

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения
Российской академии наук

На правах рукописи

САЛИЙ ИВАН ВЛАДИМИРОВИЧ

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

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

1.4.3. Органическая химия

Научный руководитель:
кандидат химических наук,
Гоцко Максим Дмитриевич

Иркутск 2022 г.

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. РЕАКЦИИ АКТИВИРОВАННЫХ АЦЕТИЛЕНОВ С СН-КИСЛОТАМИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).....	9
1.1. Реакции с образованием аддуктов.....	9
1.1.1. Синтез аддуктов из алкинонов и метиленоактивных карбонильных соединений.....	9
1.1.1.1. Синтез α -аддуктов.....	9
1.1.1.2. Синтез β -аддуктов.....	13
1.1.1.3. Синтез аддуктов из диалкилацетилендикарбоксилатов	16
1.1.1.4. Реакции алкинонов с метиленоактивными нитрилами.....	18
1.2. Реакции с образованием циклических продуктов	19
1.2.1. Синтез пятичленных циклических соединений.....	19
1.2.2. Синтез шестичленных ароматических соединений	27
1.2.2.1. Синтез бензолов	27
1.2.2.2. Синтез фенолов	31
1.2.2.3. Синтез пиронов	33
1.2.3. Синтез других циклических соединений.....	43
1.3. Реакции с образованием циклических продуктов из алкинонов и метиленоактивных нитрилов	50
1.4. Заключение	55
ГЛАВА 2. РЕАКЦИИ АЦИЛЭТИНИЛПИРРОЛОВ С СН-КИСЛОТАМИ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ).....	56
2.1. Синтез исходных ацилэтинилпирролов.....	57
2.2. Реакции с ацетонитрилом.....	62
2.3. Реакции с малононитрилом.....	69
2.4. Реакции с малоновым эфиром	75
2.5. Реакции с цианоацетамидом	80
2.6. Реакции с аминомалонатом.....	87
2.7. Реакции с тозилметилизотиоцианидом	97
2.7.1. Образование винилсульфонов	97
2.7.2. Образование пирролиленинов	105
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	112
3.1. Физические методы.....	112

3.2. Исходные реагенты.....	113
3.3. Синтез исходных ацилэтинилпирролов (3а-пп)	114
3.4. Синтез пирролилпиридинов.....	118
3.4.1. Синтез пиридинов (4а-с). Общая методика.....	118
3.4.2. Синтез 5-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индол-2-ил)-3-гидрокси-3-(тиофен-2-ил)пент-4-иннитрила (6)	127
3.4.3. Синтез (<i>E</i>)-3-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индол-2-ил)- <i>N</i> -(1-цианопроп-1-ен-2-ил)пропиоламида (8)	128
3.5. Реакции ацилэтинилпирролов с малононитрилом	130
3.5.1. Синтез аддуктов малононитрила (10-11).....	130
3.5.2. Синтез аминопирролизинкарбонитрилов (11б,в)	131
3.5.3. Синтез пиррол-дицианоанилиновых ансамблей (12а-м)	132
3.6. Синтез пирролилпиронов (14а-ф)	140
3.7. Синтез пирролилпиридонон.....	152
3.7.1. Синтез пирролилпиридононовых ансамблей (16, 19, 20)	152
3.7.2. Синтез 2-метокси-6-фенил-4-(1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)никотинонитрила (17)	159
3.7.3. Синтез 2-метокси-4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил)-6-фенилникотинонитрила (18)	160
3.7.4. Синтез (<i>Z</i>)-3-меркапто-3-(1-Метил-4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индол-2-ил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (21)	160
3.8. Реакции ацилэтинилпирролов с аминомалонатом	162
3.8.1. Синтез 1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -бипирролов (23а-н)	162
3.8.2. Синтез 1 <i>H</i> ,2' <i>H</i> -бипиррола (24к).....	168
3.8.3. Синтез 1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -бипиррола (23с) и аминопирона (26)	169
3.8.4. Синтез 1 <i>H</i> ,2' <i>H</i> -бипирролов (24о,п,р,т,у) и аминопирионов (25о,п,т,у,ф)...	171
3.9. Реакции ацилэтинилпирролов с TosMIC	177
3.9.1. Синтез <i>E</i> -2-(2-ацил-1-тозилвинил)пирролов (28а-п).....	177
3.9.2. Реакция ацилфенилацетиленов с TosMIC	186
3.9.2.1. Синтез пирролиленинов (30а-н)	186
3.9.2.2. Синтез фениленинов (30о,п).....	194
3.9.2.3. Синтез енинформамидного производного (33а) и его таутомера (33б)	195
3.9.2.4. Синтез (<i>E</i>)-2-этинил-4-фенил-3-тозилбут-3-ененитрила (34)	197

ВЫВОДЫ	198
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	200
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	201

ВВЕДЕНИЕ

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 [1], 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 экологичных 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 пирролилпиридинам, 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, пирролилпиридонам и дипирролам.
- Исследовать реакцию ацилэтинилпирролов с малонитрилом и установить влияние ее условий и строения исходных реагентов на природу образующихся гетероциклов.
- Изучить хемоселективность реакции ацилэтинилпирролов с тозилметилизоцианидом 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, диэтиламиномаонат.

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 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 к пирролилдицианоанилинам.

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 тозилметилизоцианидом, 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, пирролилпиридинов, 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 , ^{13}C , 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: XX Международная научно-практическая конференция им. профессора Л.П. Кулева 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. Кулева студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке», Школа-конференция молодых ученых с международным участием «VI Научные чтения, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского», г. Иркутск, 2020 (устный доклад), 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 $\text{C}\equiv\text{N}$ -кислотами; результаты собственных исследований обсуждаются во второй главе; экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (290 наименований).

ГЛАВА 1. РЕАКЦИИ АКТИВИРОВАННЫХ АЦЕТИЛЕНОВ С СН-КИСЛОТАМИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Активированные ацетилены представляют собой обширный класс органических соединений, которые привлекают внимание широкого круга исследователей. Благодаря своей реакционной способности эти соединения являются универсальными интермедиатами в органическом синтезе, широко используются в медицинской химии и науке о материалах.

Электроноакцепторные группы в их структуре выполняют две важные функции: 1) увеличивают электрофильность тройной связи, содействуя, тем самым, нуклеофильной атаке различных реагентов по β -углеродному атому; 2) непосредственно участвуют в реакциях либо в качестве основных реакционных центров, либо в дальнейших превращениях уже образовавшихся *in situ* аддуктов с образованием различных циклических соединений. Наибольший интерес, на наш взгляд, представляют реакции активированных ацетиленов с СН-кислотами, поскольку в результате этих реакций образуются новые углерод-углеродные связи, что является одним из важнейших направлений в современном органическом синтезе.

В настоящем разделе обобщены и систематизированы работы, касающиеся этих реакций, опубликованные в последние годы.

1.1. Реакции с образованием аддуктов

1.1.1. Синтез аддуктов из алкинонов и метиленоактивных карбонильных соединений

1.1.1.1. Синтез α -аддуктов

Реакция терминальных алкинонов **1** с 1,3-дикарбонильными соединениями **2** (1,3-дикетоны, β -кетозэфир и диэтилмалонат) в присутствии трифенилфосфина приводит к образованию α -аддуктов **3** с выходом до 92% (схема 1) [2].

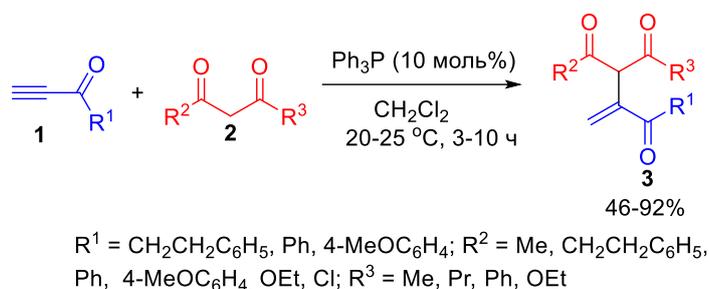


Схема 1

Наиболее эффективна эта реакция для малонатов и β -кетозэфиров. С объемными заместителями в 1,3-дикетонах выходы продуктов снижаются до 46%. Выходы также снижаются при замене электроноакцепторных заместителей в ароматическом кольце на электронодонорные. Интернальные алкиноны (показано на примере фенилбензоилацетилен) с даже наиболее активным в этой реакции малоновым эфиром в этих условиях не реагируют.

По мнению авторов, реакция начинается с присоединения PPh_3 к алкинону **1** с образованием цвиттер-иона **A**, атака которого на 1,3-дикарбонильное соединение **2** приводит к аниону **B** и аддукту **C**. Их последующая реакция после отщепления PPh_3 дает аддукт **3** (схема 2).

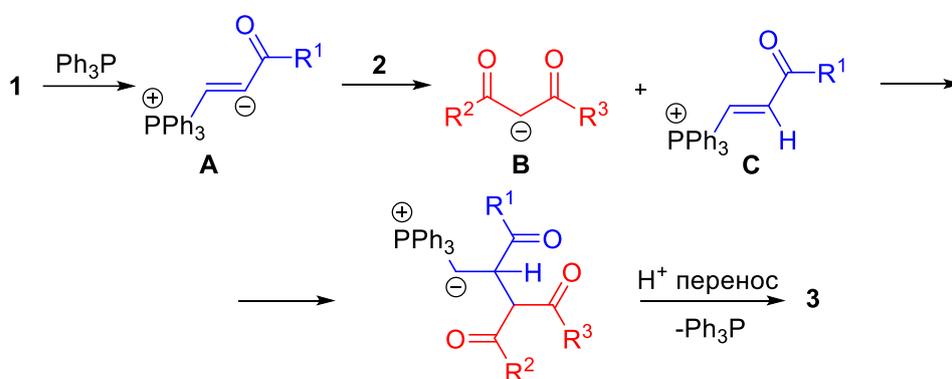


Схема 2

По аналогичному механизму протекает катализируемое фосфинами присоединение к алкиноатам и алкинонам **4** 1,3-дикетонов, β -кетозэфиров и малонатов **5** (схема 3) [3], [4].

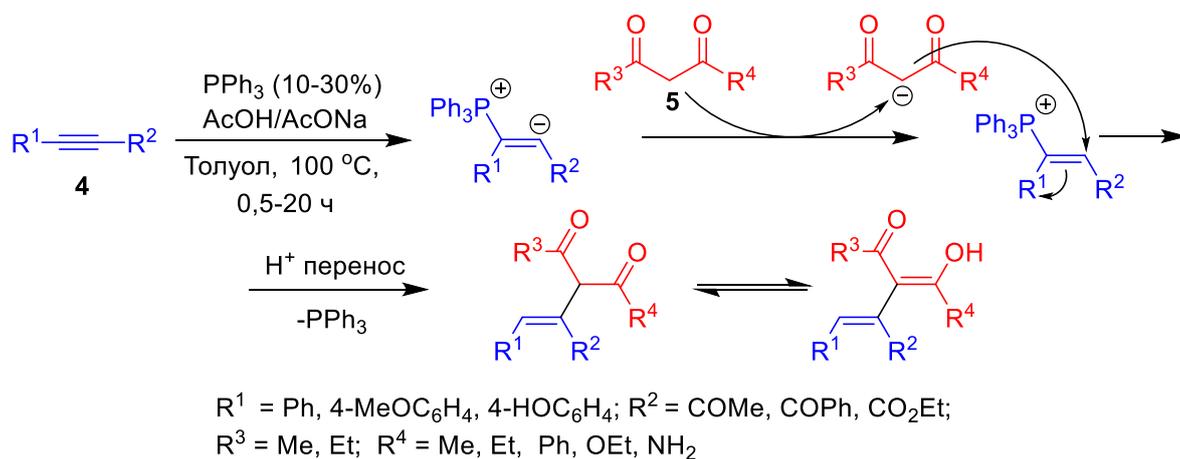


Схема 3

Из исследованных в реакции алкил, арил и гетарилфосфинов наилучший результат показал трибутилфосфин. В качестве сокатализатора использована система AcOH/AcONa. Следует подчеркнуть, что в данном случае, в отличие от предыдущей работы, в реакцию вступают дизамещенные интернальные алкиноаты и алкиноны.

Димедон в присутствии трибутилфосфина присоединяется к фенилпропиолату с образованием смеси аддукта **6** и двух продуктов его внутримолекулярной циклизации - бензофуранона **7** и бензофурана **8** (схема 4). Выходы всех трех продуктов невысоки, реакция неселективна и синтетического значения не имеет.

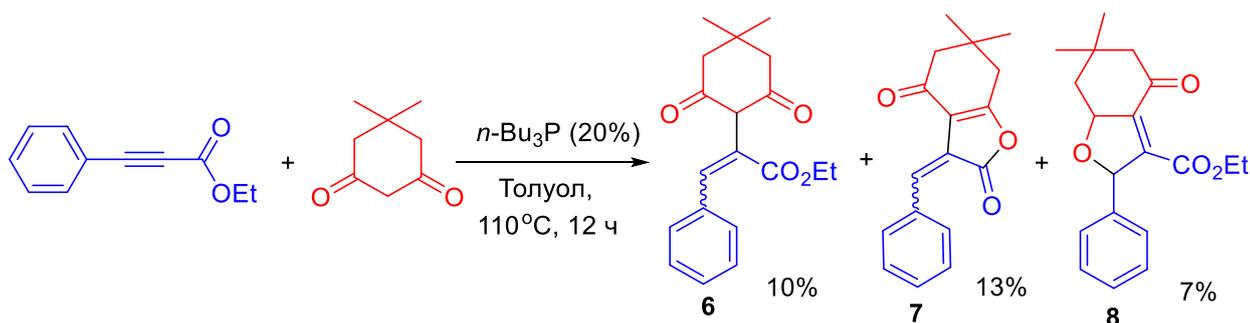


Схема 4

Присоединение 1,3-дикарбонильных соединений (дикетонов, диэфиров и β -кетозэфиров) **9** к арилароилалкинам **10** в присутствии триарилфосфина на полимерной подложке (JJ-TRP) приводит, в мягких условиях (комнатная температура) регио- и стереоселективно, к *E*-изомерам α -аддуктов в енольной форме **11**, выход до 99% (схема 5) [5].

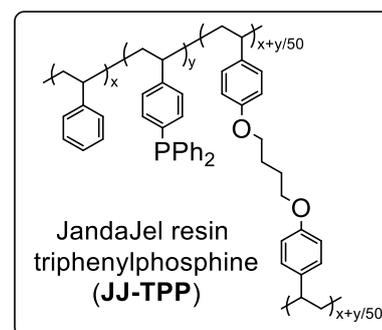
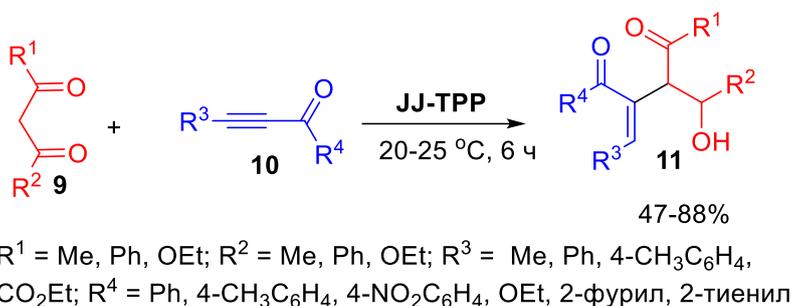
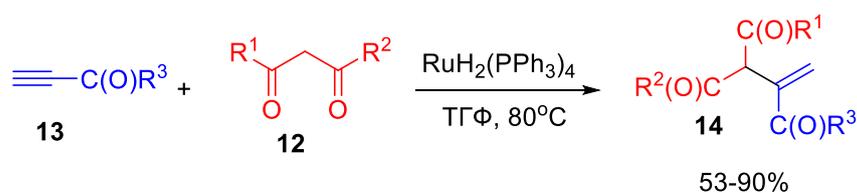


Схема 5

Катализируемое $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ присоединение 1,3-дикарбонильных соединений **12**, таких как дикетоны, β -кетозэфиры и β -кетоамиды, к терминальным ацетиленам со сложно-эфирными или карбонильными заместителями **13** осуществляется в нейтральных условиях исключительно по α -положению тройной связи с образованием соединений с *экзо*-метиленовой связью **14** в виде кето-енольных таутомеров [6] (схема 6).



$\text{R}^1 = \text{Me, циклогексил, Ph, 2-фурил}; \text{R}^2 = \text{Me, OMe, NH}_2; \text{R}^3 = \text{OMe, 2-фурил}$

Схема 6

По мнению авторов, гидридный комплекс в данном случае активирует 1,3-дикарбонильное соединение (схема 7).

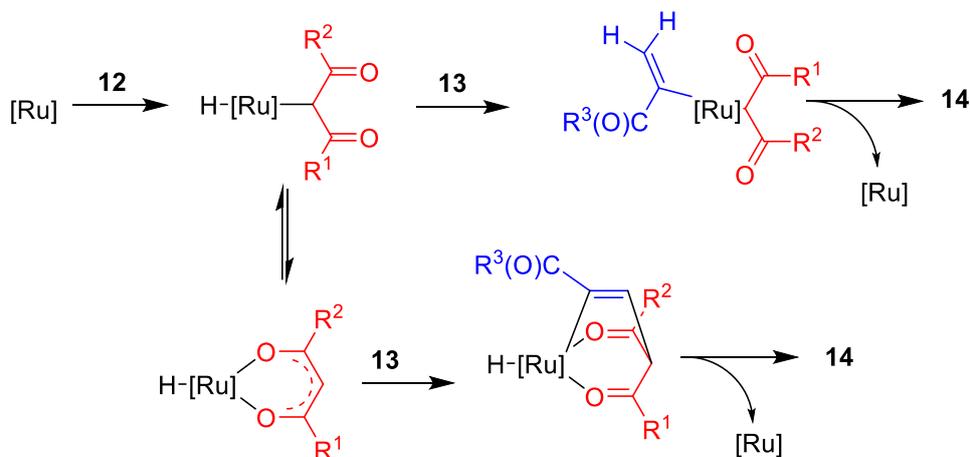


Схема 7

Помимо $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ реакцию также эффективно катализируют другие гидридные комплексы переходных металлов: $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$, $\text{IrH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$, $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$, $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Региоселективное присоединение 1,3-дикарбонильных соединений к терминальным алкинам с образованием α -аддуктов осуществлялось также в присутствии катализаторов на основе иридия [7]–[10], золота [11], [12], рения [13]–[16] и никеля [17].

1.1.1.2. Синтез β -аддуктов

Межмолекулярное, тандемное, катализируемое L-пролином (Cs_2CO_3 , ТГФ/ДМФА, 1 : 1, комнатная температура, 0.3–2 ч) присоединение циклогександиона к метилпропиолату приводит исключительно к диаддукту **15** с выходом 65%. Этот же диаддукт получен также с выходом 25% при обработке (комнатная температура, 0.3–2 ч) ультразвуком смеси реагентов в твердом оксиде алюминия. В качестве побочного продукта в данном случае выделен β -аддукт **16** (выход 6%). Последний селективно образуется в растворе (ТГФ/ДМФА, 1 : 1) в присутствии карбоната цезия (схема 8) [18].

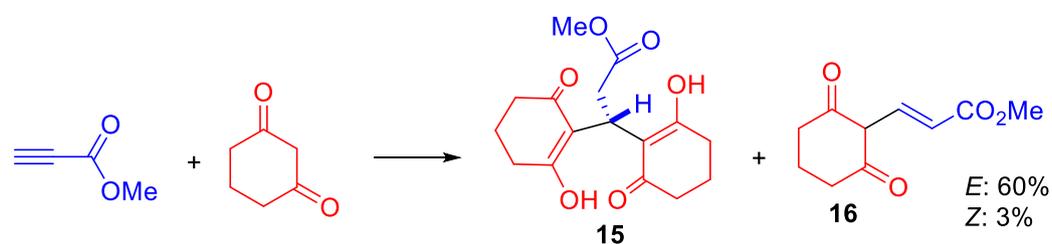


Схема 8

Аналогично, с образованием диаддукта **17**, протекает катализируемое пролином присоединение димедона к этилпропиолату (схема 9).

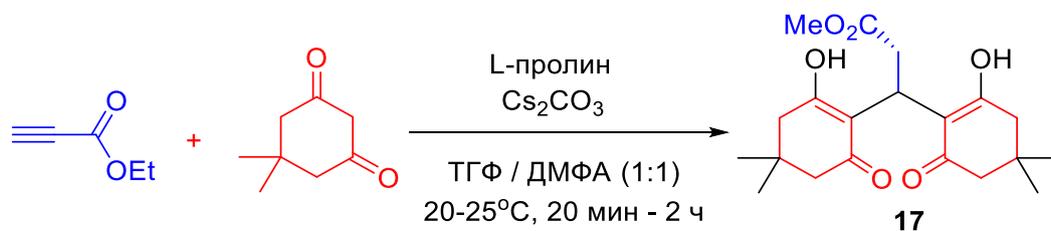


Схема 9

Авторы считают, что на первой стадии реакции пролин присоединяется к diketону с образованием енаминона **18**, 2 молекулы которого далее постадийно присоединяются к пропиолату (схема 10).

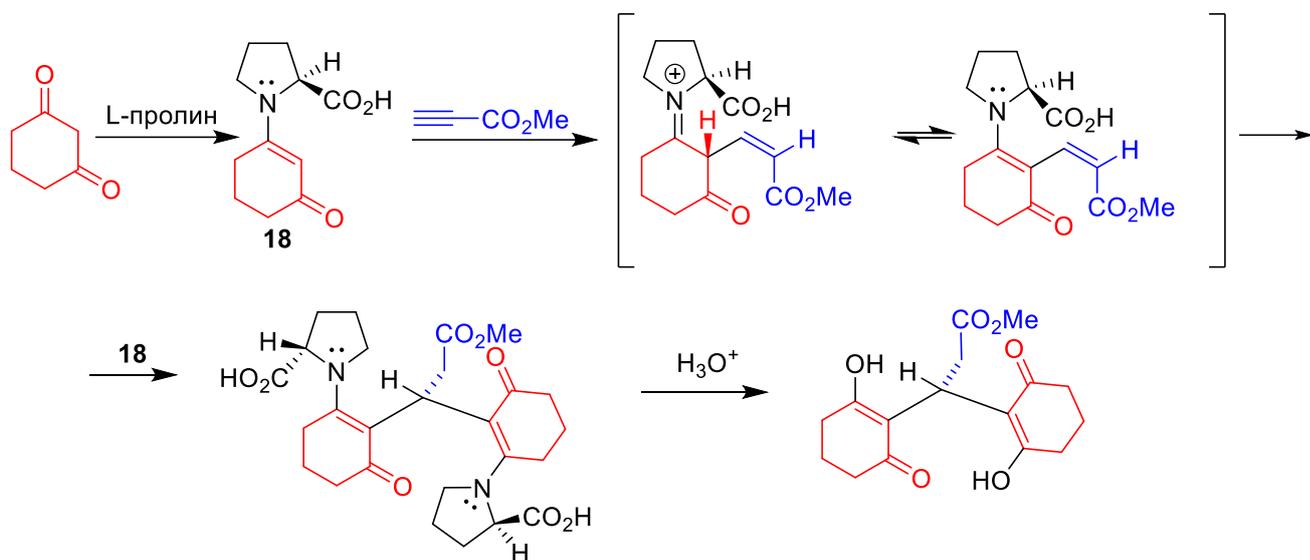
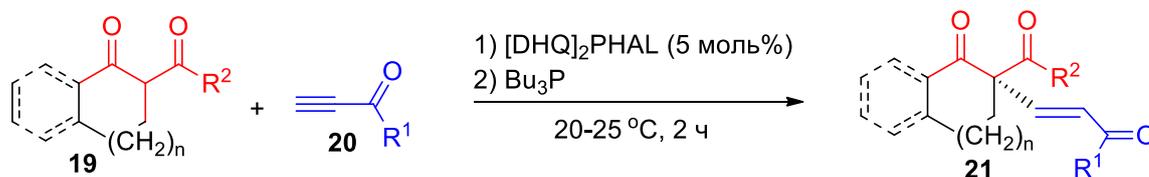


Схема 10

Подтверждением такого механизма является образование енаминона **18** с количественным выходом из циклогександиона и пролина (бензол, кипячение, 5 ч).

Алкалоид, выделенный из коры хинного дерева ($[\text{DHQ}]_2\text{PHAL}$), мягко катализирует энантиоселективное сопряженное присоединение ацетилциклопентанона **19** к алкинонам **20**, приводящее к β -аддуктам **21** в виде смеси *E/Z*-изомеров с 70% *ee* и 40% *ee* для *E*- и *Z*-енонов, соответственно (схема 11) [19].



$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Ph}, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, (\text{CH}_2)_2\text{Ph}$
 $\text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}; n = 0, 1$

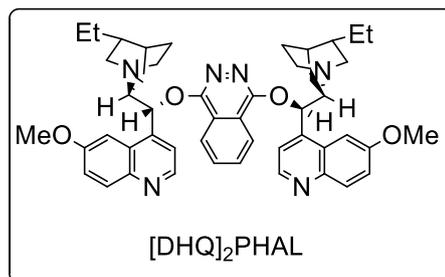


Схема 11

Энантиселективность увеличивается в случае присоединения ацетилциклопентанона к ароматическим алкинонам: с 4-Cl, 4-F и 4-CF₃-фенилзамещенными алкинонами аддукты образуются с 95% *ee* для *E*-изомеров, для *Z*-изомеров эта величина несколько ниже. Другие циклические кетоны, такие как ацетилциклогексанон, дают соответствующие еноны в виде смеси *E/Z*-изомеров с отличными выходами и 95% *ee* для обоих изомеров.

В условиях межфазного катализа (тетрабутиламмоний иодид, 10%-ный водный раствор NaOH, ДМСО, комнатная температура, 30-45 мин) ацетилацетон и фенилбензилкетон присоединяются к ароиларилалкинонам **22** с образованием соответствующих β-аддуктов **23** и **24** с умеренным выходом (схема 12) [20].

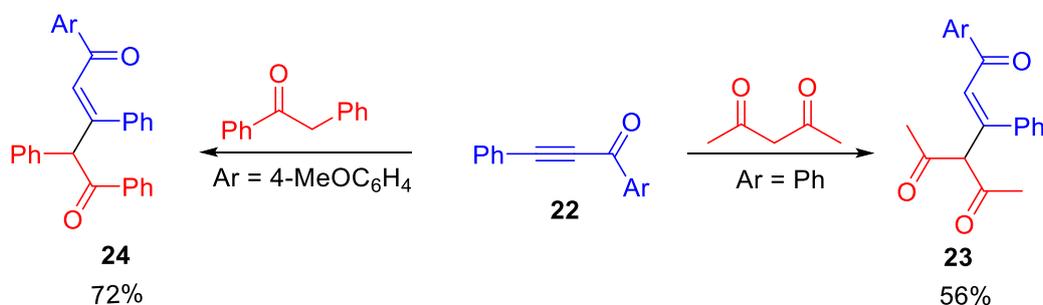


Схема 12

В аналогичных условиях алкиноны **22** легко присоединяют циклические монокарбонильные соединения (схема 13).

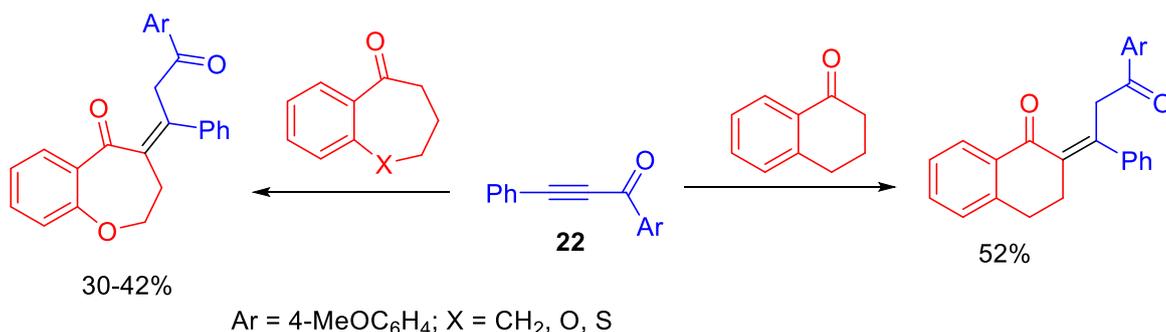


Схема 13

В некоторых случаях в качестве СН-кислот в реакции с алкинонами используют метилкетоны. Примером такого взаимодействия может служить новый синтетический подход к 2,4,6-триарилпиридинам **25**, основанный на генерировании *in situ* ненасыщенного дикарбонильного интермедиата основно-

катализируемым С-винилированием метилкетонов **26** алкинонами **27** (схема 14) [21].

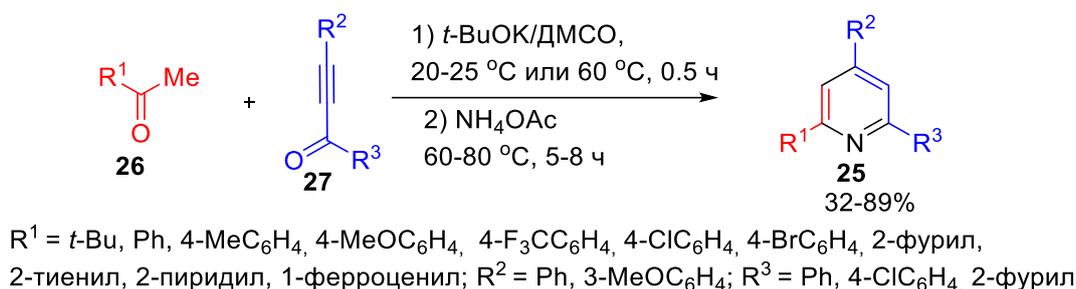


Схема 14

На первой стадии из метилкетона **26** и *t*-BuOK образуется енолят калия **A**, который далее атакует тройную связь алкинона **27**, давая калиевую соль ненасыщенного дикетона **B**. Добавление на второй стадии ацетата аммония приводит к нейтрализации соли **B** и одновременному нуклеофильному присоединению аммиака к карбонильной функции. Завершает сборку триарилпиридинов внутримолекулярная циклизация полученного амина **C** с последующим отщеплением воды от дигидропиридина **D** (схема 15).

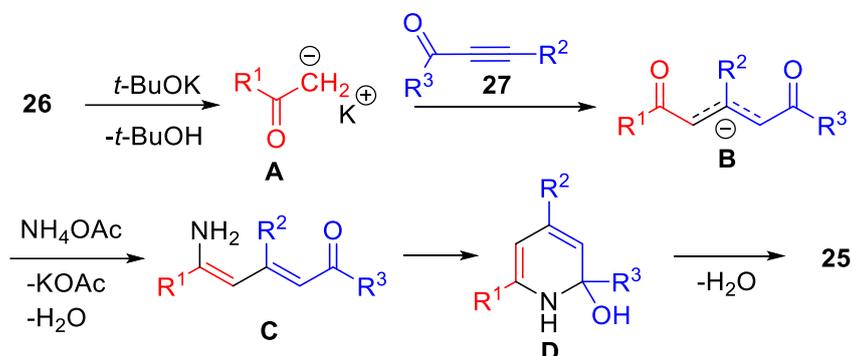


Схема 15

1.1.1.3. Синтез аддуктов из диалкилацетилендикарбоксилатов

Катализируемая KSCN реакция диалкилацетилендикарбоксилатов с пентан-2,4-дионом в ацетоне приводит к диалкил 2-(1-ацетил-2-оксопропил)-2-бутендиоатам **28** с отличным выходом. Однако, когда указанная реакция осуществляется в метилэтилкетоне, селективно образуются продукты их циклизации - диалкил 4-оксо-2,3-дигидро-2,3-фурандикарбоксилаты **29** (схема 16) [22].

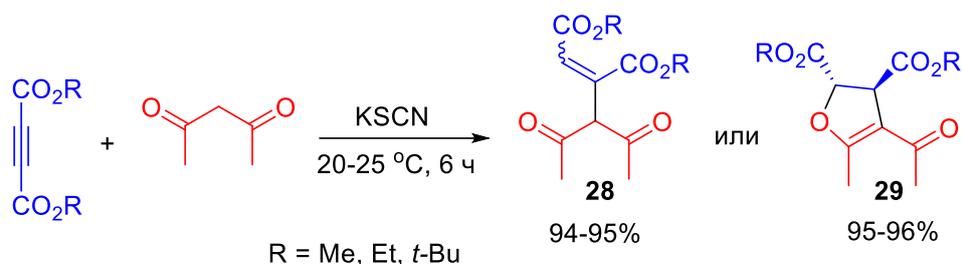


Схема 16

Протекающая в мягких условиях реакция ацетилацетона и дибензоилметана с ацетилендикарбоксилатом в присутствии ДАБКО приводит к аддуктам с количественными выходами, причем аддукт **30**, образующийся из ацетилацетона, выделен исключительно в виде енола, тогда как аддукт **31** – в кетоформе (схема 17) [23].

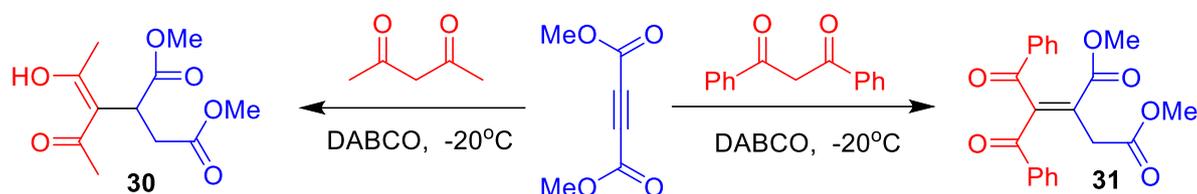


Схема 17

Реакция диметилацетилендикарбоксилатов с 1,3-дикарбонильными соединениями **32** в среде силикагеля без растворителя приводит к полностью замещенным электронодефицитным алкенам (схема 18) [24]. Строение продуктов определяется заместителями в дикарбонильных соединениях. Так, при $R^2 = R^3 = \text{Me}$ продуктом реакции является кетоенол **33**, а при $R^2 = R^3 = t\text{-Bu}$ – дикетон **34**.

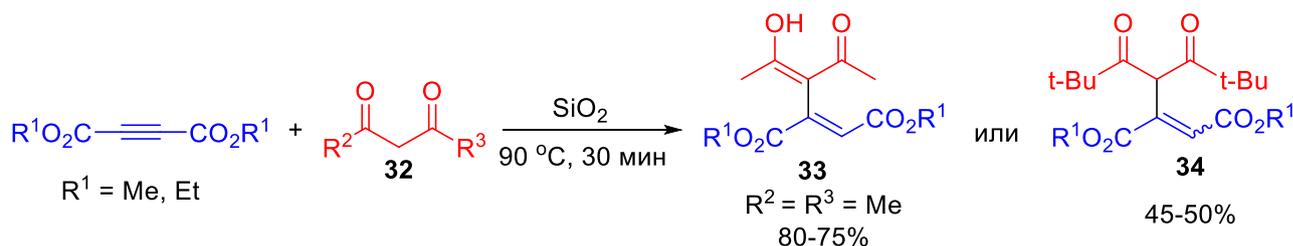


Схема 18

Селективность реакций нарушается в случае дибензоилметана: образуется смесь 2-пиранона **35** и кетоенола **36** в соотношении 1:2 (схема 19). Последний неустойчив и в результате 1,5-*H*-сдвига превращается в дикетон.

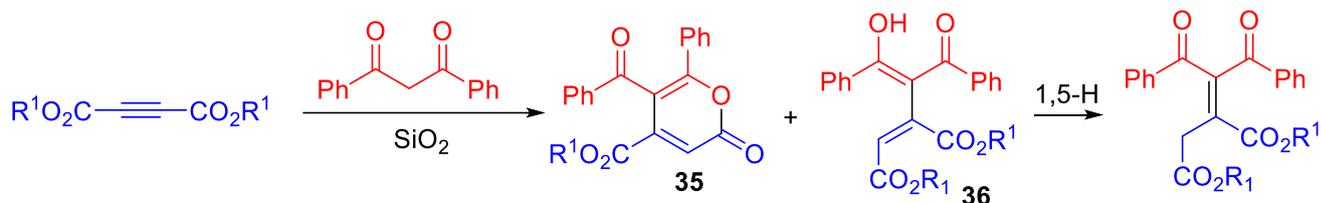


Схема 19

Следует отметить, что все эти реакции протекают только в присутствии силикагеля.

1.1.1.4. Реакции алкинонов с метиленоактивными нитрилами

Метилпропионат в присутствии метилата натрия присоединяет малонитрил, давая β -аддукт (в виде натриевой соли) с высоким выходом (схема 20) [25]. Это же соединение было получено, хотя и с меньшим выходом, при использовании в качестве катализатора K_2CO_3 .

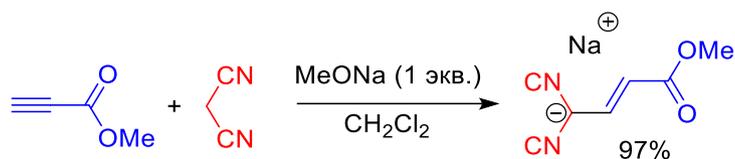


Схема 20

В отличие от 1,3-дикарбонильных соединений (схема 7) [6] нитрилы **37** ($R^1 \neq H$) в условиях катализа гидридными комплексами переходных металлов $[(RhH(PPh_3)_4, RhH(CO)(PPh_3)_3, IrH(CO)(PPh_3)_3]$ и $Pd(PPh_3)_4$ присоединяются к терминальным ацетиленовым кетонам и эфирам региоселективно с образованием β -аддуктов в виде смеси Z/E -изомеров, выход которых достигает 94% (получены в присутствии наиболее эффективного катализатора - $RuH_2(PPh_3)_4$ (схема 21).

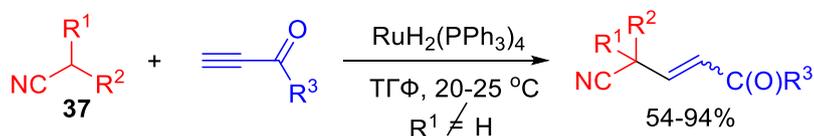


Схема 21

Однако в случае присоединения пивалоил ацетонитрила **37** ($R^1 = H, R^2 = t-BuCO$) к метилпропионату региоселективность реакции нарушается: в данном случае образуется смесь соединений **38** и **39** с общим выходом 78%. По мнению

авторов, соединение с *экзо*-метиленовой связью **39** образуется в результате атаки нитрилом по α -углеродному атому тройной связи, а дизамещенный алкен **38** – в результате его последующей изомеризации в условиях реакции (схема 22).

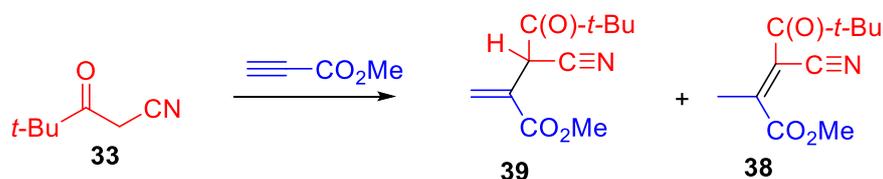


Схема 22

1.2. Реакции с образованием циклических продуктов

1.2.1. Синтез пятичленных циклических соединений

Диэтинилкетон **40** ($R^1 = Ph$) реагирует с 1,3-дикетоном или кетоэфиром в присутствии K_2CO_3 с образованием циклопентенонов **41** с высоким выходом (схема 23) [26].

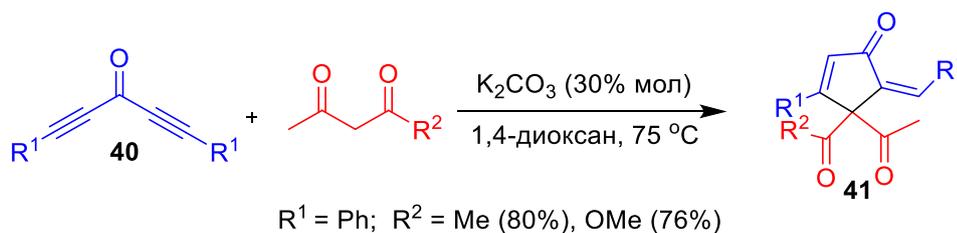


Схема 23

В аналогичных условиях симметричные диацетиленовые кетоны **40** при взаимодействии с β -кетосульфонами **42** в присутствии основания превращаются в тризамещенные дигидрофураноны **43** с выходом до 88% (схема 24).

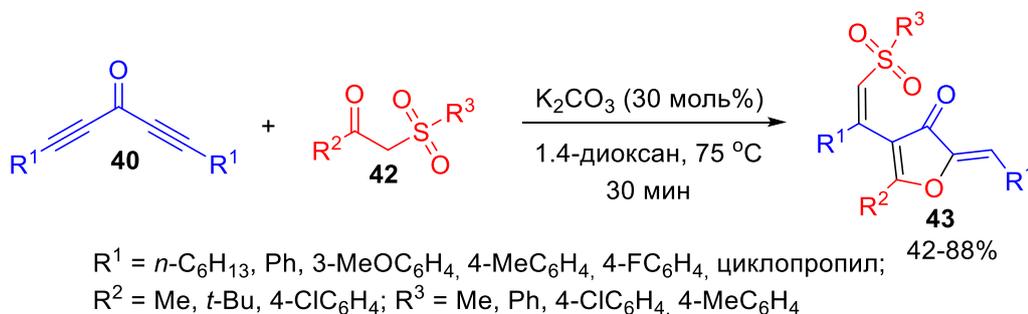


Схема 24

Реакция применима для этинилкетонов и кетосульфонов как с алкильными, так и с арильными заместителями.

α,β -Ацетиленовые γ -гидроксикетоны **44** реагируют с этилацетоацетатом **45** в мягких условиях региоспецифично с образованием замещенных фуранов **46** (схема 25) [27].

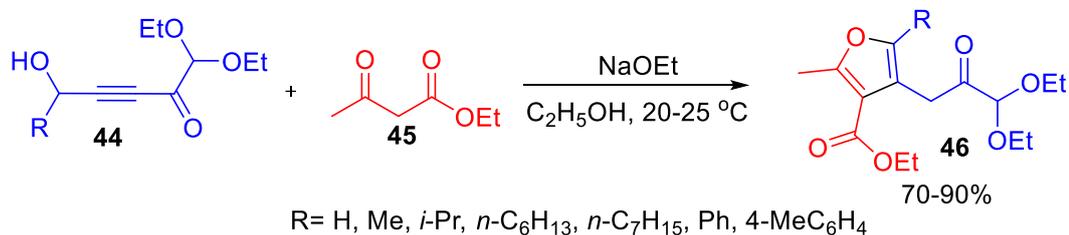


Схема 25

Авторы предполагают, что на первой стадии алкиноны **44** присоединяют моноенолят этилацетоацетата с образованием интермедиата **A** (в енольной форме), который под действием этилацетоацетата или основания превращается в более стабильный интермедиат **B**. Из трех карбонильных групп (2 кето- и 1 сложноэфирная), присутствующих в нем, гидроксил региоспецифично атакует только одну, давая дигидрофуран **C** и, после отщепления воды и изомеризации интермедиата **D**, фуран **46** (схема 26).

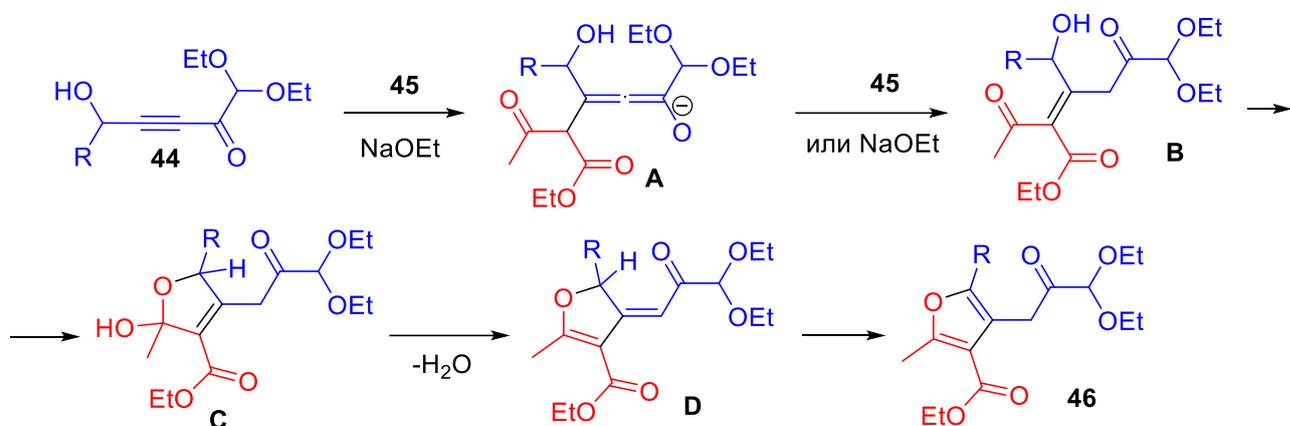


Схема 26

В аналогичных условиях α -метилированный ацетоацетат и диэтилмалонат к алкинону **44** не присоединяются.

Дибензоилацетилен в присутствии Ph_3P присоединяет (CH_2Cl_2 , комнатная температура) 1,3-дикарбонильные соединения, такие как ацетилацетон и 5,5-диметилциклогексан-1,3-дион, в их енольной форме, с образованием тетразамещенных фуранов **47** и **48** с выходом 74 и 65% соответственно (схема 27) [28].

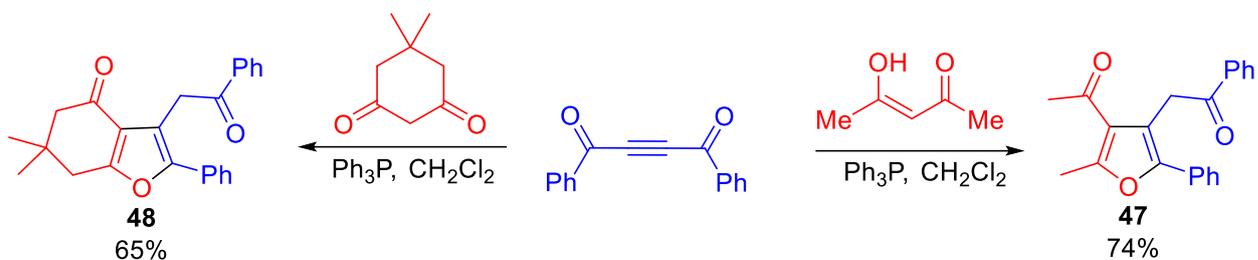


Схема 27

По предположению авторов реакционная последовательность включает присоединение трифенилфосфина к дибензоилацетилену и последующее протонирование аддукта ацетилацетоном, дальнейшую атаку образующегося катиона **A** енолят-анионом, изомеризацию илида **B** в илид **C**, 1,3-*H*-сдвиг и циклизацию с последующим отщеплением трифенилфосфиноксида от дигидрофуранона **D** (схема 28).

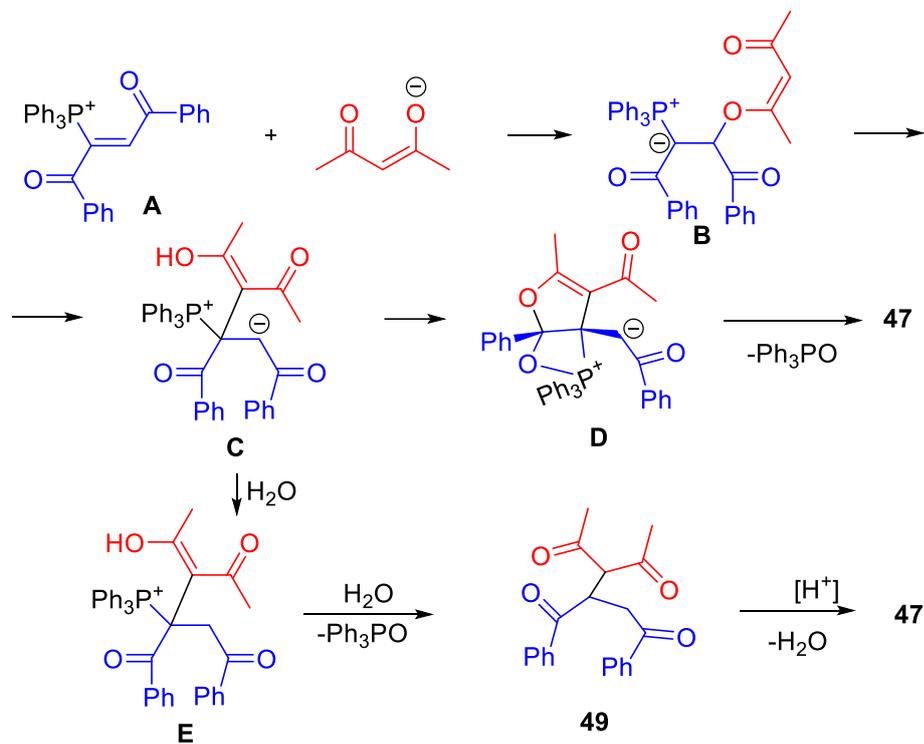


Схема 28

Позднее, проводя эту реакцию с ацетилацетоном в системе ТГФ/ H_2O (комнатная температура, 12 ч), авторы выделили 4-ацетил-3-бензоил-1-фенил-1,5-гександион **49** (выход 65%), циклизация которого в кислом дихлорметане (комнатная температура) приводит к тому же самому фурану **47**.

На основании этого предложен механизм образования фурана **47** через интермедиат **49**, согласно которому илид **C** может протонироваться в условиях

реакции, превращаясь в фосфониевый ион **Е**, который после атаки водой отщепляет трифенилфосфиноксид, давая 1,4-дикарбонильное соединение **49**, которое в кислом дихлорметане циклизуется в фуран **47** [29].

Соединения, полученные из дибензоилацетилена и циклических дикетонов (циклогексан-1,3-дион и 5,5-диметилциклогексан-1,3-дион) (схема 29), вероятно, образуются по такому же механизму.

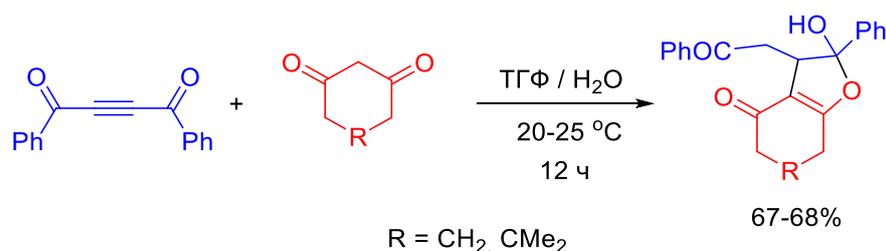


Схема 29

Алкиноаты **50** в присутствии ацетата серебра присоединяют дикарбонильные соединения **51**, давая три- или тетразамещенные фураны **52** (схема 30) [30].

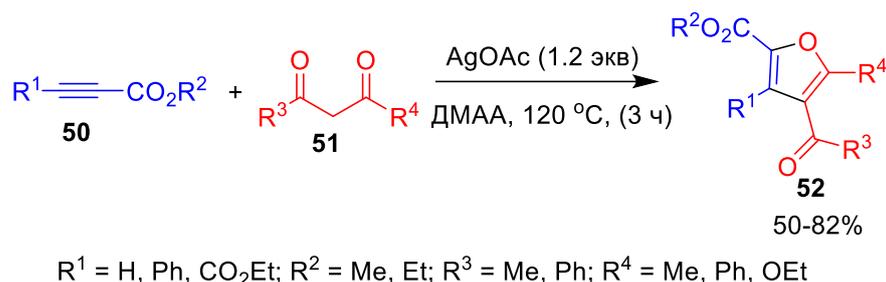


Схема 30

Наиболее эффективна эта реакция для алкиноатов с двумя акцепторными заместителями. Выходы фуранов **52** достигают в этом случае 88%. С терминальным пропиолатом они составляют 73-78%, а с фенилпропиолатом снижаются до 50%.

Реакция, вероятно, протекает с первоначальным окислением 1,3-дикарбонильного соединения Ag(I) в оксоалкильный радикал **A**, который затем атакует тройную связь алкина **50**. Далее следует нуклеофильная атака карбонильным кислородом в радикале **B** с образованием бензильного радикала **C** и окисление последнего кислородом воздуха (схема 31).

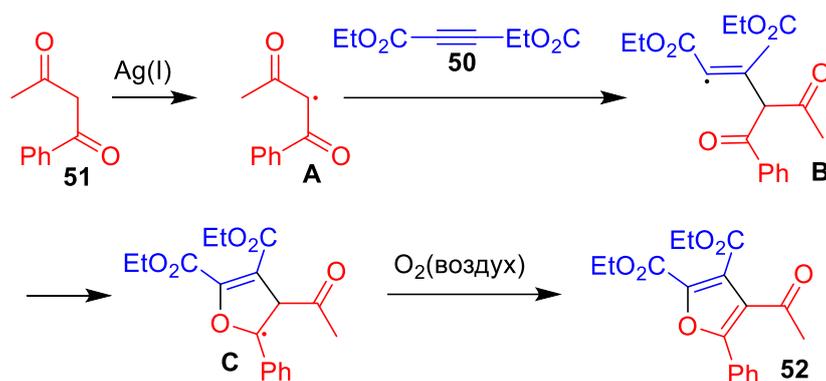
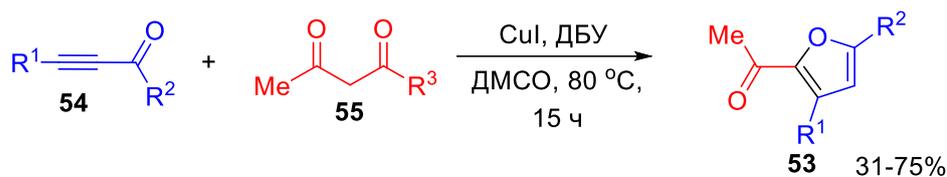


Схема 31

Необходимым условием для успешного синтеза 2-ацетил-тризамещенных фуранов **53** из алкинонов **54** и 1,3-дикарбонильных соединений **55** является использование солей меди (схема 32) [31]. Максимальный выход продуктов достигается в присутствии CuI и ДБУ как основания. Без CuI реакция останавливается на стадии образования Михаэлевского аддукта.



$R^1 = i\text{-Pr}$, циклопропил, Ph, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, 4- FC_6H_4 , 4- ClC_6H_4 , 2-тиенил
 $R^2 = n\text{-Pr}$, Ph, 2- MeC_6H_4 , 2- BrC_6H_4 , 2- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 4- MeOC_6H_4 , 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 4- FC_6H_4 , 4- ClC_6H_4 , 2-фурил, 2-тиенил, 2-пиридил; $R^3 = \text{Me}$, $n\text{-Bu}$, OEt

Схема 32

Согласно механизму, предложенному авторами, в присутствии CuI и ДБУ 1,3-дикарбонильное соединение **55** превращается в енол **A**. Одновременно происходит координация CuI с алкиноном **54** с образованием комплекса **B**, который затем атакуется енолом. Образующееся в результате этой атаки соединение **C** под действием CuI и ДБУ енолизуется и далее окисляется кислородом в Cu(II) интермедиат, который после одноэлектронного переноса превращается в комплекс **D**. Последовательные радикальная циклизация и окисление могут дать интермедиат **E**, который реагирует с нуклеофилом (H_2O или ДБУ) с образованием интермедиата **F**. Завершает процесс ароматизация с отщеплением побочного продукта (MeCO_2H обнаружен масс-спектрометрическим анализом) (схема 33).

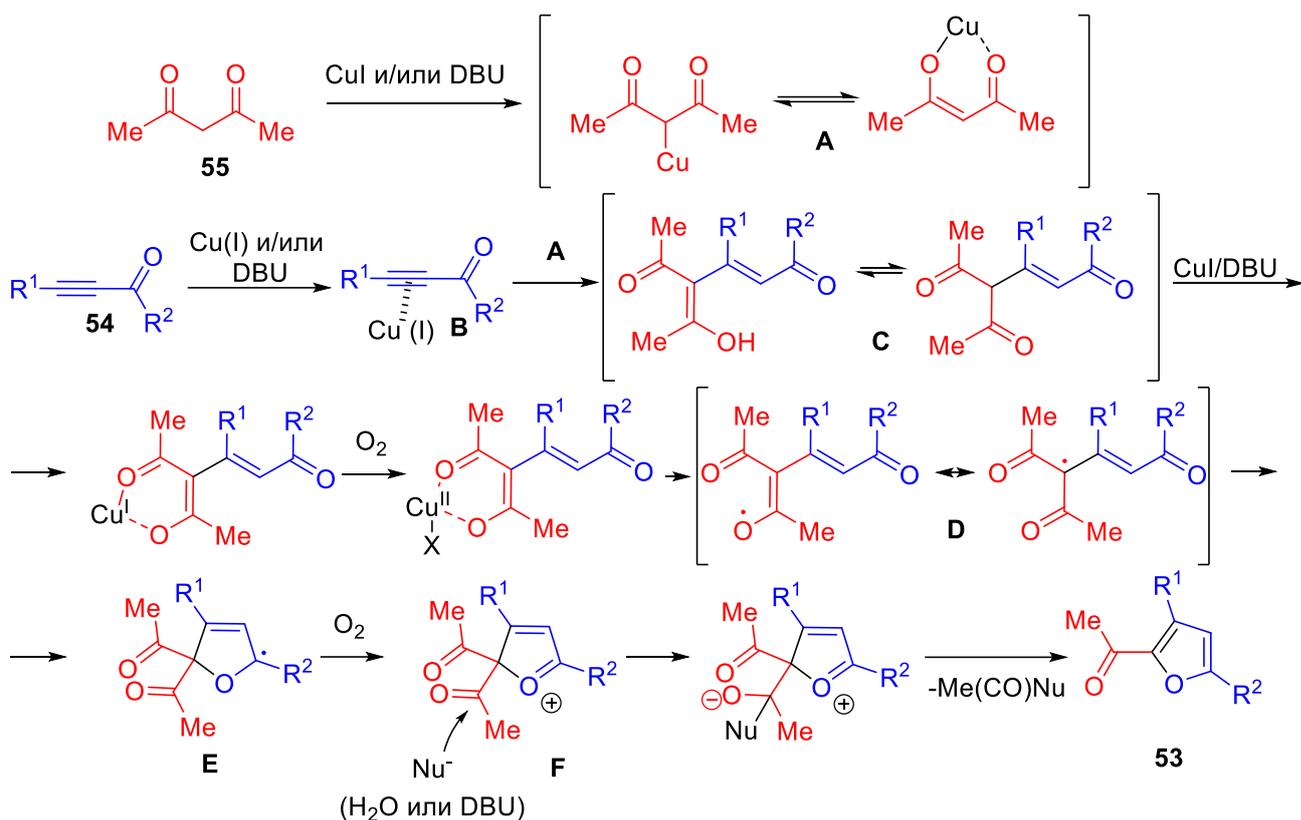


Схема 33

Доказательством участия радикального процесса в реакции служит ее ингибирование при добавлении радикальных ловушек, таких как TEMPO. Следует отметить, что при использовании в качестве 1,3-дикарбонильных соединений вместо ацетилацетона гептан-3,5-диона, 1,3-дифенил-1,3-пропан-1,3-диона, этил 3-оксогептаноата, циклогексан-1,3-диона реакция протекала сложно и целевые фураны выделены не были.

Катализируемая CuI окислительная циклизация в присутствии кислорода алкиноатов **54** с 1,3-дикарбонильными соединениями **55** приводит к полизамещенным фуранам **56** (схема 34) [32].

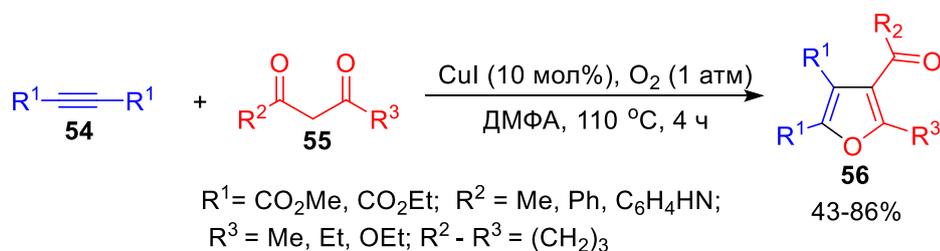


Схема 34

Реакция, по мнению авторов, может включать следующие стадии: активацию дикарбонильного соединения Cu(I); присоединение комплекса **A** к алкиноату с

образованием аддукта **57**, находящегося в кето-енольном равновесии с соединением **58** (катализатор при этом высвобождается и может участвовать в следующем цикле); отщепление в условиях окисления гидрид-аниона от енола **58**; радикальную циклизацию в дигидрофуранон **B** и дегидрирование последнего (схема 35).

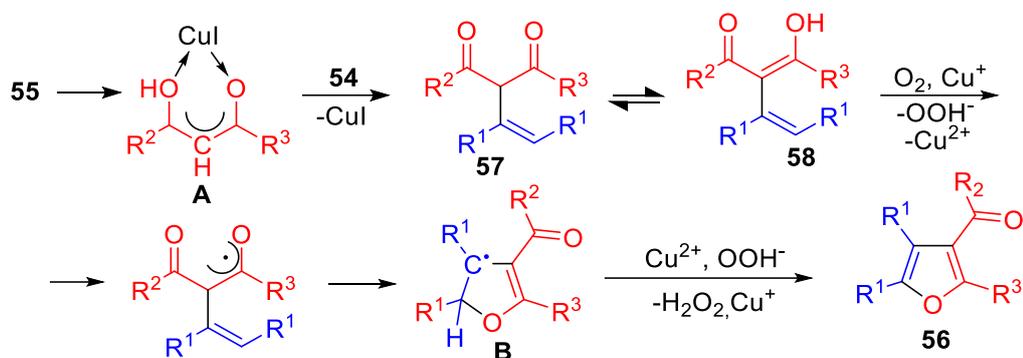
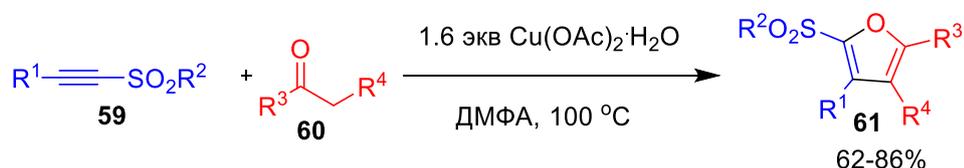


Схема 35

Ацетиленовые сульфоны **59** в присутствии 1.6 экв. ацетата меди присоединяют метиленактивные соединения **60**, такие как 1,3-дикетоны, β -кетозэфиры и бензоилацетонитрил с образованием сульфонилсодержащих тетразамещенных фуранов **61** (схема 36) [33].



$R^1 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$, циклопропил, Ph, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, 4- ClC_6H_4 , 4- FC_6H_4 ;
 $R^2 = \text{Me}$, Ph, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 4- ClC_6H_4 ; $R^3 = \text{Me}$, Ph; $R^4 = \text{COMe}$, COPh , CO_2Et , CN

Схема 36

Реакция, по-видимому, протекает следующим образом: сначала под действием кислоты Льюиса ($\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) метиленактивное соединение **60** (возможно в енольной форме) присоединяется к электронодефицитному ацетиленовому сульфону **59** с образованием интермедиата **A**. Последний изомеризуется с переносом протона в термодинамически более стабильное соединение **B**, которое (или его енольная форма) превращается в радикальный интермедиат **C** посредством одноэлектронного переноса (SET) или радикально-гидридного процесса с участием кислорода. Затем, в результате радикальной

циклизации, должен генерироваться более стабильный радикальный интермедиат **D**, который далее окисляется с последующим депротонированием в фуран **61** (схема 37).

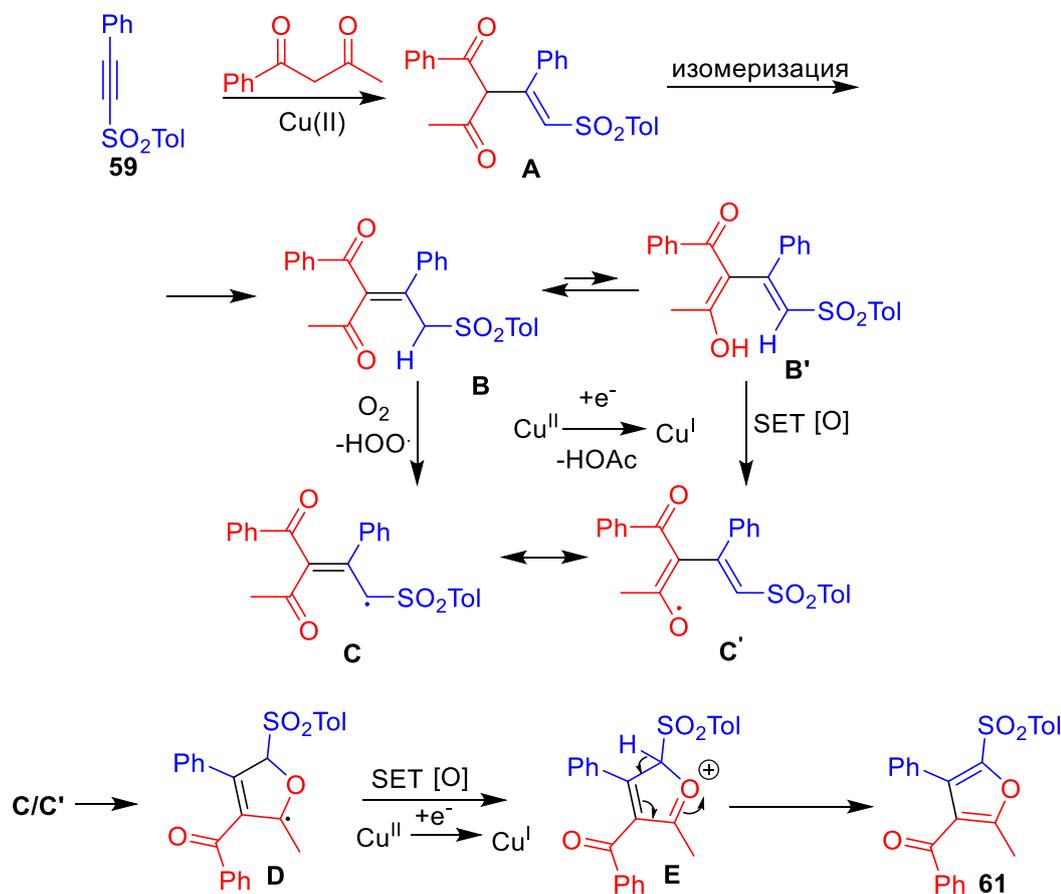
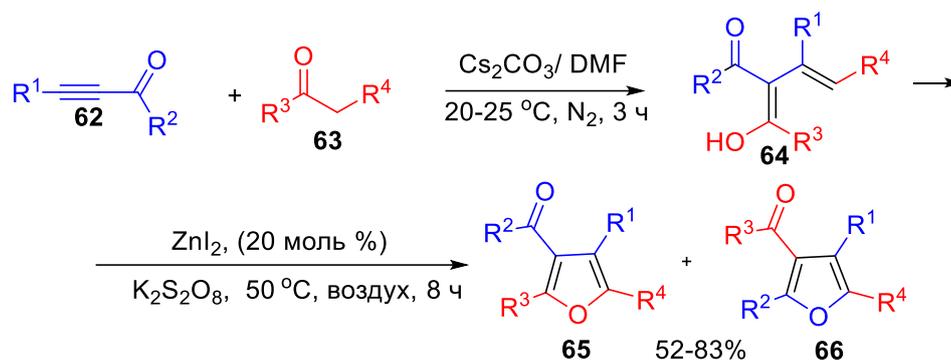


Схема 37

Доказательством участия радикального процесса в реакции служит ее ингибирование при добавлении радикальных ловушек, таких как TEMPO и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол.

Арилариоилалкины **62** в присутствии Cs₂CO₃ присоединяют α-арилкетоны с активной метиленовой группой **63**. Последующая катализируемая ZnI₂ циклизация образующегося аддукта **64** приводит к тетразамещенным фуранам **65** с высоким выходом. Реакция осуществляется в одну препаративную стадию, хотя аддукт **64** может быть выделен и превращен в фуран [показано на примере аддукта **64** (R¹ = R² = R³ = R⁴ = Ph), выделенного с выходом 84% и превращенного в фуран **65** с выходом 64%] (схема 38) [34].



$\text{R}^1 = \text{Ph}, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-NCC}_6\text{H}_4, 2\text{-тиенил};$
 $\text{R}^2 = \text{Et}, t\text{-Bu}, \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-нафтил};$
 $\text{R}^3 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-нафтил};$
 $\text{R}^4 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$

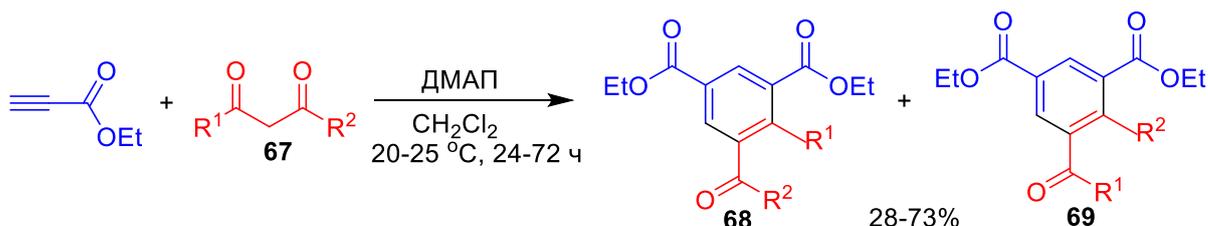
Схема 38

В тех случаях, когда заместители при карбонильных углеродах субстратов **62** и **63** различны, наряду с фураном **65** выделяют также фуран **66**.

1.2.2. Синтез шестичленных ароматических соединений

1.2.2.1. Синтез бензолов

Катализируемое 4-диметиламинопиридином (ДМАП) бензаннелирование этилпропиолата с 1,3-дикарбонильными соединениями (β -дикетонами и β -кетозэфирами) **67** в мягких условиях (комнатная температура) приводит к тетразамещенным бензолам **68** и **69** (схема 39) [35].



$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-NCC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4,$
 $2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 2\text{-нафтил}; \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Ph}, \text{Pr}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{OEt}$

Схема 39

Природа R^1 и R^2 оказывает существенный эффект на ход процесса: субстраты с электроноакцепторными группами в бензольном кольце дают целевые продукты с хорошими выходами, тогда как дикетоны с электронодонорными заместителями реагируют плохо или вообще не реагируют. В некоторых случаях (например, для

дикетона **67**, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Pr}$) помимо основного бензола **68** образуется также незначительное количество его изомера **69**.

Бензаннелирование диметилацетилендикарбоксилата (ДМАД) с β -дикетонами **70** с образованием полностью замещенных бензолов **71** и **72** катализируется пиридином и *трет*-бутоксидом калия (схема 40) [36]. В отличие от предыдущей работы диметиламинопиридин в данном случае менее эффективен.

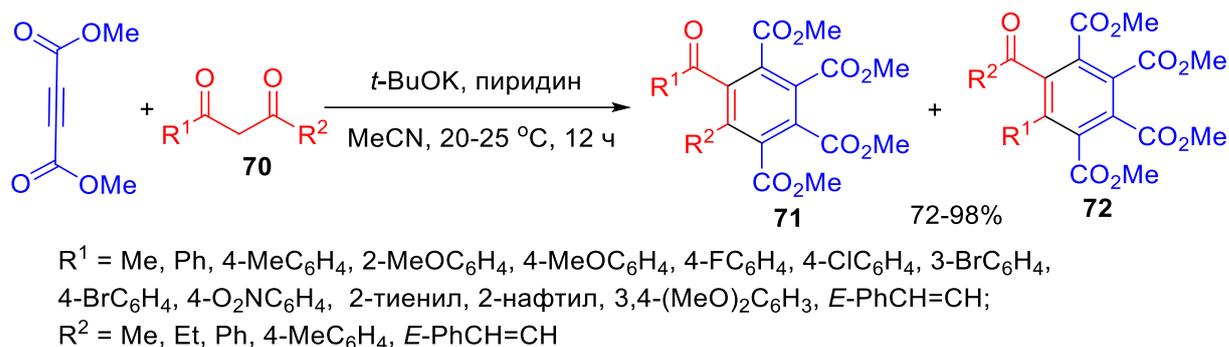


Схема 40

Заместители в дикетонах **70** не влияют на выход продуктов, но оказывают значительный эффект на селективность реакции. Например, с ароматическими дикетонами, имеющими донорные заместители в бензольном кольце, предпочтительно, образуется изомер **71**, а с акцепторными – изомер **72**. В тех случаях, когда оба заместителя в дикетоне – ароматические, изомер **72** образуется селективно.

Возможный механизм реакции представлен на схеме 41. На 1 стадии из дикетона под воздействием пиридина и *трет*-бутоксидом калия генерируется анион, который далее присоединяется к ДМАД с образованием интермедиата **A**. Последний реагирует с другой молекулой ацетилена, давая анион **B**. Последующее внутримолекулярное нуклеофильное присоединение приводит к циклическому аниону **C**. Селективность образования изомеров определяется на этой стадии электронными и стерическими эффектами. Завершает процесс перенос протона в интермедиате **C** и дегидратация.

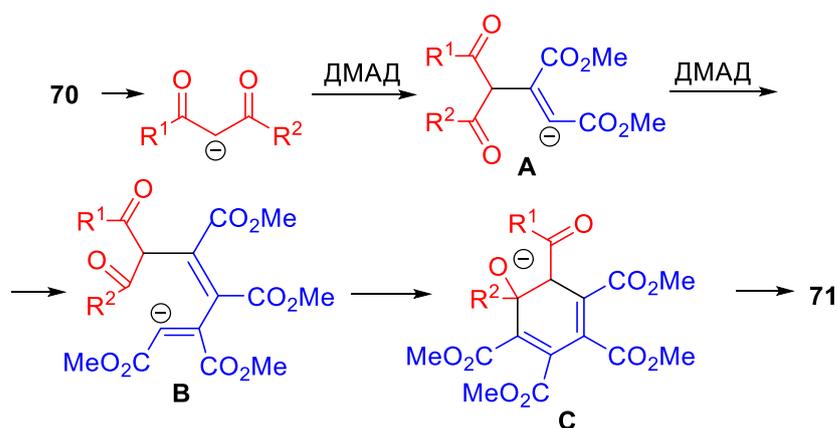


Схема 41

Полизамещенные бензолы **73** образуются в реакции пропиолатов и эфиров ацетилендикарбоновой кислоты **74** с ациклическими 1,3-дикарбонильными соединениями **75**, протекающей в среде полиэтиленгликоля (400) (ПЭГ) без какого-либо катализатора (схема 42) [37].

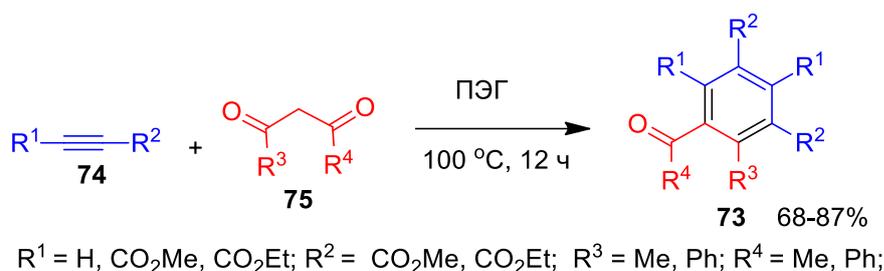


Схема 42

В аналогичных условиях из индан-1,3-диона и ацетиленов **74** получены с хорошими выходами алкил 9-оксо-9*H*-флуоренкарбоксилаты **76** (схема 43), однако другие циклические 1,3-дикарбонильные соединения, такие как 1,3-циклогександион и димедон, в эту реакцию не вступают.

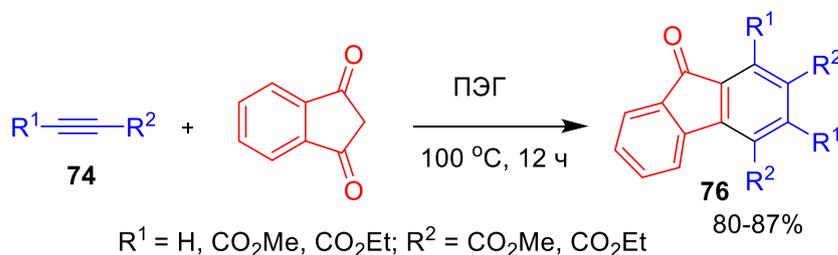


Схема 43

Возможный путь сборки полизамещенных бензолов (показан на примере реакции дибензоилметана с ДМАД, схема 44) включает присоединение к ДМАД енольной формы дикетона **77** с образованием аддукта **A**, перенос протона в

интерmediate **B**, приводящий к гексатриену **C**, $\beta\gamma$ -электроциклизации и дегидратации.

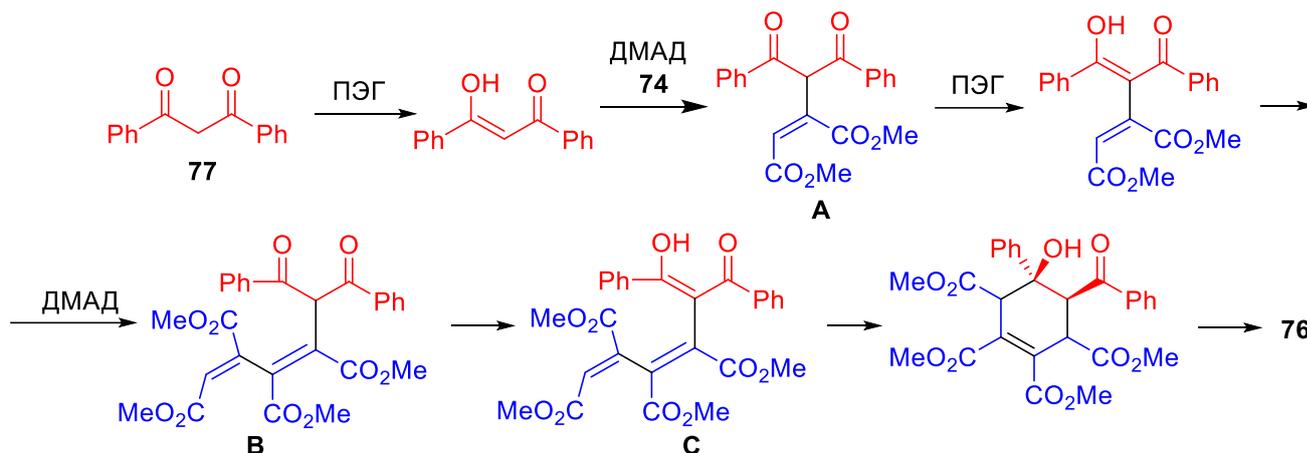


Схема 44

При использовании в реакции с этилпропиолатом кетосульфонов **78** образуются бензолы **79**, содержащие сложноэфирные и сульфоновые заместители (схема 45) [35]. Реакция катализируется диметиламинопиридином.

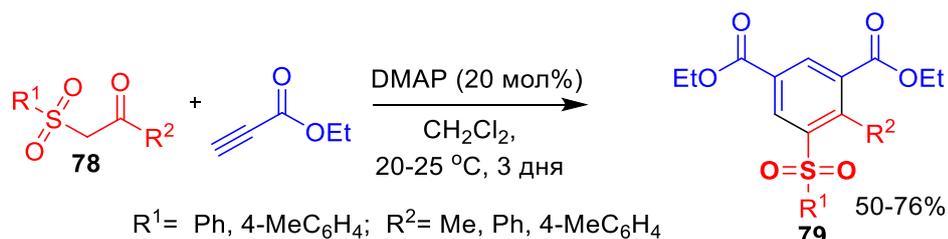
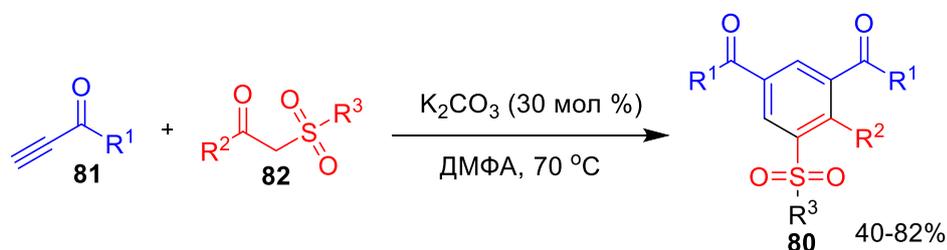


Схема 45

Сульфонилбензолы **80** с кетонными заместителями получены из терминальных алкинонов **81** и кетосульфонов **82** в основных условиях (схема 46) [26].



$R^1 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$, циклопропил, Ph, 2-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-EtC₆H₄, 4-*t*-BuC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 2-нафтил;
 $R^2\text{-}R^3 = \text{Me, Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$;

Схема 46

Интернальные ацетиленовые кетоны в данных условиях с кетосульфонами не реагируют.

Однако несимметричной диинон **83**, в котором одна тройная связь терминальная, при взаимодействии с кетосульфеном **84** ($R^2 = R^3 = \text{Me}$) в присутствии K_2CO_3 превращается в сульфонилбензол с 2-мя алкиноновыми заместителями **85** (схема 47).

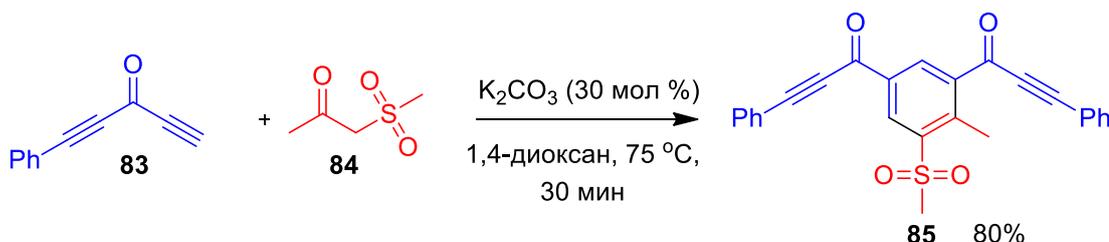


Схема 47

В работе [26] приводится предполагаемый маршрут образования сульфонилбензолов **86**, который включает индуцированное основанием Михаэлевское присоединение, реакцию интермедиата **A** со второй молекулой ацетилена, внутримолекулярную циклизацию интермедиата **B**, нейтрализацию аниона **C** и дегидратацию дигидрофенола **D** (схема 48).

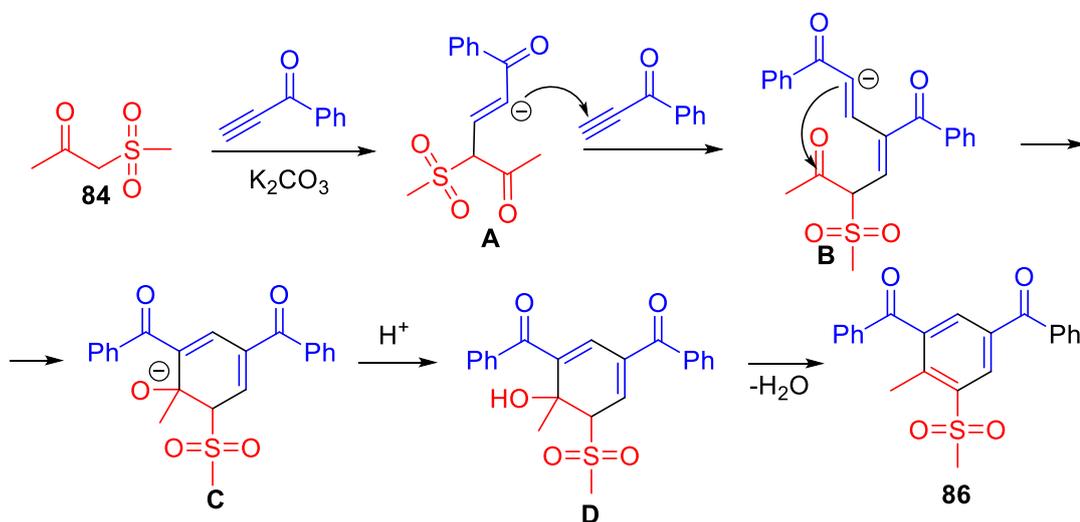


Схема 48

1.2.2.2. Синтез фенолов

Взаимодействие алкинонов с 1,3-дикарбонильными соединениями в некоторых случаях приводит к образованию фенолов. Так, трифторметилалкинон **87** ($R^1 = \text{Ph}$) в присутствии основания (NaNH - 1.5 экв или $t\text{-BuOK}$ - 0.02 экв), в мягких

условиях присоединяет ацетилацетон **88** ($R^2 = \text{Me}$), стереоселективно образуя *E*-изомер аддукта **89** с выходом 84% (схема 49) [38].

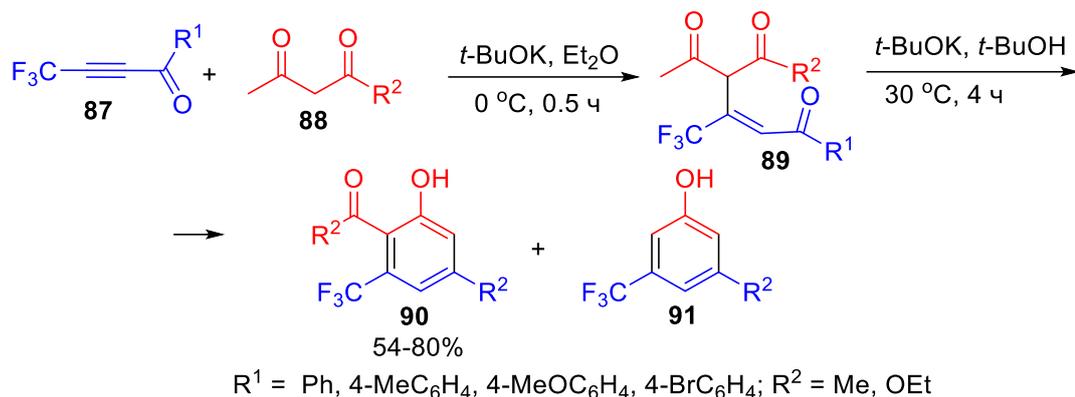


Схема 49

В аналогичных условиях производные ацетилацетона, в которых одна из метильных групп заменена на изопропильную или *tert*-бутильную (5-метилгексан-1,3-дион или 5,5-диметилгексан-1,3-дион), к алкинону **87** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$) не присоединяются, по-видимому, из-за стерических препятствий.

