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

На правах рукописи

ГОЦКО МАКСИМ ДМИТРИЕВИЧ

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

02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

> Научный руководитель: доктор химических наук Л. Н. Собенина

оглавление

ВВЕДЕНИ	1E5	
ГЛАВА 1.	РЕАКЦИИ ПИРРОЛОВ, ФУРАНОВ И ТИОФЕНОВ С	
ГАЛОГЕН	ІАЦЕТИЛЕНАМИ (Литературный обзор)9	
1.1.	С-Алкинилирование9	
1.2.	N-Алкинилирование	
1.3.	С-Алкинилирование с участием третьего реагента	
1.4.	N-Винилирование	
1.5.	Циклоприсоединение	
ГЛАВА 2.	РЕАКЦИИ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ ПИРРОЛОВ С	
ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ ГАЛОГЕНАЦЕТИЛЕНАМИ (Обсуждение результатов)		
2.1. Эти	нилирование 2-(фуран-2-ил)- и 2-(тиофен-2-ил)пирролов	
ацилбро	мацетиленами в среде Al ₂ O ₃	
2.2. Мез	о-CF ₃ -BODIPY с ацилэтинильными заместителями: синтез и	
оптичес	кие свойства45	
2.3. Разр	аботка стратегии синтеза 5-ацилэтинилпиррол-2-карбальдегидов 57	
2.4. 3-(П	Іиррол-2-ил)пропиолальдегиды: путь к новому классу	
функци	онализированных пирролов60	
2.5. CH-	функционализация пирролов бромтрифторацетилацетиленом в среде	
твердого	0 Al ₂ O ₃	
2.6. Фос	фонилэтинилирование пирролов хлорэтинилфосфонатами в среде	
твердых	Al ₂ O ₃ или K ₂ CO ₃	
2.7. Реги	юселективный синтез 3- и 5-(4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)изоксазолов	
из 2-эти	нил-4,5,6,7-тетрагидроиндолов	
ГЛАВА 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДРОБНОСТИ		

3.1. Физические методы92
3.2. Исходные соединения
3.3. Этинилирование 2-(фуран-2-ил) и 2-(тиофен-2-ил)пирролов
ацилбромацетиленами в среде Al ₂ O ₃ 95
3.4. <i>Мезо</i> -СF ₃ -BODIPY с ацилэтинильными заместителями: синтез и
оптические свойства 103
3.4.1. Синтез этинилдипиррометанов (12а-с)103
3.4.2. Синтез триметилсилильных производных дипиррометанов (15а,b) 104
3.4.3. Синтез этинильных производных дипиррометанов (12d-f) 105
3.4.4. Синтез 1-фенил-3-(5-(5-(2,2,2-трифтор-1-(5-(3-оксо-3-фенилпроп-1-инил)-
1 <i>Н</i> -пиррол-2-ил)этил)-1 <i>Н</i> -пиррол-2-ил)тиофен-2-ил)проп-2-ин-1-она (14) 107
3.4.5. Синтез 5-фенил-3-(5-(2,2,2-трифтор-1-(5-фенил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)этил)-1 <i>H</i> -
пиррол-2-ил)-1 <i>Н</i> -пиразола (17)107
3.4.6. Синтез красителей ВОДІРУ (7а-f, 18). Общая методика 108
3.5. Разработка стратегии синтеза 5-ацилэтинилпиррол-2-карбальдегидов 111
3.5.1. Синтез этинилпирролов (21а-f). Общая методика111
3.5.2. Синтез 5-этинилпиррол-2-карбальдегидов (22a-f). Общая методика 114
3.6. 3-(Пиррол-2-ил)пропиолальдегиды: путь к новому классу
функционализированных пирролов117
3.6.1. Синтез 3-(пиррол-2-ил)пропиолальдегидов (27а-і). Общая методика . 117
3.6.2. Синтез 3-(5-(4-хлорфенил)-1-винил-1 <i>Н</i> -пиррол-2-ил)пропиолальдегида
(27 j)120
3.6.3. Синтез 3-(5-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-1-этил-1 <i>Н</i> -пиррол-2-
ил)пропиолальдегида (30)121
3.6.4. Синтез 1-этил-5-(3-оксопроп-1-инил)-1Н-пиррол-2-карбальдегида
(31)121

3.7. СН-функционализация пирролов бромтрифторацетилацетиленом в среде		
твердого Al ₂ O ₃ 122		
3.7.1. Синтез этинилпирролов (34а-f , 35а-с , 37а-с). Общая методика 122		
3.7.2. Синтез 1-винил-5-фенил-2-этинил-1 <i>Н</i> -пиррола (40)		
3.8. Фосфонилэтинилирование пирролов хлорэтинилфосфонатами в среде		
твердых Al ₂ O ₃ или K ₂ CO ₃ 126		
3.8.1. Синтез диалкил 2-(пиррол-2-ил)этинилфосфонатов (43a-l). Общая		
методика126		
3.9. Региоселективный синтез 3- и 5-(4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)изоксазолов		
из 2-этинил-4,5,6,7-тетрагидроиндолов131		
3.9.1. Синтез 1-арил-3-(4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>Н</i> -индол-2-ил)-2-пропинонов		
(49a-d)131		
3.9.2. Синтез 1-гетарил-3-(4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>Н</i> -индол-2-ил)-2-пропинонов		
(49e-j)		
3.9.3. Синтез 5-арил-3-(4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>Н</i> -индол-2-ил)-4,5		
дигидроизоксазол-5-олов (50а,b,d-f) и 2-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-ил)-1-		
винил-4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>Н</i> -индола (59)135		
3.9.4. Синтез 3-арил(гетарил)-5-(4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>Н</i> -индол-2-ил)изоказолов		
(51а-h). Общая методика137		
3.9.5. Синтез 2-(5-арилизоксазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>Н</i> -индолов (54-56).		
Общая методика141		
3.9.6. Синтез 2-(5-фенилизоксазол-3-ил)-1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> 142		
индола (57)142		
3.9.7. Синтез 3-(4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>Н</i> -индол-2-ил)изоксазол-5(4 <i>H</i>)-онов		
(53а-с). Общая методика143		
ВЫВОДЫ145		
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ147		

введение

Актуальность работы. Постоянный интерес к химии гетероциклических соединений, возрастающий в последние десятилетия, обусловлен их огромным биологическим потенциалом и синтетическими возможностями, позволяющими получать на их основе новые лекарственные препараты и материалы для современных технологий. Особое место среди гетероциклических соединений занимают производные пиррола как ключевые структурные элементы многих соединений. Структуры природных пиррола входят В состав таких жизнеобеспечивающих систем, как хлорофилл, отвечающий за процесс фотосинтеза, гемоглобин, осуществляющий перенос кислорода из легких в клетки и ткани организмов, пигменты желчи, витамин B₁₂.

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

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

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

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

 получить дополнительные сведения об особенностях и закономерностях этой реакции;

• установить основные факторы, влияющие на выход и соотношение целевых С-этинилпирролов, интермедиатов и побочных продуктов;

 расширить ряд функционализированных С-этинилпирролов – перспективных объектов для тонкого органического синтеза и медицинской химии.

Научная новизна и практическая значимость работы. Основным итогом проведенных исследований является создание эффективных в препаративном неизвестных С-этинилпирролов отношении методов синтеза ранее с акцепторными (формильным, ацетильным, трифторацетильным, ароильным, гетероароильными, диалкоксифосфорильными) заместителями при тройной связи на основе некаталитической реакции кросс-сочетания пирролов с электрофильными галогенацетиленами в среде оксида алюминия или карбоната калия.

На основе реакции кросс-сочетания 2-(фуран-2-ил)- и 2-(тиофен-2ил)пирролов с ацилбромацетиленами в среде твердого Al₂O₃ разработан эффективный подход к 5-(фуран-2-ил)- и 5-(тиофен-2-ил)-2-ацилэтинипирролам. Показано, что в случае 2-(фуран-2-ил)пиррола наряду с основным направлением реакции (этинилирование пиррольного кольца) реализуется также впервые наблюдаемая атака тройной связи α-положением фуранового кольца.

6

Впервые твердофазного изучаемая реакция некаталитического этинилирования распространена на такой важный класс пиррольных соединений, как дипиррометаны, в том числе с CH-CF₃-спейсерами. В результате их реакции с ацилбромацетиленами в среде твердых Al₂O₃ или K₂CO₃ и последующими окислением комплексообразованием 2образующихся И BODIPY ацилэтинилдипиррометанов получены *мезо*-СF₃-флуорофоры с ацилэтинильными заместителями в положении 3 диазаиндаценового каркаса, флуоресцирующие в длинноволновой области (628–663 нм) с высоким квантовым выходом (0.79-0.93).

Разработана простая рациональная схема синтеза 5-ацилэтинилпиррол-2карбальдегидов, включающая ацетальную защиту альдегидной группы пиррол-2карбальдегидов, введение ацилэтинильной группы в пиррольное кольцо образующегося ацеталя кросс-сочетанием с ацилбромацетиленами в среде твердого Al₂O₃ и снятие ацетальной защиты.

На основе этинилирования пирролов иодпропиолальдегидом в среде твердого K₂CO₃ получены первые представители ранее неизвестного класса высокореакционноспособных пиррольных соединений – 3-(пиррол-2-ил)пропиолальдегидов.

Установлено, что С-2-Н-функционализация пирролов бромтрифторацетилацетиленом в среде твердого Al₂O₃ протекает, в зависимости от заместителя при атоме азота, по двум различным направлениям: в то время как N-винилпирролы образуют соответствующие этинилпирролы, NH-пирролы присоединяются к тройной связи, приводя исключительно к Е-2-(1-бром-2трифторацетилэтенил)пирролам. Методом ЯМР ¹Н и квантово-химическими расчетами показано, что реакция контролируется сильной внутримолекулярной водородной связью между NH- и карбонильной группами.

Впервые реализовано этинилирование пирролов хлорэтинилфосфонатами в среде твердых Al₂O₃ или K₂CO₃, приводящее к (пиррол-2-ил)фосфонатам – перспективным потенциальным строительным блокам для гетероциклического синтеза и прекурсорам лекарственных препаратов.

7

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

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

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

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

8

ГЛАВА 1. РЕАКЦИИ ПИРРОЛОВ, ФУРАНОВ И ТИОФЕНОВ С ГАЛОГЕНАЦЕТИЛЕНАМИ (Литературный обзор)

Реакции пятичленных гетероароматических соединений с галогенацетиленами, в зависимости от строения исходных реагентов и условий реакции, протекают по различным направлениям, включая С-нуклеофильные и N-нуклеофильные (в случае пирролов) атаки молекулы гетероцикла на тройную связь, и диеновую конденсацию.

1.1. С-Алкинилирование

В 2004 г. Б.А. Трофимов с коллегами сообщили, что пирролы **1** вступают в реакцию кросс-сочетания с ацилбромацетиленами **2** в среде твердого Al_2O_3 (10-кратный весовой избыток по отношению к общей массе реагентов) с образованием 2-(ацилэтинил)пирролов **3** со 100% региоселективностью и хорошими выходами. Эта реакция была первым примером этинилирования пирролов галогенацетиленами. Она протекает без катализаторов и растворителя. В отсутствие Al_2O_3 (или с Al_2O_3 в растворителе) кросс-сочетание не имеет места (Схема 1.1.1) [1-10].

Схема 1.1.1



 R^1 = H, Ph, 4-Me₂NC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-PhC₆H₄; R^2 = H, Ph; R^1 - R^2 = (CH₂)₄; R^3 = Ph, 2-тиенил

Механизм, по мнению авторов, включает в себя стадии присоединенияотщепления. Интермедиаты – 2-(2-ацил-1-бромэтенил)пирролы **A**, выделенные из реакционной смеси, были превращены в среде твердого Al_2O_3 в соответствующие 2-(2-ацилэтинил)пирролы **3** (Схема 1.1.1) [2, 3, 10].

Побочные продукты кросс-сочетания – 2-ацил-1,1-ди(пиррол-2-ил)этены **4** образуются, вероятно, в результате обмена атома брома в 2-(2-ацил-1-бромэтенил)пирролах **A** на вторую молекулу пиррола [1-3, 10]. Выходы их, обычно не превышающие 20%, ожидаемо увеличиваются до 40% при избытке пиррола, повышенной температуре или большей продолжительности реакции.

N-Винил- и N-изопропенилпирролы **5а,b** с ацилбромацетиленами **2** в среде твердого Al_2O_3 региоселективно превращаются в соответствующие 2-ацилэтинилпирролы **6а,b** (Схема 1.1.2) [3, 7, 10].

Схема 1.1.2



 $R^1 = H$ (**a**), Me (**b**); $R^2 = H$, Ph; $R^3 = H$; R^2 - $R^3 = (CH_2)_4$; $R^4 = Ph$, 2-тиенил

Этинилирование N-изопропенилпирролов **5b** сопровождается деизопропенилированием с образованием небольших количеств пирролов **7b**. Это обусловлено, вероятно, катализируемым HBr гидролизом (за счет гидратной воды в Al₂O₃) N-изопропенильной группы как в исходных соединениях, так и в конечных продуктах [7, 10].

В аналогичных условиях этил-3-бромпропиноат реагирует с 4,5,6,7-тетрагидроиндолом (8а) в среде твердого оксида алюминия, приводя в основном к промежуточному (*E*)-этил-3-бром-3-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)акрилату **A** (Схема 1.1.3) [3, 8, 10]. При увеличении количества Al₂O₃ (до 50-кратного избытка) интермедиат **A** исчезает и единственными продуктами реакции

становятся этил-3-(4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)-2-пропиноат **9a** и этил-3,3ди(4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)акрилат **10** в соотношении 38:62 соответственно. Добавка K_2CO_3 к оксиду алюминия увеличивает содержание пропиноата **9a** в реакционной смеси до 58% (препаративный выход 46%), в то время как содержание акрилата **10** падает до 34% (Схема 1.1.3). Вероятно, это связано с большей основностью K_2CO_3 по сравнению с Al_2O_3 , что облегчает элиминирование галогеноводорода из промежуточного соединения **A**.

В отличие от бромпропиноата иодпропиноат с 4,5,6,7-тетрагидроиндолом (8а) в среде твердого оксида алюминия (10 и 50-кратный избыток, pH 7.4 и 9.5) селективно образует акрилат 10 с выходом 79% [3, 8, 10] (Схема 1.1.3).

Схема 1.1.3



 $R = H(\mathbf{a}), CH=CH_2(\mathbf{b}); Hal = Br, I$

Реакция N-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндола (**8b**) как с бромпропиноатом, так и с иодпропиноатом (50-кратный весовой избыток Al₂O₃) приводит преимущественно к продукту кросс-сочетания – этил-3-(1-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)-2-пропиноату **9b** [3, 8, 10].

В среде твердого K₂CO₃ 4,5,6,7-тетрагидроиндол **8a** и его производные **8b**, **11a-f** селективно этинилируются этил-3-бромпропиноатом по положению 2 с образованием этил-3-(4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)-2-пропиноатов **12** с хорошими выходами (Схема 1.1.4). В растворителях (диэтиловый эфир, CHCl₃) эта реакция не протекает как в присутствии, так и в отсутствие K₂CO₃ [3, 9, 10].



R = H (8a), CH=CH₂ (8b), Et (11a), Bn (11b), *i*-PrO(CH)CH₃ (11c), *n*-BuO(CH)CH₃ (11d), (CH₂)₂SEt (11e), (CH₂)₂SPr-*n* (11f)

Реакция региоселективна: даже следы соответствующих 3-изомеров отсутствуют, хотя известно, что разветвленные заместители в положении 1 пиррольного кольца могут направлять электрофильную атаку в положение 3 [11]. В этой реакции даже такие объемные заместители, как *i*-PrO(CH)CH₃ и n-BuO(CH)CH₃ не нарушают региоселективность реакции, хотя время реакции значительно возрастает (12 ч вместо 1 ч) и требуется порционное добавление пропиноата в реакционную смесь. Очевидно, низкая скорость реакции в этом случае – результат стерического затруднения [3, 9, 10].

Описано высокоэффективное СН-бутадиинилирование замещенных пирролов 13 1-галобутадиинами 14а, b [12]. Реакция осуществляется в среде твердого карбоната калия в мягких условиях (комнатная температура, 1-5 ч) без переходных металлов И растворителя первым И является примером бутидиинилирования пирролов галобутадиинами. В это кросс-сочетание легко вступают 2,3-диалкилпирролы, 4,5,6,7-тетрагидроиндол и его N-замещенные производные, а также 2-фенилпиррол. В качестве галобутадиинов использованы хлор-, бром- и иодобутадиины со сложно-эфирными и арильными заместителями при тройной связи (Схема 1.1.5).

Схема 1.1.5



Как уже отмечалось, впервые этот новый вид кросс-сочетания был реализован в среде твердого оксида алюминия и карбоната калия. Естественно, перед авторами встал вопрос, являются ли эти среды уникальными для осуществления данной реакции или другие оксиды и соли могут также стимулировать этот процесс [10].

Для ответа на этот вопрос исследовалось взаимодействие 2-фенилпиррола с бензоилбромацетиленом в среде твердых оксидов (MgO, CaO, ZnO, BaO, Al₂O₃, TiO₂, ZrO₂) и солей (CaCO₃, K₂CO₃, ZrSiO₄) металлов без растворителя (Схема 1.1.6) [10, 13].

Схема 1.1.6



Оказалось, что эта реакция, в зависимости от используемой твердой среды, приводит либо к продукту кросс-сочетания – 2-(2-бензоилэтинил)-5фенилпирролу (**15a**), либо к аддукту 2-фенилпиррола к тройной связи ацетилена **15b** (Схема 1.1.6). Активность оксидов металлов в реакции этинилировании падает в ряду: ZnO (81%), BaO (73%), Al₂O₃ (71%), MgO (69%), CaO (50%) (в скобках указано процентное содержание пиррола **15**а в реакционной смеси). Оксиды SiO₂ [14], TiO₂, ZrO₂ а также соли CaCO₃ и ZrSiO₄, неактивны в этинилировании, но способствуют исключительному образованию 2-(2-бензоил-1-бромэтенил)-5-фенилпиррола (**15b**), выход которого в случае ZrO₂ достигает 60% [3, 10, 13, 14].

2-(2-Бензоилэтинил)-5-фенилпиррол (**15a**), синтезированный из 2-фенилпиррола и бензоилбромацетилена в среде твердого оксида алюминия, после хроматографирования (Al₂O₃) кристаллизуется в двух визуально различимых формах (призмы и иглы), которые представляют собой *цис-* и *транс*ротамеры относительно взаимного расположения атома азота и карбонильной группы (данные PCA) [3, 10, 15]. Образующиеся в незначительном количестве призмы менее устойчивы и частично переходят в иглы при перекристаллизации. Это, по-видимому, было первое экспериментальное наблюдение заторможенности вращения по связи C_{sp} - C_{sp2} [10, 15].

Индол (**16a**) и 2-метил-1*H*-индол (**16b**) гладко реагируют с бензоилбромацетиленами в среде твердого оксида алюминия, приводя хемо- и региоселективно к 3-(бензоилэтинил)индолам **17а,b** ($\mathbb{R}^2 = \mathbb{Ph}$) с выходом 72% и 76% соответственно [10, 16]. Это – первый пример прямого этинилирования индольного кольца. С бромпропиноатом индолы **16а,b** в среде твердого оксида алюминия дают соответствующие 3-(индол-3-ил)пропиноаты **17с,d** ($\mathbb{R}^2 = \mathbb{OEt}$) с выходом 17% и 12% соответственно (Схема 1.1.7) [3, 10, 17].

Схема 1.1.7



Конденсированный индол – бенз[g]индол (**18**) – в аналогичных условиях (20-25 °C, 1 ч) реагирует с бензоилбромацетиленом, образуя смесь 3- и 2-этинилбенз[g]индолов с общим выходом 45% (Схема 1.1.8) [3, 10, 16].

Схема 1.1.8



4,5-Дигидробенз[g]индол (19), будучи по сути пирролом, в реакции с бензоилбромацетиленом на оксиде алюминия легко превращается в соответствующее 2-этинильное производное 20 с выходом 68%. Побочный продукт сочетания – дииндолилэтен 21 – выделен с выходом 9% (Схема 1.1.9) [3, 10, 16].

Схема 1.1.9



Таким образом, реакция пирролов с галогенацетиленами в среде твердых оксидов и солей металлов открывает простой однореакторный путь к ранее труднодоступным пирролам и индолам с функциональными ацетиленовыми заместителями – высокореакционноспособным строительным блокам в тонком органическом синтезе.

Рассмотренные варианты нового этинилирования пиррольного кольца приобретают особое значение, учитывая, что обычные реакции кросс-сочетания, катализируемые переходными металлами, включая реакцию Соногаширы, не позволяют получать этинилпирролы с акцепторными функциями в ацетиленовом заместителе [10, 18-21].

Еще один пример синтеза 2-этинилпиррола с акцепторным заместителем при тройной связи описан А.Б. Колдобским в работе [22]. Им показано, что N-метоксикарбонилпиррол (22) реагирует с бромтрифторацетилацетиленом с образованием 2-этинилпиррола 23 с выходом 78%. В аналогичных условиях реакция пиррола 22 с хлортрифторацетилацетиленом приводит к этинилпирролу 23 с выходом 16% [10, 22] (Схема 1.1.10). Основным направлением в данном случае является циклоприсоединение пиррола по тройной связи (см. раздел 1.5).

Схема 1.1.10



Реакция N-алкилизоиндолов 24 с (бромэтинил)триизопропилсиланом ($\mathbb{R}^5 = \operatorname{Si}(i\operatorname{-Pr})_3$) приводит к 1,3-*бис*(триизопропилсилилэтинил)изоиндолам 25 ($\mathbb{R}^5 = \operatorname{Si}(i\operatorname{-Pr})_3$), выход 55-90% (Схема 1.1.11) [23]. Это формальное СН-алкинилирование осуществляется без переходных металлов через [4+2]-циклоприсоединение пиррольного кольца изоиндола с бромалкином и последующее раскрытие кольца в циклоаддукте 26.

Схема 1.1.11



 $R^1 = Me$, Et, *i*-Pr, *t*-Bu; $R^2 = H$, Ph; $R^3 = H$, Me; $R^4 = H$, Me, OMe, CF_3 ; $R^5 = Si(i-Pr)_3$, $SiMe_2(t-Bu)$, *t*-Bu, *n*-C₆H₁₃, Ph

Влияние условий реакций на выход целевых продуктов исследовано на $(R^1 = Me, R^2 - R^4)$ N-метилизоиндола 24 = H) c примере реакции (бромэтинил)триизопропилсиланом ($\mathbb{R}^5 = \mathrm{Si}(i-\mathrm{Pr})_3$) (Схема 1.1.12). Оказалось, что при 60 °C образуется исключительно [4+2]-циклоаддукт 26. Последний был выделен и при 110 °C превращен в монозамещенный алкинилизоиндол 27. Эти результаты свидетельствуют, что CH-алкинилирование протекает через [4+2]циклоприсоединение. Дальнейшая реакция изоиндола 27 (K₃PO₄, 110 °C, 48 ч) с (бромэтинил)триизопропилсиланом приводит к 1,3-диалкинилизоиндолу 25 с количественным выходом. Во втором алкинилировании соответствующий циклоаддукт не зафиксирован даже при проведении реакции при более низкой температуре.





Помимо температурной зависимости на селективность реакции влияет также природа заместителей в бромалкине. Так, при $R^5 = Si(i-Pr)_3$ или SiMe₂(*t*-Bu) основное направление реакции – образование продуктов алкинилирования **25** (выход 84-85%), тогда как при R = Ph, *n*-C₆H₁₃, а также *t*-Bu, наблюдается исключительно циклоприсоединение (выход циклоаддуктов **26** 56-81%).

В дополнение к вышеупомянутым реакциям этинилирования сообщалось о нескольких примерах реакций нефункционализированных пирролов с галогенацетиленами в присутствии переходных металлов [10, 24]. Так, в 2007 г. Геворгян и коллеги впервые провели катализируемое переходным металлом

прямое этинилирование электрононасыщенных N-конденсированных гетероциклов **28a-d** галогенацетиленами и показали, что в присутствии PdCl₂(PPh₃)₂ и KOAc в толуоле индолизин **28a**, пирролохинолин **28b**, пирролоизохинолин **28c** и пирролооксазол **28d** эффективно и региоселективно этинилируются бутил- и фенилбромацетиленами (Схема 1.1.13) [10, 25].

Схема 1.1.13



Предполагаемый авторами механизм прямого Pd-катализируемого CHэтинилирования электрононасыщенных гетероциклов показан на схеме 1.1.14. Он включает нуклеофильную атаку этинилпалладия наиболее электрононасыщенным C2 положением пиррольного кольца гетероцикла 28, приводящую к иминиевому интермедиату A, его депротонирование в Pd(II) интермедиат B и восстановительное элиминирование последнего с образованием этинилпиррола 29.





Позднее была опубликована работа [26], в которой описывалось C3алкинилирование индолов **30** алкинилбромидами **31** в присутствии палладиевых катализаторов, приводящее к соответствующим 3-алкинилиндолам **32** с высокой региоселективностью (Схема 1.1.15).

Схема 1.1.15



 $R^3 = 1$ -циклогексен, Ph, 4-*i*-PrC₆H₄; 4-MeOC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 1-нафтил

Механизм реакции (Схема 1.1.16), предложенный авторами, аналогичен механизму, описанному на схеме 1.1.14. Он также включает окислительное алкинилбромида Pd катализатору присоединение К с формированием алкинилпалладиевого интермедиата А. Последний, в свою очередь, атакует наиболее электрононасыщенное 3 положение индола 30, образуя иминиевый интермедиат **B**. Его депротонирование основанием палладиевый дает интермедиат С, который подвергается восстановительному элиминированию с образованием 3-алкинилиндолов 32.

Схема 1.1.16



Этинилирование пиррольного кольца в молекуле 4-фенилпиррол[1,2*а*]хинолина бромтриметилсилилацетиленом в присутствии палладиевого катализатора приводит к соответствующему ацетиленовому производному **33** (Схема 1.1.17) [27].

Схема 1.1.17



В некоторых работах описаны реакции галогенацетиленов с индолами, имеющими заместители в пиррольном кольце. Так, индол **34** с метил-3бромпропиноатом в присутствии палладиевых катализаторов легко превращается в соответствующий индол-2-илпропиноат **35** (выход 45%) (Схема 1.1.18) [21]. Ключевая стадия реакции в данном случае - трансметаллировании Sn в Pd.

Схема 1.1.18



По аналогичной схеме осуществлена модификация триптамина **36** триметилсилилэтинильным заместителем (Схема 1.1.19) [28].

Схема 1.1.19



Алкинилирование третбутил-1-метил-2-(триизопропилсилилокси)-1*H*-индол-3-карбоксилата (**37**) аллилбромпропиноатом в присутствии хирального межфазного катализатора **38** приводит к 3-алкинилированному 2-оксоиндолу **39** с выходом 85% и с 95%-ной региоселективностью (Схема 1.1.20) [29].

Схема 1.1.20



Механизм реакции (Схема 1.1.21), по мнению авторов, включает в себя катионный обмен между индолом **37** и катализатором **38**, в результате чего образуется растворимый в органических средах енолят аммония **40**, присоединение которого к бромпропиноату **41** приводит к алленоату **42**. Последний, в свою очередь, элиминирует галоген, превращаясь в продукт алкинилирования **39**.



Waser и др. [10, 30, 31] для этинилирования замещенных пирролов **43** использовали вместо бромацетиленов более реакционноспособное бензиодоксолоновое производное гипервалентного иода **44**. Процесс протекает в мягких условиях (комнатная температура) в присутствии каталитических количеств AuCl с образованием C2- или C3-этинилпирролов **45** с хорошими выходами. Однако этот метод ограничен синтезом этинилпирролов с триизопропилсилильной группой при C≡C-связи (Схема 1.1.22).

Схема 1.1.22



 $R^1 = H$, Me, Si(*i*-Pr)₃; $R^2 = H$, Me, Et, Ph; $R^3 = H$, Ac, $R^4 = H$, Me; $R^5 = H$, Me

Направление этой реакции может регулироваться блокированием положений C2 (C3) пиррольного ядра или введением объемного заместителя к атому азота. Так, из пиррола образуется исключительно 2-этинилпиррол, N-метилпиррол при этинилировании дает, наряду с основным 2-этинилпроизводным, значительное количество (25%) 3-этинилпиррола, а для N-триизопропилсилилпиррола наблюдалось исключительно 3-этинилирование.

Два механизма предложено авторами для этой реакции (Схема 1.1.23): 1) окисление Au(I) производным гипервалентного иода 44 в Au(III)–ацетиленовый комплекс A с последующим металлированием пиррола и восстановительным элиминированием и 2) катализируемое Au присоединение пиррола к тройной связи A с образованием винил–Au комплекса (В или C), сопровождаемое, в зависимости от региоселективности присоединения, либо β -элиминированием, либо α -элиминированием и 1,2-сдвигом.

Схема 1.1.23



В аналогичных условиях осуществляется СЗ-алкинилирование индола (Схема 1.1.24) [30-32].



В то же время, в присутствии палладиевых катализаторов алкинилирование индолов **46** иодбензиодоксолоном **44** протекает исключительно по 2-положению, приводя к 2-алкинилиндолам **47** с выходом 41-72% (Схема 1.1.25) [33]. Реакция осуществляется в мягких условиях (CH_2Cl_2/H_2O , комнатная температура, 12 ч) в присутствии небольших количеств (2 моль%) Pd(MeCN)₄(BF₄)₂ и эффективна для индолов с различными заместителями (как у атома азота, так и в бензольном кольце).

Схема 1.1.25



 $R^1 = H, F, Cl, Br, I, NO_2, MeO;$ $R^2 = CH_2Ph, (CH_2)_3Ph, CH_2-CH=CH_2, (CH_2)_2Br, (CH_2)_2OSi(i-Pr)_3, - O$

Алкинилирование, по мнению авторов (Схема 1.1.26), может инициироваться С2-палладированием с образованием интермедиата А либо через прямое согласованное металлирование-депротонирование (путь a). либо через электрофильное палладирование СЗ-положения, приводящее к интермедиату В, с последующей миграцией Pd (путь b). Палладиевый комплекс A может затем окислительно алкинилироваться иодбензиодоксолоном 44 с образованием Pd(IV) интермедиата С, который восстановительному затем подвергается элиминированию в алкинилиндол 47.



Катализ комплексом на основе родия использован в C2-алкинилировании индольного кольца в азометине **48** иодбензоксозолоном **44** (Схема 1.1.27) [34]. Реакция осуществлялась в мягких условиях с добавками различных кислот Льюиса, наиболее эффективной из которых оказался трифлат цинка.

Схема 1.1.27



Механизм реакции (Схема 1.1.28), по мнению авторов, включает в себя циклометаллирование индола **48** с образованием интермедиата **A**, присоединение

к которому иодбензоксозолона **44** приводит к формированию алкинильного производного Rh(V) **B**. Далее происходит восстановительное элиминирование (Csp²-Csp) интермедиата **C** и образуется продукт реакции сочетания вместе с формированием бензоатного интермедиата Rh(III) **D**, протонолиз которого регенерирует активную форму катализатора Rh(III) и каталитический цикл замыкается.

Схема 1.1.28



 $R = Si(i-Pr)_3$

Алкинилирование фуранового И тиофенового колец В молекулах 49, 50 1-силилэтинил-1,2-бензиодоксол-3(1*H*)-оном азометиниминов 44 В присутствии родиевых катализаторов [34] осуществляется в мягких условиях $[RhCp Cl_2]_2$, Zn(OTf)₂, CH₂Cl₂, 30 °C, 16 ч, аргон) и приводит к соответствующим этинильным производным (Схема 1.1.29). Следует отметить, что, благодаря ортоориентирующему эффекту азометинового заместителя, алкинилирование всегда осуществляется по соседнему с ним положению.



Механизм этинилирования фуранового и тиофенового колец аналогичен механизму этинилирования пиррольного цикла (см. схему 1.1.28) [34].

Реакция тиофенов **51** с соединением гиппервалентного иода **44** приводит к соответствующим этинилтиофенам **52** или **53** с выходами 48-83% (Схема 1.1.30) [32, 35].



 $R^{1} = C_{6}H_{13}, Me, H, OMe, CH_{2}OH, CH_{2}CH_{2}OH, CH_{2}CO_{2}Et, Ph, 4-BrPh, 4-MeOPh, R^{2}S^{2}; R^{2} = H; R^{3} = H, Me, OMe; R^{4} = H, Me; R^{2}-R^{3} = -OCH_{2}CH_{2}O-; R^{1}-R^{2} = Ph;$

Механизм этой реакции описан в работе [31] (Схема 1.1.23).

1.2. N-Алкинилирование

Основным направлением реакции пирролов **54** с 1-алкилтио-2хлорацетиленами **55** (30-35°С, 1.5 ч) в системе КОН/ДМСО является нуклеофильное замещение атома хлора пирролят-анионами, что приводит к N-(алкилтиоэтинил)пирролам **56** (выход 14-42%). Кроме них образуется 2-алкилтио-1,1-бис- (выход 45-51%) и 1-алкилтио-1,2-бис-(пиррол-1-ил)этены (выход 3-5%) **57** и **58** соответственно, причем при мольном соотношении пиррол : ацетилен, 2:1 2-алкилтио-1,1-бис-(пиррол-1-ил)этены **57** становятся преобладающими продуктами (выход 51%) (Схема 1.2.1) [5, 36].

Схема 1.2.1



$$R^1 = H$$
, Ph; $R^2 = H$; $R^1 - R^2 = (CH_2)_4$; $R^3 = Et$, *n*-Pr

Реакция 4,5,6,7-тетрагидроиндола с алкилтиохлорацетиленами останавливается на стадии образования ацетилена **56** выход 41-42%. Такое различие в поведении этих пирролов, вероятно, обусловлено стерическими факторами.

В диметилформамиде в присутствии основания (NaOH) ряд производных пиррола **59** реагирует с иодпропаргилтозилатом **60** с образованием 1-(3-иодпропаргил)пирролов **61**, т.е. реакция, по-видимому, протекает как нуклеофильное присоединение пиррола к тройной связи галогенацетилена с последующим отщеплением *n*-толуолсульфокислоты (Схема 1.2.2). Атом иода при тройной связи в данном случае не активен [37].



 $R^1 = H, Cl, NO_2, CH_3, COOCH_3, COCH_3; R^2 = H, Cl, NO_2, COCH_3; R^3 = H, NO_2, CH_3$

В условиях катализа допированными медью(I) цеолитами, особенно ультрастабильными Y-цеолитами (USY), 3-индолилацетат (**62**) вступает в реакцию кросс-сочетания с 1-(4-бромбутинил)бензолом (**63**) в присутствии K_2CO_3 и 1,10-фенантролина (толуол, 110°С, 24 ч), приводя к N-этинилиндолу **64** с выходом 93% (Схема 1.2.3) [38].



Алкинилирование 8-фтор-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо[4,3*b*]индола (**65**) 3-(2-бромэтинил)пиридином (**66**) в пиридилэтинилпиридо[4,3*b*]индол осуществляется в толуоле (70-90°С, аргон) в присутствии $CuSO_4$ ·5H₂O и 1,10-фенантролина (Схема 1.2.4) [39].





1.3. С-Алкинилирование с участием третьего реагента

В некоторых случаях реакция пирролов или индолов с галогенацетиленами протекает в присутствии третьего реагента и заканчивается образованием С-пропаргилпирролов или -индолов.

Например, катализируемое титаноценом (Cp₂TiCl₂) мультикомпонентное сочетание арилальдегидов **67** и аренов **68** с иодфенилацетиленом обеспечивает эффективный подход к диарилэтинилметанам **69**, выход 69-98% (Схема 1.3.1) [40].



Помимо титаноцена в реакции используются три(трет-бутил)фосфин, цинковый порошок, уксусный ангидрид и карбонат цезия. Авторы считают, что совместное присутствие титаноцена, Zn⁰ и t-Bu₃P оказывает синергический эффект на образование первой C-C-связи, возникающей в результате присоединения ацетилида из иодфенилацетилена к карбонильной группе альдегида **67а** (Схема 1.3.2).

Схема 1.3.2



Далее комбинация Ti (IV) и формирующегося *in situ* Zn (II) инициирует активацию С-О связи полученного алкоксидного интермедиата A и формирование в его молекуле (после внедрения индола **68a** или любого другого арена) второй С-С связи (Схема 1.3.3).

Схема 1.3.3 AcO H H $Cp_2TiCl_2 (5 \text{ моль}\%), Zn$ Me H $Cp_2TiCl_2 (5 \text{ моль}\%), Ac_2O$ MeO H HeO HeO

Фурановые и тиофеновые кольца, подобно пиррольным, могут вступать в реакцию С-алкилирования с участием третьего реагента. В работе Gianino [41] описана реакция сочетания фурфурола 70, иодфенилацетилена и N-замещенного индола 71 с использованием титаноценовых каталитических систем (Схема 1.3.4). В результате образуется 2-(1-(фуран-2-ил)-3-фенилпроп-2-инил)-1-тозил-1*H*-индол 72. Механизм реакции аналогичен описанному на схемах 1.3.2 и 1.3.3.

Схема 1.3.4



1.4. **N-Винилирование**

Порфириновый комплекс кобальта 73 реагирует с дииодацетиленом в присутствии окислителя (FeCl₃) в дихлорметане с образованием комплекса **A**, в котором два углеродных атома алкеновой части связаны с двумя соседними атомами азота порфирина, а другой атом азота находится в протонированной форме. После обработки комплекса **A** водным раствором соляной кислоты образуется комплекс **B**. При обработке последнего водным раствором карбоната калия, как депротонирующего агента, образуется дииодвинильное производное порфирина 74 с выходом 82 % (Схема 1.4.1) [42].

Схема 1.4.1



1.5. Циклоприсоединение

Как известно, незамещенный пиррол, вследствие своей ароматичности, обусловленной сопряжением неподеленной пары атома азота с двойными связями, вступает в реакцию Дильса-Альдера с типичными диенофилами с большим трудом. Вероятно в связи с этим, сведения о реакции циклоприсоединения пиррола с галогенацетиленами в литературе отсутствуют. В то же время, реакция N-замещенных акцепторными заместителями пирролов с галогенацетиленами часто является ключевой стадией в синтезе многих биологически активных соединений, включая алкалоиды эпибатидин [43, 44] и эпибоксидин [44, 45], кокаин связывающие лиганды при транспорте допамина [46], соединения активные против вируса H5N1 Тамифлю [47, 48] и прекурсоры различных гетероциклических систем (3-алкил-, 3-арил- и 3-алкинил-7-азабицикло[2.2.1]гептадиены [49], функционализированные циклопентены [50], дигидрофураны [50], пирролины [50, 51], пирролидины [50], диалкинилизоиндолы [23]), а также новых пептидов с уникальными свойствами [52].

В качестве N-замещенных пирролов чаще всего выступают N-ацилпирролы, а в качестве галогенацетиленов – бромпропиноаты.

Так, N-*трет*-бутоксикарбонилпиррол (**75b**) легко вступает в [4+2]циклоприсоединение с метилбромпропиноатом (**76a**), приводя к 3-бром-7-третбутоксикарбонил-2-метоксикарбонил-7-азабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диену (**77d**) с выходом 56-60% [43-45, 48, 50, 52]. Реакция протекает при нагревании реагентов (90-95 °C) в атмосфере аргона в течение 30-33 ч без растворителя. Использование хлористого метилена, бензола, толуола, диметилформамида уменьшает выходы циклоаддукта до 30-40% (Схема 1.5.1) [49]. Следует отметить, что для достижения препаративно приемлемого выхода гептадиена **77** необходимо использование 4-5 эквивалентов пиррола **75**, что существенно снижает препаративную ценность реакции.

Схема 1.5.1



 $R^1 = CO_2Me$ (75a), CO_2Bu -t (75b), MeCO (75c), PhCO (75d); $R^2 = CO_2Me$ (76a), CO_2Et (76b), CO_2Bn (76c);

 $R^{1} = CO_{2}Me, R^{2} = CO_{2}Me$ (77a); $R^{1} = CO_{2}Me, R^{2} = CO_{2}Et$ (77b); $R^{1} = CO_{2}Me, R^{2} = CO_{2}Bn$ (77c); $R^{1} = CO_{2}(t-Bu), R^{2} = CO_{2}Me$ (77d); $R^{1} = CO_{2}Bu-t, R^{2} = CO_{2}Et$ (77e); $R^{1} = COMe, R^{2} = CO_{2}Me$ (77f); $R^{1} = COPh, R^{2} = CO_{2}Me$ (77g)

В аналогичных условиях осуществляется [4+2]-циклоприсоединение Nметоксикарбонилпиррола (**75a**) к метилбромпропиноату (**76a**) [46, 49]. Выход циклоаддукта **77a** при проведении реакции в течение 30 ч достигает 56%.

Показано, что при замене сложноэфирного заместителя у атома азота в пирроле на кетогруппу (ацильную в пирроле **75c** или бензоильную в пирроле **75d**) время реакции увеличивается до 40 ч, выход гептадиенов **77f**, **77g** при этом снижается до 45-49% [49]. Также увеличивается время реакции и при замене заместителя в бромпропиноате. Так, бензилбромпропиноат (**76c**) реагирует с N-метоксикарбонилпирролом (**75a**) в течение 44 ч, приводя к соответствующему циклоаддукту **77** с выходом 55% [49].

Установлено также влияние условий реакции на выход циклоадуктов. Например, снижение температуры в реакции пиррола **75b** с этилбромпропиноатом **76b** до 80 °C приводит к снижению выхода циклоаддукта **77e** до 50% [51]. Значительный эффект оказывает микроволновая активация реагентов. Как показано на примере взаимодействия пиррола **75b** с пропиноатом **76a** при 90°C ее использование позволяет сократить время реакции с 33 до 1.5 ч, выход циклоаддукта **77d** при этом увеличивается с 60 до 85 % [45].

Вместо пропиноатов в реакции циклоприсоединения в качестве галогенацетиленов применяется также 1-(2-бромэтинилсульфонил)-4-метилбензол [53]. Он легко реагирует с N-ацилпирролами **75а,b** при нагревании в толуоле (90°С), образуя за 24 ч циклоаддукты **78а,b** с выходом 70 и 78%, соответственно (Схема 1.5.2).

Схема 1.5.2



 $\mathbf{R} = \mathbf{CO}_2 \mathbf{Me}$ (**a**), $\mathbf{CO}_2(t-\mathbf{Bu})$ (**b**)

Хлортрифторацетилацетилен вступает в реакцию циклоконденсации с N-метоксикарбонилпирролом (**75a**) в очень мягких условиях (комнатная температура, 4 ч), приводя к нестабильному бициклическому соединению **79** (выход 62%). Наряду с ним образуется также продукт этинилирования пиррольного кольца **23** (выход 19%) (Схема 1.5.3) [22].

Схема 1.5.3



Использование в циклоконденсации галогенацетиленов с донорными заместителями требует более жестких условий. Например, изоиндол **80** реагирует с триизопропилсилилбромацетиленом **81a** (60 °C, 45 ч) только в присутствии катализатора (K₃PO₄, 4 экв.), давая циклоаддукт **82a** с выходом 42% (Схема 1.5.4) [23].

Схема 1.5.4



 $R = Si(i-Pr)_3$ (a), t-Bu (b), $n-C_6H_{13}$ (c), Ph (d)

Реакция изоиндола с бром-*трет*-бутил- (**81b**), бромгексил- (**81c**) и бромфенил- (**81d**)-ацетиленами протекает еще в более жестких условиях (K₃PO₄, 4 экв., 110 °C, 48 ч), выход аддуктов **82b-d** 56-81%.

Реакции Дильса-Альдера с участием фурана в качестве диеновой компоненты представляют особый интерес в связи с возможностью получения оксанорборненов и оксонорборнадиенов, широко использующихся в качестве интермедиатов при создании более сложных циклических структур [54, 55] и

57]. природных биологически соединений [56. аналогов активных Оксонорборнадиендикарбоксилаты являются удобными линкерами ДЛЯ связывания тиольных и аминных фрагментов с сывороточным альбумином, выполняющим роль макромолекулярного переносчика для доставки лекарственных препаратов в клетки-мишени [58].

Оксаноборнадиены **83а-с** с общим выходом до 60% получены кипячением фурана и 2-замещенных фуранов **84b,с** [59-62] с метилбромпропиноатом в бензоле в течение суток. Как и следовало ожидать, в случае 2-метилфурана (**84b**) образуется смесь региоизомеров **83b** и **85b** в соотношении 15.7:1, соответственно, с общим выходом 53% (Схема 1.5.5).

Схема 1.5.5



Кипячение в толуоле (24 ч) 2-пентилфурана (**84c**) с метилбромпропиноатом также приводит к смеси циклоаддуктов **86** (как основного продукта) и **87**, разделение которых на силикагеле сопровождается частичным раскрытием цикла оксанонорборнодиена **86** в 2-бром-3-гидроксибензоат **88** [63] (Схема 1.5.6).

Схема 1.5.6



В то же время в аналогичных условиях из 2,3-диметилфурана и метилбромпропиноата соответствующий циклоаддукт **89** образуется селективно (Схема 1.5.7).


Циклоприсоединение фурана к *n*-толилбромэтинилсульфону впервые осуществил Zhang [53], получив циклоаддукт **90** с выходом 66% при нагревании (90°С) реагентов в толуоле в течение 24 ч. Позднее [50, 64] осуществлена модификация экспериментальной процедуры (бензол, 80°С) получения циклоаддукта **90**, что привело к повышению его выхода до 91% (Схема 1.5.8).

Схема 1.5.8



Циклоприсоединение фурана к 1-хлор-3,3-дифторпроп-1-ину осуществляется при температуре 70°С, приводя к аддукту **91** с выходом 54% [65]. При комнатной температуре реакция не идет вообще, а при 100 °С происходит полимеризация реагентов. Этим процессом, а также склонностью циклоаддукта к раскрытию цикла авторы объясняют его невысокий выход. (Схема 1.5.9).

Схема 1.5.9



Хлорацетиленфосфонат реагирует с фураном и 2-метилфураном с образованием соответствующих (7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2-ил)фосфонатов **92**, **93** [66] (Схема 1.5.10).

Схема 1.5.10



Реакции проводились при длительном нагревании (120°С, 8-12 ч) смеси хлорацетиленфосфоната с 20%-ным избытком фурана или 2-метилфурана в запаянной ампуле в атмосфере аргона в присутствии 1,4-гидрохинона (как ингибитора полимеризации).

Заключение

Таким образом, приведенный в обзоре материал свидетельствует о важности реакций пирролов, фуранов, тиофенов и их производных с галогенацетиленами. В результате этих реакций удается получить С- и N-этинильные (в случае пирролов) и бициклические производные классических пятичленных ароматических гетероциклов. Все эти продукты могут быть использованы в качестве стартовых соединений для получения различных функционализированных пирролов, фуранов и тиофенов. Кроме того, бициклические производные последних активно применяются в фармацевтической промышленности.

ГЛАВА 2. РЕАКЦИИ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ ПИРРОЛОВ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ ГАЛОГЕНАЦЕТИЛЕНАМИ

(Обсуждение результатов)

Недавно в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН разработан новый метод введения ацетиленового заместителя во второе положение пиррольного кольца, основанный на кросс-сочетании пирролов с электрофильными галогенацетиленами в среде твердых оксидов или солей металлов, не требующий катализаторов, растворителей, инертной атмосферы и реализующийся при комнатной температуре [1-10]. В качестве галогенацетиленов использовались в основном ацилгалогенацетилены или галогенпропиноаты.

