

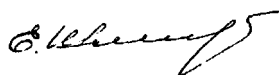
На правах рукописи

ШМИДТ
Елена Юрьевна

**РЕАКЦИЯ КЕТОКСИМОВ С АЦЕТИЛЕНОМ:
НОВЫЕ АСПЕКТЫ ХИМИИ 0-ВИНИЛОКСИМОВ, ПИРРОЛОВ И
N-ВИНИЛПИРРОЛОВ**

Специальность 02.00.03 - органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук



Иркутск - 2005

Работа выполнена в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Кукушкин Вадим Юрьевич

доктор химических наук, профессор
Тимохин Борис Васильевич

доктор химических наук, профессор
Лопырев Валентин Александрович


Ведущая организация: Институт органического синтеза УрО РАН

Защита состоится «15» февраля 2005 года в 9⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 003.052.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора химических наук при Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН.

Автореферат разослан «14» декабря 2004 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета к.х.н.

 И. И. Цыханская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Реакция кетоксимов с ацетиленом в суперосновных системах гидроксид щелочного металла - диметилсульфоксид (ДМСО) в настоящее время стала кратчайшим путем к замещенным пирролам. Интерес к ним поддерживается, прежде всего, тем, что пиррольные структуры входят в состав многих биологически важных соединений, таких как хлорофилл, гемоглобин, витамин В₁₂, антибиотики, алкалоиды, участвующих в фиксации солнечной энергии, переносе кислорода в живых организмах и других жизнеобеспечивающих процессах. Особенно быстро развиваются такие области, как химия и физика электропроводящих полипирролов, опто-электронных материалов и сенсоров, содержащих в своем составе пиррольные структурные элементы.

Ключевые интермедиаты реакции кетоксимов и ацетилена - (9-винилкетоксимы - реакционноспособные строительные блоки для тонкого органического синтеза и потенциальные мономеры (аналоги простых виниловых эфиров), оставались до настоящей работы труднодоступными и поэтому малоизученными соединениями из-за отсутствия простых и эффективных способов их получения.

Несмотря на значительное число работ, посвященных реакции кетоксимов с ацетиленом, ее синтетический потенциал был далек от своей полной реализации. В частности, неясными были возможности реакции в модификации природных кетонов, например, терпеноидов и стероидов, оставались неизвестными особенности ее протекания при наличии в молекуле С=C-двойных связей, сопряженных с оксимной функцией.

Принципиальным было расширение существующего арсенала пирролов с редким сочетанием функций (ацетильные, оксимные и Овинилоксимные), а также дипирролов на основе диоксимов, в том числе разделенных сопряженными системами, ранее в эту реакцию не вовлекавшихся.

Актуальным представлялось получение новых данных о химических свойствах главных и малоизученных продуктов реакции - N-винилпирролов, в частности об их отношении к электрофильной атаке, где их поведение определяется конкуренцией трех нуклеофильных центров - **α - и β -положений** пиррольного кольца и **β -положения** винильной группы, что открывает принципиально новые возможности для их использования в качестве синтонов и мономеров.

Исследования, проведенные в рамках настоящей диссертационной работы, выполнены в соответствии с планами НИР Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН по теме: "Направленный синтез биологически активных гетероатомных систем с использованием ацетилена и его производных" (№ государственной регистрации 01200107932) при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (Гранты № 00-15-97456 и № 03-03-32472), а также в рамках научных интеграционных проектов СО РАН: "Разработка научных основ целенаправленного поиска биологически активных веществ, перспективных в качестве препаратов медицинского и сельскохозяйственного назначения" (проект № 39), "Направленный поиск биологически активных соединений и разработка научных основ создания лекарственных препаратов" (№ 59), Комплексной программы Президиума РАН "Направленный синтез веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе" (проект № 9.2 "Методы синтеза функциональных материалов, в том числе: - направленный синтез новых π -сопряженных азольных систем с повышенным откликом на изменения внешних условий").

Цель работы - изучение фундаментальных особенностей и дальнейшая систематическая разработка реакции кетоксимов с ацетиленом, расширение области ее применения и

создание на ее основе надежных препаративных методов синтеза труднодоступных или неизвестных ранее *O*-винилоксимов, пирролов и *N*-винилпирролов, углубление и получение новых знаний об их химических свойствах и синтетическом потенциале.

Научная новизна и практическая значимость работы. Одним из основных итогов проведенных исследований является создание высокоэффективного общего метода синтеза ключевых интермедиатов реакции кетоксимов с ацетиленом - *O*-винилоксимов. Впервые продемонстрированы широкие возможности химической модификации *O*-винилоксимов. Открыта некаталитическая перегруппировка *O*-винилоксимов в пирролы, открывающая простой путь к селективному синтезу труднодоступных *NH*-пирролов и новых пирролсодержащих гетероциклических ансамблей.

Предложен принципиально новый перспективный подход к функционализации стероидов **ВИНИЛОКСИ**, винилоксимными и пиррольными фрагментами. Впервые осуществлена пристройка пиррольных циклов к стероидам - как в качестве заместителя, так и путем аннелирования со стероидным остовом. Разработан эффективный метод прямого винилирования стеролов ацетиленом в сверхосновных системах.

На базе диоксимов и ацетилена разработана общая стратегия конструирования связанных дипиррольных ансамблей, проиллюстрированная синтезом 2,2'-, 2,3'- и 3,3'-дипирролов. Впервые предложена методология синтеза ранее неизвестных пирролов с *O*-винилоксимными функциями. Обнаружено новое направление реакции кетоксимов с ацетиленом, позволяющее из 1,2-диоксимов одnoreакторно получать 2-пиридшпирролы. Экспериментально проиллюстрирована новая общая концепция синтеза дипирролов, разделенных ароматическими и гетероароматическими системами (перспективных мономеров для получения электропроводящих и электрохромных полимеров с улучшенными свойствами), основанная на реакции диоксимов ароматических и гетероароматических кетонов с ацетиленом.

Разработан новый одnoreакторный вариант реакции Трофимова, позволяющий напрямую из кетонов и ацетилена при атмосферном давлении получать пирролы и *N*-винилпирролы.

Результаты систематических пионерских исследований превращений *N*-винилпирролов под действием кислот заложили научные основы их использования в построении сложных пиррольных систем, выбора оптимальных условий их катионной полимеризации, синтеза новых типов полимеров с пиррольными кольцами.

Итогом исследований явилось создание нового научного направления в химии ненасыщенных гетероатомных соединений - химии *O*-винилоксимов как высокоактивных реагентов и интермедиатов синтеза пирролов и ЛГ-винилпирролов из кетонов и ацетилена.

Научная новизна и значимость работы подтверждается отнесением отдельных ее частей к числу важнейших достижений фундаментальных исследований СО РАН за 2000 и 2002 годы (сборники "О деятельности Сибирского отделения Российской академии наук в 2000 году", Новосибирск, 2001 и "Сибирское отделение Российской академии наук в 2002 году. I. Основные научные результаты", Новосибирск, 2003).

Апробация работы и публикации. Основные результаты работы представлялись на 10-ой конференции IUPAC по физической органической химии (Хайфа, Израиль, 1990), Международном симпозиуме "The Research of Georg Wittig-Relevance to Chemistry Today" (Хайдельберг, Германия, 1997), Всероссийской конференции по химии гетероциклов памяти А. Н. Коста (Суздаль, 2000), 1-ой Международной конференции "Азотистые гетероциклы и алкалоиды" (Москва, 2001), 4-м Всесоюзном симпозиуме по органическому синтезу "Органическая химия - упадок или возрождение" (Москва, 2003).

Материалы диссертации отражены в 57 публикациях в отечественных и зарубежных изданиях.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 315 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, выводов и библиографии (365 ссылок). Первая глава - обзор и анализ литературы, посвященной изучению реакции кетоксимов с ацетиленом. Вторая глава содержит результаты и обсуждение собственных исследований автора, необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе.

Автор благодарит д.х.н. А.М. Васильцова, д.х.н. М.В. Сигалова, д.х.н. А.В. Афонина, к.х.н. Зайцева, принимавших участие в этой работе на разных ее этапах.

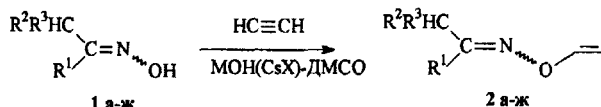
Особая благодарность моим учителям - академику Борису Александровичу Трофимову и профессору Альбине Ивановне Михалевой за постоянную помощь, повседневное руководство и внимание.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез 0-винилоксимов

1.1. О-Винилдиалкил- и алкиларилкетоксимы

С целью разработки высокоэффективных и надежных методов синтеза О-винилоксимов проведено систематическое исследование реакции диалкил- и арилметилкетоксимов с ацетиленом и изучено влияние параметров реакции на выход и чистоту продуктов как при атмосферном, так и при повышенном давлении ацетилена.



$\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (а); $\text{R}^1 = i\text{-Bu}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (б); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (в); $\text{R}^1 = i\text{-Pr}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (г); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (д); $\text{R}^1 = 4\text{-Et-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (е); $\text{R}^1 = 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (ж); $\text{M} = \text{Li, Na, K}$; $\text{X} = \text{Cl, F}$

При использовании ацетоксима 1а в качестве модельного соединения установлено, что процесс ускоряется с повышением основности системы. Это позволяет увеличить выход 0-винилацетоксима 2а при понижении температуры (до 70 °С) и значительном сокращении времени реакции (до 5 мин). Наибольший эффект достигается за счет модификации суперосновной системы гидроксид щелочного металла - ДМСО добавлением инертного неполярного растворителя (пентана), образующего вторую фазу, и галогенидов цезия. В результате О-винилоксим экстрагируется в углеводородную фазу и не участвует в дальнейших превращениях в пиროлы, а из солей цезия вследствие обменных процессов образуется CsOH, что обеспечивает высокую основность системы. Наивысшая активность наблюдается для пары KOH-CsF (вследствие меньшей растворимости KF), обеспечивающей получение оксима 2а без примесей при температуре 70 °С с выходом, близким к количественному.

Другие низкокипящие углеводороды (гексан и петролейный эфир) затрудняют выделение и очистку продукта, так как имеют близкие с ним температуры кипения. Диэтиловый эфир, а также высококипящие растворители (додекан, вазелиновое масло), испытанные в качестве инертной фазы, заметно ингибируют винилирование, очевидно, вследствие лучшей растворимости в них исходных оксимов.

Закономерности, позволившие повысить выход и селективность винилирования ацетоксима, успешно использованы и подтверждены в синтезе Овинилкетоксимов с различными алифатическими и ароматическими заместителями.

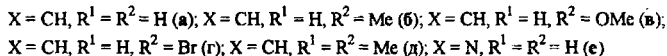
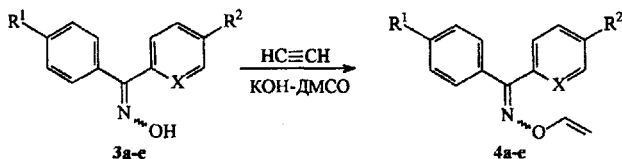
Таким образом, разработан высокоэффективный метод прямого винилирования кетоксимов ацетиленом, основанный на использовании двухфазной каталитической системы KOH-CsF-DMCO-пентан. В результате O-винилдиарил- и алкил(арил)кетоксими впервые стали доступными для систематического изучения.

1.2. O-Винилдиарилкетоксими

Характерной особенностью O-винилоксимов является их высокая химическая активность (склонность к перегруппировке в пирролы), затрудняющая их использование в нестабилизированном виде.

С целью синтеза стабильных O-винилкетоксимов - модельных соединений для изучения реакционной способности O-винилоксимной функции, мы исследовали винилирование диарил- и арил(гетарил)кетоксимов, полагая, что O-винилкетоксими, не содержащие атом водорода в α -положении к оксимной функции, утратят способность перегруппировываться в пирролы.

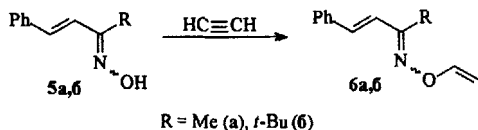
Действительно, диарилкетоксими 3а-д и фенил(2-пиридил)кетоксим 3е удалось успешно провиншировать ацетиленом под давлением в системе KOH-DMCO при 60-80 °С (время реакции 5-7 мин) и получить соответствующие O-винилкетоксими 4а-е с выходами до 90%.



1.3. O-Винилоксими α,β -этиленовых кетонов

Некоторые представители оксимов α,β -этиленовых кетонов проявляют сосудорасширяющую и антимикробную активности. В связи с этим разработка метода синтеза O-винилоксимов α,β -этиленовых кетонов прямым винилированием ацетиленом представляет интерес для создания медицинских препаратов пролонгированного действия. Однако, электронодефицитная двойная связь могла составить конкуренцию ацетилену при взаимодействии с оксимной функцией (внутри- или межмолекулярное присоединение оксимной функции к двойной связи).

