

На правах рукописи

ЩЕРБАКОВА

Виктория Сергеевна

**ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРРОЛЫ НА ОСНОВЕ КЕТОНОВ И
ДИГАЛОГЕНЭТАНОВ: СИНТЕЗ И АСПЕКТЫ
РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ**

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 – 2018

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

Научный руководитель

доктор химических наук
Иванов Андрей Викторович

Официальные оппоненты:

Трусова Марина Евгеньевна,
доктор химических наук, ФГАОУ ВО
«Национальный исследовательский
Томский политехнический университет»,
Исследовательская школа химических и
биомедицинских технологий, заместитель
директора по развитию

Вацадзе Сергей Зурабович,
доктор химических наук, профессор РАН,
ФГБОУ ВО «Московский
государственный университет имени М.В.
Ломоносова», химический факультет,
кафедра органической химии, профессор

Ведущая организация

ФГБУН Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н. Ворожцова
СО РАН

Защита состоится 24 апреля 2018 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 научно-технической библиотеке
Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН)
и на сайте <http://www.irkinstchem.ru>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по
адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1, ученому секретарю
диссертационного совета; e-mail: dissovet@irioch.irk.ru.

Автореферат разослан «___» марта 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.х.н.

Арбузова Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Пирролы – основные структурные единицы хлорофилла и гемоглобина, участвующих в обеспечении фотосинтеза растений и кислородного обмена у животных. Среди пирролов найдены ингибиторы фермента циклооксигеназы (ЦОГ-2), реагенты для распознавания ДНК и биоантиоксиданты, пиррольное ядро входит в состав алкалоидов.

На основе соединений, содержащих пиррольное ядро, созданы лекарственные препараты, обладающие противовоспалительной, противогрибковой, противовирусной, антибактериальной, антипролиферативной, антидепрессантной и антипсихотической активностями. Гиполипидемик Аторвастатин – самый продаваемый на сегодняшний день лекарственный препарат – представляет собой функционализированный пиррол. Производное пиррола Сунитиниб (противоопухолевое средство) действует как ингибитор протеинкиназ. Торадол участвует в ингибировании синтеза простагландинов, оказывает противовоспалительное, антиагрегационное и анальгезирующее действие. Толметин обладает противовоспалительным, жаропонижающим и анальгезирующим действием. Производное пиррола ВМ212 (1,5-диарил-2-метил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)метил-пиррол) и соединения на его основе обладают сильной ингибирующей активностью в отношении микобактерий туберкулеза, а также активны против онкологических заболеваний лимфатической ткани. Некоторые производные пирролов уже проходят испытания в клинике как ингибиторы обратной транскриптазы и протеазы.

В настоящее время пирролы становятся ключевыми компонентами высокотехнологичных материалов, используются для изготовления наноструктурных материалов, органических полупроводников, солнечных батарей. Пирролы с различными объемными заместителями применяются в сборке флуоресцентных красителей типа BODIPY. Последние могут быть использованы в качестве лазерных сред, маркеров, флуоресцентных переключателей, хемосенсоров, ограничителей интенсивности жесткого лазерного излучения, фотосенсибилизаторов в фотодинамической терапии, интеркаляторов ДНК и др. Разнообразные порфирины, содержащие в своем составе пиррольное кольцо, применяются в производстве красящих пигментов, полупроводников и катализаторов, а также в медицине.

Одним из наиболее удобных и распространённых методов получения пирролов является реакция гетероциклизации кетоксимов с ацетиленом в суперосновной системе гидроксид щелочного металла/диметилсульфоксид. Эта реакция известна в литературе как реакция Трофимова. Она позволяет получать различные замещенные пирролы, варьируя природу кетоксимов. Кроме того, дешевые и доступные реагенты снижают затраты на синтез пирролов. Однако использование газообразного ацетилена в селективном синтезе пирролов не всегда возможно и безопасно.

Настоящая работа является дальнейшим развитием эффективных подходов к синтезу труднодоступных пиррольных систем на основе основно-каталитических реакций кетонов (через кетоксимы) с синтетическими эквивалентами ацетилена.

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 нанокмполитов 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-7145.2016.3).

Цель работы. Разработка новых препаративно значимых вариантов классической реакции Трофимова на основе реакции кетонов с синтетическими предшественниками ацетилена – дигалогенэтанами. Расширение границ применимости пирролов за счет их превращения в новые функционализированные пирролы – перспективные мономеры и строительные блоки для тонкого органического синтеза. В рамках данной цели решались следующие задачи:

1. Создать селективный одnoreакторный метод синтеза *NH*-пирролов на основе модифицированной реакции Трофимова из кетонов и солянокислого гидроксилamina в суперосновной системе КОН/ДМСО с заменой взрывоопасного ацетилена на более безопасные и удобные в использовании дигалогенэтаны.

2. Исследовать возможность реализации данного подхода на примере различных дигалогенэтанов.

3. Изучить возможность влияния условий реакции (температура, время, количество дигалогенэтана) на соотношение *NH*- и *N*-винилпирролов в реакционной среде.

4. Исследовать поведение функционализированных *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов в реакциях Фаворского и Кневенагеля.

Научная новизна и практическая значимость работы. Разработан новый селективный метод синтеза широкого ряда замещенных пирролов из доступных кетонов в системе $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{KOH}/\text{DMF}$ с использованием дигалогенэтанов в качестве синтетических эквивалентов ацетилена. Подобраны условия селективного синтеза *NH*-пирролов без образования нежелательных побочных продуктов. Показано, что при увеличении количества дигалогенэтана реакция может протекать с образованием *N*-винилпирролов. Продемонстрировано, что в качестве синтетического эквивалента ацетилена может выступать как дихлорэтан, так и дибромэтан.

Продемонстрирована неспособность *NH*-пиррол-2-карбальдегида вступать в реакцию Фаворского, представлено объяснение возможной причины этого.

Показано, что реакция Фаворского может успешно применяться для синтеза вторичных ацетиленовых спиртов из *N*-замещенных пиррол-2-карбальдегидов, тем самым открывая новые перспективы для развития химии и практического использования фармакологически важных 1-(пиррол-2-ил)-2-пропин-1-олов.

Впервые осуществлен стереоселективный синтез ранее неизвестных (*2E*)-3-(*N*-винилпиррол-2-ил)акриловых кислот – перспективных мономеров, строительных блоков для создания высокотехнологичных материалов и биологически активных веществ, пригодных для применения их в фармацевтической химии.

Достоверность и надёжность результатов основана на использовании современных методов синтеза и анализа органических соединений – 1D и 2D спектроскопии ЯМР, ИК спектроскопии и элементного анализа.

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 данных, в подготовке и написании публикаций.

