

На правах рукописи



ШАБАЛИН
Дмитрий Андреевич

**СИНТЕЗ ТРУДНОДОСТУПНЫХ ПИРРОЛЬНЫХ СИСТЕМ
С УЧАСТИЕМ АЦЕТИЛЕНОВ**

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 – 2015

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

Научный руководитель

доктор химических наук
Шмидт Елена Юрьевна

Официальные оппоненты:

Хлебников Андрей Иванович,
доктор химических наук, профессор,
ФГАОУ ВПО «Национальный
исследовательский Томский
политехнический университет», Институт
физики высоких технологий, кафедра
биотехнологии и органической химии,
профессор

Третьяков Евгений Викторович,
доктор химических наук,
ФГБУН Новосибирский институт
органической химии им. Н. Н. Ворожцова
СО РАН, лаборатория изучения
нуклеофильных и ион-радикальных
реакций, заведующий

Ведущая организация

ФГБУН Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
г. Екатеринбург

Защита состоится 23 июня 2015 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 «___» мая 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.х.н.

Тимохина Людмила Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Химия пиррола и его производных интенсивно развивается. Причина – ключевая роль пиррольных структур в жизнеобеспечивающих процессах (биопреобразование солнечной энергии, метаболизм кислорода в живых организмах). Пиррольное ядро входит в молекулы хлорофилла, гемоглобина, природных и синтетических антибиотиков. Стремительно развиваются такие области применения пирролов, как дизайн электропроводящих полимеров, оптоэлектронных материалов и сенсоров. Наряду с продолжающимся выделением и изучением природных пирролов, активно расширяются исследования в создании их синтетических аналогов и разрабатываются новые удобные методы синтеза ключевых «строительных блоков» – носителей пиррольного ядра.

Одним из немногих простых и универсальных способов получения замещенных пирролов является реакция кетоксимов с ацетиленами (реакция Трофимова), которая до сих пор не перестает удивлять своей многогранностью и все новыми приложениями к синтезу разнообразных пиррольных систем. Эта реакция стала звеном, связавшим химию пиррола и химию ацетилена – традиционной и динамично развивающейся областью органического синтеза.

Настоящая работа является дальнейшим развитием эффективных подходов к синтезу труднодоступных пиррольных систем с использованием реакций ацетилена и его производных в присутствии супероснований.

Исследования проводились в соответствии с планом НИР Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского (ИрИХ) СО РАН по теме: «Разработка новых атом-экономных реакций ацетилена, его замещенных и производных, фундаментальных гетероциклов, элементного фосфора, фосфорорганических и фосфорхалькогеноорганических соединений, в том числе с участием активированных анионов, цвиттер-ионов, карбенов и радикалов с целью получения физиологически активных веществ и инновационных материалов для передовых технологий» (№ государственной регистрации 01201281991). Отдельные разделы работы выполнялись при государственной поддержке ведущих научных школ (гранты № НШ-1550.2012.3, НШ-156.2014.3), а также были поддержаны грантами Российского фонда фундаментальных исследований (13-03-91150 ГФЕН_а, 14-03-00426_а) и European Community Seventh Framework Program (Collaborative Project PolyZion).

Цель работы. Поиск и изучение новых методов синтеза редких и труднодоступных пиррольных систем с использованием реакций ацетиленов, катализируемых супероснованиями. В рамках данной цели решались следующие задачи:

1. Создать общий метод синтеза 3*N*-пирролов на основе реакции ацетилена с кетоксимами, содержащими в α -положении к оксимной функции только одну С-Н связь.

2. Разработать региоселективный синтез пиррольных аналогов стильбенов (1-[2-арил(гетарил)винил]пирролов) реакцией нуклеофильного присоединения пирролов к арил(гетарил)ацетиленам.

3. Реализовать одnoreакторный синтез дипирролов, разделенных пиридазиновым спейсером [3,6-ди(пиррол-2-ил)пиридазинов], с использованием реакции ацетилена и его производных с 3,6-ди(пиррол-2-ил)-1,2,4,5-тетразином.

Все три задачи генетически связаны общими исходными веществами (кетоксимы, ацетилены), единой методологией (систематическое использование суперосновных

сред) и общим характером синтезируемых пиррольных систем (пирролы, сопряженные с ароматическими и гетероароматическими заместителями). Кетоксимы используются в работе как непосредственно (синтез *3H*-пирролов), так и опосредованно (синтез исходных пирролов из кетоксимов и ацетилена по реакции Трофимова).

Научная новизна и практическая значимость работы. Создан общий метод синтеза *3H*-пирролов на основе реакции ацетилена с кетоксимами, содержащими только одну С-Н связь в α -положении к оксимной функции. Показано, что в основе метода лежат тандемные превращения *O*-винилоксимов, включающие их 1,3-прототропные и 3,3-сигматропные перегруппировки в 5-гидроксипирролины и далее в *3H*-пирролы. Впервые экспериментально и теоретически (MP2/6-311++G**//B3LYP/6-31G**) проиллюстрирована ключевая роль ацетилена в превращении 5-гидроксипирролинов в *3H*-пирролы.

На основе реакции арил(гетарил)ацетиленов с пирролом и его замещенными в системе КОН/ДМСО разработан высокоэффективный синтез пиррольных аналогов стильбенов. Показано, что стереохимия аддуктов реакции контролируется кинетически, а соотношение продуктов является термодинамическим результатом. Разработанный синтез позволяет получать индивидуальные *E*- или *Z*-изомеры 1-[2-арил(гетарил)винил]пирролов, что решает проблему получения изомерно чистых пиррольных аналогов стильбенов – важных строительных блоков для дизайна лекарств, устройств для записи и хранения информации, нелинейно-оптических материалов.

Реализована реакция [4+2]-циклоприсоединения ацетилена и его замещенных к 3,6-ди(пиррол-2-ил)-1,2,4,5-тетразину в суперосновной системе КОН/ДМСО, что представляет собой первый пример основного катализа в реакции гетеродиеновой конденсации с обращенными электронными требованиями. Найденная реакция открывает простой путь к 3,6-ди(пиррол-2-ил)пиридазинам – перспективным интермедиатам для органического синтеза и мономерам для получения электропроводящих полипирролов нового типа.

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 спектральных и расчетных данных, в подготовке и написании публикаций.

Апробация работы и публикации. Отдельные результаты работы были представлены на XLIX Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс» (Новосибирск, 2011), на конкурсе проектов молодых ученых ИрИХ СО РАН в рамках вторых Чтений памяти академика А. Е. Фаворского (Иркутск, 2014). По материалам диссертации опубликованы 7 статей и тезисы 2 докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 150 страницах. Первая глава (литературный обзор) посвящена обобщению и анализу существующих подходов к синтезу труднодоступных пиррольных систем (*3H*-пирролов, пиррольных аналогов стильбенов, дипирролов, разделенных гетероциклическими спейсерами). Результаты собственных исследований обсуждаются во второй главе; необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (156 наименований).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

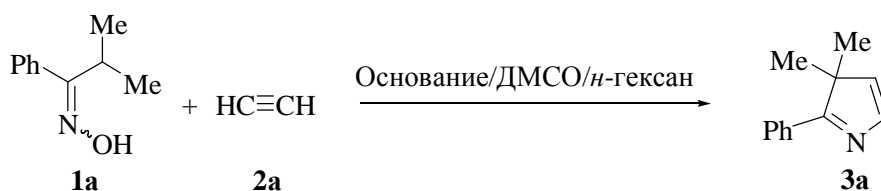
1. Синтез 3*H*-пирролов из кетоксимов и ацетилен

Одним из немногих подходов к синтезу малоизученных и труднодоступных 3*H*-пирролов является реакция кетоксимов, содержащих только одну С-Н связь в α-положении к оксимной функции, с ацетиленом. Однако систематические исследования этой реакции не проводились. Оставалось неясным, может ли данный подход рассматриваться как общий.

1.1. Возможности и ограничения синтеза 3*H*-пирролов из кетоксимов и ацетилен

Проведена оптимизация синтеза 3*H*-пирролов на примере реакции изопропилфенилкетоксима (**1a**) с ацетиленом (**2a**) (Схема 1). Оптимизировались следующие параметры: природа суперосновной системы MOR/ДМСО (M = Li, Na, K; R = H, Bu^t), мольное соотношение кетоксим **1a** : основание, температура, продолжительность процесса, соразтворители и концентрация реагентов.