При 30°C в присутствии 3-х экв. $t\text{-BuOK}$ (эфир или *tert*-бутанол) аддукт **89** ($\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{Me}$) селективно циклизуется в фенол **90** с высоким выходом. При использовании эквимольного или меньшего количества $t\text{-BuOK}$ последний становится минорным продуктом – основным в данном случае является деацилированный фенол **91**. Специальными опытами показано, что деацилирование предшествует циклизации.

Тризамещенные фенолы **92** или **93** получены присоединением к алкинонам **94** дикетонов **95** в условиях микроволновой активации в присутствии тетрабутиламмоний гидроксида (ТВАОН) (схема 50) [39].

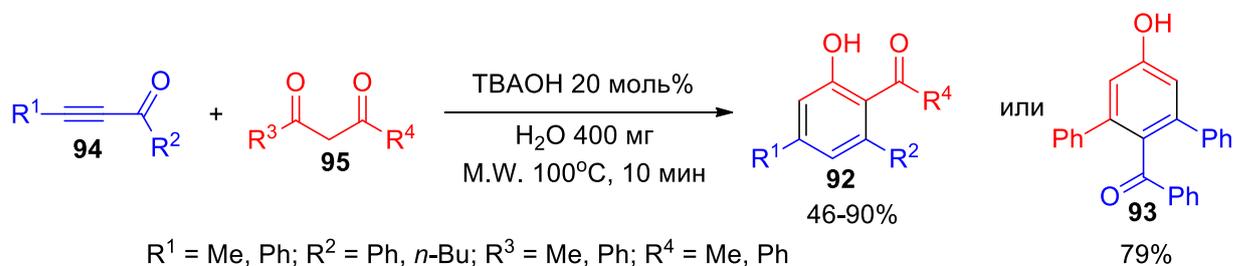


Схема 50

В случае реакции фенилбензоилацетилена **94** ($R^1 = R^2 = \text{Ph}$) с дибензоилметаном (**95**, $R^3 = R^4 = \text{Ph}$) вместо фенола **92** образуется его изомер – фенол **93**.

Схема образования фенолов **92**, представленная на схеме 51, включает присоединение аниона 1,3-дикетона **95** к тройной связи алкинона **94** с образованием β -аддукта **A**, генерирование в последнем под действием основания метиленового аниона, его атаку по карбонильной группе и ароматизацию промежуточного 1,3-гидроксикетона **B** с отщеплением воды. Эта схема объясняет также невозможность образования фенола **92** из фенилбензоилацетилена и дибензоилметана.

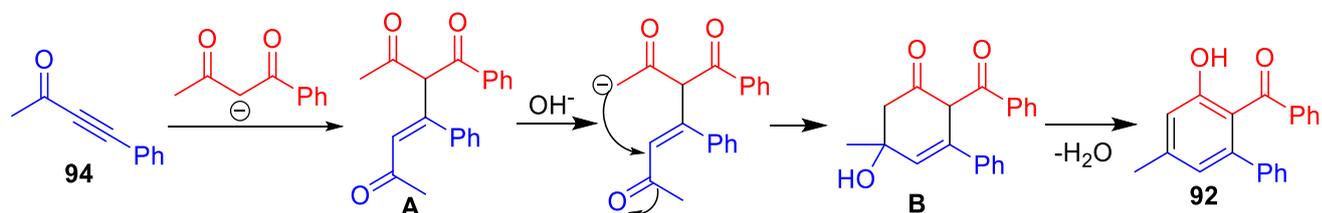


Схема 51

1.2.2.3. Синтез пиранов

1,3-Циклогександионы **96** в присутствии каталитических количеств третичных аминов (триметиламин, триэтиламин, трибутиламин) в CH_2Cl_2 реагируют с ацетилендикарбоксилатами, давая пираны **97** (схема 52) [40].

Последние, по-видимому, образуются в результате присоединения триалкиламина к электронодефицитному ацетиленовому эфиру, последующего протонирования 1,3-диполярного интермедиата **A** CH -кислотой, атаки положительно заряженного иона **B** енолят-анионом CH -кислоты, переноса протона в илиде **C**, отщепления триалкиламина и внутримолекулярной лактонизации.

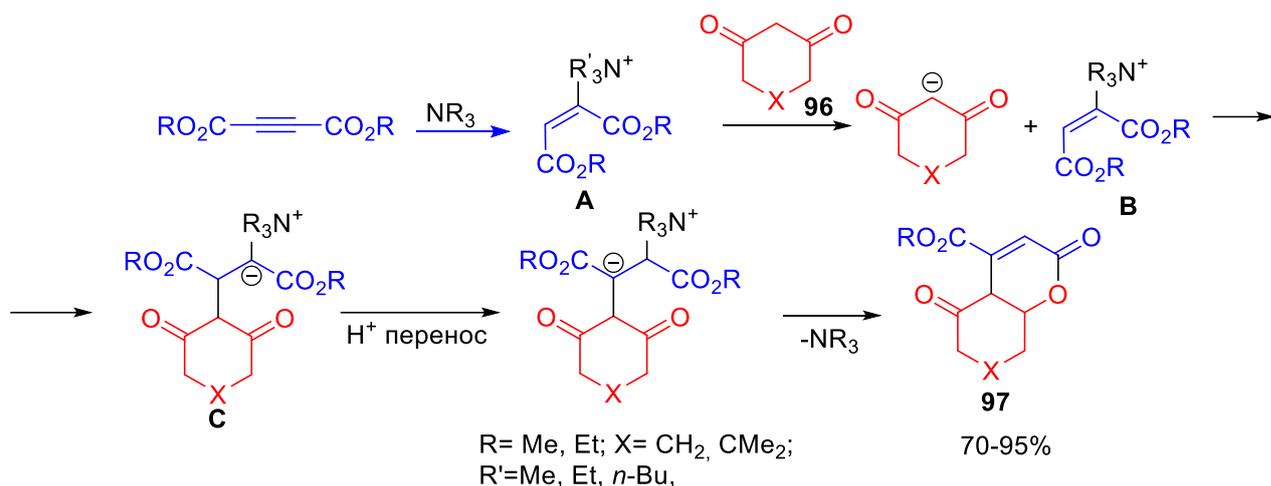


Схема 52

Ряд производных циклогексан-1,3-диона **98** присоединяется в присутствии 1,4-дiazобикло[2.2.2]октана (ДАБКО) к ацетилендикарбоксилатам, образуя производные пирана **99** с высокими выходами (схема 53) [23]. В этих же условиях также эффективно реагируют с дизамещенными ацетиленами 1,3-кетозэфиры **100**, выход образующихся в данном случае пиранов **101** достигает 86-89%. Однако с этилпропиолатом кетозэфир **100** дает пираны **102** с умеренным выходом.

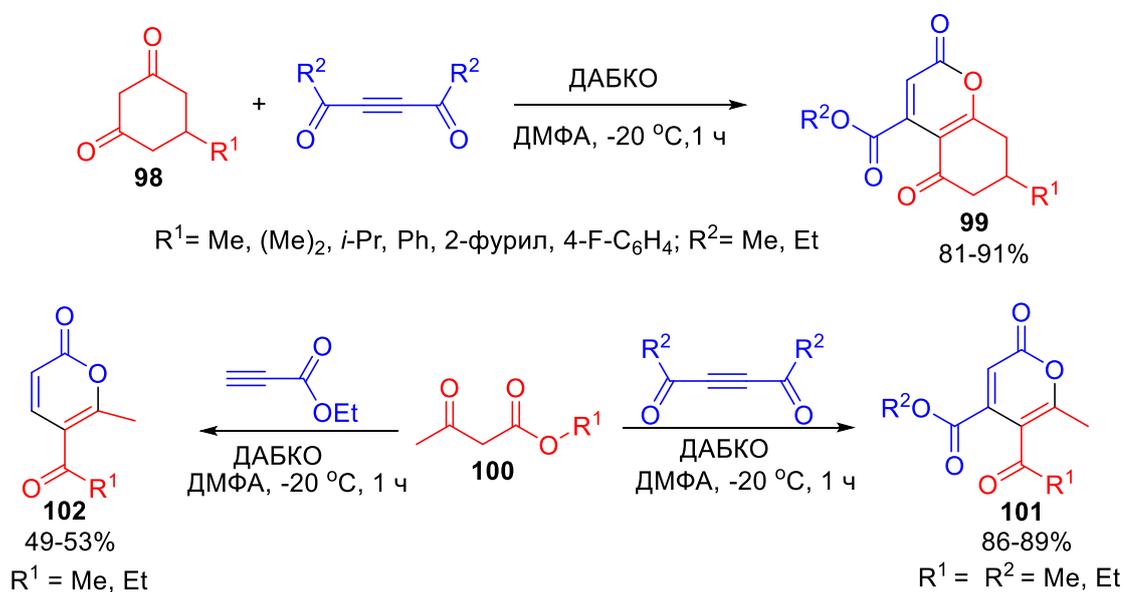


Схема 53

В результате реакции дизамещенных алкиноатов **103** с 1,3-дикарбонильными соединениями **104** в присутствии NaOH образуются полизамещенные 2*H*-пиран-2-оны **105** (схема 54) [41]. Однако пиран **105** не был получен, когда в качестве субстратов были использованы алкиноат **103** ($\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{Et}$) и кетозэфир **104** (R^3

= R⁴ = OEt). При добавлении к этим реагентам формальдегида продуктами реакции оказались дигидропираноны **106**. Эта реакция применима для алкиноатов **103** с R¹ = Me, Ph и CO₂Et и для дикарбонильных соединений **104** с R³, R⁴ = OEt, OBn.

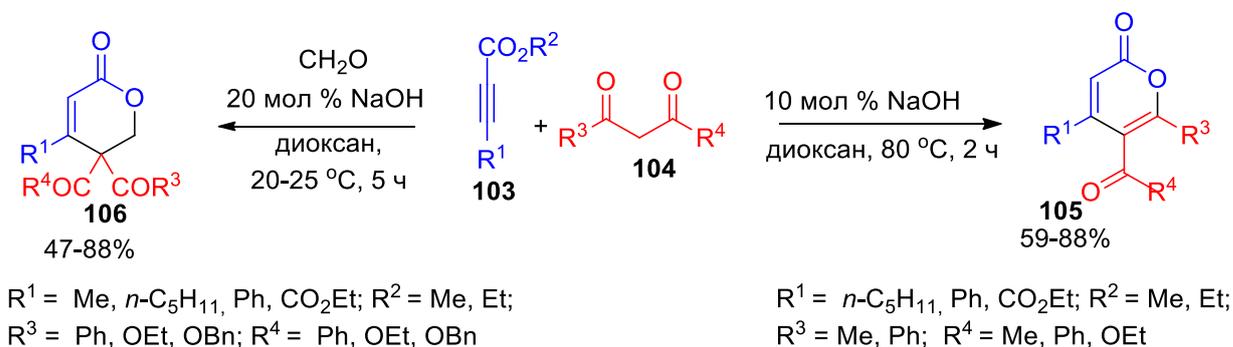


Схема 54

С дибензоилметаном, 1-фенил-1,3-бутандионом, 2,4-пентандионом и этилацетоацетатом даже в присутствии формальдегида образуются только пираны **105**.

Предполагаемая схема синтеза пиранонов **105** включает присоединение аниона метиленоактивного соединения к тройной связи с образованием винильного аниона **A** и его дальнейшую циклизацию с выбросом этоксид-аниона. Дигидропиранон **106**, по-видимому, образуется в результате циклизации енольной формы этого интермедиата (схема 55).

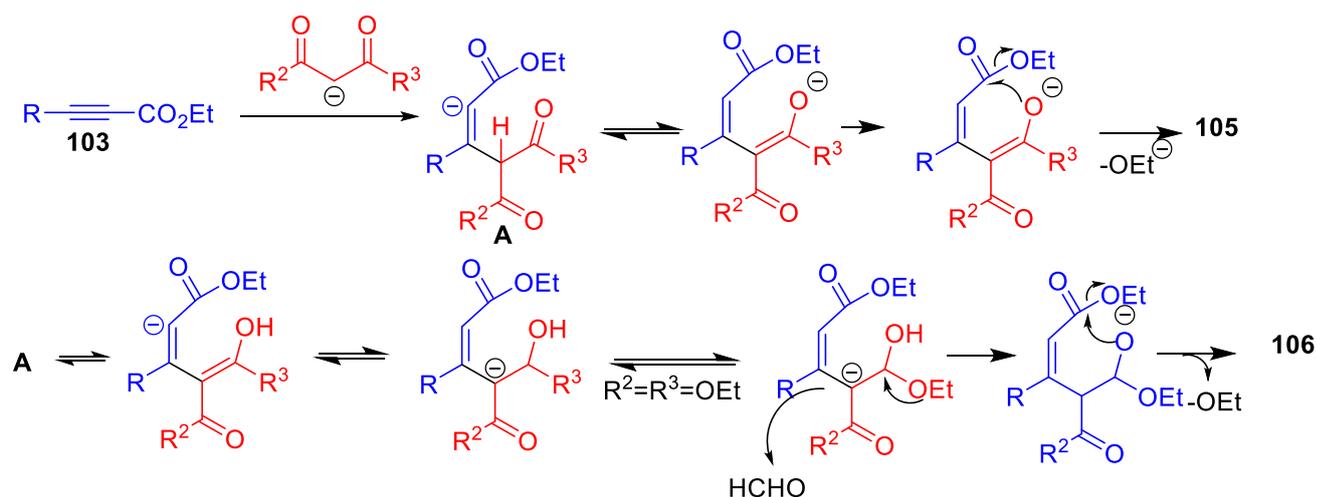


Схема 55

Алкиноны **107** присоединяют моноалкильные производные кислоты Мелдрума **108** в присутствии карбоната калия и тетрабутиламмоний хлорида с образованием замещенных 2-пиранов **109** (схема 56) [42].

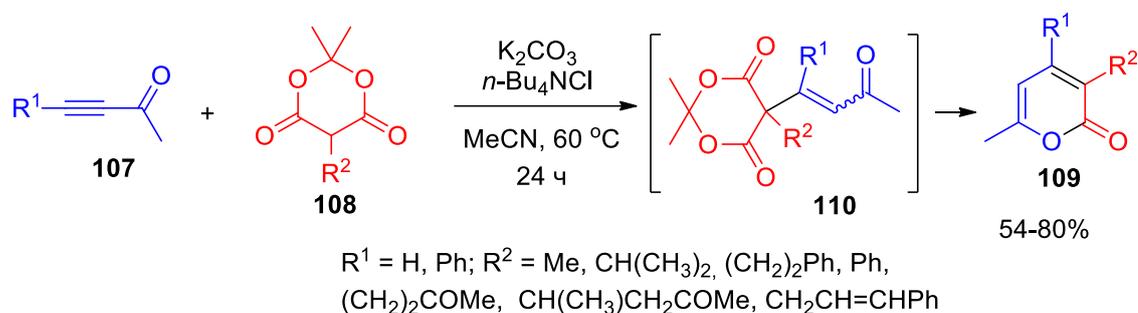


Схема 56

Реакция протекает как сопряженное присоединение с последующей циклизацией интермедиата **110** (схема 56). В случае взаимодействия этилпропиолата и дикетона **108** ($R = \text{Me}$) как в присутствии $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$, так и без него, соответствующий промежуточный аддукт был выделен с выходом 61 и 62% и в присутствии K_2CO_3 и $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ превращен ($60\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 ч) в пирон **109** с выходом 78%. Без $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ циклизация протекает гораздо медленнее.

Кремнийсодержащие алкиноны **111** присоединяют метилзамещенную кислоту Мелдрума **108** ($R^2 = \text{Me}$) в присутствии бис(триметилсилил)амида натрия (NaNMDS) с образованием кремнийсодержащих 2-пиранов **112** (схема 57) [43].

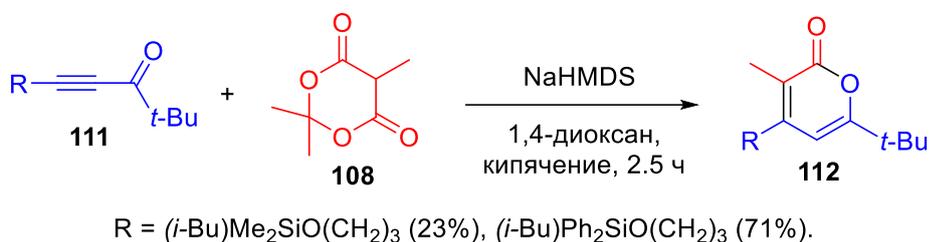


Схема 57

В аналогичных условиях в присутствии либо NaNMDS , либо NaN симметрично замещенные диалкиноны **113** ($R^1 = R^2 = t\text{-Bu}$ или Ph) присоединяют дикетон **108** ($R^2 = \text{Me}$), давая 6-алкинил-2-пираны **114**. Реакция чувствительна к объемным заместителям при sp -атоме углерода – из диалкинилкетонов с $\text{Ph}(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ или 2-циклогексенильной группами соответствующие пираны получаются с низким выходом (схема 58).

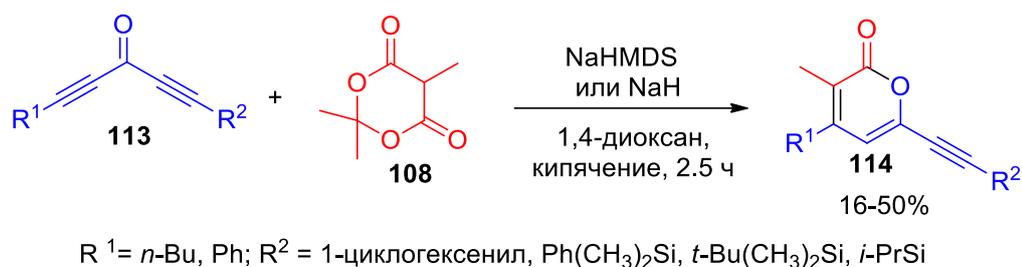


Схема 58

У несимметричных диалкилкетонов в построении пиранового цикла участвует только тройная связь с менее объемным заместителем ($\text{R}^1 = \text{Ph}$) – в результате селективно образуются этилпироны с кремнийсодержащими заместителями при тройной связи.

Также при использовании в качестве основания NaHMDS из 4,4-диметил-1-фенилпент-1-ин-3-она и метилированного производного кислоты Мелдрума получен пирон **115** с выходом 79% (схема 59) [44].

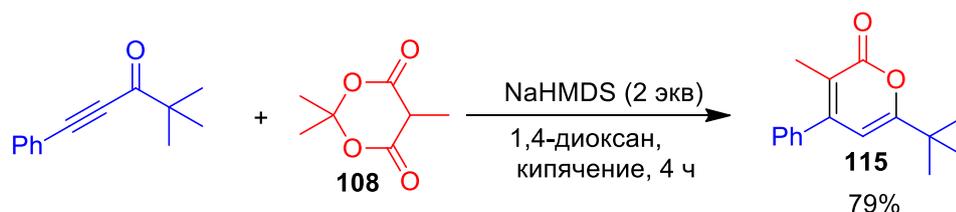


Схема 59

К 2-пиранонам **116** приводит катализируемая ацетатом цинка реакция ацетиленкарбоксилатов с 1,3-дикетонами (схема 60) [45]. Эта реакция наиболее эффективна для алкинов с двумя электроноакцепторными группами и симметричных 1,3-дикетонов.



Схема 60

Роль ацетата цинка в этом случае, по мнению авторов, заключается в активации СН-кислоты за счет координации по кислородным атомам (схема 61).

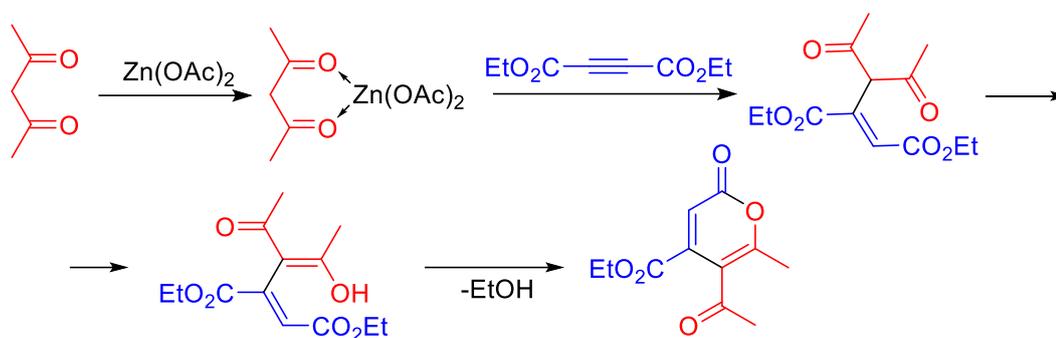
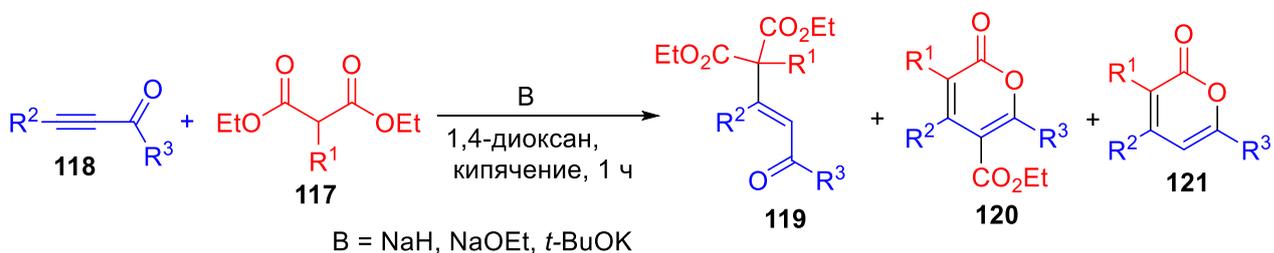


Схема 61

В качестве 1,3-дикабонильных соединений для синтеза пиранов используются также 1,3-кетоефиры и 1,3-диэфиры.

Например, основно-катализируемое присоединение производных малонового эфира **117** к интернальным алкинонам **118** в зависимости от заместителей и условий реакций приводит либо к аддукту **119** (селективно для $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = t\text{-Bu}$, выход 58% в присутствии NaOEt), либо продуктам его циклизации – пиранам **120** (селективно для $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 1\text{-циклогексенил}$, $R^3 = t\text{-Bu}$, выход 87% в присутствии NaOEt) и **121**, либо к смеси вышеуказанных продуктов (схема 62) [44].



$R^1 = \text{Me}$, аллил; $R^2 = \text{Ph}$, 2-циклогексенил; $R^3 = \text{Me}$, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Ph

Схема 62

Аналогичная реакция алкинона **122** с кетоефирами **123** в присутствии гидрида натрия приводит к 5-ацетил-2-пиранам **124** с выходом 58-60% [51]. В данном случае реакция практически селективна, деацетилованный пиран **125** образуется с выходом 6% для $R = \text{Me}$ и в виде следов для $R = \text{Allyl}$ (схема 63). Стоит отметить тот факт, что реакция сопровождается миграцией сложноэфирной группы (в случае ее непосредственного участия в циклизации в пиран **120**), или (если замыкание осуществляется через кето группу) ее элиминированием и образованием пирана **125**.



Схема 63

Конденсация алкинона **126** с кетоэфирами **127** с длинноцепочечными углеводородными заместителями в присутствии метилата натрия приводит (схема 64) к пиронам **128** – интермедиатам в синтезе биспироновых метаболитов [46].

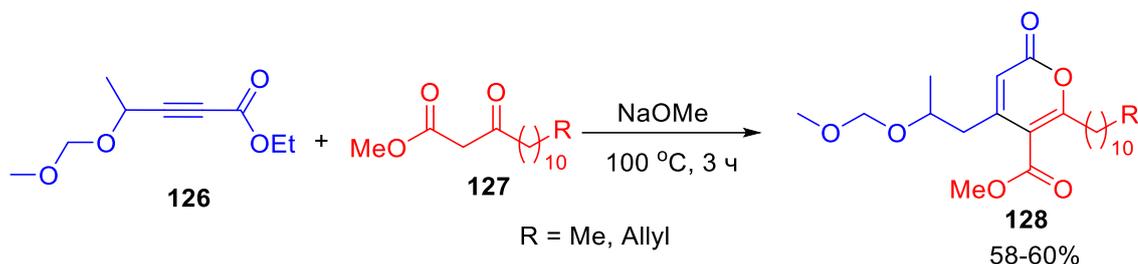


Схема 64

Алкиноны **129**, образующиеся *in situ* в результате кросс-сочетания между ацил хлоридами и терминальными алкинами, при обработке диалкилмалонатами превращаются в пироны **130** со сложно-эфирным заместителем (схема 65) [47].

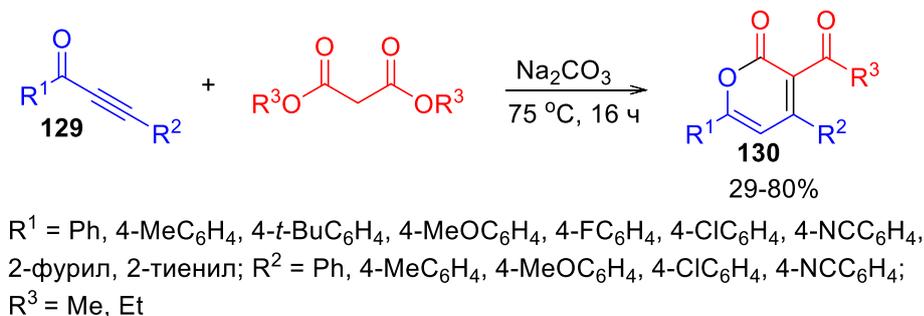
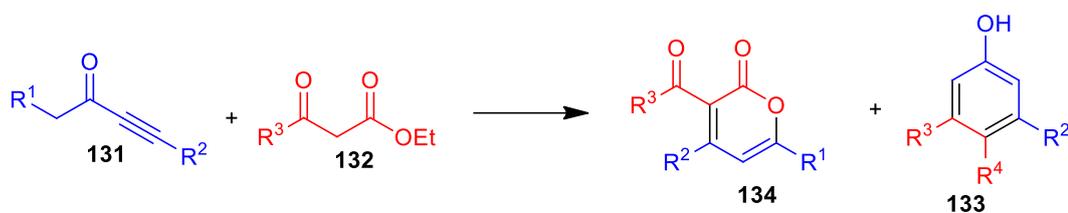


Схема 65

Алkil-, арил и галогенарилзамещенные алкиноны **131** вступают (EtONa/EtOH, кипячение, 12 ч) в основно-катализируемую реакцию [4+2]-циклоконденсации с арил и гетарилзамещенными кетоэфирами **132**, приводящую к 3,5-дизамещенным пионам **134** и мультизамещенным фенолам **133** ($\text{R}^4 = \text{H}$) с выходом 36-91% (схема 66) [48].



$R^1 = \text{H, Me, Et; } R^2 = \text{Bu, } t\text{-Bu, Ph, 2-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-нафтил};$
 $R^3 = \text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-нафтил, 2-фурил, 2-тиенил};$
 $R^4 = \text{H; COOEt}$

Схема 66

Реакция очень чувствительна к условиям ее проведения и природе заместителей. Так, на примере взаимодействия алкинона **131** с $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Ph}$ и кетоэфира **132** с $R^3 = \text{Ph}$ показано, что в более мягких условиях (Cs_2CO_3 , MeCN , 50°C , 2 ч) она приводит к селективному образованию пирона **134**. При повышении температуры до 80°C и увеличении продолжительности реакции до 12 ч пирон **134** исчезает, продуктами реакции становятся фенолы **133** с $R^4 = \text{H}$ и CO_2Et . Последний в данном случае зафиксирован в виде следов. Алкинон **131**, имеющий вместо арильного заместителя бутильный ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Bu}$), реагирует (EtONa/EtOH , кипячение, 12 ч) с кетоэфирами **132** ($R^3 = \text{Ph}$ и $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$), образуя селективно пироны **134** (выход 82 и 89%, соответственно), которые при нагревании при 100°C превращаются в смесь двух фенолов **133** с ($R^4 = \text{H}$ и CO_2Et) примерно в равном количестве.

На основании полученных результатов авторами предложен механизм образования фенолов из пиринов (схема 67), которые под действием этоксида или гидроксид-аниона раскрывают кольцо в кето-енол **A**, и после 6π -электроциклизации и дегидратации превращаются в фенол **133**.

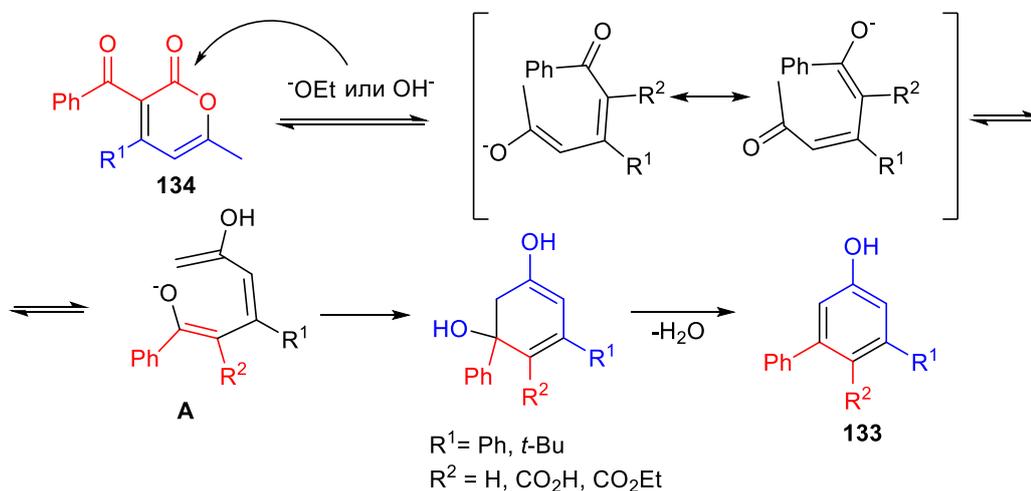


Схема 67

Диароилалкины **135**, реагируя с активными метиленовыми соединениями **136** в присутствии NaH (ДМСО, комнатная температура), превращаются в пироны с арильным и ароильным заместителями **137** (схема 68) [49].

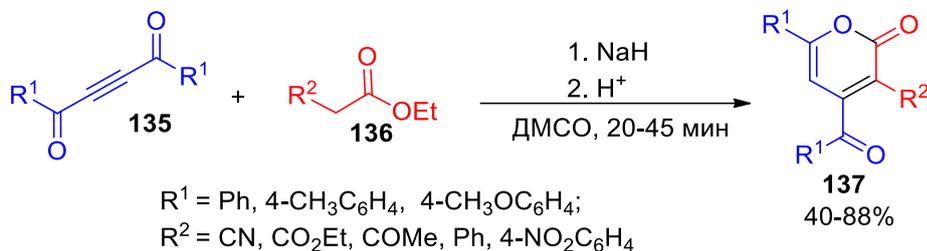


Схема 68

Выходы продуктов ожидаемо увеличиваются для СН-кислот с сильными акцепторными заместителями ($R^2 = \text{CN}, \text{COMe}, \text{CO}_2\text{Et}$).

Первая стадия реакции, по мнению авторов, включает атаку 1,2-диароилалкина **135** карбанионом активного метиленового соединения с образованием алленового аддукта **A**, далее подвергающегося внутримолекулярной циклизации в дигидропиран **B**. Легкое отщепление в кислых условиях EtOH от молекулы последнего приводит к пируну **137** (схема 69).

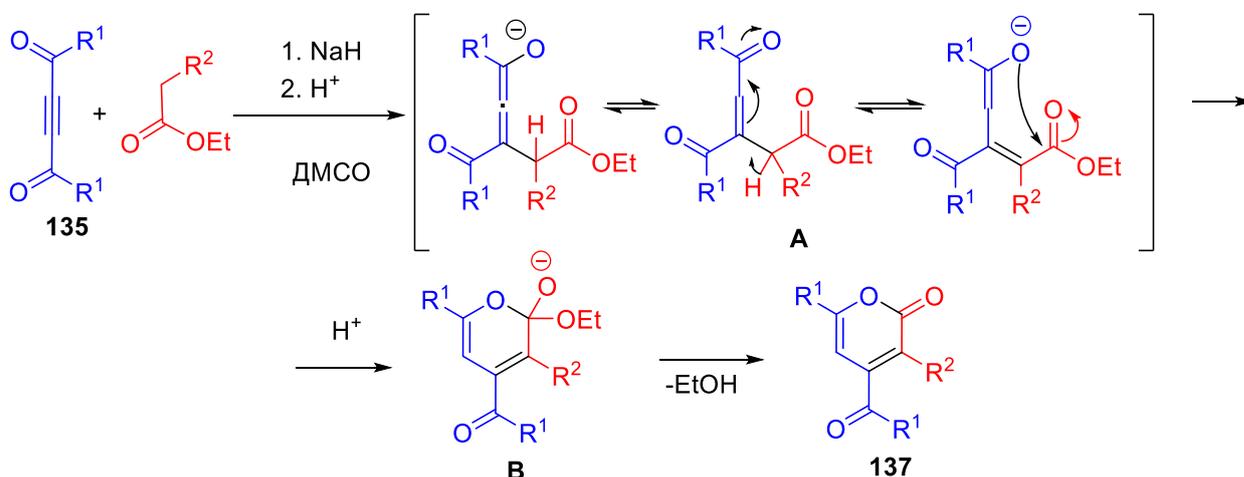


Схема 69

Реакция диароилалкинов **138** с ацетоуксусным и бензилуксусным эфирами в присутствии хлорида индия заканчивается образованием пиронов **139** с арильным и ацильными заместителями (схема 70) [50].

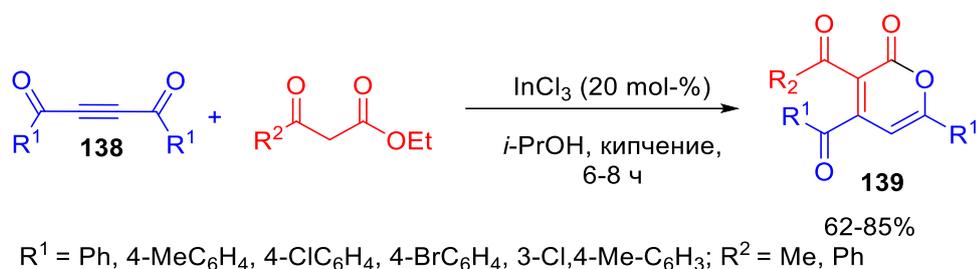


Схема 70

По мнению авторов, роль хлорида индия заключается в активации диарилоалкина **138**. Далее к его активированной форме присоединяется метиленоактивный эфир в виде енола. Образующееся индиевое производное аддукта Михаэля **A** отщепляет InCl_3 , циклизуется и, отщепляя этанол, превращается в пирон **139** (схема 71).

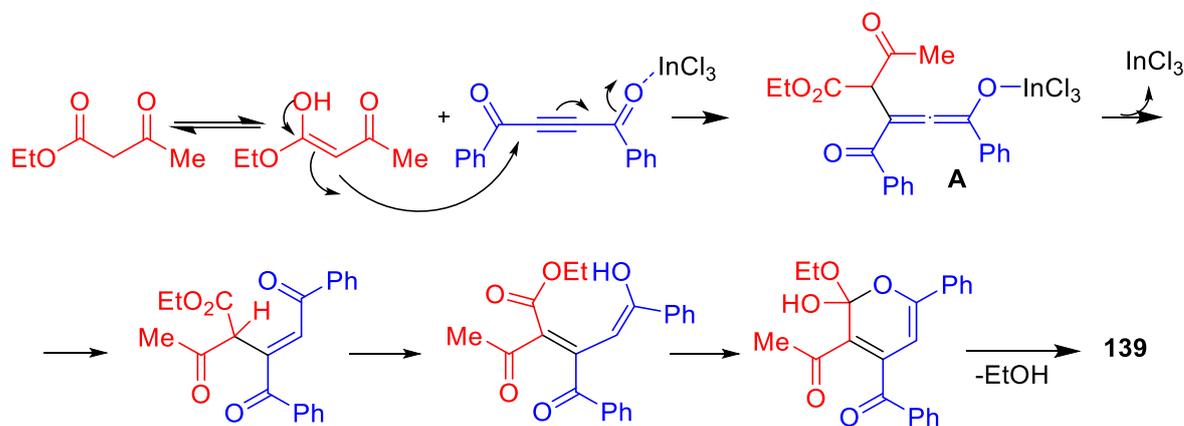
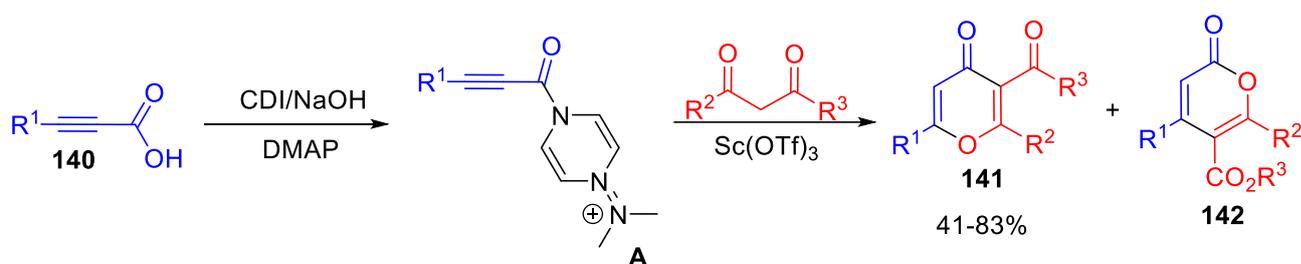


Схема 71

Ацетиленовые кислоты **140** присоединяют (CH_2Cl_2 , 80°C , молекулярные сита 4\AA) 1,3-дикарбонильные соединения в условиях катализа трифлатом скандия с региоселективным образованием функционализированных $4H$ -пиран-4-онов **141**. Реакция протекает через α,β -ненасыщенную алкиниллациламмониевую соль **A**, образующуюся при одновременной активации алкина диметиламинопиридином и карбонилдиимидазолом (схема 72) [51].



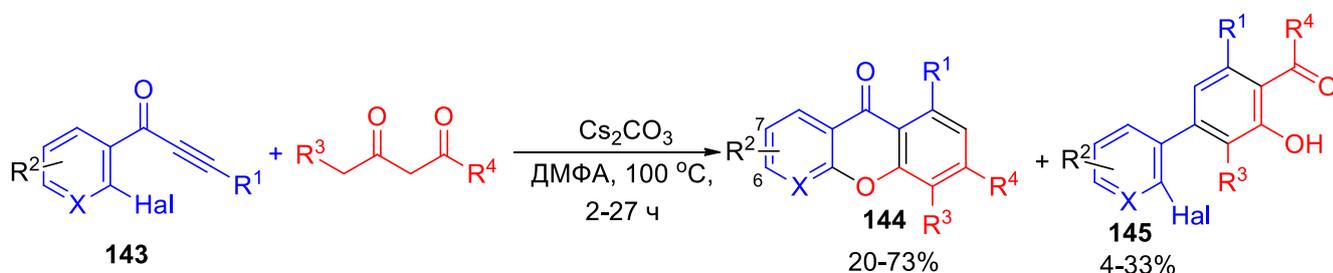
$R^1 = \text{H, Me, Et, } n\text{-C}_5\text{H}_{11}, \text{циклопропил, 3-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 1\text{-нафтил, 2-фурил}; R^2 = \text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4; R^3 = \text{OMe, OEt, } t\text{-Bu, OBn}$
 CDI - карбонилдиимидазол; DMAP - диметиламинопиридин

Схема 72

Этот протокол применим для арил- и алкилзамещенных ацетиленовых кислот. Однако, в случае кислот с необъемными заместителями при тройной связи селективность реакции нарушается: например, из бутиновой кислоты (**140**, $R^1 = \text{Me}$) и метилбензоилацетата в аналогичных условиях образуется смесь пиран-4-она **141** (40%) и пиран-2-она **142** (23%), а из пропиоловой кислоты (**140**, $R^1 = \text{H}$) – селективно пиранон **142** (48%).

1.2.3. Синтез других циклических соединений

Дизамещенные алкиноны **143** реагируют с дикетонами в присутствии карбоната цезия с образованием ксантонов **144**. В некоторых случаях селективность реакции нарушается, и наряду с ксантонами получены также ацетилфенолы **145** (схема 73) [52]. Содержание последних увеличивается, например, для субстратов, содержащих в качестве уходящей группы Cl ($\text{F} < \text{Cl} < \text{Br}$), либо когда $R^1 = 1\text{-нафтил}$ ($144 : 145 = 4 : 3$), либо когда $R^2 = 2\text{-F}$ (соотношение **144** : **145** = 2.8 : 1). Максимальные выходы ксантонов **144** достигались при использовании алкинонов с $\text{Hal} = \text{Br}$.



$R^1 = n\text{-Bu, } t\text{-Bu, Ph, 2-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2, 1\text{-нафтил}; R^2 = 7\text{-F, 6,7-MeO}; R^3 = \text{H, Me}; R^4 = \text{Me, Et}; X = \text{CH, N}; \text{Hal} = \text{F, Cl, Br}$

Схема 73

Возможный путь этого процесса приведен на схеме 74. Для его доказательства авторы провели реакцию фенил(*o*-бромбензоил)ацетилена с ацетилацетоном в мягких условиях и выделили интермедиаты **146** и **147**, которые затем в более жестких условиях превратили в продукты реакции **144** и **145** соответственно. Важно отметить, образование продукта **147** происходит в результате нуклеофильной атаки и последующей перегруппировки.

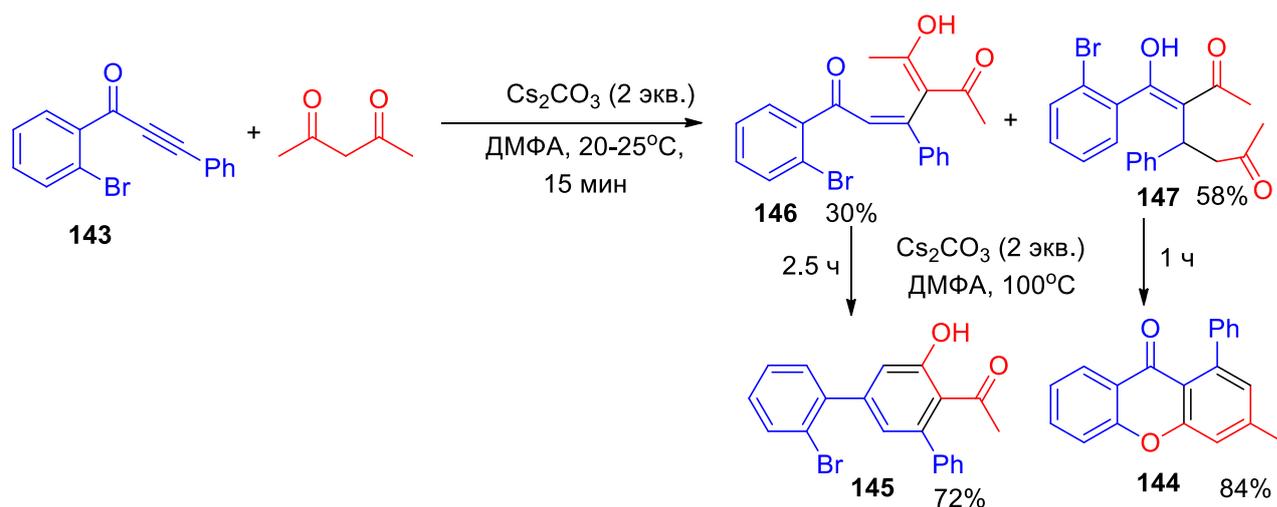


Схема 74

При замене дикетонов на β -кетозэфиры в реакции с алкинонами **143** селективно образуются производные хромона **148** предпочтительно или исключительно в виде *Z*-изомеров (схема 75) [52]. Добавка кислоты Льюиса ($\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$, 20 мол %) значительно увеличивает их выход. Хромон **148** образуется в результате такой же перегруппировки, как и соединение **147**.



Схема 75

Описано катализируемое основаниями внедрение тройной связи алкинонов **149** ($\text{X} = \text{H}$) в углерод-углеродные σ -связи циклических β -дикарбонильных соединений, таких как этил 2-оксоциклопентакарбоксилат и этил 2-

оксоциклогексанкарбоксилат, приводящее к расширению цикла в последних на 2 углерода и образованию и циклогепта- и циклооктадиенов **150** (схема 76) [53].

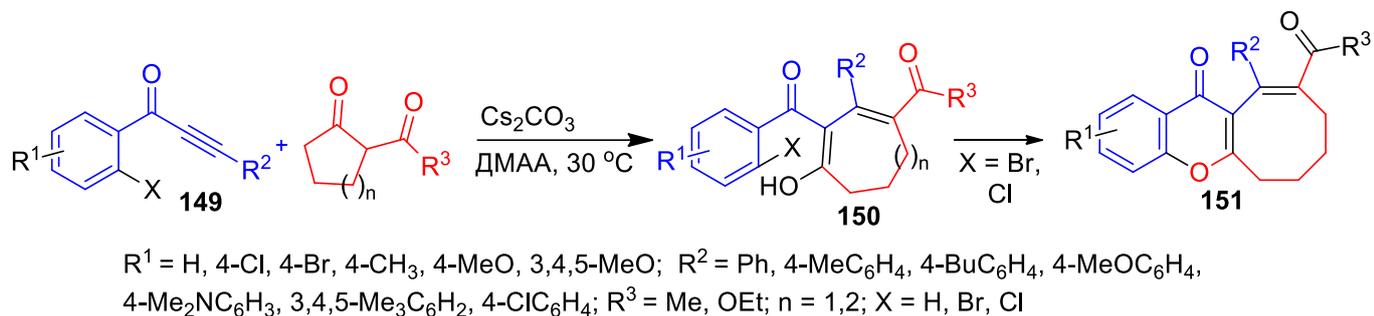


Схема 76

Первой стадией этой реакции является нуклеофильная атака алкинона **149** кетоэфиром с образованием аниона **A**, в котором далее происходит внутримолекулярное присоединение и расширение цикла через анион **B** в интермедиат **C**. Заканчивается процесс енолизацией последнего с образованием интермедиата **D** (схема 74). С алкинонами, имеющими атом галогена в *o*-положении, происходит нуклеофильное ароматическое замещение или сопряженное присоединение с последующим отщеплением атома галогена и образованием циклооктахроменов **151** (схемы 76 и 77).

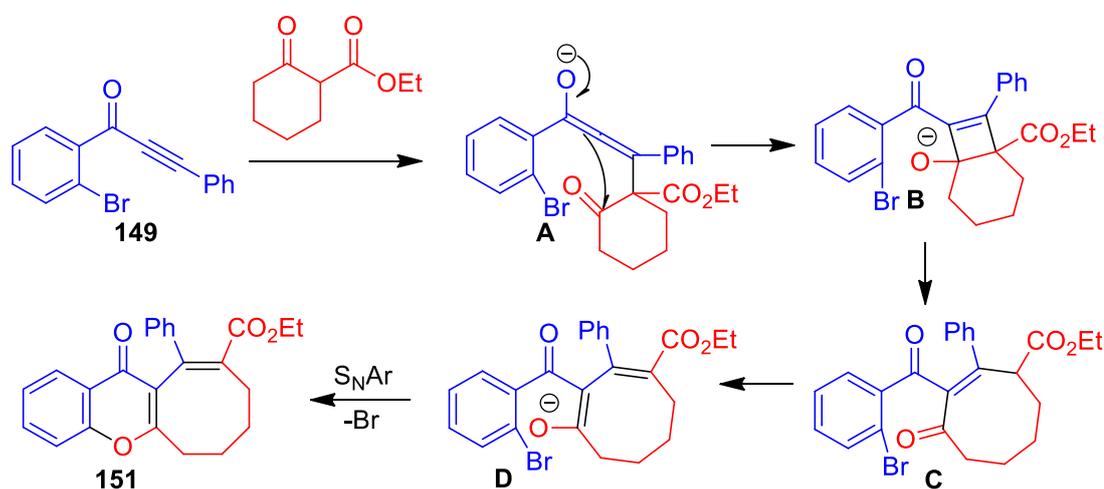
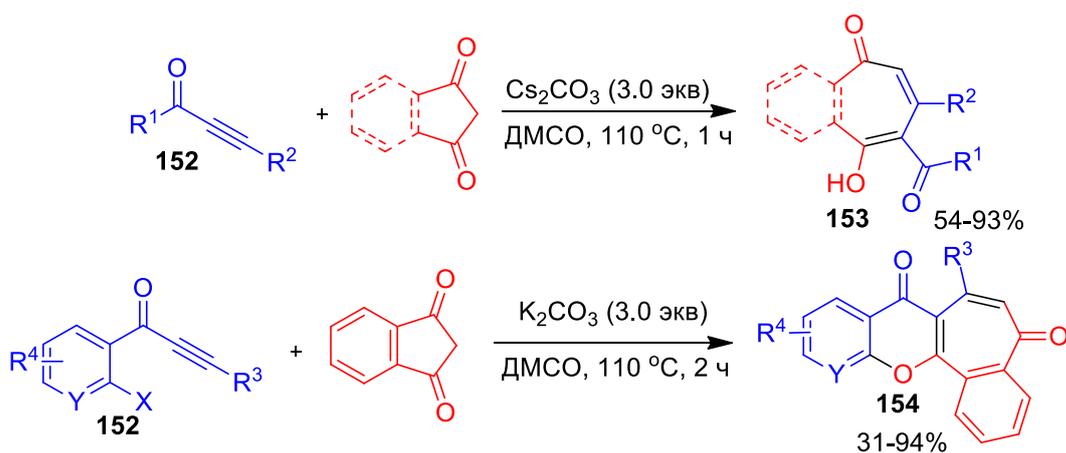


Схема 77

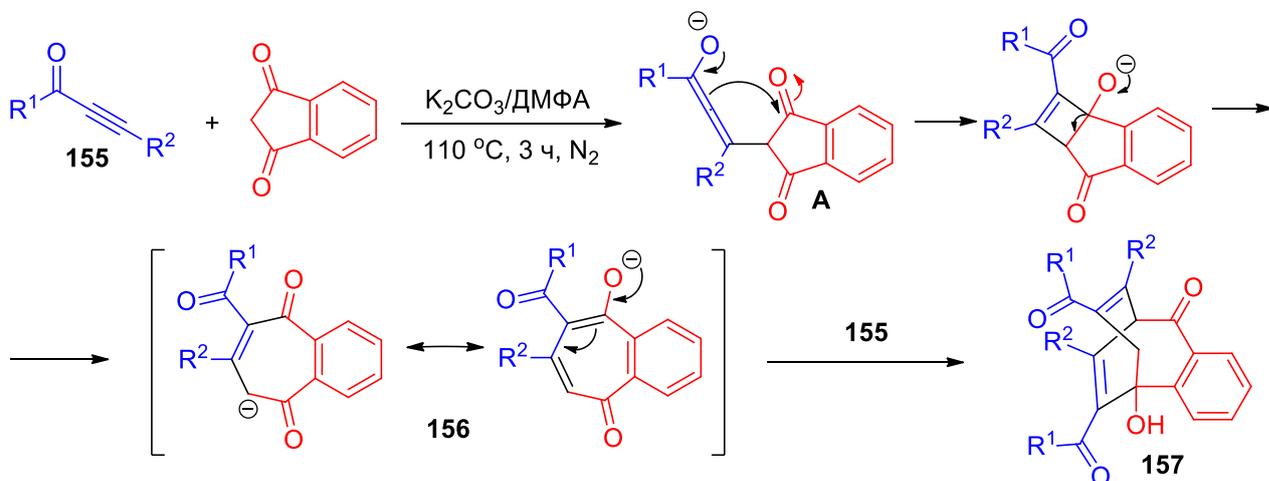
По аналогичной схеме протекает основно-катализируемая ($\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$) реакция алкинонов **152** с инден-1,3-дионом, приводящая к циклогептенонам **153**, а в случае алкинонов с галогенарильным заместителем **152** (катализатор – K_2CO_3) – к циклохроменам **154** (схема 78) [54].



$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 1\text{-нафтил}, 2\text{-фурил}, 2\text{-пирролил}; R^2 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4; R^3 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 1\text{-нафтил}; R^4 = \text{H}, 3,4\text{-MeO}, 3\text{-F}, 4\text{-F}, 3\text{-Cl}; X = \text{Br}, \text{Cl}, \text{F}; Y = \text{CH}, \text{N}$

Схема 78

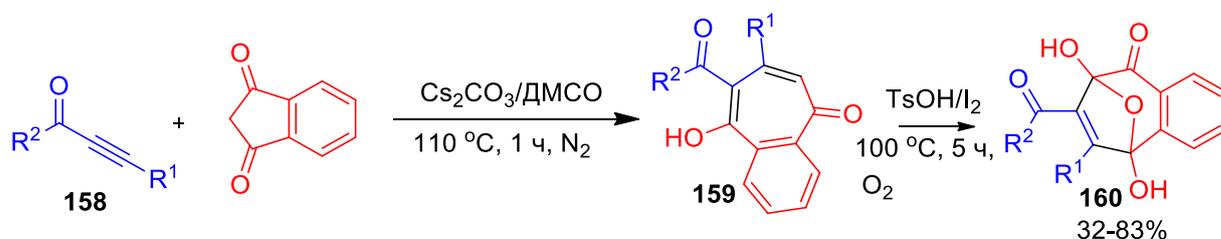
Реакция ароларилалкинов **155** с инден-1,3-дионом в присутствии 3 экв. K_2CO_3 в ДМФА приводит (в результате циклизации аниона промежуточного алленового аддукта **A**) к анионам арилтропинонов **156**, которые затем в условиях реакции присоединяются к 2 экв. алкинона **155**, давая семичленные мостиковые структуры **157** (схема 79) [55].



$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 1\text{-нафтил}, 2\text{-фурил}, 1\text{-Ts-2-пирролил}; R^2 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

Схема 79

Аналогичная реакция арилроилалкинов **158** с инден-1,3-дионом в присутствии карбоната цезия, с последующей обработкой *in situ* образующихся тропинонов **159** *para*-толуолсульфокислотой и иодом, приводит к семичленным мостиковым структурам **160** (схема 80) [56].

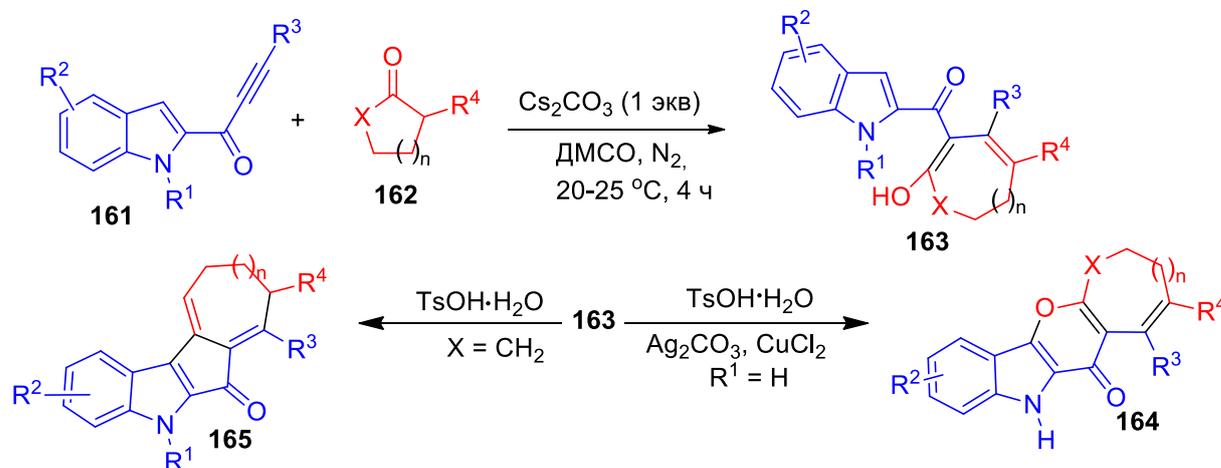


$R^1 = i\text{-Bu, MeO, Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3, N\text{-Ts-пиррол, 2-нафтил, 2-фурил};$
 $R^2 = n\text{-Bu, } n\text{-C}_6\text{H}_{13}, \text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-тиенил}$

Схема 80

Образование соединений **160** протекает, вероятно, по такой же схеме, как и в предыдущей работе, т.е. генерирование аниона СН-кислоты, присоединение его к тройной связи с одновременным расширением цикла и внутримолекулярная циклизация аддуктов.

Алкиноны с индольными заместителями в ацильной части **161** в результате реакции с циклическими кетоэфирами **162** в присутствии оснований превращаются по аналогичной схеме в индолилциклопентадиенилкетоны **163** - интермедиаты в синтезе пирано[3,2-*b*]индолов **164** (после обработки CuCl_2 и Ag_2CO_3) или циклопента(*b*)индолов **165** (после обработки $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$) (схема 81) [57].



$R^1 = \text{H, Me, Bn}; R^2 = \text{H, 6-Me, 7-Me, 4-MeO, 5-MeO, 5-F, 4-Cl, 5-Cl, 6-Cl, 4-Br, 6-CF}_3;$
 $R^3 = n\text{-Bu, Ph, 3-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeFC}_6\text{H}_3, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-NCC}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{MeC}_6\text{H}_3;$
 $R^4 = \text{CO}_2\text{Me, CO}_2\text{Et}; X = \text{CH}_2, \text{O}; n = 1, 2, 3$

Схема 81

1,3-Циклопентандионы присоединяются к диметилацетилендикарбоксилату (ДМАД) при кипячении в ацетонитриле в присутствии $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ с образованием диэфиров **166** (в виде *Z*- и *E*-изомеров) (схема 82) [58]. В аналогичных условиях циклогександионы дают смесь аддуктов **167** (в виде *Z*-изомеров) и продуктов

циклизации их *E*-изомеров - тетрагидрохроменов **168** в соотношении 1.4-1.7 : 1, а циклогептанон – сложную смесь продуктов, из которой выделены соединения **169-171**.

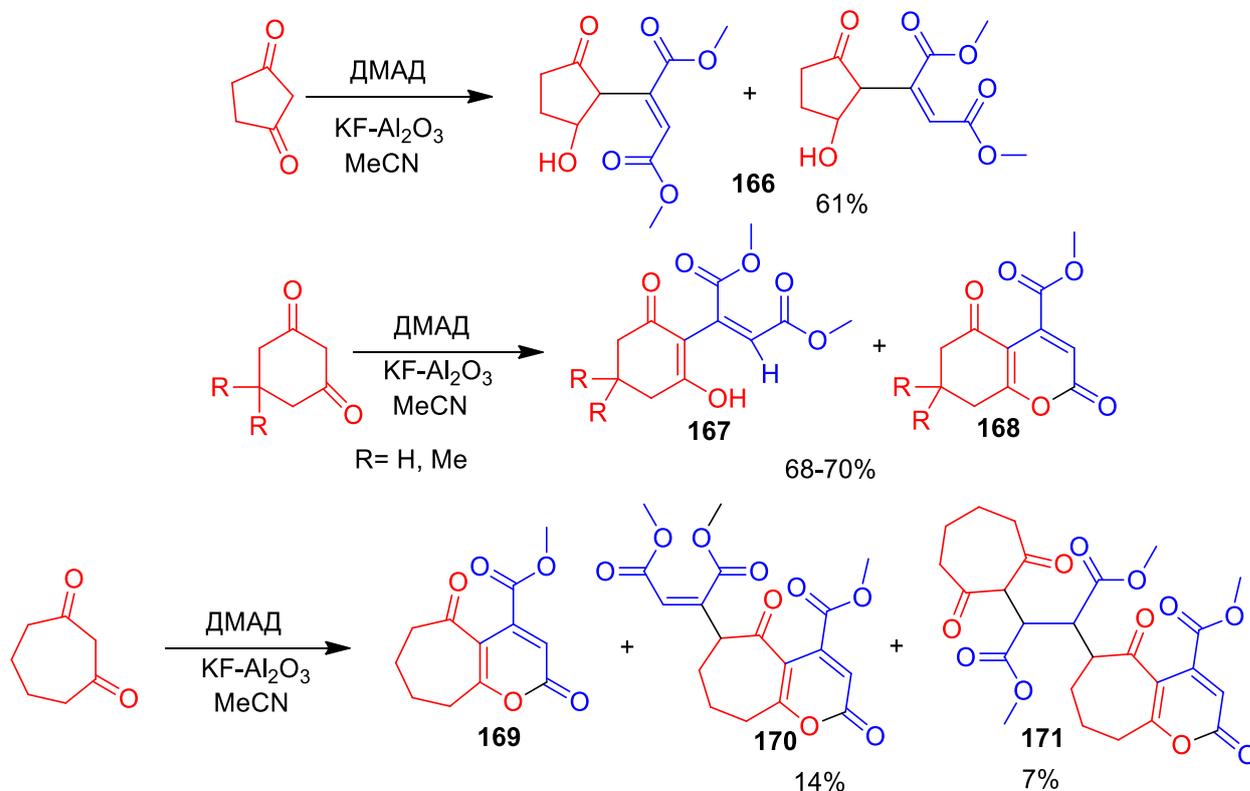


Схема 82

В некоторых случаях присоединение метиленоактивных соединений к алкинонам протекает по радикальному механизму. Так, 1,3-дифенил-2-пропин-1-оны **172** в присутствии нитрата серебра как катализатора и $K_2S_2O_8$ как окислителя реагируют с ацетилацетоном и ацетилацетатом с образованием 2-дикарбонилинденонов **173** (схема 83) [59].

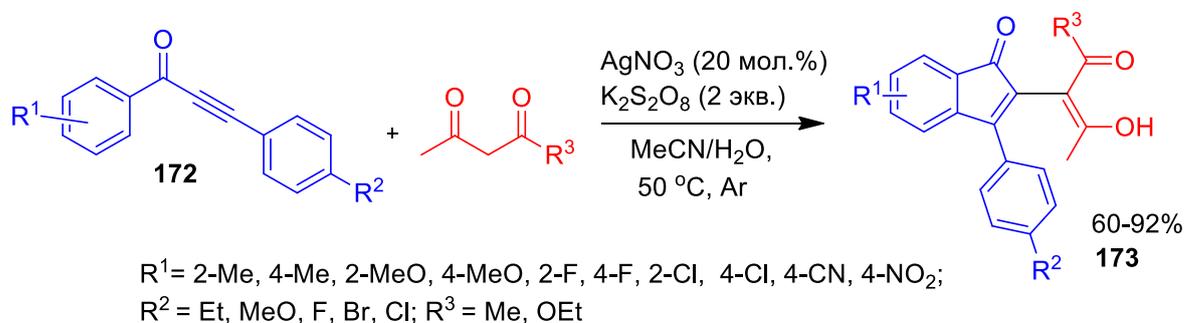


Схема 83

Процесс включает стадии радикального присоединения и циклизации. Ag^+ окисляется $K_2S_2O_8$ в Ag^{2+} , который затем реагирует с ацетилацетоном с

образованием радикала **A** (схема 84). Далее следует присоединение последнего к 1,3-диарилпропинону и внутримолекулярная радикальная циклизация радикала **B** в радикал **C**. Завершает процесс отщепление сульфатным радикалом водорода от радикала **C**.

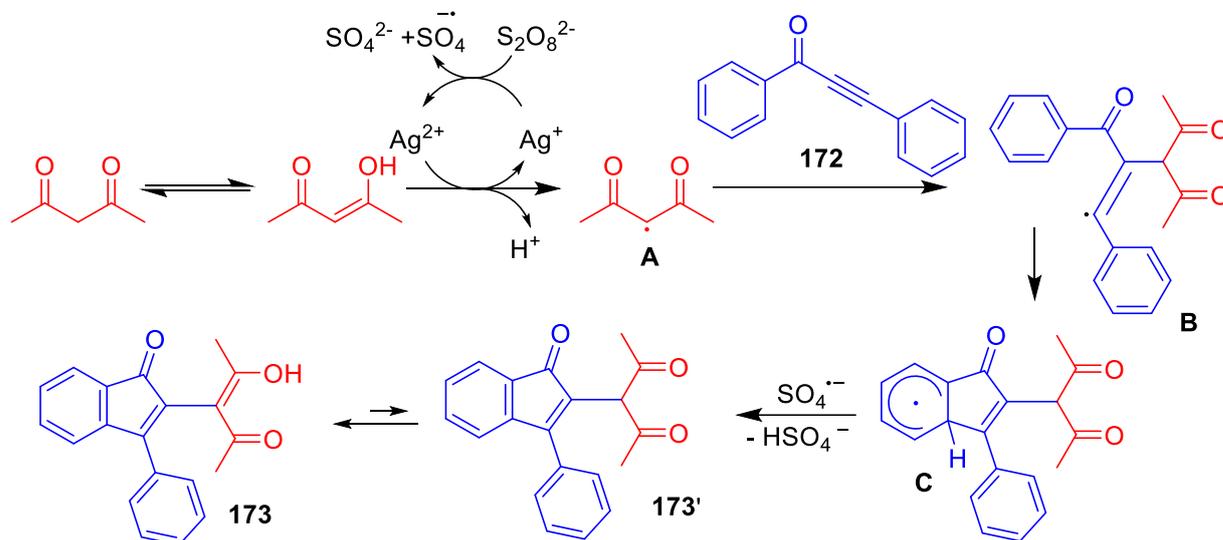


Схема 84

Радикальный механизм реакции подтвержден ее ингибированием в присутствии TEMPO.

Генерируемые гальваностатическим электролизом (тетрафторборат тетраэтиламония, ДМФА) анионы 1,3-дикарбонильных соединений **174** присоединяются (комнатная температура, 18-24 ч) к тройной связи (2-аминофенил)алкинонов **175**, давая (через промежуточный винильный анион **A** и гидроксидигидрохиолин **B**) 4-алкилхинолины **176** с выходом 49-81% (схема 85) [60]. Низший выход получен для циклического кетоэфира.

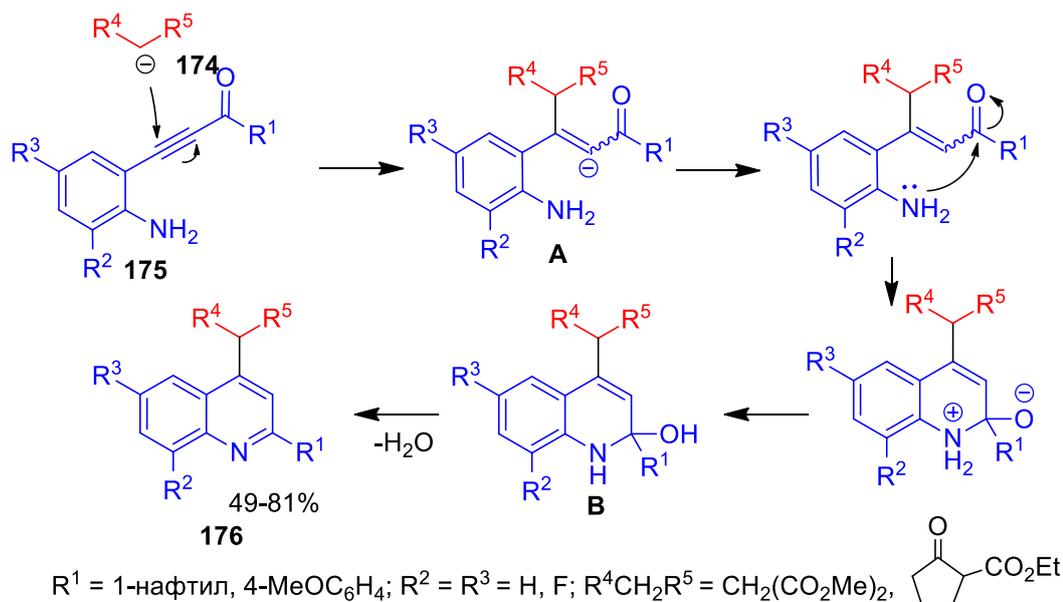


Схема 85

1.3. Реакции с образованием циклических продуктов из алкинонов и метиленактивных нитрилов

Алкиноны **177** реагируют с тремя эквивалентами малононитрила, давая 2,6-дицианоанилины **178** (схема 86) [61], включая производные с ацетиленовыми заместителями.

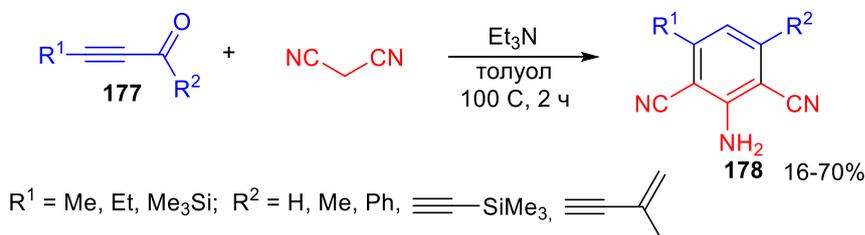


Схема 86

Первая стадия этого процесса включает присоединение аниона малононитрила либо по карбонильной группе с образованием алкилиденмалононитрила **A**, либо по тройной связи с образованием енона **B** (схема 87). Реакция аддуктов **A** или **B** со второй молекулой малононитрила дает интермедиаты **C** или **C'**, сопряженное присоединение 3 молекулы малононитрила к которым приводит к интермедиату **D**. Затем следуют две последовательные циклизации Торпа-Циглера, и завершает процесс отщепление трицианометильного аниона. Подтверждением этого механизма служит то, что максимальные выходы анилинов достигаются в присутствии 3-х экв. малононитрила.

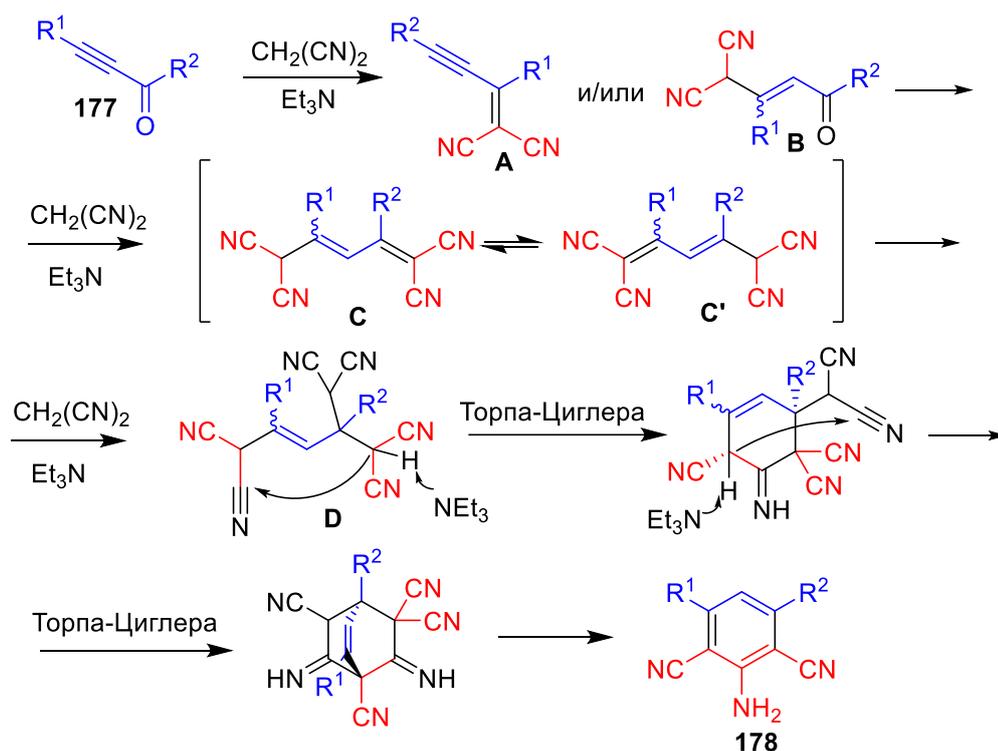


Схема 87

Пропиоламид образует с малононитрилом в присутствии метилата натрия соль аминопиридона, а после обработки соляной кислотой пиридон **179** (схема 88) [25].

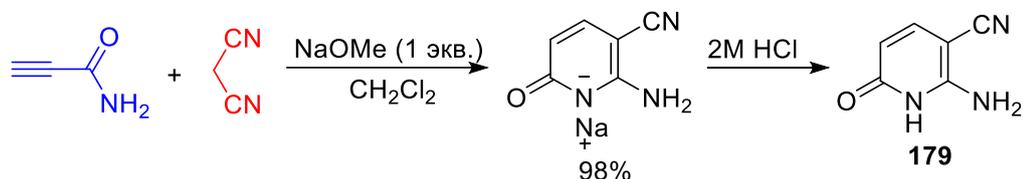


Схема 88

Трехкомпонентная реакция диалкилацетилендикарбоксилатов и 1,3-дикетонов **180** с малононитрилом или цианоацетатом в присутствии каталитических количеств Na_2CO_3 приводит, в зависимости от строения 1,3-дикетонов и метиленоактивного нитрила, либо к функционализированным 2-аминохроменам **181** (в случае 1,3-гександиона и малононитрила), либо к 2-аминопиранам **182** (в случае 1,3-пентандиона и малононитрила), либо к 2-аминооксепинам **183** (в случае 1,3-индандиона и малононитрила) и 2-гидроксиоксепинам **184** (в случае 1,3-индандиона и цианоацетата) (схема 89) [62].

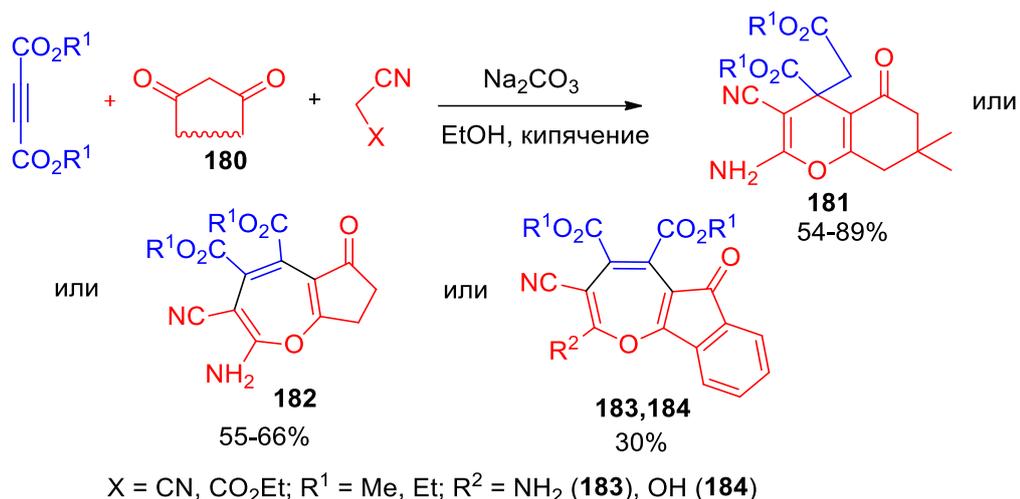


Схема 89

Общая для синтеза всех этих соединений стадия - присоединение метиленоактивных нитрилов к ацетилендикарбоксилатам с образованием аддуктов **A**, которые находятся в равновесии с таутомерной формой **B** (схема 90). Далее 1,3-дикетоны в виде енолов присоединяются либо к соединению **A**, давая оксепины **183**, либо к **B**, давая пираны **181**.

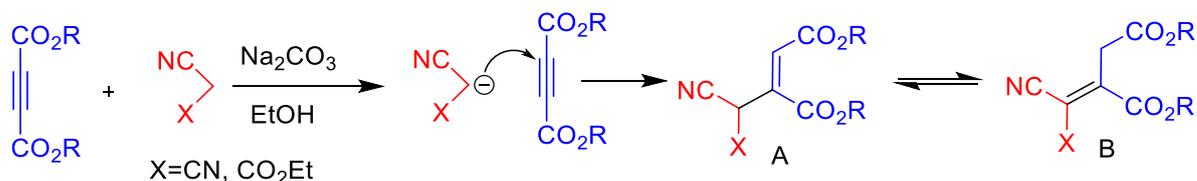


Схема 90

Реакция замещенных алкинонов **184** с 4-х кратным мольным избытком этилцианоацетата, в зависимости от ее условий и строения алкинона, приводит либо к 1*H*-пиридинам **185**, либо к α -пиронам **186** (схема 91) [63]. Для оптимизации процесса и повышения его селективности авторами варьировались следующие параметры: соотношение реагентов, количество основания (Na₂CO₃), добавка ацетата натрия и воды и их количества, температура и продолжительность. При проведении реакции в найденных оптимальных условиях (схема 91) ее направление определяется строением исходного электрофила: алкиноны **184** с электронодонорными заместителями превращаются преимущественно в α -пироны **185**, тогда как с электроноакцепторными заместителями – в 1*H*-пиридины **186**.

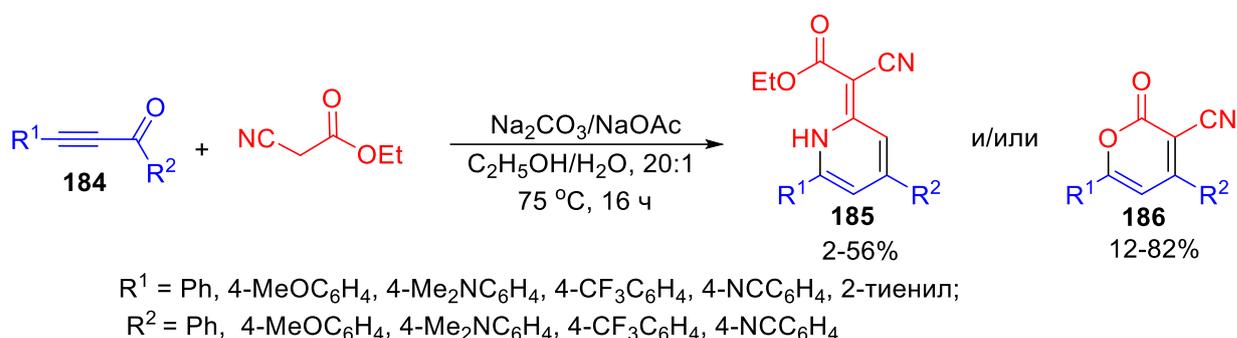


Схема 91

Образование пиридинов, по мнению авторов, происходит следующим образом: на первой стадии этилцианоацетат присоединяется к тройной связи алкинона **184**, затем аддукт **A** атакуется по нитрильной группе второй молекулой эфира. Далее имин **B** претерпевает 1,5-*H*-сдвиг с последующей внутримолекулярной циклизацией (сопровождающейся отщеплением молекулы воды) образующегося таким образом амина **C** в дигидропиридин **D**. Завершается процесс отщеплением от последнего сложноэфирного заместителя (схема 92).

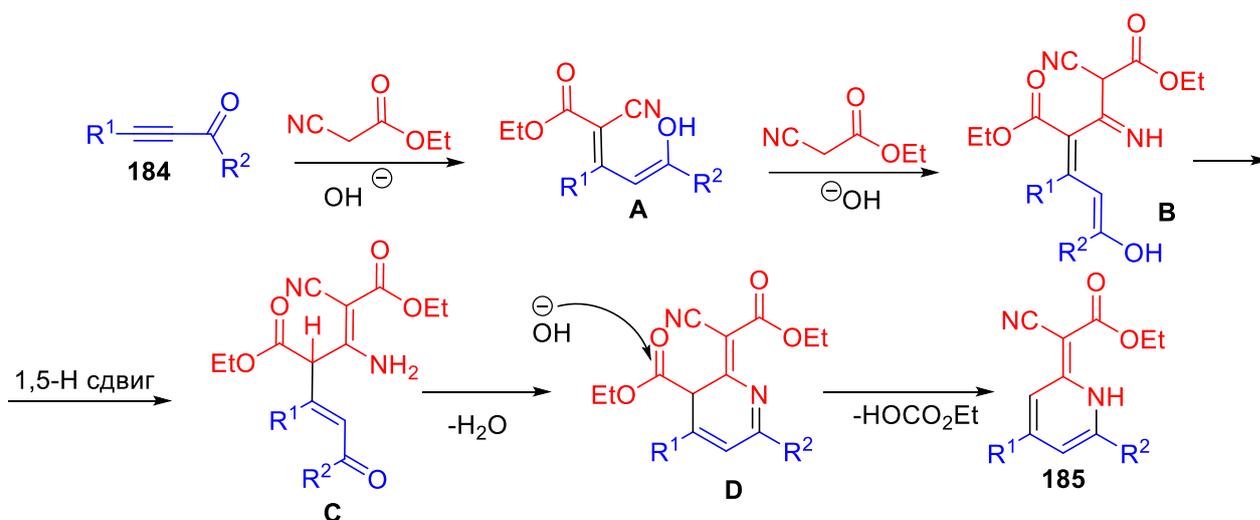


Схема 92

Проведенная в аналогичных условиях реакция алкинонов **187** с димером этилцианоацетата **188** приводит к дигидропиридину **189**, содержащему сложноэфирную группу (схема 93) [63].

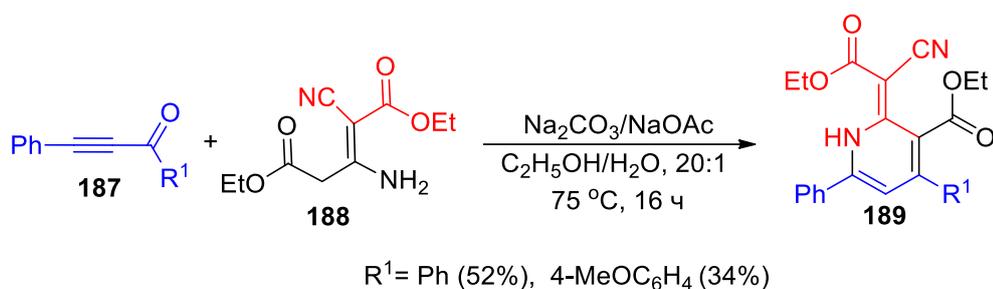
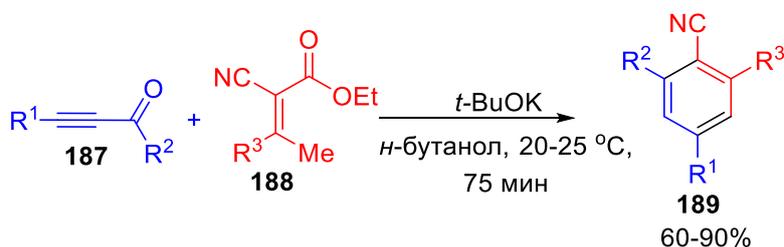


Схема 93

Алкиноны **187** в присутствии *трет*-бутоксиды калия присоединяют α -цианокротонаты **188**, как СН кислоты, с образованием замещенных бензонитрилов **189**, выход 60-90% (схема 94) [64].



$R^1 = n\text{-Bu}$, циклопентил, циклогексил, циклогексен-2-ил, Ph, 4- MeC_6H_4 , 4- PhC_6H_4 , 4- $t\text{-BuC}_6\text{H}_4$,
 этилфенил- C_6H_4 , 3- FC_6H_4 , 4- BrC_6H_4 , 3,5-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$, 3-тиенил;
 $R^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, 4- MeOC_6H_4 , 4- FC_6H_4 , 4- BrC_6H_4 , 4- ClC_6H_4 , 2- $\text{Br-4,5-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_2$, Ph-этинил-2,
 2-фурил, 2-тиенил, 3-*l*-2-индолил;
 $R^3 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, 4- ClC_6H_4 , 4- NCC_6H_4 , 4- PhC_6H_4 , 4- PhOC_6H_4 , 3,4-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$, 4-пиридил,
 1-ферроценил, 2-бензотетрагидрофуранил

Схема 94

Реакция толерантна к заместителям различной природы: в нее вступают арил, гетарил, циклоалкил, циклоалкенил замещенные алкиноны и арил, гетарил и ферроценилзамещенные α -цианокротонаты. Используя в качестве субстрата α -цианокротонат, содержащий вместо метильной группы инданоновый цикл, авторы получили ряд трициклических соединений - цианофлуоренов **190** с различными арильными или гетарильными заместителями в положениях С-2 и С-4 (схема 95).



Схема 95

Механизм образования бензонитрилов включает основно-катализируемое Михаэлевское присоединение α -цианокротоната к алкинону с образованием аддукта **A**, селективную циклизацию последнего в соединение **B**, отщепление этанола и декарбоксилирование с участием гидроксильной группы (схема 96).

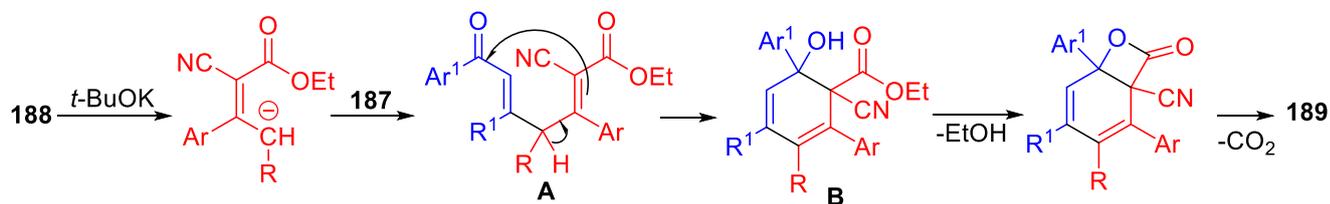


Схема 96

1.4. Заключение

Таким образом, приведенный в литературном обзоре материал свидетельствует о значительном интересе к реакциям активированных ацетиленов с $\text{C}\equiv\text{N}$ -кислотами, которые можно рассматривать как высокоэффективные полифункциональные строительные блоки. Широкие синтетические возможности этих соединений в различных реакциях, особенно гетероциклизации, открывают перспективу их использования в тонком органическом синтезе для конструирования новых гетероциклических систем. В то же время становится ясным, что среди широкого ряда пуш-пульных енаминов и продуктов их превращения практически отсутствуют производные, содержащие в качестве заместителя пиррольный цикл, синтез которых является целью настоящей работы.