Апробация работы и публикации. Отдельные результаты работы были представлены на Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013), на XVI Молодежной школе-конференции по органической химии (Пятигорск, 2013), на конкурсе проектов молодых ученых ИрИХ СО РАН в рамках вторых Чтений памяти академика А. Е. Фаворского (Иркутск, 2014), Siberian winter conference «Current topics in organic chemistry» (Шерегеш, Россия, 2015), на международном юбилейном конгрессе, посвященном 60-летию Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017» (Иркутск, 2017). По материалам диссертации опубликованы 5 статей и тезисы 4 докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 119 страницах. Первая глава (литературный обзор) посвящена обобщению и анализу существующих подходов к синтезу пирролов из кетонов и их производных. Результаты собственных исследований обсуждаются во второй главе, необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (148 наименований).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Исследование перспектив использования дигалогенэтанов в качестве синтетических эквивалентов ацетиленов в селективном синтезе пирролов по реакции Трофимова

Одним из наиболее удобных и распространённых методов получения пирролов является реакция гетероциклизации кетоксимов с ацетиленом в суперосновной системе гидроксид щелочного металла/диметилсульфоксид (МОН/ДМСО). Эта реакция известна как реакция Трофимова. В то же время применение газообразного ацетиленов в органическом синтезе не всегда целесообразно, особенно при необходимости укрупнения синтеза до промышленных масштабов, так как:

- 1) ацетилен представляет собой летучее газообразное вещество с высокой проникающей способностью;
- 2) ацетилено-воздушные и ацетилено-кислородные смеси в любом соотношении взрываются при наличии искры, открытого огня, нагретой поверхности или какого-либо другого источника воспламенения;
- 3) газообразный ацетилен требует особой осторожности при хранении, транспортировке и эксплуатации;

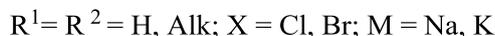
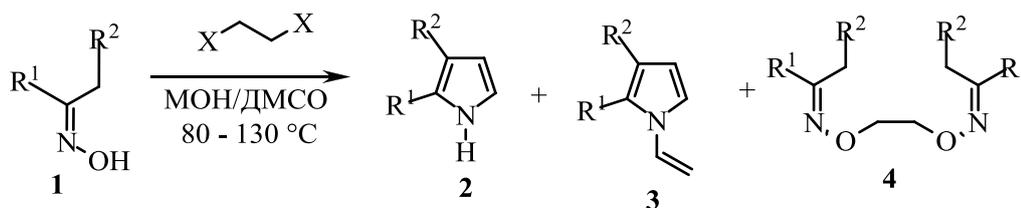
Особенно серьёзным недостатком для процессов, протекающих с участием газообразного ацетиленов, всегда рассматривается использование повышенного давления. В связи с этим во многих странах существовало законодательное ограничение по данному параметру (обычно 0.4-0.5 атм избыточного давления) [Кононов, Н.Ф. Новая технология некоторых синтезов на основе ацетиленов / Н.Ф. Кононов, С.А. Островский, А.А. Устынюк // М. Наука. 1977. С. 176].

Использование дигалогенэтанов (ДГЭ) в качестве синтетических эквивалентов ацетиленов более перспективно, так как ДГЭ менее опасны, химически устойчивы и малоактивны.

Возможность использования в реакции Трофимова дигалогенэтанов, как синтетических эквивалентов ацетиленов, исследовалась ещё более 30 лет назад [Трофимов, Б.А. Синтез пирролов и *N*-винилпирролов из кетоксимов и дигалогенэтанов / Б.А. Трофимов, А.И. Михалева. // Изв. АН СССР. Сер. хим., 1979. - Т. 12. - С. 2840] (схема 1).

Однако эти реакции сопровождались многочисленными ожидаемыми побочными процессами, такими как нуклеофильное замещение атома хлора в промежуточном β -хлорэтилкетоксиме оксимат-, гидроксид- или пирролят-анионами или дальнейшим хлорэтированием *NH*-пирролов с последующим их превращением в *N*-винилпирролы. Главная трудность, с которой столкнулись тогда авторы – образование диэфиров кетоксимов **4** (до 33%), которые практически невозможно отделить от пирролов (схема 1).

Схема 1

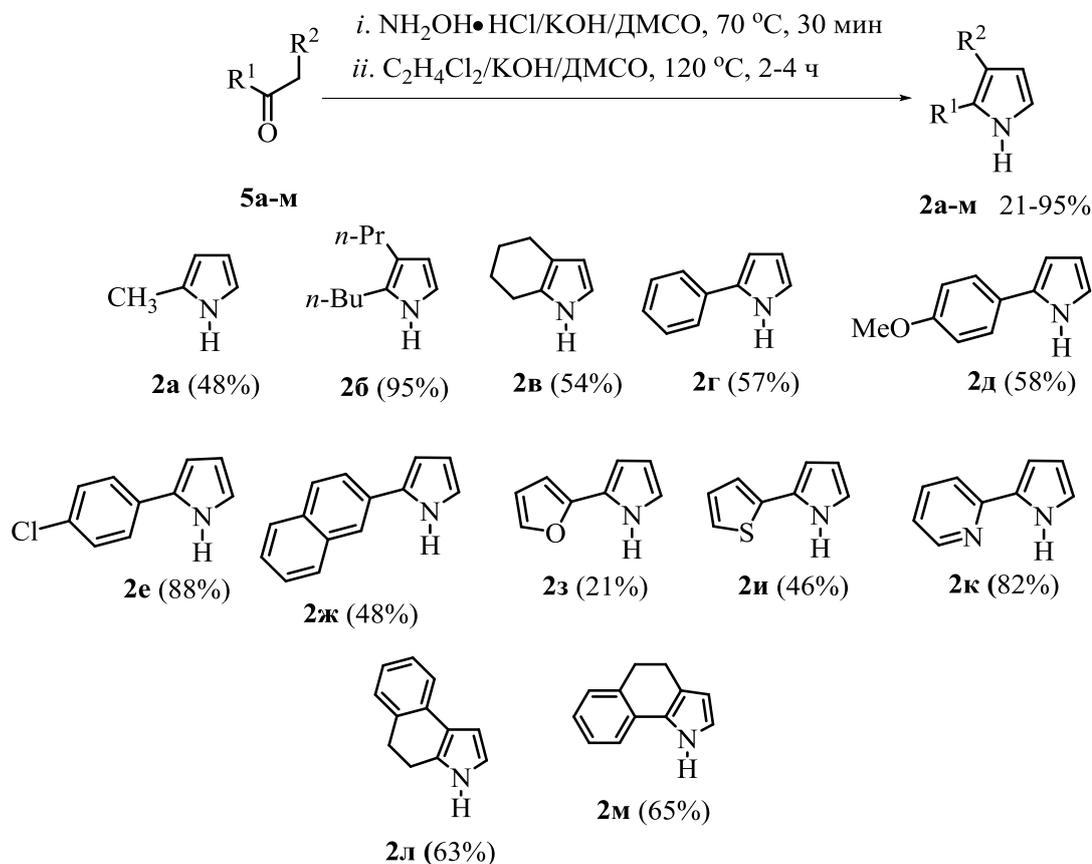


Также представляло сложность разделение смесей *NH*- и *N*-винилпирролов с хорошими выходами (схема 1). Поэтому, несмотря на некоторые положительные результаты, эти работы не получили продолжения. Для предотвращения вышеперечисленных побочных процессов представлялось целесообразным проверить возможность использования в реакции с дигалогенэтанами кетонов в комбинации с гидроксиламином.

