M. D. Gotsko, I. A. Ushakov, V. I. Smirnov, A. V. Vaschenko, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // *Synthetic communications*. – 2015. – V. 45. – P. 1652 – 1661.
4. Gotsko M. D. Topochemical mechanoactivated phosphonylethynylation of pyrroles with chloroethynylphosphonates on solid Al_2O_3 or K_2CO_3 media / M. D. Gotsko, L. N. Sobenina, D. N. Tomilin, I. A. Ushakov, A. V. Dogadina, B. A. Trofimov // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – V. 56. – P. 4657-4660.
5. Tomilin D. N. N-Vinyl-2-(trifluoroacetylene)pyrroles and *E*-2-(1-bromo-2-trifluoroacetylene)pyrroles: cross-coupling vs. addition during C_H-functionalization of pyrroles with bromotrifluoroacetylene in solid Al_2O_3 medium. H-bonding control / D. N. Tomilin, M. D. Gotsko, L. N. Sobenina, I. A. Ushakov, A. V. Afonin, D. Yu. Soshnikov, A. B. Trofimov, A. B. Koldobsky, B. A. Trofimov // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2016. – 186. – P. 1 – 6.
6. Гоцко М. Д. Этилирование 2-(2-фурил)- и 2-(2-тиенил)пирролов бромацилацетиленами в среде твердого оксида алюминия / М. Д. Гоцко, Л. Н. Собенина, Д. Н. Томилин, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов // Всероссийская молодежная конференция с международным участием "Современные достижения химии неопределенных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов". Посвящается научному наследию Михаила Григорьевича Кучерова (1850-1911). – 26-28 марта. – 2014. – Санкт-Петербург, Россия. – С. 50.
7. Гоцко М. Д. Управляемое переключение циклизации 2-этинил-4,5,6,7-тетрагидроиндолов с гидроксиламином: региоселективный синтез 3- или 5-(4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)изоксазолов / М. Д. Гоцко, Л. Н. Собенина, Д. Н. Томилин, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов // Третья Всероссийская научная конференция (с международным участием): "Успехи синтеза и комплексообразования": тезисы докладов, Ч. 1: Секция "Органическая химия". – 21-25 апреля. – 2014. – РУДН, Москва, Россия. – С. 144.
8. Гоцко М. Д. Синтез пиррол-2-карбальдегидов с электронодефицитным ацетиленовым заместителем / М. Д. Гоцко, Д. Н. Томилин, М. В. Маркова // "Актуальные проблемы органической химии - 2015": Сборник тезисов. 21-27 марта. – 2015. – Шереш. – С. 107.
9. Гоцко М. Д. Кросс-сочетание пирролов с галопропиолальдегидами в среде твердых Al_2O_3 и K_2CO_3 / М. Д. Гоцко, Д. Н. Томилин, Л. Н. Собенина, Б. А. Трофимов // Тезисы докладов Кластера конференций по органической химии: "ОргХим 2016". – 27 июня – 1 июля. – 2016. – Изд-во ВВМ. – Санкт-Петербург (пос. Репино) . – С. 309.

Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.