ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИРКУТСКИЙ ИНСТИТУТ ХИМИИ ИМ. А. Е. ФАВОРСКОГО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

ЩЕРБАКОВА ВИКТОРИЯ СЕРГЕЕВНА

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

02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

> Научный руководитель: доктор химических наук А. В. Иванов

Иркутск – 2018

оглавление

ВВЕДЕНИЕ5
ГЛАВА 1. НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПОСТРОЕНИЮ ПИРРОЛЬНОГО
ЯДРА НА ОСНОВЕ КЕТОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ
(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)11
1.1. Синтез пирролов из кетонов 11
1.2. Синтез пирролов из кетоксимов17
1.2.1. Гомосочетание кетоксимов17
1.2.2. Синтез пирролов из кетонов (через кетоксимы) и ацетилена 19
1.2.3. Синтез пирролов из кетоксимов и активированных ацетиленов27
1.2.4. Синтез пирролов внутримолекулярной циклизацией
производных кетоксимов 29
1.3. Синтез пирролов из дикарбонильных соединений
1.3.1. Синтез пирролов из 1,2-дикарбонильных соединений 34
1.3.2. Синтез пирролов из 1,3-дикарбонильных соединений 36
1.3.3. Синтез пирролов из 1,4-дикарбонильных соединений 40
Заключение к главе 1 45
ГЛАВА 2. ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРРОЛЫ НА ОСНОВЕ КЕТОНОВ И
ДИГАЛОГЕНЭТАНОВ: СИНТЕЗ И АСПЕКТЫ РЕАКЦИОННОЙ
СПОСОБНОСТИ (Обсуждение результатов) 46
2.1. Исследование перспектив использования дигалогенэтанов в
качестве синтетических эквивалентов ацетилена в селективном
синтезе пирролов по реакции Трофимова 46
2.1.1. Однореакторный синтез пирролов из кетонов, гидроксиламина и
1,2-дихлорэтана в системе КОН/ДМСО 48
2.1.2. Однореакторный синтез пирролов из кетонов, гидроксиламина и
1,2-дибромэтана в системе КОН/ДМСО54
2.1.3. Однореакторный синтез 4,5-дигидробензо[g]индола и его N-
винильного производного из 1-тетралона, гидроксиламина и
дихлорэтана в системе КОН/ДМСО58

2.2. Новые аспекты реакционной способности <i>N</i> -винилпиррол-2-
карбальдегидов 59
2.2.1. Этинилирование <i>N</i> -замещенных пирролкарбальдегидов по
Фаворскому 61
2.2.2. Синтез 3-(<i>N</i> -винилпиррол-2-ил)акриловых кислот из <i>N</i> -
винилпиррол-2-карбальдегидов71
ГЛАВА 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДРОБНОСТИ
3.1. Физические методы 78
3.2. Исходные реагенты 78
3.3. Синтез пирролов и <i>N</i> -винилпирролов реакцией кетонов с
дигалогенэтанами
3.3.1. Однореакторный синтез пирролов из кетонов, гидроксиламина и
1,2-дихлорэтана в системе КОН/ДМСО 79
3.3.2. Однореакторный синтез пирролов из кетонов, гидроксиламина и
1,2-дибромэтана в системе КОН/ДМСО
3.3.3. Однореакторный синтез 4,5-дигидробензо[g]индола и его N-
винильного производного из 1-тетралона, гидроксиламина и
дихлорэтана в системе КОН/ДМСО 85
3.4. Новые аспекты реакционной способности <i>N</i> -винилпиррол-2-
карбальдегидов
3.4.1. Синтез N-винилпиррол-2-карбальдегидов
3.4.2. Первый пример этинилирования пирролкарбальдегидов по
Фаворскому: синтез 1-(<i>N</i> -метил- <i>1Н</i> -пиррол-2-ил)проп-2-ин-1-ола 88
3.4.3. Этинилирование <i>N</i> -винилпиррол-2-карбальдегидов ацетиленом
в системе NaOH/этанол/ДМСО: синтез 1-(<i>N</i> -винилпиррол-2-ил)проп-2-
ин-1-олов
3.4.3.1. Методика получения 1-(<i>N</i> -винилпиррол-2-ил)проп-2-ин-1-олов89
3.4.3.2. Методика получения 2-фенил-5-[1-(5-фенил-1 <i>Н</i> -пиррол-2-ил)-2-
пропинил]-N-винилпиррола94

3.4.3.	Синтез	3-(N-винилпиррол-2-ил)акриловых	кислот	ИЗ	<i>N</i> -
винил	пиррол-2	-карбальдегидов	•••••	•••••	95
выво)ды		•••••	•••••	99
СПИС	сок лит	ЕРАТУРЫ			. 101

ВВЕДЕНИЕ

работы. Пирролы, Актуальность как известно, являются хлорофилла структурными единицами И гемоглобина. основными участвующими в обеспечении фотосинтеза растений и кислородного обмена у животных. Среди пирролов недавно найдены ингибиторы фермента циклооксигеназы (ЦОГ-2) [1], реагенты для распознавания ДНК [2] и биоантиоксиданты [3], пиррольное ядро входит в состав алкалоидов [4] (рисунок 1).



Рисунок 1. (а) ингибитор ферментов ЦОГ-2, (б, в) реагенты для распознавания ДНК, (г) биоантиоксиданты

На основе соединений, содержащих пиррольное ядро, созданы лекарственные препараты, обладающие противовоспалительной [5-6], противогрибковой [7], противовирусной [8], антибактериальной [9], антипролиферативной [10], антидепрессантной [11] и антипсихотической [12] активностями. Ha сегодняшний день продаваемым самым препаратом современным лекарственным является гиполипидемик Аторвастатин (*Lipitor*). Он применяется для снижения уровня холестерина в крови [13]. Сунитиниб (Sunitinib) - противоопухолевое средство,

действует как ингибитор протеинкиназ [14]. Торадол (*Ketorolac*) участвует в ингибировании синтеза простагландинов, оказывает противоспалительное, антиагрегационное и анальгезирующее действие. Толметин (*Tolmetinum*) обладает противоспалительным, жаропонижающим и анальгезирующим действием [15] (Таблица.1).

Таблица 1

Современные медицинские препараты на основе пиррольного кольца

Название препарата	Структурная формула
Аторвастатин (<i>Lipitor</i>)	N O Me OH N OH H OH F
Сунитиниб (<i>Sunitinib</i>)	$Me \\ Me \\ Ne \\ N \\ H \\ Me \\ H \\ Me \\ H \\ $
Торадол (<i>Ketorolac</i>)	OH ON ON O
Толметин (<i>Tolmetinum</i>)	Me O Me O H

Все большее внимание привлекают функционализованные арилпирролы, проявляющие противоопухолевую активность [16], некоторые из них проходят клинические испытания. Производное пиррола BM212 (1,5диарил-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 [17-19]. Совсем недавно огромные усилия были сосредоточены на функционализованных пирролах – ингибиторах обратной транскриптазы и протеазы [20-21], которые уже проходят испытания в клинике.

В настоящее время пирролы становятся ключевыми компонентами высокотехнологичных материалов, используются ДЛЯ изготовления наноструктурных материалов [22], органических полупроводников [23-24], батарей [25-30]. Пирролы различными солнечных С объемными заместителями применяются в сборке флуоресцентных красителей типа BODIPY [31]. Последние могут быть использованы в качестве лазерных маркеров, флуоресцентных переключателей, сред, хемосенсоров, ограничителей интенсивности жесткого лазерного излучения, фотосенсибилизаторов, интеркаляторов ДНК и др. [32-34]. Разнообразные порфирины, содержащие в своем составе пиррольное кольцо, применяются в производстве красящих пигментов, полупроводников и катализаторов, а также в медицине [35-36].

Одним из наиболее удобных и распространённых методов получения пирролов является реакция гетероциклизации кетоксимов c суперосновной ацетиленом В системе гидроксид щелочного металла/диметилсульфоксид. Эта реакция известна в литературе как [37-40]. Она Трофимова позволяет получать реакция различные замещенные пирролы, варьируя природу кетоксимов. Кроме того, использование дешевых и доступных реагентов снижает 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 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 нанокомпозитов с целью получения веществ и материалов для высоких технологий" (Nº 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 однореакторный метод синтеза *NH*-пирролов на основе модифицированной реакции Трофимова из кетонов и солянокислого гидроксиламина 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 NH₂OH•HCl/KOH/ДМСО ИЗ доступных кетонов В системе 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 (2*E*)-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 школеконференции 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, посвященному 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).

ГЛАВА 1. НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПОСТРОЕНИЮ ПИРРОЛЬНОГО ЯДРА НА ОСНОВЕ КЕТОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Химия пирролов достаточно хорошо изучена, и различные ее аспекты, в том числе касающиеся методов их синтеза, достаточно полно отражены в обзорах [41-44]. Со времени выхода последних монографий и обзоров, освещающих различные вопросы строения, реакционной способности и синтеза пирролов, в литературе появилось большое число новых работ в этой области, требующих систематизации и обобщения.

В настоящем разделе прореферированы работы, касающиеся построения пиррольного кольца из карбонильных соединений, опубликованные в последние годы и не вошедшие в перечисленные выше публикации.

1.1. Синтез пирролов из кетонов

Описана [45] одностадийная трехкомпонентная реакция ароматических альдегидов 1, аминоацетофенон сульфонамидов 2 И 3, 70 °C) приводящая $(Et_3N,$ метиленоактивных нитрилов К тетразамещенным пирролам 4 с выходами 32-75% (Схема 1.1.1). На основании проведенных исследований авторами предложен следующий маршрут реакции. На первой стадии из ароматических альдегидов 1 и метиленоактивных нитрилов 3 по конденсации Кневенагеля образуются акрилонитрилы 5, которые присоединяют аминоацетофеноны 2 как Снуклеофилы. Далее следует внутримолекулярная циклизация аддуктов 6, элиминирование сульфиновой кислоты от пирролина 7. Завершает образование пиррола 4 изомеризация 3*H*-пиррола 8.

Схема 1.1.1



 $\mathbf{R}^{1}=$ Ph, 4-Cl-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 1-нафтил; $\mathbf{R}^{2}=$ CN, CO_2H, CONHC_4H_7, CONHPh; $\mathbf{R}^{3}=$ Ph, 4-Br-C_6H_4

Синтез индолилпирролов 9 описан в работе [46]: сборка пирролов 9 осуществляется домино-реакцией ароматических альдегидов 10 и 3-цианоацетилиндолов 11 в присутствии пиперидина в воде при 80 °С (конденсация по Кневенагелю, Схема 1.1.2), присоединением по Михаэлю образующегося азидокетона 12 к акрилонитрилу 13 и последующей дегидратацией пирролина 14.

Схема 1.1.2



 R^{1} = Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 2,4-Cl₂-C₆H₃, 2-N₃-C₆H₄, 1-нафтил, 2-нафтил; R^{2} =H, Br; R^{3} =Ph, 4-Cl-C₆H₄

Полизамещенные пирролы **15** получены мультикомпонентной реакцией из бромацетофенона **16**, аминов **17** и этилглиоксилата **18** [47] (Схема 1.1.3). Реакция включает [2+1+1+1]-сборку и образование 4 новых связей.

Схема 1.1.3



R¹= Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄; R²= *n*-Bu, Bn, циклогексил, Ph, 4-MeO-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄

При циклоконденсации бромкетона **19** и этил-3,3-диаминоакрилата в среде метанола (20-25 °C, 16 ч) образуется пиридил-пиррол **20** [48] (Схема 1.1.4). Последний используется в качестве интермедиата в синтезе ингибиторов MK₂ с потенциальной противоопухолевой активностью. Выход данного соединения авторы не указывают.

Схема 1.1.4



Трехкомпонентная реакция фенацилбромида **21** или его производных, аммиака и диметилацетилендикарбоксилата (ДМАД) **22** в присутствии каталитических количеств FeCl₃ при температуре 20-25 °C за 14 часов приводит к полизамещенным пирролам **23** с высокими выходами [49] (Схема 1.1.5). Возможный механизм включает первоначальную реакцию аммиака с ДМАД **22** в присутствии катализатора с образованием интермедиата **A**, атака которого на фенацилбромид **21** образует интермедиат **Б**. Последующая циклизация и дегидратация интермедиата **Б** приводит к целевым продуктам реакции.

Схема 1.1.5



2,4,5-Тризамещенные пирролы 24 образуются (1,2-дихлорэтан, 80 °C) при присоединении α-диазокетонов 25 к 2-енаминокетонам 26 в присутствии 10 моль % Cu(OTf)₂ [50] (Схема 1.1.6).

Схема 1.1.6



По-видимому, кислота Льюиса активирует карбонильную группу диазосоединения **25**, которая как электрофил реагирует с аминогруппой аминоенона **26** и приводит к пирролу **24** (Схема 1.1.7).

Схема 1.1.7



Описана [51] неожиданная, катализируемая Ag₂CO₃ (10 моль %), каскадная реакция аминоенонов **33** с изоцианоацетатами **34**, приводящая к функционализированным пирролам **35** (Схема 1.1.8). Реакцию проводили с енаминонами, содержащими как электроно-акцепторные, так и электроно-

донорные группы. Обнаружено, что при добавлении 5 мольных % H₂O в каталитическую систему выход целевых пирролов повышается до 92%.

Схема 1.1.8



На основании полученных результатов авторами предложен возможный механизм реакции (Схема 1.1.9). Вероятно, на первой стадии изоцианат **28** с кислым α-атомом водорода активируется Ag₂CO₃ с образованием интермедиата **A**. Далее интермедиат **A** в таутомерной форме **A'** реагирует с енаминоном **27** в таутомерной иминиевой форме **Б**, приводя к 2-имидазолину **B**, который после раскрытия цикла, циклизации и дегидратации превращается в целевые пирролы **29**.

Схема 1.1.9



Полизамещенные *NH*-пирролы **30** получены реакцией халконов **31** с глициновыми эфирами или амидами 32 [52] (Схема 1.1.10). Реакция включает в себя ряд последовательных превращений: образование интермедиата А, его депротонирование, циклизацию в дигидропиррол Б и окисление последнего (DDQ или соли меди (II)) в пиррол 30. Данная реакция толерантна к широкому ряду заместителей.

Схема 1.1.10



R¹= Ph, 3-NO₂-C₆H₄, 2,3-Cl₂-C₆H₃, 2-Br-C₆H₄, 4-CN-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 3,4-(MeO)₂-C₆H₃, 4-NMe-С₆H₄, 4-OH-C₆H₄, 2-Br-4,5-(MeO)₂-C₆H₂; R²= Ph, 4-Cl-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 2-нафтил, 3,4-MeO-C₆H₃; $R^3 = Et, Bu, NH_2$

DDQ - 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон

Метод синтеза *транс*-2,3-дизамещенных 2,3-дигидропирролов **33** основан на реакции α, β-незамещенных альдегидов 34, N-сульфонилазидов 35 и терминальных алкинов 36 [53] (Схема 1.1.11). Первая стадия реакции - циклоприсоединение азидов к ацетиленам с образованием *N*-сульфонил-1,2,3-триазолов 37 – осуществлялась в присутствии медного катализатора тиофен-2-карбоксилата меди (CuTC), вторая – реакция триазола с непредельными альдегидами – проводилась в присутствии родиевых катализаторов, причем лучшие результаты были получены с комплексом качестве объемный родия, имеющим В лиганда *N*-1,2-нафталоил-(S)-*трет*-лейцин. 2,3-Дигидропирролы 33 получены также из триазолов 37 и непредельных альдегидов 34 (Схема 1.1.11).



 R^{1} = Me, Ph, (CH₂)₂TMS, 4-Tol, 4-MeO-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄; $R^{2} = n$ -Pr, Ph, 4-MeO-C₆H₄, 4-CF₃-C₆H₄, 3-тиенил; R^{3} = H, Me, Br; R^{4} = Me, *n*-Pr, EtO, Br, *n*-Pr, *t*-Bu, 4-MeO-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, CO₂Me, CH(OMe)₂

ДБУ- 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен СиТС - тиофен-2-карбоксилат меди

Rh(III)-Катализируемая реакция *N-boc*-гидразонов **38** с различными алкинами **39** приводит к тетразамещенным пирролам **40** [54] (Схема 1.1.12). Установлено, что присутствие в молекуле гидразона *N-mpem*-бутоксикарбонильной группы (*N-boc*), как направляющей, необходимо для селективного образования пирролов.

Схема 1.1.12



 R^{1} = H; R^{2} = Ph, 4-Me-C₆H₄, 2-Me-C₆H₄, 4-Et-C₆H₄, 4-EtO-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 3-Br-C₆H₄, 4-SMe-C₆H₄; R^{3} = H, *n*-Pr, Ph; R^{4} = H, Me, Et, *n*-Pr, *n*-Bu, Ph

1.2. Синтез пирролов из кетоксимов 1.2.1. Гомосочетание кетоксимов

Реакции сочетания в органической химии – это реакции в которых два углеродных фрагмента соединяются в присутствии катализатора на основе металла. Так, например, авторы [55] сообщили о новой и

эффективной медь-катализируемой реакции гомосочетания кетоксимкарбоксилатов **41**, приводящей к симметричным пирролам **42**. Эта реакция была проведена на примере различных кетоксим-карбоксилатов с объемными заместителями, имеющими как донорную, так и акцепторную природу, выходы полученных пирролов находятся в диапазоне 55-76% (Схема 1.2.1.1).

Схема 1.2.1.1



 $R= 4-Me-C_{6}H_{4}, 4-Et-C_{6}H_{4}, 3, 4-(Me)_{2}-C_{6}H_{3}, 4-MeO-C_{6}H_{4}, 4-F-C_{6}H_{4}, 4-Cl-C_{6}H_{4}, 4-Br-C_{6}H_{4}$

Реакция, по-видимому, начинается с двухстадийного одноэлектронного переноса в оксиме 41 с образованием интермедиата А. Последний взаимодействует с Cu^{II} с образованием комплекса **Б**, таутомеризующегося в енамин В. Далее реакция может проходить по двум путям. Путь «а»: разрыв связи N-Cu^{II} в енамине **В** приводит к радикалу Γ , который В результате димеризации превращается В диамин Л. внутримолекулярная циклизация и отщепление молекулы аммиака в последнем приводит к пирролу 42. Путь «б»: конденсация енамина В со второй молекулой кетоксим-ацетата 41 дает соль Г', из которой после отщепления комплекса [CuNHOAc]⁺ образуется имин Д'. В результате внутримолекулярной радикальной циклизации радикала Е' в присутствии меди (II) образуется пирролин Ж', который в дальнейшем претепевает таутомеризацию в ЗН-пиррол З'. Завершается этот путь ароматизацией в пиррол 42 (Схема 1.2.1.2). Необходимо отметить, что по предложенной реакции гомосочетания кетоксим карбоксилатов могут быть получены пирролы только С ароматическими заместителями, ЧТО снижает применимость метода.

Схема 1.2.1.2



Таким образом, авторы показали эффективный метод синтеза полизамещенных пирролов реакцией гомосочетания.

1.2.2. Синтез пирролов из кетонов (через кетоксимы) и ацетилена

В последние годы на основе пиррольного синтеза из кетонов (через кетоксимы) и ацетиленов в суперосновных системах гидроксид щелочного металла/ДМСО (МОН/ДМСО) сформировалась новая обширная область химии пиррола, охватывающая, в отличие от традиционной, большие серии ранее труднодоступных замещенных пирролов, таких как алкил-, арил- и гетарилпирролы, пирролы, встроенные в поликонденсированные особенно *N*-винилпирролы, терпеновые И стероидные системы, И открывающие качественно новые возможности для введения функциональных заместителей в пиррольное кольцо и получения новых структурных типов – полипирролов.

Эта реакция, известная в литературе как реакция Трофимова, в настоящее время интенсивно развивается как универсальный инструмент направленного синтеза соединений пиррольного ряда от простейших (но часто труднодоступных) до сложных функционализированных пиррольных ансамблей. Несмотря на многостороннюю проработанность этой реакции, открываются все новые её грани и аспекты, качественно дополняющие как синтетическую, так и фундаментальную химию пиррола.

В 2005 году в лаборатории непредельных гетероатомных соединений Иркутского института химии [56] разработан направленный синтез пирролов из кетонов и ацетилена: однореакторная («one-pot») версия реакции Трофимова (Схема 1.2.2.1). Алкил-, арил- и гетарилкетоны **43** переводят в оксимы **44**, далее через полученную смесь пропускают газообразный ацетилен, что в свою очередь приводит к 2- и 2,3дизамещенным *NH*- **45** и *N*-винилпирролам **46** (выход смеси 31-85%). Для перевода кетона в форму оксима при комнатной температуре используется смесь NH₂OH•HCl/NaHCO₃, далее пропускают газообразный ацетилен в системе KOH/ДМСО при температуре 100 °C.

Схема 1.2.2.1



Преимуществами этого метода являются простота и технологичность данной реакции, возможность использования в реакции кетонов (вместо кетоксимов), исключение стадии выделения оксимов, что повышает выход целевых пирролов.

Позднее, в 2007 году [57], используя эти же реагенты, удалось селективно получить *N*-винилпирролы **46**, проводя завершающую стадию

под давлением ацетилена, выход полученных пирролов 51-79% (100-120 °C, 3 ч, 12-15 атм.) (Схема 1.2.2.2).

Схема 1.2.2.2



Очевидным преимуществом этого метода является также то, что устраняется необходимость выделения и очистки оксима. В тоже время, этот синтез также предполагает использование вспомогательного основания NaHCO₃ и предварительное полное освобождение реакционной смеси от углекислого газа (остатки CO₂ понижают каталитическую активность системы MOH/ДМСО).

В 2010 году в работе [58] сообщено о трехкомпонентной доминореакции 2-тетралона **47**, солянокислого гидроксиламина и ацетилена (Схема 1.2.2.3). Данная реакция протекает региоселективно с образованием [*e*]-изомера.

Схема 1.2.2.3



R = H (41%), CH=CH₂ (75%)

В системе NaOH/ДМСО при температуре 90-100 °С получена смесь невинилированного и винилированного продуктов 4,5дигидробензо[*e*]индолов **48**. При изменении условий реакции: КOH/ДМСО, 110 °С, 3 ч, начальное давление 14 атм, получен селективно *N*-винил-4,5-дигидробензо[*e*]индол **48** с выходом 75%.

Тем же коллективом авторов [59] осуществлен селективный *N*-винил-4,5-дигидробензо[g]индола **49** однореакторный синтез ИЗ 1-тетралона 50 и ацетилена в системе NH₂OH•HCl/KOH/ДМСО без применения вспомогательного основания И. следовательно, без необходимости удаления углекислого газа из реакционной среды (Схема 1.2.2.4). Выход хроматографически очищенного индола 49 составляет 71%. Схема 1.2.2.4



Синтез протекает одном реакторе как типичный В мультикомпонентный процесс, включающий ряд последовательных и параллельных реакций: взаимодействие солянокислого гидроксиламина с КОН, оксимирование кетона 50, винилирование образующегося оксима ацетиленом с последующим домино-превращением О-винилоксима в *NH*-4,5-дигидробензо[g]индол промежуточный И его дальнейшее винилирование (Схема 1.2.2.5).

Схема 1.2.2.5



Новый, простой, селективный метод синтеза *N*-винил-4,5дигидробензо[*g*]индола **49** принципиально расширил перспективы его применения в качестве прекурсора лекарств и мономера для дизайна оптоэлектронных материалов.

Метод синтеза *NH*- и *N*-винилпирролов непосредственно из кетонов и ацетилена в системе NH₂OH•HCl/KOH/ДМСО имеет ряд существенных общее преимуществ: сокращается число реагентов, устраняется вспомогательный реактор для оксимирования в присутствии NaHCO₃, не требуется дегазация реакционной среды (отдувка CO₂), облегчается экстракция целевых продуктов из водного ДМСО за счет эффекта высаливания хлоридом калия, который образуется на стадии оксимирования.

Эти преимущества, по-видимому, обусловлены комбинацией обычного направления синтеза (через винилирование оксима) с двумя другими параллельными реакциями, не свойственными синтезу через готовые кетоксимы (Схема 1.2.2.6). Одна из них – винилирование гидроксиламина с образованием *О*-винилгидроксиламина **А**, который затем оксимирует кетон, приводя к *О*-винилоксиму **Б**, в дальнейшем превращающийся в пиррол.

Схема 1.2.2.6



Другая реакция – перехват ацетиленом промежуточного аддукта B c образованием О-винильного кетона и гидроксиламина его производного Г, дальнейшая дегидратация которого дает О-винилоксим Б Такой (Схема 1.2.2.7). перехват может быть предпочтительнее винилирования соответствующего кетоксима, так как гидроксильная группа в нем связана с менее электроотрицательным атомом азота, чем атом азота в кетоксиме.

Схема 1.2.2.7



Из кетонов (кетоксимов) **51**, не имеющих метиленовой или метильной группы в α-положении к оксимной функции, и ацетилена можно получить *3H*-пирролы **52**, образующиеся в результате 1,3-прототропной и [3,3]-сигматропной перегруппировок *O*-винилоксимов и последующей циклизации промежуточного иминоальдегида [60] (Схема 1.2.2.8).