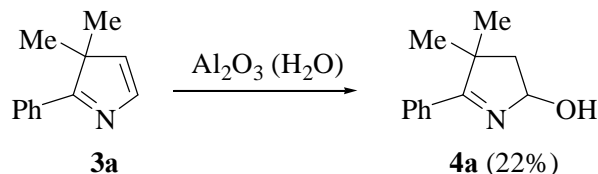
Схема 1



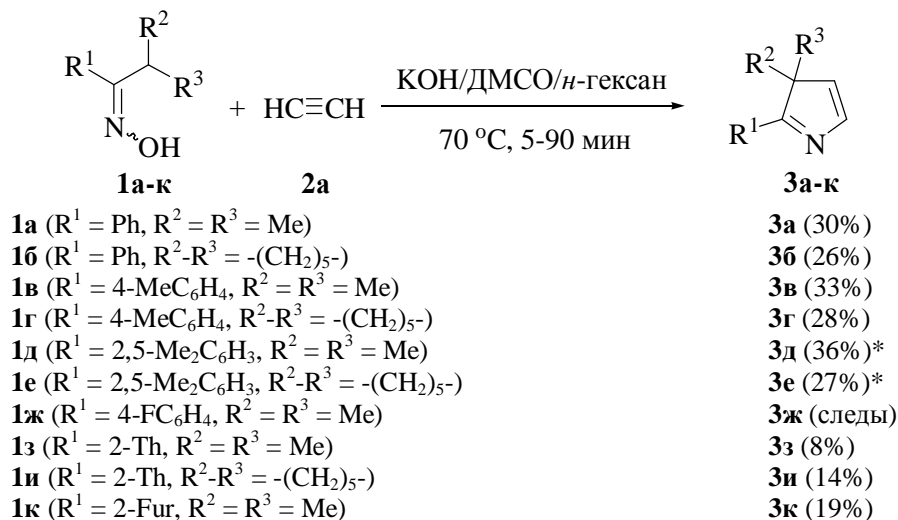
Лучший результат (препаративный выход 3*H*-пиррола **3a** 30%) был достигнут при использовании двухфазной суперосновной системы KOH/ДМСО/*n*-гексан (70 °С, 5 мин, мольное соотношение кетоксим **1a** : KOH = 2 : 1, давление ацетилен 10-13 атм). Неполлярный растворитель (*n*-гексан), не смешивающийся с ДМСО, экстрагирует образующиеся продукты, предотвращая их дальнейший контакт с активной частью реакционной смеси.

Неожиданно оказалось, что 3*H*-пиррол **3a** в процессе его хроматографического выделения и очистки частично присоединяет воду с образованием 5-гидрокси-3*H*-пиррола **4a** (выход 22%, Схема 2), что является основной причиной невысокого препаративного выхода целевых соединений.

Схема 2

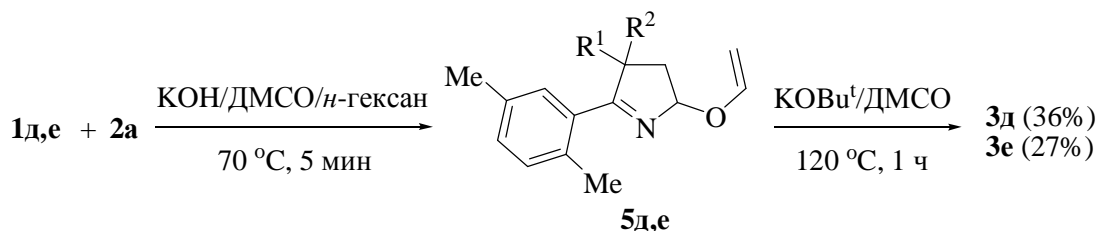


Для того чтобы установить возможности и ограничения синтеза 3*H*-пирролов, несмотря на значительные потери (~ 40%), наблюдаемые при выделении 3*H*-пиррола **3a**, проведена реакция различных кетоксимов **1a-к**, имеющих только одну С-Н связь в α-положении к оксимной функции, с ацетиленом (**2a**) под давлением в условиях, близких к оптимальным для синтеза 3*H*-пиррола **3a** (Схема 3).



В сыром продукте содержание 3*H*-пирролов **3а-к** составляло 46-67% за исключением пирролов **3з** (29%) и **3ж** (следовые количества). Как правило, выходы соответствующих 3*H*-пирролов сложным образом зависят от строения кетоксимов. Если алифатические заместители почти не влияют на выходы (в случае циклогексильного заместителя выходы незначительно меньше), то изменения в ароматическом или гетероароматическом заместителе иногда оказывают существенное влияние на выход пиррола. Например, если 4-метилфенильный заместитель (оксимы **1в** и **1г**) способствует протеканию реакции, несколько увеличивая выход соответствующих 3*H*-пирролов, то в случае 2,5-диметилфенильного заместителя (оксимы **1д** и **1е**) в аналогичных условиях образование целевых продуктов практически полностью подавляется. Причина этого, очевидно, заключается в наличии стерических затруднений, нарушающих копланарность, и, следовательно, сопряжение между фенильным и пиррольным кольцами как в переходном состоянии, так и в конечном продукте. Это соответствует «позднему» переходному состоянию и меньшей термодинамической устойчивости (большей энергонасыщенности) образующихся 3*H*-пирролов. В этом случае, вместо ожидаемых 3*H*-пирролов, выделены 5-винилоксипирролины **5д,е** с выходами до 69%. Полученные виниловые эфиры удалось перевести в соответствующие 3*H*-пирролы **3д** и **3е** (выходы 36 и 27%, соответственно) путем их нагревания (120 °C, 1 ч) в ДМСО в присутствии 3 экв. COBu^t (Схема 4).

Схема 4



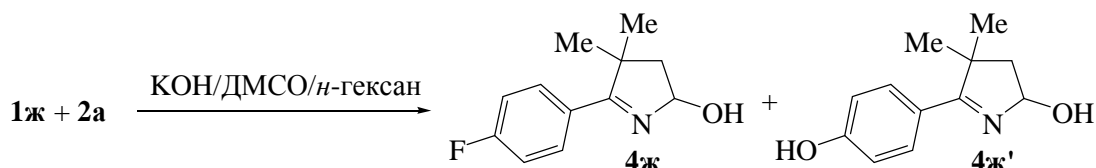
Элиминирование винилового спирта из 5-винилоксипирролинов **5** должно начинаться с отрыва протона из положения 4 с последующим отщеплением винилокси-аниона. Примечательно, что более мягкие условия не обеспечивают полной конверсии **5д,е**→**3д,е**. Это находится в согласии с предположением о

* Реакционная смесь была дополнительно обработана COBu^t (3 экв.) при 120 °C в течение 1 ч.

нарушении сопряжения между циклической азиоеновой системой и 2,5-диметилфенильной группой, возникающем вследствие стерических факторов. По-видимому, это сопряжение действительно значительно понижает энергию образования 3*H*-пирролов.

Выяснилось, что изопропил(4-фторфенил)кетоксим (**1ж**) вступает в реакцию замещения атома фтора гидроксид-ионом, нейтрализуя таким образом основание (KOH) и препятствуя образованию 3*H*-пиррола (конверсия никогда не превышает 50%, и реакционная смесь в основном состоит из 5-гидроксипирролина **4ж'** и небольшого количества фторсодержащего 5-гидроксипирролина **4ж**, Схема 5).

Схема 5



Как следует из полученных результатов, основная проблема в синтезе 3*H*-пирролов (неароматических гетероциклов) по исследуемой реакции заключается в их более высокой энергии по сравнению с ароматическими 1*H*-пирролами. Их повышенная реакционная способность инициирует протекание нежелательных превращений как в процессе синтеза, так и в процессе выделения целевых соединений. Для того чтобы оценить разность энергий ароматических и неароматических изомеров пирролов и возможность самопроизвольной перегруппировки последних в их ароматические изомеры, проведены квантовохимические расчеты (MP2/6-31++G**//B3LYP/6-31G**) некоторых метильных производных 1*H*- и 3*H*-пирролов как простейших моделей.