Целью данной работы является пополнение знаний об этом виде кросссочетания, получение новых сведений о его закономерностях и особенностях, установление основных факторов, влияющих на соотношение и выход продуктов – перспективных объектов для тонкой органической и медицинской химии.

2.1. Этинилирование 2-(фуран-2-ил)- и 2-(тиофен-2-ил)пирролов ацилбромацетиленами в среде Al₂O₃

Реакция этинилирования пирролов галогенацетиленами в среде твердых оксидов и солей металлов была успешно применена для синтеза этинилпирролов с алкильными, циклоалкильными и арильными заместителями (см. литературный обзор). Однако пирролы с гетарильными (фурил, тиенил) фрагментами до наших исследований в нее вовлечены не были. В то же время фрагменты фуранов и тиофенов, также как и пиррольные, входят в состав природных веществ и фармацевтических препаратов [67-80]. Среди них особый интерес представляют гетероциклы с ацетиленовыми заместителями [81, 82]. Изучение реакции 2-(2-фурил)- и 2-(2-тиенил)пирролов с ацилбромацетиленами в среде твердого оксида алюминия позволяет ответить на два существенных вопроса: 1) способен ли фуран или тиофен этинилироваться в системе галогенацетилен/Al₂O₃ и 2) какова относительная реакционная способность классических пятичленных

ароматических гетероциклов по отношению к этой системе. Хотя имеющиеся [5], трифторацетилированию [5, 83] по протонированию данные И трицианоэтенилированию [5] пирролов фурановым тиофеновым с ИЛИ заместителями свидетельствуют о более высокой реакционной способности пиррольного кольца.

В настоящей работе показано, что 2-(фуран-2-ил)- (**1а,b**) и 2-(тиофен-2-ил)пирролы (**1с,d**), полученные из соответствующих оксимов и ацетилена [84, 85], легко этинилируются (комнатная температура, 1 ч) ацилбромацетиленами **2а-с** в среде твердого Al₂O₃ (10-кратный массовый избыток по отношению к исходным реагентам) [86, 87] (Таблица 1 и 2).

Таблица 1

Реакция 2-(фуран-2-ил)пирролов **1а,b** с ацилбромацетиленами **2а-с** в среде твердого Al₂O₃



Пирролы	Ацилбромацетилены	Этинилпирролы и этинилфураны	Выход, %
	Br==O	C H Ja	39
18	2a 🖉 🖄	Aa Aa	4
O H 1a	Br = 0		47



Как следует из таблицы 1, основное направление реакции 2-(фуран-2ил)пирролов **1а,b** с ацилбромацетиленами **2а-с** – образование 2-ацилэтинил-5-(фуран-2-ил)пирролов **3а-f**, в то время как 2-ацилэтинил-5-(пиррол-2-ил)фураны **4а-с** – минорные продукты (**3а-с/4а-с** = 5–7:1 по данным ЯМР ¹Н). Образование этинилфуранов **4а-с** является первым примером этинилирования фуранового кольца галогенацетиленами в твердых средах. В некоторых случаях 2ацилэтинил-5-(пиррол-2-ил)фураны (соединения **4а-с**) удалось выделить с чистотой 80% и выходом 4-5%.

Следует отметить, что двойного этинилирования, т.е. одновременного введения тройных связей в пиррольное и фурановое кольцо, не происходит.

41

Отсутствие продуктов двойного этинилирования – следствие сильного дезактивирующего влияния ацильного заместителя, которое передается из одного кольца в другое через десять сопряженных связей, включающую одну тройную, четыре двойных и пять одинарных. Соотношение продуктов **3a-c/4a-c** = \sim 5-7:1 (по данным ЯМР ¹Н) может рассматриваться как приблизительная оценка по отношению к реакционной способности пиррольного и фуранового кольца к ацилгалоацетиленам.

Реакция пирролов с электрофильными ацетиленами в общем рассматривается нуклеофильное присоединение (N-И С-винилирование [88]) как электрононасыщенного пиррольного кольца (часто как пирролят-иона) к электронодефицитной тройной связи. Эта реакция обычно инициируется одноэлектронным переносом с генерированием ион-радикальных пар как ключевых интермедиатов, дальнейшим формированием С-С-ковалентной связи с последующим отщеплением галогеноводорода (Схема 2.1.1.) [3, 13]. Образование ион-радикалов из пиррола и электронодефицитных ацетиленов ранее было экспериментально доказано методом ЭПР [89]. Процесс механоактивации, как предполагается [90], стабилизирует ионные интермедиаты А и В через включение их в полярную кристаллическую решетку, которая, за счет измельчения твердых матриц (Al₂O₃, K₂CO₃), дополнительно обогащена активными центрами.

Схема 2.1.1



 $Y = O, S; R^1 = H, -CH = CH_2, R^2 = фенил, фурил, тиенил$

Такой механизм и экспериментальное соотношение изомеров согласуются с более низким значением потенциала ионизации пиррольного кольца (8.09 eV) по сравнению с фурановым кольцом (8.69 eV) [91].

При проведении реакции в среде других твердых оксидов и солей металлов (MgO, CaO, BaO, ZnO, K₂CO₃) соотношение между изомерами **3a/4a** практически не изменилось.

2-(Тиофен-2-ил)пирролы **1с,d** реагируют с ацилбромацетиленами **2а-с** в среде твердого оксида алюминия с образованием исключительно продуктов этинилирования пиррольного кольца, что соответствует более высокому потенциалу ионизации тиофенового кольца (8.72 eV) [91].

Таблица 2

Реакция 2-(тиофен-2-ил)пирролов 1с, d с ацилбромацетиленами 2а-с

в среде Al₂O₃



 $R^1 = H, CH = CH_2; R^2 = Ph, 2-фурил, 2-тиенил$

Пирролы	Ацилбромацетилены	Этинилпирролы	Выход, %
S H Ic	Br = 0 $2a$	S H 5a	72
S H 1c	$Br = \bigvee_{O}^{O}$	S H O Sb	66



В некоторых случаях промежуточные 3-бром-1-(пиррол-2-ил)проп-2-ен-1оны (пирролы **6а,b**) выделены как *Е*-изомеры, стабилизированные сильной внутримолекулярной водородной связью между NH-протоном пиррола и кислородным атомом карбонильной группы, наличие которой подтверждается сильным слабопольным сдвигом сигнала NH-протона (14.3 – 14.4 м.д.) (Схема 2.1.2) [2]. Образование подобного типа соединений подтверждает описанный ранее [9] механизм реакции этинилирования, реализующийся через стадии присоединения-отщепления (Схема 2.1.1).

Схема 2.1.2



X = O(6a, 7%); X = S(6b, 7%)

44

В случае этинилирования 1-винил-2-(фуран-2-ил)-(**1b**) и 1-винил-2-(тиофен-2-ил)пирролов (**1d**) такие интермедиаты не наблюдаются в реакционной смеси, вероятно, из-за отсутствия стабилизирующего внутримолекулярного водородного связывания.

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

2.2. *Мезо*-СF₃-ВОDIPY с ацилэтинильными заместителями: синтез и оптические свойства

Флуоресцентные красители с широким диапазоном флуоресценции от видимой до ближней инфракрасной области спектра активно используются во многих областях, таких как оптическая инженерия, аналитическая химия, биохимия, фотохимия и другие. Красители семейства BODIPY (4,4-дифтор-4бора-3а,4а-диаза-s-индацены) являются одним из наиболее важных классов подобных флуорофоров.

В связи с их относительно слабой чувствительностью к полярности и pH среды и относительной устойчивостью к физиологическим условиям красители BODIPY являются одними из наиболее широко используемых флуорофоров в биотехнологии. Например, они широко применяются в качестве флуоресцентных маркеров в биохимии [92] (в частности для маркировки белков и ДНК [93]), индикаторов для определения ионов Ca²⁺ [94], реагентов для фотодинамической терапии [95, 96].

Изменение областей поглощения и излучения флуорофоров BODIPY может быть достигнуто введением соответствующих заместителей в их структуру [97, 98]. Одним из более эффективных способов модификации хромофорных свойств данных красителей является введение различных сопряженных (арильных, этенильных или этинильных) заместителей в 3- и 5-положение индаценового каркаса [93, 99-102]. Такие заместители влияют на молекулярную конформацию и, следовательно, изменяют спектроскопические и оптические свойства [103].

Среди заместителей, введенных в *мезо*-положение, трифторметильная группа представляет особый интерес, поскольку она существенно улучшает BODIPY характеристики флуорофоров И увеличивает значительно ИХ способность реакционную В реакциях нуклеофильного замещения В ароматическом ряду (S_NAr). Эти свойства важны для маркировки протеинов и увеличения растворимости в воде [104]. *Мезо*-СF₃-замещенные BODIPY увеличивают агрегационно-индуцированную эмиссию (благодаря образованию Јагрегатов), что приводит к узким, сдвинутым в красную область, переходам и повышению квантовой эффективности [105]. Симметричные и асимметричные *мезо*-СF₃-BODIPY применяются в качестве флуоресцентных пигментов в полимерных композициях [106], для окрашивания целлюлозосодержащих или полиамидных материалов, в полупроводниковых приборах или компонентах солнечных батарей [107], светособирающих материалах [108], В В флуоресцентных зондах [109], в ИК-светодиодах [110], в фотодинамической противоопухолевой терапии [111-114].

Несмотря на большое практическое значение *мезо*-CF₃-BODIPY, соединения такого класса, содержащие ацетиленовые заместители в СЗ или С3,5 положениях диазаиндаценового ядра до сих пор неизвестны. Вместе с тем, в последние годы опубликовано достаточно большое количество работ, касающихся мезо-алкил- и -BODIPY. арилсимметричных И несимметричных этинилзамещенных Этинилированные флуорофоры BODIPY используются как селективный колориметрический и флуоресцентный хемодозиметр для фторид-иона [115], высокочувствительные и селективные сенсоры ионов Cu^{2+} [116-119], Hg^{2+} [118] и других тяжелых металлов [120]. Они являются перспективными лекарствами против карциномы человека НЕр2 [121]. Некоторые из них могут быть солнечной [122]. использованы В качестве концентраторов энергии

Реакционноспособные тройные связи позволяют легко изменять структуру ВОDIPY, например реакцией с азид-ионом N_3^- получаются соответствующие триазолы [123-125]. Последние перспективны для обнаружения иона Cu²⁺ и АДФ [124], а также для распознавания различных биологических тиолов в водном растворе и живых клетках [125].

Сопряжение ядра ВОDIРУ с ферроценом [126, 127], олиго- [128] и поли(*пара*-фениленэтинилен)ом [129] и другими различными хромофорами через ацетиленовый линкер [130, 131] приводит к новым классам флуорофоров с практически полезными свойствами.

Все известные методы синтеза этинил-ВОDIPY основаны на катализируемых палладием реакциях моно- или дигалоген-ВОDIPY с терминальными ацетиленами [132-134] (реакция сочетания Соногаширы), Bu₃Sn- [135-138] или ZnBr-алкинами [139] (сочетание Стилле и Негиши).

Нами предложен новый подход к синтезу ассиметричных красителей *мезо*-CF₃-BODIPY **7**, содержащих этинильный фрагмент в положении C3 и арильные или гетарильные заместители в положении C5 диазаиндаценового каркаса. Ключевой стадией этого метода является этинилирование *мезо*-CF₃дипиррометанов **8а,b** ацилбромацетиленами **2а-с** в среде Al₂O₃.

Сборку этинил-ВОDIРУ начинали с 2-фенилпиррола **9a** и 2-тиенилпиррола **1c**, легко получаемых из кетоксимов и ацетилена (реакция Трофимова [84, 85]). Тиофеновый заместитель был выбран из-за известной способности усиливать флуоресценцию благодаря более легкой делокализации электрона в ароматическом кольце по сравнению с фенильным заместителем [140]. Как правило, это приводит к батохромному сдвигу поглощения и излучения.

На схеме 2.2.1 показан синтез промежуточных дипиррометанов **8а,b** из пирролов **9а** и **1с**. Он включает трифторацетилирование пирролов **9а** и **1с** в 2,2,2-трифтор-1-(1*H*-пиррол-2-ил)этаноны **10а,b**, восстановление последних NaBH₄ и конденсацию образующихся 2,2,2-трифтор-1-(1*H*-пиррол-2-ил)-1-этанолов **11а,b** с пирролом в присутствии P₂O₅ (эквимольное соотношение). Такая

реакционная последовательность была использована ранее для синтеза *мезо*-CF₃-BODIPY [141].

Схема 2.2.1



Следующей стадией синтеза этинил-BODIPY **7** является этинилирование дипиррометана **8a** ацилбромацетиленами **2a-с** в 2-ацилэтинилдипиррометаны **12а-с** с с выходами 38-53% (Схема 2.2.2).

Схема 2.2.2



Реакция протекает при комнатной температуре в среде твердого оксида алюминия (10-кратный массовый избыток от веса реагентов). Контроль за ходом реакции (конверсия реагентов и соотношение продуктов) осуществляли при помощи спектроскопии ЯМР ¹Н, анализируя экстракты реакционной смеси в растворе CDCl₃.

В отличие от реакции пиррола с ацилбромацетиленами, приводящей за 1 ч к 2-ацилэтинилпирролам с выходом 55-70% [1], кросс-сочетание дипиррометана **8a** с ацилбромацетиленами **2a-с** требует более продолжительного времени (96 ч вместо 1 ч) и порционного добавления (1 экв. сразу и по 0.5 экв. три раза через каждые 24 ч) ацетиленов **2а-с** в реакционную смесь (последнее вызвано необходимостью компенсировать потери ацилбромацетиленов на образование 3,3-дибром-1-проп-2-ен-1-онов в среде Al_2O_3).

Причиной низкой скорости реакции в этом случае, по-видимому, является сильный электроноакцепторный эффект CF₃-группы, дезактивирующей пиррольное кольцо, в результате нуклеофильность пиррольного ядра снижается.

В среде твердого K_2CO_3 , эффективного при этинилировании пирролов галогенацетиленами [9], этинилирование дипиррометана **8a** не происходит: через 24 часа в реакционной смеси в течение всего времени реакции остаются только исходные реагенты (данные ЯМР ¹Н).

В аналогичных условиях (Al₂O₃, 96 ч) дипиррометан **8b** реагирует с бензоилбромацетиленом 2а с очень низкой конверсией: только незначительные количества различных продуктов обнаружены в реакционной смеси. Среди них, 5-бензоилэтинилдипиррометан 12d, 5-(1-бром-2-бензоилэтенил)дипиррометан 13 интермедиат этинилдипиррометана 12d. В синтезе И 3,5-дибензоилэтинилдипиррометан 14 (Схема 2.2.3). Последний выделен в чистом виде и охарактеризован. Следует отметить, что образование дипиррометана 14 является первым примером этинилирования тиофенового кольца галогенацетиленом в твердых средах.

Схема 2.2.3



Использование других твердых оксидов и солей металлов (K_2CO_3 , $CaCO_3$, CaO, MgO, BaO, SiO₂) в этом кросс-сочетании не дало желаемых результатов: только дипиррометан **8b** и ацетилен **2a** были обнаружены в реакционных смесях.

Для увеличения выхода соединения **12** к атому азота пиррольного кольца была введена триметилсилильная группа. Эта группа выбрана благодаря своим электронодонорным свойствам, а также возможности ее легкого введения и удаления. К тому же эта группа препятствует стабилизации дипиррометана **13**, поскольку в этом случае образование водородной связи между протоном у атома азота и карбонильным кислородом невозможно.

Реакция дипиррометана **8b** с *н*-BuLi (3 моль экв.) и Me₃SiCl (3 моль экв.) в сухом ТГФ приводит к смеси дипиррометанов **15a** и **15b** с одной и двумя триметилсилильными группами в мольном соотношении 1 : 1.5 соответственно (Схема 2.2.4).



Дипиррометаны **15а** и **15b** могут быть выделены при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, система *н*-гексан/диэтиловый эфир 10:1) в индивидуальном виде, однако в реакции кросс-сочетания использовалась их смесь.

Реакции дипиррометанов **15а** и **15b** с ацилбромацетиленами **2а-с** были проведены в среде твердого K_2CO_3 (10-кратный массовый избыток) при комнатной температуре в течение 168 ч. Ацилбромацетилены добавлялись в реакционную смесь порциями (три раза по 0.5 экв). Следует отметить, что продукты реакции – этинилдипиррометаны **12d-f** (с выходами 39-42%), образуются без триметилсилильной группы (Таблица 3) (Схема 2.2.5).

Схема 2.2.5



Этиниципиррометан	Выхол %	Выхол %	
$ \begin{array}{c} CF_{3} \\ \hline \\ N_{H}H \\ \hline \\ 12a \end{array} $	46	$ \begin{array}{c} $	42
$ \begin{array}{c} $	53	$ \begin{array}{c} CF_{3} \\ N_{H} \\ N_{H} \\ S \\ 12e \end{array} = 0 $	44
$ \begin{array}{c} $	53	$ \begin{array}{c} $	39

Этинилдипиррометаны 12а-f

Тот факт, что триметилсилильные группы отщепляются от этинилированных дипиррометанов **16а,b** а не от исходных дипиррометанов **15а,b**, подтверждается отсутствием дипиррометана **8b**, а также наличием дипиррометанов **16а,b** (конверсия 80%) в реакционной смеси.

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

Окисление дипиррометанов **12а-f** 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (DDQ) в соответствующие дипиррометены и комплексообразование последних (без выделения) с эфиратом трехфтористого бора приводит к этинил-BODIPY **7а-f** с выходом до 73% (Схема 2.2.6) (Таблица 4).





 $R^1 = Ph$, 2-тиенил; $R^2 = Ph$, 2-фурил, 2-тиенил

Таблица 4





Благодаря присутствию активированной тройной связи дипиррометаны **12а-f** являются подходящими прекурсорами красителей BODIPY с сопряженными

функциональными группами и гетероциклами. Такая функционализация продемонстрирована нами на примере реакции дипиррометана **12a** с гидразин гидратом, приводящей к пиразолу **17** с количественным выходом (Схема 2.2.7). Реакцию проводили при 40°C в этаноле в течение 15 мин. Пиразол **17** использовался для синтеза BODIPY **18** согласно описанной выше методике (см. таблицу 4).

Схема 2.2.7



Электронные спектры поглощения и флуоресценции синтезированных соединений в MeCN приведены на Рис. 1. Более детальные спектроскопические и фотофизические характеристики соединений **7а-f**, **18** в MeCN и толуоле представлены в таблице 5.



Рис. 1. Электронные спектры поглощения и флуоресценции синтезированных соединений **7а-f**, **18** в MeCN

Спектроскопические и фотофизические характеристики флуорофоров BODIPY

BODYPI	Растворитель	λ_{abs} , нм	λ_{em} , нм	Δv_{St} , cm ⁻¹	$\tau_{\rm f}$, HC	$\Phi_{ m f}{}^{ m a}$
7a	Толуол	614	640	660	5.99	0.89
	MeCN	597	628	830	6.15	0.83
7b	Толуол	616	639	590	5.98	0.90
	MeCN	599	629	800	6.35	0.83
7c	Толуол	616	640	610	6.07	0.93
	MeCN	599	629.5	810	6.41	0.86
7d	Толуол	643	661.5	435	5.07	0.85
	MeCN	623	653.0	740	5.42	0.79
7e	Толуол	643	662.5	460	5.17	0.85
	MeCN	624	654.5	750	5.45	0.79
7 f	Толуол	644	663.0	445	5.17	0.84
	MeCN	624	654.5	750	5.46	0.77
18	Толуол	630	652.5	550	5.23	0.90
	MeCN	610	636	670	6.11	0.86

7а-f, 18 при 298К

^а Относительно 4,4-дифтор-3-(4-метоксифенил)-5-фенил-8-трифторметил-4-бор-3а,4а-диаза-*s*-индацена ($\Phi_{\rm f}=0.89$ в MeCN) [142].

Все синтезированные красители показывают типичные для производных ВОDIPY достаточно интенсивные и узкие длинноволновые π - π *, S₀-S₁ полосы поглощения в области $\lambda_{abs}(max) \ge 600$ нм. Эти полосы сдвигаются в красную сторону с увеличением поляризуемости растворителя (приблизительно на 20 нм при переходе от MeCN к толуолу). С коротковолновой стороны они имеют плечи, относящиеся к 0-1 вибронным переходам того же самого S₀-S₁ электронного перехода. ВОDIPY **7a-f, 18** интенсивно флуоресцируют с квантовыми выходами (Φ_f) ≥ 0.77 и имеют типичные для BODIPY производных времена жизни (τ_f), лежащие в наносекундном временном диапазоне. Полосы флуоресценции ВОDIPY **7а-f, 18** практически зеркально симметричны наиболее длинноволновым полосам поглощения. Во всех случаях спектры возбуждения флуоресценции полностью соответствовали спектрам поглощения.

Вследствие более протяженной системы сопряженных связей полосы поглощения и флуоресценции 3,5-дизамещенных ВОDIPY **7a-f**, **18** смещены батохромно на ~ 35 нм (в MeCN) относительно изученных ранее монозамещенных 3-фенил- и 3-тиенил-8-CF₃-BODIPY [141].

Замена фенильного заместителя в C3 положении на тиофеновый приводит к красному смещению длинноволновых полос поглощения и флуоресценции, их сужению и более заметной тонкой структуре, а также к уменьшению стоксовых сдвигов (Δv_{st}) (Рис. 1, Таблица 5).

Эти изменения спектроскопических характеристик указывают на более плоскую структуру молекул 7d-f. Это, вероятно, связано с меньшим стерическим взаимодействием между тиофеновым кольцом (по сравнению с фенильным BODIPY. Также заместителем) И каркасом можно предположить, что наблюдаемый «красный» сдвиг обусловлен влиянием неподеленной электронной пары серы в тиофене при возбуждении. Незначительное уменьшение квантового выхода для тиофен-замещенных BODIPY является следствием внутримолекулярного переноса заряда (ІСТ), характерного для этих молекул.

В тоже время характер ароматической (гетероароматической) части заместителя в положении C5 не влияет на спектроскопические и фотофизические свойства BODIPY **7a-f**.

Следует отметить, что среди синтезированных ВОDIPY с фенильными заместителями в положении СЗ ВОDIPY **18** имеет поглощение и флуоресценцию, которые наиболее смещены в красную область спектра (Таблица 5).

Таким образом, на основе этинилирования дипиррометанов ацилбромацетиленами в среде Al₂O₃ или K₂CO₃ с последущими окислением и комплексообразованием этинилдипиррометанов получены красители BODIPY, флуоресцирующие в красной области с высокими квантовыми выходами.

2.3. Разработка стратегии синтеза 5-ацилэтинилпиррол-2-карбальдегидов

Пирролкарбальдегиды с ацетиленовыми заместителями находят широкое применение в органическом синтезе, несмотря на то, что систематические исследования в этой области начались около 10 лет назад. Сейчас этинилпирролкарбальдегиды используются для получения полифункциональных производных пиррола и индола с заданной структурой и свойствами [143-148]. Им также отводится ключевая роль в дизайне макроциклов, природные аналоги которых обладают высокой биологической активностью [149-154].

В этой связи поиск эффективных подходов к получению этинилпирролкарбальдегидов является актуальной задачей современного органического синтеза.

В настоящее время этинилпирролкарбальдегиды получают кросс-сочетанием И нестабильных галогенпирролкарбальдегидов труднодоступных С терминальными ацетиленами [145-147, 149-154] (реакция Соногаширы) и их производными металлоорганическими [155] в присутствии палладиевых катализаторов. Однако этинилпирролкарбальдегиды, содержащие электроноакцепторные группы ацетиленовом В заместителе, практически неизвестны, поскольку выше описанные подходы для электронодефицитных функционализированных ацетиленов малоэффективны [21]. В то же время, этинилпирролкарбальдегиды с электроноакцепторными функциями при тройной связи являются перспективными строительными блоками для создания стабильных органических радикалов и полирадикалов [156-158].

Одной из задач данной работы является разработка стратегии синтеза 5-ацилэтинилпиррол-2-карбальдегидов на основе этинилирования пиррольного кольца ацилбромацетиленами в среде оксида алюминия.

Мы показали [159, 160], что в обычных условиях этинилирования (комнатная температура, 1 ч) пиррол-2-карбальдегиды 19a,b не реагируют с ацилбромацетиленами обусловлено 2a-c. что. вероятно, сильным эффектом электроноакцепторным альдегидной группы, снижающим

57

нуклеофильность пиррольного кольца. Тем не менее, это фундаментальное препятствие удалось обойти использованием ацетальной защиты альдегидной функции при помощи реакциии пиррол-2-карбальдегидов **19а,b** с 2,2-диметипропандиолом в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (TsOH) [161] (Схема 2.3.1).

Схема 2.3.1



Ключевая стадия этой стратегии – кросс-сочетание ацеталей **20а,b** с ацилбромацетиленами **2а-с** – легко протекает при комнатной температуре (6 ч) в среде твердого оксида алюминия, приводя к этинилпирролам **21а-f** с защищенной альдегидной функцией (Таблица 6).

Таблица 6

Синтез этинилпирролов 21а-f и 21а-f





Реакция хемо- и региоселективна. Ожидаемые интермедиаты – 2-(1-бром-2ацилэтенил)пирролы 23 [3], побочные продукты 24 [3] и 3-этинилированные пирролы 25 [5] в реакционных смесях не обнаружены (Рис. 2).



Рис. 2. Ожидаемый интермедиат и побочные продукты реакции

В некоторых случаях в циклических ацеталях 20а, в и 21а-f происходит незначительное снятие ацетальной защиты (5-6%). Это наблюдается как во время этинилирования, так и при хроматографическом выделении. На примере ацеталя 20а показано, что вместо оксида алюминия может быть использован карбонат калия, хотя выход целевого продукта в данном случае на 20% меньше.

Снятие ацетальной защиты путем обработки соединений **21а-f** водным раствором HCI в ацетоне (комнатная температура) привело к образованию 5-ацилэтинилпиррол-2-карбальдегидов **22а-f** с выходом 75-89%. Их структура доказана при помощи PCA на примере соединения **22b** (Рис. 3).



Рис. 3. Молекулярная структура 5-(3-(фуран-2-ил)-3-оксопроп-1-инил)-1*H*-пиррол-2-карбальдегида (**22b**).

Таким образом. разработана стратегия синтеза ранее недоступных функционализированных пирролов с реакционноспособными заместителями – 5-ацилэтинилпиррол-2-карбальдегидов. Синтезированные соединения являются блоками получения стабильных перспективными строительными для органических радикалов и полирадикалов.

2.4. 3-(Пиррол-2-ил)пропиолальдегиды: путь к новому классу функционализированных пирролов

Пропиолальдегиды, благодаря наличию в их молекулах двух реакционных центров – тройной связи и альдегидной группы, являются перспективными синтонами в органической химии. Они используются для получения ненасыщенных вицинальных аминоспиртов [162], ненасыщенных кетонов [163], виниловых алкоксиаминов [164], алленилацетатов [165], цианоацетиленов [166], являются прекурсорами различных гетероциклов с ценными функциональными группами, такими как аминная, амидная, карбоксильная или карбоксилатная. На

основе пропиолальдегидов синтезированы фармакоактивные гетероциклы, такие как антрапирановые антибиотики, обладающие противоопухолевой активностью [167], FR901464 – мощное противоопухолевое средство, снижающее уровень мРНК онкогенов и генов-супрессоров опухолей [168], макролактин А (обладает сильной цитотоксической активностью in vitro на B16-F10 клетках мышиной меланомы, мощной противовирусной активностью в отношении простого герпеса типа I и II, а также в отношении репликации вируса ВИЧ-1 [169]). Пропиолальдегиды используются ДЛЯ синтеза различных соединений с потенциальной биологической активностью: арилнафталиновых лигнанов, аналогов филламицинов А и С, джустицидина В (ингибирует высвобождение кальция из костей и проявляет противовирусную активность), ретроджустицидина В (проявляет ингибирующую активность в отношении обратной транскриптазы ВИЧ-1 [170]), 70-десметилкилихинона – аналога морского алкалоида килихинона [171], джапонилура и его энантиомеров, феромона Anomala osakana [172], 3,5-дизамещенного 6*H*-пиррол[1,2-*c*][1,2,3]триазола [173] и 1,4-дигидрохинолина [174]. Фрагменты пропиолальдегидов встречаются в порфиринах с этинильными заместителями [175, 176], включая их металлоорганические производные [177], в [178] функционализированных нафталинах (флуорофоры) И циклопента[b]нафталинцианоакрилатных красителях [179].

Однако среди широкого ряда пропиолальдегидов их производные с пиррольными заместителями отсутствуют. В то же время, сочетание в одной молекуле жизненно важного пиррола и пропиолальдегидного фрагмента может создать дополнительные возможности для получения новых лекарственных препаратов и материалов для передовых технологий.

Нами осуществлен синтез 3-(пиррол-2-ил)пропиолальдегидов на основе реакции кросс-сочетания пирролов **9a**, **26a-h** с бром- и иодпропиолальдегидами в среде Al₂O₃ или K₂CO₃ [159].

Поиск оптимальных условий реакции проводился на примере 1-винил-2-фенилпиррола **26а**. Варьировались твердые среды, атомы галогена в галогенпропиолальдегиде, время реакции. Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ¹Н ЯМР-спектроскопии с использованием CDCl₃ в качестве экстрагента реакционной смеси.

Обнаружено, что пиррол **26а** легко реагирует с 3-бромпропиолальдегидом в среде Al₂O₃, образуя 3-(пиррол-2-ил)пропиолальдегид **27а** [180] (данные ЯМР ¹Н).

Следует отметить, что 3-бромпропиолальдегид в чистом виде взрывоопасен, поэтому его добавление к пирролу и оксиду алюминия осуществлялось в растворе хлористого метилена. С целью увеличения безопасности процесса синтеза пирролилпропиолальдегидов было решено остановить свой выбор на иодпропиолальдегиде в качестве этинилирующего агента. Однако оказалось, что в этом случае реакция протекает неселективно, приводя к смеси этинилпиррола **27а** и соответствующего дипирролилэтена **28а**, образующегося в результате обмена атома иода в интермедиате реакции – 3-иод-3-(1*H*-пиррол-2-ил)акрилальдегиде (**29а**) на другую молекулу пиррола **26а** (Схема 2.4.1).

Схема 2.4.1



При замене оксида алюминия на карбонат калия реакция пиррола **26a** с иодпропиолальдегидом протекает селективно, приводя к целевому пирролилпропиолальдегиду **27a**, однако время полной конверсии пиррола **26a** при этом увеличивается до 4 ч.

Аналогично из пирролов **9a**, **26a-i** и иодпропиолальдегида в среде твердого К₂CO₃ были получены 3-(пиррол-2-ил)пропиолальдегиды **27a-j** с выходами 25-40% (Таблица 7).

Таблица 7

Синтез 3-(пиррол-2-ил)пропиолальдегидов 27а-ј





* Синтез осуществлен при увеличении количеств реагентов в 5 раз.

Механизм реакции, по-видимому, включает одноэлектронный перенос из пиррола к иодпропиолальдегиду с образованием ион-радикальной пары **A** и/или цвиттер-иона **B** с последующим элиминированием иодоводорода (Схема 2.4.2). Образование ион-радикалов из пирролов и 3-иодпропиолальдегидов было экспериментально подтверждено методом ЭПР на примере реакции 1-винил-2фенил-3-амилпиррола с 3-иодпропиолальдегидом в среде твердого K₂CO₃.

Вероятно, процесс механоактивации стабилизирует ионные интермедиаты A и B через включение их в полярную кристаллическую решетку, которая, за счет измельчения твердых матриц (Al_2O_3 , K_2CO_3), дополнительно обогащена активными центрами.

Схема 2.4.2



ЭПР-мониторинг указанной реакции осуществлен непосредственно в резонаторе спектрометра в инертной атмосфере в течение 4.5 ч. В реакционной смеси практически сразу регистрируется слабый синглетный симметричный сигнал Лоренцевой формы со следующими характеристиками g = 2.0034, $\Delta H = 7.5$ Гс, интенсивность которого увеличивается в течение первых минут и затем остается примерно на одном уровне (Рис. 4). Сигнал сужается к концу реакции до 7.1 Гс.

Выделенный из реакции продукт **27с** парамагнитен и дает сигнал шириной 5.1 Гс, g = 2.0035 (Рис. 5). Форма линии смешанная. Концентрация парамагнитных центров соответствует N = 2.4×10^{17} сп/г. Зависимость характеристик сигнала ЭПР от эффекта насыщения микроволновой мощностью и симуляция показали, что он представляет собой наложение двух линий, близких по ширине и *g*-фактору, что не позволило их разделить. Поскольку растворы продукта диамагнитны, его парамагнетизм, вероятно, обусловлен донорно-акцепторными межмолекулярными взаимодействиями. Исходные реагенты и сам носитель K₂CO₃ диамагнитны.



Рис. 4. Спектр ЭПР, записанный в начале (слева) и в конце реакции (справа).



Рис. 5. Спектр ЭПР 3-(1-винил-2-фенил-3-амилпиррол-2-ил)пропиолальдегида **27с**.

Введение альдегидной группы В пиррольное кольцо 3-(пиррол-2ил)пропиолальдегидов может существенно расширить области применения соединений. С этой целью реакцией N-этилпиррол-2синтезированных 2,2-диметилпропандиолом карбальдегида с В присутствии nтолуолсульфокислоты синтезирован ацеталь 20b и осуществлена его реакция с 3-иодпропиолальдегидом в среде твердого карбоната калия. Кипячением этинилпиррола 30 с защищенной альдегидной функцией в водном ацетоне в присутствии HCl получен пирролкарбальдегид **31** (Схема 2.4.3).

Схема 2.4.3



Таким образом, получены ранее неизвестные соединения, сочетающие в одной молекуле жизненно важный пиррольный и реакционноспособный пропиолальдегидный фрагменты. Это создаст в перспективе дополнительные возможности для получения новых лекарственных препаратов и материалов для передовых технологий.

2.5. СН-функционализация пирролов бромтрифторацетилацетиленом в среде твердого Al₂O₃

В последние годы химия фторсодержащих гетероциклов, в том числе содержащих трифторметильную группу, динамично развивается. На основе разработан трифторметилзамещенных гетероциклов ряд известных фармацевтических препаратов [181-188]. Среди них средство против вируса герпеса – трифлуридин [182], нейролептик – трифторперазин [183], COX-2 селективное нестероидное противовоспалительное лекарство – целекоксиб [184], антидиабетический препарат – ситаглиптин [184], иммуносупрессивный противоревматический препарат – лефлуномид [184], а также антидипрессант – флуоксетин [185] (Рис. 6).



Рис. 6. Лекарственные препараты, содержащие трифторметильную группу.

Удобными строительными блоками для синтеза этих препаратов являются *α*,*β*-ненасыщенные трифторметилкетоны. Их реакции с различными нуклеофилами широко используются для синтеза CF₃-замещенных пяти-, шестии семичленных гетероциклов [189-191].

пирролилтрифторметилэтенилкетоны Однако остаются недостаточно изученными [192-194]. Они в основном получаются реакцией пирролов с функционализированными трифторбутенонами [192-194]. Единственный пирролилтрифторметилэтинилкетон 78% получен с выходом путем некаталитического кросс-сочетания N-метоксикарбонилпиррола с бромтрифторметилэтинилкетоном (диоксан, комнатная температура, 4 ч) [22].

В то же время такие соединения, вследствие их высокой реакционной способности, представляют собой многоцелевые строительные блоки для синтеза самых разнообразных фармацевтически-ориентированных производных пиррола, функционализированных трифторметильными заместителями. Действительно, сочетание жизненноважного пиррольного кольца с трифторметилкетоновым фрагментом и двойными или тройными связями в одной сопряженной молекуле создает дополнительные преимущества для разработки лекарственных препаратов.

68

Общим подходом к синтезу подобных пирролов может быть СНфункционализация (замена СН-связи на трифторметильную группу), основанная на некаталитическом кросс-сочетании пирролов с галогенацетиленами.

Нами показано [195], что в результате прямой хемо- и региоселективной СНфункционализации пирролов **9a**, **26a,f**, **32a-c** бромтрифторацетилацетиленом (**33**) в среде Al₂O₃ образуются N-винил-2-(трифторацетилэтинил)пирролы **34a-c** с выходами до 58% или *E*-2-(1-бром-2-трифторацетилэтенил)пирролы **35a-c** с выходами 12-21% (Таблица 8).

Таблица 8

Продукты реакции пирролов 9a, 26a,f, 32a-c с бромтрифторацетилацетиленом





$$R^1 = R^2 = H; R^1 = Ph, R^2 = H; R^1 = 3-F-C_6H_4, R^2 = H$$

N⁰	Пиррол	Этинилпиррол	Выход, %
1		CF ₃	58
	26a	34a	
2	F N 26f	$\begin{array}{c} F \\ \hline \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\$	42



Из-за высокой реакционной способности исходного бромтрифторацетилацетилена и конечных 2-(1-бром-2трифторацетилэтенил)пирролов **35** происходит их олигомеризация, что приводит к снижению выходов целевых функционализированных пирролов.

По мере понимания того, что селективная СН-функционализация должна стать рано или поздно одним из основных направлениий целевого органического синтеза [196], этот подход, включающий реакцию с галоперфторацилалкинами, может вызвать повышенный интерес.

Неожиданным является факт, предполагаемый тот что продукт этинилирования пиррольного кольца образуется только с N-замещенными пирролами 26a,f, 32a, в то время как NH-пирролы 9a, 32b,c в реакциях с бромтрифторацетилацетиленом (33)дают исключительно 2-(1-бром-2трифторацетилэтенил)пирролы 35а-с (Таблица 8). Последняя реакция не только хемо- и регио-, но и стереоселективна: пирролы 35а-с образуются только в Еконфигурации.

В случае реакции NH-пирролов **9a**, **32b,c** с бромацетилацетиленом (**36**) образуются ожидаемые продукты этинилирования **37а-с** (Схема 2.5.1).

70

Схема 2.5.1



R = H (**37a**, 30%), R = Ph (**37b**, 38%), R = 3-F-C₆H₄ (**37c**, 55%)

При проведении реакции с в течение 1 ч в реакционной смеси наряду с ацетилэтинилпирролами **37а-с** в значительных количествах содержатся 4-бром-4-(пиррол-2-ил)бут-3-ен-2-оны **38а-с** и 4,4-ди(пиррол-2-ил)бут-3-ен-2-оны **39а-с** (Рис. 7, Таблица 9). Однако, выделить их не удалось, поскольку они практически полностью разлагаются в процессе выделения.



R = H (38b, 39a), Ph (38a, 39b), 3-F-C₆H₄ (38c, 39c)

Рис. 7. Побочные продукты: этенилпирролы 38а-с и дипирролилэтены 39а-с.

Таблица 9

Соотношение продуктов (ЯМР ¹Н) реакции пирролов **9а** и **32а,с** с бромацетилацетиленом **36**

Соотношение продуктов (ЯМР 1 Н данные) в реакционной смеси, %													
(Al ₂ O ₃ , 1 час, 20-25°С)													
32a	37a	38 a	39a		9a	37b	38b	39b		32c	37c	38c	39c
0	54	32	14		22	54	22	2		19	65	13	3

Как следует из таблицы 9, конверсия исходных пирролов 9а, 32с около 80%. Кросс-сочетание пирролов 9а, 32с с бромтрифторацетилацетиленом (33) завершается в течение 1 ч, что свидетельствует о более высокой реакционной способности этого ацетилена.

N-Винил-2-(трифторацетилэтинил)пирролы **34а-с** и *E*-2-(1-бром- 2трифторацетилэтенил)пирролы **35а-с** стабильны в растворе при хранении (3 месяца в холодильнике). Однако через 178 часов контакта пиррола **34а** с Al₂O₃, происходит элиминирование трифторацетильной группы, вероятно, в виде трифторуксусной кислоты или её алюминиевой соли, с образованием в 2этинилпиррола **40** с выходом 24%. Частичное детрифторацилирование синтезированных пирролов происходит также при их хроматографировании на Al₂O₃ (Схема 2.5.2).

Схема 2.5.2



Возможной причиной устойчивости 4-бром-1,1,1-трифтор-4-(пиррол-2ил)бут-3-ен-2-онов **35а-с** (Таблица 8) является сильное внутримолекулярное взаимодействие между NH-протоном и трифторацетильной группой, стабилизирующее их.

Действительно, необычное смещение в слабое поле сигнала NH-протона (13- ^{1}H 14 ЯМР м.д.) В спектре пирролов 35a-c свидетельствует 0 внутримолекуляроном водородном связывании N-H···O энергетически В выгодной Е-конфигурации (Схема 2.5.3).

Схема 2.5.3



 $R^1 = H$, Ph, 3-FPh; $R^2 = H$; R^1 - $R^2 = (CH_2)_4$
Кето формы соединений **35а-с** следует рассматривать как преобладающие, т.к. константы ¹⁵N–¹H через ковалентную N–H-связь, также как и константа через 4 связи между ¹H–¹H протонами пирольного кольца и NH-протоном группы, составляют ¹ $J_{\rm NH} = 94$ Гц и ⁴ $J_{\rm HH} = 2.5$ Гц, соответственно.

Дополнительные доказательства в пользу такой структуры получены MP2/ccpVTZ квантово-химическими расчетами, которые предсказывают единственный минимум на поверхности потенциальной энергии, соответствующий кето-форме **35а** (Рис. 8). Перенос водорода от азота к кислороду характеризуется устойчивым ростом энергии, достигающей 9.9 ккал/моль при $R_{HO} = 1.05$ Å, где молекула может считаться гипотетически в енольной форме. Таким образом, кето-форма **35а** значительно более стабильна, чем енольная.



Рис. 8. Схематическое изображение пиррола **35а**, показывающее геометрические параметры молекулы, рассчитанные по методу MP2/cc-pVTZ.

Рассчитанная равновесная структура молекулы **35a** характеризуется коротким растоянием НО (1.69 Å) и большим углом NHO (152.3°), что, согласно литературным данным, свидетельствует об умеренном водородном связывании [197].

Аналогично, внутримолекулярная водородная связь может ожидаться и в цвиттер-ионе **A**, который также стабилизирует *E*-форму (Схема 2.5.3). Это водородное связывание препятствует $E \leftrightarrow Z$ изомеризации и, следовательно, элиминированию HBr, которое обычно протекает как *транс*-процесс. В

большинстве предыдущих примеров этинилирования пирролов в подобных условиях [1, 3], этенилпирролы типа **35а-с** образовывались в незначительных количествах (выход 0-10%), что свидетельствует о легком элиминировании галогеноводорода (HBr в данном случае) из их *Z*-изомеров. Поскольку на стадии образования цвиттер-иона **A** элиминирования HBr не происходит, перенос протона из положения 2 пиррольного кольца на карбанионный центр облегчается за счет сильного электроноакцепторного влияния трифторацетильного заместителя. В результате конечный продукт **35а-с** образуется только в *E*-форме.

Следует отметить, что значительный вклад структуры цвиттер-иона **B** в основное состояние конечных пирролов **35а-с** (Схема 2.5.3) следует из значительного (19 – 22 м.д.) дезэкранирования C2 углеродного атома (Рис. 8) по отношению к пирролу и избыточным экранированием (13 – 14 м.д.) бутенового фрагмента *b*-углеродного атома (C₆ на рис. 8) по отношению к этилену. Эти экспериментальные данные хорошо согласуются с расчетами NBO атомных зарядов в таблице 10.

Таблица 10

Атомные заряды (в электронных единицах), посчитанные с помощью метода NBO с HF/cc-pVDZ уровнем теории для пиррола **35а** по сравнению с зарядами пиррола

Молекупа				Атс	омы а			
	Η	Ν	C_1	C_2	C ₅	C ₆	C ₇	0
35a	0.49	-0.61	0.02	-0.18	0.07	-0.48	0.57	-0.68
Незамещенный								
пиррол	0.41	-0.63	-0.01	-0.32				
Этилен					-0.39	-0.39		

и этилена

^а Атомы пронумерованы как показано на Рис. 6.

Таким образом, одной из ключевых стадий реакции 1*H*-пирролов **9a**, **32a,c** с бромтрифторацетилацетиленом (**33**) является переход цвиттер-иона **A** в цвиттер-ион **B** (Схема 2.5.3).

В 32a случае реакции N-винилпирролов 26a,f, С бромтрифторацетилацетиленом (33) внутримолекулярная водородная связь в продуктах реакции невозможна. Более того, образование Е-формы 4-бром-1,1,1трифтор-4(1-винилпиррол-2-ил)бут-3-ен-2-онов 34a-c будет стерически затруднено отталкивания N-винильной (из-за взаимного группы И трифторацетильного заместителя). Возможно эффект стерического напряжения дестабилизирует Е-форму уже на стадии формирования промежуточного цвиттериона А (Схема 2.5.4), для которого Z-форма является энергетически выгодной. На последней стадии цвиттер-ион А вследствие элиминирования бромид иона, сопровождающегося депротонированием положения 2 пиррольного кольца, превращается в трифторацетилэтинилпиррол **34а-с** (Схема 2.5.4).

Схема 2.5.4



Несмотря на примерно равную силу внутримолекулярной водородной связи в этенилпирролах **35a** и **38a** (16.83 и 18.23 ккал/моль), этинилпиррол **37a** всетаки образуется. Следовательно, это взаимодействие не является единственной причиной образования пирролов **35a-с**. По-видимому, в реакции кросс-сочетания пирролов с бромтрифторацетилацетиленом важную роль играют более сильный перенос заряда в цвиттер-ионе **A** и более высокая NH-кислотность: первый предотвращает элиминирование бромид иона, а последняя облегчает нейтрализацию анионного центра, дополнительно замедляя элиминирование HBr.

Кроме того, следует учитывать, что в результате кросс-сочетания как с ацетиленом **33**, так и с ацетиленом **36**, этенилпирролы **35** и **38** могут быть обнаружены в реакционных смесях почти в одинаковых количествах (Таблица 9).

Таким образом, легкая (комнатная температура) СН-функционализация пирролов бромтрифторацетилацетиленом в среде Al₂O₃ приводит в случае с NHпирролами к Е-2-(1-бром-2-трифторацетилэтенил)пирролам с небольшими N-винил-2выходами. Защищенные N-винилпирролы дают лишь (трифторацетилэтинил)пирролы. Такая хеморегиоселективность СН-И функционализации обусловлена более легким переносом водорода к карбанионному промежуточного центру цвиттер-иона И сильным внутримолекулярным водородным связыванием между NH и C=O группами. Дальнейшая оптимизация некаталитической СН-функционализации пирролов с существенно расширит галогеналкинами В твердых средах целевой фармацевтический потенциал пирролов. Особенно это актуально для создания фторсодержащих лекарственных препаратов.