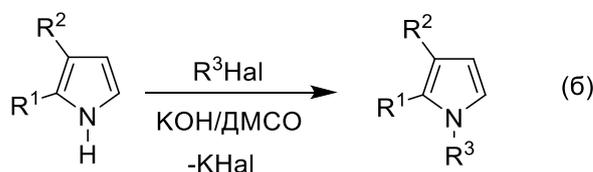
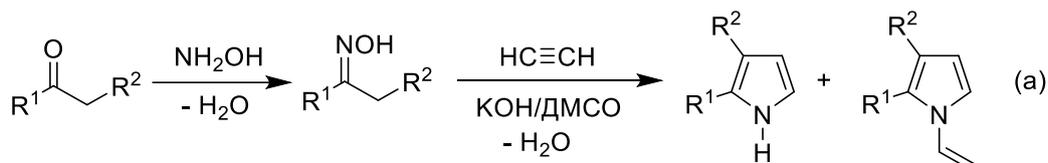
ГЛАВА 2. РЕАКЦИИ АЦИЛЭТИНИЛПИРРОЛОВ С СН-КИСЛОТАМИ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

В 2004 году в Иркутском институте химии СО РАН под руководством академика Б.А. Трофимова была открыта реакция кросс-сочетания пирролов с электрофильными галогенацетиленами в среде твердых оксидов и солей металлов [1], приводящая к С-этинилпирролам с активированной акцепторными заместителями тройной связью. Реакция протекает в мягких условиях и, в отличие от известных методов С-этинилирования пиррольного или индольного колец, не требует их предварительной функционализации. Сочетание в одной молекуле пиррольного кольца с активированной тройной связью позволяет использовать ацилэтинилпирролы в направленном синтезе различных функционализированных пиррольных систем, которые, в свою очередь, могут применяться в синтезе лекарственных препаратов и в дизайне современных материалов для передовых технологий. Синтетический потенциал С-этинилпирролов был ранее продемонстрирован сотрудниками лаборатории Непредельных гетероатомных соединений ИрИХ СО РАН на примере их реакций с *N*-нуклеофилами (аминокислотами [65], гидразингидратом [66], гидроксиламином [67], аминами [68]–[70]) с образованием соответствующих пирролилпиразолов, пирролилизоксазолов, пирролилпиридинов и пирролизинов. Образование последних подчеркивает уникальность ацилэтинилпирролов, поскольку в реакции участвует не только ацетиленовая связь, но и пиррольное кольцо. В то же время реакции С-этинилпирролов с другими нуклеофилами не изучены, следовательно, их исследование представляет собой актуальную задачу.

Известно, что сборка различных функционализированных пиррольных ансамблей сопровождается неизбежным усложнением углеродного скелета исходных С-этинилпирролов. В этой связи, ведущую роль в подобных синтезах могут играть методы создания новых углерод-углеродных связей. Подходящими реагентами для этого являются С-нуклеофилы, такие как метиленоактивные соединения. Последние могут успешно активироваться различными основными и суперосновными системами.

2.1. Синтез исходных ацилэтинилпирролов

Необходимые для синтеза ацилэтинилпирролов NH- и *N*-винилпирролы получены из соответствующих оксимов (через кетоны) и ацетилена в суперосновной системе KOH/DMCO по реакции Трофимова (схема 2.1.1.a), а *N*-алкилпирролы – из соответствующих NH-пирролов и алкилгалогенидов в той же системе (схема 2.1.1.б):



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Pr}, \text{Bu}, \text{Ph}, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 3\text{-F-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Et}, \text{Pr}$;
 $\text{R}^1-\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_4$; $\text{R}^3 = \text{Me}, \text{Bn}$; $\text{Hal} = \text{I}, \text{Br}$

Схема 2.1.1. Синтез NH- и *N*-винилпирролов по реакции Трофимова и их *N*-алкилпирролов алкилированием NH-производных

Ацилбромацетилены синтезированы в три стадии (схема 2.1.2.):

- синтез ацетиленовых спиртов из ароматических альдегидов по реакции Фаворского;
- окисление полученных ацетиленовых спиртов кислородом в присутствии каталитической системы (ТЕМПО)/Fe(NO₃)₃·9H₂O/NaCl;
- бромирование полученных ацетиленовых кетонов *N*-бромсукцинимидом (NBS).

Синтез исходных ацилэтинилпирролов

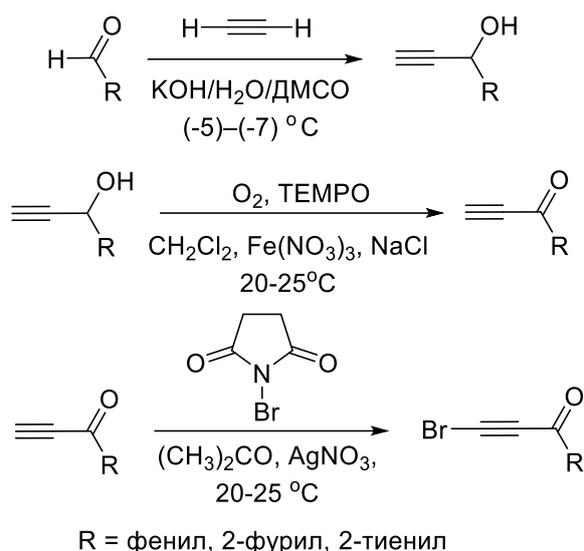


Схема 2.1.2. Синтез ацилбромацетиленов

Ацилбромацетилены далее вовлекались в реакцию кросс-сочетания с пирролами в среде оксида алюминия или карбоната калия. В результате получен ряд 2-этинилпирролов **3а-цц**, необходимых для дальнейших исследований (схема 2.1.3., таблица 2.1.1.).

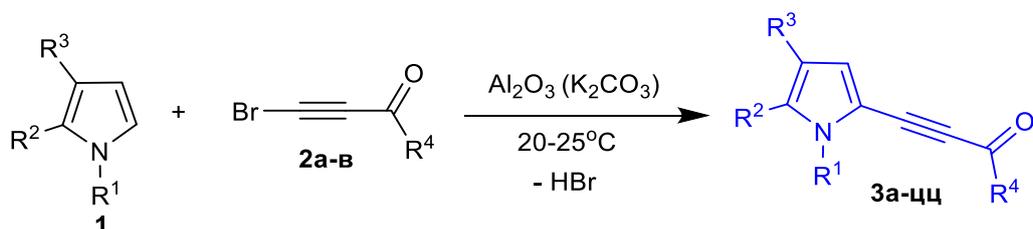
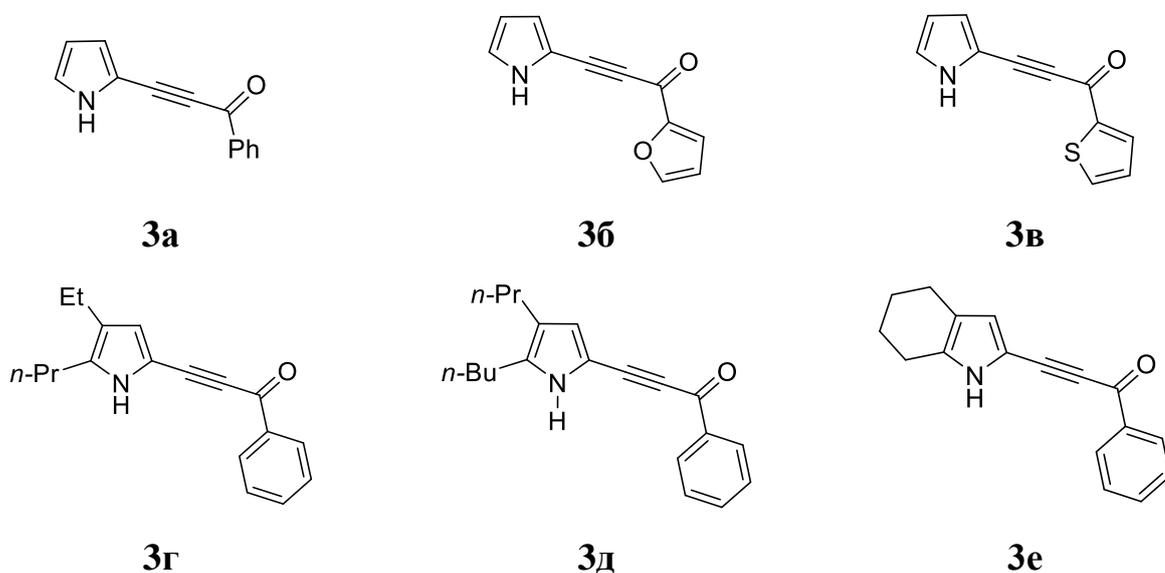
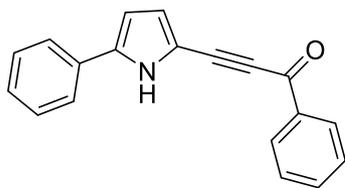


Схема 2.1.3. Синтез 2-(ацилэтинил)пирролов **3а-3цц**

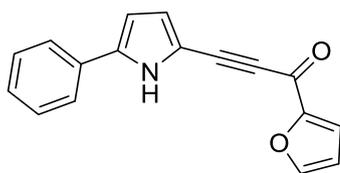
Таблица 2.1.1. Синтезированные ацилэтинилпирролы **3а-3цц**



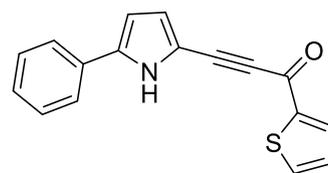
Синтез исходных ацилэтинилпирролов



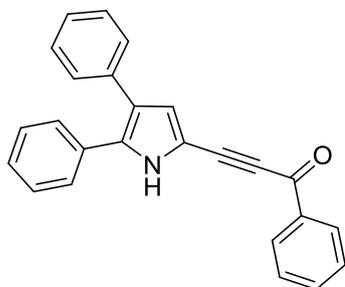
3ж



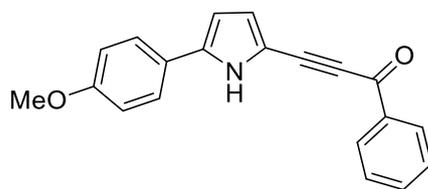
3з



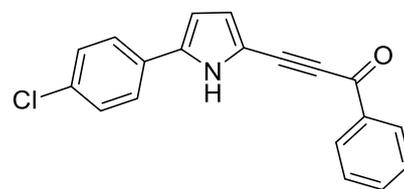
3и



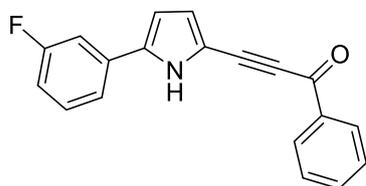
3к



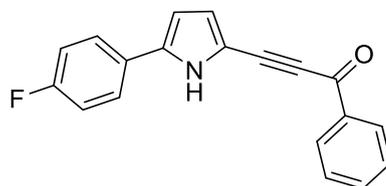
3л



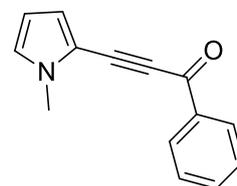
3м



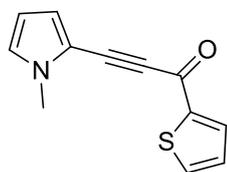
3н



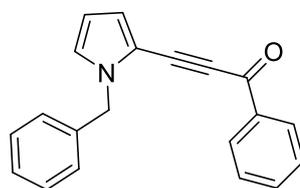
3о



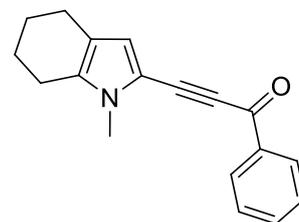
3п



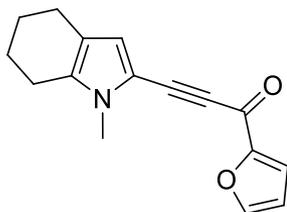
3р



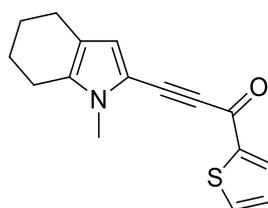
3с



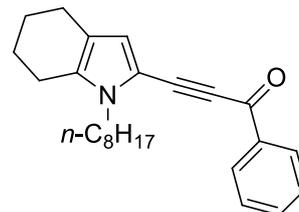
3т



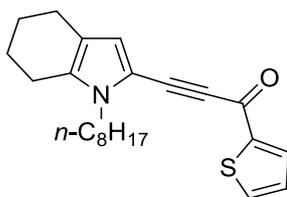
3у



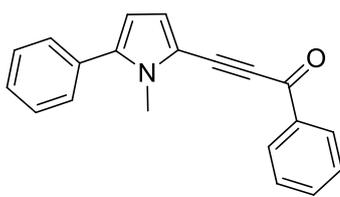
3ф



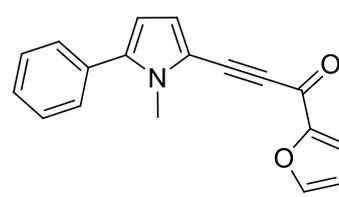
3х



3ц

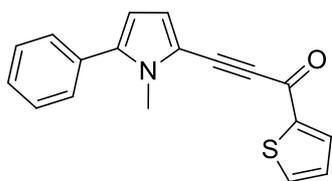


3ч

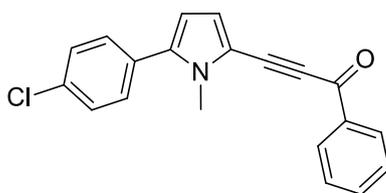


3ш

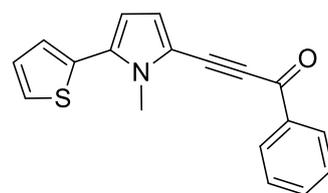
Синтез исходных ацилэтинилпирролов



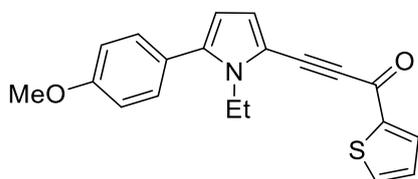
3щ



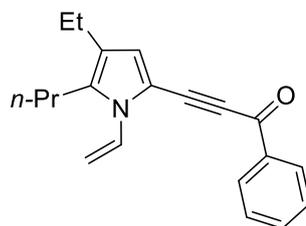
3э



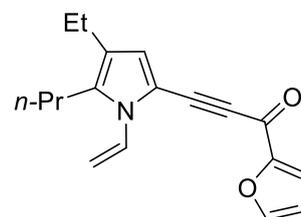
3ю



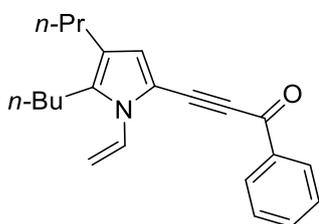
3я



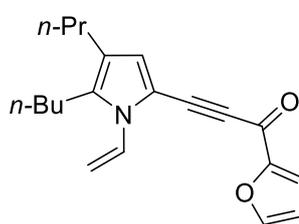
3аа



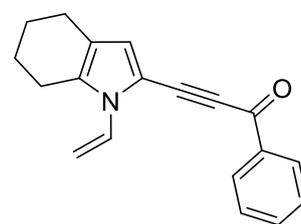
3бб



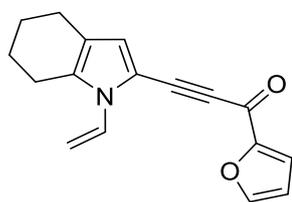
3вв



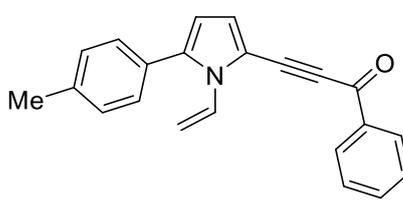
3гг



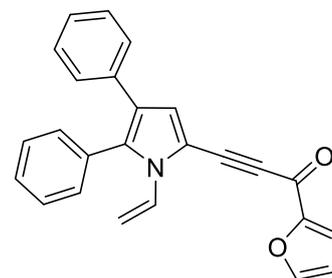
3дд



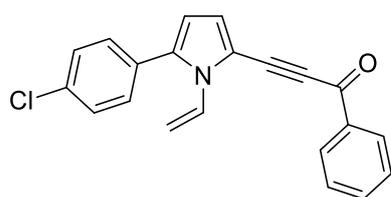
3ее



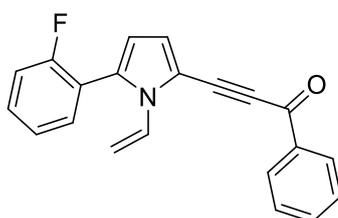
3жж



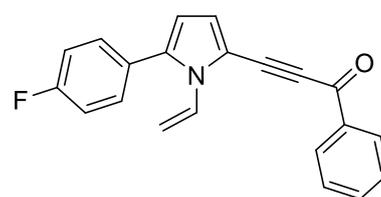
3зз



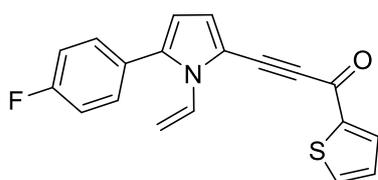
3ии



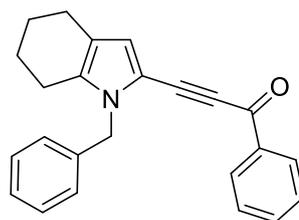
3кк



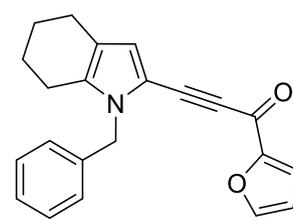
3лл



3мм

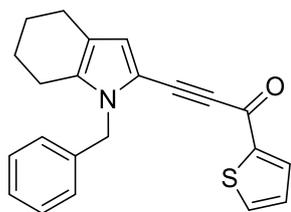


3нн

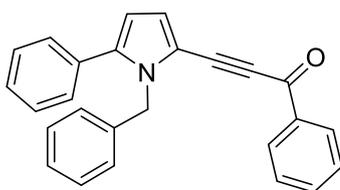


3оо

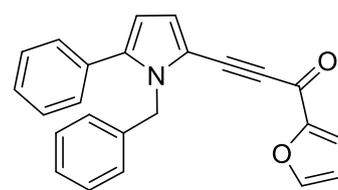
Синтез исходных ацилэтинилпирролов



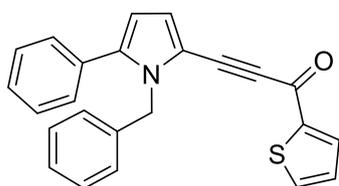
3пп



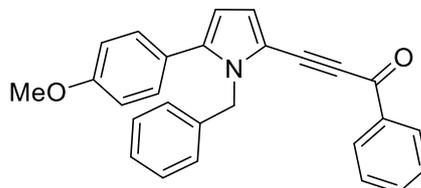
3рр



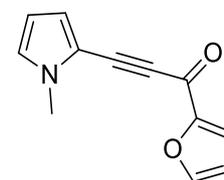
3сс



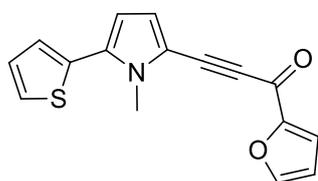
3тт



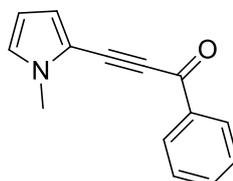
3уу



3фф



3хх



3цц

Часть представленных ацилэтинилпирролов синтезирована впервые. Спектральные характеристики, выходы и температуры плавления для новых соединений приведены в экспериментальной части.

2.2. Реакции с ацетонитрилом

Ацетонитрил не только широко используемый растворитель, но и важный реагент в органическом синтезе. Это обусловлено, в частности, кислотностью, хотя и низкой (pK_a 31.3 в ДМСО [71]), метильного протона, и, как следствие, способностью депротонироваться, генерируя нуклеофил [72], [73]. Депротонирование MeCN обычно достигается в присутствии сильных оснований, таких как *t*-BuOK [74], *n*-BuLi [75], TBAF [76], LDA [77].

Способность ацетонитрила к депротонированию использована в ряде реакций, например, в цианометилировании кетонов и альдегидов с образованием β -гидроксинитрилов [74], [75], [77], [78], сопряженном присоединении цианометильной группы к α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям (алкенонам), приводящем к оксоалканнитрилам [79], или катализируемом *t*-BuOK аннелировании ацетонитрила с альдегидом в дигидропиридины [80].

Участие ацетонитрила в построении пиридинового кольца продемонстрировано в ряде работ [73], [81]. Однако всего лишь два примера присоединения депротонированного ацетонитрила к алкинам с образованием пиридинов известно к настоящему времени: циклоолигомеризация ацетилена с 3 молекулами ацетонитрила в присутствии KOH [82] и Pd-катализируемое присоединение депротонированного амидом натрия ацетонитрила к терминальным ароматическим ацетиленовым спиртам [83].

Данные о присоединении ацетонитрила к ацетиленовым кетонам в литературе отсутствуют. Учитывая наличие в молекуле последних нескольких реакционных центров, способных присоединять анион ацетонитрила, исход этого взаимодействия был неоднозначным.

Мы на примере 1-бензил-2-теноилэтинил-4,5,6,7-тетрагидроиндола **3пп** показали, что ацилэтинилпирролы реагируют с ацетонитрилом в присутствии металлического лития с образованием смеси пирролилпиридина **4а** и этинилпиррола **5** с терминальной тройной связью.

Так, в присутствии 2 экв. Li при комнатной температуре за 72 ч содержание пирролилпиридина **4а** в реакционной смеси составляет 72%, а этинилпиррола **5** 5%

(таблица 2.2.1., опыт 1). Помимо вышеуказанных продуктов в реакционной смеси присутствует третичный ацетиленовый спирт **6**, который, как оказалось, является интермедиатом данной реакции (схема 2.2.1.).

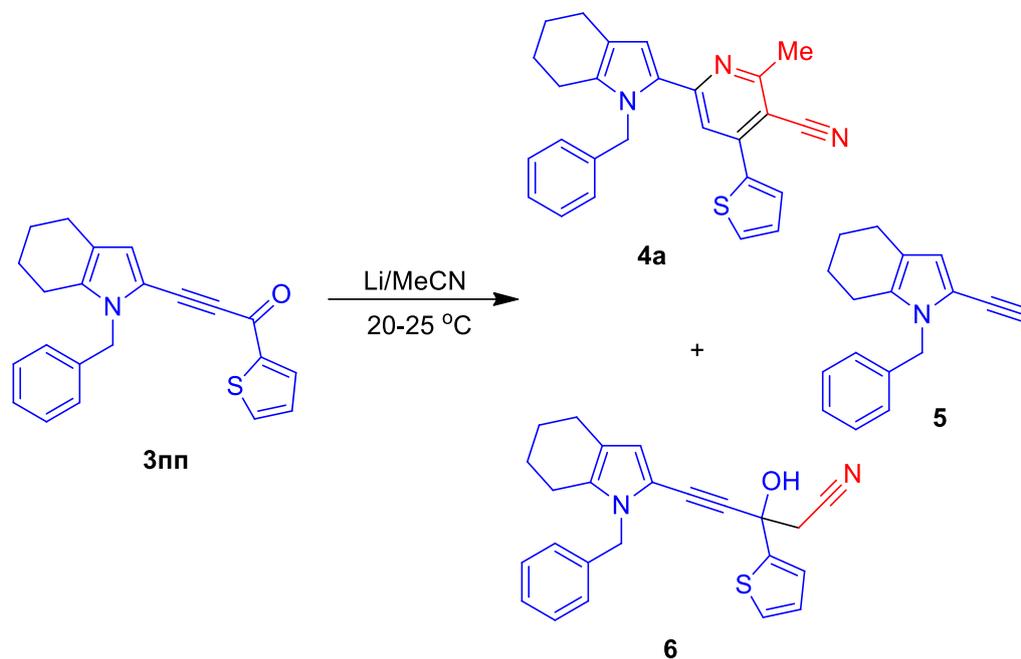


Схема 2.2.1.

С целью повышения селективности реакции и, как следствие, увеличения выхода пирролилпиридинов мы провели оптимизацию ее условий на примере вышеупомянутого ацилэтинилпиррола **3пп** (таблица 2.2.1.).

Таблица 2.2.1. Оптимизация условий реакции ацилэтинилпиррола **3пп** с ацетонитрилом^a

№	Основание/экв.	Время, ч	Содержание, % (ЯМР ¹ H)			
			3пп	4а	5	6
1	Li/2	72	5	75	5	15
2	Li/2	120	0	96	2	2
3	Li/5	120	0	97	3	0
4 ^b	Li/2	1	0	50	30	20
5	Na/2	0.5	5	20	33	42
6	Na/2	1	5	27	46	22
7	Na/2	16	0	37	63	0

^a – 0.5 ммоль ацилэтинилпиррола **3пп** в ацетонитриле (2.0 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре;

^b – реакцию проводили при кипячении.

Как следует из данных, приведенных в таблице 2.2.1, третичный ацетиленовый спирт **6** практически полностью исчезает после выдерживания реакционной смеси в течение 120 часов, соотношение **4a** : **5** при этом ~ 48:1 (опыт 2). Контрольный опыт подтвердил, что **6** является интермедиатом реакции: при его обработке литием в MeCN происходит параллельно циклоприсоединение второй молекулы MeCN и ретро-реакция Фаворского с образованием смеси пиридина **4a** и терминального ацетилена **5** в соотношении = 1 : 1 (схема 2.2.2.).

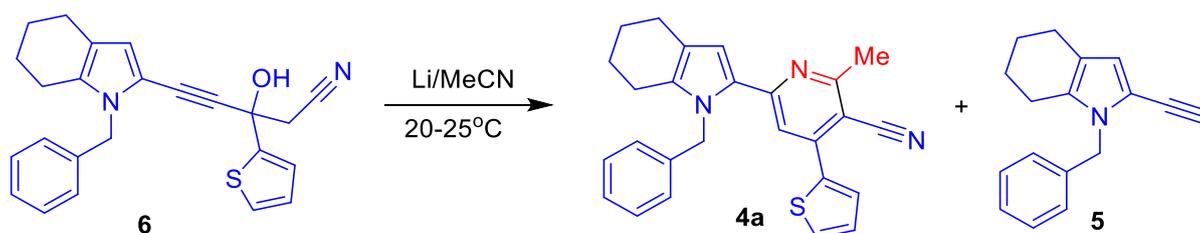


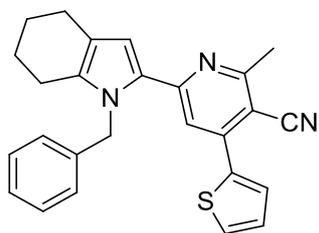
Схема 2.2.2.

Дополнительное количество лития (5 экв.) не влияет на скорость реакции (опыт 3). Попытки ускорить реакцию кипячением с обратным холодильником приводили к ускорению обратной реакции Фаворского (опыт 4). Проведение реакции с 2 экв. металлического Na (ацетонитрил, комнатная температура, 30 мин) приводит к смеси пиридина **4a**, терминального ацетилена **5** (**4a** : **5** = 20% : 33%) и ацетиленового спирта **6** (42%) (конверсия ацилэтинилпиррола **3пп** 95%, опыт 5). Через 1 час количество спирта **6** уменьшается, а количество пиридина **4a** и терминального ацетилена **5** пропорционально увеличивается, причем их соотношение остается примерно тем же (**4a** : **5** = 1 : 1.7, опыт 6). Через 16 ч и ацилэтинилпиррол **3пп** и спирт **6** полностью исчезают (опыт 7), а в реакционной смеси остаются только пиридин **4a** и терминальный ацетилен **5** в том же соотношении **4a** : **5** = 1 : 1.7. Таким образом, несмотря на более короткое время реакции по сравнению с синтезом в присутствии лития, гораздо более низкая селективность реакции по отношению к целевому пиридину не позволяет рассматривать данный метод как синтетически пригодный.

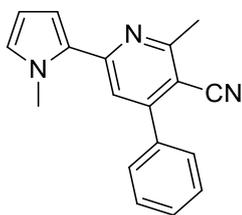
В оптимизированных условиях реакции (2 экв. Li, комнатная температура, 120 ч) наработан ряд пирролилпиридинов с алкильными и арильными

заместителями в С-положениях пиррольного кольца и метильной, бензильной и винильной группами у атома азота (таблица. 2.2.2.).

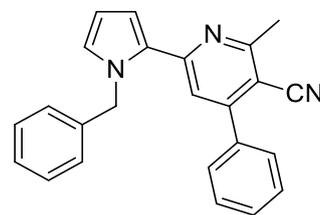
Таблица 2.2.2. Синтезированные пирролилпиридины



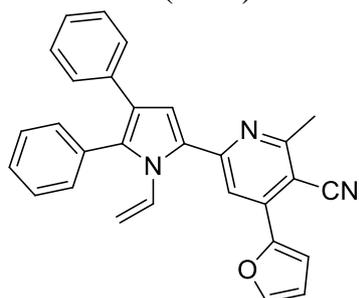
4a (77%)



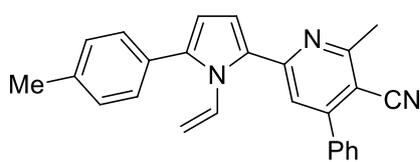
4б (64%)



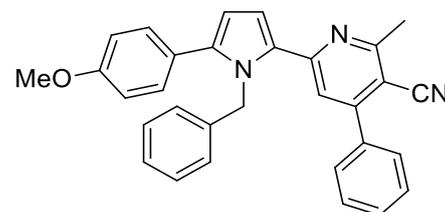
4в (66%)



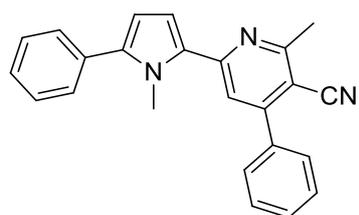
4г (72%)



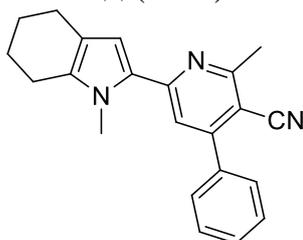
4д (70%)



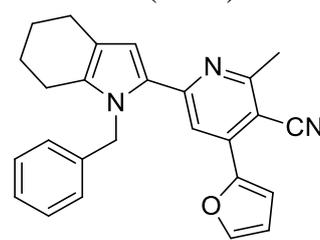
4е (74%)



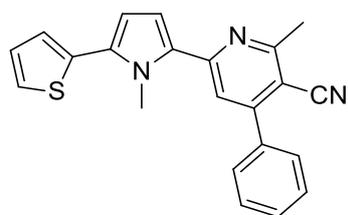
4ж (73%)



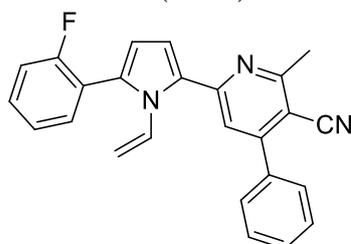
4з (72%)



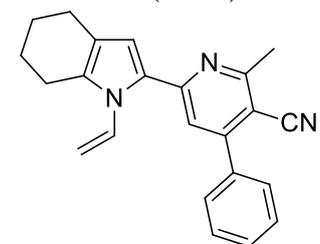
4и (67%)



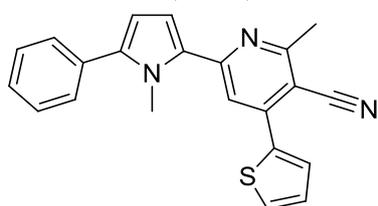
4к (67%)



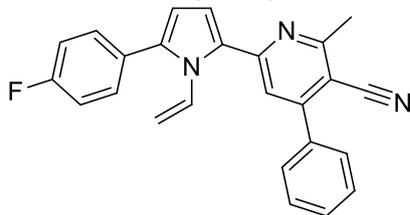
4л (68%)



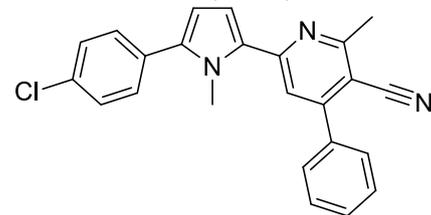
4м (63%)



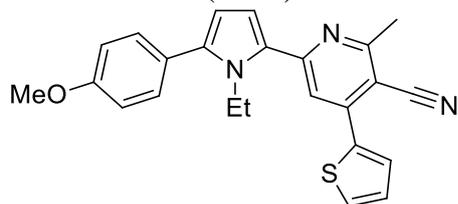
4н (87%)



4о (79%)



4п (70%)



4р (71%)

Общность найденной реакции подтверждена также синтезом пиридинов **4с,г** из фенилбензоил- и фенилфууроилацетиленов и ацетонитрила (схема 2.2.3.).

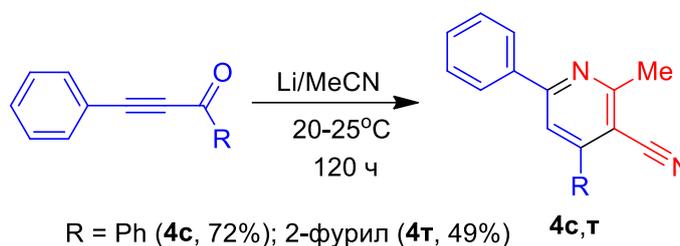


Схема 2.2.3.

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. Это, вероятно, обусловлено взаимодействием кислой NH-пиррольной группы с CH_2CN карбанионом, а также внутримолекулярным переносом отрицательного заряда от ионизированного, следовательно, электрононасыщенного пиррольного кольца к этинилкетонному фрагменту, что сильно снижает электрофильность карбонильной группы (схема 2.2.4.)

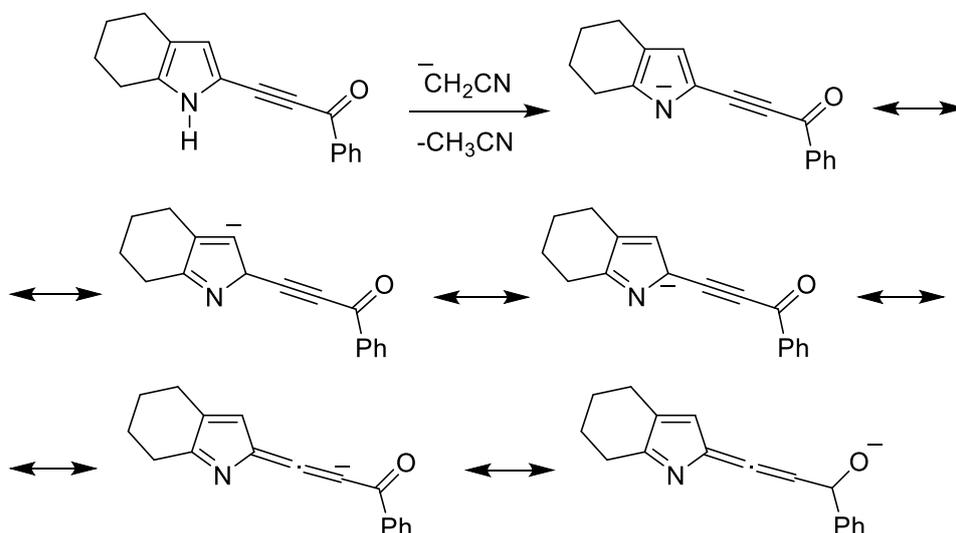


Схема 2.2.4.

Стоит отметить, что в случае пропиноата **7** вместо ожидаемого пирролилпиридина образуется иненамид **8**. Это происходит, вероятно, в результате амидирования пропиноата **7** 3-аминобут-2-еннитрилом (схема 2.2.5.).

Реакции с ацетонитрилом

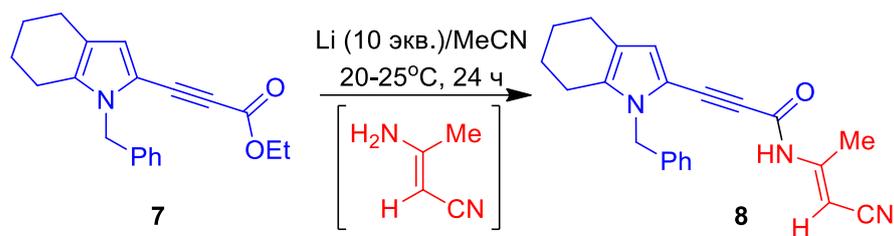


Схема 2.2.5.

Данное соединение образуется и в присутствии натрия. Его образование происходит, вероятно, в результате присоединения цианометилата лития или цианометилата натрия к ацетонитрилу (схема 2.2.6.) [84].

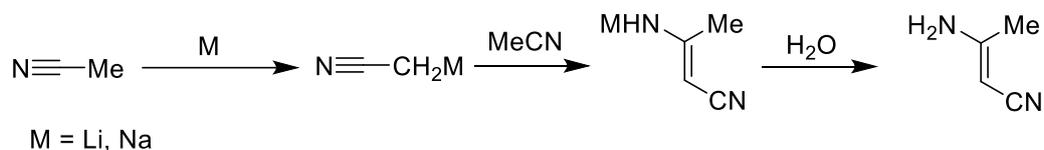


Схема 2.2.6.

Образование цианопиридина **4**, по-видимому, протекает следующим образом (схема 2.2.7.). Сначала происходит депротонирование литием ацетонитрила в CH_2CN^- -анион, который далее присоединяется к ацилэтинилпирролу с образованием аниона **A** (как это показано для простых кетонов [85]). Последний, после депротонирования активной метиленовой группы, атакует нитрильную группу ацетонитрила, давая интермедиат **B**. Затем этот интермедиат циклизуется в гидроксипиридин **C**, и после отщепления гидроксида лития превращается в пирролилпиридин **4**.

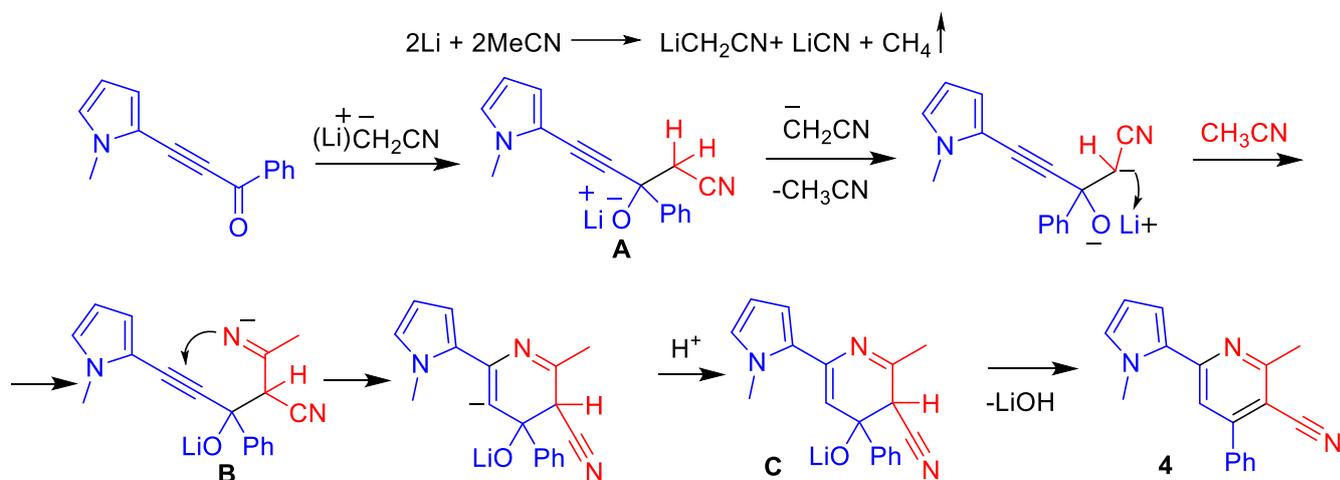


Схема 2.2.7.

Таким образом, на основе циклизации ацилэтинилпирролов с ацетонитрилом под действием металлического лития разработан однореакторный метод синтеза пирролил-пиридинов [86]. Впервые удалось выделить интермедиаты этой реакции – пирролилэтинил- β -гидроксинитрилы и показать, что в системе Li/MeCN эти третичные ацетиленовые спирты присоединяют молекулу ацетонитрила, тем самым завершая образование пиридинового цикла. В реакцию вступают ацилэтинилпирролы с алкильными, винильным, арильными и гетарильными заместителями в пиррольном кольце. Кроме того, общий характер реакции продемонстрирован на примере фенилбензоил- и фенилфууроилацетиленов, селективно превращающихся в соответствующие пиридины. Разработанный подход раскрывает дополнительные возможности использования ацилэтинилпирролов в качестве строительных блоков в синтезе функционализированных гетероциклических соединений.

2.3. Реакции с малонитрилом

Как было показано ранее (см. литературный обзор), малонитрил может реагировать с активированными ацетиленами с образованием как линейных аддуктов, так и циклических соединений. Природа продуктов определяется структурой исходных реагентов и условиями реакции. Для ацетиленовых кетонов помимо присоединения малонитрила по тройной связи описано также образование аддуктов по карбонильной группе (реакция Кневенагеля) [87]. Поведение ацетиленовых кетонов, содержащих пиррольные заместители, в реакции с малонитрилом до сих пор не изучено, хотя предыдущие исследования продемонстрировали их высокую реакционную способность и широкий потенциал для решения многих синтетических проблем.

Мы провели реакцию с участием одного из представителей ацилэтинилпирролов – 2-(2-фуроилэтинил)пиррола **36** с малонитрилом **9** в системе КОН/ДМСО. Результатом ее оказалось образование β -аддукта по тройной связи **10a** в *Z*-конформации с выходом 72% (схема 2.3.1.).

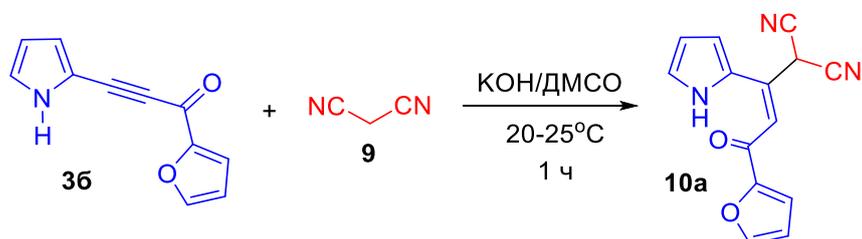


Схема 2.3.1.

С целью достижения препаративно приемлемых выходов продукта **10a** мы провели оптимизацию условий реакции (таблица 2.3.1.). Варьировали основания, растворители, мольные соотношения между реагентами, температуру и продолжительность реакции.

Таблица 2.3.1. Влияние условий реакции на выход аддукта **10a**.

№	Основание	Мольные соотношения 36 : 9 : основание	Растворитель	Т, °С	Время, ч	Выход, % 10a
1	K ₂ CO ₃	1 : 1 : 1	ацетон	20-25	1	- ^a
2	K ₂ CO ₃	1 : 1 : 1	ацетон	Кипячение	1	- ^a

Реакции с малонитрилом

3	КОН	1 : 1 : 1	ацетон	20-25	1	- ^a
4	КОН	1 : 1 : 1	ацетон	Кипячение	1	- ^a
5	K ₂ CO ₃	1 : 1 : 1	ДМСО	20-25	1	- ^a
6	K ₂ CO ₃	1 : 1 : 1	ДМСО	100	1	- ^a
7	КОН	1 : 1 : 1	ДМСО	20-25	1	12
8	КОН	1 : 1 : 1	ДМСО	100	1	- ^a
9	КОН	1 : 1 : 1	ДМФА	0	24	следы
10	K ₂ CO ₃	1 : 1 : 1	MeCN	20-25	24	- ^a
11	K ₂ CO ₃	1 : 1 : 1	MeCN	Кипячение	1	- ^a
12	КОН	1 : 1 : 1	MeCN	20-25	1	8
13	КОН	1 : 1 : 1	MeCN	Кипячение	1	- ^a
14	КОН	1 : 1 : 1	MeCN	0	2	48
15	КОН	1 : 1.5 : 1.5	MeCN	0	2	62
16	КОН	1 : 1 : 2	MeCN	0	2	72
17	КОН	1 : 2 : 2	MeCN	0	2	68
18	ДБУ	1 : 1 : 1	MeCN	20-25	24	0
19	ДБУ	1 : 1 : 1	MeCN	0	6	0

^a осмоление реакционной смеси

Как следует из таблицы 2.3.1., максимальный выход аддукта **10a** (72%) достигается при проведении реакции в системе КОН/MeCN при мольном соотношении реагентов и основания **36 : 9 : КОН = 1 : 1 : 2** при 0°C в течение двух часов (опыт 16). Использование этой же каталитической системы с другими мольными соотношениями реагентов и в других температурных режимах приводит к снижению выхода аддукта **10a** (опыты 12, 14, 15). Во всех других системах реакция или не идет совсем (опыты 18, 19) или протекает с сильным осмолением (опыты 1-6, 8-11, 13).

В найденных оптимальных для синтеза аддукта **10a** условиях осуществлена реакция малонитрила **9** с ацилэтинилпирролом **3a**, приводящая селективно к аддукту **10b** в енольной форме (схема 2.3.2.). Его строение и конфигурация надежно доказаны методом ЯМР. Так, в спектре ЯМР ¹H присутствуют синглеты как ОН (12.08 м.д.), так и NH-групп (8.36 м.д.), а в спектре ЯМР ¹³C отсутствует сигнал от малонитрильного углерода кето-формы в области 46.2 м.д., вместо него появляется сигнал от ненасыщенного углерода малонитрильного фрагмента в области 85.6 м.д.

Реакции с малононитрилом

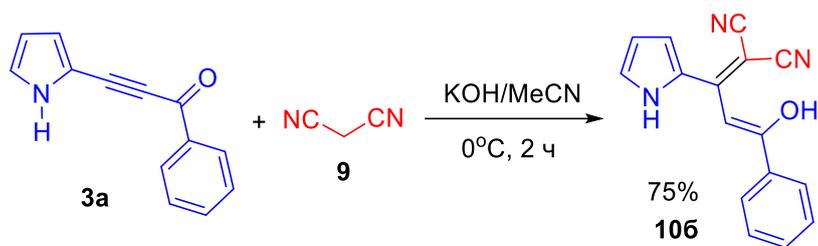


Схема 2.3.2.

2-(2-Теноилэтинил)пиррол **3в** с малононитрилом реагирует, образуя вместо ожидаемого аддукта продукт его циклизации с участием NH-протона пиррольного кольца и нитрильной группы – аминопирролизин **11a** (схема 2.3.3.).

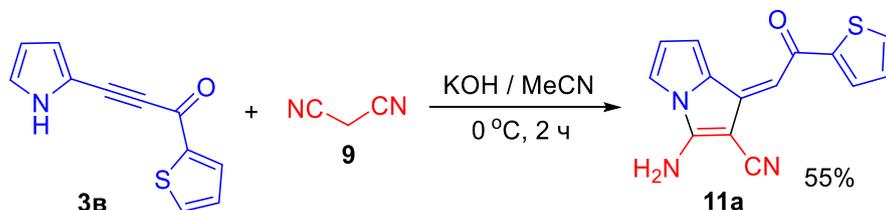


Схема 2.3.3.

Аминопирролизины **11б,в** аналогичного строения получены при кипячении аддуктов **10а,б** в этаноле в присутствии 1 экв. триэтиламина (схема 2.3.4.).

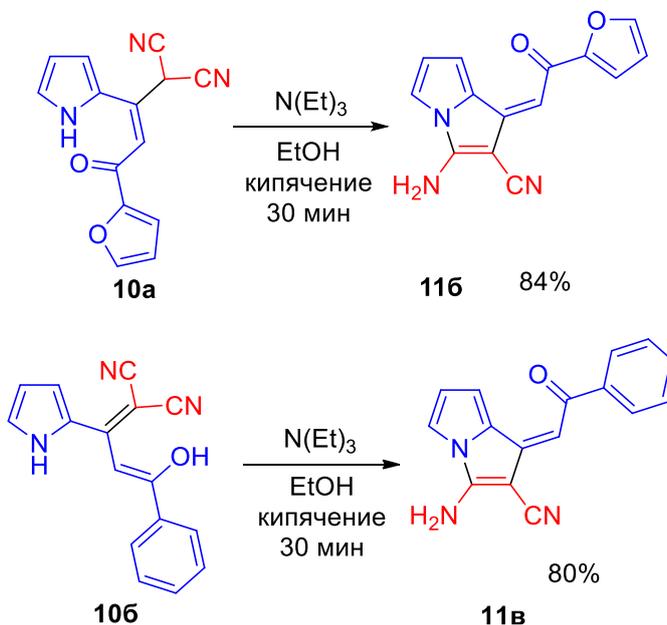


Схема 2.3.4.

Циклизация аддуктов **10** в пирролизины **11**, вероятно, происходит в результате присоединения NH протона пиррольного кольца к нитрильной группе с

Реакции с малононитрилом

образованием иминопирролизина **A** и изомеризации последнего в аминопирролизин **11** (схема 2.3.5.).

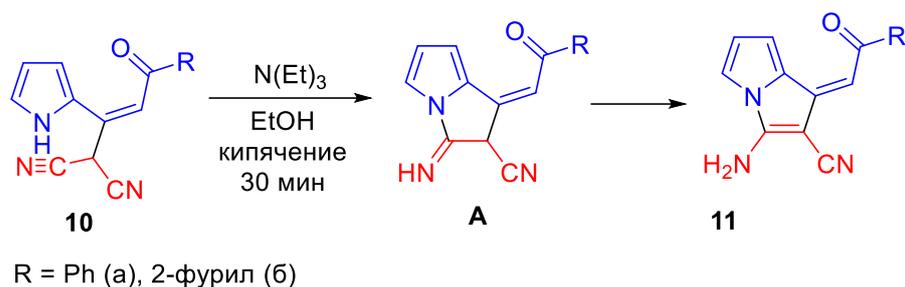


Схема 2.3.5.

В тех же условиях 2-бензоилэтинил-5-фенилпиррол **3ж** реагирует с малононитрилом, образуя исключительно пирролилдицианоанилин с выходом 23% (схема 2.3.6.).

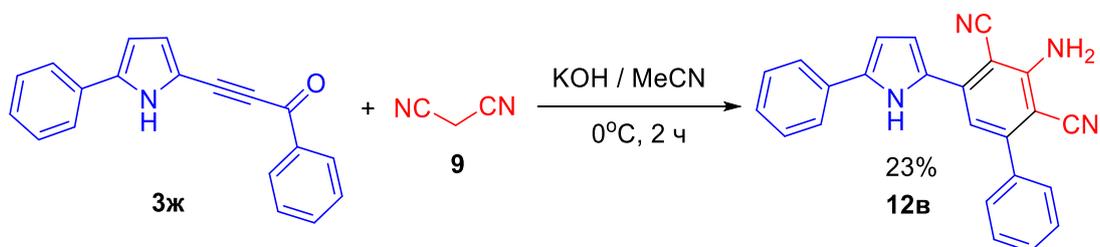
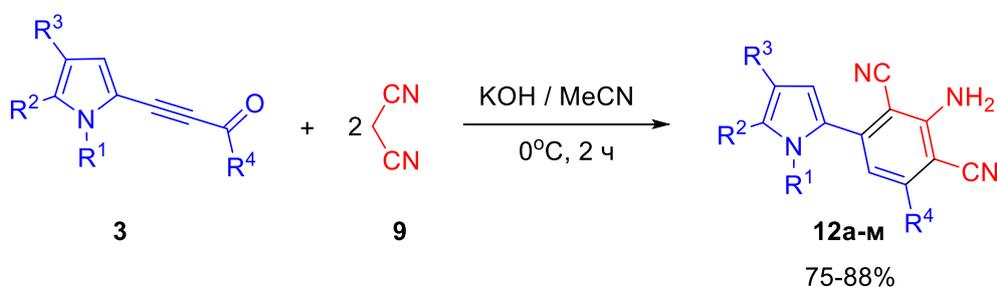


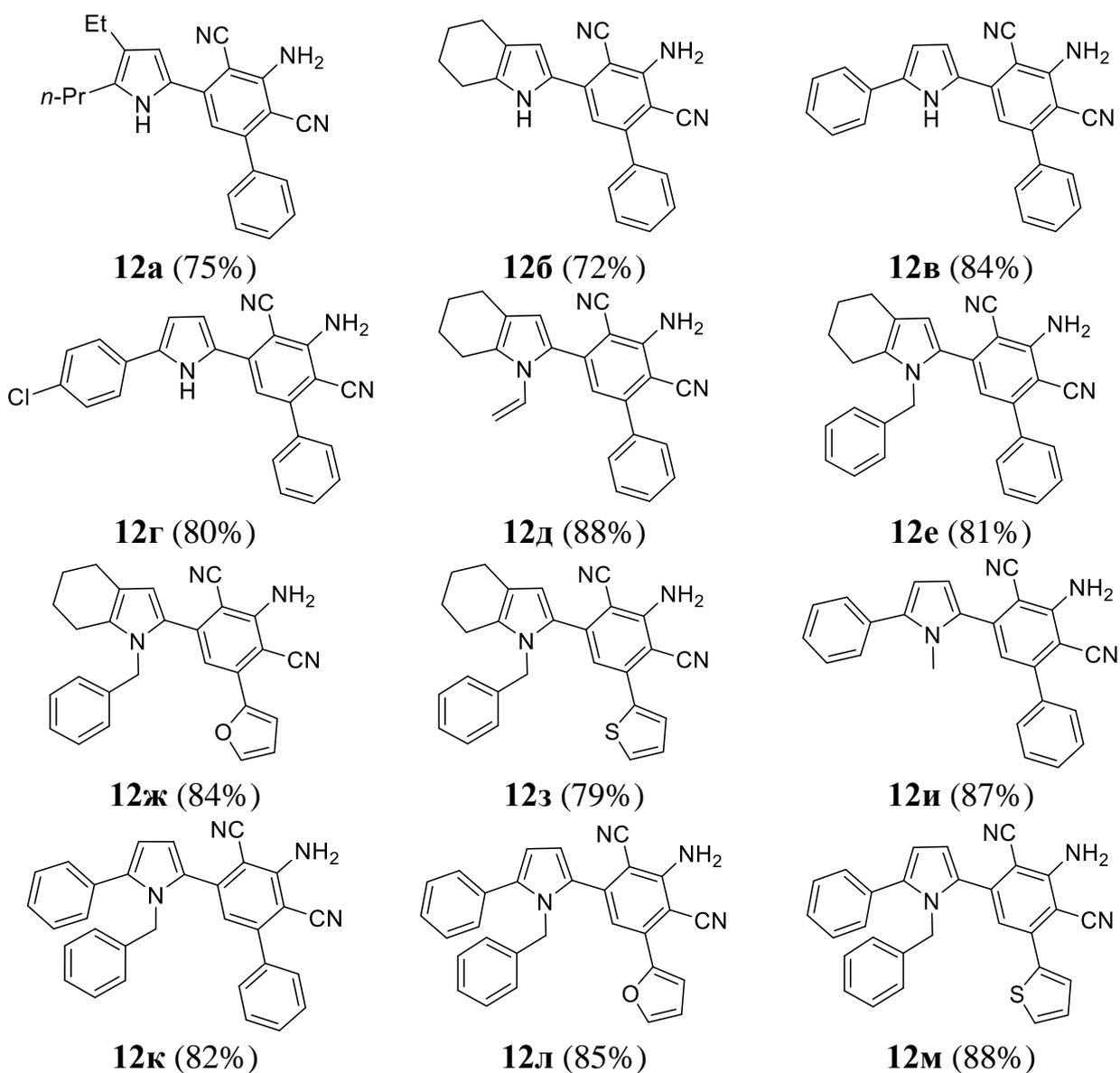
Схема 2.3.6.

Учитывая, что для построения дицианоанилинового кольца необходимо 2 моль малононитрила, в дальнейшем мы проводили реакцию ацилэтинилпирролов с 2-х кратным мольным избытком малононитрила и KOH. В этих условиях выход пирролилдицианоанилинов **12а-м** составил 75-88% (таблица 2.3.2.).

Таблица 2.3.2. Синтезированные пиррол-дицианоанилиновые ансамбли **12а-м.**



Реакции с малонитрилом



Образование пирролидицианоанилинов **12**, по-видимому, протекает при присоединении малонитрила как по тройной связи, так и по карбонильной группе ацилэтинилпирролов **3** с образованием диаддукта **A**, который далее циклизуется в имин **B**. Последующее присоединение H_2O к иминогруппе аддукта **B** и отщепление изоциановой кислоты, которая в присутствии воды разлагается на CO_2 и аммиак, завершают этот процесс (схема 2.3.7.). Подобная схема была предложена ранее для синтеза дицианоанилинов из арилариоилалкинонов и малонитрила [61], [88].

Реакции с малонитрилом

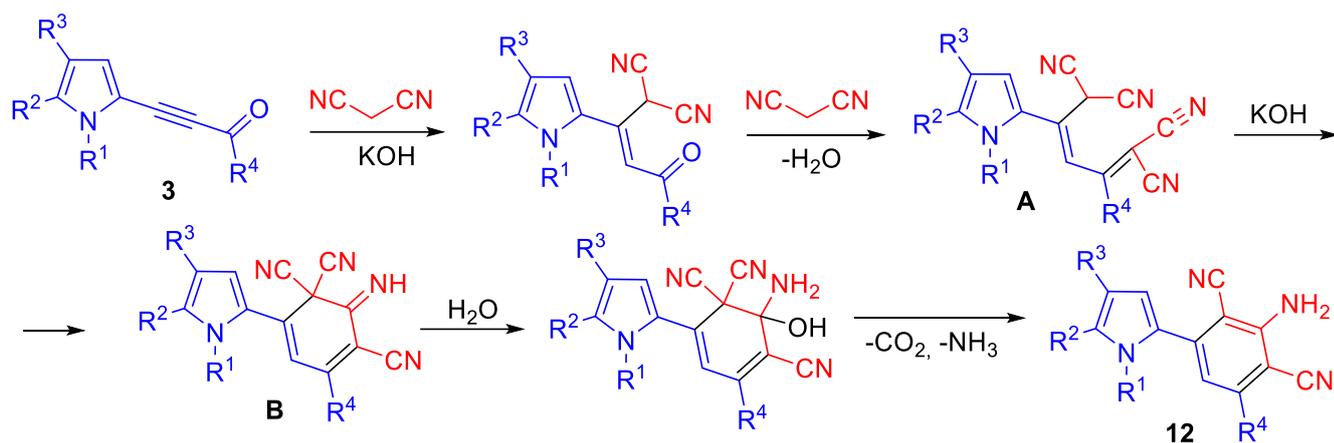


Схема 2.3.7.

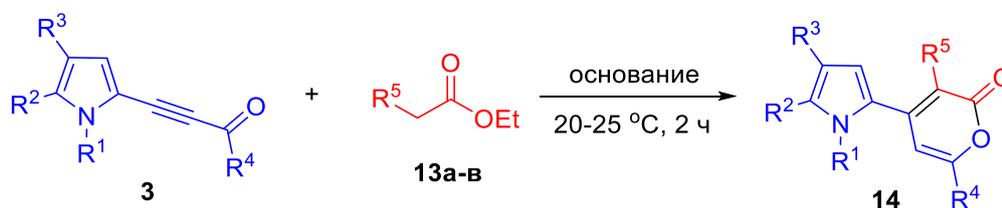
Таким образом, реакция ацилэтинилпирролов с малонитрилом протекает неоднозначно и приводит, в зависимости от ее условий и строения исходных реагентов, либо к аддуктам малонитрила по тройной связи **10**, либо к аминопирролизинам **11** – продуктам циклизации образовавшихся аддуктов с участием NH-функции пиррольного кольца, либо к пирролилдицианоанилинам **12** (в случае атаки малонитрила как по тройной связи, так и по карбонильной группе ацилэтинилпирролов). Образование пирролилдицианоанилинов **12** возможно только при наличии заместителя в α -положении пиррольного кольца.

2.4. Реакции с малоновым эфиром

α -Пироновый цикл входит в состав растений, животных, морских организмов, бактерий, грибов, насекомых, проявляет разнообразную биологическую активность [89]–[97]. α -Пироны, благодаря своим 1,3-диеновым и лактонным функциям, являются высокореакционными полупродуктами или интермедиатами, которые используют в синтетической органической и медицинской химии [89]–[91], [98]–[102].

Сочетание пиррольной и α -пириновой структур в одной молекуле может придать таким ансамблям новые важные свойства, повышающие их перспективность как строительных блоков для дизайна лекарств. Однако, насколько нам известно, сведения о синтезе таких ансамблей в литературе отсутствуют. Таким образом, эффективный синтез этого нового класса соединений является актуальной задачей.

Наши исследования показали, что пиррол-пириновые ансамбли могут быть получены нуклеофильным присоединением к ацилэтинилпирролам диэтилмалоната **13а** (схема 2.4.1.).



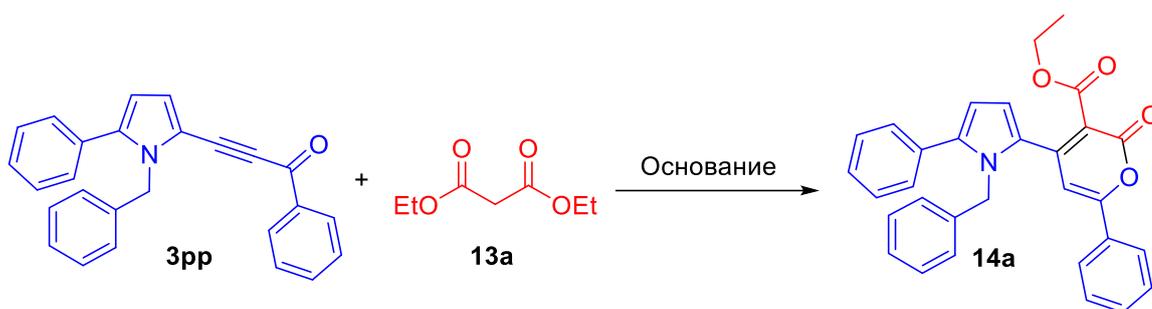
$R^1 = \text{H, Me, Bn, CH=CH}_2$ $R^2 = n\text{-Pr, } n\text{-Bu, Ph, 4-FC}_6\text{H}_4$; $R^3 = \text{H, Et, } n\text{-Pr}$;
 $R^2 - R^3 = (\text{CH}_2)_4$; $R^4 = \text{Ph, 2-фурил, 2-тиенил}$; $R^5 = \text{CO}_2\text{Et (13a), COMe (13б), CN (13в)}$

Схема 2.4.1.

Оптимизацию условий реакции проводили на примере 1-бензил-2-бензоилэтинил-5-фенилпиррола **3pp**: варьировали природу основания и растворителя, мольные соотношения между реагентами, температуру и время проведения реакции (таблица 2.4.1.).

Таблица 2.4.1. Влияние условий реакции на выход пирролил-пирона **14a**^a.

Реакции с малоновым эфиром



№	Основание	Растворитель	T, °C	Время, ч	Выход, %
1	K ₂ CO ₃	ацетон	20-25	24	0
2	K ₂ CO ₃	ацетон	Кипячение	24	75
3	KOH	ацетон	20-25	24	32
4	KOH	ацетон	Кипячение	24	61
5	K ₂ CO ₃	ДМСО	20-25	24	0
6	K ₂ CO ₃	ДМСО	100	24	27
7	KOH	ДМСО	20-25	4	68
8	KOH	ДМСО	100	0.5	63
9	K ₂ CO ₃	MeCN	20-25	24	25
10	K ₂ CO ₃	MeCN	Кипячение	12	53
11	KOH	MeCN	20-25	2	86
12	KOH	MeCN	Кипячение	0.5	79
13 ^б	KOH	MeCN	Кипячение	2	32
14 ^в	KOH	MeCN	20-25	24	23
15	KOH	ДМФА	20-25	2	57
16	KOH	MeOH	20-25	24	0
17	KOH	MeOH	Кипячение	24	0

^а Реагенты и условия реакции: ацилэтинилпиррол **3pp** (1 ммоль), диэтилмалонат **13a** (1.5 ммоль), основание (1.5 ммоль), растворитель (10 мл).

^б Реагенты и условия реакции: ацилэтинилпиррол **3pp** (1 ммоль), диэтилмалонат **13a** (1 ммоль), основание (1 ммоль), растворитель (8 мл).

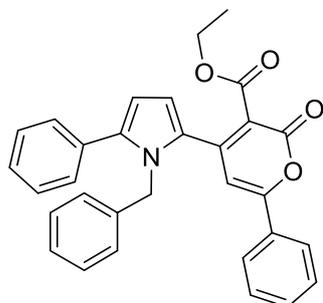
^в Реагенты и условия реакции: ацилэтинилпиррол **3pp** (1 ммоль), диэтилмалонат **13a** (1 ммоль), основание (0.5 ммоль), растворитель (8 мл).

Реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии и останавливали после исчезновения исходного ацилэтинилпиррола **3pp**.

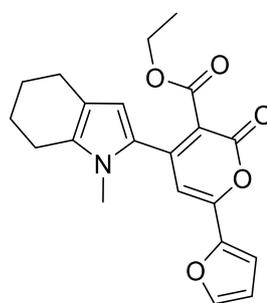
Результаты показали, что выход продукта **14a** зависит от природы основания и растворителя, времени и температуры реакции. Как следует из таблицы 2.4.1., при использовании в качестве основания K₂CO₃ в ацетоне или ДМСО (опыты 1, 5) ожидаемый продукт не образуется, а в ацетонитриле его выход составил 25% (опыт 9). Наилучший результат – выход 86% пирролилпирона **14a** (опыт 11) достигается в присутствии 1.5 экв. KOH в ацетонитриле при комнатной температуре в течение

2 часов. При меньшем количестве KOH (0.5 экв.) выход целевого продукта составил всего 23% (опыт 14). В найденных оптимальных условиях осуществлен синтез пирролилпиранов **14а-ф** (таблица 2.4.2.).

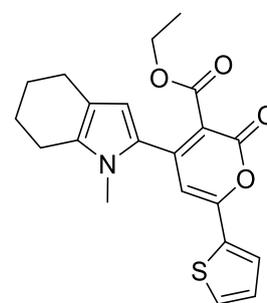
Таблица 2.4.2. Синтезированные пиррол-пирановые ансамбли **14а-ф**^a



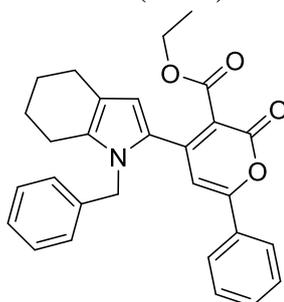
14а (86%)



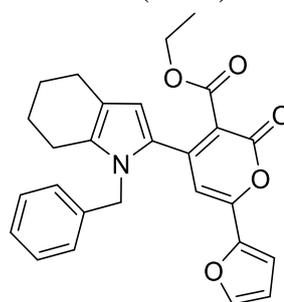
14б (80%)



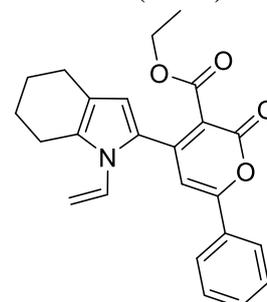
14в (83%)



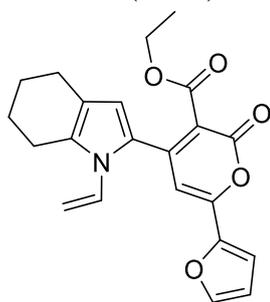
14г (87%)



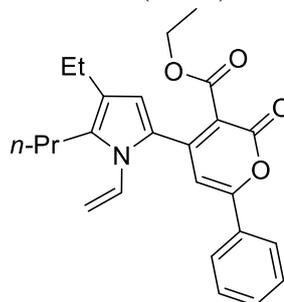
14д (85%)



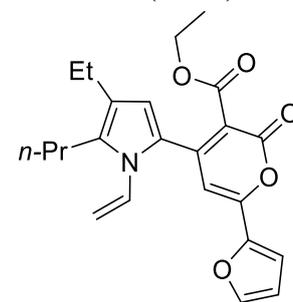
14е (84%)



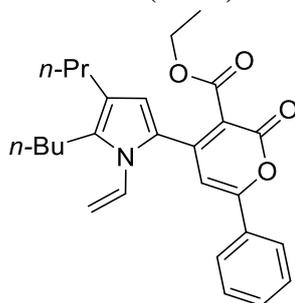
14ж (80%)



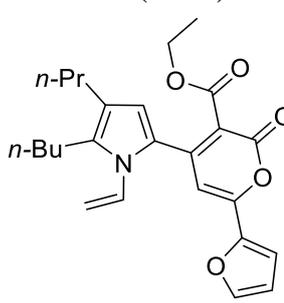
14з (86%)



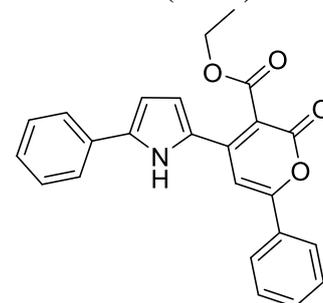
14и (87%)



14к (85%)

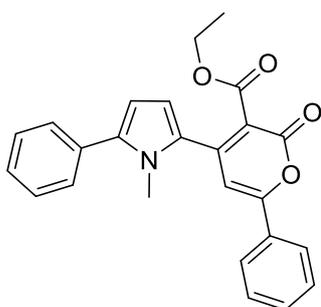


14л (78%)

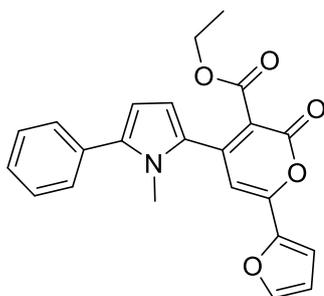


14м (77%)

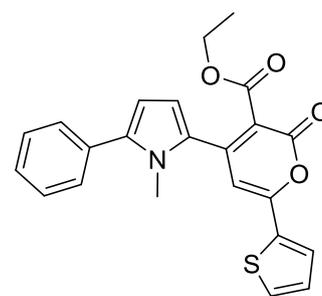
Реакции с малоновым эфиром



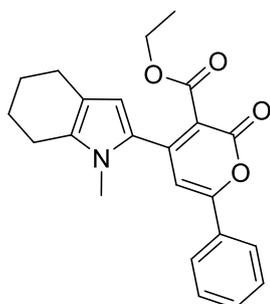
14н (80%)



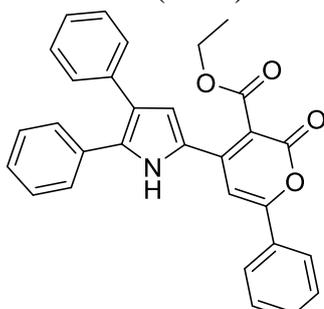
14о (84%)



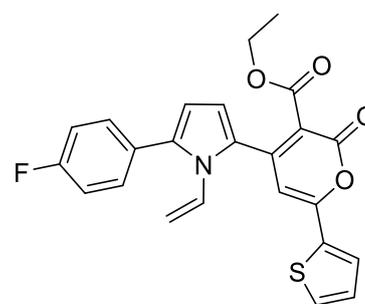
14п (78%)



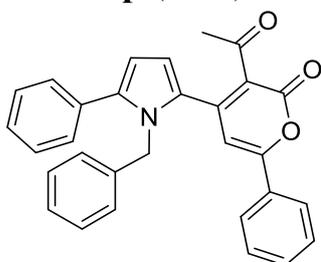
14р (82%)



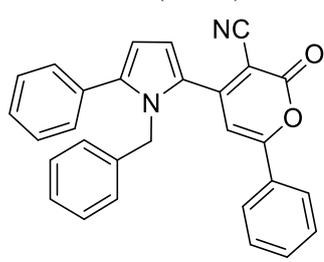
14с (73%)



14г (87%)



14у (67%)



14ф (73%)

^a ацилэтинилпиррол **3** (1 ммоль), диэтилмалонат **13а** (1.5 ммоль), КОН (1.5 ммоль), MeCN (10 мл), 20-25°C, 2 ч.

Результаты, приведенные в таблице 2.4.2., свидетельствуют, что реакция имеет общий характер: в нее одинаково легко вступают ацилэтинилпирролы с алкильными, циклоалкильными, арильными и винильным заместителями.

Эта реакция также распространяется на другие метиленоактивные эфиры – этилацетоацетат **13б** и этилцианоацетат **13в**. В результате получены соответствующие функционализированные пиррол-пироновые ансамбли **14у** и **14ф** (таблица 2.4.2.) с выходами 67 и 73%, соответственно.

Образование α -пиронового кольца, вероятно, инициируется депротонированием метиленоактивной группы CH_2 сложного эфира **13а-в** с последующей нуклеофильной атакой карбаниона **A** по тройной связи ацилэтинилпиррола **3** с образованием интермедиата **B**. Последующее внутримолекулярное нуклеофильное замещение этоксигруппы в сложноэфирной

функции кислородцентрированным анионом (резонансная форма промежуточного соединения **B**) дает целевые продукты (схема 2.4.2.). В реакции с этилацетоацетатом **13б** и этилцианоацетатом **13в** вместо сложноэфирной группы остается соответствующая ацильная или нитрильная группы.

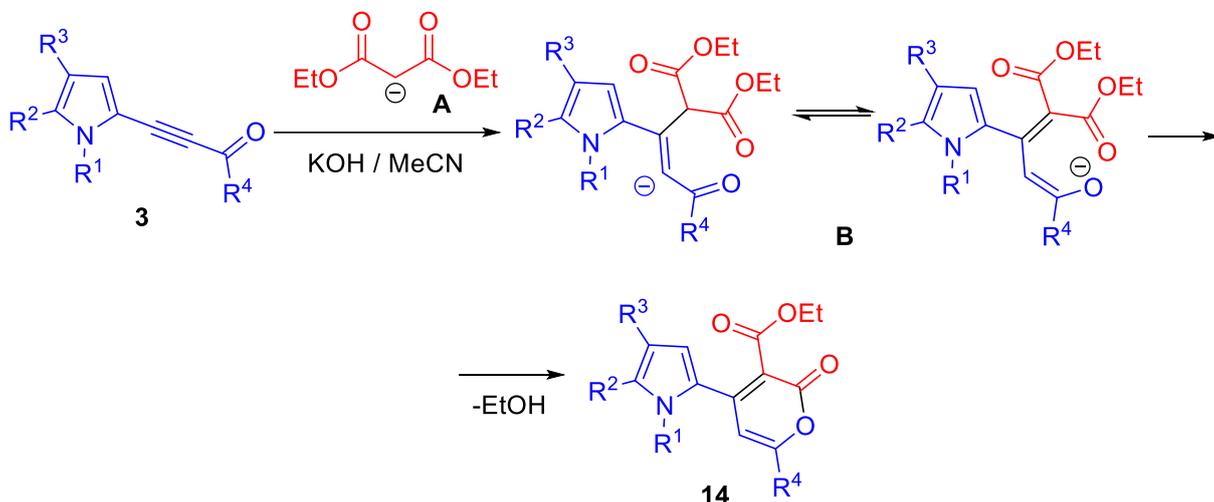


Схема 2.4.2.

Таким образом, разработан эффективный одностадийный подход к пиррол-пирановым ансамблям [103]. Сочетание в одной молекуле пиррола и α -пирана позволит в перспективе использовать эти соединения для нужд фармацевтики, оптоэлектроники и других высокотехнологичных материалов [89]–[91], [104]–[110].

2.5. Реакции с цианоацетамидом

Структура 2-пиридона часто встречается во многих лекарственных препаратах, например в ингибиторах фосфодиэстеразы-3 – милриноне и олприноне, которые используются для лечения застойной сердечной недостаточности [111]–[113], ингибиторе топоизомеразы-I, противораковом лекарстве – (+)-камптотецине [114], ингибиторе обратной транскриптазы ВИЧ L-697,661 [115]. 2-Пиридоны входят в состав противоэпилептического средства перампанела [116], антибиотика фредерикамицина А [117], [118], противогрибкового агента циклопирокса [119]. 2-Пиридоны являются ключевым фрагментом молекул, проявляющих различную биологическую активность, включая противораковую [120]–[124], противовирусную [125], [126], противовоспалительную, обезболивающую [127], антибактериальную [107], [128], [129] и противогрибковую [129] (рис. 2.5.1).

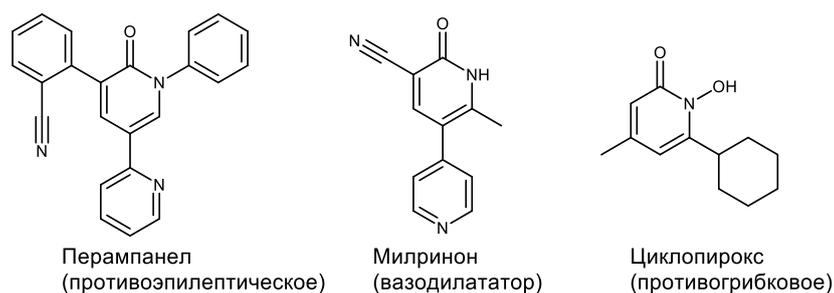


Рисунок 2.5.1.

Кроме того, производные 2-пиридона являются прекурсорами для синтеза алкалоидов на основе пиперидина, пиридина, индолизидина и хинолизидина, а также других производных алкалоидов [130]. Среди производных 2-пиридона есть красители [131], [132] и флуорофоры [133], [134]. Они также используются при производстве присадок к горюче-смазочным материалам, кислотно-основных индикаторов, стабилизаторов полимеров и покрытий [135].

Несмотря на то, что вышеперечисленные свойства стимулировали развитие большого числа синтетических методов конструирования и функционализации пиридонов [136], [137], [146]–[149], [138]–[145], все еще существует необходимость синтеза новых производных, особенно содержащих биологически активные заместители. В частности, пиррол-пиридоновые ансамбли до сих пор

оставались неизвестными. Единственное исключение – обладающий противораковыми и антиоксидантными свойствами ансамбль, включающий 1-метилпиррол и цианопиридин [150], [151], полученный конденсацией 1-метилпиррол-2-карбальдегида с соответствующим кетоном, этилцианоацетатом и ацетатом аммония как источника азота.

Одним из самых простых подходов к синтезу пирролилпиронов может стать присоединение цианоацетамида к ацетиленовым кетонам.

Однако имеется всего лишь один патент, в котором упоминается реакция ацетиленового кетона (пентинона) с цианоацетамидом в системе *t*-BuOK/ДМСО, приводящая к соответствующему пиридону [152]. Наши попытки провести реакцию ацилэтинилпирролов с цианоацетамидом в этих условиях не увенчались успехом – реакционная смесь осмолялась, а соответствующий пирролилпиридон не образовался.

Для того чтобы синтезировать на основе пирролсодержащих ацетиленовых кетонов пиррол-пиридоновые ансамбли, мы выбрали другие условия реакции: мольное соотношение между ацилэтинилпирролом и цианоацетамидом 1 : 1.5 соответственно, система KOH·0.5H₂O/ДМСО (1.5 эквивалента KOH относительно исходного ацетиленового кетона), 20-25°C, 24 часа. Ход реакции контролировали с помощью спектроскопии ЯМР ¹H. После исчезновения сигналов исходного пиррола **3a** в спектре ЯМР ¹H реакционную смесь разбавляли водой (1 : 1) и образовавшийся осадок отфильтровывали. В результате пирролилпиридон **16a** получен с количественным выходом (схема 2.5.1). Однако он оказался нерастворимым во многих органических растворителях, в том числе в дейтерированных (CDCl₃, ацетон-d₆, ДМСО-d₆, D₂O), что затрудняло доказательство его структуры методом ЯМР.

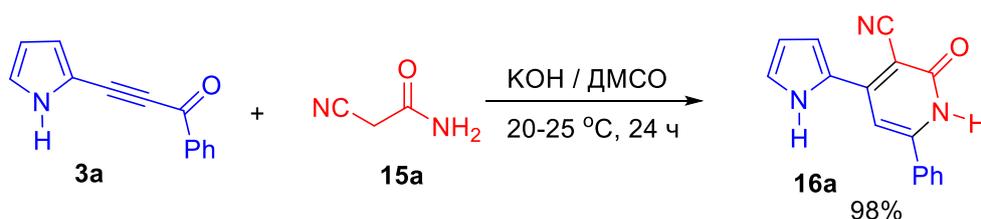


Схема 2.5.1.

Чтобы решить эту проблему, мы провели алкилирование соединения **16a** иодистым метилом в системе K_2CO_3 /ацетон с целью получения соответствующего пиридон-*N*-метильного производного, образование которого предполагалось согласно литературным данным [153]. Однако, продуктом алкилирования в данном случае оказался метоксипиридин **17** (схема 2.5.2.). В суперосновных условиях в системе KOH/ДМСО метилирование пирролилпиридона **16a** осуществляется как по карбонильному кислороду, так и по атому азота пиррольного кольца с образованием соответствующего продукта **18** (схема 2.5.2.). Как моно-, так и диметильные производные **17** и **18** хорошо растворимы в $CDCl_3$, в связи с чем их строение надежно подтверждено данными ЯМР (1H и ^{13}C) спектроскопии, что, в свою очередь, позволило подтвердить структуру пирролилпиридона **16a**.

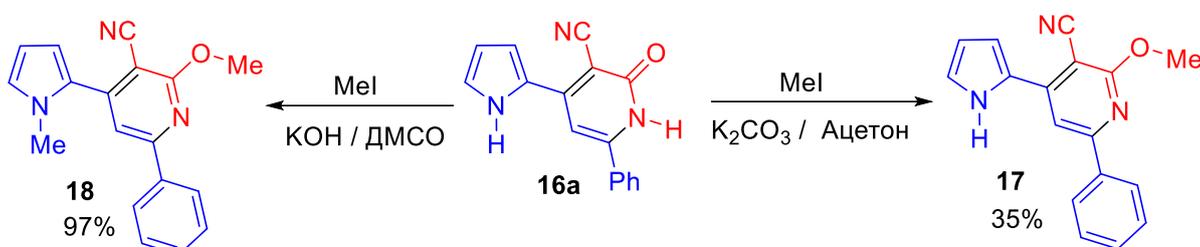
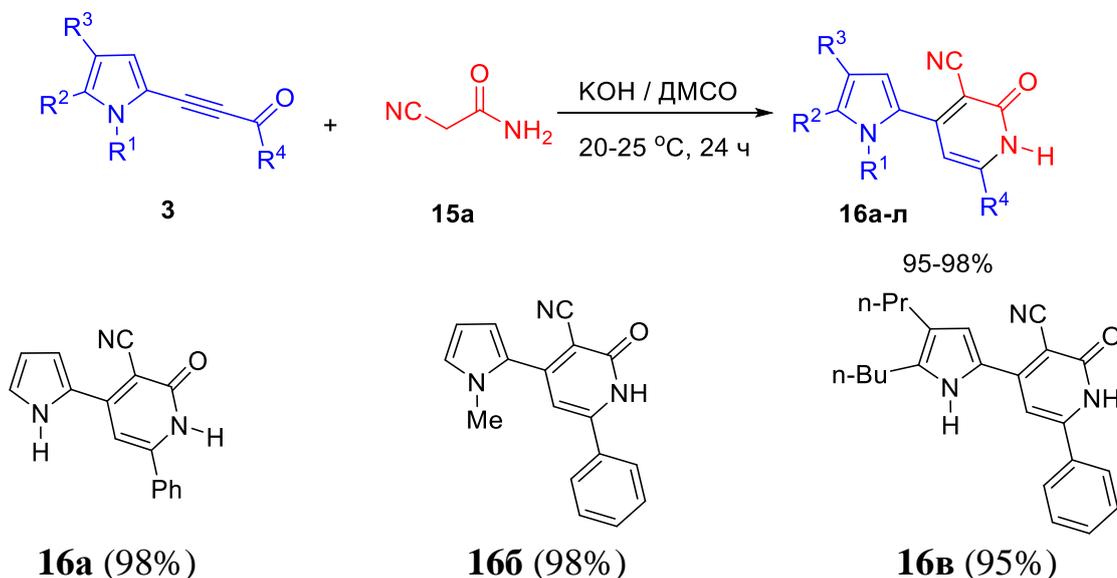


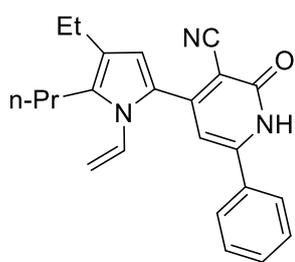
Схема 2.5.2.

Далее в этих условиях мы провели реакцию ряда ацилэтинилпирролов с цианоацетамидом и получили с высоким выходом пирролилпиридоны **16a-л** (таблица 2.5.1.).

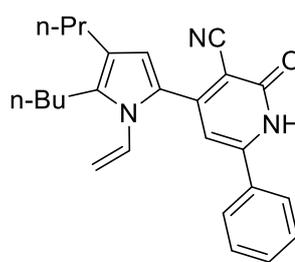
Таблица 2.5.1. Синтезированные пирролилпиридоны **16a-л**^a.



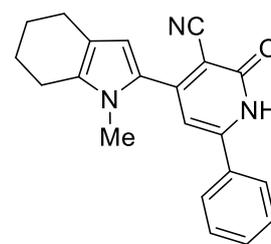
Реакции с цианоацетамидом



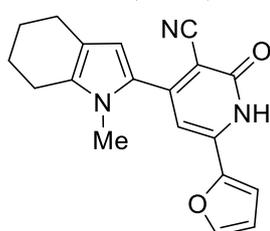
16г (97%)



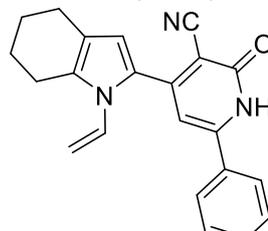
16д (97%)



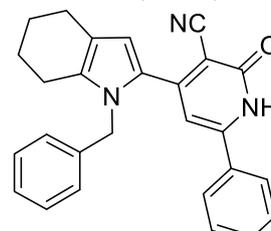
16е (98%)



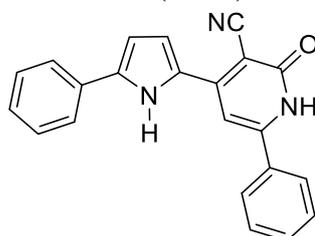
16ж (96%)



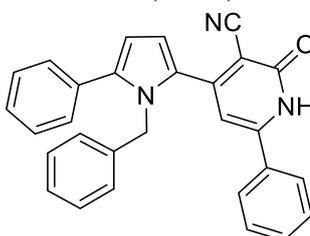
16з (97%)



16и (98%)



16к (96%)



16л (97%)

^a ацилэтинилпиррол **3** (1 ммоль), цианоацетамид **15а** (1.5 ммоль), КОН (1.5 ммоль), ДМСО (10.0 мл), 20-25°C, 24 ч., препаративные выходы.

Образование пиридинового цикла начинается, вероятно, с депротонирования метиленовой группы цианоацетамида. Образующийся таким образом карбанион **A** нуклеофильно атакует тройную связь ацилэтинилпиррола **3**, давая карбанион **B**. После нейтрализации последнего протоном происходит внутримолекулярная конденсация кетона **C** с замыканием цикла и отщеплением H₂O (схема 2.5.3.).