Как и ожидалось, 3*H*-пирролы обладают избыточной энергией (~ 12-17 ккал/моль) по сравнению с ароматическими 1*H*-изомерами, что и является фундаментальной движущей силой их высокой и многогранной реакционной способности. В то же время, возможность самопроизвольной изомеризации 3*H*-пирролов в термодинамически более выгодные 1*H*-пирролы может быть подавлена путем введения в положение 3 алкильных заместителей, повышающих активационные барьеры изомеризации практически в два раза (от 20-30 до 35-50 ккал/моль), что позволяет выделять и хранить 3*H*-пирролы в индивидуальном виде.

Таким образом, разработанный нами одnoreакторный синтез 3*H*-пирролов из кетоксимов и ацетилен, несмотря на умеренные выходы, закладывает фундамент первой общей методологии получения 3,3-дизамещенных 3*H*-пирролов.

1.2. Интермедиаты синтеза 3*H*-пирролов из арил(гетарил)изоалкилкетоксимов и ацетилен

Выяснилось, что промежуточные 5-гидроксипирролины **4**, вопреки сложившимся представлениям, не дегидратируются в 3*H*-пирролы **3** напрямую без их предварительного превращения в соответствующие виниловые эфиры **5**. Действительно, чистый 5-гидроксипирролин **4а** не переходит в 3*H*-пиррол **3а** в оптимальных условиях синтеза 3*H*-пирролов в отсутствие ацетилен: он возвращается в практически неизменном виде. В то же время его реакция с ацетиленом приводит к образованию 3*H*-пиррола **3а** с выходом 37% (содержание в реакционной смеси составляет 64%) при полной конверсии 5-гидроксипирролина **4а**.

Очевидно, что медленной стадией в синтезе 3*H*-пирролов является именно превращение промежуточных 5-гидроксипирролинов **4** в 3*H*-пирролы **3**. Полученные экспериментальные результаты впервые показали, что превращение 5-гидроксипирролинов **4** в 3*H*-пирролы **3** происходит только после винилирования гидроксильной группы, т. е. истинными прекурсорами, завершающими формирование 3*H*-пирролов, являются 5-винилоксипирролины **5**. Поскольку 5-гидроксипирролины **4** представлены в суперосновной среде как кислород-центрированные анионы, их атака гидроксид-ионами маловероятна вследствие отталкивания при сближении двух анионных центров. В 5-винилоксипирролинах **5** это затруднение отсутствует.

Мы провели квантовохимические расчеты (MP2/6-31++G**//B3LYP/6-31G**) термодинамических характеристик процесса дегидратации 5-гидроксипирролина. Оказалось, что дегидратация 5-гидроксипирролина **4a** является эндотермичным процессом как в газовой фазе ($\Delta H = 11.3$ ккал/моль), так и в ДМСО ($\Delta H = 8.3$ ккал/моль). Малое изменение свободной энергии Гиббса $\Delta G = +0.14$ ккал/моль в газовой фазе соответствует содержанию 3,3-диметил-2-фенил-3*H*-пиррола (**3a**) в равновесной смеси в количестве всего 40-45%. При учете эффекта ДМСО свободная энергия реакции несколько понижается (~ на 3 ккал/моль).

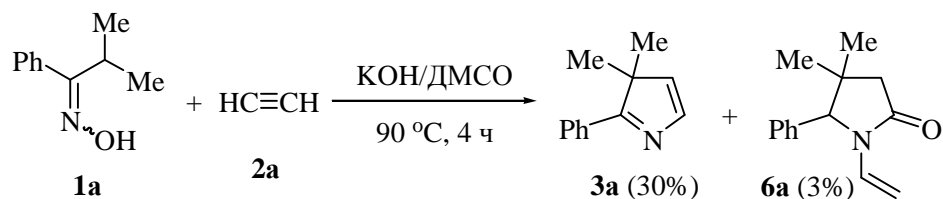
Напротив, винилирование 5-гидроксипирролина **4a** является экзотермичным процессом как в газовой фазе ($\Delta H = -25.9$ ккал/моль), так и в ДМСО ($\Delta H = -23.7$ ккал/моль). Отщепление протона из положения 4 пирролинового кольца приводит к легкому элиминированию винилокси-группы из 5-винилоксипирролина **5a**.

Таким образом, впервые показано экспериментально и подтверждено квантовохимическими расчетами, что винилирование промежуточных 5-гидроксипирролинов является необходимой завершающей стадией сборки 3*H*-пирролов из арил(гетарил)изоалкилкетоксимов и ацетилен.

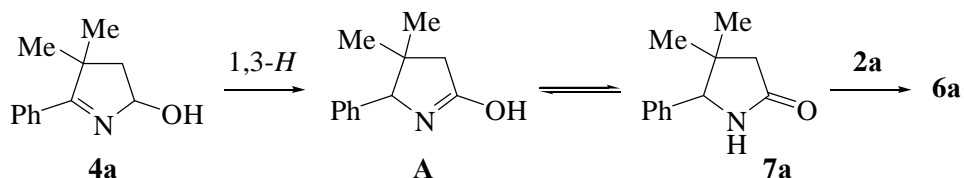
1.3. Минорные реакции, сопровождающие синтез 3*H*-пирролов

При систематическом изучении реакции кетоксимов, содержащих в α -положении к оксимной функции только одну С-Н связь, с ацетиленом, на примере реакции изопропилфенилкетоксима (**1a**) с ацетиленом (**2a**) в системе КОН/ДМСО (мольное соотношение кетоксим **1a** : КОН = 1 : 1, 90 °С, 4 ч) обнаружено, что наряду с целевым 3*H*-пирролом **3a** (выход 30%) образуется 1-винил-4,4-диметил-5-фенилпирролидон-2 (**6a**) с низким выходом (3%, Схема 6).

Схема 6

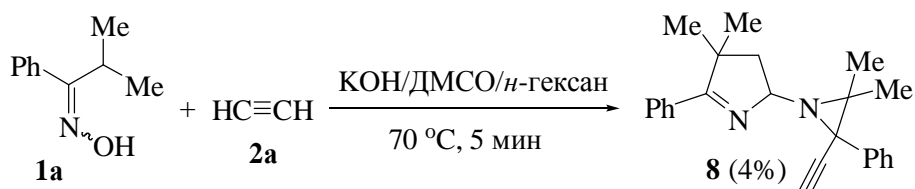


По-видимому, пирролидон **6a** образуется в результате 1,3-прототропного сдвига в молекуле 5-гидроксипирролина **4a**, приводящего к изомерному гидроксипирролину **A** – таутомерной форме пирролидона **7a** (был выделен нами в индивидуальном виде). Его винилирование ацетиленом дает 1-винилпирролидон **6a** (Схема 7).



Таким образом, выделение 1-винилпирролидона **6a** из продуктов реакции кетоксима **1a** с ацетиленом (**2a**) дополнительно подтверждает факт образования 5-гидроксипирролина **4a** как одного из ключевых интермедиатов синтеза 3*H*-пирролов.

В ходе исследования реакционных смесей, полученных при оптимизации синтеза 3*H*-пиррола **3a** из изопропилфенилкетоксима (**1a**) и ацетилена (**2a**) (KOH/DMCO/*n*-гексан, 70 °C, 5 мин, начальное давление ацетилена 10 атм), был выделен еще один абсолютно неожиданный минорный продукт – 2-(3,3-диметил-2-фенил-2-этинилазиридин-1-ил)-4,4-диметил-5-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол (**8**) (выход 4%, Схема 8).



Реакция протекает диастереоселективно: в условиях реакции образуется только один диастереомер **8** (в ЯМР спектрах наблюдается один набор сигналов, отвечающих одному диастереомеру). Структура соединения **8** однозначно доказана данными рентгеноструктурного анализа (Рис. 1), методами ИК и ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{15}N) спектроскопии.