2.6. Фосфонилэтинилирование пирролов хлорэтинилфосфонатами в среде твердых Al₂O₃ или K₂CO₃

Введение органофосфорных функциональных групп в пиррольное кольцо приводит к новым фармацевтически активным соединениям [198]. В течение синтетических последних нескольких десятилетий число подходов К фосфорсодержащим пирролам значительно увеличилось [5, 199-209]. Прямое фосфорилирование пиррольного кольца можно осуществить реакцией пиррола с диалкилхлорфосфонатами или галогенидами металлированного фосфора [207], окислительным фосфорилированием пирролов диалкилфосфитами [200,204. 2081. а также трехкомпонентной реакцией пирролов с [208]. диалкилацетиленкарбоксилатами присутствии трифенилфосфита В Известны методы, включающие одновременное построение пиррольного кольца: конденсация фосфорилированных нитрилилидов с алкенами [199, 209], реакции N-фосфорилалкилальдиминов [205] или фосфонат азометинилидов [203] с алкинами, реакции сопряженных фосфинил- и фосфонилнитрозоалкенов с енаминами [201] и циклизация 2*H*-азиридинилфосфиноксидов и -фосфонатов с енолятами, полученными из ацетилацетатов и малонатов [206]. И, наконец, ряд замещенных пирролов был получен с использованием N-винилпирролов, легко доступных из кетоксимов и ацетилена [5]. В зависимости от природы реагентов фосфорилирование N-винилпирролов можно осуществить либо по пиррольному кольцу, либо по винильной группе [5].

фосфоновых Производные проявляют кислот противоопухолевую активность, используются в качестве гомеостатических агентов, химических средств защиты растений, комплексообразующих агентов и ингибиторов коррозии [210]. Они также проявляют фунгицидную [211-213], противовирусную [214], противораковую [214, 215] и антибактериальную [216-220] активность, используются в качестве терапевтического средства для борьбы со СПИДом [221]. В связи с высокой реакционной способностью тройной связи ацетиленовые фосфонаты привлекают особое внимание исследователей. Активированные фосфонаты электроноакцепторными заместителями ацетиленовые могут использоваться для введения фосфорсодержащих функциональных групп в различные молекулы [222-227]. На сегодняшний день этинилфосфонаты, содержащие пиррольные фрагменты, практически не изучены; известна только одна работа, описывающая синтез 2-(N-метилпиррол-2-ил)этинилфосфоната из (EtO)₂P(O)CCl₃ и пиррол-2-карбальдегида [228]. Этот метод включает в себя образование α-хлорвинилфосфоната олефинированием по Петерсону с последующим дегидрохлорированием с использованием гексаметилдисилазида лития (LiHMDS) (Схема 2.6.1).

Схема 2.6.1

~

$$\begin{array}{c} \begin{array}{c} OEt\\ EtO-P-CCl_3 + ClSiH3Me_3 \end{array} \xrightarrow{2BuLi, T\Gamma\Phi} & OEtCl\\ \hline \\ O^{-}Li \end{array} \xrightarrow{Me} & T\Gamma\Phi, -78^{\circ}C \end{array} \xrightarrow{Me} \\ \begin{array}{c} OEtCl\\ \hline \\ O^{-}Li \end{array} \xrightarrow{Me} & T\Gamma\Phi, -78^{\circ}C \end{array}$$

Нами разработан простой путь к синтезу 2-(пиррол-2-ил)этинилфосфонатов на основе некаталитической реакции пирролов с хлорэтинилфосфонатами в среде твердых Al₂O₃ или K₂CO₃ [229].

Обнаружено, что в среде оксида алюминия пирролы **32a**, **41a-g** мягко сочетаются с хлорэтинилфосфонатами **42a,b**, приводя к 2-(пиррол-2-ил)этинилфосфонатам **43a-l** с выходами 40-58% (Таблица 11).

Таблица 11



			-
Пиррол	Ацетилен	Этинилпиррол	Выход, %
Et Pr N H 41a	Cl = P O OMe $MeO OMe$ $42a$	$ \begin{array}{c} Et \\ Pr \\ M \\ H \\ $	45
Pr Bu N H 41b	Cl = P $MeOOMe$ $42a$	Pr Bu N H MeOOMe 43b	45
Et Pr N Me 41c	Cl = R $MeOOMe$ $42a$	Et Pr N Me MeO OMe 43c	58
Pr Bu N Me 41d	Cl = P $EtO OEt$ $42b$	Pr Bu N Me EtO OEt 43d	47
N H 41e	Cl = P $MeOOMe$ $42a$	H MeO OMe 43e	48

Синтез 2-(пиррол-2-ил)этинилфосфонатов 43а-l



В отсутствие Al₂O₃ этинилирования не происходит: в смолообразной реакционной смеси фиксируются только неидентифицированные продукты.

Обычно полная конверсия реагентов достигается через 24 ч. Исключение составляет реакция с N-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндолом **32a**. В этом случае, время реакции увеличивается до 48 ч. Это обусловлено электроноакцепторным эффектом винильной группы, за счет которого снижается нуклеофильность

пиррольного кольца. Следует отметить, что 2-фенил-, 2-фурил- и 2тиенилпирролы инертны в этой реакции.

Помимо пирролилэтинилфосфонатов в реакционных смесях присутствовали также 2,2-*бис*(пиррол-2-ил)винилфосфонаты **44** в незначительных количествах (2-10%). Диметил-2,2-*бис*(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-2-винилфосфонат (**45**) был выделен из реакции пиррола **41е** с хлорэтинилфосфонатом **42а** в чистом виде с выходом 3% (Рис. 9.).



 $\mathbf{R}^1=\mathbf{H},$ Me, CH=CH₂, Bn; $\mathbf{R}^2=\mathbf{Pr},$ Bu; $\mathbf{R}^2\textbf{-}\mathbf{R}^3=(\mathbf{CH}_2)_4;$ $\mathbf{R}^3=\mathbf{Et},$ Pr; $\mathbf{R}^4=\mathbf{Me},$ Et

Рис. 9. 2,2-*Бис*(пиррол-2-ил)винилфосфонаты **44** и диметил-2,2-*бис*(4,5,6,7тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-2-винилфосфонат **45**.

Кроме того, в случае N-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндола (**32a**) реакционные смеси содержали диалкилдихлорвинилфосфонаты **46a,b** (2-9% по данным ЯМР ¹Н) (Рис. 10).



 $\mathbf{R} = \mathbf{Me}(\mathbf{a}), \mathbf{Et}(\mathbf{b}).$

Рис. 10. Диалкилдихлорвинилфосфонаты 46а, b.

Образование диалкил-2,2-дихлорвинилфосфонатов **46а,b** связано с более длительным временем реакции (48 ч против 24 ч), что позволяет хлористому водороду, который выделяется в ходе реакции кросс-сочетания, конкурентно присоединиться к исходному хлорэтинилфосфонату **42а,b** [230].

Когда вместо Al₂O₃ был использован K₂CO₃, пирролилэтинилфосфонаты **43** образовывались с выходом 38-43%. Реакция N-винилтетрагидроиндола (**32a**) в этом случае также приводила к образованию небольших количеств (8-10%) дихлоридов **46a,b**.

Хлорэтинилфосфонаты, как известно [231, 232], реагируют с нуклеофилами с замещением атома В время, реакция хлора. то же пиррола с галогенэтинилкетонами включает нуклеофильное присоединение пиррола к тройной связи и последующее элиминирование галогеноводорода от 2-(пиррол-2ил)-2-галоэтенилкетонов с образованием 2-(пиррол-2-ил)этинилкетонов [3]. Однако в данном случае никаких следов ожидаемых аддуктов – диалкил-2-хлор-2-47 (Схема 2.6.2), в реакционных смесях (пиррол-2-ил)винилфосфонатов обнаружено не было.

Схема 2.6.2



 $R^1 = H$, Me, CH=CH₂, Bn; $R^2 = Pr$, Bu; $R^2-R^3 = (CH_2)_4$; $R^3 = Et$, Pr; $R^4 = Me$, Et

Образование 2,2-бис(пиррол-2-ил)винилфосфонатов **44**, **45**, **48**, вероятно, является результатом двойного нуклеофильного замещения атома хлора в диалкил-2,2-дихлорвинилфосфонатах **46a,b** (Рис. 10), которые, как известно, образуются в результате присоединения хлороводорода к исходным ацетиленам **42a,b** [230]. Теоретически, образование 2,2-*бис*(пиррол-2-ил)винилфосфонатов **44**, **45**, **48** может протекать в результате присоединения исходных пирролов к конечным (пиррол-2-ил)этинилфосфонатам **43a-1**, однако контрольные эксперименты показали, что этого не происходит (Схема 2.6.3).

Схема 2.6.3



Таким образом, разработан новый подход к синтезу (пиррол-2ил)этинилфосфонатов, основанный на этинилировании пирролов хлорэтинилфосфонатами в среде твердых Al₂O₃ или K₂CO₃. Реакция протекает комнатной температуре без металлокомплексных при катализаторов И растворителей. Полученные соединения представляют собой новое семейство перспективных прекурсоров лекарственных препаратов, а также строительных блоков для синтеза гетероциклов.

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

Изоксазолы и их производные – важные прекурсоры различных природных соединений и их аналогов. Они являются мощными, селективными агонистами рецепторов клонирования допамина D4 человека [233], агонистами рецепторов ГАМК [234], СОХ-2 [235, 236] и тирозинкиназы [237], а также ингибиторами репликации ВИЧ-1 [238]. Производные изоксазола обладают анальгетической [239-241]. противовоспалительной [237], противоопухолевой [242,243]. противомикробной [244] (в том числе противотуберкулезной [245]), фунгицидной [246], противовирусной [247], антипсихотической [248] и гипогликемической [249] активностью. Многие известные сульфоизоксазолы [250], антибиотики: оксациллин, клоксациллин и диклоксациллин [251], изокарбоксазид (ингибитор использующийся В психотерапии [252]), моноаминоксидазы, агарин (действующий на центральную нервную систему [253]) – содержат изоксазольные

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

фрагменты. Конденсированные изоксазолы присутствуют в структуре анаболических стероидов [250] и соединений, обладающих противометастатической активностью [254].

Важность применения изоксазолов стимулирует исследователей на поиск более простых методов синтеза их новых производных, включая ансамбли с другими гетероциклами, В частности, с пирролами или индолами. Предполагается, что это может дополнительно улучшить фармацевтические свойства тех и других соединений. Это подтверждается тем, что пирролил- и индолилизоксазолы являются, в частности, селективными ингибиторами протеинкиназы С [255], амида гидролазы жирных кислот [256], агониста рецептора α 7 никотинацетилхолина [257], обладают противораковой [258], противомикробной [259] и противовоспалительной активностью [260].

Среди известных методов синтеза изоксазолов наиболее распространены [2+3]-циклоприсоединение 1,3-диполей к алкинам и реакция гидроксиламина с 1,3-дикетонами или α,β-ненасыщенными кетонами [261]. Однако эти методы часто приводят к смеси региоизомеров [261-263]. Тем не менее, в некоторых случаях, варьируя либо условия процесса, либо структуру субстрата удается провести реакцию селективно с образованием одного из изомеров. Например, этинилкетоны, содержащие аминокислотные фрагменты, реагируют с гидроксиламином в присутствии пиридина с образованием смеси региоизомеров [262, 263], в то время как без пиридина происходит селективное оксимирование карбонильной группы с последующей циклизацией [262, 263]. Напротив, для селективного оксимирования карбонильной группы в дифенилпропинонах требуется пиридин, в то время как другой изомер образуется при использовании карбоната натрия [264]. Геминальные дифторэтинилкетоны как в присутствии пиридина, так и без него, дают с гидроксиламином два ожидаемых изомера изоксазолов [265]. Несколько известных региоселективных синтезов изоксазолов основаны присоединении гидроксиламина α -бензотриазолил- α , β на К ненасыщенным кетонам [266] и β -диметиламиновинилкетонам [267], реакции халконов с гидроксиламин гидрохлоридом в условиях микроволнового излучения

с использованием твердого K_2CO_3 в качестве подложки [268], циклизации α,β ненасыщенных альдегидов/кетонов с N-гидроксил-4-толуолсульфонамидом [269], [270], медь(I)-[271, 272] рутений(II)или катализируемой реакции между циклоприсоединения нитрилоксидами И ацетиленами, a также четырехкомпонентном взаимодействии терминального алкина, гидроксиламина, монооксида углерода и арилиодида в присутствии палладиевого катализатора [273].

Несмотря на эти результаты, контроль над региоселективностью синтеза изоксазолов все еще остается актуальной задачей для органической химии.

Нами разработан эффективный региоселективный метод синтеза (4,5,6,7тетрагидроиндол-2-ил)изоксазолов [274], который позволяет получать из одних и тех же исходных веществ, в зависимости от pH среды, либо 3-, либо 5-изоксазолы [275]. Суть метода заключается в циклизации 2-этинил-4,5,6,7-тетрагидроиндолов **49а-ј** с гидроксиламином. 2-Этинил-4,5,6,7-тетрагидроиндолы **49е-ј** получены реакцией кросс-сочетания 4,5,6,7-тетрагидроиндолов **32а**, **41е-g** с арил(гетарил)бромалкинами **2а-с** (Таблица 12) в среде K₂CO₃.

Таблица 12

Кросс-сочетание 4,5,6,7-тетрагидроиндолов 32а, 41е-д с 3-бром-1-фенил-2-

пропинонами 2а-с



\mathbb{R}^1	= H (41e), Me (41f),	CH=CH ₂ (32a), B	$n (41g); R^2 = Ph ($	(а), 2-фурил (b), 2	2-тиенил (c)
----------------	--	--------------------------------------	-----------------------	---------------------	-----------------------

Этинилпиррол	Выход, %	Этинилпиррол	Выход, %
N H H Ph 49a	54	N Bn 49f	52



3-(4,5,6,7-Тетрагидроиндол-2-ил)-2-пропиноны **49а-і** легко циклизуются с гидроксиламином (10-кратный избыток), давая региоселективно либо 3-(4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-олы **50а,b,d-f**, либо 5-(4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)изоксазолы **51а-h** (Таблица 13).

Таблица 13

Циклоконденсация 3-(4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)-2-пропинонов 49а-і с

NH₂OH 49a,b,d-f $\xrightarrow{NH_2OH \cdot HCl / NaOAc / H_2O}_{\text{ДМСО, 45-50°C, 2 ч}}$ $\xrightarrow{M_1 \to O}_{R^1 \to O}_{R^1 \to O}$ 50a,b,d-f 49a-c, e-i $\xrightarrow{NH_2OH \cdot HCl / NaOH / H_2O}_{\text{ДМСО, 45-50°C, 2 ч}}$ $\xrightarrow{M_1 \to O}_{R^1 \to N}_{R^1 = H, Me, CH=CH_2, Bn; R^2 = Ph, 2-фурил, 2-тиенил}$

Изоксазол	Выход, %	Изоксазол	Выход, %
N H 50а	85	N O-N 51c	91
N Ме 50b	90	N Me 51d	91
N N-O 50d	90	N O-N 51e	88
O N Me 50e	80	N O-N 51f	76 (ЯМР ¹ Н)
O N N-O 50f	87	$ \begin{array}{c} $	80
N H H 51a	85	NO-N 51h	90
N Me 51b	86		

Оказалось, что направление циклизации можно легко изменить путем простого изменения концентрации протонов в реакционной смеси. Так, при протекании реакции в присутствии уксусной кислоты (система

NH₂OH HCl/NaOAc, 1:1) образуются лишь дигидроизоксазолы **50a,b,d-f**, в то время как в нейтральной или щелочной среде (система NH₂OH HCl/NaOH, 1:1 или 1:1.5) циклизация идет по альтернативному пути, приводя предпочтительно (94-97%) или полностью к изоксазолам **51a-h**.

Следует отметить, что при избытке NaOH (в системе NH₂OH HCl/NaOH, мольное соотношение 1:1.5) 4,5-дигидроизоксазол-5-олы **50** в реакционной смеси не обнаружены.

Вероятно, в присутствии уксусной кислоты нуклеофильная атака NH₂OH на β -ацетиленовый углеродный атом кетонов **49а,b,d-f** осуществляется при электрофильном содействии посредством одновременного протонирования карбонильной группы (Схема 2.7.1).

Схема 2.7.1



 $R^1 = H$, Me, -CH=CH₂, Bn; $R^2 = Ph$, 2-фурил

Изменение направления циклизации в сторону образования изоксазолов **51а-h** происходит при замене системы NH₂OH·HCl/NaOAc на NH₂OH·HCl/NaOH, которая неспособна оказывать электрофильного содействия нуклеофильной атаки гидроксиламина и, в результате этого, преобладает оксимирование карбонильной группы (Схема 2.7.2).





 $K = H, Me, -CH = CH_2, BH, K = FH, 2-фурил$

Следует отметить, что некоторые этинилкетоны реагируют с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии КОН, давая селективно 4,5-дигидроизоксазол-5олы, то есть реакция протекает по тройной связи [276].

В случае 3-(4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)-2-пропиноатов **52а-с**, полученных из 4,5,6,7-тетрагидроиндолов **32а**, **41е-f** и этил бромпропиноата, циклизация с гидроксиламином, независимо от кислотности среды, приводит только к изоксазолинонам **53а-с** (Схема 2.7.3) [274].

Схема 2.7.3



R = H (**42e**) (**53a**, 84%), Me (**42f**) (**53b**, 87%), CH=CH₂ (**33a**) (**53c**, 83%)

5-Гидрокси-4,5-дигидроизоксазолы **50а,b,е** легко ароматизируются при кипячении в бензоле (1 ч) в присутствии *n*-толуолсульфокислоты в изоксазолы **54, 55, 56** с выходами 79-85% (Схема 2.7.4, Таблица 14).





 $R^1 = H$, Me; $R^2 = Ph$, 2-фурил

Таблица 14

Изоксазолы 54-57, полученные дегидратацией

3-(4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-олов

Изоксазол	Выход, %	Изоксазол	Выход, %
N-O H 54	89	N-0 Me 56	73
N-0 Me 55	91	N-O 57	49

В аналогичных условиях дегидратация N-винилизоксазола **50d** сопровождается девинилированием с образованием NH-изоксазола 54 (Схема 2.7.5). Это происходит, по-видимому, В результате электрофильного присоединения воды к винильной группе изоксазола 57 и последующего разложения полуаминаля 58.

Схема 2.7.5



Дегидратация N-винилизоксазола **50d** с сохранением N-винильной группы (Схема 2.7.6) проведена при кипячении в водном метаноле в присутствии Na₂CO₃ по методике [277] (Таблица 14).

Схема 2.7.6



В некоторых случаях ароматизация 4,5-дигидроизоксазол-5-ола происходит в процессе синтеза (например, соединение **59** получено путем конденсации соединения **49j** с гидроксиламином в системе NH₂OH⁺HCl/NaOAc в одну стадию). (Схема 2.7.7).

Схема 2.7.7



Другой побочной реакцией является расщепление ацил-ацетиленовой связи в молекуле ацетиленового кетона **49g** под действием гидроксид-иона в терминальный ацетилен **60** и натриевую соль фуранкарбоновой кислоты (Схема 2.7.8) (продукты зафиксированы методом ЯМР ¹Н в реакционной смеси), что согласуется с более ранними работами [88].

Схема 2.7.8



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

ГЛАВА 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДРОБНОСТИ

3.1. Физические методы

ИК спектры синтезированных соединений в области 400-4000 см⁻¹ снимали в таблетках с КВг на спектрометре Bruker IFS-25. Спектры ЯМР ¹H, ¹³С и ¹⁹F записывали на приборе Bruker DPX 400 (400.13 (¹H), 100.6 (¹³C), 376.5 (¹⁹F) МГц); растворитель CDCl₃, ацетон- d_6 , ДМСО- d_6 , С₆D₆; внутренний стандарт – ГМДС, $CFCl_3$ (для ¹⁹F). Строение соединений установлено на основании данных ЯМР ¹H, ¹³С, ¹⁹F. Данные ЯМР ¹Н и ¹³С получены с использованием 2D методов спектроскопии ЯМР. Для записи 2D спектров COSY и NOESY использовали стандартные методики. Отнесение резонансов ¹³С проведено с применением 2D гетероядерных корреляционных методов HSQC и HMBC. Для записи 2D спектров HMBC последовательности использовались В импульсной задержки, оптимизированные на значения прямой константы ${}^{1}J(H,C) = 145$ Гц и дальней КССВ $^{n}J(H,C) = 5 \Gamma ц.$

Рентгеноструктурное **22b** исследование соединения проводили при комнатной температуре на образце призматической формы 0.6.0.2.0.2 мм. Параметры ячейки и кристаллическая структура соединений определены на автоматическом дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 ($\omega/2\theta$ сканирование, Mo-K_{α}, графитовый монохроматор). Структура расшифрована прямыми методами и уточнена полноматричным МНК по F2 с помощью комплекса программ SHELXS-97 [278]. Все неводородные атомы уточнены анизотропно, положения всех атомов водорода выявлены из разностного Фурье-синтеза и уточнены в изотропном приближении. Общее число уточняемых параметров 310. Окончательные факторы расходимости $R^1 = 0.0628$ (вычислено по F для 2192 отражений с I>2 $\sigma(1)$), w $R^2 =$ 0.1245 (вычислено по F^2 для всех 3761 отражений, участвовавших на окончательной стадии уточнения). Кристаллографические данные для структур в этой работе депонированы в Cambridge Crystallographic Data Centre (supplementary

publication CCDC 277477). Копия данных доступна в CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; факс: +44(0)1223 336 033; или <u>deposit@ccdc.cam.ac.uk</u>).

Масс спектры MALDI-TOF/TOF MS записаны на масс спектрометре UltrafleXtreme III TOF/TOF (Bruker Daltonics GmbH, Germany), оснащенным импульсным азотным лазером с длиной волны 337 нм и программным обеспечением FlexControl 3.3 (Bruker Daltonics, Germany). Измерения проводились в следующих условиях: положительная полярность; линейная траектория полета. Образцы растворяли в ацетоне (4 мг/мл) и 1 мкл раствора помещали в мишень NALDITM (Bruker Daltonics Inc., Germany). После выпаривания растворителя NALDI мишень была введена в спектрометр. Данные обрабатывались с помощью программного обеспечения FlexAnalysis 3.3 (Bruker Daltonics, Germany).

Спектры ЭПР зарегистрированы на FT X-band Brüker ELEXSYS E 580 спектрометре (Х-диапазон волн 9.7 ГГц) в постоянном режиме. Точность измерения g-фактора составила ±0.0002. Спектры ЭПР реакции 3-пентил-2фенил-1-винил-1*H*-пиррола с 3-иодпропиолальдегидом, а также продукта этой реакции 3-(1-винил-2-фенил-3-амилпиррол-2-ил)пропиолальдегида 29c регистрировали при комнатной температуре в следующих условиях: амплитуда модуляции 1.0 Гс, усиление приемника 60 дБ, постоянная времени 0.02 с, время записи 0.04 с, СВЧ-мощность 0.6325 мВт. Частота ВЧ-модуляции 100 кГц. ЭПРмониторинг реакции кросс-сочетания проводили при комнатной температуре в инертной атмосфере в течение 4.5 ч в кварцевых ампулах (диаметр 5 мм) непосредственно в резонаторе ЭПР-спектрометра. Концентрацию парамагнитных известной [279]. центров рассчитывали по методике используя дифенилпикрилгидразин (ДФПГ) в качестве стандарта. Эффект насыщения микроволновой мощностью зарегестрирован при 35-5 дБ. Симулированные спектры получены с использованием программы WINEPR SimFonia 1.25 Program (Bruker Inc. 1996).

Спектры электронного поглощения получены на спектрометре Lambda 35 Perkin Elmer. Все люминесцентные измерения проводили на люминесцентном спектрометре FLSP-920 Edinburgh Instrument. Для получения стационарных спектров флуоресценции и спектров возбуждения флуоресценции использовали ксеноновую лампу. Растворы образцов помещали в 1.0×1.0 см кварцевую кювету. Флуоресценцию образцов наблюдали под прямым углом к пучку возбуждающего света (конфигурация освещения образца под прямым углом). Все спектры флуоресценции и возбуждения флуоресценции были исправлены с учетом спектральной зависимости пропускания монохроматора и чувствительности фотоприемника. Квантовые выходы флуоресценции образцов (Φ_f) определены относительно родамина 6G как стандарта. Для расчета Φ_f использовали следующую формулу:

$$\Phi_{\rm f} = \Phi_{\rm ref} \, F_{\rm sampl} \, A_{\rm ref} \, n^2_{\rm sampl} / \, F_{\rm ref} \, A_{\rm sampl} \, n^2_{\rm ref}$$

Где, F - площадь под исправленным спектром флуоресценции, A - оптическая плотность растворов при длине волны возбуждения и n - коэффициенты преломления среды, *ref* и *sampl* - обозначения параметров для стандарта и измеряемого образца. Для того, чтобы избежать избыточного поглощения возбуждающего света и самопоглощение флуоресценции использовали разбавленные растворы с A = 0.05 при длине волны возбуждения. Кинетику затухания флуоресценции исследовали методом времякоррелированного счета одиночных фотонов. В качестве источника возбуждения флуоресценции использовали пикосекундные лазеры EPL серии.

Для проведения TCX использовались пластины Silufol («Merk TLC Silica gel 60 F₂₅₄»). В качестве носителей для колоночной хроматографии использовались Al₂O₃ и и SiO₂.

3.2. Исходные соединения

Пирролы **1a-d**, **9a**, **26a-h**, **32b**,**c**, **41a-d** и 4,5,6,7-тетрагидроиндолы **32a**, **41e-g** получали из соответствующих оксимов и ацетилена в суперосновной системе КОН/ДМСО (реакция Трофимова) [5, 84, 85]. Дипиррометаны **8a,b** получали согласно методике [142]. Триметилсилильные производные дипиррометанов

15а,b получали с использованием методики [280]. 2-(5,5-Диметил-1,3-диоксан-2ил)-1*H*-пирролы **20а,b** синтезированы согласно методике, описанной в работах [281, 282]. Бромацилацетилены **2а-с** получены бромированием ацетилацетиленов по методу [283]. 3-Иодпропиолальдегид получен окислением 3-иодпропинола [172], синтезированного по методу [284]. Бромтрифторацетилацетилен **33** получен по методике, описанной в работе [285]. Диалкилхлорэтинилфосфонаты **42а,b** получены согласно методике [286]. Оксид алюминия (pH = 9.5) промывали дистиллированной водой и сушили до постоянного веса. Пиррол-2-карбальдегиды **19а,b** являются коммерческими продуктами (Aldrich).

3.3. Этинилирование 2-(фуран-2-ил) и 2-(тиофен-2-ил)пирролов ацилбромацетиленами в среде Al₂O₃

Эквимольные количества пиррола **1а-d** (1 ммоль) и ацилбромацетилена **2а-с** (1 ммоль) тщательно растирали в фарфоровой ступке с оксидом алюминия (10кратный избыток по отношению к общей массе реагентов) при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь разогревалась (на $5-8^{\circ}$ C) и приобретала ярко-желтую окраску, которая постепенно углублялась. Реакционную смесь выдерживали в течение 1 ч и фракционировали методом колоночной хроматографии (Al₂O₃, *н*-гексан), выделили (Z)-3-бром-1-(пиррол-2-ил)проп-2-ен-1-оны **6а,b** (в случае реакции пирролов **1а,c** с ацилбромацетиленом **2b**), затем элюировали колонку системой *н*-гексан/диэтиловый эфир (2:1) – выделили этинилпирролы **3а-f** в смеси с этинилфуранами **4а-с** и чистые этинилпирролы **5аf**. Затем из смеси соединений **3а-f** и **4а-с** выделили индивидуально этинилпирролы **3а-f**. Этинилфураны **4а-с** удалось выделить лишь с 80%-ной чистой. В обоих последних случаях использовали метод колоночной хроматографии (Al₂O₃, система *н*-гексан/диэтиловый эфир, 2:1).

3-[5-(Фуран-2-ил)-1*Н***-пиррол-2-ил]-1-фенилпроп-2-ин-1-он (3а).** Выход 0.051 г (39%); желтые кристаллы, т. пл. 149-150 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 9.05 уш. с (1H, NH), 8.21-8.18 м (2H, *o*-H Ph), 7.65-7.61 м (1H, *n*-H Ph), 7.54-7.50 м (2H, *м*-H Ph), 7.45 дд (1H, *J* = 0.6, 1.7 Гц, H-5 фурила), 6.91 дд (1H, *J* = 2.6, 3.9 Гц, H-3

пиррола), 6.56 дд (1H, J = 0.6, 3.4 Гц, H-3 фурила), 6.49 дд (1H, J = 2.6, 3.9 Гц, H-4 пиррола), 6.47 дд (1H, J = 1.7, 3.4 Гц, H-4 фурила). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 177.5 (C=O), 146.6 (C-2 фурила), 142.1 (C-5 фурила), 136.9 (Cu Ph), 133.9 (CnPh), 129.4 (Co Ph), 128.8 (C-5 пиррола), 128.7 (Сm Ph), 122.4 (C-3 пиррола), 112.0 (C-4 фурила), 110.2 (C-2 пиррола), 107.4 (C-4 пиррола), 105.7 (C-3 фурила), 93.4 (=C), 88.3 (C=). ИК спектр (v, с m^{-1}): 3314 (NH), 2174 (C=C), 1625 (C=O). Найдено, %: C, 78.08; H, 4.14; N, 5.26. C₁₇H₁₁NO₂. Вычислено, %: C, 78.15; H, 4.24; N, 5.36. MS/MS спектры осколочных ионов m/z 262: m/z (I_{rel}, %): 262 (83) [M H]⁺, 234 (67) [M -CO]⁺, 205 (28), 234 (67) [M -CO]⁺, 184 (37) [M -Ph]⁺, 160 (12), 105 (100) [Ph CO]⁺.

3-[(5-Пиррол-2-ил)фуран-2-ил]-1-фенилпроп-2-ин-1-он (4а). Выход 0.005 г (4%); R_{*f*} (33% Et₂O/гексан) 0.29. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 8.96 уш. с (1Н, NH), 8.22-8.18 м (2Н, *o*-H Ph), 7.66-7.62 м (1Н, *n*-H Ph), 7.55-7.50 м (2Н, *м*-H, Ph), 7.10 д (1Н, *J* = 3.7 Гц, H-3 фурана), 6.95-6.91 м (1Н, H-5 пиррола), 6.64-6.60 м (1Н, H-3 пиррола), 6.47 д (1Н, *J* = 3.7 Гц, H-4 фурана), 6.34-6.30 м (1Н, H-4 пиррола).

1-(Фуран-2-ил)-3-[5-(фуран-2-ил)-1*Н*-пиррол-2-ил]проп-2-ин-1-он (**3**b). Выход 0.063 г (47%); желтые кристаллы, т. пл. 137-139 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 9.11 уш. с (1H, NH), 7.68 дд (1H, *J* = 0.8, 1.7 Гц, H-5 фуроила), 7.44 дд (1H, *J* = 0.6, 1.8 Гц, H-5 фурила), 7.38 дд (1H, *J* = 0.8, 3.6 Гц, H-3 фуроила), 6.87 дд (1H, *J* = 2.5, 3.9 Гц, H-3 пиррола), 6.59 дд (1H, *J* = 1.7, 3.6 Гц, H-4 фурила), 6.57 дд (1H, *J* = 0.6, 3.4 Гц, H-3 фурила), 6.48 дд (1H, *J* = 1.8, 3.4 Гц, H-4 фурила), 6.48 дд (1H, *J* = 2.5, 3.9 Гц, H-4 пиррола). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 164.6 (C=O), 153.2 (C-2 фуроила), 147.7 (C-5 фуроила), 146.6 (C-2 фурила), 142.1 (C-5 фурила), 128.9 (C-5 пиррола), 122.4 (C-3 пиррола), 107.4 (C-4 пиррола), 105.7 (C-3 фурила), 92.5 (≡C), 87.5 (C≡). ИК спектр (∨, см⁻¹): 3269 (NH), 2167 (C≡C), 1601 (C=O). Найдено, %: C, 71.80; H, 3.65; N, 5.32. C₁₅H₉NO₃. Вычислено, %: C, 71.71; H, 3.61; N, 5.58.

(100) *M*^{+,} 224 (30) [*M*H – CO]⁺, 223 (16) [*M* – CO]⁺, 160 (28), 95 (26) [*M* – фурил-CO]⁺.

3-[(5-Пиррол-2-ил)фуран-2-ил]-1-(фуран-2-ил)проп-2-ин-1-он (**4b**). Выход 0.006 г (5%); R_f (33% Et₂O/гексан) 0.28. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 8.78 уш. с (1H, NH), 7.71 дд (1H, J = 0.8, 1.7 Гц, H-5 фуроила), 7.42 дд (1H, J = 0.8, 3.6 Гц, H-3 фуроила), 7.09 д (1H, J = 3.7 Гц, H-3 фурана), 6.94-6.90 м (1H, H-5 пиррола), 6.63 дд (1H, J = 0.8, 3.6 Гц, H-4 фуроила), 6.61-6.59 м (1H, H-3 пиррола), 6.46 д (1H, J = 3.7 Гц, H-4 фурана), 6.32-6.28 м (1H, H-4 пиррола).

3-[5-(Фуран-2-ил)-1*H***-пиррол-2-ил]-1-(тиофен-2-ил)проп-2-ин-1-он (3с).** Выход 0.073 г (55%); красные кристаллы, т. пл. 158-160 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 9.18 уш. с (1H, NH), 7.94 дд (1H, J = 1.2, 3.7 Гц, H-3 теноила), 7.68 дд (1H, J = 1.2, 4.9 Гц, H-5 теноила), 7.41 дд (1H, J = 0.6, 1.7 Гц, H-5 фурила), 7.16 дд (1H, J = 3.7, 4.9 Гц, H-4 теноила), 6.85 дд (1H, J = 2.5, 3.9 Гц, H-3 пиррола), 6.54 дд (1H, J = 0.6, 3.4 Гц, H-3 фурила), 6.47 дд (1H, J = 1.7, 3.4 Гц, H-4 фурила), 6.46 дд (1H, J = 2.4, 3.9 Гц, H-4 пиррола). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 169.5 (C=O), 146.6 (C-2 фурила), 144.9 (C-2 теноила), 142.1 (C-5 фурила), 134.8 (C-5 теноила), 134.6 (C-3 теноила), 128.9 (C-5 пиррола), 107.4 (C-4 пиррола), 105.7 (C-3 фурила), 92.6 (=C), 87.4 (C=). ИК спектр (v, см⁻¹): 3436 (NH), 2171 (C=C), 1600 (C=O). Найдено, %: C, 67.37; H, 3.08; N, 5.43; S, 12.12. C₁₅H₉NO₂S. Вычислено, %: C, 67.40; H, 3.39; N, 5.24; S, 12.00. MS/MS спектры осколочных ионов m/z 268: m/z (I_{rel}, %): 268 (60) [*M* H]⁺, 267 (100) *M*⁺, 239(27) [*M* – CO]⁺, 160 (7), 111 (35) [тиенил-CO]⁺.

3-[(5-Пиррол-2-ил)фуран-2-ил]-1-(тиофен-2-ил)проп-2-ин-1-он (**4c**). Выход 0.006 г (5%); R_f (33% Et₂O/гексан) 0.29. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 8.76 уш. с (1H, NH), 8.00 дд (1H, *J* = 1.1, 3.8 Гц, Н-3 теноила), 7.75 дд (1H, *J* = 1.1, 4.9 Гц, Н-5 теноила), 7.21 дд (1H, *J* = 3.8, 4.9 Гц, Н-4 теноила), 7.09 д (1H, *J* = 3.7 Гц, Н-3 фурана), 6.95-6.91 м (1H, H-5 пиррола), 6.63-6.58 м (1H, H-3 пиррола), 6.46 д (1H, *J* = 3.7 Гц, H-4 фурана), 6.34-6.30 м (1H, H-4 пиррола).

3-[5-(Фуран-2-ил)-1-винил-1*Н***-пиррол-2-ил]-1-фенилпроп-2-ин-1-он (3d).** Выход 0.070 г (44%); оранжевые кристаллы, т. пл. 83-84 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 8.20-8.16 м (2H, *o*-H, Ph), 7.65-7.58 м (1H, *n*-H Ph), 7.54-7.48 м (2H, *м*-H Ph), 7.51 дд (1H, J = 0.7, 1.9 Гц, H-5 фурила), 7.11 дд (1H, J = 8.6, 15.7 Гц, H_X), 7.00 д (1H, J = 4.0 Гц, H-3 пиррола), 6.57 дд (1H, J = 0.7, 3.4 Гц, H-3 фурила), 6.55 д (1H, J = 4.0 Гц, H-4 пиррола), 6.51 дд (1H, J = 1.9, 3.4 Гц, H-4 фурила), 5.78 дд (1H, J = 1.1, 15.7 Гц, H_B), 5.45 дд (1H, J = 1.1, 8.6 Гц, H_A). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 177.3 (C=O), 145.9 (C-2 фурила), 142.8 (C-5 фурила), 137.1 (*Cu* Ph), 133.8 (*Cn* Ph), 131.0 (HC=), 129.6 (C-5 пиррола), 129.4 (*Co* Ph), 128.6 (*Cм* Ph), 123.5 (C-3 пиррола), 113.4 (C-2 пиррола), 111.6 (C-4 фурила), 111.4 (=CH₂), 110.4 (C-4 пиррола), 109.1 (C-3 фурила), 95.5 (≡C), 87.9 (C≡). ИК спектр (v, см⁻¹): 2169 (C≡C), 1642 (NCH=CH₂), 1628 (C=O). Найдено, %: C, 79.12; H, 4.57; N, 4.76. C₁₉H₁₃NO₂. Вычислено, %: C, 79.43; H, 4.56; N, 4.88. MS/MS спектры осколочных ионов m/z 287: m/z (I_{rel}, %): 287 (100) M^+ , 259 (5) [M -CO]⁺, 230 (1), 105 (9) [Ph CO]⁺.

1-(Фуран-2-ил)-3-[5-(фуран-2-ил)-1-винил-1Н-пиррол-2-ил]проп-2-ин-1-он

(**3**е). Выход 0.090 г (57%); оранжевые кристаллы, т. пл. 99-101 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 7.63 дд (1H, J = 0.8, 1.7 Гц, H-5 фуроила), 7.46 дд (1H, J = 0.8, 1.8 Гц, H-5 фурила), 7.29 дд (1H, J = 0.8, 3.6 Гц, H-3 фуроила), 7.04 дд (1H, J = 8.7, 15.7 Гц, H_X), 6.91 д (1H, J = 4.0 Гц, H-3 пиррола), 6.55 дд (1H, J = 1.7, 3.6 Гц, H-4 фуроила), 6.52 дд (1H, J = 0.8, 3.4 Гц, H-3 фурила), 6.46 дд (1H, J = 1.8, 3.4 Гц, H-4 фурила), 6.49 д (1H, J = 4.0 Гц, H-4 пиррола), 5.75 дд (1H, J = 1.0, 15.7 Гц, H_B), 5.36 дд (1H, J = 1.0, 8.7 Гц, H_A). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 164.4 (C=O), 153.4 (C-2 фуроила), 147.6 (C-5 фуроила), 145.9 (C-2 фурила), 142.8 (C-5 фурила), 130.8 (HC=), 129.6 (C-5 пиррола), 123.6 (C-3 пиррола), 111.0 (=CH₂), 110.4 (C-4 пиррола), 109.2 (C-3 фурила), 94.6 (=C), 86.8 (C=). ИК спектр (v, см⁻¹): 2173 (C=C), 1644 (NCH=CH₂), 1619 (C=O). Найдено, %: C, 73.40; H, 3.99; N, 4.91. C₁₇H₁₁NO₃.

3-[5-(Фуран-2-ил)-1-винил-1Н-пиррол-2-ил)-1-(тиофен-2-ил)проп-2-ин-1-он

(**3f**). Выход 0.095 г (60%); красные кристаллы, т. пл. 102-104 °C. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 7.93 дд (1Н, *J* = 1.2, 3.8 Гц, Н-3 теноила), 7.71 дд (1Н, *J* = 1.1, 4.9 Гц, Н-5 теноила), 7.51 дд (1Н, *J* = 0.8, 1.8 Гц, Н-5 фурила), 7.19 дд (1Н, *J* = 3.8, 4.9

Гц, Н-4 теноила), 7.10 дд (1Н, J = 8.6, 15.7 Гц, H_X), 6.98 д (1Н, J = 4.1 Гц, Н-3 пиррола), 6.57 дд (1Н, J = 0.8, 3.4 Гц, H-3 фурила), 6.55 д (1Н, J = 4.1 Гц, H-4 пиррола), 6.51 дд (1Н, J = 1.8, 3.4 Гц, H-4 фурила), 5.77 дд (1Н, J = 1.1, 15.6 Гц, H_B), 5.44 дд (1Н, J = 1.1, 8.6 Гц, H_A). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 169.2 (C=O), 145.9 (C-2 фурила), 145.1 (C-2 теноила), 142.8 (C-5 фурила), 134.6 (C-5 теноила), 134.3 (C-3 теноила), 130.9 (HC=), 129.6 (C-5 пиррола), 128.3 (C-4 теноила), 123.6 (C-3 пиррола), 111.6 (C-4 фурила), 111.5 (=CH₂), 110.4 (C-4 пиррола), 113.1 (C-2 пиррола), 109.1 (C-3 фурила), 94.7 (≡C), 86.5 (C≡). ИК спектр (v, см⁻¹): 2170 (C≡C), 1643 (NCH=CH₂), 1606 (C=O). Найдено, %: С, 69.54; Н, 3.65; N, 4.81; S, 10.91. C₁₇H₁₁NO₂S. Вычислено %: C, 69.61; H, 3.78; N, 4.77; S, 10.93.

1-Фенил-3-[5-(тиофен-2-ил)-1*Н***-пиррол-2-ил]проп-2-ин-1-он (5а).** Выход 0.107 г (72%); оранжевые кристаллы, т. пл. 150-152 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 8.90 уш. с (1H, NH), 8.22-8.18 м (2H, *o*-H, Ph), 7.66-7.62 м (1H, *n*-H, Ph), 7.56-7.52 м (2H, *м*-H, Ph), 7.29 дд (1H, *J* = 1.1, 5.0 Гц, H-5 тиенила), 7.22 дд (1H, *J* = 1.1, 3.7 Гц, H-3, тиенила), 7.09 дд (1H, *J* = 3.7, 5.0 Гц, H-4 тиенила), 6.92 дд (1H, *J* = 2.7, 3.6 Гц, H-3 пиррола), 6.50 дд (1H, *J* = 2.8, 3.6 Гц, H-4 пиррола). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 177.5 (C=O), 137.0 (*Cu* Ph), 134.3 (C-2 тиенила), 133.9 (*Cn* Ph), 132.0 (C-5 пиррола), 129.5 (*Co* Ph), 128.7 (*Cм* Ph), 128.1 (C-4 тиенила), 124.9 (C-5 тиенила), 123.5 (C-3 пиррола), 123.2 (C-3 тиенила), 110.7 (C-2 пиррола), 108.9 (C-4 пиррола), 93.4 (≡C), 88.3 (C≡). ИК спектр (v, см⁻¹): 3284 (NH), 2161 (C≡C), 1608 (C=O). Найдено, %: C, 73.53; H, 3.99; N, 4.72; S, 11.49. C₁₇H₁₁NOS. Вычислено, %: C, 73.62; H, 4.00; N, 5.05; S, 11.56.

1-(Фуран-2-ил)-3-[5-(тиофен-2-ил)-1*Н*-пиррол-2-ил]проп-2-ин-1-он (5b). Выход 0.098 г (66%); желтые кристаллы, т. пл. 147-148 °C. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 8.94 уш. с (1H, NH), 7.69 дд (1H, *J* = 0.7, 1.6 Гц, H-5 фуроила), 7.40 дд (1H, *J* = 0.7, 3.6 Гц, H-3 фуроила), 7.28 дд (1H, *J* = 1.1, 5.0 Гц, H-5 тиенила), 7.21 дд (1H, *J* = 1.1, 3.7 Гц, H-3 тиенила), 7.08 дд (1H, *J* = 3.7, 5.0 Гц, H-4 тиенила), 6.87 дд (1H, *J* = 2.5, 3.9 Гц, H-3 пиррола), 6.60 дд (1H, *J* = 1.6, 3.6 Гц, H-4 фуроила), 6.47 дд (1H, *J* = 2.7, 3.9 Гц, H-4 пиррола). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 164.6 (C=O), 153.2 (C-2 фуроила), 147.7 (C-5 фуроила), 134.2 (C-2 тиенила), 132.1 (C-5

пиррола), 128.1 (С-4 тиенила), 124.9 (С-5 тиенила), 123.3 (С-3 тиенила), 122.5 (С-3 пиррола), 119.9 (С-3 фуроила), 112.7 (С-4 фуроила), 110.4 (С-2 пиррола), 108.8 (С-4 пиррола), 92.5 (≡С), 87.6 (С≡). ИК спектр (v, см⁻¹): 3447 (NH), 2146 (С≡С), 1613 (С=О). Найдено, %: С, 67.31; Н, 3.33; N, 5.40; S, 11.76. С₁₅H₉NO₂S. Вычислено, %: С, 67.40; Н, 3.39; N, 5.24; S, 12.00.

1-(Тиофен-2-ил)-3-[5-(тиофен-2-ил)-1*Н***-пиррол-2-ил]проп-2-ин-1-он (5с).** Выход 0.104 г (70%); желтые кристаллы, т. пл. 152-154 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 8.99 уш. с (1H, NH), 7.93 дд (1H, J = 1.1, 3.7 Гц, H-3 теноила), 7.68 дд (1H, J = 1.1, 4.8 Гц, H-5 теноила), 7.27-7.25 м (2H, H-3, H-5 тиенила), 7.17 дд (1H, J = 3.7, 5.1 Гц, H-4 тиенила), 7.04 дд (1H, J = 3.7, 4.8 Гц, H-4 теноила), 6.84 дд (1H, J = 2.5, 3.7 Гц, H-3 пиррола), 6.44 (1H, J = 2.8, 3.7 Гц, H-4 пиррола). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 169.5 (C=O), 144.9 (C-2 теноила), 134.8 (C-5 теноила), 134.7 (C-3 теноила), 122.1 (C-2 тиенила), 128.4 (C-5 пиррола, C-4 тиенила), 128.2 (C-4 теноила), 124.8 (C-5 тиенила), 123.3 (C-3 тиенила), 122.5 (C-3 пиррола), 110.4 (C-2 пиррола), 108.8 (C-4 пиррола), 92.6 (=C), 87.6 (C=). ИК спектр (v, см⁻¹): 3263 (NH), 2167 (C=C), 1591 (C=O). Найдено, %: C, 63.68; H, 3.18; N, 4.69; S, 22.44. C₁₅H₉NOS₂. Вычислено, %: C, 63.58; H, 3.20; N, 4.94; S, 22.63.

