

На правах рукописи



**САЛИЙ
Иван Владимирович**

**АЦИЛЭТИНИЛПИРРОЛЫ КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ
СИНТЕЗА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АНСАМБЛЕЙ
ПО РЕАКЦИЯМ
С СН-КИСЛОТАМИ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Иркутск – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
науки

Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского
Сибирского отделения РАН

Научный руководитель

Гоцко Максим Дмитриевич

кандидат химических наук,
ИрИХ СО РАН

Официальные оппоненты:

Бобков Александр Сергеевич

кандидат химических наук, ФГБОУ ВО
«Иркутский государственный университет»,
доцент кафедры теоретической и прикладной
органической химии и полимеризационных
процессов химического факультета

Тихонов Алексей Яковлевич

доктор химических наук, доцент, ФГБУН
Новосибирский институт органической химии
им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения
Российской академии наук, главный научный
сотрудник лаборатории гетероциклических
соединений

Ведущая организация

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский
государственный технологический институт
(технический университет), Санкт-Петербург

Защита состоится 20 сентября 2022 года в 9:00 часов на заседании
диссертационного совета 24.1.165.01 на базе Иркутского института химии им. А. Е.
Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

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

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

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.х.н.

Арбузова Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Дизайн новых гетероциклических ансамблей, содержащих в своей структуре фрагменты, обладающие практически полезными свойствами, является одним из ключевых направлений в современной органической химии. Такие соединения могут с успехом применяться в синтезе лекарственных препаратов, в создании современных материалов для передовых технологий, а также для развития органического синтеза. Учитывая высокое биологическое значение пирролов, входящих в состав многих жизненно важных соединений, таких как хлорофилл, гемоглобин, витамин В₁₂, алкалоиды и т. п., синтез их ансамблей с различными гетероциклическими соединениями представляет особый интерес. Сочетание в одной молекуле пиррольного ядра с другими гетероциклическими системами может обеспечить новые практически полезные свойства, в частности, высокую фармакологическую активность.

Однако, несмотря на очевидную перспективность таких соединений, до сих пор не существует достаточно общей и простой методологии их получения с одновременным управляемым введением в них наиболее важных фармакологических заместителей.

В связи с этим создание новых подходов к синтезу гетероциклических ансамблей на основе пиррола является важной задачей органической химии. В этом отношении особое внимание привлекают методы, основанные на использовании реакций гетероциклизации ацилэтинилпирролов. Последние, благодаря открытию способа их получения кросс-сочетанием пирролов с электрофильными галогенацетиленами в среде твердых оксидов и солей металлов [B.A. Trofimov, Z.V. Stepanova, L.N. Sobenina, A.I. Mikhaleva, I.A. Ushakov, *Tetrahedron Lett.*, **2004** г., 45, 34, 6513–6516], стали легко доступными и уже широко использовались для синтеза пиррол-гетероциклических ансамблей на основе их реакции с N-нуклеофилами. Реакции ацилэтинилпирролов с другими нуклеофилами, в частности с C-нуклеофилами, оставались до настоящего времени неизученными.

Исследования проводились в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН по темам: «Развитие методологии органического и элементоорганического синтеза на базе новых атом-экономных, энергосберегающих и экологических реакций ацетилена и его производных (продуктов газо-, нефте- и углепереработки) с использованием суперосновных реагентов и катализаторов для дизайна прекурсоров лекарственных средств, высокотехнологичных материалов и инновационных продуктов малотоннажной химии» (Регистрационный номер: № АААА-А16-116112510005-7) и «Концептуально новые энерго- и ресурсосберегающие, атом-экономные и экобезопасные методы органического синтеза и фундаментальные химические реакции на основе ацетилена и других продуктов газо-, нефте- и углепереработки в интересах фармацевтики, медицинской химии, высоких технологий и оригинальных импортозамещающих малотоннажных производств» (Регистрационный номер: № 121021000199-6). Настоящая диссертационная работа выполнена также при государственной поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (№ 19-53-53008, 20-33-90187 «Аспиранты») и Российского научного фонда (№ 19-73-10063).

- **Цель работы** – разработка эффективных методов синтеза гетероциклических ансамблей на основе реакций ацилэтинилпирролов с СН-кислотами. Для достижения поставленной цели предполагалось решить следующие задачи:

- На основе реакции ацилэтинилпирролов с ацетонитрилом разработать эффективный подход к пирролил-пиридинам, установить влияние условий реакции на выход и соотношение целевых, побочных и промежуточных продуктов.
- Реализовать реакции ацилэтинилпирролов с метиленоактивными эфирами и амидами и на их основе разработать эффективные подходы к пирролилпиронам, пирролилпиридоном и дипирролам.
- Исследовать реакцию ацилэтинилпирролов с малононитрилом и установить влияние ее условий и строения исходных реагентов на природу образующихся гетероциклов.
- Изучить хемоселективность реакции ацилэтинилпирролов с тозилметилизотиоцианидом и найти условия селективного синтеза ее продуктов.

Научная новизна и практическая значимость работы.

Разработан общий метод получения гетероциклических ансамблей реакциями ацилэтинилпирролов с СН-кислотами, такими, как ацетонитрил, метиленоактивные эфиры и амиды, метиленоактивные нитрилы, диэтиламиноацетат.

На основе циклизации ацилэтинилпирролов с ацетонитрилом под действием металлического лития создан эффективный метод синтеза пирролилпиридинов. Выделены и охарактеризованы интермедиаты этой реакции – третичные ацетиленовые спирты, которые далее в системе Li/MeCN превращены в целевые ансамбли.

Выявлены закономерности и особенности реакции ацилэтинилпирролов с малононитрилом в системе KOH/MeCN, приводящей в зависимости от ее условий и строения исходных реагентов либо к аддуктам малононитрила по тройной связи ацилэтинилпирролов, либо продуктам их внутримолекулярной циклизации с участием NH-функции пиррольного кольца и нитрильной группы – аминопирролизинам, либо к пирролил-дицианоанилинам.

Показано, что реакция ацилэтинилпирролов с аминомалонатом в системе Cs₂CO₃/MeCN приводит либо к 2,3'-1*H*,1'*H*-бипирролам, либо к 2,3'-1*H*,2'*H*-бипирролам и пирролиламинопиранам. Экспериментально показано определяющее влияние заместителя у атома азота в пиррольном кольце на направление реакции.

Открыты неожиданные реакции ацилэтинилпирролов с тозилметилизотиоцианидом, приводящие, в зависимости от их условий, либо к 2-(2-ацил-1-тозилвинил)пирролам, либо к тозилпирролил-1,3-енинам.

В результате проведенных исследований получен широкий ряд новых гетероциклических ансамблей – пирролилпиридинов, пирролилпиранов, пирролиламинопиранов, пирролилпиридонов, пирролилдицианоанилинов, 1*H*,1'*H*-2,3'-бипирролов и 1*H*,2'*H*-2,3'-бипирролов. Разработаны эффективные методы синтеза пирролилвинилсульфонов и тозилпирролил-1,3-енинов.

Достоверность и надежность полученных результатов основана на использовании современных методик синтеза и анализа органических веществ с применением ЯМР спектроскопии на ядрах ¹H, ¹³C, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Личный вклад автора. Все изложенные в диссертации результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Соискатель самостоятельно

планировал, выполнял эксперименты, участвовал в интерпретации экспериментальных данных, в подготовке и написании публикаций.

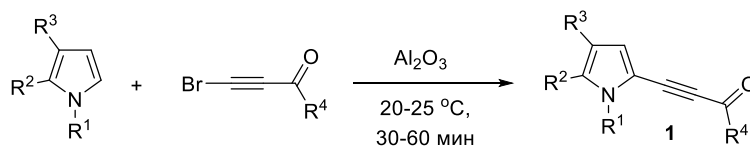
Апробация работы и публикации. Результаты работы были представлены на трех конференциях: Школа-конференция молодых ученых с международным участием «VI Научные чтения, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского», г. Иркутск, 2020 (устный доклад), XX Международная научно-практическая конференция им. профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке», г. Томск, 2019 (заочное участие), XXII Международная научно-практическая конференция имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке», г. Томск, 2021 (устный доклад). По материалам диссертационной работы опубликовано 5 статей (одна из них опубликована онлайн) и тезисы 3-х докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 236 страницах. Первая глава (литературный обзор) посвящена обобщению и анализу существующих подходов к реакциям активированных ацетиленов с СН-кислотами; результаты собственных исследований обсуждаются во второй главе; экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (290 наименований).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез исходных ацилэтинилпирролов

Необходимые для исследований 2-ацилэтинилпирролы **1** (50 соединений, включая 7 ранее неописанных) получены по открытой в Иркутском институте химии реакции кросс-сочетания пирролов с электрофильными галогенацетиленами в среде твердых оксидов или солей металлов [B.A. Trofimov, Z.V. Stepanova, L.N. Sobenina, A.I. Mikhaleva, I.A. Ushakov, *Tetrahedron Lett.*, **2004** г., 45, 34, 6513–6516].