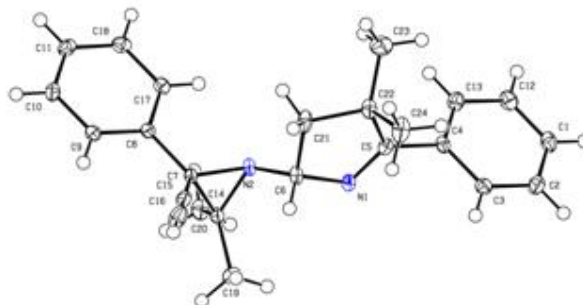
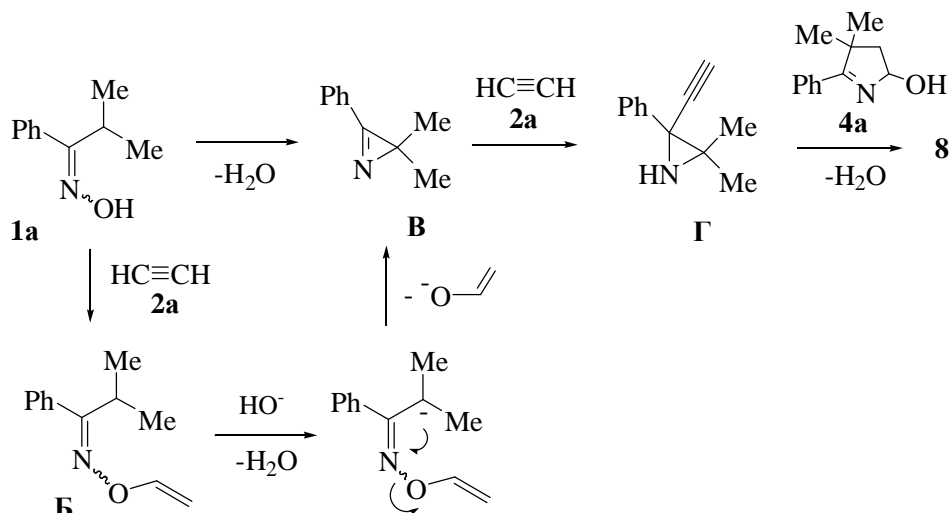


Рис. 1. Структура соединения **8** по данным РСА

Сборка азиридинилпирролина **8** (Схема 9), вероятно, включает дегидратацию исходного оксима **1a** (аналог реакции Хоха-Кэмпбелла) или элиминирование винилового спирта из промежуточно образующегося *O*-винилоксима **Б** с образованием азирина **В**. Этилирование азирина **В** (нуклеофильное присоединение ацетиленид-иона к двойной связи C=N) приводит к этинилазиридину **Г**. Взаимодействие последнего с 5-гидроксипирролином **4a** протекает с элиминированием молекулы воды, завершая образование азиридинилпирролина **8**. Замещение гидроксигруппы в 5-гидроксипирролине **4a** остатком азиридина напоминает реакцию аминотетирования (по типу реакции Манниха) и должно протекать легко.

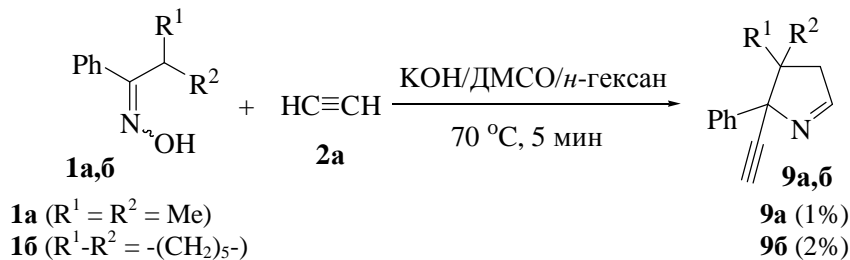
Схема 9



Несмотря на низкий выход ацетиленового производного азиридирилпирролина, его простой одnoreакторный синтез из недорогих и доступных реагентов заслуживает особого внимания. Редкая комбинация фармакофорных фрагментов в одной молекуле может придать ей новые фармакологические свойства. Очевидно, что альтернативные синтезы подобных сложных полифункциональных соединений должны быть многостадийными и трудоемкими и вряд ли обеспечат более высокий общий (с учетом всех стадий) выход.

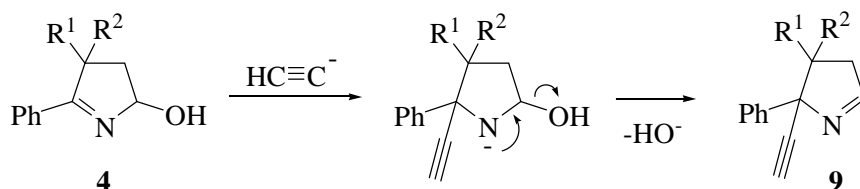
Из реакционных смесей, полученных в тех же условиях, были выделены 2-этинилпирролины **9а,б** (из кетоксимов **1а,б**, соответственно, Схема 10).

Схема 10

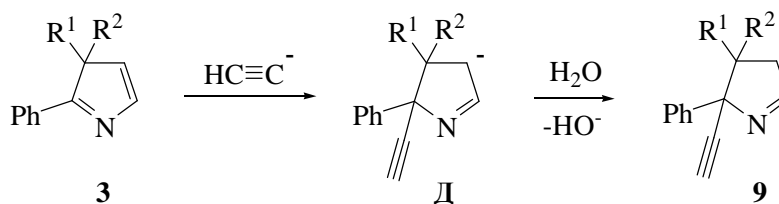


По-видимому, 2-этинилпирролины **9** образуются в результате присоединения ацетиленид-иона по связи C=N либо 5-гидрокси-пирролинов **4**, либо образующихся 3*H*-пирролов **3** (*aza*-аналог реакции Фаворского). В первом случае присоединение сопровождается элиминированием гидроксид-иона (Схема 11).

Схема 11



Во втором случае этилирование происходит по типу 1,4-присоединения с последующим захватом протона из среды образующимся карбанионом Д (Схема 12).



Экспериментальная проверка показала, что этинилпирролин **9a** присутствует в реакционных смесях, полученных при обработке 5-гидроксипирролина **4a** и 3*H*-пиррола **3a** ацетиленом в условиях изучаемой реакции, что подтверждает предложенные схемы (Схемы 11, 12).

Выделение 2-этинилпирролинов **9** представляет интерес для фундаментальной химии ацетилена, т.к. в литературе до сих пор нет надежных примеров основно-каталитического этинилирования C=N связи. Таким образом, образование этинилпирролинов из кетоксимов и ацетилена имеет фундаментальное значение как первое экспериментальное доказательство существования *aza*-аналога реакции Фаворского. Кроме того, полученный результат подтверждает высокую реакционную способность 3*H*-пирролов и впервые свидетельствует об их чувствительности к нуклеофильной атаке, что, в частности, объясняет их умеренные выходы.

2. Гидроаминирование арил(гетарил)ацетиленов NH-пирролами: синтез пиррольных аналогов стильбенов

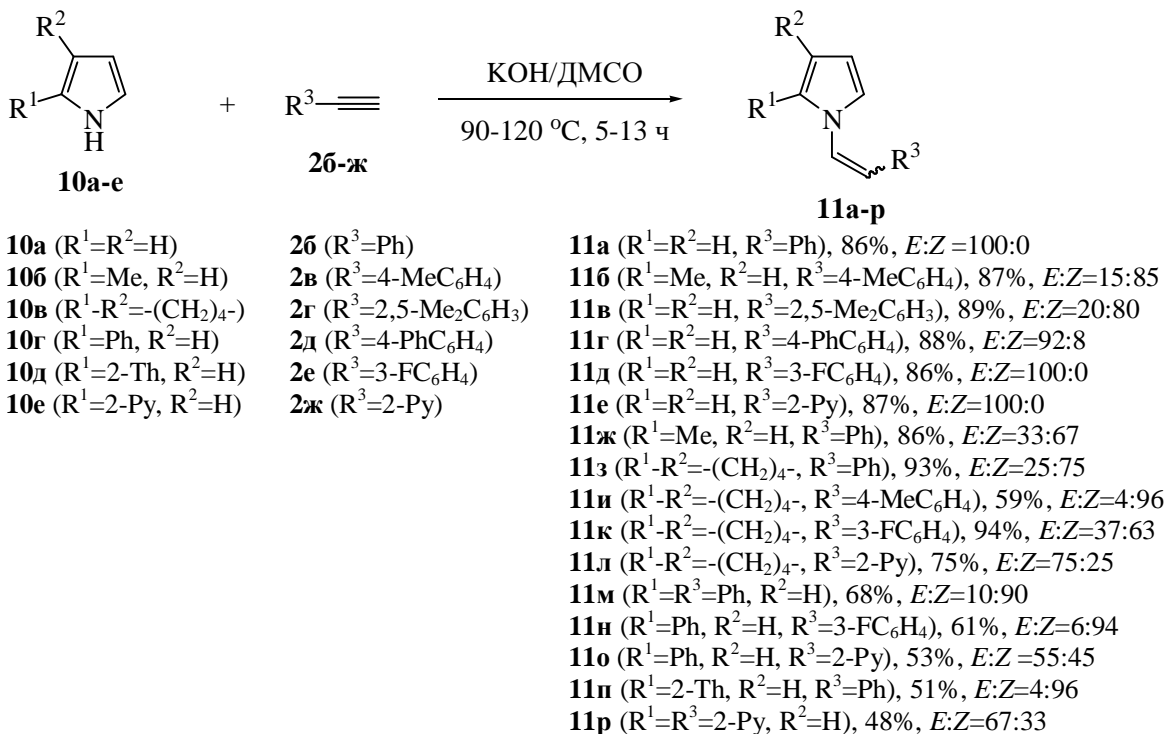
2.1. Нуклеофильное присоединение NH-пирролов к арил(гетарил)ацетиленам в присутствии суперосновной системы КОН/ДМСО