1.1. Однореакторный синтез пирролов из кетонов, гидроксиламина и 1,2-дихлорэтана в системе KOH/DMCO

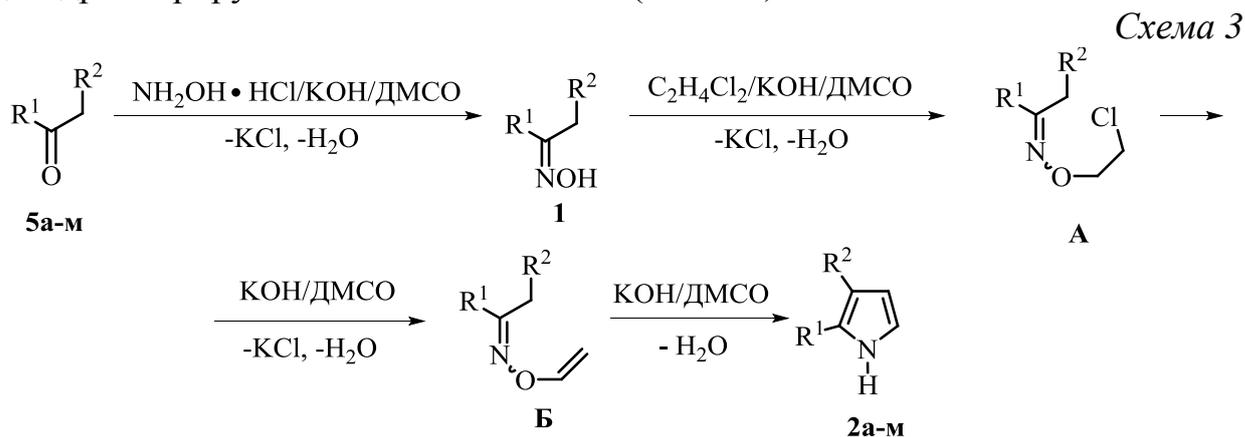
Осуществлен однореакторный синтез пирролов **2а-м** из кетонов **5а-м** и 1,2-дихлорэтана (ДХЭ) в системе $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{KOH}/\text{DMCO}$ (схема 2).

Схема 2

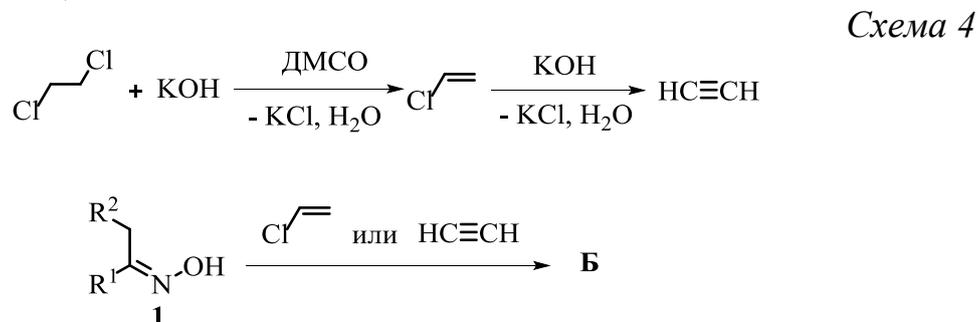


Экспериментально синтез осуществляли следующим образом. Смесь кетона, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ и KOH в ДМСО перемешивали при $70\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 30 минут. К полученному *in situ* кетоксиму добавляли KOH и увеличивали температуру до $120\text{ }^\circ\text{C}$. Далее, при температуре $120\text{ }^\circ\text{C}$ прикапывали раствор ДХЭ в ДМСО. При появлении в реакционной смеси следов *N*-винилпиррола (контроль осуществляли методом ГЖХ) реакцию останавливали. После обработки реакционной смеси (разбавление водой, экстракция эфиром, отмывание экстрактов водным раствором KOH от непрореагировавшего оксима) выделяли соответствующие *NH*-пирролы и невступившие в реакцию оксими. Выходы пирролов рассчитаны с учетом конверсии оксимов. В случае кетона **5ж** наблюдалась его неполная конверсия (65%), что объясняется, вероятно, низкой скоростью оксимирования, обусловленной объемным заместителем. Высокая скорость винилирования пирролов наблюдалась в случае соединений **2и** (8% *N*-винилпиррола) и **2л** (9% *N*-винилпиррола).

Мы предполагаем, что в данном случае реакция идет через нуклеофильное замещение атома хлора в ДХЭ оксимат-анионом с образованием *O*-(2-хлорэтил)оксима **A**, который в дальнейшем дегидрохлорируется в *O*-винилоксим **B** (схема 3).

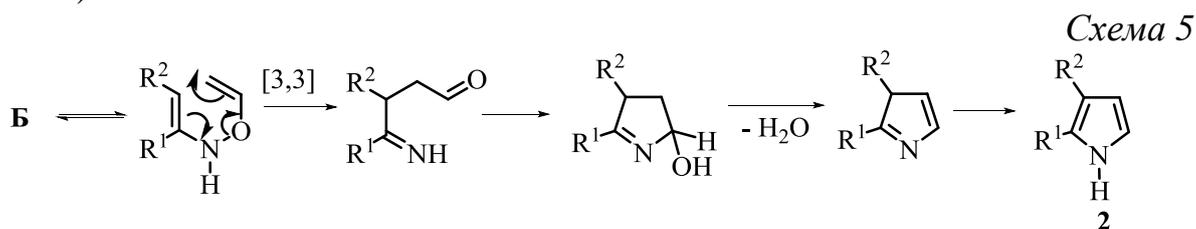


Кроме того, параллельно может идти винилирование кетоксимов **1** винилхлоридом или ацетиленом, как продуктами дегидрохлорирования дихлорэтана (схема 4).



Образование пиррола **2** из *O*-винилоксима **B** по классическому варианту реакции Трофимова осуществляется через 3,3-сигматропную

перегруппировку с последующей дегидратацией и ароматизацией системы (схема 5).