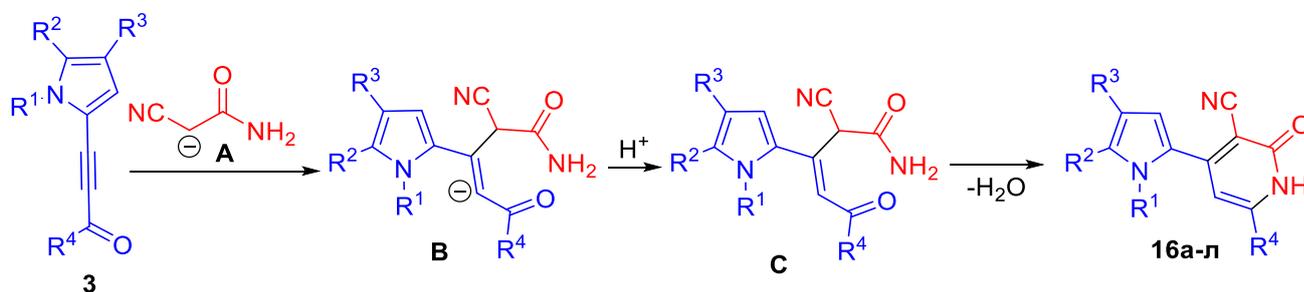


Схема 2.5.3.

В случае использования 2-циано-*N*-метилацетамида **15б** в реакции с ацилэтинилпирролами **3а** и **3бб** образуются соответствующие *N*-метильные

Реакции с цианацетамидом

пирролилпиридоны **19a,б** с выходами 92 и 84% соответственно. Реакцию проводили в аналогичных условиях (схема 2.5.4.).

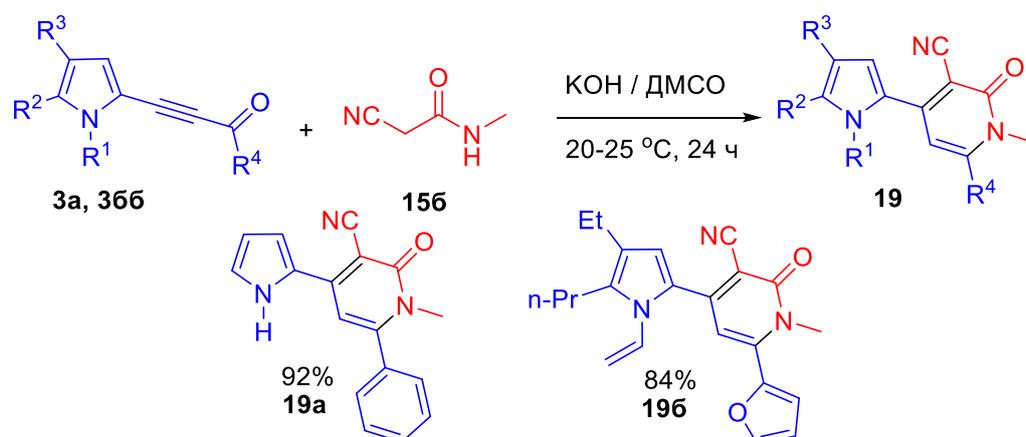


Схема 2.5.4.

Реакция с малондиамидом **15в** приводит к пирролилпиридонам **20a,б** без амидной группы (схема 2.5.5.).

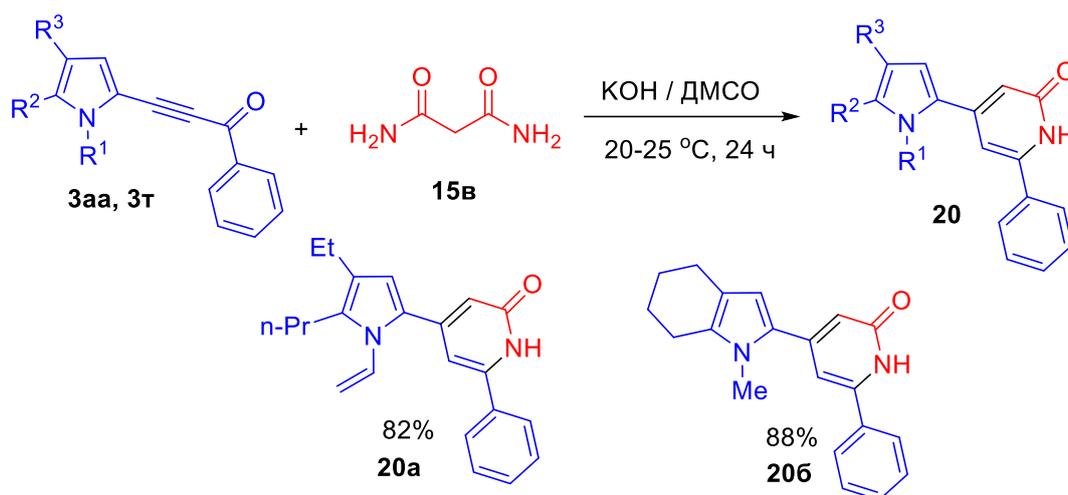


Схема 2.5.5.

Отщепление амидной группы происходит, вероятно, в результате ее гидролиза и последующего декарбоксилирования (схема 2.5.6.).

Реакции с цианоацетамидом

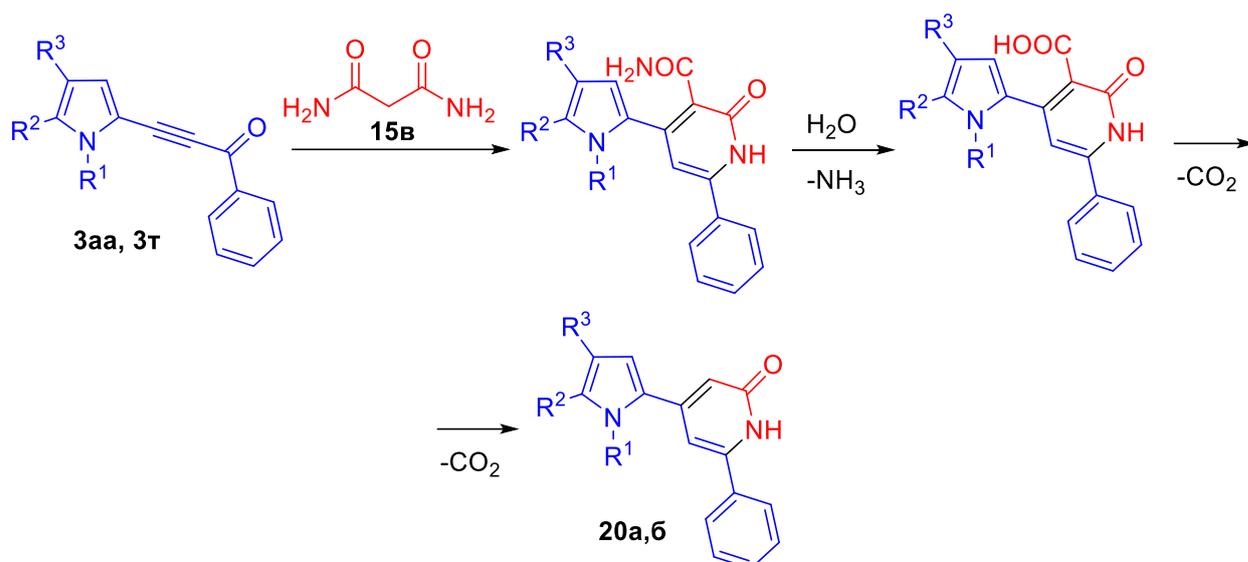


Схема 2.5.6.

Далее в реакции с 3-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-1-фенилпроп-2-ин-1-оном **3т** в качестве метиленоактивного амида был использован цианотиоацетамид **15г**. Результатом этой реакции оказалось селективное образование ентиола **21** с выходом 78% (схема 2.5.7.). Это противоречит литературным данным, свидетельствующим, что цианотиоацетамид реагирует с α,β -ацетиленовыми кетонами в присутствии основания с образованием 3-цианопиридин-2-тионов [154].

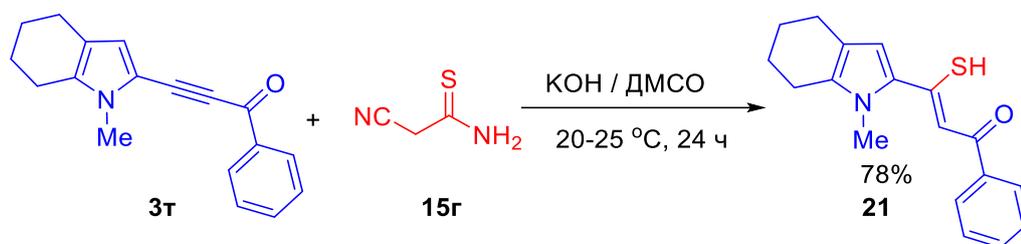


Схема 2.5.7.

Вероятно, в нашем случае цианоацетамид реагирует с тройной связью в виде тиольного таутомера с образованием интермедиата **A**, который далее гидролизуется до тиола **21** (схема 2.5.8.).

Реакции с цианоацетамидом

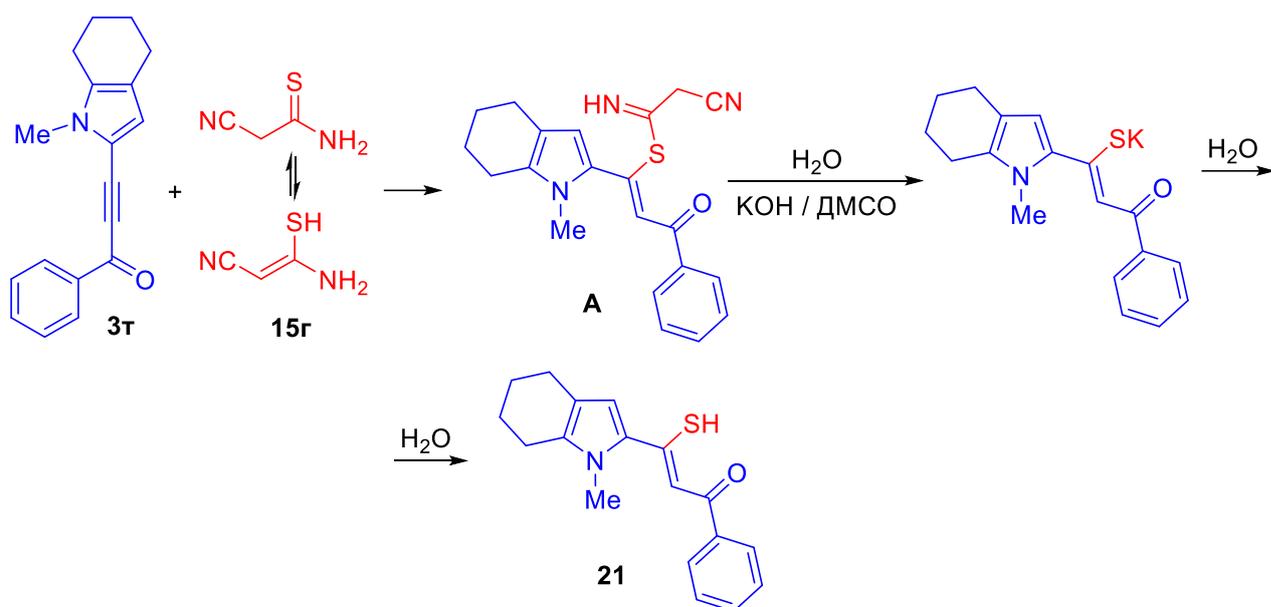


Схема 2.5.8.

Подобный результат можно было бы объяснить присоединением H_2S , который образуется в результате димеризации цианоацетамида **15г** [154]. Однако, как показали наши исследования, цианоацетамид **15г** в системе KOH/DMF стабилен и полностью возвращается из реакции. Кроме того, специальным опытом установлено, что сероводород с ацилэтинилпирролом **3т** в указанных условиях энтиол **21** не образует.

Таким образом, на основе реакции ацилэтинилпирролов с цианоацетамидом и его производными разработан высокоэффективный метод синтеза пиррол-пиридиновых ансамблей [155].

2.6. Реакции с аминомалонатом

Соединения, содержащие два пиррольных кольца, как компоненты полипиррольных пигментов, привлекают пристальное внимание в медицинской химии [156]. Они также используются как ключевые строительные блоки в синтезе пиррольных макроциклов, проявляющих противораковую [157]–[161], антимикробную [161], иммуномодулирующую [161], и антималярийную активность [162], способных связывать ДНК [163], ингибировать протеин тирозин фосфатазу [164], регулировать клеточный рН H^+/Cl^- -симпорт/антипорт транспорт [165], [166].

Важная роль бипирролов как потенциальных лекарственных средств или их прекурсоров делает разработку методов их получения одной из актуальных задач тонкого органического синтеза.

В настоящем разделе мы описываем эффективный метод синтеза 2,3'-бипирролов реакцией ацилэтинилпирролов с гидрохлоридом аминомалоната. В отличие от многочисленных синтезов 2,2'-бипирролов, основных строительных блоков пиррольных макроциклов с различной фармакологической активностью [167], подходы к синтезу 2,3'-бипирролов на сегодняшний день менее известны [168], [169], [178], [170]–[177]. Большинство из них характеризуются узкой областью применения или низкими селективностью и выходом продукта.

Следует отметить, что есть лишь одно краткое упоминание [179] о реакции ацетиленовых кетонов (на примере фенилбензоилацетилена) и диэтиламиноmalоната в массе (170°C, 30 мин) в присутствии K_2CO_3 , приводящей к смеси *N*- CO_2Et - и *NH*-пирролов в соотношении 1 : 7.5 соответственно, выход продуктов не указан (схема 2.6.1.).

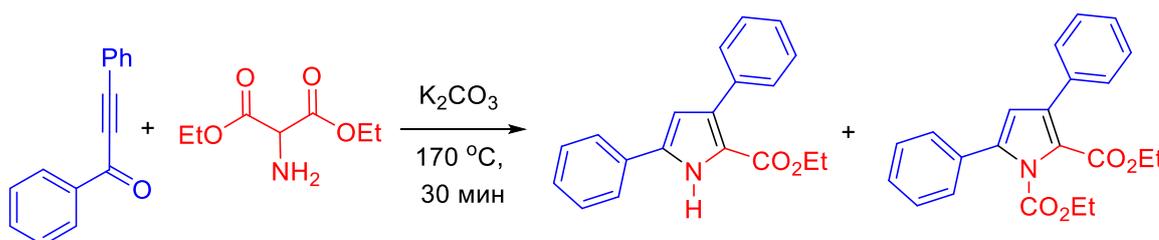


Схема 2.6.1.

При использовании 3-(1-метил-5-фенил-1*H*-пиррол-2-ил)-1-фенилпроп-2-ин-1-она **3ч** в аналогичных условиях 2,3'-1*H*,1*H*-бипиррол **23к** образуется с выходом ~ 5%, конверсия исходного ацетилена **3ч** при этом ~ 10% (схема 2.6.2.).

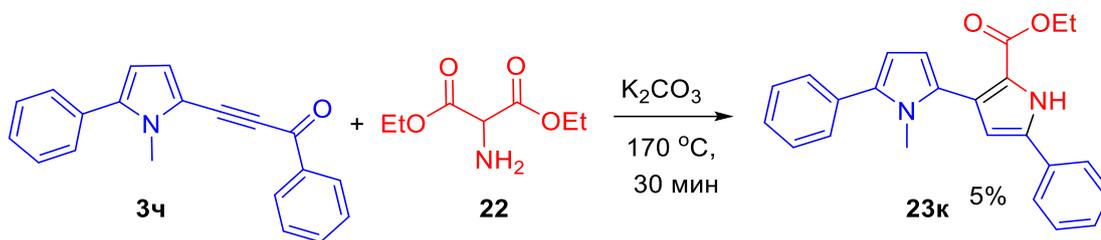
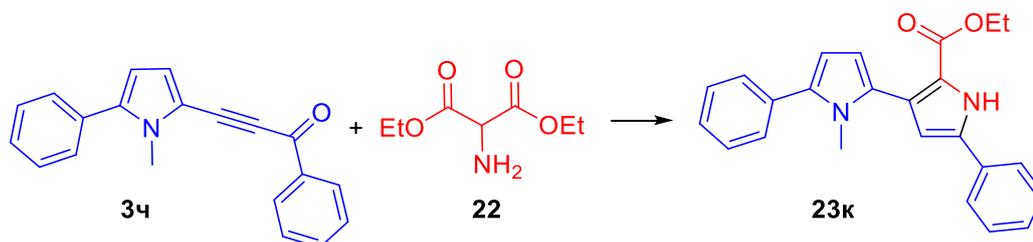


Схема 2.6.2.

С целью повышения выхода 2,3'-1*H*,1*H*-бипиррола **23к** до препаративно приемлемого проведена оптимизация условий реакции: варьировались природа основания и растворителя, мольные соотношения между реагентами, а также температура и время реакции (таблица 2.6.1.). Ход реакции контролировали с помощью спектроскопии ЯМР ¹H.

Таблица 2.6.1. Влияние условий реакции на синтез 2,3'-1*H*-бипиррола **23к**



Опыт	Основание	Растворитель	Мольные соотношения 3ч : 22 : основание	Т, °С	Время, ч	Выход бипиррола 23к, %
1	K ₂ CO ₃	DMCO	1 : 1 : 2	20-25	24	-
2	K ₂ CO ₃	DMCO	1 : 1 : 2	100	24	-
3	Na ₂ CO ₃	MeCN	1 : 1 : 2	Кипячение	6	35 ^a
4	K ₂ CO ₃	MeCN	1 : 1 : 2	Кипячение	6	41 ^a
5	KOH	DMCO	1 : 1 : 2	20-25	24	-
6	KOH	DMCO	1 : 1 : 2	100	24	следы
7	KOH	MeCN	1 : 1 : 2	20-25	24	-
8	KOH	MeCN	1 : 1 : 2	Кипячение	24	следы
9	<i>t</i> -BuOK	MeCN	1 : 1 : 2	Кипячение	24	-
10	ДБУ	MeCN	1 : 1 : 2	20-25	24	-
11	ДБУ	MeCN	1 : 1 : 2	Кипячение	24	следы
12	Cs ₂ CO ₃	MeCN	1 : 1 : 1	Кипячение	24	26 ^a
13	Cs ₂ CO ₃	MeCN	1 : 2 : 1	Кипячение	24	4 ^a
14	Cs ₂ CO ₃	MeCN	1 : 1 : 2	20-25	24	-

Реакции с аминомалонатом

15	Cs ₂ CO ₃	MeCN	1 : 1 : 2	Кипячение	6	64 ^a
16	Cs ₂ CO ₃	MeCN	1 : 2 : 2	Кипячение	6	30 ^{a,б}
17	Cs ₂ CO ₃	DMCO	1 : 1 : 2	Кипячение	24	следы
18	Cs ₂ CO ₃	DMФА	1 : 1 : 2	Кипячение	24	следы
19	Cs ₂ CO ₃	ТГФ	1 : 1 : 2	Кипячение	24	-
20	Cs ₂ CO ₃	CHCl ₃	1 : 1 : 2	Кипячение	24	-
21	Cs ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	1 : 1 : 2	Кипячение	24	-
22	Cs ₂ CO ₃	этилацетат	1 : 1 : 2	Кипячение	24	-

^a препаративный выход;

^б в реакционной смеси наряду с основным продуктом **23к** образуется 2,3'-1*H*,2*H*-бипиррол **24к** с выходом 19% (схема 2.6.3.).

В результате серии экспериментов найдены условия, обеспечивающие препаративно приемлемый выход (64%) 2,3'-1*H*,1*H*-бипиррола **23к**: кипячение исходных реагентов в ацетонитриле в течение 6 часов при мольном соотношении **3ч** : **22** : Cs₂CO₃ = 1 : 1 : 2 (таблица 2.6.1., опыт 15).

При двукратном мольном избытке аминомалоната **22** и Cs₂CO₃ по отношению к ацилэтинилпирролу **3ч** (таблица 2.6.1., опыт 16) в реакционной смеси вместе с ожидаемым 2,3'-1*H*,1*H*-бипирролом **23к** образуется 2,3'-1*H*,2*H*-бипиррол **24к**. Выходы продуктов **23к** и **24к** составили 30 и 19% соответственно (схема 2.6.3.).

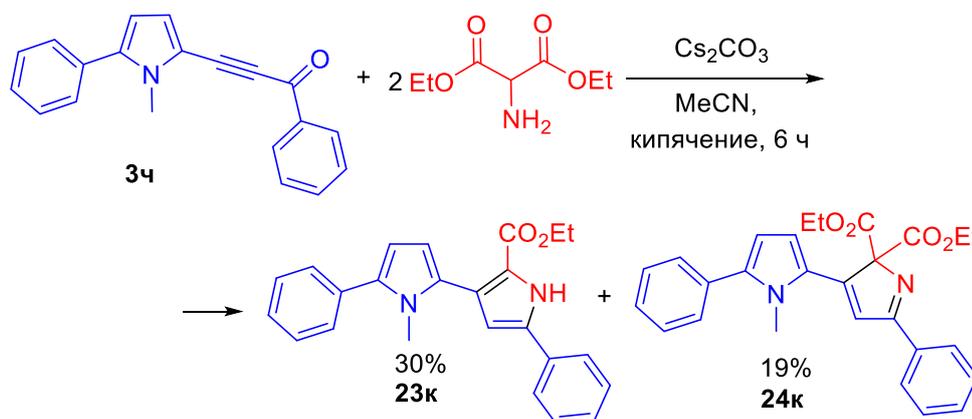
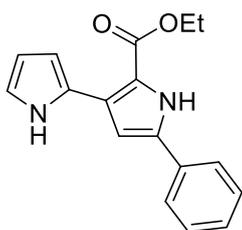


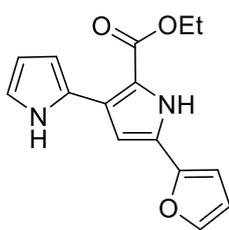
Схема 2.6.3.

В найденных оптимальных условиях синтеза бипиррола **23к** осуществлена реакция ряда ацилэтинилпирролов и получены бипирролы **23а-н** с хорошими выходами (таблица 2.6.2.).

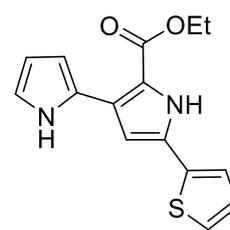
Таблица 2.6.2. Синтез 2,3'-бипирролов 23



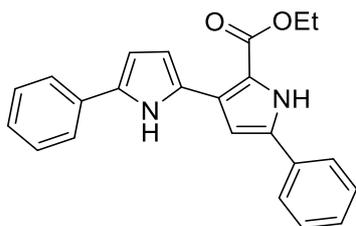
23a (68%)



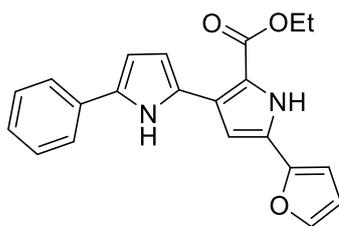
23б (65%)



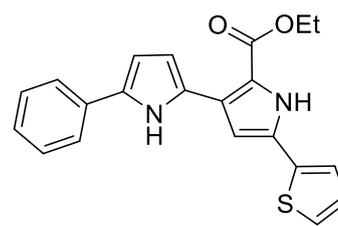
23в (72%)



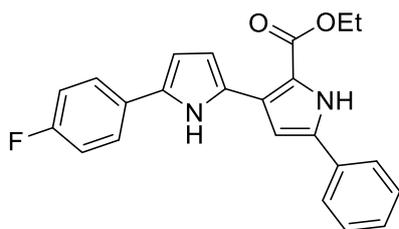
23г (63%)



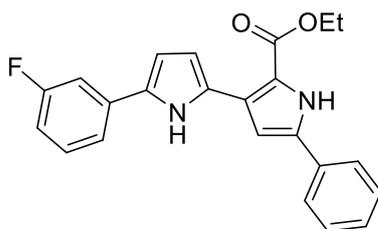
23д (67%)



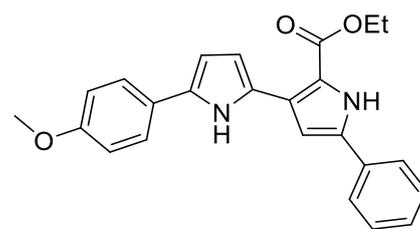
23е (70%)



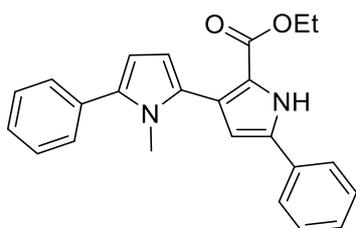
23ж (64%)



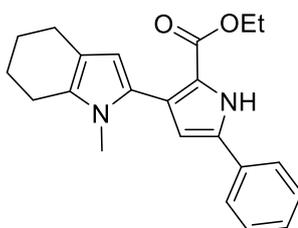
23з (62%)



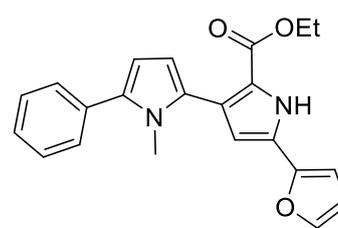
23и (60%)



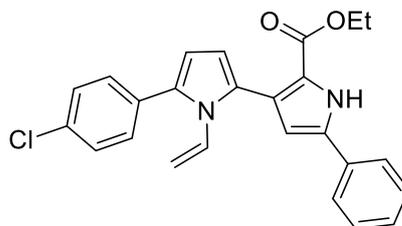
23к (64%)



23л (66%)



23м (68%)



23н (59%)

Как следует из таблицы 2.6.2., реакция эффективна для ацилэтинилпирролов, полученных на основе незамещенного пиррола, арилпирролов, а также 4,5,6,7-тетрагидроиндола с NH, *N*-алкил- и *N*-винильными заместителями.

Сборка пиррольного кольца, вероятно, начинается с отрыва протона от СН-группы аминомалоната и последующей нуклеофильной атаки карбаниона **A** по тройной связи ацилэтинилпиррола **3** с образованием промежуточного аниона **B**, который далее нейтрализуется протоном среды и дает интермедиат **C**. Дальнейшая внутримолекулярная циклизация последнего в гидроксипирролин **D** и последующая дегидратация приводит к 2,3'-1*H*-2'*H*-бипирролу **24**, который ароматизируется в 2,3'-1*H*,1'*H*-бипиррол **23** с выделением CO₂ и EtOH (схема 2.6.4.).

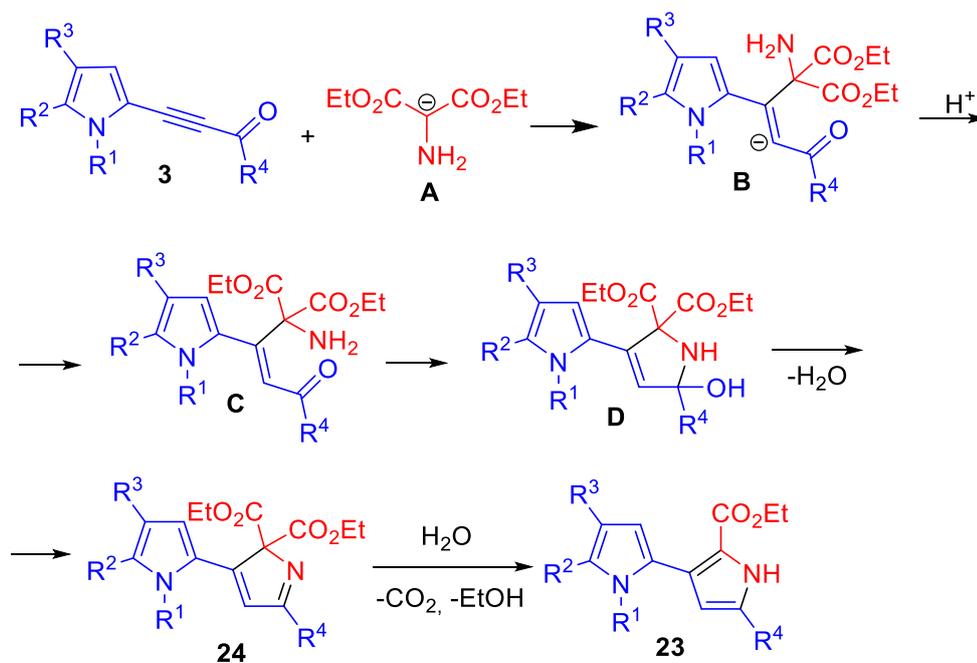


Схема 2.6.4.

Проведя контрольные эксперименты, удалось показать, что при кипячении 2,3'-1*H*,2'*H*-бипиррола **24к** в MeCN, как в присутствии Cs₂CO₃ (прокаленного и не прокаленного), так и в его отсутствии, 2,3'-1*H*-бипиррол **23к** не был обнаружен в реакционной смеси. Ароматизация 2,3'-2'*H*-бипиррола **24к** до 2,3'-1*H*-бипиррола **23к** наблюдалась при хроматографическом выделении (SiO₂) из реакционной смеси.

Реакция между ацилэтинилпирролами с бензильным заместителем у атома азота **Зрр**, **Зсс**, **Зтт**, **Зоо**, **Зпп** и диэтиламиномалонатом идет по-иному. Так, в аналогичных условиях (MeCN, соотношение **3** : **22** : Cs₂CO₃ = 1 : 1 : 2, кипячение в течение 6 ч) вместо ожидаемых 2,3'-1*H*,1*H*-бипирролов **23** образуется смесь 2,3'-1*H*,2'*H*-бипирролов **24о**, **24п**, **24р**, **24т**, **24у** и пирролиламинопиранов **25о**, **25п**, **25р**, **25т**, **25у** (схема 2.6.5., таблица 2.6.3.).

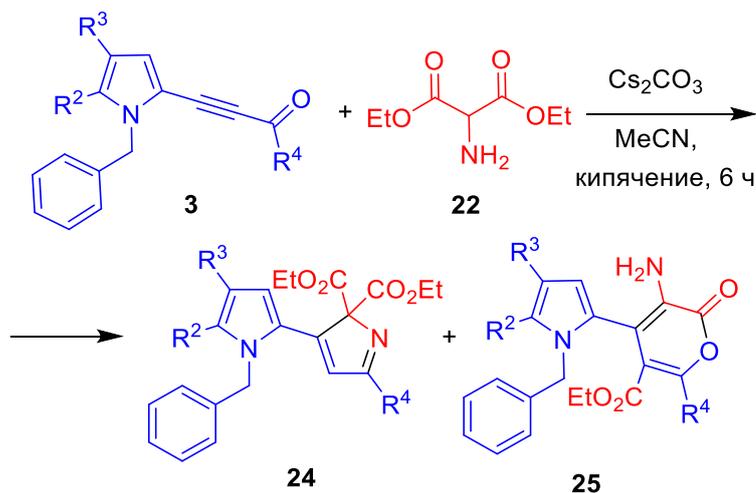


Схема 2.6.5.

Следует отметить, что несмотря на большое количество методов синтеза α -пиранов [23], [41], [44], [91], [103], [180], подходы к синтезу их аминопроизводных немногочисленны. Они включают в себя: присоединение иминоэфиров к β -хлорвинилкетонам [181] или ацетиленовым кетонам [41], [182], тандемную реакцию *N*-алкилирования/циклизации β,γ -алкенил α -иминоэфиров [183], [184], промотируемую основанием домино-реакцию 2-ацил-1-хлорциклопропановых эфиров муравьиной кислоты с аминами [185] и трехкомпонентную реакцию пропаргиловых спиртов, этилглиоксалата и аминов [186].

В отличие от *N*-бензил-2-ацилэтинилпирролов **Зрр**, **Зсс**, **Зтт**, **Зоо**, **Зпп** реакция *N*-бензил-2-(бензоилэтинил)-4,5,6,7-тетрагидроиндола **Знн** с диэтиламиномалонатом **22** в аналогичных условиях дает смесь 2,3'-1*H*,1*H*-бипиррола **23с** и пирролиламинопирана **26** без этоксикарбонильного заместителя, примерно в равном соотношении (ЯМР ¹H). Препаративные выходы продуктов составляют 43% и 25% соответственно (схема 2.6.6. таблица 2.6.3.).

Реакции с аминмалонатом

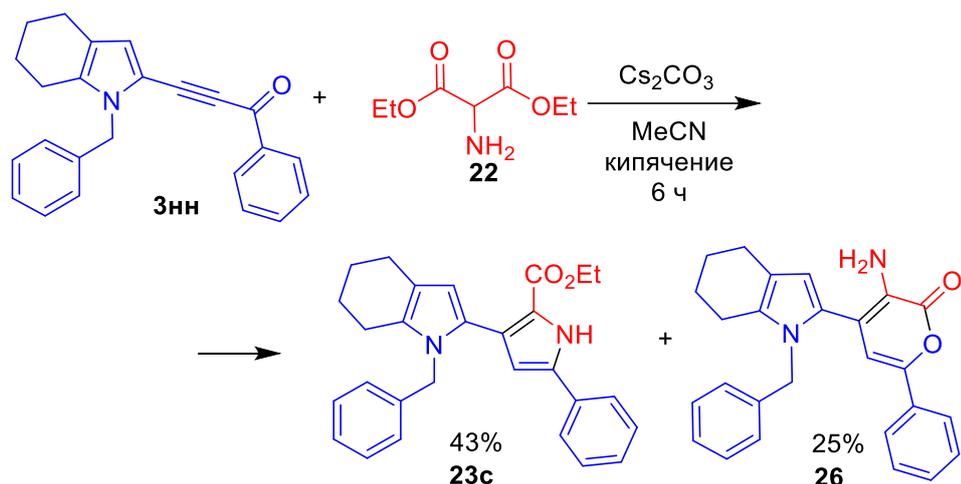
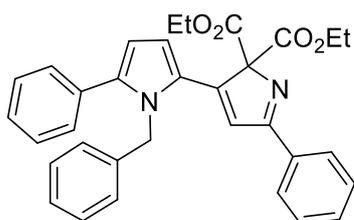


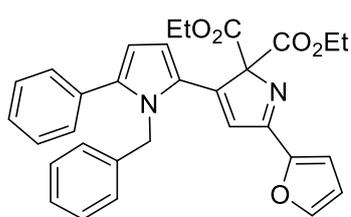
Схема 2.6.6.

Таблица 2.6.3. Синтезированные 2,3'-бипирролы **24о-р**, **23с**, **24т-у**, **23ф**, и пирролиламинопироны **25о-ф**, **26^а**

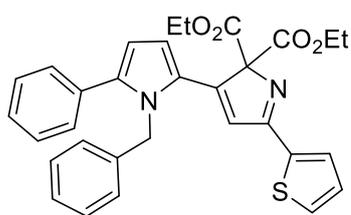
Бипиррол **24** (**23**)



24о (22%)

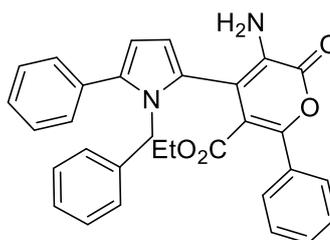


24п (65%)

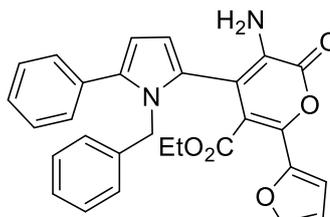


24р (68%)

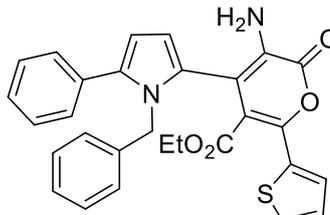
Аминопирон **25** (**26**)



25о (35%)

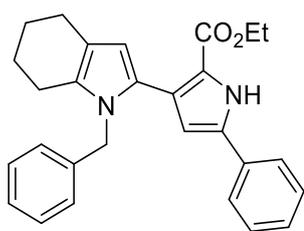


25п (2%)

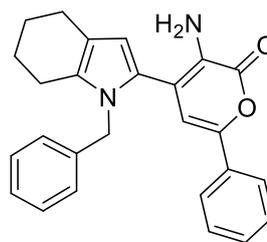


25р (3%)

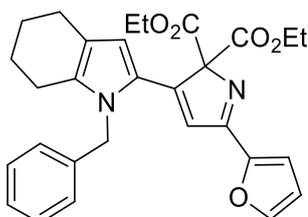
Реакции с аминомалонатом



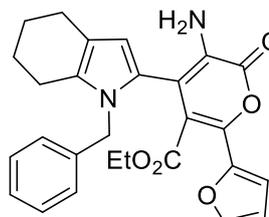
23c (43%)



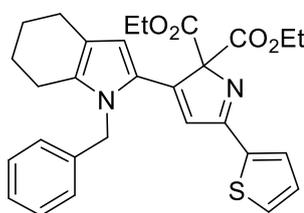
26 (25%)



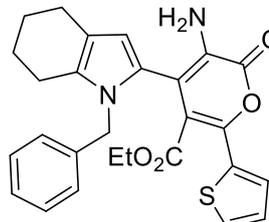
24т (32%)



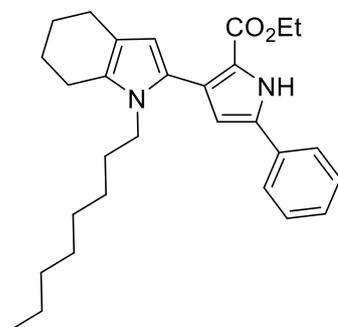
25т (25%)



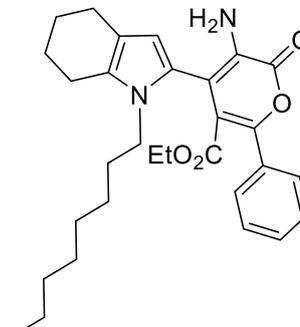
24y (19%)



25y (38%)



23ф (4%)



25ф (39%)

^a Условия реакции: ацилэтинилпиррол (1 ммоль), диэтиламиномалонат гидрохлорид (1 ммоль), Cs₂CO₃ (2 ммоль), MeCN (10 мл), кипячение, 6 ч.

Образование пирролил-аминопиранов **25** в случае ацилэтинилпирролов **3рр**, **3сс**, **3тт**, вероятно, обусловлено стерическим взаимодействием между *N*-бензильным заместителем и этоксикарбонильными группами у аминомалонатного мезо-углеродного атома в конформации *E* промежуточного аддукта **B** (схема 2.6.7.), 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 этоксид-аниона завершает замыкание α -пиронового цикла **25**.

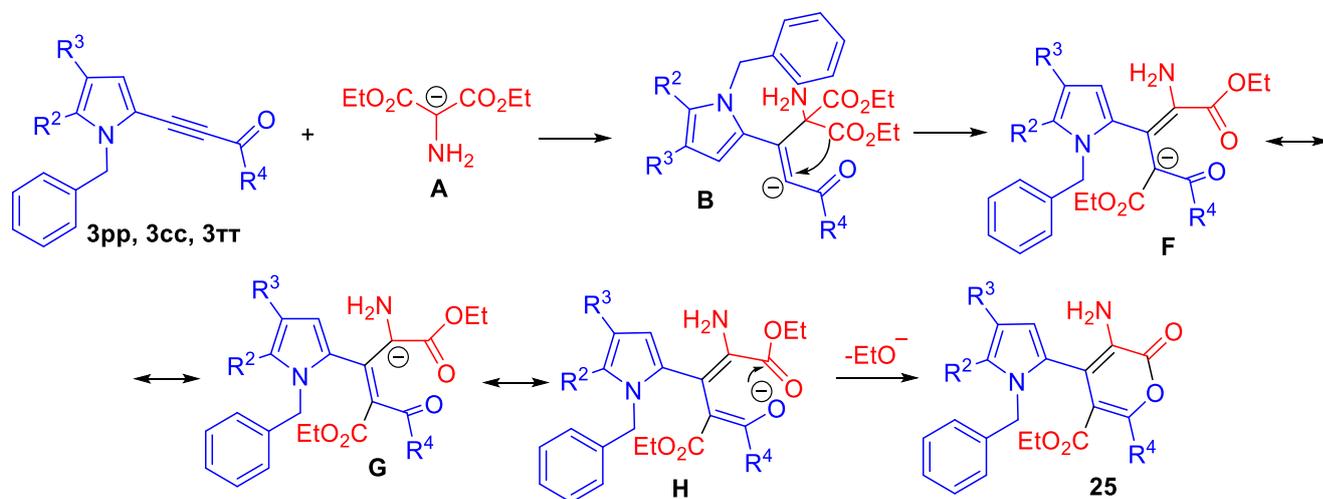


Схема 2.6.7.

Выход бипиррола **24ф** с более объемным заместителем (*N*-*n*-октилом) у атома азота составил всего 4%, а соответствующий пирон **25ф** выделен с выходом 39% (таблица 2.6.3.). Этот эксперимент подтверждает стерическое влияние заместителя у атома азота ацилэтинилпиррола на ход реакции.

Низкие выходы пирролиламинопиранов в случае фурил- и теноилэтинил-5-фенилпирролов **25п,р** (2 и 3% соответственно) можно объяснить более сильным электроноакцепторным эффектом фурильных и тиенильных заместителей по сравнению с фенильной группой. Данный эффект снижает плотность заряда карбанионного центра в промежуточном аддукте **E** (схема 2.6.7.), предотвращая 1,3-миграцию этоксикарбонильной группы. Это подтверждается более высокими выходами пирролиламинопиранов **25т, 25у, 25ф** из тетрагидроиндольных производных ацилэтинилпирролов, в которых электронодонорный эффект циклогексанового фрагмента компенсирует потерю карбанионного заряда в промежуточном аддукте **E**.

Образование декарбоксилированного α -пирона **26** можно объяснить отщеплением HCO_2Et из интермедиата **B** с последующим внутримолекулярным нуклеофильным замещением этоксигруппы на кислород-центрированный анион (схема 2.6.8.).

Реакции с аминомалонатом

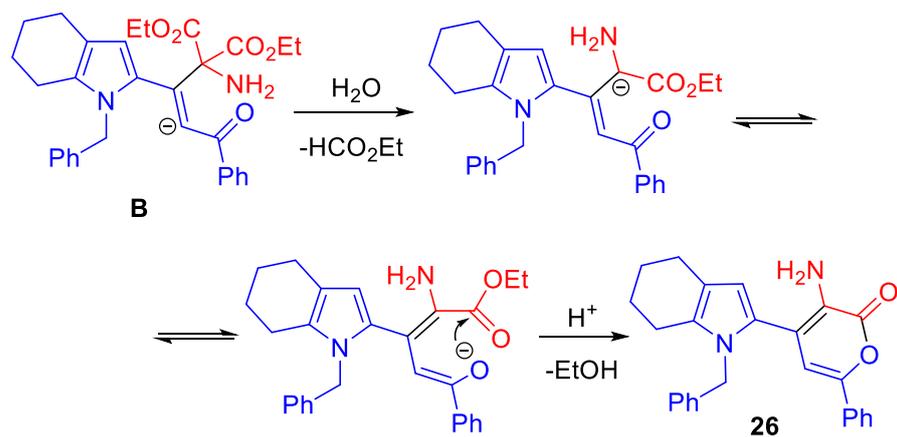


Схема 2.6.8.

Реакция диэтиламиномалоната с ацилэтинилпирролами позволяет достаточно легко получать ранее недоступные *1H,1H*- и *1H,2'H-2,3'*-бипирролы и пирролиламинопироны. α -Аминопироны являются прекурсорами многих лекарственных препаратов [91], [187]–[189]. Известно также, что они обладают противораковой активностью, например, активны в отношении аденокарциномы шейки матки человека [190], могут ингибировать АТМ [191] и, являясь ингибиторами ЦОГ-1 [192], [193], проявляют противовоспалительные свойства. Важно отметить, что среди известных α -аминопиронов до наших исследований отсутствовали их пиррольные представители.

Таким образом, на основе доступных ацилэтинилпирролов в качестве эффективной синтетической платформы открыт легкий прямой доступ к новым гетероциклическим соединениям – привлекательным объектам для разработки лекарств [194].

2.7. Реакции с тозилметилизоцианидом

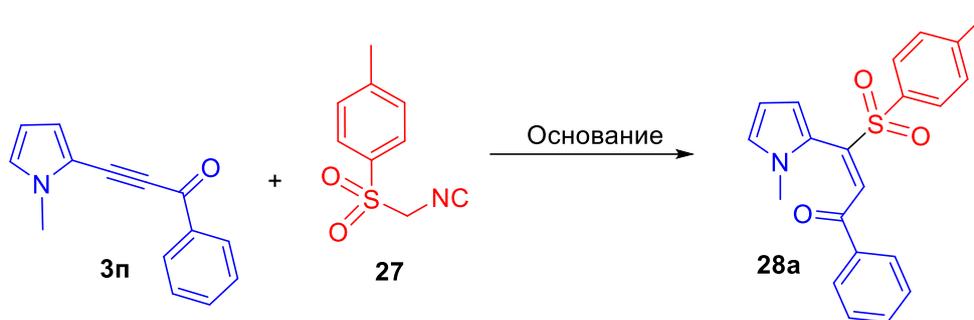
2.7.1. Образование винилсульфонов

Широкое синтетическое использование TosMIC обусловлено наличием в его молекуле трех различных функциональных групп, таких как изоцианидная, «кислый» α -атом углерода и активирующая хорошо уходящая тозильная группа [108], [195]–[198]. С алкинами TosMIC реагирует в основном с образованием пирролов [199]–[208], продуктов [3+2]-циклоприсоединения группы CH_2NC к тройной связи. Имеются также примеры использования TosMIC в качестве сульфонирующего агента в реакциях с алкинами с образованием винилсульфонов. Например, катализируемое иодом [209] или наночастицами меди (0) стабилизированными Fe_3O_4 , сульфонилирование терминальных алкинов [210], катализируемое иодом декарбоксилирующее сульфонилирование пропиоловых кислот [209] или катализируемая серебром каскадная реакция с пропаргиловыми спиртами протекает с участием TosMIC [211]. В последнем случае TosMIC выполняет двойную функцию, как реагент в алленилировании пропаргиловых спиртов, так и источник сульфонильной группы.

Начиная исследования реакции ацилэтинилпирролов с TosMIC, мы ожидали, что в присутствии основания последний будет присоединяться к электрофильной тройной связи как CN -кислота [108], [198], [212]–[214] и атаковать активированную тройную связь активной метиленовой группой. Однако, проводя реакцию ацилэтинилпиррола **3п** и TosMIC **27** в присутствии различных оснований и растворителей, мы обнаружили, что в некоторых условиях вместо ожидаемого аддукта селективно образуется 2-(2-ацил-1-тозилвинил)пиррол **28a** (таблица 2.7.1.1.).

Таблица 2.7.1.1 Оптимизация условий реакции 1-метил-2-бензоилэтинилпиррола **3п** с TosMIC^a.

Реакции с тозиметилизоцианидом Образование винилсульфонов



Опыт	Основание	Растворитель	Содержание 28a , % (ЯМР ¹ H)
1	<i>t</i> -BuOK	ТГФ	– ^б
2	КОН	ДМСО	– ^б
3	КОН	ацетон	– ^б
5	K ₂ CO ₃	ДМСО	– ^б
6	K ₂ CO ₃	ацетон	– ^б
7	K ₂ CO ₃	MeCN	– ^{б,в}
8	ДБУ	ДМСО	– ^б
9	ДБУ	MeCN	– ^б ,
10	ДАБКО	ДМСО	– ^б
11	ДАБКО	MeCN	– ^б ,
12	N(Et) ₃	MeCN	10
13	N(Et) ₃	MeCN	25 ^в
14	N(Et)₃	MeCN	77^{в,г,д}
15	N(Et) ₃	MeCN	2 ^{г, е}

^аацилэтинилпиррол **3п** (1 ммол), TosMIC (1.3 ммол), основание (1.3 ммол), растворитель (10 мл), 20-25 °С, 24 ч;

^б разрушение TosMIC;

^в кипячение;

^г 120 ч;

^д препаративный выход;

^е в обезвоженном MeCN в присутствии молекулярных сит (1.5 г).

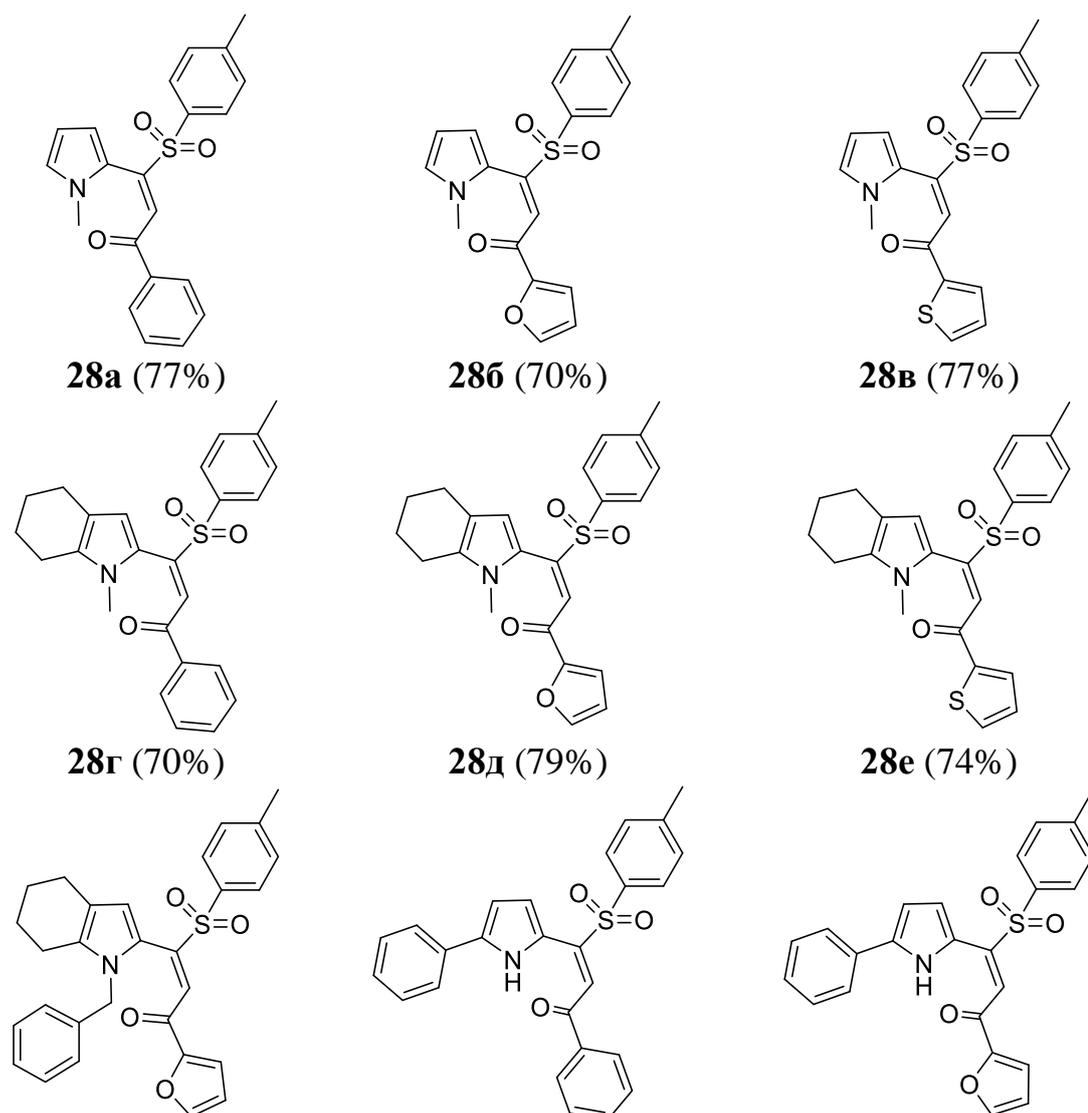
С целью получения препаративно приемлемого выхода пирролилвинилсульфонов **28** мы оптимизировали условия реакции: варьировали природу растворителя и основания, а также температуру и время протекания процесса (таблица 2.7.1.). Первоначально реакция проводилась при комнатной температуре с предварительной обработкой TosMIC основанием и последующим добавлением исходного пиррола **3п**.

За ходом реакции следили с помощью спектроскопии ЯМР ¹H по исчезновению сигналов CH₂-группы TosMIC (4.59 м.д.). Как видно из таблицы 2.7.1.1. (опыты 1-11), практически во всех исследованных условиях TosMIC

разрушается и пиррол **3п** полностью возвращается из реакции. Только в присутствии NEt_3 в ацетонитриле при прочих равных условиях содержание пирролилвинилсульфона **28а** в реакционной смеси оказалось 10% (ЯМР ^1H) (таблица 2.7.1.1., опыт 12). При кипячении в ацетонитриле в системе (NEt_3/MeCN) в течение 24 ч содержание винилпиррола **28а** увеличилось до 25% (таблица 2.7.1.1., опыт 13). Достичь препаративно приемлемого выхода целевого продукта **28а** (77%) удалось, увеличив время реакции до 120 ч (таблица 2.7.1.1., опыт 14).

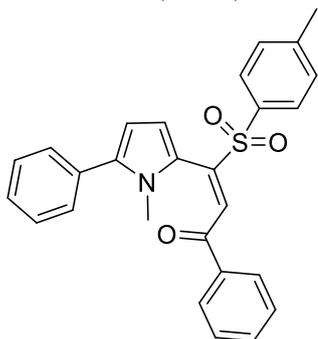
Эти условия использованы нами в дальнейшем для проведения реакции ацилэтилпирролов **3п**, **3фф**, **3р**, **3т**, **3у**, **3ф**, **3оо**, **3ж**, **3з**, **3ч**, **3рр**, **3сс**, **3пп**, **3м**, **3ии** и TosMIC, в результате был получен ряд замещенных пирролилвинилсульфонов **28а-п** с выходами 62-82% (таблица 2.7.1.2.).

Таблица 2.7.1.2. Синтезированные 2-(2-ацил-1-тозилвинил)пирролы **28а-п**

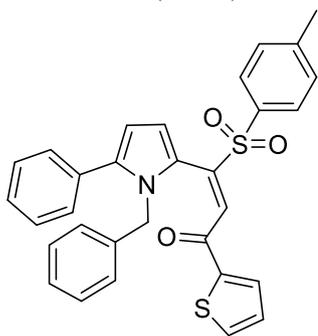


Реакции с тозиметилизоцианидом Образование винилсульфонов

28ж (82%)

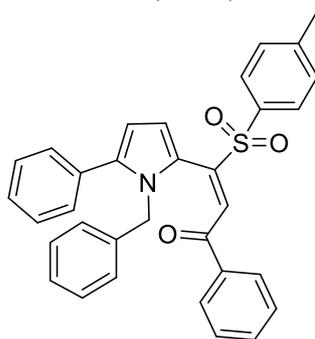


28к (69%)

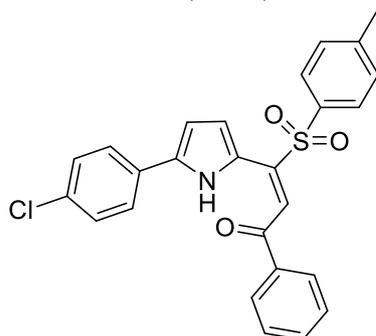


28н (80%)

28з (65%)

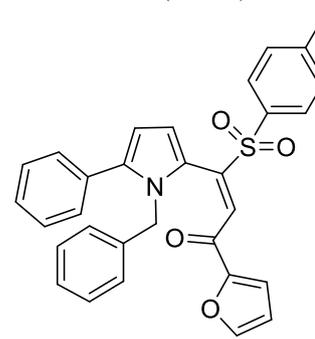


28л (75%)

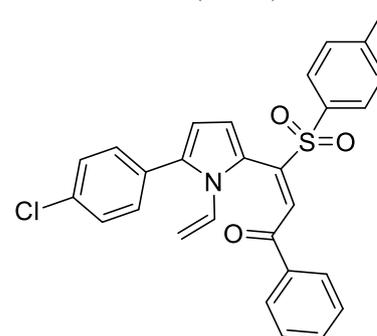


28о (67%)

28и (68%)



28м (78%)



28п (62%)

Как следует из данных, приведенных в таблице 2.7.1.2., открытая нами реакция оказалась пригодной для эффективного синтеза целого семейства ранее неизвестных винилпирролов с необычным сочетанием функциональных заместителей, таких как тозилная и ацильная группы при двойной связи. Реакция одинаково хорошо протекает с алкильными, винильным и арильными заместителями при пиррольном кольце, а также с различными ароматическими заместителями при карбонильной группе.

Стоит отметить, что ацетиленовые эфиры (показано на примере 3-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)пропиолата **29**) не реагируют с TosMIC **27** в аналогичных условиях (схема 2.7.1.1.). Хотя известно, что некоторые активированные алкины, такие как эфиры ацетиленовой кислоты или пропиоловые альдегиды, при взаимодействии с TosMIC превращаются в пирролы [197], [198], [204]–[208] или оксазолы [215], соответственно, а другие карбонильные соединения дают оксазолы или нитрилы [97].

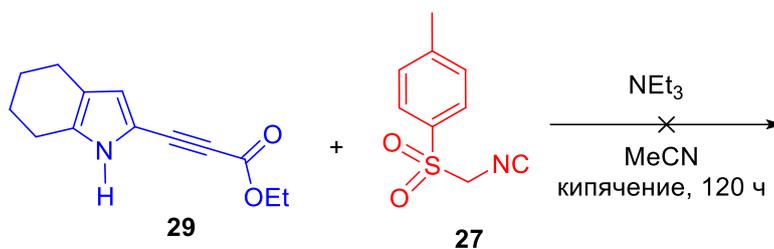


Схема 2.7.1.1.

Реакция хемоселективна: по данным ЯМР ^1H никаких других продуктов, кроме винилпирролов, в реакционной смеси обнаружено не было. К сожалению, нам не удалось обнаружить методами масс-спектрометрии и ЯМР ^1H каких-либо продуктов разложения TosMIC как в реакционной смеси, так и в охлажденной (-195°C) газовой ловушке.

Реакция также стереоселективна: все продукты образуются исключительно в виде *E*-изомеров. Их конфигурация доказана при помощи двумерных методов ЯМР NOESY и HMBC (рис. 2.7.1.1.) и подтверждается слабопольным сдвигом сигнала протона NH в спектре ЯМР ^1H соединений **28з**, **28и**, **28о**, обусловленным сильной внутримолекулярной водородной связью между NH-функцией пиррола и карбонильной группой (рис. 2.7.1.1., **28и**).

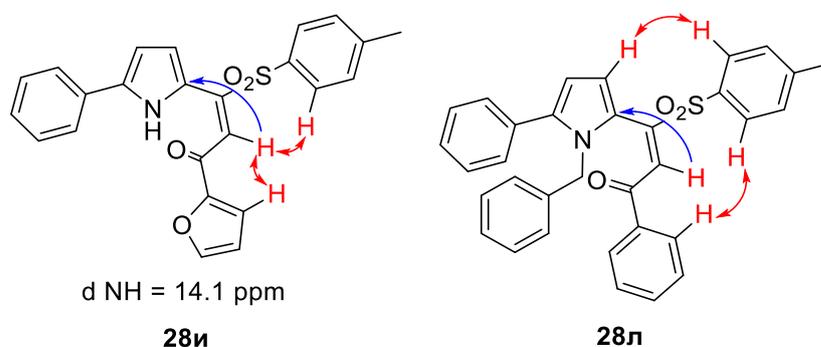


Рис. 2.7.1.1. Основные корреляции 2D NOESY и HMBC для винилпирролов **28и** и **28л**

Ключевой стадией механизма исследуемой реакции является разрыв связи C-S в молекулах TosMIC под действием воды либо из товарного ацетонитрила, либо из воздуха во время длительного кипячения реакционной смеси (схема 2.7.1.2.).

Реакции с тозиметилизоцианидом Образование винилсульфонов

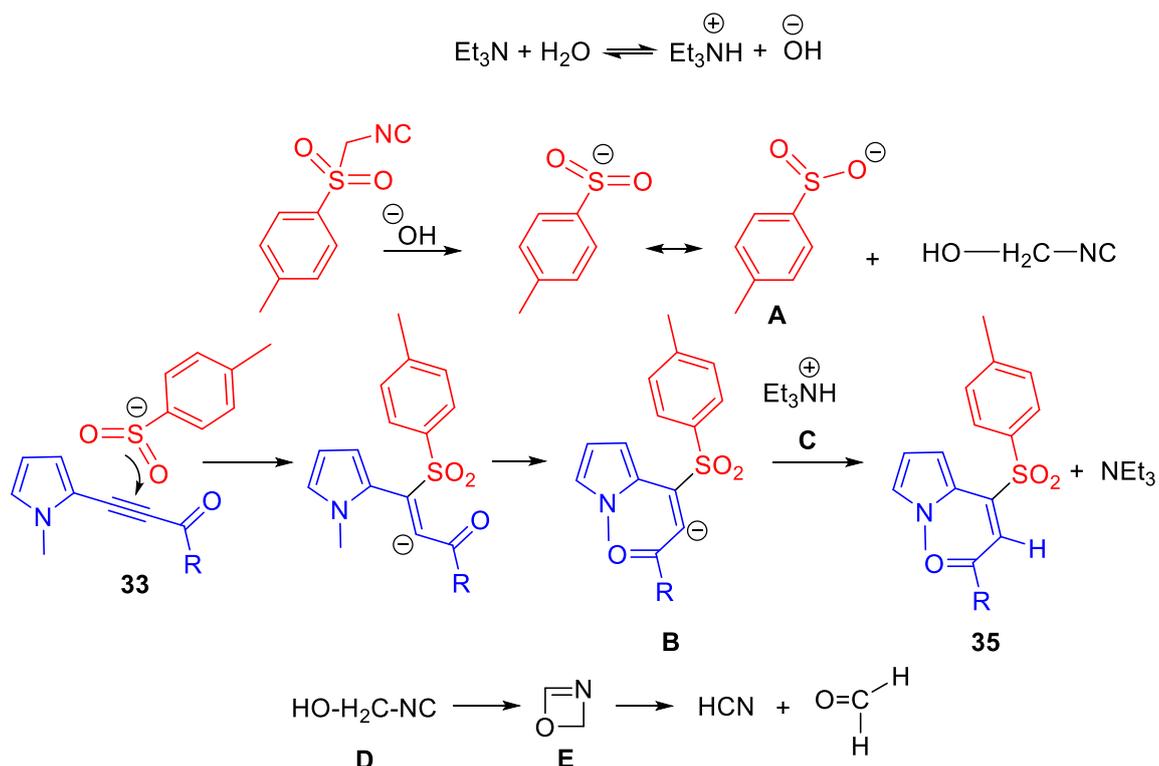


Схема 2.7.1.2.

Диссоциации молекул H_2O способствует основание Et_3N . Стабилизированный тозилат-анион **A** нуклеофильно присоединяется к высокоэлектрофильной тройной связи ацилэтинилпирролов **3**, в результате чего образуется промежуточный карбанион **B**, который нейтрализуется протоном от катиона **C** с образованием винилпирролов **28**. Остальная часть молекулы изоцианида, вероятно, представляет собой нестабильный гидроксиметилизоцианид **D** или его циклический изомер **E**, который, возможно, разлагается на синильную кислоту и формальдегид, испаряясь из реакционной смеси.

Гидролитическая деградация TosMIC до тозилат-аниона и (в некоторых случаях) формальдегида и формамида (продукта дальнейшего гидролиза HCN) упоминается в литературе [216]–[218]. Низкая скорость реакции обусловлена низким содержанием воды в реакционной смеси. Отрицательные результаты с более сильными основаниями (*t*-BuOK, KOH), вероятно, связаны с известным легким депротонированием TosMIC как СН-кислоты [108], [212], [213], приводящим к другим превращениям.

Когда реакцию ацилэтинилпиррола **3п** с TosMIC проводили в абсолютном MeCN с молекулярными ситами, выход сульфона **28a** был

значительно снижен (таблица 2.7.1., опыт 15). Это означает, что следовые количества воды в реакционной смеси действительно необходимы для гидролитического разрыва связи C-S в молекулах TosMIC. К тому же, сложно полностью избавиться от водяного пара во время многодневного кипячения реагентов в открытом сосуде.

Возможный альтернативный свободнорадикальный механизм исключен на основании того факта, что в присутствии акцептора свободных радикалов – 2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилоксила (ТЕМПО) – при прочих стандартных условиях выход винилпиррола **28a** остается без изменений (77%).

E-Конфигурация продуктов, несовместимая с *транс*-нуклеофильным присоединением [219], [220], предопределена стерическим отталкиванием между толилсульфонильными и арильными (гетарильными) заместителями и, кроме того, внутримолекулярной водородной связью между NH и C=O в винилпирролах **28z**, **28и**, **28o**.

Таким образом, реакция ацилэтинилпирролов с TosMIC приводит к новому семейству ацилвинилсульфонов **28a-п**, функционализированных пиррольным кольцом. Здесь уместно подчеркнуть, что винилсульфоны из-за их высоко электрофильной двойной связи и хорошей уходящей тозильной группы являются фармакофорами и входят в состав множества важных биологически активных соединений. Например, винилсульфоны связывают тиольную функцию цистеина [221] или аминную и тиольную группы протеогенных белков [222]. Они широко используются при разработке лекарственных препаратов в качестве мощных необратимых ингибиторов цистеиновых протеаз [223]–[230]. На основе винилсульфонов созданы ингибиторы ВИЧ-1 [231], тирозинкиназы EGFR (рецептора эпидермального фактора роста) [232] и PME-1 (фосфатазы-метилэстеразы-1) [233], пептидные ингибиторы каспаз [234], пептидомиметики, способные к ингибированию протеасомы [227], катепсины L и B [235].

Кроме того, винилсульфоны являются ценными реагентами для органического синтеза [236]. По причине их синтетической «гибкости» они относятся к так называемым «химическим хамелеонам» [237].

Винилсульфоны получают обычно прямым сульфонилированием алкинов или декарбоксилирующим сульфонилированием α,β -ненасыщенных карбоновых кислот [238]–[240]. В качестве источника сульфона используют сульфонат натрия, сульфонилгидразид, сульфонилхлорид, сульфиновую кислоту, тиолы и ДМСО.

Таким образом, разработанный нами новый, эффективный, хемо- и стереоселективный метод синтеза *E*-2-(2-ацил-1-тозилвинил)пирролов [241] может открыть путь для создания на их основе универсальных строительных блоков для органического синтеза, а также построения новых лекарств и высокотехнологичных материалов.

2.7.2. Образование пирролиденинов

В предыдущем разделе описана реакция ацилэтинилпирролов с TosMIC в системе Et₃N/MeCN, приводящая к *E*-2-(2-ацил-1-тозилвинил)пирролам [241] (см. гл. 2.7.1.). Продолжая оптимизацию условий синтеза последних, мы, к нашему удивлению, столкнулись с новой реакцией – оказалось, что в системе KOH/ТГФ 1-октил-2-бензоилэтинил-4,5,6,7-тетрагидроиндол (кипячение, 24 ч) реагирует с TosMIC с образованием 1,3-енина, функционализированного пиррольным, фенильным и тозильным заместителями с выходом 11%. Хотя конверсия исходного ацилэтинилпиррола умеренная (21%), а выход енина низкий, реакция полностью селективна.

Эта реакция является еще более неожиданной, поскольку, как мы уже упоминали выше, карбонильные соединения с TosMIC обычно превращаются либо в нитрилы (восстановительное цианирование) [108], [195]–[198], [242], либо в оксазолы [215].

В последние годы сопряженные енины привлекают пристальное внимание, поскольку присутствуют во многих биологически активных природных и синтетических молекулах [243]–[246]. Енины также играют важную роль в синтетической химии как молекулы с реакционноспособными двойной и тройной связью, которые могут быть дополнительно функционализированы [247]. Примеры такой функционализации: восстановительное сочетание с карбонильными соединениями и имидами [248], [249], гидростаннирование [250], 1,4-алкиларилрование [251], 1,4-алкилцианирование, в том числе 1,4-фторалкилцианирование [252], 1,4-сульфимидоцианирование [252], гидроборирование [253], гидроаминирование [254]. 1,3-Енины являются также эффективными синтонами для получения гетероциклических соединений, таких как пирролы [255], [256], индолины [257] и фураны [258], [259], а также γ -лактоны [260].

Учитывая важность 1,3-енинов, были предприняты значительные усилия по разработке эффективных методов синтеза этих соединений [247]. Наибольшее распространение среди них получили: реакция сочетания Соногаширы между

терминальными алкинами или их синтетическими эквивалентами и алкенилгалогенидами [261]–[270], прямое гидроалкинилирование по тройным углерод-углеродным связям [271]–[274] или димеризация алкинов путем прямого гидроалкинилирования по тройным связям [254], [275], [276], катализируемая родием гомо- или кросс-димеризация алкинов [277], катализируемые переходными металлами реакции с диенами, включая их гидроаминирование [278], гидроборирование [279], моноалкоксикарбонилирование [280], алкенилирование циклопропанолом [281], а также Mn(I)-катализируемая реакция с аренами и гетероаренами [282].

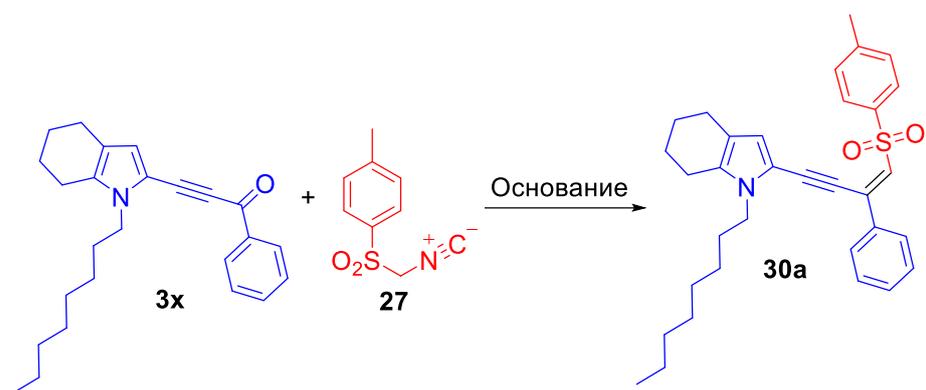
Синтез сульфонилзамещенных 1,3-енинов описан в литературе недостаточно широко. Среди нескольких известных примеров можно назвать присоединение терминальных алкинов к ацетиленовым сульфонам [283], сочетание галогенвинилсульфонов по Соногашире с терминальными алкинами [284]–[286], обработку трифторацелированного диэтил-1-(фенилсульфонил)этилфосфоната ацетиленидами лития или ацетиленовыми реактивами Гриньяра [287], а также трехкомпонентную реакцию диена, иода и сульфидата натрия с образованием иодо- и сульфонилсодержащих сопряженных енинов [288].

Енины, содержащие пиррольный заместитель в сочетании с сульфоновым, в литературе не описаны. Последние, можно рассматривать как новый класс ацетиленов с пуш-пульной комбинацией заместителей.

Учитывая важность енинов, мы предприняли попытку разработать метод синтеза пирролилсульфониленинов **30** на основе открытой реакции. Оптимизацию ее условий проводили на примере *N*-октил-2-бензоилэтинил-4,5,6,7-тетрагидроиндола **3x** (таблица 2.7.2.1.).

Таблица 2.7.2.1. Оптимизация условий синтеза 1,3-енинов на примере реакции *N*-октил-2-бензоилэтинил-4,5,6,7-тетрагидроиндола **3x** с TosMIC

Реакции с тозилметилизотиоцианидом - образование енинов

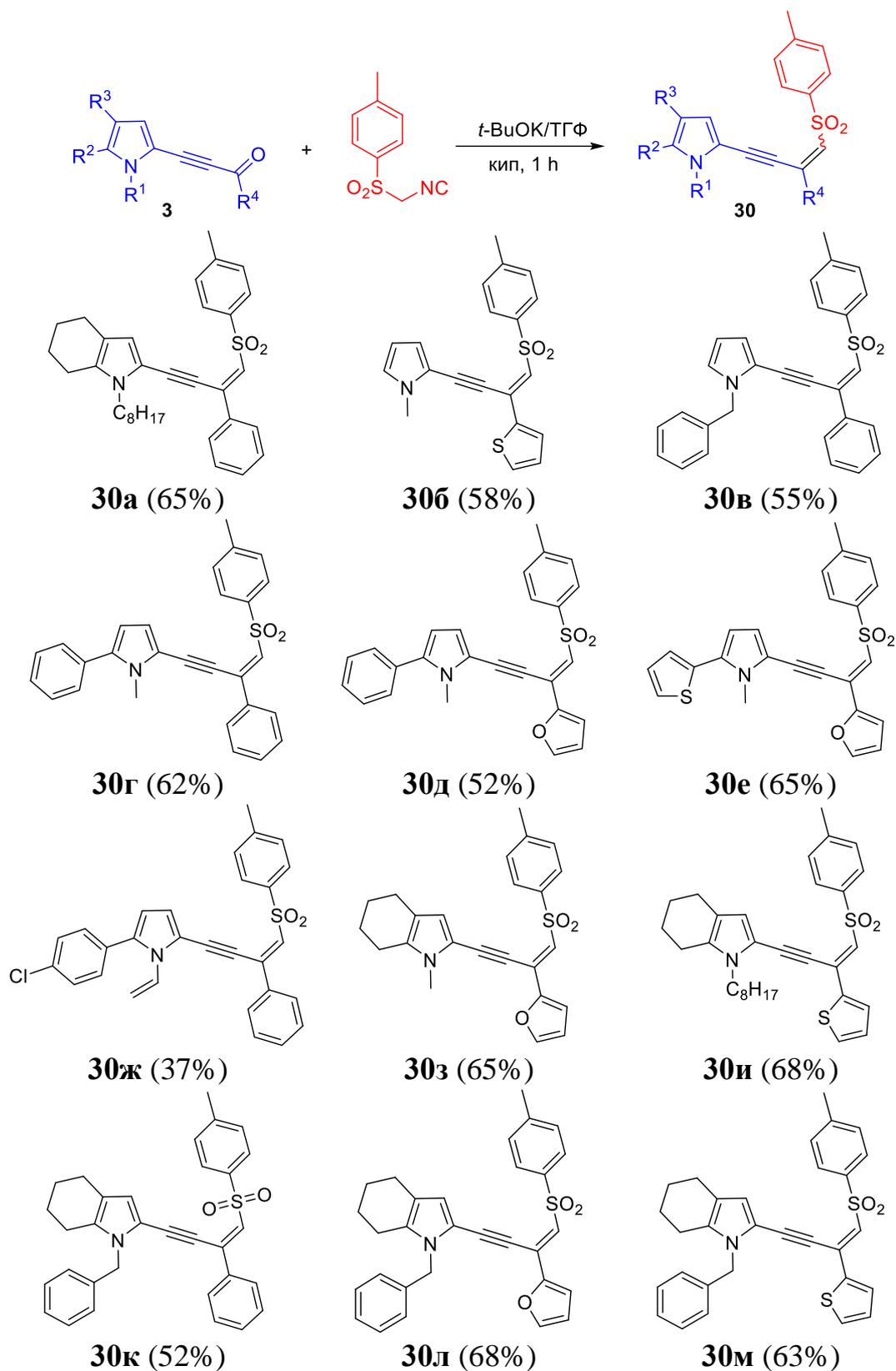


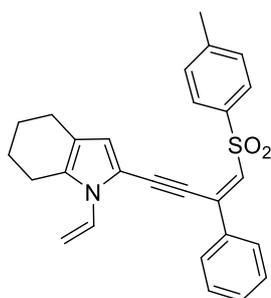
№	Основание	Раств.	3x : 27 : осн.	Т, °С	Время, ч	Конверсия 3x, %	Выход 30a, %
1	NaOH	ДМСО	1 : 2 : 2	80	24	0	0
2	KOH	ДМСО	1 : 2 : 2	80	24	0	0
3	<i>t</i> -BuOK	ДМСО	1 : 2 : 2	80	24	0	0
4	NaOH	MeCN	1 : 2 : 2	80	24	2	Следы
5	KOH	MeCN	1 : 2 : 2	80	24	5	Следы
6	<i>t</i> -BuOK	MeCN	1 : 2 : 2	80	24	5	Следы
7	ДБУ	MeCN	1 : 2 : 2	80	24	0	0
8	ДАБКО	MeCN	1 : 2 : 2	80	24	0	0
9	NaOH	ТГФ	1 : 2 : 2	Кип.	24	13	4
10	KOH	ТГФ	1 : 2 : 2	Кип.	24	21	11
11	<i>t</i> -BuOK	ТГФ	1 : 1 : 1	Кип.	24	20	12
12	<i>t</i> -BuOK	ТГФ	1 : 1.5 : 1.5	Кип.	24	66	18
13	<i>t</i> -BuOK	ТГФ	1 : 2 : 2	20-25	24	38	20
14	<i>t</i>-BuOK	ТГФ	1 : 2 : 2	Кип.	1	95	65
15	<i>t</i> -BuOK	ТГФ	1 : 3 : 3	20-25	1	50	25
16	<i>t</i> -BuOK	ТГФ	1 : 3 : 3	20-25	24	50	25
17	<i>t</i> -BuOK	ТГФ	1 : 3 : 3	Кип.	24	98	63

Мы установили, что реакция наиболее эффективно осуществляется в каталитической системе *t*-BuOK/ТГФ при кипячении в течение часа, соотношение **3x** : TosMIC : основание = 1 : 2 : 2. В этих условиях конверсия ацилэтинилпиррола **3x** и выход пирролиленина **30a** составляют 95% и 65% соответственно (таблица 2.7.2.1., опыт 14). Уменьшение количества основания и TosMIC до 1.5-кратного молярного избытка резко замедляет реакцию: конверсия ацилэтинилпиррола **3x** за 24 ч составила всего 66%, а выход тозилпирролиленина **30a** – 18% (опыт 12).

Далее, в найденных оптимальных условиях осуществлены реакции TosMIC с рядом 2-(ацилэтинил)пирролов (таблица 2.7.2.2.).

Таблица 2.7.2.2. Синтезированные 1,3-енины **30а-н**^а





30н (40%)

^a ацилэтинилпиррол **3** (1 ммоль), TosMIC **27** (2 ммоль), *t*-BuOK (2 ммоль), ТГФ (15 мл), T = 66°C, 1 ч.

Реакция ацилэтинилпирролов с TosMIC в этих условиях протекает хемоселективно с хорошими выходами. Все выделенные тозилпирролилены являются либо исключительно (**30б,в,е,и,к,м,н**), либо преимущественно (**30а,г,д,ж,з,л**) изомерами, в которых тозильный и арильный заместители (таблица 2.7.2.2.) находятся в *транс*-положении. Данный вывод следует из анализа кросс-пиков в 2D-спектрах NOESY и HMBC этих соединений (рис. 2.7.2.1.).

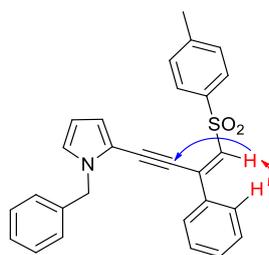
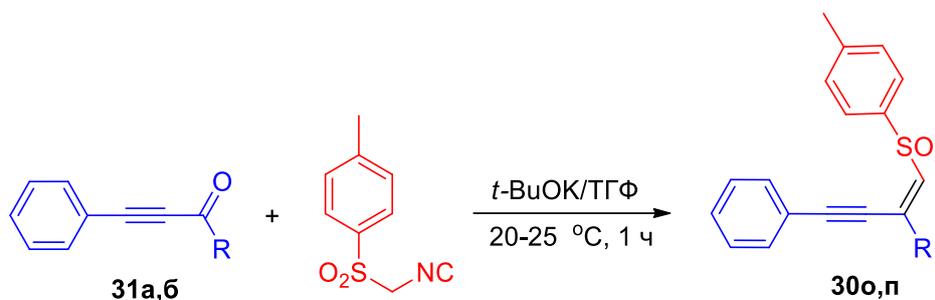


Рис 2.7.2.1 NOESY (↔) и HMBC (↔) корреляции в 1-бензил-2-(3-фенил-4-тозилбут-3-ен-1-ин-1-ил)-1H-пирроле **30в**.

Как следует из таблицы 2.7.2.2., реакция имеет общий характер для *N*-замещенных ацилэтинилпирролов с алифатическими и ароматическими заместителями при пиррольном кольце, а также с ароматическими заместителями при карбонильной группе. При этом *N*-винильные заместители в пиррольном кольце снижают выход целевых продуктов, не оказывая при этом влияния на хемоселективность реакции. Умеренные выходы *N*-винильных тозилпирролиленов **30ж,н** обусловлены частичным осмолением реагентов, вероятно, в результате олигомеризации и других побочных реакций с участием винильной группы. Примечательно, что в случае NH-производных ацилэтинилпирролов тозилпирролилены **30** не образуются.

Открытая нами реакция образования тозилпирролиленинов **30** применима и к другим ацетиленовым кетонам, имеющим вместо пиррола, другие ароматические заместители. Так, на примере ацилфенилацетиленов **31а,б** нами осуществлен хемо- и стереоселективный синтез соответствующих тозиларил(гетарил)енинов **30о,п** с высокими выходами (схема 2.7.2.1.).



R = Ph (**30о**, 64%), 2-фурил (**30п**, 79%)

Схема 2.7.2.1.

Возможная схема образования тозилпирролиленинов **30** предполагает присоединение депротонированного TosMIC к карбонильной группе ациленилпирролов **3** с образованием промежуточного аниона **A**, от которого отщепляются изоцианатный/цианатный анионы, присутствующие в реакционной смеси в виде соответствующих солей (схема 2.7.2.2.).

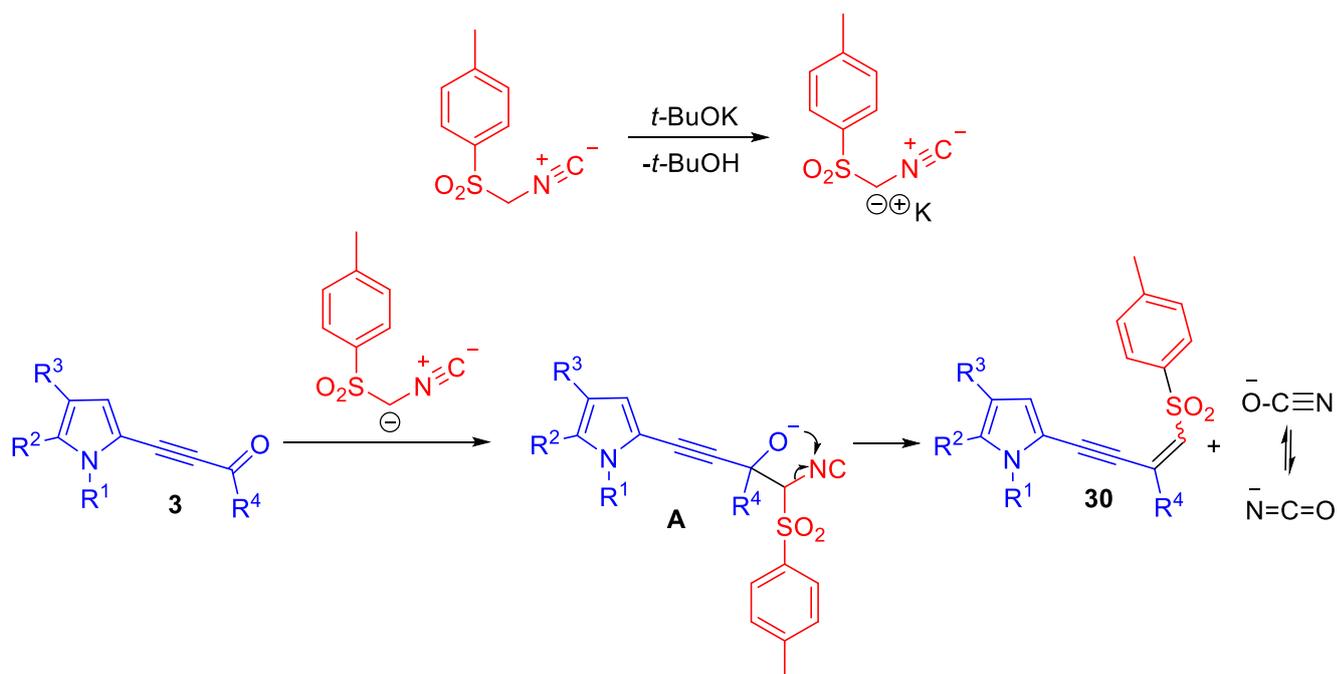


Схема 2.7.2.2.

Интересно, что в случае ацилэтинилпиррола с алифатическими заместителями при карбонильной группе реакция протекает по известному механизму восстановительного цианирования карбонильной группы, которое было тщательно изучено Leusen в работе [289]. Например, 1-метил-2-ацетилэтинилпиррол **32** (схема 2.7.2.3.) в оптимальных условиях дает амид **33**, промежуточный продукт на пути к соответствующему нитрилу.

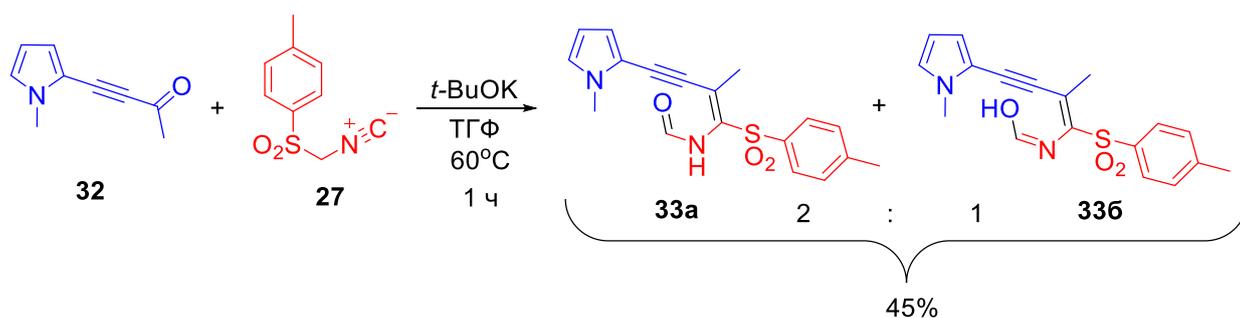


Схема 2.7.2.3.

В случае ацетиленового кетона **31в** с этильным заместителем при карбонильной группе реакция приводит к продукту восстановительного цианирования – нитрилу **34** (схема 2.7.2.4.).

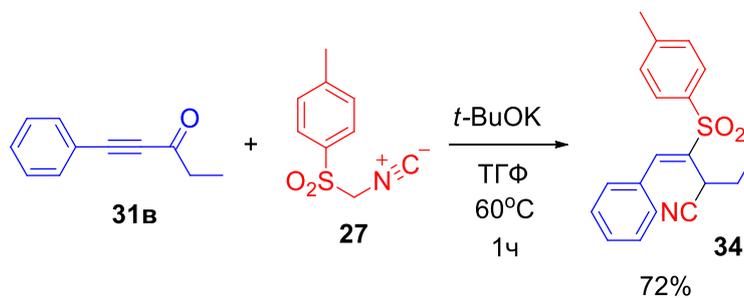


Схема 2.7.2.4.