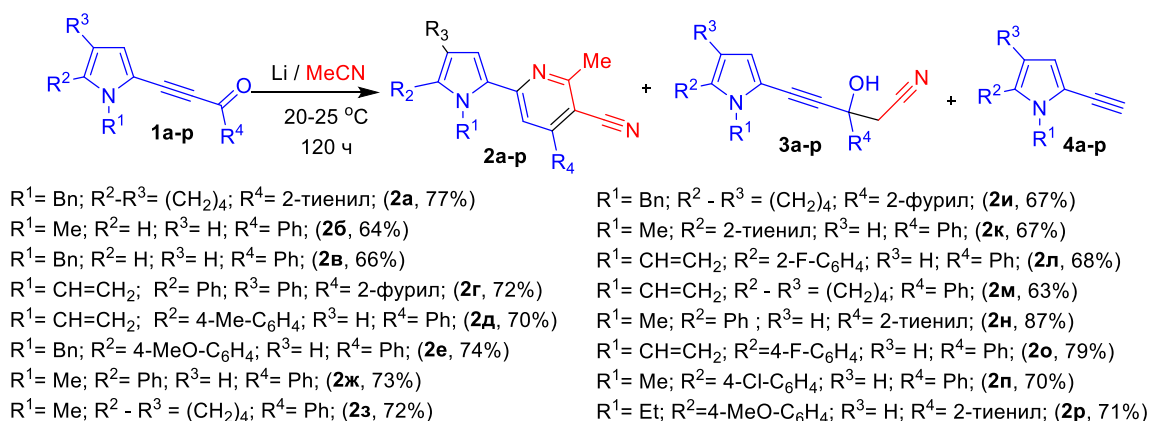
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, n\text{-октил}, \text{Bn}, \text{CH}=\text{CH}_2$; $\text{R}^2 = \text{Et}, n\text{-Pr}, n\text{-Bu}, \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$,

$4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-FC}_6\text{H}_4, 3\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-тиенил}$;

$\text{R}^3 = \text{H}, \text{Et}, n\text{-Pr}, \text{Ph}$; $\text{R}^2 - \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4$; $\text{R}^4 = \text{Ph}, 2\text{-фурил}, 2\text{-тиенил}$

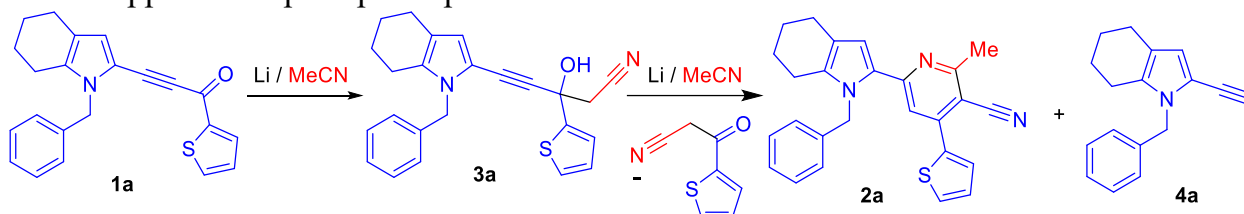
2. Реакции с ацетонитрилом

Ацилэтинилпирролы **1** реагируют с ацетонитрилом в мягких условиях в присутствии 2-х эквивалентов металлического лития с образованием пирролилпиридинов **2a-p** с хорошими выходами.

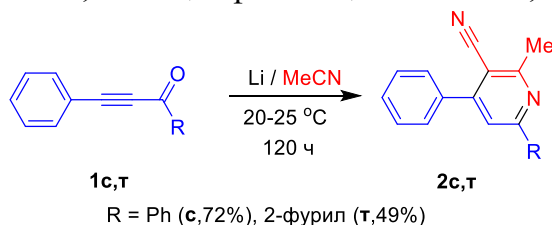


Реакция сопровождается образованием третичных ацетиленовых спиртов **3a-p** и этинилпирролов с терминальной тройной связью **4a-p**.

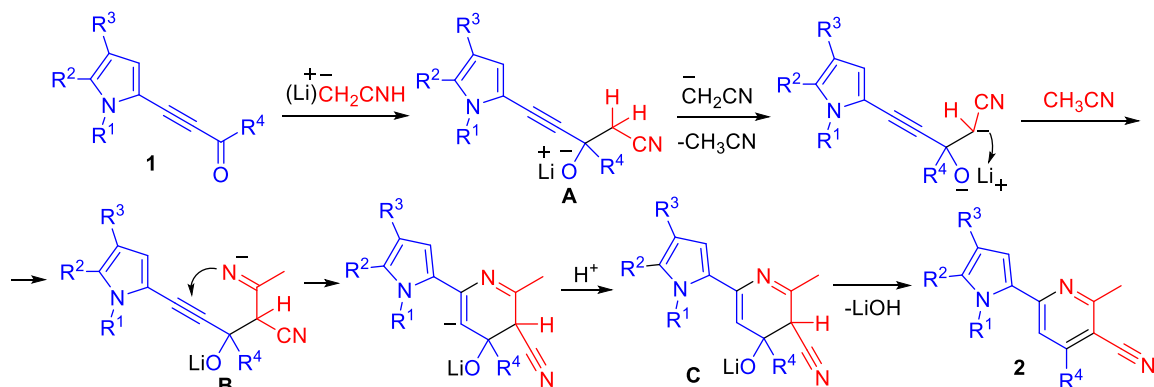
Как показано на примере 1-бензил-2-теноилэтинил-4,5,6,7-тетрагидроиндола **1a** ацетиленовые спирты **3** являются интермедиатами этой реакции: при обработке литием в ацетонитриле они подвергаются циклоприсоединению второй молекулы ацетонитрила и обратной реакции Фаворского, образуя смесь пиридинов **2** и этинилпирролов **4** примерно в равном соотношении.



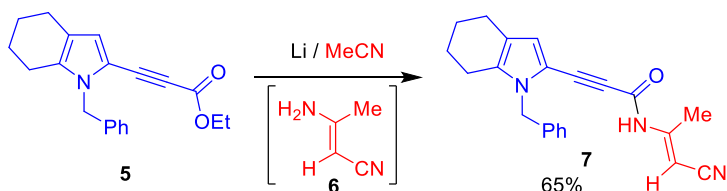
Реакция имеет общий характер – в нее вступают пирролы с алкильными, арильными, гетарильными и винильным заместителями. Общность ее подтверждена также синтезом пиридинов **2с,т** из ацилфенилацетиленов **1с,т** и ацетонитрила.



Сборка пирролилпиридинов **2** происходит, по-видимому, следующим образом. Сначала из ацетонитрила и лития генерируются $^-\text{CH}_2\text{CN}$ -анионы. Затем эти карбанионы присоединяются по карбонильной группе ацилэтинилпирролов **1** с образованием анионов **A**. Последние, после депротонирования активной метиленовой группы, атакуют вторую молекулу ацетонитрила, приводя к азот-центрированным анионам **B**. Внутримолекулярная циклизация этих анионов и отщепление гидроксида лития от гидроксидигидропиридинов **C** завершают этот процесс. Депротонирование метиленовой группы в интермедиатах **A**, вероятно, облегчается возможным хелатированием литиевого катиона кислород- и углерод-локализованными анионными центрами.



В случае пропиноата **5** вместо ожидаемого пирролилпиридина образуется иненамид **7**. Это происходит, вероятно, в результате амидирования сложноэфирной функции пропиноата **5** димером ацетонитрила – 3-аминобут-2-еннитрилом **6**.

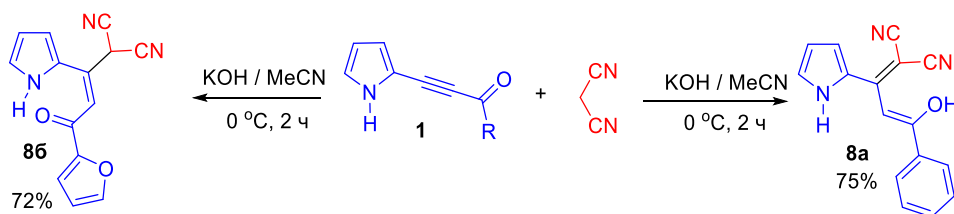


N-Незамещенные ацилэтинилпирролы не реагируют с MeCN ни в присутствии Li , ни в присутствии Na . Ни один из возможных продуктов в реакционных смесях не зафиксирован.

Таким образом, на основе циклизации ацилэтинилпирролов с ацетонитрилом под действием металлического лития разработан простой и эффективный метод синтеза пирролилпиридинов – перспективных строительных блоков для создания лекарственных препаратов, особенно противоопухолевых, и новых высокотехнологичных материалов.

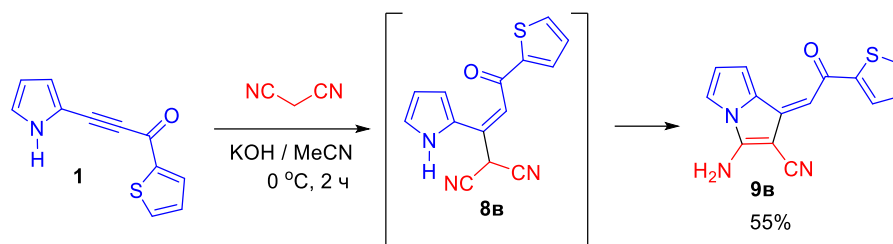
3. Реакции с малонитрилом

Реакция бензоил- и фуроилэтинилпирролов **1** ($\text{R} = \text{Ph}$, 2-фурил) с малонитрилом в системе KOH/MeCN при 0°C приводит к образованию аддуктов **8a,б**.