1-Фенил-3-[5-(тиофен-2-ил)-1-винил-1*H*-пиррол-2-ил]проп-2-ин-1-он (5d). Выход 0.130 г (74%); желтые кристаллы, т. пл. 82-84 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 8.20-8.16 м (2H, *o*-H Ph), 7.65-7.61 м (1H, *n*-H Ph), 7.54-7.50 м (2H, *м*-H Ph), 7.39 дд (1H, J = 1.1, 5.2 Гц, H-5 тиенила), 7.20 дд (1H, J = 1.1, 3.7 Гц, H-3 тиенила), 7.11 дд (1H, J = 3.7, 5.2 Гц, H-4 тиенила), 7.03 дд (1H, J = 8.7, 15.7 Гц, H_X), 7.00 д (1H, J = 4.0 Гц, H-3 пиррола), 6.44 д (1H, J = 4.0 Гц, H-4 пиррола), 5.81 дд (1H, J = 1.1, 15.7 Гц, H_B), 5.41 дд (1H, J = 1.1, 8.7 Гц, H_A). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 177.4 (C=O), 137.2 (Cu Ph), 133.8 (Cn Ph), 132.9 (C-2 тиенила), 132.3 (C-5 пиррола), 130.7 (HC=), 129.4 (Co Ph), 128.6 (С*м* Ph), 127.7 (C-4 тиенила), 127.4 (C-3 тиенила), 126.6 (C-5 тиенила), 123.4 (C-3 пиррола), 113.5 (C-2 пиррола), 111.9 (C-4 пиррола), 111.2 (=CH₂), 95.4 (≡C), 87.9 (C=). ИК спектр (v, см⁻ ¹): 2170 (C≡C), 1642 (NCH=CH₂), 1627 (C=O). Найдено, %: C, 74.88; H, 4.28; N, 4.54; S, 10.26. C₁₉H₁₃NOS. Вычислено, %: C, 75.22; H, 4.32; N, 4.62; S, 10.57.

1-(Фуран-2-ил)-3-[5-(тиофен-2-ил)-1-винил-1Н-пиррол-2-ил]проп-2-ин-1-он

(5е). Выход 0.126 г (72%); желтые кристаллы, т. пл. 93-95 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 7.68 дд (1H, J = 0.8, 1.7 Гц, H-5 фуроила), 7.38 дд (1H, J = 1.2, 5.2 Гц, H-5 тиенила), 7.34 дд (1H, J = 0.8, 3.6 Гц, H-3 фуроила), 7.19 дд (1H, J = 1.2, 3.7 Гц, H-3 тиенила), 7.11 дд (1H, J = 3.7, 5.2 Гц, H-4 тиенила), 7.00 дд (1H, J = 8.8, 15.7 Гц, H₃), 6.96 д (1H, J = 4.0 Гц, H-3 пиррола), 6.60 дд (1H, J = 1.2, 15.7 Гц, H₄), 6.96 д (1H, J = 4.0 Гц, H-4 пиррола), 5.83 дд (1H, J = 1.2, 15.7 Гц, H_B), 5.37 дд (1H, J = 1.2, 8.8 Гц, H₄). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 164.5 (C=O), 153.4 (C-2 фуроила), 147.6 (C-5 фуроила), 132.9 (C-2 тиенила), 132.4 (C-5 пиррола), 130.6 (HC=), 127.8 (C-4 тиенила), 127.5 (C-3 тиенила), 126.7 (C-5 тиенила), 123.6 (C-3 пиррола), 119.7 (C-3 фуроила), 113.2 (C-2 пиррола), 112.6 (C-4 фуроила), 111.9 (C-3 фуроила), 110.7 (=CH₂), 94.5 (=C), 86.9 (C=). ИК спектр (v, см⁻¹): 2145 (C=C), 1621 (NCH=CH₂), 1612 (C=O). Найдено, %: C, 69.54; H, 3.65; N, 4.77; S, 10.56. C₁₇H₁₁NO₂S. Вычислено, %: C, 69.61; H, 3.78; N, 4.77; S, 10.93.

1-(Тиофен-2-ил)-3-[5-(тиофен-2-ил)-1-винил-1*Н*-пиррол-2-ил]проп-2-ин-1-он

(**5f**). Выход 0.114 г (65%); оранжевые кристаллы, т. пл. 114-115 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 7.93 дд (1Н, J = 1.2, 3.8 Гц, Н-3 теноила), 7.71 дд (1Н, J = 1.2, 4.9 Гц, Н-5 теноила), 7.39 дд (1Н, J = 1.1, 5.2 Гц, Н-5 тиенила) 7.19 дд (1Н, J = 3.8, 4.9 Гц, Н-4 теноила), 7.19 дд (1Н, J = 1.1, 3.7 Гц, H-3 тиенила), 7.11 дд (1Н, J = 3.7, 5.2 Гц, H-4 тиенила), 7.01 дд (1Н, J = 8.7, 15.7 Гц, H₃), 6.98 д (1Н, J = 4.0 Гц, H-3 пиррола), 6.43 д (1Н, J = 4.0 Гц, H-4 пиррола), 5.79 дд (1Н, J = 1.1, 15.7 Гц, H_B), 5.40 дд (1Н, J = 1.1, 8.7 Гц, H_A). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 169.2 (C=O), 145.2 (C-2 теноила), 130.7 (HC=), 128.3 (C-4 теноила), 127.8 (C-4 тиенила), 127.4 (C-3 тиенила), 126.6 (C-5 тиенила), 123.5 (C-3 пиррола), 113.3 (C-2 пиррола), 111.9 (C-4 пиррола), 111.3 (=CH₂), 94.6 (=C), 86.4 (C=). ИК спектр (v, см⁻¹): 2170 (C=C),

1642 (NCH=CH₂), 1604 (C=O). Найдено, %: C, 65.63; H, 3.45; N, 4.50; S, 20.39. С₁₇Н₁₁NOS₂. Вычислено, %: C, 65.99; H, 3.58; N, 4.53; S, 20.73.

(*Z*)-3-Бром-1-(фуран-2-ил)-3-[5-(фуран-2-ил)-1*Н*-пиррол-2-ил]проп-2-ен-1-он (6а). Выход 0.009 г (7%); красные кристаллы, т. пл. 126-128 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 14.32 уш. с (1Н, NН), 7.66 дд (1Н, *J* = 0.8, 1.7 Гц, Н-5 фуроила), 7.53 дд (1Н, *J* = 0.7, 1.8 Гц, Н-5 фурила), 7.34 дд (1Н, *J* = 0.8, 3.6 Гц, Н-3 фуроила), 7.21 с (1Н, =CH), 7.08 дд (1Н, *J* = 2.4, 4.1 Гц, Н-3 пиррола), 6.75 дд (1Н, *J* = 0.7, 3.4 Гц, Н-3 фурила), 6.63 дд (1Н, *J* = 2.3, 4.1 Гц, Н-4 пиррола), 6.60 дд (1Н, *J* = 1.7, 3.6 Гц, Н-4 фуроила), 6.52 дд (1Н, *J* = 1.8, 3.4 Гц, Н-4 фурила). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 175.4 (C=O), 154.3 (С-2 фуроила), 147.3 (С-2 фурила), 146.8 (С-5 фуроила), 142.8 (С-5 фурила), 134.2 (=C-Bг), 130.7 (С-2 пиррола), 130.5 (С-5 пиррола), 124.6 (С-3 пиррола), 117.8 (С-3 фуроила), 115.8 (=CH), 113.0 (С-4 фуроила), 112.0 (С-4 фурила), 109.8 (С-4 пиррола), 107.2 (С-3 фурила). ИК спектр (v, см⁻¹): 1624 (С=O), 1604 (С=С). Найдено, %: С, 54.05; Н, 2.88; Br, 23.78; N, 4.14. С₁₅Н₁₀BrNO₃. Вычислено, %: С, 54.24; Н, 3.03; Br, 24.06; N, 4.22.

(Z)-3-Бром-1-(фуран-2-ил)-3-[5-(тиофен-2-ил)-1*Н*-пиррол-2-ил]проп-2-ен-1-он (6b). Выход 0.010 г (7%); красные кристаллы, т. пл. 140-144 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 14.42 уш. с (1Н, NН), 7.67 дд (1Н, J = 0.7, 1.6 Гц, H-5 фуроила), 7.48 дд (1Н, J = 1.1, 3.7 Гц, H-3 тиенила), 7.34 дд (1Н, J = 0.7, 3.5 Гц, H-3 фуроила), 7.32 дд (1Н, J = 1.1, 5.1 Гц, H-5 тиенила), 7.21 с (1Н, =CH), 7.11 дд (1Н, J = 3.7, 5.1 Гц, H-4 тиенила), 7.07 дд (1Н, J = 2.2, 4.1 Гц, H-3 пиррола), 6.62 дд (1Н, J = 2.7, 4.1 Гц, H-4 пиррола), 6.61 дд (1Н, J = 1.6, 3.5 Гц, H-4 фуроила). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 175.1 (C=O), 154.0 (С-2 фуроила), 146.8 (С-5 фуроила), 134.8 (С-2 тиенила), 133.9 (С-2 пиррола), 133.8 (С-5 пиррола), 130.7 (=C-Br), 128.3 (С-4 тиенила), 125.4 (С-5 тиенила), 124.6 (С-3 пиррола), 124.0 (С-3 тиенила), 117.8 (C-3 фуроила), 115.6 (=CH), 113.0 (С-4 фуроила), 110.9 (С-4 пиррола). ИК спектр (v, см⁻¹): 1657 (С=O), 1612 (С=С). Найдено, %: С, 52.14; Н, 2.78; Br, 22.68; N, 3.98; S, 8.87. С₁₅Н₁₀BrNO₂S. Вычислено, %: С, 51.74; Н, 2.89; Br, 22.95; N, 4.02; S, 9.21.

3.4. *Мезо*-СF₃-ВОDIPY с ацилэтинильными заместителями: синтез и оптические свойства

3.4.1. Синтез этинилдипиррометанов (12а-с). Общая методика

Дипиррометан **8a** (0.100 г, 0.34 ммоль) и эквимольное количество ацилбромацетилена **2а-с** тщательно растирали с Al_2O_3 (10-кратный избыток по отношению к общей массе реагентов) в течение 5 мин и оставляли при комнатной температуре на 96 ч. Каждые 24 ч в реакционную смесь добавляли 0.5 экв. ацилбромацетилена (всего 3 раза) и снова растирали реакционную смесь в течение 5 мин. Чистые продукты **12а-с** выделяли методом колоночной хроматографии (SiO₂, система *н*-гексан/диэтиловый эфир 1:1).

1-Фенил-3-(5-(2,2,2-трифтор-1-(5-фенил-1*H***-пиррол-2-ил**)**этил**)-1*H***-пиррол-2-ил**)**проп-2-ин-1-он (12а).** Выход 0.045 г (46%); желтые кристаллы, т. пл. 60 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 8.76 уш. с (1H, NH), 8.64 уш. с (1H, NH), 8.16-8.12 м (2H, Ph), 7.64-7.60 м (1H, Ph), 7.51-7.47 м (4H, Ph), 7.38-7.34 м (2H, Ph), 7.25-7.21 м (1H, Ph), 6.82-6.78 м (1H, H-3), 6.55-6.51 м (1H, H-3'), 6.36-6.32 м (2H, H-4,4'), 4.93 кв (J = 8.7 Гц, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 178.3, 136.7, 134.3, 133.9, 132.2, 129.6 (2 сигнала), 129.1, 128.8, 126.9, 124.9 кв (J = 279.1 Гц), 124.2, 122.9, 121.6, 111.3 (2 сигнала), 110.9, 106.7, 92.1, 88.7, 43.8 кв (J = 30.1 Гц). ИК спектр (ν , см⁻¹): 3369 (NH), 2172 (C=C), 1612 (C=O). Найдено, %: С, 72.02; H, 4.21; F, 13.80; N, 6.54. С₂₅H₁₇F₃N₂O. Вычислено, %: С, 71.76; H, 4.10; F, 13.62; N, 6.70.

пиррол-2-ил)проп-2-ин-1-он (12b). Выход 0.052 г (53%); желтые кристаллы, т. пл. 130-134 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 9.10 уш. с (1H, NH), 8.88 уш. с (1H, NH), 7.65-7.61 м (1H, H-5 фуроила), 7.48-7.44 м (2H, Ph), 7.35-7.31 м (3H, Ph, H-3 фуроила), 7.22-7.18 м (1H, Ph), 6.78-6.74 м (1H, H-3), 6.58-6.54 м (1H, H-4 фуроила), 6.53-6.49 м (1H, H-3'), 6.34-6.30 м (2H, H-4,4'), 4.96 кв (*J* = 8.7 Гц, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 165.2, 152.9, 148.4, 133.7, 132.3, 130.2, 128.9, 126.7, 124.9 кв (*J* = 280.4 Гц), 124.1, 123.2, 121.8, 121.3, 112.9, 111.1, 110.9, 110.5,

1-(Фуран-2-ил)-3-(5-(2,2,2-трифтор-1-(5-фенил-1Н-пиррол-2-ил)этил)-1Н-

106.6, 91.2, 88.5, 43.7 кв (*J* = 30.7 Гц). ИК спектр (v, см⁻¹): 3324 (NH), 2176 (C≡C), 1608 (C=O). Найдено, %: C, 67.40; H, 3.88; F, 14.15; N, 7.02. C₂₃H₁₅F₃N₂O₂. Вычислено, %: C, 67.65; H, 3.70; F, 13.96; N, 6.86.

1-(Тиофен-2-ил)-3-(5-(2,2,2-трифтор-1-(5-фенил-1*H*-пиррол-2-ил)этил)-1*H*пиррол-2-ил)проп-2-ин-1-он (12с). Выход 0.052 г (53%); желтые кристаллы, т. пл. 152-154 °C. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 8.81 уш. с (1H, NH), 8.61 уш. с (1H, NH), 7.95-7.91 м (1H, H-3 теноила), 7.73-7.69 м (1H, H-5 теноила), 7.48-7.44 м (2H, Ph), 7.38-7.34 м (2H, Ph), 7.24-7.20 м (1H, Ph), 7.18-7.14 м (1H, H-4 теноила), 6.80-6.76 м (1H, H-3), 6.54-6.50 м (1H, H-3'), 6.36-6.32 м (2H, H-4,4'), 4.93 кв (J = 8.7 Гц, 1H). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 169.5, 145.8, 136.0, 135.7, 133.7, 133.6, 131.2, 129.6, 129.4, 127.0, 126.2 кв (J = 280.0 Гц), 124.9, 124.7, 121.8, 111.8, 111.2, 111.1, 107.2, 91.2, 86.9, 44.1 кв (J = 30.4 Гц). ИК спектр (v, см⁻¹): 3329 (NH), 2175 (C=C), 1597 (C=O). Найдено, %: C, 65.30; H, 3.60; F, 13.71; N, 6.39; S, 7.63. C₂₃H₁₅F₃N₂OS. Вычислено, %: C, 65.09; H, 3.56; F, 13.43; N, 6.60; S, 7.55.

3.4.2. Синтез триметилсилильных производных дипиррометанов (15a,b)

2-(тиофен-2-ил)-5-(2,2,2-трифтор-1-(1Н-пиррол-2-ил)этил)-1Н-Раствор пиррола (8b) (1 г, 3.38 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) охлаждали в атмосфере азота до -78 °C, быстро шприцом добавляли н-ВиLi (1.59 М в гексане; 6.33 мл, 10.13 ммоль, 3 экв). Раствор перемешивали при -78°С в течение 3 ч. Затем по каплям добавляли хлортриметилсилан (1.1 г, 10.13 ммоль, 3 экв) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в Остаток после удаления ³/₄ растворителя выливали в 50 мл течение 12 ч. холодного *н*-гексана и отфильтровывали образовавшийся черный осадок LiCl. Фильтрат концентрировали и получили смесь (1.376 г) моно- (15a) и ди-(15b) триметилсилилзамещенных дипиррометанов (1:1.5) в виде красного масла. Эту методом колоночной хроматографии (SiO₂, система ночищали смесь гексан/диэтиловый эфир 10:1), выделили соединения 15а и 15b (чистота 95%).

2-(2,2,2-Трифтор-1-(5-(тиофен-2-ил)-1Н-пиррол-2-ил)этил)-1-

(триметилсилил)-1*Н*-пиррол (15а). Выход 0.390 г (39%); светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 8.03 уш. с (1H, NH), 7.14-7.10 м (1H, H-5 тиофена), 7.00-6.96 м (1H, H-3 тиофена), 6.98-6.92 м (1H, H-4 тиофена), 6.82-6.79 м (1H, H-5'), 6.61-6.57 м (1H, H-4), 6.37-6.33 м (2H, H-3,3'), 6.22-6.18 м (1H, H-4'), 4.92 кв (*J* = 8.9 Гц, 1H, CH), 0.39 с (9H, SiMe₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 135.9, 127.8, 127.7, 127.0, 125.3 кв (*J* = 279.5 Гц), 125.2, 124.1, 123.1, 121.2, 112.1, 110.9, 110.9, 107.8, 43.7 кв (*J* = 30.2 Гц), 0.83. ИК спектр (v, см⁻¹): 3432, 3106, 2959, 1530, 1459, 1420, 1347, 1305, 1260, 1153, 1105, 1067, 1043, 1008, 903, 844, 771, 729, 710, 695, 639. Найдено, %: C, 55.61; H, 5.51; F, 15.22; N, 7.64; S, 8.70. С₁₇H₁₉F₃N₂SSi. Вычислено, %: C, 55.41; H, 5.20; F, 15.47; N, 7.60; S, 8.70; Si, 7.62.

2-(Тиофен-2-ил)-5-(2,2,2-трифтор-1-(1-(триметилсилил)-1Н-пиррол-2-

ил)этил)-1-(триметилсилил)-1*Н*-пиррол (15b). Выход 0.590 г (59%); светложелтое масло, чистота 95%. ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 7.32-7.28 м (1H, H-5 тиофена), 7.02-6.98 м (2H, H-3,4 тиофена), 6.82-6.78 м (1H, H-5'), 6.49-6.45 м (1H, H-4), 6.33-6.29 м (1H, H-3), 6.30-6.26 м (1H, H-3'), 6.28-6.24 м (1H, H-4'), 5.02 кв (*J* = 7.8 Гц, 1H, CH), 0.44 с (9H, SiMe₃), 0.28 с (9H, SiMe₃).

3.4.3. Синтез этинильных производных дипиррометанов (12d-f)

Смесь дипиррометанов **15а,b** (0.54 ммоль) и эквимольное количество ацилбромацетилена **2а-с** (0.54 ммоль) тщательно растирали с K₂CO₃ (10-кратный избыток по отношению к общей массе реагентов) в течение 5 мин и оставляли при комнатной температуре на 168 ч. Продукты **12d-f** выделяли методом колоночной хроматографии (SiO₂, система *н*-гексан/диэтиловый эфир 1:1).

1-Фенил-3-(5-(2,2,2-трифтор-1-(5-(тиофен-2-ил)-1*Н***-пиррол-2-ил)этил)-1***Н***пиррол-2-ил)проп-2-ин-1-он (12d). Выход 0.184 г (42%); желтые кристаллы, т. пл. 54-60 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 8.78 уш. с (1H, NH), 8.70 уш. с (1H, NH), 8.15-8.11 м (2H, Ph), 7.63-7.59 м (1H, Ph), 7.51-7.47 м (2H, Ph), 7.17-7.13 м (1H, H-5 тиенила), 7.07-7.03 м (1H, H-3 тиенила), 7.01-6.97 м (1H, H-4 тиенила),** 6.79-6.75 м (1H, H-3), 6.43-6.39 м (1H, H-3'), 6.32-6.28 м (2H, H-4,4'), 4.91 кв (*J* = 8.7 Гц, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 178.2, 136.7, 135.4, 134.3, 129.6, 129.3, 128.8, 128.4, 127.8, 124.8 кв (*J* = 279.7 Гц), 123.5, 122.5, 121.8, 121.5, 111.4, 111.2, 111.0, 107.4, 92.1, 88.5, 43.7 кв (*J* = 30.7 Гц). ИК спектр (v, см⁻¹): 3261 (NH), 2173 (C=C), 1614 (C=O). Найдено, %: C, 65.40; H, 3.30; F, 13.65; N, 6.81; S, 7.70. С₂₃H₁₅F₃N₂OS. Вычислено, %: C, 65.09; H, 3.56; F, 13.43; N, 6.60; S, 7.55.

1-(**Фуран-2-ил**)-**3**-(**5**-(**2**,**2**,**2**-трифтор-1-(**5**-(тиофен-2-ил)-1*Н*-пиррол-2-ил)этил)-1*Н*-пиррол-2-ил)проп-2-ин-1-он (**12e**). Выход 0.192 г (44%); желтые кристаллы, т. пл. 51-65 °C. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 9.13 уш. с (1Н, NН), 8.84 уш. с (1Н, NН), 7.66-7.62 м (1Н, Н-5 фуроила), 7.39-7.35 м (1Н, Н-3 фуроила), 7.16-7.12 м (1Н, Н-5 тиенила), 7.06-7.02 м (1Н, Н-3 тиенила), 6.99-6.95 м (1Н, Н-4 тиенила), 6.78-6.74 м (1Н, Н-3), 6.60-6.56 м (1Н, Н-4 фуроила), 6.41-6.37 м (1Н, Н-3'), 6.32-6.28 м (2Н, Н-4,4'), 4.93 кв (*J* = 9.0 Гц, 1Н, СН). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 165.1, 153.0, 148.3, 135.5, 129.8, 128.3, 127.8, 124.8 кв (*J* = 280.3 Гц), 123.3, 122.8, 121.7, 121.6, 121.1, 112.9, 111.1, 111.0, 110.7, 107.4, 91.2, 88.0, 43.7 кв (*J* = 31.2 Гц). ИК спектр (v, см⁻¹): 3339 (NH), 2176 (С≡С), 1610 (С=О). Найдено, %: С, 60.51; Н, 3.31; F, 13.51; N, 6.79; S, 7.89. С₂₁Н₁₃F₃N₂O₂S. Вычислено, %: С, 60.86; H, 3.16; F, 13.75; N, 6.76; S, 7.74.

1-(Тиофен-2-ил)-3-(5-(2,2,2-трифтор-1-(5-(тиофен-2-ил)-1*H*-пиррол-2-ил)этил)-**1***H*-пиррол-2-ил)проп-2-ин-1-он (**12f**). Выход 0.170 г (39%); желтые кристаллы, т. пл. 146-150 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 8.78 уш. с (1H, NH), 8.48 уш. с (1H, NH), 7.95-7.91 м (1H, H-3 теноила), 7.74-7.70 м (1H, H-5 теноила), 7.19-7.15 м (2H, H-5 тиенила, H-3 теноила), 7.07-7.03 м (1H, H-3 тиенила), 7.02-6.98 м (1H, H-4 тиенила), 6.80-6.76 м (1H, H-3), 6.42-6.38 м (1H, H-3'), 6.33-6.29 м (2H, H-4,4'), 4.90 кв (J = 8.7 Гц, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 170.1, 144.6, 135.4 (2 сигнала), 135.2, 129.4, 128.6, 128.4, 127.8, 124.7 кв (J = 280.2 Гц), 123.4, 122.6, 121.8, 121.5, 111.3, 111.2, 110.8, 107.4, 91.3, 87.2, 43.7 кв (J = 30.9 Гц). ИК спектр (v, см⁻¹): 3315 (NH), 2175 (C=C), 1593 (C=O). Найдено, %: C, 58.81; H, 2.86; F, 13.45; N, 6.26; S, 14.71. C₂₁H₁₃F₃N₂OS₂. Вычислено, %: C, 58.59; H, 3.04; F, 13.24; N, 6.51; S, 14.90.

3.4.4. Синтез 1-фенил-3-(5-(5-(2,2,2-трифтор-1-(5-(3-оксо-3-фенилпроп-1инил)-1*Н*-пиррол-2-ил)этил)-1*Н*-пиррол-2-ил)тиофен-2-ил)проп-2-ин-1-она (14)

Дипиррометан **8b** (0.300 г, 1 ммоль) и ацетилен **2a** (0.212 г, 1 ммоль) тщательно растирали с Al₂O₃ (5.12 г) (10-кратный избыток по отношению к общей массе реагентов) в течение 5 мин и оставляли при комнатной температуре на 96 ч. Каждые 24 ч дополнительно добавляли 0.5 экв ацилгалогенацетилена (всего 3 раза) и снова растирали реакционную смесь в течение 5 мин. Затем реакционную смесь помещали на колонку (SiO₂, элюент *н*-гексан/диэтиловый эфир 1:1) для отделения продуктов от исходных реагентов. Сырой продукт очищали на ТСХ пластинах (Al₂O₃, система *н*-гексан/диэтиловый эфир 2:1), выделили диацетилен 14. Выход 0.008 г (3%); желтые кристаллы, т. пл. 179-184 °С. Спектр ЯМР ¹Н (ацетон-d₆, δ, м.д.): 11.37 уш. с (1H, NH), 10.93 уш. с (1H, NH), 8.19-8.15 м (4H, Ph), 7.69-7.67 м (3H, H-4" Ph), 7.61-7.57 м (4H, Ph), 7.33-7.29 м (1H, H-3"), 6.94-6.90 м (1H, H-3), 6.64-6.60 м (1H, H-3'), 6.43-6.39 м (2H, H-4,4'), 5.27 кв (J = 8.9 Гц, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³С (ацетон-d₆, δ, м.д.): 177.4, 177.3, 143.6 (2 сигнала), 139.8, 138.0, 137.9, 135.2, 134.9, 130.7, 130.0, 129.9 (2 сигнала), 129.8, 127.5, 127.3, 127.2, 127.0, 123.3 кв (J = 281.8 Гц), 122.8, 121.9, 116.3, 112.0, 111.9, 111.6, 111.5, 110.3, 93.4, 92.1, 88.3, 88.1, 44.1 кв (J = 30.7 Гц). ИК спектр (v, см⁻¹): 3256 (NH), 2175 (C≡C), 1608 (C=O).

3.4.5. Синтез 5-фенил-3-(5-(2,2,2-трифтор-1-(5-фенил-1*H*-пиррол-2-ил)этил)-1*H*-пиррол-2-ил)-1*H*-пиразола (17)

Избыток (~2 гидразин гидрата мл) добавляли К раствору этинилдипиррометана 12a (0.26 г, 0.622 ммоль) в EtOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°С в течение 15 мин и разбавляли 30 мл H₂O, осадок отфильтровывали, сущили и получили 5-фенил-3-(5-(2,2,2-трифтор-1-(5-фенил-1*H*-пиррол-2-ил)этил)-1*H*-пиррол-2-ил)-1*H*-пиразол (**17**). Выход 0.250 г (96%); желтые кристаллы, т. пл. 65-75 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 9.54 уш. с (1Н, NH), 8.43 уш. с (1H, NH), 7.56-7.52 м (2H, Ph), 7.37-7.33 м (7H, Ph), 7.21-7.17 м (1H, Ph), 6.64 с (1H, CH пиразола), 6.52-6.48 м (1H, H-3), 6.46-6.42 м (1H, H-3'), 6.36-6.32 м (1H, H-4), 6.28-6.24 м (1H, H-4'), 4.84 кв (J = 8.9 Гц, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 146.4, 145.0, 133.1, 132.2, 129.7, 129.1, 128.9, 128.8, 126.6, 125.7, 125.2 кв (J = 281.2 Гц), 124.2, 124.0, 110.9, 110.0, 107.8, 106.6, 99.5, 43.4 кв $(J = 30.7 \ \Gamma$ ц). ИК спектр (v, см⁻¹): 3431, 3155, 2924, 1606, 1588, 1562, 1527, 1511, 1491, 1455, 1391, 1338, 1293, 1255, 1164, 1110, 1074, 1045, 1001, 964, 910, 865, 757, 734, 692, 523. Найдено, %: С, 69.73; Н, 4.56; F, 13.40; N, 12.75. С₂₅Н₁₉F₃N₄. Вычислено, %: C, 69.44; H, 4.43; F, 13.18; N, 12.96.

3.4.6. Синтез красителей BODIPY (7a-f, 18). Общая методика

Смесь дипиррометана **12а-f, 17** (1 ммоль) и 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4бензохинона (DDQ) (0.227 г, 1 ммоль) в сухом дихлорметане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем добавляли (*i*-Pr)₂NEt (1.29 г, 10 ммоль, 10 экв) и перемешивали раствор в течение 10 мин, затем охлаждали до 0 °С. Далее по каплям добавляли эфират трехфтористого бора (2.31 г, 11 ммоль, 11 экв). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, затем ~2/3 растворителя удаляли на вакууме, полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, система *н*-гексан/дихлорметан 2:1), выделили BODIPY **7a-f, 18**.

Вследствие недостаточной растворимости соединений **7а-f** в CDCl₃, ацетоне- d_6 и ДМСО- d_6 спектры ЯМР ¹³С соединений **7с-е** не записаны.
За,4а-диаза-s-индацен (**7а**). Выход 0.305 г (73%); бронзовые кристаллы с металлическим блеском, т. пл. выше 300 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 8.37-8.33 м (2H, Ph), 8.15-8.11 м (2H, Ph), 7.64-7.60 м (5H, H-1 Ph), 7.47-7.43 м (2H, Ph), 7.31-7.27 м (1H, H-7), 7.01 д (1H, J = 4.8 Гц, H-2), 6.98 д (1H, J = 4.3 Гц, H-6). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 177.6, 168.6, 138.0, 137.1, 134.4, 134.0, 132.5, 132.0, 130.7, 130.6, 130.3, 128.8, 128.7, 127.2, 126.6, 126.5 кв (J = 33.6 Гц), 126.4, 126.0, 122.3 кв (J = 276.3 Гц), 118.2, 96.8, 83.6. Спектр ЯМР ¹⁹F (CCl₄, δ , м.д.): -54.9 с (CF₃), -133.8 кв (J = 29.1 Гц, BF₂). ИК спектр (v, см⁻¹): 2188 (C≡C), 1627 (C=O). Найдено, %: C, 64.52; H, 3.34; F, 20.49; N, 6.20. C₂₅H₁₄BF₅N₂O. Вычислено, %: C, 64.69; H, 3.04; B, 2.33; F, 20.46; N, 6.03.

4,4-Дифтор-5-фенил-3-(3-(фуран-2-ил)проп-1-ин-3-онил)-8-трифторметил-4бора-3а,4а-диаза-s-индацен (7b). Выход 0.216 г (53%); бронзовые кристаллы с металлическим блеском, т. пл. выше 300 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 8.12-8.08 м (2H, Ph), 7.83-7.79 м (1H, H-3 фуроила), 7.67-7.63 м (3H, H-1, H-5 фуроила, Ph), 7.58-7.54 м (2H, Ph), 7.30-7.26 м (1H, H-7), 7.00 д (1H, J = 4.9 Гц, H-2), 6.93 д (1H, J = 4.4 Гц, H-6), 6.53-6.57 м (1H, H-4 фуроила). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 168.7, 163.6, 153.5, 148.6, 138.0, 134.1, 132.5, 132.2, 132.0, 130.7, 130.5, 128.8, 127.2, 126.4, 126.4 кв (J = 33.6 Гц), 126.3, 124.0, 122.3 кв (J = 276.6Гц), 113.0, 96.0, 82.1. Спектр ЯМР ¹⁹F (CCl₄, δ , м.д.): -54.9 с (CF₃), -136.6 кв (J =29.0 Гц, BF₂). ИК спектр (v, см⁻¹): 2187 (С=С), 1637 (С=О). Найдено, %: С, 61.01; H, 2.35; F, 20.68; N, 6.11. С₂₃H₁₂BF₅N₂O₂. Вычислено, %: С, 60.83; H, 2.66; B, 2.38; F, 20.92; N, 6.17.

4,4-Дифтор-5-фенил-3-(3-(тиофен-2-ил)проп-1-ин-3-онил)-8-трифторметил-4-

бора-За,4а-диаза-s-индацен (7с). Выход 0.275 г (65%); бронзовые кристаллы с металлическим блеском, т. пл. выше 300 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 8.36-8.32 м (1Н, Н-3 теноила), 8.14-8.10 м (2Н, Рh), 7.77-7.73 м (1Н, Н-5 теноила), 7.65-7.61 м (2Н, Н-1, Рh), 7.59-7.55 м (2Н, Рh), 7.30-7.26 м (1Н, Н-7), 7.14-7.10 м (1Н, Н-4 теноила), 7.00 д (1Н, *J* = 4.9 Гц, Н-2), 6.95 д (1Н, *J* = 4.3 Гц, Н-6). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): недостаточная растворимость для измерения. Спектр ЯМР ¹⁹F (CCl₄, δ, м.д.): -54.9 с (CF₃), -136.4 кв (J = 28.9 Гц, BF₂). ИК спектр (v, см⁻¹): 2183 (C≡C), 1617 (C=O). Найдено, %: С, 58.80; H, 2.30; F, 20.41; N, 5.90; S, 6.54.
С₂₃H₁₂BF₅N₂OS. Вычислено, %: С, 58.75; H, 2.57; B, 2.30; F, 20.20; N, 5.96; S, 6.82.

4,4-Дифтор-5-(тиофен-2-ил)-3-(3-фенилпроп-1-ин-3-онил)-8-трифторметил-4-бора-3а,4а-диаза-s-индацен (7d). Выход 0.169 г (40%); бронзовые кристаллы с металлическим блеском, т. пл. выше 300 °C. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 8.63-8.59 м (1H, H-5 тиенила), 8.48-8.44 м (2H, Ph), 7.94-7.90 м (1H, H-3 тиенила), 7.68-7.64 м (1H, Ph), 7.57-7.53 м (3H, H-1 Ph), 7.39-7.35 м (1H, H-4 тиенила), 7.21-7.17 м (1H, H-7), 7.16 д (1H, J = 5.0 Гц, H-2), 6.98 д (1H, J = 4.2 Гц, H-6). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): недостаточная растворимость для измерения. Спектр ЯМР ¹⁹F (CCl₄, δ , м.д.): -54.9 с (CF₃), -142.0 кв (J = 30.3 Гц, BF₂). ИК спектр (ν , см⁻¹): 2183 (C=C), 1628 (C=O). Найдено, %: C, 58.65; H, 2.64; F, 20.52; N, 5.99; S, 6.60. С₂₃H₁₂BF₅N₂OS. Вычислено, %: C, 58.75; H, 2.57; B, 2.30; F, 20.20; N, 5.96; S, 6.82.

4,4-Дифтор-5-(тиофен-2-ил)-3-(3-(фуран-2-ил)проп-1-ин-3-онил)-8-

трифторметил-4-бора-3а,4а-диаза-s-индацен (7е). Выход 0.165 г (40%); бронзовые кристаллы с металлическим блеском, т. пл. выше 300 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 8.55-8.51 м (1H, H-5 тиенила), 7.97-7.93 м (1H, H-5 фуроила), 7.92-7.88 м (1H, H-3 тиенила), 7.76-7.72 м (1H, H-5 фуроила), 7.61-7.57 м (1H, H-1), 7.36-7.32 м (1H, H-4 тиенила), 7.21-7.17 м (1H, H-7), 7.16 д (1H, J = 5.0 Гц, H-2), 6.95 д (1H, J = 4.3 Гц, H-6), 6.63 д (1H, H-4 фуроила). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): недостаточная растворимость для измерения. Спектр ЯМР ¹⁹F (CCl₄, δ , м.д.): -54.9 с (CF₃), -141.9 кв (J = 29.0 Гц, BF₂). ИК спектр (v, см⁻¹): 2182 (C=C), 1628 (C=O). Найдено, %: C, 54.65; H, 2.04; F, 20.39; N, 5.99; S, 6.80. C₂₁H₁₀BF₅N₂O₂S. Вычислено, %: C, 54.81; H, 2.19; B, 2.35; F, 20.64; N, 6.09; S, 6.97.

4,4-Дифтор-5-(тиофен-2-ил)-3-(3-(тиофен-2-ил)проп-1-ин-3-онил)-8-

трифторметил-4-бора-3а,4а-диаза-s-индацен (**7f**). Выход 0.125 г (29%); бронзовые кристаллы с металлическим блеском, т. пл. выше 300 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 8.58-8.54 м (1H, H-5 тиенила), 8.52-8.48 м (1H, H-3 теноила), 7.93-7.89 м (1H, H-3 тиенила), 7.90-7.86 м (1H, H-5 теноила), 7.60-7.56 м (1H, H-1), 7.37-7.33 м (1Н, Н-4 тиенила), 7.24-7.20 м (1Н, Н-4 теноила), 7.21-7.17 м (1Н, Н-7), 7.16 д (1Н, *J* = 5.0 Гц, Н-2), 6.96 д (1Н, *J* = 4.3 Гц, Н-6). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 169.5, 159.4, 145.6, 138.7, 137.4, 137.2, 136.6, 135.8, 133.5, 132.9, 131.9, 130.5, 130.3, 128.5, 126.4, 126.3 кв (*J* = 34.0 Гц), 126.2, 125.5, 122.4 кв (*J* = 276.6 Гц), 95.6, 83.2. Спектр ЯМР ¹⁹F (CCl₄, δ, м.д.): -54.9 с (CF₃), -133.8 кв (*J* = 30.6 Гц, BF₂). ИК спектр (v, см⁻¹): 2180 (C=C), 1609 (C=O). Найдено, %: C, 52.65; H, 2.39; F, 19.64; N, 5.92; S, 13.20. С₂₁Н₁₀BF₅N₂OS₂. Вычислено, %: C, 52.96; H, 2.12; B, 2.27; F, 19.95; N, 5.88; S, 13.47.

4,4-Дифтор-5-фенил-3-(5-фенил-3-1Н-пиразолил)-8-трифторметил-4-бора-

За,4а-диаза-s-индацен (**18**). Выход 0.173 г (40%); бронзовые кристаллы с металлическим блеском, т. пл. 152-156 °C. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 11.63 уш. с (1H, NH), 7.96-7.92 м (2H, Ph), 7.84-7.80 м (2H, Ph), 7.55-7.51 м (3H, H-1 Ph), 7.51-7.47 м (1H, H-7), 7.45-7.41 м (3H, Ph), 7.37-7.33 м (1H, Ph), 7.16 с (1H, CH пиразола), 7.02 д (1H, J = 4.6 Гц, H-2), 6.81 д (1H, J = 4.5 Гц, H-6). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 162.1, 152.0, 147.4, 135.7, 134.0, 133.6, 132.0, 131.6, 130.9, 130.6, 130.3, 129.7, 128.9, 128.7, 128.5, 125.8, 125.6 кв (J = 36.0 Гц), 123.3, 122.6 кв (J = 275.7 Гц), 122.3, 106.8. Спектр ЯМР ¹⁹F (CCl₄, δ , м.д.): -54.7 с (CF₃), -133.8 кв (J = 33.4 Гц, BF₂). ИК спектр (v, см⁻¹): 3253, 1570, 1471, 1280, 1136, 1090, 1005, 757, 692. Найдено, %: C, 62.69; H, 3.61; F, 19.74; N, 11.50. C₂₅H₁₆BF₅N₄. Вычислено, %: C, 62.79; H, 3.37; B, 2.26; F, 19.86; N, 11.72.

3.5. Разработка стратегии синтеза 5-ацилэтинилпиррол-2-карбальдегидов 3.5.1. Синтез этинилпирролов (21a-f). Общая методика

Эквимольные количества ацеталя **20а,b** (1.821 ммоль) и ацилбромацетилена **2а-с** (1.821 ммоль) тщательно растирали в фарфоровой ступке с оксидом алюминия (10-кратный избыток по отношению к общей массе реагентов) при комнатной температуре в течение 5 мин. Смесь разогревалась на 5-8 °C. Реакционную смесь выдерживали в течение 6 ч и фракционировали колоночной хроматографией (Al₂O₃, *н*-гексан и система *н*-гексан/диэтиловый эфир в соотношении 3:1, 1:1 и 1:3 последовательно), выделили этинилпирролы **21a-f**.

3-[5-(5,5-Диметил-1,3-диоксан-2-ил)-1*Н*-пиррол-2-ил]-1-фенилпроп-2-ин-1-он (21а). Выход 0.304 г (54%); серые игольчатые кристаллы, т. пл. 141-143 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 9.09 уш. с (1Н, NН), 8.18-8.14 м (2Н, *o*-H Ph), 7.63-7.59 м (1Н, *n*-H Ph), 7.52-7.48 м (2Н, *м*-H, Ph), 6.82 дд (1Н, *J* = 2.7, 3.4 Гц, H-3), 6.29 дд (1Н, *J* = 2.9, 3.4 Гц, H-4), 5.50 с (1Н, O-CH-O), 3.76 д (2Н, *J* = 11.2 Гц, CH₂), 3.64 д (2Н, *J* = 11.2 Гц, CH₂), 1.26 с (3H, CH₃), 0.81 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 177.7 (C=O), 137.0 (*Cu*), 134.6 (C-5), 134.0 (*Cn*), 129.5 (*Co*), 128.7 (*Cм*), 121.1 (C-3), 109.8 (C-2), 108.5 (C-4), 96.1 (O-CH-O), 91.9 (≡C), 88.1 (C≡), 77.5 (2CH₂-O), 30.5 ((CH₃)₂C), 23.1 (CH₃), 22.0 (CH₃). ИК спектр (v, см⁻¹): 3314 (NH), 2174 (C≡C), 1625 (C=O). Найдено, %: C, 73.48; H, 6.16; N, 4.51. C₁₉H₁₉NO₃. Вычислено, %: C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53.

3-[5-(5,5-Диметил-1,3-диоксан-2-ил)-1*Н***-пиррол-2-ил]-1-(фуран-2-ил)проп-2-ин-1-он (21b).** Выход 0.223 г (41%); желтые кристаллы, т. пл, 142-146 °C. Спектр ЯМР ¹Н (C₆D₆, δ , м.д.): 8.72 уш, с (1H, NH), 7.05 дд (1H, J = 0.7, 3.5 Гц, H-5 фурана), 6.90 дд (1H, J = 0.7, 1.7 Гц, H-5 фурана), 6.66 дд (1H, J = 1.6, 3.6 Гц, H-3), 6.29 дд (1H, J = 1.7, 3.5 Гц, 1H, H-4 фурана), 5.83 дд (1H, J = 1.6, 3.6 Гц, H-4), 5.09 с (1H, O-CH-O), 3.39 д (2H, J = 10.8 Гц, CH₂), 3.15 д (2H, J = 10.8 Гц, CH₂), 1.05 с (3H, CH₃), 0.33 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (C₆D₆, δ , м.д.): 164.5 (C=O), 153.9 (C-2 фурана), 147.0 (C-5 фурана), 135.1 (C-5), 120.8 (C-3 фурана), 118.9 (C-3), 112.4 (C-4 фурана), 110.0 (C-2), 108.5 (C-4), 96.3 (O-CH-O), 91.7 (=C), 86.8 (C=), 77.0 (2CH₂-O), 30.1 ((CH₃)₂C), 23.0 (CH₃), 21.6 (CH₃). ИК спектр (v, см⁻¹): 3206 (NH), 2174 (C=C), 1612 (C=O). Найдено, %: C, 68.48; H, 5.56; N, 4.61. C₁₇H₁₇NO₄. Вычислено, %: C, 68.21; H, 5.72; N, 4.68.

3-[5-(5,5-Диметил-1,3-диоксан-2-ил)-1*H***-пиррол-2-ил]-1-(тиофен-2-ил)проп-2-ин-1-он (21с).** Выход 0.247 г (43%), желтые кристаллы, т. пл. 141-143 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 8.97 уш. с (1H, NH), 7.94 дд (1H, *J* = 1.2, 3.8 Гц, H-3 тиофена), 7.70 дд (1H, *J* = 1.2, 4.9 Гц, H-5 тиофена), 7.18 дд (1H, *J* = 3.8, 4.9 Гц, 1H,

H-4 тиофена), 6.79 дд (1H, J = 2.4, 3.8 Гц, H-4), 6.28 дд (1H, J = 2.4, 3.8 Гц, H-3), 5.49 с (1H, O-CH-O), 3.75 д (2H, J = 10.8 Гц, CH₂), 3.63 д (2H, J = 10.8 Гц, CH₂), 1.26 с (3H, CH₃), 0.81 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 168.6 (C=O), 144.0 (C-2 тиофена), 133.8 (C-5 тиофена), 133.7 (C-3 тиофена), 133.6 (C-5), 127.4 (C-4 тиофена), 120.0 (C-3), 108.7 (C-2), 107.4 (C-4), 95.0 (O-CH-O), 90.2 (≡C), 86.0 (C≡), 76.5 (2CH₂-O), 29.5 ((CH₃)₂C), 22.1 (CH₃), 21.0 (CH₃). ИК спектр (v, см⁻¹): 3314 (NH), 2175 (C≡C), 1605. Найдено, %: C, 64.58; H, 5.66; N, 4.21 S, 10.01. C₁₇H₁₇NO₃S. Вычислено, %: C, 64.74; H, 5.43; N, 4.44, S, 10.17.

3-[5-(5,5-Диметил-1,3-диоксан-2-ил)-1-этил-1*H*-пиррол-2-ил]-1-фенилпроп-2-ин-1-он (21d). Выход 0.331 г (54%); желтые кристаллы, т. пл. 70-72 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 8.18-8.16 м (2H, *o*-H Ph), 7.63-7.59 м (1H, *n*-H Ph), 7.52-7.49 м (2H, *м*-H Ph), 6.78 д (1H, *J* = 4.0 Гц, H-3), 6.30 д (1H, *J* = 4.0 Гц, H-4), 5.47 с (1H, O-CH-O), 4.39 кв (2H, *J* = 7.2 Гц, NCH₂), 3.78 д (2H, *J* = 10.8 Гц, CH₂), 3.62 д (2H, *J* = 10.8 Гц, CH₂), 1.48 т (3H, *J* = 7.2 Гц, CH₃), 1.30 с (3H, CH₃), 0.81 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 177.4 (C=O), 137.3 (C*u*), 134.4 (C-5), 133.8 (C*n*), 129.3 (C*o*), 128.7 (C*m*), 120.4 (C-3), 113.5 (C-2), 109.8 (C-4), 97.1 (O-CH-O), 94.8 (=C), 87.5 (C=), 78.0 (2CH₂-O), 41.7 (NCH₂), 30.3 ((CH₃)₂C), 23.3 (CH₃), 22.0 (CH₃), 16.7 (<u>C</u>H₃CH₂). ИК спектр (v, см⁻¹): 2171 (C=C), 1624 (C=O). Найдено, %: C, 74.62; H, 6.98; N, 4.18. C₂₁H₂₃NO₃. Вычислено, %: C, 74.75; H, 6.87; N, 4.15.

3-[5-(5,5-Диметил-1,3-диоксан-2-ил)-1-этил-1Н-пиррол-2-ил]-1-(фуран-2-

ил)проп-2-ин-1-он (21е). Выход 0.298 г (50%); желтые кристаллы, т. пл. 68-70 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 7.65 дд (1Н, *J* = 0.7, 1.7 Гц, Н-5 фурана), 7.32 дд (1Н, *J* = 0.7, 3.5 Гц, Н-3 фурана), 6.75 д (1Н, *J* = 3.4 Гц, Н-3), 6.59 дд (1Н, *J* = 1.7, 3.5 Гц, Н-4 фурана), 6.28 д (1Н, *J* = 3.4 Гц Н-4), 5.46 с (1Н, О-СН-О), 4.36 кв (2Н, *J* = 7.0 Гц, NCH₂), 3.77 д (2Н, *J* = 10.8 Гц, CH₂), 3.63 д (2Н, *J* = 10.8 Гц, CH₂), 1.46 т (3H, *J* = 7.0 Гц, CH₃), 1.30 с (3H, CH₃), 0.81 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 164.6 (C=O), 153.4 (C-2 фурана), 147.5 (C-5 фурана), 134.5 (C-5), 120.3 (C-3), 119.3 (C-3 фурана), 113.3 (C-2), 112.6 (C-4 фурана), 109.8 (C-4), 97.1 (O-CH-O), 93.9 (=C), 86.6 (C=), 78.0 (2CH₂-O), 41.6 (NCH₂), 30.3 ((CH₃)₂C), 23.3 (CH₃), 22.0 (CH₃), 16.7 (<u>C</u>H₃CH₂). ИК спектр (v, см⁻¹): 2177 (C≡C), 1626 (C=O). Найдено, %: C, 69.79; H, 6.67; N, 4.20. С₁₉H₂₁NO₄. Вычислено, %: C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28.