С целью синтеза неизвестных ранее или труднодоступных пиррольных аналогов стильбенов систематически изучена реакция пирролов **10** с арил- и гетарилацетиленами **2** в суперосновной системе КОН/ДМСО (Схема 13).

Реакция легко протекает при 90-120 °С (молярное соотношение пиррол **10** : ацетилен **2** : КОН = 1 : 1-2 : 0.1-1) и завершается региоселективным образованием 1-[2-арил(гетарил)винил]пирролов **11** с выходами до 94% (Схема 13).

Аддукты **11a-p** выделены в виде *Z*- и/или *E*-изомеров. Конфигурационное отнесение стирилпирролов **11a-p** сделано на основании значений вицинальных констант спин-спинового взаимодействия между олефиновыми протонами [9.1-9.8 Гц для (*Z*)-**11**, 14.4-14.7 Гц для (*E*)-**11**].

Наблюдаемые закономерности гидроаминирования ацетиленов хорошо согласуются с механизмом реакции, который представляет собой нуклеофильное присоединение к тройной углерод-углеродной связи: электронодонорные заместители в пирроле и электроноакцепторные заместители в ацетилене благоприятствуют протеканию реакции, и наоборот.



Таким образом, разработанный метод гидроаминирования арил(гетарил)ацетиленов NH-пирролами открывает простой и региоселективный путь к пиррольным аналогам стильбенов.

2.2. Стереохимические аспекты синтеза 1-[2-арил(гетарил)винил]пирролов

Как следует из экспериментальных данных, аддукты **11** первоначально образуются в виде *Z*-изомеров (кинетический контроль согласно правилу нуклеофильного *транс*-присоединения к ацетиленам). В ходе реакции *Z*-изомеры в той или иной степени подвергаются изомеризации в *E*-изомеры вплоть до достижения термодинамического равновесия, и тогда соотношение продуктов контролируется термодинамически.

Проведен ЯМР-мониторинг реакции пиррола (**10а**) с фенилацетиленом (**26**) в присутствии эквимольного количества гидроксида калия при нагревании (88-90 °C) в ДМСО- d_6 . Изменение состава реакционной смеси приведено в Таблице 1.

Таблица 1

ЯМР-мониторинг реакции пиррола (**10а**) с фенилацетиленом (**26**)

Время от начала реакции	Состав реакционной смеси, %		
	Пиррол (10а)	Аддукт (<i>Z</i>)- 11а	Аддукт (<i>E</i>)- 11а
10 мин	59	37	4
30 мин	23	65	12
50 мин	15	67	18
100 мин	12	58	30
4 ч	0	55	45

Как видно из табл. 1, первоначально образующийся *Z*-изомер **11а** подвергается пост-изомеризации в *E*-изомер **11а**. Вследствие наличия быстрого дейтерообмена в

спектрах ЯМР ^1H при смешении реагентов в ДМСО- d_6 исчезают сигналы NH-протонов **10a**, ацетиленовых протонов **2б** и олефиновых протонов **11a**, поэтому оценка соотношения *E/Z*-изомеров производилась по интенсивности сигналов протонов пиррольных колец соединений **10a** и **11a**.

Квантовохимические расчеты с использованием 1-(2-фенилвинил)-1*H*-пиррола (**11a**), 2-метил-1-(2-фенилвинил)-1*H*-пиррола (**11ж**) и 1-(2-фенилвинил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола (**11з**) в качестве модельных соединений показали, что разница свободных энергий Гиббса соответствующих *E*- и *Z*-изомеров находится в хорошем согласии с экспериментально наблюдаемыми соотношениями *E/Z*-изомеров (Таблица 2).

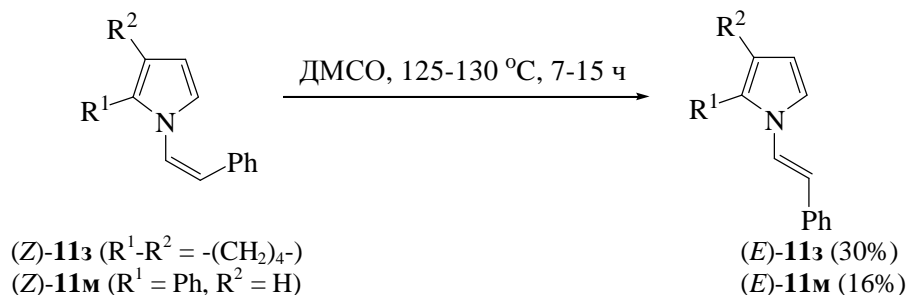
Таблица 2

Разность энергий (ΔG , ккал/моль) между *E*- и *Z*-изомерами и соотношение *E/Z*-изомеров для аддуктов **11a,ж,з** (MP2/6-311++G**//B3LYP/6-31G*)

Аддукт 11	ΔG	Константа равновесия	Соотношение <i>E/Z</i> -изомеров
11a	1.50	0.08	92 : 8
11ж	-0.35	1.79	36 : 64
11з	-0.79	3.76	21 : 79

Близкое соответствие экспериментально наблюдаемых соотношений *E/Z*-изомеров к равновесным было подтверждено специальными экспериментами. Так, нагревание чистых *Z*-изомеров 1-(2-фенилвинил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола (**11з**) и 2-фенил-1-(2-фенилвинил)-1*H*-пиррола (**11м**) в ДМСО (125-130 °С, 7-15 ч, Схема 14) приводит к образованию смесей *E/Z*-изомеров в соотношениях 30 : 70 и 16 : 84, соответственно, что хорошо согласуется с соотношениями *E/Z*-изомеров, наблюдаемыми в ходе синтеза аддуктов **11з** и **11м** (Схема 13).

Схема 14



2.3. Спектроскопические и фотофизические свойства 1-[2-арил(гетарил)винил]пирролов

2.3.1. УФ спектры поглощения и флуоресценции

Являясь аналогами стильбенов, 1-[2-арил(гетарил)винил]пирролы имеют схожие с ними УФ спектры: максимумы их длинноволновых полос поглощения и флуоресценции имеют близкие значения и интенсивности (Таблица 3).

Как следует из табл. 3, замена в стильбене бензольного кольца на пиррольный цикл [(*E*)-**11a** и (*Z*)-**11a**] или двух бензольных колец на пиррольный и пиридиновый циклы [(*E*)-**11e**] слабо влияет на положение и интенсивность максимума поглощения, но снижает квантовый выход флуоресценции (вплоть до полного отсутствия флуоресценции в случае *Z*-изомера пиррола **11a**).

Спектроскопические и фотофизические характеристики
1-[2-арил(гетарил)винил]пирролов (ацетонитрил, 22 °С)

Соединение	$\lambda_{\text{max,abs}}$, нм	Коэффициент экстинкции (ϵ , $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{max,fl}}$, нм	Квантовый выход флуоресценции ^a (Φ_f)
	295	28500	350	0.023
	276	11200	440	$\sim 10^{-4}$
	291	27000	360	0.003
	312; 276	23000	379	0.001
	266	9200	н. ф. ^б	н. ф.

^a Относительно карбазола ($\Phi_f = 0.259$ в MeCN в присутствии O_2). ^б н. ф. – не флуоресцирует.