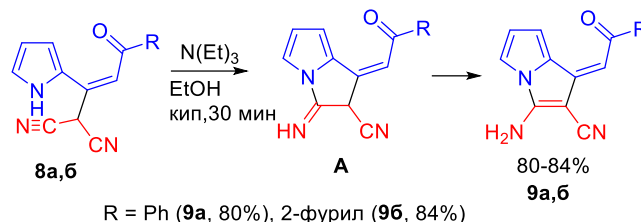


Аддукт **8a** образуется в енольной форме. Его строение надежно доказано методом ЯМР спектроскопии. Так, в спектре ЯМР ^1H присутствуют синглеты как OH (12.08 м.д.), так и NH -групп (8.36 м.д.), а в спектре ЯМР ^{13}C отсутствует сигнал от малонитрильного атома углерода в области 46.2 м.д., вместо него появляется сигнал углерода $=\text{C}(\text{CN})_2$ фрагмента в области 85.6 м.д.

В отличие от бензоил- и фуроилэтинилпирролов теноилэтинилпиррол **1** ($\text{R} = 2$ -тиенил) реагирует с малонитрилом, давая продукт внутримолекулярной циклизации аддукта **8в** – аминопирролизин **9в**.

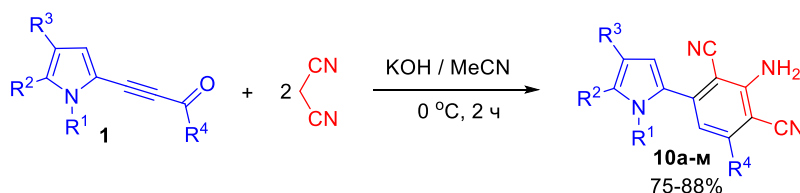


Внутримолекулярная циклизация аддуктов **8a,б** в аминопирролизины **9a,б** осуществлена при кипячении в этаноле в присутствии 1 экв. $N(Et)_3$.



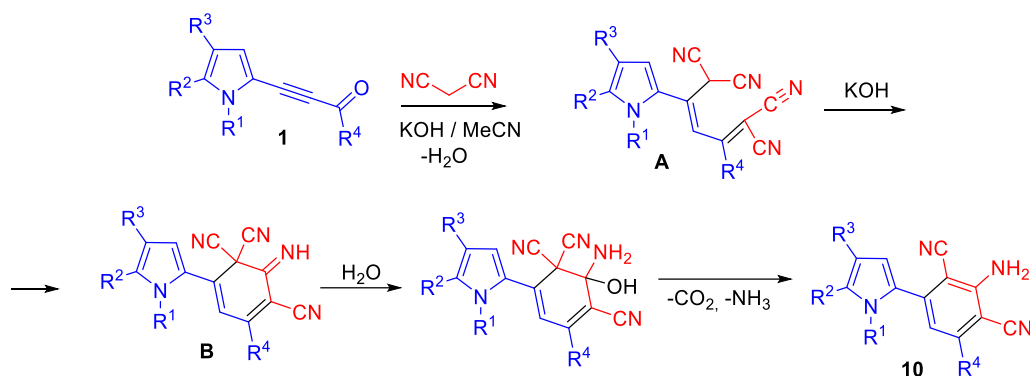
Циклизация аддуктов **8** в аминопирролизины **9**, вероятно, происходит в результате присоединения протона при NH-функции пиррольного кольца по нитрильной группе с образованием иминопирролизина **A** и изомеризации последнего.

Ацилэтинилпирролы с заместителями в α -положении пиррольного кольца реагируют в системе $KOH/MeCN$ с двухкратным мольным избытком малононитрила и KOH селективно, приводя к пиррол-дицианоанилиновым ансамблям **10a-м** с высокими выходами.



$R^1 = H; R^2 = n\text{-Pr}; R^3 = Et; R^4 = Ph$ (10a , 75%);	$R^1 = Bn; R^2 - R^3 = (CH_2)_4; R^4 = 2\text{-фурил}$ (10ж , 84%);
$R^1 = H; R^2 - R^3 = (CH_2)_4; R^4 = Ph$ (10б , 72%);	$R^1 = Bn; R^2 - R^3 = (CH_2)_4; R^4 = 2\text{-тиенил}$ (10з , 79%);
$R^1 = H; R^2 = Ph; R^3 = H; R^4 = Ph$ (10в , 84%);	$R^1 = Me; R^2 = Ph; R^3 = H; R^4 = 2\text{-фурил}$ (10и , 87%);
$R^1 = H; R^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4; R^3 = H; R^4 = Ph$ (10г , 80%);	$R^1 = Bn; R^2 = Ph; R^3 = H; R^4 = Ph$ (10к , 82%);
$R^1 = CH=CH_2; R^2 - R^3 = (CH_2)_4; R^4 = Ph$ (10д , 88%);	$R^1 = Bn; R^2 = Ph; R^3 = H; R^4 = 2\text{-фурил}$ (10л , 85%);
$R^1 = Bn; R^2 - R^3 = (CH_2)_4; R^4 = Ph$ (10е , 81%);	$R^1 = Bn; R^2 = Ph; R^3 = H; R^4 = 2\text{-тиенил}$ (10м , 88%);

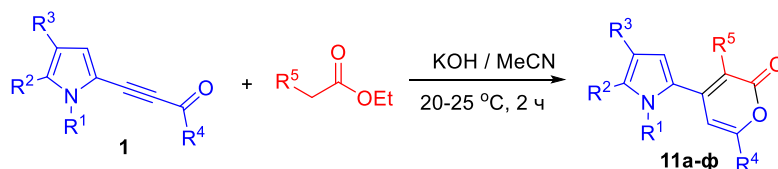
Образование пиррол-дицианоанилинов **10**, по-видимому, начинается с присоединения малононитрила по тройной связи и карбонильной группе ацилэтинилпирролов **1**. Далее происходит циклизация диаддуктов **A** в иминодигидробензолы **B**, гидратация иминогруппы в последних и отщепление изоциановой кислоты (в присутствии воды разлагается на CO_2 и аммиак). Подобная схема была предложена для синтеза дицианоанилинов из арилароилалкинов и малононитрила [C. Yi, C. Blum, S. X. Liu, G. Frei, A. Neels, P. Renaud, S. Leutwyler, S. Decurtins, *J. Org. Chem.*, **2008** г., 73, 9, 3596–3599; J. He, Z. Li, *J. Org. Chem.*, **2019** г., 4, 19, 5732–5734].



Таким образом, реакции ацилэтинилпирролов с малононитрилом протекают неоднозначно и приводят, в зависимости от условий и строения исходных реагентов, либо к аддуктам малононитрила по тройной связи ацилэтинилпирролов **8**, либо продуктам их внутримолекулярной циклизации с участием NH-функции пиррольного кольца и нитрильной группы – аминопирролизинам **9**, либо (при наличии заместителя в α -положении пиррольного кольца ацилэтинилпирролов) к пирролилдацианоанилинам **10** (когда атака малононитрила осуществляется как по тройной связи, так и по карбонильной группе ацилэтинилпирролов).

4. Реакции с метиленоактивными эфирами

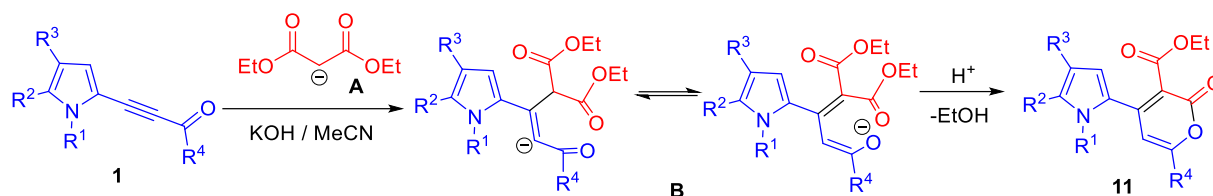
Ацилэтинилпирролы **1** в системе KOH/MeCN реагируют с метиленоактивными эфирами, такими как малоновый эфир, этилацетоацетат и этилцианоацетат, образуя с высокими выходами пиррол-пироновые ансамбли со сложноэфирной **11а-г**, нитрильной **11у** или кетонной **11ф** функциями в пироновом кольце.