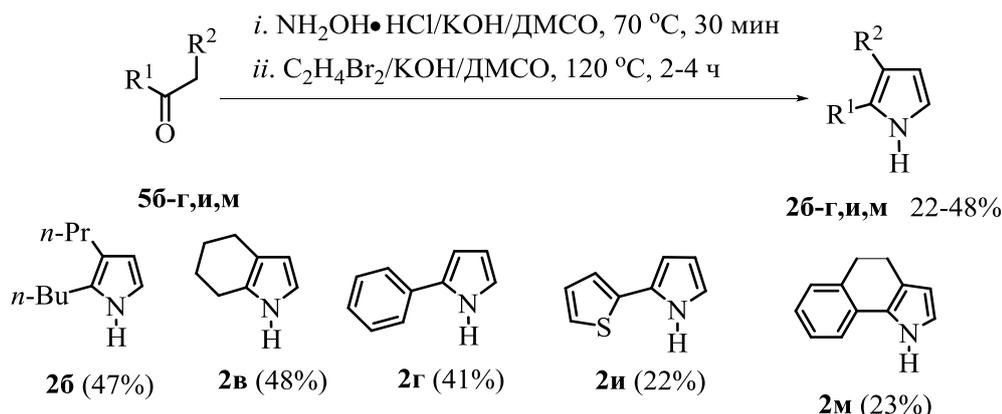
Таким образом, предложенный нами метод синтеза пирролов позволяет предотвратить перечисленные в разделе 1 побочные реакции. Его основные отличия заключаются в следующем: (I) использование кетонов в комбинации с гидросиламином вместо оксимов; (II) дозирование 1,2-дихлорэтана (контроль за ходом реакции осуществляли методом ГЖХ); (III) значительное снижение количества КОН (3 эквивалента против 7-12 эквивалентов использовавшихся ранее); (IV) меньшее время реакции (в основном 2-2.5 ч вместо 4-11 ч); (V) изменение порядка добавления реагентов: дробная подача 1,2-дихлорэтана к полученному *in situ* оксимату, вместо однократного добавления КОН и 1,2-дихлорэтана в ходе реакции.

Таким образом, нами разработан одnoreакторный метод синтеза 2- и 2,3-замещенных пирролов с различными алкил-, циклоалкил- и арильными заместителями на основе реакции кетонов, солянокислого гидросиламина, КОН и 1,2-дихлорэтана в ДМСО. Этот метод открывает простой доступ к широкому ряду пирролов, в том числе и труднодоступных. Преимуществами данного метода, помимо хороших выходов целевых *NH*-пирролов, являются высокая селективность (отсутствие побочного *N*-винилпиррола), дешевые исходные соединения, простая экспериментальная методика, подходящая как для лаборатории, так и для дальнейшего масштабирования в промышленности.

1.2. Одnoreакторный синтез пирролов из кетонов, гидросиламина и 1,2-дибромэтана в системе КОН/ДМСО

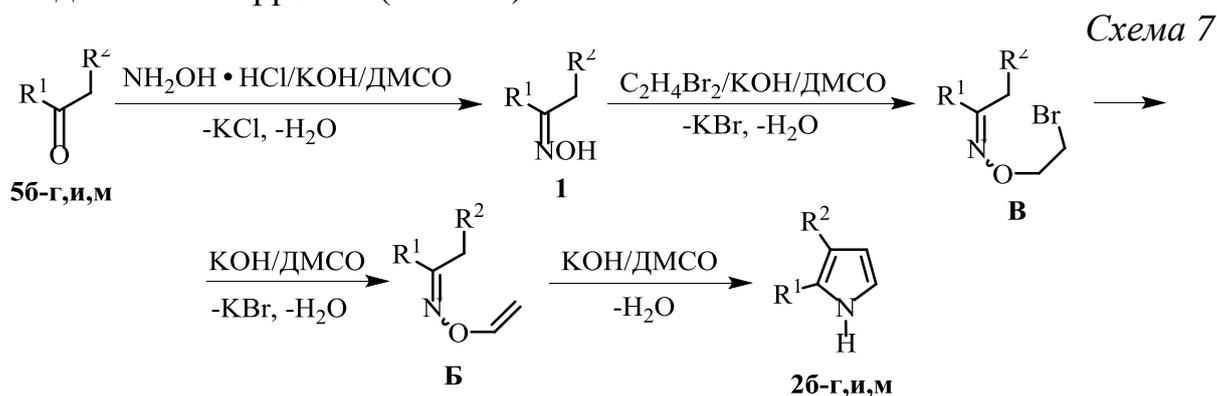
Реакционную способность галогеналкана обуславливают поляризуемость, полярность и прочность связи углерод-галоген. Так, энергия связи $\text{CH}_3\text{-Cl}$ составляет 351 кДж/моль, а $\text{CH}_3\text{-Br}$ 293 кДж/моль соответственно, т.е. связь углерод-хлор намного прочнее, чем углерод-бром. Атом брома является более поляризуемым, и таким образом, 1,2-дибромэтан может легче и быстрее вступать в реакцию нуклеофильного замещения.

Для исследования границ применимости усовершенствованного нами метода проведена реакция кетонов различного строения **5б-г,и,м**, солянокислого гидросиламина и 1,2-дибромэтана (ДБЭ) в системе КОН/ДМСО (схема 6).

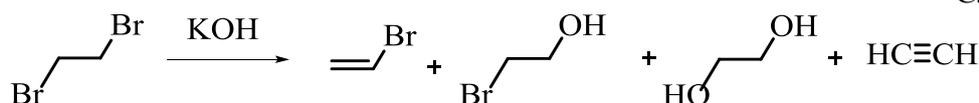


Реакцию проводили в условиях, идентичных описанных в разделе 1.1.

Как и в случае с 1,2-дихлорэтаном, процесс может протекать через нуклеофильное замещение атома брома в 1,2-дибромэтано с образованием *O*-(2-бромэтил)оксимов **B** (схема 7). Их последующее дегидробромирование и перегруппировка образующихся при этом *O*-винилоксимов **Б** по схеме 5 приводит к *NH*-пирролам (схема 7).



Невысокая конверсия оксимов при двукратном мольном избытке ДБЭ (40-56 %) свидетельствует о том, что в отличие от аналогичного синтеза с 1,2-дихлорэтаном, оксимат-анионы в реакции с ДБЭ проигрывают конкуренцию гидроксид-аниону. ДБЭ может расходоваться на образование винилбромида, 2-бромэтанола, этиленгликоля и ацетилена (схема 8). Этиленгликоль зафиксирован в реакционных смесях хроматографически, а синтез всегда сопровождается выделением некоторого количества газообразных продуктов, обесцвечивающих водный раствор KMnO_4 .



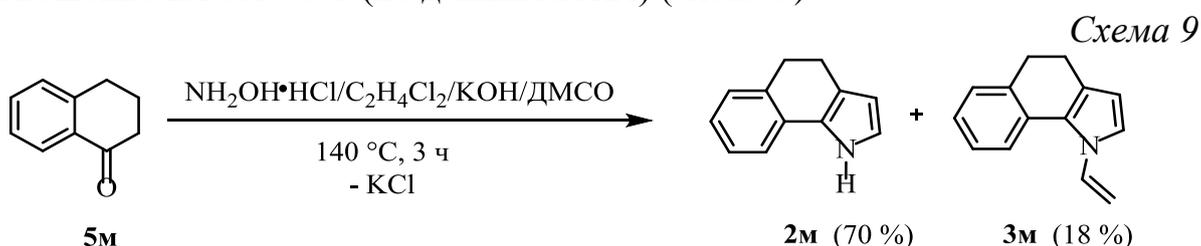
Лучшие выходы пирролов получены в случае дибутылкетона **5б** и циклогексанона **5в**, которые образуют более нуклеофильные оксимат-анионы (по сравнению с кетонами **5г,и,м**) за счет большей электронодонорности

заместителей при карбонильной группе. Отмечавшееся ранее образование этиленгликолевых эфиров оксимов в данном случае не наблюдалось.