Схема 1.2.2.8



Интермедиаты синтеза пирролов из кетонов (кетоксимов) и ацетилена – О-винилоксимы и ЗН-пирролы – выделены и охарактеризованы.

Разработан [61] одностадийный синтез арилпирролов **53**, **54** из кетоксимов **55**, легко получаемых из соответствующих кетонов, и карбида кальция в системе КОН/ДМСО/18-краун-6/H₂O (2 моль%), (100 °C, 15 ч) (Схема 1.2.2.9).

Схема 1.2.2.9



 R^{1} = Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-(пиридин-2-ил)-C₆H₄, 4-Ph-C₆H₄, 1-нафтил; R^{2} = H, Me

Авторами предложен следующий механизм реакции (Схема 1.2.2.10). В присутствии воды происходит гидролиз карбида кальция с образованием Формирование пиррола 53 происходит по известному ацетилена. механизму (реакция Трофимова), который включает в себя образование Овинилоксима. изомеризующегося В О-винилгидроксиламин **56**. В дальнейшем енамин 56 в результате [3,3]-сигматропной перегруппировки, превращается в енол-имин 57, циклизующийся в соответствующий пиррол 53. Пирролы 53 практически во всех случаях образуются селективно. Исключение составляет 4-метоксиацетофеноноксим и пропиофеноноксим, реакция которых с карбидом кальция помимо целевых пирролов дает 2% соответствующие *N*-винилпирролы также с выходом 5 И соответственно.

Схема 1.2.2.10



В этой же работе описан одностадийный метод синтеза 2-фенилпиррола **58** (выход 56%) из ацетофенона и карбида кальция. Ацетофеноноксим образуется в данном случае *in situ* из кетона и гидроксиламина в присутствии NaHCO₃ (Схема 1.2.2.11).

Схема 1.2.2.11



О-Аллилоксимы **59**, образующиеся из кетонов **60** и аллил гидроксиламина **61**, в присутствии иридиевого катализатора ([(cod)IrCl]₂, 5 моль %), AgOTf (10 моль %) и NaBH₄ или LiAlH₄ (10 моль %) изомеризуются (ТГФ, 75 °C, 18 ч) в *О*-винилоксимы **62** [62-63] (Схема

1.2.2.12). Далее, в зависимости от природы заместителя в α-положении или условий реакции *О*-винилоксимы **62** могут претерпевать либо [3,3]сигматропную перегруппировку с последующей циклизацией Пааля-Кнорра в 2,3,4-замещенные пирролы **63** [62-63], либо (когда енолизация невозможна) сначала происходит [1,3]-перегруппировка, а затем енолизация и циклизация в 2,3,5-замещенные пирролы **64** [63] (Схема 1.2.2.12).

Схема 1.2.2.12



R¹= Me, CN, Ph, пиридил, 4-MeO-C₆H₄, 2-MeO-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-CF₃-C₆H₄; R²= H, Me, *t*-Bu, CO₂Et, Ph, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 3-CF₃-C₆H₄, 4-CO₂Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 2-фурил

Таким образом, реакция кетонов (кетоксимов) с ацетиленом в суперосновной системе обеспечивает простой путь к получению *NH-* и *N*винилпирролов. В ходе исследований реакция Трофимова, основанная на дешевых и доступных реагентах (кетоны и ацетилен), показала себя удобным инструментом для построения пиррольного кольца.

1.2.3. Синтез пирролов из кетоксимов и активированных ацетиленов

В синтезе пирролов участвуют и замещенные ацетилены, так группой исследоватей из Санкт-Пертербурга под руководством П. С. Лобанова разработан направленный синтез 2-ациламинопирролов **65** [64] (Схема 1.2.3.1). Показано, что *О*-виниламидоксим **66** образуется при присоединении амидоксима **67** к ацетилену **68** в присутствии Et₃N. Далее происходит таутомерная изомеризация в интермедиат **A**, который в результате [3,3]-сигматропной перегруппировки переходит в дикетон **Б**. Миграция ацильной группы к атому азота приводит к интермедиату **B**, самопроизвольно циклизующийся в пиррол **65**.





О-Винилоксимы **69** – интермедиаты в синтезе пирролов **70** – получены из оксимов **71** и ацетилен карбоксилатов **72** в присутствии Ph₃PAuCl [65]. Циклизация *О*-винилоксимов в пирролы протекает в соответствии с нижеприведенной схемой 1.2.3.2: 1,3-прототропный сдвиг, [3,3]-сигматропная перегуппировка, внутримолекулярная циклизация с отщеплением воды (Схема 1.2.3.2).



1. Ph₃PAuCl, AgBF_{4,} ДАБКО, 20-25 °C, 12 ч, 51-89% 2. PhPAuCl, AgOTf, толуол, 100 °C, 12 ч, 22-88%

 R^{1} = Et, Pr, Ph, 4,3-NO₂-C₆H₃, 4-MeO-C₆H₄, 4-F-C₆H₄ R^{2} = H, гексил, Ph; R^{3} = CO₂Me, CO₂Et; R^{4} = Me, Et, CO₂Me, CO₂Et ДАБКО-1,4-диазабицикло[2.2.2]октан

Реакции оксимов **73** с диметилацетилендикарбоксилатом **22** протекают в присутствии трифлата европия [66] (Схема 1.2.3.3). И в этом случае реакция протекает через *О*-винилоксим, трансформирующийся в пиррол **74**.

Схема 1.2.3.3



R¹= Ph, 4-F-C₆H₄, 2-фурил, 2-тиенил, 1-нафтил, циклогексил; R²= H, Me

Функционализированные ди-, три- и тетразамещенные пирролы 75 получены нуклеофильным присоединением оксимов 76 к ацетиленкарбоксилатам 77 и дальнейшей термической перегруппировкой (в условиях микроволновой активации) образующихся *О*-винилоксимов **А** в пирролы 75 [67] (Схема 1.2.3.4). Авторами также для синтеза пирролов 75 использован одностадийный подход, особенностью которого является микроволновая активация первой стадии реакции при 80 °C в течение 10 мин и дальнейшее повышение температуры до 170 °C.



ДАБКО, МW, толуол, (1) 5-10 мин, 80 °C; (2) 45 мин, 170 °C

 R^1 = H, CO₂Me; R^2 = CO₂Me, CO₂Et; R^3 = Ph, 4-Boc-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄; R^4 = CO₂Me, CO₂Et ДМАП - 4-диметиламинопиридин; ДАБКО - 1,4-диазобицикло[2.2.2]октан

Взаимодействием ацетата оксима **78** с диметилацетилендикарбоксилатом **22** в присутствии катализатора (CuCl 10 моль %, добавка Na₂SO₃) получены замещенные пирролы **79** [68] (Схема 1.2.3.5).

Схема 1.2.3.5



Таким образом, в основном реакции ацетиленкарбоксилатов с различными оксимами приводят к ди-, три- и тетразамещенным пирролам.

1.2.4. Синтез пирролов внутримолекулярной циклизацией производных кетоксимов

Реакции внутримолекулярной циклизации при которых возможно образование пяти- и шестичленных циклов описаны в работе [69]. Синтез пирролов **80** из α-диазооксимных эфиров **81**. На основании проведенных исследований найдены условия селективного образования пирролов **80** без вероятных в данном случае *2H*-пирролов **82** и пиридинов **83**, предложен механизм реакции. По мнению авторов, реакция начинается с образования карбеноида **A**. Далее следует его перегруппировка в винилазирин **Б**,

последующая изомеризация и прототропный сдвиг приводит к целевым пирролам **80** (Схема 1.2.4.1).

Схема 1.2.4.1



 R^1 = Ph, 4-MeO-C₆H₄, C₆H₁₀, 2-фурил; R^2 = Me, Et, 4-Br-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, циклогексил

О-Фенилоксим **84**, легко образующийся при оксимировании аддукта этинилциклогексана и метилвинилкетона, при нагревании (160 °C, 15 мин) в толуоле в условиях микроволновой активации циклизуется в пиррол **85** с выходом 72% [70] (Схема 1.2.4.2).

Схема 1.2.4.2



О-Метилоксимы **86**, имеющие в качестве заместителя алкинил- α диазоацетатный фрагмент, в результате каскадной реакции превращаются в мультизамещенные пирролы **87** с высокими выходами [71] (Схема 1.2.4.3). По мнению авторов, ключевым интермедиатом синтеза является γ -иминокарбен **A**, который генерируется из **86**. Далее следует внедрение γ -иминокарбена **A** по связи N-O с образованием интермедиата **Б**, отщепление метанола (интермедиат **B**) и алкоголиз **Г**.

Схема 1.2.4.3



4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 1-нафтил

Разработан эффективный атом-экономный подход к синтезу *N*замещенных пирролов **88** сложной каталитической системой (Au, Ag) в реакции оксимов 2-(1-алкинил)-алк-2-ен-1-онов **89** с различными нуклеофилами [72] (Схема 1.2.4.4). Нуклеофил в данном случае присоединяется по двойной связи винилацетиленового фрагмента.

Схема 1.2.4.4



индол

Аналогичная катализируемая AuCl реакция алкинилоксимов **90** с бензиловым спиртом протекает с присоединением бензилового спирта по циклопропановому циклу и образованием соответствующих 1-метокси-2-метил-3-[2-бензилокси)этил]пирролов **91** [73] (Схема 1.2.4.5).

Схема 1.2.4.5



 $R^1 = H, n$ -Bu, Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄; $R^2 = c$ -Pr, n-Bu, Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 1-циклогексенил, 1-нафтил

Z-Изомеры алкинилкетоксимов **92** в присутствии катализатора на основе золота [Au(IMes)OTf (5 моль %)] циклизуются в изоиндолы **93** [74] (Схема 1.2.4.6), в то время как их *E*-изомеры **94** в аналогичных условиях превращаются в изохинолин-*N*-оксиды **95** (Схема 1.2.4.7).

Схема 1.2.4.6



 R^{1} = Me, *n*-Pr, Ph; R^{2} = Me, *n*-Bu, 1-циклогексенил, Ph

Схема 1.2.4.7



R¹= Me, *n*-Pr, Ph; R²= Me, *n*-Bu, 1-циклогексенил, Ph

N-алкилизоиндолы **96**, в этой же работе, получены циклизацией нитронов **97** в присутствии катализатора на основе золота [Au(IPr)OTf (5 моль %)] (Схема 1.2.4.8).

Схема 1.2.4.8



Описан [75] синтез пирролов **98** из алкинилоксимов по реакции Хека (Схема 1.2.4.9). Субстраты для этой реакции получены обработкой оксимов **99** триэтиламином и пентафторбензоилхлоридом (C₆F₅COCl). *О*-Пентафторбензоильная группа выбрана из-за ее способности ингибировать перегруппировку Бекмана.



синтеза 100 Разработан [76] способ 2-ацилпирролов ИЗ алкинилоксимов 101 присутствии 3 ΤΕΜΠΟ (2,2,6,6-В ЭКВ. тетраметилпиперидин-1-ил-оксил) в условиях микроволновой активации (Схема 1.2.4.10). Первой стадией этой реакции, по мнению авторов, является образование иминильного радикала А, который в условиях реакции претерпевает 5-экзо-диг-циклизацию в радикал Б. Последний перехватывается ТЕМПО и превращается в интермедиат В. Последующие изомеризация и фрагментация завершают процесс образования пирролов 100.



R¹= Me, Et, Ph; R²= H, Me; R³= H, Me; R⁴= Me, Bu, OBn ТЕМПО - 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил-оксил

Таким образом реакции внутримолекулярной циклизации с использованием катализаторов, либо микроволновой активации приводят к замещенным пирролам.

1.3. Синтез пирролов из дикарбонильных соединений 1.3.1. Синтез пирролов из 1,2-дикарбонильных соединений

Трехкомпонентная реакция 1,2-дикетонов **102**, 2-аминопиридина **103** и алкинов **104** в присутствии родиевого катализатора и ацетата меди (как окислителя) приводит к циклопента[*b*]пирролам **105** [77] (Схема 1.3.1.1).

Схема 1.3.1.1

В данном случае на первой стадии реакции 2-аминопиридин реагирует с дикетоном образуя енамин **106**, который далее превращается (с потерей протона) в шестичленный металлоцикл **107**, реагирующий с алкином. Подтверждением такого пути реакции служит синтез пирролов **105** из енаминов **106** и алкинов (Схема 1.3.1.2).

Схема 1.3.1.2



Тетразамещенные *NH*-пирролы **108** с выходами до 80% получены [78] из α-дикетонов **109**, ацетата аммония, диметилацетилендикарбоксилата (ДМАД) **22** в присутствии трифенилфосфина (Схема 1.3.1.3).

Схема 1.3.1.3



Маршрут реакции включает первоначальное генерирование (из Ph₃P и ДМАД) цвиттер-ионного интермедиата **A**, который далее нейтрализуется протоном из ацетата аммония с образованием катиона **Б**. Атака молекулой аммиака интермедиата **Б** приводит к фосфорану **B**. Далее следует

присоединение фосфорана **В** атомом азота к α-дикетону **109**, внутримолекулярная реакция Виттига и 1,5-прототропный сдвиг в интермедиате **Г** (Схема 1.3.1.4).



1.3.2. Синтез пирролов из 1,3-дикарбонильных соединений

Различные 1,3-дикарбонильные соединения могут участвовать в синтезе пирролов по реакции Кнорра. 2,4-Диметилпиррол 110 - важный интермедиат в синтезе флуоресцентных красителей типа BODIPY получен из 1,3-дикетонов 111 в одну препаративную стадию, включающую восстановление оксимирование, И циклизацию В эфиры пирролдикарбоновых кислот, которые гидролизуются затем И декарбоксилируются в целевой пиррол 110 [79] (Схема 1.3.2.1).

Схема 1.3.2.1


Прекурсоры билирубина – пирролы **112** – получены с выходом 42-60% из дикетонов **113** и диэтилоксиминомалоната [80-82] (Схема 1.3.2.2). Схема 1.3.2.2



Описана [83] тандемная реакция 1,3-дикетонов **115**, пропаргиловых спиртов **116** и первичных аминов **117** в присутствии InCl₃ (Схема 1.3.2.3), приводящая к полизамещенным пирролам **114**.

Схема 1.3.2.3



 R^{1} = Me, EtO; R^{2} = Me, OEt, OC(CH₃)₂, 4-Cl-C₆H₄; R^{3} = Ph, 4-MeO-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-CN-C₆H₄, 2-тиенил; R^{4} = Me, Ph, TMS, *n*-Bu; R^{5} = Ph, 4-Me-C₆H₄, 2-MeO-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄

При использовании в качестве аминной компоненты этой реакции ацетата аммония получены *NH*-пирролы **118** с выходами до 65% (Схема 1.3.2.4).

Схема 1.3.2.4



La(OTf)₃-Катализируемая реакция пропаргил-β-кетоэфиров **119** с аминами при микроволновом облучении в результате последовательных

стадий (конденсация, алкин азациклизация и изомеризация) приводит к 2арилтетразамещенным пирролам **120** [84] (Схема 1.3.2.5).

Схема 1.3.2.5



Пиррол **121** с выходом 49% получен в условиях реакции Гляйзера из дикетона **122** и хлористого аммония. Его неожиданное образование, по-видимому, является результатом присоединения аминогруппы по одной из карбонильных групп дикетона **122**, последующей катализируемой CuCl внутримолекулярной атаки аминогруппы на тройную связь, циклизации и изомеризации [85] (Схема 1.3.2.6).

Схема 1.3.2.6



Реакция [3+2] циклоприсоединения первичных пропаргиламинов **123** с α,α-диацетилкетендитиоацеталями **124** использована для направленного синтеза 2,3,4-тризамещенных пирролов **125** [86] (Схема 1.3.2.7). Реакционная последовательность включает селективное образование N,S-ацетального интермедиата **A** (продукта присоединения-отщепления

пропаргиламина к дикетонам 124), таутомеризацию интермедиата A с последующей 5-*экзо-диг*-циклизацией, деацилирование и последующую изомеризацию в метиленпирролине **Б**. Реакция осуществляется в ДМФА (60 °C) или в воде (100 °C) без основания.

Схема 1.3.2.7



 R^{1} = Me, Et, Ph; R^{2} = Me, Et, Ph, 2-Cl-C₆H₄-NH, 4-Cl-C₆H₄-NH, 4-MeO-C₆H₄-NH, 2-MeO-C₆H₄-NH, 2-MeO-C₆H₄-NH; 2,4-Me₂-C₆H₃-NH; R^{3} = H, Ph

Если реакцию проводить со вторичными аминами (Nметилпропаргиламин) в присутствии K_2CO_3 в водном диметилформамиде (ДМФА) или при кипячении в воде [87], то вместо ацильной группы отщепляется вторая молекула EtSH и образуются 1,2,3,4-тетразамещенные пирролы **126** (Схема 1.3.2.8).

Схема 1.3.2.8



 R^{1} = Me, Et, Ph; R^{2} = Me, Et, EtO

Аналогично реагируют с пропаргиламином некоторые 3-(этилтио(арил)метилен)пентан-2,4-дионы **127** (Схема 1.3.2.9).

Схема 1.3.2.9



Таким образом, различные 1,3-дикетоны с соединениями, содержащими аминные компоненты приводят к замещенным пирролам.

1.3.3. Синтез пирролов из 1,4-дикарбонильных соединений

В литературе самый известный синтез пирролов – это синтез пирролов по реакции Пааля-Кнорра, открытой в 1884 году. В классическом варианте синтез по этой реакции включает конденсацию амина с 1,4дикарбонильными соединениями [88]. Из-за простоты и доступности 1,4дикарбонильных соединений, синтез пирролов по Паалю-Кнорру привлекает внимание химиков синтетиков и в настоящее время.

Например, по этой реакции осуществлен синтез замещенных пирролов **129** из 1,4-дикетонов **130** и аммиака [89] (Схема 1.3.3.1). Реакция проходит в реакторе Teflon AF-2400 «tube-in-tube», где внутри подается порциями газообразный NH₃, а снаружи циркулирует жидкость.

Схема 1.3.3.1



Авторами описан [90] атом-экономный синтез 2,5-дизамещенных пирролов 131 реакцией 1,4-дикетонов 132 с водным аммиаком или

аминами (Схема 1.3.3.2). Синтез осуществляется при комнатной температуре без использования растворителя и катализатора.

Схема 1.3.3.2



 R^{1} = Me, Ph; R^{2} = H, алкил, Bn, Ph, Ph(NH)₂, алкил-NH₂

Коллектив авторов [91] под руководством Mori Miwako предложил для синтеза пирролов **133** использовать реакцию 1,4-дикарбонильных соединений с молекулярным азотом в качестве аминной комноненты. Фиксация молекулярного азота осуществляется азот-титановым комплексом **A**, образующимся при пропускании (20-25 °C, 12 ч) азота через раствор TiCl₄ или TiCl₃ (1 экв.), Li (10 экв.) и TMSCl (10 экв.) в TГФ (Схема 1.3.3.4).

Схема 1.3.3.4



 R^{1} = Me, CH₂Ph, C₄H₄Ph, C₃H₆CO₂Et, (CH₂)₄, (CH₂)₅; R^{2} = H, Me, Ph

Этот же комплекс A был использован для синтеза производных тетрагидроиндола 134 из кетоалкинов 135. В данном случае для синтеза тетрагидроиндола 134 с $R^1 = H$, $R^2 = CO_2Me$ с выходом 90% необходимо кипячение в течение 17 ч. Если же использовать комплекс на основе Ti(OPr-*i*)₄, то тетрагидроиндол 134 с выходом 82% образуется при комнатной температуре (20-25 °C) за 50 мин (Схема 1.3.3.5).



R¹= H, R²= CO₂Me 1)комплекс **A**, TiCl₄, Li, TMSCl; кипячение, 17 ч, 90 % 2) комплекс **A**, Ti(OPr-*i*)₄, Li, TMSCl; 20-25 °C, 50 мин, 82 %

Полизамещенные пирролы **136** [92] образуются в результате катализируемой AuCl тандемной реакции 1-(1-гидрокси-3-фенилпроп-2-ин-1-ил)циклобутанола **137** с аминами или NH₄OAc (Схема 1.3.3.6).

Схема 1.3.3.6



Механизм этой реакции, предложенный авторами, представлен на схеме 1.3.3.7. 1-(1-Гидрокси-3-фенилпроп-2-ин-1-ил)циклобутанол **138** в присутствии кислой каталитической системы подвергается перегруппировке Мейера-Шустера в α,β-ненасыщенный кетон **A**, в котором под действием Au(I) происходит 1,2-миграция протона с образованием 1,4-дикетона **Б**. Завершающей стадией этого процесса является реакция циклизации по Пааля-Кнорру с образованием целевых продуктов реакции **139**.

Схема 1.3.3.7



В результате трехкомпонентной реакции конденсации арилгликолиевых гидратов 140, ацетилацетона 141 или ацетоуксусного эфира и галогензамещенных анилинов при кипячении в метаноле [93] образуются тетразамещённые пирролы 142 (Схема 1.3.3.8). Механизм реакции включает образование на начальной стадии гидроксикетона A, реакция которого с ароматическим амином приводит к полуаминалю Б. Последующая циклизация Пааля-Кнорра в гидроксипирролин B, его дегидратация и 1,4-присоединение второй молекулы анилина завершает сборку пиррола 142.

Схема 1.3.3.8



 R^{1} = Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-Et-C₆H₄, 3-F-C₆H₄; R^{2} = Me, EtO; R^{3} = 2-Cl-C₆H₄, 2-Br-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 2-I-C₆H₄, 2-Br-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 2-I-C₆H₄, 2-Br-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 2-I-C₆H₄, 2-Br-C₆H₄, 2-Br-C₆H₄,

Восстановительное никель-катализируемое сочетание енонов или еналей 143 с алкинами 144 с последующим окислительным олефиновым

расщеплением интермедиата **A** и циклизацией Пааля-Кнорра 1,4-дикарбонильного соединения **145** приводит к широкому ряду пирролов **146** с выходами до 99% [94] (Схема 1.3.3.9). Данный метод позволяет получить 2,3-, 2,4-, 1,2,3-, 1,2,4-, 2,3,5- и 1,2,3,5-замещенные пирролы.





Таким образом, реакция Пааля-Кнорра широко применяется для синтеза замещенных пирролов с использованием различных 1,4дикарбонильных соединений.

Заключение к главе 1

Приведенный в обзоре материал свидетельствует о значительных успехах, достигнутых в области синтеза пирролов из карбонильных соединений за последнее десятилетие. Наряду с совершенствованием известных методов синтеза, основанных на реакциях дикарбонильных соединений с аминами, ведется поиск новых препаративных реакций, позволяющих получать пирролы из более доступных исходных веществ. В частности, активно разрабатывается реакция кетонов (через кетоксимы) с ацетиленом в системе КОН/ДМСО.

ГЛАВА 2. ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРРОЛЫ НА ОСНОВЕ КЕТОНОВ И ДИГАЛОГЕНЭТАНОВ: СИНТЕЗ И АСПЕКТЫ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ (Обсуждение результатов)

2.1. Исследование перспектив использования дигалогенэтанов в качестве синтетических эквивалентов ацетилена в селективном синтезе пирролов по реакции Трофимова

Как следует из литературного обзора, 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 тоже время, применение газообразного ацетилена в органическом синтезе не всегда целесообразно, особенно при необходимости укрупнения синтеза до промышленных масштабов, так как:

 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, траснпортировке и эксплуатации.

Особенно серьезным недостатком для процессов, протекающих с участием газообразного ацетилена, 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) [95].

46

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

Возможность использования в реакции Трофимова дигалогенэтанов, как синтетических эквивалентов ацетилена, исследовалась еще более 30 лет назад [96-98] (Схема 2.1.1).

Схема 2.1.1



Однако, тогда авторы столкнулись с самым главным препятствием, возникающим при взаимодействии кетоксимов с дигалогенэтанами – образованием диэфира кетоксимов **A** (Схема 2.1.2). Отделить такой диэфир **A** от смеси продуктов практически невозможно.

Схема 2.1.2



Также представляло сложность разделение смесей *NH*- и *N*винилпирролов с хорошими выходами [99-100] (Схема 2.1.1.). Поэтому, несмотря на некоторые положительные результаты, эти работы не получили продолжения. Нами предпринята попытка усовершенствовать данный подход к синтезу замещенных пирролов, сделав его практически значимым.

2.1.1. Однореакторный синтез пирролов из кетонов, гидроксиламина и 1,2-дихлорэтана в системе КОН/ДМСО

Цель данной диссертационной работы – объединить два подхода к синтезу пирролов. Во-первых, использовать в реакции кетоны, как доступные коммерческие продукты, вместо кетоксимов (в предлагаемом нами методе кетоксим образуется в ходе реакции – *in situ*). Во-вторых, использовать дигалогенэтаны в качестве синтетических эквивалентов ацетилена. Результаты разработки метода синтеза пирролов **За-м** непосредственно из кетонов **5а-м** и 1,2-дихлорэтана в системе NH₂OH•HCl/KOH/ДМСО приведены ниже [101] (Схема 2.1.1.1, Таблица. 2).