Таким образом, разработан метод синтеза нового класса ацетиленов с push-пупльной комбинацией заместителей. Сочетание биологически активных пиррола и енина в одной молекуле несомненно будет способствовать синергизму биологических свойств полученных пирролиленинов. Высокая реакционная способность енинов позволит в перспективе получать различные гетероциклические ансамбли на основе пиррола и сульфона.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Физические методы

ИК спектры полученных соединений зарегистрированы на приборе «Bruker IFS-25» в таблетках с KBr или в пленке (интервал 400-4000 см⁻¹). Спектры ЯМР ¹H, ¹³C записывали спектрометром Bruker DPX-400: 400 МГц (¹H), 101 МГц (¹³C). Используемые растворители: CDCl₃ и ДМСО-d₆, внутренний стандарт-гексаметилдисилоксан (¹H, ¹³C). Отнесение сигналов сделано на основании данных 2D экспериментов COSY, NOESY, HSQC и HMBC. Элементный анализ выполнен на анализаторе Flash EA 1112 Series (для C, H, N).

Содержание фтора определялось на спектрофотометре SPECOL 11 (Carl Zeiss Jena, Germany). Содержание хлора определяли меркуриметрическим титрованием. Точки плавления веществ определены при помощи прибора SMP50 Stuart Automatic melting point (Stuart Scientific).

3.2. Исходные реагенты

Малононитрил **9**, малоновый эфир **13а**, этилацетоацетат **13б**, этилцианоацетат **13в**, цианоацетамид **15а**, аминомалонат **22**, TosMIC **27** коммерчески доступные продукты.

2-Циано-N-метилацетамид **15б** был синтезирован в соответствии с литературной методикой [290]. Циантиоацетамид **15в** синтезирован пропусканием H_2S через раствор цианоацетамида **15а** в ДМСО.

Фенилбензоилацетилен **31а**, фенилфууроилацетилен **31б** и фенилэтилацетилен **31в** коммерчески доступные продукты.

Этил 1-бензил-тетрагидроиндолпропионат **7**, 1-метил-2-ацетилэтинилпиррол **32** получены по модифицированной литературной методике [1].

Коммерчески доступный ацетонитрил перед использованием сушили над молекулярными ситами 4Å.

Коммерчески доступный ТГФ очищали методом кетильной сушки.

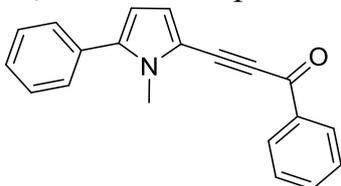
Коммерчески доступный *t*-BuOK очищали от K_2CO_3 и КОН растворением *t*-BuOK в ТГФ и фильтрованием на стеклянном фильтре.

Все остальные реагенты, катализаторы и растворители являются коммерческими и были использованы без предварительной очистки.

3.3. Синтез исходных ацилэтинилпирролов (3а-пп)

Ацилэтинилпирролы **3а-пп** были получены по методу [1] из соответствующих пирролов (1 ммоль) и ацилгалогенацетиленов (1 ммоль) на поверхности Al_2O_3 .

3-(1-Метил-5-фенил-1Н-пиррол-2-ил)-1-фенилпроп-2-ин-1-он (3ч)



Желтый порошок, 75% (215 мг) выход;

Температура плавления: 127-129°C;

Найдено: С, 83.88; Н, 5.41; N, 5.08% $C_{20}H_{15}NO$

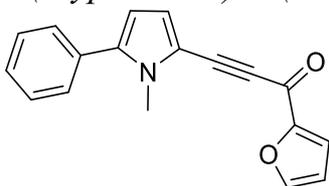
Вычислено: С, 84.19; Н, 5.30; N, 4.91%;

ИК (cm^{-1}) (пленка): 3062, 2166, 1625, 1578, 1455, 1392, 1341, 1266, 1223, 1173, 1039, 999, 912, 778, 755, 732, 695, 643;

ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): 8.22-8.20 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.64-7.60 (м, 1H, *n*-H Ph), 7.54-7.50 (м, 2H, *m*-H Ph), 7.48-7.40 (м, 2H, *o*-H Ph, 2H, *m*-H Ph, 1H, *n*-H Ph), 6.94 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, пиррол), 6.30 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, пиррол), 3.83 (с, 3H, *N*- CH_3);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$): 177.3, 140.4, 137.19, 133.7, 131.9, 129.2 (2C), 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.6 (2C), 128.2, 121.2, 114.3, 110.5, 96.0, 88.5, 33.6.

1-(Фуран-2-ил)-3-(1-метил-5-фенил-1Н-пиррол-2-ил)проп-2-ин-1-он (3ш)



Желтый порошок, 78% (216 мг) выход;

Температура плавления: 121-123°C;

Найдено: С, 78.37; Н, 4.92; N, 5.14% $C_{18}H_{13}NO_2$

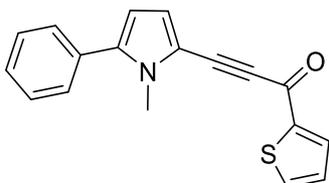
Вычислено: С, 78.53; Н, 4.76; N, 5.09%;

ИК (cm^{-1}) (пленка): 3064, 2168, 1619, 1562, 1459, 1391, 1341, 1288, 1194, 1043, 1006, 903, 759, 701;

ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): 7.68-7.66 (м, 1H, H-5 фуран), 7.48-7.39 (м, 2H, *o*-H Ph, 2H, *m*-H Ph, 1H, H-3 фуран), 7.36-7.35 (м, 1H, *n*-H Ph), 6.90 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, пиррол), 6.62-6.59 (м, 1H, H-4 фуран), 6.29 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, пиррол), 3.81 (с, 3H, *N*- CH_3);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$): 164.1, 153.1, 147.2, 140.2, 131.5, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.9, 120.8, 119.0, 113.8, 112.4, 110.2, 95.0, 87.3, 33.1.

3-(1-Метил-5-фенил-1Н-пиррол-2-ил)-1-(тиофен-2-ил)проп-2-ин-1-он (3щ)



Желтый порошок, 67% (196 мг) выход;

Температура плавления: 108-110°C;

Найдено: С, 74.04; Н, 4.67; N, 4.95; S, 10.88% C₁₈H₁₃NOS

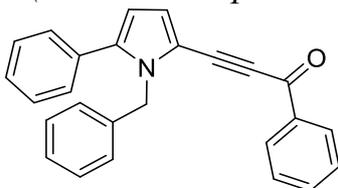
Вычислено: С, 74.20; Н, 4.50; N, 4.81%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 3083, 2166, 1605, 1511, 1458, 1410, 1347, 1276, 1228, 1197, 1048, 968, 913, 857, 755, 725, 641;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 7.95-7.94 (м, 1H, H-5 тиофен), 7.71-7.69 (м, 1H, H-3 тиофен), 7.48-7.38 (м, 2H, *o*-H Ph, 2H, *m*-H Ph, 1H *n*-H Ph), 7.20-7.18 (м, 1H, H-4 тиофен), 6.91 (д, *J* = 4.0 Гц, 1H, пиррол), 6.29 (д, *J* = 4.0 Гц, 1H, пиррол), 3.82 (с, 3H, N-CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): 169.3, 145.2, 140.5, 134.4, 133.9, 132.0, 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.4, 128.3, 121.2, 114.2, 110.5, 95.3, 87.1, 33.6.

3-(1-Бензил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-1-фенилпроп-2-ин-1-он (Зрр)



Желтый порошок, 80% (291 мг) выход;

Температура плавления: 116-118°C;

Найдено: С, 86.28; Н, 5.43; N, 3.97% C₂₆H₁₉NO

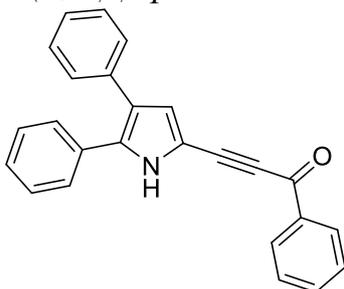
Вычислено: С, 86.40; Н, 5.30; N, 3.88%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 3052, 2158, 1627, 1577, 1455, 1398, 1334, 1278, 1228, 1175, 999, 757, 730, 914, 696, 647;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 7.88-7.86 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.55-7.51 (м, 1H, *n*-H Ph), 7.36-7.34 (м, 2H, *o*-H Ph, 2H, *o*-H Ph (Bn), 4H, 2*m*-Ph, 1H, *n*-H Ph (Bn)), 7.30-7.28 (м, 1H, *n*-H Ph), 7.09-7.07 (м, 2H, *m*-H Ph (Bn)), 7.05 (д, *J* = 3.9 Гц, 1H, пиррол), 6.40 (д, *J* = 3.9 Гц, 1H, пиррол), 5.43 (с, 2H, N-CH₂);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): 177.3, 140.6, 137.9, 137.1, 133.6, 131.9, 129.2 (2C), 129.0 (2C), 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.5 (2C), 128.4, 127.6, 126.1 (2C), 122.1, 114.4, 111.0, 95.6, 88.0, 49.3.

3-(4,5-Дифенил-1H-пиррол-2-ил)-1-фенилпроп-2-ин-1-он (Зк)



Желтый порошок, 67% (234 мг) выход;

Температура плавления: 82-84°C;

Найдено: С, 86.29; Н, 4.90; N, 3.85% C₂₅H₁₇NO

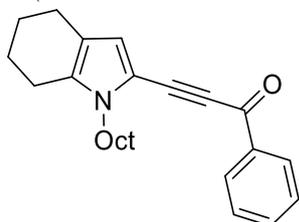
Вычислено: С, 86.43; Н, 4.93; N, 4.03%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 3285, 3063, 2167, 1613, 1569, 1510, 1452, 1318, 1255, 1217, 1168, 1046, 977, 909, 766, 731, 696, 649;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 9.24 (уш. с, 1H, N-H), 8.20-8.18 (м, 2H, o-Н Ph), 7.62-7.59 (м, 1H, n-Н Ph), 7.51-7.47 (м, 2H, m-Н Ph), 7.40-7.37 (м, 2H, m-Н Ph), 7.33-7.24 (м, 4H, 2o-Ph, 2H, m-Н Ph, 2H, 2p-Ph), 7.03-7.02 (м, 1H, пиррол);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): 177.8, 137.0, 135.1, 134.3, 134.0, 131.7, 129.5 (2С), 129.0 (2С), 128.7 (4С), 128.6 (2С), 128.3, 127.9 (2С), 126.8, 124.6, 122.6, 110.3, 93.4, 88.9.

3-(1-Октил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-1-фенилпроп-2-ин-1-он (3x)



Желтые кристаллы, 68% (211 мг) выход;

Температура плавления: 36-38°C;

Найдено: С, 83.23; Н, 8.82; N, 3.98 % C₂₅H₃₁NO

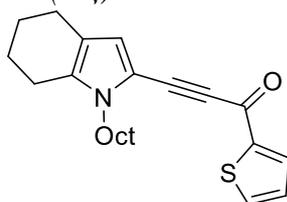
Вычислено: С, 83.06; Н, 8.64; N, 3.87%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 2926, 2853, 2156, 1626, 1598, 1577, 1489, 1467, 1391, 1310, 1259, 1195, 1169, 1144, 1101, 1072, 1062, 1034, 1016, 958, 936, 825, 801, 698, 645, 634, 574;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.17-8.15 (м, 2H, o-Н Ph), 7.61-7.57 (м, 1H, n-Н Ph), 7.51-7.47 (м, 2H, m-Н Ph), 6.64 (с, 1H, пиррол), 4.01-3.98 (м, 2H, NCH₂), 2.60-2.57 (м, 2H, CH₂-7), 2.53-2.50 (м, 2H, CH₂-4), 1.88-1.83 (м, 2H, CH₂), 1.79-1.70 (м, 4H, CH₂-5,6), 1.39-1.24 (м, 10H, 5CH₂), 0.85 (т, J = 6.7 Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 177.2, 137.6, 135.4, 133.4, 129.2 (2С), 128.6 (2С), 119.9 (2С), 110.4, 96.6, 90.3, 45.2, 31.9, 31.4, 29.4, 29.3, 27.0, 23.4, 23.1, 23.0, 22.8, 22.7, 14.2.

3-(1-Октил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-1-(тиофен-2-ил)проп-2-ин-1-он (3y)



Зеленые кристаллы, 75% (276 мг) выход;

Температура плавления: 58-60°C;

Найдено: С, 75.3; Н, 8.09; N, 3.98; S, 8.54% $C_{23}H_{29}NO$

Вычислено: С, 75.16; Н, 7.95; N, 3.81; S, 8.72%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3092, 2926, 2854, 2158, 1605, 1558, 1515, 1489, 1441, 1411, 1391, 1354, 1308, 1265, 1230, 1207, 1196, 1144, 1101, 1080, 1048, 1008, 987, 954, 929, 856, 824, 802, 720, 631;

ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.88-7.87 (м, 1H, H5-тиофен), 7.65-7.64 (м, 1H, H3-тиофен), 7.16-7.14 (м, 1H, H4-тиофен), 6.61 (с, 1H, пиррол), 4.00-3.96 (м, 2H, NCH_2), 2.59-2.55 (м, 2H, CH_2 -7), 2.52-2.49 (м, 2H, CH_2 -4), 1.85-1.83 (м, 2H, CH_2 -5), 1.76-1.75 (м, 4H, CH_2 , CH_2 -6), 1.33-1.24 (м, 10H, 5 CH_2), 0.86 (т, $J = 6.8$ Гц, 3H, CH_3);

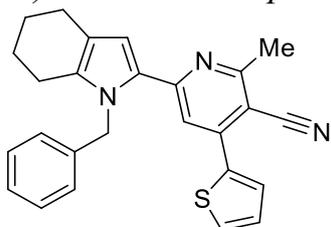
ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$) δ 169.1, 145.5, 135.5, 133.8, 133.2, 128.2, 119.9 (2C), 110.2, 95.8, 89.0, 45.1, 31.8, 31.3, 29.4, 29.3, 26.9, 23.3, 23.0, 22.9, 22.8, 22.7, 14.1.

3.4. Синтез пирролилпиридинов

3.4.1. Синтез пиридинов (4а-с). Общая методика

Ацилэтинилпиррол **3** (1 ммоль) или фенилацетилен **31а,б** (206 мг, 1 ммоль) растворяли в сухом MeCN (5 мл) и затем прибавляли к реакционной смеси металлический литий (2 ммоль, 14 мг). Реакционную смесь перемешивали 5 дней при комнатной температуре. Литий медленно растворялся, формируя белую суспензию. После окончания реакции реакционную смесь разбавляли 30 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром (3x10 мл). Объединенные экстракты промывали водой и сушили над CaCl₂. Целевые пиридины **4а-т** после отгонки очищали колоночной хроматографией (SiO₂ *n*-гексан: диэтиловый эфир 10:1).

6-(1-Бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-2-метил-4-(тиофен-2-ил)никотинитрил (4а)



Зеленые кристаллы, 77% (315 мг) выход;

Температура плавления: 207-208°C;

Найдено: С, 76.28; Н, 5.77; N, 10.46; S, 7.79% C₂₆H₂₃N₃S

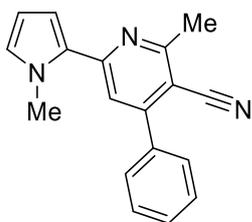
Вычислено: С, 76.25; Н, 5.66; N, 10.26; S, 7.83%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3087, 2921, 2846, 2211, 1585, 1563, 1528, 1487, 1440, 1383, 1356, 1293, 1236, 1184, 1146, 1118, 1067, 1028, 1002, 876, 821, 796, 731, 714, 655, 458;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.40–7.32 (м, 4H, *m,n*-H Ph, H-5, пиридин), 7.23–7.22 (м, 1H, H-5, тиофен), 7.12–7.05 (м, 1H, H-3, тиофен), 7.00–6.98 (м, 3H, *o*-H Ph, H-3, тиофен), 6.70 (с, 1H, H-3 пиррол), 5.12 (с, 2H, CH₂Ph), 2.82 (с, 3H, CH₃, пиридин), 2.65–2.59 (м, 2H, CH₂-7), 2.51–2.46 (м, 2H, CH₂-4), 1.87–1.75 (м, 4H, CH₂-5,6);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 163.4, 153.3, 144.4, 143.5, 138.5, 134.6, 129.7, 129.2 (2C), 128.3, 127.5, 127.3, 126.5, 125.6 (2C), 119.7, 118.0, 114.6, 113.3, 104.4, 48.0, 24.4, 23.6, 23.2, 23.1, 22.5.

2-Метил-6-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-4-фенилникотинитрил (4б)



Желтые кристаллы, 64% (175 мг) выход;

Найдено: С, 79.14; Н, 5.67; N, 15.37% C₁₈H₁₅N₃

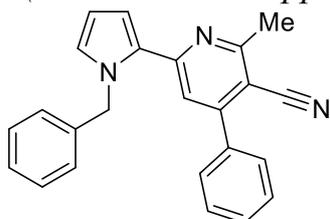
Вычислено: С, 79.10; Н, 5.53; N, 15.37%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3128, 3095, 3040, 2923, 2220, 1581, 1542, 1473, 1282, 1093, 1059, 1031, 881, 781, 748, 717, 688, 597, 526;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.06–8.04 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.57 (с, 1H, H-5, пиридин), 7.55–7.47 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 6.89–6.87 (м, 1H, H-5, пиррол), 6.65–6.64 (м, 1H, H-3, пиррол), 6.32–6.30 (м, 1H, H-4, пиррол), 3.73 (с, 3H, CH₃, пиррол), 2.91 (с, 3H, CH₃, пиридин);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 162.9, 158.7, 144.8, 137.8, 130.3, 129.0 (2C), 128.5, 127.4 (2C), 126.9, 117.7, 117.6, 113.4, 109.1, 106.0, 35.3, 24.5.

6-(1-Бензил-1H-пиррол-2-ил)-2-метил-4-фенилникотинитрил (4в)



Желтые кристаллы, 66% (230 мг) выход;

Температура плавления: 111-112°C;

Найдено: С, 82.51; Н, 5.59; N, 12.19% C₂₄H₁₉N₃

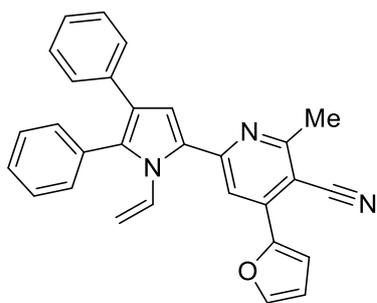
Вычислено: С, 82.49; Н, 5.48; N, 12.03%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 3063, 3031, 2925, 2219, 1583, 1541, 1495, 1470, 1454, 1287, 1162, 1077, 1028, 912, 782, 729, 693, 526;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.75–7.73 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.45–7.36 (м, 4H, *m,n*-H Ph, H-5, пиридин), 7.36 – 7.28 (м, 3H, *m,n*-H Bn), 7.01 – 6.99 (м, 2H, *o*-H Bn), 6.97–6.94 (м, 1H, H-5, пиррол), 6.76–6.71 (м, 1H, H-4, пиррол), 6.41–6.38 (м, 1H, H-3, пиррол), 5.21 (с, 2H, CH₂-Ph), 2.85 (с, 3H, CH₃, пиридин);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 163.0, 158.5, 144.8, 138.3, 137.6, 130.3, 129.1 (2C), 128.9 (2C), 128.7, 127.8, 127.4 (2C), 126.7, 126.2 (2C), 117.5, 117.4, 113.9 (2C), 109.7, 51.6, 24.6.

6-(4,5-Дифенил-1-винил-1H-пиррол-2-ил)-4-(фуран-2-ил)-2-метилникотинитрил (4г)



Желтые кристаллы, 72% (307 мг) выход;

Температура плавления: 156-157°C;

Найдено: С, 81.58; Н, 5.02; N, 9.96% C₂₉H₂₁N₃O

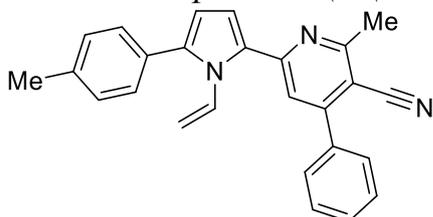
Вычислено: С, 81.48; Н, 4.95; N, 9.83%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 3142, 3060, 3032, 2220, 1640, 1598, 1570, 1486, 1407, 1297, 1193, 1096, 1072, 1012, 953, 910, 886, 828, 764, 733, 700, 648, 595, 508;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.67 (с, 1H, H-5, пиридин), 7.61–7.59 (м, 1H, H-5, фуран), 7.43–7.35 (м, 5H, Ph), 7.25 – 7.23 (м, 1H, Ph), 7.22 – 7.17 (м, 4H, Ph), 7.17–7.12 (м, 1H, H-3, фуран), 6.93 (с, 1H, H-3, пиррол), 6.81 (дд, J=15.7, 8.5 Гц, 1H, H_х), 6.60–6.58 (м, 1H, H-4, фуран), 4.85 (д, J=8.5 Гц, 1H, H_A), 4.57 (д, J=15.7 Гц, 1H, H_B), 2.85 (с, 3H, CH₃, пиридин);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 163.1, 152.7, 150.2, 145.2, 144.9, 134.9, 134.8, 131.7 (2C), 131.4, 131.3, 128.7 (2C), 128.5, 128.3 (2C), 128.1 (2C), 127.9, 126.2, 124.8, 117.7, 116.2, 116.0, 112.7, 112.0, 110.4, 105.2, 24.4.

2-Метил-4-фенил-6-(5-(толил)-1-винил-1H-пиррол-2-ил)никотинитрил (4d)



Желтые кристаллы, 70% (263 мг) выход;

Температура плавления: 118-119°C;

Найдено: С, 83.28; Н, 5.65; N, 11.35% C₂₆H₂₁N₃

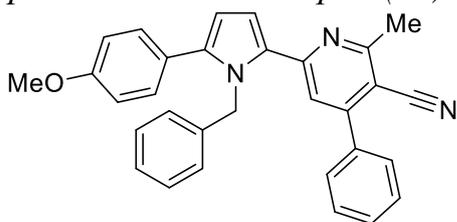
Вычислено: С, 83.17; Н, 5.64; N, 11.19%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 3063, 3028, 2919, 2850, 2219, 1640, 1580, 1537, 1537, 1476, 1423, 1286, 1238, 1074, 910, 822, 779, 733, 693;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.06–8.04 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.65 (с, 1H, H-5, пиридин), 7.54–7.47 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 7.38–7.36 (м, 2H, *o*-H, *n*-tolyl), 7.26–7.23 (м, 2H, *m*-H, *n*-tolyl), 6.95 (дд, J = 15.6, 8.6 Гц, 1H, H_х), 6.76 (д, J=3.8 Гц, 1H, H-3, пиррол), 6.38 (д, J = 3.8 Гц, 1H, H-4, пиррол), 4.94 (д, J = 8.6 Гц, 1H, H_A), 4.64 (д, J=15.6 Гц, 1H, H_B), 2.90 (с, 3H, CH₃, пиридин), 2.41 (с, 3H, PhCH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 162.7, 158.5, 145.4, 139.0, 137.9, 137.8, 131.5, 130.3, 129.4, 129.3 (2C), 129.2 (2C), 129.0 (2C), 128.5, 127.4 (2C), 118.4, 117.7, 115.8, 110.9, 110.6, 105.8, 24.5, 21.3.

6-(1-Бензил-5-(4-метоксифенил)-1H-пиррол-2-ил)-2-метил-4-фенилникотинитрил (4e)



Желтые кристаллы, 74% (337 мг) выход;

Температура плавления: 135-136°C;

Найдено: С, 81.77; Н, 5.70; N, 9.40% C₃₁H₂₅N₃O

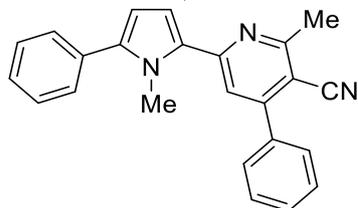
Вычислено: С, 81.73; Н, 5.53; N, 9.22%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 3105, 3063, 3031, 2932, 2848, 2218, 1580, 1536, 1473, 1251, 1178, 1031, 910, 836, 780, 732, 695, 544;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.77–7.75 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.51 (с, 1H, H-5, пиридин), 7.43–7.40 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 7.37–7.31 (м, 2H, *o*-H CH₃OPh), 7.22–7.16 (м, 3H, *m,n*-H Bn), 6.90–6.88 (м, 2H, *m*-H CH₃OPh), 6.78 (д, J=3.8 Гц, 1H, H-3, пиррол), 6.75–6.71 (м, 2H, *o*-H Bn), 6.42 (д, J=3.8 Гц, 1H, H-4, пиррол), 5.23 (с, 2H, CH₂-Ph), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 2.83 (с, 3H, CH₃, пиридин);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 163.0, 159.5, 158.6, 145.2, 140.4, 138.9, 137.8, 130.7 (2C), 130.3, 130.1, 128.9 (2C), 128.8 (2C), 127.4 (3C), 125.9 (2C), 125.3, 117.7, 117.3, 114.6, 114.1 (2C), 110.4, 106.1, 55.4, 49.6, 24.6.

2-Метил-6-(1-метил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-4-фенилникотинитрил (4ж)



Желтые кристаллы, 73% (255 мг) выход;

Температура плавления: 145-146°C;

Найдено: С, 82.68; Н, 5.56; N, 12.03% C₂₄H₁₉N₃

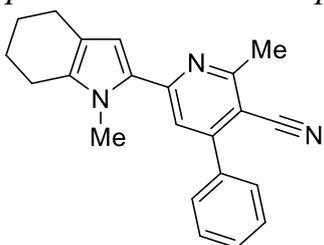
Вычислено: С, 82.49; Н, 5.48; N, 12.03%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3446, 3048, 2211, 1576, 1533, 1455, 1302, 1241, 1192, 1072, 1059, 1032, 886, 810, 77, 752, 723, 687, 622, 523, 473;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.09–8.06 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.65 (с, 1H, H-5, пиридин), 7.57–7.49 (м, 5H, Ph), 7.49–7.43 (м, 2H, Ph), 7.42–7.34 (м, 1H, Ph), 6.76 (д, J=3.8 Гц, 1H, H-3, пиррол), 6.42 (д, J=3.8 Гц, 1H, H-4, пиррол), 3.66 (с, 3H, NCH₃), 2.92 (с, 3H, CH₃, пиридин);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 163.1, 158.8, 144.8, 140.5, 138.0, 132.6, 131.0, 130.3, 129.1 (2C), 129.0 (2C), 128.7 (2C), 127.8, 127.5 (2C), 117.9, 117.7, 113.7, 109.9, 105.6, 34.7, 24.6.

2-Метил-6-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-4-фенилникотинитрил (4з)



Желтые кристаллы, 72% (235 мг) выход;

Температура плавления: 186-187°C;

Найдено: С, 80.73; Н, 6.54; N, 13.03% C₂₂H₂₁N₃

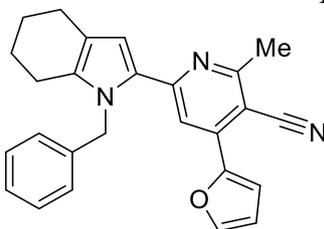
Вычислено: С, 80.70; Н, 6.46; N, 12.83%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 3062, 3036, 2930, 2851, 2217, 1639, 1586, 1563, 1538, 1496, 1457, 1444, 1368, 1298, 1240, 1189, 1147, 1057, 911, 782, 759, 732, 694;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.03–8.01 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.51–7.48 (м, 4H, *m,n*-H Ph, H-5, пиридин), 6.48 (с, 1H, H-3, пиррол), 3.54 (с, 3H, NCH₃), 2.88 (с, 3H, CH₃, пиридин), 2.64–2.61 (м, 2H, CH₂-7), 2.58–2.55 (м, 2H, CH₂-4), 1.94–1.86 (м, 2H, CH₂-5), 1.83–1.74 (м, 2H, CH₂-6);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 163.1, 158.6, 145.1, 138.2, 134.5, 130.2, 129.1 (2C), 127.4 (2C), 127.3, 119.1, 118.1, 117.3, 112.3, 105.1, 32.1, 24.6, 23.5, 23.2, 23.0, 22.6.

6-(1-Бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-4-(фуран-2-ил)-2-метилникотинитрил (4и)



Желтые кристаллы, 67% (263 мг) выход;

Температура плавления: 193-194°C;

Найдено: С, 79.52; Н, 5.92; N, 10.75% C₂₆H₂₃N₃O

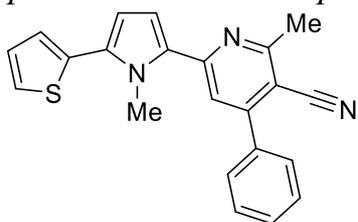
Вычислено: С, 79.36; Н, 5.89; N, 10.68%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3137, 3115, 2922, 2850, 2211, 1595, 1559, 1530, 1490, 1441, 1381, 1356, 1296, 1236, 1157, 1011, 945, 882, 826, 765, 729, 660, 602, 458;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.44 (с, 1H, H-5, пиридин), 7.35–7.27 (м, 4H, *m,p* Ph, H-5, фуран), 7.03–6.95 (м, 1H, H-3, фуран), 6.91–6.90 (м, 2H, *o*-H Ph), 6.66 (с, 1H, H-3, пиррол), 6.50–6.46 (м, 1H, H-4, фуран), 5.14 (с, 2H, CH₂-Ph), 2.82 (с, 3H, CH₃, пиридин), 2.64–2.59 (м, 2H, CH₂-7), 2.50–2.45 (м, 2H, CH₂-4), 1.86–1.73 (м, 4H, CH₂-5,6).

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 163.4, 152.6, 149.9, 144.6 (2C), 138.4, 134.6, 129.0 (2C), 127.4 (2C), 125.6 (2C), 119.7, 118.0, 114.7, 113.3, 112.4, 111.5, 104.5, 48.0, 24.5, 23.5, 23.2, 23.1, 22.5

2-Метил-6-(1-метил-5-(тиофен-2-ил)-1H-пиррол-2-ил)-4-фенилникотинитрил (4к)



Желтые кристаллы, 67% (238 мг) выход;

Температура плавления: 171-172°C;

Найдено: С, 74.43; Н, 4.83; N, 11.90; S, 8.85% $C_{22}H_{17}N_3S$

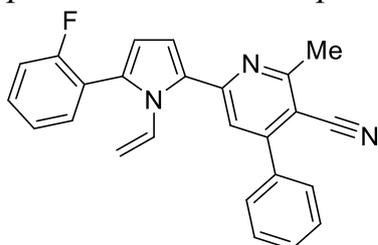
Вычислено: С, 74.34; Н, 4.82; N, 11.82; S, 9.02%;

ИК (cm^{-1}) (пленка): 3106, 3069, 3035, 2922, 2219, 1578, 1538, 1448, 1419, 1399, 1297, 1227, 1200, 1110, 1078, 1041, 910, 846, 778, 732, 695;

ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.07–8.06 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.62 (с, 1H, H-5, пиридин), 7.52–7.50 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 7.37–7.36 (м, 1H, H-5, тиофене), 7.18–7.17 (м, 1H, H-3, тиофен), 7.14–7.12 (м, 1H, H-4, тиофен), 6.72 (д, $J=3.9$ Гц, 1H, H-3, пиррол), 6.49 (д, $J=3.9$ Гц, 1H, H-4, пиррол), 3.73 (с, 3H, *N*- CH_3), 2.92 (с, 3H, CH_3 , пиридин).

ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$): δ 163.2, 159.0, 144.8, 138.0, 134.2, 132.7, 131.0, 130.4, 129.1 (2C), 127.7, 127.5 (3C), 126.6, 126.0, 117.8, 113.7, 111.1, 105.9, 34.6, 24.6.

6-(5-(2-Фторфенил)-1-винил-1H-пиррол-2-ил)-2-метил-4-фенилникотинитрил (4л)



Желтые кристаллы, 68% (258 мг) выход;

Температура плавления: 91-92°C;

Найдено: С, 79.33; Н, 4.95; N, 11.14; F, 4.93%

$C_{25}H_{18}FN_3$ Вычислено: С, 79.14; Н, 4.78; F, 5.01; N, 11.07%;

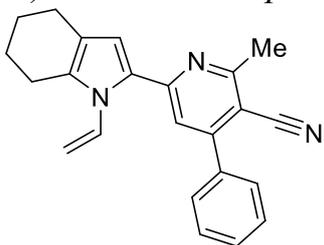
ИК (cm^{-1}) (KBr): 3110, 3063, 3038, 2959, 2926, 2856, 2220, 1642, 1583, 1538, 1469, 1416, 1319, 1288, 1239, 1110, 1030, 961, 910, 816, 910, 816, 781, 758, 733, 694, 650, 542, 526;

ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.06–8.04 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.68 (с, 1H, H-5, пиридин), 7.55–7.46 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 7.46–7.37 (м, 2H, Ph), 7.25–7.14 (м, 2H, Ph), 6.90–6.81 (м, 2H, H-3, пиррол, H_x), 6.45 (д, $J=3.7$ Гц, 1H, H-4, пиррол), 4.93 (д, $J=8.7$ Гц, 1H, H_A), 4.67 (д, $J=15.7$ Гц, 1H, H_B), 2.92 (с, 3H, CH_3 , пиридин);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$): δ 162.8, 159.7 (д, $J=248.3$ Hz), 158.5, 144.8, 137.8, 132.2 (2C), 131.2, 130.3 (2C), 130.2, 128.9 (2C), 127.4 (2C), 124.2 (д, $J=3.3$ Hz),

120.4 (д, $J=14.7$ Hz), 118.3, 117.5, 116.1, 116.0 (д, $J=22.0$ Hz), 112.5, 110.7, 105.7, 24.4.

2-Метил-4-фенил-6-(1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)никотинитрил (4м)



Желтые кристаллы, 63% (214 мг) выход;

Температура плавления: 108-109°C;

Найдено: С, 81.55; Н, 6.34; N, 12.45% $C_{23}H_{21}N_3$

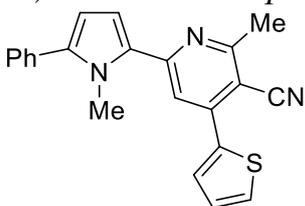
Вычислено: С, 81.38; Н, 6.24; N, 12.38% ;

ИК (cm^{-1}) (пленка): 3104, 3061, 3035, 2931, 2850, 2218, 1641, 1587, 1568, 1539, 1496, 1439, 1382, 1332, 1288, 119, 1146, 1028, 967, 910, 884, 781, 733, 694, 630, 590, 626;

ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.02–7.99 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.60 (с, 1H, H-5, пиридин), 7.52–7.46 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 6.76 (дд, $J=15.8, 8.8$ Гц, 1H, Hх), 6.62 (с, 1H, H-3, пиррол), 4.99 (д, $J=8.8$ Гц, 1H, HA), 4.90 (д, $J=15.8$ Гц, 1H, HB), 2.86 (с, 3H, CH_3 пиридин), 2.72–2.68 (м, 2H, CH_2 -7), 2.59–2.56 (м, 2H, CH_2 -4), 1.90–1.84 (м, 2H, CH_2 -5), 1.82–1.75 (м, 2H, CH_2 -6);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$): δ 163.0, 158.3, 144.9, 138.2, 134.0, 130.9, 130.2, 129.0 (2C), 127.4 (2C), 126.4, 120.5, 118.0, 117.7, 115.1, 107.5, 104.8, 24.6, 23.8, 23.3, 23.2, 23.0.

2-метил-6-(1-метил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-4-(тиофен-2-ил)никотинитрил (4н)



Желтые кристаллы, 87% (309 мг) выход;

Температура плавления: 148-149°C;

Найдено: С, 74.50; Н, 4.98; N, 11.56; S, 8.81% $C_{22}H_{17}N_3S$

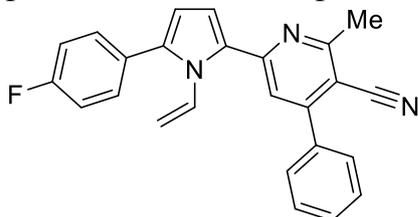
Вычислено: С, 74.34; Н, 4.82; N, 11.82; S, 9.02% ;

ИК (cm^{-1}) (пленка): 3104, 3071, 2955, 2925, 2217, 2192, 1578, 1531, 1458, 1400, 1352, 1297, 1240, 1184, 1060, 1034, 910, 878, 853, 797, 759, 731, 701, 649.

ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.86–7.85 (м, 1H, H-5, тиофен), 7.55–7.44 (м, 6H, *o,m*-H Ph, H-5, пиридин, H-3, тиофен), 7.42–7.35 (м, 1H, *n*-H Ph), 7.20–7.15 (м, 1H, H-4, тиофен), 6.77 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, H-3, пиррол), 6.42 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, H-4, пиррол), 3.64 (с, 3H, NCH_3), 2.90 (с, 3H, CH_3 пиридин);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 163.3, 153.9, 144.8, 143.6, 140.6, 132.6, 130.9, 130.0, 129.2 (2С), 128.7 (2С), 128.6, 127.8, 126.9, 117.9, 115.9, 113.7, 109.9, 105.2, 34.7, 24.4.

6-(5-(4-фторфенил)-1-винил-1H-пиррол-2-ил)-2-метил-4-фенилникотинитрил (4o)



Желтые кристаллы, 79% (299 мг) выход;

Температура плавления: 136-137°C;

Найдено: С, 79.38; Н, 4.97; N, 11.38; F, 4.81% $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{FN}_3$

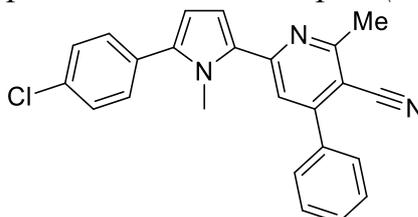
Вычислено: С, 79.14; Н, 4.78; N, 11.07; F, 5.01%

ИК (cm^{-1}) (пленка): 3063, 2220, 1641, 1583, 1477, 1424, 1395, 1319, 1287, 1225, 1159, 1096, 1029, 965, 909, 39, 780, 732, 694, 648, 608, 527.

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.06–8.04 (м, 2H, *m*-H Ph), 7.65 (с, 1H, H-5, пиридин), 7.51–7.49 (м, 3H, *o,n*-H Ph), 7.47–7.42 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.15–7.10 (м, 2H, *m*-H Ph), 6.89 (дд, $J = 15.7, 8.5$ Гц, 1H, H_x), 6.75 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, H-3, пиррол), 6.39 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, H-4, пиррол), 4.97 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, H_A), 4.65 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H, H_B), 2.90 (с, 3H, CH_3 , пиридин)

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 163.8, 162.6 (д, $J = 248.3$ Гц, C-4, 4- FC_6H_4), 161.4, 145.3, 137.9, 137.6, 131.3 (2С), 131.3 (д, $J = 11.5$ Гц, C-2,6, 4- FC_6H_4), 130.4, 129.1 (3С), 128.8, 128.5 (д, $J = 2.6$ Гц, C-1, 4- FC_6H_4), 127.5 (2С), 118.5, 117.6, 115.6 (д, $J = 21.6$ Гц, C-3,5, 4- FC_6H_4), 115.5, 111.3, 111.1, 106.0, 24.5

6-(5-(4-хлорфенил)-1-метил-1H-пиррол-2-ил)-2-метил-4-фенилникотинитрил (4n)



Желтые кристаллы, 70% (268 мг) выход;

Температура плавления: 183-184°C;

Найдено: С, 75.31; Н, 4.96; N, 10.72% $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$

Вычислено: С, 75.09; Н, 4.73; Cl, 9.23; N, 10.95%;

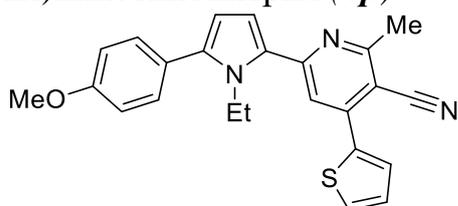
ИК (cm^{-1}) (пленка): 3063, 2219, 1581, 1534, 1468, 1452, 1410, 1342, 1304, 1241, 1191, 1012, 909, 1053, 1012, 909, 833, 778, 733, 694, 650, 513;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.06–8.04 (м, 2H, *m*-H Ph), 7.65 (с, 1H, H-5, пиридин), 7.51–7.49 (м, 3H, *o,n*-H Ph), 7.47–7.42 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.15–7.10 (м, 2H, *m*-H Ph), 6.89 (дд, $J = 15.7, 8.5$ Гц, 1H, H_x), 6.75 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, H-3,

пиррол), 6.39 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, H-4, пиррол), 4.97 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, H_A), 4.65 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H, H_B), 2.90 (с, 3H, CH₃, пиридин);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 163.8, 162.6 (д, $J = 248.3$ Гц, C-4, 4-FC₆H₄), 161.4, 145.3, 137.9, 137.6, 131.3 (2C), 131.3 (д, $J = 11.5$ Гц, C-2,6, 4-FC₆H₄), 130.4, 129.1 (3C), 128.8, 128.5 (д, $J = 2.6$ Гц, C-1, 4-FC₆H₄), 127.5 (2C), 118.5, 117.6, 115.6 (д, $J = 21.6$ Гц, C-3,5, 4-FC₆H₄), 115.5, 111.3, 111.1, 106.0, 24.5.

6-(1-этил-5-(4-метоксифенил)-1H-пиррол-2-ил)-2-метил-4-(тиофен-2-ил)никотинонитрил (**4p**)



Желтые кристаллы, 71% (283 мг) выход;

Температура плавления: 141-142°C;

Найдено: С, 72.41; Н, 5.48; N, 10.29; S, 7.83% C₂₄H₂₁N₃OS

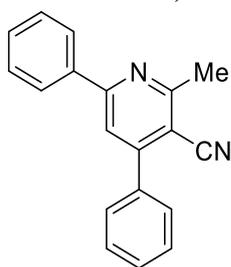
Вычислено: С, 72.15; Н, 5.30; N, 10.52; S, 8.02%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 3140, 3058, 2976, 2934, 2836, 2218, 1611, 1580, 1531, 1471, 1442, 1287, 1249, 1177, 1060, 1032, 910, 836, 778, 731, 649, 548;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.88–7.85 (м, 1H, H-5, тиофен), 7.56–7.52 (м, 2H, H-5, пиридин, H-3, тиофен), 7.44–7.41 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.19–7.16 (м, 1H, H-4, тиофен), 7.02–6.97 (м, 2H, *m*-H Ph), 6.68 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, H-3, пиррол), 6.31 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, H-4, пиррол), 4.10 (к, $J = 7.2$ Гц, 2H, NCH₂), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 2.90 (с, 3H, CH₃, пиридин), 0.84 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 163.2, 159.5, 153.9, 145.6, 143.6, 139.8, 130.6 (2C), 130.0, 129.3, 128.6, 126.9, 125.6, 117.6, 115.8, 114.4, 114.2 (2C), 110.6, 105.5, 55.4, 41.1, 24.4, 16.2.

2-Метил-4,6-дифенилникотинонитрил (**4c**)



Желтые кристаллы, 72% (194 мг) выход;

Температура плавления: 113-114°C;

Найдено: С, 84.45; Н, 5.34; N, 10.56% C₁₉H₁₄N₂

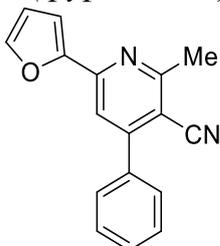
Вычислено: С, 84.42; Н, 5.22; N, 10.36%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3087, 3058, 3034, 2953, 2921, 2218, 1574, 1542, 1493, 1441, 1381, 1374, 1233, 1177, 1156, 1074, 1031, 999, 876, 776, 746, 698, 687, 639, 579, 525;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 8.09–8.07 (м, 2H, Ph), 7.69 (с, 1H, H-5, пиридин), 7.66–7.62 (м, 2H, Ph), 7.55–7.54 (м, 3H, Ph), 7.51 – 7.49 (м, 3H, Ph), 2.93 (с, 3H, CH_3 , пиридин);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ (101 МГц, CDCl_3): 162.9, 159.3, 153.9, 137.9, 136.7, 130.4, 130.0, 129.1 (2C), 129.1 (2C), 128.5 (2C), 127.6 (2C), 118.0, 117.3, 105.9, 24.5.

4-(фуран-2-ил)-2-Метил-6-фенилникотинитрил (4m)



Желтые кристаллы, 49% (127 мг) выход;

Температура плавления: 140-141°C;

Найдено: С 78.71; Н, 4.82; N, 10.45% $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$

Вычислено: С, 78.44; Н, 4.65; N, 10.76%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3143, 3114, 2925, 2856, 2221, 1599, 1563, 1485, 1450, 1378, 1242, 1160, 1009, 945, 884, 828, 777, 754, 701;

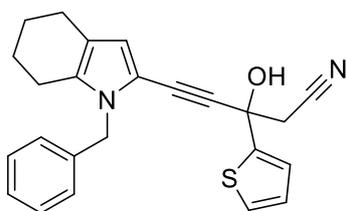
ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.66-7.63 (м, 3H, Ph), 7.61 (с, 1H, H-5, пиридин), 7.55-7.54 (м, 3H, Ph, H-5, фуран), 7.37-7.36 (м, 1H, H-3, фуран), 6.61-6.60 (м, 1H, H-4, фуран), 2.90 (с, 3H, CH_3 , пиридин)

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ (101 МГц, CDCl_3): 163.1, 154.0, 152.5, 150.6, 145.1, 136.5, 130.1, 129.1 (2C), 128.5 (2C), 117.3, 115.9, 112.8, 112.4, 105.4, 24.4

3.4.2. Синтез 5-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-3-гидрокси-3-(тиофен-2-ил)пент-4-иннитрила (6)

Металлический натрий (46 мг, 2 ммоль) добавляли к раствору ацилэтинилпиррола **3пп** (345 мг, 1 ммоль) в 5 мл сухого MeCN. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 15 минут, разбавляли 30 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром (3x10 мл). Экстракты объединяли, промывали водой и сушили над CaCl_2 . Остаток после отгонки растворителя фракционировали колоночной хроматографией (SiO_2 n-гексан: диэтиловый эфир 10:1). Получено 270 мг (выход 70%) продукта **6** в виде желтого масла.

5-(1-Бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-3-гидрокси-3-(тиофен-2-ил)пент-4-иннитрил (6)



Найдено: С, 74.65; Н, 5.87; N, 7.44; S, 8.27% $C_{24}H_{22}N_2OS$

Вычислено: С, 74.58; Н, 5.74; N, 7.25; O, 4.14; S, 8.29%;

ИК (cm^{-1}) (пленка): 3412, 3105, 3089, 3065, 3031, 2929, 2852, 2213, 1605, 1569, 1494, 1440, 1391, 1357, 1234, 1144, 1114, 1081, 1030, 910, 849, 804, 730, 704 649, 608, 458;

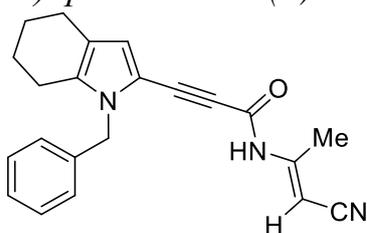
ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.33–7.27 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.27–7.24 (м, 2H, *n*-H Ph, H-5, тиофен), 7.11–7.08 (м, 1H, H-3, тиофен), 7.05–7.01 (м, 2H, *m*-H Ph), 6.93 – 6.90 (м, 1H, H-4, тиофен), 6.39 (с, 1H, H-3, пиррол), 5.15 (с, 2H, CH_2Ph), 3.06 (д, $J=16.3$ Гц, 1H, CH_2CN), 2.97 (д, $J=16.3$ Гц, 1H, CH_2CN), 2.91 (с, 1H, OH), 2.53–2.48 (м, 2H, CH_2-7), 2.46–2.41 (м, 2H, CH_2-4), 1.84–1.67 (м, 4H, $CH_2-5,6$);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$): δ 146.3, 138.2, 132.1, 128.7 (2C), 127.3, 127.1, 126.5 (2C), 126.1, 125.5, 118.4, 116.0, 115.1, 111.4, 91.8, 81.1, 68.4, 48.0, 35.8, 23.4, 23.1, 23.0, 22.4.

3.4.3. Синтез (*E*)-3-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-N-(1-циано-2-проп-1-ен-2-ил)пропиоламида (**8**)

Металлический литий (70 мг, 10 ммоль) растворяли в растворе ацилэтинилпиррола **7** (307 мг, 1 ммоль) в 5 мл сухого MeCN. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 часа, затем разбавляли 30 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром (3x10 мл). Объединенные эфирные экстракты промывали водой и сушили над $CaCl_2$. Остаток после отгонки растворителя фракционировали колоночной хроматографией (SiO_2 *n*-гексан: диэтиловый эфир 5:1). Получено 261 мг (выход 76%) амида **8** в виде белых кристаллов с температурой пл. 168-169 °С.

(*E*)-3-(1-Бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-N-(1-циано-2-проп-1-ен-2-ил)пропиоламид (**8**)



Найдено: С, 76.97; Н, 6.25; N, 12.26% $C_{22}H_{21}N_3O$ Вычислено: С, 76.94; Н, 6.16; N, 12.24%;

Экспериментальная часть – Синтез пирролилпиридинов

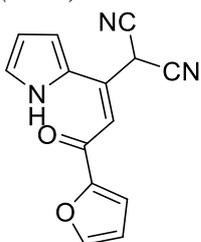
ИК (cm^{-1}) (KBr): 3272, 3181, 3137, 3093, 2925, 2209, 2171, 1667, 1631, 1520, 1434, 1397, 1377, 1309, 1251, 1208, 1133, 1109, 1072, 805, 754, 718, 698;
ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.35–7.24 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 7.18 – 7.09 (м, 1H, NH), 7.04–7.03 (м, 2H, *o*-H Ph), 6.56 (с, 1H, H-3, пиррол), 6.30 (с, 1H, HC=), 5.11 (с, 2H, CH_2Ph), 2.52–2.47 (м, 2H, CH_2 -7), 2.45–2.40 (м, 2H, CH_2 -4), 2.14 (с, 3H, CH_3), 1.81–1.67 (м, 4H, CH_2 -5,6);
ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 152.1, 151.3, 137.4, 135.7, 128.9 (2C), 127.7, 126.6 (2C), 120.2, 119.4, 118.4, 110.1, 89.9, 84.6, 82.3, 48.4, 23.2, 23.0, 22.8, 22.7, 20.6.

3.5. Реакции ацилэтинилпирролов с малононитрилом

3.5.1. Синтез аддуктов малононитрила (10-11)

Суспензию малононитрила **9** (132 мг, 2 ммоль) и КОН (112 мг, 2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 20-25°C в течение 30 минут, после чего охлаждали до 0°C и добавляли по каплям в течение 10 минут раствор 2-ацилэтинилпирролов **3а-цц** (1 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Перемешивание продолжали при 0°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакцию смесь разбавили водой (40 мл), выпал осадок, который отделили на фильтре Шотта. Далее осадок промывали водой, диэтиловым эфиром, далее сушили в вакууме. В результате выделены либо аддукты **10а,б**, либо (Z)-3-амино-1-(2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этилиден)-1H-пирролизин-2-карбонитрил **11а**.

(Z)-2-(3-(Фуран-2-ил)-3-оксо-1-(1H-пиррол-2-ил)проп-1-ен-1-ил)малононитрил (**10а**)



Оранжевые кристаллы, 72% (181 мг) выход;

Температура плавления: 250-252°C;

Найдено: С, 67.11; Н, 3.79; N, 16.84% C₁₄H₉N₃O₂

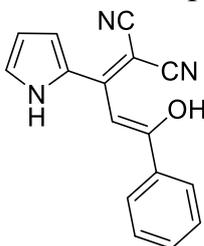
Вычислено: С, 66.93; Н, 3.61; N, 16.73%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3441, 3116, 2180, 2153, 1623, 1564, 1526, 1494, 1470, 1441, 1406, 1376, 1330, 1267, 1166, 1066, 1024, 927, 895, 856, 790, 752, 734, 700, 645, 591, 591, 548;

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 15.90 (уш. с, 1H, NH), 7.80-7.76 (м, 1H, фурана), 7.34-7.31 (м, 1H, фурана), 7.11-7.08 (м, 1H, пиррола), 6.91 (д, J = 3.4 Гц, 1H, пиррола), 6.59-6.58 (м, 1H, пиррола), 6.36 (с, 1H, =CH), 6.28-6.25 (м, 1H, фурана);

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 168.8 (CO), 156.3, 153.3, 144.2, 128.0, 121.3, 113.2, 112.1, 112.0, 110.1, 93.8, 79.2 (2C), 46.2.

(Z)-2-(3-Гидрокси-3-фенил-1-(1H-пиррол-2-ил)аллилиден)малононитрил (**10б**)



Желтые кристаллы, 75% (196 мг) выход;

Температура плавления: 175-177°C;

Найдено: С, 73.71; Н, 4.42; N, 16.2% C₁₆H₁₁N₃O

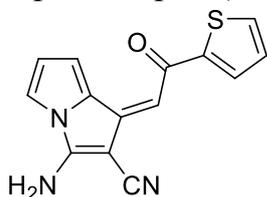
Вычислено: С, 73.55; Н, 4.24; N, 16.08%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3300, 2216, 1630, 1540, 1500, 1467, 1362, 1325, 1052, 994, 910, 780, 699, 642;

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12.08 (уш. с, 1H, OH), 8.36 (уш. с, 1H, NH), 8.00-7.98 (м, 2H, Ph), 7.59-7.57 (м, 3H, Ph), 7.51-7.50 (м, 1H, пиррола), 7.44-7.42 (м, 1H, пиррола), 7.31 (с, 1H, =CH), 6.46-6.45 (м, 1H, пиррола);

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 158.40, 156.06, 144.84, 131.55, 130.55, 128.98 (2C), 126.42, 125.76 (2C), 125.03, 117.55, 116.19, 111.97, 97.59, 85.58.

(Z)-3-Амино-1-(2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этилиден)-1H-пирролизин-2-карбонитрил (**11a**)



Красные кристаллы, 55% (147 мг) выход;

Температура плавления: 283-285°C;

Найдено: С, 63.05; Н, 3.55; N, 15.91; S, 11.86% C₁₄H₉N₃OS

Вычислено: С, 62.91; Н, 3.39; N, 15.72; S, 11.99%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3323, 3153, 2204, 2173, 1629, 1590, 1556, 1509, 1449, 1416, 1382, 1339, 1250, 1152, 1059, 998, 959, 877, 857, 813, 775, 738, 715, 600, 534;

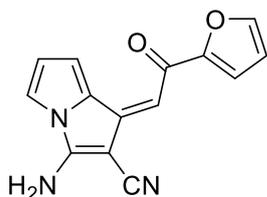
ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9.15 (с, 2H, NH₂), 7.91-7.90 (м, 1H, тиофена), 7.88-7.86 (м, 1H, тиофена), 7.53-7.51 (м, 1H, пиррола), 7.45-7.44 (м, 1H, пиррола), 7.25-7.22 (м, 1H, тиофена), 6.56 (с, 1H, =CH), 6.48-6.45 (м, 1H, пиррола);

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆): δ 179.13, 154.98, 146.91, 141.97, 133.34, 131.47, 130.44, 128.74, 118.23, 117.19, 116.67, 115.57, 104.29, 67.14.

3.5.2. Синтез аминопирролизинкарбонитрилов (**11б,в**)

Триэтиламин (101 мг, 1 ммоль) добавляли к раствору аддукта **10a** (251 мг, 1 ммоль) или **10б** (261 мг, 1 ммоль) в EtOH (40 мл) и кипятили в течение 30 минут. После завершения реакции выпавший осадок отфильтровали на фильтре Шотта и промывали водой, диэтиловым эфиром, далее сушили в вакууме.

(Z)-3-Амино-1-(2-(фуран-2-ил)-2-оксоэтилиден)-1H-пирролизин-2-карбонитрил (**11б**)



Оранжевые кристаллы, 84% (211 мг) выход;

Температура плавления: 206-208°C;

Найдено: С, 67.12; Н, 3.8; N, 16.91% C₁₄H₉N₃O₂

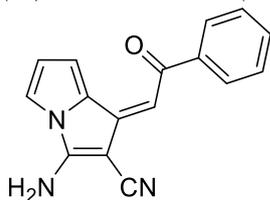
Вычислено: С, 66.93; Н, 3.61; N, 16.73%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3134, 2205, 1687, 1622, 1557, 1540, 1492, 1466, 1398, 1260, 1235, 1206, 1114, 1087, 1067, 1039, 1017, 968, 886, 811, 722, 669;

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9.15 (с, 2H, NH₂), 7.97-7.94 (м, 1H, фурана), 7.53-7.51 (м, 1H, пиррола), 7.47-7.44 (м, 1H, фурана), 6.33-6.31 (м, 1H, фурана), 6.72-6.69 (м, 1H, пиррола), 6.57 (с, 1H, =CH), 6.48-6.45 (м, 1H, пиррола);

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆): δ 175.21, 154.94, 154.16, 146.44, 142.00, 131.48, 118.26, 117.10, 116.67, 115.60, 115.45, 112.65, 104.06, 67.20.

(Z)-3-Амино-1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-1H-пирролизин-2-карбонитрил (**11в**)



Коричневые кристаллы, 80% (209 мг) выход;

Температура плавления: 158-160°C;

Найдено: С, 73.73; Н, 4.38; N, 16.27% C₁₆H₁₁N₃O

Вычислено: С, 73.55; Н, 4.24; N, 16.08%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3314, 2206, 1638, 1591, 1512, 1443, 1398, 1366, 1282, 1180, 1147, 1057, 966, 872, 823, 757, 698, 608, 531;

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9.15 (с, 2H, NH₂), 7.97-7.95 (м, 2H, пиррола), 7.61-7.53 (м, 5H, Ph), 6.68 (с, 1H, =CH), 6.49-6.46 (м, 1H, пиррола);

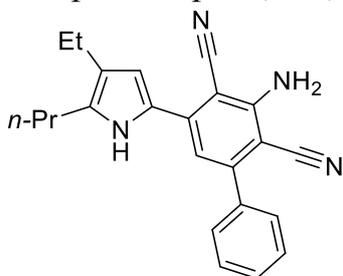
ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆): δ 186.37, 154.92, 142.34, 139.46, 131.90, 131.56, 128.69 (2C), 127.45 (2C), 118.27, 117.12, 116.65, 115.67, 104.51, 67.38.

3.5.3. Синтез пиррол-дицианоанилиновых ансамблей (12а-м)

Суспензию малонитрила **9** (132 мг, 2 ммоль) и КОН (112 мг, 2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 20-25°C в течение 30 минут, затем охлаждали до 0°C и добавляли порциями в течение 10 минут раствор 2-ацилэтинилпиррола **3** (1 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Перемешивание продолжали при 0°C в течение 2 часов, затем реакционную смесь разбавляли водой

(40 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (4 x 10 мл). Объединенные эфирные экстракты промывали водой и сушили над CaCl₂. Остаток после удаления растворителя хроматографировали на колонке (Al₂O₃, *n*-гексан: диэтиловый эфир, 1 : 1) и выделяли продукты **5a-l**.

3-Амино-5-(4-этил-5-пропил-1H-пиррол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2,4-дикарбонитрил (12a)



Желтые кристаллы, 75% (266 мг) выход;

Температура плавления: 118-120°C;

Найдено: С, 78.14; Н, 6.40; N, 15.91%, C₂₃H₂₂N₄

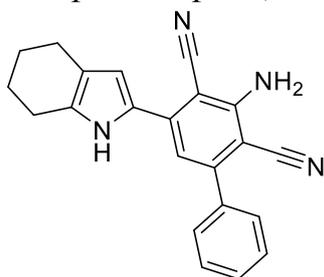
Вычислено: С, 77.94; Н, 6.26; N, 15.81%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3473, 3357, 3239, 2962, 2928, 2871, 2208, 2156, 1959, 1633, 1587, 1571, 1541, 1490, 1459, 1329, 1274, 1208, 1176, 1139, 1075, 1041, 1018, 908, 858, 820, 772, 731, 700, 649, 503;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.91 (с, 1H, NH), 7.56-7.53 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.49-7.47 (м, 3H, м, *n*-H Ph), 6.92 (с, 1H, CN-Ph), 6.85 (д, *J* = 2.8 Гц, 1H, H3 пиррола), 5.27 (с, 2H, NH₂), 2.63-2.57 (м, 2H, CH₂), 2.45 (к, *J* = 7.6 Гц, 2H, CH₂), 1.71-1.62 (м, 2H, CH₂, CH₂), 1.19 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H, CH₃), 0.99 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц CDCl₃): 154.0, 149.7, 139.3, 138.0, 134.6, 129.6, 128.9 (2C), 128.4 (2C), 125.2, 125.0, 118.2, 116.7, 115.5, 113.7, 91.3, 88.0, 28.2, 23.0, 18.9, 15.6, 14.0.

3-Амино-5-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2,4-дикарбонитрил (12б)



Желтые кристаллы, 72% (244 мг) выход;

Температура плавления: 175-177°C;

Найдено: С, 78.16; Н, 5.55; N, 16.56%, C₂₂H₁₈N₄

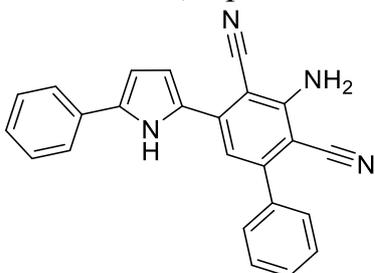
Вычислено: С, 78.08; Н, 5.36; N, 16.56%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3468, 3348, 3241, 2924, 2852, 2361, 2209, 1637, 1570, 1544, 1489, 1460, 1362, 1270, 1205, 1144, 1126, 1012, 931, 897, 851, 805, 771, 699, 637, 505;

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11.21 (с, 1H, NH), 7.63-7.60 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.54-7.51 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 7.01 (с, 1H, Ph-CN), 6.91-6.90 (м, 1H, пиррола), 6.47 (с, 2H, NH₂), 2.61-2.57 (м, 2H, CH₂-7), 2.50-2.46 (м, 2H, CH₂-4), 1.78-1.74 (м, 2H CH₂-5), 1.71-1.64 (м, 2H, CH₂-6);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 154.8, 149.1, 139.5, 138.0, 133.0, 129.2, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 124.9, 119.0, 117.4, 116.6, 114.0, 111.2, 90.0, 87.9, 23.2, 22.7, 22.4, 22.4.

3-Амино-5-(5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2,4-дикарбонитрил (12в)



Желтые кристаллы, 84% (303 мг) выход;

Температура плавления: 82-84°C;

Найдено: С, 80.08; Н, 4.52; N, 15.63%, C₂₄H₁₆N₄

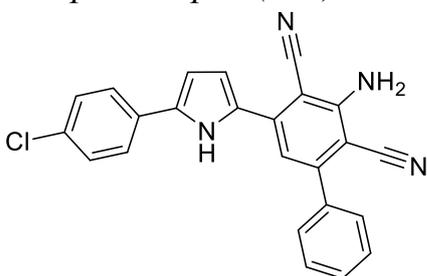
Вычислено: С, 79.98; Н, 4.47; N, 15.55%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3456, 3357, 3242, 3061, 2923, 2852, 2361, 2253, 2211, 1634, 1577, 1546, 1476, 1460, 1424, 1385, 1298, 1262, 1216, 1077, 1058, 856, 758, 700, 497;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃): 9.49 (с, 1H, NH), 7.59-7.56 (м, 4H, *o,m*-Ph), 7.50-7.49 (м, 3H, *o,n*-H Ph), 7.44-7.40 (м, 2H, *m*-Ph), 7.32-7.28 (м, 1H, *n*-H Ph), 7.04-7.03 (м, 1H, H-3 пиррола), 7.02 (с, 1H, CN-Ph), 6.66-6.64 (м, 1H, H-4 пиррола), 5.31 (с, 2H, NH₂);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl₃): δ 153.9, 150.0, 138.9, 137.8, 136.9, 131.3, 129.8, 129.3 (2C), 129.0 (2C), 128.4 (2C), 128.3, 127.8, 124.5 (2C), 118.2, 116.4, 116.1, 115.1, 108.8, 92.4, 88.7.

3-Амино-5-(5-(4-хлорфенил)-1H-пиррол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2,4-дикарбонитрил (12г)



Желтые кристаллы, 80% (316 мг) выход;

Температура плавления: 236-238°C;

Найдено: С, 73.20; Н, 3.84; N, 14.19%, C₂₄H₁₅ClN₄

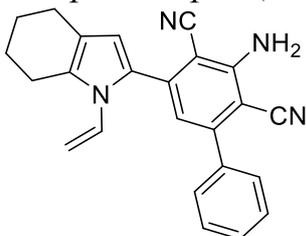
Вычислено: С, 73.00; Н, 3.83; Cl, 8.98; N, 14.19%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3464, 3446, 3353, 3240, 2214, 1645, 1584, 1574, 1541, 1472, 1450, 1368, 1309, 1293, 1256, 1245, 1216, 1098, 1077, 1054, 1011, 933, 819, 767, 751, 696, 639, 607, 529;

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11.64 (с, 1H, NH), 7.82-7.80 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.67-7.65 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.58-7.53 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 7.47-7.44 (м, 2H, *m*-Ph), 7.23 (с, 1H, CN-Ph), 7.11-7.10 (м, 1H, H-3, пиррола), 6.78-6.77 (м, 1H, H-4, пиррола), 6.63 (с, 2H, NH $_2$);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6): δ 154.6, 149.4, 139.1, 137.8, 134.7, 131.3, 130.4, 129.3, 128.9, 128.6 (2C), 128.6 (2C), 128.5 (2C), 126.4 (2C), 117.0, 116.3, 115.6, 113.7, 108.9, 91.8, 89.7.

3-Амино-5-(1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2,4-дикарбонитрил (12d)



Желтые кристаллы, 88% (321 мг) выход;

Температура плавления: 182-184°C;

Найдено: С, 79.21; Н, 5.71; N, 15.55%, $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4$

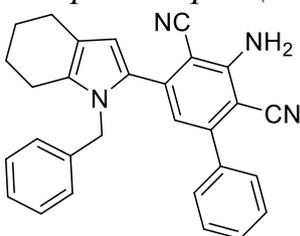
Вычислено: С, 79.10; Н, 5.53; N, 15.37%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3471, 3356, 3240, 2927, 2853, 2214, 2161, 1640, 1585, 1572, 1550, 1498, 1463, 1419, 1380, 1289, 1143, 1076, 1032, 959, 909, 733, 700, 633, 496;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.55-7.52 (м, 2H, Ph), 7.50-7.45 (м, 3H, Ph), 6.82 (с, 1H, CN-Ph), 6.73 (дд, $J = 15.9, 8.9$ Гц, 1H, H $_x$), 6.51 (с, 1H, пиррола), 5.31 (уш. с, 2H, NH $_2$), 4.95 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H $_b$), 4.88 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H, 1H $_a$), 2.68-2.65 (м, 2H, CH $_2$ -7), 2.56-2.53 (м, 2H, CH $_2$ -4), 1.88-1.83 (м, 2H, CH $_2$ -5), 1.79-1.73 (м, 2H, CH $_2$ -6);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ 153.5, 149.1, 141.2, 137.7, 133.7, 130.9, 129.7, 129.0 (2C), 128.5 (2C), 128.4, 120.5, 120.4, 116.6, 116.4, 114.8, 107.1, 94.2, 93.3, 23.9, 23.3, 23.2, 23.1.

3-Амино-5-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2,4-дикарбонитрил (12e)



Желтые кристаллы, 81% (347 мг) выход;

Температура плавления: 137-139°C;

Найдено: С, 81.41; Н, 5.81; N, 13.24% $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4$

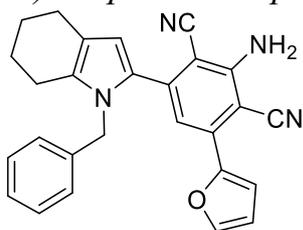
Вычислено: С, 81.28; Н, 5.65; N, 13.07%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3467, 3354, 3239, 3061, 3031, 2928, 2850, 2214, 1632, 1568, 1552, 1496, 1457, 1382, 1287, 1118, 1029, 910, 805, 731, 700, 649, 495;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.43-7.28 (м, 7H, Ph), 7.23-7.19 (м, 1H, Ph), 6.87-6.85 (м, 2H, Ph), 6.62 (с, 1H, CN-Ph), 6.51 (с, 1H, пиррола), 5.29 (с, 2H, NH_2), 5.11 (с, 2H, CH_2 -Ph), 2.61-2.58 (м, 2H, CH_2 -7), 2.45-2.43 (м, 2H, CH_2 -4), 1.83-1.73 (м, 4H, CH_2 -5,6);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ 153.61, 149.05, 141.26, 138.47, 137.40, 134.16, 129.55, 128.97 (2C), 128.81 (2C), 128.61, 128.32 (2C), 127.33, 125.55 (2C), 119.58, 119.51, 116.56, 116.40, 112.82, 94.59, 93.13, 48.01, 23.53, 23.16, 23.10, 22.48.

2-Амино-4-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-6-(фурана-2-ил)изофталонитрил (**12ж**)



Желтые кристаллы, 84% (352 мг) выход;

Температура плавления: 215-217°C;

Найдено: С, 77.6; Н, 5.45; N, 13.58% $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$

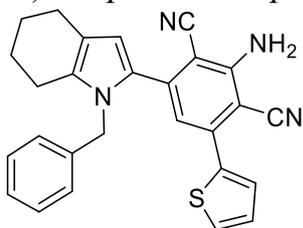
Вычислено: С, 77.49; Н, 5.30; N, 13.39%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3356, 2923, 2852, 2212, 1723, 1634, 1587, 1558, 1493, 1380, 1294, 1029, 731;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.41-7.40 (м, 1H, фурана), 7.33-7.29 (м, 2H, Ph), 7.25-7.23 (м, 1H, фурана), 7.02-7.01 (м, 1H, Ph), 7.00 (с, 1H, CN-Ph), 6.90-6.88 (м, 2H, Ph), 6.53 (с, 1H, пиррола), 6.47 (дд, $J = 3.5, 1.7$ Гц, 1H, фурана), 5.26 (с, 2H, NH_2), 5.12 (с, 2H, CH_2 -Ph), 2.60 (м, 2H, CH_2 -7), 2.46 (м, 2H, CH_2 -4), 1.73 (м, 4H, CH_2 -5,6);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ 153.84, 149.30, 144.36, 141.16, 138.55, 135.85, 134.27, 129.01 (2C), 128.55, 127.29, 125.68 (2C), 119.59, 116.73 (2C), 115.10, 112.84, 112.57, 112.50, 93.67, 88.15, 48.03, 23.58, 23.21, 23.15, 22.54.

2-Амино-4-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-6-(тиофен-2-ил)изофталонитрил (**12з**)



Желтые кристаллы, 79% (343 мг) выход;

Температура плавления: 197-199°C;

Найдено: С, 74.79; Н, 5.27; N, 13.03; S, 7.27% $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}$

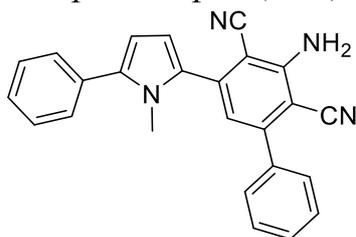
Вычислено: С, 74.63; Н, 5.10; N, 12.89; S, 7.38%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3467, 3354, 3239, 2927, 2851, 2211, 2157, 1632, 1566, 1494, 1463, 1437, 1381, 1357, 1289, 1144, 1112, 909, 844, 806, 728;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.51-7.45 (м, 1H, тиофена), 7.38-7.37 (м, 1H, тиофена), 7.32-7.21 (м, 3H, Ph, тиофена), 7.08-7.05 (м, 1H, Ph), 6.90-6.88 (м, 2H, Ph), 6.77 (с, 1H, CN-Ph), 6.53 (с, 1H, пиррола), 5.29 (с, 2H, NH_2), 5.11 (с, 2H, CH_2 -Ph), 2.61-2.58 (м, 2H, CH_2 -7), 2.45-2.42 (м, 2H, CH_2 -4), 1.83-1.73 (м, 4H, CH_2 -5,6);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ 153.96, 141.23, 140.83, 139.01, 138.36, 134.33, 129.07 (2C), 128.57, 128.54, 128.36, 128.19, 127.38, 125.63 (2C), 119.65, 118.34, 116.72, 116.58, 112.92, 94.16, 91.21, 48.01, 23.54, 23.16, 23.12, 22.51.

3-Амино-5-(1-метил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2,4-дикарбонитрил (12u)



Желтые кристаллы, 87% (326 мг) выход;

Температура плавления: 228-230°C;

Найдено: С, 80.33; Н, 5.01; N, 15.08% $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_4$

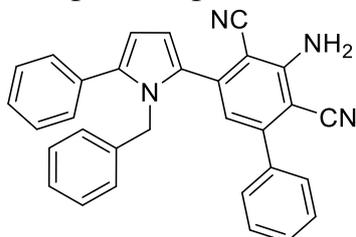
Вычислено: С, 80.19; Н, 4.85; N, 14.96%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3357, 2923, 2854, 2214, 1634, 1576, 1549, 1460, 1285, 758, 728, 700;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.60-7.58 (м, 2H, Ph), 7.54-7.42 (м, 7H, Ph), 7.38-7.34 (м, 1H, Ph), 6.88 (с, 1H, CN-Ph), 6.69 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, пиррола), 6.38 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, пиррола), 5.39 (с, 2H, NH_2), 3.62 (с, 3H, CH_3);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ 153.49, 149.70, 141.06, 140.45, 137.58, 132.63, 131.94, 129.84, 129.15 (2C), 129.07 (2C), 128.71 (2C), 128.50 (2C), 127.80, 120.07, 116.61, 116.28, 113.60, 109.88, 94.81, 93.96, 34.88.

3-Амино-5-(1-бензил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2,4-дикарбонитрил (12к)



Желтые кристаллы, 82% (369 мг) выход;

Температура плавления: 150-152°C;

Найдено: С, 82.82; Н, 5.02; N, 12.57% $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_4$

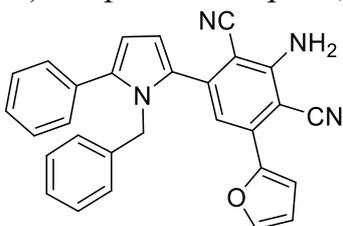
Вычислено: С, 82.64; Н, 4.92; N, 12.44%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3464, 3356, 3062, 3031, 2928, 2216, 1721, 1630, 1580, 1550, 1500, 1456, 1389, 1352, 1286, 1181, 1075, 1032, 910, 760, 732, 701;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.47-7.45 (м, 3H, Ph), 7.42-7.33 (м, 7H, Ph), 7.14-7.12 (м, 3H, Ph), 6.77 (с, 1H, CN-Ph), 6.67 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, пиррола), 6.63-6.61 (м, 2H, Ph), 6.44 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, пиррола), 5.30 (с, 2H, NH_2), 5.24 (с, 2H, CH_2 -Ph);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ 153.23, 149.50, 141.48, 140.54, 138.47, 137.41, 132.82, 131.70, 129.74, 129.33 (2C), 128.96 (2C), 128.87, 128.67 (2C), 128.62 (2C), 128.41 (2C), 127.88, 127.34, 125.95 (2C), 120.20, 116.15, 114.25, 110.73, 95.60, 94.12, 49.83.

2-Амино-4-(1-бензил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-6-(фурана-2-ил)изофталонитрил (12л)



Желтые кристаллы, 85% (374 мг) выход;

Температура плавления: 176-178°C;

Найдено: С, 79.24; Н, 4.75; N, 12.86; %; $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$

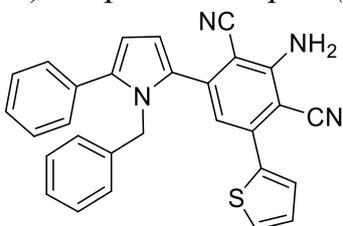
Вычислено: С, 79.07; Н, 4.58; N, 12.72%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3357, 2922, 2853, 2213, 1633, 1586, 1554, 1479, 1454, 1294, 1029, 910, 755, 732, 701;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.56-7.54 (м, 1H, фурана), 7.44-7.32 (м, 5H, Ph), 7.27-7.26 (м, 1H, Ph), 7.21 (с, 1H, CN-Ph), 7.14-7.10 (м, 3H, Ph, фурана), 6.70 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, пиррола), 6.64-6.62 (м, 2H, Ph), 6.57 (дд, $J = 3.4, 1.6$ Гц, 1H, фурана), 6.45 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, пиррола), 5.30-5.23 (м, 4H, NH_2 , CH_2 -Ph);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ 153.53, 149.16, 144.56, 141.44, 140.49, 138.45, 136.12, 132.87, 131.65, 129.37 (2C), 128.65 (2C), 128.61 (2C), 127.88, 127.27, 125.96 (2C), 116.55, 116.21, 115.72, 114.31, 112.88, 112.76, 110.76, 94.73, 88.95, 49.74.

2-Амино-4-(1-бензил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-6-(тиофен-2-ил)изофталонитрил (12м)



Желтые кристаллы, 88% (402 мг).

Температура плавления: 203-205°C;

Найдено: С, 76.45; Н, 4.62; N, 12.4; S, 6.84% $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$

Вычислено: С, 76.29; Н, 4.42; N, 12.27; S, 7.02%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3355, 2921, 2852, 2213, 1721, 1632, 1576, 1546, 1458, 1425, 1288, 1254, 910, 845, 759, 731, 702;

Экспериментальная часть – Реакции ацилэтинилпирролов с малононитрилом

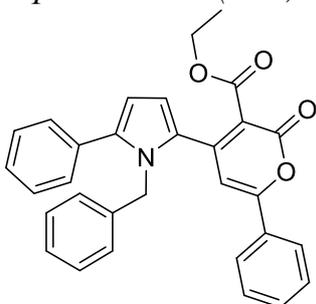
ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.63-7.58 (м, 1H, тиофена), 7.50-7.47 (м, 1H, тиофена), 7.41-7.32 (м, 5H, Ph), 7.18-7.12 (м, 4H, Ph, тиофена), 6.91 (с, 1H, CN-Ph), 6.67-6.65 (м, 1H, пиррола), 6.62-6.61 (м, 2H, Ph), 6.43-6.41 (м, 1H, пиррола), 5.28 (с, 2H, NH_2), 5.24 (с, 2H, CH_2 -Ph);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ 153.58, 141.53, 141.20, 140.58, 138.82, 138.35, 132.80, 131.38, 129.38 (2C), 128.74 (2C), 128.66 (4C), 128.54, 127.92, 127.39, 125.97 (2C), 119.26, 116.48, 116.10, 114.33, 110.75, 95.28, 92.24, 49.79.

3.6. Синтез пирролилпирионов (14а-ф)

Суспензию диэтилмалоната **13а** (240 мг, 1.5 ммоль) или этилацетоацетата **13б** (195 мг, 1.5 ммоль) или этилцианоацетата **13в** (169 мг, 1.5 ммоль) и КОН (84 мг, 1.5 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 20-25°C в течение 30 минут, затем добавляли по каплям в течение 10 минут раствор ацилэтинилпиррола **3** (1 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 2 часов, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (4 x 10 мл) [в случае NH-незамещенных ацилэтинилпирролов **3ж** и **3к**, реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и 10% водным раствором HCl (10 мл), затем экстрагировали диэтиловым эфиром (4 x 10 мл)]. Эфирные экстракты промывали водой и сушили над CaCl₂. Остаток после удаления растворителя фракционировали колоночной хроматографией (SiO₂, *n*-гексан: диэтиловый эфир, 10 : 1) для удаления непрореагировавшего метиленоактивного эфира **13а-в**), затем (*n*-гексан: диэтиловый эфир, 1 : 1) для выделения пирролпирионовых ансамблей **14а-ф**.

Этил 4-(1-бензил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксо-6-фенил-2H-пиран-3-карбоксилат (14а)



Желтый порошок, 86% (409 мг) выход;

Температура плавления: 63-65°C;

Найдено: С, 78.07; Н, 5.41; N, 3.31% C₃₁H₂₅NO₄

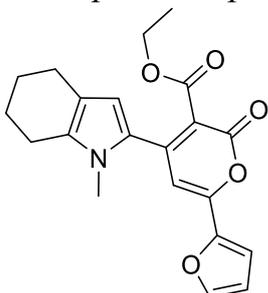
Вычислено: С, 78.30; Н, 5.30; N, 2.95%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 3063, 3032, 2981, 2929, 1733, 1705, 1622, 1535, 1459, 1352, 1259, 1185, 1126, 1023, 912, 763, 732, 969;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 7.57-7.55 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.47-7.32 (м, 2H, *o*-H Ph, 4H, *m*-H Ph, 2H, *n*-H Ph), 7.22-7.19 (м, 2H, *m*-H Ph, 1H, *n*-H Ph), 6.83-6.81 (м, 2H, *o*-H Ph), 6.60-6.59 (м, 2H, пиррол, пирион), 6.38 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H, пиррол), 5.26 (с, 2H, NCH₂), 4.29 (к, *J* = 7.1 Гц, 2H, OCH₂), 1.23 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): 165.4, 159.9, 159.5, 146.3, 141.4, 138.3, 132.5, 131.4, 130.9, 130.2, 129.2 (2C), 129.0 (2C), 128.8 (2C), 128.7 (2C), 128.2, 127.5, 126.3 (2C), 125.9 (2C), 116.0, 114.8, 111.2, 103.0, 61.9, 49.8, 14.1.

Этил 6-(фуран-2-ил)-4-(1-Метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-2-оксо-2H-пиран-3-карбоксилат (14б)



Желтый порошок, 80% (294 мг) выход;

Температура плавления: 124-126°C;

Найдено: С, 68.37; Н, 5.80; N, 3.97% C₂₁H₂₁NO₅

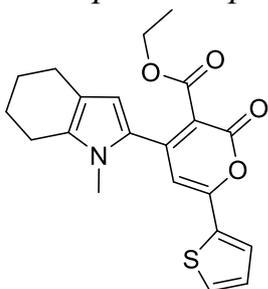
Вычислено: С, 68.65; Н, 5.76; N, 3.81%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 3126, 2929, 2854, 2350, 2252, 1734, 1711, 1633, 1519, 1375, 1266, 1109, 1022, 734;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 7.52-7.51 (м, 1H, H-5, фуран), 7.06-7.05 (м, 1H, H-3, фуран), 6.62 (с, 1H, пирон), 6.55 (дд, J = 1.8, 3.5 Гц, 1H, H-4, фуран), 6.29 (с, 1H, пиррол), 4.26 (к, J = 7.1 Гц, 2H, OCH₂), 3.47 (с, 3H, NCH₃), 2.57-2.54 (м, 2H, CH₂-7), 2.49-2.46 (м, 2H, CH₂-4), 1.88-1.82 (м, 2H, CH₂-6), 1.75-1.69 (м, 2H, CH₂-5), 1.22 (т, J = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): 165.9, 159.1, 151.4, 146.5, 146.4, 145.4, 136.4, 127.2, 119.9, 113.5, 113.0, 112.8, 112.1, 101.5, 61.7, 32.1, 23.4, 23.0 (2C), 22.6, 14.1.

Этил 4-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-2-оксо-6-(тиофен-2-ил)-2H-пиран-3-карбоксилат (14в):



Желтый порошок, 83% (318 мг) выход;

Температура плавления: 175-177°C;

Найдено: С, 65.64; Н, 5.62; N, 3.72; S, 8.41% C₂₁H₂₁NO₄S

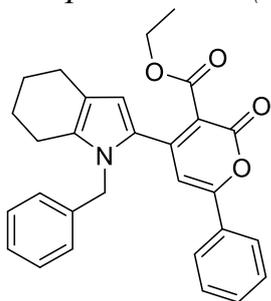
Вычислено: С, 65.78; Н, 5.52; N, 3.65; S, 8.36%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 2931, 2851, 1730, 1613, 1520, 1483, 1373, 1253, 1109, 1028, 912, 847, 730, 649;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 7.65 (дд, J = 1.2, 3.8 Гц, 1H, H-5, тиофен), 7.48 (дд, J = 1.2, 5.0 Гц, 1H, H-3, тиофен), 7.12 (дд, J = 3.8, 5.0 Гц, 1H, H-4, тиофен), 6.52 (с, 1H, пирон), 6.29 (с, 1H, пиррол), 4.26 (к, J = 7.1 Гц, 2H, OCH₂), 3.45 (с, 3H, NCH₃), 2.58-2.55 (м, 2H, CH₂-7), 2.50-2.47 (м, 2H, CH₂-4), 1.89-1.83 (м, 2H, CH₂-6), 1.76-1.70 (м, 2H, CH₂-5), 1.22 (т, J = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): 165.7, 159.1, 155.3, 146.7, 136.1, 134.9, 129.7, 128.6, 128.3, 127.21, 119.8, 113.1, 112.2, 102.4, 61.6, 32.0, 23.4, 23.0, 22.9, 22.6, 14.0.

Этил 4-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-2-оксо-6-фенил-2H-пиран-3-карбоксилат (14г)



Желтый порошок, 87% (395 мг) выход;

Температура плавления: 173-175°C;

Найдено: С, 76.67; Н, 6.15; N, 2.96% $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_4$

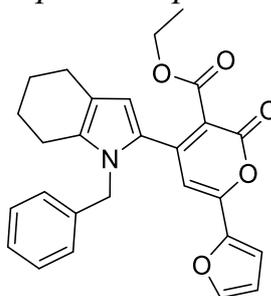
Вычислено: С, 76.80; Н, 6.00; N, 3.09%;

ИК (cm^{-1}) (пленка): 2927, 2864, 2366, 1728, 1258, 1111, 913, 744;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 7.40-7.29 (м, 8H, *o*-H Ph, *m*-H Ph), 7.03-7.01 (м, 2H, *n*-H Ph), 6.53 (с, 1H, пирон), 6.38 (с, 1H, пиррол), 5.15 (с, 2H, NCH_2), 4.32 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2), 2.54-2.51 (м, 2H, CH_2 -7), 2.46-2.43 (м, 2H, CH_2 -4), 1.83-1.78 (м, 2H, CH_2 -6), 1.75-1.72 (м, 2H, CH_2 -5), 1.27 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): 166.0, 159.9, 159.24, 145.5, 138.1, 136.0, 131.1, 130.9, 129.2 (2C), 128.9 (2C), 127.6, 127.1, 125.8 (2C), 125.7, 120.3, 113.9 (2C), 102.6, 61.8, 48.3, 23.4, 23.0 (2C), 22.5, 14.1.