Прямым винилированием ацетиленом оксимов бензальацетона 5а и бензальшнаколина 5б в системе KOH-DMCO (70 °С, 5 мин) синтезированы первые представители неизвестного ранее семейства O-винилоксимов α,β -этиленовых кетонов 6а,б (выходы до 24%).



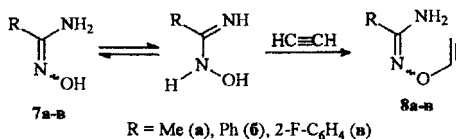
Ожидаемого образования 2-стирилпиррола из оксима 5а не происходит даже в более жестких условиях (120 °С, 1 ч).

1.4. О-Виниламидоксимы

Реакция амидоксимов (структурно близких кетоксимамам) с ацетиленом могла привести к имидазолам (по аналогии с пиррольным синтезом).

Нами впервые показано, что амидоксимы **7a-v** в системе КОН-ДМСО способны присоединяться к ацетилену под давлением, образуя О-виниламидоксимы **8a-v**.

Особенностью этой реакции, как и реакции ацетилена с кетоксимами, является то, что она протекает необычно быстро, практически мгновенно (5-7 мин), при температуре всего 75 °С. Из двух конкурирующих нуклеофильных центров (амино- и гидроксильная группы) в реакцию селективно вступает последняя. Иминный таутомер, если и реагирует с ацетиленом, то устойчивых продуктов не образует.



На реакцию в значительной мере распространяются закономерности, найденные при винилировании кетоксимов. В системе КОН-ДМСО наблюдается сильная зависимость выхода О-винилацетамидоксима **8a** от температуры, оптимальная температура реакции составляет 75-80 °С. Умеренные выходы (до 46%) О-винилацетамидоксима **8a** при полной конверсии ацетамидоксима **7a** являются следствием конкурентных процессов щелочного гидролиза амидной функции и деоксимирования.

Для синтеза О-винилбензамидоксима **8b** более эффективными являются суперосновные системы на основе N-метилпирролидона. При этом выход продукта при использовании КОН повышается до 84%, а в случае пары CsF-NaOH - до 89%. Однако, такая замена каталитической системы требует повышения температуры на 10-15 °С.

Поскольку образующиеся О-виниламидоксимы устойчивы в условиях реакции, создание второй (инертной) фазы для их вывода из активной зоны реакции, как в случае синтеза Овинилкетоксимов, не требуется.

2. Реакции О-винилоксимов

Овинилкетоксимы и О-виниламидоксимы содержат винильную группу, непосредственно связанную с оксимной системой, что расширяет гамму возможных химических трансформаций по сравнению с простыми виниловыми эфирами и делает их перспективными мономерами и интермедиатами, а также моделями для изучения реакционной способности Овинилоксимной функции.

Нами изучены фундаментальные химические свойства О-винилкетоксимов и О-виниламидоксимов с целью проверки возможности распространения химии простых виниловых эфиров на их химическую модификацию, а также для синтеза на их основе новых интермедиатов для органического синтеза.

2.1. Термолиз

Для оценки термической стабильности и энергонасыщенности О-винилкетоксимов проведены измерения теплот и температур распада методом дифференциальной сканирующей калориметрии.

Установлено, что О-винилкетоксимы являются нестабильными энергонасыщенными соединениями: температура распада 110-150 °С, энергия разложения 1300-1800 Дж/г (для

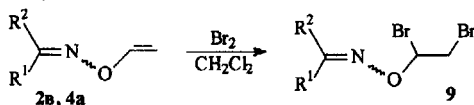
сравнения: энергия разложения известного взрывчатого вещества - гремучей ртути - 1790 Дж/г), причем нет корреляции теплот распада с молекулярными массами и разветвленностью радикалов. Все О-винилкетоксими стабильны при комнатной температуре.

Разложение О-винилбензофеноноксима 4а при 135-150 °С происходит медленно с образованием бензофенона и смолообразных продуктов. При температуре 195 °С наблюдается его бурное разложение: образуется смесь бензофенона, полимерных продуктов и бензофенонимина. Из летучих продуктов идентифицирован только ацетальдегид.

О-Виниламидоксими 8а и 8б также стабильны при комнатной температуре, однако разлагаются со взрывом при 152-153 °С. Продукты взрывного разложения, выделенные из метанольного раствора - растворимые олигомеры, элементный состав которых не идентичен составу исходных О-виниламидоксими.

2.2. Электрофильное присоединение

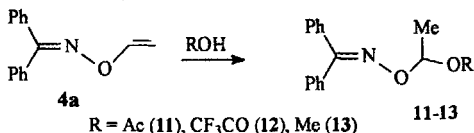
(9-Винилоксими присоединяют бром (комнатная температура, 5 мин), образуя О-(1,2-дибромэтил)оксими 9, выход до 78%.



На примере О-винилбензофеноноксима 4а показано, что сухой хлористый водород присоединяется к Овинилоксимам, давая, в данном случае, О(1-хлорэтил)оксим 10 (выход 81%).



Более низкую реакционную способность по сравнению с простыми виниловыми эфирами (9-винилоксими проявляют по отношению к карбоновым кислотам и спиртам (катализ CF_3COOH), их присоединение происходит при повышенных температурах, и выходы аддуктов не превышают 40%.

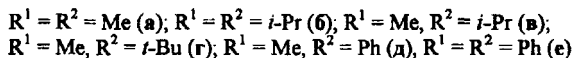
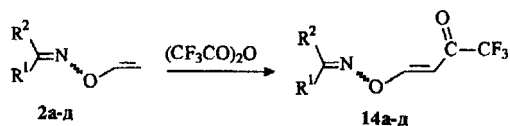


Возможной причиной пониженной активности двойной связи О-винилкетоксими по сравнению с простыми виниловыми эфирами в реакциях электрофильного присоединения является частичное связывание электрофильного реагента неподеленной электронной парой атома азота.

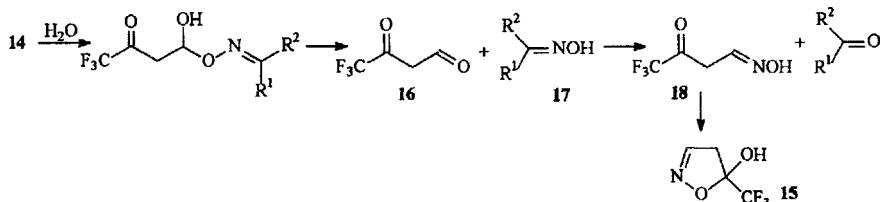
2.3. Электрофильное замещение

2.3.1. Трифторацетилирование

О-Винилкетоксими 2а-д легко (комнатная температура, пиридин-эфир, 2,5 ч) реагируют с трифторуксусным ангидридом, образуя ожидаемые β -О-(4,4,4-трифтор-1-бутен-3-онил)кетоксими 14 (VН,Н 12.3 Гц), выходы до 54%.



Вследствие активации C=C-связи соединения **14a-e** легко гидролизуются с образованием 5-гидрокси-5-трифторметил-4,5-дигидро-1,2-оксазола **15** по следующей схеме (подтверждена ЯМР *Н мониторингом реакционной смеси):

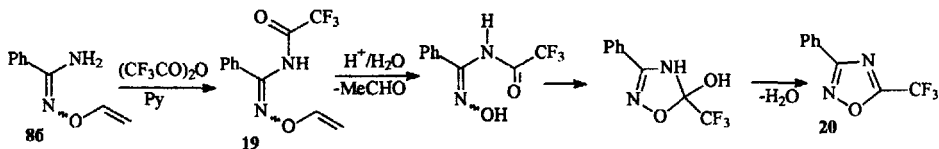


Промежуточный полуацеталеподобный аддукт распадается на 4,4-трифторбутан-1,3-дион **16** и оксим **17**. Последние два подвергаются перексимированию в соответствующий альдоксим **18** и кетон. Внутримолекулярная циклизация альдоксима **18** приводит к оксазолу **15**.

Таким образом, трифторацетишгарование 0-винилоксимов дает начало новому классу полифункциональных соединений, гидролиз которых является полезным дополнением имеющихся методов синтеза 4,5-дигидро-1,2-оксазолов.

0-Винилбензамидоксим **86** также легко реагирует с трифторуксусным ангидридом, давая после обработки реакционной смеси водным раствором NaHCCb 5-трифторметил-3-фенил-1,2,4-оксадиазол **20** с выходом 49%.

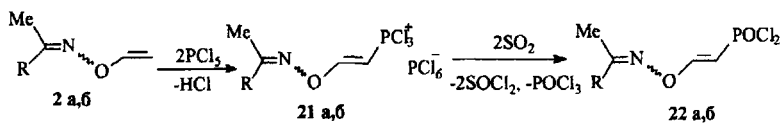
Трифторацетишгарование 0-винилбензамидоксима **86**, в отличие от 0-винилкетоксимов, происходит совершенно по-другому: первоначально атакуется атом азота амидной группы. Винильная группа под влиянием электроноакцепторного трифторацетишного заместителя (несмотря на его удаленность) становится устойчивой к последующей электрофильной атаке катионом CF_3CO^+ .



Трифторацетишное производное **19** в присутствии следов воды превращается в 5-трифторметил-3-фенил-1,2,4-оксадиазол **20** через промежуточные амид и дигидрооксадиазол.

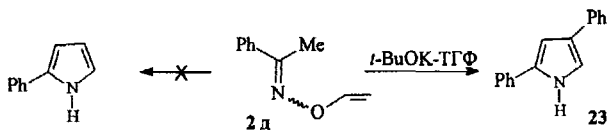
2.3.2. Фосфорилирование

0-Винилоксимы **2a,б** при комнатной температуре фосфорилируются пентахлоридом фосфора по 0-винильной группе, образуя гексахлорфосфораты алкенилтрихлорфосфония **21a,б**, выходы до 75%. Действием диоксида серы гексахлорфосфораты **21a,б** превращаются в дихлорангидриды Е-этинилфосфоновой кислоты **22a,б** ($\text{Y}_{\text{нн}}$ 13.2 Гц).

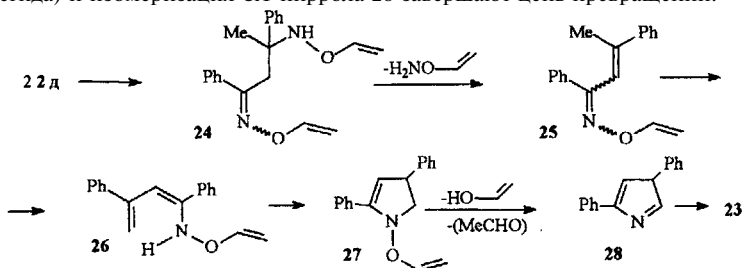


2.4. Основно-каталитическая перегруппировка О-винилацетофеноксиима

На примере О-винилацетофеноксиима 2д открыта новая основно-каталитическая перегруппировка О-винилоксиимов. При нагревании этого оксиима в суперосновной системе *t*-BuOK-ТГФ при 60-65 °С вместо ожидаемого 2-фенилпиррола (нормального продукта перегруппировки 2д в системе КОН-ДМСО) образуется 2,4-дифенилпиррол 23 с выходом 21% и глубокоокрашенные олигомеры, по элементному составу идентичные исходному оксииму 2д с двухкратной (и более) молекулярной массой.



Пиррол 23 образуется, вероятно, в результате автоконденсации О-винилоксиима 2д с образованием димера 24, который далее отщепляет О-винилгидроксиламин, превращаясь в азидиен 25. Последний под действием сильного основания изомеризуется в бутадиен 26, циклизующийся в дигидропиррол 27. Отщепление от последнего винилового спирта (ацетальдегида) и изомеризация 3Я-пиррола 28 завершают цепь превращений.



Таким образом, впервые обнаружена зависимость направления основно-каталитической перегруппировки О-винилоксиимов от природы катализирующего основания.

3. Кетоксими и О-винилкетоксими как предшественники пирролов и TV-винилпирролов

5.7. Оксими ацетилпиридинов

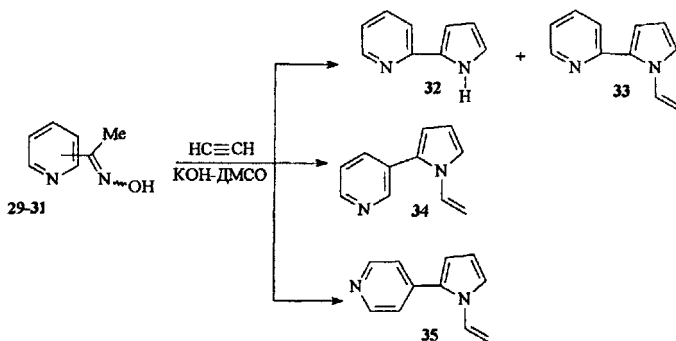
Среди многочисленных методов синтеза замещенных пирролов имеются лишь единичные примеры получения пирролов с пиридиновыми заместителями, не отличающиеся общностью и эффективностью.