Схема 2.1.1.1



Таблица 2

Однореакторный синтез пирролов За-м из кетонов, гидроксиламина и 1,2-

дихлорэтана в системе КОН/ДМСО

N₂	Пиррол 3	Время, ч	Конверсия оксима, %	Выход *, %
a	CH ₃	2	68	48

б	n-Pr n-Bu N H	2	89	95
В		2.5	80	54
Г	Z-H	2.5	62	57
Д	MeO	3	62	58
е		2	67	88
ж	Z-H	2	65 ^a	48
3		2.5	48	21
И		3	76 ⁶	46
к		2.5	18	82
Л		2.5	100 ^в	63
М		4	45	65

*Выход пирролов **За-м** представлен с учетом конверсии оксимов **а** 22% кетона

б 8% *N*-винилпиррола

в 9% *N*-винилпиррола

Экспериментально синтез осуществляли следующим образом. Смесь кетона, солянокислого гидроксиламина (NH₂OH•HCl) и KOH в молярном отношении 1:1:1 в ДМСО перемешивали при 70 °C в течение 30 минут, затем реакционную смесь анализировали методом ГЖХ. На

хроматограмме наблюдали образование оксима (Рисунок 2 исходный кетон; Рисунок 3 полученный оксим).





Рисунок 3. Хроматограмма оксима

К полученному *in situ* кетоксиму добавляли 2,5-х кратный мольный избыток КОН и увеличивали температуру до 120 °C. Далее, при температуре 120 °C прикапывали раствор ДХЭ в 5 мл ДМСО (мольное соотношение кетон:ДХЭ 1:1.6). По истечении некоторого времени прикапывания, проба из реакционной смеси снова закалывалась в хроматограф и наблюдалось образование нового пика, который соответствует *NH*-пирролу (Рисунок 4).



Рисунок 4. Хроматограмма после 2 часов реакции. 1 пик – оксим, 2 пик – *NH*-пиррол.

Время реакции варьировалось от 2 до 4 часов. При появлении на хроматограмме следов *N*-винилпиррола (третий пик) реакцию останавливали, при этом реакционная смесь состоит из *NH*-пиррола (второй пик) и непрореагировавшего оксима (первый пик) (Рисунок 5).



Рисунок 5. Хроматограмма реакционной смеси после 2 часов реакции. 1 пик – оксим, 2 пик – *NH*-пиррол, 3 пик – *N*-винилпиррол.

Затем разбавляли реакционную смесь водой и экстрагировали диэтиловым эфиром, далее эфирный экстракт отмывали от непрореагировавшего оксима 10% водным раствором КОН вплоть до полного удаления оксима в виде оксимата. Количество отмывок от оксима находилось в диапазоне от 10 до 30 экстракций. На рисунках 6 и 7 показано уменышение пика оксима, при этом *NH*-пиррол не вымывался в процессе экстрагирования.



Рисунок 6. Хроматограмма сырого продукта после отмывки оксима. 1 пик – оксим, 2 пик – *NH*-пиррол.



Рисунок 7. Хроматограмма сырого NH-пиррола

Выходы пирролов рассчитаны с учетом конверсии оксима. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией (SiO₂, элюент – CHCl₃) или перекристаллизацией. Полученные пирролы в основном представляют собой окрашенные кристаллы или порошки, которые соотвествуют известным физико-химическим характеристикам. В случае пиррола 3ж в реакционной смеси осталось 22% кетона, что свидетельствует о низкой скорости оксимирования, обусловленной объемным заместителем в кетоне. Высокая скорость винилирования была замечена в случае соединений **5и** (8% *N*-винилпиррола) и **5л** (9% *N*-винилпиррола).

Мы предполагаем, что в данном случае реакция идет через нуклеофильное замещение атома хлора в ДХЭ оксимат-анионом с образованием *О*-(2-хлорэтил)оксима **A**, который в дальнейшем дегидрохлорируется в *О*-винилоксим **Б** (Схема 2.1.1.2).

Схема 2.1.1.2



Кроме того, параллельно может идти винилирование кетоксимов **1** винилхлоридом или ацетиленом, как продуктами дегидрохлорирования дихлорэтана (Схема 2.1.1.3).

Схема 2.1.1.3

$$Cf \xrightarrow{Cl} + KOH \xrightarrow{AMCO} Cf \xrightarrow{KOH} HC \equiv CH$$

$$R^{2} \xrightarrow{KOH} OH \xrightarrow{Cf} \mu_{JN} HC \equiv CH$$

$$F \xrightarrow{R} \xrightarrow{L} F$$

Образование пиррола **3** из *О*-винилоксима **Б** по классическому варианту реакции Трофимова осуществляется через 3,3-сигматропную перегруппировку с последующей дегидратацией и ароматизацией системы (Схема 2.1.1.4).

Схема 2.1.1.4



В отличие от ранних работ, основные изменения предложенного нами метода синтеза пирролов позволяют предотвратить перечисленные в разделе **2.1** побочные реакции и заключаются в следующем: (I) в реакциях используются кетоны вместо оксимов; (II) дозирование 1,2-дихлорэтана (контроль за ходом реакции осуществляли методом ГЖХ) [100]; (III) значительное снижение загрузок КОН (3 эквивалента против 7-12 эквивалентов использовавшихся ранее); (IV) меньшее время реакции (в основном 2-2.5 ч вместо 4-11 ч), и конечно, (V) изменение порядка добавления реагентов: дробная подача 1,2-дихлорэтана к полученному *in situ* оксимату (кетон/NH₂OH•HCl/KOH/ДМСО), вместо однократного добавления КОН и 1,2-дихлорэтана в ходе реакции.

Таким образом, нами разработан однореакторный метод синтеза 2- и 2,3-замещенных пирролов с различными алкил-, циклоалкил- и арильными

заместителями на основе реакции кетона, солянокислого гидроксиламина, 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 Nисходные винилпиррола), дешевые соединения, простая экспериментальная методика, подходящая как для лаборатории, так и для дальнейшего масштабирования в промышленности.

2.1.2. Однореакторный синтез пирролов из кетонов, гидроксиламина и 1,2-дибромэтана в системе КОН/ДМСО

Реакционную способность галогеналкана обуславливают поляризуемость, полярность и прочность связи углерод-галоген. Так, энергия связи CH₃-Cl составляет 351 кДж/моль, а CH₃-Br 293 кДж/моль соответсвенно, т.е. связь углерод-хлор намного прочнее, чем углерод-бром. Атом брома является более поляризуемым, таким образом, 1,2дибромэтан может легче и быстрее вступать в реакцию нуклеофильного замещения.

Для исследования границ применимости усовершенствованного нами метода проведена реакция кетонов различного строения **56-г,и,м**, солянокислого гидроксиламина и 1,2-дибромэтана (ДБЭ) в системе КОН/ДМСО [102] (Схема 2.1.2.1, Таблица 3).

Схема 2.1.2.1

$$R^{1}$$

 R^{1}
 R^{1}
 R^{2}
 R^{2}
 R^{2}
 R^{2}
 R^{2}
 R^{2}
 R^{2}
 R^{2}
 R^{1}
 R^{2}
 R^{1}
 R^{2}
 R^{1}
 R^{2}
 R^{1}
 R^{2}
 R^{1}
 R^{2}
 $R^{$

Синтез пирролов **3** из кетонов, гидроксиламина и дибромэтана в системе КОН/ДМСО

№	Пиррол 3	Время, ч	Конверсия оксима, %	Выход*, %
б	n-Pr n-Bu H	2	36	47
В	N _H	2	35	48
Г		3	50	41
И	S S H	2.5	43	22
М		3.5	45	23

*Выход пирролов 36-г,и,м представлен с учетом конверсии оксимов

Реакцию проводили в условиях, идентичным описанным в разделе **2.1.1** (мольное соотношение кетон:NH₂OH•HCl:1,2-дибромэтан:KOH = 1:1:1.6:2.5, 120 °C, 2-3.5 ч). Как следует из таблицы 3, все исследованные кетоны образуют ожидаемые пирролы, хотя и с невысокими выходами (22-48%). При этом конверсия оксимов составляет 35-50% (не вступившие в реакцию кетоны выделялись из реакционной смеси в виде их оксимов).

Синтез проводили в одном реакторе в две препаративные операции. Сначала кетон перемешивали с солянокислым гидроксиламином и КОН в ДМСО при 70 °C в течение 30 минут, затем реакционную смесь нагревали, продолжая перемешивание, до 120 °C и к ней медленно прикапывали 1,2дибромэтан в растворе ДМСО в течение 2-3.5 часов. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ГЖХ. Реакция считается законченной при появлении следов *N*-винилпиррола. После охлаждения смесь нейтрализовали водным раствором NH₄Cl и продукты экстрагировали диэтиловым эфиром. После осушки (K₂CO₃) и удаления экстрагента, сырой продукт анализировали методом ГЖХ. Типичная хроматограмма содержит только два пика - не вступивший в реакцию оксим и образовавшийся пиррол. Пиррол и оксим разделяли колоночной хроматографией (SiO₂, элюент – CHCl₃). Результаты препаративного разделения представлены в Таблице 3.

В данном случае, как и в случае с 1,2-дихлорэтаном, наиболее образования пирролов – перегруппировка вероятный ПУТЬ *O*винилоксимов, образующихся в результате дегидробромирования О-(2бромэтил)-оксима В – продукта нуклеофильного замещения одного атома брома в ДБЭ на оксимат анион (Схема 2.1.2.2). Образовавшийся Овинилоксим перегруппировывается ПО общепринятой схеме: 3.3сигматропная перегруппировка последующей дегидратацией С И ароматизацией системы в пиррол [100] (Схема 2.1.1.4).

Схема 2.1.2.2



Невысокая конверсия кетоксимов при двукратном избытке ДБЭ свидетельствует о том, что в отличие от аналогичного синтеза с 1,2дихлорэтаном, оксимат-анионы В данном случае проигрывают 1,2-дибромэтаном. конкуренцию гидроксид-анионам В реакции С Последний может расходоваться на образование винилбромида, 2бромэтанола, этиленгликоля и ацетилена (Схема 2.1.2.3). Этиленгликоль зафиксирован в реакционных смесях хроматографически, а синтез всегда сопровождается выделением некоторого количества газообразных продуктов.

Схема 2.1.2.3

$$\underset{Br}{\overset{Br}{\longrightarrow}} \xrightarrow{\text{KOH}} = \overset{Br}{\overset{Br}{\longrightarrow}} + \underset{Br}{\overset{OH}{\longrightarrow}} + \underset{HO}{\overset{OH}{\longrightarrow}} + \underset{HC}{\overset{OH}{\longrightarrow}} + \underset{HC}{\overset{OH}{\longrightarrow}} + \underset{HO}{\overset{OH}{\longrightarrow}} + \underset{HO}{\overset{HO}{\longrightarrow}} +$$

Влияние заместителей в кетонах на выход пирролов (Таблица 3) согласуется с предположением, наиболее вероятный путь образования пирролов, как и в случае с 1,2-дихлорэтаном, является нуклеофильное 1,2-дибромэтане замещение атома брома в оксимат-анионом. Действительно, лучшие выходы пирролов получены в случае дибутил кетона 56 и циклогексанона 5в, которые образуют более нуклеофильные оксимат-анионы (по сравнению с кетонами 5г,и,м) за счет большей заместителей карбонильной электронодонорности при группе. Отмечавшееся ранее образование этиленгликолевых эфиров оксимов при проведении реакции кетоксимов с дигалогенэтанами в суперосновных системах [98] в данном случае не наблюдалось.

Несмотря на невысокие выходы целевых продуктов, использование 1,2-дибромэтана в качестве синтетического эквивалента ацетилена для однореакторного синтеза пирролов кетонов ИЗ И солянокислого гидроксиламина может оказаться оправданным, учитывая высокую селективность реакции по NH-пирролам, так как в примере с 1,2дихлорэтаном (использовались кетоны 5и,л) наблюдалось образование значительных количеств *N*-винилпиррола. Кроме того, следует учесть, что в представленной работе 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.

57

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

Особый интерес в синтетическом отношении представляют частично гидрированные бензо[g]индолы, в том числе 4,5-дигидробензо[g]индолы, так как они открывают новые возможности для функционализации бензо[g]индольного остова. Это обусловлено тем, что в отличие от других представителей этого ряда, в 4,5-дигидроизомерах положение 2 обладает высокой и селективной чувствительностью к электрофильной атаке, поскольку по своей химической природе они являются пирролами. Таким образом, открывается путь к труднодоступным 2-функционализированным бензо[g]индолам. В тоже время, методы синтеза 4,5-дигидробензо[g]индолов ограничены и основываются, насколько нам известно, исключительно на реакции оксима 1-тетралона с ацетиленом в суперосновных системах [103] (реакция Трофимова [37-40]).

Показано, что усовершенствованный метод синтеза пирролов по реакции Трофимова может быть направлен также на получение *N*-винилпиррола. Так, осуществлен однореакторный синтез соединений **3м** и **4м** непосредственно из 1-тетралона **5м** и 1,2-дихлорэтана в системе NH₂OH•HCl/KOH/ДМСО. Суммарный выход продуктов составил 88%, соотношение **3м** : **4м** ~ 3:1 (по данным ГЖХ) [104] (Схема 2.1.2.1).

Схема 2.1.3.1



В этих условиях конверсия исходного кетона близка к 90%. Остаток его возвращается в виде оксима, который может быть далее использован для получения соединений **3м** и **4м** по одному из вариантов синтеза пирролов из кетоксимов.

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

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

Основным достоинством реакции Трофимова [40] 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 органическом дальнейшая тонком синтезе И ИХ функционализация значительно расширяет синтетический потенциал и применимость *N*-винилпирролов, а, следовательно, и утилитарность реакции Трофимова.

В лаборатории непредельных гетероатомных соединений Иркутского института химии были созданы различные подходы к функционализации *N*-винилпирролов, одним из которых стала общая высокоэффективная и региоселективная методика синтеза ранее неизвестных *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов как универсальных матриц-синтонов на основе углубленного исследования малоизученной реакции электрофильного замещения атома водорода в пиррольном кольце под действием комплексов ДМФА/РОСІ₃ и ДМФА/(СОСІ)₂.

59

Модификация реакции Вильсмайера-Хаака использованием С системы ДМФА/POCl₃ [105] сделала доступными *N*-винилпиррол-2карбальдегиды (выходы 66-91%), содержащие только ароматические и гетероароматические заместители. В случае *N*-винилпирролов, же донорные (алкильные) заместители, содержащие выходы целевых формилпирролов были значительно ниже (17-56%). Это связано с тем, что ароматические заместители уменьшают чувствительность *N*-винильной группы к электрофильным реагентам. С целью распространения данного подхода к *N*-винилпирролам с донорными заместителями и повышения выхода *N*-винил-2-алкил- и *N*-винил-2,3-диалкилпиррол-2-карбальдегидов, [106] заменили хлорокись фосфора более авторы на мягкие формилирующие агенты. Разработанная методика была распространена на широкий *N*-винилпирролов, содержащих алифатические, ряд циклоалифатические, ароматические, тетрагидронафталиновые, нафталиновые и тиофеновые заместители. Выходы продуктов, содержащие донорные заместители, возросли примерно на 20%. Более того, при формилировании *N*-винилпирролов увеличились выходы С акцепторными заместителями. Установлено, что оксалилхлорид в целом показал лучшие результаты при формилировании *N*-винилпирролов, оказавшись менее агрессивным реагентом по сравнению с POCl₃, активнее PhCOCl, и при этом безопаснее и удобнее в использовании по сравнению с чрезвычайно ядовитым фосгеном (COCl₂).

Таким образом, усовершенствован предложенный ранее метод синтеза *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов. Реакция идет при температуре 20-25 °C и за более короткое время, существенно упростилось ее проведение. Использование оксалилхлорида вместо хлорокиси фосфора позволило значительно уменьшить нежелательные процессы олигомеризации и снятия винильной группы.

N-Винилпиррол-2-карбальдегиды являются высоко реакционноспособными строительными блоками ввиду наличия «якорной» 60

винильной группы в пиррольном кольце, способной вступать в различные реакции присоединения, включая полимеризацию винильной группы. В данной диссертационной работе показаны некоторые аспекты применимости *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов. Последние, включая ранее неизвестные **7е,з,и** получены по разработанной ранее методике в Иркутском институте химии [106] (Схема 2.2.1).

Схема 2.2.1



2.2.1. Этинилирование *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 использующиеся в дизайне лекарственных препаратов, например, для синтеза ингибиторов или модуляторов протеинкиназ [107-108]. Такие соединения являются хорошими строительными блоками для получения противовоспалительных средств, в частности, предназначенных для лечения ревматоидного артроза [108]. Недавно [109] они были запатентованы как исходные соединения построения антагонистов рецептора EDG-1, эффективных для ДЛЯ профилактики и лечения воспалительных процессов и предотвращения

болезней. связанных с аномальным ангиогенезом, гипертензивным церебральным кризом, ишемией головного мозга, болезней, связанных с церебральным злокачественными опухолями, И миокардиальным инфарктами, нефритами, пневмонией, иммунными заболеваниями, болезнью Крона, колитами и хронической диареей. Пропаргиловые спирты были использованы для синтеза циклопентенонов, которые затем широко применяются в качестве синтетических интермедиатов [110]. Также 1-(пиррол-2-ил)-2-пропин-1-олы могут служить интермедиатами для синтеза *мезо*-этинил замещенных борадиазаиндаценовых красителей (BODIPY) [111].

В настоящее время 1-(пиррол-2-ил)-2-пропин-1-олы синтезируют [112-113, 109-110] взаимодействием пирролкарбальдегидов с алкинилмагнийгалогенидами (комплексы Иоцича), так как классическая реакция Фаворского – этинилирование карбонильных соединений ацетиленами в присутствии гидроксида калия – для альдегидов ароматического и гетероароматического ряда считалась неэффективной [114-116]. Лишь недавно сотрудниками лаборатории непредельных гетероатомных соединений Иркутского института химии удалось разработать особую модификацию реакции Фаворского, позволяющую синтезировать вторичные спирты ацетиленовые ИЗ альдегидов ароматического и гетероароматического ряда. Это удалось достичь при проведении реакции в каталитической суспензии КОН/H₂O/ДМСО [117]. При этом снижение основности системы за счет контролируемого добавления воды предотвращало ацетилен-алленовую изомеризацию и последующее превращение образующегося вторичного ацетиленового спирта (Схема 2.2.1.1).

Схема 2.2.1.1

R= Ph, 2-фурил, 2-тиенил, 9-метил-9*Н*-карбазол-3-ил

62

В данной диссертационной работе мы сообщаем, что и эта новая модификация реакции Фаворского [117] оказалась непригодной для этинилирования *NH*-пиррол-2-карбальдегида. В самом деле, в условиях успешного получения вторичных ацетиленовых спиртов из фурфурола и тиофен-2-карбальдегида пиррол-2-карбальдегид не образует ожидаемого пропаргилового спирта и полностью возвращается из реакции. Это, повидимому, можно объяснить внутримолекулярным переносом отрицательного заряда с ионизированного пиррольного фрагмента на карбонильную группу, значительно уменьшающим тем самым ее электрофильность (Схема 2.2.1.2).

Схема 2.2.1.2



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

Это предположение полностью подтвердилось. Действительно, оказалось, что *N*-метилпиррол-2-карбальдегид **8** реагирует с ацетиленом в этих условиях, образуя ожидаемый пропаргиловый спирт **9** с выходом 62% (на вступивший в реакцию альдегид, конверсия которого составляет 50%) [118] (Схема 2.2.1.3).

Схема 2.2.1.3



Реакцию проводили в системе КОН/H₂O/ДМСО (мольное соотношение 1:4.5:11) при атмосферном давлении в токе ацетилена, в интервале температуре от -7 до -5 °C в течение 3 часов. Невступивший в

реакцию *N*-метилпиррол-2-карбальдегид **8** удаляли из реакционной смеси экстракцией гексаном.

Структура 1-(*N*-метилпиррол-2-ил)проп-2-ин-1-ола **9** установлена спектральными методами (¹H, ¹³C, ИК), состав подтверждается с помощью элементного анализа (см. экспериментальную часть).

В ИК 9 спектре 1-(*N*-метилпиррол-2-ил)проп-2-ин-1-ола присутствуют полосы поглощения ОН (3368 см⁻¹), ≡С-Н (3280 см⁻¹) и -С≡С- (2200 см⁻¹) групп. В спектре ЯМР ¹Н присутствуют сигналы протонов пиррольного кольца в виде мультиплетов (6.03-6.61 м.д.), синглет метильной группы (3.79 уширенный м.д.), синглет. соответствующий группе ОН (2.12 м.д.), дублет протона терминальной тройной связи (2.60 м.д.) и дублет группы СНОН (5.45 м.д.). В спектре $\mathbf{M}\mathbf{M}\mathbf{P}^{-13}\mathbf{C}$ соединения 9 присутствуют сигналы атомов углерода пиррольного кольца, атома углерода метильной группы (34.1 м.д.), сигналы углерода тройной связи [73.7 (≡СН) и 82.1 (С≡СН) м.д.] и группы СН (57.5 м.д.).

Далее в реакции были вовлечены *N*-винилпиррол-2-карбальдегиды 7а,в-л. Последние были выбраны для реакции этинилирования по следующим причинам: (I) они легко синтезируются из *N*-винилпирролов, доступных из кетонов или кетоксимов по реакции Трофимова [37, 119-120, 39]; (II) *N*-винилпирролы можно рассматривать как защищенные *NH*пирролы [121-127], поскольку *N*-винильную группу можно легко удалить [128]; (III) винильная группа является электроноакцепторным заместителем по отношению к пиррольному кольцу: она активирует пиррольное кольцо как с помощью индуктивного, так и через р-л механизм сопряжения, что увеличивает электрофильность карбонильной группы; (IV)*N*-винильная группа существенно расширяет реакционную способность, и следовательно, увеличивает потенциальную синтетическую применимость получаемых пропаргиловых спиртов.

После сравнительного анализа доступных литературных данных

64

[129-130] мы обнаружили, что наиболее подходящей каталитической системой является NaOH/EtOH/ДМСО (мольное отношение 1:1.7:14) и диапазон температуры 7-10 °C, что рекомендовано в патенте [130], и является подходящим для эффективного этинилирования *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов **7а,в-л** с ацетиленом [131]. В качестве основания нами был выбран NaOH, так как ранее в Иркутском институте химии было обнаружено, что *N*-винил-4,5-дигидробензо[*g*]индол-2-карбальдегид **7л**, реагируя с фенилацетиленом в суспензии КОН/ДМСО (20 °C, 1.5 ч), образует вместо ожидаемого ацетиленового спирта α,β -ненасыщенный кетон *E*-конфигурации **10л** с выходом 24% [129] (Схема 2.2.1.4).

Схема 2.2.1.4



В оптимальной каталитической системе этанол является необходимым компонентом, так как он гомогенизирует систему и обепечивает контролируемое снижение ее основности [132] (Схема 2.2.1.5, Таблица 4).

Схема 2.2.1.5

$$R^{2}$$

R¹
N 0
7a,в-л + HC≡CH $\xrightarrow{\text{NaOH/EtOH/ДМСO}}$
7-10 °C, 2-4 ч
11a,в-л 53-94%
R¹= H, R²= H (a); R¹-R²= (CH₂)₄ (в); R¹= Ph, R²= H (г);
R¹= 3-MeO-C₆H₄, R²= H (д); R¹= 4-Cl-C₆H₄, R²= H (е);
R¹= 2-нафтил, R²= H (ж); R¹= Ph, R²= Et (3);
R¹= Ph, R²= Ph (и); R¹= 2-тиенил, R²= H (к);
R¹-R²= $\overbrace{{}}$
R¹-R²= $\overbrace{{}}$
(л);

Таблица 4

Этинилирование *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов ацетиленом в системе NaOH/этанол/ДМСО: синтез 1-(*N*-винилпиррол-2-ил)-2-пропин-1-олов

N⁰	1-(<i>N</i> -винилпиррол-2-ил)-2-пропин- 1-олы 11	Время, ч	Выход, %
a	OH OH	2	68
В	OH OH	4	63
Г	OH OH	2.5	53
д	MeO N OH	4	94
e	CI OH	4	67
ж	OH OH	2.5	66
3	Me N OH	3	55
И		2.5	61
к		3.5	66

Л	OH OH	3	60
---	-------	---	----

Экспериментально реакцию осуществляли следующим образом: при атмосферном давлении пропускали ацетилен (предварительно очищенный), снижали температуру с 20-25 °C до 7-10 °C, к полученной каталитической системе NaOH/EtOH/ДМСО прикапывали раствор Nвинилпиррол-2-карбальдегида 7а, в-л. За ходом реакции следили методом ГЖХ. Помимо исходного соединения пиков И целевого спирта, посторонних пиков на хроматограмме мы не наблюдали. Конверсия исходных реагентов во всех случаях равна 100%. Выходы полученных 1-(*N*-винилпиррол-2-ил)-2-пропин-1-олов **11**, как видно, из таблицы 4, варьируются в широком диапазоне от 53 до 94%. И зависят 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. Как видно из таблицы 4, реакция толерантна к широкому спектру *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов с ароматическими, гетероароматическими конденсированными ароматическими И 2,3-незамещенному *N*-винилпиррол-2заместителями, также а карбальдегиду.