$R^5 = \text{CO}_2\text{Et}, \text{COMe}, \text{CN}$:

$R^1 = \text{Me}$; $R^2 - R^3 = (\text{CH}_2)_4$; $R^4 = \text{Ph}$ (**11а**, 82%); $R^1 = \text{Me}$; $R^2 - R^3 = (\text{CH}_2)_4$; $R^4 = 2\text{-фурил}$ (**11б**, 80%);
 $R^1 = \text{Me}$; $R^2 - R^3 = (\text{CH}_2)_4$; $R^4 = 2\text{-тиенил}$ (**11в**, 83%); $R^1 = \text{Bn}$; $R^2 - R^3 = (\text{CH}_2)_4$; $R^4 = \text{Ph}$ (**11г**, 87%);
 $R^1 = \text{Bn}$; $R^2 - R^3 = (\text{CH}_2)_4$; $R^4 = 2\text{-фурил}$ (**11д**, 85%); $R^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$; $R^2 - R^3 = (\text{CH}_2)_4$; $R^4 = \text{Ph}$ (**11е**, 84%);
 $R^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$; $R^2 - R^3 = (\text{CH}_2)_4$; $R^4 = 2\text{-фурил}$ (**11ж**, 80%); $R^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$; $R^2 = n\text{-Pr}$; $R^3 = \text{Et}$; $R^4 = \text{Ph}$ (**11з**, 86%);
 $R^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$; $R^2 = n\text{-Pr}$; $R^3 = \text{Et}$; $R^4 = 2\text{-фурил}$ (**11и**, 87%); $R^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$; $R^2 = n\text{-Bu}$; $R^3 = n\text{-Pr}$; $R^4 = \text{Ph}$ (**11к**, 85%);
 $R^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$; $R^2 = n\text{-Bu}$; $R^3 = n\text{-Pr}$; $R^4 = 2\text{-фурил}$ (**11л**, 78%); $R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{Ph}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{Ph}$ (**11м**, 77%);
 $R^1 = \text{Me}$; $R^2 = \text{Ph}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{Ph}$ (**11н**, 80%); $R^1 = \text{Me}$; $R^2 = \text{Ph}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = 2\text{-фурил}$ (**11о**, 84%);
 $R^1 = \text{Me}$; $R^2 = \text{Ph}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = 2\text{-тиенил}$ (**11п**, 78%); $R^1 = \text{Bn}$; $R^2 = \text{Ph}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{Ph}$ (**11р**, 86%);
 $R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{Ph}$; $R^3 = \text{Ph}$; $R^4 = \text{Ph}$ (**11с**, 73%); $R^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$; $R^2 = 4\text{-C}_6\text{H}_4$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = 2\text{-тиенил}$ (**11т**, 87%);
 $R^1 = \text{Bn}$; $R^2 = \text{Ph}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{Ph}$; $R^5 = \text{COMe}$ (**11у**, 67%); $R^1 = \text{Bn}$; $R^2 = \text{Ph}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{Ph}$; $R^5 = \text{CN}$ (**11ф**, 73%)

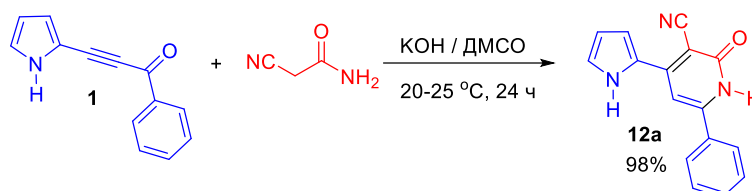
Образование α -пиронного кольца, вероятно, инициируется отрывом протона от метиленоактивной группы эфира с последующей нуклеофильной атакой карбаниона **A** по тройной связи ацилэтинилпирролов **1**, приводящей к промежуточному аниону **B**. Последующее внутримолекулярное нуклеофильное замещение этокси группы в сложноэфирной функции кислород-центрированным анионом (резонансная форма интермедиата **B**) дает целевые продукты **11**.



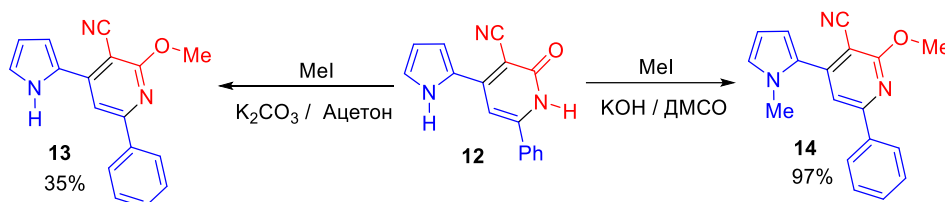
Таким образом, на основе реакции ацилэтинилпирролов с метиленоактивными эфирами разработан простой и эффективный способ синтеза пирролил-пиранов **11a-ф** – важных представителей гетероциклических ансамблей [M.D. Gotsko, I.V. Saliy, L.N. Sobenina, I.A. Ushakov, B.A. Trofimov, *Tetrahedron Lett.*, **2019**, 60, 40, 151126]. Наличие в их структуре высокореакционных заместителей (CO₂Et, CN, COMe) принципиально усиливает их синтетическую значимость и расширяет границы практического применения, в том числе, как перспективных лекарственных препаратов и их прекурсоров.

5. Реакции с метиленоактивными амидами

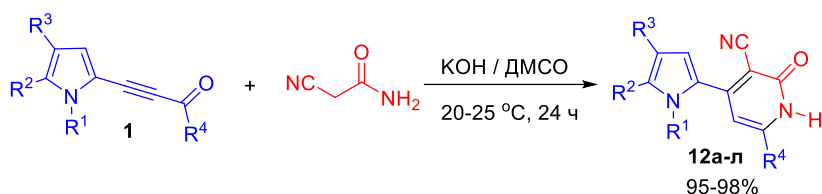
Возможность синтеза пиррол-пиридоновых ансамблей проверена на реакции 2-бензоилэтинилпиррола **1** (R¹ = R² = R³ = H, R⁴ = Ph) и цианоацетамида в системе KOH/ДМСО (комнатная температура, 24 ч).



Однако ее продукт **12a** оказался нерастворимым в большинстве органических растворителей, что затрудняло установление его структуры. Для доказательства строения этого соединения осуществлено его метилирование йодистым метилом в системах K₂CO₃/ацетон и KOH/ДМСО. В первом случае получен метоксипиридин **13**, во втором – продукт метилирования пирролил-пиридоны **12a** как по карбонильному кислороду, так и по атому азота пиррольного кольца **14**. Пирролилпиридины **13** и **14** хорошо растворимы в CDCl₃, их строение надежно подтверждено данными ЯМР (¹H и ¹³C) спектроскопии, что, в свою очередь, позволило косвенно подтвердить структуру пирролилпиридоны **12**.

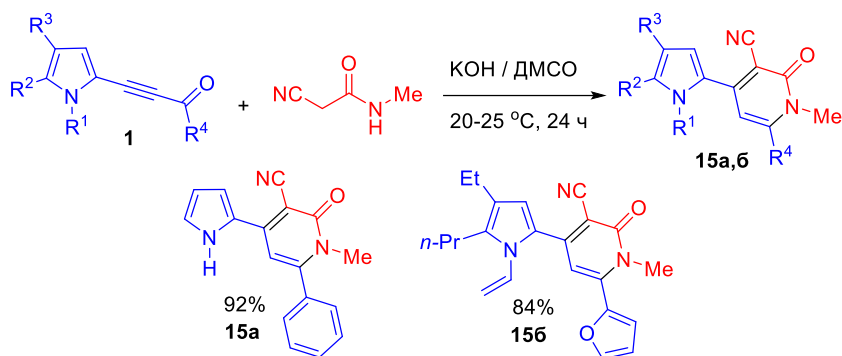


В условиях синтеза пирролилпиридоны **12** осуществлена реакция ряда ацилэтинилпирролов **1** с цианоацетамидом, приводящая к пиррол-пиридоновым ансамблям **12a-л** с количественным выходом.

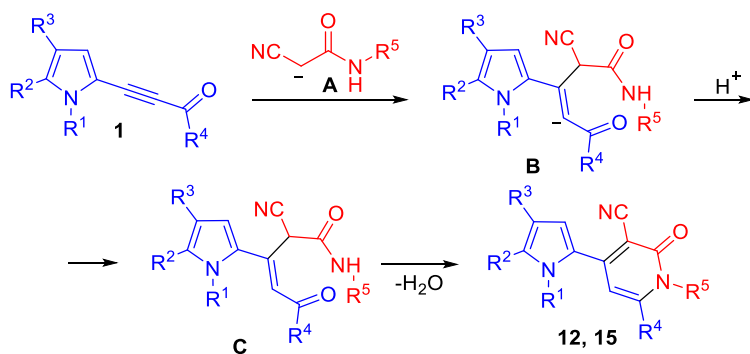


$\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**12a**, 98%);
 $\text{R}^1 = \text{Me}; \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**12b**, 98%);
 $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = n\text{-Bu}; \text{R}^3 = n\text{-Pr}; \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**12в**, 95%);
 $\text{R}^1 = \text{CH=CH}_2; \text{R}^2 = n\text{-Pr}; \text{R}^3 = \text{Et}; \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**12r**, 97%);
 $\text{R}^1 = \text{CH=CH}_2; \text{R}^2 = n\text{-Bu}; \text{R}^3 = n\text{-Pr}; \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**12д**, 97%);
 $\text{R}^1 = \text{Me}; \text{R}^2 - \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4; \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**12e**, 98%);
 $\text{R}^1 = \text{Me}; \text{R}^2 - \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4; \text{R}^4 = 2\text{-фурил}$ (**12ж**, 96%);
 $\text{R}^1 = \text{CH=CH}_2; \text{R}^2 - \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4; \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**12з**, 97%);
 $\text{R}^1 = \text{Bn}; \text{R}^2 = \text{Ph}; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**12и**, 98%);
 $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{Ph}; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**12к**, 96%);
 $\text{R}^1 = \text{Bn}; \text{R}^2 = \text{Ph}; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**12л**, 97%)