Этил 4-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-6-(фуран-2-ил)-2-оксо-2H-пиран-3-карбоксилат (14д)



Желтый порошок, 85% (377 мг) выход;

Температура плавления: 160-162°C;

Найдено: С, 72.98; Н, 5.47; N, 3.38% $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_5$

Вычислено: С, 73.12; Н, 5.68; N, 3.16%;

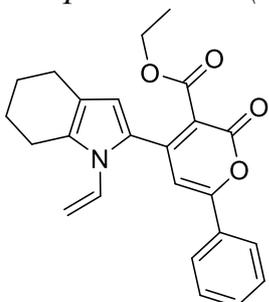
ИК (cm^{-1}) (пленка): 2928, 2852, 1734, 1711, 1631, 1520, 1495, 1383, 1266, 1109, 1026, 912, 742;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 7.42-7.41 (м, 1H, H-5, фуран), 7.30-7.22 (м, 3H, *o,n*-H Ph), 6.96-6.95 (м, 1H, H-4, фуран), 6.92-6.90 (м, 2H, *m*-H Ph), 6.52 (с, 1H, пирон), 6.50 (дд, $J = 1.5, 3.5$ Гц, 1H, H-3, фуран), 6.36 (с, 1H, пиррол), 5.13 (с, 2H, NCH_2), 4.28 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2), 2.51-2.48 (м, 2H, CH_2 -7), 2.41-2.38 (м, 2H, CH_2 -4),

1.80-1.73, (м, 2H, CH₂-6), 1.71-1.64 (м, 2H, CH₂-5), 1.24 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): 165.9, 159.1, 151.4, 146.2, 146.0, 145.3, 137.8, 136.2, 128.9 (2C), 127.5, 127.3, 126.0 (2C), 120.5, 114.1, 113.2, 112.9, 112.7, 101.1, 61.8, 48.4, 23.4, 23.1, 23.0, 22.6, 14.1.

Этил 2-оксо-6-фенил-4-(1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-2H-пиран-3-карбоксилат (14е)



Желтый порошок, 84% (329 мг) выход;

Температура плавления: 84-86°C;

Найдено: С, 73.86; Н, 5.90; N, 3.78% C₂₄H₂₃NO₄

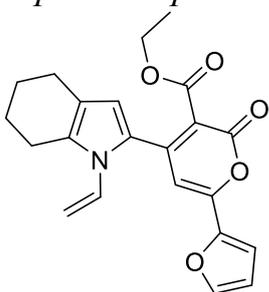
Вычислено: С, 74.02; Н, 5.95; N, 3.60.

ИК (см⁻¹) (пленка): 2933, 2852, 1732, 1713, 1626, 1533, 1493, 1258, 1116, 1026, 731;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 7.80-7.77 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.46-7.43 (м, 2H, *m*-H Ph, 1H, *n*-H Ph), 6.76 (дд, $J = 8.8, 15.7$ Гц, 1H, H_x), 6.69 (с, 1H, пирон), 6.38 (с, 1H, пиррол), 5.02 (д, $J = 8.8$, Hz 1H, H_a), 5.01 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H, H_b), 4.28 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂), 2.64-2.61 (м, 2H, CH₂-7), 2.49-2.46 (м, 2H, CH₂-4), 1.86-1.80 (м, 2H, CH₂-6), 1.75-1.71 (м, 2H, CH₂-5), 1.24 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): 165.7, 159.8, 159.1, 146.4, 135.1, 131.2, 131.1, 130.1 (2C), 129.0 (2C), 125.9, 125.8, 120.9, 115.9, 113.5, 108.2, 103.7, 61.7, 23.5, 23.0, 22.9, 22.8, 14.0.

Этил 6-(фуран-2-ил)-2-оксо-4-(1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-2H-пиран-3-карбоксилат (14ж)



Желтый порошок, 80% (304 мг) выход;

Температура плавления: 73-75°C;

Найдено: С, 69.44; Н, 5.40; N, 3.52% C₂₂H₂₁NO₅

Вычислено: С, 69.65; Н, 5.58; N, 3.69%;

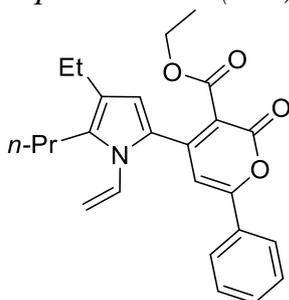
ИК (см⁻¹) (пленка): 2932, 2852, 1728, 1715, 1636, 1524, 1496, 1383, 1110, 1021, 735;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 7.51-7.50 (м, 1H, H-5, фуран), 7.03 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, H-3, фуран), 6.74 (дд, $J = 8.7, 15.7$ Гц, 1H, H_x), 6.60 (с, 1H, пирон), 6.54 (дд, $J = 1.8$,

3.5 Гц, 1H, H-4, фуран), 6.36 (с, 1H, пиррол), 5.03 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H_a), 4.98 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H, H_b), 4.26 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂), 2.64-2.61 (м, 2H, CH₂-7), 2.49-2.46 (м, 2H, CH₂-4), 1.86-1.80 (м, 2H, CH₂-6), 1.75-1.70 (м, 2H, CH₂-5), 1.23 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): 165.6, 159.0, 151.1, 146.7, 146.4, 145.3, 135.2, 130.1, 126.0, 120.9, 116.0, 112.9, 112.8, 112.7, 108.4, 101.9, 61.8, 23.6, 23.1, 23.06, 22.9, 14.0.

Этил 4-(4-этил-5-пропил-1-винил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксо-6-фенил-2H-пиран-3-карбоксилат (**14з**)



Желтое масло, 86% (349 мг) выход;

Найдено: С, 73.84; Н, 6.87; N, 3.58% C₂₅H₂₇NO₄

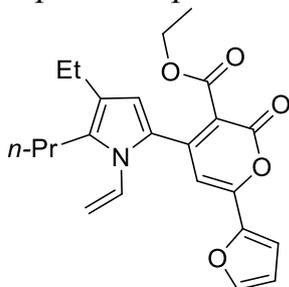
Вычислено: С, 74.05; Н, 6.71; N, 3.45%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 2962, 2928, 1733, 1717, 1627, 1534, 1495, 1394, 1258, 1120, 1030, 771, 690;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 7.81-7.79 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.45-7.44 (м, 2H, *m*-H Ph, 1H, *n*-H Ph), 6.85 (дд, $J = 8.5, 15.5$ Гц, 1H, H_x), 6.62 (с, 1H, пирон), 6.42 (с, 1H, пиррол), 5.10 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, H_a), 5.01 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H, H_b), 4.26 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂), 2.62-2.58 (м, 2H, CH₂), 2.40 (к, $J = 7.6$ Гц, 2H, CH₂), 1.62-1.53 (м, 2H, CH₂-2), 1.20 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃), 1.15 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H, CH₃), 0.97 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): 165.7, 159.9, 159.0, 147.2, 135.9, 131.2, 131.1, 130.3, 129.0 (2C), 125.9 (2C), 125.6, 125.1, 116.4, 113.7, 111.2, 104.0, 61.6, 26.7, 23.0, 18.9, 15.4, 14.0, 14.0.

Этил 4-(4-этил-5-пропил-1-винил-1H-пиррол-2-ил)-6-(фуран-2-ил)-2-оксо-2H-пиран-3-карбоксилат (**14и**)



Желтое масло, 87% (344 мг) выход;

Найдено: С, 69.68; Н, 6.25; N, 3.32% C₂₃H₂₅NO₅

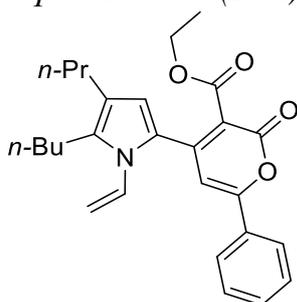
Вычислено: С, 69.86; Н, 6.37; N, 3.54%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 2964, 2932, 1737, 1717, 1635, 1524, 1112, 1022, 747;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 7.49-7.46 (м, 1H, H-5 фуран), 6.99-6.96 (м, 1H, H-3 фуран), 6.80 (дд, $J = 8.4, 15.5$ Гц, 1H, H_x), 6.54-6.45 (м, 2H, пирон, H-4, фуран), 6.37 (с, 1H пиррол), 5.07 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, H_a), 4.96 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H, H_b), 4.23-4.17 (м, 2H, OCH_2), 2.57-2.53 (м, 2H, CH_2), 2.38-2.33 (м, 2H, CH_2), 1.55-1.50 (м, 2H, CH_2), 1.17-1.08 (м, 3H, CH_3 , 3H, OCH_3), 0.94-0.90 (м, 3H, CH_3);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): 165.5, 159.0, 150.7, 147.2, 146.2, 145.2, 135.9, 130.1, 125.5, 124.9, 116.3, 112.7, 112.6 (2C), 111.4, 102.1, 61.5, 26.5, 22.9, 18.8, 15.2, 13.9, 13.8.

Этил 4-(5-бутил-4-пропил-1-винил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксо-6-фенил-2H-пиран-3-карбоксилат (14к)



Желтое масло, 85% (369 мг) выход;

Найдено: С, 74.67; Н, 7.19; N, 3.07% $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_4$

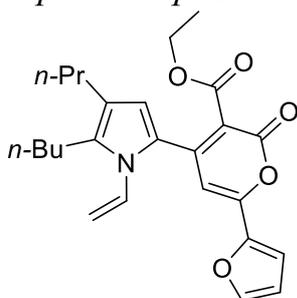
Вычислено: С, 74.80; Н, 7.21; N, 3.23%;

ИК (cm^{-1}) (пленка): 2957, 2931, 2866, 1736, 1714, 1627, 1534, 1494, 1257, 1119, 1029, 769;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 7.81-7.79 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.46-7.45 (м, 2H, *m*-H Ph), 7.44-7.43 (м, 1H, *n*-H Ph), 6.84 (дд, $J = 8.5, 15.5$ Гц, 1H, H_x), 6.61 (с, 1H, пирон), 6.39 (с, 1H, пиррол), 5.10 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, H_a), 5.01 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H, H_b), 4.25 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH_2), 2.62-2.58 (м, 2H, CH_2), 2.35-2.32 (м, 2H, CH_2), 1.56-1.48 (м, 4H, 2 CH_2), 1.43-1.34 (м, 2H, CH_2), 1.20 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH_2CH_3), 0.97-0.92 (м, 6H, 2 CH_3);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): 165.7, 159.9, 159.0, 147.1, 136.5, 131.3, 130.3, 129.0 (2C), 125.9 (2C), 125.6, 123.2, 117.0, 113.8, 111.2, 104.0, 100.1, 61.7, 32.0, 27.9, 24.5, 24.1, 22.7, 14.1, 14.0, 14.0.

Этил 4-(5-бутил-4-пропил-1-винил-1H-пиррол-2-ил)-6-(фуран-2-ил)-2-оксо-2H-пиран-3-карбоксилат (14л)



Желтое масло, 78% (330 мг) выход;

Найдено: С, 70.69; Н, 6.74; N, 3.57% $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5$

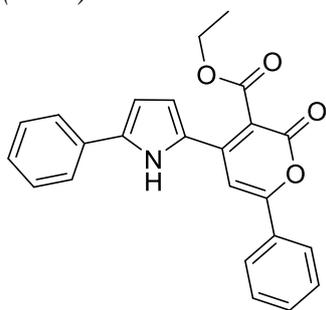
Вычислено: С, 70.90; Н, 6.90; N, 3.31%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 2957, 2931, 2866, 1737, 1635, 1570, 1526, 1497, 1393, 1338, 1269, 1110, 1022, 820, 753;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 7.50 (д, *J* = 1.7 Гц, 1H, H-5, фуран), 7.04 (д, *J* = 3.4 Гц, H-3, фуран), 6.82 (дд, *J* = 8.5, 15.6 Гц, 1H, H_x), 6.54 (дд, *J* = 1.7, 3.4 Гц, 1H, H-4, фуран), 6.52 (с, 1H, пирон), 6.38 (с, 1H, пиррол), 5.10 (д, *J* = 8.5 Гц, 1H, H_a), 5.00 (д, *J* = 15.5 Гц, 1H, H_b), 4.23 (к, *J* = 7.1 Гц, 2H, OCH₂), 2.61-2.57 (м, 2H, CH₂), 2.35-2.31 (м, 2H, CH₂), 1.58-1.49 (м, 4H, 2CH₂), 1.43-1.35 (м, 2H, CH₂), 1.19 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 0.96-0.92 (м, 6H, 2CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): 165.7, 159.1, 150.9, 147.3, 146.5, 145.2, 136.7, 130.3, 125.7, 123.3, 117.1, 113.1, 112.7, 112.6, 111.5, 102.3, 61.7, 32.0, 27.9, 24.6, 24.1, 22.7, 14.1, 14.1, 14.0.

Этил 2-оксо-6-фенил-4-(5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-2H-пиран-3-карбоксилат (14м)



Желтый порошок, 77% (297 мг) выход;

Температура плавления: 78-80°C;

Найдено: С, 74.66; Н, 4.80; N, 3.88% C₂₄H₁₉NO₄

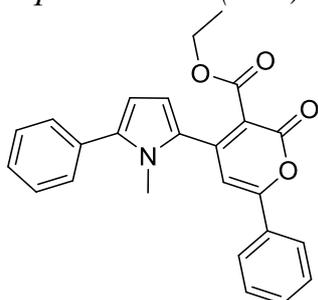
Вычислено: С, 74.79; Н, 4.97; N, 3.63%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 3297, 2977, 2928, 1685, 1626, 1520, 1463, 1401, 1308, 1256, 1130, 1083, 1038, 912, 790, 763, 690, 494;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 11.18 (уш. с, 1H, NH), 7.89-7.86 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.61-7.59 (м, 2H, *m*-H Ph), 7.49-7.43 (м, 5H, Ph), 7.34-7.31 (м, 1H, *n*-H Ph), 7.04-7.02 (м, 1H, пиррол), 6.99 (с, 1H, пирон), 6.73-6.71 (м, 1H, пиррол), 4.48 (к, *J* = 7.1 Гц, 2H, OCH₂), 1.40 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₂CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): 169.8, 160.9, 159.3, 143.4, 139.1, 131.3, 131.1, 131.0, 129.3 (2C), 129.1 (2C), 128.2, 127.7, 126.0 (2C), 124.6 (2C), 118.3, 109.1, 107.0, 101.2, 63.0, 14.1.

Этил 4-(1-Метил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксо-6-фенил-2H-пиран-3-карбоксилат (14н)



Желтый порошок, 80% (320 мг) выход;

Температура плавления: 70-72°C;

Найдено: С, 74.93; Н, 5.48; N, 3.84% C₂₅H₂₁NO₄

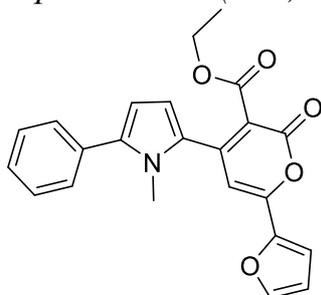
Вычислено: С, 75.17; Н, 5.30; N, 3.51%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 1732, 1710, 1623, 1536, 1459, 1257, 1119, 1026, 913, 760, 737, 694;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 7.89-7.87 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.50-7.48 (м, 3H, *o,n*-H Ph), 7.48-7.45 (м, 4H, *m*-H Ph), 7.45-7.38 (м, 1H, *n*-H Ph), 6.80 (с, 1H, пирон), 6.56 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H, пиррол), 6.34 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H, пиррол), 4.30 (к, *J* = 7.1 Гц, 2H, OCH₂), 3.61 (с, 3H, NCH₃), 1.23 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₂CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): 165.4, 160.2, 159.6, 146.5, 141.3, 132.2, 131.6, 131.0, 130.8, 129.2 (2С), 129.1 (2С), 128.8 (2С), 128.1, 126.1 (2С), 115.0, 114.0, 110.3, 103.4, 61.9, 34.6, 14.1.

Этил 6-(фуран-2-ил)-4-(1-Метил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксо-2H-пиран-3-карбоксилат (14o)



Желтый порошок, 84% (327 мг) выход

Температура плавления: 53-56°C;

Найдено: С, 70.85; Н, 5.05; N, 3.84% C₂₃H₁₉NO₅

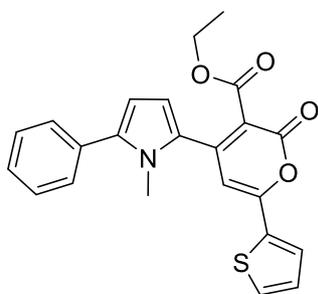
Вычислено: С, 70.94; Н, 4.92; N, 3.60%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 2979, 2926, 1734, 1711, 1632, 1566, 1523, 1460, 1379, 1349, 1310, 1268, 1236, 1184, 1163, 1112, 1019, 913, 835, 758, 730;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 7.56 (с, 1H, H-5, фуран), 7.45-7.43 (м, 4H, *o,m*-H Ph), 7.39-7.36 (м, 1H, *n*-H Ph), 7.10-7.09 (м, 1H, H-3, фуран), 6.71 (с, 1H, пирон), 6.58 (дд, *J* = 1.6, 3.3 Гц, 1H, H-4, фуран), 6.55 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H, пиррол), 6.32 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H, пиррол), 4.28 (к, *J* = 7.1 Гц, 2H, OCH₂), 3.60 (с, 3H, NCH₃), 1.22 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₂CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): 165.4, 158.8, 151.8, 146.4, 146.3, 145.6, 141.5, 132.2, 130.7, 129.1 (2С), 128.7 (2С), 128.1, 114.3, 114.2, 113.3, 112.9, 110.3, 101.4, 61.9, 34.6, 14.1.

Этил 4-(1-Метил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксо-6-(тиофен-2-ил)-2H-пиран-3-карбоксилат (14n)



Желтый порошок, 78% (316 мг) выход;

Температура плавления: 64-66°C;

Найдено: С, 67.92; Н, 4.94; N, 3.61; S, 7.72% C₂₃H₁₉NO₄S

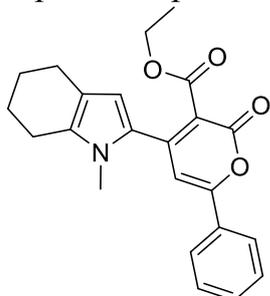
Вычислено: С, 68.13; Н, 4.72; N, 3.45; S, 7.91%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 3099, 2961, 2925, 2856, 1736, 1709, 1613, 1532, 1517, 1461, 1379, 1317, 1254, 1113, 1029, 911, 835, 760, 728;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 7.70-7.69 (м, 1H, H-5, тиофен), 7.53-7.51 (м, 1H, H-3, тиофен), 7.48-7.43 (м, 4H, о,м-Н Ph), 7.40-7.36 (м, 1H, n-Н Ph), 7.16-7.14 (м, 1H, H-4, тиофен), 6.62 (с, 1H, пирон), 6.54 (д, J = 3.9 Гц, 1H, пиррол), 6.33 (д, J = 3.9 Гц, 1H, пиррол), 4.28 (к, J = 7.1 Гц, 2H, OCH₂), 3.59 (с, 3H, NCH₃), 1.22 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₂CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): 165.4, 158.9, 155.8, 146.7, 141.3, 134.7, 132.2, 130.7, 130.1, 129.1 (2С), 128.8 (2С), 128.7, 128.6, 128.1, 114.0, 114.0, 110.3, 102.4, 61.9, 34.6, 14.1.

Этил 4-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-2-оксо-6-фенил-2H-пиран-3-карбоксилат (**14а**)



Желтый порошок, 82% (310 мг) выход;

Температура плавления: 130-132°C;

Найдено: С, 73.06; Н, 5.97; N, 3.88% C₂₃H₂₃NO₄

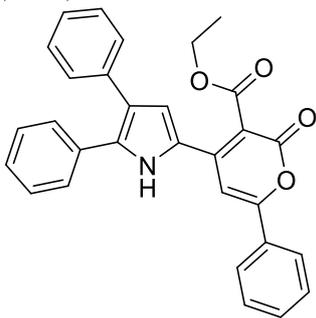
Вычислено: С, 73.19; Н, 6.14; N, 3.71%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 2931, 2851, 1728, 1707, 1622, 1529, 1489, 1372, 1256, 1114, 1026, 732;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.84-7.82 (м, 2H, о-Н Ph), 7.47-7.46 (м, 3H m,n-Н Ph), 6.69 (с, 1H, пирон), 6.30 (с, 1H, пиррол), 4.28 (к, J = 7.1 Гц, 2H, OCH₂), 3.47 (с, 3H, NCH₃), 2.58-2.57 (м, 2H, CH₂-7), 2.51-2.49 (м, 2H, CH₂-4), 1.89-1.84 (м, 2H, CH₂-6), 1.76-1.71 (м, 2H, CH₂-5), 1.24 (т, J = 7.1 Гц, 3H, OCH₂CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): 165.9, 159.8, 159.7, 146.6, 136.1, 131.4, 131.3, 129.2 (2С), 127.4, 126.0 (2С), 119.9, 113.2, 113.1, 103.5, 61.7, 32.1, 23.4, 23.1, 23.0, 22.6, 14.1.

Этил 4-(4,5-дифенил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксо-6-фенил-2H-пиран-3-карбоксилат (14с)



Желтый порошок, 73% (337 мг) выход;

Температура плавления: 74-76°C;

Найдено: С, 77.92; Н, 4.81; N, 3.26% C₃₀H₂₃NO₄

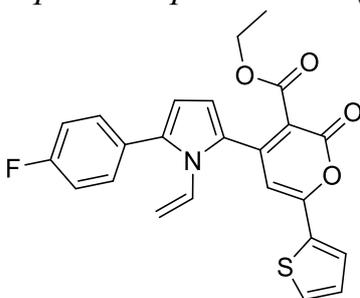
Вычислено: С, 78.08; Н, 5.02; N, 3.03%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 3279 (NH), 2927, 1687, 1625, 1520, 1456, 1368, 1259, 1219, 1124, 1069, 1038, 911, 837, 766, 732, 695, 652, 506;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 10.87 (уш. с, 1H, NH), 7.91-7.88 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.50-7.47 (м, 2H, *o*-H Ph, 1H, *n*-H Ph), 7.42-7.29 (м, 2H, *o*-H Ph, 6H, *m*-3Ph, 2H, *n*-2Ph), 7.08 (д, *J* = 2.7 Гц, 1H, пиррол), 7.03 (с, 1H, пирон), 4.48 (к, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH₂), 1.42 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц CDCl₃): 169.5, 160.8, 159.5, 143.4, 135.4, 135.3, 131.7, 131.4, 131.3, 129.1 (2С), 129.0 (2С), 128.8 (2С), 128.7 (2С), 128.3, 127.5 (2С), 127.0, 126.8, 126.1 (2С), 125.7, 118.6, 107.5, 101.2, 63.0, 14.2.

Этил 4-(5-(4-фторофенил)-1-винил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксо-6-(тиофен-2-ил)-2H-пиран-3-карбоксилат (14m)



Желтое масло, 87% (377 мг) выход;

Найдено: С, 65.89; Н, 4.42; F, 4.12; N, 3.54; S, 7.14% C₂₄H₁₈FNO₄S

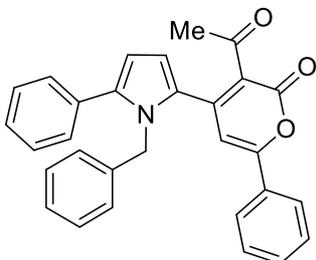
Вычислено: С, 66.20; Н, 4.17; F, 4.36; N, 3.22; S, 7.36%;

ИК (см⁻¹) (пленка): 3102, 2982, 2929, 2859, 1735, 1713, 1615, 1531, 1470, 1382, 1253, 1230, 1117, 1032, 910, 841, 784, 729;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 7.63-7.62 (м, 1H, H-5, тиофен), 7.49-7.48 (м, 1H, H-3, тиофен), 7.42-7.39 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.13-7.09 (м, 1H, H-4, тиофен, 2H, *m*-H Ph), 6.81 (дд, *J* = 8.5, 15.6 Гц, 1H, H_x), 6.54 (д, *J* = 3.7 Гц, 1H, пиррол), 6.46 (с, 1H, пирон), 6.29 (д, *J* = 3.7 Гц, 1H, пиррол), 5.08 (д, *J* = 8.5 Гц, 1H, H_a), 5.02 (д, *J* = 15.6 Гц, 1H, H_b), 4.25 (к, *J* = 7.1 Гц, 2H, OCH₂), 1.20 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₂CH₃);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): 165.0, 162.7 (д, $^1J = 248.4$ Гц, С-4 $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 158.8, 155.3, 147.5, 137.8, 134.7, 131.0 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.0$ Гц, С-2,6 $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 130.7, 129.9, 128.5, 128.2, 128.1 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.2$ Гц, С-1 $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 128.0, 115.8, 115.7 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.8$ Гц, С-3,5 $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 114.9, 111.9, 111.3, 102.9, 61.8, 14.1.

3-Ацетил-4-(1-бензил-5-фенил-1Н-пиррол-2-ил)-6-фенил-2Н-пиран-2-он (14у)



Желтый порошок, 67% (298 мг) выход;

Температура плавления: 70-72°C;

Найдено: С, 80.70; Н, 4.98; N, 3.38% $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{NO}_3$

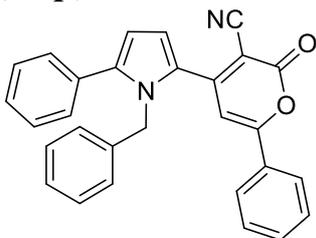
Вычислено: С, 80.88; Н, 5.20; N, 3.14%;

ИК (cm^{-1}) (пленка): 3063, 3032, 2960, 2927, 1713, 1690, 1621, 1576, 1529, 1459, 1393, 1351, 1307, 1243, 1181, 1113, 1051, 1028, 966, 912, 763, 731, 696, 576;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 7.69-7.67 (м, 2Н, Ph), 7.50-7.34 (м, 8Н, Ph), 7.20-7.16 (м, 3Н, Ph), 6.76-6.74 (м, 2Н, *o*-Н Ph), 6.67 (с, 1Н, пирон), 6.53 (д, $J = 3.7$ Гц, 1Н, пиррол), 6.40 (д, $J = 3.7$ Гц, 1Н, пиррол), 5.22 (с, 2Н, NCH_2), 2.08 (с, 3Н, CH_3);

ЯМР ^{13}C (101 МГц CDCl_3): 199.8, 159.8, 145.4, 142.1, 138.1, 132.3, 131.4, 130.9, 129.9, 129.4 (2С), 129.1 (2С), 128.8 (4С), 128.3, 127.7, 126.4 (2С), 125.9 (2С), 121.9, 116.3, 111.3, 103.5, 49.7, 30.5.

4-(1-Бензил-5-фенил-1Н-пиррол-2-ил)-2-оксо-6-фенил-2Н-пиран-3-карбонитрил (14ф)



Желтый порошок, 73% (313 мг) выход;

Температура плавления: 70-72°C;

Найдено: С, 81.06; Н, 4.91; N, 6.77%; $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

Вычислено: С, 81.29; Н, 4.70; N, 6.54%;

ИК (cm^{-1}) (пленка): 3063, 3031, 2956, 2925, 2855, 2252, 2219, 1722, 1610, 1502, 1457, 1355, 1309, 1253, 1057, 1023, 911, 760, 734, 695, 523;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 7.58-7.56 (м, 2Н, *o*-Н Ph), 7.52-7.48 (м, 1Н, *n*-Н Ph), 7.43-7.37 (м, 7Н, Ph), 7.24-7.23 (м, 3Н, *o,n*-Н Ph), 7.16 (д, $J = 3.8$ Гц, 1Н, пиррол), 6.83 (с, 1Н, пирон), 6.79-6.77 (м, 2Н, *o*-Н Ph), 6.53 (д, $J = 3.8$ Гц, 1Н, пиррол), 5.35 (с, 2Н, NCH_2);

Экспериментальная часть – Синтез (14а-ф) пирролилпирионов

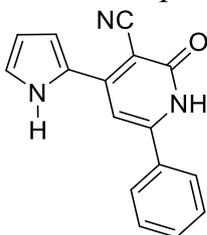
ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): 162.1, 159.7, 153.3, 145.7, 138.1, 132.4, 131.7, 130.2, 123.0 (2С), 129.4 (2С), 129.3 (2С), 129.1 (2С), 128.9 (2С), 127.9, 126.4 (2С), 126.0 (2С), 119.4, 115.9, 112.6, 102.0, 91.6, 50.9;

3.7. Синтез пирролилпиридонов

3.7.1. Синтез пирролилпиридоновых ансамблей (16, 19, 20)

Суспензию метиленоактивного амида 15а-в (1.5 ммоль) в ДМСО (5 мл) и КОН (84 мг, 1.5 ммоль) перемешивали при 20-25 °С в течение 30 минут, прикапывали в течение 10 минут раствор ацилэтинилпиррола 3 (1 ммоль) в ДМСО (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 24 часов и разбавляли водой (40 мл). Выпавший осадок промывали водой, диэтиловым эфиром, далее сушили в вакууме. В результате получали продукты 16а-л, 19а,б, 20а,б.

2-Оксо-6-фенил-4-(1Н-пиррол-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (16а)



Желтый порошок, 98% (256 мг) выход;

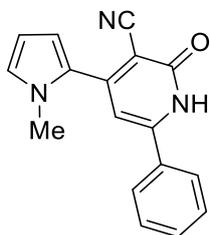
Температура плавления: более 300 °С;

Найдено: С, 73.55; Н, 4.24; N, 16.08% C₁₆H₁₁N₃O

Вычислено: С, 73.65; Н, 4.52; N, 15.95%;

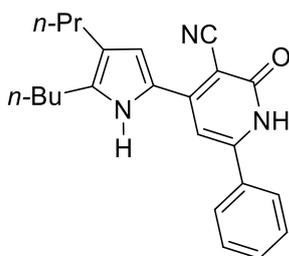
ИК (см⁻¹) (KBr): 3436, 3284, 3139, 3066, 2954, 2929, 2865, 2210, 1627, 1479, 1444, 1346, 1320, 1283, 1204, 1076, 1011, 935, 823, 767, 593, 542.

4-(1-Метил-1Н-пиррол-2-ил)-2-оксо-6-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (16б)



Выход (270 мг, 98%). Температура плавления и спектральные характеристики соответствуют представленным в литературе [151]

4-(5-Бутил-4-пропил-1Н-пиррол-2-ил)-2-оксо-6-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (16в)



Желтый порошок, 95% (341 мг) выход;

Температура плавления: больше 300 °С;

Найдено: С, 76.52; Н, 6.99; N, 11.48% C₂₃H₂₅N₃O

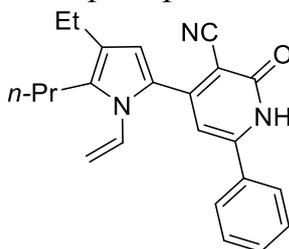
Вычислено: С, 76.85; Н, 7.01; N, 11.69%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3284, 3139, 3066, 2954, 2929, 2865, 2210, 1627, 1479, 1320, 1204, 1076, 823, 767, 542;

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 12.12 (уш. с, 1H, NH, пиридон), 11.36 (уш. с, 1H, NH, пиррол), 7.86-7.84 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.56-7.55 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 7.29-7.25 (м, 1H, пиррол), 7.00 (с, 1H, пиридон), 2.61-2.57 (м, 2H, CH₂), 2.38-2.35 (м, 2H, CH₂), 1.59-1.48 (м, 4H, 2CH₂), 1.37-1.28 (м, 2H, CH₂), 0.94-0.89 (м, 6H, 2CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆): δ = 162.8, 149.3, 147.1, 137.4, 132.7, 130.8, 128.8 (2C), 127.4 (2C), 123.2, 123.1, 118.6, 115.4, 100.9, 89.0, 32.0, 27.2, 25.1, 23.8, 22.0, 13.8, 13.7.

4-(4-Этил-5-пропил-1-винил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксо-6-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (16г)



Желтый порошок, 97% (347 мг) выход;

Температура плавления: 293-295 °С.

Найдено: С, 77.18; Н, 6.40; N, 12.10% C₂₃H₂₃N₃O

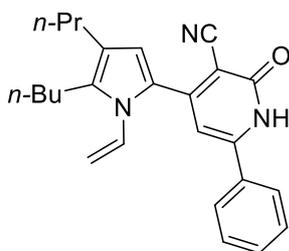
Вычислено: С, 77.28; Н, 6.49; N, 11.76%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3282, 3190, 3139, 3054, 2958, 2922, 2213, 1639, 1624, 1550, 1489, 905, 727;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ = 12.66 (уш. с, 1H, NH пиридон), 7.86-7.84 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.58-7.51 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 6.92 (дд, *J* = 8.4, 15.6 Гц, 1H, H_x), 6.79 (с, 1H, пиридон), 6.62 (с, 1H, пиррол), 5.11 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H, H_a), 4.88 (д, *J* = 15.6 Гц, 1H, H_b), 2.63-2.59 (м, 2H, CH₂), 2.48-2.42 (м, 2H, CH₂), 1.64-1.55 (м, 2H, CH₂), 1.20 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H, CH₃), 0.98 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ = 164.4, 151.5, 149.1, 137.3, 132.2, 131.6, 131.1, 129.5 (2C), 127.2 (2C), 126.1, 125.2, 117.9, 116.8, 111.3, 106.7, 97.0, 26.9, 23.2, 19.0, 15.3, 14.1.

4-(5-Бутил-4-пропил-1-винил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксо-6-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (16д)



Коричневый порошок, 97% (374 мг) выход;

Температура плавления: 198-200 °С.

Найдено: С, 72.52; Н, 6.55; N, 8.23% C₂₅H₂₇N₃O

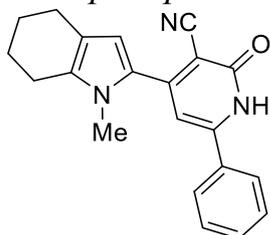
Вычислено: С, 77.89; Н, 6.76; N, 8.40%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3278, 3138, 3054, 2954, 2928, 2865, 2218, 1643, 1608, 1493, 1475, 1413, 1331, 1226, 1172, 1078, 958, 908, 731, 651, 532;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ = 12.34 (с, 1H, NH, пиридон), 7.83-7.82 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.58-7.53 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 6.92 (дд, *J* = 8.4, 15.6 Гц, 1H, H_x), 6.78 (с, 1H, пиридон), 6.61 (с, 1H, пиррол), 5.12 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H, H_a), 4.88 (д, *J* = 15.6 Гц, 1H, H_b), 2.64-2.60 (м, 2H, CH₂), 2.41-2.37 (м, 2H, CH₂), 1.64-1.50 (м, 4H, 2CH₂), 1.44-1.36 (м, 2H, CH₂), 1.00-0.94 (м, 6H, 2CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ = 164.5, 151.4, 149.0, 137.8, 132.1, 131.5, 131.1, 129.5 (2С), 127.2 (2С), 126.0, 123.4, 118.5, 116.8, 111.2, 106.7, 96.8, 32.0, 27.9, 24.6, 24.0, 22.7, 14.2, 13.9.

4-(1-Метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-2-оксо-6-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (**16e**)



Желтый порошок, 98% (323 мг) выход;

Температура плавления: 270-272 °С;

Найдено: С, 76.26; Н, 5.55; N, 12.33% C₂₁H₁₉N₃O

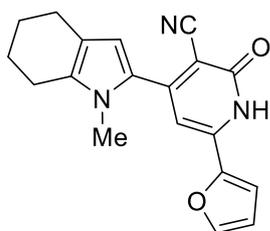
Вычислено: С, 76.57; Н, 5.81; N, 12.56%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3173, 3131, 3048, 2992, 2925, 2889, 2847, 2212, 1628, 1485, 1365, 1187, 1146, 771, 694, 539;

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 12.44 (с, 1H, NH), 7.84-7.82 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.53-7.51 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 6.63 (с, 1H, пиридон), 6.48 (с, 1H, пиррол), 3.53 (с, 3H, CH₃), 2.61-2.59 (м, 2H, CH₂-7), 2.48-2.47 (м, 2H, CH₂-4), 1.81-1.79 (м, 2H, CH₂-6), 1.69-1.67 (м, 2H, CH₂-5);

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ = 162.3, 150.3, 149.9, 135.5, 132.4, 130.9, 128.9 (2С), 127.5 (2С), 126.8, 118.1, 117.5, 112.8, 105.1, 95.5, 32.1, 22.9, 22.6, 22.5, 21.8.

6-(Фуран-2-ил)-4-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (**16ж**)



Желтый порошок, 96% (307 мг) выход;

Температура плавления: 293-295 °С.

Найдено: С, 71.46; Н, 5.37; N, 13.16% C₁₉H₁₇N₃O₂

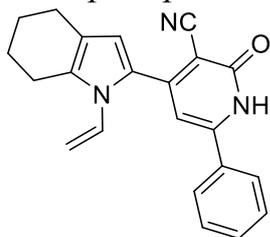
Вычислено: С, 71.13; Н, 5.21; N, 12.96%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3109, 2922, 2213, 1639, 1624, 1550, 1489, 905, 727;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ = 13.41 (уш. с, 1H, NH, пиридон), 7.86-7.84 (м, 1H, H-5, фуран), 7.61-7.59 (м, 1H, H-3, фуран), 6.73 (с, 1H, пиридон), 6.69-6.66 (м, 1H H-4, фуран), 6.62 (с, 1H, пиррол), 3.60 (с, 3H, CH₃), 2.63-2.55 (м, 4H, 2CH₂), 1.96-1.76 (м, 4H, 2CH₂);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ = 164.5, 151.3, 145.8 (2C), 139.2, 137.1, 127.8, 120.0, 117.1, 114.4, 113.7 (2C), 103.1, 95.6, 32.8, 23.4, 23.1 (2C), 22.8.

2-Оксо-6-фенил-4-(1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (16з)



Коричневый порошок, 97% (331 мг) выход;

Температура плавления: 223-225 °С;

Найдено: С, 77.16; Н, 5.81; N, 12.04% C₂₂H₁₉N₃O

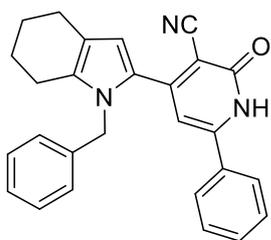
Вычислено: С, 77.40; Н, 5.61; N, 12.31%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3277, 3183, 3135, 3060, 2997, 2931, 2850, 2736, 2216, 1633, 1491, 1290, 909, 731, 693, 528;

ЯМР ¹H (400,13 МГц, CDCl₃): δ = 12.56 (с, 1H, NH), 7.84-7.82 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.57-7.54 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 6.81 (дд, *J* = 8.6, 15.8 Гц, 1H, H_x), 6.80 (с, 1H, пиридон), 6.66 (с, 1H, пиррол), 5.08 (д, *J* = 8.6 Гц, 1H, H_a), 4.98 (д, *J* = 15.8 Гц, 1H, H_b), 2.67-2.65 (м, 2H, CH₂-7), 2.54-2.56 (м, 2H, CH₂-4), 1.86-1.85 (м, 2H, CH₂-6), 1.77-1.76 (м, 2H, CH₂-5);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ = 164.5, 151.2, 149.2, 136.1, 132.1, 131.6, 130.9, 129.6 (2C), 127.2 (2C), 126.3, 121.1, 117.2, 116.7, 108.6, 106.4, 96.8, 23.8, 23.1, 23.1, 23.0.

4-(1-Бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-2-оксо-6-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (16и)



Желтый порошок, 98% (397 мг) выход;

Температура плавления: 278-280 °С.

Найдено: С, 79.63; Н, 5.68; N, 10.24% C₂₇H₂₃N₃O

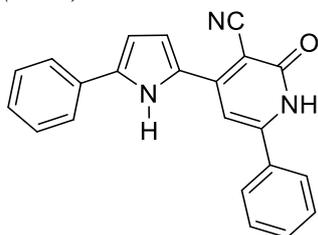
Вычислено: С, 79.97; Н, 5.72; N, 10.36%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3273, 3178, 3134, 3061, 3001, 2927, 2848, 2214, 1623, 1480, 1378, 770, 695;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ = 12.83 (уш. с, 1H, NH пиридон), 7.48-7.29 (м, 8H, Ph), 6.99-6.97 (м, 2H, *o*-Ph, Вn), 6.81 (с, 1H, пиридон), 6.46 (с, 1H, пиррол), 5.20 (с, 2H, CH₂Ph), 2.60-2.59 (м, 2H, CH₂-7), 2.47-2.46 (м, 2H, CH₂-4), 1.83-1.76 (м, 4H, CH₂-5,6);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ = 164.5, 150.9, 149.3, 138.3, 136.9, 131.6, 131.5, 129.4 (2С), 129.3 (2С), 127.9, 127.5, 126.9 (2С), 125.6 (2С), 120.5, 116.9, 115.2, 105.3, 96.7, 48.5, 23.4, 23.1, 23.0, 22.6.

2-Оксо-6-фенил-4-(5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (16к)



Коричневый порошок, 96% (324 мг) выход;

Температура плавления: больше 300 °С.

Найдено: С, 78.12; Н, 4.80; N, 12.05% C₂₂H₁₅N₃O

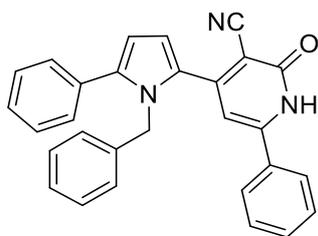
Вычислено: С, 78.32; Н, 4.48; N, 12.46%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3273, 3172, 3133, 3037, 2932, 2816, 2202, 1631, 1463, 1303, 1245, 1057, 755, 684, 546;

ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 12.37 (с, 1H, NH, пиридон), 11.78 (с, 1H, NH, пиррол), 7.90-7.82 (м, 4H, Ph), 7.57-7.45 (м, 6H, Ph), 7.34-7.32 (м, 1H, H-3, пиррол), 7.24 (с, 1H, пиридон), 6.82 (м, 1H, H-4, пиррол);

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆) δ = 162.6, 150.0, 147.6, 137.9, 132.6, 131.2, 130.9, 128.8 (2С), 128.7 (2С), 127.6 (4С), 127.2, 125.4, 118.2, 116.3, 109.4, 102.3, 91.4.

4-(1-Бензил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксо-6-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (16л)



Коричневый порошок, 97% (415 мг) выход;

Температура плавления: 270-272 °С.

Найдено: С, 81.22; Н, 4.76; N, 9.52% C₂₉H₂₁N₃O

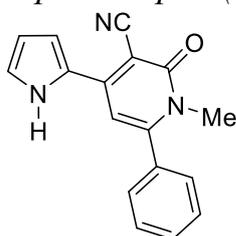
Вычислено: С, 81.48; Н, 4.95; N, 9.83%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3279, 3131, 3061, 3030, 2927, 2857, 2217, 1634, 1462, 1304, 910, 762, 730, 696;

¹ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ = 12.65 (уш. с, 1H, NH), 7.67-7.65 (м, 2H, Ph), 7.54-7.52 (м, 3H, Ph), 7.43-7.33 (м, 5H, Ph), 7.19-7.14 (м, 3H, Ph), 6.90 (д, J = 3.8 Гц, 1H, пиррол), 6.72-6.70 (м, 2H, о-Н Ph, Вn), 6.61 (с, 1H, пиридон), 6.47 (д, J = 3.8 Гц, 1H, пиррол), 5.33 (с, 2H, CH₂-Ph);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ = 163.0, 150.8, 149.0, 141.7, 137.5, 131.5, 130.8, 130.8, 130.1, 128.6 (2С), 128.4 (2С), 127.8 (2С), 127.7 (2С), 127.3, 126.5, 126.2 (2С), 125.0 (2С), 115.4, 115.3, 110.5, 105.0, 97.8, 49.4.

1-Метил-2-оксо-6-фенил-4-(1H-пиррол-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (19a)



Коричневый порошок, 92% (253 мг) выход;

Температура плавления: 245-247°С.

Найдено: С, 74.23; Н, 4.89; N, 15.18% C₁₇H₁₃N₃O

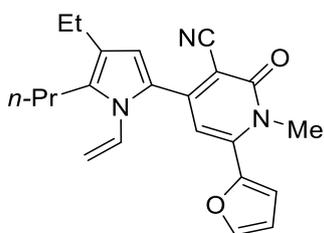
Вычислено: С, 74.17; Н, 4.76; N, 15.26%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3211, 3110, 2954, 2922, 2213, 1622, 1581, 1551, 1516, 1432, 1394, 1265, 1177, 1135, 1040, 973, 890, 835, 743, 702, 599;

¹ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ = 11.87 (уш. с, 1H, NH), 7.61-7.55 (м, 5H, Ph), 7.40-7.36 (м, 1H, пиррол), 7.22-7.18 (м, 1H, пиррол), 6.72 (с, 1H, пиридон), 6.36-6.34 (м, 1H, пиррол), 3.26 (с, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-d₆): δ = 161.7, 153.5, 145.8, 134.5, 130.0, 128.7 (2С), 128.4 (2С), 125.2, 125.0, 118.1, 114.5, 111.1, 104.4, 90.8, 34.2.

4-(4-Этил-5-пропил-1-винил-1H-пиррол-2-ил)-6-(фуран-2-ил)-1-Метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (19b)



Коричневый порошок, 84% (304 мг) выход;

Температура плавления: 114-116°C.

Найдено: С, 73.50; Н, 6.21; N, 11.88% C₂₂H₂₃N₃O₂

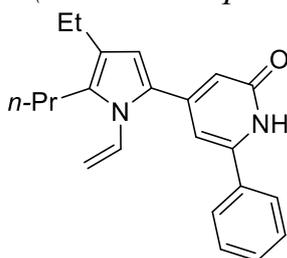
Вычислено: С, 73.11; Н, 6.41; N, 11.63%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3120, 2961, 2931, 2870, 2217, 1644, 1587, 1518, 1492, 1378, 1185, 1035, 965, 906, 825, 734;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ = 7.62-7.61 (м, 1H, H-5, фуран), 6.89 (дд, J = 8.4, 15.6 Гц, 1H, H_x), 6.92-6.86 (м, 1H, H-3, фуран), 6.72 (с, 1H, пиррол), 6.58 (дд, J = 1.8, 3.5 Гц, 1H, H-4, фуран), 6.54 (с, 1H, пиридон), 5.08 (д, J = 8.4 Гц, 1H, H_a), 4.83 (д, J = 15.6 Гц, 1H, H_b), 3.67 (с, 3H, N-CH₃), 2.60-2.56 (м, 2H, CH₂), 2.45-2.39 (м, 2H, CH₂), 1.61-1.52 (м, 2H, CH₂), 1.19-1.15 (м, 3H, CH₃), 0.98-0.94 (м, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ = 162.0, 148.8, 146.4, 145.1, 141.4, 137.0, 131.0, 125.5, 125.0, 117.5, 117.1, 114.7, 112.2, 111.2, 108.3, 97.4, 34.2, 26.8, 23.1, 18.9, 15.3, 14.0.

4-(4-Этил-5-пропил-1-винил-1H-пиррол-2-ил)-6-фенилпиридин-2(1H)-он (20a)



Желтый порошок, 82% (273 мг) выход;

Температура плавления: 120-122°C.

Найдено: С, 79.56; Н, 7.15; N, 8.37% C₂₂H₂₄N₂O

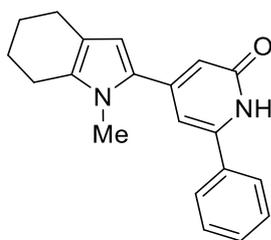
Вычислено: С, 79.48; Н, 7.28; N, 8.43%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3262, 3107, 3031, 2959, 2928, 2869, 1634, 1497, 1456, 1420, 1385, 1293, 1172, 1092, 990, 908, 858, 766, 731, 693, 640, 568;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ = 11.92 (уш. с, 1H, NH), 7.74-7.72 (м, 2H, o-H Ph), 7.51-7.43 (м, 3H, m,n-H Ph), 6.83 (дд, J = 8.5, 15.8 Гц, 1H, H_x), 6.59-6.57 (м, 2H, пиридон), 6.42 (с, 1H, пиррол), 5.17 (д, J = 8.5 Гц, 1H, H_a), 5.08 (д, J = 15.8 Гц, 1H, H_b), 2.62-2.58 (м, 2H, CH₂), 2.48-2.42 (м, 2H, CH₂), 1.60-1.51 (м, 2H, CH₂), 1.20 (т, J = 7.5 Гц, 3H, CH₃), 0.97 (т, J = 7.3 Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ = 165.4, 145.7, 145.6, 134.7, 134.0, 131.6, 130.0, 129.2 (2C), 129.1, 126.7 (2C), 124.3, 113.9, 113.5, 111.4, 105.8, 26.8, 23.5, 19.1, 15.5, 14.1.

4-(1-Метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-6-фенилпиридин-2(1H)-он (20б)



Желтый порошок, 88% (268 мг) выход;

Температура плавления: 68-70 °С.

Найдено: С, 79.01; Н, 6.74; N, 9.17% C₂₀H₂₀N₂O

Вычислено: С, 78.92; Н, 6.62; N, 9.20%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3263, 3092, 3044, 2927, 2852, 1632, 1537, 1494, 1437, 1371, 1180, 1112, 1055, 910, 854, 730, 693, 643, 585;

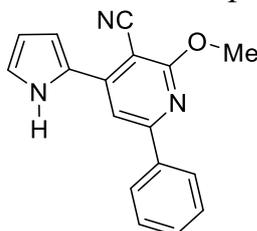
ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ = 11.00 (уш. с, 1H, NH), 7.68-7.66 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.52-7.45 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 6.58 (д, *J* = 1.5 Гц, 1H, пиридон), 6.47 (д, *J* = 1.5 Гц, 1H, пиридон), 6.32 (с, 1H, пиррол), 3.60 (с, 3H, CH₃), 2.61-2.58 (м, 2H, CH₂), 2.54-5.51 (м, 2H, CH₂), 1.90-1.85 (м, 2H, CH₂), 1.78-1.73 (м, 2H, CH₂);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ = 164.9, 145.7, 145.6, 134.2, 134.0, 130.2, 130.1, 129.4 (2С), 126.5 (2С), 118.8, 113.0, 110.5, 105.5, 32.3, 23.6, 23.3, 23.0, 22.6.

3.7.2. Синтез 2-метокси-6-фенил-4-(1H-пиррол-2-ил)никотинонитрила (17)

Суспензию MeI (213 мг, 1.5 ммоль) и K₂CO₃ (207 мг, 1.5 ммоль) в ацетоне (5 мл) перемешивали при 20-25 °С в течение 30 минут и затем прикапывали раствор пирролилпиридона **16a** (261 мг, 1 ммоль) в ацетоне (5 мл) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °С 24 часа, затем разбавляли водой (40 мл), отфильтровывали осадок, промывали его водой, диэтиловым эфиром, далее сушили в вакууме. В результате получили 96 мг (35%) продукта **17**.

2-Метокси-6-фенил-4-(1H-пиррол-2-ил)никотинонитрил (17)



Желтый порошок, 35% (96 мг) выход;

Температура плавления: 213-215 °С;

Найдено: С, 73.21; Н, 5.03; N, 15.42% C₁₇H₁₃N₃O

Вычислено: С, 73.36; Н, 4.76; N, 15.26%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3131, 3064, 3004, 2927, 2857, 2214, 1742, 1685, 1588, 1543, 1447, 1356, 1274, 1134, 1051, 1027, 730;

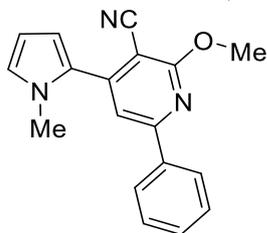
ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ = 9.69 (с, 1H, NH), 8.08-8.06 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.60 (с, 1H, пиридин), 7.52-7.47 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 7.10-7.08 (м, 2H, H-3,5, пиррол), 6.41-6.39 (м, 1H, H-4, пиррол), 4.16 (с, 3H, OCH₃);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 165.6, 158.0, 153.4, 145.4, 137.8, 130.4, 128.9$ (2С), 127.3 (2С), 127.0, 123.3, 118.2, 113.4, 111.1, 109.4, 54.6.

3.7.3. Синтез 2-метокси-4-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-6-фенилникотинонитрила (18)

Суспензию MeI (2.0 ммоль, 284 мг) и KOH (130 мг, 2.0 ммоль) в ДМСО (5 мл) перемешивали при 20-25 °С в течение 30 минут, затем в течение 10 минут прикапывали раствор пирролилпиридона **16a** (1 ммоль, 261 мг) а ацетоне (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °С 24 часа, разбавляли водой (40 мл), отфильтровывали осадок, промывали его водой, диэтиловым эфиром, далее сушили в вакууме. В результате получили 281 мг (97%) продукта **18**.

2-Метокси-4-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-6-фенилникотинонитрил (18).



Желтый порошок, 97% (281 мг).

Температура плавления: 120-122 °С;

Найдено: С, 73.88; Н, 5.52; N, 14.27% $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$

Вычислено: С, 74.12; Н, 5.23; N, 14.52%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3106, 3059, 2983, 2947, 2921, 2859, 2221, 1583, 1548, 1470, 1360, 1287, 1202, 1144, 1034, 910, 730, 605;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 8.08-8.06$ (м, 2H, *o*-H Ph), 7.50-7.49 (м, 3H, *m,p*-H Ph), 7.37 (с, 1H, пиридин), 6.87 (м, 1H, H-5, пиррол), 6.65-6.64 (м, 1H, H-3, пиррол), 6.30-6.28 (м, 1H, H-4, пиррол), 4.19 (с, 3H, OCH₃), 3.74 (с, 3H, NCH₃);

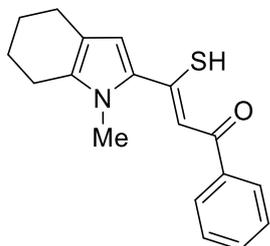
ЯМР ^{13}C (100.3 МГц, CDCl_3): $\delta = 165.2, 157.6, 147.7, 137.5, 130.6, 129.0$ (2С), 128.7, 127.4 (2С), 127.1, 116.0, 113.6 (2С), 109.2, 93.2, 54.6, 35.5.

3.7.4. Синтез (Z)-3-меркапто-3-(1-Метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (21)

Суспензию цианотиоцианоацетамида **15г** (150 мг, 1.5 ммоль) и KOH (98 мг, 1.5 ммоль) в ДМСО (5 мл) перемешивали при 20-25 °С в течение 30 минут, затем в течение 10 минут прикапывали раствор ацилэтинилпиррола **3т** (263 мг, 1 ммоль) в ДМСО (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °С 24 часа, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (5 x30 мл). Эфирные экстракты

промывали водой и сушили над K_2CO_3 . После удаления эфира получили 232 мг (78%) целевого ентиона **21** в виде желтого масла.

(Z)-3-Меркапто-3-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (**21**)



Желтое масло, 78% (232 мг) выход;

Найдено: С, 72.83; Н, 6.68; N, 4.93; S, 10.67% $C_{18}H_{19}NOS$

Вычислено: С, 72.69; Н, 6.44; N, 4.71; S, 10.78%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3060, 2927, 2952, 1689, 1590, 1561, 1495, 1443, 1394, 1343, 1250, 1232, 1185, 1150, 1078, 1049, 959, 914, 804, 738, 690, 638;

ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ = 15.97 (с, 1H, SH), 7.91-7.89 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.51-7.43 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 7.16 (с, 1H, HSC=CH), 6.77 (с, 1H, пиррол), 3.92 (с, 3H, CH_3), 2.60-2.57 (м, 2H, CH_2), 2.55-2.51 (м, 2H, CH_2), 1.91-1.85 (м, 2H, CH_2), 1.78-1.72 (м, 2H, CH_2);

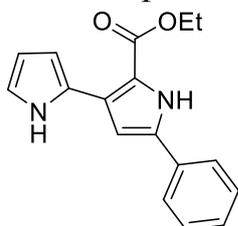
ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$): δ = 196.8, 172.3, 142.5, 141.1, 136.4, 131.3, 128.8 (2C), 126.6 (2C), 120.1, 114.5, 106.8, 34.2, 23.5, 23.3, 23.1, 23.0.

3.8. Реакции ацилэтинилпирролов с аминомалонатом

3.8.1. Синтез 1*H*,1'*H*-бипирролов (23а-н)

Суспензию гидрохлорида диэтиламиноамлоната **22** (212 мг, 1 ммоль) и безводного Cs₂CO₃ (652 мг, 2 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) перемешивали при 20-25 °С в течение 30 минут, затем добавляли раствор ацилэтинилпиррола **3** (1 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при кипячении 6 часов, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (4 x 10 мл). Эфирные экстракты промывали водой и сушили над MgSO₄. 2,3-Бипирролы **23а-н** выделяли фракционированием остатка после удаления растворителя колоночной хроматографией (SiO₂, *n*-гексан : диэтиловый эфир, 9 : 1).

Этил 5'-фенил-1*H*,1'*H*-[2,3'-бипиррол]-2'-карбоксилат (**23а**)



Желтые кристаллы, 68% (191 мг) выход;

Температура плавления: 90-92°C.

Найдено: С, 73.15; Н, 5.81; N, 10.12% C₁₇H₁₆N₂O₂

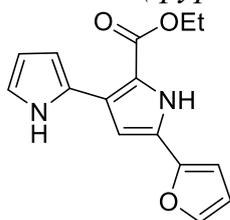
Вычислено: С, 72.84; Н, 5.75; N, 9.99%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3448, 3292, 3104, 2956, 2923, 2854, 1674, 1586, 1533, 1504, 1460, 1416, 1319, 1289, 1266, 1249, 1200, 1165, 1141, 1095, 1073, 1035, 938, 910, 803, 768, 734, 692, 600, 531;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 11.74 (уш. с, 1H, NH), 8.87 (уш. с, 1H, NH'), 7.61-7.59 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.47-7.43 (м, 2H, *m*-H Ph), 7.37-7.34 (м, 1H, *n*-H Ph), 6.89-6.88 (м, 1H, H-5, пиррол), 6.86 (д, *J* = 3.0 Гц, 1H H-4', пиррол), 6.65-6.62 (м, 1H, H-3, пиррол), 6.31-6.29 (м, 1H, H-4, пиррол), 4.44 (к, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH₂), 1.45 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 161.8, 136.5, 131.0, 129.2 (2С), 128.4, 127.5, 126.2, 125.1 (2С), 118.2, 115.4, 109.2, 107.4, 106.31, 61.0, 14.7.

Этил 5'-(фуран-2-ил)-1*H*,1'*H*-[2,3'-бипиррол]-2'-карбоксилат (**23б**)



Желтые кристаллы, 65% (176 мг) выход;

Температура плавления: 95-97°C.

Вычислено: С, 66.66; Н, 5.22; N, 10.36% $C_{15}H_{14}N_2O_3$

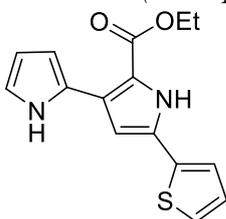
Найдено: С, 66.38; Н, 5.46; N, 10.10%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3453, 3294, 3120, 2958, 2925, 2854, 1675, 1585, 1537, 1504, 1447, 1412, 1308, 1278, 1250, 1196, 1164, 1135, 1097, 1076, 1037, 962, 910, 883, 800, 731, 682, 649, 597, 541;

ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 11.76 (уш. с, 1H, NH), 8.93 (уш. с, 1H, NH'), 7.46-7.45 (м, 1H, H-5, фуран), 6.88-6.86 (м, 1H, H-5, пиррол), 6.76-6.75 (м, 1H, H-3, пиррол), 6.62-6.61 (м, 1H, H-3, фуран), 6.61-6.59 (м, 1H, H-4', пиррол), 6.50 (дд, $J = 3.4, 1.8$ Гц, 1H, H-4, фуран), 6.29-6.27 (м, 1H, H-4, пиррол), 4.42 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2), 1.44 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО) δ 161.7, 146.4, 142.2, 127.9, 127.3, 126.0, 118.3, 114.7, 112.0, 109.2, 107.5, 106.4, 105.1, 61.1, 14.7.

Этил 5'-(тиофен-2-ил)-1H,1'H-[2,3'-бипиррол]-2'-карбоксилат (23в)



Желтые кристаллы, 72% (206 мг) выход;

Температура плавления: 80-82°C.

Вычислено: С, 62.92; Н, 4.93; N, 9.78; S, 11.20% $C_{15}H_{14}N_2O_2S$

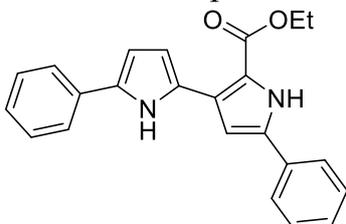
Найдено: С, 62.67; Н, 4.99; N, 9.56; S, 10.92%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3295, 3105, 2958, 2924, 2855, 1675, 1590, 1572, 1514, 1462, 1412, 1344, 1278, 1244, 1209, 1128, 1094, 1035, 912, 845, 799, 767, 730, 701, 599, 520;

ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): δ 11.73 (уш. с, 1H, NH), 8.71 (уш. с, 1H, NH'), 7.32-7.31 (м, 1H, H-3, тиофен), 7.27-7.26 (м, 1H, H-5, тиофен), 7.11-7.08 (м, 1H, H-4, тиофен), 6.89-6.88 (м, 1H, H-5, пиррол), 6.75 (д, $J = 2.9$ Гц, 1H, H-4'), 6.64-6.60 (м, 1H, H-3, пиррол), 6.30-6.28 (м, 1H, H-4, пиррол), 4.44 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2), 1.45 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО) δ 161.6, 134.0, 131.0, 128.1, 127.5, 125.9, 125.2, 123.8, 118.3, 115.0, 109.3, 107.6, 106.8, 61.1, 14.7.

Этил 5,5'-дифенил-1H,1'H-[2,3'-бипиррол]-2'-карбоксилат (23г)



Желтые кристаллы, 63% (225 мг) выход;

Температура плавления: 170-172°C.

Вычислено: С, 77.51; Н, 5.66; N, 7.86% $C_{23}H_{20}N_2O_2$

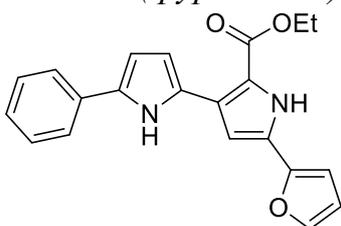
Найдено: С, 77.19; Н, 5.48; N, 7.54%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3443, 3266, 2924, 2854, 1673, 1599, 1529, 1493, 1460, 1414, 1381, 1302, 1253, 1197, 1131, 1071, 1045, 937, 908, 762, 732, 691, 647, 533;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 12.33 (уш. с, 1H, NH), 8.89 (уш. с, 1H, NH'), 7.66-7.61 (м, 4H, Ph), 7.48-7.35 (м, 5H, Ph), 7.22-7.18 (м, 1H, Ph), 6.88 (д, J = 3.0 Гц, 1H, H-4', пиррол), 6.69-6.67 (м, 1H, H-3, пиррол), 6.64-6.62 (м, 1H, H-4, пиррол), 4.49 (к, J = 7.1 Гц, 2H, CH₂), 1.47 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 161.8, 136.5, 133.0, 132.1, 130.9, 129.2 (2C), 129.0 (2C), 128.5, 127.2 (2C), 126.0, 125.1 (2C), 123.7 (2C), 115.5, 109.1, 107.0, 106.2, 61.2, 14.8.

Этил 5'-(фуран-2-ил)-5-фенил-1H,1'H-[2,3'-бипиррол]-2'-карбоксилат (23d)



Желтые кристаллы, 67% (232 мг) выход;

Температура плавления: 150-152°C.

Вычислено: С, 72.82; Н, 5.24; N, 8.09% C₂₁H₁₈N₂O₃

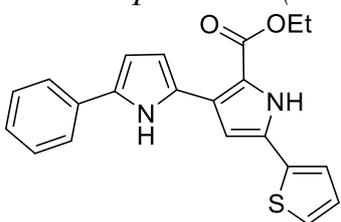
Найдено: С, 72.56; Н, 5.30; N, 8.34%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3455, 2974, 2921, 2852, 1673, 1557, 1521, 1417, 1377, 1302, 1258, 1161, 1129, 1073, 1021, 778, 759, 734, 682, 587, 543, 501;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 12.39 (уш. с, 1H, NH), 8.96 (уш. с, 1H, NH'), 7.70-7.68 (м, 2H, o-H Ph), 7.46-7.41 (м, 3H, m-H Ph, H-5, фуран), 7.26-7.22 (м, 1H, n-H Ph), 6.78 (д, J = 2.9 Гц, 1H, H-4', пиррол), 6.69-6.65 (м, 2H, H-3,4, пиррол), 6.62 (д, J = 3.4 Гц, 1H, H-3, фуран), 6.50 (дд, J = 3.3, 1.8 Гц, 1H, H-4, фуран), 4.46 (к, J = 7.1 Гц, 2H, CH₂), 1.45 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО) δ 161.7, 146.3, 142.1 (2C), 132.9, 132.0, 128.9 (2C), 127.9, 126.9, 125.9, 123.6 (2C), 114.7, 112.0, 109.2, 106.9, 106.4, 104.8, 61.2, 14.7.

Этил 5-фенил-5'-(тиофен-2-ил)-1H,1'H-[2,3'-бипиррол]-2'-карбоксилат (23e)



Желтые кристаллы, 70% (254 мг) выход;

Температура плавления: 175-177°C.

Вычислено: С, 69.59; Н, 5.01; N, 7.73; S, 8.85% C₂₁H₁₈N₂O₂S

Найдено: С, 69.30; Н, 4.80; N, 7.52; S, 8.57%;

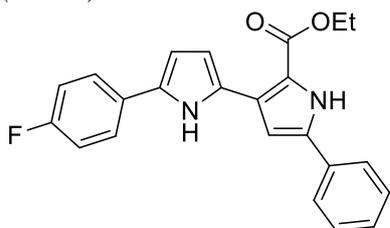
ИК (см⁻¹) (KBr): 3416, 3247, 2924, 1674, 1575, 1535, 1501, 1462, 1418, 1383, 1298, 1276, 1249, 1207, 1189, 1122, 1072, 1041, 915, 848, 798, 761, 706, 647, 578, 531;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 12.31 (уш. с, 1H, NH), 8.74 (уш. с, 1H, NH'), 7.66-7.64 (м, 2H, o-H Ph), 7.42-7.38 (м, 2H, m-H Ph), 7.31-7.30 (м, 1H, H-3, тиофен),

7.27-7.26 (м, 1H, *n*-H Ph), 7.22-7.18 (м, 1H, H-5, тиофен), 7.10-7.08 (м, 1H, H-4, тиофен), 6.76 (д, $J = 3.0$ Гц, 1H, H-4', пиррол), 6.66-6.65 (м, 1H, H-3, пиррол), 6.63-6.62 (м, 1H, H-4, пиррол), 4.47 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH₂), 1.45 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 161.7, 133.9, 133.0, 132.3, 131.1, 129.0 (2C), 128.1, 127.2, 126.9, 126.0, 125.3, 123.9, 123.7 (2C), 115.1, 109.4, 107.0, 106.6, 61.2, 14.8.

Этил 5-(4-фторфенил)-5'-фенил-1H,1'H-[2,3'-бипиррол]-2'-карбоксилат (23ж)



Желтые кристаллы, 64% (240 мг) выход;

Температура плавления: 175-177°C.

Вычислено: С, 73.78; Н, 5.11; F, 5.07; N, 7.48% C₂₃H₁₉FN₂O₂

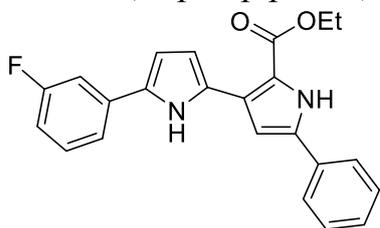
Найдено: С, 73.42; Н, 5.01; F, 4.78; N, 7.24%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3416, 3247, 2924, 1674, 1575, 1535, 1501, 1462, 1418, 1383, 1298, 1276, 1249, 1207, 1189, 1122, 1072, 1041, 915, 848, 798, 761, 706, 647, 578, 531;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 12.29 (уш. с, 1H, NH), 8.89 (уш. с, 1H, NH'), 7.63-7.57 (м, 4H, *o*-H Ph), 7.48-7.44 (м, 2H, *m*-H Ph), 7.38-7.35 (м, 1H, *n*-H Ph), 7.11-7.07 (м, 2H, *m*-H Ph), 6.87 (д, $J = 3.0$ Гц, 1H, H-4', пиррол), 6.67-6.65 (м, 1H, H-4, пиррол), 6.56-6.54 (м, 1H, H-3, пиррол), 4.48 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH₂), 1.47 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 161.9 (CO), 161.5 (д, ¹J_{CF} = 244.5 Гц, C4, 4F-C₆H₄), 136.6, 131.3, 130.9, 129.4 (д, ⁴J_{CF} = 3.0 Гц, C-1 4F-C₆H₄), 129.3 (2C), 128.5, 127.2, 125.3, 125.2 (д, ³J_{CF} = 7.8 Гц, C-2,6 4F-C₆H₄), 125.1 (2C), 115.9 (д, ²J_{CF} = 21.6 Гц, C-3,5 4F-C₆H₄), 115.5, 109.1, 106.8, 106.1, 61.2, 14.8.

Этил 5-(3-фторфенил)-5'-фенил-1H,1'H-[2,3'-бипиррол]-2'-карбоксилат (23з)



Желтые кристаллы, 62% (232 мг) выход;

Температура плавления: 182-184°C.

Вычислено: С, 73.78; Н, 5.12; F, 5.07; N, 7.48% C₂₃H₁₉FN₂O₂

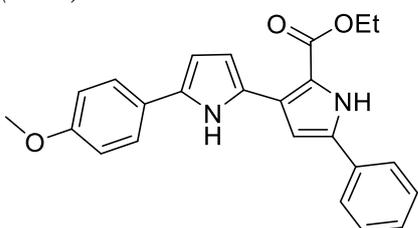
Найдено: С, 73.44; Н, 5.02; F, 4.82; N, 7.57%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3462, 3439, 3252, 2978, 2920, 2852, 1673, 1610, 1579, 1529, 1487, 1472, 1455, 1419, 1375, 1311, 1292, 1251, 1188, 1162, 1130, 1067, 1044, 969, 937, 912, 846, 808, 770, 688, 602, 529;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 12.39 (уш. с, 1H, NH), 8.90 (уш. с, 1H, NH'), 7.62-7.60 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.47-7.30 (м, 6H, *Ho,m,p*-Ph), 6.90-6.88 (м, 1H, *n*-H Ph), 6.87 (д, $J = 3.0$ Гц, 1H, H-4', пиррол), 6.67-6.66 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, H-3, пиррол), 6.64-6.63 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, H-4, пиррол), 4.49 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2), 1.47 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ 163.6 (д, $J = 244.2$ Гц, C-3, 3- FC_6H_4), 161.9 (CO), 136.6, 135.2 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.4$ Гц, C-1, 3- FC_6H_4), 130.9, 130.8, 130.5 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.7$ Гц, C-5, 3- FC_6H_4), 129.2 (2C), 128.5, 127.7, 127.0, 125.1 (2C), 119.2 (д, $^4J_{\text{CF}} = 2.2$ Гц, C-6, 3- FC_6H_4), 115.7, 112.6 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.4$ Гц, C-4, 3- FC_6H_4), 110.4 (д, $^2J_{\text{CF}} = 22.7$ Гц, C-2, 3- FC_6H_4), 109.2, 107.8, 106.2, 61.3, 14.8.

Этил 5-(4-метоксифенил)-5'-фенил-1H,1'H-[2,3'-бипиррол]-2'-карбоксилат (23и)



Желтые кристаллы: 60% (232 мг) выход;

Температура плавления, 173-175°C.

Вычислено: C, 74.59; H, 5.74; N, 7.25% $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$

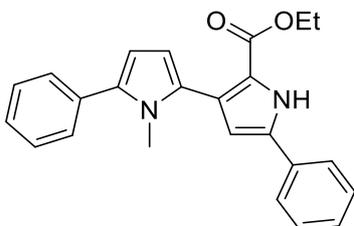
Найдено: C, 74.28; H, 5.55; N, 7.01%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3444, 3271, 2923, 1670, 1535, 1498, 1458, 1377, 1251, 1179, 1130, 1070, 1041, 937, 831, 771, 731, 692, 611, 524;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 12.20 (уш. с, 1H, NH), 8.87 (уш. с, 1H, NH'), 7.62-7.57 (м, 4H, *o*-H Ph), 7.47-7.43 (м, 2H, *m*-H Ph), 7.37-7.34 (м, 1H, *n*-H Ph), 6.97-6.95 (м, 2H, *m*-H Ph), 6.89-6.84 (м, 1H, H-4'), 6.69-6.63 (м, 1H, H-3, пиррол), 6.53-6.49 (м, 1H, H-4, пиррол), 4.48 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2), 3.84 (с, 3H, OCH_3), 1.46 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ 161.8, 158.2, 136.6, 132.2, 131.0, 129.2 (2C), 128.4, 127.5, 126.5, 126.2, 125.1 (2C), 125.1 (2C), 115.4, 114.5 (2C), 109.1, 106.1, 105.9, 61.1, 55.5, 14.8.

Этил 1-метил-5,5'-дифенил-1H,1'H-[2,3'-бипиррол]-2'-карбоксилат (23к)



Желтые кристаллы, 64% (237 мг) выход;

Температура плавления: 130-132°C.

Вычислено: C, 77.81; H, 5.99; N, 7.56% $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

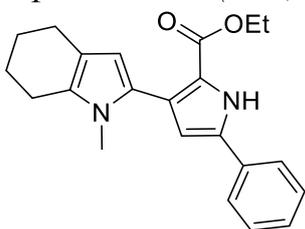
Найдено: C, 77.55; H, 5.73; N, 7.27%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3424, 3306, 3100, 3062, 2981, 2930, 1668, 1601, 1493, 1453, 1392, 1286, 1265, 1212, 1169, 1125, 1072, 1032, 981, 909, 870, 821, 758, 731, 696, 653, 586, 553, 507;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 10.05 (уш. с, 1H, NH'), 7.71-7.69 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.54-7.52 (м, 2H, *m*-H Ph), 7.48-7.44 (м, 4H, *o,m*-H Ph), 7.37-7.34 (м, 2H, *n*-H Ph), 6.67 (д, *J* = 2.6 Гц, 1H, H-4' пиррол), 6.38-6.37 (м, 2H, H-3,4, пиррол), 4.32 (к, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH₂), 3.58 (с, 3H, N-CH₃), 1.30 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 161.3, 135.8, 135.6, 134.1, 131.1, 129.6, 129.1 (2C), 128.7 (2C), 128.4 (2C), 128.0, 126.6, 125.0 (2C), 124.3, 120.6, 111.4, 109.4, 108.2, 60.6, 33.5, 14.4.

Этил 3-(1-тэтил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-5-фенил-1H-пиррол-2-карбоксилат (23л)



Желтые кристаллы, 66% (230 мг) выход;

Температура плавления: 142-144°C.

Вычислено: С, 75.83; Н, 6.94; N, 8.04% C₂₂H₂₄N₂O₂

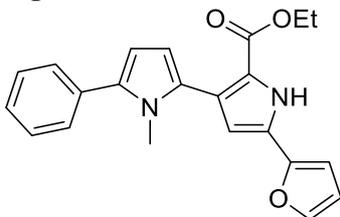
Найдено: С, 75.54; Н, 6.75; N, 7.77%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3294, 2922, 2853, 1720, 1669, 1603, 1563, 1453, 1381, 1323, 1196, 1127, 1070, 1024, 912, 873, 811, 769, 732, 701, 674;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 9.02 (уш. с, 1H, NH'), 7.62-7.60 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.41-7.37 (м, 2H, *m*-H Ph), 7.33-7.30 (м, 1H, *n*-H Ph), 6.32 (д, *J* = 3.0 Гц, 1H, H-4', пиррол), 6.19 (с, 1H, H-3, пиррол), 4.26 (к, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH₂), 3.58 (с, 3H, N-CH₃), 2.61-2.58 (м, 2H, CH₂-7), 2.56-2.53 (м, 2H, CH₂-4), 1.91-1.83 (м, 2H, CH₂-5), 1.82-1.74 (м, 2H, CH₂-6), 1.26 (т, 3H, *J* = 7.1 Гц, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 161.1, 135.3, 133.1, 131.0, 129.7 (2C), 128.8, 127.8 (2C), 127.2, 123.7, 117.9, 117.2, 110.4, 106.7, 60.3, 31.4, 23.7, 23.4, 23.1, 22.3, 14.4.

Этил 5'-(фуран-2-ил)-1-тэтил-5-фенил-1H,1'H-[2,3'-бипиррол]-2'-карбоксилат (23м)



Желтые кристаллы, 68% (245 мг) выход;

Температура плавления: 213-215°C.

Вычислено: С, 73.32; Н, 5.59; N, 7.77% C₂₂H₂₀N₂O₃

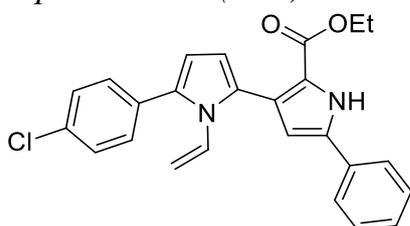
Найдено: С, 73.01; Н, 5.70; N, 7.48%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3434, 3299, 2921, 2853, 1714, 1668, 1601, 1451, 1265, 1213, 1168, 1118, 1020, 965, 910, 880, 806, 755, 732, 700, 591, 467;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 9.44 (уш. с, 1H, NH'), 7.49-7.40 (м, 5H, о,м-Н Ph, Н-5, фуран), 7.32-7.28 (м, 1H, n-Н Ph), 6.59 (д, J = 2.9 Гц, 1H, Н-3, пиррол), 6.52 (д, J = 2.9 Гц, 1H, Н-4, пиррол), 6.49 (дд, J = 3.2, 1.8 Гц, 1H, Н-3, фуран), 6.32-6.31 (м, 2H, Н-4, фуран, Н-4', пиррол), 4.31 (к, J = 7.1 Гц, 2H, CH₂), 3.53 (с, 3H, N-CH₃), 1.30 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 160.7, 146.5, 142.1, 135.8, 134.1, 129.2, 128.8 (2C), 128.5 (2C), 127.0, 126.7, 124.2, 119.8, 111.9, 110.2, 109.6, 108.3, 105.8, 60.6, 33.5, 14.5.

Этил 5-(4-хлорфенил)-5'-фенил-1-винил-1H,1'H-[2,3'-бипиррол]-2'-карбоксилат (**23н**)



Желтые кристаллы, 59% (246 мг) выход;

Температура плавления: 122-124°C.

Вычислено: С, 72.02; Н, 5.08; Cl, 8.50; N, 6.72% C₂₅H₂₁ClN₂O₂

Найдено: С, 71.76; Н, 5.12; Cl, 8.23; N, 6.38%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3424, 3302, 2981, 2924, 1669, 1601, 1528, 1495, 1475, 1453, 1418, 1384, 1290, 1268, 1224, 1148, 1093, 1037, 1017, 968, 908, 827, 766, 733, 693, 654, 523;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 9.52 (уш. с, 1H, NH'), 7.62-7.60 (м, 2H, о-Н Ph), 7.47-7.31 (м, 7H, о,м,n-Н Ph), 6.74 (дд, J = 8.9, 15.9 Гц, 1H, Н_x), 6.62 (д, J = 2.8 Гц, 1H, Н-4', пиррол), 6.33 (м, 2H, Н-3,4, пиррол), 4.71 (д, J = 8.9 Гц, 1H, Н_a), 4.63 (д, J = 15.9 Гц, 1H, Н_b), 4.22 (к, J = 7.1 Гц, 2H, CH₂), 1.19 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH₃);

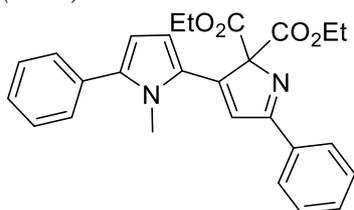
ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 161.0, 135.5, 133.2, 132.8, 132.4, 131.7, 131.1, 130.3 (2C), 129.2 (2C), 128.9, 128.5, 128.2 (2C), 124.9 (2C), 123.8, 120.9, 111.5, 111.4, 110.8, 107.4, 60.6, 14.4.

3.8.2. Синтез 1H,2'H -бипиррола (**24к**)

Суспензию гидрохлорида диэтиламиномалоната **22** (424 мг, 2 ммоль) и безводного Cs₂CO₃ (653 мг, 2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 20-25° С в течение 30 мин, затем добавляли раствор 3-(1-метил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-1-фенилпроп-2-ин-1-она **3ч** (286 мг, 1 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 6 часов, затем разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали диэтиловым

Экспериментальная часть – Реакции ацилэтинилпирролов с аминомалонатом эфиром (4 x 10 мл). Эфирные экстракты промывали водой и сушили над MgSO₄. Фракционированием остатка после удаления растворителя колоночной хроматографией выделили (SiO₂, *n*-гексан: диэтиловый эфир, 9:1) 111 мг (30%) этил 1-метил-5,5'-дифенил-1*H*,1'*H*-[2,3'-бипиррол]-2'-карбоксилата **23к**, затем (элюент *n*-гексан: диэтиловый эфир, 3 : 1) 84 мг (19%) диэтил 1-метил-5,5'-дифенил-1*H*,2'*H*-[2,3'-бипиррол]-2',2'-дикарбоксилата **24к**.

*Диэтил 1-бензил-5,5'-дифенил-1*H*,2'*H*-[2,3'-бипиррол]-2',2'-дикарбоксилат (24к)*



Желтые кристаллы, 19% (84 мг) выход;

Температура плавления: 150-152°C.

Вычислено: С, 73.28; Н, 5.92; N, 6.33% C₂₇H₂₆N₂O₄

Найдено: С, 73.56; Н, 5.69; N, 6.19%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3061, 2982, 1735, 1602, 1576, 1539, 1521, 1482, 1454, 1392, 1351, 1234, 1098, 1057, 1024, 912, 871, 759, 731, 697, 549;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.09-8.07 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.50-7.49 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 7.45-7.44 (м, 5H, *o, m,n*-H Ph), 7.06 (с, 1H, H-4', пиррол), 6.75-6.74 (м, 1H, H-3, пиррол), 6.35-6.34 (м, 1H, H-4, пиррол), 4.33-4.24 (м, 4H, 2CH₂), 3.78 (с, 3H, N-CH₃), 1.29-1.25 (м, 6H, 2CH₃);

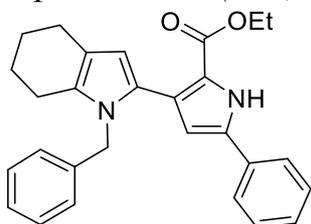
ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 177.3 (2C), 166.3, 153.5, 140.8, 133.2, 132.6, 131.3, 129.1 (2C), 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.2 (2C), 128.0, 127.7, 119.7, 116.6, 110.3, 93.2, 62.6 (2C), 35.5, 14.0 (2C).

3.8.3. Синтез 1*H*,1'*H* -бипиррола (23с) и аминопирона (26)

Суспензию гидрохлорида диэтиламиномалоната **22** (212 мг, 1 ммоль) и безводного Cs₂CO₃ (653 мг, 2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 20-25°C в течение 30 мин, затем добавляли раствор 3-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-1-фенилпроп-2-ин-1-она **3нн** (340 мг, 1 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 6 часов, затем разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (4 x 10 мл). Эфирные экстракты промывали водой и сушили над MgSO₄. Остаток после удаления растворителя фракционировали колоночной хроматографией (SiO₂, *n*-гексан : диэтиловый эфир, 9:1) и выделяли 183 мг (43%)

этил 3-(1-бензил-4,5,6,7)-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-5-фенил-1*H*-пиррол-2-карбоксилата **23с**, затем (*n*-гексан: диэтиловый эфир, 9 : 1) (100 мг, 25%) 3-амино-4-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-6-фенил-2*H*-пиран-2-он (**26**).

*Этил 3-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-5-фенил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (23с)*



Желтые кристаллы, 25% (106 мг) выход;

Температура плавления: 175-177°C.

Вычислено: С, 79.22; Н, 6.65; N, 6.60% C₂₈H₂₈N₂O₂

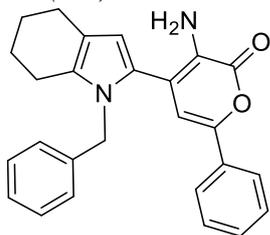
Найдено: С, 78.85; Н, 6.37; N, 6.34%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3306, 2923, 2850, 2362, 1663, 1559, 1507, 1455, 1266, 1116, 1032, 910, 820, 766, 732, 695;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 9.23 (уш. с, 1H, NH'), 7.49-7.47 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.40-7.36 (м, 2H, *m*-H Ph), 7.31-7.26 (м, 1H, *n*-H Ph), 7.25-7.14 (м, 3H, *m,n*-H Bn), 6.91-6.89 (м, 2H, *o*-H Bn), 6.42 (д, *J* = 2.9 Гц, 1H, H-4', пиррол), 6.14 (с, 1H, H-3, пиррол), 5.04 (с, 2H, CH₂-Ph), 4.29 (к, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH₂), 2.60-2.57 (м, 2H, CH₂-7), 2.42-2.39 (м, 2H, CH₂-4), 1.81-1.73 (м, 4H, CH₂-5,6), 1.31 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 166.3, 159.0, 147.4, 138.4, 132.2, 131.4, 130.9, 129.7, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 127.6 (2C), 127.3, 126.6 (2C), 122.2, 118.9, 115.4, 109.5, 61.7, 48.4, 23.6, 23.4, 23.2, 22.6, 13.6.

*3-Амино-4-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-6-фенил-2*H*-пиран-2-он (26)*



Желтые кристаллы, 25% (99 mg) выход;

Температура плавления: 98-100°C.

Вычислено: С, 78.76; Н, 6.10; N, 7.07% C₂₆H₂₄N₂O₂

Найдено: С, 78.44; Н, 6.20; N, 6.78%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3469, 3353, 2926, 2850, 1692, 1634, 1587, 1533, 1495, 1446, 1371, 1298, 1243, 1145, 1070, 1029, 910, 763, 731, 694, 648, 616;

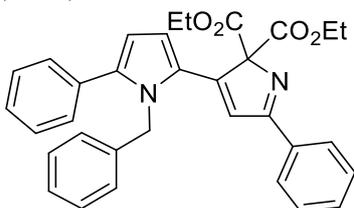
ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.36-7.25 (м, 8H, Ph), 6.94-6.93 (м, 2H, *o*-H Bn), 6.43 (с, 1H, пиррол), 6.26 (с, 1H, пирон), 5.06 (с, 2H, CH₂-Ph), 4.53 (уш. с, 2H, NH₂), 2.60-2.57 (м, 2H, CH₂-7), 2.50-2.47 (м, 2H, CH₂-4), 1.87-1.75 (м, 4H, CH₂-5,6);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ 160.5, 147.4, 138.8, 132.0, 131.7, 129.3, 129.0 (2C), 128.7 (2C), 128.6, 127.3, 125.8, 125.7 (2C), 124.0 (2C), 119.0, 117.1, 109.4, 104.9, 47.9, 23.6, 23.3, 23.2, 22.3.