По агрегатному состоянию полученные 1-(*N*-винилпиррол-2ил)проп-2-ин-1-олы **11а,в-л** являются маслами, которые подвергались очистке методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан:диэтиловый эфир, 2:1). Структура 1-(*N*-винилпиррол-2-ил)проп-2-ин-1-олов **11а,в-л** установлена спектральными методами и состав подтверждается с помощью элементного анализа (см. экспериментальную часть). Так, в ИК спектрах 1-(*N*-винилпиррол-2-ил)проп-2-ин-1-олов **11а,в-л** присутствуют полосы поглощения ОН (3347-3429 см⁻¹), \equiv C–H (3287-3300 см⁻¹) и –C \equiv C– (2119-2246 см⁻¹) и CH=CH₂ (1639-1643 см⁻¹) групп. В спектрах ЯМР ¹H присутствуют сигналы протонов, соответствующей ОН группе (уш.с., 2.01-2.38 м.д.), протоны терминальной тройной связи \equiv C–<u>H</u> (д., 2.57-2.71 м.д.), С<u>Н</u>ОН группы (д., 5.43-5.62 м.д.), набор сигналов, соответствующий протонам винильной группы: H_A (д., 4.77-5.24 м.д.), H_B (д., 5.07-5.53 м.д.) и H_X (кв., 6.71-7.25 м.д.), сигналы протонов пиррольного кольца, а также сигналы протов заместителей в положениях 4 и 5 пиррольного кольца (Таблица 5).

Таблица 5

Химические сдвиги ЯМР ¹Н протонов 1-(*N*-винилпиррол-2-ил)проп-2-ин-1-олов **11а,в-л** (δ, м.д.)



N⁰	1-(<i>N</i> -винилпиррол-2- ил)проп-2-ин-1-ол 11	ОН	≡C- <u>H</u>	С <u>Н</u> ОН	H _A	H _B	H _X
a	$R^1=H, R^2=H$	2.28	2.66	5.54	4.77	5.18	7.25
В	$R^1-R^2=(CH_2)_4$	2.01	2.57	5.45	4.90	5.16	6.96
Г	R^1 =Ph, R^2 =H	2.22	2.61	5.50	5.04	5.28	6.83
Д	R^1 =3-MeO-C ₆ H ₄ , R^2 =H	2.32	2.67	5.55	5.11	5.36	6.89
e	$R^1 = 4 - Cl - C_6H_4, R^2 = H$	2.26	2.65	5.51	5.10	5.28	6.84
ж	R ¹ =2-нафтил, R ² =H	2.29	2.70	5.59	5.12	5.36	6.96
3	R^1 =Ph, R^2 =Et	2.38	2.62	5.50	4.83	5.07	6.71
И	R^1 =Ph, R^2 =Ph	2.31	2.71	5.62	5.02	5.28	6.76
к	R ¹ =2-тиенил, R ² =H	2.19	2.66	5.52	5.21	5.52	6.92
Л	$\mathbf{R}^{1}-\mathbf{R}^{2}={}\overset{\times}{}$	2.29	2.58	5.43	5.24	5.53	7.02

В спектре ЯМР ¹³С 1-(*N*-винилпиррол-2-ил)проп-2-ин-1-олов **11а,в-л** присутствуют сигналы атомов углерода тройной связи [73.7-74.1 м.д. (=<u>C</u>H) и 81.6-82.8 м.д. (<u>C</u>=CH)], группы CH (57.0-57.5 м.д.), атомы углерода винильной группы C-α (130.4-132.2 м.д.) и C-β (99.2-111.4 м.д.), атомов углерода пиррольного кольца, а также сигналы атомов углерода заместителей в положениях 4 и 5 пиррольного кольца (Таблица 6).

Таблица 6

Химические сдвиги ЯМР ¹³С 1-(*N*-винилпиррол-2-ил)проп-2-ин-1-

олов 11а,в-л (δ, м.д.)



N₂	1-(<i>N</i> -винилпиррол-2- ил)проп-2-ин-1-ол 11	СН	≡ <u>C</u> H	<u>С</u> =СН	C-α	C-β
a	$R^1=H, R^2=H$	57.2	74.1	82.1	130.9	99.2
В	$R^1-R^2=(CH_2)_4$	57.5	73.7	82.6	130.4	109.5
Г	$R^1=Ph, R^2=H$	57.4	73.8	82.6	131.3	110.0
Д	$R^1 = 3 - MeO - C_6H_4, R^2 = H$	57.4	73.9	82.6	131.4	110.0
e	$R^1 = 4 - Cl - C_6 H_4, R^2 = H$	57.3	74.0	82.5	131.1	110.7
ж	R ¹ =2-нафтил, R ² =H	57.5	74.0	81.6	131.4	110.3
3	R^1 =Ph, R^2 =Et	57.3	73.8	82.8	131.1	107.6
И	R^1 =Ph, R^2 =Ph	57.4	74.0	82.6	131.0	109.6
к	R ¹ =2-тиенил, R ² =H	57.3	73.9	82.5	131.1	111.4
Л	$\mathbf{R}^{1}-\mathbf{R}^{2}=\overset{\mathbf{R}^{2}}{\overset{\mathbf{R}^{2}}}{\overset{\mathbf{R}^{2}}}{\overset{\mathbf{R}^{2}}}{\overset{\mathbf{R}^{2}}}{\overset{\mathbf{R}^{2}}}{\overset{\mathbf{R}^{2}}}{\overset{\mathbf{R}^{2}}}{\overset{\mathbf{R}^{2}}{\overset{\mathbf{R}^{2}}{\overset{\mathbf{R}^{2}}}{\overset{\mathbf{R}^{2}}{\overset{\mathbf{R}^{2}}}{\overset{\mathbf{R}^{2}}}{\overset{\mathbf{R}^{2}}}{\overset{\mathbf{R}^{2}}}{\overset{\mathbf{R}^{2}}}{\overset{\mathbf{R}^{2}}}{\overset{\mathbf{R}^{2}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}$	57.0	73.7	82.7	132.2	111.4

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 практического использования фармакологически важных 1-(*N*-винилпиррол-2-ил)-2-пропин-1-олов для дизайна сложных пиррольных систем, потенциальных прекурсоров лекарств, высокоэффективных флуорофоров и фотоконвертеров новых поколений для фотоники.

Перспективность синтезированных соединений, как удобных строительных блоков, продемонстрирована нами на примере конденсации вторичного ацетиленового спирта **11**г и 2-фенилпиррола **3**г, приводящей к дипиррометану **12** (2-фенил-5-[1(5-фенил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-пропинил]-*N*-винил-1*H*-пирролу) (Схема 2.2.1.6).

Схема 2.2.1.6



Экспериментально реакция протекает очень просто: при температуре 20-25 °C в присутствии эквимольных количеств CF₃COOH реакционная смесь ацетиленового спирта 11г и *NH*-пиррола 3г перемешивается в течение 24 часов В сухом дихлорметане. Полученный продукт представляет собой коричневый порошок. Структура дипиррометана 12 (2-(5-фенил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-пропинил]-*N*-винил-1*H*-пиррол) фенил-5-[1 установлена спектральными методами (ИК, ЯМР ¹Н, ¹³С) и состав подтверждается элементным анализом (см. экспериментальную часть). Так, в ИК спектре присутствуют полосы поглощения ≡С-Н (3287-3300 см⁻¹), -С≡С- (2119-2246 см⁻¹), СН (2856 см⁻¹), СН=СН₂ (1639-1643 см⁻¹) и NH (3435 см⁻¹) групп. В спектре ЯМР 1 Н присутствует протон группы NH (уш.с., 8.43 м.д.), сигнал протона терминальной тройной связи ≡С-Н (д., 2.50 м.д.), группы СН (д., 5.33 м.д.), набор сигналов, соответствующий протонам винильной группы: H_A (д., 5.06 м.д.), H_B (д., 5.05 м.д.) и H_X (кв., 6.83 м.д.), протоны пиррольных колец, а также сигналы протонов фенильных заместителей. В спектре ЯМР ¹³С дипиррометана **12** присутствуют сигналы атомов углерода тройной связи [71.8 м.д. (\equiv CH) и 82.2 м.д. (<u>C</u>=CH)], группы CH (29.9 м.д.), атомов углерода винильной группы C- α (131.4 м.д.) и C- β (111.3 м.д.), атомов углерода пиррольных колец, а также сигналы атомов углерода фенильных заместителей.

Таким образом, полученный продукт конденсации **12** открывает легкий путь к синтезу разнообразных и до сих пор недоступных дипиррометанов, содержащих в своем составе как ацетиленовую, так и *N*-винильную группы. Также следует отметить, что полученные ацетиленовые спирты содержат в своем составе винильную группу, способную вступать в различные превращения по двойной связи, например реакции присоединения или полимеризации.

2.2.2. Синтез 3-(*N*-винилпиррол-2-ил)акриловых кислот из *N*винилпиррол-2-карбальдегидов

Основное применение реакции Кнёвенагеля относится к синтезу лекарственных препаратов [133], обладающих антимикробной [134], антималярийной [135], противораковой [136] и др. активностями. Продукты конденсации Кнёвенагеля находят свое применение в ионных жидкостях [137], солнечных батареях [138], органических красителях ВОDIPY [139] и др.

Распространение реакции Кнёвенагеля на различные *N*винилпиррол-2-карбальдегиды позволяет открыть новые возможности для получения перспективных лекарственных предшественников.

В данной работе мы впервые осуществили однореакторный синтез соединений **136-д,ж,к,л** на основе реакции Кнёвенагеля непосредственно из малоновой кислоты, *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов **76-д,ж,к,л**,

71

пиперидина и пиридина. Выход полученных акриловых кислот составил от 21 до 94 % (Схема 2.2.2.1, Таблица 7).

Схема 2.2.2.1



Таблица 7

Однореакторный синтез (2*E*)-3-(*N*-винилпиррол-2-ил)акриловых

N⁰	(2 <i>E</i>)-3-(<i>N</i> -винилпиррол-2- ил)акриловая кислота 13	Время реакции, ч	Выход, %
б	<i>n</i> -Pr <i>n</i> -Bu <i>N</i> OH	5	21*
В	OT OH	4.5	70*
Г	C N OH	2.5	94
д	MeO OH	4	85
ж		4	86
К		2	83

кислот 13
*Выход с учетом возвращенного *N*-винилпиррол-2-карбальдегида из реакции (конверсия 66-68%)

Синтез осуществляли следующим образом: в круглодонной колбе с обратным холодильником растворяли малоновую кислоту в сухом пиридине, добавляли раствор *N*-винилпиррол-2-карбальдегида **76-д,ж,к,л** в пиридине и пиперидин. Реакционную смесь нагревали на масляной бане 100-120 °C в течение 2-5 часов до прекращения выделения CO₂. По истечении времени реакционную смесь охлаждали, выливали ее в стакан, содержащий смесь льда и 2н раствор HCl (для удаления пиперидина), отфильтровывали выпавший осадок. Сырой продукт промывали гексаном и сушили в вакууме.

Как следует из таблицы 6, 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 **7г,д,ж,к,л** реакция протекает с высокой конверсией, приводя к целевым акриловым кислотам с выходами 83-94%, тогда как конверсия *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов **76,в** с донорными заместителями невелика и составляет 66-68%. Выходы **136,в** приведены с учетом возращенных из реакции *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов **76,в**.

Согласно классическому варианту механизма, представленному в литературе, реакция протекает следующим образом (Схема 2.2.2.2):

Схема 2.2.2.2



Реакция начинается с депротонирования малоновой кислоты пиперидином, в результате чего образуется карбанион Г, который вступает в альдольную конденсацию с альдегидной группой пиррольного кольца с образованием интермедиата Д. Далее происходит дегидратация и последующее декарбоксилирование с образованием акриловых кислот 13.

На примере *N*-винил-5-фенилпиррол-2-карбальдегида **7**г установлено, что варьирование условий реакции, например, понижение температуры от 100 °C до 20-25 °C, приводит к увеличению времени реакции (8 ч), а также к неполной конверсии исходного альдегида **7**г, (40%). При этом также наблюдается выделение CO₂.

По агрегатному состоянию полученные (2Е)-3-(N-винилпиррол-2ил)акриловые кислоты 13 представляют собой порошкообразные вещества. Структура (2Е)-3-(*N*-винилпиррол-2-ил)акриловых кислот **13** установлена спектральными И состав подтверждается С методами помощью элементного анализа (см. экспериментальную часть). Так, в ИК спектрах акриловых кислот 13 присутствуют полосы поглощения группы ОН (1256-1272 и 3429-3503 см⁻¹), -С=О (1603-1681 см⁻¹) и -С=С- (2119-2246 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹Н присутствуют сигналы протонов группы ОН (уш.с., 11.08-12.16 м.д.), двойной связи -СН=СН- (д., 6.05-7.62 м.д.), набор сигналов, соответствующий протонам винильной группы: Н_А (д., 5.22-5.64 м.д.) Н_в (д., 5.09-5.30 м.д.) и Н_х (кв., 6.80-7.23 м.д.), протоны пиррольного кольца, а также сигналы протонов заместителей в положениях 4 и 5 пиррольного кольца (Таблица 8).

Таблица 8

Химические сдвиги ЯМР ¹Н протонов (2*E*)-3-(*N*-винилпиррол-2ил)акриловых кислот **13б-д,ж,к,л** (δ, м.д.)



Nº	(2 <i>E</i>)-3-(<i>N</i> - винилпиррол-2- ил)акриловая кислота 13	О <u>Н</u>	Н-2 акрил. к-ты	Н-3 акрил. к-ты	H _A	H _B	H _X
б	$R^1 = n$ -Bu, $R^2 = n$ -Pr	11.08	6.10	7.73	5.40	5.20	6.80
В	$R^1-R^2=(CH_2)_4$	11.96	6.05	7.48	5.22	5.09	6.98
Г	R^1 =Ph, R^2 =H	12.14	6.27	7.56	5.46	5.10	7.02
д	R^1 =3-MeO-C ₆ H ₄ , R^2 =H	12.16	6.27	7.56	5.47	5.11	7.02
ж	R ¹ =2-нафтил, R ² =H	12.14	6.31	7.62	5.48	5.13	7.13
к	R ¹ =2-тиенил, R ² =Н	12.10	6.28	7.52	5.61	5.29	7.07
Л	$\mathbf{R}^{1} \cdot \mathbf{R}^{2} = \overset{\mathbf{K}}{\overset{\mathbf{K}}}{\overset{\mathbf{K}}{\overset{\mathbf{K}}}{\overset{\mathbf{K}}}}}}}}}}$	12.06	6.25	7.51	5.64	5.30	7.23

В спектре ЯМР ¹³С (2*E*)-3-(*N*-винилпиррол-2-ил)акриловых кислот **136-д,ж,к,л** присутствуют сигналы атома углерода карбоксильной группы СООН (167.8-173.3 м.д.), сигналы атомов углерода двойной связи –С=С– (112.2-135.6 м.д.), атомы углерода винильной группы С-α (130.1-132.1 м.д.) и С-β (110.0-116.8 м.д.), атомов углерода пиррольного кольца, а также сигналы атомов углерода заместителей в 4-х и 5-х положениях пиррольных 75

Таблица 9

Химические сдвиги ЯМР ¹³С (2*E*)-3-(*N*-винилпиррол-2-ил)акриловых

кислот **13б-д,ж,к,л** (δ, м.д.)



N₂	(2 <i>E</i>)-3-(<i>N</i> - винилпиррол-2- ил)акриловая кислота 136-д,ж,к,л	<u>с</u> оон	-C= <u>C-</u>	- <u>C</u> =C-	C-α	C-β
б	$R^1 = n - Bu, R^2 = n - Pr$	173.3	114.0	135.6	130.4	110.1
В	$R^{1}-R^{2}=(CH_{2})_{4}$	168.4	112.2	132.6	130.1	110.0
Г	$R^1=Ph, R^2=H$	167.9	114.3	132.6	131.4	115.2
Д	R^1 =3-MeO-C ₆ H ₄ , R^2 =H	168.1	114.5	132.7	131.5	115.2
ж	R ¹ =2-нафтил, R ² =H	168.1	114.5	132.7	131.5	115.5
к	R ¹ =2-тиенил, R ² =Н	167.8	114.64	132.3	131.0	116.8
Л	$\mathbf{R}^{1}-\mathbf{R}^{2}=\overset{\mathbf{x}}{\overset{\mathbf{x}}}{\overset{\mathbf{x}}{\overset{\mathbf{x}}{\overset{\mathbf{x}}{\overset{\mathbf{x}}{\overset{\mathbf{x}}{\overset{\mathbf{x}}{\overset{\mathbf{x}}}{\overset{\mathbf{x}}{\overset{\mathbf{x}}{\overset{\mathbf{x}}{\overset{\mathbf{x}}{\overset{\mathbf{x}}{\overset{\mathbf{x}}{\overset{\mathbf{x}}{\overset{\mathbf{x}}{\overset{\mathbf{x}}{\overset{\mathbf{x}}{\overset{\mathbf{x}}}}{\overset{\mathbf{x}}{\overset{\mathbf{x}}{\overset{\mathbf{x}}}{\overset{\mathbf{x}}{\overset{\mathbf{x}}}}}}}}}}$	167.9	113.8	132.1	132.1	115.9

Методом спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, и 2D COSY и NOEZY было обнаружено, что селективно образуется *E*-изомер, о чем свидетельствуют константы спин-спинового взаимодействия между протонами (Рисунок 8).



Рисунок 8. Селективное образование Е-изомера.

Таким образом, нами впервые осуществлен стереоселективный синтез ранее неизвестных (2*E*)-3-(*N*-винилпиррол-2-ил)акриловых кислот

136-д,ж,к,л. Полученные продукты являются перспективными мономерами, строительными блоками для создания высокотехнологичных материалов и перспективными биологически активными веществами, пригодными для применения их и в фармацевтической химии.

ГЛАВА 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДРОБНОСТИ

3.1. Физические методы

ИК спектры соединений получали на двухлучевом спектрометре «Bruker Vertex 70» (интервал 400-4000 см⁻¹) для образцов в тонком слое и в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C записывали на приборе Bruker DPX-400 [рабочая частота 400.13 (¹H), 100.6 (¹³C) МГц]; растворитель CDCl₃, DMSO_{d6}, внутренний стандарт – ГМДС (для ¹H). Контроль за ходом реакций проводили на газожидкостном хроматографе Agilent 6890N Network Gas Chromatograph. Элементный анализ выполнен на анализаторе Flash EA 1112 Series (для C, H, N). Хлор определяли меркуриметрическим титрованием. Температуру плавления синтезированных соединений определяли на приборе PolyTherm A.

Для проведения TCX использовались пластины Silufol («Merk TLC Silica gel 60 F_{254} »). В качестве носителей для колоночной хроматографии использовались Al₂O₃ (нейтральный) и SiO₂ (коммерческие продукты «Merck» и «Alfa») с размером частиц 230-400 меш.

3.2. Исходные реагенты

N-Винилпиррол-2-карбальдегиды синтезированы по методике [106]. *N*-Винилпиррол-2-карбальдегиды **7е,з,и** были синтезированы впервые.

Кетоны **5а-м**, 1,2-дихлорэтан, 1,2-дибромэтан, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидроксиламин солянокислый, хлорид аммония, сульфат магния, карбонат калия, этанол, диметилсульфоксид (ДМСО), газообразный ацетилен, диэтиловый эфир являются коммерческими продуктами. Кетоны **5а-м** и растворители были очищены (перегонка, перекристаллизация). ДМСО использовали с содержанием воды 0.1-0.3 %.

3.3. Синтез пирролов и *N*-винилпирролов реакцией кетонов с дигалогенэтанами

3.3.1. Однореакторный синтез пирролов из кетонов, гидроксиламина и 1,2-дихлорэтана в системе КОН/ДМСО

В трёхгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещали 10 мл ДМСО, 0.780 г (0.012 моль) КОН•0.5 H₂O и 0.840 г (0.012 моль) NH₂OH•HCl. Перемешивали при температуре 20-25 °C в течение 30 минут, затем добавляли раствор кетона 5а-м (0.012 моль) в 5 мл ДМСО, и при 70 °С перемешивали 30 минут (время отсчитывали от точки выхода на 70 °С). Далее добавляли 1.953 г (0.030 моль) КОН•0.5 H₂O, температуру поднимали до 120 °C и начинали прикапывать раствор 1.580 г (0.020 моль) 1,2-дихлорэтана в 5 мл ДМСО. За протеканием реакции следили по ГЖХ. Реакция считается законченной при появлении следов *N*-винилпиррола. После охлаждения реакционную смесь нейтрализовали водным раствором NH₄Cl (10% моль), экстрагировали диэтиловым эфиром (3×30 мл), органический слой промывали 10% водным раствором КОН•0.5 Н₂О 10 30 (количество экстракций варьировалось от до pa₃) (непрореагировавший оксим переводится в оксимат и тем самым удаляется из реакционной среды), сушили над K₂CO₃. После удаления растворителя сырец очищали перекристаллизацией из гексана (или вакуумной перегонкой в случае пиррола 36). Для выделения непрореагировавшего оксима водные экстракты с оксиматом подкисляли водным раствором HCl до pH=7, экстрагировали диэтиловым эфиром (3×30 мл). В случае пирролов За,е,з,к очистку проводили методом колоночной хроматогфии на носителе SiO_2 , элюент – CHCl₃.

2-Метил-1*Н***-пиррол (3а).** Выход 0.149 г, 48% (конверсия 68.1%, 0.36 г возвращенного кетоксима). Темно-желтое масло. Т кип = 76-78 °С (50 мм

79

рт ст). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 2.11$ (м, 3H, CH₃), 5.73 (м, 1H, H-4), 5.92 (м, 1H, H-3), 6.54 (м, 1H, H-2), 7.96 (уш. с, 1H, NH). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 12.3$ (CH₃), 106.4 (С-3), 108.6 (С-4), 117.9 (С-5), 128.3 (С-2). Найдено, %: С, 74.30; H, 8.75; N, 17.33. С₅H₇N (81.12). Вычислено, %: С, 74.03; H, 8.70; N, 17.27. Физико-химические характеристики соответствуют характеристикам, приведенным в работе [140].

2-Бутил-3-пропил-1*H***-пиррол (36).** Выход 1.675 г, 95% (конверсия 89%, 0.19 г возвращенного кетоксима). Оранжевое масло. Т кип = 89-91 °C (1-2 мм рт ст). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 1.04 (м, 6H, CH₃), 1.63 (м, 4H, 2CH₂), 1.55 (м, 2H, CH₂), 2.47 (м, 2H, CH₂), 2.54 (м, 2H, CH₂), 6.02 (м, 1H, H-3), 6.61 (м, 1H, H-2), 7.82 (уш. с, 1H, NH). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 13.9 (CH₃), 15.4 (CH₃), 21.0 (CH₂), 22.0 (CH₂), 23.5 (CH₂), 25.0 (CH₂), 28.8 (CH₂), 107.9 (C-4), 117.6 (C-5), 119.4 (C-3), 128.9 (C-2). Найдено, %: C, 80.03; H, 11.66; N, 8.54. C₁₁H₁₉N (165.28). Вычислено %: C, 79.94; H, 11.59; N, 8.47. Физико-химические характеристики соответствуют характеристикам, приведенным в работе [140].

4,5,6,7-Тетрагидро-1*Н***-индол (3в).** Выход 0.625 г, 54% (конверсия 79.6%, 0.24 г возвращенного кетосима). Розовые кристаллы. Т пл = 51-52 °С. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 1.61 (м, 2H, CH₂-5), 1.72 (м, 2H, CH₂-6), 2.44 (м, 2H, CH₂-4), 2.53 (м, 2H, CH₂-7), 6.00 (м, 1H, H-3), 6.66 (м, 1H, H-2), 7.68 (уш. с, 1H, NH). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 22.6, 22.9, 23.4, 23.9 (C-4, C-6, C-5, C-7), 107.4 (C-3), 115.6 (C-2), 116.8 (C-3a), 126.9 (C-7a). Найдено, %: C, 79.01; H, 9.21; N, 11.47. C₈H₁₁N (121.18). Вычислено, %: C, 79.29; H, 9.15; N, 11.56. Физико-химические характеристики соответствуют характеристикам, приведенным в работе [141].

2-Фенил-1*Н***-пиррол (3г**). Выход 0.605 г, 57% (конверсия 61.8%, 0.55 г возвращенного кетоксима). Розовые кристаллы. Т пл = 126-128 °C. ЯМР ¹Н

(CDCl₃, м.д.): $\delta = 6.31$ (м, 1H, H-4), 6.55 (м, 1H, H-3), 6.84 (м, 1H, H-5), 7.29 (м, 1H, Ph), 7.31 (м, 2H, Ph), 7.46 (м, 2H, Ph), 8.42 (уш. с, 1H, NH). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 106.0$ (C-3), 110.2 (C-4), 118.8 (C-5), 123.9 (C_o), 126.9 (C_p), 128.9 (C_m), 132.1 (C-2), 132.7 (C_i). Найдено, %: C, 83.93; H, 6.40; N, 9.80. С₁₀H₉N (143.19). Вычислено, %: C, 83.88; H, 6.34; N, 9.78. Физикохимические характеристики соответствуют характеристикам, приведенным в работе [142].