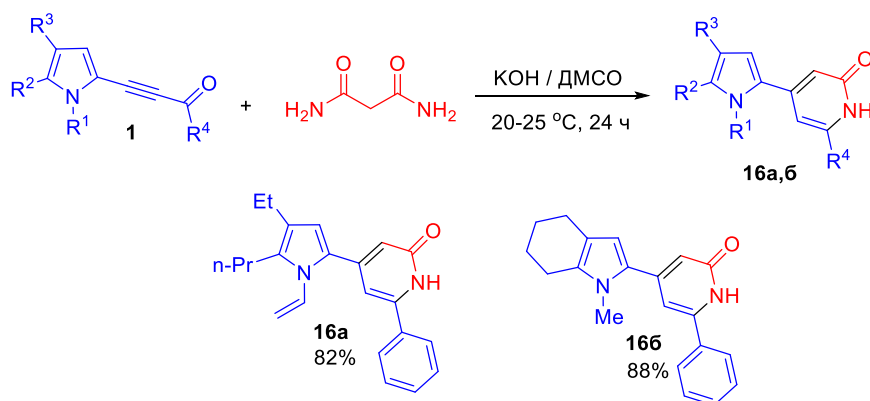
В случае использования 2-циано-*N*-метилацетамида, как метиленоактивного амида, в реакции с ацилэтинилпирролами **1** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Ph}$ и $\text{R}^1 = \text{CH=CH}_2$, $\text{R}^2 = n\text{-Pr}$, $\text{R}^3 = \text{Et}$, $\text{R}^4 = 2\text{-фурил}$) образуются соответствующие *N*-метильные производные пирролилпиридонов **15a,б** с выходами 92 и 84% соответственно.



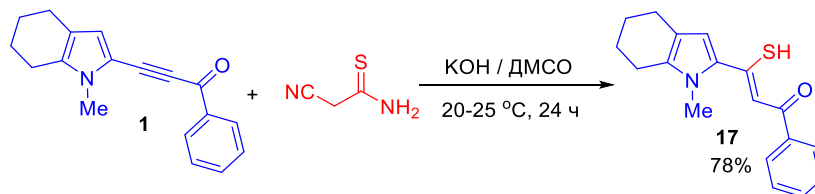
Сборка пиридинового цикла, вероятно, начинается с атаки карбаниона **A**, генерируемого депротонированием метиленоактивной группы цианоацетамида, на тройную связь ацилэтинилпиррола **1**. Образующийся карбанион **B** далее нейтрализуется протоном среды. Завершает процесс внутримолекулярная циклизация винилкетона **C** с участием NH и C=O групп и последующее отщепление H_2O .



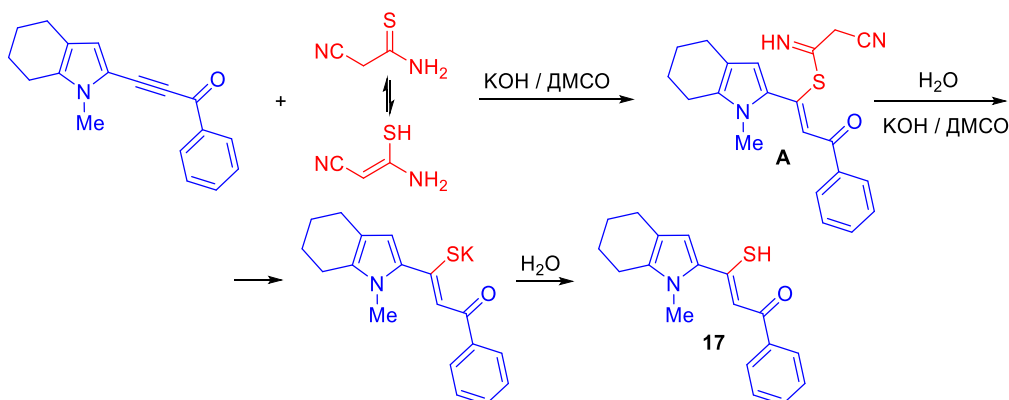
Циклоконденсация ацилэтинилпирролов **1** ($\text{R}^1 = \text{CH=CH}_2$, $\text{R}^2 = n\text{-Pr}$, $\text{R}^3 = \text{Et}$, $\text{R}^4 = \text{Ph}$ и $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 - \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4$, $\text{R}^4 = \text{Ph}$) с малондиамидом в пирролил-пиридоны **16a,б** сопровождается отщеплением амидной группы, что обусловлено, по-видимому, ее гидролизом и последующим декарбоксилированием.



Цианотиоацетамид в аналогичных условиях реагирует с ацилэтинилпирролом **1** ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 - \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4$, $\text{R}^4 = \text{Ph}$), образуя ентиол **17** (выход 78%).



Вероятно, в этом случае интермедиатом реакции является аддукт **A** (продукт присоединения тиольного таутомера к тройной связи), который далее гидролизуется до тиола **17**.

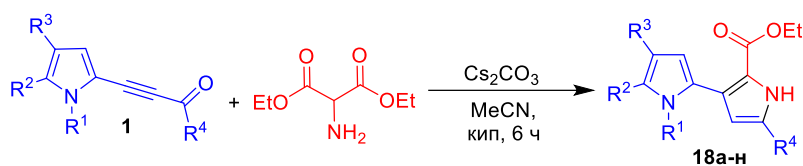


Этот результат противоречит литературным данным [D.S. Buryi, V.V. Dotsenko, A.S. Levashov, D.Yu. Lukina, V.D. Strelkov, N.A. Aksenov, I.V. Aksenova, E.E. Netreba, *Russ. J. Gen. Chem.*, **2019**, 89, 5, 886-895], свидетельствующим об образовании 3-цианопиридин-2-тионов в реакции цианотиоацетамида с α,β -ацетиленовыми кетонами в присутствии основания.

Разработанный высокоэффективный метод синтеза пиррол-пиридоновых ансамблей на основе реакции ацилэтинилпирролов с цианоацетамидом и его производными открывает путь к фармацевтически ориентированным соединениям с перспективной противоопухолевой и антиоксидантной активностью [I.V. Saliy, M.D. Gotsko, L.N. Sobenina, I.A. Ushakov, B.A. Trofimov, *Synthesis*, **2020**, 52, 18, 2698–2704].

6. Реакции с аминомалонатом

Изучение реакции ацилэтинилпирролов **1** с эквимольным количеством аминомалоната показало, что при кипячении в ацетонитриле в присутствии 1 экв. Cs_2CO_3 ее продуктами являются 2,3'-1*H*,1'*H*-бипирролы **18а-н**.

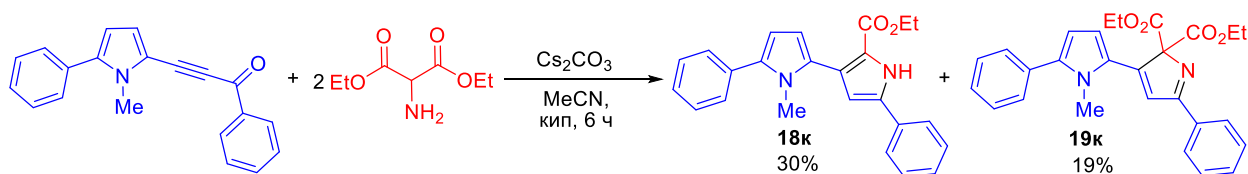


$\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**18а**, 68%);
 $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = 2\text{-фурил}$ (**18б**, 65%);
 $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = 2\text{-тиенил}$ (**18в**, 72%);
 $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{Ph}; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**18г**, 63%);
 $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{Ph}; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = 2\text{-фурил}$ (**18д**, 67%);
 $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{Ph}; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = 2\text{-тиенил}$ (**18е**, 70%);
 $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**18ж**, 64%);

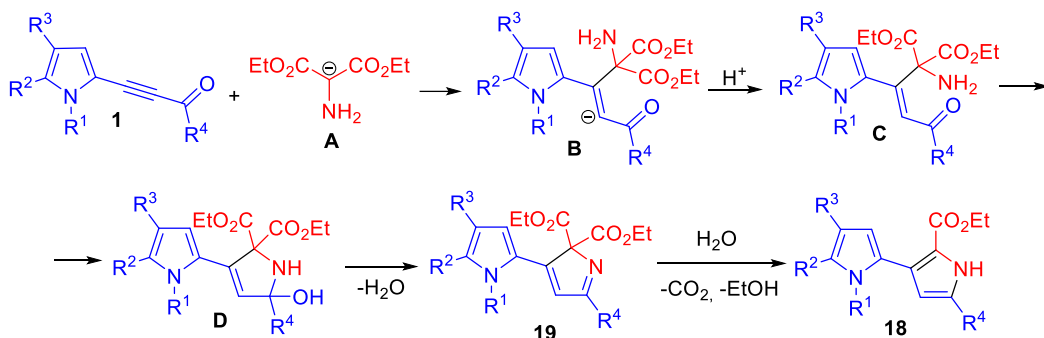
$\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = 3\text{-F-C}_6\text{H}_4; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**18з**, 62%);
 $\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**18и**, 60%);
 $\text{R}^1 = \text{Me}; \text{R}^2 = \text{Ph}; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**18к**, 64%);
 $\text{R}^1 = \text{Me}; \text{R}^2 - \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4; \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**18л**, 66%);
 $\text{R}^1 = \text{Me}; \text{R}^2 = \text{Ph}; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = 2\text{-фурил}$ (**18м**, 68%);
 $\text{R}^1 = \text{CH=CH}_2; \text{R}^2 = 4\text{-Cl-Ph}; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**18н**, 59%)

Реакция эффективна для ацилэтинилпирролов с различными заместителями в пиррольном кольце. Природа заместителей в ацильном фрагменте, также незначительно влияет на исход реакции.