2.3.2. Фотоизомеризация

Соединения, способные к фотоизомеризации, теоретически являются молекулярными переключателями и могут быть использованы для записи и хранения информации.

УФ-Облучение (Hg-лампа) *E*-изомера 1-(2-фенилвинил)-1*H*-пиррола (**11a**) в бензоле- d_6 вызывает его превращение в *Z*-изомер на 60, 72 и 75% соответственно за 1.5, 3.0 и 4.5 ч. Дальнейшее облучение (9.5 ч) не приводит к изменению соотношения изомеров. При комнатной температуре без дальнейшего облучения изменение соотношения *E/Z*-изомеров не наблюдается в течение 4-х суток (ЯМР ^1H).

При УФ-облучении *Z*-изомеров 1-(2-фенилвинил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола (**11з**) и 2-фенил-1-(2-фенилвинил)-1*H*-пиррола (**11м**) в течение 1.5 ч (бензол- d_6) они превращаются в *E*-изомеры на 35 и 40%, соответственно (ЯМР ^1H). Дальнейшее облучение (3 ч) приводит лишь к незначительному увеличению доли *E*-изомера: до 37% и 48%, соответственно. Продолжение облучения (4.5 ч) не приводит к изменению изомерного состава. После выдерживания облученных образцов при комнатной температуре в течение суток состав изомеризата не меняется (ЯМР ^1H).

Таким образом, изученные соединения можно рассматривать как перспективные для разработки на их основе молекулярных переключателей.

Поскольку разработанный метод синтеза 1-[2-арил(гетарил)винил]пирролов носит общий характер, т.е. позволяет широко варьировать строение пиррольных и арильных (гетарильных) заместителей у двойной связи, открываются новые возможности в дизайне инновационных оптоэлектронных материалов, в том числе для ИТ-технологий и высокочувствительных сенсоров. В данном случае эти возможности качественно и многократно усиливаются за счет высокой реакционной способности пиррольного кольца, а также других гетероциклов (например, пиридинового, как в соединении **11e**), что делает эти стильбеноиды особенно чувствительными к внешним физическим и химическим воздействиям (изменению pH среды, присутствию в ней катионов металлов, биомолекул, загрязнителей и т.п.).

3. Синтез новых полисопряженных дипиррольных ансамблей

В настоящее время все большее значение приобретают дипирролы, разделенные сопряженными спейсерами, особенно, как перспективные мономеры для получения электропроводящих и электрохромных полимеров. К таким дипирролам относятся неизвестные ранее дипирролилпиридазины. Нам удалось осуществить их синтез реакцией [4+2]-циклоприсоединения ацетиленов к 3,6-ди(пиррол-2-ил)-1,2,4,5-тетразину, полученному из пиррол-2-карбонитрила и гидразина.

3.1. Основно-каталитическое [4+2]-циклоприсоединение ацетиленов к 3,6-ди(пиррол-2-ил)-1,2,4,5-тетразину

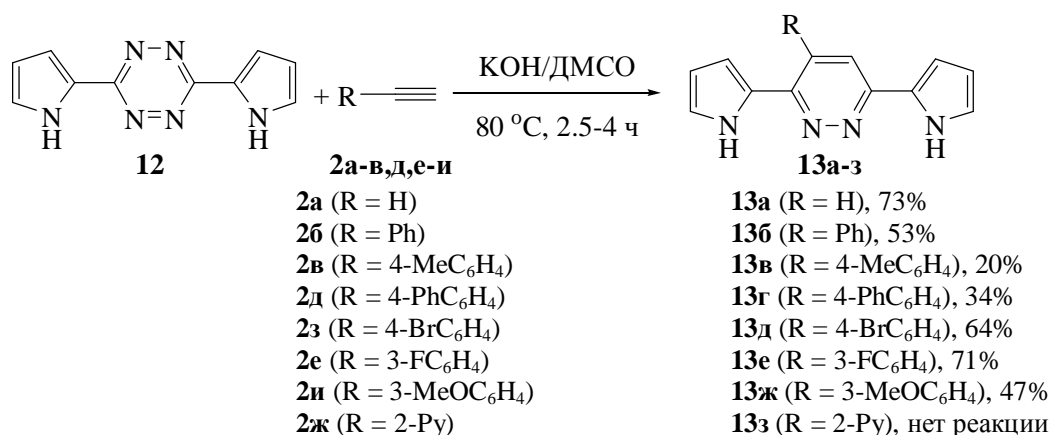
При систематическом изучении реакции 3,6-ди(пиррол-2-ил)-1,2,4,5-тетразина (**12**) с фенилацетиленом (**2б**) выяснилось, что она не протекает в условиях известных экспериментальных методик, а именно: нагревание в 1,4-диоксане (100 °С, 28 ч), толуоле (110 °С, 80 ч), мезитиле (165 °С, 24 ч), ДМСО (80 °С, 4 ч), этиленгликоле (126 °С, 53 ч), *N,N*-диэтиланилине (130 °С, 10 ч), а также в присутствии 24-кратного избытка фенилацетилена (**2б**) (80-105 °С, 27 ч).

По-видимому, электрононасыщенные π -донорные пиррольные заместители существенно повышают энергию низшей вакантной молекулярной орбитали (НВМО) тетразина **12**, таким образом препятствуя реакции циклоприсоединения к ацетиленам **2**, которая в настоящее время классифицируется как реакция Дильса-Альдера с обращенными электронными требованиями.

Учитывая, что 1,2,4,5-тетразины легко присоединяют гидроксид-ион, мы изучили возможность поэтапной реализации реакции с предварительным образованием высоконуклеофильного аддукта [ОН/тетразин **12**]⁻ (**Е**) и его последующим взаимодействием с ацетиленами **2**.

Действительно, при добавлении КОН к раствору реагентов в ДМСО при 80 °С, ожидаемое циклоприсоединение завершается за 2.5-4 ч. Конечные продукты, 3,6-ди(пиррол-2-ил)пиридазины **13**, которые образуются после экструзии молекулы азота из промежуточного аддукта, были получены с выходами до 73% (Схема 15).

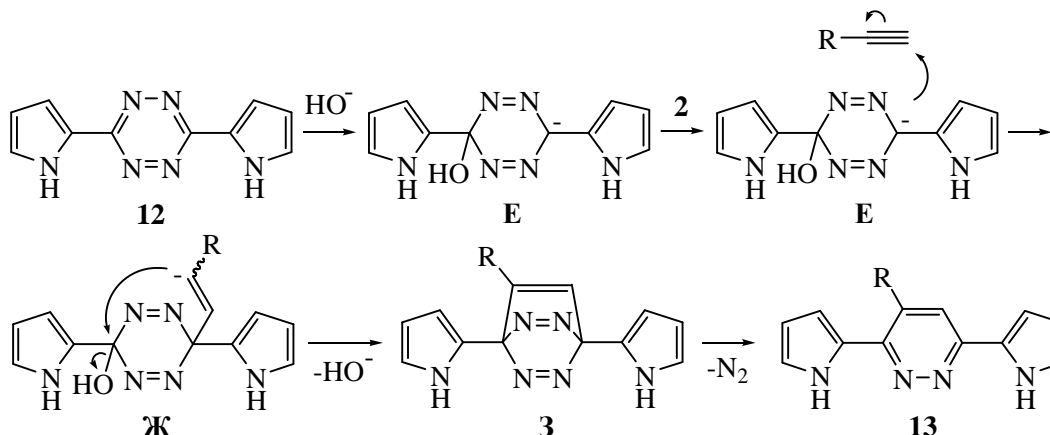
Схема 15



Как предполагалось выше, реакция, вероятно, протекает через формирование карбанионного аддукта **Е**, который присоединяется к молекуле ацетилена **2** с образованием винильного карбаниона **Ж** (Схема 16). Затем следует внутримолекулярное нуклеофильное замещение с элиминированием гидроксид-иона и формированием бициклического интермедиата **З**, который превращается в

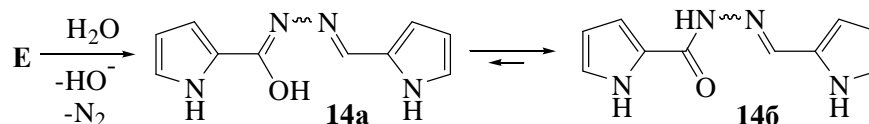
конечный пиридазин **13** (после экструзии молекулы азота). Следовательно, в данном случае гидроксид-ион играет роль катализатора.