2-(4-Метоксифенил)-1*Н***-пиррол (3д).** Выход 0.744 г, 58% (конверсия 61.7%, 0.69 г возвращенного кетоксима). Красные кристаллы. Т пл = 147-148 °C. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 3.71 (м, 3H, OCH₃), 6.24 (м, 1H, H-3), 6.38 (м, 1H, H-4), 6.83 (м, 1H, H-5), 6.94 (м, 2H, Ph), 7.52 (м, 2H, Ph), 8.48 (уш. с, 1H, NH). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 55.3 (CH₃), 106.7 (C-3), 109.2 (C-4), 114.3 (C_m), 120.8 (C-5), 124.6 (C_i), 124.9 (C_o), 131.2 (C-2), 157.0 (C_p). Найдено, %: C, 76.48; H, 6.45; N, 8.12. C₁₁H₁₁NO (173.21). Вычислено, %: C, 76.28; H, 6.40; N, 8.09. Физико-химические характеристики соответствуют характеристикам, приведенным в работе [143].

2-(4-Хлорфенил)-1*Н***-пиррол (3е).** Выход 1.259 г, 88% (конверсия 67.1%, 0.61 г возвращенного кетоксима). Светло-коричневый порошок; Т пл = 137-139 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 6.24$ (м, 1Н, Н-4), 6.53 (м, 1Н, Н-3), 6.84 (м, 1Н, Н-5), 7.29 (м, 2Н, Ph), 7.33 (м, 2Н, Ph), 8.44 (уш. с, 1Н, NH). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 106.5$ (С-3), 110.4 (С-4), 119.3 (С-5), 125.1 (С_o), 129.1 (С_m), 131.1 (С-2), 131.4 (С_i), 131.8 (С_p). Найдено, %: С, 67.92; Н, 4.64; N 7.93. С₁₀Н₈ClN (177.63). Вычислено, %: С, 67.62; Н, 4.54; N, 7.89. Физико-химические характеристики соответствуют характеристикам, приведенным в работе [143].

2-Нафт-2-ил-1*Н***-пиррол (3ж).** Выход 0.728 г, 48% (конверсия 65.3%, 0.77 г возвращенного кетоксима). Розовые кристаллы. Т пл = 152-153 °C. ЯМР

¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 6.21$ (м, 1Н, Н-5), 6.62 (м, 1Н, Н-3), 6.87 (м, 1Н, Н-4), 7.5-8.0 (м, 7Н, Н арил), 8.72 (уш. с, 1Н, NН). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta =$ 106.6 (С-3), 110.5 (С-4), 119.5 (С-2), 121.8-133.5 (10 С арил), 134.3 (С-5). Найдено, %: С, 86.95; Н, 5.70; N, 7.02. С₁₄Н₁₁N (193.25). Вычислено, %: С, 87.01; Н, 5.74; N, 7.25. Физико-химические характеристики соответствуют характеристикам, приведенным в работе [144].

2-Фуран-2-ил-1*Н***-пиррол (33).** Выход 0.160 г, 21% (конверсия 47.7%, 0.69 г возвращенного кетоксима). Серый порошок. Т пл = 43-44 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 6.22$ (м, 1Н, Н-4), 6.34 (м, 1Н, Н-3'), 6.37 (м, 1Н, Н-4'), 6.43 (м, 1Н, H-3), 6.85 (м, 1Н, H-5), 7.34 (м, 1Н, H-5'), 8.58 (уш. с, 1Н, NН). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 102.3$ (C-3'), 105.4 (C-3), 109.8 (C-4), 111.5 (C-4'), 118.2 (C-5), 124.1 (C-2), 140.4 (C-5'), 148.4 (C-2'). Найдено, %: С, 72.27; Н, 5.40; N, 10.60. С₈Н₇NO (133.15). Вычислено, %: С, 72.17; Н, 5.30; N, 10.52. Физико-химические характеристики соответствуют характеристикам, приведенным в работе [145].

2-Тиофен-2-ил-1*Н***-пиррол (3и).** Выход 0.632 г, 46% (конверсия 76.3%, 0.36 г возвращенного кетоксима). Белый порошок. Т пл = 75-76 °С. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 6.29 (м, 1Н, Н-3), 6.35 (м, 1Н, Н-4), 6.87 (м, 1Н, Н-5), 7.04 (м, 2Н, Н-4', Н-5'), 7.15 (м, 1Н, Н-3'), 8.29 (уш. с, 1Н, NН). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 106.8 (С-3), 110.2 (С-4), 118.5 (С-5), 120.9 (С-3'), 122.7 (С-5'), 126.7 (С-2), 127.6 (С-4'), 136.3 (С-2'). Найдено, %: С, 64.51; Н, 4.81; N, 9.40; S, 21.60. С₈Н₇NS (149.21). Вычислено, %: С, 64.40; Н, 4.73; N, 9.39; S, 21.49. Физико-химические характеристики соответствуют характеристикам, приведенным в работе [146].

2-(1*Н***-Пиррол-2-ил)пиридин (3к).** Выход 0.248 г, 82% (конверсия 17.5%, 1.20 г возвращенного кетоксима). Коричневые кристаллы. Т пл = 88-89 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 6.34 (м, 1Н, Н-4), 6.72 (м, 1Н, Н-3), 6.80 (м, 1Н,

H-5), 7.05 (м, 1H, H-5'), 7.52 (м, 1H, H-3'), 7.65 (м, 1H, H-4'), 8.49 (м, 1H, H-6'), 10.62 (уш. с, 1H, NH). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 107.3 (С-3), 110.3 (С-4), 118.2 (С-3'), 119.9 (С-5), 120.4 (С-5'), 131.6 (С-2), 136.6 (С-4'), 148.9 (С-6'), 150.7 (С-2'). Найдено, %: С, 74.83; H, 5.72; N, 19.21. С₉H₈N₂ (144.18). Вычислено, %: С, 74.97; H, 5.59; N, 19.43. Физико-химические характеристики соответствуют характеристикам, приведенным в работе [147].

4,5-Дигидро-1*Н***-бензо**[*е*]**индол (3л).** Выход 1.279 г, 63 % (конверсия 100 %, 0 г возвращенного кетоксима). Коричневые кристаллы. Т пл = 122-123 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 2.95 (т, ³*J* = 7.8 Гц, 2H, CH₂-5), 3.04 (т, *J* = 7.8 Гц, 2H, CH₂-4), 6.50 (м, 1H, H-2), 6.71 (м, 1H, H-1), 7.05 (дд, ³*J*₆₋₇ = 7.4 Гц, ³*J*₇₋₈= 7.4 Гц, 1H, H-7), 7.20 (м, 2H, H-6, H-8), 7.41 (д, ³*J*₈₋₉ = 7.4 Гц, 1H, H-9), 7.97 (уш. с, 1H, NH). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 21.5 (C-4), 29.3 (C-5), 103.3 (C-1), 116.6 (C-2), 118.0 (C-9b), 121.2 (C-9), 124.0 (C-7), 126.3 (C-8), 127.5 (C-6), 128.17(C-3a), 132.5 (C-9a), 133.0 (C-5a). Найдено, %: C, 84.85; Н, 6.84; N, 8.05. С₁₂Н₁₁N (169.23). Вычислено, %: C, 85.17; H, 6.55; N, 8.28. Физико-химические характеристики соответствуют характеристикам, приведенным в работе [58].

4,5-Дигидро-1*H***-бензо[g]индол (3м).** Выход 0.590 г, 65% (конверсия 44.6%, 0.97 г возвращенного кетоксима). Коричневые кристаллы. Т пл = 109-110 °C. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 2.6$ (т, ³*J* = 7.8 Гц, 2H, CH₂-5), 2.9 (т, ³*J* = 7.7 Гц, 2H, CH₂-4), 6.1 (м, 1H, H-3), 6.8 (м, 1H, H-2), 7.1 (м, 1H, H арил), 7.3 (м, 3H, H арил), 8.2 (уш. с, 1H, NH). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 22.5$ (С-4), 30.3 (C-5), 110.3 (C-3), 121.4 (C-2), 122.3 (C-3a), 123.1 (C-9), 124.7 (C-7), 125.8 (C-5a), 127.1 (C-8), 127.3 (C-9b), 128.9 (C-6), 133.7 (C-9a). Найдено, %: C, 85.22; H, 6.66; N, 8.35. С₁₂H₁₁N (169.23). Вычислено, %: C, 85.17; H, 6.55; N, 8.28. Физико-химические характеристики соответствуют характеристикам, приведенным в работе [103].

3.3.2. Однореакторный синтез пирролов из кетонов, гидроксиламина и 1,2-дибромэтана в системе КОН/ДМСО

В трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещали 10 мл ДМСО, 0.780 г (0.012 моль) КОН•0.5H₂O и 0.840 г (0.012 моль) NH₄OH•HCl. Перемешивали при температуре 20-25 °C в течение 30 минут, затем добавляли раствор кетона 56-г, и, м (0.012 моль) в 5 мл ДМСО и при 70 °С перемешивали еще 30 минут (время отсчитывали от выхода на 70 °С). Далее добавляли 1.950 г (0.030 моль) КОН•0.5H₂O и повышали температуру до 120 °С (температура реакции). По достижении температуры прикапывали раствор 3.757 г (0.020 моль) 1,2-дибромэтана в 5 мл ДМСО. За протеканием реакции следили по ГЖХ. Реакция считается законченной при появления следов *N*-винилпиррола. Охлажденную реакционную смесь нейтрализовали водным раствором NH_4Cl . экстрагировали диэтиловым эфиром (3×30 мл), экстракты промывали водой (3×30 мл), сушили над $K_2 CO_3$. При этом реакционная смесь состоит из пиррола и непрореагировавшего оксима. После удаления растворителя сырой продукт очищали колоночной хроматографией на носителе SiO₂, элюент - CHCl₃.

2-Бутил-3-пропил-1*H***-пиррол (36).** Выход 0.331 г, 47% (конверсия 35.6%, 1.1 г возвращенного кетоксима). Спектры ЯМР ¹H, ¹³С приведены в разделе 3.3.1. Физико-химические характеристики соответствуют характеристикам, приведенным в работе [140].

4,5,6,7-Тетрагидро-1*Н***-индол (3в).** Выход 0.242 г, 48% (конверсия 34.6%, 0.77 г возвращенного кетоксима). Спектры ЯМР ¹H, ¹³С приведены в разделе 3.3.1. Физико-химические характеристики соответствуют характеристикам, приведенным в работе [141].

2-Фенил-1*Н***-пиррол (3г)**. Выход 0.353 г, 41% (конверсия 50.1%, 0.72 г возвращенного кетоксима). Спектры ЯМР ¹H, ¹³С приведены в разделе 3.3.1. Физико-химические характеристики соответствуют характеристикам, приведенным в работе [142].

2-Тиофен-2-ил-1*Н***-пиррол (3и).** Выход 0.169 г, 22% (конверсия 42.8%, 0.87 г возвращенного кетоксима). Спектры ЯМР ¹Н, ¹³С приведены в разделе 3.3.1. Физико-химические характеристики соответствуют характеристикам, приведенным в работе [146].

4,5-Дигидро-1*Н***-бензо**[*g*]индол (3м). Выход 0.209 г, 23% (конверсия 44.7%, 0.97 г возвращенного кетоксима). Спектры ЯМР ¹H, ¹³С приведены в разделе 3.3.1. Физико-химические характеристики соответствуют характеристикам, приведенным в работе [103].

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

Смесь 10 мл ДМСО, 0.781 г (0.012 моль) КОН•0.5 H_2O и 0.834 г (0.012 моль) NH₂OH•HCl перемешивали при температуре 20-25 °C в течение 30 минут, затем добавляли 1.462 г (0.010 моль) 1-тетралона **5м** в 5 мл ДМСО и при 70 °C перемешивали ещё 30 минут. Далее добавляли 1.953 г (0.030 моль) КОН•0.5 H_2O и повышали температуру до 140 °C. По достижении температуры реакции прикапывали раствор 1.979 г (0.020 моль) 1,2-дихлорэтана в 5 мл ДМСО в течение 3 часов. За протеканием реакции следили по ГЖХ. После охлаждения реакционную смесь нейтрализовали водным раствором NH₄Cl (2.140 г, 0.040 моль в 40 мл воды), экстрагировали диэтиловым эфиром (3×30 мл), эфирный экстракт отмывали от оксима 10%-м водным раствором КОН (контроль ГЖХ) и

85

сушили над К₂CO₃. После удаления растворителя очисткой колоночной хроматографией (Al₂O₃, гексан:эфир 2:1) получили 1.290 г смеси, содержащей 78% 4,5-дигидробензо[g]индола 3м и 22% 1-винил-4,5дигидробензо[g]индола 4м (ГЖХ). Из водных щелочных экстрактов (после подкисления NH₄Cl) экстракцией диэтиловым эфиром (3×30 мл) выделяли 0.23 г оксима 1-тетралона (конверсия 86%). Выход соединений 2 и 3 с 1-тетралона составляет 70% 3м И 18% учетом конверсии 4м соответственно. Основные физико-химические характеристики чистых индолов **3м** и **4м**, выделенных колоночной хроматографией (Al₂O₃, гексан:эфир 3:1), соответствуют литературным [148].

4,5-Дигидро-1*H***-бензо**[*g*]индол (3м) Спектр ЯМР ¹H, ¹³С приведен в разделе 3.3.1.

N-Винил-4,5-дигидро-1*H***- бензо**[*g*]индол (4м). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 2.76 (м, 2H, H-4, H-4'), 2.97 (м, 2H, H-5, H-5'), 4.94 (дд, *J* = 8.9, 1.3 Гц, 1H, H_A), 5.35 (дд, *J* = 8.9, 1.3 = 15.6 Гц, 1H, H_B), 6.25 (м, 1H, H-3), 7.02 (м, 1H, H-2), 7.19 (м, 1H, H-арил), 7.36 (дд, ³*J*_{B-X} = 15.6 Гц, ³*J*_{A-X} = 8.9 Гц, 1H, H_X), 7.39 (м, 2H, H-арил), 7.48 (м, 1H, H-арил).

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

3.4.1. Синтез *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов

N-Винилпиррол-2-карбальдегиды синтезированы по методике [106]. *N*-Винилпиррол-2-карбальдегиды **7е,з,и** синтезированы впервые.

5-(4-Хлорфенил)-*N***-винилпиррол-2-карбальдегид (7е)**. Из 4.297 г (0.021 моль) 2-(4-хлорфенил)-*N*-винил-1*H*-пиррола получено 3.179 г (65%) **7е**.

Коричневое масло. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 4.82$ (дд, J = 15.9, 1.3 Гц, 1Н, H_B), 5.07 (дд, J = 8.8, 1.3 Гц, 1Н, H_A), 6.31 (д, J = 3.9 Гц, 1Н, H-4), 7.00 (д, J = 3.9 Гц, 1Н, H-3), 7.32 (м, 4Н, H_{o,m}), 7.35 (дд, J = 15.9, 8.8 Гц, 1Н, H_X), 9.57 (с, 1H, CHO). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 112.7$ (С-4), 112.9 (С- β), 124.2 (С-3), 128.7 (С_o), 129.8 (С_m), 130.4 (С_i), 131.0 (С- α), 133.5 (С-2), 134.4 (С_p), 140.8 (С-5), 179.4 (СНО). Найдено, %: С, 67.45; H, 4.40; Cl, 15.25; N, 6.00. С₁₃H₁₀CINO (231.68). Вычислено, %: С, 67.40; H, 4.35; Cl, 15.30; N, 6.05.

4-Этил-5-фенил-*N***-***винилпиррол-2***-***карбальдегид* **(73).** Из 2.959 г (0.015 моль) *N*-винил-3-этил-2-фенил-1*H*-пиррола получено 1.676 г (49%) **73**. Светло-коричневое масло. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 1.09$ (т, J = 7.5 Гц, 3H, CH₃), 2.36 (кв, J = 7.5 Гц, 2H, CH₂), 4.64 (дд, J = 15.8, 1.3 Гц, 1 H, H_B), 4.85 (дд, J = 8.8, 1.3 Гц, 1H, H_A), 6.96 (с, 1H, H-3), 7.29 (дд, J = 15.8, 8.8 Гц, 1H, H_X), 7.32 (м, 5H, Ph), 9.58 (с, 1H, CHO). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 14.9$ (CH₃), 18.7 (CH₂), 109.8 (C- β), 123.4 (C-3), 127.6 (C-4), 128.2 (C_{*p*}), 128.3 (C_{*m*}), 130.0 (C_{*o*}), 130.8 (C- α), 130.9 (C_{*i*}), 131.4 (C-2), 138.5 (C-5), 178.8 (CHO). Найдено, %: C, 79.77; H, 6.52; N, 6.03. C₁₅H₁₅NO (225.29). Вычислено, %: C, 79.97; H, 6.71; N, 6.22.

4,5-Дифенил-*N***-винилпиррол-2-карбальдегид** (**7и**). Из 2.944 г (0.012 моль) *N*-винил-2,3-дифенил-1*H*-пиррола получено 2.296 г (70%) **7и**. Желтое масло. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 4.78 (дд, *J* = 16.0, 1.3 Гц, 1H, H_B), 5.02 (дд, *J* = 8.8, 1.3 Гц, 1H, H_A), 7.31 (м, 12H, Н-арил, H-3, H_X), 9.68 (с, 1H, CHO). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 112.2 (С-β), 123.6 (С-3), 126.2 (С-4), 126.5, 128.2, 128.3, 128.7, 130.9 (С-арил), 131.0 (С-а), 132.1 (С-2), 134.1 (С-арил), 138.3 (С-5), 179.4 (СНО). Найдено, %: С, 83.31; H, 5.52; N, 5.03. С₁₉H₁₅NO (273.33). Вычислено, %: С, 83.49; H, 5.53; N, 5.12.

3.4.2. Первый пример этинилирования пирролкарбальдегидов по Фаворскому: синтез 1-(*N*-метил-*1H*-пиррол-2-ил)проп-2-ин-1-ола

В 30 мл ДМСО, 2.344 г (0.036 моль) КОН•0.5 H₂O и 3 мл H₂O при перемешивании пропускали газообразный ацетилен при -7÷-5 °С в течение 30 мин. Затем при той же температуре, продолжая пропускать ацетилен, прикапывали раствор 2.0 г (0.018 моль) 1-метилпиррол-2карбальдегида 8 в 10 мл ДМСО в течении 1.5 ч. После этого через реакционную смесь пропускали газообразный ацетилен еще в течение 1.5 ч. По данным ЯМР 1 Н, реакционная смесь содержит соединение 9 (50% от исходного количества). Смесь при 12–14 °С экстрагировали гексаном (5×30 мл) для удаления не вступившего в реакцию соединения 8. При этом основная часть образовавшегося ацетиленового спирта остается в водном ДМСО. Гексановый экстракт промывали водой, промывные воды объединяли с водным ДМСО, который дополнительно разбавляли водой (1:2) и экстрагировали диэтиловым эфиром (5×30 мл). Экстракты промывали водой, сушили над Na₂SO₄. Маслообразный остаток после удаления растворителя пропускали через слой Al_2O_3 (элюент – гексан).

1-(*N*-**Метил-1***H***-пиррол-2-ил)проп-2-ин-1-ол (9).** Выход 0.74 г 62% (с учетом конверсии 50%). ИК (микрослой, v, см⁻¹): 3368 (ОН), 3280 (≡С−H), 2200 (−С≡С−). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 2.12$ (уш. с, 1H, OH), 2.60 (д, J = 2.3 Гц, 1H, ≡CH), 3.79 (с, 3H, NMе), 5.45 (д, J = 3.2 Гц, 1H, С<u>Н</u>ОН), 6.03 (м, 1H, H-3), 6.30 (м, 1H, H-4), 6.61 (м, 1H, H-5). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 34.1$ (CH₃), 57.5 (CH), 73.7 (≡CH), 82.1 (<u>C</u>≡CH), 106.6 (С-3), 108.8 (С-4), 124.4 (С-5), 132.0 (С_{*i*}). Найдено, %: C, 81.42; H, 5.54; N, 5.99. C₁₆H₁₃NO (135.16). Вычислено, %: C, 81.68; H, 5.57; N, 5.95.

3.4.3. Этинилирование *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов ацетиленом в системе NaOH/этанол/ДМСО: синтез 1-(*N*-винилпиррол-2-ил)проп-2ин-1-олов

3.4.3.1. Методика получения 1-(N-винилпиррол-2-ил)проп-2-ин-1-олов

В трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали 0.560 г (0.014 моль) растертого NaOH, 14 мл ДМСО и 1.4 мл (10% v/v спирта по отношению к ДМСО) этанола, смесь нагревали до 125-130 °С при перемешивании. Затем через реакционную смесь пропускали ацетилен, охлаждая её до 7-10 °С. Далее в течение 1.5 ч прикапывали раствор *N*-винилпиррол-2-карбальдегида **7а,в-л** (0.014 моль) в 3 мл ДМСО, строго соблюдая заданный температурный диапазон. По окончании прикапывания пирролкарбальдегида 7а, в-л реакционную смесь перемешивали 20-30 мин при температуре 7-10 °C, затем выливали её в холодный раствор 1.498 г (0.028 моль) NH_4Cl в 50 мл H_2O . Реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (7×15 мл), объединенные органические экстракты промывали водой (5×15 мл) и сушили над MgSO₄. После удаления растворителя остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, гексан : диэтиловый эфир 2:1).

1-(*N*-Винил-1*H*-пиррол-2-ил)проп-2-ин-1-ол (11а). Выход: 1.401 г (68%). Желтое масло. ИК (микрослой, v, см⁻¹): 3367 (ОН), 3291 (≡С−Н), 2120 (−С≡С−), 1643 (СН=СН₂). ЯМР ¹Н (СDСl₃, м.д.): δ = 2.28 (уш. с, 1Н, ОН), 2.66 (д, *J* = 2.3 Гц, 1Н, ≡СН), 4.77 (дд, *J* = 8.8, 1.3 Гц, 1Н, Н_A), 5.18 (дд, *J* = 15.7, 1.3 Гц, 1Н, H_B), 5.54 (д, *J* = 7.0, 2.3 Гц, 1Н, СН), 6.17 (дд, *J* = 3.5, 3.2 Гц, 1Н, Н-4), 6.41 (дд, *J* = 3.5, 1.9 Гц, 1Н, H-3), 7.08 (дд, *J* = 3.2, 1.9 Гц, 1Н, H-5), 7.25 (кв, *J* = 15.7, 8.8 Гц, 1Н, H_X). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 57.2 (СОН), 74.1 (≡СН), 82.1 (<u>С</u>≡СН), 99.2 (С-β), 109.1 (С-4), 110.4 (С-3), 119.0 (C-5), 130.4 (C-2),130.9 (С-α). Найдено, %: С, 73.23; Н, 6.16; N, 9.50.
С₉Н₉NO (147.17). Вычислено, %: С, 73.45; Н, 6.16; N, 9.52.

1-(*N*-Винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)проп-2-ин-1-ол (11в). Выход: 1.775 г (63%). Желтое масло. ИК (микрослой, v, см⁻¹): 3405 (OH), 3287 (=C–H), 2120 (–C=C–), 1643 (CH=CH₂). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 1.72 (м, 4H, CH₂-5, CH₂-6), 2.01 (уш. с, 1H, OH), 2.44 (м, 2H, CH₂-4), 2.57 (д, *J* = 2.3 Гц, 1H, =CH), 2.58 (м, 2H, CH₂-7), 4.90 (д, *J* = 9.1, 1.4 Гц, 1H, H_A), 5.16 (д, *J* = 16.0, 1.4 Гц, 1H, H_B), 5.45 (м, 1H, CH), 6.24 (с, 1H, H-3), 6.96 (кв, *J* = 16.0, 9.1 Гц, 1H, H_X). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 23.0, 23.2, 23.6, 24.1 (C-4, C-6, C-5, C-7), 57.5 (COH), 73.7 (=CH), 82.6 (<u>C</u>=CH), 104.8 (C-3), 109.5 (C- β), 118.5 (C-4a), 129.5 (C-7a), 130.2 (C- α), 130.4 (C-2). Найдено, % С, 77.30; H, 7.62; N, 6.95. C₁₃H₁₅NO (201.26). Вычислено, %: C, 77.58; H, 7.51; N, 6.96.