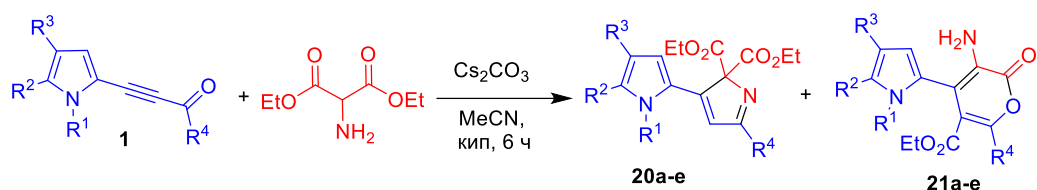
При двукратном мольном избытке аминомалоната и Cs_2CO_3 по отношению к ацетилену **1** ($\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Ph}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{Ph}$) наряду с ожидаемым 2,3'-1*H*,1'*H*-бипирролом **18к** (выход 30%) образуется также 2,3'-1*H*,2'*H*-бипиррол **19к** (выход 19%).



Образование 2,3'-1*H*,1'*H*-бипирролов **18**, вероятно, начинается с нуклеофильной атаки карбаниона **A** по тройной связи ацилэтинилпирролов **1**, приводящей к промежуточному аниону **B**, который далее превращается в этенилкетон **C**. Дальнейшая внутримолекулярная циклизация последнего и дегидратация гидроксипирролина **D** приводит к 2,3'-1*H*,2'*H*-бипирролу **19**, который ароматизируется с выделением CO_2 и EtOH .

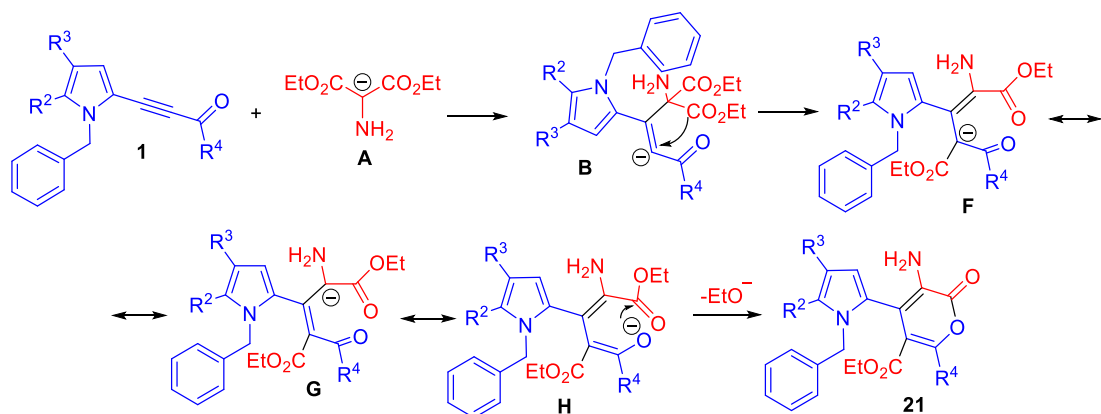


По-иному реагируют с диэтиламиномалонатом ацилэтинилпирролы с объемным заместителем у атома азота. Так, в условиях синтеза дипирролов **18** (MeCN , соотношение ацилэтинилпиррол : аминомалонат : $\text{Cs}_2\text{CO}_3 = 1 : 1 : 2$, кипячение, 6 ч) вместо ожидаемых 2,3'-1*H*,1'*H*-бипирролов **18** образуется смесь 2,3'-1*H*,2'*H*-бипирролов **20а-е** и пирролил-аминопирронов **21а-е**.

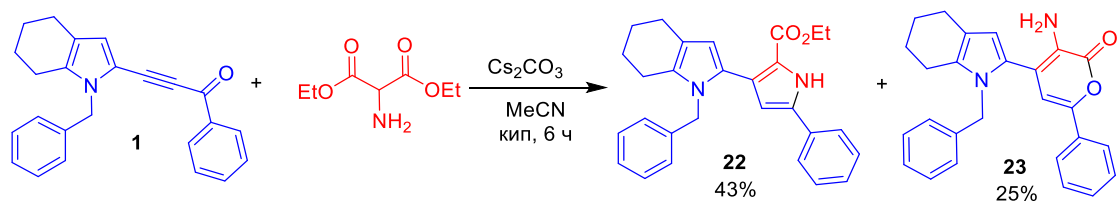


$\text{R}^1 = \text{Bn}; \text{R}^2 = \text{Ph}; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**20a**, 22%), (**21a**, 35%);
 $\text{R}^1 = \text{Bn}; \text{R}^2 = \text{Ph}; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = 2\text{-фурил}$ (**20б**, 65%), (**21б**, 2%);
 $\text{R}^1 = \text{Bn}; \text{R}^2 = \text{Ph}; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = 2\text{-тиенил}$ (**20в**, 68%), (**21в**, 3%);
 $\text{R}^1 = \text{Bn}; \text{R}^2 - \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4; \text{R}^4 = 2\text{-фурил}$ (**20г**, 19%), (**21г**, 38%);
 $\text{R}^1 = \text{Bn}; \text{R}^2 - \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4; \text{R}^4 = 2\text{-тиенил}$ (**20д**, 70%), (**21д**, 35%);
 $\text{R}^1 = n\text{-октил}; \text{R}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4; \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = \text{Ph}$ (**20е**, 59%), (**21е**, 35%)

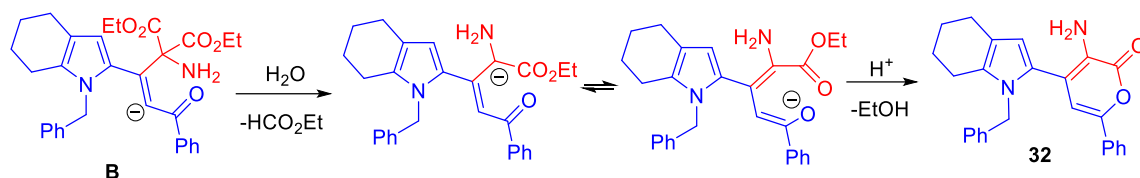
Образование пирролил-аминопиранов **21**, вероятно, обусловлено стерическим взаимодействием между *N*-бензильным заместителем и этоксикарбонильными группами в конформации **B**, которое способствует перемещению этоксикарбонильных групп ближе к углеродному анионному центру с образованием интермедиата **F**, существующего в резонансных формах **G** и **H**. Внутримолекулярная атака кислород-центрированного аниона этоксикарбонильного заместителя и отщепление этоксида завершает замыкание α -пиранового цикла.



В отличие от *N*-бензил-2-ацилэтинилпирролов, приведенных на предыдущей схеме, реакция *N*-бензил-2-(бензоилэтинил)-4,5,6,7-тетрагидроиндола с диэтиламиноmalонатом в аналогичных условиях дает смесь 2,3'-1*H*,1'*H*-бипиррола **22** и пирролил-аминопирана **23** без этоксикарбонильного заместителя. Продукты по данным ЯМР ^1H спектроскопии образуются в реакционной смеси примерно в равном соотношении.



Образование декарбоксилированного α -пирана **23** можно объяснить отщеплением HCO_2Et из интермедиата **B** с последующим внутримолекулярным нуклеофильным замещением этоксигруппы кислород-центрированный анионом.

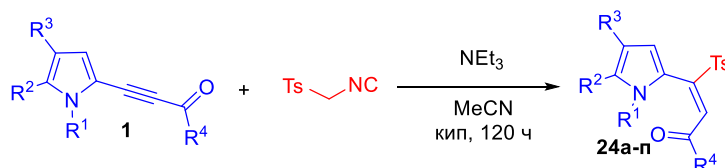


Таким образом, на основе реакции ацилэтинилпирролов с диэтиламиноацетатом созданы новые эффективные подходы к синтезу разнообразных (2,3'-1*H*,1'*H*- и 2,3'-1*H*,2'*H*-бипирролы и пирролил-аминопироны) строительных блоков для дизайна природных соединений, лекарственных препаратов и материалов для высоких технологий [M.D. Gotsko, I.V. Saliy, L.N. Sobenina, I.A. Ushakov, V.K. Kireeva, B.A. Trofimov, *Synthesis*, **2022**, 54, 4, 1134–1144].

7. Реакции с тозилметилизотиоцианидом (TosMIC)

7.1 Образование пирролилвинилсульфонов

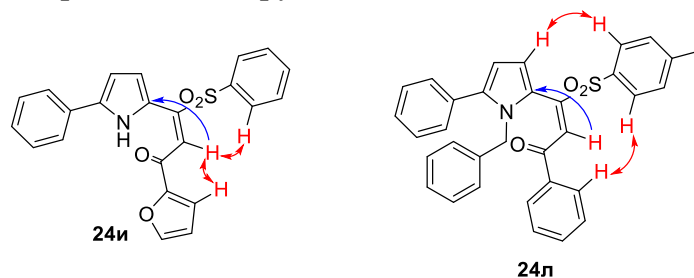
Начиная исследования реакции ацилэтинилпирролов с TosMIC, мы ожидали, что последний в присутствии основания будет присоединяться к электрофильной тройной связи как СН-кислота. Однако после ряда экспериментов, включающих варьирование оснований и растворителей, мы обнаружили, что при длительном кипячении (120 ч) в ацетонитриле в присутствии триэтиламина вместо ожидаемых аддуктов селективно образуются 2-(2-ацил-1-тозилвинил)пирролы **24а-п**.