Мы исследовали возможность одnoreакторного превращения оксимо 2-(29), 3-(30) и 4-ацетилпиридинов (31) через промежуточные О-винилоксими в пирролы и *N*-винилпирролы.

При взаимодействии оксиима 2-ацетилпиридина 29 с ацетиленом при атмосферном давлении в системе КОН-ДМСО (115-120 °С, 6 ч) в качестве единственного продукта

реакции был выделен пиррол **32** (выход 6%). Преобладающей становится реакция деоксимирования исходного оксима **29**, по-видимому, за счет нуклеофильного присоединения гидроксид-аниона к связи C=N.

При нагревании (105-110 °С, 3 ч) оксима **29** с ацетиленом в системе КОН-ДМСО под давлением образуется смесь пирролов **32** и **33** (выходы 32 и 36%, соответственно), при температуре 120 °С был получен только 7'-винил-2-(2-пиридил)пиррол **33** с выходом 68%.



Л/-Винилпирролы **34** (выход 62%) и **35** (выход 65%) были получены селективно из оксимов 3-ацетилпиридина **30** и 4-ацетилпиридина **31**, соответственно, при температуре 120 °С.

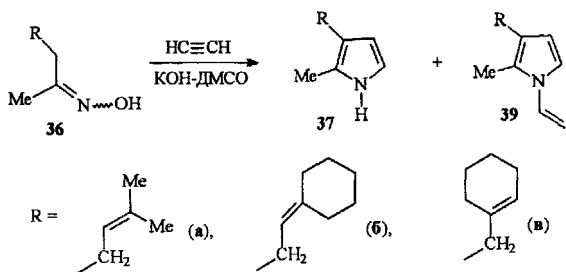
Анализируя причину пониженной реакционной способности оксимов ацетилпиридинов, следует отметить, что исходные оксимы **29-31**, по данным ИК и ЯМР спектроскопии, являются чистыми Е-изомерами, а наиболее реакционноспособной в реакции Трофимова, как известно, является Z-конфигурация кетоксимов. В тех случаях, когда *E*↔*Z* переход в условиях реакции затруднен, из реакционной смеси выделяется непрореагировавший Е-изомер. Поскольку оксимы **29-31** существуют при комнатной температуре исключительно в виде Е-конфигурации, становится понятной их пониженная склонность к образованию пирролов при взаимодействии с ацетиленом. С повышением температуры и под действием катализатора (КОН) происходят конфигурационные превращения оксимов, что и приводит, в конечном счете, к образованию пирролов, но с меньшей легкостью, чем обычно, так как стадией, лимитирующей скорость брутто-процесса, вероятно, является *E*→*Z*-изомеризация исходного кетоксима.

3.2. Оксимы терпеноидных кетонов

Изучено влияние строения алкенильной группы оксимов терпеноидных кетонов на образование *NH*- и Л'-винилпирролов. Совмещение в одной молекуле пиррольного и терпеноидного фрагментов, широко распространенных в живой природе, может привести к принципиально новым биологически активным соединениям, носителям и фиксаторам запаха.

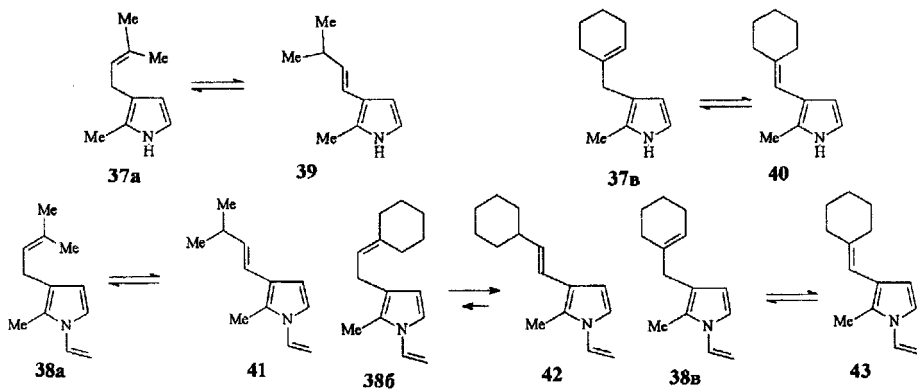
Для сравнения реакционной способности терпеноидных кетоксимов были выбраны следующие условия реакции: КОН-ДМСО, давление ацетилена 20-25 атм, 90-95 °С, 3 ч. Реакция оксимов **3ба-в** с ацетиленом протекала селективно с участием только α-метиленовой группы алкенильного радикала. В реакционных смесях не обнаружено 2-(3-алкенил)пирролов, которые могли бы образовываться за счет вовлечения в гетероциклизацию металлической группы. Этот факт соответствует известным данным о том, что при конденсации алкилметилкетоксимов с ацетиленом металлическая группа участвует в

построении пиррольного кольца только при температурах выше 120 °С. Прототропной изомеризации алкенильного радикала в пиррольном кольце в принятых условиях также не происходит.



Строение алкенильного радикала оказывает существенное влияние на выход и соотношение *NH*- и *N*-винилпирролов, несмотря на то, что структура заместителя меняется на значительном удалении от реакционного центра и лишь в алкильной окружении двойной связи. Это можно объяснить частичной прототропной изомеризацией исходных кетоксимов 36 с образованием оксимов α,β -непредельных кетонов, которые не склонны превращаться в пирролы в условиях реакции.

Прототропную изомеризацию алкенильных радикалов изучали в системах $\text{KOH}-\text{DMCO}$ (120 °С, 1 ч) и *t*-BuOK-DMCO (60-65 °С, 1 ч).



В обеих системах получены одинаковые результаты (таблица), свидетельствующие об образовании равновесной смеси продуктов изомеризации. Система *t*-BuOK-DMCO является более активной вследствие лучшей растворимости *t*-BuOK в ДМСО по сравнению с KOH при примерно равной основности обеих систем (при равных концентрациях основания в ДМСО). Изомеризация алкенильных заместителей пирролов стереоселективна: 39, 41 и 42 имеют *E*-конфигурацию ($\rho_{\text{н,н}}$ 15.4-15.6 Гц).

Прототропная изомеризация алкенильных заместителей в пирролах 37, 38

Пиррол	Продукт изомеризации	Степень превращения, %
37а	39	30
37в	40	~5
38а	41	75
38б	42	100
38в	43	50

Алкенильные радикалы N-винилпирролов изомеризируются значительно глубже, чем в соответствующих NH-пирролах. Это указывает на существование сопряжения между 3-(1-алкеновым) и N-винильным фрагментами, передающегося через атом азота. Энергия этого сопряжения, оцененная как разность свободных энергий (энергий Гиббса) реакций $37a \rightleftharpoons 39$ и $38a \rightleftharpoons 41$, равна ~ 6 кДж/моль. Та же величина, рассчитанная по реакциям $37b \rightleftharpoons 40$ и $38b \rightleftharpoons 43$, составляет -10 кДж/моль.

Различия в степени изомеризации для пирролов 38б-в обусловлены различиями в энергосодержании этиленовых фрагментов, т.е. их различной стабильностью. Наиболее стабилен циклогексеновый фрагмент, и в этом случае степень изомеризации наименьшая. Напротив, пиррол 38б, содержащий напряженную циклогекселиденую группировку (наименее стабильную), подвергается практически полной изомеризации.

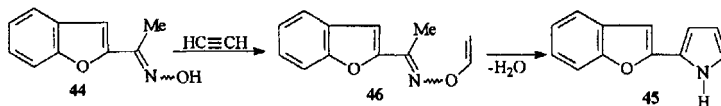
Вместе с тем, в приведенных выше условиях получения пирролов изомеризации алкенильных радикалов не происходит, и синтез является региоселективным, что открывает простой путь к пирролам с алкенильными заместителями терпеноидного происхождения.

3.3. Оксим 2-ацетилкумарона

Модификация бензофурановой системы путем присоединения к ней пиррольного кольца - фрагмента многих жизнеобеспечивающих молекул - представляет интерес как для химии бензофурана и пиррола, так и для целенаправленного поиска новых биологически активных соединений.

Цель исследований этого раздела - проверка возможности трансформации оксимов 2-ацилбензо[б]фуранов (на примере оксима 2-ацетилкумарона 44) путем их присоединения к ацетилену в ранее неизвестные 2-пирролилбензо[б]фураны.

При коротком контакте оксима 44 с ацетиленом под давлением (5 мин, 70 °С) в системе КОН-ДМСО ожидаемый пиррол 45 образуется с выходом 24% (неоптимизирован), а выход промежуточного O-винилоксима 46 составил 22%. Быстрая перегруппировка образующегося O-винилкетоксима в пиррол за столь короткое время оказалась неожиданностью.



Легкая пирролизация O-винилкетоксима 46 по сравнению с фурановым аналогом обусловлена, очевидно, специфическим влиянием бензольного кольца, аннелированного с фурановым циклом, а именно, формированием более развитой (следовательно,

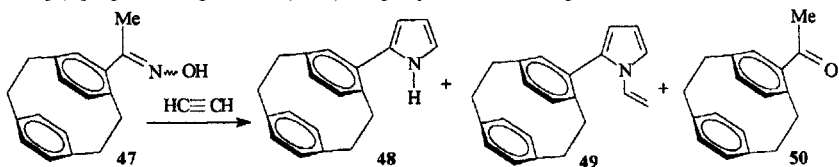
термодинамически более стабильной) системы сопряжения за счет включения в нее пиррольного кольца.

При более высокой температуре (100 °С) и увеличении продолжительности реакции (1 ч) в качестве единственного продукта выделяется соответствующий N-винилпиррол (выход 46%), что является закономерностью и для алкилфурилкетоксимов, образующих в близких условиях α -У-винил-2-фурилпирролы.

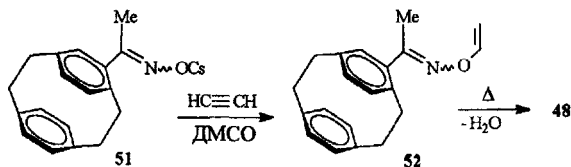
3.4. Оксим 5-ацетил[2,2]парациклофана

Пирролициклофановые ансамбли перспективны для дизайна флуорофоров BODIPY (4,4-дифтор-4-бора-3а,4а-диаза-5-индаценов). Для их синтеза может быть использована реакция доступных ацилированных производных парациклофана с ацетиленом в присутствии суперосновных каталитических систем МОН-ДМСО.

Оксим 5-ацетил[2,2]парациклофана **47** реагирует с ацетиленом (KOH-ДМСО или CsOH-ДМСО, 100-105 °С, 4-5 ч) с образованием смеси 2-([2,2]парациклофан-5-ил)пиррола **48**, его TV-винильного производного **49** (выходы 19 и 14%, соответственно) и 5-ацетил[2,2]парациклофана **50** (27%) - продукта деоксимирования исходного оксима **47**.



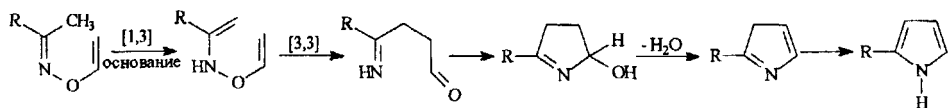
Для повышения выхода пиррола **48** - целевой молекулы для синтеза новых представителей BODIPY - и селективности процесса, мы разработали новую двухстадийную версию реакции: вначале синтезировали θ -винилоксим **52** - ключевой интермедиат реакции - и затем подвергли его перегруппировке в пиррол в среде ДМСО в отсутствие основания.



Чтобы избежать деоксимирования при трансформации **47** \rightarrow **52**, мы разработали необычную методику винилирования оксимов. Вместо свободного оксима **47** использовали его цезиевое производное **51** и реакцию проводили в двухфазной системе ДМСО-пентан. Эта методика позволяет получать безводную реакционную смесь и поэтому имеет повышенную основность, а также обеспечивает непрерывную экстракцию образующегося θ -винилоксима **52** в пентановую фазу. Таким образом, происходит вывод **52** из активной зоны реакции, что препятствует его дальнейшим превращениям в пиррол и β -винилпиррол.

Винилирование **51** проводили в мягких условиях (70 °С) при коротком контакте реагентов (5-6 мин). Выход **52** составил 78%.