3-[5-(5,5-Диметил-1,3-диоксан-2-ил)-1-этил-1*H***-пиррол-2-ил]-1-(тиофен-2-ил)проп-2-ин-1-он (21f). Выход 0.256 г (41%); желтые кристаллы, т. пл. 88-90 °C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, \delta, м.д.): 7.92 дд (1H, J = 1.2, 3.8 Гц, H-3 тиофена), 7.69 дд (1H, J = 1.2, 4.9 Гц, H-5 тиофена), 7.17 дд (1H, J = 3.8, 4.9 Гц, H-4 тиофена), 6.77 д (1H, J = 3.8 Гц, H-3), 6.29 д (1H, J = 3.8 Гц, H-4), 5.46 с (1H, O-CH-O), 4.38 кв (2H, J = 7.0 Гц, NCH₂), 3.78 д (2H, J = 10.8 Гц, CH₂), 3.63 д (2H, J = 10.8 Гц, CH₂), 1.48 т (3H, J = 7.0 Гц, CH₃), 1.30 с (3H, CH₃), 0.81 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, \delta, м.д.): 169.2 (C=O), 145.1 (C-2 тиофена), 134.5 (C-3 тиофена), 134.4 (C-5), 133.8 (C-5 тиофена), 128.3 (C-4 тиофена), 120.4 (C-3), 113.2 (C-2), 109.8 (C-4), 97.0 (O-CH-O), 94.0 (=C), 86.0 (C=), 77.9 (2CH₂-O), 41.6 (NCH₂), 30.3 ((CH₃)₂<u>C</u>), 23.2 (CH₃), 21.9 (CH₃), 16.8 (<u>C</u>H₃CH₂). ИК спектр (v, см⁻¹): 2175 (C=C), 1610 (C=O). Найдено, %: C, 66.18; H, 6.12; N, 4.20; S, 9.02. C₁₉H₂₁NO₃S. Вычислено, %: C, 66.45; H, 6.16; N, 4.08; S, 9.34.**

3.5.2. Синтез 5-этинилпиррол-2-карбальдегидов (22a-f). Общая методика

К раствору пиррола 21а-f (2.295 ммоль) в ацетоне (30 мл) добавляли 4М водного раствора HCl (9.5 мл) в ацетоне (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляли диэтиловый эфир (50 мл) и полученный раствор промывали дважды насыщенным раствором NaCl и 5% NaHCO₃. Сушили над К₂CO₃. Остаток после удаления эфира колоночной хроматографей $(Al_2O_3,$ очишали н-гексан И система нгексан/диэтиловый эфир 3:1, 1:1, 1:3 последовательно), выделили пирролы 22а-f. 5-(3-Оксо-3-фенилпроп-1-инил)-1Н-пиррол-2-карбальдегид (22a). Выход 0.394 г (77%); серые кристаллы, т. пл. 197-199 °С. Спектр ЯМР ¹Н (ацетон- d_6 , δ , м.д.): 12.06 уш. с (1H, NH), 9.66 с (1H, H-CO), 8.22-8.21 м (2H, o-H Ph), 7.72-7.69 м (1H, *n*-H Ph), 7.59-7.56 м (2H, *м*-H Ph), 7.09 дд (1H, *J* = 2.7, 3.4 Гц, H-4), 6.98 дд (1Н, *J* = 2.9, 3.4 Гц, Н-3). Спектр ЯМР ¹³С (ацетон-*d*₆, δ, м.д.): 180.5 (НС=О), 177.5

(C=O), 137.7 (Cu), 136.8 (C-2), 135.4 (Cn), 130.3 (Co, C-3), 129.9 (См), 121.7 (C-4), 120.6 (C-5), 91.6 (≡C), 85.3 (C≡). ИК спектр (v, см⁻¹): 3230 (NH), 2194 (C≡C), 1662 (HCO), 1630 (COPh). Найдено, %: C, 75.56; H, 4.19; N, 6.09. С₁₄H₉NO₂. Вычислено, %: C, 75.33; H, 4.06; N, 6.27.

5-[3-(Фуран-2-ил)-3-оксопропин-1-инил]-1*H*-пиррол-2-карбальдегид (22b). Выход 0.425 г (87%); желтые кристаллы, т. пл. 168-170 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 9.69 уш. с (1H, NH), 9.61 с (1H, HC=O), 7.72 дд (1H, *J* = 0.8, 1.7 Гц, H-5 фурана), 7.43 дд (1H, *J* = 0.8, 3.6 Гц, H-3 фурана), 6.98 дд (1H, *J* = 2.5, 4.0 Гц, H-4), 6.85 дд (1H, *J* = 2.4, 4.0 Гц, H-3), 6.64 дд (1H, *J* = 1.7, 3.6 Гц, H-4 фурана). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 179.5 (HC=O), 163.0 (C=O), 153.1 (C-2 фурана), 148.4 (C-5 фурана), 134.9 (C-2), 121.2 (C-3 фурана), 120.8 (C-3), 120.4 (C-4), 117.2 (C-5), 113.0 (C-4 фурана), 91.0 (≡C), 82.9 (C≡). ИК спектр (v, см⁻¹): 3240 (NH), 2207 (C≡C), 1658 (HCO), 1628 (C=O). Найдено, %: С, 67.29; H, 3.07; N, 6.34. C₁₂H₇NO₃. Вычислено, %: С, 67.61; H, 3.31; N, 6.57.

5-[3-Оксо-3-(тиофен-2-ил)проп-1-инил]-1*H*-пиррол-2-карбоксальдегид (22с). Выход 0.394 г (75%); желтые кристаллы, т. пл. 183-185 °С. Спектр ЯМР ¹Н (ацетон- d_6 , δ , м.д.): 12.02 уш. с (1H, NH), 9.65 с (1H, H-CO), 8.17 дд (1H, J = 1.0, 3.8 Гц, H-3 тиофена), 8.02 дд (1H, J = 1.0, 4.9 Гц, H-5 тиофена), 7.28 дд (1H, J = 3.8, 4.9 Гц, H-4 тиофена), 7.09 д (1H, J = 3.9 Гц, H-4), 6.94 д (1H, J = 3.9 Гц, H-3). Спектр ЯМР ¹³С (ацетон- d_6 , δ , м.д.): 180.5 (HC=O), 169.4 (C=O), 145.6 (C-2 тиофена), 137.0 (C-3,5 тиофена), 136.8 (C-2), 129.7 (C-4 тиофена), 121.6 (C-3), 120.5 (C-4), 117.3 (C-5), 90.9 (=C), 83.7 (C=). ИК спектр (v, см⁻¹): 3251 (NH), 2195 (C=C), 1658 (HCO), 1617 (C=O). Найдено, %: С, 62.69; H, 3.11; N, 6.24; S, 14.15. C₁₂H₇NO₂S. Вычислено, %: C, 62.87; H, 3.08; N, 6.11; S, 13.99.

1-Этил-5-(3-оксо-3-фенилпроп-1-инил)-1*Н*-пиррол-2-карбальдегид (22d). Выход 0.484 г (84%); желтые кристаллы, т. пл. 84-86 °C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 9.65 с (1H, H-CO), 8.18-8.16 м (2H, *o*-H Ph), 7.68-7.64 м (1H, *n*-H Ph), 7.56-7.52 м (2H, *м*-H Ph), 6.95 д (1H, *J* = 4.0 Гц, H-4), 6.81 д (1H, *J* = 4.0 Гц, H-3), 4.62 кв (2H, *J* = 7.2 Гц, CH₂), 1.45 т (3H, *J* = 7.2 Гц, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.):

179.8 (HC=O), 177.2 (C=O), 136.8 (Cu), 134.5 (Cn), 133.6 (C-2), 129.5 (Co), 128.9 (См), 123.2 (C-3), 120.8 (C-5), 119.7 (C-4), 94.9 (≡C), 83.0 (C≡), 42.7 (CH₂), 16.6 (CH₃). ИК спектр (v, см⁻¹): 2183 (C≡C), 1662 (HCO), 1634 (C=O). Найдено, %: C, 76.19; H, 5.30; N, 5.21. С₁₆H₁₃NO₂. Вычислено, %: C, 76.48; H, 5.21; N, 5.57.

1-Этил-5-[3-(фуран-2-ил)-3-оксопроп-1-инил]-1Н-пиррол-2-карбальдегид

(22е). Выход 0.448 г (81%); желтые кристаллы, т. пл. 82-84 °С. Спектр ЯМР ¹Н
(CDCl₃, δ, м.д.): 9.63 с (1H, H-CO), 7.71 дд (1H, J = 0.7, 1.7 Гц, H-5 фурана), 7.38 дд
(1H, J = 0.7, 3.5 Гц, H-3 фурана), 6.93 д (1H, J = 4.2 Гц, H-4), 6.77 д (1H, J = 4.2 Гц, H-3), 6.63 дд (1H, J = 1.7, 3.5 Гц, H-4 фурана), 4.59 кв (2H, J = 7.2 Гц, CH₂), 1.42 т
(3H, J = 7.2 Гц, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 179.7 (HC=O), 164.0 (C=O), 153.1 (C-2 фурана), 148.2 (C-5 фурана), 133.6 (C-2), 123.1 (C-3), 120.6 (C-5), 120.4 (C-4), 119.6 (C-3 фурана), 113.0 (C-4 фурана), 94.0 (≡C), 82.2 (C≡), 42.6 (CH₂), 16.6 (CH₃). ИК спектр (ν, см⁻¹): 2178 (C≡C), 1659 (HCO), 1620 (C=O). Найдено, %: С, 69.58; H, 4.88; N, 5.47. C₁₄H₁₁NO₃. Вычислено, %: С, 69.70; H, 4.60; N, 5.81.

1-Этил-5-[3-оксо-3-(тиофен-2-ил)проп-1-инил]-1Н-пиррол-2-карбальдегид

(22f). Выход 0.525 г (89%); желтые кристаллы, т. пл. 90-92 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 9.65 с (1H, H-CO), 7.96 дд (1H, J = 1.0, 3.8 Гц, H-3 тиофена), 7.77 дд (1H, J = 1.0, 4.9 Гц, H-5 тиофена), 7.22 дд (1H, J = 3.8, 4.9 Гц, H-4 тиофена), 6.94 д (1H, J = 4.2 Гц, H-4), 6.79 д (1H, J = 4.2 Гц, H-3), 4.61 кв (2H, J = 7.2 Гц, CH₂), 1.44 т (3H, J = 7.2 Гц, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 179.7 (HC=O), 168.7 (C=O), 144.5 (C-2 тиофена), 135.6 (C-3 тиофена), 134.6 (C-5 тиофена), 133.5 (C-2), 128.6 (C-4 тиофена), 123.1 (C-3), 120.6 (C-5), 119.7 (C-4), 94.3 (≡C), 81.6 (C≡), 42.6 (CH₂), 16.6 (CH₃). ИК спектр (v, см⁻¹): 2181 (C≡C), 1663 (HCO), 1604 (C=O). Найдено, %: C, 65.21; H, 4.28; N, 5.15; S, 12.08. C₁₄H₁₁NO₂S. Вычислено, %: C, 65.35; H, 4.31; N, 5.44; S, 12.46.

3.6. 3-(Пиррол-2-ил)пропиолальдегиды: путь к новому классу функционализированных пирролов

3.6.1. Синтез 3-(пиррол-2-ил)пропиолальдегидов (27а-і). Общая методика

Пирролы 9а, 26а-h (1.150 ммоль) и 3-иодпропиолальдегид (1.150 ммоль) тщательно растирали с карбонатом калия (10-кратный избыток по отношению к общей массе реагентов) в течение 5 мин и оставляли на 4 ч. Затем реакционную смесь хроматографировали на колонке $(Al_2O_3,$ н-гексан И система н-гексан/диэтиловый эфир 3:1. 1:1. 1:3 последовательно), выделили этинилпирролы 27а-і.

3-(5-Фенил-1-винил-1*Н*-пиррол-2-ил)пропиолальдегид (27а). Выход 0.124 г (32%); коричневое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 9.38 с (1H, H-CO), 7.42-7.38 м (5H, *о*,*м*,*n*-H Ph), 6.95 д (1H, *J* = 4.0 Гц, H-3), 6.83 дд (1H, *J* = 8.8, 15.9 Гц, H_X), 6.35 д (1H, *J* = 4.0 Гц, H-4), 5.57 д (1H, *J* = 15.9 Гц, H_B), 5.16 д (1H, *J* = 8.8 Гц, H_A). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 175.4 (HC=O), 140.1 (C-5), 131.5 (Cu), 131.0 (Ca), 129.2 (C*м*), 128.7 (C*o*), 128.5 (C*n*), 124.3 (C-3), 112.6 (C-2), 111.7 (C-4), 109.4 (C*b*), 97.4 (≡C), 90.6 (C≡). ИК спектр (v, см⁻¹): 2164 (C≡C), 1646 (NCH=CH₂). Найдено, %: C, 81.20; H, 4.85; N, 6.16. C₁₅H₁₁NO. Вычислено, %: C, 81.43; H, 5.01; N, 6.33.

3-(4-Этил-5-фенил-1-винил-1*H***-пиррол-2-ил)пропиолальдегид** (**27b**). Выход 0.180 г (40%); коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 9.37 с (1H, H-CO), 7.49-7.40 м (3H, *n*,*m*-H Ph), 7.34-7.29 м (2H, *o*-H Ph), 6.87 с (1H, H-3), 6.65 дд (1H, *J* = 9.0, 15.8 Гц, H_X), 5.38 д (1H, *J* = 15.8 Гц, H_B), 4.94 д (1H, *J* = 9.0 Гц, H_A), 2.40 кв (2H, *J* = 7.6 Гц, CH₂), 1.11 т (3H, *J* = 7.6 Гц, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 175.5 (HC=O), 136.6 (C-5), 130.9 (C*u*), 130.5 (C*o*), 130.4 (C*a*), 128.6 (C*m*), 128.5 (C-3), 127.3 (C-4), 123.9 (C*n*), 110.5 (C-2), 107.2 (C*b*), 97.5 (≡C), 91.2 (C≡), 19.1 (CH₂), 15.2 (CH₃). ИК спектр (∨, см⁻¹): 2159 (C≡C), 1647 (NCH=CH₂). Найдено, %: C, 81.52; H, 5.67; N, 5.54. C₁₇H₁₅NO. Вычислено, %: C, 81.90; H, 6.06; N, 5.62.

3-(4-Пентил-5-фенил-1-винил-1*Н*-пиррол-2-ил)пропиолальдегид (27с). Выход 0.200 г (30%); коричневое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 9.37 с (1Н, H-CO), 7.44-7.38 м (3H, *м*,*n*-H Ph), 7.29-7.27 м (2H, *o*-H Ph), 6.85 с (1H, H-3), 6.65 дд (1H, *J* = 8.9, 15.9 Гц, H_X), 5.37 д (1H, *J* = 15.9 Гц, H_B), 4.93 д (1H, *J* = 8.9 Гц, H_A), 2.34-2.31 м (2H, CH₂), 1.50-1.42 м (2H, CH₂), 1.28-1.13 м (4H, CH₂), 0.85 т (3H, *J* = 7.1 Гц, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 175.3 (HC=O), 136.9 (C-5), 130.9 (Cu), 130.6 (C-3), 130.4 (Co), 130.3 (Ca), 128.5 (Cм), 125.8 (C-4), 124.3 (Cn), 110.4 (C-2), 106.9 (Cb), 97.5 (≡C), 91.1 (C≡), 31.4 (CH₂), 30.3 (CH₂), 25.6, 22.4, 14.0 (CH₃). ИК спектр (v, см⁻¹): 2158 (C≡C), 1651 (NCH=CH₂). Найдено, %: C, 82.13; H, 7.14; N, 4.63. С₂₀H₂₁NO. Вычислено, %: C, 82.44; H, 7.26; N, 4.81.

3-(4-Нонил-5-фенил-1-винил-1*H***-пиррол-2-ил)пропиолальдегид (27d).** Выход 0.250 г (37%); коричневое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 9.37 с (1H, H-CO), 7.45-7.35 м (3H, *м*,*n*-H Ph), 7.29-7.25 м (2H, *o*-H Ph), 6.85 с (1H, H-3), 6.65 дд (1H, *J* = 9.0, 15.9 Гц, H_X), 5.37 д (1H, *J* = 15.9 Гц, H_B), 4.92 д (1H, *J* = 9.0 Гц, H_A), 2.36-2.27 м (2H, CH₂), 1.51-1.38 м (2H, CH₂), 1.30-1.10 (12H, CH₂), 0.85 т (3H, *J* = 7.1 Гц, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 175.5 (HC=O), 137.0 (C-5), 131.0 (Cu), 130.6 (Co), 130.5 (Ca), 128.7 (C-3), 128.6 (C*м*), 125.9 (C-4), 124.4 (C*n*), 110.5 (C-2), 107.0 (Cb), 97.6 (≡C), 91.2 (C≡), 31.9 (CH₂), 30.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 25.7 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃). ИК спектр (v, см⁻¹): 2160 (C≡C), 1649 (NCH=CH₂). Найдено, %: C, 82.58; H, 8.37; N, 4.12. C₂₄H₂₉NO. Вычислено, %: C, 82.95; H, 8.41; N, 4.03.

3-(5-(4-Фторфенил)-1-винил-1*H***-пиррол-2-ил)пропиолальдегид** (**27е**). Выход 0.145 г (34%); коричневое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 9.38 с (1H, H-CO), 7.41-7.38 м (2H, H-2,6 F-C₆H₄), 7.12-7.08 м (2H, H-3,5 F-C₆H₄), 6.95 д (1H, *J* = 3.9 Гц, H-3), 6.75 дд (1H, *J* = 8.8, 15.9 Гц, H_X), 6.29 д (1H, *J* = 3.9 Гц, H-4), 5.54 д (1H, *J* = 15.9 Гц, H_B), 5.18 д (1H, *J* = 8.8 Гц, H_A). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 175.6 (HC=O), 162.8 д (*J* = 249.2 Гц, C-4 F-C₆H₄), 138.9 (C-5), 131.0 д (*J* = 8.4 Гц, C-2,6 F-C₆H₄), 130.4 (C*a*), 127.5 д (*J* = 3.5 Гц, C-1 F- F-C₆H₄), 124.3 (C-3), 115.8 д (*J* = 21.9 Гц, C-3,5 F-C₆H₄), 112.5 (C-2), 111.7 (C-4), 109.9 (C*b*), 97.3 (≡C), 90.4 (C≡).

ИК спектр (v, см⁻¹): 2166 (С≡С), 1648 (NCH=CH₂). Найдено, %: С, 75.09; Н, 4.15; F, 7.38; N, 5.74. С₁₅Н₁₀FNO. Вычислено, %: С, 75.30; Н, 4.21; F 7.54; N, 5.85.

3-(5-(3-Фторфенил)-1-винил-1*H*-пиррол-2-ил)пропиолальдегид (27f). Выход 0.150 г (35%); коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 9.38 с (1H, H-CO), 7.40-7.34 м (1H, H-5 F-C₆H₄), 7.22-7.20 м (1H, H-6 F-C₆H₄), 7.15-7.12 м (1H, H-2 F-C₆H₄), 7.08-7.04 (1H, H-4 F-C₆H₄), 6.93 д (1H, *J* = 4.0 Гц, H-3), 6.79 дд (1H, *J* = 8.8, 15.8 Гц, H_X), 6.33 (1H, *J* = 4.0 Гц, H-4), 5.55 д (1H, *J* = 15.8 Гц, H_B), 5.22 д (1H, *J* = 8.8 Гц, H_A). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 175.5 (HC=O), 162.8 д (*J* = 246.9 Гц, C-3 F-C₆H₄), 138.4 д (*J* = 2.3 Гц, C-5), 133.4 д (*J* = 8.4 Гц, C-1 F-C₆H₄), 130.4 (Ca), 130.3 д (*J* = 8.5 Гц, C-5 F-C₆H₄), 124.8 д (*J* = 2.9 Гц, C-6 F-C₆H₄), 124.1 (C-3), 116.0 д (*J* = 22.6 Гц, C-2 F-C₆H₄), 115.4 д (*J* = 21.1 Гц, C-4 F-C₆H₄), 113.1 (C-2), 112.1 (C-4), 110.3 (Cb), 97.2 (=C), 89.9 (C=). ИК спектр (v, см⁻¹): 2167 (C=C), 1646 (NCH=CH₂), 1613 (C=O). Найдено, %: C, 75.09; H, 4.60; F, 7.56; N, 5.70.

3-(1-Бензил-5-(4-фторфенил)-1*H*-пиррол-2-ил)пропиолальдегид (27g). Выход 0.144 г (25%); коричневое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 9.26 с (1H, H-CO), 7.28-7.21 м (5H, Ph), 7.05-7.01 м (2H, H-3,5 F-C₆H₄), 6.93 д (1H, *J* = 4.0 Гц, H-3), 6.92-6.90 м (2H, H-2,6 F-C₆H₄), 6.29 д (1H, *J* = 4.0 Гц, H-4), 5.26 с (2H, -C<u>H</u>₂Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 175.2 (HC=O), 162.9 д (*J* = 248.7 Гц, C-4 F-C₆H₄), 140.1 (Cu), 137.6 (C-5), 130.9 д (*J* = 8.2 Гц, C-2,6 F-C₆H₄), 128.9 (С*м*), 127.9 д (*J* = 3.5 Гц, C-1 F-C₆H₄), 127.7 (C*n*), 126.3 (C*o*), 122.5 (C-3), 115.8 д (*J* = 22.0 Гц, C-3,5 F-C₆H₄), 113.7 (C-2), 111.4 (C-4), 97.5 (≡C), 90.3 (C≡), 49.3 (CH₂). ИК спектр (v, см⁻¹): 2164 (C≡C), 1644 (NCH=CH₂), 1605 (C=O). Найдено, %: C, 78.82; H, 4.38; F, 6.02; N, 4.41. C₂₀H₁₄FNO. Вычислено, %: C, 79.19; H, 4.65; F, 6.26; N, 4.62.

3-(1-Бензил-5-фенил-1*H***-пиррол-2-ил)пропиолальдегид (27h).** Выход 0.160 г (30%); коричневое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 9.25 с (1H, H-CO), 7.35-7.33 м (2H, *o*-H 5-Ph), 7.29-7.23 м (6H *м*,*n*-H 5-Ph, *м*,*n*-H CH₂Ph), 6.98 д (1H, *J* = 4.1 Гц, H-3), 6.95-6.93 м (2H, *o*-H CH₂Ph), 6.33 д (1H, *J* = 4.1 Гц, H-4), 5.30 с (2H, C<u>H</u>₂Ph). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 175.3 (HC=O), 141.4 (Cu, CH₂Ph), 137.7 (C-5), 131.8 (Cu, 5-Ph), 129.1 (Cм, 5-Ph), 128.8 (Cм, CH₂Ph), 128.7 (Co, 5-Ph), 128.6 (Cn, 5-Ph), 127.6 (Cn, CH₂Ph), 126.3 (Co, CH₂Ph), 122.7 (C-3), 113.6 (C-2), 111.4 (C-4), 97.7 (≡C), 90.7 (C≡), 49.3 (CH₂). ИК спектр (v, см⁻¹): 2161 (C≡C), 1643 (NCH=CH₂), 1603 (C=O). Найдено, %: C, 84.56; H, 5.51; N, 4.57. C₂₀H₁₅NO. Вычислено, %: C, 84.19; H, 5.30; N, 4.91.

3-(5-Фенил-1*Н***-пиррол-2-ил)пропиолальдегид (27i).** Выход 0.041 г (25%); коричневое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 9.35 с (1H, H-CO), 8.86 уш. с (1H, NH), 7.52-7.50 м (2H, *o*-H Ph), 7.43-7.39 м (2H, *м*-H Ph), 7.33-7.29 м (1H, *n*-H Ph), 6.90 дд (1H, *J* = 2.5, 3.6 Гц, H-3), 6.57 дд (1H, *J* = 2.8, 3.6 Гц, H-4). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 175.6 (HC=O), 138.1 (C-5), 130.8 (Cu), 129.3 (Cm), 128.3 (Cn), 124.8 (Co), 123.7 (C-3), 109.7 (C-2), 108.7 (C-4), 95.4 (≡C), 90.7 (C≡). ИК спектр (v, см⁻¹): 2158 (C≡C), 1630 (NCH=CH₂). Найдено, %: C, 80.35; H, 4.60; N, 6.78. C₁₃H₉NO. Вычислено, %: C, 79.98; H, 4.65; N, 7.17.

3.6.2. Синтез 3-(5-(4-хлорфенил)-1-винил-1*Н*-пиррол-2-ил)пропиолальдегида (27j)

Пиррол **26ј** (1.017 г, 5.0 ммоль) и 3-иодпропиолальдегид (0.900 г, 5.0 ммоль) растирали в среде K₂CO₃ (20 г, 10-кратный массовый избыток по отношению к массе исходных реагентов) в течение 5-10 мин и оставляли при комнатной температуре на 4 часа. Затем реакционную смесь фракционировали методом колоночной хроматографии (Al₂O₃, система *н*-гексан/диэтиловый эфир в соотношении 1:1). Сырой продукт растворяли в 5 мл CH₂Cl₂ и выливали в *н*-гексан (100 мл). Выпавший черный осадок фильтровали и выпаривали фильтрат, выделили 3-(5-(4-хлорфенил)-1-винил-1*H*-пиррол-2-ил)пропиолальдегид (**27ј**). Выход 0.906 г (71%); светло-желтые кристаллы, т. пл. 103-106 °C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 9.40 с (1H, CHO), 7.42-7.36 м (4H, *о*,*м*-H Ph), 6.95 д (1H, *J* = 4.0 Гц, H-3), 6.79 дд (1H, *J* = 8.8 Гц, H_X), 6.33 д (1H, *J* = 4.0 Гц, H-4), 5.55 д (1H, *J* = 15.8 Гц, H_B), 5.21 д (1H, *J* = 8.8 Гц, H_A). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 175.5 (CHO), 138.6 (C-5), 134.7 (Cn), 130.4 (N-C=), 129.9 (С*м*,*u*), 129.0 (Co), 124.2 (C-3),

113.0 (С-4), 111.9 (=CH₂), 110.2 (С-2), 97.3 (≡<u>С</u>-СНО), 90.1 (С≡). ИК спектр (v, см⁻¹): 2165 (С≡С), 1642 (NCH=CH₂). Найдено, %: С, 70.59; Н, 3.80; N, 5.60. С₁₅H₁₀CINO. Вычислено, %: С, 70.46; Н, 3.94; N, 5.48.

3.6.3. Синтез 3-(5-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)-1-этил-1*H*-пиррол-2ил)пропиолальдегида (30)

Ацеталь **20b** (0.24 г, 1.150 ммоль) и 3-иодпропиолальдегид (0.21 г, 1.150 ммоль) тщательно растирали с оксидом алюминия (4.5 г, 10-кратный избыток по отношению к общей массе реагентов) в течение 5 мин и оставляли на 6 ч. Затем реакционную смесь хроматографировали на колонке (Al₂O₃, *н*-гексан и система *н*-гексан/диэтиловый эфир 3:1, 1:1, 1:3 последовательно), выделили этинилпиррол **30**. Выход 0.139 г (58%); коричневое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 9.40 с (1H, H-CO), 6.76 д (1H, J = 4.1 Гц, H-3), 6.29 д (1H, J = 4.1 Гц, H-4), 5.46 с (1H, CH), 4.29 кв (2H, J = 7.3 Гц, NCH₂), 3.78 д (2H, J = 11.0 Гц, OCH₂), 3.63 д (2H, J = 11.0 Гц, OCH₂), 1.42 т (3H, J = 7.3 Гц, NCH₂CH₃), 1.30 с (3H, CH₃), 0.81 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 175.6 (HC=O), 135.2 (C-5), 121.3 (C-3), 112.8 (C-2), 110.0 (C-4), 97.0 (CH), 96.8 (≡C), 89.9 (C≡), 78.0 (OCH₂), 41.5 (NCH₂), 30.4 (<u>C</u>(CH₃)₂), 23.3 (CH₃), 22.0 (CH₃), 16.7 (NCH₂<u>C</u>H₃). ИК спектр (v, см⁻¹): 2164 (C≡C), 1649 (NCH=CH₂). Найдено, %: C, 68.67; H, 7.06; N, 5.04. C₁₅H₁₉NO₃. Вычислено, %: C, 68.94; H, 7.33; N, 5.36.

3.6.4. Синтез 1-этил-5-(3-оксопроп-1-инил)-1*Н*-пиррол-2-карбальдегида (31)

Раствор пиррола **30** (0.60 г, 2.295 ммоль) в ацетоне (30 мл) добавляли к 4М водному раствору HCl (9.5 мл) в ацетоне (20 мл), смесь перемешивали в течении 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляли в реакционную смесь диэтиловый эфир (50 мл) и полученную смесь дважды промывали насыщенными растворами NaCl и 5% NaHCO₃, сушили над K₂CO₃. Остаток после удаления эфира очищали колоночной хроматографией (Al₂O₃, *н*-гексан и система *н*-гексан/диэтиловый эфир 3:1, 1:1, 1:3 последовательно), выделили пиррол **31**. Выход 0.527 г (88%); коричневое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 9.62 с (1H, C-2-H-CO), 9.41 с (1H, H-CO), 6.90 д (1H, *J* = 4.2 Гц, H-3), 6.74 д (1H, *J* = 4.2 Гц, H-4), 4.52 кв (2H, *J* = 7.1 Гц, CH₂), 1.36 т (3H, *J* = 7.1 Гц, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 180.0 (C-2-H<u>C</u>=O), 175.4 (H-C=O), 134.1 (C-2), 123.2 (C-3), 120.6 (C-4), 120.1 (C-5), 96.4 (≡C), 85.2 (C≡), 42.7 (CH₂), 16.8 (CH₃). ИК спектр (v, см⁻¹): 2189 (C≡C), 1652 (NCH=CH₂). Найдено, %: C, 68.37; H, 5.05; N, 7.92. C₁₀H₉NO₂. Вычислено, %: C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00.

3.7. СН-функционализация пирролов бромтрифторацетилацетиленом в среде твердого Al₂O₃

3.7.1. Синтез этинилпирролов (34а-f, 35а-с, 37а-с). Общая методика

Пирролы 9a, 26a,f, 32a-c (1.5 ммоль) и бромацетилацетилены 33, 36 (1.5 ммоль) тщательно растирали в фарфоровой ступке с оксидом алюминия (10кратный избыток по отношению к общей массе реагентов) при комнатной темпратуре в течение 5 мин. Реакционную смесь оставляли на 1 ч, затем фракционировали на колонке (SiO₂, *н*-гексан и система *н*-гексан/диэтиловый эфир 10:1), выделили этинилпирролы 34a-c, 35a-c, 37a-c.

1,1,1-Трифтор-4-(5-фенил-1-винил-1*H*-пиррол-2-ил)бут-3-ин-2-он (34а). Выход 0.147 г (58%); желтые кристаллы, т. пл. 40 °C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 7.47-7.41 м (5H, Ph), 7.13 д (1H, J = 4.0 Гц, H-3), 6.79 дд (1H, J = 8.8, 15.8 Гц, H_X), 6.41 д (1H, J = 4.0 Гц, H-4), 5.66 дд (1H, J = 1.3, 15.8 Гц, H_B), 5.27 дд (1H, J = 1.3, 8.8 Гц, H_A). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 166.1 кв (J = 41.2 Гц, C=O), 141.9 (C-5), 130.9 (C-1 Ph), 130.4 (HC=), 129.2 (C-2,6 Ph), 129.0 (C-4 Ph), 128.9 (C-3,5 Ph), 127.1 (C-3), 115.4 кв (J = 288.8 Гц, CF₃), 112.4 (C-4), 111.7 (C-2), 110.4 (=CH₂), 97.4 (=C), 94.3 (C=). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ , м.д.): -77.5 с (CF₃). ИК спектр (v, см⁻¹): 2154 (C=C), 1681 (C=O), 1644 (NCH=CH₂). Найдено, %: C, 66.21; H, 3.30; F, 19.86; N, 4.65. C₁₆H₁₀F₃NO. Вычислено, %: C, 66.44; H, 3.48; F, 19.70; N, 4.84.

1,1,1-Трифтор-4-(5-(3-фторфенил)-1-винил-1Н-пиррол-2-ил)бут-3-ин-2-он

(34b). Выход 0.118 г (42%), желтые кристаллы, т. пл. 37-39 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 7.45-7.39 м (1H, H-6 F-C₆H₄), 7.27-7.25 м (1H, H-5 F-C₆H₄), 7.20-7.16 м (1H, H-2 F-C₆H₄), 7.14-7.09 м (1H, H-4 F-C₆H₄), 7.12 д (1H, J = 4.0 Гц, H-3), 6.78 дд (1H, J = 8.7, 15.8 Гц, H_X), 6.42 д (1H, J = 4.0 Гц, H-4), 5.64 дд (1H, J = 1.4, 15.8 Гц, H_B), 5.32 дд (1H, J = 1.4, 8.7 Гц, H_A). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 166.2 кв (J = 41.5 Гц, C=O), 162.8 д (J = 247.5 Гц, C-3 F-C₆H₄), 140.1 д (J = 1.9 Гц, C-5), 132.9 д (J = 8.3 Гц, C-1 F-C₆H₄), 130.6 д (J = 8.5 Гц, C-5 F-C₆H₄), 130.1 (HC=), 126.8 (C-3), 124.9 д (J = 2.9 Гц, C-6 F-C₆H₄), 116.0 д (J = 22.6 Гц, C-2 F-C₆H₄), 115.9 д (J = 21.1 Гц, C-4 F-C₆H₄), 115.4 кв (J = 288.6 Гц, CF₃), 112.7 (C-4), 112.3 (C-2), 111.3 (=CH₂), 96.5 (=C), 93.9 (C=). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ , м.д.): -77.2 с (CF₃), -112.9 м (3-F F-C₆H₄). ИК спектр (v, см⁻¹): 2155 (C=C), 1681 (C=O), 1644 (NCH=CH₂). Найдено, %: C, 62.46; H, 2.98; F, 24.48; N, 4.64. C₁₆H₉F₄NO. Вычислено, %: C, 62.55; H, 2.95; F, 24.73; N, 4.56.

1,1,1-Трифтор-4-(1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индол-2-ил)бут-3-ин-2-он

(**34с**). Выход 0.106 г (48%); желтые кристаллы, т. пл. 42-44 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 6.88 дд (1H, *J* = 9.1, 15.9 Гц, H_X), 6.83 с (1H, H-3), 5.47 дд (1H, *J* = 1.4, 15.9 Гц, H_B), 5.10 дд (1H, *J* = 1.4, 9.1 Гц, H_A), 2.69-2.66 м (2H, CH₂-7), 2.53-2.50 м (2H, CH₂-4), 1.85-1.83 м (2H, CH₂-6), 1.76-1.75 м (2H, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 165.8 кв (*J* = 41.2 Гц, C=O), 138.7 (C-5), 129.1 (HC=), 125.7 (C-3), 122.7 (C-4), 115.5 кв (*J* = 288.5 Гц, CF₃), 109.0 (C-2), 106.6 (=CH₂), 98.7 (≡C), 95.5 (C≡), 24.2, 22.9, 22.8, 22.7 (CH₂-4,5,6,7). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д.): -77.4 с (CF₃). ИК спектр (v, см⁻¹): 2157 (C≡C), 1674 (C=O), 1645 (NCH=CH₂). Найдено, %: C, 62.71; H, 4.62; F, 21.17; N, 5.32. C₁₄H₁₂F₃NO. Вычислено, %: C, 62.92; H, 4.53; F, 21.33; N, 5.24.

(*E*)-4-Бром-1,1,1-трифтор-4-(1*H*-пиррол-2-ил)бут-3-ен-2-он (35а). Выход 0.021 г (21%); желтое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 13.30 уш. с (1H, NH), 7.32-7.36 м (1H, H-5), 7.28-7.24 м (1H, H-3), 6.72 с (1H, HC=), 6.52-6.48 м (1H, H-4). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 176.2 кв (*J* = 34.1 Гц, C=O), 141.6 (=CBr), 131.1

(C-2), 129.0 (C-5), 127.1 (C-3), 117.2 кв (*J* = 290.6 Гц, CF₃), 114.5 (C-4), 110.4 (=CH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д.): -75.3 с (CF₃). ИК спектр (v, см⁻¹): 1666 (C=O), 1516 (C=C). Найдено, %: C, 35.98; H, 2.02; Br, 29.69; F, 21.28; N, 5.32. C₈H₅BrF₃NO. Вычислено, %: C, 35.85; H, 1.88; Br, 29.81; F, 21.26; N, 5.23.

(*E*)-4-Бром-1,1,1-трифтор-4-(5-фенил-1*H*-пиррол-2-ил)бут-3-ен-2-он (35b). Выход 0.036 г (17%); оранжевые кристаллы, т. пл. 87-89 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 14.07 уш. с (1H, NH), 7.78-7.76 м (2H, H-2,6 Ph), 7.51-7.47 м (2H, H-3,5 Ph), 7.44-7.40 м (1H, H-4 Ph), 7.33-7.29 м (1H, H-3), 6.90-6.86 м (1H, H-4), 6.67 с (1H, =CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 175.3 кв (J = 33.7 Гц, C=O), 142.8 (C-5), 140.2 (=CBr), 132.3 (C-1 Ph), 129.9 (C-4 Ph), 129.5 (C-2), 129.5 (C-3,5 Ph), 128.9 (C-3), 125.6 (C-2,6 Ph), 117.6 кв (J = 289.5 Гц, CF₃), 113.2 (C-4), 109.2 (=CH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ , м.д.): -75.8 с (CF₃). ИК спектр (v, см⁻¹): 1652 (C=O), 1502 (C=C). Найдено, %: C, 48.79; H, 2.72; Br, 23.29; F, 16.43; N, 4.10. С₁₄H₉BrF₃NO. Вычислено, %: C, 48.86; H, 2.64; Br, 23.22; F, 16.56; N, 4.07.

(Е)-4-Бром-1,1,1-трифтор-4-(5-(3-фторфенил)-1Н-пиррол-2-ил)бут-3-ен-2-он

(35с). Выход 0.029 г (12%) оранжевые кристаллы, т. пл. 84-86 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 14.02 уш. с (1H, NH), 7.58-7.56 м (1H, H-6 F-C₆H₄), 7.49-7.47 м (1H, H-5 F-C₆H₄), 7.46-7.42 м (1H, H-2 F-C₆H₄), 7.32 дд (1H, J = 2.5, 4.2 Гц, H-3), 7.14-7.09 м (1H, H-4 F-C₆H₄), 6.86 дд (1H, J = 2.5, 4.2 Гц, H-4), 6.73 с (1H, =CH). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 175.6 кв (J = 34.2 Гц, С=О), 163.4 д (J = 247.5 Гц, C-3 F-C₆H₄), 140.9 д (J = 2.9 Гц, C-5), 140.5 (=CBr), 132.3 (C-2), 132.0 д (J = 8.1 Гц, C-1 F-C₆H₄), 131.2 д (J = 8.5 Гц, C-5 F-C₆H₄), 128.6 (C-3), 121.0 д (J = 3.1 Гц, C-6 F-C₆H₄), 117.4 кв (J = 290.1 Гц, CF₃), 116.6 д (J = 21.5 Гц, C-4 F-C₆H₄), 113.8 (C-4), 112.4 д (J = 23.0 Гц, C-2 F-C₆H₄), 110.0 (=CH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ , м.д.): -75.9 с (CF₃), -111.6 м (3-F F-C₆H₄). ИК спектр (v, см⁻¹): 1655 (C=O), 1504 (C=C). Найдено, %: C, 46.56; H, 2.16; Br, 22.01; F, 21.14; N, 3.70. C₁₄H₈BrF₄NO. Вычислено, %: C, 46.44; H, 2.23; Br, 22.07; F, 20.99; N, 3.87.

4-(1*Н***-Пиррол-2-ил)бут-3-ин-2-он (37а)**. Выход 0.030 г (30%); желтые кристаллы, т. пл. 79-81 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 8.73 уш. с (1H, NH), 6.97-6.93 м (1H, H-5), 6.81-6.77 м (1H, H-3), 6.30-6.26 м (1H, H-4), 2.41 с (3H, CH₃). Спектр

ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 184.6 (C=O), 123.8 (C-2), 120.9 (C-5), 110.7 (C-3), 109.8 (C-4), 93.2 (≡C), 83.4 (C≡), 32.1 (CH₃). ИК спектр (v, см⁻¹): 2178 (C≡C), 1661 (C=O). Найдено, %: C, 71.80; H, 5.26; N, 10.31. C₈H₇NO. Вычислено, %: C, 72.16; H, 5.30; N, 10.52.

4-(5-Фенил-1*Н***-пиррол-2-ил)бут-3-ин-2-он (37b).** Выход 0.081 г (38%); желтые кристаллы, т. пл. 128-130 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 8.90 уш. с (1H, NH), 7.54-7.50 м (2H, H-2,6 Ph), 7.44-7.40 м (2H, H-3,5 Ph), 7.33-7.29 м (1H, H-4 Ph), 6.86-6.82 м (1H, H-4), 6.57-6.53 м (1H, H-3), 2.43 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 184.2 (C=O), 137.5 (C-5), 131.1 (C-1 Ph), 129.2 (C-2,6 Ph), 128.0 (C-4 Ph), 124.7 (C-3,5 Ph), 122.6 (C-3), 110.6 (C-2), 108.3 (C-4), 94.4 (≡C), 86.3 (C≡), 32.2 (CH₃). ИК спектр (∨, см⁻¹): 2166 (C≡C), 1648 (C=O). Найдено, %: С, 80.09; H, 5.32; N, 6.51. С₁₄H₁₁NO. Вычислено, %: С, 80.36; H, 5.30; N, 6.69.

4-(**5**-(**3**-Фторфенил)-1*H*-пиррол-2-ил)бут-3-ин-2-он (**37**с). Выход 0.133 г (55%); желтые кристаллы, т. пл. 155-157 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 8.99 уш. с (1H, NH), 7.40-7.36 м (1H, H-6 F-C₆H₄), 7.31-7.27 м (1H, H-5 F-C₆H₄), 7.24-7.20 м (1H, H-2 F-C₆H₄), 7.02-6.98 м (1H, H-4 F-C₆H₄), 6.85-6.81 м (1H, H-3), 6.60-6.54 м (1H, H-4), 2.44 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 184.3 (C=O), 163.4 д ($J = 246.3 \ \Gamma\mu$, C-3 F-C₆H₄), 136.1 д ($J = 2.4 \ \Gamma\mu$, C-5), 133.2 д ($J = 8.3 \ \Gamma\mu$, C-1 F-C₆H₄), 130.9 д ($J = 8.6 \ \Gamma\mu$, C-5 F-C₆H₄), 122.5 (C-3), 120.3 д ($J = 2.7 \ \Gamma\mu$, C-6 F-C₆H₄), 114.8 д ($J = 21.3 \ \Gamma\mu$, C-2 F-C₆H₄), 111.7 д ($J = 23.2 \ \Gamma\mu$, C-4 F-C₆H₄), 111.2 (C-2), 109.0 (C-4), 94.2 (=C), 85.8 (C=), 32.2 (CH₃). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ , м.д.): - 111.76 м (3-F F-C₆H₄). ИК спектр (v, см⁻¹): 2185 (C=C), 1615 (C=O). Найдено, %: C, 73.80; H, 4.43; F, 8.56; N, 5.95. C₁₄H₁₀FNO. Вычислено, %: C, 74.00; H, 4.44; F, 8.36; N, 6.16.

3.7.2. Синтез 1-винил-5-фенил-2-этинил-1*H*-пиррола (40)

1,1,1-Трифтор-4-(5-фенил-1-винил-1*H*-пиррол-2-ил)бут-3-ин-2-он (**34a**) (0.15 г, 0.8 ммоль) растирали с твердым Al₂O₃ (1,00 г) и оставляли реакционную смесь при комнатной температуре на 7 дней. Контроль за ходом реакции осуществляли

методом ЯМР ¹Н спектроскопии, используя экстракты реакционной смеси в CDCl₃. После исчезновения сигналов соединения **34a** (ЯМР ¹Н), реакционную смесь помещали на стеклянный фильтр и промывали диэтиловым эфиром. После удаления растворителя выделили 1-винил-5-фенил-2-этинил-1*H*-пиррол **40**. Выход 0.104 г (24%); оранжевое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 7.40-7.32 м (5H, Ph), 6.84 дд (1H, J = 8.9, 15.9 Гц, H_X), 6.64 д (1H, J = 3.7 Гц, H-3), 6.21 д (1H, J = 3.7 Гц, H-4), 5.52 дд (1H, J = 1.2, 15.9 Гц, H_B), 5.01 дд (1H, J = 1.2, 8.9 Гц, H_A), 3.44 с (1H, \equiv CH).

3.8. Фосфонилэтинилирование пирролов хлорэтинилфосфонатами в среде твердых Al₂O₃ или K₂CO₃

3.8.1. Синтез диалкил 2-(пиррол-2-ил)этинилфосфонатов (43а-l). Общая методика

Пирролы **32а**, **41а-g** (5 ммоль) и 2-диалкилхлорэтинилфосфонаты **42а,b** (5 ммоль) тщательно растирали в среде твердых Al_2O_3 или K_2CO_3 (10-кратный избыток по отношению к общей массе реагентов) в течение 5-10 мин и оставляли при комнатной температуре на 24 или 48 ч. Продукты **43а-1** выделяли колоночной хроматографией (Al_2O_3 , *н*-гексан и система *н*-гексан/диэтиловый эфир: градиент 3:1, 1:1, 1:3 последовательно). Соединение **45** выделили колоночной хроматографией (Al_2O_3 , система *н*-гексан/бензол, соотношение 1:1).

Диметил-2-(4-этил-5-пропил-1*Н*-пиррол-2-ил)этинилфосфонат (43а). Выход 0.121 г (45%); желтые кристаллы, т. пл. 56-58 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 9.68 уш. с (1H, NH), 6.52 д (1H, *J* = 2.2 Гц, H-3), 3.80 д (6H, *J* = 12.0 Гц, OCH₃), 2.53-2.50 м (2H, CH₂), 2.36 кв (2H, *J* = 7.6 Гц, CH₂), 1.69-1.57 м (2H, CH₂), 1.13 т (3H, *J* = 7.6 Гц, CH₃), 0.92 т (3H, *J* = 7.6 Гц, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 134.5 (C-5), 123.3 (C-4), 119.3 (C-3), 106.1 д (*J* = 6.4 Гц, C-2), 96.8 д (*J* = 56.0 Гц, C≡), 78.5 д (*J* = 307.7 Гц, ≡С), 53.5 д (*J* = 5.2 Гц, 20CH₃), 28.0 (CH₂), 22.9 (CH₂), 18.8 (CH₂), 15.5 (CH₂), 13.9 (CH₃). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃, δ, м.д.): -0.02. ИК спектр (v, см⁻¹): 3252 (NH), 2154 (С≡С), 1582 (С=О). Найдено, %: С, 58.04; Н, 7.40; N, 5.36; Р, 11.22. С₁₃Н₂₀NO₃Р. Вычислено, %: С, 57.98; Н, 7.49; N, 5.20; Р, 11.50.