1-(N-Винил-5-фенил-1*H***-пиррол-2-ил)проп-2-ин-1-ол (11г).** Выход: 1.657 г (53%). Желтое масло. ИК (микрослой, v, см⁻¹): 3376 (ОН), 3290 (\equiv C–H), 2120 (–C \equiv C–), 1643 (CH=CH₂). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 2.22 (д, *J* = 6.1 Гц, 1H, OH), 2.61 (д, *J* = 2.4 Гц, 1H, \equiv CH), 5.04 (дд, *J* = 8.9, 1.3 Гц, 1H, H_A), 5.28 (дд, *J* = 15.9, 1.3 Гц, 1H, H_B), 5.50 (м, 1H, CH), 6.20 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H, H-4), 6.56 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H, H-3), 6.83 (дд, *J* = 15.9, 8.9 Гц, 1H, H_X), 7.27 (м, 1H, H_p), 7.33 (м, 2H, H_m), 7.38 (м, 2H, H_o). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 57.4 (COH), 73.8 (\equiv CH), 82.6 (<u>C</u> \equiv CH), 109.4 (C-4), 110.0 (C- β), 110.5 (C-3), 127.2 (C_p), 128.3 (C_m), 129.0 (C_o), 131.3 (C- α), 132.7 (C-2), 132.9 (C_i), 136.2 (C-5). Найдено: C, 80.37; H, 6.24; N, 5.93. C₁₅H₁₃NO (223.27). Вычислено %: C, 80.69; H, 5.87; N, 6.27.

1-[*N***-Винил-5-(3-метоксифенил)-1***H***-пиррол-2-ил]проп-2-ин-1-ол** (**11**д). Выход: 3.333 г (94%). Коричневое масло. ИК (микрослой, v, см⁻¹): 3418 (OH), 3288 (≡C−H), 2120 (−C≡C−), 1643 (CH=CH₂). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 2.32$ (д, J = 6.1 Гц, 1H, OH), 2.67 (д, J = 2.2 Гц, 1 H, \equiv CH), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 5.11 (д, J = 8.8 Гц, 1H, H_A), 5.36 (д, J = 15.9 Гц, 1H, H_B), 5.55 (дд, J = 6.1, 2.2 Гц, 1H, CH), 6.27 (д, J = 3.7 Гц, 1H, H-4), 6.61 (д, J = 3.7 Гц, 1H, H-3), 6.86 (м, 1H, H-4 арил), 6.89 (кв, J = 15.9, 8.8 Гц, 1H, H_X), 6.98 (дд, J = 2.4, 1.7 Гц, 1H, H-2 арил), 7.03 (м, 1H, H-6 арил), 7.30 (дд, J = 8.0, 7.8 Гц, 1H, H-5 арил). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 55.3$ (OCH₃), 57.4 (COH), 73.9 (\equiv CH), 82.6 (\underline{C} =CH), 109.5 (C-4), 110.0 (C- β), 110.6 (C-3), 112.9 (C-4 арил), 114.6 (C-2 арил), 121.6 (C-6 арил), 129.4 (C-5 арил), 131.4 (C- α), 132.7 (C-2), 134.2 (C-1 арил), 136.0 (C-5), 159.4 (C-3 арил). Найдено, %: С, 75.57; H, 5.80; N, 5.33. C₁₆H₁₅NO₂ (253.30). Вычислено, %: C, 75.87; H, 5.97; N, 5.53.

1-[5-(4-Хлорфенил)-*N*-винил-1*H*-пиррол-2-ил]проп-2-ин-1-ол (11е). Выход: 2.417 г (67%). Коричневое масло. ИК (микрослой, v, см⁻¹): 3347 (OH), 3298 (=C–H), 2121 (–C=C–), 1643 (CH=CH₂). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 2.26 (уш. с, 1H, OH), 2.65 (д, *J* = 2.3 Гц, 1H, =CH), 5.10 (д, *J* = 8.8, 1.3 Гц, 1H, H_A), 5.28 (д, *J* = 16.0, 1.3 Гц, 1H, H_B), 5.51 (м, 1H, CH), 6.22 (д, *J* = 3.7 Гц, 1H, H-4), 6.57 (д, *J* = 3.7 Гц, 1H, H-3), 6.84 (кв, *J* = 16.0, 8.8 Гц, 1H, H_X), 7.33 (м, 4H, H_{o,m,p}). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 57.3 (COH), 74.0 (=CH), 82.5 (<u>C</u>=CH), 109.8 (C-4), 110.6 (C-3), 110.7 (C- β), 128.6 (С_m), 130.1 (С_o), 131.1 (C- α), 131.4 (C-2), 133.0 (С_i), 133.2 (С_p), 134.7 (C-5). Найдено, %: С, 69.95; H, 4.75; Cl, 13.55; N, 5.35. C₁₅H₁₂ClNO (257.71). Вычислено, %: С, 69.91; H, 4.69; Cl, 13.76; N, 5.44.

1-(*N***-Винил-5-нафт-2-ил-1***Н***-пиррол-2-ил)проп-2-ин-1-ол (11ж).** Выход: 2.526 г (66%). ИК (микрослой, v, см⁻¹): 3385 (ОН), 3292 (≡С−Н), 2120 (−С≡С−), 1642 (СН=СН₂). ЯМР ¹Н (СDСl₃, м.д.): δ = 2.29 (уш.с, *J* = 7.0 Гц, 1Н, ОН), 2.70 (д, *J* = 2.3 Гц, 1Н, ≡СН), 5.12 (д, *J* = 8.8, 1.3 Гц, 1Н, Н_А), 5.36 (д, *J* = 15.9, 1.3 Гц, 1Н, Н_В), 5.59 (дд, *J* = 7.0, 2.3 Гц, 1Н, СН), 6.38 (д, *J* = 3.7 Гц, 1Н, Н-4), 6.67 (д, *J* = 3.7 Гц, 1Н, Н-3), 6.96 (кв, *J* = 15.9, 8.8 Гц, 1Н, Hx), 7.49 (м, 3Н, Н-1 нафтил, Н-5 нафтил, Н-6 нафтил), 7.86 (м, 4Н, Н-3 нафтил, Н-4 нафтил, Н-7 нафтил, Н-8 нафтил). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 57.5$ (COH), 74.0 (=CH), 81.6 (<u>C</u>=CH), 109.9 (C-4), 110.3 (C- β), 110.7 (C-3), 126.1 (C-5 нафтил), 126.4 (C-6 нафтил), 127.2 (C-1 нафтил), 127.6 (C-3 нафтил), 127.9 (C-4 нафтил, C-7 нафтил), 128.1 (C-8 нафтил), 130.4 (C-2 нафтил), 131.4 (C- α), 132.5 (C-7а нафтил), 132.9 (C-2), 133.4 (C-3а нафтил), 136.1 (C-5). Найдено, %: C, 83.09; H, 5.23; N, 4.95. C₁₉H₁₅NO (273.33). Вычислено, %: C, 83.49; H, 5.53; N, 5.12.

1-(*N*-Винил-4-этил-5-фенил-1*H*-пиррол-2-ил)проп-2-ин-1-ол (113). Выход: 1.935 г (55%). Коричневое масло. ИК (микрослой, v, см⁻¹): 3397 (OH), 3292 (=C–H), 2120 (–C=C–), 1641 (CH=CH₂). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 1.18 (т, *J* = 7.6 Гц, 3H, CH₃), 2.38 (кв, *J* = 7.6 Гц, 3H, CH₂, OH), 2.62 (д, *J* = 2.4 Гц, 1H, =CH), 4.83 (д, *J* = 8.9, 1.3 Гц, 1H, H_A), 5.07 (д, *J* = 15.9, 1.3 Гц, 1H, H_B), 5.50 (д, *J* = 7.0, 2.3 Гц, 1H, CH), 6.51 (с, 1H, H-3), 6.71 (кв, *J* = 15.9, 8.9 Гц, 1H, H_X), 7.26 (м, 2H, H_o), 7.29 (м, 1H, H_p), 7.36 (м, 2H, H_m). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 15.5 (CH₃), 19.5 (CH₂), 57.3 (COH), 73.8 (=CH), 82.8 (<u>C</u>=CH), 107.6 (C-β), 110.5 (C-3), 124.6 (C-4), 127.3 (C_p), 128.2 (C_m), 130.7 (C_o), 130.8 (C-2), 131.1 (C-α), 131.5 (C-5), 132.4 (C_i). Найдено, %: C, 81.04; H, 6.90; N, 5.72. C₁₇H₁₇NO (251.32). Вычислено, %: C, 81.24; H, 6.82; N, 5.57.

1-(*N*-Винил-4,5-дифенил-1*H*-пиррол-2-ил)проп-2-ин-1-ол (11и). Выход 2.557 г (61%). Красные кристаллы. Т пл 56 °С. ИК (КВг, v, см⁻¹): 3429 (ОН), 3288 (\equiv C–H), 2119 (–C \equiv C–), 1640 (CH=CH₂). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 2.31 (уш. с, 1H, OH), 2.71 (д, *J* = 2.3 Гц, 1H, \equiv CH), 5.02 (дд, *J* = 8.9, 1.3 Гц, 1H, H_A), 5.28 (дд, *J* = 16.0 Гц, 1H, H_B), 5.62 (дд, *J* = 7.1, 2.0 Гц, 1H, CH), 6.76 (кв, *J* = 16.0, 8.9 Гц, 1H, H_X), 6.85 (с, 1H, H-3), 7.17 (м, 5H, Hарил), 7.31 (м, 3H, H-арил), 7.37 (м, 2H, H-арил). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 57.4 (СОН), 74.0 (\equiv CH), 82.6 (<u>C</u> \equiv CH), 109.6 (С- β), 111.1 (С-3), 123.1 (С-4), 130.7 (С-арил), 131.0 (С- α), 125.7, 127.9, 128.1, 128.2, 128.5, 131.4, 131.6, 131.7 (С-арил), 132.3 (С-2), 135.6 (С-5). Найдено, %: С, 84.15; Н, 5.94; N, 4.55. С₂₁Н₁₇NO (299.37). Вычислено, %: С, 84.25; Н, 5.72; N, 4.68.

1-(*N*-Винил-5-тиофен-2-ил-1*H*-пиррол-2-ил)проп-2-ин-1-ол (11к). Выход 2.119 г (66%). Желтое масло. ИК (микрослой, v, см⁻¹): 3418 (OH), 3289 (=C–H), 2120 (–C=C–), 1642 (CH=CH₂). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 2.19 (уш. с, 1H, OH), 2.66 (д, *J* = 2.3 Гц, 1H, =CH), 5.21 (д, *J* = 8.7, 1.3 Гц, 1H, H_A), 5.52 (дд, *J* = 7.0, 2.3 Гц, 1H, CH), 5.52 (д, *J* = 15.8, 1.3 Гц, 1H, H_B), 6.33 (д, *J* = 3.7 Гц, 1H, H-4), 6.59 (д, *J* = 3.7 Гц, 1H, H-3), 6.92 (кв, *J* = 15.8, 8.7 Гц, 1H, H_X), 7.06 (дд, *J* = 5.0, 3.6 Гц, 1H, H-4'), 7.08 (дд, *J* = 3.6, 1.4 Гц, 1H, H-3'), 7.30 (дд, *J* = 5.0, 1.4 Гц, 1H, H-5'). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 57.3 (COH), 73.9 (=CH), 82.5 (<u>C</u>=CH), 110.2 (C-4), 110.6 (C-3), 111.4 (C- β), 125.4 (C-5'), 126.4 (C-3'), 127.3 (C-4'), 128.9 (C-5), 131.1 (С- α), 133.0 (C-2), 134.4 (C-2'). Найдено, %: C, 67.79; H, 4.76; N, 6.01; S, 13.68. C₁₃H₁₁NOS (229.30). Вычислено, %: C, 68.10; H, 4.84; N, 6.11; S, 13.98.

1-(*N*-Винил-4,5-дигидро-1*H*-бензо[*g*]индол-2-ил)проп-2-ин-1-ол (11л). Выход: 2.094 г (60%). Оранжевое масло. ИК (микрослой, v, см⁻¹): 3369 (OH), 3300 (=C–H), 2246 (–C=C–), 1639 (CH=CH₂). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 2.29 (уш. с, 1H, OH), 2.58 (д, *J* = 2.3 Гц, 1H, =CH), 2.57 (м, 2H, CH₂-4), 2.82 (м, 2H, CH₂-5), 5.24 (д, *J* = 8.5, 1.3 Гц, 1H, H_A), 5.43 (д, *J* = 7.0, 2.3 Гц, 1H, CH), 5.53 (д, *J* = 15.8, 1.3 Гц, 1H, H_B), 6.41 (с, 1 H, H-3), 7.02 (кв, *J* = 15.8, 8.5 Гц, 1 H, H_X), 7.03 (м, 1H, H-7), 7.12 (м, 1H, H-8), 7.17 (м, 1H, H-6), 7.52 (м, 1H, H-9). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 22.1 (C-4), 30.7 (C-5), 57.0 (COH), 73.7 (=CH), 82.7 (<u>C</u>=CH), 108.9 (C-3), 111.4 (Сβ), 121.8 (C-9), 122.7 (C-4a), 125.3 (C-7), 126.2 (C-8), 128.3 (C-6), 129.3 (C-5a), 130.2 (C-9b), 132.2 (Са), 132.9 (C-2), 136.4 (C-9a). Найдено, %: C, 81.60; H, 6.25; N, 5.33. C₁₇H₁₅NO (249.31). Вычислено, %: C, 81.90; H, 6.06; N, 5.62.

3.4.3.2. Методика получения 2-фенил-5-[1-(5-фенил-1*H*-пиррол-2-ил)-2пропинил]-*N*-винилпиррола

К смеси 1-(*N*-винил-5-фенил-1*H*-пиррол-2-ил)проп-2-ин-1-ола (**11**г) (0.199 г. 0.00089 моль) и 2-фенил-1*H*-пиррола **3**г (0.127 г. 0.00089 моль). растворенной в сухом дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре (20-25 °C) добавляли CF₃COOH (0.2-0.3 мл) и перемешивали в течение 24 часов. По истечении 24 часов смесь нейтрализовали раствором NaHCO₃ (0.150 г, 0.00178 моль) в H₂O (10 мл) и перемешивали еще 1 час, затем экстрагировали диэтиловым эфиром (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3×5 мл) и сушили над K₂CO₃. После удаления растворителя остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, гексан-диэтиловый эфир, 2:1) получили 0.198 г (64%) 2-фенил-5-[1-(5фенил-1*H*-пиррол-2-ил)-2-пропинил]-*N*-винил-1*H*-пиррола (12).Коричневый порошок. ИК (КВг, v, см⁻¹): 3435 (NH), 3321 (≡С−Н), 2856 (CH), 2244 (−C≡C−), 1642 (CH=CH₂). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 2.50 (д, *J* = 2.5 Гц, 1Н, =CH), 5.05 (д, J = 15.9, 1.3 Гц, 1Н, Н_в), 5.06 (д, J = 8.6, 1.3 Гц, 1H, H_A), 5.33 (д, J = 2.5 Гц, 1H, CH), 6.20 (дд, J = 3.7, 2.5 Гц, 1H, H-3'), 6.29 (д, J = 3.5 Гц, 1Н, Н-3), 6.33 (д, J = 3.5 Гц, 1Н, Н-4), 6.48 (дд, J = 3.7, 2.7 Гц, 1H, H-4'), 6.83 (кв, J = 15.9, 8.6 Гц, 1H, H_X), 7.34 (м, 6H, H_{m.m',p.p'}), 7.46 (м, 4H, H_{0.0}), 8.43 (γш. c, 1H, NH). *ЯМР* ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 29.9 (CH), 71.8 (=CH), 82.2 (C=CH), 106.5 (C-4'), 108.6 (C-3'), 109.6 (C-4), 109.8 (C-3), 111.3 (C- β), 123.8 (C_o), 126.2 (C_p), 126.9 (C_p), 128.3 (C_m), 128.9 (C_o), 129.4 (C-2'), 131.3 (C-5), 131.4 (C-α), 131.9 (C-5'), 132.7 (C_i), 133.3 (C_i), 135.2 (C-2). Найдено, %: C, 86.28; H, 5.85; N, 8.14. C₂₅H₂₀N₂ (348.44). Вычислено, %: C, 86.18; H, 5.79; N, 8.04.

3.4.3. Синтез 3-(*N*-винилпиррол-2-ил)акриловых кислот из *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов

круглодонную снабженную В колбу. магнитной мешалкой. обратным холодильником помещали 0.266 г (0.002 моль) малоновой кислоты, *N*-винилпиррол-2-карбальдегида **76-д,ж,к,**л (0.002 моль), 0.218 г (0.002 моль) пиперидина и 17.4 мл (0.224 моль) пиридина. Реакционную смесь нагревали на масляной бане при температуре от 100 до 120 °C в течение 2-5 часов. Реакция считается оконченной по прекращению выделения углекислого газа. Далее реакционную смесь охлаждали и выливали в стакан, содержащий смесь льда и 2н водного раствора HCl. непрореагировавшего пиперидина), отфильтровывали (для удаления выпавший осадок. Сырой продукт отфильтровывали на воронке Шотта, промывали гексаном и сушили в вакууме.

(2*E*)-3-(*N*-Винил-5-бутил-4-пропил-1*H*-пиррол-2-ил)акриловая кислота (136). Выход 0.073 г (21%), (конверсия 76 0.290 г 66.2%). Порошок кремового цвета. Т. пл. 93-94 °С. ИК (КВг, v, см⁻¹): 3468 (ОН), 1681 (-C=O), 1605 (C=C), 1265 (ОН). ЯМР ¹Н (ДМСО_{d6}, м.д.): δ = 0.94 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H, CH₃), 0.98 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H, CH₃), 1.38 (м, 2H, CH₂), 1.48 (м, 2H, CH₂), 1.59 (м, 2H, CH₂), 2.38 (м, 2H, CH₂), 2.59 (м, 2H, CH₂), 5.20 (д, *J* = 15.6 Гц, 1H, H_B), 5.40 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H, H_A), 6.10 (д, *J* = 15.6 Гц, 1H, H-2 акрил. к-ты), 6.65 (с, 1H, H-3), 6.80 (кв, *J* = 8.4, 15.6 Гц, 1H, H_X), 7.73 (д, *J* = 15.6 Гц, 1H, H-3 акрил. к-ты), 11.08 (уш. с, 1H, OH). ЯМР ¹³С (ДМСО_{d6}, м.д.): δ = 14.1 (CH₃), 13.9 (CH₃), 28.0 (2-CH₂), 31.8 (3-CH₂), 110.1 (C-β), 113.8 (C-3), 114.0 (C=<u>C</u>), 123.8 (C-4), 127.4 (C-2), 130.4 (C-α), 135.6 (<u>C</u>=C), 136.1 (C-5), 173.3 (СООН). Найдено, %: C, 73.84; H, 8.70; N, 5.38. C₁₆H₂₂NO₂ (261.36). Вычислено, %: C, 73.53; H, 8.87; N, 5.36.

(2Е)-3-(N-Винил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индол-2-ил)акриловая

кислота (13в). Выход 0.207 г (70%), (конверсия 7в 0.239 г 68.2%). Порошок черного цвета. Т. пл. 146-150 °С. ИК (КВг, v, см⁻¹): 3432 (ОН), 1654 (-C=O), 1598 (C=C), 1256 (ОН). ЯМР ¹Н (ДМСО_{d6}, м.д.): δ = 1.64 (м, 2H, CH₂-5), 1.70 (м, 2H, CH₂-6), 2.41 (м, 2H, CH₂-4), 2.56 (м, 2H, CH₂-7), 5.09 (д, *J* = 15.7 Гц, 1H, H_B), 5.22 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H, H_A), 6.05 (д, *J* = 15.7 Гц, 1H, H-2 акрил.к-ты), 6.60 (с, 1H, H-3), 6.98 (кв, *J* = 8.8;15.6 Гц, 1H, H_X), 7.48 (д, *J* = 15.7 Гц, 1H, H-3 акрил.к-ты), 11.96 (уш. с, 1H, OH). ЯМР ¹³С (ДМСО_{d6}, м.д.): δ = 22.3, 22.7, 22.7,22.5 (CH₂), 110.0 (С- β), 111.7 (С-3), 112.2 (С=<u>С</u>), 120.1 (С-3а), 127.1 (С-2), 130.1 (С- α), 132.6 (<u>С</u>=С), 133.1 (С-7а), 168.4 (СООН). Найдено, %: С, 71.63; H, 6.79; N, 6.54. С₁₃H₁₅NO₂ (217.26). Вычислено, %:С, 71.87; H, 6.96; N, 6.45

(2*E*)-3-(*N*-Винил-5-фенил-1*H*-пиррол-2-ил)акриловая кислота (13г). Выход 0.450 г (94%). Порошок темно-зеленого цвета. Т. пл. 170-172 °C. ИК (КВг, v, см⁻¹): 3439 (OH), 1671 (-C=O), 1596 (C=C), 1269 (OH). ЯМР ¹H (ДМСО_{d6}, м.д.): $\delta = 5.10$ (д, J = 15.6 Гц, 1H, H_B), 5.46 (д, J = 8.3 Гц, 1H, H_A), 6.27 (д, J = 15.7 Гц, 1H, H-2 акрил. к-ты), 6.45 (д, 1H, H-4), 7.00 (д, 1H, H-3 пир), 7.02 (кв, J = 8.3; 15.6 Гц, 1H, H_X), 7.33 (м, 1H, H_p), 7.41 (д, 1H, H_M), 7.46 (д, J = 15.6 Гц, 1H, H_o), 7.56 (д, J = 15.7 Гц, 1H, H-3 акрил. к-ты), 12.14 (уш. с, 1H, OH). ЯМР ¹³С (ДМСО_{d6}, м.д.): $\delta = 111.4$ (C-4), 112.5 (C-3), 114.3 (С=<u>C</u>), 115.2 (С-β), 127.4 (С_{*p*}), 128.3 (С_{*o*}), 128.4 (С_{*M*}), 130.1 (С-2), 131.4 (С- α), 131.8 (С_i), 132.6 (<u>C</u>=C), 136.9 (С-5), 167.9 (СООН). Найдено, %: С, 75.69; H, 5.56; N, 6.12. С₁₅H₁₃NO₂ (239.27). Вычислено, %: С, 75.30; H, 5.48; N, 5.85.

(2*E*)-3-[*N*-Винил-5-(3-метоксифенил)-1*H*-пиррол-2-ил]акриловая кислота (13д). Выход 0.458 г (85%). Порошок темно-желтого цвета. Т. пл. 142-144 °C. ИК (КВг, ν, см⁻¹): 3463 (OH), 1676 (-C=O), 1588 (C=C), 1258 (OH). ЯМР ¹Н (ДМСО_{d6}, м.д.): δ = 3.77 (с, 3H, OCH₃), 5.11 (д, *J* = 15.7 Гц, 1H, H_B), 5.47 (д, J = 8.3 Гц, 1H, H_A), 6.27 (д, J = 15.7 Гц, 1H, H-2 акрил. кты), 6.46 (д, J = 3.9 Гц, 1H, H-4), 6.89 (м, 1H, H-3 арил), 6.98 (д, J = 3.9 Гц, 1H, H-3), 6.99 (м, 1H, H-1 арил), 7.02 (кв, J = 8.3, J = 15.7 Гц, 1H, H_X), 7.04 (м, 1H, H-5 арил), 7.33 (м, 1H, H-4 арил), 7.56 (д, J = 15.7 Гц, 1H, H-3 акрил.к-ты), 12.16 (уш. с, 1H, OH). ЯМР ¹³С (ДМСО_{d6}, м.д.): $\delta = 55.1$ (OCH₃), 111.6 (С-4), 112.5 (С-3), 113.9 (С-1 арил), 114.5 (С=<u>С</u>), 115.2 (С-β), 120.7 (С-5 арил), 129.6 (С-4 арил), 130.18 (С-2), 131.5 (С- α), 132.7 (<u>С</u>=С), 133.1 (С_{*i*}), 136.8 (С-5), 159.2 (С-2 арил), 168.1 (СООН). Найдено, %:С, 69.91; H, 5.54; N, 5.34. С₁₆H₁₅NO₃ (269.30). Вычислено, %:С, 71.36; H, 5.68; N, 5.20.

(2*E*)-3-[*N*-Винил-5-(2-нафтил)-1*Н*-пиррол-2-ил]акриловая кислота (13ж). Выход 0.498 г (86%). Порошок коричневого цвета. Т. пл. 175-177 °С. ИК (КВг, v, см⁻¹): 3486 (ОН), 1670 (-С=О), 1600 (С=С), 1270 (ОН). ЯМР ¹Н (ДМСО_{d6}, м.д.): δ = 5.13 (д, *J* = 15.7 Гц, 1Н, Н_B), 5.48 (д, *J* = 8.3 Гц, 1Н, Н_A), 6.31 (д, *J* = 15.7 Гц, 1Н, H-2 акрил. к-ты), 6.58 (д, *J* = 3.9 Гц, 1Н, H-4), 7.05 (д, *J* = 3.9 Гц, 1Н, H-3), 7.13 (кв, *J* = 15.7 Гц, 1Н, Н_X), 7.51 (с, 1Н, H-5 нафтил), 7.53 (с, 1Н, H-6 нафтил), 7.59 (с, 1Н, H-2 нафтил), 7.62 (д, *J* = 15.7 Гц, 1Н, H-3 акрил. к-ты), 7.91 (с, 1Н, H-7 нафтил), 7.93 (с, 1Н, H-3 нафтил), 7.94 (с, 1Н, H-4 нафтил), 8.00 (с, 1Н, H-8 нафтил), 12.14 (уш. с, 1Н, ОН). ЯМР ¹³С (ДМСО_{d6}, м.д.): δ = 112.1 (С-4), 112.7 (С-3), 114.5 (С=<u>С</u>), 115.5 (С-β), 126.5 (С-2 нафтил), 126.8 (С-8 нафтил), 127.9 (С-3 нафтил), 129.3 (С-1 нафтил), 130.4 (С-2), 131.5 (С-α), 132.7 (<u>С</u>=С), 136.9 (С-5), 168.1 (СООН). Найдено, %:С, 78.95; Н, 5.15; N, 4.90. С₁₉Н₁₅NO₂ (289.33). Вычислено, %:С, 78.87; Н, 5.23; N, 4.84.