Схема 16



В некоторых случаях был выделен побочный продукт – карбогидразид **14** (выход до 7%), образующийся при перехвате интермедиата **Е** протоном воды (Схема 17). Другими словами, формирование продукта **14** – это результат конкуренции между ацетиленами **2** и водой за нуклеофильный интермедиат **Е**.

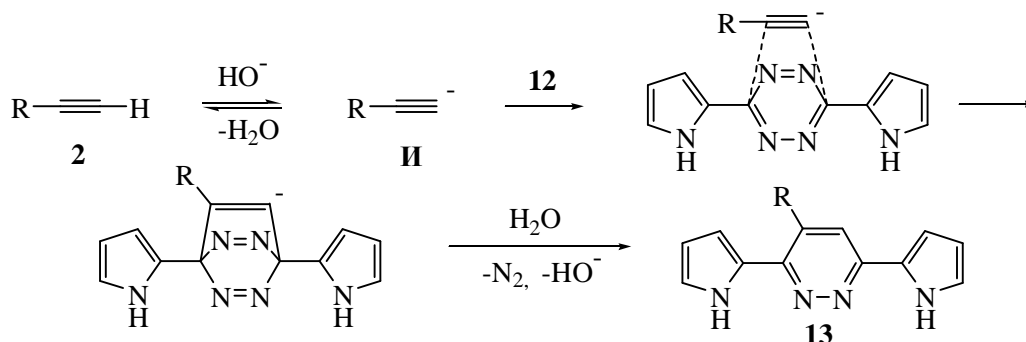
Схема 17



Найдено, что обработка тетразина **12** системой КОН/ДМСО в отсутствие ацетилена (80 °С, 4 ч) приводит к образованию карбогидраза **14** с выходом 68%, что подтверждает формирование карбанионного аддукта **Е** как ключевого интермедиата реакции.

Не исключен альтернативный механизм [4+2]-циклоприсоединения между тетразином **12** и ацетиленовым карбанионом **И** вследствие более высокой энергии высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) ацетиленид-иона **И** (по сравнению с таковой для неионизированных форм ацетиленов **2**), компенсирующей повышенный уровень НВМО диена **12** (Схема 18).

Схема 18



Согласно литературным данным, энергетический зазор между НВМО тетразина и ВЗМО диенофила, необходимый для успешного протекания реакции Дильса-Альдера с обращенными электронными требованиями, составляет ~ 4-5 эВ. Нами квантовохимически рассчитаны энергии НВМО тетразина **12** и ВЗМО

неионизированных и ионизированных форм ацетилена (**2a**) и фенилацетилена (**2б**) (Таблица 4).

Таблица 4

Разность энергий (ΔE , эВ) НВМО тетразина **12** и ВЗМО ацетиленов **2a,б** и их депротонированных форм (MP2/cc-pVTZ//B3LYP/cc-pVTZ)

E (НВМО тетразина) = 1.208 эВ

Диенофил	E (ВЗМО), эВ	ΔE , эВ
$\text{HC}\equiv\text{CH}$	-11.190	12.398
$\text{HC}\equiv\text{C}^-$	-3.063	4.271
$\text{PhC}\equiv\text{CH}$	-8.718	9.926
$\text{PhC}\equiv\text{C}^-$	-2.985	4.193

Большая разность энергий граничных орбиталей (НВМО тетразина и ВЗМО ацетиленов, ~ 10 - 12 эВ), по-видимому, делает невозможным протекание реакции. Однако при переходе к депротонированным формам ацетиленов энергетический зазор уменьшается приблизительно в 2-3 раза (до ~ 4 эВ), что должно обеспечить более эффективное перекрывание граничных орбиталей реагирующих частиц и, следовательно, реализацию реакции [4+2]-циклоприсоединения.

Как показывают выходы пиридазинов **13** (Схема 15), эффект заместителей находится в согласии с обоими механизмами (Схемы 16, 18): электроноакцепторные заместители [3-фторфенилацетилен (**2е**) по сравнению с фенилацетиленом (**2б**)] способствуют протеканию реакции. В случае фенилацетилена (**2б**), 4-метилфенилацетилена (**2в**) и бифенилацетилена (**2д**) реакция циклоприсоединения происходит хуже, по-видимому, не только за счет донорного эффекта заместителя, но и за счет стерических затруднений [по сравнению с ацетиленом (**2a**)] во всех переходных состояниях.

Удивительно, что катализируемое суперосновой системой КОН/ДМСО [4+2]-циклоприсоединение ацетиленов **2** к тетразину **12**, наблюдаемое в данном случае, полностью подавляет ожидаемое N-винилирование пиррольных циклов, которое обычно протекает в подобных условиях (см. разд. 2).

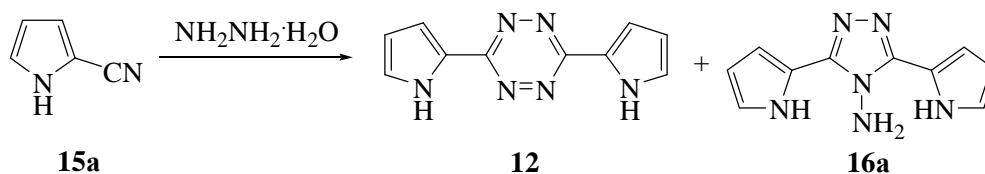
Обнаруженное [4+2]-циклоприсоединение ацетиленов к 3,6-ди(пиррол-2-ил)-1,2,4,5-тетразину в системе КОН/ДМСО представляет первый пример основного катализа в реакции гетеродиеновой конденсации с обращенными электронными требованиями. Найденная реакция открывает простой путь к ди(пиррол-2-ил)пиридазинам – перспективным интермедиатам органического синтеза и мономерам для получения органических проводников нового типа. Следует отметить, что карбогидразид **14** также может быть предшественником полисопряженных полимеров с чередующимися пиррольными и диазодиеновыми звеньями, которые могут работать как многофункциональные молекулярные переключатели за счет фотоинициируемой *E/Z*-изомеризации, температурно- и рН-зависимой кето-енольной таутомерии, а также за счет комплексообразования с катионами металлов и активными анионами.

3.2. Новые пирроло-триазольные ансамбли из пиррол-2-карбонитрилов и гидразина

При поиске оптимальных условий получения исходного тетразина **12** из пиррол-2-карбонитрила (**15a**) и гидразин гидрата, наряду с ожидаемым продуктом

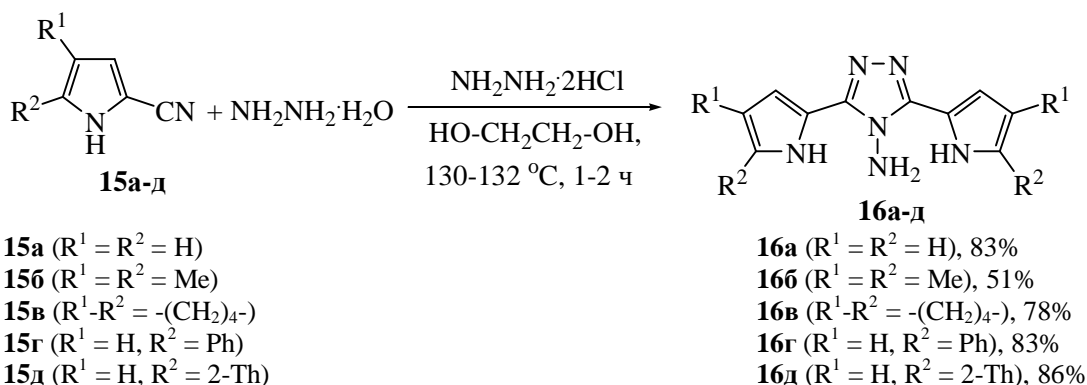
реакции, нам удалось выделить ранее неизвестный 4-амино-3,5-ди(пиррол-2-ил)-1,2,4-триазол (**16a**) (Схема 19).