Диметил-2-(5-бутил-4-пропил-1*H*-пиррол-2-ил)этинилфосфонат (43b). Выход 0.134 г (45%); желтые кристаллы, т. пл. 40-42 °C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 9.05 уш. с (1H, NH), 6.50 д (1H, J = 2.2 Гц, H-3), 3.82 д (6H, J = 12.0 Гц, OCH₃), 2.56-2.52 м (2H, CH₂), 2.34-2.30 м (2H, CH₂), 1.59-1.48 м (4H, CH₂), 1.36-1.31 м (2H, CH₂), 0.93-0.91 м (6H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 134.8 (C-5), 121.7 (C-4), 120.2 (C-3), 106.3 д (J = 6.4 Гц C-2), 96.2 д (J = 56.0 Гц, C \equiv), 78.9 д (J = 307.7 Гц, \equiv C), 53.5 д (J = 5.2 Гц, 2OCH₃), 31.8 (CH₂), 27.8 (CH₂), 25.8 (CH₂), 24.2 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.9 (CH₃). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃, δ , м.д.): -0.24. ИК спектр (v, см⁻¹): 3215 (NH), 2154 (C \equiv C), 1684 (C=O). Найдено, %: C, 60.61; H, 8.04; N, 4.84; P, 10.15. C₁₅H₂₄NO₃P. Вычислено, %: C, 60.59; H, 8.14; N, 4.71; P, 10.42.

Диметил-2-(4-этил-1-метил-5-пропил-1*H*-пиррол-2 ил)этинилфосфонат (43c). Выход 0.164 г (58%); желтое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 6.50 с (1H, H-3), 3.77 д (6H, J = 12.2 Гц, ОСН₃), 3.54 с (3H, NCH₃), 2.51-2.47 м (2H, CH₂), 2.37-2.31 м (2H, CH₂), 1.50-1.44 м (2H, CH₂), 1.09 т (3H, J = 7.6 Гц, CH₃), 0.90 т (3H, J =7.6 Гц, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 135.3 (C-5), 123.5 (C-4), 118.2 (C-3), 109.9 д (J = 6.0 Гц, C-2), 94.9 д (J = 56.3 Гц, C=), 82.0 д (J = 305.6 Гц, =C), 52.2 д (J =5.2 Гц, 20CH₃), 31.8 (NCH₃), 26.6 (CH₂), 22.8 (CH₂), 19.0 (CH₂), 15.3 (CH₃), 13.8 (CH₃). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃, δ , м.д.): -0.27. ИК спектр (v, см⁻¹): 2157 (C=C). Найдено, %: C, 59.11; H, 7.95; N, 4.74; P, 11.14. C₁₄H₂₂NO₃P. Вычислено, %: C, 59.35; H, 7.83; N, 4.94; P, 10.93.

Диметил-2-(5-бутил-1-метил-4-пропил-1*Н*-пиррол-2-ил)этинилфосфонат

(43d). Выход 0.146 г (47%); желтое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 6.50 с (1H, H-3), 3.80 д (6H, J = 12.2 Гц, ОСН₃), 3.56 с (3H, NCH₃), 2.54-2.50 м (2H, CH₂), 2.32-2.28 м (2H, CH₂), 1.51-1.33 м (6H, CH₂), 0.92-0.89 м (6H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 136.0 (С-5), 121.8 (С-4), 118.9 (С-3), 110.0 д (J = 6.0 Гц, С-2), 95.1 д (J = 55.2 Гц, С≡), 82.2 д (J = 306.0 Гц, ≡С), 53.3 д (J = 5.6 Гц, 20CH₃), 32.0

(NCH₃), 31.9 (CH₂), 28.1 (CH₂), 24.6 (CH₂), 24.2 (CH₂), 22.6 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.9 (CH₃). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃, δ, м.д.): -0.35. ИК спектр (ν, см⁻¹): 2158 (C≡C). Найдено, %: C, 61.48; H, 8.15; N, 4.28; P, 9.68. C₁₆H₂₆NO₃P. Вычислено, %: C, 61.72; H, 8.42; N, 4.50; P, 9.95.

Диметил-2-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)этинилфосфонат (43е). Выход 0.121 г (48%); желтые кристаллы, т. пл. 75-76 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 8.41 уш. с (1H, NH), 6.48 д (1H, J = 2.0 Гц, H-3), 3.82 д (6H, J = 12.3 Гц, OCH₃), 2.59-2.56 м (2H, CH₂-7), 2.48-2.46 м (2H, CH₂-4), 1.82-1.76 м (2H, CH₂-5), 1.74-1.68 м (2H, CH₂-6). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 133.2 (C-7a), 119.0 (C-3a), 118.7 (C-3), 106.9 д (J = 6.0 Гц, C-2), 96.4 д (J = 54.7 Гц, C \equiv), 79.0 д (J = 301.6 Гц, \equiv C), 53.5 д (J = 5.6 Гц, 20CH₃), 23.6, 23.1, 23.0, 22.8 (CH₂-4,5,6,7). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃, δ , м.д.): -0.99. ИК спектр (v, см⁻¹): 3216 (NH), 2154 (C \equiv C). Найдено, %: C, 57.13; H, 6.21; N, 5.39; P, 11.97. C₁₂H₁₆NO₃P. Вычислено, %: C, 56.92; H, 6.37; N, 5.53; P, 12.23.

Диметил-2-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*Н*-индол-2-ил)этинилфосфонат (43f). Выход 0.120 г (45%); светло-коричневые кристаллы, т. пл. 52-54 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 6.47 с (1H, H-3), 3.83 д (6H, J = 12.2 Гц, 2OCH₃), 3.52 с (3H, NCH₃), 2.53-2.50 м (2H, CH₂-7), 2.48-2.45 м (2H, CH₂-4), 1.83-1.82 м (2H, CH₂-5), 1.73-1.71 м (2H, CH₂-6). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 134.3 (C-7a), 118.7 (C-3a), 117.7 (C-3), 110.0 д (J = 6.0 Гц, C-2), 94.9 д (J = 55.6 Гц, C≡), 82.1 д (J = 306.0Гц, ≡С), 53.2 д (J = 5.6 Гц, 2OCH₃), 31.2 (NCH₃), 23.3, 22.9, 22.8, 22.4 (CH₂-4,5,6,7). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃, δ , м.д.): -0.84. ИК спектр (v, см⁻¹): 2157 (C≡C). Найдено, %: C, 58.20; H, 6.52; N, 4.96; P, 11.35. C₁₃H₁₈NO₃P. Вычислено, %: C, 58.42; H, 6.79; N, 5.24; P, 11.59.

Диметил-2-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)этинилфосфонат

(**43**g). Выход 0.161 г (47%); желтое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 7.32-7.28 м (2H, *м*-H Ph), 7.26-7.24 м (1H, *n*-H Ph), 7.03-7.01 м (2H, *o*-H Ph), 6.55 с (1H, H-3), 5.11 с (2H, NCH₂), 3.68 д (6H, *J* = 12.3 Гц, 2ОСH₃), 2.50-2.47 м (2H, CH₂-7), 2.44-2.41 м (2H, CH₂-4), 1.78-1.76 м (2H, CH₂-6), 1.71-1.69 м (2H, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 137.5 (С*и* Ph), 134.3 (С-7а), 128.8 (С*м* Ph), 127.6 (С*п* Ph), 126.6 (С*о* Ph), 119.3 (С-3а), 118.4 (С-3), 110.2 д (*J* = 6.0 Гц, С-2), 95.0 д (*J* = 55.6 Гц, С≡), 82.2 д (*J* = 304.7 Гц, ≡С), 53.3 д (*J* = 5.2 Гц, 20CH₃), 48.3 (NCH₂), 23.3, 23.0, 22.9, 22.6 (CH₂-4,5,6,7). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃, δ, м.д.): -0.64. ИК спектр (v, см⁻¹): 2156 (С≡С). Найдено, %: С, 66.30; Н, 6.21; N, 4.28; Р, 9.33. С₁₉H₂₂NO₃P. Вычислено, %: С, 66.46; Н, 6.46; N, 4.08; Р, 9.02.

Диметил-2-(1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)этинилфосфонат (43h). Выход 0.120 г (43%); желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 6.88 дд (1H, *J* = 9.3, 15.9 Гц, H_X), 6.56 с (1H, H-3), 5.39 д (1H, *J* = 15.9 Гц, H_B), 4.94 д (1H, *J* = 9.3 Гц, H_A), 3.82 д (6H, *J* = 12.3 Гц, OCH₃), 2.64-2.61 м (2H, CH₂-7), 2.48-2.45 м (2H, CH₂-4), 1.82-1.80 м (2H, CH₂-6), 1.73-1.71 м (2H, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 133.8 (C-7a), 129.9 (HC=), 120.8 д (*J* = 2.2 Гц, C-3), 120.5 (C-3a), 109.6 д (*J* = 5.6 Гц, C-2), 104.3 (=CH₂), 94.5 д (*J* = 55.6 Гц, C=), 82.6 д (*J* = 305.1 Гц, =C), 53.4 д (*J* = 5.6 Гц, 20CH₃), 24.0, 23.1, 22.93, 22.92 (CH₂-4,5,6,7). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ , м.д.): -1.78. ИК спектр (v, см⁻¹): 2158 (C=C), 1643 (NCH=CH₂). Найдено, %: C, 60.33; H, 6.32; N, 5.29; P, 10.83. C₁₄H₁₈NO₃P. Вычислено, %: C, 60.21; H, 6.50; N, 5.02; P, 11.09.

Диэтил-2-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)этинилфосфонат (43i). Выход 0.143 г (51%); желтое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 8.59 уш. с (1H, NH), 6.45 д (1H, J = 1.5 Гц, H-3), 4.22-4.14 м (4H, 2OCH₂), 2.58-2.55 м (2H, CH₂-7), 2.48-2.45 м (2H, CH₂-5), 1.79-1.78 м (2H, CH₂-6), 1.74-1.72 м (2H, CH₂-4), 1.37 т (6H, J = 7.0 Гц, 2CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 132.9 (C-7a), 118.9 (C-3a), 118.4 (C-3), 107.1 д (J = 6.0 Гц, C-2), 95.3 д (J = 56.3 Гц, С \equiv), 80.1 д (J = 304.8 Гц, \equiv C), 63.2 д (J = 5.2 Гц, 2OCH₂), 23.6, 23.1, 23.0, 22.7 (CH₂-4,5,6,7), 16.3 д (J = 6.9 Гц, 2CH₃). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃, δ , м.д.): -3.52. ИК спектр (ν , см⁻¹): 3208 (NH), 2160 (C \equiv C). Найдено, %: C, 59.54; H, 7.38; N, 5.15; P, 11.24. C₁₄H₂₀NO₃P. Вычислено, %: C, 59.78; H, 7.17; N, 4.98; P, 11.01.

Диэтил-2-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)этинилфосфонат (43j). Выход 0.142 г (48%); желтое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 6.44 с (1H, H- 3), 4.23-4.15 м (4H, 2OCH₂), 3.48 с (3H, NCH₃), 2.53-2.50 м (2H, CH₂-7), 2.47-2.44 м (2H, CH₂-4), 1.83-1.81 м (2H, CH₂-5), 1.72-1.71 м (2H, CH₂-6), 1.39 т (6H, J = 7.0 Гц, 2CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 134.1 (C-7a), 118.7 (C-3a), 117.4 д (J = 1.7 Гц, C-3), 110.3 д (J = 6.0, Гц, C-2), 93.9 д (J = 55.2 Гц, C \equiv), 83.5 д (J = 303.0 Гц, \equiv C), 63.0 д (J = 5.2 Гц, 2OCH₂), 31.2 (NCH₃), 23.3, 22.9, 22.8, 22.4 (CH₂-4,5,6,7), 16.2 д (J = 6.9 Гц, 2CH₃). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃, δ , м.д.): -4.64. ИК спектр (v, см⁻¹): 2157 (C \equiv C). Найдено, %: C, 61.22; H, 7.33; N, 4.97; P, 10.80. C₁₅H₂₂NO₃P. Вычислено, %: C, 61.01; H, 7.51; N, 4.74; P, 10.49.

Диэтил-2-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)этинилфосфонат (43k). Выход 0.186 г (50%); желтое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 7.28-7.20 м (3H, *м*,*n*-H Ph), 7.00-6.98 м (2H, *o*-H Ph), 6.50 с (1H, H-3), 5.08 с (2H, NCH₂), 4.04-3.99 м (4H, 2OCH₂), 2.47-2.45 м (2H, CH₂-7), 2.41-2.38 м (2H, CH₂-4), 1.74-1.73 м (2H, CH₂-6), 1.68-1.66 м (2H, CH₂-5), 1.26 т (6H, *J* = 7.1 Гц, CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 137.4 (*Cu* Ph), 133.9 (C-7a), 128.7 (*Cм* Ph), 127.4 (*Cn* Ph), 126.4 (*Co* Ph), 119.1 (C-3a), 117.9 (C-3), 110.4 д (*J* = 6.0 Гц, C-2), 93.7 д (*J* = 54.3 Гц, C≡), 83.5 д (*J* = 301.4 Гц, ≡C), 62.9 д (*J* = 5.2 Гц, 2OCH₂), 48.1 (NCH₂), 23.2, 22.8, 22.7, 22.4 (CH₂-4,5,6,7), 15.6 д (*J* = 6.9 Гц, 2CH₃). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃, δ , м.д.): -4.35. ИК спектр (v, см⁻¹): 2157 (C≡C). Найдено, %: C, 68.03; H, 6.78; N, 3.85; P, 8.55. C₂₁H₂₆NO₃P. Вычислено, %: C, 67.91; H, 7.06; N, 3.77; P, 8.34.

Диэтил-2-(1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)этинилфосфонат (431). Выход 0.123 г (40%); желтое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 6.85 дд (J = 9.0, 16.0 Гц, H_X), 6.51 с (1H, H-3), 5.36 д (1H, J = 16.0 Гц, H_B), 4.90 д (1H, J = 9.0 Гц, H_A), 4.18-4.14 м (4H, 2OCH₂), 2.62-2.59 м (2H, CH₂-7), 2.45-2.42 м (2H, CH₂-4), 1.79-1.78 м (2H, CH₂-6), 1.70-1.69 м (2H, CH₂-5), 1.35 т (6H, J = 7.1 Гц, 2CH₃). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 133.4 (C-7a), 129.8 (HC=), 120.4 д (J = 1.7 Гц, C-3), 120.3 (C-3a), 109.7 д (J = 6.5 Гц, C-2), 104.0 (=CH₂), 93.4 д (J = 55.2 Гц, C=), 84.0 д (J = 301.7 Гц, =C), 63.1 д (J = 5.3 Гц, 2OCH₂), 23.9, 23.0, 22.9, 22.8 (CH₂-4,5,6,7), 16.2 д (J = 6.9 Гц, 2CH₃). Спектр ЯМР ³¹Р (CDCl₃, δ , м.д.): -4.56. ИК спектр (v, см⁻¹): 3208 (NH). Найдено, %: C, 62.64; H, 7.01; N, 4.27; P, 10.31. C₁₆H₂₂NO₃P. Вычислено, %: C, 62.53; H, 7.22; N, 4.56; P, 10.08.

Диметил-2,2-бис(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)винилфосфонат (45). Выход 0.056 г (3%); желтое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 11.40 уш. с (1H, NH), 8.13 уш. с (1H, NH), 6.32 (1H, H-3), 6.27 (1H, H-3[']), 5.01 д (1H, *J* = 12.0 Гц, C=CHP), 3.64 д (6H, *J* = 12.0 Гц, 20CH₃), 2.66-2.63 м (4H, CH₂-7, CH₂-7[']), 2.59-2.57 м (4H, CH₂-4, CH₂-4[']), 1.86-1.77 м (4H, CH₂-5, CH₂-5[']), 1.76-1.67 м (4H, CH₂-6, CH₂-6[']).

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

3.9.1. Синтез 1-арил-3-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-2-пропинонов (49a-d)

1-Фенил-3-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-2-пропинон **49a** получали в соответствии с методикой [1]. 1-Фенил-3-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-2-пропинон **49b** и 1-фенил-3-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-2-пропинон **49c** синтезировали в соответствии с опубликованной работой [2]. 1-Фенил-3-(1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-2-пропинон **49d** получали в соответствии с литературной методикой [7].

3-(4,5,6,7-Тетрагидро-1*Н*-индол-2-ил)-1-фенилпроп-2-ин-1-он (49а). Выход 90%, т. пл. 167-168 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 8.24 уш. с (1Н, NН), 8.15-8.12 м (2Н, *о*-Н СОРһ), 7.56 м (1Н, *n*-Н СОРһ), 7.46 м (2Н, *м*-Н СОРһ), 6.61 д (1Н, *J* = 1.8 Гц, Н-3), 2.59 м (2Н, CH₂-7), 2.49 м (2Н, CH₂-4), 1.79 м (2Н, CH₂-6), 1.74 м (2Н, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 177.6, 137.1, 134.8, 133.6, 129.3, 128.6, 120.3, 120.2, 107.8, 93.6, 91.2, 23.4, 23.2, 22.9, 22.7. ИК спектр (v, см⁻¹): 3280 (NH), 2155 (C≡C), 1612 (CO). Найдено, %: C, 81.56; H, 6.20; N, 5.78. C₁₇H₁₅NO. Вычислено, %: C, 81.90; H, 6.06; N, 5.62..

3-(1-Метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H***-индол-2-ил)-1-фенилпроп-2-ин-1-он (49b).** Выход 68%, т. пл. 116-117 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 8.14 м (2H, *o*-H СОРh), 7.57 м (1H, *n*-H COPh), 7.47 м (2H, *м*-H COPh), 6.62 с (1H, H-3), 3.63 с (3H, NCH₃), 2.55 м (2H, CH₂-7), 2.49 м (2H, CH₂-4), 1.83 м (2H, CH₂-6), 1.73 м (2H, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 177.1, 137.3, 136.1, 133.3, 129.0, 128.4, 119.8, 119.4, 110.7, 96.7, 90.0, 31.2, 23.1, 22.9, 22.7, 22.5. ИК спектр (ν, см⁻¹): 2156 (C≡C), 1608 (C=O). Найдено, %: C, 82.22; H, 6.44; N, 5.19. С₁₈H₁₇NO. Вычислено, %: C, 82.10; H, 6.51; N, 5.32.

3-(1-Бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1*Н***-индол-2-ил)-1-фенилпроп-2-ин-1-он (49с)**. Выход 71%, т. пл. 106-107 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 7.97 м (2H, *o*-H COPh), 7.51-7. 31 м (6H, *м*,*n*-H CH₂Ph, COPh), 7.08 м (2H, *o*-H CH₂Ph), 6.70 с (1H, H-3), 5.23 с (2H, N-CH₂), 2.52 м (2H, CH₂-7), 2.45 м (2H, CH₂-4), 1.77 м (2H, CH₂-6), 1.71 м (2H, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 177.5, 137.6, 136.2, 134.3, 133.6, 129.3, 129.1, 128.7, 127.8, 126.7, 120.7, 120.3, 111.3, 96.6, 90.0, 48.5, 23.4, 23.2, 23.0, 22.9. ИК спектр (v, см⁻¹): 2163 (C≡C), 1622 (C=O). Найдено, %: C, 84.57; H, 6.42; N, 4.03. С₂₄H₂₁NO. Вычислено, %: C, 84.92; H, 6.24; N, 4.13.

3-(1-Винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H***-индол-2-ил)-1-фенилпроп-2-ин-1-он (49d).** Выход 67%, т. пл. 72-74 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 8.13 м (2H, *o*-H COPh), 7.57 м (1H, *n*-H COPh), 7.47 м (2H, *м*-H COPh), 7.00 дд (1H, *J* = 9.1, 16.1 Гц, H_X), 6.70 с (1H, H-3), 5.45 д (1H, *J* = 16.1 Гц, H_B), 5.04 д (1H, *J* = 9.1 Гц, H_A), 2.66 м (2H, CH₂-7), 2.50 м (2H, CH₂-4), 1.83 м (2H, CH₂-6), 1.74 м (2H, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 177.3, 137.4, 135.2, 133.5, 129.9, 129.3, 128.5, 122.1, 121.3, 110.4, 105.1, 96.0, 89.1, 24.1, 23.0, 22.9, 22.7. ИК спектр (v, см⁻¹): 2159 (C≡C), 1643 (NCH=CH₂), 1621 (C=O). Найдено, %: C, 82.49; H, 6.16; N, 5.13. C₁₉H₁₇NO. Вычислено, %: C, 82.88; H, 6.22; N, 5.09.

3.9.2. Синтез 1-гетарил-3-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-2пропинонов (49е-j)

Эквимольные количества (1.0 ммоль) 4,5,6,7-тетрагидроиндола **32a** и **41f,g** и гетарилбромалкина **2b,c** растирали с K₂CO₃ (10-кратный избыток по по отношению к массе всех реагентов) в фарфоровой ступке в течение 10 мин при

комнатной температуре. Реакционная смесь разогревалась на 5-8 °C, цвет реакционной смеси изменялся от желтого до оранжево-коричневого. Через 1 ч реакционную смесь помещали на колонку (Al_2O_3 , система *н*-гексан/диэтиловый эфир 2:1), выделили соединения **49е-ј**.

1-(Фуран-2-ил)-3-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H***-индол-2-ил)проп-2-ин-1-он** (**49e**). Выход 0.058 г (43%); желтые кристаллы, т. пл. 138-140 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 7.62 дд (1H, *J* = 0.8, 1.7 Гц, H-5 фуроила), 7.27 дд (1H, *J* = 0.8, 3.6 Гц, H-3 фуроила), 6.57 с (1H, H-3), 6.55 дд (1H, *J* = 1.7, 3.6 Гц, H-4 фуроила), 3.60 с (3H, NCH₃), 2.55-2.52 м (2H, CH₂-7), 2.49-2.46 м (2H, CH₂-4), 1.84-1.81 м (2H, CH₂-6), 1.72-1.69 м (2H, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 164.2, 153.1, 146.6, 135.7, 119.5, 118.9, 118.2, 112.0, 110.3, 95.4, 88.7, 30.7, 22.8, 22.5, 22.3, 22.1. ИК спектр (v, см⁻¹): 2170 (C=C), 1610 (C=O). Найдено, %: C, 75.92; H, 5.90; N, 5.39. С₁₆H₁₅NO₂. Вычислено, %: C, 75.87; H, 5.97; N, 5.53.

3-(1-Бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1*Н***-индол-2-ил)-1-(фуран-2-ил)проп-2-ин-1-он** (**49f**). Выход 0.109 г (52%); желтые кристаллы, т. пл. 113-115 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 7.52 дд (1Н, *J* = 0.8, 1.7 Гц, Н-5 фуроила), 7.34-7.30 м (2Н, *м*-H Ph), 7.28-7.26 м (1Н, *n*-H Ph), 7.12-7.10 м (3Н, *o*-H Ph, H-3 фуроила), 6.66 с (1Н, H-3), 6.47 дд (1Н, *J* = 1.7, 3.6 Гц, H-4 фуроила), 5.21 с (2Н, CH₂), 2.51-2.48 м (2Н, CH₂-7), 2.45-2.42 м (2Н, CH₂-4), 1.77-1.73 м (2Н, CH₂-6), 1.71-1.67 м (2Н, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 164.1, 153.0, 146.6, 136.9, 135.6, 128.4, 127.1, 126.2, 120.0, 119.5, 118.2, 111.9, 110.5, 95.1, 88.5, 47.8, 22.7, 22.5, 22.4, 22.3. ИК спектр (v, см⁻¹): 2163 (C=C), 1610 (C=O). Найдено, %: C, 80.34; H, 5.89; N, 4.24. C₂₂H₁₉NO₂. Вычислено, %: C, 80.22; H, 5.81; N, 4.22.

1-(Фуран-2-ил)-3-(1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H***-индол-2-ил)проп-2-ин-1-он** (**49g**). Выход 0.064 г (44%); желтые кристаллы, т. пл. 114-116 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 7.61 дд (1H, *J* = 0.8, 1.7 Гц, H-5 фуроила), 7.26 дд (1H, *J* = 0.8, 3.6 Гц, H-3 фуроила), 6.98 дд (1H, *J* = 9.1, 16.1 Гц, H_X), 6.66 с (1H, H-3), 6.55 дд (1H, *J* = 1.7, 3.6 Гц, H-4 фуроила), 5.47 д (1H, *J* = 16.1 Гц, H_B), 5.01 д (1H, *J* = 9.1 Гц, H_A), 2.66-2.63 м (2H, CH₂-7), 2.49-2.46 м (2H, CH₂-4), 1.83-1.79 м (2H, CH₂-6), 1.74-1.70 м (2H, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 164.5, 153.3, 147.2, 135.2, 129.8, 122.1, 121.3, 119.1, 112.4, 110.1, 104.7, 95.1, 88.1, 24.0, 22.9, 22.8, 22.7. ИК спектр (v, см⁻¹): 2167 (С≡С), 1642 (NCH=CH₂), 1608 (С=О). Найдено, %: С 77.11; Н, 5.65; N, 5.30. С₁₇Н₁₅NO₂. Вычислено, %: С, 76.96; Н, 5.70; N, 5.28.

3-(1-Метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*Н***-индол-2-ил)-1-(тиофен-2-ил)проп-2-ин-1-он** (**49h**). Выход 0.065 г (48%); желтые кристаллы, т. пл. 140-142 °C. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 7.87 дд (1H, *J* = 1.2, 3.7 Гц, H-5 теноила), 7.63 дд (1H, *J* = 1.2, 4.9 Гц, H-3 теноила), 7.14 дд (1H, *J* = 3.7, 4.9 Гц, H-4 теноила), 6.59 с (1H, H-3), 3.61 с (3H, NCH₃), 2.56-2.53 м (2H, CH₂-7), 2.50-2.47 м (2H, CH₂-4), 1.85-1.80 м (2H, CH₂-6), 1.74-1.70 м (2H, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 168.7, 144.9, 135.6, 133.4, 132.9, 127.7, 119.5, 119.0, 110.3, 95.5, 88.2, 30.8, 22.8, 22.5, 22.3, 22.1. ИК спектр (v, см⁻¹): 2163 (C=C), 1598 (C=O). Найдено, %: C, 71.40; H, 5.57; N, 5.11; S, 11.68. С₁₆Н₁₅NOS. Вычислено, %: C, 71.34; H, 5.61; N, 5.20; S, 11.90.

3-(1-Бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H***-индол-2-ил)-1-(тиофен-2-ил)проп-2-ин 1-он** (**49i**). Выход 0.141 г (67%); желтые кристаллы, т. пл. 120-122 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 7.64 дд (1Н, *J* = 1.2, 3.7 Гц, Н-5 теноила), 7.58 дд (1Н, *J* = 1.2, 4.9 Гц, Н-3 теноила), 7.32-7.29 м (2Н, *м*-Н Рh), 7.26-7.23 м (1Н, *n*-Н Ph), 7.09-7.07 м (2Н, *o*-Н Ph), 7.03 дд (1Н, *J* = 3.7, 4.9 Гц, Н-4 теноила), 6.68 с (1Н, Н-3), 5.22 с (2Н, CH₂), 2.52-2.49 м (2Н, CH₂-7), 2.45-2.42 м (2Н, CH₂-4), 1.77-1.75 м (2Н, CH₂-6), 1.71-1.69 м (2Н, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 169.1, 145.2, 137.2, 135.9, 133.8, 133.4, 128.8, 128.0, 127.5, 126.5, 120.4, 119.9, 110.9, 95.5, 88.3, 48.2, 23.1, 22.9, 22.8, 22.7. ИК спектр (v, см⁻¹): 2157 (C=C), 1603 (C=O). Найдено, %: С, 76.60; H, 5.45; N, 4.20; S, 9.19. С₂₂Н₁₉NOS. Вычислено, %: С, 76.49; H, 5.54; N, 4.05; S, 9.28.

1-(Тиофен-2-ил)-3-(1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*Н***-индол-2-ил)проп-2-ин-1-он** (**49j**). Выход 0.060 г (41%); желтые кристаллы, т. пл. 95-97 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 7.87 дд (1Н, *J* = 1.2, 3.7 Гц, Н-5 теноила), 7.65 дд (1Н, *J* = 1.2, 4.9 Гц, Н-3 теноила), 7.14 дд (1Н, *J* = 3.7, 4.9 Гц, Н-4 теноила), 6.99 дд (1Н, *J* = 9.0, 16.0 Гц, Н_X), 6.68 с (1Н, Н-3), 5.44 д (1Н, *J* = 16.0 Гц, Н_B), 5.04 д (1Н, *J* = 9.0 Гц, Н_A), 2.67-2.65 м (2Н, CH₂-7), 2.51-2.48 м (2Н, CH₂-4), 1.84-1.80 м (2Н, CH₂-6), 1.75-1.71 м (2Н, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 169.2, 145.2, 135.1, 134.1, 133.7, 129.8, 128.1, 122.1, 121.3, 110.2, 105.1, 95.2, 87.6, 24.0, 22.9, 22.8, 22.7. ИК спектр (v, см⁻¹): 2164 (С≡С), 1645 (NCH=CH₂), 1593 (С=О). Найдено, %: С, 72.41; H, 5.41; N, 4.86; S, 11.36. С₁₇H₁₅NOS. Вычислено, %: С, 72.57; H, 5.37; N, 4.98; S, 11.40.

3.9.3. Синтез 5-арил-3-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-4,5 дигидроизоксазол-5-олов (50a,b,d-f) и 2-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-ил)-1винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола (59)

К раствору NH₂OH·HCl (2.088 г, 30 ммоль) в H₂O (5 мл) добавляли NaOAc·3H₂O (4.082 г, 30 ммоль) в H₂O (5 мл). Полученный раствор добавляли к 1-арил(гетероарил)-3-(4,5,6,7-тетрагидро-1*Н*-индол-2-ил)-2-пропинона раствору **49а, b, d-f** (2.95 ммоль) в ДМСО (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при 45-50 °C в течение 4 ч, после охлаждения до комнатной температуры разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (5х30 мл). Эфирные экстракты промывали водой и сушили над Na₂SO₄. Остаток после удаления растворителя фракционировали колоночной хроматографией (Al₂O₃, система нгексан/диэтиловый эфир, 4:1), выделили 5-арил-3-(4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)-5-арил-4,5-дигидроизоксазол-5-лы **50а,b,d-f** в виде желтых очень вязких масел, которые превращются в желтый порошок при хранении. В случае 1-(тиофен-2ил)-3-(1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)проп-2-ин-1-она (**49j**) продуктом реакции является 2-(5-(тиофен-2-ил)изоксазол-3-ил)-1-винил-4,5,6,7тетрагидро-1*Н*-индол (59).

5-Фенил-3-(4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индол-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ол

(**50а**). Выход 0.624 г (85%); желтое, очень вязкое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 8.81 уш. с (1H, NH), 7.62-7.60 м (2H, *o*-H Ph), 7.39-7.34 м (3H, *м*,*n*-H Ph), 6.11 с (1H, H-3), 3.53 д (1H, *J* = 16.9 Гц, CH₂ изоксазола), 3.39 д (1H, *J* = 16.9 Гц, CH₂ изоксазола), 2.97 уш. с (1H, OH), 2.60-2.57 м (2H, CH₂-7), 2.47-2.45 м (2H, CH₂-4), 1.80-1.78 м (2H, CH₂-5), 1.73-1.72 м (2H, CH₂-6). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 151.1, 140.7, 132.7, 128.5, 128.3, 125.7, 118.8, 118.6, 124.5, 106.8, 49.4, 23.5, 23.0,

22.8, 22.6. ИК спектр (v, см⁻¹): 3444 (OH), 3249 (NH), 1608 (C=N). Найдено, %: С, 72.06; H, 6.51; N, 9.90. С₁₇Н₁₈N₂O₂. Вычислено, %: С, 72.32; H, 6.43; N, 9.92.

3-(1-Метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*Н***-индол-2-ил)-5-фенил-4,5-дигидроизоксазол-5-ол (50b).** Выход 0.698 г (90%); желтое, очень вязкое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 7.64-7.62 м (2H, *o*-H Ph), 7.40-7.34 м (3H, *м*,*n*-H Ph), 6.11 с (1H, H-3), 3.79 с (3H, NCH₃), 3.58 д (1H, *J* = 16.9 Гц, CH₂ изоксазола), 3.46 д (1H, *J* = 16.9 Гц, CH₂ изоксазола), 2.97 уш. с (1H, OH), 2.56-2.53 м (2H, CH₂-7), 2.48-2.45 м (2H, CH₂-4), 1.86-1.80 м (2H, CH₂-5), 1.73-1.68 м (2H, CH₂-6). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 152.0, 140.9, 134.9, 128.7, 128.5, 125.8, 120.4, 118.3, 113.0, 105.5, 51.2, 33.2, 23.5, 23.1, 23.0, 22.2. ИК спектр (v, см⁻¹): 3432 (OH), 1595 (C=N). Найдено, %: C, 72.86; H, 6.96; N, 9.23. C₁₈H₂₀N₂O₂. Вычислено, %: C, 72.95; H, 6.80; N, 9.45.

5-Фенил-3-(1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*Н***-индол-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ол (50d).** Выход 0.730 г (90%); желтое, очень вязкое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 7.63-7.61 м (2H, *o*-H Ph), 7.53 дд (1H, *J* = 9.0, 16.0 Гц, H_X), 7.38-7.36 м (3H, *м,n*-H Ph), 6.18 с (1H, H-3), 5.09 д (1H, *J* = 16.0 Гц, H_B), 5.05 д (1H, *J* = 9.0 Гц, H_A), 3.58 д (1H, *J* = 16.8 Гц, CH₂ изоксазола), 3.45 д (1H, *J* = 16.8 Гц, CH₂ изоксазола), 2.99 уш. с (1H, OH), 2.70-2.68 м (2H, CH₂-7), 2.50-2.47 м (2H, CH₂-4), 1.81-1.77 м (2H, CH₂-5), 1.75-1.70 м (2H, CH₂-6). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 151.5, 140.6, 134.1, 133.1, 128.6, 128.4, 125.6, 120.5, 120.3, 114.6, 105.6, 105.5, 51.0, 24.8, 23.4, 23.3, 22.8. ИК спектр (v, см⁻¹): 3414 (OH), 1642 (NCH=CH₂), 1595 (C=N). Найдено, %: C, 73.86; H, 6.60; N, 9.18. C₁₉H₂₀N₂O₂. Вычислено, %: C, 74.00; H, 6.54; N, 9.08.

5-(Фуран-2-ил)-3-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индол-2-ил)-4,5

дигидроизоксазол-5-ол (50е). Выход 0.597 г (80%); желтые кристаллы, т. пл. 97 °C. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 7.42-7.41 м (1Н, Н-5 фуроила), 6.53-6.52 м (1Н, Н-3 фуроила), 6.37-6.36 м (1Н, Н-4 фуроила), 6.15 с (1Н, Н-3), 3.75 с (3Н, NCH₃), 3.72 д (1Н, *J* = 16.8 Гц, CH₂ изоксазола), 3.50 д (1Н, *J* = 16.8 Гц, CH₂ изоксазола), 3.40 уш. с (1Н, OH), 2.56-2.53 м (2Н, CH₂-7), 2.49-2.46 м (2Н, CH₂-4), 1.86-1.80 м (2Н, CH₂-5), 1.73-1.68 м (2Н, CH₂-6). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 152.3, 151.9, 143.7, 135.6, 120.7, 119.0, 113.7, 111.1, 108.6, 102.1, 48.8, 33.7, 24.0, 23.6, 23.5, 22.8. ИК спектр (v, см⁻¹): 3393 (OH), 1595 (C=N). Найдено, %: C, 67.30; H, 6.39; N, 9.66. C₁₆H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: C, 67.12; H, 6.34; N, 9.78.

3-(1-Бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индол-2-ил)-5-(фуран-2-ил)-4,5-

дигидроизоксазол-5-ол (50f). Выход 0.845 г (87%); желтые кристаллы, т. пл. 114-116 °C. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 7.42-7.41 м (1H, H-5 фуроила), 7.26-7.24 м (2H, *м*-H Ph), 7.21-7.17 м (1H, *n*-H Ph), 7.00-6.98 м (2H, *o*-H Ph), 6.50-6.49 м (1H, H-3 фуроила), 6.37-6.36 м (1H, H-4 фуроила), 6.23 с (1H, H-3), 5.57 д (1H, *J* = 16.4 Гц, CH₂Ph), 5.52 д (1H, *J* = 16.4 Гц, CH₂Ph), 3.75 д (1H, *J* = 16.9 Гц, CH₂ изоксазолила), 3.63 д (1H, *J* = 16.9 Гц, CH₂ изоксазола), 3.23 уш. с (1H, OH), 2.53-2.50 м (2H, CH₂-7), 2.46-2.43 м (2H, CH₂-4), 1.79-1.74 м (2H, CH₂-5), 1.73-1.69 м (2H, CH₂-6). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 151.5, 151.3, 143.2, 138.6, 135.6, 128.6, 127.0, 126.5, 120.3, 119.1, 113.9, 110.7, 108.1, 101.6, 49.1, 48.4, 23.5, 23.2, 23.1, 22.3. ИК спектр (v, см⁻¹): 3376 (OH), 1596 (C=N). Найдено, %: C, 73.03; H, 6.19; N, 13.39. C₂₂H₂₂N₂O₃. Вычислено, %: C, 72.91; H, 6.12; N, 13.24.

2-(5-(Тиофен-2-ил)изоксазол-3-ил)-1-винил-4,5,6,7-тетрагилро-1*H***-индол** (**59**). Выход 0.655 г (79%); желтые кристаллы, т. пл. 97 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 7.50-7.49 м (1Н, Н-5 теноила), 7.43-7.41 м (1Н, Н-3 теноила), 7.40 дд (1Н, J = 9.0, 16.0 Гц, H_X), 7.11-7.09 м (1Н, Н-4 теноила), 6.47 с (1Н, Н-3), 6.42 с (1Н, Н изоксазолила), 5.08 д (1Н, J = 16.0 Гц, H_B), 5.02 д (1Н, J = 9.0 Гц, H_A), 2.72-2.69 м (2Н, CH₂-7), 2.55-2.52 м (2Н, CH₂-4), 1.84-1.78 м (2Н, CH₂-6), 1.77-1.73 м (2Н, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 163.7, 156.9, 132.6, 132.5, 129.3, 128.0, 127.8, 126.9, 120.4, 120.3, 112.5, 105.7, 98.6, 24.7, 22.6, 23.1, 23.0. ИК спектр (v, см⁻¹): 1612 (C=N). Найдено, %: С, 69.05; Н, 5.41; N, 9.22; S, 11.06. C₁₇H₁₆N₂OS. Вычислено, %: С, 68.89; H, 5.44; N, 9.45; S, 10.82.

3.9.4. Синтез 3-арил(гетарил)-5-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2ил)изоксазолов (51a-h). Общая методика

Раствор NH₂OH·HCl (2.088 г, 30.00 ммоль) в H₂O (5 мл) добавляли к раствору NaOH (1.800 г, 45,00 ммоль) в H₂O (5 мл). Полученную смесь добавляли к

раствору 1-арил(гетероарил)-3-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-2-пропинона **49а-с, е-і** (2.95 ммоль) в ДМСО (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при 45-50 °С в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (5х30 мл). Эфирные экстракты промывали водой и сушили над Na₂SO₄. Остаток после удаления растворителя кристаллизовали из системы ацетон/H₂O (1:1) и выделили 3-арил(гетарил)-5-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)изоксазолы **51а-h** виде светло-желтых кристаллов.

3-Фенил-5-(4,5,6,7-тетрагидро-1*Н***-индол-2-ил)изоксазол (51а).** Выход 0.624 г (85%); светло-желтые кристаллы, т. пл. 146-148 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 8.42 уш. с (1H, NH), 7.82-7.80 м (2H, *o*-H Ph), 7.44-7.42 м (3H, *м,n*-H Ph), 6.45 д (1H, *J* = 2.3 Гц, H-3), 6.43 с (1H, H изоксазола), 2.64-2.61 м (2H, CH₂-7), 2.54-2.51 м (2H, CH₂-4), 1.86-1.80 м (2H, CH₂-6), 1.78-1.73 м (2H, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 164.5, 162.8, 131.3, 129.9, 129.3, 128.9, 126.9, 119.6, 118.2, 109.2, 93.5, 23.6, 23.1, 22.9, 22.8. ИК спектр (ν, см⁻¹): 1620 (C=N). Найдено, %: С, 76.89; H, 6.13; N, 10.79. С₁₇H₁₆N₂O. Вычислено, %: С, 77.25; H, 6.10; N, 10.60.

5-(1-Метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*Н***-индол-2-ил)-3-фенилизоксазол (51b).** Выход 0.667 г (86%); светло-желтые кристаллы, т. пл. 116-118 °C. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 7.83-7.82 м (2H, *o*-H Ph), 7.45-7.43 м (3H, *м,n*-H Ph), 6.48 с (1H, H-3), 6.45 с (1H, H изоксазола), 3.71 с (3H, NCH₃), 2.59-2.56 м (2H, CH₂-7), 2.54-2.51 м (2H, CH₂-4), 1.89-1.83 м (2H, CH₂-6), 1.76-1.71 м (2H, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 165.0, 162.4, 133.3, 129.9, 129.4, 128.9, 126.8, 119.8, 118.7, 110.4, 95.7, 32.0, 23.4, 23.1, 23.0, 22.2. MS (относительная интенсивность), m/z: 278 (100)–М⁺, 250 (32), 249 (21), 162 (17), 91 (9), 77 (21), 51 (6). ИК спектр (v, см⁻¹): 1617 (C=N). Найдено, %: C, 77.67; H, 6.61; N, 9.71. C₁₈H₁₈N₂O. Вычислено, %: C, 77.67; H, 6.52; N, 10.06.

5-(1-Бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1*Н***-индол-2-ил)-3-фенилизоксазол (51с).** Выход 0.910 г (91%); светло-желтые кристаллы, т. пл. 144-146 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 7.72-7.71 м (2H, *o*-H Ph), 7.40-7.39 м (3H, *м*,*n*-H Ph), 7.30-7.26 м (2H, *м*-H CH₂Ph), 7.22-7.19 м (1H, *n*-H CH₂Ph), 6.99-6.97 м (2H, *o*-H CH₂Ph), 6.57 с

(1H, H-3), 6.29 с (1H, H изоксазола), 5.33 с (2H, CH₂Ph), 2.58-2.55 м (2H, CH₂-4), 2.49-2.47 м (2H, CH₂-7), 1.83-1.78 м (2H, CH₂-6), 1.76-1.72 м (2H, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 164.7 (O-C=), 162.3 (C=N), 138.0 (Cu CH₂Ph), 133.4 (C-5 пиррола), 129.7 (Cn Ph), 129.2 (Cu Ph), 128.7 (См Ph, См CH₂Ph), 127.2 (Cn Ph), 126.7 (Co Ph), 125.8 (Co CH₂Ph), 119.7 (C-2 пиррола), 119.2 (C-4 пиррола), 111.1 (*J* = 170.3 Гц, C-3 пиррола), 95.9 (*J* = 95.9 Гц, CH изоксазола), 48.1 (CH₂Ph), 23.4 (CH₂-5), 23.1 (CH₂-7), 22.9 (CH₂-6), 22.1 (CH₂-4). ИК спектр (v, см⁻¹): 1613 (C=N). Найдено, %: C, 80.93; H, 6.30; N, 7.67. C₂₄H₂₂N₂O. Вычислено, %: C, 81.33; H, 6.26; N, 7.90.

2-(3-(Фуран-2-ил)изоксазол-5-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H***-индол** (51d). Выход 0.679 г (91%); светло-желтые кристаллы, т. пл. 120-122 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 7.53-7.52 м (1Н, Н-5 фуроила), 6.90-6.89 м (1Н, Н-3 фуроила), 6.51-6.50 м (1Н, Н-4 фуроила), 6.48 с (1Н, Н-3 пиррола), 6.40 с (1Н, Н изоксазола), 3.69 с (3Н, NCH₃), 2.57-2.56 м (2Н, CH₂-7), 2.51-2.50 м (2Н, CH₂-4), 1.85-1.84 м (2Н, CH₂-6), 1.73-1.72 м (2Н, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 164.7, 154.9, 144.7, 143.7, 133.5, 119.5, 118.8, 110.7, 110.6, 109.9, 95.1, 32.0, 23.4, 23.1, 23.0, 22.2. ИК спектр (v, см⁻¹): 1622 (C=N). Найдено, %: C, 71.71; H, 6.35; N, 10.20. С₁₆H₁₆N₂O₂. Вычислено, %: C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44.

1-Бензил-2-(3-(фуран-2-ил)изоксазол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*Н* индол (51е). Выход 0.854 г (88%); светло-желтые кристаллы, т. пл. 144-146 °C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 7.48 дд (1H, *J* = 0.7, 1.8 Гц, H-5 фуроила), 7.29-7.25 м (2H, *м*-H Ph), 7.22-7.18 м (1H, *n*-H Ph), 6.97-6.95 м (2H, *o*-H Ph), 6.81 дд (1H, *J* = 0.7, 3.4 Гц, H-3 фуроила), 6.57 с (1H, H-3 пиррола), 6.47 дд (1H, *J* = 1.8, 3.4 Гц, H-4 фуроила), 6.24 с (1H, H изоксазола), 5.31 с (2H, CH₂), 2.57-2.54 м (2H, CH₂-7), 2.49-2.46 м (2H, CH₂-4), 1.81-1.77 м (2H, CH₂-6), 1.76-1.70 м (2H, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 164.3, 154.7, 144.4, 143.5, 137.8, 133.6, 128.7, 127.2, 125.7, 119.4, 119.2, 111.5, 111.3, 109.7, 95.1, 48.0, 23.3, 23.0, 22.9, 22.1. ИК спектр (v, см⁻¹): 1613 (C=N). Найдено, %: C, 76.41; H, 6.04; N, 7.92. C₂₂H₂₀N₂O₂. Вычислено, %: C, 76.72; H, 5.85; N, 8.13.

2-(3-(Фуран-2-ил)изоксазол-5-ил)-1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индол (51f). Это смеси с 2-этинил-1-винил-4,5,6,7соединение выделено В виде тетрагидроиндолом. Выход 76%. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ , м.д.): 7.46 дд (1H, J =1.0, 3.6 Гц, H-5 фуроила), 7.39 дд (1H, J = 1.0, 5.0 Гц, H-3 фуроила), 7.10 дд (1H, J = 3.6, 5.0 Гц, H-4 фуроила), 7.02 дд (1H, J = 8.8, 15.9 Гц, H_X), 6.54 с (1H, H-3 пиррола), 6.39 с (1H, H изоксазолила), 5.16 д (1H, J = 15.9 Гц, H_B), 5.13 д (1H, J = 8.8 Гц, H_A), 2.67-2.64 м (2H, CH₂-7), 2.55-2.52 м (2H, CH₂-4), 1.85-1.79 м (2H, CH₂-6), 1.77-1.72 м (2Н, СН₂-5).