Перегруппировка Овинилкетоксимов в пирролы в ходе реакции Трофимова всегда считалась основно-катализируемой на стадии 1,3-прототропной миграции:



В противоположность сложившимся представлениям мы обнаружили, что термическая (120 °С, 30 мин) некаталитическая перегруппировка О-винилоксида 52 в пиррол 48 протекает более гладко и более чисто (выход пиррола 48 составляет 74%), чем ее основно-каталитический вариант. Результат естественно объясняется тем, что интермедиаты реакции, особенно, иминоальдегид, как наиболее реакционноспособный, далее не подвергаются действию основания.

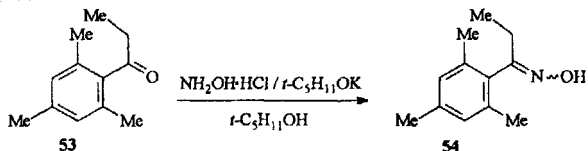
Мы приходим к принципиальному выводу о том, что перегруппировка катализируется ДМСО, поскольку в отсутствие растворителя Овинилоксыды взрываются при температуре выше 120 °С (см. раздел 2.1.), причем продукты разложения не содержат пирролов, а нагревание до указанной температуры в других средах (например, в толуоле) не вызывает их перегруппировку в пирролы.

5.5. Мезитилэтилкетоксим

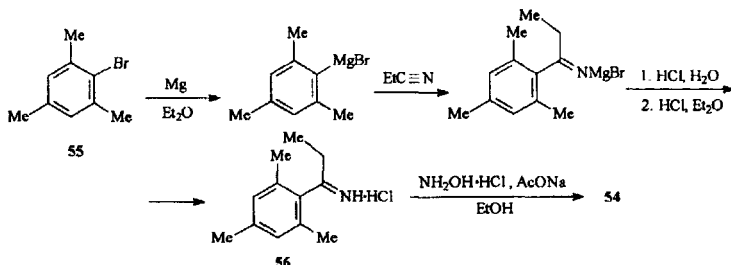
В продолжение исследования, описанного в предыдущем разделе, мы поставили цель разработать общий подход к синтезу пирролов с объемными арильными заместителями типа мезитила. Собранные в молекулу BODIPY, они должны нарушать плоскую структуру всего ансамбля, препятствуя, таким образом, π -стэкингу, который считают основной причиной потери флуоресценции в кристаллическом состоянии. Более того, заторможенное внутреннее вращение бензольных колец с несколькими алкильными заместителями по отношению к пиррольному кольцу должно уменьшать безызлучательную релаксацию возбужденных состояний, снижающую квантовый выход флуоресценции.

Для этого в реакцию с ацетиленом был введен мезитилэтилкетоксим 54. Проблема состояла в том, что реакция ранее не применялась к алкиларилкетоксимами такого типа, и это исследование должно было показать - способны ли эти кетоксими в принципе образовывать пирролы по реакции с ацетиленом.

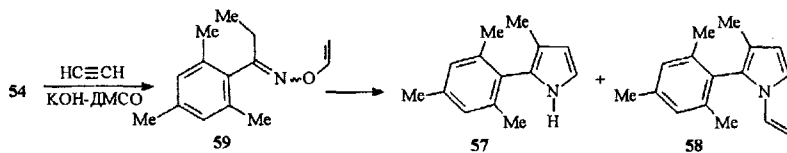
Неожиданно осложнение возникло на стадии синтеза оксима 54. Оказалось, что мезитилэтилкетон 53 проявляет очень низкую реакционную способность по отношению к гидроксиламину. Оксимирование кипячением смеси кетона 53 с гидроклоридом гидроксилamina в пиридине оказалось неэффективным (даже в условиях микроволновой активации). "Летаргическое" оксимирование (8 месяцев) позволило получить его оксим 54 только с выходом 30%. Очевидно, мезитильная группа стерически блокирует карбонильный углерод в кетоне 53.



Используя в качестве исходного соединения броммезитилен 55, удалось осуществить последовательность реакций, заканчивающуюся оксимированием гидроклорида мезитилэтилкетимина 56 и приводящую к кетоксиму 54 с выходом 39% всего за 2 дня.



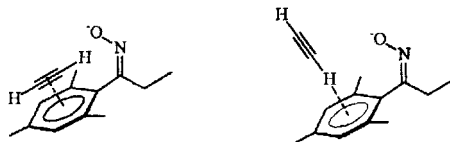
Реакция оксима 54 с ацетиленом в системе КОН-ДМСО (70-74 °С, 3 ч, атмосферное давление) приводит к пирролам 57 (23%), 58 (8%) и 0-винилмеситилэтилкетоксиму 59 (7%) - предшественнику образующихся пирролов 57 и 58.



При коротком контакте (КОН-ДМСО, 70 °С, 5 мин) оксима 54 с ацетиленом под давлением Овинилкетоксिम 59 становится главным продуктом (23%).

Интересно, что *it*-изомер оксима 54 давал в основном *Z*-изомер *O*-винилкетоксима 59. Нагревание *Я*-изомера оксима 54 при 80 °С в течение 1 ч в системе КОН-ДМСО приводит к образованию равновесной смеси его *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 1:1. Отсюда следует, что стерические эффекты мезитильной и этильной групп по отношению к оксимному гидроксилу сопоставимы. Специфическое поведение оксима 54 может быть обусловлено выходом мезитильной группы из плоскости C-C=N-O, в результате чего мезитил блокирует углерод группы C-N и, с другой стороны, делает более легким подход ацетилена к оксимат-анионному центру, генерируемому в сверхосновных условиях.

Некопланарная мезитильная группа может также координировать ацетилен в результате π-стэкинга или π-водородного связывания, делая образование *Z*-изомера *O*-винилкетоксима 59 энтропийно более выгодным.



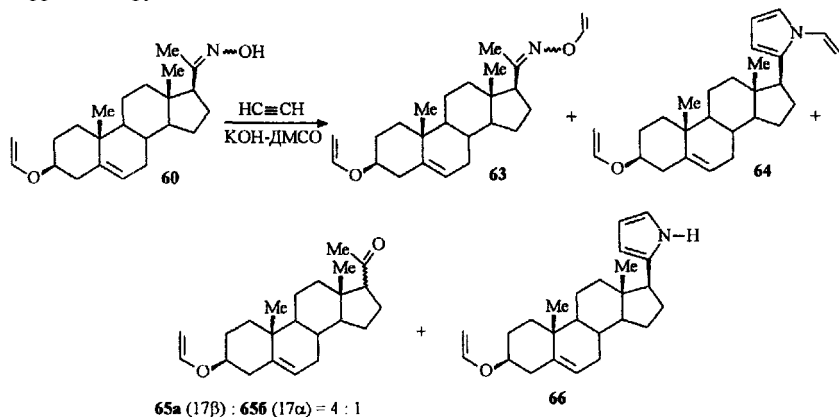
Нагревание раствора 0-винилкетоксима 59 в ДМСО (120 °С, 5 мин) в отсутствие основания приводит к его гладкой и чистой трансформации в пиррол 57 (выход ~ 50%), что подтверждает общность найденной нами перегруппировки *O*-винилоксимов в пирролы в отсутствие основания (см. 3.4).

3.6. Оксимы кетостероидов

Стероидный скелет и пиррольное кольцо являются необходимой составной частью многих молекулярных систем, обеспечивающих протекание фундаментальных биохимических процессов практически во всех живых организмах. В связи с этим объединение в одной молекуле пиррольного кольца и стероидного остова открывает новые перспективы для дизайна фармакологических препаратов.

Мы исследовали применимость реакции Трофимова для связывания пиррольного кольца со стероидным остовом на примере оксимов Δ^5 -прегнен-3 β -ол-20-она **60**, Δ^5 -холестен-3-она **61** и прогестерона **62**.

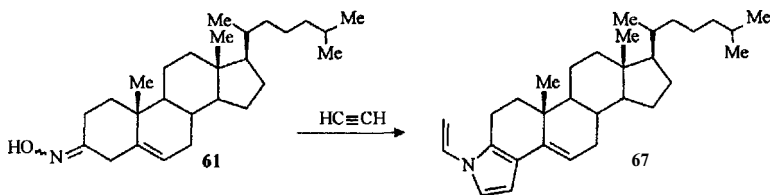
В случае взаимодействия оксима Δ^5 -прегнен-3 β -ол-20-она **60** с ацетиленом с целью уменьшения числа возможных продуктов были найдены условия (KOH-DMCO, 100 °C, 5 ч), в которых происходит исчерпывающее винилирование 3-ОН-группы и образующейся NH-пиррольной функции.



В этих условиях реакция приводит к 0-винилоксиму 3/?-винилокси- Δ^5 -прегнен-20-она **63**, 3 β -винилокси-17 β -(*N*-винил-2-пирролил)- Δ^5 -андростену **64**, 3 β -винилокси-17 α -**65a** и 3 β -винилокси-17 β - Δ^5 -прегнен-20-онам **65b** (выходы 10, 63 и 25%, соответственно). Ожидаемой миграции эндоциклической двойной связи или изменения исходной конфигурации стероидной части не наблюдается. Основной продукт - пиррол **64** - сочетает стероидную, винилэфирную и *N*-винилпиррольную структуры в одной молекуле, обладая, таким образом, широким потенциалом для различных видов химической модификации, включая реакции присоединения и полимеризации.

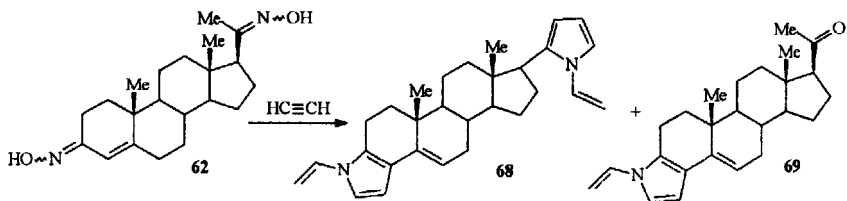
При проведении реакции в более мягких условиях (75 °C, 5 мин), наряду с винилпирролом **64**, удалось выделить его предшественник - 3 β -винилокси-17 β -(2-пирролил)- Δ^5 -андростен **66**.

Реакцией оксима Δ^5 -холестен-3-она **61** с ацетиленом в системе KOH-DMCO (120 °C, 30 мин) впервые осуществлено аннелирование стероидного скелета с *N*-винилпиррольным фрагментом. Установлено, что пирролизация идет региоспецифично по метиленовой группе в положении 4 с образованием *N*-винил-5-пирроло[3,4-*b*]холестена **67** с выходом 25%.



Причины подобной региоспецифичности - повышенная подвижность "аллильных" атомов водорода в положении 4 и большая термодинамическая стабильность 67 из-за более развитой цепи сопряжения по сравнению со вторым возможным изомером.

Взаимодействие диоксима прогестерона 62 с ацетиленом в системе КОН-ДМСО (120 °С, 1 ч) приводит к пиррольным производным 68 и 69 (1:5) (суммарный выход ~ 7%).



Региоспецифичное аннелирование (образование пиррольного кольца из эндоциклической оксимной группы), как и в случае 61, протекает по положению 4 и сопровождается прототропной миграцией двойной связи ($\Delta^4 \rightarrow \Delta^5$).

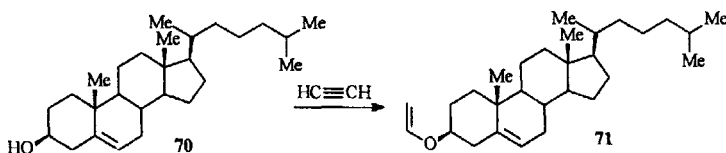
Введение в реакцию с ацетиленом в этих условиях заранее приготовленной дицезиевой соли диоксима прогестерона 62 позволяет подавить процесс деоксимирования и получить только дипиррольное производное 68. Вследствие большей основности и меньшего содержания воды (по сравнению с системой КОН-ДМСО) эта система увеличивает скорость пирролизации и подавляет процесс деоксимирования.

Таким образом, разработана общая методология связывания стероидного остова с пиррольным кольцом в одну препаративную стадию. Несмотря на умеренные и низкие (в некоторых случаях) выходы целевых продуктов, в силу простоты процесса, дешевизны и доступности реагентов, реализованные синтезы могут найти применение для получения базовых строительных блоков и разработки на их основе перспективных фармакологических препаратов, совмещающих в одной молекуле стероидные и пиррольные структуры. Очевидно, что возможности новой методологии синтеза пирроло-стероидных ансамблей не исчерпываются приведенными примерами и будут далее все более раскрываться.

3. б. 1. Прямое винилирование стеролов ацетиленом

При взаимодействии прегненолоноксима 62 с ацетиленом в системе КОН-ДМСО гидроксильная группа в положении 3 в условиях реакции нацело винилируется. Эти данные позволили разработать одностадийный синтез винилового эфира наиболее доступного стероида - холестерина 70. До настоящей работы для его получения использовали косвенные методы, характеризующиеся многостадийностью и низкими выходами. Виниловые эфиры стеролов перспективны как регистрирующие жидкокристаллические системы.