Несмотря на невысокие выходы целевых продуктов, использование 1,2-дибромэтана в качестве синтетического эквивалента ацетилена для одnoreакторного синтеза пирролов из кетонов и солянокислого гидроксиламина может оказаться оправданным, учитывая высокую селективность образования *NH*-пирролов, так как с 1,2-дихлорэтаном (в случае кетонов **5и,л**) наблюдалось некоторое количество *N*-винилпирролов. Кроме того, следует учесть, что в данном случае использовались условия, наиболее приемлемые для препаративного синтеза пирролов с использованием 1,2-дихлорэтана. Очевидно, что пиррольный синтез с применением более реакционноспособного 1,2-дибромэтана требует специальной оптимизации.

1.3. Одnoreакторный синтез 4,5-дигидробензо[*g*]индола и его *N*-винильного производного из 1-тетралона, гидроксиламина и дихлорэтана в системе КОН/ДМСО

Показано, что усовершенствованный метод синтеза пирролов по реакции Трофимова может быть использован также и для получения *N*-винилпирролов. Так, осуществлен одnoreакторный синтез соединений **2м** и **3м** непосредственно из 1-тетралона **5м** и 1,2-дихлорэтана в системе $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{KOH}/\text{DMF}$. Суммарный выход продуктов составил 88%, соотношение **2м:3м** ~ 3:1 (по данным ГЖХ) (схема 9).



В этих условиях конверсия исходного кетона близка к 90%. Остаток его возвращается в виде оксима, который может быть далее использован для получения соединений **2м** и **3м** по одному из вариантов синтеза пирролов из кетоксимов.

Таким образом, новый одnoreакторный пожаро-, взрывобезопасный метод получения 4,5-дигидробензо[*g*]индола и его *N*-винильного производного из 1-тетралона и солянокислого гидроксиламина с использованием ДХЭ вместо ацетилена в системе КОН/ДМСО подводит простую синтетическую базу под химию ранее труднодоступных производных индола. Он может быть легко осуществлен не только в лаборатории, но и в промышленности, и выгодно отличается своей экологичностью от альтернативных методов.

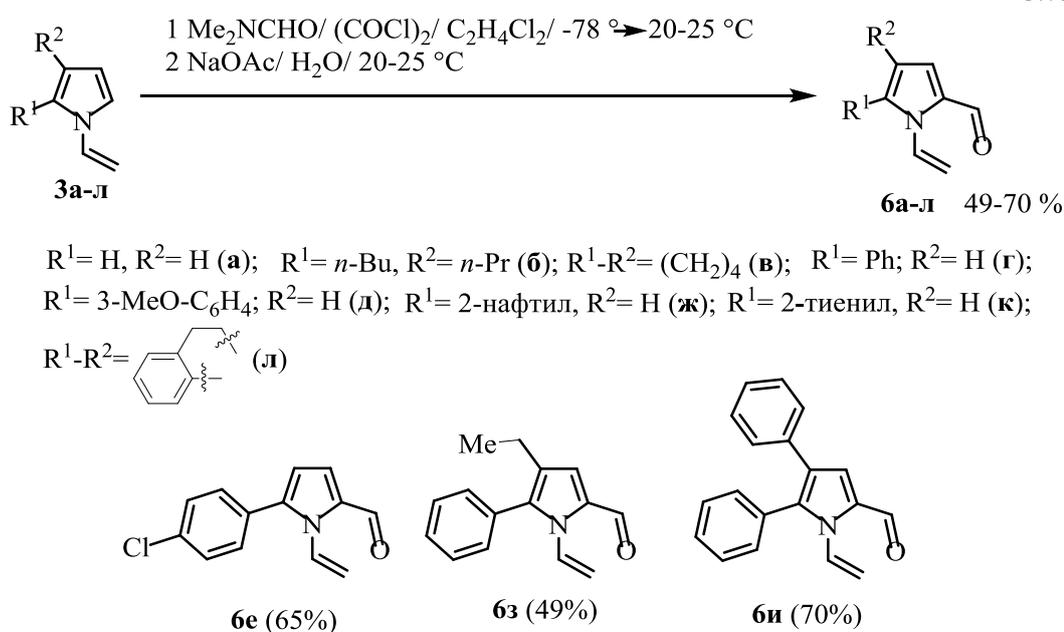
2. Новые аспекты реакционной способности *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов

Основным достоинством реакции Трофимова является то, что она делает легко доступными *NH*- и *N*-винилпирролы. При этом если *NH*-пирролы могут быть получены другими методами, то для получения *N*-винилпирролов реакция Трофимова остается практически эксклюзивной. Между тем, *N*-винилпирролы являются прекрасными строительными блоками в тонком органическом синтезе и их дальнейшая функционализация значительно расширяет синтетический потенциал и применимость *N*-винилпирролов, а, следовательно, и утилитарность реакции Трофимова.

В лаборатории неперелых гетероатомных соединений Иркутского института химии были созданы различные подходы к функционализации *N*-винилпирролов, одним из них стала общая высокоэффективная и региоселективная методика синтеза ранее неизвестных *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов как универсальных матриц-синтонов на основе углубленного исследования реакции электрофильного замещения атома водорода в пиррольном кольце под действием комплексов ДМФА/ POCl_3 и ДМФА/ $(\text{COCl})_2$.

В данной работе изучен синтетический потенциал *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов. Последние, включая ранее неизвестные **6е,з,и** получены по разработанной ранее методике [Mikhaleva, A.I. An efficient route to 1-vinylpyrrole-2-carbaldehydes / A.I. Mikhaleva, A.V. Ivanov, E.V. Skital'tseva, I.A. Ushakov, A.M. Vasil'tsov, B.A. Trofimov // Synthesis. – 2009. – V. 2009. – P. 587-590] (схема 10).