1-Метил-2-(3-(тиофен-2-ил)изоксазол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H***-индол (51g).** Выход 0.635 г (80%); светло-желтые кристаллы, т. пл. 74-76 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 7.47 дд (1Н, *J* = 1.0, 3.6 Гц, Н-5 теноила), 7.39 дд (1Н, *J* = 1.0, 5.0 Гц, Н-3 теноила), 7.10 дд (1Н, *J* = 3.6, 5.0 Гц, Н-4 теноила), 6.46 с (1Н, Н-3 пиррола), 6.37 с (1Н, Н изоксазолила), 3.69 с (3Н, NCH₃), 2.59-2.55 м (2Н, CH₂-7), 2.53-2.50 м (2Н, CH₂-4), 1.88-1.82 м (2Н, CH₂-6), 1.76-1.70 м (2Н, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 165.5, 158.1, 134.0, 131.7, 128.1, 127.8, 127.6, 120.0, 119.3, 111.1, 96.1, 32.5, 23.9, 23.6, 23.4, 22.7. ИК спектр (v, см⁻¹): 1616 (C=N). Найдено, %: C, 67.29; H, 6.00; N, 9.69; S, 11.33. C₁₆H₁₆N₂OS. Вычислено, %: C, 67.58; H, 5.67; N, 9.85; S, 11.28.

1-Бензил-2-(3-(тиофен-2-ил)изоксазол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индол

(**51h**). Выход 0.916 г (90%); светло-желтые кристаллы, т. пл. 112-114 °C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 7.36-7.35 м (2H, H-5, H-3 теноила), 7.30-7.26 м (2H, *м*-H Ph), 7.23-7.19 м (1H, *n*-H Ph), 7.07-7.04 м (1H, H-4 теноила), 6.98-6.96 м (2H, *o*-H Ph), 6.56 с (1H, H-3 пиррола), 6.21 с (1H, H изоксазолила), 5.32 с (2H, CH₂Ph), 2.58-2.55 м (2H, CH₂-7), 2.49-2.46 м (2H, CH₂-4), 1.84-1.78 м (2H, CH₂-6), 1.76-1.71 м (2H, CH₂-5). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 164.6, 157.5, 152.8, 137.9, 133.6, 131.0, 128.8, 127.5, 127.2, 127.1, 125.8, 119.5, 119.3, 111.3, 95.8, 48.1, 23.3, 23.0, 22.9, 22.1. ИК спектр (v, см⁻¹): 1612 (C=N). Найдено, %: C, 73.51; H, 5.40; N, 7.80; S, 9.09. C₂₂H₂₀N₂OS. Вычислено, %: C, 73.30; H, 5.59; N, 7.77; S, 8.90.

3.9.5. Синтез 2-(5-арилизоксазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*Н*-индолов (54-56). Общая методика

Раствор 3-(4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)-5-арил-4,5-дигидроизоксазол-5-ола **50а,b,e** (1 ммоль) в бензоле (10 мл) кипятили в присутствии *n*-TsOHH₂O (0.009 г, 0.05 ммоль) и Na₂SO₄ (0.284 г, 1 ммоль) в течение 1 ч. Охлажденную реакционную смесь выливали в диэтиловый эфир (30 мл) и дважды промывали раствором NaHCO₃, затем водным раствором NaCl и H₂O. Сушили над MgSO₄. После удаления растворителя остаток очищали колоночной хроматографией (Al₂O₃, система *н*-гексан/диэтиловый эфир, 10:1), выделили 2-(5-арилизоксазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы **54-56**.

2-(5-Фенилизоксазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H***-индол** (**54**). Выход 0.251 г (89%); светло-желтые кристаллы, т. пл. 208-210 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 8.77 уш. с (1H, NH), 7.79-7.77 м (2H, *o*-H Ph), 7.47-7.41 м (3H, *м*,*n*-H Ph), 6.61 с (1H, H изоксазолила), 6.37 с (1H, H-3 пиррола), 2.64-2.61 м (2H, CH₂-7), 2.55-2.52 м (2H, CH₂-4), 1.85-1.80 м (2H, CH₂-5), 1.79-1.74 м (2H, CH₂-6). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 169.6, 158.1, 132.1, 131.7, 130.7, 128.4, 126.9, 119.3, 118.9, 110.6, 99.0, 24.8, 24.3, 23.9, 23.7. ИК спектр (ν, см⁻¹): 1620 (C=N). Найдено, %: С, 77.11; H, 5.98; N, 10.49. С₁₇H₁₆N₂O. Вычислено, %: С, 77.25; H, 6.10; N, 10.60.

1-Метил-2-(5-фенилизоксазол-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H***-индол** (**55**). Выход 0.269 г (91%); светло-желтые кристаллы, т. пл. 98-100 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 7.80-7.78 м (2H, *o*-H Ph), 7.47-7.41 м (3H, *м,n*-H Ph), 6.62 с (1H, H изоксазолила), 6.38 с (1H, H-3 пиррола), 3.82 с (3H, NCH₃), 2.59-2.56 м (2H, CH₂-7), 2.55-2.52 м (2H, CH₂-4), 1.89-1.83 м (2H, CH₂-5), 1.76-1.71 м (2H, CH₂-6). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 168.1, 157.3, 133.1, 129.9, 128.9, 127.5, 125.8, 120.5, 118.1, 110.4, 98.4, 32.7, 23.4, 23.1, 22.9, 22.2. MS (относительная интенсивность), m/z: 278 (100)–M⁺, 274 (16), 250 (34), 249 (10), 176 (23), 173 (31), 148 (20), 105 (36), 91(8), 77 (36), 51 (8). ИК спектр (ν, см⁻¹): 1616 (C=N). Найдено, %: С, 77.38; H, 6.36; N, 10.21. С₁₈H₁₈N₂O. Вычислено, %: С, 77.67; H, 6.52; N, 10.06.

2-(5-(Фуран-2-ил)изоксазол-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*Н***-индол** (56). Выход 0.209 г (73%); светло-желтые кристаллы, т. пл. 80 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 7.52-7.51 м (1Н, Н-5 фуроила), 6.88-6.87 м (1Н, Н-3 фуроила), 6.54 с (1Н, Н-4 изоксазола), 6.52-6.51 м (1Н, Н-4 фуроила), 6.37 с (1Н, Н-3 пиррола), 3.80 с (3Н, NCH₃), 2.59-2.57 м (2Н, CH₂-4), 2.54-2.51 м (2Н, CH₂-7), 1.89-1.83 м (2Н, CH₂-5), 1.76-1.70 м (2Н, CH₂-6). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 160.1, 157.1, 144.0, 143.6, 133.4, 120.3, 118.3, 111.9, 110.8, 110.2, 98.3, 32.8, 23.5, 23.2, 23.1, 22.3. ИК спектр (ν, см⁻¹): 1651 (C=N). Найдено, %: C, 71.71; H, 6.35; N, 10.04. C₁₆H₁₆N₂O₂. Вычислено, %: C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44.

3.9.6. Синтез 2-(5-фенилизоксазол-3-ил)-1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*индола (57)

Раствор Na₂CO₃ (1.00 г, 9.43 ммоль) в H₂O (5 мл) добавляли к раствору 3-(1винил-4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)-5-арил-4,5-дигидроизоксазол-5-ола **50d** (1.151 г, 4.66 ммоль) в МеОН (24 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 3 часов. МеОН удаляли на вакууме, водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3x15 мл). Органические экстракты сушили безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли на вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (сорбент SiO₂, система: н-гексан/Et₂O, 10:1 соответственно), выделили изоксазол 57. Выход 0.703 г (49%); светло-желтые кристаллы, т. пл. 102-104 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 7.79-7.77 м (1H, *o*-H Ph), 7.47-7.41 м (2H, *м*,*n*- H Ph H_x), 6.62 с (1H, H изоксазола), 6.45 с (1H, H-3 пиррола), 5.09 д (1H, J = 16.0 Гц, H_B), 5.03 д (1Н, J = 8.9 Гц, Н_А), 2.73-2.70 м (2Н, СН₂-7), 2.57-2.54 м (2Н, СН₂-4), 1.83-1.76 м (4H, CH₂-5,6). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 169.1, 157.5, 133.0, 130.6, 129.5, 128.0, 126.3, 121.2, 120.7, 112.8, 106.1, 106.0, 99.4, 22.3, 24.1, 23.5, 23.4. ИК спектр (v, см⁻¹): 1615 (С=N). Найдено, %: С, 78.57; Н, 6.24; N, 9.55. С₁₉Н₁₈N₂O. Вычислено, %: C, 78.59; H, 6.25; N, 9.65.

3.9.7. Синтез 3-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)изоксазол-5(4*H*)-онов (53а-с). Общая методика

Раствор NH₂OH·HCl (2.088 г, 30.00 ммоль) в H₂O (5 мл) добавляли к раствору NaOH (1.200 г, 30.00 ммоль) в H₂O (5 мл). Полученную смесь добавляли к раствору этил-3-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)пропиноата **52а-с** (2.95 ммоль) в ДМСО (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при 45-50°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (1x30 мл), затем CH₂Cl₂ (8x30 мл). Экстракты дихлорметана промывали водой и сушили над Na₂SO₄. Остаток после удаления растворителя перекристаллизовывали из системы ацетон/H₂O (1:1) и выделили 3-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)изоксазол-5(4*H*)-он **53а-с**.

3-(4,5,6,7-Тетрагидро-1*Н***-индол-2-ил)изоксазол-5(4***H***)-он (53а). Выход 0.538 г (84%); желтые кристаллы, т. пл. 180-182 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 9.07 уш. с (1H, NH), 6.23 с (1H, H-3 пирролила), 3.69 с (2H, CH₂ изоксазола), 2.60-2.58 м (2H, CH₂-7), 2.48-2.45 м (2H, CH₂-4), 1.82-1.77 м (2H, CH₂-5), 1.75-1.69 м (2H, CH₂-6). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 174.7, 155.4, 134.3, 119.9, 117.1, 114.5, 34.0, 23.2, 22.8, 22.7, 22.5. ИК спектр (v, см⁻¹): 3279 (NH), 1793 (C=O), 1602 (C=N). Найдено, %: C, 64.83; H, 5.56; N, 13.40. С₁₁Н₁₂N₂O₂. Вычислено, %: C, 64.69; H, 5.92; N, 13.72.**

3-(1-Метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*Н***-индол-2-ил)изоксазол-5(4***H***)-он (53b). Выход 0.593 г (87%); желтые кристаллы, т. пл. 160 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.): 6.19 с (1H, H-3 пирролила), 3.72 с (3H, NCH₃), 3.71 с (2H, CH₂ изоксазола), 2.55-2.52 м (2H, CH₂-7), 2.48-2.45 м (2H, CH₂-4), 1.86-1.80 м (2H, CH₂-5), 1.73-1.67 м (2H, CH₂-6). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ, м.д.): 174.6, 156.4, 137.0, 119.5, 118.3, 114.9, 35.1, 33.3, 23.0, 22.7, 22.6, 22.0. ИК спектр (v, см⁻¹): 1794 (C=O), 1602 (C=N). Найдено, %: C, 66.25; H, 6.61; N, 13.05. С₁₂H₁₄N₂O₂. Вычислено, %: C, 66.04; H, 6.47; N, 12.84.**

3-(1-Винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H***-индол-2-ил)изоксазол-5(4***H***)-он (53с). Выход 0.595 г (83%); желтые кристаллы, т. пл. 148 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д.):**

7.32 дд (1H, J = 9.0, 16.0 Гц, H_X), 6.26 с (1H, H-3 пирролила), 5.10 д (1H, J = 16.0 Гц, H_A), 5.08 д (1H, J = 9.0 Гц, H_B), 3.71 с (2H, CH₂ изоксазола), 2.68-2.65 м (2H, CH₂-7), 2.50-2.47 м (2H, CH₂-4), 1.82-1.76 м (2H, CH₂-5), 1.75-1.69 м (2H, CH₂-6). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃, δ , м.д.): 174.4, 156.1, 136.2, 132.4, 121.2, 118.5, 116.7, 107.3, 35.2, 24.6, 23.1, 22.7, 22.6. ИК спектр (v, см⁻¹): 1799 (C=O), 1642 (NCH=CH₂). Найдено, %: C, 68.12; H, 6.32; N, 12.18. C₁₃H₁₄N₂O₂. Вычислено, %: C, 67.81; H, 6.13; N, 12.17.
выводы

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

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

3. Впервые в реакцию этинилирования галогенацетиленами в среде твердого Al₂O₃ успешно вовлечены дипиррометаны с CH-CF₃-спейсерами и на этой основе разработан метод синтеза *мезо*-CF₃-ацилэтинилдипиррометанов – прекурсоров флуорофоров BODIPY.

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

5. Разработан эффективный подход к синтезу ранее неизвестных 5ацилэтинилпиррол-2-карбальдегидов, включающий ацетальную защиту альдегидной группы пиррол-2-карбальдегидов, введение ацилэтинильной группы в пиррольное кольцо кросс-сочетанием с ацилбромацетиленами и последующее снятие защиты. 6. Некаталитическим кросс-сочетанием пирролов с иодпропиолальдегидами в среде карбоната калия получены первые представители 3-(пиррол-2-ил)пропиолальдегидов – ранее неизвестного класса высокореакционноспособных функционализированных соединений пиррольного ряда с уникальным синтетическим потенциалом.

7. Осуществлена некаталитическая С-2-Н-функционализация NH- и Nвинилпирролов бромтрифторацетилацетиленом в среде твердого Al₂O₃, приводящая либо к бромвинил-, либо к 2-трифторацетилэтинилпирролам.

 На основе некаталитического кросс-сочетания пирролов с хлорэтинилфосфонатами в среде твердых Al₂O₃ или K₂CO₃ синтезированы (пиррол-2-ил)этинилфосфонаты – перспективные блок-синтоны для направленного синтеза фосфорилированных пиррольных ансамблей.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Trofimov, B. A. Ethynylation of pyrroles with 1-acyl-2-bromoacetylenes on alumina: a formally "inverse Sonogashira coupling" / B. A. Trofimov, Z. V. Stepanova, L. N. Sobenina, A. I. Mikhaleva, I. A. Ushakov // Tetrahedron Lett. – 2004. – V. 45, №34. – P. 6513 – 6516.
- 2. Трофимов, Б. A. Кросс-сочетание 2-арилпирролов с бензоилбромацетиленом на окиси алюминия путь К / Б. 2-бензоилэтинилпирролам A. Трофимов, Л. H. Собенина, 3. В. Степанова, А. П. Деменев, А. И. Михалева, И. А. Ушаков, Т. И. Вакульская, О. В. Петрова // ЖОрХ. – 2006. – Т. 42. – С. 1366 – 1372.
- Trofimov, B. A. Ethynylation of pyrrole nucleus with haloacetylenes on active surfaces / B. A. Trofimov, L. N. Sobenina // Targets in Heterocyclic Systems. Chemistry and Properties. – 2009. – V. 13. – P. 92 – 119.
- Trofimov, B. A. Pyrroles and N-vinylpyrroles from ketones and acetylenes /
 B. A. Trofimov, A. I. Mikhaleva, E. Yu. Schmidt, L. N. Sobenina // Adv. Heterocycl. Chem. – 2010. – V. 99. – P. 209 – 254.
- Trofimov, B. A. The Pyrrole Chemistry: New Pages / B. A. Trofimov,
 A. I. Mikhaleva, E. Yu. Shmidt, L. N. Sobenina. Boca-Raton: CRC Press Inc,
 2014. 398 p.
- 6. Собенина, Л. H. Беспалладиевое кросс-сочетание пирролов с галогенацетиленами на оксида алюминия в синтезе 3-[5-(бифенил-4ил)пиррол-2-ил]-1-фенилпроп-2-ин-1-онов / Л. Η. Собенина. 3. В. Степанова, О. В. Петрова, Д. Ма, Г. Ян, А. А. Татаринова, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов // Известия АН. Серия химическая. – 2013, №1. – C. 88 – 92.
- Trofimov, B. A. Regioselective cross-coupling of 1-vinylpyrroles with acylbromoacetylenes on Al₂O₃: A synthesis of 1-vinyl-2-(2-acylethynyl)pyrroles / B. A. Trofimov, L. N. Sobenina, Z. V. Stepanova, I. A. Ushakov, O. V. Petrova,

O. A. Tarasova, K. A. Volkova, A. I. Mikhaleva // Synthesis. – 2007. – V. 3. – P. 447 – 451.

- Trofimov, B. A. A palladium- and copper-free cross-coupling of ethyl 3-halo-2propynoates with 4,5,6,7-tetrahydroindoles on alumina / B. A. Trofimov, L. N. Sobenina, A. P. Demenev, Z. V. Stepanova, O. V. Petrova, I. A. Ushakov, A. I. Mikhaleva // Tetrahedron Lett. – 2007. – V. 48, №27. – P. 4661 – 4664.
- Trofimov, B. A. Chemo- and regioselective ethynylation of 4,5,6,7tetrahydroindoles with ethyl 3-halo-2-propynoates / B. A. Trofimov, L. N. Sobenina, Z. V. Stepanova, O. V. Petrova, I. A. Ushakov, A. I. Mikhaleva // Tetrahedron Lett. – 2008. – V. 49. – P. 3946 – 3949.
- Собенина, Л. Н. С-Этинилпирролы: синтез и реакционная способность / Л. Н. Собенина, Д. Н. Томилин, Б. А. Трофимов // Успехи химии. 2014. Т. 83. С. 475 501.
- Belen'kii, L. I. Relative stabilities of hetarenium ions: factors controlling positional selectivities of electrophilic substitution and acid-induced transformations of pyrrole, furan and thiophene derivatives / L. I. Belen'kii // Heterocycles. 1994. V. 37. P. 2029 2049.
- Tomilin, D. N. Direct synthesis of butadiynyl-substituted pyrroles under solventand transition metal-free conditions / D. N. Tomilin, B. Pigulski, N. Gulia, A. Arendt, L. N. Sobenina, A. I. Mikhaleva, S. Szafert, B. A. Trofimov // RSC Advances. - 2015. - V. 5. - P. 73241 - 73248.
- Trofimov, B. A. Reactions of 2-phenylpyrrole with bromobenzoylacetylene on metal oxides active surfaces / B. A. Trofimov, L. N. Sobenina, Z. V. Stepanova, T. I. Vakul'skaya, O. N. Kazheva, G. G. Aleksandrov, O. A. Dyachenko, A. I. Mikhaleva // Tetrahedron. – 2008. – V. 64. – P. 5541 – 5544.
- Stepanova, Z. V. Silica-assisted reactions of pyrroles with 1-acyl-2bromacetylenes / Z. V. Stepanova, L. N. Sobenina, A. I. Mikhaleva, I. A. Ushakov, N. N. Chipanina, V. N. Elokhina, V. K. Voronov, B. A. Trofimov // Synthesis. – 2004. – V. 16. – P. 2736 – 2742.

- Trofimov, B. A. 2-(2-Benzoylethynyl)-5-phenylpyrrole: fixation of cis- and transrotamers in crystal state / B. A. Trofimov, Z. V. Stepanova, L. N. Sobenina, A. I. Mikhaleva, L. M. Sinegovskaya, K. A. Potekhin, I. V. Fedyanin // Mendeleev Commun. – 2005. – V. 6. – P. 229 – 232.
- Sobenina, L. N. Ethynylation of indoles with 1-benzoyl-2-bromoacetylene on Al₂O₃ / L. N. Sobenina, A. P. Demenev, A. I. Mikhaleva, I. A. Ushakov, A. M. Vasil'tsov, A. V. Ivanov, B. A. Trofimov // Tetrahedron Lett. – 2006. – V. 47. – P. 7139 – 7141.
- Петрова, О. В. Реакция индолов с этилбромпропиноатом на поверхности Al₂O₃ / O. В. Петрова, Л. Н. Собенина, И. А. Ушаков, А. И. Михалева // ЖОрХ. – 2008. – Т. 44. – С. 1534 – 1538.
- Sakamoto, T. Preparation of ethyl arylpropiolates from aryl iodides by palladiumcatalyzed cross-coupling reaction / T. Sakamoto, F. Shiga, A. Yasuhara, D. Uchiyama, Y. Kondo, H. Yamanaka // Synthesis. – 1992. – V. 8. – P. 746 – 748.
- Kundu, N. Synthesis of 5-(acylethynyl)uracils and their corresponding 2'deoxyribonucleosides through palladium-catalysed reactions / N. Kundu, S. Dasgupta // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1993. – P. 2657 – 2663.
- 20. Yoneda, N. Preparation of 1-aryl- or 1-alkenyl-2-(perfluoroalkyl)acetylenes / N. Yoneda, S. Matsuoka, N. Miyaura, T. Fukuhara, A. Suzuki // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1990. V. 63. P. 2124 2126.
- 21. Passarella, D. Convenient synthesis of methyl indol-2-ylpropiolate / D. Passarella, G. Lesma, M. Deleo, M. Martinelli, A. Silvani // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1999. P. 2669 2670.
- Колдобский, А. Б. [4+2] циклоаддукты 4-галоген-1,1,1-трифторбут-3-ин-2онов и их кросс-сочетание с цинкорганическими соединениями / А. Б. Колдобский, Н. П. Цветков, О. С. Шилова, Е. В. Солодова, В. Н. Калинин // Известия АН. Серия химическая. – 2009, №11. – С. 2202 – 2206.

- Ohmura, T. Cycloaddition-based formal CAH alkynylation of isoindoles leading to the synthesis of air-stable fluorescent 1,3-dialkynylisoindoles / T. Ohmura, A. Kijima, Y. Komori, M. Suginome // Org. Lett. 2013. V. 15, №14. P. 3510 3513.
- Messaoudi, S. Transition-metal-catalyzed direct C-H alkenylation, alkynylation, benzylation, and alkylation of (hetero)arenes / S. Messaoudi, J.-D. Brion, M. Alami // Eur. J. Org. Chem. 2010. P. 6495 6516.
- 25. Seregin, I. V. Direct palladium-catalyzed alkynylation of N-fused heterocycles /
 I. V. Seregin, V. Ryabova, V. Gevorgyan // J. Am. Chem. Soc. 2007. V. 129.
 P. 7742 7743.
- 26. Gu, Y. Direct palladium-catalyzed C-3 alkynylation of indoles / Y. Gu, X. Wang
 // Tetrahedron Letters. 2009. V. 50. P. 763 766.
- 27. Chai, D. Tandem Pd-catalyzed double C-C bond formation: effect of water / D. Chai, M. Lautens // J. Org. Chem. 2009. V. 74. P. 3054 3061.
- Palmisano, G. 2-Modified tryptamines by Sn-Pd transmetallation-coupling process / G. Palmisano, M. Santagostino // Synlett. – 1993. – P. 771 – 773.
- Poulsen, T. Organocatalytic asymmetric direct a-alkynylation of cyclic bketoesters / T. Poulsen, L. Bernardi, J. Alemran, J. Overgaard, K. Jorgensen // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – V. 129. – P. 441 – 449.
- Brand, J. Direct alkynylation of indole and pyrrole heterocycles / J. Brand,
 J. Charpentier, J. Waser // Angew. Chem. Int. Ed. 2009. V. 48. P. 9346 9349.
- Brand, J. Ethynyl benziodoxolones for the direct alkynylation of heterocycles: structural requirement, improved procedure for pyrroles, and insights into the mechanism / J. Brand, C. Chevalley, R. Scopelliti, J. Waser // Chem. Eur. J. – 2012. – V. 18. – P. 5655 – 5666.
- 32. Brand, J. Synyhesis of 1-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1λ3,2-benziodoxol-3(1H)one and alkynylation of indoles, thiophenes, and anilines / J. Brand, J. Waser // Synthesis. – 2012. – V. 44. – P. 1155 – 1158.

- 33. Tolnai, G. C2-selective direct alkynylation of indoles / G. Tolnai, S. Ganss,
 J. Brand, J. Waser // Org. Lett. 2013. V. 15, №1. P. 112 115.
- Zhang, X. Rhodium(III)-catalyzed C-H alkynylation of azomethine ylides under mild conditions / X. Zhang, Z. Qi, J. Gao, X. Li // Org. Biomol. Chem. – 2014. – V. 12. – P. 9329 – 9332.
- Brand, J. Direct alkynylation of thiophenes: cooperative activation of TIPS-EBX with gold and brensted acids / J. Brand, J. Waser // Angew. Chem. Int. Ed. 2010. V. 49. P. 7304 7307.
- 36. Л. H. Собенина, Нуклеофильное замещение хлора В Л. H. Собенина, алкилтиохлорацетиленах пирролид-анионами / С. Г. Дьячкова, З. В. Степанова, Д. Д. Торяшинова, А. И. Албанов, И. А. Ушаков, А. П. Деменев, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. – 1999. – T. 35, №6. – C. 941 – 945.
- 37. Koyama, M. Synthesis and quantitative structure-activity relationship analysis of N-triiodoallyl- and N-iodopropargylazoles. New antifungal agents / M. Koyama, N. Ohtani, F. Kai, I. Moriguchi, S. Inouye // Journal of Medicinal Chemistry. – 1987. – V. 30. – P. 552 – 562.
- 38. Harkat, H. Zeo-click synthesis: copper-zeolite-catalyzed synthesis of ynamides / H. Harkat, S. Borghese, M. Nigris, S. Kiselev, V. Beneteau, P. Pale // Adv. Synth. Catal. 2014. V. 356. P. 3842 3848.
- Ivachtchenko, A. Synthesis and biological evaluation of novel 5,8-disubstituted-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrido[4,3-b]indoles as 5-HT6 and H1 receptors antagonists / A. Ivachtchenko, E. Frolov, O. Mitkin, V. Kysil, A. Khvat, T. S // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2009. – V. 342. – P. 740 – 747.
- 40. Gianino, J. Titanocene-catalyzed multicomponent coupling approach to diarylethynyl methanes / J. Gianino, B. Ashfeld // J. Am. Chem. Soc. 2012. V. 134, №44. P. 18217 18220.
- 41. Gianino, J. Redox and lewis acid relay catalysis: a titanocene/zinc catalytic platform in the development of multicomponent coupling reactions / J. Gianino,

C. Campos, A. Lepore, D. Pinkerton, B. Ashfeld // J. Org. Chem. – 2014. – V. 79, №24. – P. 12083 – 12095.

- 42. Vaid, T. A porphyrin with a CdC unit at its center / T. Vaid // J. Am. Chem. Soc. 2011. V. 133. P. 15838 15841.
- 43. Zhang, C. A short and efficient total synthesis of (+)-epibatidine / C. Zhang,
 M. Trudel // J. Org. Chem. 1996. V. 61. P. 7189 7191.
- 44. Singh, S. Efficient synthesis of (+)-N-BOC-exo-2-(methoxycarbonyi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane, a versatile intermediate for the synthesis of epibatidine and epiboxidine / S. Singh, G. Basmadjian // Tetrahedron Letters. 1997. V. 38. P. 6829 6683.
- 45. Rizzi, L. Epiboxidine and novel-related analogues: a convenient synthetic approach and estimation of their affinity at neuronal nicotinic acetylcholine receptor subtypes / L. Rizzi, C. Dallanoce, C. Matera, P. Magrone, L. Pucci, C. Gotti, F. Clementib, M. Amic // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. V. 18. P. 4651 4654.
- Zhang, C. Synthesis and dopamine transporter affinity of the four stereoisomers of (₊)-2-(methoxycarbonyl)-7-methyl-3-phenyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptan / C. Zhang, C. Izenwasser, J. Katz, P. Terry, M. Trudel // Journal of Medicinal Chemistry. 1998. V. 41. P. 2430 2435.
- 47. Sun, H. A facile access to antiflu agent tamiflu/oseltamivir / H. Sun, Y. Lin,
 Y. Wu, Y. Wu // Synlett. 2009. V. 15. P. 2473 2476.
- 48. Kamimura, A. Use of the Diels-Alder adduct of pyrrole in organic synthesis.
 Formal racemic synthesis of tamiflu / A. Kamimura, T. Nakano // J. Org. Chem. –
 2010. V. 75. P. 3133 3136.
- 49. Zhang, C. A convenient route to alkyl, alkynyl and aryl substituted 7azabicyclo[2.2.1]heptadienes / C. Zhang, M. Trudell // Tetrahedron. – 1998. – V. 54. – P. 8349 – 8354.
- 50. Moreno-Clavijo, E. Exploiting the ring strain in bicyclo[2.2.1]heptane systems for the stereoselective preparation of highly functionalized cyclopentene, dihydrofuran, pyrroline, and pyrrolidine scaffolds / E. Moreno-Clavijo,

A. Moreno-Vargas, R. Kieffer, T. Sigstam, A. Carmona, I. Robina // Org. Lett. –
2011. – V. 13, №23. – P. 6244 – 6247.

- Weeresakare, M. An anionic condensation and fragmentation approach to substituted 3-pyrrolines / M. Weeresakare, Q. Xua, J. Rainier // Tetrahedron Letters. - 2002. - V. 43. - P. 8913 - 8915.
- Otani, Y. Oligomers of β-amino acid bearing non-planar amides form ordered structures / Y. Otani, S. Futaki, T. Kiwada, Y. Sugiura, A. Muranaka, N. Kobayashi, M. Uchiyama, K. Yamaguchid, T. Ohwadaa // Tetrahedron. 2006. –V. 62. P. 11635 11644.
- Zhang, C. 2-Bromoethynyl aryl sulfones as versatile dienophiles: a formal synthesis of epibatidine / C. Zhang, C. Ballay, M. Trudell // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1999. P. 675 676.
- 54. Rayabarapu, D. New catalytic reactions of oxa- and azabicyclic alkenes /
 D. Rayabarapu, C. Cheng // Acc. Chem. Res. 2007. V. 40. P. 971 983.
- 55. Lautens, M. Transition metal-catalyzed enantioselective ring-opening reactions of oxabicyclic alkenes / M. Lautens, K. Fagnou, S. Hiebert // Acc. Chem. Res. – 2003. – V. 36. – P. 48 – 58.
- Sera, A. Synthesys of C-nucleosides from non-carbohydrate precursors / A. Sera,
 K. Itoh, H. Yamaguchi // Tetrahedron Letters. 1990. V. 31, №45. P. 6547 6548.
- 57. Grieco, P. Total synthesis of the hypocholesterolemic agent (+)-compactin / P. Grieco, R. Zelle, R. Lis, J. Finn // J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105. P. 1403 1404.
- Kislukhin, A. Degradable conjugates from oxanorbornadiene reagents / A. Kislukhin, C. Higginson, V. Hong, M. Finn // J. Am. Chem. Soc. – 2012. – V. 134. – P. 6491 – 6497.
- Valquiria, A. Synthesis of 1-methyl-3-oxo-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2carboxylic acid methyl sster / A. Valquiria, C. Mauricio , B. Adilson, S. Gil Valdo // Molecules. - 2005. - V. 10. - P. 1413 - 1418.

- Leroy, J. Diels-Alder reaction of furan with methyl 3-bromopropiolate: a route to methyl 3-oxo-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylate / J. Leroy // TetrahedronL etters. – 1992. – V. 33. – P. 2969 – 2972.
- Ki-Su Jun. Unexpected formation of a [2+2] cycloaddition product from reaction of methyl 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-carboxylate with a samarium(II) reagent / Jun. Ki-Su, I.Y. Park, H.-Y. Kang // Bull. Korean Chem. Soc. - 2007. - V. 28. - P. 307 - 310.
- Oblak, Z. Tandem metathesis reactions of oxabicyclo[2.2.1]heptenes: studies on the spirocyclic core of cyclopamine / Z. Oblak, N. G-Dayanandan, D. Wright // Org. Lett. - 2011. - V. 13. - P. 2433 - 2435.
- Shinohara, H. Silica gel-promoted convenient synthesis of 2-bromo-3hydroxybenzoate derivatives / H. Shinohara, M. Sonoda, N. Hayagane, S. Kita, S. Tanimori, A. Ogawa // Tetrahedron Letters. – 2014. – V. 55. – P. 5302 – 5305.
- 64. Moreno-Clavijo, E. Strain-promoted retro-Dieckmann-type condensation on [2.2.2]- and [2.2.1]bicyclic systems: a fragmentation reaction for the preparation of functionalized heterocycles and carbocycles / E. Moreno-Clavijo, A. Moreno-Vargas, A. Carmonaa, I. Robina // Organic & Biomolecular Chemistry. 2013. V. 11. P. 7016 7025.
- Bondi, A. Re-identification of C₃HClF₂ by analysis of its Diels-Alder products /
 A. Bondi, R. Belter // Journal of Fluorine Chemistry. 2005. V. 126. P. 1549 1552.
- Титов, К. С. Синтез фосфорсодержащих 7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5диенов / К. С. Титов, М. Н. Кривчун, Н. И. Свинцицкая // Журнал общей химии. – 2014. – Т. 84, №10. – С. 1748 – 1750.
- Boger, D. Total syntheses of ningalin A, lamellarin O, lukianol A, and permethyl storniamide A utilizing heterocyclic azadiene Diels-Alder reactions / D. Boger, C. Boyce, M. Labroli, C. Sehon, Q. Jin // J. Am. Chem. Soc. 1999. –V. 121. P. 54 62.

- Bellina, F. Synthesis and biological activity of pyrrole, pyrroline and pyrrolidine derivatives with two aryl groups on adjacent positions / F. Bellina, R. Rossi // Tetrahedron. 2006. V. 62, №31. P. 7213 7256.
- 69. Padron, J. Antiproliferative activity in HL60 cells by tetrasubstituted pyrroles: a structure–activity relationship study / J. Padron, D. Tejedor, A. Santos-Exposito, F. Garcha-Tellado, V. Marthn, J. Villar // J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005. V. 15. P. 2487 2490.
- 70. Kharb, R. Recent updates on antimicrobial potential of novel furan derivatives / R. Kharb, S. Birla, A. Sharma // Int. J. Pharm. Phytopharm. Res. 2014. V. 3, №6. P. 451 459.
- Furstner, A. Chemistry and biology of roseophilin and the prodigiosin alkaloids: a survey of the last 2500 years / A. Furstner // Angew. Chem., Int. Ed. 2003. V. 42. P. 3582 3603.
- 72. Zhan, P. HIV-1 NNRTIs: structural diversity, pharmacophore similarity, and impliations for drug design / P. Zhan, X. Chen, Z. Fang, E. De Clercq, X. Liu // Med. Res. Rev. 2013. V. 33, №51. P. E1 E72.
- Wang, R. Polyacetylenes and flavonoids from the aerial parts of Bidens pilosa /
 R. Wang, Q. Wu, Y. Shi // Planta Med. 2010. V. 76, №9. P. 893 896.
- Kang, S. Further optimization of novel pyrrole 3-carboxamides for targeting serotonin 5-HT2A, 5-HT2C, and the serotonin transporter as a potential antidepressant / S. Kang, E. Park, W. Park, H. Kim, G. Choi, M. Jung, H. Seo, M. Kim, A. Pae, J. Kim, L. J // Bioorg. Med. Chem. 2010. V. 18, №16. P. 6156 6169.
- 75. Liu, J. Highly regioselective synthesis of 2,3,4-Trisubstituted 1*H*-Pyrroles: A formal total synthesis of lukianol A / J. Liu, Q. Yang, T. Mark, H. Wong // J. Org. Chem. 2000. V. 65, №12. P. 3587 3595.
- 76. Joshi, S. Synthesis of new 4-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)/4-pyrrol-1-ylbenzoic acid hydrazide analogs and some derived oxadiazole, triazole and pyrrole ring systems: a novel class of potential antibacterial, antifungal and antitubercular

agents / S. Joshi, Y. More, H. Vagdevi, V. Vaidya, G. Gadaginamath, V. Kulkarni // Med. Chem. Res. – 2013. – V. 22, №3. – P. 1073 – 1089.

- Joshi, S. Pyrrole: chemical synthesis, microwave assisted synthesis, reactions and applications: a review / S. Joshi, U. More, V. Kulkarni, T. Aminabhavia // Curr. Org. Chem. 2013. V. 17, №20. P. 2279 2304.
- 78. Jie, X. Palladium-catalyzed oxidative cross-coupling between heterocycles and terminal alkynes with low catalyst loading / X. Jie, Y. Shang, P. Hu, W. Su // Angew. Chem., Int. Ed. 2013. V. 52, №13. P. 3630 3633.
- Janin, Y. Antituberculosis drugs: ten years of research / Y. Janin // Bioorg. Med.
 Chem. 2007. V. 15, №7. P. 2479 2513.
- 80. Banwell, M. 4,5-Diaryl-1H-pyrrole-2-carboxylates as combretastatin A-4/lamellarin T hybrids: Synthesis and evaluation as anti-mitotic and cytotoxic agents / M. Banwell, E. Hamel, D. Hockless, P. Verdier-Pinard, A. Willisa, D. Wonga // Bioorg. Med. Chem. 2006. V. 14, №13. P. 4627 4638.
- Haslam, E. Shikimic Acid Metabolism and Metabolites / E. Haslam, New York: John Wiley & Sons, 1993. – 387 p.
- Diederich, F. Acetylene chemistry: chemistry, biology and material science / F. Diederich, P. Stang, R. Tykwinski. Weinheim, German: Eds.; Wiley VCH, 2005. 508 p.
- 83. Ogura, K. Greenish metal-lustrous organic crystals formed from 1-aryl-2-(2-thienyl)-5-(5-tricyanoethenyl-2-furyl)pyrroles / K. Ogura, K. Ooshima, M. Akazome, S. Matsumoto // Tetrahedron. 2006. V. 62, №10. P. 2413 2419.
- 84. Патент РФ № 2011145756/04, 10.11.2011. Трофимов Б.А., Михалева А.И., Шмидт Е.Ю., Иванов А.В., Зорина Н.В., Процук Н.И. Способ получения Залкил-2-(2-тиенил)пирролов и их N-винильных производных // Патент России № 2477725. 2013. Бюл. № 8.
- 85. Патент РФ № 2012151334/04, 29.11.2012. Трофимов Б.А., Михалева А.И., Шмидт Е.Ю., Процук Н.И., Иванов А.В.Способ получения 2-(2-тиенил)пиррола // Патент России № 2514945. 2014. Бюл. № 13.

- 86. Гоцко, М. Д. Этинилирование 2-(2-фурил)- и 2-(2-тиенил)пирролов бромацилацетиленами в среде твердого оксида алюминия / М. Д. Гоцко, Л. Н. Собенина, Д. Н. Томилин, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов // Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов. – Санкт-Петербург, Россия, 2014 – с. 50.
- 87. Sobenina, L. N. Ethynylation of 2-(furan-2-yl)- and 2-(thiophen-2-yl)pyrroles with acylbromoacetylenes in the Al₂O₃ medium: relative reactivity of heterocycles / L. N. Sobenina, O. V. Petrova, D. N. Tomilin, M. D. Gotsko, I. A. Ushakov, L. V. Klyba, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Tetrahedron 2014. V. 70. P. 9506 9511.
- 88. Trofimov, B. A. N- and C-vinylation of pyrroles with disubstituted activated acetylenes / B. A. Trofimov, L. N. Sobenina, A. I. Mikhaleva, I. A. Ushakov, T. I. Vakul'skaya, Z. V. Stepanova, D. S. Toryashinova, A. G. Mal'kina, V. N. Elokhina // Synthesis. 2003, №8. P. 1272 1278.
- 89. Трофимов, Б. А. Пирролы как С-нуклеофилы в реакции с ацилацетиленами /
 Б. А. Трофимов, З. В. Степанова, Л. Н. Собенина, А. И. Михалева,
 Т. И. Вакульская, В. Н. Елохина, И. А. Ушаков, Д. Д. Торяшинова,
 Э. И. Косицына // Известия АН. Серия химическая. 1999, №8. С. 1562 –
 1567.
- Gavezzotti, A. The calculation of molecular volumes and the use of volume analysis in the investigation of structured media and of solid-state organic reactivity / A. Gavezzotti // J. Am. Chem. Soc. – 1983. – V. 105. – P. 5220 – 5225.
- 91. Trofimov, A. B. Theoretical investigation of photoelectron spectra of furan, pyrrole, thiophene, and selenole / A. B. Trofimov, I. L. Zaitseva, T. E. Moskovskaya, N. M. Vitkovskaya // Chem. Heterocycl. Compd. 2008. V. 44, №9. P. 1101 1112.
- 92. Yee, M. A cell-permeable, activity-based probe for protein and lipid kinases / M. Yee, S. Fas, M. Stohlmeyer, T. Wandless, K. Cimprich // Journal of Biological Chemistry. 2005. V. 280. P. 29053 29059.

- 93. Loudet, A. BODIPY Dyes and their derivatives: syntheses and spectroscopic properties / A. Loudet, K. Burgess // Chem. Rev. 2007. V. 107. P. 4891 4932.
- 94. Kamiya, M. Localizable and highly sensitive calcium indicator based on a BODIPY fluorophore / M. Kamiya, K. Johnsson // Analytical Chemistry. 2010.
 V. 82. P. 6472 6479.
- 95. Atilgan, S. Water soluble distyryl-boradiazaindacenes as efficient photosensitizers for photodynamic therapy / S. Atilgan, Z. Ekmekci, A. Dogan, D. Guc, E. Akkaya // Chem. Commun. 2006. P. 4398 4400.
- 96. Gorman, A. In vitro demonstration of the heavy-atom effect for photodynamic therapy / A. Gorman, J. Killoran, C. O'Shea, T. Kenna, W. Gallagher, D. O'Shea // J. Am. Chem. Soc. 2004. V. 126. P. 10619 10631.
- 97. Ventura, B. Bis(BF₂)-2,2'-bidipyrrins, a class of BODIPY dyes with new spectroscopic and photophysical properties / B. Ventura, G. Marconi, M. Broring, R. Kruger, L. Flamigni // New J. Chem. 2009. V. 33. P. 428 438.
- 98. Guzow, K. Synthesis and photophysical properties of a new amino acid possessing a BODIPY moiety / K. Guzow, K. Kornowska, W. Wiczk // Tetrahedron Lett. - 2009. - V. 50. - P. 2908 - 2910.
- 99. Ulrich, G. The chemistry of fluorescent bodipy dyes: versatility unsurpassed / G. Ulrich, R. Ziessel, A. Harriman // Angew. Chem. Int. Ed. 2008, №47. P. 1184 1201.
- 100. Ni, Y. Far-red and near infrared BODIPY dyes: synthesis and applications for fluorescent pH probes and bio-imaging / Y. Ni, J. Wu // Org. Biomol. Chem. – 2014. – V. 12. – P. 3774 – 3791.
- 101. Boens, N. Postfunctionalization of the BODIPY core: synthesis and spectroscopy
 / N. Boens, B. Verbelen, W. Dehaen // Eur. J. Org. Chem. 2015. V. 2015. P.
 6577 6595.
- 102. Kowada, T. BODIPY-based probes for the fluorescence imaging of biomolecules in living cells / T. Kowada, H. Maeda, K. Kikuchi // Chem. Soc. Rev. – 2015. – V. 44. – P. 4953 – 4972.

- 103. Chen, Y. Modulation of the spectroscopic property of Bodipy derivates through tuning the molecular configuration / Y. Chen, L. Wan, D. Zhang, Y. Bian, J. Jiang // Photochemical & Photobiological Sciences. 2011. V. 10. P. 1030 1038.
- 104. Li, L. Functionalization of the 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY) core / L. Li, B. Nguyen, K. Burgess // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. V. 18. P. 3112 3116.
- 105. Choi, S. Aggregation-induced emission enhancement of a meso-trifluoromethyl BODIPY via J-aggregation / S. Choi, J. Bouffard, Y. Kim // Chem. Sci. – 2014. – V. 5. – P. 751 – 755.
- 106. Patent № WO 2015056779 A1. 23.04.2015. Naoto, S., Takeo, I., Yoshinobu,
 S., Yasuyuki, W., Takayuki, S. Resin composition and molded article.
- 107. Patent № WO 2014206860 A1. 31.12.2014. Weiss, A., Hildebrandt, D., Gerdes,
 O., Mattersteig, G. Organic semiconductive component.
- 108. Bandi, V. Thieno-pyrrole-fused 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene– fullerene dyads: utilization of near-infrared sensitizers for ultrafast charge separation in donor-acceptor systems / V. Bandi, S. Das, S. Awuah, Y. You, F. D'Souza // J. Am. Chem. Soc. – 2014. – V. 136. – P. 7571 – 7574.
- 109. Patent № JP 2011022016 (A). 02.03.2011. Takeshi, K., Akio, M. Fluorescence probe, method for detecting target molecule and immunoglobulin derivative.
- 110. Patent № US20100231125 A1. 16.09.2010. Li, S., Mochizuki, A. Organic light emitting device to emit in near infrared.
- 111. Patent № US 20150158888 A1. 06.11.2015. You, Y., Awuah, S., R. Watley.
 BODIPY derivatives and methods of synthesis and use thereof.
- 112. Watley, R. Dual functioning thieno-pyrrole fused BODIPY dyes for NIR optical imaging and photodynamic therapy: singlet oxygen generation without heavy halogen atom assistance / R. Watley, S. Awuah, M. Bio, R. Cantu, H. Gobeze, V. Nesterov, S. Das, F. D'Souza, Y. You // Chemistry An Asian Journal. 2015. –V. 10. P. 1335 1343.

- 113. Awuah, S. Thieno-pyrrole-fused BODIPY intermediate as a platform to multifunctional NIR agents / S. Awuah, S. Das, F. D'Souza, Y. You // Chemistry An Asian Journal. 2013. V. 8. P. 3123 3132.
- 114. Awuah, S. Singlet oxygen generation by novel NIR BODIPY dyes / S. Awuah,
 J. Polreis, V. Biradar, Y. You // Org. Lett. 2011. V. 13. P. 3884 3887.
- 115. Rao, M. Boron-dipyrromethene based specific chemodosimeter for fluoride ion / M. Rao, S. Mobin, M. Ravikanth // Tetrahedron – 2010. – V. 66. – P. 1728 – 1734.
- 116. Yin, S. A highly sensitive, selective, colorimetric and near-infrared fluorescent turn-on chemosensor for Cu²⁺ based on BODIPY / S. Yin, V. Leen, S. Snick, N. Boens, W. Dehaen // Chem. Commun. 2010. V. 46. P. 6329 6331.
- 117. Yin, S. A BODIPY derivative as a colorimetric, near-infrared and turn-on chemosensor for Cu²⁺ / S. Yin, W. Yuan, J. Huang, D. Xie, B. Liu, K. Jiang, H. Qiu // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. 2012. V. 96. P. 82 88.
- Huang, J. A colorimetric and ratiometric turn-on BODIPY-based fluorescent probe for double-channel detection of Cu²⁺ and Hg²⁺ / J. Huang, X. Ma, B. Liu, L. Cai, Q. Li, Y. Zhang, K. Jiang, S. Yin // Journal of Luminescence. 2013. V. 141. P. 130 136.
- Huang, L. A Cu²⁺-selective fluorescent chemosensor based on BODIPY with two pyridine ligands and logic gate / L. Huang, J. Zhang, X. Yu, Y. Ma, T. Huang, X. Shen, H. Qiu, X. He, S. Yin // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. 2015. V. 145. P. 25 32.
- 120. Niu, L. BODIPY-based fluorometric sensor array for the highly sensitive identification of heavy-metal ions / L. Niu, H. Li, L. Feng, Y. Guan, Y. Chen, C. Duan, L. Wu, Y. Guan, C. Tung, Q. Yang // Analytica Chimica Acta. 2013. V. 775. P. 93 99.
- 121. Jiao, L. Long wavelength red fluorescent dyes from 3,5-diiodo-BODIPYs /
 L. Jiao, C. Yu, T. Uppal, M. Liu, Y. Li, Y. Zhou, E. Hao, X. Hu, M. Vicente //
 Org. Biomol. Chem. 2010. V. 8. P. 2517 2519.