Схема 19



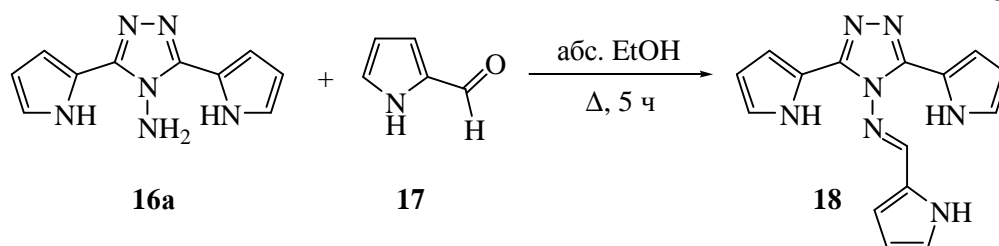
Мы нашли, что оптимальными условиями для селективного синтеза 4-амино-3,5-ди(пиррол-2-ил)-1,2,4-триазолов **16a-д** является нагревание эквимольной смеси пиррол-2-карбонитрилов **15a-д** (продуктов реакции ацетилен с кетоксимами, формилирования образующихся пирролов и их превращения в нитрилы) и дигидрохлорида гидразина с 4-кратным избытком гидразин гидрата (этиленгликоль, аргон, 130-132 °С, 1-2 ч, Схема 20). Дипирролиламинотриазолы образуются с выходом до 86%.

Схема 20



Конденсация полученного триазола **16a** и пиррол-2-карбальдегида (**17**) (абс. этанол, кипячение, 5 ч) завершается образованием триазола **18** (выход 80%, Схема 21).

Схема 21



Данная реакция иллюстрирует возможность использования 4-амино-3,5-ди(пиррол-2-ил)-1,2,4-триазолов **16a-д** для получения оригинальных оснований Шиффа – перспективных лигандов для металлокомплексов и мономеров для получения трехмерных (сетчатых) полипирролов.

Таким образом, обнаружена и доведена до препаративно значимого уровня однореакторная сборка ранее неизвестных 4-амино-3,5-ди(пиррол-2-ил)-1,2,4-триазолов – перспективных лигандов и компонентов металлокомплексов и супрамолекул, мономеров электропроводящих полимеров. Наличие в них аминогруппы предполагает возможность их дальнейшей многоплановой модификации, что еще больше расширяет синтетический потенциал полученных соединений.

Выводы

1. Систематически изучена реакция ацетиленов с кетоксимами, содержащими в α -положении к оксимной функции только одну С-Н связь, в мультифазных суперосновных системах типа MOR/ДМСО/*n*-гексан ($M = \text{Li, Na, K; R} = \text{H, Bu}^t$) и на ее основе разработан общий метод синтеза труднодоступных 3*H*-пирролов.

а) Впервые экспериментально и теоретически (MP2/6-31++G**//B3LYP/6-31G**) доказано, что винилирование промежуточных 5-гидроксипирролинов является необходимой завершающей стадией синтеза 3*H*-пирролов.

б) Идентифицированы новые минорные реакции кетоксимов с ацетиленом [образование 1-винилпирролидона, (этинилазиридинил)пирролина и этинилпирролинов], подтверждающие механизм сборки 3*H*-пирролов.

2. Систематически изучена реакция гидроаминирования арил(гетарил)ацетиленов пирролом и его замещенными в системе КОН/ДМСО, протекающая региоселективно с образованием 1-[2-арил(гетарил)винил]пирролов и открывающая простой общий подход к пиррольным аналогам стильбенов – перспективным строительным блокам для дизайна лекарств и оптоэлектронных материалов.

а) Доказан кинетический контроль стереохимии начальной стадии реакции и термодинамический контроль соотношения изомеров при ее завершении. Найдены условия получения изомерно чистых пиррольных аналогов стильбенов.

б) Обнаружена *E/Z*-фотоизомеризация синтезированных 1-[2-арил(гетарил)винил]пирролов под действием УФ-облучения, что является перспективным для разработки запоминающих устройств.

3. Впервые реализован синтез дипирролов, разделенных пиридазиновым спейсером [3,6-ди(пиррол-2-ил)пиридазинов], на основе реакции [4+2]-циклоприсоединения ацетиленов к 3,6-ди(пиррол-2-ил)-1,2,4,5-тетразину в присутствии суперосновной системы КОН/ДМСО, представляющей собой первый пример основно-каталитической реакции Дильса-Альдера с обращенными электронными требованиями.

4. Разработан одnoreакторный синтез 4-амино-3,5-ди(пиррол-2-ил)-1,2,4-триазолов реакцией пиррол-2-карбонитрилов с гидразином, что открывает простой путь к дипирролам, разделенным аминотриазольным спейсером – потенциальным предшественникам электропроводящих полимеров, лигандов и компонентов металлокомплексов и супрамолекул.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Dvorko, M. Yu. Expedient one-step synthesis of nitrogen stilbene analogs by transition metal-free hydroamination of arylacetylenes with pyrroles / M. Yu. Dvorko, E. Yu. Schmidt, T. E. Glotova, D. A. Shabalin, I. A. Ushakov, V. B. Kobychyev, K. B. Petrushenko, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68. – No. 8. – P. 1963–1971.

2. Glotova, T. E. One-pot assembly of 3,5-bis(1*H*-pyrrol-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-4-amines from pyrrolicarbonitriles and hydrazine / T. E. Glotova, D. A. Shabalin, M. Yu. Dvorko, I. A. Ushakov, E. Yu. Schmidt, A. V. Ivanov, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // *XГС*. – 2013. – № 4. – С. 602–606.

3. Trofimov, B. A. Superbase-catalyzed [4+2] cycloaddition of acetylenes to 3,6-di(pyrrol-2-yl)-1,2,4,5-tetrazine: a facile synthesis of 3,6-di(pyrrol-2-yl)pyridazines / B. A. Trofimov, T. E. Glotova, D. A. Shabalin, M. Yu. Dvorko, I. A. Ushakov, E. Yu.

Schmidt, A. V. Kuzmin, A. I. Mikhaleva // Adv. Synth. Catal. – 2013. – Vol. 355. – No. 8. – P. 1535–1539.

4. Shabalin, D. A. Synthesis of 3,3-dimethyl-2-phenyl-3*H*-pyrrole from isopropyl phenyl ketoxime and acetylene: a side formation of 4,4-dimethyl-5-phenyl-1-vinyl-2-pyrrolidinone as clue to the reaction mechanism / D. A. Shabalin, T. E. Glotova, E. Yu. Schmidt, I. A. Ushakov, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Mendeleev Commun. – 2014. – Vol. 24. – No. 2. – P. 100–101.

5. Shabalin, D. A. 2-(2-Ethynyl-1-aziranyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrrole: a one-pot assembly from isopropyl phenyl ketoxime and acetylene during the synthesis of 3*H*-pyrrole / D. A. Shabalin, T. E. Glotova, I. A. Ushakov, M. Yu. Dvorko, A. V. Vashchenko, V. I. Smirnov, E. Yu. Schmidt, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Mendeleev Commun. – 2014. – Vol. 24. – No. 6. – P. 368–369.

6. Shabalin, D. A. Reaction of het(aryl) cyclohexyl ketoximes with acetylene in the two-phase KOH/DMSO/*n*-hexane system: en route to spirocyclic 3*H*-pyrroles / D. A. Shabalin, M. Yu. Dvorko, E. Yu. Schmidt, N. I. Protsuk, I. A. Ushakov, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Mendeleev Commun. – 2015. – Vol. 25. – No. 2. – P. 129–130.

7. Shabalin, D. A. 3*H*-Pyrroles from ketoximes and acetylene: synthesis, stability and quantum-chemical insight / D. A. Shabalin, M. Yu. Dvorko, E. Yu. Schmidt, I. A. Ushakov, N. I. Protsuk, V. B. Kobychhev, D. Yu. Soshnikov, A. B. Trofimov, N. M. Vitkovskaya, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Tetrahedron. – 2015. – DOI: 10.1016/j.tet.2015.03.111.

8. Шабалин, Д. А. Реакция пирролов с фенилацетиленом: региоспецифичный синтез 1-(2-фенилвинил)пирролов. Материалы XLIX Международной научной студенческой конференции / Д. А. Шабалин. – Новосибирск, Россия. – 2011. – С. 81.

9. Шабалин, Д. А. Реакция пирролов с арилацетиленами: региоспецифичный синтез 1-(2-арилвинил)пирролов. Вестник Иркутского университета / Д. А. Шабалин. – Иркутск, Россия. – 2011. – С. 318.

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