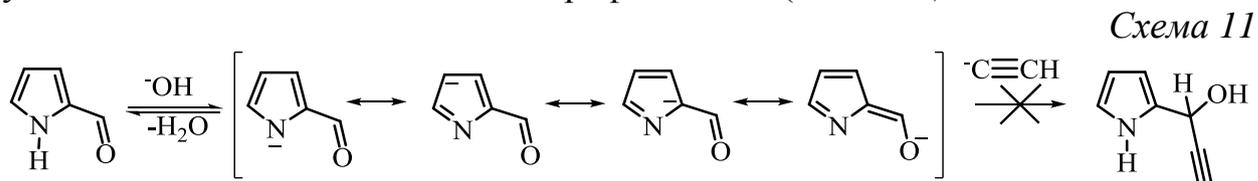
Схема 10



2.1. Этилирование *N*-замещенных пирролкарбальдегидов по Фаворскому

1-(Пиррол-2-ил)-2-пропин-1-олы или пропаргиловые спирты, содержащие в своем составе терминальный ацетиленовый фрагмент и гидроксильную группу, представляют собой ценные синтетические интермедиаты, в последнее время все шире используемые в дизайне лекарственных препаратов. В настоящее время 1-(пиррол-2-ил)-2-пропин-1-олы синтезируют взаимодействием пирролкарбальдегидов с алкинилмагнийгалогенидами (комплексы Иоцича), так как классическая реакция Фаворского – этилирование карбонильных соединений ацетиленами в присутствии гидроксида калия – для альдегидов ароматического и гетероароматического рядов считалась неэффективной. Лишь недавно сотрудниками лаборатории неперелых гетероатомных соединений Иркутского института химии удалось разработать особую модификацию реакции Фаворского, позволяющую синтезировать вторичные ацетиленовые спирты из альдегидов ароматического и гетероароматического рядов. Это удалось достичь при проведении реакции в каталитической суспензии KOH/H₂O/DMCO [Собенина, Л.Н. Синтез вторичных пропаргиловых спиртов из ароматических и гетероароматических альдегидов и ацетилена в системе KOH/H₂O/DMCO / Л.Н. Собенина, Д.Н. Томилин, О.В. Петрова, А.И. Михалева, Б.А. Трофимов // ЖОрХ. – 2013. – Т. 49. – С. 369-372]. При этом снижение основности системы за счет контролируемого добавления воды предотвращало ацетилен-алленовую изомеризацию и дальнейшее превращение образующегося вторичного ацетиленового спирта.

Наши исследования показали, что и эта новая модификация реакции Фаворского оказалась непригодной для этилирования пиррол-2-карбальдегида. В самом деле, в условиях успешного получения вторичных ацетиленовых спиртов из фурфурола и тиофен-2-карбальдегида *NH*-пиррол-2-карбальдегид не образует ожидаемого пропаргилового спирта и полностью возвращается из реакции. Это, по-видимому, можно объяснить внутримолекулярным переносом отрицательного заряда с ионизированного пиррольного фрагмента на карбонильную группу, значительно уменьшающим тем самым ее электрофильность (схема 11).

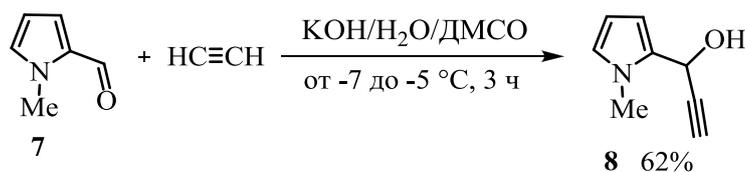


Следовательно, можно было предполагать, что *N*-замещенные пирролы, неспособные к депротонированию по положению 1, будут реагировать с ацетиленом, образуя вторичные ацетиленовые спирты в вышеуказанных условиях.

Это предположение полностью подтвердилось. Действительно, оказалось, что *N*-метилпиррол-2-карбальдегид **7** реагирует с ацетиленом в

этих условиях, образуя ожидаемый пропаргиловый спирт **8** с выходом 62% (схема 12).

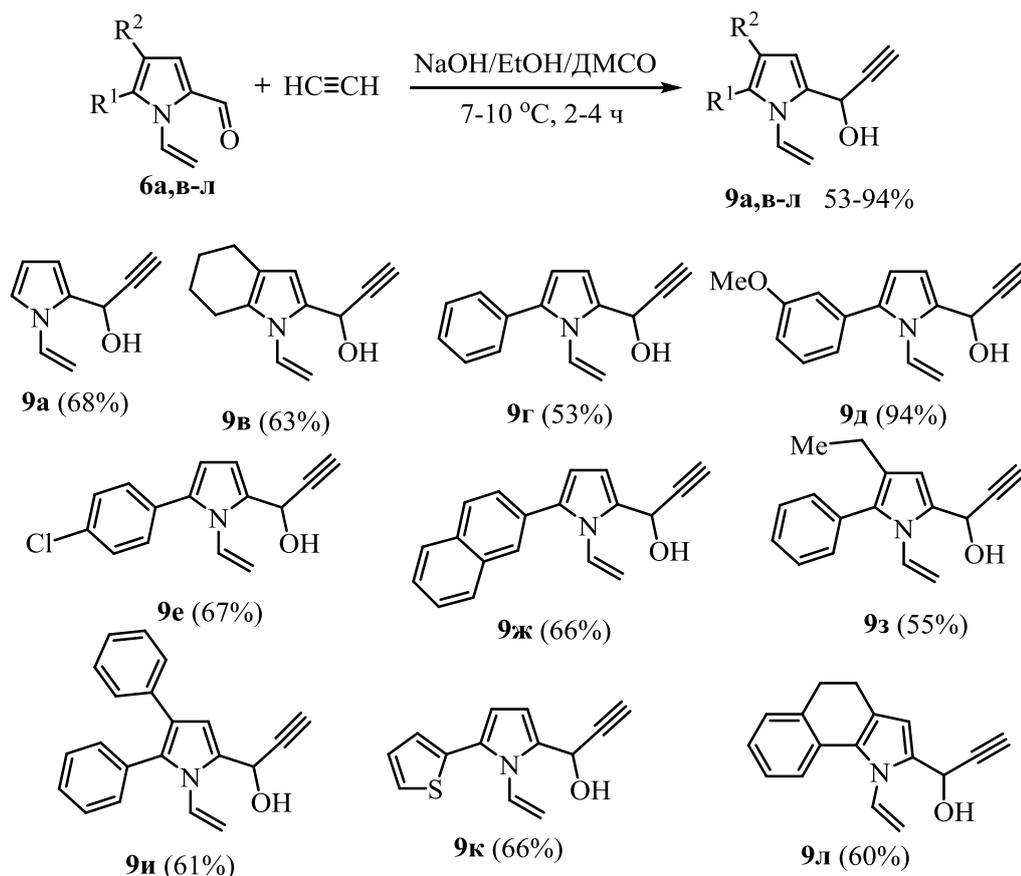
Схема 12



Реакцию проводили в системе KOH/H₂O/ДМСО (мольное соотношение 1:4.5:11) в токе ацетилена, в интервале температур от -7 до -5 °С в течение 3 часов. Невступивший в реакцию *N*-метилпиррол-2-карбальдегид **7** (конверсия 50%) удаляли из реакционной смеси экстракцией гексаном.