(2Е)-3-[N-Винил-5-(2-тиенил)-1Н-пиррол-2-ил]акриловая

кислота (13к). Выход 0.407 г (83%). Порошок зеленого цвета. Т. пл. 170-172 °С. ИК (КВг, v, см⁻¹): 3503 (ОН), 1676 (-С=О), 1628 (С=С), 1271 (ОН). ЯМР ¹Н (ДМСО_{d6}, м.д.): δ = 5.29 (д, *J* = 15.6 Гц, 1Н, Н_В), 5.61 (д, *J* = 8.2 Гц, 97 1H, H_A), 6.28 (д, J = 15.7 Гц, 1H, H-2 акрил. к-ты), 6.51 (д, J = 3.9 Гц, 1H, H-4), 6.98 (д, J = 3.9 Гц, 1H, H-3), 7.07 (кв, J = 8.2, 15.6 Гц, 1H, H_X), 7.10 (дд, J = 3.6, 5.0 Гц, 1H, H-4'), 7.23 (дд, J = 1.0, 3.6 Гц, 1H, H-3'), 7.52 (д, J = 15.7 Гц, 1H, H-3 акрил.к-ты), 7.53 (дд, J = 1.0, 5.0 Гц, 1H, H-5'), 12.10 (уш. с, 1H, OH). ЯМР ¹³С (ДМСО_{d6}, м.д.): $\delta = 111.29$ (С-4), 112.4 (С-3), 114.64 (С=<u>С</u>), 116.8 (С- β), 125.9 (С-3'), 126.0 (С-5'), 127.7 (С-4'), 130.1 (С-2), 130.3 (С-5), 131.0 (С- α), 132.3 (<u>С</u>=С), 133.1 (С2'), 167.8 (СООН). Найдено, %: C, 63.21; H, 4.67; N, 6.11; S, 12.95. С₁₃H₁₁NO₂S (245.30). Вычислено, %: C, 63.65; H, 4.52; N, 5.70; S, 13.07.

(2Е)-3-(N-Винил-4,5дигидро-1H-бензо[g]индол-2-ил)акриловая

кислота (13л). Выход 0.499 г. (94%). Порошок желтого цвета. Т. пл. 182-184 °C. ИК (КВг, v, см⁻¹): 3429 (ОН), 1603 (С=С), 1686 (-С=О), 1272 (ОН). ЯМР ¹Н (ДМСО_{d6}, м.д.): δ = 2.59 (м, 2Н, Н-4а), 2.81 (м, 2Н, Н-5), 5.30 (д, *J* = 15.4 Гц, 1Н, Н_В), 5.64 (д, *J* = 8.1 Гц, 1Н, Н_А), 6.23 (д, 1Н, Н-12), 6.25 (д, *J* = 15.7 Гц, 1Н, Н-2 акрил. к-ты), 6.85 (с, 1Н, Н-3), 7.10 (м, 1Н, Н-7), 7.20 (м, 1Н, Н-8), 7.23 (кв, *J* = 8.2, 15.6 Гц 1Н, Н_X), 7.27 (м, 1Н, Н-6), 7.12 (д, *J* = 15.7 Гц, 1Н, Н-3 акрил.к-ты), 7.54 (д, *J* = 15.7 Гц, 1Н, Н-11), 7.57 (м, 1Н, Н-9), 12.06 (уш. с, 1Н, ОН). ЯМР ¹³С (ДМСО_{d6}, м.д.): δ = 21.5 (С-4а), 29.7 (С-5), 110.3 (С-3), 113.8 (С=<u>С</u>), 115.9 (С-β), 121.9 (С-9), 123.9 (С-4), 125.9 (С-7), 126.4 (С-8), 128.2 (С-9а), 128.4 (С-6), 129.8 (С-2), 131.4 (С-10), 132.1 (Са), 132.1 (<u>С</u>=С), 136.4 (С-5а), 167.9 (СООН). Найдено, %: С, 76.83; Н, 5.72; N, 5.25. С₁₇Н₁₅NO₂ (265.31). Вычислено, %: С, 76.96; Н, 5.70, N, 5.28.

выводы

1. Разработан новый селективный метод синтеза широкого ряда доступных замешенных пирролов ИЗ кетонов В системе NH₂OH•HCl/KOH/ДМСО с использованием дигалогенэтанов в качестве ацетилена. Оптимизированы синтетических эквивалентов условия реакции, в которых удается добиться селективного образования NHпирролов, а также избежать формирования нежелательных побочных продуктов.

2. Продемонстрировано, что в качестве синтетического эквивалента ацетилена 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 ионозированного пиррольного фрагмента на карбонильную группу значительно уменьшающем ее электрофильность.

5. Впервые показано, что реакция Фаворского при использовании оригинальной реакционной среды NaOH/этанол/ДМСО, 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 (2*E*)-3-(*N*-винилпиррол-2-

99

ил)акриловых кислот из *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов – перспективных мономеров и строительных блоков для тонкого органического синтеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Portevin, B. 1,3-Diaryl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-isoindole derivatives: a new series of potent and selective COX-2 inhibitors in which a sulfonyl group is not a structural requisite / B. Portevin, C. Tordjman, P. Pastoureau, J. Bonnet, G. De Nanteuil // J. Med. Chem. - 2000. - V. 43. - P. 4582-4593.

2. Munde, M. Induced fit conformational changes of a "Reversed Amidine" heterocycle: optimized interactions in a DNA minor groove complex / M. Munde, M. Lee, S. Neidle, R. Arafa, D. W. Boykin, Y. Liu, C. Bailly, W. D. Wilson // J. Am. Chem. Soc. - 2007. - V. 129. - P. 5688-5698.

Lehuédé, J. Synthesis and antioxidant activity of new tetraarylpyrroles / J.
 Lehuédé, B. Fauconneau, L. Barrier, M. Ourakow, A. Piriou, J.-M. Vierfond //
 Eur. J. Med. Chem. - 1999. - V. 34. - P. 991-996.

Buchgraber, P. Synthesis-driven mapping of the dictyodendrin alkaloids /
P. Buchgraber, M. M. Domostoj, B. Scheiper, C. Wirtz, R. Mynott, J. Rust; A. Fuerstner // Tetrahedron. - 2009. - V. 65. - P. 6519-6534.

 Harrak, Y. Synthesis and biological activity of new anti-inflammatory compounds containing the 1,4-benzodioxine and/or pyrrole system / Y. Harrak,
 G. Rosell, G. Daidone, S. Plescia, D. Schillaci, M. D. Pujol // Bioorg. Med.
 Chem. - 2007. - V. 15. - P. 4876-4890.

6. Wiegard, A. Pyrrole alkanoic acid derivatives as nuisance inhibitors of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 / A. Wiegard, W. Hanekamp, K. Griessbach, J. Fabian, M. Lehr // Eur. J. Med. Chem. - 2012. - V. 48. - P. 153-163.

7. Jana G. H. Synthesis of some diguanidino 1-methyl-2,5-diaryl-1Hpyrroles as antifungal agents / G. H. Jana, S. Jain, S. K. Arora, N. Sinha // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2005. - V. 15. - P. 3592-3595. 8. He, X.-Y. Design, synthesis and biological evaluation of 3-substituted 2,5-dimethyl-*N*-(3-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl)pyrroles as novel potential HIV-1 gp41 inhibitors / X.-Y. He, P. Zou, J. Qiu, L. Hou, S. Jiang, S. Liu, L. Xie // Bioorg. Med. Chem. - 2011. - V. 19. - P. 6726-6734.

9. Joshi, S. D. Synthesis and antimicrobial evaluation of some new pyrrolyl naphtho[2,1-b]furan derivatives / S. D. Joshi, A. Joshi, H. M. Vagdevi, V. P. Vaidya // Indian J. Pharm. Educ. Res. - 2010. - V. 44. - P. 148-155.

10. Padrón, J. M. Antiproliferative activity in HL60 cells by tetrasubstituted pyrroles: a structure–activity relationship study / J. M. Padrón, D. Tejedor, A. Santos-Expósito, F. García-Tellado, V. S. Martín, J. Villar // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2005. - V. 15. - P. 2487-2490.

11. Kang, S. Y. Further optimization of novel pyrrole 3-carboxamides for targeting serotonin 5-HT2A, 5-HT2C, and the serotonin transporter as a potential antidepressant / S. Y. Kang, E.-J. Park, W.-K. Park, H. J. Kim, G. Choi, M. E. Jung, H. J. Seo, M. J. Kim, A. N. Pae, J. Kim, J. Lee // Bioorg. Med. Chem. - 2010. - V. 18. - P. 6156-6169.

12. Bergauer, M. 2,4-Disubstituted pyrroles: synthesis, traceless linking and pharmacological investigations leading to the dopamine D4 receptor partial agonist FAUC 356 / M. Bergauer, H. Hübner, P. Gmeiner // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2002. - V. 12. - P. 1937-1940.

13. Michlik, S. A sustainable catalytic pyrrole synthesis / S. Michlik, R. Kempe // Nat. Chem. - 2013. - V. 5. - P. 140-144.

14. Zotti, G. Electrochemistry of conjugated planar anticancer molecules: Irinotecan and Sunitinib / G. Zotti, A. Berlin, B. Vercelli // Electrochimica Acta.
- 2017. - V. 231. - P. 336-343.

15. David, C. Singlet oxygen scavenging activity of non-steroidal antiinflammatory drugs / C. David, G. Ana, L. José L.F.C., F. Eduarda // Redox Report. - 2008. - V. 13. - P. 153-160.

16. Joshi, S. D. Synthesis of new 4-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)/4-pyrrol-1-yl benzoic acid hydrazide analogs and some derived oxadiazole, triazole and

pyrrole ring systems: a novel class of potential antibacterial, antifungal and antitubercular agents / S. D. Joshi, Y. More, H. M. Vagdevi, V. P. Vaidya, G. S. Gadaginamath, V. H. Kulkarni // Med. Chem. Res. - 2013. - V. 22. - P. 1073-1089.

17. Biava, M. 1,5-Diaryl-2-ethyl pyrrole derivatives as antimycobacterial agents: design, synthesis, and microbiological evaluation / M. Biava, G. C. Porretta, G. Poce, A. De Logu, R. Meleddu, E. De Rossi, F. Manetti, M. Botta // Eur. J. Med. Chem. - 2009. - V. 44. - P. 4734-4738.

 Biava, M. Antimycobacterial agents. Novel diarylpyrrole derivatives of BM212 endowed with high activity toward mycobacterium tuberculosis and low cytotoxicity / M. Biava, G. C. Porretta, G. Poce, S. Supino, D. Deidda, R. Pompei, P. Molicotti, F. Manetti, M. Botta // J. Med. Chem. - 2006. - V. 49. - P. 4946-4952.

 Deidda, D. Bactericidal activities of the pyrrole derivative BM212 against multidrug-resistant and intramacrophagic mycobacterium tuberculosis strains /
 D. Deidda, G. Lampis, R. Fioravanti, M. Biava, G. C. Porretta, S. Zanetti,
 R. Pompei // Antimicrob. Agents Chemother. - 1998. - V. 42. - P. 3035-3037.

20. Santo, R. Di Design, synthesis and biological evaluation of heteroaryl diketohexenoic and diketobutanoic acids as HIV-1 integrase inhibitors endowed with antiretroviral activity / R. Di Santo, R. Costi, M. Artico, R. Ragno, G. Greco, E. Novellino, C. Marchand, Y. Pommier // Il Farmaco. - 2005. - V. 60. - P. 409-417.

Wang, C. Design, synthesis, and biological evaluation of highly potent small molecule–peptide conjugates as new HIV-1 fusion inhibitors / C. Wang, W. Shi, L. Cai, L. Lu, Q. Wang, T. Zhang, J. Li, Z. Zhang, K. Wang, L. Xu, X. Jiang, S. Jiang, K. Liu // J Med Chem. - 2013. - V. 56. - P. 2527-2539.

22. Ji, J. Guanidinium-based polymerizable surfactant as a multifunctional molecule for controlled synthesis of nanostructured materials with tunable morphologies / J. Ji, W. Zhu, J. Li, P. Wang, Y. Liang, W. Zhang, X. Yin,

B. Wu, G. Li // ACS Applied Materials & Interfaces. - 2017. - V. - P. 19124-19134.

23. Gómez, P. Hydrogen bond-directed cruciform and stacked packing of a pyrrole-based azaphenacene / P. Gómez, M. Más-Montoya, I. da Silva, J. P. Cerón-Carrasco, A. Tárraga, D. Curiel // Crystal Growth & Design. - 2017. - V. 17. - P. 3371-3378.

24. Kim, H. Synthesis and characterization of diketopyrrolopyrrole derivatives as organic semiconductors for organic thin-film transistors / H. Kim, N. P. T. Van, C. Kim, S. Seo // J. Nanosc. Nanotech. - 2017. - V. 17. - P. 4312-4317.

25. Islam, A. Furan-containing conjugated polymers for organic solar cells /A. Islam, Z.-y. Liu, R.-x. Peng, W.-g. Jiang, T. Lei, W. Li, L. Zhang, R.-j. Yang, Q. Guan, Z.-y. Ge // Chin. J. Polym. Sci. - 2017. - V. 35. - P. 171-183.

26. Jung, Y.-S. One-step printable perovskite films fabricated under ambient conditions for efficient and reproducible solar cells / Y.-S. Jung, K. Hwang, Y.-J. Heo, J.-E. Kim, D. Lee, C.-H. Lee, H.-I. Joh, J.-S. Yeo, D.-Y. Kim // Applied Materials & Interfaces. - 2017. - V. 9. - P. 27832–27838.

27. Lin, F. Thieno[3,4-c]pyrrole-4,6(5H)-dione polymers with optimized energy level alignments for fused-ring electron acceptor based polymer solar cells / F. Lin, W. Huang, H. Sun, J. Xin, H. Zeng, T. Yang, M. Li, X. Zhang, W. Ma, Y. Liang // Chemistry of Materials. - 2017. - V. 29. - P. 5636-5645.

Pankow, R. M. Preparation of semi-alternating conjugated polymers using direct arylation polymerization (DArP) and improvement of photovoltaic device performance through structural variation / R. M. Pankow, N. S. Gobalasingham, J. D. Munteanu, B. C. Thompson // J. Pol. Sci. Part A: Pol. Chem. - 2017. - V. 55. - P. 3370-3380.

29. Wang, Z. Asymmetric 8H-thieno[2',3':4,5]thieno[3,2-b]thieno[2,3-d]pyrrole-based sensitizers: synthesis and application in dye-sensitized solar cells / Z. Wang, M. Liang, H. Dong, P. Gao, Y. Su, P. Cai, S. Ding, J. Chen, S. Xue // Org. Lett. - 2017. - V. 19. - P. 3711-3714.

30. Zhang, H. Effect of structural optimization on the photovoltaic performance of dithieno[3,2-b:2[prime or minute],3[prime or minute]-d]pyrrole-based dye-sensitized solar cells / H. Zhang, Z. Iqbal, Z.-E. Chen, Y.-P. Hong // RSC Advances. - 2017. - V. 7. - P. 35598-35607.

31. Chen, J. 4,4-Difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY) dyes modified for extended conjugation and restricted bond rotations / J. Chen,
A. Burghart, A. Derecskei-Kovacs, K. Burgess // JOC. - 2000. - V. 65. - P. 2900-2906.

32. Albrecht, M. Site-specific conjugation of 8-ethynyl-BODIPY to a protein by [2 + 3] cycloaddition / M. Albrecht, A. Lippach, M. P. Exner, J. Jerbi, M. Springborg, N. Budisa, G. Wenz // Org. Biomol. Chem. - 2015. - V. 13. - P. 6728-6736.

33. Boens, N. 8-HaloBODIPYs and their 8-(C, N, O, S) substituted analogues: solvent dependent UV-vis spectroscopy, variable temperature NMR, crystal structure determination, and quantum chemical calculations / N. Boens, L. Wang, V. Leen, P. Yuan, B. Verbelen, W. Dehaen, M. Van der Auweraer, W. D. De Borggraeve, L. Van Meervelt, J. Jacobs, D. Beljonne, C. Tonnelé, R. Lazzaroni, M. J. Ruedas-Rama, A. Orte, L. Crovetto, E. M. Talavera, J. M. Alvarez-Pez // The Journal of Physical Chemistry A. - 2014. - V. 118. - P. 1576-1594.

34. Kusaka, S. *meso*-Alkynyl BODIPYs: structure, photoproperties, π-extension, and manipulation of frontier orbitals / S. Kusaka, R. Sakamoto,
Y. Kitagawa, M. Okumura, H. Nishihara // Chem. As. J. - 2013. - V. 8. - P. 723-727.

35. Erten-Ela, S. Synthesis of zinc chlorophyll materials for dye-sensitized solar cell applications / S. Erten-Ela, O. Vakuliuk, A. Tarnowska, K. Ocakoglu, D. T. Gryko // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. - 2015. - V. 135. - P. 676-682.

36. Tamiaki, H. Synthesis of zinc 20-substituted bacteriochlorophyll-d analogs and their self-aggregation / H. Tamiaki, S. Matsunaga, Y. Taira,

A. Wada, Y. Kinoshita, M. Kunieda // Tetrahedron Letters. - 2014. - V. 55. - P. 3351-3354.

37. Abele, E. Recent advances in the synthesis of heterocycles from oximes /
E. Abele, E. Lucevics // Heterocycles. - V. 53. - P. 2285-2336.

38. Rappoport, Z. In the chemistry of hydroxylamines, oximes and hydroxamic acids / Z. Rappoport, J. F. Liebman // Wiley, Chichester: 2008 - p. 241.

Wang, Z. Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents. 2009; p
 Pt. 3.

40. Трофимов, Б. А. Реакция кетоксимов с ацетиленом: новый общий метод синтеза пирролов / Б. А. Трофимов, А. И. Михалева // ХГС. - 1980. - Т. 10. - С. 1299-1312.

41. Estevez, V. Multicomponent reactions for the synthesis of pyrroles / V.
Estevez, M. Villacampa, J. C. Menendez // Chem. Soc. Rev. - 2010. - V. 39. - P.
4402-4421.

42. Mohamed, S. Pyrroles and fused pyrroles: synthesis and therapeutic activities / S. Mohamed, S. Mosaad, S. Fathallah // Bentham Science Publishers: Mini-Reviews in Organic Chemistry - 2014 - V. 11. - P. 477-507.

43. Pineiro M. Microwave and mechanochemistry: tools for the sustainable synthesis of pyrroles, porphyrins and related macrocycles / 2017 - P. 197-221.

44. Shrinivas, D. J. Pyrrole: chemical synthesis, microwave assisted synthesis, reactions and applications: a review / D. J. Shrinivas, A. M. Uttam, H. K. Venkatrao, M. A. Tejraj // Curr. Org. Chem. - 2013. - V. 17. - P. 2279-2304.

45. Wang, K. Design of a versatile multicomponent reaction leading to 2amino-5-ketoaryl pyrroles / K. Wang, A. Domling // Chem. Biol. Drug Des. -2010. - V. 75. - P. 277-283.

46. Kamalraja, J. A greener approach for the regioselective synthesis of multifunctionalized indolylpyrrole and indolyltriazolylpyrrole hybrids *via* michael addition of α -azido ketones / J. Kamalraja, R. Sowndarya, P. T. Perumal // Synlett. - 2014. - V. 25. - P. 2208-2212.

47. Lin, X. A straightforward one-pot multicomponent synthesis of polysubstituted pyrroles / X. Lin, Z. Mao, X. Dai, P. Lu, Y. Wang // Chem. Comm. - 2011. - V. 47. - P. 6620-6622.

48. Schlapbach, A. Pyrrolo-pyrimidones: A novel class of MK2 inhibitors with potent cellular activity / A. Schlapbach, R. Feifel, S. Hawtin, R. Heng, G. Koch, H. Moebitz, L. Revesz, C. Scheufler, J. Velcicky, R. Waelchli, C. Huppertz // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2008. - V. 18. - P. 6142-6146.

49. Das, B. An efficient new method for the synthesis of polysubstituted pyrroles / B. Das, G. C. Reddy, P. Balasubramanyam, B. Veeranjaneyulu // Synthesis. - 2010. - V. 2010. - P. 1625-1628.

50. Reddy, B. V. S. Cu(OTf)₂-Catalyzed synthesis of 2,3-disubstituted indoles and 2,4,5-trisubstituted pyrroles from α-diazoketones / B. V. S. Reddy, M. R. Reddy, Y. G. Rao, J. S. Yadav, B. Sridhar // Org. Lett. - 2013. - V. 15. - P. 464-467.

51. Fang, G. Silver-catalyzed cascade reaction of β -enaminones and isocyanoacetates to construct functionalized pyrroles / G. Fang, J. Liu, J. Fu, Q. Liu, X. Bi // Org. Lett. - 2017. - V. 19. - P. 1346-1349.

52. Imbri, D. One-pot synthesis of pyrrole-2-carboxylates and -carboxamides *via* an electrocyclization/oxidation sequence / D. Imbri, N. Netz, M. Kucukdisli, L. M. Kammer, P. Jung, A. Kretzschmann, T. Opatz // JOC. - 2014. - V. 79. - P. 11750-11758.

53. Miura, T. Stereoselective synthesis of 2,3-dihydropyrroles from terminal alkynes, azides, and α , β -unsaturated aldehydes *via N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles / T. Miura, T. Tanaka, K. Hiraga, S. G. Stewart, M. Murakami // J. Am. Chem. Soc. - 2013. - V. 135. - P. 13652-13655.

54. Chan, C.-M. Rhodium-catalyzed oxidative cycloaddition of *N*-tertbutoxycarbonylhydrazones with alkynes for the synthesis of functionalized pyrroles via $C(sp^3)$ –H bond functionalization / C.-M. Chan, Z. Zhou, W.-Y. Yu // Adv. Synth. Catal. - 2016. - V. 358. - P. 4067-4074. 55. Ran, L. Copper-catalyzed homocoupling of ketoxime carboxylates for synthesis of symmetrical pyrroles / L. Ran, Z.-H. Ren, Y.-Y. Wang, Z.-H. Guan // Green Chem. - 2014. - V. 16. - P. 112-115.

56. Schmidt, E. Y. A straightforward synthesis of pyrroles from ketones and acetylene: a one-pot version of the Trofimov reaction / E. Y. Schmidt, A. I. Mikhaleva, A. M. Vasil'tsov, A. B. Zaitsev, N. V. Zorina // ARKIVOC. - 2005.
V. vii. - P. 11-17.

57. Михалева, A. И. Селективный синтез 1-винилпирролов непосредственно кетонов И ацетилена: модификация ИЗ реакции Трофимова / А. И. Михалева, Е. Ю. Шмидт, А. В. Иванов, А. М. Васильцов. Е. Ю. Сенотрусова // ЖОрХ. - 2007. - Т. 43. - С. 236-238.

58. Vasil'tsov, A. M. A three-component domino reaction of 2-tetralone, hydroxylamine and acetylene: a one-pot, highly regioselective synthesis of 4,5-dihydrobenz[e]indoles / A. M. Vasil'tsov, A. V. Ivanov, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Tetrahedron Letters. - 2010. - V. 51. - P. 1690-1692.

59. Трофимов, Б. А. Однореакторный селективный синтез *N*-винил-4,5дигидробезо-[g]-индола из 1-тетралона и ацетилена в системе NH₂OH•HCl/KOH/ДМСО / Б. А. Трофимов, А. В. Иванов, Е. Ю. Шмидт, А. И. Михалева // ХГС. - 2010. - Т. 6. - С. 941-943.

60. Shabalin, D. A. *3H*-Pyrroles from ketoximes and acetylene: synthesis, stability and quantum-chemical insight / D. A. Shabalin, M. Y. Dvorko, E. Y. Schmidt, I. A. Ushakov, N. I. Protsuk, V. B. Kobychev, D. Y. Soshnikov, A. B. Trofimov, N. M. Vitkovskaya, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Tetrahedron. - 2015. - V. 71. - P. 3273-3281.

61. Kaewchangwat, N. Direct synthesis of aryl substituted pyrroles from calcium carbide: an underestimated chemical feedstock / N. Kaewchangwat,
R. Sukato, V. Vchirawongkwin, T. Vilaivan, M. Sukwattanasinitt,
S. Wacharasindhu // Green Chem. - 2015. - V. 17. - P. 460-465.