- 122. Ziessel, R. Quasi-one-dimensional electronic systems formed from boron dipyrromethene (BODIPY) dyes / R. Ziessel, S. Rihn, A. Harriman // Chem. Eur. J. - 2010. - V. 16. - P. 11942 - 11953.
- 123. Wirtz, M. Two-color emissive probes for click reactions / M. Wirtz, , A. Gruter,
 P. Rebmann, T. Dier, D. Volmer, V. Huch, G. Jung // Chem. Commun. 2014. –
 V. 50. P. 12694 12697.
- 124. Zhang, Y. [12]aneN₃-based BODIPY as a selective and sensitive off–on sensor for the sequential recognition of Cu²⁺ ions and ADP / Y. Zhang, Y. Gao, Y. Shi, L. Tan, J. Yue, Z. Lu // Chinese Chemical Letters. 2015. V. 26. P. 894 898.
- 125. Gao, Y. Fluorescent sensors based on [12]aneN₃-modified BODIPY: Discrimination of different biological thiols in aqueous solution and living cells / Y. Gao, Y. Zhang, Y. Shi, H. Hao, B. Gong, Z. Lu // Bioorg. Med. Chem. – 2016. –V. 24. – P. 1550 – 1559.
- 126. Rao, M. Synthesis of boron-dipyrromethene–ferrocene conjugates / M. Rao, K. Kumar, M. Ravikanth // Journal of Organometallic Chemistry. 2010. V. 695. P. 863 869.
- 127. Khan, T. Synthesis and studies of covalently linked meso-furyl borondipyrromethene-ferrocene conjugates / T. Khan, R. Pissurlenkar, M. Shaikh, M. Ravikanth // Journal of Organometallic Chemistry. – 2012. – V. 697. – P. 65 – 73.
- 128. Yin, S. Oligo(p-phenylene ethynylene) BODIPY derivatives: synthesis, energy tra / S. Yin, V. Leen, C. Jackers, D. Beljonne, B. Van Averbeke, M. Van der Auweraer, N. Boens, W. Dehaen // Chem. Eur. J. – 2011. – V. 17. – P. 13247 – 13257.
- 129. Yin, S. The synthesis and spectroscopic characterization of poly(p-phenylene ethynylene) with 3-connected BODIPY end groups / S. Yin, V. Leen, C. Jackers, M. Van der Auweraer, M. Smet, N. Boens, W. Dehaen // Dyes and Pigments. 2011. V. 88. P. 372 377.

- Khan, T. Synthesis of covalently linked boron-dipyrromethene-chromophore conjugates using 3-bromo boron-dipyrromethene as a key precursor / T. Khan, M. Ravikanth // Tetrahedron. - 2011. - V. 67. - P. 5816 - 5824.
- 131. Khan, T. Synthesis and photophysical properties of covalently linked boron dipyrromethene dyads / T. Khan, M. Shaikh, M. Ravikanth // Dyes and Pigments. - 2012. - V. 94. - P. 66 - 73.
- 132. Rohand, T. Palladium-catalyzed coupling reactions for the functionalization of BODIPY dyes with fluorescence spanning the visible spectrum / T. Rohand, W. Qin, N. Boens, W. Dehaen // Eur. J. Org. Chem. – 2006. – P. 4658 – 4663.
- Qin, W. Boron dipyrromethene analogs with phenyl, styryl, and ethynylphenyl substituents: synthesis, photophysics, electrochemistry, and quantum-chemical calculations / W. Qin, T. Rohand, W. Dehaen, J. Clifford, K. Driesen, D. Beljonne, B. Van Averbeke, M. Van der Auweraer, N. Boens // The Journal of Physical Chemistry A. 2007. V. 111. P. 8588 8597.
- 134. Leen, V. A versatile, modular synthesis of monofunctionalized BODIPY dyes /
 V. Leen, E. Braeken, K. Luckermans, C. Jackers, M. Van der Auweraer,
 N. Boens, W. Dehaen // Chem. Commun. 2009. P. 4515 4517.
- 135. Sakida, T. Metal-mediated synthesis of antiaromatic porphyrinoids from a BODIPY precursor / T. Sakida, S. Yamaguchi, H. Shinokubo // Angew. Chem. Int. Ed. – 2011. – V. 50. – P. 2280 – 2283.
- 136. Ahrens, J. Conjugated BODIPY DYEmers by metathesis reactions / J. Ahrens,
 B. Haberlag, A. Scheja, M. Tamm, M. Bröring // Chem. Eur. J. 2014. V. 20. –
 P. 2901 2912.
- 137. Zhao, N. Synthesis of 3,8-dichloro-6-ethyl-1,2,5,7-tetramethyl-BODIPY from an asymmetric dipyrroketone and reactivity studies at the 3,5,8-positions / N. Zhao, M. Vicente, F. Fronczek, K. Smith // Chem. Eur. J. 2015. V. 21. P. 6181 6192.
- 138. Zhao, N. Stepwise polychlorination of 8-chloro-BODIPY and regioselective functionalization of 2,3,5,6,8-pentachloro-BODIPY / N. Zhao, S. Xuan,

F. Fronczek, K. Smith, M. Vicente // J. Org. Chem. – 2015. – V. 80. – P. 8377 – 8383.

- 139. Duran-Sampedro, G. Negishi reaction in BODIPY dyes. Unprecedented alkylation by palladium-catalyzed C–C coupling in boron dipyrromethene derivatives / G. Duran-Sampedro, E. Palao, A. Agarrabeitia, S. Moya, N. Boens, M. Ortiz // J. RSC Adv. – 2014. – V. 4. – P. 19210 – 19213.
- 140. Varanasi, P. The important role of heteroaromatics in the design of efficient second-order nonlinear optical molecules: theoretical investigation on push-pull heteroaromatic stilbenes / P. Varanasi, A. Jen, J. Chandrasekhar, I. Namboothiri, A. Rathna // J. Am. Chem. Soc. 1996. V. 118. P. 12443 12448.
- 141. Sobenina, L. N. General route to symmetric and asymmetric *meso*-CF₃-3(5)-aryl(hetaryl)- and 3,5-diaryl(dihetaryl)-BODIPY dyes / L. N. Sobenina, A. M. Vasil'tsov, O. V. Petrova, K. B. Petrushenko, I. A. Ushakov, G. Clavier, R. Meallet-Renault, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Org. Lett. 2011. V. 13. P. 2524 2527.
- 142. Sobenina, L. N. Synthesis and optical properties of difluorobora-s-diazaindacene dyes with trifluoromethyl *meso*-substituents / L. N. Sobenina, O. V. Petrova, K. B. Petrushenko, I. A. Ushakov, A. I. Mikhaleva, R. Meallet-Renault, B. A. Trofimov // Eur. J. Org. Chem. 2013. P. 4107 4118.
- Bergauer, M. Diethoxymethyl protected pyrroles: synthesis and regioselective transformations / M. Bergauer, P. Gmeiner // Synthesis. – 2001. – P. 2281 – 2288.
- Bergauer, M. Traceless linking of pyrroles: general methology and solid phase supported functionalizations / M. Bergauer, P. Gmeiner // Synthesis. – 2002. – P. 274 – 278.
- 145. Barluenga, J. The reaction of o-alkynylarene and heteroarene carboxaldehyde derivatives with iodonium ions and nucleophiles: a versatile and regioselective synthesis of 1*H*-isochromene, naphthalene, indole, benzofuran, and benzothiophene compounds / J. Barluenga, H. Vazquez-Villa, I. Merino, A. Ballesteros, J. Gonzalez // Chem. Eur. J. 2006. V. 12, №22. P. 5790 5805.

- Barluenga, J. Synthesis of indoles upon sequential reaction of 3-alkynylpyrrole-2-carboxaldehydes with iodonium ions and alkenes. Preparation of related benzofuran and benzothiophene derivatives / J. Barluenga, H. Vazquez-Villa, A. Ballesteros, J. Gonzalez // Adv. Synth. Catal. 2005. V. 347, №4. P. 526 530.
- 147. Asao, N. Lewis acid-catalyzed [4 + 2] benzannulation between enynal units and enols or enol Ethers: novel synthetic tools for polysubstituted aromatic compounds including indole and benzofuran derivatives / N. Asao, H. Aikawa // J. Org. Chem. 2006. V. 71, №14. P. 5249 5253.
- 148. 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. Hubner, P. Gmeiner // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2002. – V. 12. – P. 1937 – 1940.
- 149. Patent № US5132101 A. 21.07.1992. Vogel, E., Cross, A., Jux, N., Rodriguez-Val, E., Boehm, S., Hennig, W. Acetylene-cumulene porphycene compounds for photodynamic therapy.
- Martire, D. Photophysics and photochemistry of 22.pi. and 26.pi. acetylenecumulene porphyrinoids / D. Martire, N. Jux, P. Aramendia, R. Negri, J. Lex, S. Braslavsky, K. Schaffner, E. Vogel // J. Am. Chem. Soc. – 1992. – V. 114. – P. 9969 – 9978.
- 151. Cho, D. An improved synthesis of 1,4-bis(3,4-dimethyl-5-formyl-2-pyrryl)butadiyne and 1,2-bis(3,4-dimethyl-5-formyl-2-pyrryl)ethyne / D. Cho, H. Joon, B. Kim // J. Org. Chem. 1999. V. 64. P. 8048 8050.
- 152. Bin, T. A novel diacetylenic bilirubin / T. Bin, D. Lightner // J. Heterocycl. Chem. - 2003. - V. 40. - P. 707 - 712.
- 153. Bin, T. Novel linear tetrapyrroles: hydrogen bonding in diacetylenic bilirubins / T. Bin, G. Brahmananda, D. Lightner // Monatsh. Chem. 2004. V. 135. P. 519 541.

- 154. Bin, T. A new class of linear tetrapyrroles: acetylenic 10,10a-didehydro-10ahomobilirubins / T. Bin, G. Brahmananda, D. Lightner // J. Org. Chem. – 2003. – V. 68. – P. 8950 – 8963.
- 155. Mitsui, T. An unnatural hydrophobic base, 4-propynylpyrrole-2-carbaldehyde, as an efficient pairing partner of 9-methylimidazo[(4,5)-b]pyridine / T. Mitsui, M. Kimoto, A. Sato, S. Yokoyama, I. Hirao // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. V. 13. P. 4515 4518.
- Tretyakov, E. V. Synthesis of alkynyl-substituted nitronyl nitroxides through an organosilicon derivative / E. V. Tretyakov, G. V. Romanenko, A. V. Podoplelov, V. I. Ovcharenko // Eur. J. Org. Chem. 2006. P. 2695 2702.
- 157. Третьяков, Е. В. Химия нитроксильных радикалов в молекулярном дизайне магнетиков / Е. В. Третьяков, В. И. Овчаренко // Успехи химии. 2009. Т. 78, №11. С. 1051 1093.
- 158. Hicks, R. Stable radicals: fundamentals and applied aspects of odd-electron compounds / R. Hicks, New York: Wiley, 2010. – 606 p.
- 159. Tomilin, D. N. Expedient strategy for the synthesis of 5-acylethynylpyrrole-2-carbaldehydes / D. N. Tomilin, L. N. Sobenina, M. V. Markova, M. D. Gotsko, I. A. Ushakov, V. I. Smirnov, A. V. Vaschenko, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Synthetic communications. 2015. V. 45. P. 1652 1661.
- 160. Gotsko, M. D. Synthesis of pyrrolcarbaldehydes with electron-withdrawing acetylene substitute / M. D. Gotsko, D. N. Tomilin, M. V. Markova // Siberian winter conference "Current topics in Organic Chemistry". – Sheregesh, Russia, 2015. – p. 124.
- 161. Собенина, Л. Н. Первый пример синтеза пирролкарбальдегида с электроннодеффицитным ацетиленовым заместителем / Л. Н. Собенина, М. В. Маркова, Д. Н. Томилин, Е. В. Третьяков, В. И. Овчаренко, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. 2013. Т. 49, №8. С. 1255 1256.

- 162. Garigipati, R. Diastereoselective synthesis of unsaturated vicinal amino alcohols via Diels-Alder reactions of N-sulfinyl dienophiles / R. Garigipati, A. Freyer, R. Whittle, S. Weinreb // J. Am. Chem. Soc. 1984. V. 106. P. 7861 7867.
- 163. Lebela, H. Diazo reagents in copper(I)-catalyzed olefination of aldehydes / H. Lebela, M. Davia // Adv. Synth. Catal. 2008. V. 350. P. 2352 2358.
- 164. Kang, Y. Copper-catalyzed TEMPO addition to propargyl alcohols for the synthesis of vinylic alkoxyamines / Y. Kang, Y. Choi, H. Jang // Org. Lett. – 2014. – V. 16. – P. 4842 – 4845.
- 165. Asikainen, M. An SN20 displacement approach to allenyl acetates / M. Asikainen, W. Lewis, A. Blake, S. Woodward // Tetrahedron Letters. 2010.
 V. 51, №49. P. 6454 6456.
- 166. Kelly, C. Access to nitriles from aldehydes mediated by an oxoammonium salt /
 C. Kelly, K. Lambert, M. Mercadante, J. Ovian, W. Bailey, N. Leadbeater //
 Angew. Chem. Int. Ed. 2015. V. 54. P. 1 6.
- 167. Tietze, L. Novel strategies for the synthesis of anthrapyran antibiotics: discovery of a new antitumor agent and total synthesis of (S)-espicufolin / L. Tietze, K. Gericke, R. Singidi, I. Schuberth // Org. Biomol. Chem. 2007. V. 5. P. 1191 1200.
- 168. Albert, B. Total syntheses, fragmentation studies, and antitumor/ antiproliferative activities of FR901464 and its low picomolar analogue / B. Albert, A. Sivaramakrishnan, T. Naka, N. Czaicki, K. Koide // J. Am. Chem. Soc. 2007. –V. 129, №9. P. 2648-2659.
- Bonini, C. A concise and efficient stereoselective synthesis of the C1–C11 fragment of macrolactin A / C. Bonini, L. Chiummiento, V. Videtta, F. Colobert, G. Solladié // 2006. V. Synlett, №15. P. 2427 24301.
- 170. Kudoh, T. Concise synthesis of arylnaphthalene lignans by regioselective intramolecular anionic Diels–Alder reactions of 1,7-diaryl-1,6-diynes / T. Kudoh, A. Shishidoa, K. Ikedaa, S. Saito, T. Ishikawa // Synlett. 2013. V. 24. P. 1509 1512.

- 171. Heather Lima M. Total Synthesis of 70-Desmethylkealiiquinone / M. Heather Lima, R.S., Muhammed Yousufuddin, and Carl J. Lovely // Org. Lett. 2012. V. 14, №9. P. 2274 2277.
- 172. Liu, J. Aerobic oxidation of propargyl alcohol: a convenient method for the synthesis of propiolaldehyde / J. Liu, S. Ma // Synthesis. 2013. V. 45, №6. P. 1624 1626.
- 173. Park, S. 3,5-Disubstituted 6H-pyrrolo[1,2-c][1,2,3]triazoles from Morita–Baylis– Hillman adducts of propargyl aldehydes / S. Park, S. Ahn, K. Lee // Tetrahedron. – 2010. – V. 66. – P. 3490 – 3498.
- 174. Lee, Y. Asymmetric one-pot synthesis of 1,4-dihydroquinolines via an organocatalytic aza-Michael/Michael cascade strategy advanced synthesis and catalysis / Y. Lee, S. Heo, S. Kim // 2015. 2015. V. 357, №7. P. 1545 1550.
- 175. Nowak-Krol, A. Synthesis of trans-A2B2-porphyrins bearing phenylethynyl substituents / A. Nowak-Krol, B. Koszarna, S. Yoo, J. Chrominski, M. We-czawski, C. Lee, D. Gryko // Org. Chem. 2011. V. 76. P. 2627 2634.
- 176. Nowak-Kr, A. An efficient synthesis of porphyrins with different meso substituents that avoids scrambling in aqueous media / A. Nowak-Kr, R. Plamont, G. Canard, J. Edzang, D. Gryko, T. Balaban // Chem. Eur. J. – 2014. – V. 20. – P. 1 – 12.
- 177. Plater, M. Metallated porphyrins containing lead (II0, copper (II) or zinc (II) / M. Plater, S. Aiken, G. Bourhill // Tetrahedron. 2002. V. 58. P. 2415 2422.
- Kocsis, L. A thermal dehydrogenative Diels_Alder reaction of styrenes for the concise synthesis of functionalized naphthalenes / L. Kocsis, E. Benedetti, K. Brummond // Org. Lett. 2012. V. 14, №17. P. 4430 4433.
- 179. Kocsis, L. Cyclopenta[b]naphthalene cyanoacrylate dyes:synthesis and evaluation as fluorescent molecular rotors / L. Kocsis, K. Elbel, B. Hardigree,

K. Brummond, M. Haidekker, E. Theodorakis // Org. Biomol. Chem. – 2015. –
V. 3, №10. – P. 2965 – 2973.

- 180. Гоцко, М. Д. Кросс-сочетание пирролов с галопропиолальдегидами в среде твердых Al₂O₃ и K₂CO₃ / М. Д. Гоцко, Д. Н. Томилин, Л. Н. Собенина, Б. А. Трофимов // Тезисы докладов Кластера конференций по органической химии: "ОргХим 2016". – Санкт-Петербург (пос. Репино), Россия, 2016. – с. 309.
- 181. Welch, J. Tetrahedron report number 221 : advances in the preparation of biologically active organofluorine compounds / J. Welch // Tetrahedron. 1987.
 V. 43. P. 3123 3197.
- 182. Costin, D. Trifluridine therapy in herpetic in keratitis / D. Costin, M. Dogaru,
 A. Popa, I. Cijevschi // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2004. V. 108,
 №2. P. 409 412.
- 183. Tang, L. Trifluoperazine, an orally available clinically used drug, disrupts opioid antinociceptive tolerance / L. Tang, P. Shukla, Z. Wang // Neuroscience Lett. – 2006. – V. 397. – P. 1 – 4.
- 184. Baumann, M. An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals / M. Baumann, I. Baxendale, S. Ley, N. Nikbin // Beilstein J. Org. Chem. – 2011. – V. 7. – P. 442 – 495.
- 185. Purser, S. Fluorine in medicinal chemistry / S. Purser, P. Moore, S. Swallow,
 V. Gouverneur // Chemical Society Reviews. 2008. V. 37. P. 320 330.
- 186. Gouverneur, V. Fluorine in pharmaceutical and medicinal chemistry / K. Müller.
 London: Imperial College Press, 2012. 572 p.
- 187. Baumann, M. An overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles / M. Baumann, Y. Baxendale // Beilstein J. Org. Chem. – 2013. – V. 9. – P. 2265 – 2319.
- 188. Wang, J. Fluorine in pharmaceutical industry: fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001–2011) / J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. Aceña, C. del Pozo, A. Sorochinsky, S. Fustero, V. Soloshonok, H. Liu // Chemical Reviews. – 2014. – V. 114 – P. 2432 – 2506.

- 189. Rulev, A. Yu. Unsaturated polyfluoroalkyl ketones in the synthesis of nitrogenbearing heterocycles / A. Yu. Rulev, A. R. Romanov // RSC Advances. – 2016. – V. 6. – P. 1984 – 1998.
- 190. Nenajdenko, V. G. Preparation of α,β-unsaturated trifluoromethylketones and their application in the synthesis of heterocycles / V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova // Arkivoc. 2011. P. 246 328.
- 191. Druzhinin, S. V. Recent advances in the chemistry of α,β-unsaturated trifluoromethylketones / S. V. Druzhinin, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko // Tetrahedron. 2007. V. 63. P. 7753 7808.
- 192. Nenaidenko, V. G. A novel efficient synthesis of heteroaryl substituted α,β-unsaturated trifluoromethyl ketones / V. G. Nenaidenko, A. L. Krasovskii, M. V. Lebedev, E. S. Balenkova // Synlett. 1997. P. 1349 1350.
- 193. Nenajdenko, V. G. Synthesis and stereochemistry of trifluoromethyl-containing isoxazolidines / V. G. Nenajdenko, A. V. Sanin, O. L. Tok, E. S. Balenkova // Chem. Heterocycl. Comp. – 1999. – V. 35. – P. 348 – 357.
- 194. Санин, А. В. Синтез гетарилзамещенных трифторметилсодержащих енонов
 / А. В. Санин, В. Г. Ненайденко, Е. С. Баленкова // ЖОрХ. 1999. Т. 35,
 №5. С. 735 738.
- 195. Tomilin, D. N. N-Vinyl-2-(trifluoroacetylethynyl)pyrroles and E-2-(1-bromo-2-trifluoroacetylethenyl)pyrroles: cross-coupling vs. addition during CH-functionalization of pyrroles with bromotrifluoroacetylacetylene in solid Al₂O₃ medium. H-bonding control / D. N. Tomilin, M. D. Gotsko, L. N. Sobenina, I. A. Ushakov, A. V. Afonin, D. Yu. Soshnikov, A. B. Trofimov, A. B. Koldobsky, B. A. Trofimov // Journal of Fluorine Chemistry. 2016. V. 186. P. 1 6.
- 196. Davies, H. C-H Functionalization: collaborative methods to redefine chemical logic / H. Davies, D. Morton // Angew. Chem. Int. Edit. 2014. V. 53, №39. P. 10256 10258.

- 197. Desiraju, G. The C-H…O hydrogen bond: structural implications and supramolecular design / G. Desiraju // Acc. Chem. Res. – 1996. – V. 29. – P. 441 – 449.
- 198. Gurevich, P. Phosphorus-containing derivatives of indole and pyrrole / P. Gurevich, V. Yaroshevskaya // Chem. Heterocycl. Comp. 2000. V. 36, №12. P. 1361 1401.
- 199. Huang, W. Studies on organophosphorus compounds. Part 96. Nucleophilicity of the isocyano carbon atom in diethyl isocyanomethylphosphonate. First generation of a phosphorylated nitrile ylide and new syntheses of pyrrolinephosphonates and pyrrolephosphonates / W. Huang,Y. Zhang, C. Yuan // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 – 1996. – P. 1893 – 1895.
- 200. Kim, S. An expedient synthesis of pyrrole-2-phosphonates via direct oxidative phosphorylation and γ-hydroxy-γ-butyrolactams from pyrroles / S. Kim, K. Kim, J. Lim, J. Kim // Tetrahedron Lett. 2014. V. 55, №2. P. 531 534.
- 201. Loc Santos, J. Reactions of conjugate phosphinyl- and phosphonyl-nitroso alkenes with enamines. Preparation of N-hydroxypyrrole derivatives / J. Loc Santos, R. Ignacio, D. Aparicio, F. Palacios, J. Ezpeleta // J. Org. Chem. – 2009. – V. 74. – P. 3444 – 3448.
- 202. Maghsoodlou, M. Synthesis of pyrrole phosphonate esters: emphasis on pyrrole NH acids and dialkylacetylenic esters substitution / M. Maghsoodlou, F. Rostami Charati, K. Habibi, M. Sayed, M. Khosroshahrodi, M. Makha // Iran. J. Chem. Chem. Eng. – 2008. – V. 27. – P. 105 – 113.
- 203. Meng, J. Construction of 1*H*-pyrrol-2-ylphosphonates via [3+2] cycloaddition of phosphate azomethine ylides with ynones / J. Meng, D. Wu, Y. Shi, X. Yu, W. Deng // Tetrahedron. 2015. V. 71. P. 1074 1079.
- 204. Mu, X. Manganese(III) acetate promoted regioselective phosphonation of heteroaryl compounds / X. Mu, J. Zou, Q. Qian, W. Zhang // Org. Lett. – 2006. – V. 8, №23. – P. 5291 – 5293.
- 205. Palacios, F. Aza-Wittig reaction of N-phosphorylalkyl phosphazenes with carbonyl compounds and phenylisocyanate. Synthesis of 4-amino-3-phosphoryl-

2-azadienes and pyrazine-phosphonates / F. Palacios, A. de Retana, E. de Marigorta, M. Rodriguez, J. Pagalday // Tetrahedron – 2003. – V. 59, №15. – P. 2617 – 2623.

- 206. Palacios, F. Selective synthesis of substituted pyrrole-2-phosphine oxides and phosphonates from 2H-azirines and enolates from acetyl acetates and malonates / F. Palacios, A. de Retana, A. del Burgo // J. Org. Chem. 2011. V. 76. P. 9472-9477.
- 207. Van der Jeught, S. Direct phosphonylation of aromatic azaheterocycles /
 S. Van der Jeught, C. Stevens // Chem. Rev. 2009. V. 109, №6. P. 2672 –
 2702.
- 208. Xiang, C. Coupling reactions of heteroarenes with phosphites under silver catalysis / C. Xiang, Y. Bian, X. Mao, Z. Huang // J. Org. Chem. 2012. V. 77, №17. P. 7706 7710.
- 209. Yuan, C. Studies on organophosphorus compounds. 71. A new and facile synthesis of 3,4-disubstituted 2-pyrrolephosphonates / C. Yuan, W. Huang // Synthesis. 1993, №5. P. 473 475.
- 210. Дидковский, Н. Г. Хлорацетиленфосфонаты и ацетилендифосфонаты в реакциях с классическими СН-кислотами: диссертация на соискание степени кандидата химических наук: 02.00.03. – Санкт-Петербург, 2007. – 103 с.
- 211. Chen, C. Tamiphosphor monoesters as effective anti-influenza agents / C. Chen,
 T. Lin, S. Wang, J. Shie, K. Tsai, Y. Cheng, J. Jan, C. Lin, J. Fang, C. Wong //
 Eur. J. Med. Chem. 2014. V. 8. P. 106 118.
- 212. Lo, Y. A short synthetic pathway via three-component coupling reaction to tamiphosphor possessing anti-influenza activity / Y. Lo, J. Fang // Tetrahedron. – 2015. – V. 71. – P. 266 – 270.
- 213. Shie, J. A practical synthesis of zanamivir phosphonate congeners with potent antiinfluenza activity / J. Shie, J. Fang, P. Lai, W. Wen, S. Wang, Y. Cheng, K. Tsai, A. Yang, C. Wong // J. Am. Chem. Soc. 2011. V. 133. P. 17959 17965.

- 214. Głowacka, I. Design, synthesis, antiviral and cytostatic activity of ω-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)(polyhydroxy)alkylphosphonates as acyclic nucleotide analogues /
 I. Głowacka, J. Balzarini, G. Andrei, R. Snoeck, D. Schols, D. Piotrowska //
 Bioorg. Med. Chem. 2014. V. 22. P. 3629 3641.
- 215. Liu, D. Coercing bisphosphonates to kill cancer cells with nanoscale coordination polymers / D. Liu, S. Kramer, R. Huxford-Phillips, S. Wang, J. Della Rocca, W. Lin // Chem. Commun. 2012. V. 48. P. 2668 2670.
- 216. Grif, K. In vitro activity of fosfomycin in combination with various antistaphylococcal substances / K. Grif, M. Dierich, K. Pfaller, P. Miglioli, F. Allerberger // Antimicrob. Chemother. – 2001. – V. 48. – P. 209 – 217.
- 217. Centrone, C. Synthesis and antituberculosis activity of C-phosphonate analogues of decaprenolphosphoarabinose, a key intermediate in the biosynthesis of mycobacterial arabinogalactan and lipoarabinomannan / C. Centrone, T. Lowary // J. Org. Chem. – 2002. – V. 67. – P. 8862 – 8870.
- 218. Deng, L. Inhibition of 1-deoxy-d-xylulose-5-phosphate reductoisomerase by lipophilic phosphonates: SAR, QSAR, and crystallographic studies / L. Deng, J. Diao, P. Chen, V. Pujari, Y. Yao, G. Cheng, D. Crick, B. Venkataram Prasad, Y. Song // J. Med. Chem. 2011. V. 54. P. 4721 4734.
- 219. Pakhomova, S. Structural and biochemical insights into the mechanism of fosfomycin phosphorylation by fosfomycin resistance kinase fomA / S. Pakhomova, S. Bartlett, P. Doerner, M. Newcomer // Biochem. 2011. V. 50. P. 6909 6919.
- 220. Prasad, G. Synthesis and antibacterial activity of new aryl/alkyl phosphonates via Michaelis-Arbuzov rearrangement / G. Prasad, M. Manjunath, K. Kishore Kumar Reddy, O. Vijaya Sarathi Reddy, C. Suresh Reddy // Arkivoc. – 2006. – P. 128 – 135.
- 221. Schmidt, B. Stereoselective synthesis of dienyl phosphonates via extended tethered ring-closing metathesis / B. Schmidt, O. Kunz // Org. Lett. – 2013. –V. 15. – P. 4470 – 4473.

- 222. Sauveur, F. Access to optically active 2-aminopropylphosphonic acid / F. Sauveur, N. Collignon, A. Guy, P. Savignac // Phosphor. Sulfur, Rel. Elements. 1983. V. 14, №3. P. 341 346.
- 223. Xiang, J. Synthesis of β-ketophosphonates via AgNO₃-catalyzed hydration of alkynylphosphonates: a rate-enhancement effect of methanol / J. Xiang, N. Yi, R. Wang, L. Lu, H. Zou, Y. Pan, W. He // Tetrahedron. 2015. V. 71, №4. P. 694 699.
- 224. Savignac Savignac, P., B. Iorga Modern phosphonate chemistry / B. Iorga. –
 Boca Raton: CRC Press, 2003. 552 p.
- 225. Ruder, S. Cycloaddition of enamines with alkynylphosphonates. A route to functionalized medium sized rings / S. Ruder, B. Norwaod // Tetrahedron Lett. 1994. V. 35. P. 3473 3476.
- 226. Панарина, А. Е. Катализируемое Cu(I)Cl присоединение трет-бутиламина к алкиндиэтилфосфонатам / А. Е. Панарина, А. В. Догадина, Б. И. Ионин // ЖОХ. – 2001. – Т. 71, №1. – С. 161 – 162.
- 227. Хусаинова, Н. Г. Взаимодействие винилалленилфосфонатов с диалкилтиофосфорными кислотами и их солями / Н. Г. Хусаинова, И. Я. Сиппель, Е. А. Бердников, А. И. Пудовик // ЖОХ. 1991. Т. 61, №11. С. 2460 2465.
- 228. Diziere, R. A new simple method for the synthesis of 1-alkynylphosphonates using (EtO)₂P(O)CCl₃ as precursor / R. Diziere, P. Savignac // Tetrahedron Lett. 1996. V. 37, №11. P. 1863 1866.
- 229. Gotsko, M. D. Topochemical mechanoactivated phosphonylethynylation of pyrroles with chloroethynylphosphonates on solid Al₂O₃ or K₂CO₃ media / M. D. Gotsko, L. N. Sobenina, D. N. Tomilin, I. A. Ushakov, A. V. Dogadina, A. B. Trofimov // Tetrahedron Lett. 2015. V. 56. P. 4657 4660.
- 230. Гарибина, В. А. Фосфорсодержащие инамины / В. А. Гарибина,
 А. В. Догадина, Б. И. Ионин, А. А. Петров // ЖОХ. 1979. Т. 71, №10. С.
 2385 2386.

- 231. Петров, Э. С. Равновесная NH-кислотность органических соединений /
 Э. С. Петров // Успехи химии. 1983. Т. 52, №12. С. 1974 1992.
- 232. Догадина, А. В. Новые реакции хлорэтинилфосфонатов / А. В. Догадина,
 Н. И. Свинцицкая // ЖОХ. 2015. Т. 85, №2. С. 177 184.
- 233. Rowley, M. 5-(4-Chlorophenyl)-4-methyl-3-(1-(2- phenylethyl)piperidin-4-yl)isoxazole: a potent, selective antagonist at human cloned dopamine D4 receptors / M. Rowley, H. Broughton, I. Collins, R. Baker, F. Emms, R. Marwood, S. Patel, C. Ragan // J. Med. Chem. 1996. V. 39. P. 1943 1945.
- 234. Frolund, B. Novel class of potent 4-arylalkyl substituted 3-isoxazolol GABA_A antagonists: synthesis, pharmacology, and molecular modeling / B. Frolund, A. Jorgensen, L. Tagmose, T. Stensbol, H. Vestergaard, C. Engblom, U. Kristiansen, C. Sanchez, P. Krogsgaard-Larsen, T. Liljefors // J. Med. Chem. Res. 2002. V. 45. P. 2454 2468.
- 235. Talley, J. 5 Selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (COT-2) / J. Talley // J. Prog. Med. Chem. 1999. V. 13. P. 201 234.
- 236. Talley, J. 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]- benzenesulfonamide, Valdecoxib: a potent and selective inhibitor of COX-2 / J. Talley, D. Brown, J. Carter, M. Graneto, C. Koboldt, J. Masferrer, W. Perkins, R. Rogers, A. Shaffer, Y. Zhang, B. Zweifel, K. Seibert // J. Med. Chem. 2000. V. 43. P. 775 777.
- 237. Kulchitsky, V. Cytotoxic effects of chemotherapeutic drugs and heterocyclic compounds at application on the cells of primary culture of neuroepithelium tumors / V. Kulchitsky, V. Potkin, Y. Zubenko, A. Chernov, M. Talabaev, Y. Demidchik, S. Petkevich, V. Kazbanov, T. Gurinovich, M. Roeva, D. Grigoriev, A. Kletskov, V. Kalunov // Med. Chem. 2012. V. 8. P. 22 32.
- 238. Loh, B. Inhibition of HIV-1 replication by isoxazolidine and isoxazole sulfonamides / B. Loh, L. Vozzolo, B. Mok, C. Lee, R. Fitzmaurice, S. Caddick, A. Fassati // Chem. Biol. Drug Des. 2010. V. 75. P. 461 474.

- 239. Daidone, G. Synthesis and pharmacological activities of novel 3-(isoxazol-3-yl)-quinazolin-4(3H)-one derivatives / G. Daidone, D. Raffa, B. Maggio, F. Plescia, V. Cutuli, N. Mangano, A. Caruso // Arch. Pharm. Med. Chem. 1999. V. 332. P. 50 54.
- 240. Giovannoni, M. [(3-Chlorophenyl)piperazinylpropyl]pyridazinones and analogues as potent antinociceptive agents / M. Giovannoni, C. Vergelli, C. Ghelardini, N. Galeotti, A. Bartolini, V. Kal Piaz // J. Med. Chem. 2003. V. 46. P. 1055 1059.
- 241. Jayashankar, B. Synthesis and pharmacological evaluation of 1,3,4-oxadiazole bearing bis(heterocycle) derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents / B. Jayashankar, K. Rai, N. Baskaran, H. Sathish // Eur. J. Med. Chem. 2009. V. 44, №10. P. 3898 3902.
- 242. Li, W. Synthesis and biological evaluation of N-heterocyclic indolyl glyoxylamides as orally active anticancer agents / W. Li, D. Hwang, C. Chen, C. Shen, C. Huang, T. Chen, C. Lin, Y. Chang, Y. Chang, Y. Lo, H. Tseng, C. Lin, J. Song, H. Chen, S. Chen, S. Wu, C. Chen // J. Med. Chem. 2003. V. 46. P. 1706 1715.
- 243. Kamal, A. Design, synthesis and biological evaluation of 3,5-diarylisoxazoline/isoxazole-pyrrolobenzodiazepine conjugates as potential anticancer agents / A. Kamal, J. Reddy, M. Ramaiah, D. Dastagiri, E. Bharathi, M. Azhar, F. Sultana, S. Pushpavalli, M. Pal-Bhadra, A. Juvekar, S. Sen, S. Zingde // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V. 45. – P. 3924 – 3937.
- 244. Ravi, S. Synthesis and antimicrobial studies of novel methylene bridged benzisoxazolyl imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives / S. Ravi, S. Nitinkumar, R. Ravindra, M. Imtiyaz, R. Lamani, N. Shetty, R. Kamble, I. Khazi // Eur. J. Med. Chem. 2009. V. 44. P. 2828 2833.
- 245. Kini, S. Synthesis, antitubercular activity and docking study of novel cyclic azole substituted diphenyl ether derivatives / S. Kini, A. Bhat, B. Bryant, J. Williamson, F. Dayan // Eur. J. Med. Chem. 2009. V. 44, №2. P. 492 500.

- 246. Santos, M. Reaction of naphthoquinones with substituted nitromethanes. Facile synthesis and antifungal activity of naphtho[2,3-d]isoxazole-4,9-diones / M. Santos, N. Faria, J. Iley, S. Coles, M. Hursthouse, M. Martins, R. Moreira // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010. V. 20. P. 193 195.
- 247. Mazzei, M. Synthesis of new 3,5-disubstituted isoxazoles with specific anti-group B rhinovirus activity in vitro / M. Mazzei, A. Balbil, E. Sottofattoril, R. Garzogliol, A. Montis, S. Corrias, P. Colla // Eur. J. Med. Chem. 1993. V. 28. P. 669 674.
- 248. Barcelo, M. Synthesis and binding affinity of new pyrazole and isoxazole derivatives as potential atypical antipsychotics / M. Barcelo, E. Ravina, C. Masaguer, E. Domhnguez, F. Areias, J. Brea, M. Loza // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007. V. 17, №17. P. 4873 4877.
- 249. Kumar, A. Design and synthesis of 3,5-diarylisoxazole derivatives as novel class of anti-hyperglycemic and lipid lowering agents / A. Kumar, R. Maurya, S. Sharma, P. Ahmad, A. Singh, A. Tamrakar, A. Srivastava // Bioorg. Med. Chem. 2009. V. 17. P. 5285 5292.
- 250. Kochetkov, N. K. Recent developments in isoxazole chemistry / N. K. Kochetkov, S. D. Sokolov // Adv. Heterocycl. Chem. – 1963. – V. 2. – P. 365 – 422.
- 251. Sutherland, R. Flucloxacillin, a new isoxazolyl penicillin, compared with oxacillin, cloxacillin, and dicloxacillin / R. Sutherland, E. Croydon, N. Rolinson // Br. Med. J. 1970. V. 4. P. 455 460.
- 252. Fagervall, I. Inhibition of mono amine oxidase in monoaminergic neurones in the rat brain by irreversible inhibitors / I. Fagervall, S. Ross // Biochem. Pharm. 1986. V. 35. P. 1381 1387.
- 253. Loev, B. Synthesis of compounds related to muscimol (pantherine, agarin) / B. Loev, J. Wilson, M. Goodman // J. Med. Chem. 1970. V. 13. P. 738 741.
- 254. Tontini, A. Synthesis of 1-(isoxazol-3-yl)triazene derivatives. Antimetastatic activity of 3,3-dimethyl-1-(5-methylisoxazol-3-yl)triazene / A. Tontini,

G. Diamantini, C. Balsamini, G. Tarzia, L. Perissini, V. Rapozzi // Eur. J. Med. Chem. – 1996. – V. 31. – P. 735 – 740.

- 255. Demers, J. Selective inhibitors of protein kinase C in a model of graft-vs-host discase / J. Demers, W. Hageman, S. Johnson, D. Klaubert, R. Look, J. Moore // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1994. V. 4. P. 2451 2456.
- 256. Patent № WO 2010135360 A. 18.05.2009. Behnke, M., A. Castro, L. Chan, C. Evans, L. Grenier, M. Grogan, Y. Leblanc, T. Liu, S. Peluso, D. Snyder. Isoxazolines as inhibitors of fatty acid amide hydrolase.
- 257. Patent № WO2008000469 A3. 01.03.2008. De Micheli, C., M. De Amici,
 C. Dallanoce, F. Clementi, C. Gotti. Nicotinic agonists selective for the α7 receptor subtype, the process for the preparation thereof and pharmaceutical compositions therefrom.
- 258. Rane, R. Synthesis and evaluation of novel marine bromopyrrole alkaloid-based hybrids as anticancer agents / R. Rane, N. Sahu, S. Gutte, A. Mahajan, C. Shah, P. Bangalore // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – V. 63. – P. 793 – 799.
- 259. Joseph, M. Synthesis and antimicrobial activity of indole isoxazolines and isoxazole derivatives / M. Joseph, R. Totagi, L. Basanagoudar // Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem. – 2004. – V. 43B. – P. 964 – 970.
- 260. Panda, S. Synthesis, antiinflammatory and antibacterial activity of novel indolylisoxazoles / S. Panda, P. Chowdary, B. Jayashree // Indian J. Pharm. Sci. – 2009. – V. 71. – P. 684 – 687.
- 261. Melo, P. Recent advances on the synthesis and reactivity of isoxazoles / P. Melo,
 M. Teresa // Curr. Org. Chem. 2005. V. 9, №34. P. 925 958.
- 262. Adlington, R. The synthesis of novel heterocyclic substituted a-amino acids; further exploitation of a-amino acid alkynyl ketones / R. Adlington, J. Baldwin, D. Catterick, G. Pritchard, L. Tang // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 2000. P. 303 305.
- 263. Adlington, R. The synthesis of novel heterocyclic substituted a-amino acids; further exploitation of a-amino acid alkynyl ketones as reactive substrates /

R. Adlington, J. Baldwin, D. Catterick, G. Pritchard, L. Tang // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 – 2000. – P. 2311 – 2316.

- 264. Johnston, K. The conversion of some α-acetylenic ketones and the related αβdibromoketones into 3,5-diarylisoxazoles / K. Johnston, R. Shotter // J. Chem. Soc. C. – 1968. – P. 1774 – 1777.
- 265. Bannwarth, P. Synthesis of new difluoroalkyl propargylic ketones and their use for the preparation of fluorinated heterocycles / P. Bannwarth, D. Gree, R. Gree // Tetrahedron Lett. – 2010. – V. 51, №18. – P. 2413 – 2415.
- 266. Katritzky, A. R. Regioselective synthesis of polysubstituted pyrazoles and isoxazoles / A. R. Katritzky, M. Wang, S. Zhang, M. V. Voronkov, P. J. Steel // J. Org. Chem. – 2001. – V. 66. – P. 6787 – 6791.
- 267. Rosa, F. Reaction of β-dimethylaminovinyl ketones with hydroxylamine: A simple and useful method for synthesis of 3- and 5-substituted isoxazoles / F. Rosa, P. Machado, H. Bonacorso, N. Zanatta, M. Martins // J. Heterocycl. Chem. 2008. V. 45. P. 879 885.
- 268. Kidwai, M. K₂CO₃-mediated regioselective synthesis of isoxazoles and pyrazolines / M. Kidwai, S. Kukreja, R. Thakur // Lett. Org. Chem. 2006. V. 3, №2. P. 135 139.
- 269. Tang, S. Efficient and regioselective one-pot synthesis of 3-substituted and 3,5disubstituted isoxazoles / S. Tang, J. He, Y. Sun, L. He, X. She // Org. Lett. – 2009. – V. 11. – P. 3982 – 3985.
- 270. Grecian, S. Ruthenium-catalyzed cycloaddition of nitrile oxides and alkynes: practical synthesis of isoxazoles / S. Grecian, V. Fokin // Angew. Chem., Int. Ed. - 2008. - V. 47. - P. 8285 - 8287.
- 271. Himo, F. Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT Study predicts unprecedented reactivity and intermediates / F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. Sharpless, V. Fokin // J. Am. Chem. Soc. 2005. V. 127. P. 210 216.
- 272. Hansen, T. One-pot copper(I)-catalyzed synthesis of 3,5-disubstituted isoxazoles /
 T. Hansen, P. Wu, V. Fokin // J. Org. Chem. 2005. V. 70. P. 7761 7764.

- 273. Ahmed, M. One-pot construction of pyrazoles and isoxazoles with palladiumcatalyzed four-component coupling / M. Ahmed, K. Kobayashi, A. Mori // Org. Lett. - 2005. - V. 7. - P. 4487 - 4489.
- 274. Sobenina, L. N. From 4,5,6,7-tetrahydroindoles to 3- or 5-(4,5,6,7-tetrahydroindol-2-yl)isoxazoles in two steps: a regioselective switch between 3- and 5-isomer / L. N. Sobenina, D. N. Tomilin, M. D. Gotsko, I. A. Ushakov, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Tetrahedron. 2014. –V. 70. P. 5168 5174.
- 275. Гоцко, М. Д. Управляемое переключение циклизации 2-этинил-4,5,6,7тетрагидроиндолов с гидроксиламином: региоселективный синтез 3- или 5-(4,5,6,7-тетрагидроиндол-2-ил)изоксазолов / М. Д. Гоцко, Л. Н. Собенина, Д. Н. Томилин, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов // Третья Всероссийская научная конференция (с международным участием): "Успехи синтеза и комплексообразования". – Москва, Россия, 2014. – с. 144.
- 276. Xie, M. Facile regioselective synthesis of 5-hydroxy-4,5-dihydroisoxazoles from acetylenic ketones / M. Xie, M. Li, C. Liu, J. Zhang, C. Feng // J. Heterocycl. Chem. - 2012. - V. 49. - P. 1462 - 1465.
- 277. Perrone, M. Diarylheterocycle core ring features effect in selective COX-1 inhibition / M. Perrone, P. Vitale, P. Malerba, A. Altomare, R. Rizzi, A. Lavecchia, C. Di Giovanni, E. Novellino, A. Scilimati // J. Med.Chem. 2012. –V. 7. P. 629 641.
- 278. Sheldrick, G. M. SHELXS-97. Program for the refinement of crystal structures / G. M. Sheldrick // University of Göttingen, Germany. – 1997.
- 279. Poole, C. Electron spin resonance: a comprehensive treatise on experimental techniques / Poole, C. 1997. 810 p.
- 280. Smith, C. Palladium catalysed aryl amination reactions in supercritical carbon dioxide / C. Smith, M. Tsang, A. Holmes, R. Danheiser, J. Tester // Org. Biomol. Chem. - 2005. - V. 3. - P. 3767 - 3781.
- 281. Loader, C. Pyrrole chemistry part XX: synthesis of pyrrole acetals / C. Loader, H. Anderson // Synthesis. 1978, №4. P. 295 297.

- 282. Petrova, O. V. Synthesis of 5-trifluoroacetylpyrrole-2-carbaldehydes / O. V. Petrova, M. V. Markova, I. A. Ushakov, L. N. Sobenina, E. V. Tret'yakov, V. I. Ovcharenko, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Chem. Heterocycl. Comp. 2014. V. 50, №7. P. 941 945.
- 283. Leroy, J. A convenient procedure for the preparation of 3-bromopropiolic esters /
 J. Leroy // Synth. Commun. 1992. V. 22. P. 567 572.
- 284. Passiniemi, M. Asymmetric synthesis of pachastrissamine (Jaspine B) and its diastereomers viaη3-allylpalladium intermediates / M. Passiniemi, A. Koskinen // Org. Biomol. Chem. 2011, №9. P. 1774 1783.
- 285. Koldobskii, A. B. 1-Trifluoroacetyl-2-trimethylstannyl- and 1-trifluoroacetyl-2-bromoacetylenes as new dienophiles in the Diels–Alder reactions / A. B. Koldobskii, O. S. Shilova, V. N. Kalinin // Mendeleev Commun. 2001. V. 11, №3. P. 99 100.
- 286. Ионин, Б. И. Эфир ацетиленфосфиновой кислоты с диэтиламиногруппой у тройной связи / Б. И. Ионин, А. А. Петров // ЖОХ. – 1965. – Т. 35, №12. – С. 2255.