Реакцию холестерина с ацетиленом проводили в системе КОН-ДМСО под давлением ацетилена, варьируя температуру и время. Лучший результат (выход 90%) получен при 80 °С и продолжительности реакции 1 ч.



На основании этих данных мы осуществили прямое винилирование прегненолона (KOH-DMCO, 100 °С, 1ч) и выделили виниловый эфир 65 с выходом -50% (смесь эпимеров $17\beta:17\alpha = 4:1$).

Таким образом, разработанная методология О-винилирования стероидов может быть использована для защиты их OH-функции. Винилоксигруппа легко регенерирует гидроксил при мягком кислотном-катализируемом алкоголизе. Например, при кипячении винилового эфира холестерина 71 в метаноле (CF₃COOH, 10 мин) регенерируется холестерин 70 с выходом 86% (методика не оптимизирована).

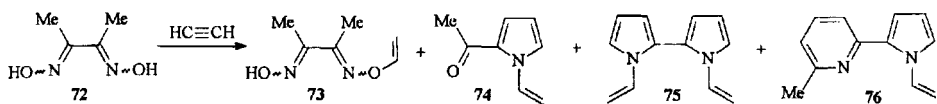
3.7. Диоксины дикетонов

С целью синтеза новых семейств О-винилоксимов, 2,2'-, 2,3'-, 3,3'-дипирролов и пирролов с неизвестным сочетанием редких функций, представляющих фармакологический интерес и являющихся предшественниками жидкокристаллических материалов, в реакцию с ацетиленом в суперосновных системах МОН-DMCO был вовлечен ряд 1,2-, 1,3- и 1,4-диоксимов.

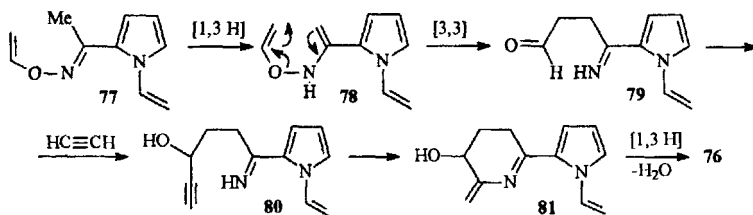
3.7.1. Реакция 1,2-диоксимов с ацетиленом: синтез дипирролов

Существующие методы синтеза 2,2'-дипиррола и его производных основаны либо на сочетании уже готовых пиррольных колец, либо на пристройке второго пиррольного кольца с использованием α -заместителей пирролов. Наибольший интерес представляют методы, основанные на одновременном построении двух пиррольных колец из простых реагентов. В ходе наших систематических поисков новых путей синтеза функционализированных О-винилоксимов и 2,2'-дипирролов в реакцию с ацетиленом вовлечен ряд 1,2-диоксимов.

Необычным оказался результат в случае диметилглиоксима 72 - простейшего представителя ряда 1,2-дикетоксимов. В реакционной смеси, полученной в обычных условиях (KOH-DMCO, 100-140 °С), среди других заранее предполагаемых продуктов реакции, таких как О-винилдиметилглиоксим 73, N-винил-2-ацетширрол 74 и N,N'-дивинил-2,2'-дипиррол 75, идентифицирован N-винил-2-[2'-(6'-метилпиридил)]пиррол 76.

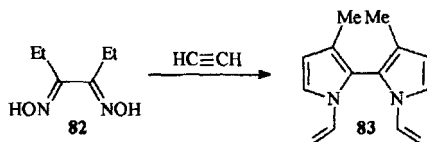


Содержание пиридилпиррола 76 в смеси продуктов зависит от условий реакции, в лучших случаях достигая 36%. Его образование можно объяснить следующим образом: Овинилкетоксим 77 - нормальный продукт реакции ацетилена с диоксимом 72 - претерпевает [1,3]-прототропный сдвиг под действием сверхоснования, что приводит к винилгидроксиламину 78. Последний далее перегруппировывается в иминоальдегид 79 ([3,3]-сигматропный сдвиг), улавливаемый ацетиленом с образованием ацетиленового спирта 80 (реакция Фаворского). Последующие циклизация в гидроксиметилентетрагидропиридин 81 и ароматизация в итоге приводят к пиридилпирролу 76.

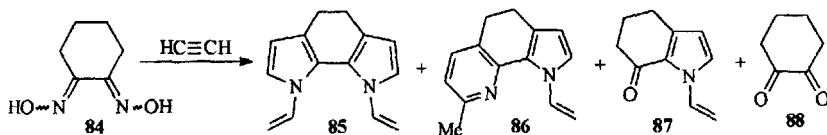


Образование пиридинового кольца, наблюдаемое в ходе пиррольного синтеза, подразумевает захват иминоальдегида ацетиленом и, следовательно, может считаться дополнительной экспериментальной поддержкой предложенного ранее механизма реакции кетоксимов с ацетиленом. С другой стороны, это новое расширение реакции Трофимова, несмотря на умеренный (неоптимизированный) выход пиридилпиррола 76, может иметь препаративную ценность как прямой одnoreакторный синтез синтетического никотиноподобного алкалоида из простых доступных исходных материалов (диметилглиоксима и ацетилена).

3,4-Гександиондиоксим 82 в реакции с ацетиленом в неоптимизированных условиях (KOH-DMCO, 100 °C, 1 ч) образует только дипиррол 83 с низким выходом (-3%). Очевидно, вследствие более высокой склонности α -метиленовых групп оксимов (по сравнению с металными) к участию в пирролизации для повышения выхода дипирролов в этом случае необходимы более мягкие условия реакции.

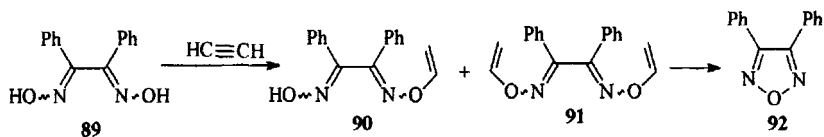


В то же время диоксим 1,2-циклогександиона 84 в этих условиях, наряду с 2,2'-дипирролом 85 (3%), дает пирролохинолин 86 (2%), тетрагидроиндол-7-он 87 (3%) и продукт полного деоксимирования исходного диоксима - 1,2-циклогександион 88 (14%).



Несмотря на известную более высокую, по сравнению с ациклическими кетоксимами, реакционную способность циклогексанондиоксима в реакции с ацетиленом, шестичленная циклическая система, содержащая две сопряженные оксимные функции, в большей степени склонна к побочным процессам образования пиридинового кольца и деоксимирования.

α -Бензилдиоксим 89, структура которого исключает возможность пирролизации, реагирует с ацетиленом (KOH-DMCO, 80 °C, 5 мин), образуя моно- 90 (50%) и дивинильные 91 (12%) производные. В более жестких условиях образующиеся *O*-винильные производные полностью переходят в 3,4-дифенил-1,2,5-оксадиазол 92 (выход 22%).

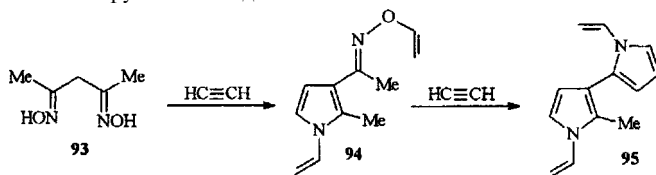


3.7.2. Дипирролы из 1,3-диоксимов

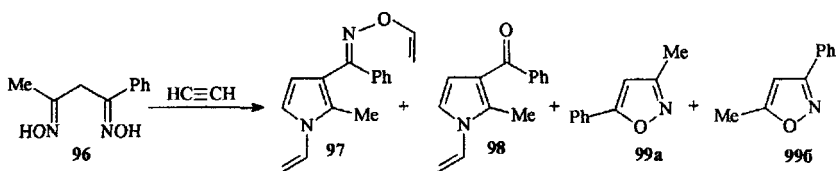
С целью синтеза новых 0-винилоксимных производных 3-ацилпирролов, а также 3-функционализированных пирролов, в том числе труднодоступных 2,3'-дипирролов, реакция с ацетиленом распространена на диоксими 1,3-дикетонов.

С диоксимом ацетилацетона 93 реакция протекает региоспецифично в полном соответствии с известными закономерностями: первое пиррольное кольцо легко (KOH-DMCO, 100 °C, 1 ч) образуется с участием метиленовой группы, активированной двумя оксимными заместителями. Пирролизация Овинилоксимной функции 94 (выход 11%) протекает в более жестких условиях (120 °C, 1 ч), приводя к 2,3'-дипирролу 95 (выход 7%).

Возможно, что затруднение процесса пирролизации является следствием стерических эффектов, накладываемых на 0-винилоксимную функцию пиррольным кольцом и метильной группой в соединении 94.



Меньшую селективность при взаимодействии с ацетиленом проявляет диоксим бензоилацетона 96, который в системе KOH-DMCO при 100 °C уже за 5 мин дает смесь, состоящую из N-винилпирролов 97 и 98 (выходы 4 и 13%, соответственно) и изоксазолов 99а,б (суммарный выход 18%) (99а : 99б ~ 1:1).



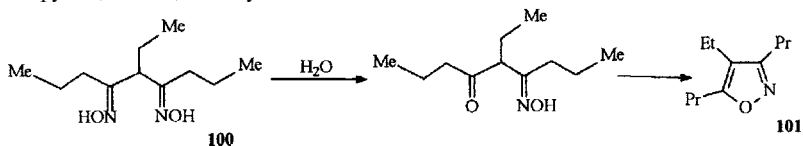
Деоксимирование, приводящее к пирролу 98, по-видимому, является следствием акцепторного влияния фенильного заместителя, увеличивающего склонность соседней с ним 0-винилоксимной группы в пирроле 97 к нуклеофильной атаке гидроксид-ионом.

Следует отметить региоспецифичность пирролизации диоксима бензоилацетона 96 с участием оксимной функции только ацетильного фрагмента, что обусловлено ее большей нуклеофильностью и меньшей пространственной затрудненностью.

В случае диоксима бензоилацетона 96 основным конкурирующим с пирролизацией процессом является циклизация в изоксазолы 99а и 99б, протекающая как внутримолекулярное нуклеофильное присоединение одной оксимной функции к ON-связи другой (или к C=O-связи частично деоксимированного диоксима 96).

Легкая региоспецифичная пиролизация с участием наиболее кислой метиленовой группы в диоксимах 93 и 96 является еще одним косвенным подтверждением механизма реакции пиролиза, включающего [3,3]-сигматропную перегруппировку энгидроксиламинов, образующихся в результате прототропной таутомеризации *O*-винилоксимов, которая должна протекать легче при увеличении кислотности метиленовой (метиленой) группы, непосредственно связанной с *O*-винилоксимной функцией.

Из продуктов реакции диоксима 5-этилнонан-4,6-диона **100** с ацетиленом удалось выделить лишь 3,5-ди-*n*-пропил-4-этилизоксазол **101** (выход 21%), образующийся вследствие внутримолекулярной циклизации диоксима **100**. Возможной причиной этого является стерическое влияние пропильных групп, затрудняющих присоединение оксимных функций к ацетилену.



Выяснилось, что образование изоксазола **101** происходит под действием воды, присутствующей в системе КОН-ДМСО. По-видимому, для циклизации необходимо предварительное деоксимирование одной оксимной функции под действием воды, а вторая оксимная группа относительно легко присоединяется к образовавшейся более электрофильной карбонильной группе.

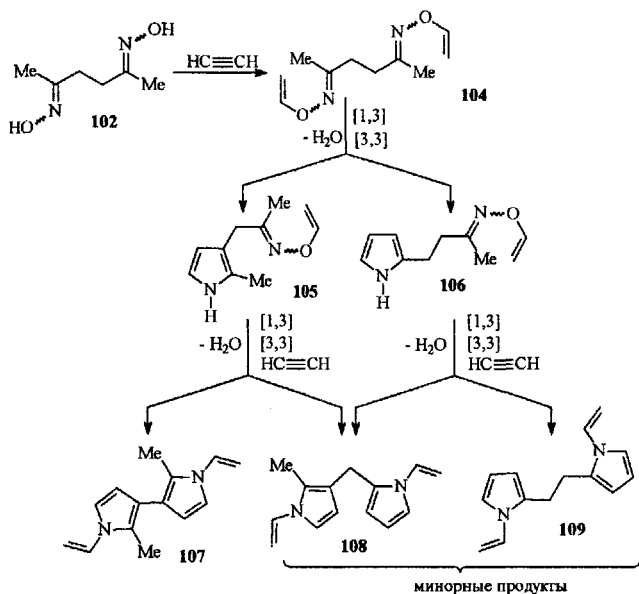
3.7.3. Дипирролы из 1,4-диоксимов

Интерес к 3,3'-дипирролам возрос благодаря синтезу противоопухолевого препарата СС-1065, в котором использовались 3,3'-дипиррольные строительные блоки. Стратегия их синтеза состояла в последовательном построении пиррольных колец в несколько препаративных стадий. Прямым подходом к 3,3'-дипиррольным ансамблям мог стать используемый нами двухстадийный переход от кетонов к пирролам посредством реакции кетоксимов с ацетиленом.