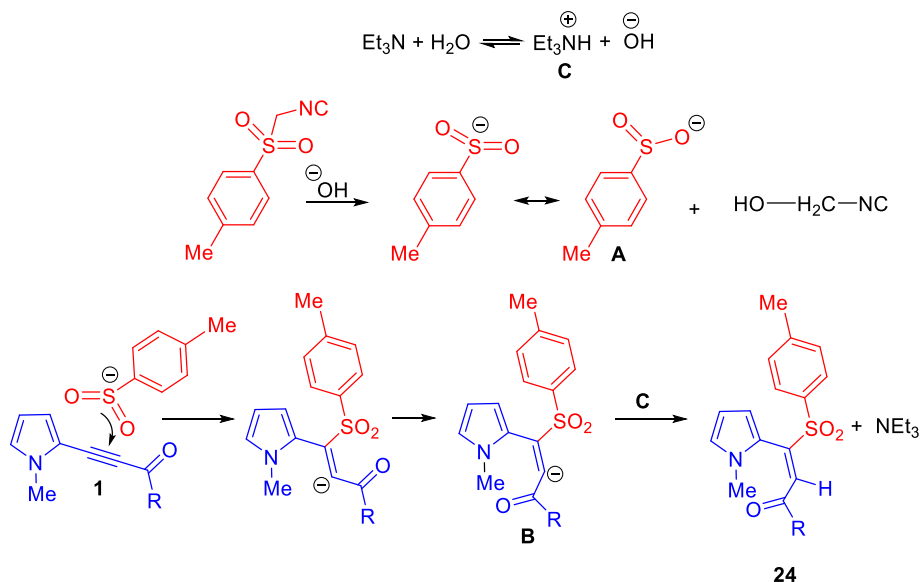
R¹ = Me; R² = H; R³ = H; R⁴ = Ph (**24а**, 77%);
 R¹ = Me; R² = H; R³ = H; R⁴ = 2-фурил (**24б**, 70%);
 R¹ = Me; R² = H; R³ = H; R⁴ = 2-тиенил (**24в**, 77%);
 R¹ = Me; R² - R³ = (CH₂)₄; R⁴ = Ph (**24г**, 70%);
 R¹ = Me; R² - R³ = (CH₂)₄; R⁴ = 2-фурил (**24д**, 79%);
 R¹ = Me; R² - R³ = (CH₂)₄; R⁴ = 2-тиенил (**24е**, 74%);
 R¹ = Bn; R² - R³ = (CH₂)₄; R⁴ = 2-фурил (**24ж**, 82%);
 R¹ = H; R² = Ph; R³ = H; R⁴ = Ph (**24з**, 65%);

R¹ = H; R² = Ph; R³ = H; R⁴ = 2-фурил (**24и**, 68%);
 R¹ = Me; R² = Ph; R³ = H; R⁴ = Ph (**24к**, 69%);
 R¹ = Bn; R² = Ph; R³ = H; R⁴ = Ph (**24л**, 75%);
 R¹ = Bn; R² = Ph; R³ = H; R⁴ = 2-фурил (**24м**, 78%);
 R¹ = Bn; R² = Ph; R³ = H; R⁴ = 2-тиенил (**24н**, 80%);
 R¹ = H; R² = 4-Cl-C₆H₄; R³ = H; R⁴ = Ph (**24о**, 67%);
 R¹ = CH=CH₂; R² = 4-Cl-C₆H₄; R³ = H; R⁴ = Ph (**24п**, 62%)

Реакция хемоселективна и стереоселективна: все продукты образуются исключительно в виде *E*-изомеров. Такая стереохимия подтверждается наличием кросс-пиков в спектрах ЯМР 2D NOESY (на примере аддуктов **24и**, **24л**) и сильным слабopольным сдвигом сигнала протона NH в спектре ЯМР ¹H соединения **24и**, обусловленным сильной внутримолекулярной водородной связью между NH-функцией пиррола и карбонильной группой.



Ключевой стадией этой реакции, по-видимому, является основно-катализируемый разрыв связи C-S в молекулах TosMIC (под действием воды либо из товарного ацетонитрила, либо из воздуха во время длительного кипячения реакционной смеси). Резонансно-стабилизированный тозилат-анион **A** нуклеофильно присоединяется к высокоэлектрофильной тройной связи ацилэтинилпирролов **1**, генерируя таким образом промежуточный карбанион **B**. Винилпирролы **24** образуются после передачи к нему протона от катиона **C**. Невысокая скорость реакции обусловлена низким содержанием воды в реакционной смеси.

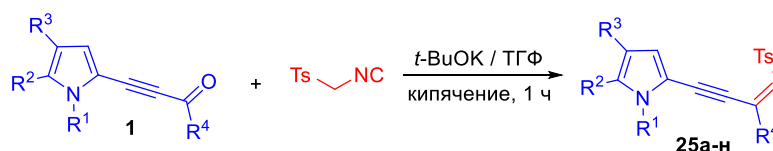


При проведении реакции ацилэтинилпиррола **1** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Ph}$) с TosMIC в абсолютном MeCN с молекулярными ситами в тех же условиях, выход сульфона **24a** был значительно снижен. Это означает, что следовые количества воды в реакционной смеси действительно необходимы для гидролитического разрыва связи C-S в молекулах TosMIC.

Возможный альтернативный свободнорадикальный механизм исключен на основании того факта, что в присутствии акцептора свободных радикалов 2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилоксила (ТЕМПО) выход винилпиррола **24a** остается практически неизменным (77%).

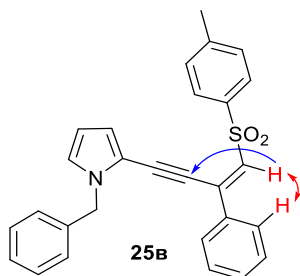
7.2 Образование тозилпирролиленинов

При замене растворителя на ТГФ и основания на *t*-BuOK, а также изменения порядка добавления реагентов (в данном случае основание добавляли к смеси ацилэтинилпирролов и TosMIC), вместо пирролилвинилсульфонов **24** селективно образуются тозилпирролил-1,3-енины **25a-n**. Эта реакция является тем более неожиданной, поскольку, согласно литературным данным, карбонильные соединения с TosMIC обычно превращаются либо в нитрилы (восстановительное цианирование) [T. Kaur, P. Wadhwa, A. Sharma, *RSC Adv.*, **2015** г., 5, 65, 52769–52787; D. Van Leusen, A. M. Van Leusen, *Org. React.*, **2001** г., 417–666; A. D. Mathiyazhagan, G. Anilkumar, *Org. Biomol. Chem.*, **2019** г., 17, 28, 6735–6747], либо в оксазолы [V.G. Elshina, V.V. Novokshonov, E.A. Verochkina, I.A. Ushakov, I.B. Rosentsveig, N.V. Vchislo, *Mendeleev Commun.*, **2019** г., 29, 6, 651–652].

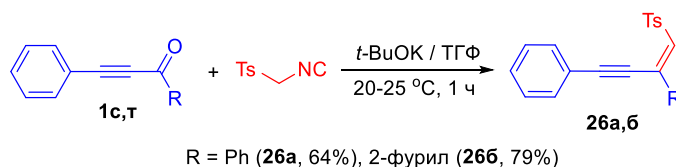


$R^1 = \text{Octyl}; R^2 - R^3 = (\text{CH}_2)_4; R^4 = \text{Ph}$ (**25a**, 65%);
 $R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{H}; R^3 = \text{H}; R^4 = 2\text{-тиенил}$ (**25б**, 58%);
 $R^1 = \text{Bn}; R^2 = \text{H}; R^3 = \text{H}; R^4 = \text{Ph}$ (**25в**, 55%);
 $R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{Ph}; R^3 = \text{H}; R^4 = \text{Ph}$ (**25г**, 62%);
 $R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{Ph}; R^3 = \text{H}; R^4 = 2\text{-фурил}$ (**25д**, 52%);
 $R^1 = \text{Me}; R^2 = 2\text{-тиенил}; R^3 = \text{H}; R^4 = 2\text{-фурил}$ (**25е**, 65%);
 $R^1 = \text{CH=CH}_2; R^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4; R^3 = \text{H}; R^4 = \text{Ph}$ (**25ж**, 37%);
 $R^1 = \text{Me}; R^2 - R^3 = (\text{CH}_2)_4; R^4 = \text{Ph}$ (**25з**, 65%);
 $R^1 = \text{Oct}; R^2 - R^3 = (\text{CH}_2)_4; R^4 = 2\text{-тиенил}$ (**25и**, 68%);
 $R^1 = \text{Bn}; R^2 - R^3 = (\text{CH}_2)_4; R^4 = \text{Ph}$ (**25к**, 52%);
 $R^1 = \text{Bn}; R^2 - R^3 = (\text{CH}_2)_4; R^4 = 2\text{-фурил}$ (**25л**, 68%);
 $R^1 = \text{Bn}; R^2 - R^3 = (\text{CH}_2)_4; R^4 = 2\text{-фурил}$ (**25м**, 63%);
 $R^1 = \text{CH=CH}_2; R^2 - R^3 = (\text{CH}_2)_4; R^4 = \text{Ph}$ (**25н**, 40%)