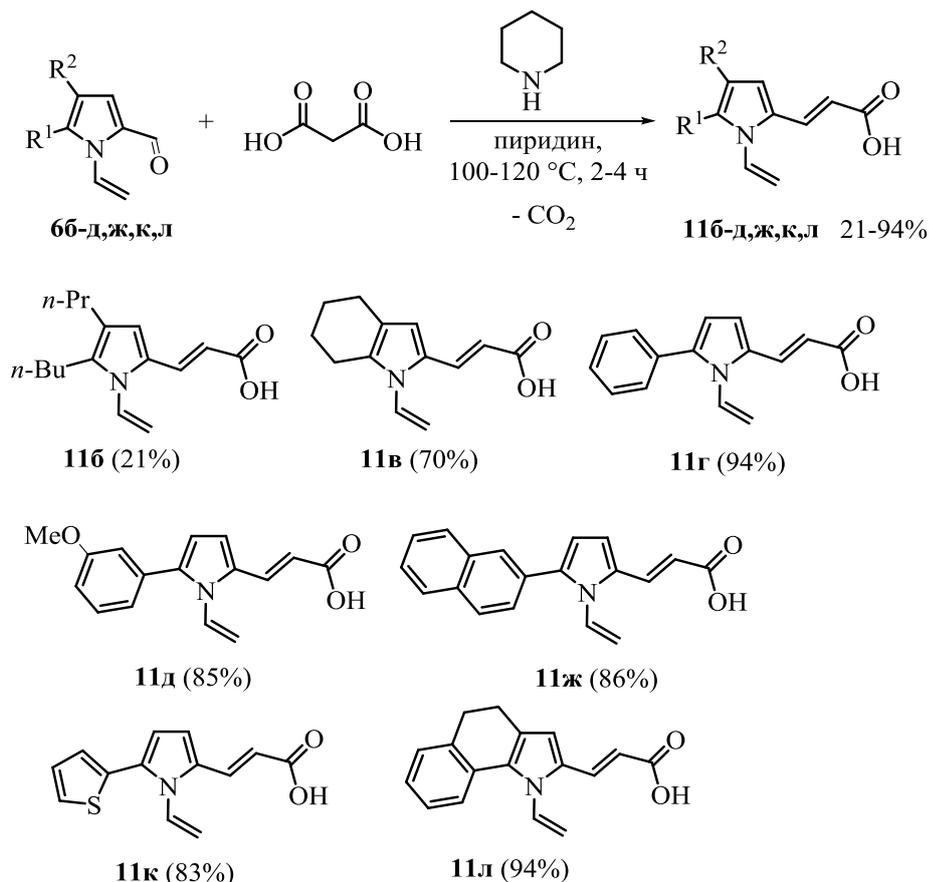
Далее в реакции были вовлечены *N*-винилпиррол-2-карбальдегиды **ба,в-л**. Последние были выбраны для реакции этинирования по следующим причинам: (I) они легко синтезируются из *N*-винилпирролов, доступных из кетонов или кетоксимов по реакции Трофимова; (II) *N*-винилпирролы можно рассматривать как защищенные *NH*-пирролы, поскольку винильную группу можно легко удалить; (III) винильная группа является электроноакцепторным заместителем по отношению к пиррольному кольцу: она активирует пиррольное кольцо как за счет индукционного эффекта, так и по механизму p - π сопряжения, что увеличивает электрофильность карбонильной группы; (IV) винильная группа существенно расширяет реакционную способность и, следовательно, увеличивает потенциальную синтетическую применимость получаемых 1-(*N*-винилпиррол-2-ил)-2-пропин-1-олов.

После сравнительного анализа доступных литературных данных мы обнаружили, что наиболее подходящей каталитической системой для эффективного этинирования *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов **ба,в-л** ацетиленом является NaOH/EtOH/ДМСО (мольное отношение 1:1.7:14, 7-10 °С) (схема 13). Добавка 10% этанола является необходимой, так как она гомогенизирует систему и обеспечивает контролируемое снижение ее основности.



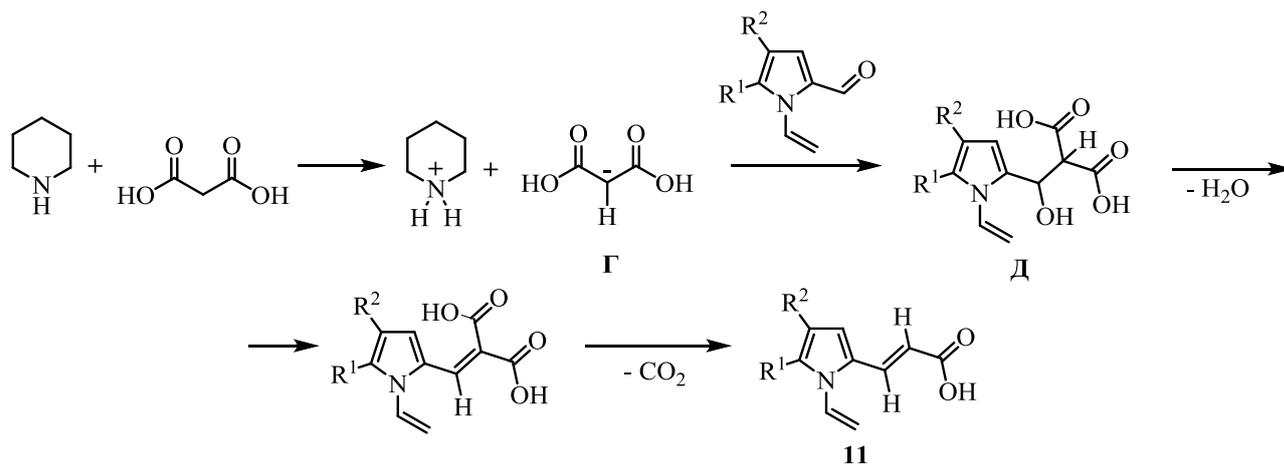
Экспериментально реакцию осуществляли следующим образом: при атмосферном давлении пропускали ацетилен, снижали температуру с 20-25 °С до 7-10 °С, к полученной каталитической системе NaOH/EtOH/ДМСО прикапывали раствор *N*-винилпиррол-2-карбальдегида 6а,в-л. За ходом реакции следили методом ГЖХ, реакцию останавливали после полного исчезновения *N*-винилпиррол-2-карбальдегида 6а,в-л. Помимо пиков исходного соединения и целевого спирта, посторонних пиков на хроматограмме мы не наблюдали. Конверсия исходных реагентов во всех случаях равна 100%. Выход полученных 1-(*N*-винилпиррол-2-ил)-2-пропин-1-олов варьируется в широком диапазоне от 53 до 94%. Зависит это не только от разной активности исходных альдегидов, но и от способности полученных продуктов вступать в побочные реакции, такие как ацетилен-алленовая изомеризация с образованием винилпирролил кетона. Очевидно, что в каждом конкретном случае для дальнейшего увеличения выхода требуется дополнительная оптимизация. Данная реакция толерантна к широкому спектру *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов с ароматическими, гетероароматическими заместителями, а также 2,3-незамещенный *N*-винилпиррол-2-карбальдегид.

Таким образом, впервые показано, что реакция Фаворского, при ее надлежащей модификации, может успешно использоваться для синтеза вторичных ацетиленовых спиртов из *N*-замещенных пиррол-2-карбальдегидов. Это открывает новые перспективы для развития химии и



Как видно из схемы 15, выходы полученных акриловых кислот варьируются в широком диапазоне и зависят от природы заместителя в пиррольном кольце. В случае электроноакцепторных заместителей в *N*-винилпиррол-2-карбальдегидах **6б, д, ж, к, л** реакция протекает с высокой конверсией последних, приводя к целевым акриловым кислотам с выходами 83-94%, тогда как конверсия *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов **6б, в** с донорными заместителями невелика и составляет 66-68%. Выходы кислот **11б, в** приведены с учетом возвращенных из реакции *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов **6б, в**.