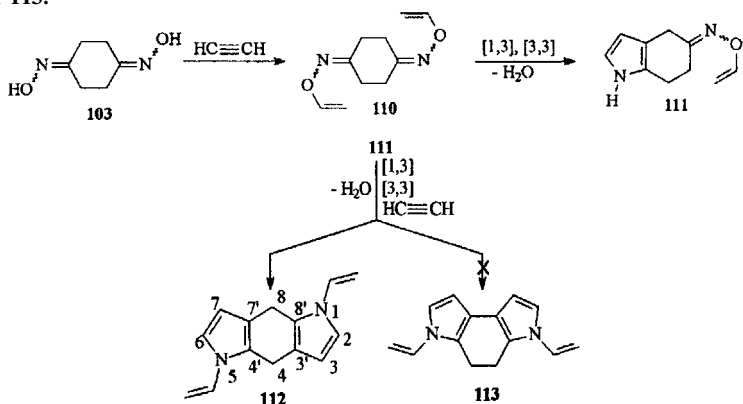
Для проверки реализуемости такой методологии мы выбрали в качестве моделей гексан-2,5-дион и циклогексан-1,4-дион как представители линейных и циклических соединений данного ряда и ввели их диоксимы **102** и **103**, соответственно, в реакцию с ацетиленом.

При этом ряд альтернативных маршрутов реакции могли конкурировать. Например, в случае диоксима **102** ожидалось образование трех дипирролов в результате перегруппировок, включающих как метиленовые, так и металлические группы в интермедиатах **104-106**.

Целевой дипиррол **107** был выделен с выходом 12% (не оптимизирован) в качестве основного продукта (120 °С, 1 ч).



В случае диоксида циклогексан-1,4-диона **103** в тех же условиях образуется несопряженный дипиррольный циклофан **112**, который был выделен с неоптимизированным выходом 6% вместо ожидаемой сопряженной 3,3'-дипиррольной системы **113**.



Структура 1,5-дивинил-4,8-дигидропирроло[2,3-]индола **112** доказана с помощью метода 2D NOESY: в спектре наблюдались кросс-пики между протонами H_3 и H_i (H_7 и H_8). Квантовохимический расчет в базе ВЗЛР/6-311++G(d,p) показывает большую стабильность ($\Delta E = 1.33$ ккал/моль) изомера **112** по сравнению с изомером **113**.

Причиной меньшей термодинамической стабильности структуры **113** по сравнению со структурой **112** может быть отталкивание атомов водорода в двух смежных метиленовых группах циклогексанового кольца, искажающего плоскость всего трициклического скелета [данные ВЗЛР/6-311++G(d,p)] и, таким образом,

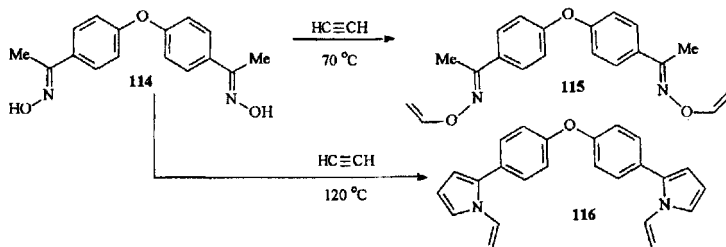
уменьшающего сопряжение пиррольных колец. Квантовохимический расчет указывает, что **112** имеет плоскую структуру с винильными группами, выходящими из плоскости меньше, чем на 1°.

3.8. Дипирролы из диоксимов, разделенных *p*-системами

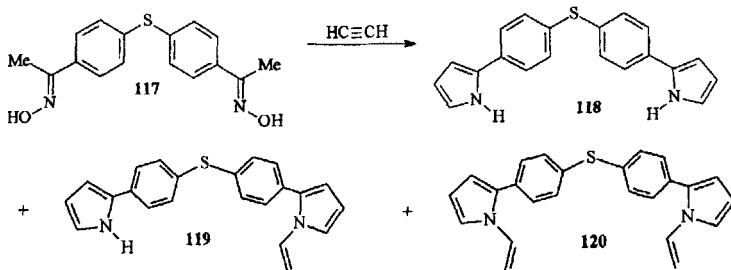
Перспективным подходом к синтезу полипирролов - важнейшему классу синтетических металлов и органических проводников - является использование для полимеризации сопряженных систем, терминированных пиррольными кольцами. Однако развитие этого подхода сдерживается из-за отсутствия общей стратегии синтеза дипирролов, разделенных сопряженными системами.

С целью разработки общей стратегии синтеза дипирролов, разделенных сопряженными блоками заданного строения, изучена возможность пирролизации диацетильных производных ароматических и гетероароматических соединений путем взаимодействия их диоксимов с ацетиленом в присутствии суперосновного катализатора. Проверку реальности концепции проводили на примерах диацетильных производных дифенилоксида и дифенилсульфида.

Диоксим 4,4'-диацетилдифенилоксида **114** селективно реагирует с ацетиленом в системе КОН-ДМСО при 70 °С (30 мин), и единственным продуктом реакции является ди(0-винил)диоксим **115** (15%), в более жестких условиях (120 °С, 1 ч) получен исключительно 4,4'-ди[2-(*N*-винилпирролил)]дифенилоксид **116** (25%).



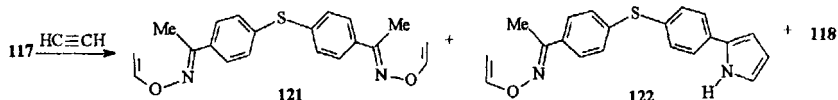
Предложенный подход к синтезу дипирролов, разделенных ароматическими системами, был распространен на диоксим 4,4'-диацетилдифенилсульфида **117**.



В системе КОН-ДМСО под давлением ацетилена (ПО °С, 1 ч) был селективно получен дивинилдипиррол **120** (14%). Меньшая селективность наблюдается в системе LiОН-ДМСО. Известно, что в этой системе реакция кетохисимов с ацетиленом не сопровождается образованием винилпирролов. Однако в данном случае (130 °С, 3 ч) наряду с ожидаемым дипирролом **118** впервые (для литиевых систем) обнаружено

образование соответствующих моно- и дивинильного производных 119 и 120 с выходами 8, 13 и 6%, соответственно (выходы не оптимизированы).

В результате кратковременного контакта диоксима 117 с ацетиленом под давлением (90 °С, 5 мин) были выделены ди(0-винил)диоксим 121, монопиррольное производное 122 и дшшррол 118, препаративные выходы которых составляют 12, 6 и 7%, соответственно.



Таким образом, предложена и проиллюстрирована концепция синтеза дипирролов, разделенных ароматическими и гетероароматическими системами, открывающая путь к новым электропроводящим полипиррольным материалам. В случае диоксима 117, разделенного дифениленсульфидным спейсером, - структурным элементом, активно используемым для создания электропроводящих материалов, появляется возможность получения диацетильных производных с различной степенью окисления атома серы (сульфоксидов и сульфонов), интересных, в частности, для оценки способности спейсеров в соответствующих дипирролах к сопряжению и переносу заряда. Эти данные позволят прогнозировать использование таких дипирролов для получения электропроводящих полипирролов.

3.9. Новый однореакторный синтез пирролов из кетонов и ацетилена

Мы разработали принципиально новый вариант реакции Трофимова, заключающийся в однореакторном превращении кетонов - одних из самых доступных органических соединений - в *NH*- и *N*-винштирролы. Предварительный синтез оксимов, используемый в классическом варианте данной реакции, всегда связан с известными затратами реагентов, растворителей и времени. В ряде случаев (например, в случае кетоксимов с высокой растворимостью в воде) их выделение и очистка представляют определенные препаративные трудности. С целью исключения стадии синтеза, выделения и очистки кетоксимов мы исследовали возможность превращения кетонов в пирролы путем их последовательной обработки гидроксиламином и ацетиленом в ДМСО в присутствии основания. Реализация такого подхода не была очевидной, в частности, в связи с вероятной редокс-реакцией между гидроксиламином и ДМСО.

Для проверки реализации и установления границ применимости рассматриваемого варианта реакции в качестве исходных соединений использовались кетоны с заместителями различной природы (алкильные, арильные, гетарильные). Процесс проводился в одних и тех же условиях (для оценки реакционной способности кетонов) в простом и безопасном исполнении, приемлемом для любой лаборатории: ацетилен подавался в термостатируемый реактор при атмосферном давлении.

Растворы кетонов в ДМСО обрабатывались смесью $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}-\text{NaHCO}_3$ при комнатной температуре в течение 3-4 ч. Перед добавлением в систему КОН реакционную смесь нагревали до температуры реакции (100 °С) и продували ацетиленом для удаления CO_2 .

Установлено, что для новой версии реакции сохраняются основные закономерности, характерные для ее первоначального варианта. Однако ее важными преимуществами являются возможность использования более доступных (по сравнению с оксимами) кетонов, простота и технологичность (один реактор, атмосферное давление ацетилена). Исключение стадии синтеза, выделения и очистки оксимов (экстракции, промывки,

осушки, отгонки экстрагента, дистилляции и кристаллизации) и связанных с этим неизбежных потерь, снижающих общий выход пирролов, повышает препаративную ценность нового метода.

4. Реакционная способность β -винилпирролов

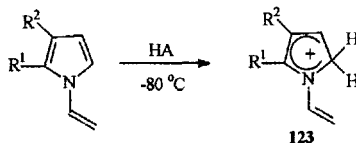
4.1. Протонирование *N*-винилпирролов

Поведение *N*-винилпирролов в реакциях с электрофилами определяется конкуренцией трех нуклеофильных центров: α - и β -положений пиррольного кольца и β -углеродного атома винильной группы. В этой связи актуальными являются вопросы об особенностях поведения *N*-винилпирролов в кислых средах, о возможности и способах генерирования *N*-винилпирролиевых ионов, степени их устойчивости, химических свойствах, электронном и конформационном строении, а также об их синтетическом потенциале.

4.1.1. Электронное и пространственное строение *N*-винилпирролиевых ионов

Нами впервые методом ЯМР зафиксированы *M*-винилпирролы, протонированные как по α - и β -положениям гетероцикла, так и по β -углеродному атому двойной связи, как раздельно, так и попарно, кроме одновременного протонирования α - и β -положений цикла. Направление протонирования и стабильность образующихся катионов определяются силой и природой кислоты, температурой и характером замещения в пиррольном цикле.

При -80 °C протонируется исключительно α -положение пиррольного цикла с сохранением винильной группы независимо от природы кислоты и заместителей в пиррольном кольце.



Повышение температуры приводит к различным превращениям этих катионов, однако, ключевыми частицами, определяющими эти превращения, являются *N*-винилпирролиевые ионы 123.

Исследованы спектры ЯМР *H и ^{13}C широкого ряда фторсульфонатов ($A = \text{SO}_3\text{F}$) *N*-винилпирроля, генерированных при -50 °C, оказавшихся достаточно стабильными при нагревании образцов в датчике ЯМР спектрометра до $+50$ °C.

Сравнение химических сдвигов терминальных углеродных атомов винильной группы C_β в катионах 123 и исходных *N*-винилпирролах (110-115 м.д. и 95-100 м.д., соответственно) указывают на существенно меньшую электронную плотность на этом атоме в катионах. Тем не менее, экранирование β -углеродного атома в катионах превышает экранирование ядер углерода в этилене (123.3 м.д.). Это означает, что протонированный пиррольный цикл, несмотря на суммарный положительный заряд (возрастание отрицательного индукционного эффекта), является для β -винильной группы δ -донором, хотя и ослабленным по сравнению с непротонированной формой. Следовательно, степени связывания электронов неподеленной пары атома азота и винильной группы в катионах и в исходных пирролах сопоставимы (с учетом

существенного повышения электроотрицательности пиррольного фрагмента при протонировании).

Имеется удовлетворительная корреляция между химическими сдвигами атома C^α в TV-винилпирролевых катионах и их непротонированных предшественниках.