3.8.4. Синтез 1*H*,2'*H*-бипирролов (24о,п,р,т,у) и аминопиранов (25о,п,т,у,ф)

Суспензию гидрохлорида диэтиламиномалоната **22** (212 мг, 1 ммоль) и безводного Cs_2CO_3 (653 мг, 2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 20-25°C в течение 30 мин, затем добавляли раствор ацилэтинилпиррола **3** (1 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 6 часов, затем разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (4 x 10 мл). Эфирные вытяжки промывали водой и сушили над MgSO_4 . Остаток после удаления растворителя фракционировали колоночной хроматографией (SiO_2 , *n*-гексан : диэтиловый эфир, 9 : 1) и выделяли аминопираны **25о,п,т,у,ф** и (*n*-гексан : диэтиловый эфир, 3 : 1) 1*H*-2'*H*-бипирролы **24о,п,р,т,у**.

*Диэтил 1-бензил-5,5'-дифенил-1*H*,2'*H*-[2,3'-бипиррол]-2',2'-дикарбоксилат (24о)*



Желтые кристаллы, 22% (114 мг) выход;

Температура плавления: 50-52°C.

Вычислено: С, 76.43; Н, 5.83; N, 5.40% $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$

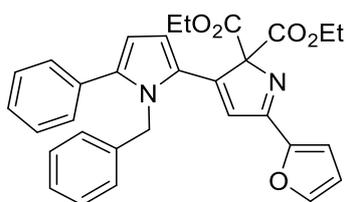
Найдено: С, 76.15; Н, 5.58; N, 5.54%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3061, 2979, 2926, 1735, 1604, 1485, 1454, 1355, 1235, 1093, 1055, 912, 868, 761, 732, 697, 462;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.76 -7.73 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.44-7.28 (м, 11H, *m,n*-H Ph), 7.06-7.04 (м, 2H, *o*-H Bn), 6.86 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, H-3, пиррол), 6.60 (с, 1H, 4-H', пиррол), 6.44 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, H-4, пиррол), 5.36 (с, 2H, CH_2 -Ph), 4.29-4.21 (м, 4H, 2CH_2), 1.26-1.23 (м, 6H, 2CH_3);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ 177.4 (2C), 166.4, 152.7, 140.9, 138.8, 133.2, 132.7, 131.2, 129.19 (2C), 129.2 (2C), 128.7 (4C), 128.1 (2C), 128.0, 127.6, 127.5, 125.7 (2C), 120.0, 117.4, 111.0, 93.5, 62.5 (2C), 49.9, 14.1 (2C).

*Диэтил 1-бензил-5'-(фуран-2-ил)-5-фенил-1*H*,2'*H*-[2,3'-бипиррол]-2',2'-дикарбоксилат (24п)*



Желтые кристаллы, 65% (330 мг) выход;

Температура плавления: 142-144°C.

Вычислено: С, 73.21; Н, 5.55; N, 5.51% C₃₁H₂₈N₂O₅

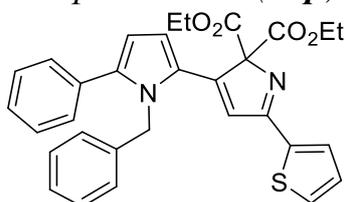
Найдено: С, 73.05; Н, 5.34; N, 5.63%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 2924, 2854, 1735, 1608, 1517, 1484, 1460, 1337, 1237, 1164, 1092, 1056, 1016, 913, 860, 757, 731, 701, 593;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.53-7.52 (м, 1H, H-5, фуран), 7.35-7.28 (м, 8H, о,м,п-Н Ph), 7.01-7.00 (м, 2H, о-Н Вп), 6.85 (д, J = 4.1 Гц, 1H, H-3, пиррол), 6.82 (д, J = 3.3 Гц, 1H, H-3, фуран), 6.48-6.47 (м, 1H, H-4, фуран), 6.46 (с, 1H, H-4', пиррол), 6.43 (д, J = 4.0 Гц, 1H, H-4, пиррол), 5.34 (с, 2H, CH₂-Ph), 4.30-4.17 (м, 4H, 2CH₂), 1.26-1.22 (м, 6H, 2CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 167.7 (2C), 166.3, 152.4, 148.8, 145.3, 141.1, 138.7, 132.7, 129.1 (2C), 129.0 (2C), 128.6 (2C), 128.0, 127.5, 127.4, 125.7 (2C), 119.2, 117.6, 114.2, 112.1, 111.1, 93.4, 62.5 (2C), 49.8, 14.1 (2C).

Диэтил 1-бензил-5-фенил-5'-(тиофен-2-ил)-1H,2'H-[2,3'-бипиррол]-2',2'-дикарбоксилат (24p)



Желтые кристаллы, 68% (357 мг) выход;

Температура плавления: 140-142°C.

Вычислено: С, 70.97; Н, 5.38; N, 5.34; S, 6.11% C₃₁H₂₈N₂O₄S

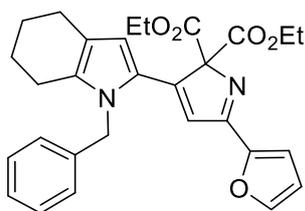
Найдено: С, 70.59; Н, 5.28; N, 4.97; S, 6.05%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 2981, 2927, 1735, 1599, 1483, 1453, 1431, 1358, 1237, 1091, 1055, 912, 842, 758, 730;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.46-7.44 (м, 1H, H-5, тиофен), 7.38-7.28 (м, 8H, о,м,п-Н Ph), 7.23-7.22 (м, 1H, H-3 тиофен), 7.06-7.04 (м, 3H, о-Н Вп, H-4, тиофен), 6.85 (д, J = 3,9 Гц, 1H, H-3, пиррол), 6.45 (с, 1H, H-4', пиррол), 6.44 (д, J = 4.0, 1H, H-4, пиррол), 5.34 (с, 2H, CH₂-Ph), 4.27-4.20 (м, 4H, 2CH₂), 1.26-1.23 (м, 6H, 2CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 171.3 (2C), 166.3, 152.4, 141.0, 138.8, 137.6, 132.7, 130.3, 129.9, 129.2 (2C), 129.0 (2C), 128.7 (2C), 128.0, 127.8, 127.5, 127.4, 125.6 (2C), 119.9, 117.5, 111.0, 93.3, 62.5 (2C), 49.9, 14.1 (2C).

Диэтил 3-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-5-(фуран-2-ил)-2H-пиррол-2,2'-дикарбоксилат (24m)



Желтые кристаллы, 32% (156 мг) выход;

Температура плавления: 150-152°C.

Вычислено: С, 71.39; Н, 6.21; N, 5.76% C₂₉H₃₀N₂O₅

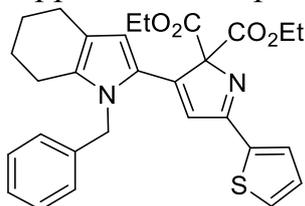
Найдено: С, 71.70; Н, 6.18; N, 5.63%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3120, 2981, 2932, 2851, 1736, 1606, 1557, 1514, 1460, 1380, 1327, 1299, 1235, 1156, 1094, 1055, 1015, 912, 863, 809, 732, 644, 596, 542, 459;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.52-7.50 (м, 1H, H-5, фуран), 7.36-7.31 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.28-7.23 (м, 1H, *n*-H Ph), 7.00-6.99 (м, 2H, *m*-H Ph), 6.86-6.84 (м, 1H, H-4, фуран), 6.52 (с, 1H, H-3, пиррол), 6.47-6.43 (м, 1H, H-3, фуран), 6.39 (с, 1H, H-4', пиррол), 5.22 (с, 2H, CH₂-Ph), 4.29-4.18 (м, 4H, 2CH₂), 2.58-2.56 (м, 2H, CH₂-7), 2.48-2.47 (м, 2H, CH₂-4), 1.80-1.79 (м, 2H, CH₂-5), 1.74-1.73 (м, 2H, CH₂-6), 1.26-1.21 (м, 6H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 167.8 (2C), 166.5, 152.7, 148.9, 145.1, 138.0, 135.4, 129.1 (2C), 127.4, 125.7 (2C), 124.8, 119.7, 117.5, 115.8, 114.0, 112.0, 93.0, 62.4 (2C), 48.1, 23.5, 23.1, 23.1, 22.4, 14.0 (2C).

Диэтил 3-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-5-(тиофен-2-ил)-2H-пиррол-2,2-дикарбоксилат (24y)



Желтые кристаллы, 19% (95 мг) выход;

Температура плавления: 155-157°C.

Вычислено: С, 69.30; Н, 6.02; N, 5.57; S, 6.38% C₂₉H₃₀N₂O₄S

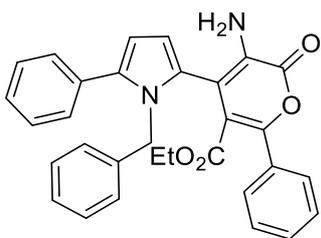
Найдено: С, 69.01; Н, 6.08; N, 5.62; S, 6.34%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 2925, 2853, 2368, 1734, 1599, 1565, 1539, 1495, 1452, 1431, 1380, 1358, 1299, 1238, 1151, 1093, 1056, 1021, 913, 870, 843, 807, 731, 646;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.45-7.44 (м, 1H, H-3, тиофен), 7.38-7.34 (м, 2H, *m*-H Ph), 7.29-7.27 (м, 2H, H-5, тиофен, *n*-H Ph), 7.06-7.05 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.04-7.03 (м, 1H, H-4, тиофен), 6.53 (с, 1H, пиррол), 6.39 (с, 1H, H-4', пиррол), 5.22 (с, 2H, CH₂-Ph), 4.31-4.17 (м, 4H, 2CH₂), 2.60-2.57 (м, 2H, CH₂-7), 2.53-2.50 (м, 2H, CH₂-4), 1.85-1.80 (м, 2H, CH₂-6), 1.76-1.73 (м, 2H, CH₂-5), 1.26-1.23 (м, 6H, 2CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 171.4 (2C), 166.5, 152.8, 138.1, 137.8, 135.3, 130.1, 129.8, 129.1 (2C), 127.7, 127.5, 125.6 (2C), 124.8, 119.7, 118.2, 115.6, 92.8, 62.4 (2C), 48.1, 23.5, 23.2, 23.1, 22.4, 14.1 (2C).

Этил 3-амино-4-(1-бензил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-2-оксо-6-фенил-2H-пиран-5-карбоксилат (25o)



Желтые кристаллы, 35% (172 мг) выход;

Температура плавления: 50-52°C.

Вычислено: С, 75.90; Н, 5.34; N, 5.71% C₃₁H₂₆N₂O₄

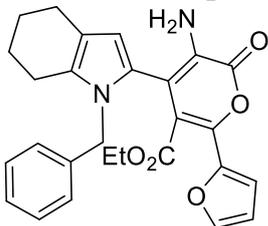
Найдено: С, 75.67; Н, 5.42; N, 5.45%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3476, 3361, 3062, 3030, 2981, 2931, 2854, 1710, 1623, 1596, 1496, 1451, 1376, 1347, 1308, 1233, 1155, 1099, 1073, 1037, 911, 860, 760, 731, 699, 644, 538, 456;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.62-7.60 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.42-7.38 (м, 7H, *o,m,n*-H Ph), 7.33-7.31 (м, 1H, *n*-H Ph), 7.13-7.11 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 6.75-6.74 (м, 2H, *o*-H Bn), 6.39-6.34 (м, 2H, пиррол), 5.21-5.09 (м, 2H, CH₂Ph), 4.21 (уш. с, 2H, NH₂), 4.11-3.95 (м, 2H, OCH₂), 1.00-0.97 (м, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 166.4, 158.9, 147.7, 138.2, 133.2, 132.1, 131.6, 129.8 (2C), 129.2, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.3, 127.7 (2C), 127.6, 127.4, 126.7 (2C), 125.7, 115.5, 114.5, 111.8, 110.2, 61.9, 49.6, 13.7.

Этил 3-амино-4-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-6-(фуран-2-ил)-2-оксо-2H-пиран-5-карбоксилат (25n)



Желтые кристаллы, 25% (115 мг) выход;

Температура плавления: 98-100°C.

Вычислено: С, 70.73; Н, 5.72; N, 6.11% C₂₇H₂₆N₂O₅

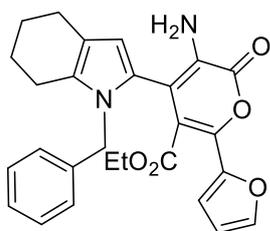
Найдено: С, 70.92; Н, 5.65; N, 5.87%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3472, 3360, 2928, 2850, 1710, 1629, 1591, 1527, 1448, 1401, 1369, 1252, 1153, 1117, 1073, 1035, 913, 812, 733;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.42-7.41 (м, 1H, H-5, фуран), 7.24-7.16 (м, 3H, *o,n*-H Ph), 6.90-6.89 (м, 2H, *m*-H Ph), 6.83 (д, *J* = 3.5, 1H, H-4, фуран), 6.47 (дд, *J* = 3.4, 1.7 Гц, 1H, H-3, фуран), 6.02 (с, 1H, пиррол), 4.95-4.86 (м, 2H, CH₂-Ph), 4.26-4.24 (м, 2H, NH₂), 4.23-4.12 (м, 2H, OCH₂), 2.52-2.49 (м, 2H, CH₂-7), 2.43-2.31 (м, 2H, CH₂-4), 1.79-1.67 (м, 4H, CH₂-5,6), 1.13 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 165.5, 158.1, 146.1, 143.8, 138.5, 138.2, 131.3, 131.2, 128.6 (2C), 127.3, 126.6 (2C), 121.8, 119.0, 115.4, 113.6, 112.0, 110.5, 109.8, 61.8, 48.4, 23.6, 23.4, 23.3, 22.6, 13.9.

Этил 3-амино-4-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-6-(фуран-2-ил)-2-охо-2H-пиран-5-карбоксилат (25m)



Желтые кристаллы, 25% (115 мг) выход;

Температура плавления: 98-100°C;

Вычислено: С, 70.73; Н, 5.72; N, 6.11% C₂₇H₂₆N₂O₅

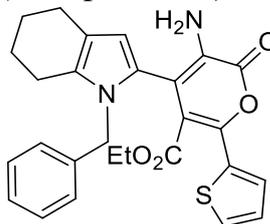
Найдено: С, 70.92; Н, 5.65; N, 5.87%

ИК (см⁻¹) (KBr): 3472, 3360, 2928, 2850, 1710, 1629, 1591, 1527, 1448, 1401, 1369, 1252, 1153, 1117, 1073, 1035, 913, 812, 733;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.42-7.41 (м, 1H, H-5, фуран), 7.24-7.16 (м, 3H, *o,n*-H Ph), 6.90-6.89 (м, 2H, *m*-H Ph), 6.83 (д, *J* = 3.5, 1H, H-4, фуран), 6.47 (дд, *J* = 3.4, 1.7 Гц, 1H, H-3, фуран), 6.02 (с, 1H, пиррол), 4.95-4.86 (м, 2H, CH₂-Ph), 4.26-4.24 (м, 2H, NH₂), 4.23-4.12 (м, 2H, OCH₂), 2.52-2.49 (м, 2H, CH₂-7), 2.43-2.31 (м, 2H, CH₂-4), 1.79-1.67 (м, 4H, CH₂-5,6), 1.13 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 165.5, 158.1, 146.1, 143.8, 138.5, 138.2, 131.3, 131.2, 128.6 (2C), 127.3, 126.6 (2C), 121.8, 119.0, 115.4, 113.6, 112.0, 110.5, 109.8, 61.8, 48.4, 23.6, 23.4, 23.3, 22.6, 13.9;

Этил 3-амино-4-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-2-оксо-6-тиофен-2-ил)-2H-пиран-5-карбоксилат (25y)



Желтые кристаллы, 38% (180 мг) выход;

Температура плавления: 155-157°C.

Вычислено: С, 68.33; Н, 5.52; N, 5.90; S, 6.76% C₂₇H₂₆N₂O₄S

Найдено: С, 68.01; Н, 5.40; N, 5.78; S, 6.45%;

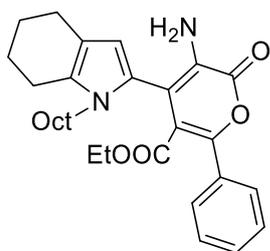
ИК (см⁻¹) (KBr): 3466, 3361, 2924, 2850, 1708, 1617, 1540, 1456, 1376, 1250, 1150, 1098, 1074, 1023, 912, 857, 730, 702;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.39-7.38 (м, 1H, H-5, тиофен), 7.36-7.35 (м, 1H, H-4, тиофен), 7.24-7.17 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 7.04-7.02 (м, 1H, H-3, тиофен), 6.91-6.89 (м, 2H, *o*-H Ph), 6.02 (с, 1H, пиррол), 4.95-4.85 (м, 2H, CH₂-Ph), 4.28 (уш. с, 2H, NH₂), 4.19-4.03 (м, 2H, OCH₂), 2.50-2.49 (м, 2H, CH₂-7), 2.40-2.38 (м, 2H, CH₂-4), 1.78-1.69 (м, 4H, CH₂-5,6), 1.06 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 166.1, 158.4, 141.7, 138.4, 133.9, 131.2, 128.7 (2C), 128.0, 127.7, 127.3 (2C), 126.6 (2C), 122.0, 119.0, 115.4, 114.7, 109.8, 99.7, 62.1, 48.4, 23.6, 23.4, 23.2, 22.6, 13.7.

Этил 3-амино-4-(1-октил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-2-оксо-6-фенил-2H-пиран-5-карбоксилат (25ф)

Экспериментальная часть – Реакции ацилэтинилпирролов с аминомалонатом



Красное масло, 39% (80 мг) выход;

Найдено: С, 73.61; Н, 7.99; N, 5.87% $C_{30}H_{38}N_2O_4$

Вычислено: С, 73.44; Н, 7.81; N, 5.71%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3471, 3353, 2925, 2852, 1711, 1624, 1596, 1542, 1494, 1461, 1446, 1373, 1342, 1300, 1237, 1145, 1102, 1079, 1036, 916, 861, 7683 733, 695, 645, 537;

ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$): 1H NMR (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.60-7.58 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.39-7.38 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 5.86 (с, 1H, пиррол), 4.38 (с, 2H, NH_2), 4.04-3.94 (м, 2H, CH_2), 3.72-3.56 (м, 2H, CH_2), 2.56-2.53 (м, 2H, CH_2 -7), 2.49-2.46 (м, 2H, CH_2 -4), 1.87-1.79 (м, 2H, CH_2 -5), 1.76-1.68 (м, 2H, CH_2 -6), 1.30-1.19 (м, 12H, $6CH_2$), 0.94 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 0.85 (т, $J = 6.7$ Гц, 3H, CH_3);

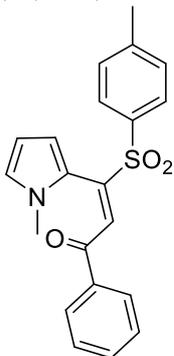
ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$) δ 166.3, 159.2, 147.3, 132.1, 131.0, 130.2, 129.7, 128.5 (2C), 127.6 (2C), 121.5, 118.3, 116.3, 116.3, 108.6, 61.6, 44.8, 31.9, 31.4, 29.2, 29.2, 26.9, 23.7, 23.5, 23.2, 22.7, 22.5, 14.1, 13.6.

3.9. Реакции ацилэтинилпирролов с TosMIC

3.9.1. Синтез *E*-2-(2-ацил-1-тозилвинил)пирролов (28а-п)

Раствор TosMIC (253мг, 1.3 ммоль) и NEt₃ (131 мг, 1.3 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при 20-25°C в течение 30 минут, затем добавляли раствор 2-(ацилэтинил)пиррола **3** (1 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь кипятили 120 часов и по окончанию реакции разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (4 x 10 мл). Эфирный экстракт промывали водой (4 x 10 мл) и сушили над MgSO₄. Остаток после отгонки растворителя фракционировали методом колоночной хроматографии (SiO₂, *n*-гексан : диэтиловый эфир, 4 : 1) и выделяли винилпирролы **28а-п**.

(E)-3-(1-Метил-1*H*-пиррол-2-ил)-1-фенил-3-тозилпроп-2-ен-1-он (**28а**)



Красные кристаллы, 73% (267 мг) выход;

Температура плавления: 122-124°C;

Найдено: С, 69.25; Н, 5.55; N, 4.11; S, 8.58% C₂₁H₁₉NO₃S

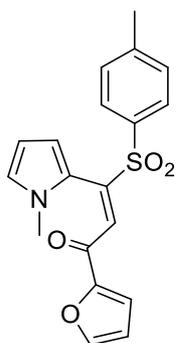
Вычислено: С, 69.02; Н, 5.24; N, 3.83; S, 8.77 %;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3062, 2925, 1672, 1596, 1522, 1473, 1449, 1423, 1374, 1317, 1287, 1229, 1147, 1087, 1056, 1008, 938, 913, 814, 781, 722, 695, 659, 596, 574, 554, 515, 468;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.12 (с, 1H, =CH), 7.89-7.87 (м, 2H, *o*-H C₆Ph), 7.57-7.55 (м, 3H, *m,n*-H C₆Ph), 7.47-7.43 (м, 2H, *o*-H Ts), 7.28-7.27 (м, 2H, *m*-H Ts), 6.56-6.55 (м, 1H, H-5, пиррол), 5.98-5.95 (м, 2H, H-3,4, пиррол), 3.16 (с, 3H, NCH₃), 2.43 (с, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 190.4, 145.2, 144.8, 136.23, 134.9, 134.5, 134.2, 129.8 (2C), 129.1 (2C), 129.0 (2C), 128.9 (2C), 125.4, 119.9, 114.3, 108.3, 34.3, 21.8.

(E)-1-(Фуран-2-ил)-3-(1-Метил-1*H*-пиррол-2-ил)-3-тозилпроп-2-ен-1-он (**28б**)



Красные кристаллы, 70% (249 мг) выход;

Температура плавления: 102-104°C;

Найдено: С, 64.52; Н, 5.10; N, 4.15; S, 8.83% C₁₉H₁₇NO₄S

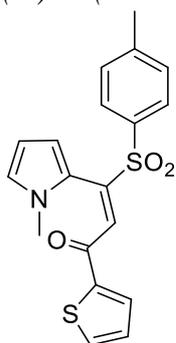
Вычислено: С, 64.21; Н, 4.82; N, 3.94; S, 9.02%;

ИК (см⁻¹) (KBr) 3132, 2925, 2363, 1663, 1597, 1564, 1463, 1421, 1393, 1296, 1149, 1087, 1042, 1015, 907, 885, 814, 714, 768, 729, 685, 655, 596, 555, 513, 471;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.09 (с, 1H, =CH), 7.65 (д, J = 1.7 Гц, 1H, Н-5, фуран), 7.55-7.53 (м, 2H, о-Н Ts), 7.28-7.24 (м, 3H, м-Н Ts, Н-3, фуран), 6.64-6.63 (м, 1H, Н-5, пиррол), 6.57 (дд, J = 3.6, 1.7 Гц, 1H, Н-4, фуран), 6.06-6.05 (м, 2H, Н-3,4, пиррол), 3.11 (с, 3H, NCH₃), 2.41 (с, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 176.3, 152.9, 147.8, 146.3, 145.2, 134.7, 130.4, 129.7 (2С), 129.1 (2С), 125.6, 120.1, 119.5, 113.9, 113.6, 108.3, 34.1, 21.8.

(E)-3-(1-Метил-1H-пиррол-2-ил)-1-(тиофен-2-ил)-3-тозилпроп-2-ен-1-он (**28в**)



Красные кристаллы, 77% (286 мг) выход;

Температура плавления: 113-115°C;

Найдено: С, 61.74; Н, 4.97; N, 4.05; S, 17.02% C₁₉H₁₇NO₃S₂

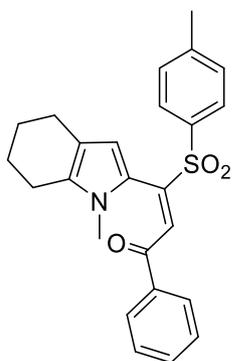
Вычислено: С, 61.43; Н, 4.61; N, 3.77; S, 17.26%

ИК (см⁻¹) (KBr): 3104, 2925, 2859, 1653, 1597, 1517, 1469, 1412, 1354, 1314, 1245, 1148, 1087, 1060, 972, 916, 857, 812, 727, 654, 597, 550, 513, 468;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.07 (с, 1H, =CH), 7.80-7.79 (м, 1H, Н-5, тиофен), 7.70-7.68 (м, 1H, Н-3, тиофен), 7.54-7.52 (м, 2H, о-Н Ts), 7.26-7.24 (м, 2H, м-Н Ts), 7.16-7.13 (м, 1H, Н-4, тиофен), 6.63-6.60 (м, 1H, Н-5, пиррол), 6.04-6.03 (м, 2H, Н-3,4, пиррол), 3.11 (с, 3H, NCH₃), 2.41 (с, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 181.4, 145.6, 145.2, 144.2, 135.8, 134.8, 133.9, 131.9, 129.8 (2С), 129.1 (2С), 128.6, 125.6, 120.0, 114.1, 108.3, 34.2, 21.8.

(E)-3-(1-Метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-1-фенил-3-тозилпроп-2-ен-1-он (**28г**)



Красные кристаллы, 70% (294 мг) выход;

Температура плавления: 84-86°C;

Найдено: С, 71.83; Н, 6.28; N, 3.51; S, 7.47% C₂₅H₂₅NO₃S

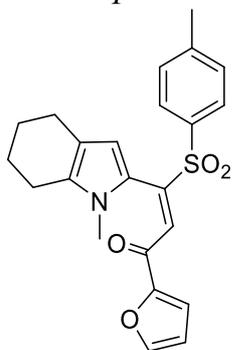
Вычислено: С, 71.57; Н, 6.01; N, 3.34; S, 7.64%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3060, 2928, 2849, 1669, 1596, 1555, 1452, 1393, 1316, 1229, 1185, 1150, 1086, 1013, 951, 912, 812, 731, 689, 581, 555, 524, 417;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.93 (с, 1H, =CH), 7.82-7.80 (м, 2H, Ho, C₆Ph), 7.61-7.59 (м, 2H, м-Н C₆Ph), 7.54-7.50 (м, 1H, п-Н C₆Ph), 7.41-7.36 (м, 2H, о-Н Ts), 7.26-7.24 (м, 2H, м-Н Ts), 5.91 (с, 1H, Н-3, пиррол), 2.89 (с, 3H, NCH₃), 2.41 (с, 3H, CH₃), 2.35-2.28 (м, 4H, CH₂-4,7), 1.71-1.66 (м, 2H, CH₂-5), 1.61-1.58 (м, 2H, CH₂-6);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 190.9, 145.6, 144.8, 136.7, 135.7, 133.6, 133.2, 131.5, 129.6 (2C), 129.0 (2C), 128.7 (2C), 128.6 (2C), 118.6, 118.3, 113.5, 30.6, 23.4, 23.0, 22.9, 22.3, 21.8.

(E)-1-(Фуран-2-ил)-3-(1-Метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-3-тозилпроп-2-ен-1-он (**28d**)



Оранжевые кристаллы, 79% (324 мг) выход;

Температура плавления: 133-135°C;

Найдено: С, 67.63; Н, 5.8; N, 3.58; S, 7.71% C₂₃H₂₃NO₄S

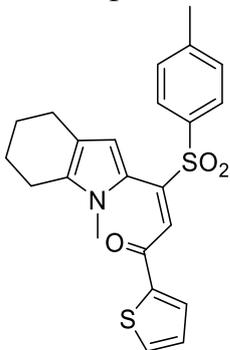
Вычислено: С, 67.46; Н, 5.66; N, 3.42; S, 7.83%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3132, 3061, 2928, 2851, 1656, 1562, 1459, 1393, 1313, 1265, 1151, 1086, 1040, 905, 813, 769, 730, 678, 648, 590, 556, 523;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.97 (с, 1H, C=CH), 7.62 (д, J = 1.6 Гц, 1H, Н-5, фуран), 7.58-7.56 (м, 2H, о-Н Ts), 7.24-7.22 (м, 3H, м-Н Ts, Н-3, фуран), 6.55 (дд, J = 3.5, 1.6 Гц, 1H, Н-4, фуран), 6.02 (с, 1H, Н-3, пиррол), 2.87 (с, 3H, NCH₃), 2.44-2.40 (м, 4H, CH₂-4,7), 2.40 (с, 3H, CH₃), 1.79-1.75 (м, 2H, CH₂-5), 1.68-1.62 (м, 2H, CH₂-6);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 176.3, 153.2, 147.4, 146.7, 144.8, 135.5, 133.8, 129.6 (2С), 129.0 (2С), 127.2, 119.0, 118.9, 118.4, 113.1, 112.9, 30.4, 23.5, 23.1, 23.0, 22.4, 21.7.

(*E*)-3-(1-Метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-1-(тиофен-2-ил)-3-тозилпроп-2-ен-1-он (**28e**)



Красные кристаллы, 74% (315 мг) выход;

Температура плавления: 70-72°C;

Найдено: С, 65.15; Н, 5.66; N, 3.60; S, 14.88% $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}_2$

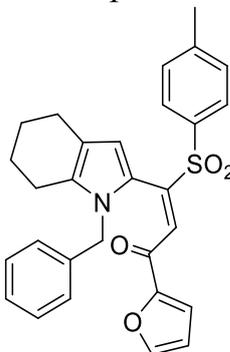
Вычислено: С, 64.92; Н, 5.45; N, 3.29; S, 15.07%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3100, 1648, 1541, 1516, 1457, 1412, 1313, 1243, 1150, 1085, 912, 857, 812, 730, 680, 548;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.95 (с, 1H, =CH), 7.76-7.72 (м, 1H, H-5, тиофен), 7.66-7.62 (м, 1H, H-3, тиофен), 7.58-7.56 (м, 2H, *o*-H Ts), 7.24-7.22 (м, 2H, *m*-H Ts), 7.13-7.11 (м, 1H, H-4, тиофен), 6.00 (с, 1H, H-3, пиррол), 2.88 (с, 3H, NCH_3), 2.42-2.36 (м, 7H, CH_2 -4,7, CH_3), 1.76-1.73 (м, 2H, CH_2 -5), 1.66-1.60 (м, 2H, CH_2 -6);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 181.3, 146.1, 144.9, 144.7, 135.4, 135.3, 133.6, 133.3, 129.6 (2С), 128.9 (2С), 128.5, 128.4, 118.6, 118.3, 113.1, 30.4, 23.4, 23.0, 23.0, 22.3, 21.7.

(*E*)-3-(1-Бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-1-(фуран-2-ил)-3-тозилпроп-2-ен-1-он (**28ж**)



Красные кристаллы, 82% (398 мг) выход;

Температура плавления: 73-75°C;

Найдено: С, 72.00; Н, 5.88; N, 3.07; S, 6.43% $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$

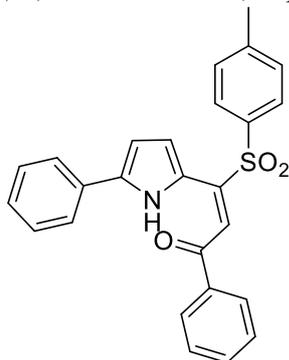
Вычислено: С, 71.73; Н, 5.60; N, 2.88; S, 6.60 %;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3132, 2929, 2850, 1655, 1567, 1463, 1394, 1316, 1298, 1151, 1087, 1040, 1014, 947, 906, 813, 765, 732, 675, 646, 590, 558, 519;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.94 (с, 1H, =CH), 7.66-7.59 (м, 3H, *o*-H Ts, H-5, фуран), 7.20-7.19 (м, 1H, H-3, фуран), 7.16-7.14 (м, 2H, *m*-H Ts), 7.05-7.01 (м, 1H, *n*-H Bn), 6.97-6.93 (м, 2H, *m*-H Bn), 6.53-6.52 (м, 1H, H-4, фуран), 6.46 (с, 1H, H-3, пиррол), 6.27-6.25 (м, 2H, *o*-H Bn), 4.70 (с, 2H, CH₂), 2.51-2.44 (м, 2H, CH₂-7), 2.39 (с, 3H, CH₃), 2.21-1.95 (м, 2H, CH₂-4), 1.68-1.56 (м, 4H, CH₂-5,6);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 176.2, 153.3, 147.3, 146.2, 144.7, 138.0, 136.0, 135.6, 129.8 (2C), 129.1 (2C), 128.2 (2C), 126.5, 125.8 (2C), 125.2, 120.5, 119.7, 118.8, 115.4, 112.8, 48.1, 23.3, 23.0, 22.9 (2C), 21.8.

(E)-1-Фенил-3-(5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-3-тозилпроп-2-ен-1-он (**28z**)



Красные кристаллы, 65% (278 мг) выход;

Температура плавления: 205-207°C;

Найдено: С, 73.36; Н, 5.14; N, 3.54; S, 7.33% C₂₆H₂₁NO₃S

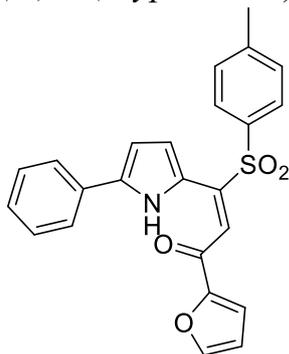
Вычислено: С, 73.05; Н, 4.95; N, 3.28; S, 7.50%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3063, 2922, 2853, 1630, 1597, 1511, 1454, 1406, 1373, 1323, 1236, 1180, 1150, 1086, 1040, 909, 813, 763, 733, 689, 576, 509;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 13.83 (уш. с, 1H, NH), 8.16-8.14 (м, 2H, H_o, C₆Ph), 7.95 (с, 1H, =CH), 7.86-7.84 (м, 2H, *m*-H C₆Ph), 7.75-7.73 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.66-7.62 (м, 1H, *n*-H C₆Ph), 7.57-7.53 (м, 3H, *o*-H Ts, *n*-H Ph), 7.47-7.43 (м, 3H, *m*-H Ph, H-3, пиррол), 7.34-7.29 (м, 2H, *m*-H Ts), 6.72-6.71 (м, 1H, H-4, пиррол), 2.39 (с, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 190.4, 146.3, 144.8, 139.3, 138.3, 137.9, 133.7, 130.9, 130.1 (2C), 129.3 (2C), 129.1 (4C), 128.5, 127.8 (2C), 125.5, 125.0 (2C), 122.1, 115.1, 110.7, 21.8.

(E)-1-(Фуран-2-ил)-3-(5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-3-тозилпроп-2-ен-1-он (**28u**)



Красные кристаллы, 68% (284 мг) выход;

Температура плавления: 190-192°C;

Найдено: С, 69.32; Н, 4.82; N, 3.55; S, 7.51% C₂₄H₁₉NO₄S

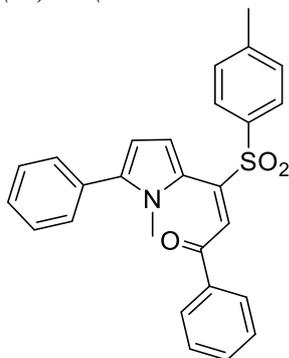
Вычислено: С, 69.05; Н, 4.59; N, 3.36; S, 7.68%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3067, 2921, 1624, 1565, 1516, 1451, 1392, 1323, 1266, 1151, 1085, 1044, 890, 814, 760, 731, 688, 578, 509;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 14.08 (уш. с, 1H, NH), 7.88-7.86 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.81 (с, 1H, =CH), 7.76-7.75 (м, 1H, H-5, фуран), 7.74-7.73 (м, 2H, *o*-H Ts), 7.51-7.50 (м, 1H, H-3, пиррол), 7.45-7.41 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 7.33-7.29 (м, 3H, *m-H* Ts, H-3, фуран), 6.72 (дд, *J* = 4.2, 2.5 Гц, 1H, H-4, пиррол), 6.67 (дд, *J* = 3.6, 1.7 Гц, 1H, H-4, фуран), 2.39 (с, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 177.2, 154.6, 148.0, 146.4, 144.8, 138.9, 138.0, 130.7, 130.1 (2C), 129.3 (2C), 128.6, 127.8 (2C), 125.8, 125.1 (2C), 122.5, 119.4, 113.4, 113.3, 110.0, 21.8.

(*E*)-3-(1-Метил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-1-фенил-3-тозилпроп-2-ен-1-он (**28к**)



Красные кристаллы, 69% (305 мг) выход;

Температура плавления: 83-85°C;

Найдено: С, 73.63; Н, 5.52; N, 3.44; S, 7.10% C₂₇H₂₃NO₃S

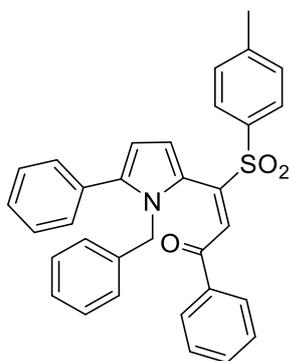
Вычислено: С, 73.45; Н, 5.25; N, 3.17; S, 7.26%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3060, 2921, 1670, 1598, 1455, 1392, 1317, 1228, 1152, 1087, 1013, 910, 814, 760, 731, 702, 555;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.06 (с, 1H, =CH), 7.88-7.83 (м, 2H, *Ho*, COPh), 7.63-7.61 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.56-7.52 (м, 1H, *n-H* COPh), 7.45-7.41 (м, 2H, *o-H* Ts), 7.37-7.33 (м, 2H, *m-H* COPh), 7.28-7.26 (м, 3H, *m,n*-H Ph), 7.21-7.19 (м, 2H, *m-H* Ts), 6.15-6.14 (м, 1H, H-3, пиррол), 6.07-6.06 (м, 1H, H-4, пиррол), 3.06 (с, 3H, N-CH₃), 2.42 (с, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 191.0, 145.2, 144.9, 138.8, 136.3, 135.2, 134.0, 133.9, 132.8, 129.8 (2C), 129.1 (2C), 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.7 (2C), 128.4 (2C), 127.4, 122.0, 114.6, 109.3, 33.0, 21.8.

(*E*)-3-(1-Бензил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-1-фенил-3-тозилпроп-2-ен-1-он (**28л**)



Красные кристаллы, 75% (388 мг) выход;

Температура плавления: 45-47°C;

Найдено: С, 76.81; Н, 5.45; N, 2.95; S, 6.01% C₃₃H₂₇NO₃S

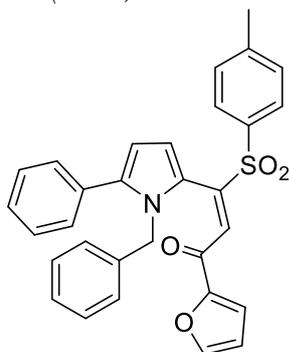
Вычислено: С, 76.57; Н, 5.26; N, 2.71; S, 6.19%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3061, 3031, 1668, 1598, 1493, 1454, 1393, 1317, 1226, 1178, 1149, 1087, 1013, 910, 812, 760, 731, 702, 583, 555, 463

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.92 (с, 1H, =CH), 7.78-7.76 (м, 2H, H_o, C₆Ph), 7.66-7.64 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.50-7.46 (м, 1H, *n*-H C₆Ph), 7.38-7.33 (м, 2H, *m*-H C₆Ph), 7.18-7.16 (м, 5H, *m,n*-H Ph, *o*-H Ts), 6.98-6.96 (м, 2H, *m*-H Ts), 6.77-6.67 (м, 3H, *m,n*-H Bn), 6.54 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H, H-3, пиррол), 6.12 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H, H-4, пиррол), 6.05-6.03 (м, 2H, *o*-H Bn), 4.90 (с, 2H, CH₂), 2.37 (с, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 191.0, 144.9, 144.2, 140.7, 137.7, 135.9, 135.1, 133.8, 132.8, 132.6, 129.8 (2C), 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.2 (2C), 127.8 (2C), 127.6, 126.4, 125.5 (2C), 123.0, 117.3, 110.6, 49.5, 21.8.

(E)-3-(1-Бензил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-1-(фуран-2-ил)-3-тозилпроп-2-ен-1-он (**28m**)



Красные кристаллы, 78% (396 мг) выход;

Температура плавления: 155-157°C;

Найдено: С, 73.61; Н, 5.15; N, 2.97; S, 6.15% C₃₁H₂₅NO₄S

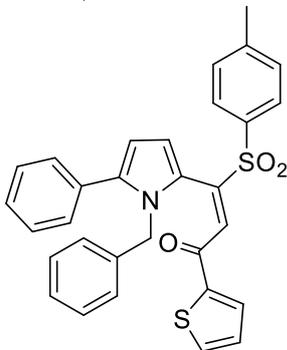
Вычислено: С, 73.35; Н, 4.96; N, 2.76; S, 6.32%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3061, 3032, 2920, 2852, 1654, 1564, 1459, 1394, 1313, 1265, 1150, 1087, 1032, 911, 811, 761, 731, 701, 665, 589, 557;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.93 (с, 1H, =CH), 7.65-7.61 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.60-7.57 (м, 1H, H-5, фуран), 7.21-7.13 (м, 8H, *o,m*-H Ts, *m,n*-H Ph, H-3, фуран), 6.86-6.82 (м, 1H, *n*-H Bn), 6.78-6.74 (м, 2H, *m*-H Bn), 6.57 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H, H-3, пиррол), 6.50 (дд, *J* = 3.5, 1.5 Гц, 1H, H-4, фуран), 6.20 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H, H-4, пиррол), 6.12 (м, 2H, *o*-H Bn), 4.95 (с, 2H, CH₂), 2.38 (с, 3H, CH₃);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 176.5, 152.7, 147.5, 145.6, 145.0, 140.9, 137.8, 135.2, 132.9, 129.8 (2C), 129.1 (2C), 129.08 (2C), 128.8 (2C), 128.3 (2C), 127.8, 127.6, 126.3, 126.0 (2C), 123.1, 119.3, 117.1, 112.9, 110.6, 49.7, 21.8.

(*E*)-3-(1-Бензил-5-фенил-1H-пиррол-2-ил)-1-(тиофен-2-ил)-3-тозилпроп-2-ен-1-он (**28n**)



Красные кристаллы, 80% (419 мг) выход;

Температура плавления: 154-156°C;

Найдено: С, 71.31; Н, 5.08; N, 2.88; S, 12.11% $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}_2$

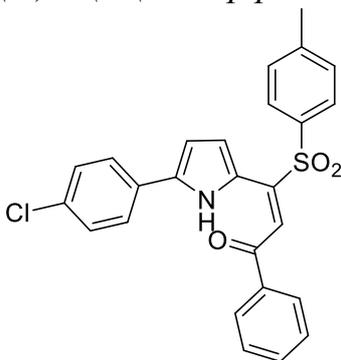
Вычислено: С, 71.10; Н, 4.81; N, 2.67; S, 12.24%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3063, 3032, 1647, 1560, 1515, 1457, 1411, 1314, 1243, 1150, 1085, 910, 855, 812, 729, 582, 548;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.88 (с, 1H, =CH), 7.65-7.62 (м, 3H, *o*-H Ph, H-5, тиофен), 7.52-7.51 (м, 1H, H-3, тиофен), 7.18-7.15 (м, 5H, *m,n*-H Ph, *o*-H Ts), 7.07-7.04 (м, 2H, *m*-H Ts), 7.02-6.99 (м, 1H, *n*-H Bn), 6.81-6.70 (м, 3H, *m*-H Bn, H-4, тиофен), 6.55 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, H-3, пиррол), 6.17 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, H-4, пиррол), 6.11-6.09 (м, 2H, *o*-H Bn), 4.95 (с, 2H, CH_2), 2.38 (с, 3H, CH_3);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 182.3, 145.0, 144.6, 143.8, 140.9, 137.8, 135.2, 133.9, 132.8, 131.0, 129.8 (2C), 129.1 (4C), 128.5, 128.3 (3C), 127.8 (2C), 127.6, 126.4, 125.8 (2C), 123.0, 117.4, 110.7, 49.7, 21.8.

(*E*)-3-(5-(4-хлорфенил)-1H-пиррол-2-ил)-1-фенил-3-тозилпроп-2-ен-1-он (**28o**)



Красные кристаллы, 67% (310 мг) выход;

Температура плавления: 178-180°C;

Найдено: С, 67.81; Н, 4.55; Cl, 7.94; N, 3.27; S, 6.77% $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3\text{S}$

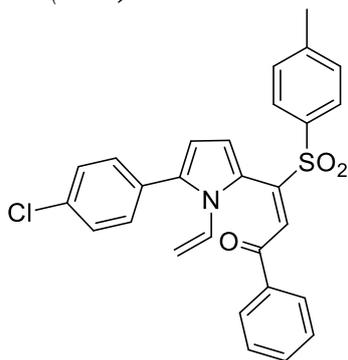
Вычислено: С, 67.60; Н, 4.36; Cl, 7.67; N, 3.03; S, 6.94%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3064, 2922, 2853, 1630, 1595, 1509, 1471, 1322, 1234, 1180, 1150, 1084, 1038, 1008, 909, 812, 779, 732, 704, 686, 577, 507;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 13.84 (уш. с, 1H, NH), 8.16-8.14 (м, 2H, Ho, C₆H₅), 7.98 (с, 1H, =CH), 7.86-7.84 (м, 2H, Ho, 4-ClC₆H₄), 7.66-7.63 (м, 3H, м, n-H C₆H₅), 7.57-7.53 (м, 2H, o-H Ts), 7.43-7.41 (м, 2H, м-H 4-ClC₆H₄), 7.39-7.38 (м, 1H, H-4, пиррол), 7.31-7.7.29 (м, 2H, м-H Ts), 6.68 (дд, $J = 4.2, 2.5$ Гц, 1H, H-3, пиррол), 2.39 (с, 3H, CH₃);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3) δ 190.5, 146.2, 144.9, 139.0, 137.6, 136.8, 134.1, 133.8, 130.1 (2C), 129.5 (2C), 129.4, 129.1 (2C), 129.0 (2C), 127.9 (2C), 126.1 (2C), 125.7, 122.0, 115.5, 110.8, 21.8;

(*E*)-3-(5-(4-хлорфенил)-1-винил-1H-пиррол-2-ил)-1-фенил-3-тозилпроп-2-ен-1-он (**28n**)



Оранжевые кристаллы, 62% (303 мг) выход;

Температура плавления: 143-145°C;

Найдено: С, 69.15; Н, 4.79; Cl, 7.09; N, 3.03; S, 6.39% C₂₈H₂₂ClNO₃S

Вычислено: С, 68.92; Н, 4.54; Cl, 7.26; N, 2.87; S, 6.57%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3062, 2922, 1645, 1597, 1540, 1493, 1455, 1418, 1319, 1228, 1151, 1090, 1012, 959, 910, 833, 783, 732, 698, 597, 553, 518;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.95 (с, 1H, =CH), 7.76-7.74 (м, 2H, Ho, C₆H₅), 7.65-7.63 (м, 2H, Ho, 4-ClC₆H₄), 7.50-7.46 (м, 1H, n-H C₆H₅), 7.37-7.33 (м, 2H, o-H Ts), 7.25-7.20 (м, 4H, м-H C₆H₅, 4-ClC₆H₄), 7.11-7.09 (м, 2H, м-H Ts), 6.21 (дд, $J = 15.7, 8.5$ Гц, 1H, H_x), 6.16 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, H-4, пиррол), 6.09 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, H-3, пиррол), 4.60 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, H_a), 4.41 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H, H_b), 2.37 (с, 3H, CH₃);

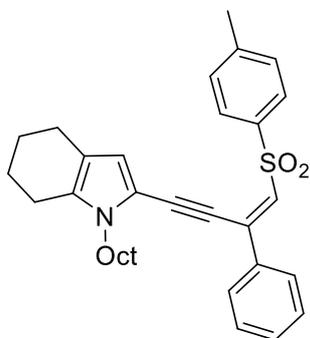
ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 190.0, 145.4, 144.9, 136.5, 136.5, 134.8, 133.9, 133.4, 132.6, 130.8, 130.5, 130.2 (2C), 129.9 (2C), 129.4 (2C), 128.8 (4C), 128.5 (2C), 122.0, 116.2, 111.5, 110.8, 21.8.

3.9.2. Реакция ацилфенилацетиленов с TosMIC

3.9.2.1. Синтез пирролиленинов (30а-н)

Раствор ацилэтинилпирролов **3** (1 ммоль) и TosMIC **27** (395 мг, 2 ммоль) в ТГФ (10 мл) нагревали до кипения и прикапывали к нему в течение 1 часа раствор *t*-BuOK (224 мг, 2 ммоль) в ТГФ (10 мл). После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры удаляли в вакууме растворитель и фракционированием остатка колоночной хроматографией (SiO₂, *n*-гексан : диэтиловый эфир, 5 : 1) выделяли пирролилтозиленины **30а-н**.

(Z)-1-октил-2-(3-фенил-4-тозилбут-3-ен-1-ин-1-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (**30а**)



Зеленые кристаллы, 65% (334 мг) выход;

Температура плавления: 48-50°C;

Найдено: С, 77.33; Н, 7.82; N, 2.92; S, 6.09% C₃₃H₃₉NO₂

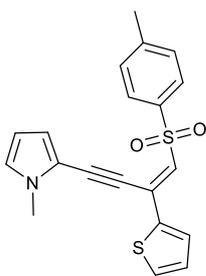
Вычислено: С, 77.15; Н, 7.65; N, 2.73; S, 6.24%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3060, 2926, 2853, 2167, 1595, 1565, 1545, 1489, 1464, 1390, 1316, 1301, 1239, 1184, 1145, 1084, 1016, 913, 823, 810, 746, 666, 565, 538;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.97-7.95 (м, 2H, Ph), 7.66-7.64 (м, 2H, Ph), 7.40-7.29 (м, 5H, Ph), 6.79 (с, 1H, =CH), 6.53 (с, 1H, H-3, пиррол), 4.02-3.99 (м, 2H, NCH₂), 2.60-2.57 (м, 2H, CH₂-7), 2.55-2.52 (м, 2H, CH₂-4), 2.41 (с, 3H, CH₃), 1.90-1.84 (м, 2H, CH₂), 1.78-1.67 (м, 4H, CH₂-5,6), 1.31-1.21 (м, 10H, 5CH₂), 0.84 (т, J = 6.8 Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 144.1, 139.4, 136.6, 136.3, 133.7, 130.4, 129.8 (2C), 128.8 (2C), 127.9, 127.7 (3C), 127.3 (2C), 119.5, 117.2, 112.2, 101.4, 91.1, 45.1, 31.9, 31.6, 29.5, 29.3, 26.8 (2C), 23.5, 23.2, 22.7, 21.7, 14.2.

(E)-1-метил-2-(3-(тиофен-2-ил)-4-тозилбут-3-ен-1-ин-1-ил)-1H-пиррол (**30б**)



Зеленые кристаллы, 58% (213 мг) выход;

Температура плавления: 66-68°C;

Найдено: С, 65.5; Н, 4.85; N, 3.95; S, 17.27% C₂₀H₁₇NO₂S

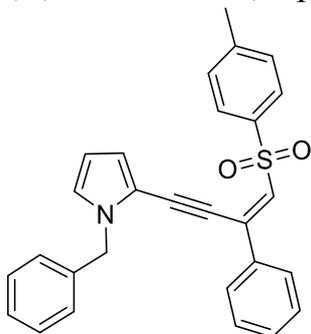
Вычислено: С, 65.37; Н, 4.66; N, 3.81; S, 17.45%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3106, 3051, 2923, 2853, 2183, 1595, 1558, 1521, 1511, 1473, 1418, 1361, 1318, 1290, 1232, 1200, 1182, 1145, 1083, 1052, 1020, 980, 966, 910, 855, 826, 811, 774, 732, 656, 600, 553, 535;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.94-7.92 (м, 2H, Ph), 7.50-7.49 (м, 1H, H-5, тиофен), 7.41-7.39 (м, 1H, H-3, тиофен), 7.32-7.30 (м, 2H, Ph), 7.07-7.04 (м, 1H, H-4, тиофен), 6.83 (с, 1H, =CH), 6.80-6.79 (м, 1H, H-5, пиррол), 6.71-6.70 (м, 1H, H-4, пиррол), 6.21-6.19 (м, 1H, H-3, пиррол), 3.88 (с, 3H, N-CH₃), 2.41 (с, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 144.4, 140.4, 139.3, 133.2, 129.9 (2C), 129.3, 129.1, 128.9, 128.3, 127.7 (2C), 126.4, 126.1, 118.6, 109.5, 97.3, 89.0, 35.3, 21.8.

(Z)-1-бензил-2-(3-фенил-4-тозилбут-3-ен-1-ин-1-ил)-1H-пиррол (**30e**)



Зеленые кристаллы, 55% (241 мг) выход;

Температура плавления: 53-55°C;

Найдено: С, 76.98; Н, 5.49; N, 3.32; S, 7.23% C₂₈H₂₃NO₂

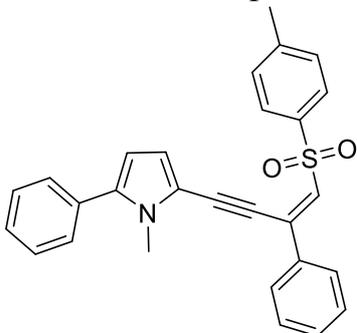
Вычислено: С, 76.86; Н, 5.30; N, 3.20; S, 7.33%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3059, 3032, 2959, 2924, 2854, 2180, 1596, 1558, 1521, 1494, 1467, 1454, 1417, 1316, 1300, 1233, 1182, 1144, 1093, 1031, 911, 807, 732, 695, 672, 612, 570, 540;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 7.84-7.82 (м, 2H, Ph), 7.57-5.55 (м, 2H, Ph), 7.40-7.38 (м, 1H, Ph), 7.35-7.31 (м, 4H, Ph), 7.28-7.27 (м, 1H, Ph), 7.23-7.21 (м, 2H, Ph), 7.16-7.14 (м, 2H, Ph), 6.86 (с, 1H, =CH), 6.85-6.84 (м, 1H, H-5, пиррол), 6.79-6.78 (м, 1H, H-4, пиррол), 6.29-6.27 (м, 1H, H-3, пиррол), 5.43 (с, 2H, CH₂Ph), 2.40 (с, 3H, CH₃);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 144.1, 138.8, 138.0, 135.9, 135.5, 130.4, 129.6 (2C), 129.4, 128.7 (4C), 127.6 (2C), 127.5, 127.2 (2C), 126.9 (2C), 125.6, 118.6, 114.7, 110.0, 98.8, 90.1, 51.3, 21.6.

(Z)-1-метил-2-фенил-5-(3-фенил-4-тозилбут-3-ен-1-ин-1-ил)-1H-пиррол (**30g**)



Желтые кристаллы, 62% (271 мг) выход;

Температура плавления: 76-78°C;

Найдено: С, 77.04; Н, 5.48; N, 3.35; S, 7.17% $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{NO}_2$

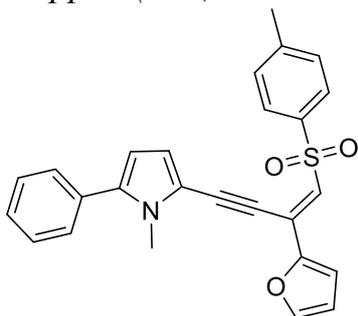
Вычислено: С, 76.86; Н, 5.30; N, 3.20; S, 7.33%

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3061, 2923, 2853, 2175, 1597, 1559, 1534, 1491, 1458, 1395, 1376, 1315, 1303, 1231, 1216, 1185, 1145, 1084, 1019, 1001, 911, 827, 812, 755, 734, 699, 666, 591, 565, 538;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 7.99-7.96 (м, 2H, Ph), 7.69-7.68 (м, 2H, Ph), 7.45-7.32 (м, 10H, Ph), 6.88 (с, 1H, =CH), 6.81-6.79 (м, 1H, H-4, пиррол), 6.31-6.30 (м, 1H, H-3, пиррол), 3.87 (с, 3H, N-CH₃), 2.43 (с, 3H, CH₃);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 144.4, 139.1, 136.2, 135.8, 132.4, 130.6, 129.9 (2C), 129.6, 129.1, 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.7 (2C), 127.9, 127.7 (2C), 127.3 (2C), 118.5, 116.3, 110.2, 99.8, 91.0, 33.8, 21.8.

(E)-2-(3-(фуран-2-ил)-4-тозилбут-3-ен-1-ин-1-ил)-1-метил-5-фенил-1H-пиррол (**30d**)



Зеленые кристаллы, 52% (222 мг) выход;

Температура плавления: 98-100°C;

Найдено: С, 73.26; Н, 5.18; N, 3.45; S, 7.39% $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

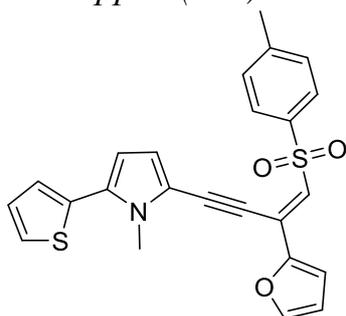
Вычислено: С, 73.05; Н, 4.95; N, 3.28; S, 7.50%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3123, 3064, 2956, 2922, 2852, 2185, 1582, 1531, 1500, 1471, 1456, 1392, 1345, 1314, 1302, 1292, 1219, 1145, 1084, 1018, 999, 910, 825, 811, 771, 757, 734, 563, 532, 498;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): δ 7.95-7.93 (м, 2H, Ph), 7.46-7.45 (м, 5H, Ph), 7.39-7.36 (м, 1H, H-5, фуран), 7.33-7.31 (м, 2H, Ph), 6.94 (с, 1H, =CH), 6.92-6.91 (м, 1H, H-3, фуран), 6.77 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, H-3, пиррол), 6.49 (дд, $J = 3.4, 1.8$ Гц, 1H, H-4, фуран), 6.30 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, H-4, пиррол), 3.89 (с, 3H, N-CH₃), 2.42 (с, 3H, CH₃);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): 150.2, 145.1, 144.3, 139.4, 139.0, 132.4, 129.9 (2C), 128.9 (2C), 128.7 (2C), 127.9, 127.6 (2C), 124.6, 123.8, 118.2, 116.1, 114.8, 112.7, 110.1, 96.2, 88.1, 33.8, 21.7.

(E)-2-(3-(фуран-2-ил)-4-тозилбут-3-ен-1-ин-1-ил)-1-метил-5-(тиофен-2-ил)-1H-пиррол (**30e**)



Желтые кристаллы, 65% (282 мг) выход;

Температура плавления: 60-62°C;

Найдено: С, 66.66; Н, 4.53; N, 3.33; S, 14.62% $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$

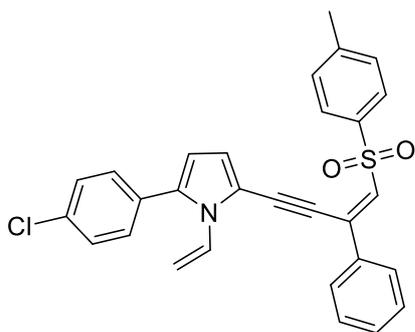
Вычислено: С, 66.49; Н, 4.42; N, 3.23; S, 14.79%;

ИК (cm^{-1}) (KBr): 3111, 3068, 2948, 2921, 2185, 1582, 1545, 1506, 1467, 1445, 1417, 1390, 1351, 1317, 1304, 1219, 1197, 1184, 1145, 1084, 1049, 1026, 1011, 982, 911, 880, 825, 812, 768, 732, 702, 674, 652, 590, 561, 531;

ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 7.93-7.91 (м, 2H, Ph), 7.47-7.45 (м, 1H, H-5, тиофен), 7.35-7.31 (м, 3H, Ph, H-5, фуран), 7.17-7.16 (м, 1H, H-3, тиофен), 7.12-7.10 (м, 1H, тиофен), 6.93 (с, 1H, =CH), 6.90-8.89 (м, 1H, H-3, фуран), 6.72 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, H-4-пиррол), 6.49 (дд, $J = 3.2, 1.7$ Гц, 1H, H-4, фуран), 6.39 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, H-3, пиррол), 3.98 (с, 3H, N-CH₃), 2.42 (с, 3H, CH₃);

ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): δ 149.6, 144.6, 143.8, 138.8, 133.4, 131.1, 129.3 (2C), 127.2, 127.1, 127.0 (2C), 125.5, 125.2, 124.2, 123.1, 117.6, 114.2, 112.1, 110.3, 95.2, 87.6, 33.3, 21.2.

(Z)-2-(4-Хлорофенил)-5-(3-фенил-4-тозилбут-3-ен-1-ин-1-ил)-1-винил-1H-пиррол (**30ж**)



Зеленые кристаллы, 37% (179 мг) выход;

Температура плавления: 58-60°C;

Найдено: С, 72.11; Н, 4.73; Cl, 7.48; N, 3.00; S, 6.47% C₂₉H₂₂ClNO₂

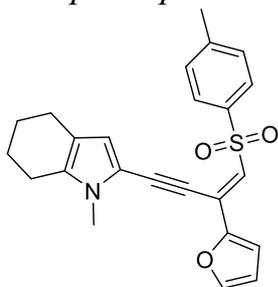
Вычислено: С, 71.97; Н, 4.58; Cl, 7.32; N, 2.89; S, 6.62%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3061, 2922, 2852, 2162, 1670, 1643, 1596, 1558, 1532, 1492, 1460, 1421, 1385, 1319, 1303, 1237, 1220, 1182, 1146, 1087, 1015, 964, 909, 830, 812, 780, 734, 695, 664, 597, 565, 541, 502;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.98-7.96 (м, 2H, Ph), 7.66-7.64 (м, 2H, Ph), 7.42-7.39 (м, 6H, Ph), 7.33-7.31 (м, 3H, Ph), 7.03 (дд, J = 8.9, 15.8, Гц, 1H, Нх), 6.93 (с, 1H, =CH), 6.88 (д, J = 3.9 Гц, 1H, Н-4, пиррол), 6.35 (д, J = 3.8 Гц, 1H, Н-3, пиррол), 5.41 (д, J = 15.8 Гц, 1H, Нб), 5.09 (д, J = 8.9 Гц, 1H, На), 2.42 (с, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 144.4, 139.0, 136.4, 135.9, 135.6, 134.1, 130.9, 130.7, 130.6, 130.4, 130.3 (2С), 129.8 (2С), 128.9 (3С), 128.8, 127.9 (2С), 127.4 (2С), 120.7, 115.7, 112.1, 109.4, 99.0, 91.1, 21.8.

(E)-2-(3-(фуран-2-ил)-4-тозилбут-3-ен-1-ин-1-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (30з)



Зеленые кристаллы, 65% (264 мг) выход;

Температура плавления: 88-90°C;

Найдено: С, 70.96; Н, 5.93; N, 3.64; S, 7.76% C₂₄H₂₃NO₃

Вычислено: С, 71.09; Н, 5.72; N, 3.45; S, 7.91%;

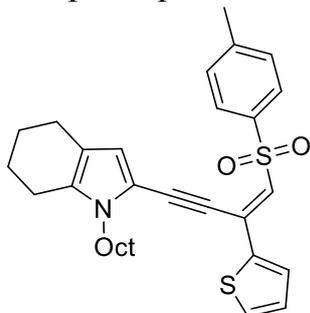
ИК (см⁻¹) (KBr): 3373, 3166, 3068, 2927, 2853, 2177, 1584, 1548, 1530, 1480, 1459, 1448, 1394, 1370, 1316, 1261, 1222, 1144, 1083, 1028, 914, 859, 836, 801, 745, 670, 652, 561, 532;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.93-7.91 (м, 2H, Ph), 7.45-7.42 (м, 1H, Н-5, фуран), 7.30-7.28 (м, 2H, Ph), 6.86 (с, 1H, =CH), 6.86-6.85 (м, 1H, Н-5, Н-3, фуран), 6.48 (с, 1H, Н-3, пиррол), 6.47-6.46 (м, 1H, Н-4, фуран), 3.71 (с, 3H, N-

CH₃), 2.59-2.56 (м, 2H, CH₂-7), 2.54-2.51 (м, 2H, CH₂-4), 2.40 (с, 3H, CH₃), 1.89-1.84 (м, 2H, CH₂-5), 1.78-1.73 (м, 2H, CH₂-6);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): 150.5, 145.0, 144.1, 139.6, 134.3, 129.8 (2C), 127.5 (2C), 124.3, 123.4, 119.3, 116.5, 114.6, 112.6 (2C), 97.4, 88.2, 31.4, 23.5, 23.1, 23.0, 22.6, 21.7.

(E)-1-октил-2-(3-(тиофен-2-ил)-4-тозилбут-3-ен-1-ин-1-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (**30и**)



Желтые кристаллы, 68% (353 мг) выход;

Температура плавления: 110-112°C;

Найдено: С, 71.77; Н, 7.28; N, 2.81; S, 12.15% C₃₁H₃₇NO₂S

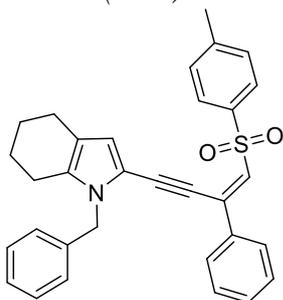
Вычислено: С, 71.64; Н, 7.18; N, 2.69; S, 12.34%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3101, 3058, 2926, 2853, 2171, 1596, 1568, 1543, 1497, 1464, 1420, 1392, 1314, 1291, 1233, 1202, 1145, 1084, 1057, 836, 911, 740, 706, 656, 554, 535, 464;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 7.95-7.93 (м, 2H, Ph), 7.47-7.46 (м, 1H, H-5,тиофен), 7.39-7.38 (м, 1H, H-3,тиофен), 7.31-7.29 (м, 2H, Ph), 7.04 (дд, J = 4.9, 3.8 Гц, 1H, H-4,тиофен), 6.76 (с, 1H, =CH), 6.56 (с, 1H, H-3, пиррол), 4.06-4.02 (м, 2H, NCH₂), 2.61-2.58 (м, 2H, CH₂-7), 2.56-2.53 (м, 2H, CH₂-4), 2.41 (с, 3H, CH₃), 1.89-1.84 (м, 2H, CH₂-5), 1.80-1.70 (м, 4H, CH₂-6, CH₂), 1.31-1.21 (м, 10H, 5CH₂), 0.84 (т, J = 6.8 Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 144.0, 140.8, 139.6, 133.8, 129.7 (2C), 129.4, 129.0, 128.6, 128.1, 127.6 (2C), 124.4, 119.5, 117.3, 111.9, 99.5, 90.1, 45.2, 31.9, 31.6, 29.5, 29.3, 26.8, 23.5, 23.1 (2C), 22.7 (2C), 21.7, 14.2.

(Z)-1-бензил-2-(3-фенил-4-тозилбут-3-ен-1-ин-1-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (**30к**)



Зеленые кристаллы, 47% (231 мг) выход;

Температура плавления: 68-70°C;

Найдено: С, 78.41; Н, 6.29; N, 3.03; S, 6.38% C₃₂H₂₉NO₂

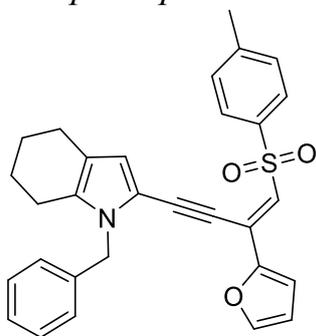
Вычислено: С, 78.18; Н, 5.95; N, 2.85; S, 6.52%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3086, 3061, 3031, 2924, 2852, 2168, 1654, 1595, 1546, 1465, 1392, 1383, 1315, 1260, 1214, 1181, 1144, 1114, 1084, 1027, 911, 824, 809, 732, 697, 567, 538, 456;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.76-7.74 (м, 2H, Ph), 7.53-7.51 (м, 2H, Ph), 7.32-7.23 (м, 6H, Ph), 7.15-7.13 (м, 2H, Ph), 7.04-7.02 (м, 2H, Ph), 6.74 (с, 1H, =CH), 6.61 (с, 1H, Н-3, пиррол), 5.35 (с, 2H, CH₂-Ph), 2.57-2.54 (м, 2H, CH₂-7), 2.44-2.41 (м, 2H, CH₂-4), 2.37 (с, 3H, CH₃), 1.80-1.72 (м, 4H, CH₂-5,6);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃) δ 143.9, 139.1, 138.4, 136.3, 136.0, 134.4, 130.3, 129.7 (2C), 128.8 (2C), 128.7 (2C), 127.7, 127.6 (2C), 127.3 (2C), 127.2, 126.4 (2C), 120.1, 117.3, 113.0, 100.8, 91.1, 48.1, 23.4, 23.1, 22.9, 22.6, 21.7.

(E)-1-бензил-2-(3-(фуран-2-ил)-4-тозилбут-3-ен-1-ин-1-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (**30л**)



Зеленые кристаллы, 68% (327 мг) выход;

Температура плавления: 148-150°C;

Найдено: С, 75.06; Н, 5.80; N, 3.03; S, 6.54% C₃₀H₂₇NO₃

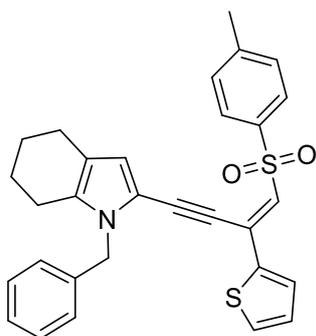
Вычислено: С, 74.82; Н, 5.65; N, 2.91; S, 6.66%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3130, 3064, 3031, 2928, 2852, 2179, 1583, 1538, 1490, 1457, 1396, 1380, 1316, 1303, 1220, 1145, 1115, 1084, 1036, 1014, 984, 917, 837, 813, 765, 732, 699, 652, 591, 562, 532;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.70 (м, 2H, Ph), 7.41-7.36 (м, 1H, Н-5, фуран), 7.32-7.23 (м, 3H, Ph), 7.12-7.10 (м, 2H, Ph), 7.07-7.05 (м, 2H, -Ph), 6.82 (с, 1H, =CH), 6.66-6.65 (м, 1H, Н-3, фуран), 6.58 (с, 1H, Н-3, пиррол), 6.42-6.39 (м, 1H, Н-4, фуран), 5.39 (с, 2H, CH₂-Ph), 2.56-2.54 (м, 2H, CH₂-7), 2.44-2.41 (м, 2H, CH₂-4), 2.36 (с, 3H, CH₃), 1.79-1.73 (м, 4H, CH₂-5,6);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): 150.3, 144.9, 143.9, 139.4, 138.4, 134.3, 130.6, 129.7 (2C), 128.8 (2C), 127.5 (2C), 127.2, 126.5 (2C), 124.1, 123.4, 119.9, 117.1, 114.5, 112.5, 97.1, 88.1, 48.1, 23.4, 23.1, 23.0, 22.6, 21.7.

(E)-1-бензил-2-(3-(тиофен-2-ил)-4-тозилбут-3-ен-1-ин-1-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (**30м**)



Зеленые кристаллы, 63% (314 мг) выход;

Температура плавления: 93-95°C;

Найдено: С, 72.53; Н, 5.61; N, 2.95; S, 12.68; % C₃₀H₂₇NO₂S

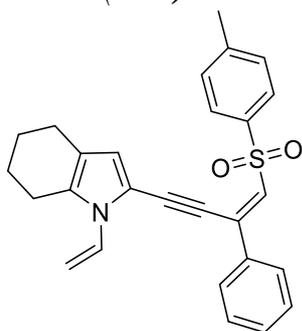
Вычислено: С, 72.40; Н, 5.47; N, 2.81; S, 12.88%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3154, 3063, 3034, 2924, 2852, 2254, 2172, 1634, 1597, 1546, 1572, 1546, 1463, 1418, 1393, 1359, 1309, 1296, 1235, 1144, 1083, 1024, 909, 957, 837, 808, 732, 653, 555, 461;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.73-7.71 (м, 2H, Ph), 7.33-7.24 (м, 5H, Ph, H-3,5-тиофене), 7.14-7.12 (м, 2H, Ph), 7.06-7.05 (м, 2H, Ph), 6.97-6.94 (м, 1H, H-4,тиофен), 6.71 (с, 1H, =CH), 6.63 (с, 1H, H-3, пиррол), 5.38 (с, 2H, CH₂-Ph), 5.87-2.55 (м, 2H, CH₂-7), 2.44-2.41 (м, 2H, CH₂-4), 2.36 (с, 3H, CH₃), 1.79-1.72 (м, 4H, CH₂-5,6);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): 143.9, 140.6, 139.3, 138.3, 134.6, 129.7 (2C), 129.2, 129.0, 128.9, 128.8 (2C), 128.1, 127.5 (2C), 127.2, 126.5 (2C), 124.4, 120.1, 117.5, 112.8, 99.0, 90.1, 48.2, 23.4, 23.1, 22.9, 22.6, 21.7.

(Z)-2-(3-фенил-4-тозилбут-3-ен-1-ин-1-ил)-1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (**30н**)



Зеленые кристаллы, 40% (171 мг) выход;

Температура плавления: 116-118°C;

Найдено: С, 76.02; Н, 6.08; N, 3.41; S, 7.34 % C₂₇H₂₅NO₂

Вычислено: С, 75.85; Н, 5.89; N, 3.28; S, 7.50%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3059, 2931, 2851, 2171, 1643, 1595, 1586, 1570, 1548, 1478, 1442, 1384, 1360, 1317, 1298, 1218, 1203, 1184, 1145, 1084, 1018, 1004, 910, 870, 840, 811, 733, 694, 664, 645, 566, 539, 465;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.96-7.94 (м, 2H, Ph), 7.64-7.63 (м, 2H, Ph), 7.40-7.36 (м, 3H, Ph, H_x), 7.31-7.26 (м, 3H, Ph), 6.85 (с, 1H, =CH), 6.59 (с, 1H, H-3, пиррол), 5.32 (д, J = 16.8 Гц, 1H, H_b), 4.93 (д, J = 10.0 Гц, 1H, H_a), 2.75-2.72 (м,

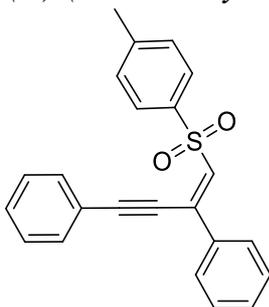
2H, CH₂-7), 2.55-2.52 (м, 2H, CH₂-4), 2.41 (с, 3H, CH₃), 1.88-1.83 (м, 2H, CH₂-5), 1.79-1.74 (м, 2H, CH₂-6);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 144.2, 139.1, 136.1, 136.0, 133.5, 130.9, 130.5, 129.8 (2C), 128.9, 128.8 (2C), 127.8 (2C), 127.3 (2C), 121.4, 119.3, 112.5, 103.3, 100.2, 91.3, 24.6, 23.3, 23.1, 22.9, 21.7.

3.9.2.2. Синтез фениленинов (30o,п)

Раствор 1,3-дифенилпроп-2-ин-1-оната **31a** (206 мг, 1 ммоль) или 1-(фуран-2-ил)-3-фенилпроп-2-ин-1-она **31б** (206 мг, 1 ммоль) и TosMIC **27** (395 мг, 2 ммоль) в ТГФ (10 мл) нагревали до кипения, затем в течение 1 часа прикапывали раствор *t*-BuOK (224 мг, 2 ммоль) в ТГФ (10 мл). После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры удаляли в вакууме растворитель и фракционированием остатка колоночной хроматографией (SiO₂, *n*-гексан : диэтиловый эфир, 5 : 1) выделяли тозилфениленины **30o-п**.

(*Z*)-(4-тозилбут-3-ен-1-ине-1,3-диил)добензол (**30o**)



Желтые кристаллы, 42% (151 мг) выход;

Температура плавления: 53-55°C;

Найдено: С, 77.21; Н, 5.18; S, 8.77% C₂₃H₁₈O₂

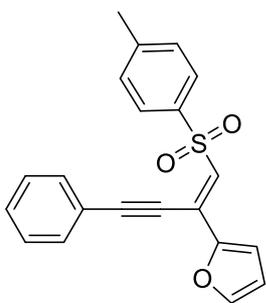
Вычислено: С, 77.07; Н, 5.06; S, 8.94%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3058, 2923, 2853, 2187, 1659, 1596, 1552, 1490, 1445, 1319, 1145, 1085, 1025, 1006, 912, 843, 811, 755, 733, 692, 664, 642, 562, 530;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): 7.96-7.94 (м, 2H, Ph), 7.71-7.69 (м, 2H, Ph), 7.64-7.62 (м, 2H, Ph), 7.46-7.40 (м, 6H, Ph), 7.30-7.28 (м, 2H, Ph), 7.11 (с, 1H, =CH), 2.40 (с, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 144.5, 138.7, 135.7, 135.6, 133.1, 132.3 (2C), 130.9, 130.0, 129.8 (2C), 129.0 (2C), 128.7 (2C), 128.2 (2C), 127.3 (2C), 122.1, 105.8, 84.2, 21.8.

(*E*)-2-(4-фенил-1-тозилбут-1-ен-3-ин-2-ил)фуран (**30n**)



Желтые кристаллы, 79% (275 мг) выход;

Температура плавления: 98-100°C;

Найдено: С, 72.57; Н, 4.79; S, 9.05 % C₂₁H₁₆O₃

Вычислено: С, 72.39; Н, 4.63; S, 9.20%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3131, 3058, 2923, 2854, 2148, 1916, 1723, 1654, 1593, 1581, 1539, 1489, 1471, 1444, 1396, 1349, 1319, 1303, 1293, 1212, 1145, 1084, 1027, 1006, 920, 884, 836, 811, 801, 756, 690, 651, 590, 561, 531;

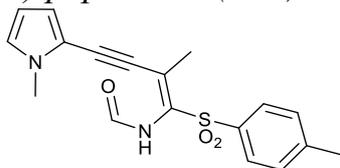
ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 7.94-7.92 (м, 2H, Ph), 7.64-7.62 (м, 2H, Ph), 7.46-7.42 (м, 4H, Ph, H-5, фуран), 7.30-7.28 (м, 2H, Ph), 7.11 (с, 1H, =CH), 6.92-6.91 (м, 1H, H-3, фуран), 6.49-6.48 (м, 1H, H-4, фуран), 2.40 (с, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 150.2, 145.4, 144.4, 139.0, 132.3 (2C), 130.0, 129.8 (2C), 128.7 (2C), 128.4, 128.0 (2C), 123.8, 121.9, 115.2, 112.7, 102.2, 81.7, 21.7.

3.9.2.3. Синтез енинформаидного производного (33а) и его таутомера (33б)

Раствор 4-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)бут-3-ин-2-он **32** (147 мг, 1 ммоль) и TosMIC (395 мг, 2 ммол) в ТГФ (10 мл) нагревали до кипения и затем в течение 1 часа прикапывали раствор *t*-BuOK (224 мг 2 ммол) в ТГФ (10 мл). После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры и удаления в вакууме растворителя остаток фракционировали колоночной хроматографией (SiO₂, *n*-гексан : диэтиловый эфир, 2 : 1) и выделяли 154 мг смеси *E*-*N*-(2-метил-4-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)-1-тозилбут-1-ен-3-ин-1-ил)формаида **33а** и (*Z*)-*N*-((*E*)-2-метил-4-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)-1-тозилбут-1-ен-3-ин-1-ил)формамидной кислоты **33б**.

(*E*)-*N*-(2-метил-4-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)-1-тозилбут-1-ен-3-ин-1-ил)формамид (**33а**)



Коричневые кристаллы, 45% (154 мг) выход;

Температура плавления: 130-132°C;

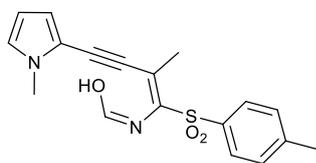
Найдено: С, 63.32; Н, 5.41; N, 8.38; S, 9.25% C₁₈H₁₈N₂O₃ Вычислено: С, 63.14; Н, 5.30; N, 8.18; S, 9.36%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3302, 3130, 2924, 2856, 2181, 1700, 1597, 1525, 1476, 1420, 1370, 1324, 1305, 1259, 1215, 1146, 1086, 1055, 1019, 1000, 912, 845, 814, 731, 679, 647, 598, 582, 568, 529, 468;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.15 (с, 1H, CHO), 7.85-7.83 (м, 2H, Ph), 7.47 (уш. с, 1H, NH), 7.29-7.27 (м, 2H, Ph), 6.77-6.73 (м, 1H, H5-пиррол), 6.60-6.58 (м, 1H, H3-пиррол), 6.17-6.15 (м, 1H, H4-пиррол), 3.77 (с, 3H, NCH₃), 2.39 (с, 3H, PhCH₃), 2.06 (с, 3H, =CCH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 158.1, 145.0, 136.8, 129.9 (2C), 129.5, 128.2, 127.8 (2C), 125.9, 118.0, 115.1, 109.3, 96.5, 91.3, 35.0, 23.1, 21.8.

(Z)-N-((*E*)-2-метил-4-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-1-тозилбут-1-ен-3-ин-1-илформимидная кислота (**33b**)

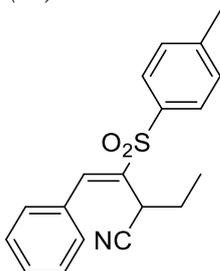


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): следы. ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 163.9, 145.5, 136.0, 133.4, 131.4 (2C), 130.3 (2C), 128.5, 126.4, 118.6, 114.8, 109.5, 98.1, 91.1, 35.1, 22.8, 22.4.

3.9.2.4. Синтез (*E*)-2-этинил-4-фенил-3-тозилбут-3-еннитрила (34)

Раствор 1-фенилпент-1-ин-3-она **31в** (158 мг, 1 ммоль) и TosMIC (395 мг, 2 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивается при 66 °С нагревали до кипения и затем в течение 1 часа прикапывали раствор *t*-BuOK (224 мг, 2 ммоль) в ТГФ (10 мл). После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры удаляли в вакууме растворитель и фракционированием остатка колоночной хроматографией (SiO₂, *n*-гексан : диэтиловый эфир, 2 : 1) выделяли 234 мг (*E*)-2-этил-4-фенил-3-тозилбут-3-еннитрила **34**.

(*E*)-2-этил-4-фенил-3-тозилбут-3-еннитрил (34)



Белые кристаллы, 72% (234 мг) выход;

Температура плавления: 128-130 °С;

Найдено: С, 70.25; Н, 6.04; N, 4.44; S, 9.65% C₁₉H₁₉NO₂

Вычислено: С, 70.13; Н, 5.89; N, 4.30; S, 9.85%;

ИК (см⁻¹) (KBr): 3060, 2976, 2934, 2879, 2242, 1622, 1597, 1493, 1450, 1402, 1384, 1317, 1305, 1210, 1183, 1150, 1121, 1085, 1019, 1002, 944, 912, 814, 757, 733, 698, 670, 608, 560, 532, 473;

ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃): δ 8.09 (с, 1H, =CH), 7.87-7.85 (м, 2H, *o*-H Ph), 7.48-7.38 (м, 7H, Ph), 3.81 (дд, J = 6.6, 9.5 Гц, 1H, CHCN), 2.46 (с, 3H, CH₃), 2.06-1.98 (м, 1H, CH₂), 1.80-1.73 (м, 1H, HCH), 0.95 (т, J = 7.4 Гц, 3H, CH₃);

ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃): δ 145.3, 143.0, 137.0, 136.2, 132.4, 130.3(2C), 130.2, 129.3 (2C), 129.2 (2C), 128.5 (2C), 118.2, 31.4, 25.2, 21.8, 12.2.

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 группой 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 – пирролпирановые ансамбли, функционализированные в пирановом кольце сложноэфирной, нитрильной или кетонной функциями.

5) Показано, что метиленоактивные амиды, такие как цианоацетамид, *n*-метилцианоацетамид и малонодиамид, в системе КОН/ДМСО легко присоединяются к ацилэтинилпирролам, образуя с количественным выходом пиррол-пиридоновые ансамбли. В случае малонодиамида 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 Cs₂CO₃/ MeCN, приводящая либо к 2,3'-1*H*,1'*H*-бипирролам, либо 2,3'-1*H*,2'*H*-бипирролам и пирролиаминопиронам. Установлено, что основным фактором, контролирующим ее направление, является наличие объемного заместителя у атома азота в пиррольном кольце.