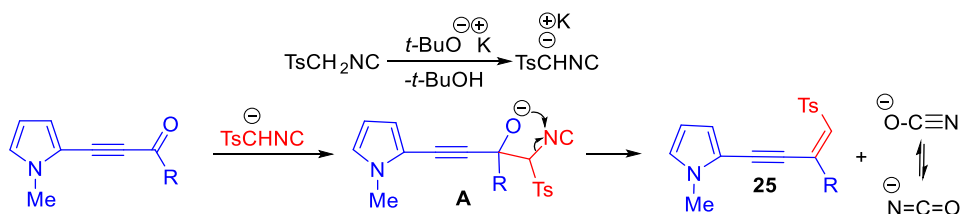
Все выделенные тозилпирролилены являются либо исключительно (**25б,в,е,и,к,м,н**), либо преимущественно (**25а,г,д,ж,з,л**) *E*-изомерами, в которых тозилная группа и заместитель R^4 находятся в *транс*-положении. Данный вывод следует из анализа кросс-пиков в спектрах ЯМР 2D NOESY этих соединений (на примере 1-бензил-2-(3-фенил-4-тозилбут-3-ен-1-ин-1-ил)-1*H*-пиррола **25в**).



Общность открытой реакции продемонстрирована на примере ацилфенилацетиленов **1с,т**, содержащих вместо пиррольного фенильный заместитель. Последние, реагируя с TosMIC также хемо- и стереоселективно, превращаются в *E*-тозиларил(гетарил)-1,3-енины **26а,б** с высокими выходами.



Возможный механизм образования тозилпирролиленов **25** предполагает присоединение депротонированного TosMIC к карбонильной группе ацилэтинилпирролов с образованием промежуточных анионов **A**, от которых отщепляются изоцианатный/цианатный анионы.



Таким образом, на основе реакции ацилэтинилпирролов с TosMIC разработаны эффективные, хемо- и стереоселективные синтезы *E*-2-(2-ацил-1-тозилвинил)пирролов [I.V. Saliy, M.D. Gotsko, L.N. Sobenina, I.A. Ushakov, B.A. Trofimov, *Tetrahedron Lett.*, **2021**, 84, 153432] и тозипирролил-1,3-енинов – перспективных прекурсоров лекарственных препаратов и высокотехнологичных материалов.

Выводы

- 1) Систематически изучены реакции ацилэтинилпирролов, полученных кросс-сочетанием пирролов с ацилбромацетиленами в среде Al_2O_3 , с СН-кислотами, что привело к созданию новых, эффективных методов синтеза ранее неизвестных функционализированных ацильными и тозилной группами С-винилпирролов и тозилпирролил-1,3-енинов, а также пирролсодержащих гетероциклических ансамблей – пирролилпиранов, пирролиламинопиранов, пирролилпиридонов, пирролилпиридинов и бипирролов.
- 2) На основе циклизации ацилэтинилпирролов с ацетонитрилом под действием металлического лития разработан одnoreакторный метод синтеза пирролилпиридинов. Выделены и охарактеризованы интермедиаты этой реакции – третичные ацетиленовые спирты (продукты присоединения анионов ацетонитрила по карбонильной группе), которые далее в системе Li/MeCN присоединяют вторую молекулу ацетонитрила, завершая образование пиридинового цикла. В реакцию вступают ацилэтинилпирролы с алкильными, винильным, арильными и гетарильными заместителями в пиррольном кольце. Общий характер реакции продемонстрирован также на примере бензоилфенил- и фурилфенилацетиленов, селективно превращающихся в соответствующие пиридины.
- 3) Выявлены закономерности реакции ацилэтинилпирролов с малонитрилом в системе KOH/MeCN, приводящей в зависимости от ее условий и строения исходных реагентов либо к аддуктам малонитрила по тройной связи ацилэтинилпирролов, либо продуктам их внутримолекулярной циклизации с участием NH-функции пиррольного кольца и нитрильной группы – аминопирролизинам, либо (при наличии заместителя в положении 5 пиррольного кольца) к пирролил-дицианоанилинам.
- 4) На основе реакции 2-ацилэтинилпирролов с метиленоактивными эфирами, такими как малоновый эфир, этилацетоацетат и этилцианоацетат, в системе KOH/MeCN получен новый класс органических соединений – пиррол-пирановые ансамбли, функционализированные в пирановом кольце сложноэфирной, нитрильной или кетонной функциями.
- 5) Показано, что метиленоактивные амиды, такие как цианоацетамид, N-метилцианоацетамид и малондиамид, в системе KOH/ДМСО легко реагируют с ацилэтинилпирролами, образуя с количественным выходом пиррол-пиридоновые ансамбли. В случае малонамида циклоконденсация сопровождается отщеплением амидной группы. Цианотиоацетамид в аналогичных условиях реагирует с ацилэтинилпирролом, селективно образуя соответствующий ентиол с выходом 78%.
- 6) Изучена реакция ацилэтинилпирролов с аминомалонатом в системе $Cs_2CO_3/MeCN$, приводящая либо к 2,3'-1*H*,1'*H*-бипирролам, либо 2,3'-1*H*,2'*H*-бипирролам и пирролиаминопиранам. Установлено, что основным фактором, контролирующим ее направление, является наличие объемного заместителя у атома азота в пиррольном кольце.
- 7) Установлено, что тозилметиизоцианид (TosMIC) при длительном кипячении (120 ч) в ацетонитриле в присутствии триэтиламина хемо- и стереоселективно реагирует с ацилэтинилпирролами как тозилирующий агент, приводя к 2-(2-ацил-1-тозилвинил)пирролам. Ключевой стадией этой реакции является разрыв связи C-S в молекулах TosMIC под действием воды. В системе *t*-BuOK/ТГФ единственное

направление реакции – присоединение TosMIC как СН-кислоты к карбонильной группе с образованием тозилпирролил-1,3-енинов.

Основные результаты диссертационной работы изложены в следующих публикациях

1. Gotsko M.D. From acylethynylpyrroles to pyrrole-pyrone ensembles in a one-step/ Gotsko M.D., **Saliy I. V.**, Sobenina L.N., Ushakov I.A., Trofimov B.A. // *Tetrahedron Letters*, 2019, T. 60, N 40, C. 151126.
2. **Saliy I. V.** Bio-inspired Functionalized Pyrrole-Pyridone Ensembles: Synthesis on the Platform of Acylethynylpyrroles / **Saliy I. V.**, Gotsko M.D., Sobenina L.N., Ushakov I.A., Trofimov B.A. // *Synthesis*, 2020, T. 52, N 18, C. 2698-2704.
3. **Saliy I. V.** Chemo- and stereoselective synthesis of E-2-(2-acyl-1-tosylvinyl)pyrroles from tosylmethyl isocyanide (TosMIC) and 2-(acylethynyl)pyrroles / **Saliy I. V.**, Gotsko M.D., Sobenina L.N., Ushakov I.A., Trofimov B.A. // *Tetrahedron Letters*, 2021, T. 84, C. 153432.
4. Gotsko M.D. Functionalized Bipyrrroles and Pyrrolyl-Aminopyrones from Acylethynylpyrroles and Diethyl Aminomalonate / Gotsko M.D., **Saliy I. V.**, Sobenina L.N., Ushakov I.A., Kireeva V. V., Trofimov B.A. // *Synthesis*, 2022, T. 54, N 4, C. 1134-1144.
5. Tomilin D.N., Substituted pyrrolyl-cyanopyridines on the platform of acylethynylpyrroles via their 1:2 annulation with acetonitrile under the action of lithium metal / Tomilin D.N., Sobenina L.N., **Saliy I.V.**, Ushakov I.A., Belogolova A.M., Trofimov B.A. // *New Journal of Chemistry*, 2022, DOI: 10.1039/D2NJ02011D.
6. **Салий И. В.** Ацилэтинилпирролы в синтезе ранее неизвестных функционализированных пиррол-пирановых ансамблей. Тезисы докладов. Химия и химическая технология в XXI веке (XX). **Салий И. В.**, Гоцко М. Д., Собенина Л. Н. Томск. Россия - 2019. - С. 200.
7. **Салий И. В.** Основно-катализируемая циклизация ацилэтинилпирролов с метиленоактивными амидами: синтез пиррол-пирановых ансамблей. Тезисы докладов. VI Научные чтения, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского. **Салий И. В.**, Гоцко М. Д., Собенина Л. Н., Трофимов Б. А.. Иркутск, Россия. - 2020. - С. 30.
8. **Салий И. В.** Синтез (пиррол-2-ил)винилсульфонов на платформе 2-(ацилэтинил)пирролов. Тезисы докладов. Химия и химическая технология в XXI веке (XXII). **Салий И. В.**, Гоцко М. Д., Собенина Л. Н. Томск. Россия - 2021. - С. 241.

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