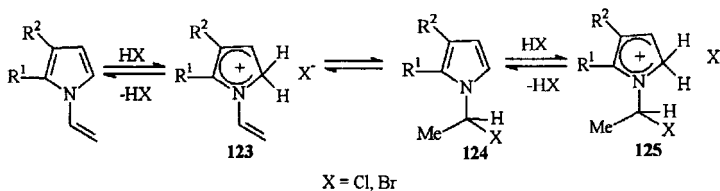
$$\delta(C_{\beta}^{+}) = 39.4 + (0.76 \pm 0.14) \delta(C_{\beta}^{\circ}), \quad r = 0.983, s = 0.05, n = 10$$

Эта зависимость указывает на общность факторов, определяющих электронное строение молекул протонированных и непротонированных N-винилпирролов (*p*-κ-сопряжение атома азота с двойной связью и стерические препятствия копланарности).

Суммарное дезэкранирование углеродных ядер цикла при образовании катиона, описываемое формулой $\sum \delta C_i^{+} - \sum \delta C_i^{\circ}$, где $\sum \delta C_i^{+}$ - сумма химических сдвигов атомов C₂, C₃ и C₄ (т.е. тех атомов, гибридизация которых не меняется при протонировании), а $\sum \delta C_i^{\circ}$ - аналогичная сумма для нейтральных молекул - дает информацию о распределении положительного заряда в катионе. Наблюдается следующее: в алкилпроизводных суммарное дезэкранирование составляет 120 ± 5 м.д., 2-арильные заместители понижают эту величину до 109 ± 2 м.д., а в гетероарилзамещенных дезэкранирование наименьшее (97 ± 5 м.д.). Полученные данные ясно указывают на рост степени делокализации положительного заряда катионов в ряду заместителей: 2-алкил < 2-арил < 2-гетарил.

4.1.2. Особенности протонирования N-винилпирролов галогеноводородами

Систематическое изучение реакции N-винилпирролов с галогеноводородами показало, что направление протонирования зависит от температуры. Так, при -80 °С присоединение протона происходит исключительно по α-положению пиррольного цикла с образованием N-винилпирролий галогенидов **123**. При более высокой температуре (-40 °С) происходит присоединение второй молекулы НХ к винильной группе с образованием N-галогеноэтил)пирролий галогенидов **125**. При -40 °С и эквимольном количестве НХ образуются только N-(1-галогеноэтил)пирролы **124**.



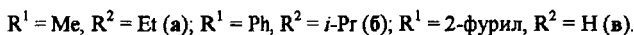
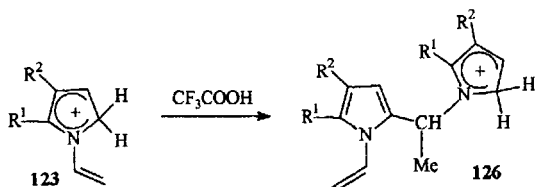
Образование ионов **125** из ионов **123** происходит тем медленнее, чем больший избыток НХ находится в растворе. Все эти особенности, очевидно, являются результатом взаимосвязи кинетического и термодинамического факторов. Первичное (кинетическое) протонирование при низких температурах приводит к образованию α-протонированных форм **123**, переходящих при повышении температуры в термодинамически более стабильные незаряженные аддукты **124**. Последние в избытке кислоты вторично протонируются по α-положению с образованием катионов **125**. Находящийся в растворе свободный галогеноводород затрудняет депротонирование (за счет связывания аниона X⁻ в менее основной и нуклеофильный комплексный анион НХг⁻), которое предшествует его присоединению к винильной группе. Этим объясняется наблюдаемая обратная зависимость между концентрацией НХ и скоростью образования катионов **125**.

4.1.3. Протонированные *N*-винилпирролы как потенциальные интермедиаты органического синтеза

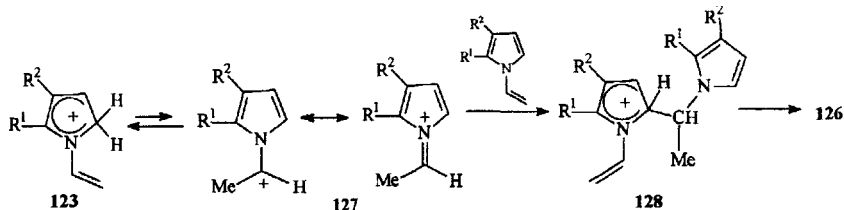
Электрофильные реакции *iV*-винилпирролов служат примером ярко выраженной конкуренции между α -положением пиррольного цикла β -углеродным о м двойной связи за обладание электрофилом. Реакции с участием протонированных *N*-винилпирролов могут приводить к построению новых полициклических систем, в том числе и конденсированных. Поэтому актуальным для органического синтеза является изучение реакций пирролиевых ионов - ключевых интермедиатов, начинающих эти превращения.

4.1.3.1. Димеризация протонированных *N*-винилпирролов

Образующиеся в результате первичного протонирования *N*-винилпирролов ($-80\text{ }^{\circ}\text{C}$) трифторуксусной кислотой пирролиевые ионы **123** при дальнейшем нагревании переходят в димерные катионы **126**.



Предлагаемая схема димеризации включает перенос протона от атома углерода в α -положении протонированного пиррольного кольца к β -углеродному атому двойной связи в **123** и атаку образующимся иммониевым катионом **127** α -положения молекулы непротонированного пиррола с образованием димерного катиона **128**, который далее перегруппировывается в более стабильный катион **126**.

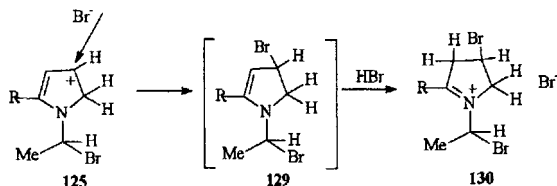


Эта схема согласуется с тем, что скорость димеризации *N*-винилпирролов существенно зависит от заместителя в положении 2 пиррольного цикла, т.е. фактически от уровня стабилизации образующихся катионов. Обнаруженная нами существенно большая скорость для 2-фенилпроизводного указывает на меньшую стабильность первичного катиона **1236**, т.е. большую равновесную концентрацию непротонированного *N*-винилпиррола и повышенную вероятность превращения его в иммониевый катион **1276**, что и создает благоприятные условия для димеризации. Полученный результат согласуется с пониженной способностью фенила по сравнению с метилом стабилизировать соседний положительный заряд [в соответствии с величинами электрофильных констант σ_n^+ (0.08 и -0.26, соответственно)].

4.1.3.2. Присоединение галогеноводородов к пиррольному кольцу

Как известно, для пиррола и его производных характерны реакции электрофильного замещения, а не присоединения.

Мы впервые зафиксировали продукты присоединения HBr по связи C3-C4 пиррола - 2-органил-4-бром-4,5-дигидро-3H-пирролий бромиды **130** - при повышении температуры растворов (CD₂Cl₂) 2-замещенных N-винилпирролов в избытке бромистого водорода до 0 °С.



R = *t*-Bu, Ph, 2-фурил, 2-тиенил

Образование этих аддуктов происходит, очевидно, в результате атаки анионом брома атома углерода в положении 4 протонированного пиррольного кольца с последующим протонированием промежуточного енамина **129** по β -углеродному атому с образованием иммониевой соли.

Катионы **130** не образуются в случае N-незамещенных пирролов, что качественно можно объяснить пониженной электрофильностью пиррольного кольца по сравнению с его электрофильностью при введении электроноакцепторного радикала CHBrMe, а также дополнительным обеднением пиррольного цикла электронами за счет специфического взаимодействия в группировке N-CHBrMe, обладающей, как и все α -галогенотетраатомные системы, легко ионизирующим галогеном. Присоединение HBr к пиррольному кольцу не происходит и в случае N-винил-2-органил-3-алкилпирролов. Очевидно, положительный индукционный эффект алкильной группы в положении 3 также снижает электрофильность гетерокольца, что препятствует образованию ковалентной связи Q-Vr.

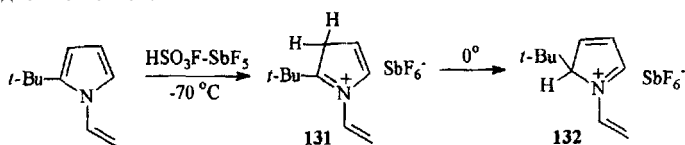
Реакции 2-замещенных N-винилпирролов с HCl и HBr протекают с одинаковым результатом в отношении как регионарности, так и строения образующихся пирролиевых катионов **130**. Это доказывается практически полным совпадением параметров спектров ЯМР ¹H, включая КССВ. Основное различие сводится к тому, что присоединение HBr протекает практически нацело, тогда как для HCl, вследствие меньшей нуклеофильности хлорид-иона, равновесие сдвинуто в сторону пирролиевого катиона **125**.

Таким образом, вопреки общепринятому мнению о неспособности пиррольного цикла к реакциям присоединения, обнаружено присоединение галогеноводородов к пиррольному кольцу в электрофильных условиях.

4.1.3.3. Поведение N-винилпирролов в сверхкислой среде

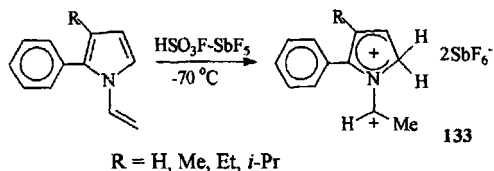
Как было показано, строение и свойства образующихся катионов сильно зависят от кислотности среды. Представлялось принципиальным еще больше расширить область кислотности среды и изучить поведение N-винилпирролов в сверхкислых условиях. С этой целью была выбрана "магическая" кислота HSO₃F-SbF₅ и изучено ее взаимодействие с некоторыми N-винилпирролами.

Обнаружено, что N-винил-2-трет-бутилпиррол с системой $\text{HSO}_3\text{F}\text{-SbF}_5\text{-SC}^+\text{FCl}$ (-70°C) образует неизвестную ранее стабильную β -протонированную форму **131** при сохранении двойной связи.



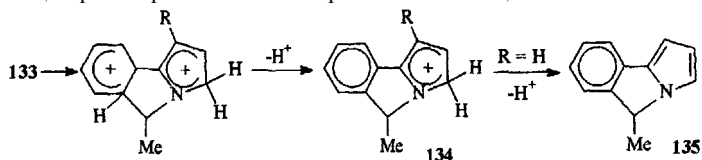
Нагревание катиона **131** в течение нескольких часов при 0°C ведет к постепенному переходу в пирролиевый катион **132**, что, безусловно, представляет собой 1,2-гидридный сдвиг и пока остается единственным примером внутримолекулярного взаимопревращения протонированных форм пиррола такого рода.

При взаимодействии N-винил-2-фенилпирролов с $\text{HSO}_3\text{F}\text{-SbF}_5$ (-70°C) образуются двухзарядные катионы **133**.



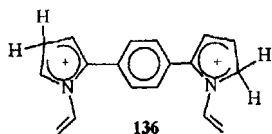
N-Винил-2-трет-бутилпиррол не образует дикатиона, возможно, из-за отсутствия необходимой эффективной делокализации положительного заряда.

С повышением температуры до -30°C наблюдается постепенное (до 1 ч) превращение дикатиона **133** в катион **134** - результат внутримолекулярной атаки карбениевого центра по орто-положению фенильного кольца.



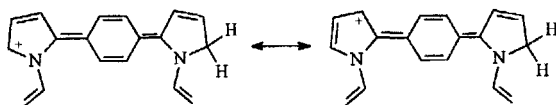
После нейтрализации смеси удалось выделить продукт внутримолекулярной циклизации - 5 метилиндано[2,3a]пиррол **135** с выходом 7%.

Частичный перенос положительного заряда протонированного гетероцикла на фенильное кольцо, по-видимому, является главным фактором, способствующим относительной устойчивости дикатиона. Это доказывается тем, что протонирование 1,4-бис(N-винил-2-пирролил)бензола системой $\text{HSO}_3\text{F}\text{-SbF}_5$ завершается образованием дикатиона **136** с сохранением винильных групп и протонированием разных положений пиррольных колец.



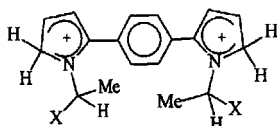
Его образование можно объяснить тем, что в возникающем на первой стадии реакции интермедиате с протонированным углеродом в α -положении одного из гетероциклов происходит дезактивация второго. Единственным реакционноспособным

центром в этой частице, менее всего подверженным дезактивации, является атом Сd, который и присоединяет протон на второй стадии.



Следует отметить стабильность дикатиона 136, спектр которого не меняется при повышении температуры до 0 °С.

Непрерывным условием столь эффективного взаимного влияния гетероциклических фрагментов, разделенных бензольным кольцом, должна быть копланарность молекулы. Доказательством этого является принципиально иной результат реакции этого дипиррола с галогеноводородами - образуется симметричный дикатион 137 с α -протонированными пиррольными циклами, и обе N-винильные группы присоединяют по молекуле галогеноводорода.