7) Установлено, что тозилметилизоцианид (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 гидролитический 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – N,N-диметилформаид

ТГФ – тетрагидрофуран

Ac – ацетил, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$

Bn – бензил, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$

Boc – трет-бутоксикарбонильная группа

Bz – бензоил, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})$

p-Tol – *n*-толил

TosMIC - тозилметилизоцианид

ee – энантиомерный избыток

ДМАД – диметилацетилендикарбоксилат

ДМАП - 4-диметиламинопиридин

ТЕМРО – 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил

ДБУ - диазабициклоундецен

ДАБКО-1,4 - диазабициклооктан

ДМАА - N,N-диметилацетамид

ТВАОН -гидроксид тетрабутиламмония

Ts – тозил

ТВАФ - фторид тетрабутиламмония

LDA - диизопропиламид лития

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Trofimov B.A., Stepanova Z. V., Sobenina L.N., Mikhaleva A.I., Ushakov I.A. Ethynylation of pyrroles with 1-acyl-2-bromoacetylenes on alumina: A formal «inverse Sonogashira coupling» // *Tetrahedron Letters*. 2004. № 34(45). С. 6513–6516. DOI:10.1016/j.tetlet.2004.06.114.
2. Xue S., Zhou Q.F., Zheng X.Q. α -Addition of 1,3-dicarbonyl compounds to acetylenic ketones catalyzed by triphenylphosphine // *Synthetic Communications*. 2005. № 23(35). С. 3027–3035. DOI:10.1080/00397910500278602.
3. Hanédanian M., Loreau O., Sawicki M., Taran F. Tributylphosphine as a superior catalyst for the α -C-addition of 1,3-dicarbonyl compounds to electron-deficient alkynes // *Tetrahedron*. 2005. № 9(61). С. 2287–2294. DOI:10.1016/j.tet.2005.01.038.
4. Guo H., Fan Y.C., Sun Z., Wu Y., Kwon O. Phosphine Organocatalysis. № 20(118) American Chemical Society, 24.10.2018.
5. Liu H.L., Jiang H.F. Polymer-supported tertiaryphosphine (JJ-TPP) as a green and recyclable organocatalyst for α -addition of carbon nucleophiles to α,β -unsaturated compounds // *Tetrahedron*. 2008. № 9(64). С. 2120–2125. DOI:10.1016/j.tet.2007.12.038.
6. Murahashi S.I., Naota T., Nakano Y. Ruthenium-catalyzed regioselective reactions of nitriles and 1,3-dicarbonyl compounds with terminal alkynes 1 // *Synlett*. 2009. № 20(20). С. 3355–3359. DOI:10.1055/s-0029-1218373.
7. Nakamura M., Endo K., Nakamura E. Indium-Catalyzed Addition of Active Methylene Compounds to 1-Alkynes // *Journal of the American Chemical Society*. 2003. № 43(125). С. 13002–13003. DOI:10.1021/ja038006m.
8. Endo K., Hatakeyama T., Nakamura M., Nakamura E. Indium-catalyzed 2-alkenylation of 1,3-dicarbonyl compounds with unactivated alkynes // *Journal of the American Chemical Society*. 2007. № 16(129). С. 5264–5271. DOI:10.1021/ja0702014.
9. Tsuji H., Yamagata K.I., Itoh Y., Endo K., Nakamura M., Nakamura E. Indium-catalyzed cycloisomerization of ω -alkynyl- β -ketoesters into six- to fifteen-

- membered rings // *Angewandte Chemie - International Edition*. 2007. № 42(46). C. 8060–8062. DOI:10.1002/anie.200702928.
10. Kaneda K., Motokura K., Nakagiri N., Mizugaki T., Jitsukawa K. Recyclable indium catalysts for additions of 1,3-dicarbonyl compounds to unactivated alkynes affected by structure and acid strength of solid supports // *Green Chemistry*. 2008. № 11(10). C. 1231–1234. DOI:10.1039/b810490e.
 11. Kennedy-Smith J.J., Staben S.T., Toste F.D. Gold(I)-Catalyzed Conia-Ene Reaction of β -Ketoesters with Alkynes // *Journal of the American Chemical Society*. 2004. № 14(126). C. 4526–4527. DOI:10.1021/ja049487s.
 12. Corkey B.K., Toste F.D. Catalytic enantioselective conia-ene reaction // *Journal of the American Chemical Society*. 2005. № 49(127). C. 17168–17169. DOI:10.1021/ja055059q.
 13. Kuninobu Y., Kawata A., Takai K. Rhenium-catalyzed insertion of terminal acetylenes into a C-H bond of active methylene compounds // *Organic Letters*. 2005. № 22(7). C. 4823–4825. DOI:10.1021/ol0515208.
 14. Kuninobu Y., Takata H., Kawata A., Takai K. Rhenium-catalyzed synthesis of multisubstituted aromatic compounds via C-C single-bond cleavage // *Organic Letters*. 2008. № 14(10). C. 3133–3135. DOI:10.1021/ol801226t.
 15. Kuninobu Y., Kawata A., Nishi M., Yudha S S., Chen J., Takai K. Rhenium- and manganese-catalyzed insertion of alkynes into a carbon-carbon single bond of cyclic and acyclic 1,3-dicarbonyl compounds // *Chemistry - An Asian Journal*. 2009. № 9(4). C. 1424–1433. DOI:10.1002/asia.200900137.
 16. Zhao W.G., Hua R. ReBr(CO)₅-catalyzed sequential addition-cyclization of 1,3-dicarbonyl compounds with electron-deficient internal alkynes affording trisubstituted 2H-pyran-2-ones // *Tetrahedron*. 2007. № 48(63). C. 11803–11808. DOI:10.1016/j.tet.2007.09.038.
 17. Gao Q., Zheng B.F., Li J.H., Yang D. Ni(II)-catalyzed Conia-ene reaction of 1,3-dicarbonyl compounds with alkynes // *Organic Letters*. 2005. № 11(7). C. 2185–2188. DOI:10.1021/ol050532q.
 18. Luna L.E., Seoane G., Cravero R.M. Synthesis and characterization of

- atropisomers arising from 1,3-cyclohexanediones by intermolecular tandem-Michael/Michael additions // *European Journal of Organic Chemistry*. 2008. № 7. C. 1271–1277. DOI:10.1002/ejoc.200700803.
19. Bella M., Jørgensen K.A. Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition to Alkynones // *Journal of the American Chemical Society*. 2004. № 18(126). C. 5672–5673. DOI:10.1021/ja0493594.
 20. Shankar R., Jha A.K., Singh U.S., Hajela K. An efficient and improved synthesis of 1,5-diketones: versatile conjugate addition of nucleophiles to α,β -unsaturated enones and alkynones // *Tetrahedron Letters*. 2006. № 18(47). C. 3077–3079. DOI:10.1016/j.tetlet.2006.03.008.
 21. Shabalin D.A., Dvorko M.Y., Schmidt E.Y., Trofimov B.A. Regiocontrolled synthesis of 2,4,6-triarylpyridines from methyl ketones, electron-deficient acetylenes and ammonium acetate // *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2021. № 12(19). C. 2703–2715. DOI:10.1039/d1ob00193k.
 22. Yavari I., Sirouspour M., Souri S. Domino Michael–O-alkylation: one-pot synthesis of dialkyl 4-oxo-2,3-dihydro-2,3-furandicarboxylates // *Mol Divers*. 2011. (15). C. 451–456.
 23. Cao H., Zhong H., Lin Y., Yang L. DABCO-catalyzed C-C bond formation reaction between electron-deficient alkynes and 1,3-dicarbonyl compounds // *Tetrahedron*. 2012. № 21(68). C. 4042–4047. DOI:10.1016/j.tet.2012.03.047.
 24. Ramazani A., Noshiranzadeh N. Reaction between 1,3-dicarbonyl-containing CH acids and dialkyl acetylenedicarboxylates in the presence of silica gel in solvent-free conditions: An efficient method for the synthesis of electron-poor alkenes and pyranes // *Synthetic Communications*. 2009. № 7(39). C. 1204–1214. DOI:10.1080/00397910802517830.
 25. Balmori A., Chioua M., de la Bellacasa R.P., Estrada-Tejedor R., Ismaili L., Marco-Contelles J., Borrell J.I. 5-Amino-6,7,8,9-Tetrahydrobenzo[b][1,8]Naphthyridin-2(1H)-One: The first Example of a new Family of HuperTacrines for Alzheimer's Disease Therapy // *ChemistrySelect*. 2017. № 8(2). C. 2605–2610. DOI:10.1002/slct.201700289.

26. Tong W., Li Q.Y., Xu Y.L., Wang H.S., Chen Y.Y., Pan Y.M. An Unexpected Domino Reaction of β -Keto Sulfones with Acetylene Ketones Promoted by Base: Facile Synthesis of 3(2H)-Furanones and Sulfonylbenzenes // *Advanced Synthesis and Catalysis*. 2017. № 22(359). C. 4025–4035. DOI:10.1002/adsc.201700830.
27. Sydnes L.K., Isanov R., Sengee M., Livi F. ChemInform Abstract: Regiospecific Synthesis of Tetra-Substituted Furans. // *ChemInform*. 2014. № 2(45). C. no-no. DOI:10.1002/chin.201402095.
28. Yavari I., Anary-Abbasinejad M., Alizadeh A. A novel approach to the synthesis of highly functionalized furans // *Tetrahedron Letters*. 2002. № 25(43). C. 4503–4505. DOI:10.1016/S0040-4039(02)00821-3.
29. Nasiri F., Bidar M., Atashkar B. Two intermediates in the reaction between dibenzoylacetylene and enol systems in the presence of triphenylphosphine in THF/H₂O // *Monatshefte für Chemie*. 2009. № 4(140). C. 463–466. DOI:10.1007/s00706-008-0075-5.
30. Liu W.B., Chen C., Zhang Q. Facile strategy for the synthesis of furans utilizing silver(i)-promoted addition/oxidative cyclization of 1,3-dicarbonyl compounds and alkynoates // *Synthetic Communications*. 2013. № 7(43). C. 951–960. DOI:10.1080/00397911.2011.615102.
31. Fan J., Wang S., Chen J., Wu M., Zhang J., Xie M. Synthesis of 2-acetyl trisubstituted furans: Via copper-mediated deacylation cleavage of unstrained C(sp³)-C(sp²) bonds // *Organic Chemistry Frontiers*. 2019. № 4(6). C. 437–441. DOI:10.1039/c8qo01139g.
32. Yan R., Huang J., Luo J., Wen P., Huang G., Liang Y. Copper(I)-catalyzed synthesis of polysubstituted furans from alkynoates and 1,3-dicarbonyl compounds in the presence of oxygen // *Synlett*. 2010. № 7(2010). C. 1071–1074. DOI:10.1055/s-0029-1219778.
33. Wang S., Liu C., Jia J., Zha C., Xie M., Zhang N. Synthesis of sulfonyl-substituted furans via copper-mediated annulation of acetylenic sulfones and activated methylenes // *Tetrahedron*. 2016. № 42(72). C. 6684–6691. DOI:10.1016/j.tet.2016.08.081.

34. Yuan Y., Tan H., Kong L., Zheng Z., Xu M., Huang J., Li Y. Transition-metal-free C-C σ -bond activation of α -aryl ketones and subsequent Zn-catalyzed intramolecular cyclization: synthesis of tetrasubstituted furans // *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2019. № 10(17). C. 2725–2733. DOI:10.1039/c9ob00081j.
35. Zhou Q.F., Yang F., Guo Q.X., Xue S. DMAP-catalyzed benzannulation of ethyl propiolate with β -dicarbonyl moieties // *Synlett*. 2007. № 13(2007). C. 2073–2076. DOI:10.1055/s-2007-984904.
36. Hu B., Meng L.G., Liu Y.L., Liang M., Xue S. Pyridine/potassium tert-butoxide catalyzed benzannulation of β -diketones with dimethyl acetylenedicarboxylate // *Synthesis*. 2009. № 24(24). C. 4137–4142. DOI:10.1055/s-0029-1217035.
37. Piltan M., Yavari I., Moradi L., Zarei S.A. PEG-mediated catalyst-free expeditious synthesis of functionalized benzene/biaryl and fluoren-9-one derivatives from activated acetylenes and 1,3-diones // *Journal of the Korean Chemical Society*. 2012. № 3(56). C. 316–321. DOI:10.5012/jkcs.2012.56.3.316.
38. Yamazaki T., Nakajima Y., Iida M., Kawasaki-Takasuka T. Facile preparation and conversion of 4,4,4-trifluorobut-2-yn-1-ones to aromatic and heteroaromatic compounds // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2021. (17). C. 132–138. DOI:10.3762/BJOC.17.14.
39. Lee H., Jun C.H. Microwave-assisted, tetrabutylammonium hydroxide catalysed 1,4-addition of water to α,β -unsaturated ketones and α,β -ynones in aqueous solution // *RSC Advances*. 2014. № 89(4). C. 48331–48335. DOI:10.1039/c4ra09932j.
40. Nasiri F., Pourdavaie K., Yosefdad S., Atashkar B. Reaction between dialkyl acetylenedicarboxylates and six-membered 1,3-diketones in the presence of trialkylamines: a convenient synthesis of alkyl 2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-2H-chromene-4-carboxylates // *Mendeleev Communications*. 2007. № 6(17). C. 352–353. DOI:10.1016/j.mencom.2007.11.019.
41. Liu W.B., Jiang H.F., Qiao C.L. Hydroalkylation leading to heterocyclic compounds. Part 1: New strategies for the synthesis of polysubstituted 2H-pyran-

- 2-ones // *Tetrahedron*. 2009. № 10(65). C. 2110–2115.
DOI:10.1016/j.tet.2008.12.069.
42. Arcadi A., Cacchi S., Marinelli F., Pace P. The reaction of 5-monoalkyl derivatives of meldrum's acid with α,β -ynones: A simple approach to substituted 2H-pyran-2-ones // *Synlett*. 1993. № 10(1993). C. 741–742. DOI:10.1055/s-1993-22591.
43. Hachiya I., Shibuya H., Hanai K., Shimizu M. 3,4,6-Trisubstituted-2-Pyrone Synthesis via the Nucleophilic Addition of 2- Alkyl Meldrums Acid to Alkynyl Ketone // *Letters in Organic Chemistry*. 2005. № 4(1). C. 349–352.
DOI:10.2174/1570178043400505.
44. Hachiya I., Shibuya H., Shimizu M. Novel 2-pyrone synthesis via the nucleophilic addition of active methine compounds to 2-alkynone // *Tetrahedron Letters*. 2003. № 10(44). C. 2061–2063. DOI:10.1016/S0040-4039(03)00211-9.
45. Liu W.B., Chen C., Zhang Q., Zhu Z.B. Synthesis of polysubstituted α -pyrones using zinc-catalyzed addition-cyclization reactions // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2014. № 5(51). C. 1541–1544. DOI:10.1002/jhet.1698.
46. Nguyen V.H., Kikuchi H., Sasaki H., Iizumi K., Kubohara Y., Oshima Y. Production of novel bispyrone metabolites in the cellular slime mold *Dictyostelium giganteum* induced by zinc(II) ion // *Tetrahedron*. 2017. № 5(73). C. 583–588. DOI:10.1016/j.tet.2016.12.040.
47. Breuer N., Müller T.J.J. Consecutive Alkynylation-Michael Addition-Cyclocondensation (AMAC) Multicomponent Syntheses of α -Pyrones and α -Pyridones // *Synthesis (Germany)*. 2018. № 14(50). C. 2741–2752.
DOI:10.1055/s-0037-1610129.
48. Shao M.Z., Liu X.Y., Li F.Q., Chen Z. Synthesis of di- and poly-substituted phenols via [4 + 2] type cyclo-condensation // *Tetrahedron Letters*. 2021. (71). C. 153031. DOI:10.1016/j.tetlet.2021.153031.
49. Shankar R., Shukla H., Singh U.S., Thakur V., Hajela K. Efficient one-pot synthesis of 4-aroyle-2-pyrones: Nucleophilic addition of active methylene groups to 1,2-diaroylacetylenes // *Synthetic Communications*. 2011. № 18(41). C. 2738–

2746. DOI:10.1080/00397911.2010.515350.
50. Mahato S.K., Vinayagam J., Dey S., Timiri A.K., Chatterjee S., Jaisankar P. InCl₃ catalysed one-pot synthesis of substituted pyrroles and 2-pyrones // *Australian Journal of Chemistry*. 2013. № 2(66). C. 241–251. DOI:10.1071/CH12359.
 51. Dong S., Fang C., Tang W., Lu T., Du D. Alkynyl Acylammoniums as Electrophilic 3C Synthons in a Formal [3 + 3] Annulation: Access to Functionalized 4H-Pyran-4-ones // *Organic Letters*. 2016. № 15(18). C. 3882–3885. DOI:10.1021/acs.orglett.6b01891.
 52. Cheng X., Zhou Y., Zhang F., Zhu K., Liu Y., Li Y. Base-Promoted Tandem Reaction Involving Insertion into Carbon–Carbon σ -Bonds: Synthesis of Xanthone and Chromone Derivatives // *Chemistry - A European Journal*. 2016. № 36(22). C. 12655–12659. DOI:10.1002/chem.201602064.
 53. Zhou Y., Tao X., Yao Q., Zhao Y., Li Y. Insertion of Isolated Alkynes into Carbon–Carbon σ -Bonds of Unstrained Cyclic β -Ketoesters via Transition-Metal-Free Tandem Reactions: Synthesis of Medium-Sized Ring Compounds // *Chemistry - A European Journal*. 2016. № 50(22). C. 17936–17939. DOI:10.1002/chem.201603798.
 54. Yao Q., Kong L., Wang M., Yuan Y., Sun R., Li Y. Transition-Metal-Free Ring Expansion Reactions of Indene-1,3-dione: Synthesis of Functionalized Benzoannulated Seven-Membered Ring Compounds // *Organic Letters*. 2018. № 7(20). C. 1744–1747. DOI:10.1021/acs.orglett.8b00206.
 55. Mu Y., Yao Q., Yin L., Fu S., Wang M., Yuan Y., Kong L., Li Y. Atom-Economic Synthesis of Highly Functionalized Bridged Ring Systems Initiated by Ring Expansion of Indene-1,3-dione // *Journal of Organic Chemistry*. 2021. № 9(86). C. 6755–6764. DOI:10.1021/acs.joc.1c00487.
 56. Wang M., Yin L., Cheng L., Yang Y., Li Y. Straightforward Stereoselective Synthesis of Seven-Membered Oxa-Bridged Rings through in Situ Generated Cycloheptenol Derivatives // *Journal of Organic Chemistry*. 2021. № 18(86). C. 12956–12963. DOI:10.1021/acs.joc.1c01648.
 57. Wang M., Yang Y., Yin L., Feng Y., Li Y. Selective Synthesis of Pyrano[3,2-

- b]indoles or Cyclopenta[b]indoles Tethered with Medium-Sized Rings via Cascade C-C σ -Bond Cleavage and C-H Functionalization // *Journal of Organic Chemistry*. 2021. № 1(86). C. 683–692. DOI:10.1021/acs.joc.0c02310.
58. HRNCIAR P., PADYCHOVA V., SRAGA J. ChemInform Abstract: Michael Additions of 1,3-Cycloalkanediones to Dimethyl Acetylenedicarboxylate. // *ChemInform*. 1989. № 52(20). DOI:10.1002/chin.198952181.
59. Li Z., Ma Y., Qin J., Tan Z., Sun X., Wang W. Silver-catalyzed radical cascade cyclization of 1,3-diarylpropynones with 1,3-dicarbonyl compounds to access 2-dicarbonyl indenones // *Tetrahedron Letters*. 2020. № 13(61). C. 151679. DOI:10.1016/j.tetlet.2020.151679.
60. Arcadi A., Bianchi G., Inesi A., Marinelli F., Rossi L. Sequential alkylation/heterocyclization of β -(2-aminophenyl)- α , β -ynones promoted by electrogenerated carbanions: A new approach to functionalized 4-alkylquinolines // *Synlett*. 2007. № 7(2007). C. 1031–1036. DOI:10.1055/s-2007-973891.
61. Yi C., Blum C., Liu S.X., Frei G., Neels A., Renaud P., Leutwyler S., Decurtins S. An efficient and facile synthesis of highly substituted 2,6-dicyanoanilines // *Journal of Organic Chemistry*. 2008. № 9(73). C. 3596–3599. DOI:10.1021/jo800260b.
62. Kazemi B., Javanshir S., Maleki A., Safari M., Khavasi H.R. An efficient synthesis of 4H-chromene, 4H-pyran, and oxepine derivatives via one-pot three-component tandem reactions // *Tetrahedron Letters*. 2012. № 51(53). C. 6977–6981. DOI:10.1016/j.tetlet.2012.10.046.
63. Breuer N., Gruber I., Janiak C., Müller T.J.J. Emission solvatochromic, solid-state and aggregation-induced emissive α -pyrones and emission-tuneable 1H-pyridines by Michael addition–cyclocondensation sequences // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2019. (15). C. 2684–2703. DOI:10.3762/bjoc.15.262.
64. Singam M.K.R., Nagireddy A., Maddi S.R. Base-mediated benzannulation of α -cyanocrotonates with ynones: Facile synthesis of benzonitriles and fluorenes // *Green Chemistry*. 2020. № 8(22). C. 2370–2374. DOI:10.1039/d0gc00608d.
65. Sobenina L.N., Tomilin D.N., Ushakov I.A., Mikhaleva A.I., Trofimov B.A.

- Transition-metal-free stereoselective and regioselective hydroamination of 2-benzoylethynyl-4,5,6,7-tetrahydroindoles with amino acids // *Synthesis* (Germany). 2012. № 13(44). C. 2084–2090. DOI:10.1055/s-0031-1290383.
66. Tomilin D.N., Petrushenko K.B., Sobenina L.N., Gotsko M.D., Ushakov I.A., Skitnevskaya A.D., Trofimov A.B., A.Trofimov B. Synthesis and Optical Properties of meso-CF₃-BODIPY with Acylethynyl Substituents in the 3-Position of the Indacene Core // *Asian Journal of Organic Chemistry*. 2016. № 10(5). C. 1288–1294. DOI:10.1002/ajoc.201600303.
67. Sobenina L.N., Tomilin D.N., Gotsko M.D., Ushakov I.A., Mikhaleva A.I., Trofimov B.A. 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-isomers // *Tetrahedron*. 2014. № 34(70). C. 5168–5174. DOI:10.1016/j.tet.2014.05.099.
68. Sobenina L.N., Tomilin D.N., Petrova O. V., Ushakov I.A., Mikhaleva A.I., Trofimov B.A. Hydroamination of 2-ethynyl-4,5,6,7-tetrahydroindoles: Toward 2-substituted amino derivatives of indole // *Synthesis*. 2010. № 14. C. 2468–2474. DOI:10.1055/s-0029-1218768.
69. Sobenina L.N., Tomilin D.N., Sagitova E.F., Ushakov I.A., Trofimov B.A. Transition-Metal-Free, Atom- and Step-Economic Synthesis of Aminoketopyrrolizines from Benzylamine, Acylethynylpyrroles, and Acylacetylenes // *Organic Letters*. 2017. № 7(19). C. 1586–1589. DOI:10.1021/acs.orglett.7b00408.
70. Sobenina L.N., Sagitova E.F., Ushakov I.A., Trofimov B.A. Transition-Metal-Free Synthesis of Pyrrolo[1,2- a]pyrazines via Intramolecular Cyclization of N - Propargyl(pyrrolyl)enaminones // *Synthesis* (Germany). 2017. № 17(49). C. 4065–4081. DOI:10.1055/s-0036-1588454.
71. Bordwell F.G. Equilibrium Acidities in Dimethyl Sulfoxide Solution // *Accounts of Chemical Research*. 1988. № 12(21). C. 456–463. DOI:10.1021/ar00156a004.
72. Wang S.-Y., Chu X.-Q., Fang Y., Ji S.-J. Acetonitrile as Reagents in Organic Synthesis: Reactions and Applications Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2017.

73. Hoff B.H. Acetonitrile as a Building Block and Reactant // *Synthesis* (Germany). 2018. № 15(50). C. 2824–2852. DOI:10.1055/s-0036-1589535.
74. Koenig T.M., Mitchell D. A convenient method for preparing enantiomerically pure norfluoxetine, fluoxetine and tomoxetine // *Tetrahedron Letters*. 1994. № 9(35). C. 1339–1342. DOI:10.1016/S0040-4039(00)76212-5.
75. Xiao S., Chen C., Li H., Lin K., Zhou W. A novel and practical synthesis of ramelteon // *Organic Process Research and Development*. 2015. № 2(19). C. 373–377. DOI:10.1021/op500386g.
76. Eun Y.K., Choong H.L., Chung K.H. Additions of acetonitrile and chloroform to aromatic aldehydes in the presence of tetrabutylammonium fluoride // *Bulletin of the Korean Chemical Society*. 2006. № 3(27). C. 432–434. DOI:10.5012/bkcs.2006.27.3.432.
77. Yu Y., Li G., Jiang L., Zu L. An indoxyl-based strategy for the synthesis of indolines and indolenines // *Angewandte Chemie - International Edition*. 2015. № 43(54). C. 12627–12631. DOI:10.1002/anie.201505173.
78. Goto A., Endo K., Ukai Y., Irle S., Saito S. RhI-catalyzed aldol-type reaction of organonitriles under mild conditions // *Chemical Communications*. 2008. № 19. C. 2212–2214. DOI:10.1039/b800634b.
79. Boruah A., Baruah M., Prajapati D., Sandhu J.S. Michael reaction in the solid state under microwave irradiations // *Chemistry Letters*. 1996. № 11(25). C. 965–966. DOI:10.1246/cl.1996.965.
80. Kumar S., Yadav A., Verma A., Patel S., Kumar A., Rathore V., Meenakshi, Kumar S. KOTBu-mediated annulation of acetonitrile with aldehyde: Synthesis of substituted dihydropyridin-2(1H)-ones, pyridin-2(1H)-ones, and thiopyridin-2(1H)-ones // *Chemical Communications*. 2015. № 58(51). C. 11658–11661. DOI:10.1039/c5cc02964c.
81. Cui H., Bai J., Ai T., Zhan Y., Li G., Rao H. Selective Phosphoraneation of Unactivated Alkynes with Phosphonium Cation to Achieve Isoquinoline Synthesis // *Organic Letters*. 2021. № 10(23). C. 4023–4028. DOI:10.1021/acs.orglett.1c01237.

82. Trofimov B.A., Mal'kina A.G., Afonin A. V., Ushakov I.A., Nosyreva V. V., Bel'skii V.K. Cyclooligomerization of acetylene with acetonitrile to 2-amino-3-(1-iminoethyl)-6-methylpyridine in the system KOH-CH₃CN // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2003. № 9(39). C. 1358–1359.
DOI:10.1023/B:RUJO.0000010229.95022.bd.
83. Sarkar D., Rout N., Ghosh M.K., Giri S., Neue K., Reuter H. Atom-Economical Palladium Carbon-Catalyzed de Novo Synthesis of Trisubstituted Nicotinonitriles // *Journal of Organic Chemistry*. 2017. № 17(82). C. 9012–9022.
DOI:10.1021/acs.joc.7b01332.
84. Uchida A., Doyama A., Matsuda S. Reaction of Acetonitrile with Carboxylic Esters // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1970. № 3(43). C. 963–965.
DOI:10.1246/bcsj.43.963.
85. Krüger C. Monosodium acetonitriles, their preparation, properties and reactions // *Journal of Organometallic Chemistry*. 1967. № 1(9). C. 125–134.
DOI:10.1016/S0022-328X(00)92412-4.
86. Trofimov B., Tomilin D., Sobenina L., Saliy I., Ushakov I., Belogolova A. Substituted pyrrolyl-cyanopyridines on the platform of acylethynylpyrroles via their 1:2 annulation with acetonitrile under the action of lithium metal // *New Journal of Chemistry*. 2022. DOI:10.1039/D2NJ02011D.
87. Hasegawa M., Takatsuka Y., Kuwatani Y., Mazaki Y. Synthesis and electronic structure of highly electron-accepting radiannulene and its reduced species // *Tetrahedron Letters*. 2012. № 40(53). C. 5385–5388.
DOI:10.1016/j.tetlet.2012.07.109.
88. He J., Li Z. Synthesis of 3,5-Diaryl-2,6-dicyanoanilines from Tandem Reactions of Ynones with Malononitrile // *ChemistrySelect*. 2019. № 19(4). C. 5732–5734.
DOI:10.1002/slct.201900906.
89. McGlacken G.P., Fairlamb I.J.S. 2-Pyrone natural products and mimetics: Isolation, characterisation and biological activity. № 3(22)06.2005.
90. Goel A., Ram V.J. Natural and synthetic 2H-pyran-2-ones and their versatility in organic synthesis. № 38(65)19.09.2009.

91. Lee J.S. Recent advances in the synthesis of 2-pyrones // *Marine Drugs*. 2015. № 3(13). C. 1581–1620. DOI:10.3390/md13031581.
92. Tummino P.J., Prasad J.V.N.V., Ferguson D., Nouhan C., Graham N., Domagala J.M., Ellsworth E., Gajda C., Hagen S.E., Lunney E.A., Para K.S., Tait B.D., Pavlovsky A., Erickson J.W., Gracheck S., McQuade T.J., Hupe D.J. Discovery and optimization of nonpeptide HIV-1 protease inhibitors // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 1996. № 9(4). C. 1401–1410. DOI:10.1016/0968-0896(96)00134-4.
93. Marrison L.R., Dickinson J.M., Fairlamb I.J.S. Bioactive 4-substituted-6-methyl-2-pyrones with promising cytotoxicity against A2780 and K562 cell lines // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2002. № 24(12). C. 3509–3513. DOI:10.1016/S0960-894X(02)00824-7.
94. Marrison L.R., Dickinson J.M., Fairlamb I.J.S. Suzuki cross-coupling approaches to the synthesis of bioactive 3-substituted and 5-substituted-4-methoxy-6-methyl-2-pyrones // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2003. № 16(13). C. 2667–2671. DOI:10.1016/S0960-894X(03)00546-8.
95. Leutbecher H., Williams L.A.D., Rösner H., Beifuss U. Efficient synthesis of substituted 7-methyl-2H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-5-ones and evaluation of their in vitro antiproliferative/cytotoxic activities // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2007. № 4(17). C. 978–982. DOI:10.1016/j.bmcl.2006.11.045.
96. Chattapadhyay T.K., Dureja P. Antifungal activity of 4-methyl-6-alkyl-2H-pyran-2-ones // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2006. № 6(54). C. 2129–2133. DOI:10.1021/jf052792s.
97. Rao P.N.P., Uddin M.J., Knaus E.E. Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of 3,4,6-triphenylpyran-2-ones as selective cyclooxygenase-2 inhibitors // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004. № 16(47). C. 3972–3990. DOI:10.1021/jm049939b.
98. Sagar R., Park J., Koh M., Park S.B. Diastereoselective synthesis of polycyclic acetal-fused pyrano[3,2-c]pyran-5(2H)-one derivatives // *Journal of Organic Chemistry*. 2009. № 5(74). C. 2171–2174. DOI:10.1021/jo8023889.

99. Tam N.T., Jung E.J., Cho C.G. Intramolecular imino diels-alder approach to the synthesis of the aspidosperma alkaloid from 3,5-Dibromo-2-pyrone // *Organic Letters*. 2010. № 9(12). C. 2012–2014. DOI:10.1021/ol100489z.
100. Chang J.H., Kang H.U., Jung I.H., Cho C.G. Total synthesis of (±)-Galanthamine via a C3-selective stille coupling and IMDA cycloaddition cascade of 3,5-dibromo-2-pyrone // *Organic Letters*. 2010. № 9(12). C. 2016–2018. DOI:10.1021/ol100617u.
101. Shen Q., Shao J., Peng Q., Zhang W., Ma L., Chan A.S.C., Gu L. Hydroxycoumarin derivatives: Novel and potent α -glucosidase inhibitors // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010. № 23(53). C. 8252–8259. DOI:10.1021/jm100757r.
102. Kraus G.A., Riley S., Cordes T. Aromatics from pyrones: Para-substituted alkyl benzoates from alkenes, coumalic acid and methyl coumalate // *Green Chemistry*. 2011. № 10(13). C. 2734–2736. DOI:10.1039/c1gc15650k.
103. Gotsko M.D., Saliy I. V., Sobenina L.N., Ushakov I.A., Trofimov B.A. From acylethynylpyrroles to pyrrole-pyrone ensembles in a one step // *Tetrahedron Letters*. 2019. № 40(60). C. 151126. DOI:10.1016/j.tetlet.2019.151126.
104. Baumann M., Baxendale I.R., Ley S. V., Nikbin N. An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals. (7)18.04.2011.
105. Joshi S., More U., Kulkarni V., Aminabhavi T. Pyrrole: Chemical Synthesis, Microwave Assisted Synthesis, Reactions and Applications: A Review // *Current Organic Chemistry*. 2013. № 20(17). C. 2279–2304. DOI:10.2174/13852728113179990040.
106. Gholap S.S. Pyrrole: An emerging scaffold for construction of valuable therapeutic agents. (110)2016.
107. Fujita Y., Oguri H., Oikawa H. Biosynthetic studies on the antibiotics PF1140: A novel pathway for a 2-pyridone framework // *Tetrahedron Letters*. 2005. № 35(46). C. 5885–5888. DOI:10.1016/j.tetlet.2005.06.115.
108. Kaur T., Wadhwa P., Sharma A. Arylsulfonylmethyl isocyanides: A novel paradigm in organic synthesis // *RSC Advances*. 2015. № 65(5). C. 52769–52787.

DOI:10.1039/c5ra07876h.

109. Trofimov B.A., Nedolya N.A. Pyrroles and their benzo derivatives: Reactivity // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. (3). 2008. C. 45–268.
110. Trofimov B.A., Mikhaleva A.I., Schmidt E.Y., Sobenina L.N. *Chemistry of Pyrroles* 2014. .
111. Lo Presti E., Boggia R., Feltrin A., Menozzi G., Dorigo P., Mosti L. 3-Acetyl-5-acylpyridin-2(1 H)-ones and 3-acetyl-7,8-dihydro-2,5(1H,6H)-quinolinediones: Synthesis, cardiotoxic activity and computational studies // *Farmaco*. 1999. № 7(54). C. 465–474. DOI:10.1016/S0014-827X(99)00053-1.
112. Fleming F.F., Yao L., Ravikumar P.C., Funk L., Shook B.C. Nitrile-containing pharmaceuticals: Efficacious roles of the nitrile pharmacophore. № 22(53)2010.
113. Hui-li G. The Management of Acute Pulmonary Arterial Hypertension // *Cardiovascular Therapeutics*. 2011. № 3(29). C. 153–175. DOI:10.1111/j.1755-5922.2009.00095.x.
114. Adcock A.F. Three-Dimensional (3D) Cell Cultures in Cell-based Assays for in-vitro Evaluation of Anticancer Drugs // *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques*. 2015. № 03(06). DOI:10.4172/2155-9872.1000249.
115. Rostom S.A.F., Fahmy H.T.Y., Saudi M.N.S. Synthesis and in vitro anti-HIV screening of certain 2-(benzoxazol-2-ylamino)-3H-4-oxopyrimidines // *Scientia Pharmaceutica*. 2003. № 2(71). C. 57–74. DOI:10.3797/scipharm.aut-03-08.
116. Rogawski M.A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. № 2(11)2011.
117. Imamura Y., Yukawa M., Kimura K.I., Takahashi H., Suzuki Y., Ojika M., Sakagami Y., Tsuchiya E. Fredericamycin A affects mitochondrial inheritance and morphology in *Saccharomyces cerevisiae* // *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. 2005. № 11(69). C. 2213–2218. DOI:10.1271/bbb.69.2213.
118. Turner C.D., Ciufolini M.A. Directed aromatic functionalization in natural-product synthesis: Fredericamycin A, nothapodytine B, and topopyrones B and D. (7)2011.
119. Ratnavel R.C., Squire R.A., Boorman G.C. Clinical efficacies of shampoos

- containing ciclopirox olamine (1.5%) and ketoconazole (2.0%) in the treatment of seborrhoeic dermatitis // *Journal of Dermatological Treatment*. 2007. № 2(18). C. 88–96. DOI:10.1080/16537150601092944.
120. Abadi A.H., Ibrahim T.M., Abouzid K.M., Lehmann J., Tinsley H.N., Gary B.D., Piazza G.A. Design, synthesis and biological evaluation of novel pyridine derivatives as anticancer agents and phosphodiesterase 3 inhibitors // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2009. № 16(17). C. 5974–5982. DOI:10.1016/j.bmc.2009.06.063.
121. Badr M.H., Rostom S.A.F., Radwan M.F. Novel polyfunctional pyridines as anticancer and antioxidant agents. Synthesis, biological evaluation and in silico ADME-T Study // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2017. № 5(65). C. 442–454. DOI:10.1248/cpb.c16-00761.
122. Cheney I.W., Yan S., Appleby T., Walker H., Vo T., Yao N., Hamatake R., Hong Z., Wu J.Z. Identification and structure-activity relationships of substituted pyridones as inhibitors of Pim-1 kinase // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2007. № 6(17). C. 1679–1683. DOI:10.1016/j.bmcl.2006.12.086.
123. Cocco M.T., Congiu C., Onnis V. Synthesis and antitumour activity of 4-hydroxy-2-pyridone derivatives // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2000. № 5(35). C. 545–552. DOI:10.1016/S0223-5234(00)00149-5.
124. Motaal E.A.A., El-Gaby M.S.A., Salem M.A. Design, synthesis and anticancer activity of new 3-cyano-2 (1H)-pyridone and 3-cyanopyridine-2-(1H)-thione derivatives // *Oriental Journal of Chemistry*. 2015. № 2(31). C. 875–884. DOI:10.13005/ojc/310230.
125. Dragovich P.S., Prins T.J., Zhou R., Brown E.L., Maldonado F.C., Fuhrman S.A., Zalman L.S., Tuntland T., Lee C.A., Patick A.K., Matthews D.A., Hendrickson T.F., Kosa M.B., Liu B., Batugo M.R., Gleeson J.P.R., Sakata S.K., Chen L., Guzman M.C., Meador J.W., Ferre R.A., Worland S.T. Structure-based design, synthesis, and biological evaluation of irreversible human rhinovirus 3C protease inhibitors. 6. Structure-activity studies of orally bioavailable, 2-pyridone-containing peptidomimetics // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002. № 8(45). C.

- 1607–1623. DOI:10.1021/jm010469k.
126. Parreira R.L.T., Abrahão O., Galembeck S.E. Conformational preferences of non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors // *Tetrahedron*. 2001. № 16(57). C. 3243–3253. DOI:10.1016/S0040-4020(01)00193-4.
127. Semple G., Andersson B.M., Chhajlani V., Georgsson J., Johansson M.J., Rosenquist Å., Swanson L. Synthesis and Biological activity of kappa opioid receptor agonists. Part 2: Preparation of 3-aryl-2-pyridone analogues generated by solution- and solid-phase parallel synthesis methods // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2003. № 6(13). C. 1141–1145. DOI:10.1016/S0960-894X(03)00033-7.
128. Qun L., Mitscher L.A., Shen L.L. The 2-pyridone antibacterial agents: Bacterial topoisomerase inhibitors. № 4(20)2000.
129. Fassihi A., Abedi D., Saghaie L., Sabet R., Fazeli H., Bostaki G., Deilami O., Sadinpour H. Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR study of some 3-hydroxypyridine-4-one and 3-hydroxypyran-4-one derivatives // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009. № 5(44). C. 2145–2157. DOI:10.1016/j.ejmech.2008.10.022.
130. Sośnicki J.G., Idzik T.J. Pyridones - Powerful Precursors for the Synthesis of Alkaloids, Their Derivatives, and Alkaloid-Inspired Compounds // *Synthesis (Germany)*. 2019. № 18(51). C. 3369–3396. DOI:10.1055/s-0037-1611844.
131. Mijin D., Ušćumlić G., Perišić-Janjić N., Trkulja I., Radetić M., Jovančić P. Synthesis, properties and colour assessment of some new 5-(3- and 4-substituted phenylazo)-4,6-dimethyl-3-cyano-2-pyridones // *Journal of the Serbian Chemical Society*. 2006. № 5(71). C. 435–444. DOI:10.2298/JSC0605435M.
132. Karci F., Karci F. Synthesis and absorption spectra of some novel heterocyclic disazo dyes derived from pyridone and pyrazolone derivatives // *Dyes and Pigments*. 2008. № 1(76). C. 147–157. DOI:10.1016/j.dyepig.2006.07.029.
133. Sellstedt M., Nyberg A., Rosenbaum E., Engström P., Wickström M., Gullbo J., Bergström S., Johansson L.B., Almqvist F. Synthesis and characterization of a multi ring-fused 2-pyridone-based fluorescent scaffold // *European Journal of*

- Organic Chemistry. 2010. № 32(2010). C. 6171–6178.
DOI:10.1002/ejoc.201000796.
134. Ershov O. V., Fedoseev S. V., Belikov M.Y., Ievlev M.Y. Domino-synthesis and fluorescence properties of 4-cyano-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamides and 2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,4-dicarbonitriles // RSC Advances. 2015. № 43(5). C. 34191–34198. DOI:10.1039/c5ra01642h.
135. Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D. Synthesis and properties of 3-cyanopyridine-2(1H)-chalcogenones. Review. № 5(35)Kluwer Academic/Plenum Publishers, 1999.
136. Torres M., Gil S., Parra M. New Synthetic Methods to 2-Pyridone Rings // Current Organic Chemistry. 2005. № 17(9). C. 1757–1779.
DOI:10.2174/138527205774610886.
137. Li S., Wang S. FeCl₃-promoted [3+3] cycloaddition: Efficient preparation of 1,2-dihydro-2-oxo-3-pyridinecarboxylate and 1,2-dihydro-2-oxo-3-pyridinecarboxamide derivatives // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2008. № 6(45). C. 1875–1878. DOI:10.1002/jhet.5570450651.
138. Hyster T.K., Rovis T. An improved catalyst architecture for rhodium(iii) catalyzed C-H activation and its application to pyridone synthesis // Chemical Science. 2011. № 8(2). C. 1606–1610. DOI:10.1039/c1sc00235j.
139. Ackermann L., Lygin A. V., Hofmann N. Ruthenium-catalyzed oxidative synthesis of 2-pyridones through C-H/N-H bond functionalizations // Organic Letters. 2011. № 12(13). C. 3278–3281. DOI:10.1021/ol201244s.
140. Heravi M.M., Hamidi H. Recent advances in synthesis of 2-pyridones: A key heterocycle is revisited // Journal of the Iranian Chemical Society. 2013. № 2(10). C. 265–273. DOI:10.1007/s13738-012-0155-7.
141. Fujii M., Nishimura T., Koshiha T., Yokoshima S., Fukuyama T. 2-Pyridone Synthesis Using 2-(Phenylsulfinyl)Acetamide // Organic Letters. 2013. № 1(15). C. 232–234. DOI:10.1021/ol303320c.
142. Chong Q., Xin X., Wang C., Wu F., Wan B. Synthesis of functionalized 2-pyridones via Michael addition and cyclization reaction of amines, alkynes and

- dialkyl acetylene dicarboxylates // RSC Advances. 2013. № 44(3). C. 21222–21226. DOI:10.1039/c3ra43189d.
143. Mijin D.Ž., Marković J.M., Brković D. V., Marinković A.D. Mikrotalasna tehnika u sintezi 2-piridona i jedinjenja na bazi 2-piridona. № 1(68)2014.
144. Hamama W.S., Waly M., El-Hawary I., Zoorob H.H. Developments in the chemistry of 2-pyridone. № 12(44)2014.
145. Zhao X.L., Yang K.F., Zhang Y.P., Fu X.H., Xu L.W. A new synthetic approach to polysubstituted-2-pyridones from enamino esters and diethyl ethoxymethylenemalonate under catalyst- and solvent-free conditions // Tetrahedron Letters. 2016. № 3(57). C. 321–324. DOI:10.1016/j.tetlet.2015.12.007.
146. Hirano K., Miura M. A lesson for site-selective C-H functionalization on 2-pyridones: Radical, organometallic, directing group and steric controls. № 1(9)2017.
147. Hosseini H., Bayat M. An efficient and ecofriendly synthesis of highly functionalized pyridones: Via a one-pot three-component reaction // RSC Advances. 2018. № 48(8). C. 27131–27143. DOI:10.1039/c8ra05690k.
148. EL-Hashash M.A., Shaban S.S. Synthesis and biological assessment of novel cyanopyridine derivatives // Synthetic Communications. 2019. № 16(49). C. 2073–2085. DOI:10.1080/00397911.2019.1616096.
149. Liao C., Li J., Chen X., Lu J., Liu Q., Chen L., Huang Y., Li Y. Selective synthesis of pyridyl pyridones and oxydipyridines by transition-metal-free hydroxylation and arylation of 2-fluoropyridine derivatives // Organic and Biomolecular Chemistry. 2020. № 6(18). C. 1185–1193. DOI:10.1039/c9ob02661d.
150. Rostom S.A.F., Faidallah H.M., Al-Saadi M.S. A facile synthesis of some 3-cyano-1,4,6-trisubstituted-2(1H)-pyridinones and their biological evaluation as anticancer agents // Medicinal Chemistry Research. 2011. № 8(20). C. 1260–1272. DOI:10.1007/s00044-010-9469-0.
151. Rostom S.A.F., Bekhit A.A. Microwave-assisted synthesis of certain

- pyrrolylpyridines, some derived ring systems and their evaluation as anticancer and antioxidant agents // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. (92). C. 712–722. DOI:10.1016/j.ejmech.2015.01.023.
152. Edwards M.P., Kumpf R.A., Kung P.-P., McAlpine I.J., Ninkovic S., Rui E.Y., Sutton S.C., Tatlock J.H., Wythes M.J., Zehnder L.R. , Preparation of aryl and heteroaryl fused lactams as antitumor agents.; *опубл.* 26.06.2014.
153. Shatsauskas A.L., Abramov A.A., Chernenko S.A., Kostyuchenko A.S., Fisyuk A.S. Synthesis and Photophysical Properties of 3-Amino-4-arylpyridin-2(1 H)-ones // *Synthesis (Germany)*. 2020. № 2(52). C. 227–238. DOI:10.1055/s-0039-1690231.
154. Buryi D.S., Dotsenko V. V., Levashov A.S., Lukina D.Y., Strelkov V.D., Aksenov N.A., Aksenova I. V., Ntreba E.E. Synthesis of 4,6-Disubstituted 2-Thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitriles by the Reaction of Acetylenic Ketones with Cyanothioacetamide // *Russian Journal of General Chemistry*. 2019. № 5(89). C. 886–895. DOI:10.1134/S1070363219050050.
155. Saliy I. V., Gotsko M.D., Sobenina L.N., Ushakov I.A., Trofimov B.A. Bio-inspired Functionalized Pyrrole-Pyridone Ensembles: Synthesis on the Platform of Acylethynylpyrroles // *Synthesis (Germany)*. 2020. № 18(52). C. 2698–2704. DOI:10.1055/s-0040-1707148.
156. *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents Applications*, 4th Edition. (2 Volumes) A. Kleeman, J. Engels, B. Kutscher, and D. Reichert. Georg Thieme Verlag: Stuttgart. 2001. 2521 pp. 599 Euros. ISBN: 3-13-558404-6. // *Organic Process Research & Development*. 2002. № 5(6). DOI:10.1021/op0200423.
157. Král V., Davis J., Andrievsky A., Kralová J., Synytsya A., Poucková P., Sessler J.L. Synthesis and biolocalization of water-soluble sapphyrins // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002. № 5(45). C. 1073–1078. DOI:10.1021/jm0104320.
158. Regourd J., Ali A.A.S., Thompson A. Synthesis and anti-cancer activity of C-ring-functionalized prodigiosin analogues // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2007. № 7(50). C. 1528–1536. DOI:10.1021/jm061088f.
159. Chawrai S.R., Williamson N.R., Salmond G.P.C., Leeper F.J. Chemoenzymatic

- synthesis of prodigiosin analogues - Exploring the substrate specificity of PigC // *Chemical Communications*. 2008. № 16. C. 1862–1864. DOI:10.1039/b719353j.
160. Anwar M.M., Shalaby M., Embaby A.M., Saeed H., Agwa M.M., Hussein A. Prodigiosin/PU-H71 as a novel potential combined therapy for triple negative breast cancer (TNBC): preclinical insights // *Scientific Reports*. 2020. № 1(10). DOI:10.1038/s41598-020-71157-w.
161. Jolicoeur B., Lubell W.D. Prodigiosin synthesis with electron rich 2,2'-bipyrrroles // *Canadian Journal of Chemistry*. 2008. № 3(86). C. 213–218. DOI:10.1139/V07-150.
162. Kancharla P., Kelly J.X., Reynolds K.A. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Tambjamines and B-Ring Functionalized Prodiginines as Potent Antimalarials // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. № 18(58). C. 7286–7309. DOI:10.1021/acs.jmedchem.5b00560.
163. Cavalcanti B.C., Júnior H.V.N., Selegim M.H.R., Berlinck R.G.S., Cunha G.M.A., Moraes M.O., Pessoa C. Cytotoxic and genotoxic effects of tambjamine D, an alkaloid isolated from the nudibranch *Tambja eliora*, on Chinese hamster lung fibroblasts // *Chemico-Biological Interactions*. 2008. № 3(174). C. 155–162. DOI:10.1016/j.cbi.2008.05.029.
164. Fürstner A., Reinecke K., Prinz H., Waldmann H. The core structures of roseophilin and the prodigiosin alkaloids define a new class of protein tyrosine phosphatase inhibitors // *ChemBioChem*. 2004. № 11(5). C. 1575–1579. DOI:10.1002/cbic.200400135.
165. Seganish J.L., Davis J.T. Prodigiosin is a chloride carrier that can function as an anion exchanger // *Chemical Communications*. 2005. № 46. C. 5781–5783. DOI:10.1039/b511847f.
166. Díaz R.I.S., Regourd J., Santacroce P. V., Davis J.T., Jakeman D.L., Thompson A. Chloride anion transport and copper-mediated DNA cleavage by C-ring functionalized prodigiosenes // *Chemical Communications*. 2007. № 26. C. 2701–2703. DOI:10.1039/b701919j.
167. Anguera G., Brewster J.T., Sánchez-García D., Sessler J.L. Functionalized 2,2'-

- bipyrroles: Building blocks for Pyrrolic macrocycles. № 3(11)2018.
168. Sprio V., Petruso S., Ceraulo L., Lamartina L. Oxidative reactions of polyarylpyrroles. II. Oxidative dimerization with dichromate // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1977. № 5(14). C. 797–801.
DOI:10.1002/jhet.5570140517.
169. Silvestri G., Gambino S., Filardo G., Petruso S., Caronna S., Sprio V. Electrochemical oxidation of 2,4,5-triaryl-substituted pyrroles. II. Oxidative dimerization of 4,5-diphenyl-2-mesitylylpyrrole // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1989. № 2(26). C. 489–492. DOI:10.1002/jhet.5570260244.
170. Brandsma L., Nedolya N.A., Verkruijsse H.D., Trofimov B.A. Synthesis of 5-alkoxy-2-alkylthio-3-pyrrol-2-ylpyrroles [4]. № 7(36)Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000.
171. Zaitsev A.B., Schmidt E.Y., Mikhaleva A.M., Afonin A. V., Ushakov I.A. Dioximes of 1,3-diketones in the trofimov reaction: New 3-substituted pyrroles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2005. № 6(41). C. 722–729.
DOI:10.1007/s10593-005-0212-6.
172. Dohi T., Morimoto K., Maruyama A., Kita Y. Direct synthesis of bipyrroles using phenyliodine bis(trifluoroacetate) with bromotrimethylsilane // *Organic Letters*. 2006. № 10(8). C. 2007–2010. DOI:10.1021/ol060333m.
173. Dairi K., Tripathy S., Attardo G., Lavallée J.F. Two-step synthesis of the bipyrrole precursor of prodigiosins // *Tetrahedron Letters*. 2006. № 15(47). C. 2605–2606.
DOI:10.1016/j.tetlet.2006.02.035.
174. Dohi T., Morimoto K., Ogawa C., Fujioka H., Kita Y. Clean and direct synthesis of α,α' -bithiophenes and bipyrroles by metal-free oxidative coupling using recyclable hypervalent iodine(III) reagents // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2009. № 7(57). C. 710–713. DOI:10.1248/cpb.57.710.
175. Kita Y., Morimoto K., Ito M., Ogawa C., Goto A., Dohi T. Metal-free oxidative cross-coupling of unfunctionalized aromatic compounds // *Journal of the American Chemical Society*. 2009. № 5(131). C. 1668–1669.
DOI:10.1021/ja808940n.

176. Lopchuk J.M., Song M., Butler B., Gribble G.W. Synthesis of Heteroaryl-Substituted Pyrroles via the 1,3-Dipolar Cycloaddition of Unsymmetrical Münchnones and Nitrovinylheterocycles // *Synthesis (Germany)*. 2015. № 18(47). C. 2776–2780. DOI:10.1055/s-0034-1380720.
177. Petrova O. V., Sagitova E.F., Sobenina L.N., Ushakov I.A., Borodina T.N., Smirnov V.I., Trofimov B.A. Synthesis of functionalized 2,2'- and 2,3'-bipyrroles via 3-imino-3H-pyrrolizine-2-carbonitriles // *Tetrahedron Letters*. 2016. № 32(57). C. 3652–3656. DOI:10.1016/j.tetlet.2016.07.006.
178. Kalmouch A., Radwan M.A.A., Omran M.M., Sharaky M., Moustafa G.O. Synthesis of novel 2, 3'-bipyrrole derivatives from chalcone and amino acids as antitumor agents // *Egyptian Journal of Chemistry*. 2020. № 11(63). C. 4409–4421. DOI:10.21608/EJCHEM.2020.27117.2560.
179. Sammes M.P., Chung M.W.L., Katritzky A.R. The synthesis and chemistry of azolenines. Part 4. Preparation and rearrangement of some 3,5-diaryl-2N-pyrrole-2,2-dicarboxylic esters // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 1985. № 8. C. 1773–1779. DOI:10.1039/p19850001773.
180. Hu B., Meng L.G., Hao X.L., Liang M., Xue S. PPh₃-KOBu^t-mediated cyclization reaction of β-ketoesters with alkynyl ketones: Synthesis of functionalized 2-pyrones // *Synthetic Communications*. 2011. № 21(41). C. 3147–3161. DOI:10.1080/00397911.2010.517374.
181. Kim H.Y., Oh K. A One-Pot Synthesis of Pyranone and Pyrrole Derivatives from β-Chlorovinyl Ketones via Direct Conjugate Addition Approach // *Organic Letters*. 2017. № 18(19). C. 4904–4907. DOI:10.1021/acs.orglett.7b02381.
182. Zhou Q.F., Zhu Y., Tang W.F., Lu T. Michael addition-lactonization reaction of electron-deficient alkynes with n-(Diphenylmethylene)glycinates: An efficient synthesis of 3-Amino-2-pyrone Derivatives // *Synthesis*. 2010. № 2. C. 211–216. DOI:10.1055/s-0029-1217098.
183. Tanaka H., Mizota I., Shimizu M. Tandem N-alkylation/vinylogous aldol reaction of β,γ-Alkenyl α-iminoester // *Organic Letters*. 2014. № 8(16). C. 2276–2279. DOI:10.1021/ol5007983.

184. Nakahama K., Suzuki M., Ozako M., Mizota I., Shimizu M. One-pot Syntheses of 3-Amino-2-pyrones and 3-Amino-5,6-dihydro-2-pyridones from β,γ -Unsaturated α -Iminoesters: Application to the Synthesis of A Tricyclic Pyranoindole // *Asian Journal of Organic Chemistry*. 2018. № 5(7). C. 910–913.
DOI:10.1002/ajoc.201800186.
185. Zhu Y., Gong Y. Construction of 2-Pyrone Skeleton via Domino Sequence between 2-Acyl-1-Chlorocyclopropanecarboxylate and Amines // *Journal of Organic Chemistry*. 2015. № 1(80). C. 490–498. DOI:10.1021/jo502502z.
186. Fan W., Ma S. Copper(I)-catalyzed three-component reaction of terminal propargyl alcohols, aldehydes, and amines: Synthesis of 3-amino-2- Pyrones and 2,5-dihydrofurans // *Angewandte Chemie - International Edition*. 2014. № 52(53). C. 14542–14545. DOI:10.1002/anie.201408826.
187. Amari M., Fodili M., Nedjar-Kolli B., Hoffmann P., Périé J. Reactivity studies on 4-aminopyrones: Access to benzimidazole and benzimidazolone derivatives // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2002. № 4(39). C. 811–816.
DOI:10.1002/jhet.5570390429.
188. Štefane B., Perdih A., Pevec A., Šolmajer T., Kočevar M. The participation of 2H-pyran-2-ones in [4+2] cycloadditions: An experimental and computational study // *European Journal of Organic Chemistry*. 2010. № 30(2010). C. 5870–5883.
DOI:10.1002/ejoc.201000236.
189. Cai Q. The [4 + 2] Cycloaddition of 2-Pyrone in Total Synthesis. № 9(37)2019.
190. Praveen C., Ayyanar A., Perumal P.T. Gold(III) chloride catalyzed regioselective synthesis of pyrano[3,4-b]indol-1(9H)-ones and evaluation of anticancer potential towards human cervix adenocarcinoma // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2011. № 14(21). C. 4170–4173. DOI:10.1016/j.bmcl.2011.05.088.
191. Fan C.X.-L., Barr M.N.M., Murray S.G.C., Williams M.I.A.N.T., Allan M.K., John G.R., Geoffrey H.M., Martin R.L.J. , Aminopyrones and Their Use As Atm Inhibitors; опубли. 2005.
192. Lu T.A.O., Zhou Q., Zhao S., Qin J., Zhang W., Zhang L., Yan M. , 3-Amino-2-Pyrones Cyclooxygenase Inhibitors As Well As Preparation Method and

- Application Thereof; опубли. 2010.
193. Chu X.P., Zhou Q.F., Zhao S., Ge F.F., Fu M., Chen J.P., Lu T. Synthesis and biological evaluation of 3-amino-2-pyrones as selective cyclooxygenase-1 (COX-1) inhibitors // *Chinese Chemical Letters*. 2013. № 2(24). C. 120–122.
DOI:10.1016/j.ccllet.2013.01.005.
 194. Gotsko M.D., Saliy I. V., Sobenina L.N., Ushakov I.A., Kireeva V. V., Trofimov B.A. Functionalized Bipyroles and Pyrrolyl-Aminopyrones from Acylethynylpyrroles and Diethyl Aminomalonate // *Synthesis (Germany)*. 2022. № 4(54). C. 1134–1144. DOI:10.1055/a-1681-4164.
 195. Sadjadi S., Heravi M.M., Nazari N. Isocyanide-based multicomponent reactions in the synthesis of heterocycles // *RSC Advances*. 2016. № 58(6). C. 53203–53272.
DOI:10.1039/c6ra02143c.
 196. Tandon V.K., Rai S. p -Toluenesulfonylmethyl Isocyanide: a Versatile Synthone in Organic Chemistry // *Sulfur Reports*. 2003. № 3(24). C. 307–385.
DOI:10.1080/0196177031000116746.
 197. Leusen D. Van, Leusen A.M. Van. Synthetic Uses of Tosylmethyl Isocyanide (TosMIC) // *Organic Reactions* John Wiley & Sons, Inc., 2001. C. 417–666.
 198. Mathiyazhagan A.D., Anilkumar G. Recent advances and applications of p-toluenesulfonylmethyl isocyanide (TosMIC). № 28(17) Royal Society of Chemistry, 2019.
 199. Zhou F., Liu J., Ding K., Liu J., Cai Q. Copper-catalyzed tandem reaction of isocyanides with N-(2-haloaryl) propiolamides for the synthesis of pyrrolo[3,2-c]quinolin-4-ones // *Journal of Organic Chemistry*. 2011. № 13(76). C. 5346–5353. DOI:10.1021/jo2006939.
 200. Gao M., He C., Chen H., Bai R., Cheng B., Lei A. Synthesis of Pyrroles by Click Reaction: Silver-Catalyzed Cycloaddition of Terminal Alkynes with Isocyanides // *Angewandte Chemie International Edition*. 2013. № 27(52). C. 6958–6961.
DOI:10.1002/anie.201302604.
 201. Liu J., Fang Z., Zhang Q., Liu Q., Bi X. Silver-catalyzed isocyanide-alkyne cycloaddition: A general and practical method to oligosubstituted pyrroles //

- Angewandte Chemie - International Edition. 2013. № 27(52). C. 6953–6957.
DOI:10.1002/anie.201302024.
202. Kamijo S., Kanazawa C., Yamamoto Y. Copper- or phosphine-catalyzed reaction of alkynes with isocyanides. Regioselective synthesis of substituted pyrroles controlled by the catalyst // *Journal of the American Chemical Society*. 2005. № 25(127). C. 9260–9266. DOI:10.1021/ja051875m.
203. Meng X., Liao P., Liu J., Bi X. Silver-catalyzed cyclization of 2-pyridyl alkynyl carbinols with isocyanides: divergent synthesis of indolizines and pyrroles // *Chem. Commun.* 2014. № 80(50). C. 11837–11839. DOI:10.1039/c4cc04905e.
204. Alizadeh A., Masrouri H., Rostamnia S., Movahedi F. One-step synthesis of dialkyl 2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrole-3,4- dicarboxylates by reaction of acetylenedicarboxylates with «tosylmethyl isocyanide» (TsMIC) and triphenylphosphine // *Helvetica Chimica Acta*. 2006. № 5(89). C. 923–926. DOI:10.1002/hlca.200690095.
205. Ma Z., Ma Z., Zhang D. Synthesis of multi-substituted pyrrole derivatives through [3+2] cycloaddition with tosylmethyl isocyanides (TosMICs) and electron-deficient compounds. № 10(23)MDPI AG, 17.10.2018.
206. Larionov O. V., De Meijere A. Versatile direct synthesis of oligosubstituted pyrroles by cycloaddition of α -metalated isocyanides to acetylenes // *Angewandte Chemie - International Edition*. 2005. № 35(44). C. 5664–5667. DOI:10.1002/anie.200502140.
207. Adib M., Mohammadi B., Sheikhi E., Bijanzadeh H.R. 1-methylimidazole-catalyzed reaction between tosylmethyl isocyanide and dialkyl acetylenedicarboxylates: An efficient synthesis of functionalized pyrroles // *Chinese Chemical Letters*. 2011. № 3(22). C. 314–317. DOI:10.1016/j.ccllet.2010.10.032.
208. Lygin A. V., Larionov O. V., Korotkov V.S., De Meijere A. Oligosubstituted pyrroles directly from substituted methyl isocyanides and acetylenes // *Chemistry - A European Journal*. 2009. № 1(15). C. 227–236. DOI:10.1002/chem.200801395.

209. Kadari L., Palakodety R.K., Yallapragada L.P. Iodine-Catalyzed Facile Approach to Sulfones Employing TosMIC as a Sulfonylating Agent // *Organic Letters*. 2017. № 10(19). C. 2580–2583. DOI:10.1021/acs.orglett.7b00896.
210. Phanindrudu M., Tiwari D.K., Sridhar B., Likhar P.R., Tiwari D.K. Magnetically separable nano-copper catalyzed unprecedented stereoselective synthesis of: E - vinyl sulfones from tosylmethyl isocyanide and alkynes: TosMIC as a source of the sulfonyl group // *Organic Chemistry Frontiers*. 2016. № 7(3). C. 795–798. DOI:10.1039/c6qo00063k.
211. Bounar H., Liu Z., Zhang L., Guan X., Yang Z., Liao P., Bi X., Li X. Silver-catalyzed cascade reaction of tosylmethyl isocyanide (TosMIC) with propargylic alcohols to (E)-vinyl sulfones: dual roles of TosMIC // *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2015. № 32(13). C. 8723–8728. DOI:10.1039/c5ob01129a.
212. Hu Z., Li Y., Pan L., Xu X. Direct Synthesis of Pyrrolo[3,4- c]quinolines from the Domino Reaction of Tosylmethyl Isocyanides and Aminochalcones // *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2014. № 14–15(356). C. 2974–2978. DOI:10.1002/adsc.201400468.
213. Lu X.M., Li J., Cai Z.J., Wang R., Wang S.Y., Ji S.J. One pot synthesis of pyrrolo[3,4-c]quinolinone/pyrrolo[3,4-c]quinoline derivatives from 2-aminoarylacrylates/2-aminochalcones and tosylmethyl isocyanide (TosMIC) // *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2014. № 46(12). C. 9471–9477. DOI:10.1039/c4ob01580k.
214. Leusen D. Van, Leusen A.M. Van. Synthetic Uses of Tosylmethyl Isocyanide (TosMIC) // *Organic Reactions* John Wiley & Sons, Inc., 2001. C. 417–666.
215. Elshina V.G., Novokshonov V. V., Verochkina E.A., Ushakov I.A., Rosentsveig I.B., Vchislo N. V. Synthesis of oxazolines and oxazoles by the reaction of propynals with tosylmethyl isocyanide // *Mendeleev Communications*. 2019. № 6(29). C. 651–652. DOI:10.1016/j.mencom.2019.11.015.
216. Garima, Srivastava V.P., Yadav L.D.S. Direct sulfonylation of Baylis-Hillman alcohols and diarylmethanols with TosMIC in ionic liquid-[Hmim]HSO₄: An unexpected reaction // *Tetrahedron Letters*. 2011. № 36(52). C. 4622–4626.

- DOI:10.1016/j.tetlet.2011.06.096.
217. Chen J., Guo W., Wang Z., Hu L., Chen F., Xia Y. Unexpected Role of p-Toluenesulfonylmethyl Isocyanide as a Sulfonylating Agent in Reactions with α -Bromocarbonyl Compounds // *Journal of Organic Chemistry*. 2016. № 13(81). C. 5504–5512. DOI:10.1021/acs.joc.6b00844.
218. Fan C.L., Zhang L.B., Liu J., Hao X.Q., Niu J.L., Song M.P. Copper-mediated direct sulfonylation of C(sp²)-H bonds employing TosMIC as a sulfonyl source // *Organic Chemistry Frontiers*. 2019. № 13(6). C. 2215–2219. DOI:10.1039/c9qo00391f.
219. Tanaka R., Miller S.I. Nucleophilic substitution at an acetylenic carbon: 1-alkoxy-2-phenylacetylenes from 1-chloro-2-phenylacetylene // *Tetrahedron Letters*. 1971. № 21(12). C. 1753–1756. DOI:10.1016/S0040-4039(01)87452-9.
220. Patai S. *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond: Part 2.* (2)2010. 1–542 c. ISBN:9780470771570.
221. Schneider T.H., Rieger M., Ansorg K., Sobolev A.N., Schirmeister T., Engels B., Grabowsky S. Vinyl sulfone building blocks in covalently reversible reactions with thiols // *New Journal of Chemistry*. 2015. № 7(39). C. 5841–5853. DOI:10.1039/c5nj00368g.
222. Morales-Sanfrutos J., Lopez-Jaramillo J., Ortega-Muñoz M., Megia-Fernandez A., Perez-Balderas F., Hernandez-Mateo F., Santoyo-Gonzalez F. Vinyl sulfone: A versatile function for simple bioconjugation and immobilization // *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2010. № 3(8). C. 667–675. DOI:10.1039/b920576d.
223. Uttamchandani M., Liu K., Panicker R.C., Yao S.Q. Activity-based fingerprinting and inhibitor discovery of cysteine proteases in a microarray // *Chemical Communications*. 2007. № 15. C. 1518–1520. DOI:10.1039/b702826a.
224. Chen Y.T., Lira R., Hansell E., McKerrow J.H., Roush W.R. Synthesis of macrocyclic trypanosomal cysteine protease inhibitors // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2008. № 22(18). C. 5860–5863. DOI:10.1016/j.bmcl.2008.06.012.
225. Ettari R., Nizi E., Di Francesco M.E., Dude M.A., Pradel G., Vičík R.,

- Schirmeister T., Micale N., Grasso S., Zappalà M. Development of peptidomimetics with a vinyl sulfone warhead as irreversible falcipain-2 inhibitors // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2008. № 4(51). C. 988–996.
DOI:10.1021/jm701141u.
226. Bryant C., Kerr I.D., Debnath M., Ang K.K.H., Ratnam J., Ferreira R.S., Jaishankar P., Zhao D.M., Arkin M.R., McKerrow J.H., Brinen L.S., Renslo A.R. Novel non-peptidic vinylsulfones targeting the S2 and S3 subsites of parasite cysteine proteases // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2009. № 21(19). C. 6218–6221. DOI:10.1016/j.bmcl.2009.08.098.
227. Ettari R., Bonaccorso C., Micale N., Heindl C., Schirmeister T., Calabrò M.L., Grasso S., Zappalà M. Development of Novel Peptidomimetics Containing a Vinyl Sulfone Moiety as Proteasome Inhibitors // *ChemMedChem*. 2011. № 7(6). C. 1228–1237. DOI:10.1002/cmdc.201100093.
228. Cobo E.R., Reed S.L., Corbeil L.B. Effect of vinyl sulfone inhibitors of cysteine proteinases on *Tritrichomonas foetus* infection // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2012. № 3(39). C. 259–262.
DOI:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.026.
229. Zaki W., El-Amir Y. Therapeutic Efficacy of a Cysteine Proteases Inhibitor (Phenyl Vinyl Sulfone) Either Alone or Combined With *Nigella Sativa* on Experimental Cryptosporidiosis // *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*. 2018. № 1(48). C. 165–174. DOI:10.21608/jesp.2018.77484.
230. Zhang H., Collins J., Nyamwihura R., Crown O., Ajayi O., Ogungbe I.V. Vinyl sulfone-based inhibitors of trypanosomal cysteine protease rhodesain with improved antitrypanosomal activities // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2020. № 14(30). DOI:10.1016/j.bmcl.2020.127217.
231. Meadows D.C., Sanchez T., Neamati N., North T.W., Gervay-Hague J. Ring substituent effects on biological activity of vinyl sulfones as inhibitors of HIV-1 // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2007. № 2(15). C. 1127–1137.
DOI:10.1016/j.bmc.2006.10.017.
232. Aiebchun T., Mahalapbutr P., Auepattanapong A., Khaikate O., Seetaha S.,

- Tabtimmai L., Kuhakarn C., Choowongkomon K., Rungrotmongkol T.
Identification of vinyl sulfone derivatives as egfr tyrosine kinase inhibitor: In vitro and in silico studies // *Molecules*. 2021. № 8(26).
DOI:10.3390/molecules26082211.
233. Bachovchin D.A., Zuhl A.M., Speers A.E., Wolfe M.R., Weerapana E., Brown S.J., Rosen H., Cravatt B.F. Discovery and optimization of sulfonyl acrylonitriles as selective, covalent inhibitors of protein phosphatase methylesterase-1 // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2011. № 14(54). C. 5229–5236.
DOI:10.1021/jm200502u.
234. Pakavathkumar P., Noël A., Lecrux C., Tubeleviciute-Aydin A., Hamel E., Ahlfors J.E., LeBlanc A.C. Caspase vinyl sulfone small molecule inhibitors prevent axonal degeneration in human neurons and reverse cognitive impairment in Caspase-6-overexpressing mice // *Molecular neurodegeneration*. 2017. № 1(12). C. 22. DOI:10.1186/s13024-017-0166-z.
235. Mendieta L., Picó A., Tarragó T., Teixidó M., Castillo M., Rafecas L., Moyano A., Giralt E. Novel peptidyl aryl vinyl sulfones as highly potent and selective inhibitors of cathepsins L and B // *ChemMedChem*. 2010. № 9(5). C. 1556–1567.
DOI:10.1002/cmdc.201000109.
236. Forristal I. The chemistry of α,β -unsaturated sulfoxides and sulfones: An update. № 2(26) Taylor and Francis Ltd., 2005.
237. Trost B.M., Kalnmals C.A. Frontispiece: Sulfones as Chemical Chameleons: Versatile Synthetic Equivalents of Small-Molecule Synthons // *Chemistry - A European Journal*. 2019. № 48(25). DOI:10.1002/chem.201984862.
238. Fang Y., Luo Z., Xu X. Recent advances in the synthesis of vinyl sulfones. № 64(6) Royal Society of Chemistry, 2016.
239. Zhang W., Johnson G.M., Guan Z., He Y.H. Regio- and Stereoselective Hydrosulfonylation of Electron-Deficient Alkynes: Access to Both E- and Z- β -Sulfonyl- α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds // *Advanced Synthesis and Catalysis*. 2018. № 23(360). C. 4562–4570. DOI:10.1002/adsc.201801032.
240. Chen D., Lin L., Peng X., Yu X., Yang Z., Liu Y., Zhang X., Li J., Jiang H.

- Transition-metal-free NaI-mediated reaction of aryl sulfonyl chloride with alkynes: Synthesis of (E)- β -iodovinyl sulfones // *Tetrahedron Letters*. 2021. (75). DOI:10.1016/j.tetlet.2021.153203.
241. Saliy I. V., Gotsko M.D., Sobenina L.N., Ushakov I.A., Trofimov B.A. Chemo- and stereoselective synthesis of E-2-(2-acyl-1-tosylvinyl)pyrroles from tosylmethyl isocyanide (TosMIC) and 2-(acylethynyl)pyrroles // *Tetrahedron Letters*. 2021. (84). C. 153432. DOI:10.1016/j.tetlet.2021.153432.
242. van Leusen A.M., Oomkes P.G. One-Step Conversion of Aldehydes to Nitriles. Introduction of a One-Carbon Unit // *Synthetic Communications*. 1980. № 5(10). C. 399–403. DOI:10.1080/00397918008061830.
243. Chen Y., Naresh A., Liang S., Lin C., Chein R., Lin H. Discovery of a Dual Function Cytochrome P450 that Catalyzes Enyne Formation in Cyclohexanoid Terpenoid Biosynthesis // *Angewandte Chemie International Edition*. 2020. № 32(59). C. 13537–13541. DOI:10.1002/anie.202004435.
244. Hu Y., Bai M., Yang Y., Zhou Q. Metal-catalyzed enyne cycloisomerization in natural product total synthesis // *Org. Chem. Front.* 2017. № 11(4). C. 2256–2275. DOI:10.1039/c7qo00702g.
245. Manikanta G., Raju G., Krishna P.R. Stereoselective total synthesis of enthyptenolide // *RSC Advances*. 2015. № 11(5). C. 7964–7969. DOI:10.1039/c4ra13708f.
246. Fürstner A., Turet L. Concise and Practical Synthesis of Latrunculin A by Ring-Closing Enyne-Yne Metathesis // *Angewandte Chemie International Edition*. 2005. № 22(44). C. 3462–3466. DOI:10.1002/anie.200500390.
247. Zhou Y., Zhang Y., Wang J. Recent advances in transition-metal-catalyzed synthesis of conjugated enynes // *Org. Biomol. Chem.* 2016. № 28(14). C. 6638–6650. DOI:10.1039/c6ob00944a.
248. Holmes M., Schwartz L.A., Krische M.J. Intermolecular Metal-Catalyzed Reductive Coupling of Dienes, Allenes, and Enynes with Carbonyl Compounds and Imines // *Chemical Reviews*. 2018. № 12(118). C. 6026–6052. DOI:10.1021/acs.chemrev.8b00213.

249. Komanduri V., Krische M.J. Enantioselective Reductive Coupling of 1,3-Enynes to Heterocyclic Aromatic Aldehydes and Ketones via Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation: Mechanistic Insight into the Role of Brønsted Acid Additives // *Journal of the American Chemical Society*. 2006. № 51(128). C. 16448–16449. DOI:10.1021/ja0673027.
250. Betzer J.-F., Delalogue F., Muller B., Pancrazi A., Prunet J. Radical Hydrostannylation, Pd(0)-Catalyzed Hydrostannylation, Stannylcupration of Propargyl Alcohols and Enynols: Regio- and Stereoselectivities // *The Journal of Organic Chemistry*. 1997. № 22(62). C. 7768–7780. DOI:10.1021/jo9710339.
251. Ye C., Li Y., Zhu X., Hu S., Yuan D., Bao H. Copper-catalyzed 1,4-alkylarylation of 1,3-enynes with masked alkyl electrophiles // *Chemical Science*. 2019. № 12(10). C. 3632–3636. DOI:10.1039/c8sc05689g.
252. Zhu X., Deng W., Chiou M.-F., Ye C., Jian W., Zeng Y., Jiao Y., Ge L., Li Y., Zhang X., Bao H. Copper-Catalyzed Radical 1,4-Difunctionalization of 1,3-Enynes with Alkyl Diacyl Peroxides and N-Fluorobenzenesulfonimide // *Journal of the American Chemical Society*. 2018. № 1(141). C. 548–559. DOI:10.1021/jacs.8b11499.
253. Yang Y., Jiang J., Yu H., Shi J. Mechanism and Origin of the Stereoselectivity in the Palladium-Catalyzed trans Hydroboration of Internal 1,3-Enynes with an Azaborine-Based Phosphine Ligand // *Chemistry - A European Journal*. 2017. № 1(24). C. 178–186. DOI:10.1002/chem.201704035.
254. Chavan A., Deng J.-C., Chuang S.-C. $\alpha(\delta')$ -Michael Addition of Alkyl Amines to Dimethyl (E)-hex-2-en-4-ynedioate: Synthesis of α,β -Dehydroamino Acid Derivatives // *Molecules*. 2013. № 3(18). C. 2611–2622. DOI:10.3390/molecules18032611.
255. Bharathiraja G., Sakthivel S., Sengoden M., Punniyamurthy T. A Novel Tandem Sequence to Pyrrole Syntheses by 5-endo-dig Cyclization of 1,3-Enynes with Amines // *Organic Letters*. 2013. № 19(15). C. 4996–4999. DOI:10.1021/ol402305b.
256. Li E., Cheng X., Wang C., Sun X., Li Y. Copper-catalyzed synthesis of 1,2,4-

- trisubstituted pyrroles via cascade reactions of aryloxy-enynes with amines // RSC Advances. 2013. № 45(3). C. 22872. DOI:10.1039/c3ra44595j.
257. Dunetz J.R., Danheiser R.L. Synthesis of Highly Substituted Indolines and Indoles via Intramolecular [4 + 2] Cycloaddition of Ynamides and Conjugated Enynes // Journal of the American Chemical Society. 2005. № 16(127). C. 5776–5777. DOI:10.1021/ja051180l.
258. Perumal P., Praveen C., Kiruthiga P. Gold(III) Bromide Catalyzed Furannulation of 2-Alkynylcycloalk-2-enols: An Expedient Route to Fused Furans // Synlett. 2009. № 12(2009). C. 1990–1996. DOI:10.1055/s-0029-1217517.
259. Raji Reddy C., Damoder Reddy M. A Metal-Free Tandem C–C/C–O Bond Formation Approach to Diversely Functionalized Tetrasubstituted Furans // The Journal of Organic Chemistry. 2013. № 1(79). C. 106–116. DOI:10.1021/jo4023342.
260. Deng J.-C., Chuang S.-C. Three-Component and Nonclassical Reaction of Phosphines with Enynes and Aldehydes: Formation of γ -Lactones Featuring α -Phosphorus Ylides // Organic Letters. 2011. № 9(13). C. 2248–2251. DOI:10.1021/ol200527t.
261. Saha D., Chatterjee T., Mukherjee M., Ranu B.C. Copper(I) Hydroxyapatite Catalyzed Sonogashira Reaction of Alkynes with Styrenyl Bromides. Reaction of cis-Styrenyl Bromides Forming Unsymmetric Diynes // The Journal of Organic Chemistry. 2012. № 20(77). C. 9379–9383. DOI:10.1021/jo3015819.
262. Huang M., Wu Y., Mi X., Feng Y. Discovery of A Novel Palladium Catalyst for the Preparation of Enynes with a Copper- and Ligand-Free Sonogashira Reaction // Synlett. 2012. № 08(23). C. 1257–1261. DOI:10.1055/s-0031-1290938.
263. Hatakeyama T., Yoshimoto Y., Gabriel T., Nakamura M. Iron-Catalyzed Enyne Cross-Coupling Reaction // Organic Letters. 2008. № 23(10). C. 5341–5344. DOI:10.1021/ol8020226.
264. Geary L.M., Hultin P.G. Palladium-Catalyzed Modular Assembly of Electron-Rich Alkenes, Dienes, Trienes, and Enynes from (E)-1,2-Dichlorovinyl Phenyl Ether // The Journal of Organic Chemistry. 2010. № 19(75). C. 6354–6371.

- DOI:10.1021/jo1014678.
265. Doucet H., Hierso J.-C. Palladium-Based Catalytic Systems for the Synthesis of Conjugated Enynes by Sonogashira Reactions and Related Alkynylations // *Angewandte Chemie International Edition*. 2007. № 6(46). C. 834–871. DOI:10.1002/anie.200602761.
266. Liu F., Ma D. Assembly of Conjugated Enynes and Substituted Indoles via CuI/Amino Acid-Catalyzed Coupling of 1-Alkynes with Vinyl Iodides and 2-Bromotrifluoroacetanilides // *The Journal of Organic Chemistry*. 2007. № 13(72). C. 4844–4850. DOI:10.1021/jo070547x.
267. Lyapkalo I.M., Vogel M.A.K. A General and Versatile Method for C–C Cross-Coupling Synthesis of Conjugated Enynes: One-Pot Sequence Starting from Carbonyl Compounds // *Angewandte Chemie International Edition*. 2006. № 24(45). C. 4019–4023. DOI:10.1002/anie.200504594.
268. Lemay A.B., Vulic K.S., Ogilvie W.W. Single-Isomer Tetrasubstituted Olefins from Regioselective and Stereospecific Palladium-Catalyzed Coupling of β -Chloro- α -iodo- α,β -unsaturated Esters // *The Journal of Organic Chemistry*. 2006. № 9(71). C. 3615–3618. DOI:10.1021/jo060144h.
269. Thadani A.N., Rawal V.H. Multifunctional Palladium Catalysis. 2. Tandem Haloallylation Followed by Wacker–Tsuji Oxidation or Sonogashira Cross-Coupling // *Organic Letters*. 2002. № 24(4). C. 4321–4323. DOI:10.1021/ol0269603.
270. Bates C.G., Saejueng P., Venkataraman D. Copper-Catalyzed Synthesis of 1,3-Enynes // *Organic Letters*. 2004. № 9(6). C. 1441–1444. DOI:10.1021/ol049706e.
271. Suginome M., Shirakura M., Yamamoto A. Nickel-Catalyzed Addition of Alkynylboranes to Alkynes // *Journal of the American Chemical Society*. 2006. № 45(128). C. 14438–14439. DOI:10.1021/ja064970j.
272. Tsukada N., Ninomiya S., Aoyama Y., Inoue Y. Palladium-Catalyzed Selective Cross-Addition of Triisopropylsilylacetylene to Internal and Terminal Unactivated Alkynes // *Organic Letters*. 2007. № 15(9). C. 2919–2921. DOI:10.1021/ol071326g.

273. Li Y., Liu X., Jiang H., Feng Z. Expedient Synthesis of Functionalized Conjugated Enynes: Palladium-Catalyzed Bromoalkynylation of Alkynes // *Angewandte Chemie*. 2010. № 19(122). C. 3410–3413. DOI:10.1002/ange.201000003.
274. García-Fernández P.D., Iglesias-Sigüenza J., Rivero-Jerez P.S., Díez E., Gómez-Bengoá E., Fernández R., Lassaletta J.M. AuI-Catalyzed Hydroalkynylation of Haloalkynes // *Journal of the American Chemical Society*. 2020. № 37(142). C. 16082–16089. DOI:10.1021/jacs.0c07951.
275. Zhang L., Sun S., Kroll J., Luo Y. Gold-Catalyzed Regioselective Dimerization of Aliphatic Terminal Alkynes // *Synlett*. 2011. № 01(2012). C. 54–56. DOI:10.1055/s-0031-1289567.
276. Xu H.-D., Zhang R.-W., Li X., Huang S., Tang W., Hu W.-H. Rhodium-Catalyzed Chemo- and Regioselective Cross-Dimerization of Two Terminal Alkynes // *Organic Letters*. 2013. № 4(15). C. 840–843. DOI:10.1021/ol303531m.
277. Satoh T., Tsurugi H., Miura M. Catalytic synthesis of oligoene and enyne derivatives through carbometalation of internal alkynes // *The Chemical Record*. 2008. № 5(8). C. 326–336. DOI:10.1002/tcr.20158.
278. Liu J., Schneider C., Yang J., Wei Z., Jiao H., Franke R., Jackstell R., Beller M. A General and Highly Selective Palladium-Catalyzed Hydroamidation of 1,3-Diynes // *Angewandte Chemie International Edition*. 2020. № 1(60). C. 371–379. DOI:10.1002/anie.202010768.
279. Sang H.L., Wu C., Phua G.G.D., Ge S. Cobalt-Catalyzed Regiodivergent Stereoselective Hydroboration of 1,3-Diynes To Access Boryl-Functionalized Enynes // *ACS Catalysis*. 2019. № 11(9). C. 10109–10114. DOI:10.1021/acscatal.9b03139.
280. Liu J., Yang J., Schneider C., Franke R., Jackstell R., Beller M. Tailored Palladium Catalysts for Selective Synthesis of Conjugated Enynes by Monocarbonylation of 1,3-Diynes // *Angewandte Chemie International Edition*. 2020. № 23(59). C. 9032–9040. DOI:10.1002/anie.201915386.
281. Pati B.V., Ghosh A., Yadav K., Banjare S.K., Lourderaj U., Ravikumar P.C.

- Palladium-Catalyzed C-C Bond Activation and Regioselective Alkenylation between Cyclopropanol and 1,3-Diyne: One-Step Synthesis of Diverse Conjugated Enynes Cambridge University Press (CUP), 2021.
282. Cembellín S., Dalton T., Pinkert T., Schäfers F., Glorius F. Highly Selective Synthesis of 1,3-Enynes, Pyrroles, and Furans by Manganese(I)-Catalyzed C–H Activation // *ACS Catalysis*. 2019. № 1(10). C. 197–202. DOI:10.1021/acscatal.9b03965.
283. Zhao H., Yang W., Xie S., Cai M. Stereoselective Synthesis of Difunctionalized 1,3-Dienes Containing Tin and Sulfonyl Groups by Palladium-Catalyzed Regio- and Stereocontrolled Addition Reactions // *European Journal of Organic Chemistry*. 2011. № 4(2012). C. 831–836. DOI:10.1002/ejoc.201101153.
284. Hao W.Y., Jiang J.W., Cai M.Z. A facile stereospecific synthesis of (Z)-2-sulfonyl-substituted 1,3-enynes via Sonogashira coupling of (E)- α -iodovinyl sulfones with 1-alkynes // *Chinese Chemical Letters*. 2007. № 7(18). C. 773–776. DOI:10.1016/j.ccllet.2007.05.021.
285. GU X.-X., XIE M.-H., ZHAO X.-Y., SUN Y., ZHANG W., XIE F.-D., WANG S.-W. An Efficient Synthesis of Polysubstituted 1,3-Enynes from (E)- β -Iodovinyl Sulfones and Terminal Alkynes // *Chinese Journal of Chemistry*. 2008. № 9(26). C. 1625–1629. DOI:10.1002/cjoc.200890293.
286. Visnevskaja J., Belyakov S., Abele E. A Highly Stereoselective Synthesis of E-(But-1-en-3-yn-1-yl)sulfonyl heteroarenes and Disubstituted 2-Benzothiazolyl Alkynes by Palladium Catalyzed Sonogashira Type Coupling of 2-Chlorovinylsulfones // *Letters in Organic Chemistry*. 2012. № 4(9). C. 250–256. DOI:10.2174/157017812800233769.
287. Shen Y., Wang G., Sun J. Stereocontrolled synthesis of trifluoromethylated (E)- or (Z)-ynenyl sulfones via sequential transformations // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 2001. № 5. C. 519–522. DOI:10.1039/b008849h.
288. Zhang J., Liang Z., Wang J., Guo Z., Liu C., Xie M. Metal-Free Synthesis of Functionalized Tetrasubstituted Alkenes by Three-Component Reaction of Alkynes, Iodine, and Sodium Sulfinates // *ACS Omega*. 2018. № 12(3). C. 18002–

18015. DOI:10.1021/acsomega.8b02966.
289. Van Leusen A.M., Oomkes P.G. Chemistry of sulfonylmethyl isocyanides. 13. A general one-step synthesis of nitriles from ketones using tosylmethyl isocyanide. Introduction of a one-carbon unit // Chemischer Informationsdienst. 1980. № 37(11). DOI:10.1002/chin.198037165.
290. Wang K., Nguyen K., Huang Y., Dömling A. Cyanoacetamide multicomponent reaction (I): Parallel synthesis of cyanoacetamides // Journal of Combinatorial Chemistry. 2009. № 5(11). C. 920–927. DOI:10.1021/cc9000778.