Согласно классическому варианту механизма, представленному в литературе, реакция протекает следующим образом (схема 16).

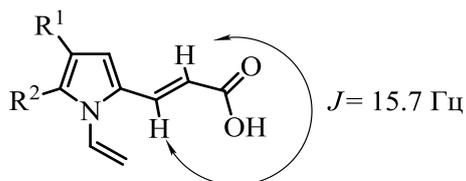


Реакция начинается с СН-депротонирования малоновой кислоты пиперидином, в результате чего образуется карбанион Г, который атакует карбонильный фрагмент пиррольного кольца с образованием интермедиата Д. Далее происходит дегидратация и последующее декарбоксилирование с образованием акриловых кислот **11**.

Варьирование условий реакции на примере *N*-винил-5-фенилпиррол-2-карбальдегида **6г** показало, что понижение температуры от 100 °С до 20-25 °С приводит к увеличению времени реакции (8 ч), а также к неполной конверсии исходного альдегида **6г** (40%).

Методами спектроскопии ЯМР (¹H, ¹³C, и 2D COSY и NOEZY) было установлено, что селективно образуется *E*-изомер, о чем свидетельствуют константы спин-спинового взаимодействия между протонами двойной С=С связи (рисунок 1).

Рисунок 1



Таким образом, впервые осуществлен стереоселективный синтез ранее неизвестных (*2E*)-3-(*N*-винилпиррол-2-ил)акриловых кислот **11**. Полученные продукты являются перспективными мономерами, строительными блоками для создания высокотехнологичных материалов и перспективными биологически активными веществами, пригодными для применения их и в фармацевтической химии.

Выводы

1. Разработан новый селективный метод синтеза широкого ряда замещенных пирролов из доступных кетонов в системе $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{KOH}/\text{DMCO}$ с использованием дигалогенэтанов в качестве синтетических эквивалентов ацетилен. Оптимизированы условия реакции, в которых удается добиться селективного образования *NH*-пирролов, а также избежать формирования нежелательных побочных продуктов.

2. Продемонстрировано, что в качестве синтетического эквивалента ацетилен может выступать как дихлорэтан, так и дибромэтан.

3. Показано, что при повышении температуры реакции и изменении количества дигалогенэтана, реакция может быть направлена и на получение *N*-винилпиррола.

4. Обнаружена неспособность *NH*-пиррол-2-карбальдегида вступать в реакцию Фаворского и установлена причина, которая заключается в частичном переносе отрицательного заряда с ионизированного пиррольного фрагмента на карбонильную группу значительно уменьшающем ее электрофильность.

5. Впервые показано, что реакция Фаворского при использовании оригинальной реакционной среды $\text{NaOH}/\text{этанол}/\text{DMCO}$, разработанной ранее в ИрИХ СО РАН, может успешно использоваться для синтеза вторичных ацетиленовых спиртов из *N*-замещенных пиррол-2-карбальдегидов.

6. Представлен первый пример конденсации ацетиленового спирта пиррольного ряда с *NH*-пирролом с получением первого представителя ряда дипиррометанов, функционализированных одновременно терминальными тройной и двойной связью.

7. На основе реакции Кневенагеля впервые осуществлен стереоселективный синтез ранее неизвестных (*2E*)-3-(*N*-винилпиррол-2-ил)акриловых кислот из *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов – перспективных мономеров и строительных блоков для тонкого органического синтеза.

Основные результаты диссертационной работы изложены в следующих публикациях:

1. Иванов, А.В. Однореакторный синтез 4,5-дигидробезо[*g*]индола и его 1-винильного производного из 1-тетралона, гидросиламина и дихлорэтана в системе KOH/DMCO / А.В. Иванов, **В.С. Барнакова**, А.И. Михалева, Б.А. Трофимов // Известия АН. Сер. Хим. – 2013. – Т. 11. – Р. 2557-2558.

2. Иванов, А.В. Однореакторный синтез пирролов из кетонов, гидросиламина и 1,2-дибромэтана в системе KOH/DMCO / А.В. Иванов, **В.С. Щербакова**, А.И. Михалева, Б.А. Трофимов // ЖОрХ. – 2014. – Т. 50. – С. 1794-1797.

3. Trofimov, B.A. Expedient one-pot synthesis of pyrroles from ketones, hydroxylamine and 1,2-dichloroethane / B.A. Trofimov, A.I. Mikhaleva, A.V. Ivanov, **V.S. Shcherbakova**, I.A. Ushakov // Tetrahedron. – 2015. – V. 71. – P. 124-128.

4. Ivanov, A.V. 2-(1-Hydroxypropyn-2-yl)-1-vinylpyrroles: the first successful Favorsky ethynylation of pyrrolecarbaldehydes / A.V. Ivanov, **V.S. Shcherbakova**, I.A. Ushakov, L.N. Sobenina, O.V. Petrova, A.I. Mikhaleva, B.A. Trofimov // Beilstein J. Org. Chem. – 2015. – V. 11. – P. 228-232.

5. Собенина, Л.Н. Первый пример этилирования пирролкарбальдегидов по Фаворскому: синтез 1-(1-метилпиррол-2-ил)-2-пропин-1-ола / Л.Н. Собенина, О.В. Петрова, Д.Н. Томилин, А.В. Иванов, **В.С. Щербакова**, А.И. Михалева, Б.А. Трофимов // ЖОрХ. – 2015. – Т. 51. – С. 57-58.

6. Иванов, А.В. Дихлорэтан как эквивалент ацетилен в синтезе пирролов из кетонов в системе $\text{NH}_2\text{OH}/\text{KOH}/\text{DMCO}$. Тезисы докладов Кластера конференций по органической химии: «ОргХим-2013» / А.В. Иванов, **В.С. Барнакова**, А.И. Михалева, Б.А. Трофимов. – Санкт-Петербург, Россия. – 2013. С. 341.

7. **Барнакова, В.С.** Однореакторный синтез пирролов из кетонов, гидроксилamina и дихлорэтана в системе KOH/DMCO . Тезисы докладов XVI Молодежной школы-конференции по органической химии / **В.С. Барнакова**, А.В. Иванов, А.И. Михалева, Б.А. Трофимов. Пятигорск, Россия. – 2013. – С. 33.

8. **Shcherbakova, V.S.** Dihaloethanes as synthetic equivalents of acetylene in selective one-pot synthesis of pyrroles from ketones. Siberian winter conference «Current topics in organic chemistry» / **V.S. Shcherbakova**, A.A. Ivanova, A.V. Ivanov, B.A. Trofimov. Sheregesh, Russia. – 2015. – P. 72.

9. **Щербакова, В.С.** Дигалогенэтаны как синтетические эквиваленты ацетилен в однореакторном синтезе пирролов. Международный юбилейный конгресс, посвященному 60-летию Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017» / **В.С. Щербакова**, С.В. Кузнецова, А.В. Иванов. Иркутск, Россия. – 2017. – С. 150.

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