62. Wang, H.-Y. Carbon–carbon bond formation and pyrrole synthesis via the [3,3] sigmatropic rearrangement of *O*-vinyl oxime ethers / H.-Y. Wang,
D. S. Mueller, R. M. Sachwani, H. N. Londino, L. L. Anderson // Org. Lett. 2010. - V. 12. - P. 2290-2293.

63. Wang, H.-Y. Regioselective synthesis of 2,3,4- or 2,3,5-trisubstituted pyrroles via [3,3] or [1,3] rearrangements of *O*-vinyl oximes / H.-Y. Wang, D. S. Mueller, R. M. Sachwani, R. Kapadia, H. N. Londino, L. L. Anderson // JOC. - 2011. - V. 76. - P. 3203-3221.

64. Pivneva, E. E. Rearrangement of the adducts of α -(aminocarbonyl)acetamidoximes with acylacetylenes, leading to 2-aminopyrrole derivatives / E. E. Pivneva, A. V. Galenko, D. V. Dar'in, P. S. Lobanov // Chem. Heterocycl. Compd. - 2012. - V. 48. - P. 875-880.

65. Ngwerume, S. Gold-catalysed rearrangement of *O*-vinyl oximes for the synthesis of highly substituted pyrroles / S. Ngwerume, J. E. Camp // Chem. Comm. - 2011. - V. 47. - P. 1857-1859.

Madabhushi, S. Europium(III) triflate-catalyzed Trofimov synthesis of polyfunctionalized pyrroles / S. Madabhushi, V. S. Vangipuram, K. K. R. Mallu, N. Chinthala, C. R. Beeram // Adv. Synth. Catal. - 2012. - V. 354. - P. 1413-1416.

67. Ngwerume, S. Synthesis of highly substituted pyrroles *via* nucleophilic catalysis / S. Ngwerume, J. E. Camp // JOC. - 2010. - V. 75. - P. 6271-6274.

68. Tang, X. An efficient synthesis of polysubstituted pyrroles via coppercatalyzed coupling of oxime acetates with dialkyl acetylenedicarboxylates under aerobic conditions / X. Tang, L. Huang, C. Qi, W. Wu, H. Jiang // Chem. Comm. - 2013. - V. 49. - P. 9597-9599.

69. Jiang, Y. A catalyst-controlled selective synthesis of pyridines and pyrroles / Y. Jiang, C.-M. Park // Chem. S. - 2014. - V. 5. - P. 2347-2351.

70. Portela-Cubillo, F. Microwave-assisted syntheses of *N*-heterocycles using alkenone-, alkynone- and aryl-carbonyl *O*-phenyl oximes: formal synthesis of neocryptolepine / F. Portela-Cubillo, J. S. Scott, J. C. Walton // JOC. - 2008. - V. 73. - P. 5558-5565.

71. Zhang, C. Chemodivergent synthesis of multi-substituted/fused pyrroles *via* copper-catalyzed carbene cascade reaction of propargyl α-iminodiazoacetates / C. Zhang, S. Chang, L. Qiu, X. Xu // Chem. Comm. - 2016. - V. 52. - P. 12470-12473.

72. Zhang, M. Gold(I)-catalyzed cyclization of 2-(1-alkynyl)-alk-2-en-1-one oximes: a facile access to highly substituted *N*-alkoxypyrroles / M. Zhang,
J. Zhang // Chem. Comm. - 2012. - V. 48. - P. 6399-6401.

73. Zhang, Y. Highly substituted pyrroles by a Gold(I)-catalyzed tandem reaction of 1-(1-alkynyl)cyclopropyl oxime ethers with nucleophiles / Y. Zhang,
J. Zhang // Synlett. - 2012. - V. 23. - P. 1389-1393.

74. Yeom, H.-S. Geometry-dependent divergence in the gold-catalyzed redox cascade cyclization of o-alkynylaryl ketoximes and nitrones leading to isoindoles / H.-S. Yeom, Y. Lee, J.-E. Lee, S. Shin // Org. Biomol. Chem. - 2009. - V. 7. - P. 4744-4752.

75. Zaman, S. Synthesis of 5-phenyl 2-functionalized pyrroles by amino heck and tandem amino heck carbonylation reactions / S. Zaman, M. Kitamura, A. D. Abell // Aust. J. Chem. - 2007. - V. 60. - P. 624-626.

76. Cai, Y. Microwave-promoted tin-free iminyl radical cyclization with TEMPO trapping: a practical synthesis of 2-acylpyrroles / Y. Cai, A. Jalan, A. R. Kubosumi, S. L. Castle // Org. Lett. - 2015. - V. 17. - P. 488-491.

77. Du, J. Rhodium(III)-catalyzed synthesis of cyclopenta[b]pyrroles from 1,2-diketones, 2-aminopyridine, and alkynes / J. Du, B. Zhou, Y. Yang, Y. Li // Chem. - Asian J. - 2013. - V. 8. - P. 1386-1390.

78. Azizian, J. Efficient route for the synthesis of highly substituted pyrroles /
J. Azizian, J. Hosseini, M. Mohammadi, F. Sheikholeslami // Synthetic Communications. - 2010. - V. 40. - P. 3472-3479.

Meng, G. An improved two-step preparation of 2,4-dimethylpyrrole / G.
Meng, M.-L. Zheng, M. Wang // Org. Prep. Proc. Int. - 2011. - V. 43. - P. 308-311. 80. Pfeiffer, W. P. (m.n)-Homorubins: syntheses and structures / W. P.
Pfeiffer, D. A. Lightner // Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly. - 2014.
- V. 145. - P. 1777-1801.

81. Tu, B. A new class of linear tetrapyrroles: acetylenic 10,10a-didehydro-10a-homobilirubins / B. Tu, B. Ghosh, D. A. Lightner // JOC. - 2003. - V. 68. - P. 8950-8963.

82. Tu, B. Novel linear tetrapyrroles: hydrogen bonding in diacetylenic bilirubins / B. Tu, B. Ghosh, D. A. Lightner // Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly. - 2004. - V. 135. - P. 519-541.

83. Liu, X.-t. Indium(III) chloride-catalyzed propargylation /amination/cycloisomerization tandem reaction: one-pot synthesis of highly substituted pyrroles from propargylic alcohols, 1,3-dicarbonyl compounds and primary amines / X.-t. Liu, L. Huang, F.-j. Zheng, Z.-p. Zhan // Adv. Synth. Catal. - 2008. - V. 350. - P. 2778-2788.

84. Tan, X.-M. La(OTf)₃ catalyzed synthesis of α -aryl tetrasubstituted pyrroles through [4+1] annulation under microwave irradiation / X.-M. Tan, Q.-M. Lai, Z.-W. Yang, X. Long, H.-L. Zhou, X.-L. You, X.-J. Jiang, H.-L. Cui // Tetrahedron Letters. - 2017. - V. 58. - P. 163-167.

85. Vizer, S. A. Synthesis of substituted pyrroles in the glaser reaction / S. A.
Vizer, K. B. Yerzhanov, V. M. Dembitsky // Heteroatom Chemistry. - 2006. V. 17. - P. 66-73.

86. Zhao, Y.-L. [3+2] Cycloaddition of propargylamines and α-acylketene dithioacetals: a synthetic strategy for highly substituted pyrroles / Y.-L. Zhao, C.-H. Di, S.-D. Liu, J. Meng, Q. Liu // Adv. Synth. Catal. - 2012. - V. 354. - P. 3545-3550.

87. Ren, C.-Q. [3+2] Cycloadditions of α-acyl ketene dithioacetals with propargylamines: pyrrole synthesis in water / C.-Q. Ren, C.-H. Di, Y.-L. Zhao, J.-P. Zhang // Tetrahedron Lett. - 2013. - V. 54. - P. 1478-1481.

88. Kurti, L. Appications of named reactions in organic synthesis / L. Kurti;B. Czako // Elsevier. - 2005. p. 864.

89. Cranwell, P. B. Flow synthesis using gaseous ammonia in a Teflon AF-2400 tube-in-tube reactor: Paal-Knorr pyrrole formation and gas concentration measurement by inline flow titration / P. B. Cranwell, M. O'Brien, D. L. Browne, P. Koos, A. Polyzos, M. Pena-Lopez, S. V. Ley // Org. Biomol. Chem. - 2012. - V. 10. - P. 5774-5779.

90. Cho, H. The Paal-Knorr reaction revisited. A catalyst and solvent-free synthesis of underivatized and *N*-substituted pyrroles / H. Cho, R. Madden, B. Nisanci, B. Torok // Green Chem. - 2015. - V. 17. - P. 1088-1099.

91. Miwako, M. Nitrogen fixation: synthesis of heterocycles using molecular nitrogen as a nitrogen source / M. Miwako, A. Masaya, H. Masanori, H. Katsutoshi, N. Mayumi, S. Yoshihiro // Bull. Chem. Soc. J. - 2004. - V. 77. - P. 1655-1670.

92. Mou, X.-Q. An Au(I)-catalyzed rearrangement/cyclization cascade toward the synthesis of 2-substituted-1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[b]pyrrole / X.-Q. Mou, Z.-L. Xu, S.-H. Wang, D.-Y. Zhu, J. Wang, W. Bao, S.-J. Zhou, C. Yang, D. Zhang // Chem. Comm. - 2015. - V. 51. - P. 12064-12067.

93. Kolos, N. N. Three-component synthesis of tetrasubstituted pyrroles by condensation with amines and arylglyoxals / N. N. Kolos, V. V. Zubar, I. V. Omelchenko, V. I. Musatov // Chem. Heterocycl. Comp. - 2016. - V. 52. - P. 237-243.

94. Thompson, B. B. Enone–alkyne reductive coupling: a versatile entry to substituted pyrroles / B. B. Thompson, J. Montgomery // Org. Lett. - 2011. - V. 13. - P. 3289-3291.

95. Кононов, Н. Ф. Новая технология некоторых синтезов на основе ацетилена / Н. Ф. Кононов, С. А. Островский, А. А. Устынюк // М. Наука. -1977. - С. 177.

96. Коростова, С. Е. 1,2-Дихлорэтан вместо ацетилена в синтезе 2арилпирролов / С. Е. Коростова, А. И. Михалева, Л. Н. Собенина, С. Г. Шевченко, Р. И. Половникова // ЖОрХ. - 1986. - Т. 3. - С. 492-495.

112

97. Михалева, А. И. Пирролы из кетоксимов и ацетилена / А. И.
Михалева, Б. А. Трофимов, А. Н. Васильев, Г. А. Комарова, В. И.
Скоробогатова // ХГС. - 1982. - Т. 9. - С. 1202-1204.

98. 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.

99. Mikhaleva, A. I. Pyrroles from ketoximes and acetylene. 22. Dihaloethanes in place of acetylene in reactions with cyclohexanone oxime / A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov, A. N. Vasil'ev, G. A. Komarova, V. I. Skorobogatova // Chem. Heterocycl. Comp. - 1982. - V. 18. - P. 920-923.

100. Trofimov, B. A. Pyrroles from ketoximes and acetylene. 29. Synthesis of alkylpyrroles from dialkylketoximes and dichloroethane by reaction with KOH/DMSO / B. A. Trofimov, A. I. Mikhaleva, A. N. Vasil'ev, S. E. Korostova, S. G. Shevchenko // Chem. Heterocycl. Comp. - 1985. - V. 21. - P. 46-49.

101. 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.

 Иванов, А. В. Однореакторный синтез пирролов из кетонов, гидроксиламина и 1,2-дибромэтана в системе КОН/ДМСО / А. В. Иванов,
 В. С. Щербакова, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. - 2014. - Т. 50.
 - С. 1794-1797.

103. Трофимов, Б. А. 4,5-дигидробензо-[g]-индол из оксима 1-тетралона и ацетилена / Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, Р. Н. Нестеренко // ЖОрХ. -1978. - Т. 14. - С. 941-943.

104. Иванов, А. В. Однореакторный синтез 4,5-дигидробензо-[g]-индола и его 1-винильного производного из 1-тетралона, гидроксиламина и дихлорэтана в системе КОН/ДМСО / А. В. Иванов, В. С. Барнакова, А. И.

Михалева, Б. А. Трофимов // Изв. Ак. Наук. Сер. Хим. - 2013. -Т. 11. - С. 2557-2558.

105. Mikhaleva, A. I. Expedient synthesis of 1-vinylpyrrole-2-carbaldehydes /
A. I. Mikhaleva, A. B. Zaitsev, A. V. Ivanov, E. Y. Schmidt, A. M. Vasil'tsov,
B. A. Trofimov // Tetrahedron Letters. - 2006. - V. 47. - P. 3693-3696.

106. 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.

107. Luk, K.-Ch., Mahaney, P.E., Mischke, S.G., 4- and 5-alkynyloxindoles and 4- and 5-alkenyloxindoles. WO Patent no. 2000 035 906, 2000; Chem. Abstr., 2000, V. 133, no. 58 710.

108. Luk, K.-Ch., Mahaney, P.E., Mischke, S.G., 4- and 5-alkynyloxindoles and 4- and 5-alkenyloxindoles US Patent no. 6 313 310, 2001; Chem. Abstr., 2001, V. 135, no. 344 372.

109. Sato, S., Nakamura, T., Nara, F., Yonesu, K., Preparation of arylalkyne derivatives having EDG receptor antagonist effect. JPN Patent no. 2005 022 986, 2005; Chem. Abstr., 2005, V. 142, no. 176 543.

110. Yamabe, H. Rh(I)-Catalyzed cyclization of 1-arylprop-2-yn-1-ol derivatives utilizing rhodium 1,4-migration / H. Yamabe, A. Mizuno, H. Kusama, N. Iwasawa // J. Am. Chem. Soc. - 2005. - V. 127. - P. 3248-3249.

111. Kolemen, S. Design and characterization of Bodipy derivatives for bulk heterojunction solar cells / S. Kolemen, Y. Cakmak, T. Ozdemir, S. Erten-Ela;
M. Buyuktemiz, Y. Dede, E. U. Akkaya // Tetrahedron. - 2014. - V. 70. -P. 6229-6234.

112. Liu, J.-J. A novel and convenient method for the synthesis of substituted naphthostyrils / J.-J. Liu, F. Konzelmann, K.-C. Luk // Tetrahedron Letters. - 2003. - V. 44. - P. 2545-2548.

113. Nobuhiro, J. Synthesis of 6-methylindole-4,7-quinone and anti-tumor activities of its related indolequinones / J. Nobuhiro, M. Hirayama, T. Choshi,

K. Kamoshita, S. Maruyama, Y. Sukenaga, T. Ishizu, H. Fujioka, S. Hibino // Heterocycles. - 2006. - V. 70. - P. 491-499.

 Назаров, И. Н. Конденсация альдегидов и кетонов с ацетиленом под давлением. Новый метод синтеза ацетиленовых спиртов / И. Н. Назаров,
 И. Л. Котляревский, В. Ф. Рябченко // ЖОХ. - 1953. - Т. 11. - С. 1900-1904.

115. Тарасова, О. А. Гидратационная тримеризация ацетилена в суперосновных средах. Винилирование ацетиленовых спиртов как промежуточная стадия процесса / О. А. Тарасова, Б. А. Трофимов, А. В. Афонин, Л. М. Синеговская, Н. А. Калинина, С. В. Амосова // ЖОрХ. - 1991. - Т. 6. - С. 1172-1180.

116. Фаворская, И. А. Синтез вторичных ацетиленовых спиртов по методу Фаворского в гексаметаполе / И. А. Фаворская, З. А. Шевченко, И. М. Кошкина // ЖОХ. - 1967. - Т. 3. - С. 156-159.

117. Собенина, Л. Н. Синтез вторичных пропаргиловых спиртов из ароматических и гетероароматических альдегидов и ацетилена в системе КОН/H₂O/ДМСО / Л. Н. Собенина, Д. Н. Томилин, О. В. Петрова, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. - 2013. - Т. 49. - С. 369-372.

118. Собенина, Л. Н. Первый пример этинилирования пирролкарбальдегидов по Фаворскому: синтез 1-(1-метилпиррол-2-ил)-2пропин-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.

119. Mikhaleva, A. I. In Selected methods for synthesis and modification of heterocycles / A. I. Mikhaleva, E. Y. Schmidt, V. G. Kartsev // Moscow. - 2002.
- V. 1. - p. 334.

120. Tedeschi, R. J. Acetylene. In Encyclopedia of Physical Science and Technology / R. J. Tedeschi, R. A. Meyers // San Diego, ed. R.A. Meyers. -2004. - V. 1. - P. 55–89.

121. Borisova, T. N. Synthesis of 2-R-4,5,7-trimethyl-1-vinyl-4,5,6,7-tetrahydropyrrolo[3,2-c]pyridines / T. N. Borisova, N. Bonifas, L. G.

Voskresenskii, A. I. Chernyshev, A. V. Varlamov, A. P. Krapivko // Chem. Heterocycl. Comp. - 2004. - V. 40. - P. 1477-1484.

122. Gonzalez, C. Protecting groups for the pyrrole nitrogen atom. The 2-chloroethyl, 2-phenylsulfonylethyl, and related moieties / C. Gonzalez,
R. Greenhouse, R. Tallabs, J. M. Muchowski // Can. J. Chem. - 1983. - V. 61. P. 1697-1702.

 Petrushenko, I. K. Fluorescence quenching and laser photolysis of dipyrrolylbenzenes in the presence of chloromethanes / I. K. Petrushenko, V. I. Smirnov, K. B. Petrushenko, E. Y. Shmidt, N. V. Zorina, Y. Y. Rusakov, A. M. Vasil'tsov, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Russian Journal of General Chemistry. - 2007. - V. 77. - P. 1386-1394.

124. Schmidt, E. Y. Synthesis and optical properties of 2-(benzo[b]thiophen-3-yl)pyrroles and a new BODIPY fluorophore (BODIPY = 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene) / E. Y. Schmidt, B. A. Trofimov, A. I. Mikhaleva, N. V. Zorina, N. I. Protzuk, K. B. Petrushenko, I. A. Ushakov, M. Y. Dvorko, R. Meallet-Renault, G. Clavier, T. T. Vu, H. T. T. Tran, R. B. Pansu // Chem. Eur. J. - 2009. - V. 15. - P. 5823-5830.

125. Trofimov, B. A. Pyrroles from ketoximes and acetylene. 24. Acidic hydrolysis of 1-vinylpyrroles / B. A. Trofimov, S. E. Korostova, A. I. Mikhaleva, L. N. Sobenina, A. N. Vasil'ev // Chem. Heterocycl. Comp. - 1982. - V. 18. - P. 1257-1265.

126. Varlamov, A. V. Heterocyclization of tropinone oximes and 3-methyl-3-azabicyclo[3.3.1.]-nonan-9-one with acetylene in a superbasic medium / A. V. Varlamov, L. V. Voskresenskii, T. N. Borisova, A. I. Chernyshev, A. N. Levov // Chem. Heterocycl. Comp. - 1999. - V. 35. - P. 613-616.

127. Трофимов, Б. А. *N*-винилпирролы как защищенные пирролы /
Б. А. Трофимов, С. Е. Коростова, С. Г. Шевченко, А. И. Михалева,
Н. Л. Матель // ЖОрХ. - 1996. - Т. 32. - С. 897-899.

128. Шмидт, Е. Ю. Девинилирование *N*-винилпирролов ацетатом ртути(II) / Е. Ю. Шмидт, А. М. Васильцов, Н. В. Зорина, А. В. Иванов, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов // ХГС. - 2010. - Т. 10. - С. 1570-1572.

129. Schmidt, E. Y. Features of the base-catalyzed reaction of 1-vinyl-4,5-dihydro-1H-benzo-[g]-indole-2-carbaldehyde with phenylacetylene /
E. Y. Schmidt, I. A. Bidusenko, N. I. Protsuk, I. A. Ushakov, A. V. Ivanov,
A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Chem. Heterocycl. Comp. - 2012. - V. 48. P. 822-824.

130. Trofimov, B. A. Method of producing 1-phenyl propargyl alcohol / B. A. Trofimov, O. V. Petrova, L. N. Sobenina, A. I. Mikhaleva // Russian Patent 2,515,241. - 2014 May 10.

131. 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.

132. Trofimov, B. A. Superbase catalysts and reagents: the concept, application, perspectives. In Modern problems of organic chemistry / B. A. Trofimov, A. A. Potekhin, R. R. Kostikov, M. S. Baird // St-Petersburg University press. - 2004. P. 121–163.

133. Menegatti, R. Green chemistry – aspects for the Knoevenagel reaction.Green Chemistry / Environmentally Benign Approaches. - 2012. P. 156.

134. Pontiki, E. Synthesis and pharmacochemical evaluation of novel arylacetic acid inhibitors of lipoxygenase, antioxidants, and anti-inflammatory agents / E. Pontiki, D. Hadjipavlou-Litina // Bioorg. Med. Chem. - 2007. -V. 15. - P. 5819-5827.

135. Kancharla, P. Synthesis and structure–activity relationships of tambjamines and b-ring functionalized prodiginines as potent antimalarials / P. Kancharla, J. X. Kelly, K. A. Reynolds // J. Med. Chem. - 2015. - V. 58. - P. 7286-7309.

117

136. Tarleton, M. A flow chemistry route to 2-phenyl-3-(1H-pyrrol-2-yl)propan-1-amines / M. Tarleton, A. McCluskey // Tetrahedron Letters. - 2011.
- V. 52. - P. 1583-1586.

137. Hajipour, A. R. Acidic Bronsted Ionic Liquids / A. R. Hajipour, F. Rafiee// Org. Prep. Proc. Int. - 2010. - V. 42. - P. 285-362.

138. Fernandes, S. S. M. Synthesis and characterization of novel thieno[3,2-b]thiophene based metal-free organic dyes with different heteroaromatic donor moieties as sensitizers for dye-sensitized solar cells / S. S. M. Fernandes, M. C. R. Castro, I. Mesquita, L. Andrade, A. Mendes, M. M. M. Raposo // Dyes and Pigments. - 2017. - V. 136. - P. 46-53.

139. Biyiklioglu, Z. Synthesis and electrochemical characterization of BODIPY dyes bearing polymerizable substituents / Z. Biyiklioglu, T. Keleş // Inorganica Chimica Acta. - 2017. - V. 466. - P. 130-138.

140. Михалева, А. И. Синтез 2-алкил и 2,3-диалкилпирролов и их *N*винильных производных / А. И. Михалева, Б. А. Трофимов, А. Н. Васильев // ЖОрХ. - 1979. - Т. 15. - С. 602-609.

141. Trofimov, B. A. A new technology for the synthesis of 4,5,6,7-tetrahydroindole / B. A. Trofimov, A. I. Mikhaleva, E. Y. Shmidt,
A. M. Vasil'tsov, A. V. Ivanov, N. I. Protsuk, O. A. Ryapolov // Doklady
Chemistry. - 2010. - V. 435. - P. 307-310.

142. Трофимов, Б. А. Изучение условий реакции ацето- и пропиофеноноксимов с ацетиленом / Б. А. Трофимов, С. Е. Коростова, Л. Н. Балабанова, А. И. Михалева // ЖОрХ. - 1978. - Т. 14. - С. 1733-1736.

143. Трофимов, Б. А. Синтез 2-арил и 1-винил-2-арилпирролов /
Б. А. Трофимов, С. Е. Коростова, Л. Н. Балабанова, А. И. Михалева // ХГС.
- 1978. - Т. 4. - С. 489-491.

144. Коростова, С. Е. 2-(1-нафтил)- и 2-(2-нафтил)пирролы и их 1винильные производные / С. Е. Коростова, Б. А. Трофимов, Л. Н. Собенина, А. И. Михалева, М. В. Сигалов // ХГС. - 1982. - Т. 10. -С. 1351-1353.

118

145. Трофимов, Б. А. 2-(2-фурил)пирролы и их 1-винильные производные
/ Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, Р. И. Половникова, С. Е. Коростова,
Р. Н. Нестеренко, Н. И. Голованова, В. К. Воронов // ХГС. - 1981. - Т. 8. С. 1058-1061.

146. Трофимов Б. А. Одностадийный синтез 2,2-тиенилпирролов из метил-2-кетоксима и ацетилена / Б. А. Трофимов, А. И. Михалева,
Р. Н. Нестеренко, А. Н. Васильев, А. С. Нахманович, М. Г. Воронков // ХГС. - 1977. - Т. 8. - С. 1136-1137.

147. Petrova, O. V. Synthesis of 1H- and 1-vinyl-2-pyridylpyrroles by the Trofimov reaction / O. V. Petrova, A. I. Mikhaleva, L. N. Sobenina, E. Y. Schmidt, E. I. Kositsyna // Mendeleev Commun. - 1997. - V. 7. - P. 162-163.

148. Trofimov, B. A. One-pot selective synthesis of *N*-vinyl-4,5-dihydrobenzo-[g]-indole from 1-tetralone and acetylene in the system NH₂OH•HCl/KOH/DMSO / B. A. Trofimov, A. V. Ivanov, E. Y. Schmidt, A. I. Mikhaleva // Chem. Heterocycl. Comp. - 2010. - V. 46. - P. 762-764.