137

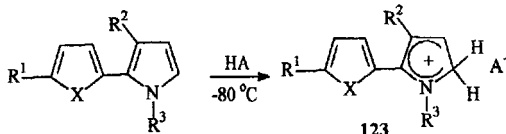
X = Cl, Br

Такое направление протонирования свидетельствует об относительной независимости гетероциклов друг от друга в 137, а ее причиной, очевидно, являются стерические препятствия копланарности, создаваемые α -галогеноэтильными заместителями у атомов азота.

Таким образом, показано, что в сверхкислой среде изменяется направленность и характер реакции протонирования N-винилпирролов: впервые обнаружены стабильные дикатионы - продукты одновременного протонирования α -положения пиррольного кольца и β -положения винильной группы, склонные в случае фенильного заместителя к внутримолекулярной циклизации; обнаружены стабильные катионы с β -протонированным пиррольным циклом и их перегруппировка посредством 1,2-гидридного сдвига.

4.1.4. Протонирование гетарилпирролов

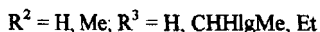
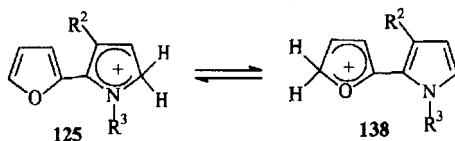
При -80 °С все пирролы независимо от природы второго гетероцикла и природы кислоты (кроме суперкислой системы) протонируются по атому С5 пиррольного цикла, при наличии винильной группы последняя сохраняется.



X = O, S; R¹ = H, Me; R² = H, Me; R³ = H, CH=CH₂, Et;
A = SO₃F, CF₃CO₂, Cl, Br

Взаимодействие фурилпирролов с галогеноводородами при -30 °С приводит к образованию смеси пирролиевых (125) и фураниевых (138) катионов. Таким образом, осуществляется, по крайней мере, формальный перенос протона из протонированного

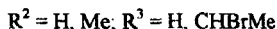
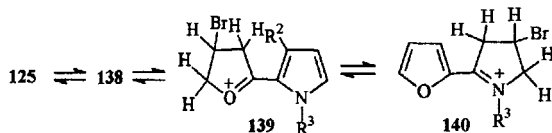
пиррольного в фурановый цикл (в случае винилпирролов происходит одновременное присоединение галогеноводородов к двойной связи).



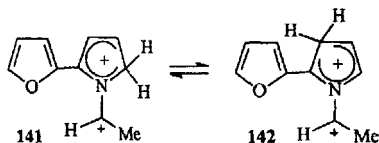
В этих же условиях тиофеновый цикл остается инертен по отношению к галогеноводородам.

Взаимодействие фурилпирролов с НВг этим не исчерпывается. Дальнейшее нагревание образцов до 0 °С приводит к постепенному уменьшению в спектре сигналов катионов **125** и **138** (причем их интенсивность падает синхронно, что подтверждает наличие равновесия **125**↔**138**) и появлению сигналов катионов **139**, образующихся в результате присоединения молекулы НВг к фурановому кольцу.

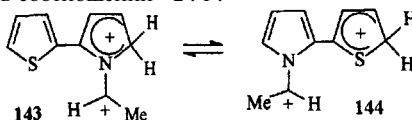
При 20 °С фураниевые катионы **139** полностью превращаются в 4,5-дигидропирролиевые катионы **140** с ретроароматизацией фурановой части молекулы. Очевидно, это происходит через стадии дегидробромирования катиона **139** в катион **138** и дальнейшего его депротонирования до нейтральной молекулы, т.е. в конечном счете через катион **125**.



Взаимодействие N-винил-2-(2-фурил)пиррола с суперкислотной системой $\text{HSO}_3\text{F-SbF}_6$ приводит к образованию равновесной смеси дикатионов **141** и **142** с α - и β -протонированными пиррольными кольцами в соотношении 3 : 1.



В случае N-винил-2-(2-тиенил)пиррола в тех же условиях надежно зафиксированы два дикатиона **143** и **144** в соотношении - 2 : 1.



Главной причиной различий в дальнейших превращениях 2-(2-фурил)пирролиевых катионов с повышением температуры, очевидно, является повышенная стабильность этих катионов в присутствии HSO_3F и CF_3COOH и существенно меньшая в HCl и HBr .

Селективное протонирование пиррольного кольца при низкой температуре можно рассматривать как кинетический результат, приводящий к термодинамически

неравновесному состоянию с преобладанием пирролиевых катионов **125**, по энергии сравнимых с их фураНИЕВЫМИ изомерами **138**. При повышении температуры система достигает равновесия, и концентрации изомерных катионов **125** и **138** выравниваются в соответствии с их энергиями.

2-(2-Тиенил)пирролиевые ионы в избытке НВг не подвергаются существенным изменениям. Причиной, по-видимому, является существование более высокого барьера при протонировании тиофенового кольца.

С целью теоретического анализа наблюдаемых превращений проведены квантовохимические расчеты (МПДП) 2-(2-гетарил)пирролов и их протонированных форм. Для интерпретации полученных результатов использовались рассчитанные значения полных атомных зарядов, теплот образования и парциальных электронных плотностей ВЗМО нейтральных молекул и катионов.

Оказалось, что регионаправленность первой стадии реакции (протонирование по С5 пиррольного кольца) определяется не зарядовым распределением, а парциальными электронными плотностями ВЗМО. Вклады АО в ВЗМО наибольшие для атомов Сг и С₅ пиррольного кольца и существенно превышают таковые для аналогичных положений фуранового и тиофенового циклов. Поскольку атом Сг стерически экранирован, протон должен атаковать преимущественно Сs пиррольного цикла, что и является экспериментальным результатом первичного (кинетического протонирования) всех изученных гетарилпирролов.

Последующее протонирование фуранового кольца с частичным депротонированием пиррольного (образование эквимольной смеси катионов **125** и **138**) возможно лишь в случае равенства их энергий. Равенство рассчитанных значений ΔH (-176 ккал/моль для *цис*- и -178 ккал/моль для *транс*-конформаций) полностью подтверждает это предположение и объясняет беспрецедентный случай проявления примерно равной реакционной способности пиррольным и фурановым циклами в термодинамически контролируемом электрофильном процессе.

Протонирование тиофенового кольца суперкислотной системой $\text{HSO}_3\text{F}-\text{SbF}_5$ доказывает действие не только орбитального, но и зарядового контроля. Наибольшие заряды в молекуле тиенилпиррола имеют атомы С5 тиофенового и Сд пиррольного циклов. Эти атомы являются наиболее вероятными центрами атаки сильной кислоты, что и доказывается протонированием тиофенового кольца в этом случае. Дикатион **144** с протонированным тиофеновым циклом при повышении температуры не только сохраняется, но содержание его возрастает. Это находится в полном соответствии с рассчитанными теплотами образования, которые показывают, что по термодинамической стабильности тиенилпирролиевый и пирролтиофениевый ионы близки (ΔH -216 ккал/моль для *цис*- и -217 ккал/моль для *транс*-конформаций).

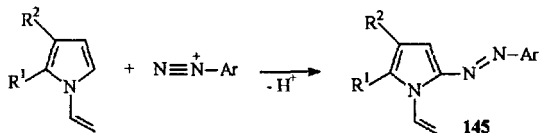
Таким образом, обнаружено, что гетарилпирролы при протонировании в зависимости от условий образуют равновесные смеси пирролиевых и фураНИЕВЫХ, а также пирролиевых и тиофениевых ионов, т.е. найден первый пример успешной конкуренции пиррольного, фуранового и тиофенового циклов в термодинамически контролируемом электрофильном процессе.

4.2. N-Винилпирролы в реакции азосочетания

Распространение реакции азосочетания на N-винилпирролы представляет не только теоретический интерес для установления стерических и электронных факторов, определяющих конкурентную реакционную способность пиррольного кольца и N-винильной группы в электрофильных процессах, но и может открыть доступ к новым семействам строительных блоков для тонкого органического синтеза, дизайна новых

красителей, оптических переключателей и других опто-электронных материалов. *Иоли-N*-виниларилазопирролы, как и поли-*M*-винилкарбазол, могут обладать фотопроводимостью и вследствие этого представлять интерес для создания электрофотографических материалов.

В реакции азосочетания впервые исследована реакционная способность некоторых представителей *M*-винилпирролов.



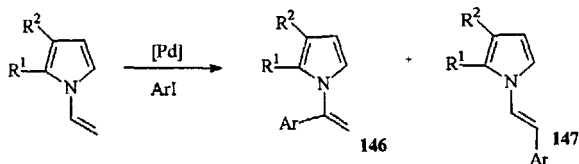
$R^1, R^2 = \text{Alk, Ar, Het; Ar} = \text{Ph, 4-EtO-C}_6\text{H}_4, \text{4-PhN}_2\text{-C}_6\text{H}_4, \text{4-Br-C}_6\text{H}_4, \text{4-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$

В случае 2-моноалкил- и 2,3-диалкил-ЛГ-винилпирролов реакция легко протекает при 0 °С с солями арилдизония, содержащими как донорные, так и акцепторные заместители, приводя к соответствующим 2-арилазопроизводным с высокими выходами (76-94%), при этом ЛГ-винильная группа в процессе реакции остается незатронутой.

Молекулы некоторых синтезированных арилазапирролов представляют собой пушупульные системы и в связи с этим являются перспективными в дизайне материалов для нелинейной оптики.

4.3. *N*-Винилпирролы в реакции Хека

Впервые осуществлено прямое арилирование ЛГ-винилпирролов арилодидами в присутствии соединений палладия (реакция Хека) и показано, что таким путем можно легко получать ранее недоступные ЛГ-(α -арилэтенил)пирролы 146 и пиррольные аналоги стильбенов 147.



$R^1, R^2 = \text{Alk, Ar; Ar} = \text{Ph, 4-Ph-C}_6\text{H}_4, \text{4-I-C}_6\text{H}_4$

Для реакции характерны высокие выходы и высокая степень региоселективности арилирования 2- и 2,3-дизамещенных *N*-винилпирролов различными арилодидами в α -положение винильной группы. В результате впервые удалось синтезировать и спектрально охарактеризовать *N*-(α -арилэтенил)пирролы. Относительно низкая региоселективность реакции с преобладанием β -замещения ($\alpha : \beta = 30 : 70$) наблюдалась для незамещенного *N*-винилпиррола.

Анализ значений эффективных зарядов α - и β -углеродных атомов, а также характера локализации ВЗМО и НВМО на винильной группе позволяет предположить, что ни зарядовый, ни орбитальный контроль не могут являться причиной наблюдаемых закономерностей региоселективности.

Квантовохимические и молекулярно-механические расчеты (метод ММХ) подтверждают стерические препятствия β -арилрованию. Следовательно, определяющее влияние на региоселективность оказывает заместитель во 2-м положении пиррольного кольца.

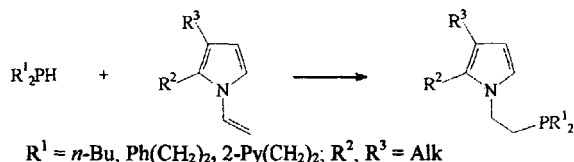
Таким образом, реакция Хека впервые успешно распространена на *N*-винилпирролы - большой и важный класс гетероалкенов. В итоге осуществлен региоселективный синтез замещенных *N*-стирилпирролов и стильбенов - перспективных предшественников новых медицинских препаратов и материалов для опто-электронных технологий.

4.4. Гидрофосфинирование *N*-винилпирролов

Третичные фосфины с азотсодержащими гетероциклическими заместителями успешно применяются в качестве лигандов в катализе переходными металлами разнообразных реакций (гидрирование олефинов и аренов, аллильное замещение, изомеризация алкенов и т.д.). В связи с этим поиск новых удобных подходов к синтезу перспективных полиидентных *P,N*-лигандов представляет собой важную синтетическую задачу.

Используя доступные *N*-винилпирролы, мы успешно осуществили их гидрофосфинирование вторичными фосфинами, легко получаемыми в настоящее время из элементарного фосфора и электрофилов в сверхосновных системах.

Во всех случаях вторичные фосфины региоселективно присоединяются к *N*-винилпирролам [УФ облучение или нагревание (65-70 °С) в присутствии 0.5-1.5 масс.% ДАК] с образованием соответствующих диорганил-2-(1-пирролил)этилфосфинов, выходы 88-91%.



Фотохимическое инициирование существенно ускоряет присоединение вторичных фосфинов к *N*-винилпирролам по сравнению с химическим (ДАК) инициированием - время реакции сокращается ~ в 20 раз.

Высокие выходы третичных фосфинов, функционализированных пирролами, создают реальные предпосылки использования данного метода в дизайне металлокомплексных катализаторов.

Основные выводы

1. В результате систематического исследования реакций кетоксимов с ацетиленом в системах гидроксид щелочного металла-полярный негидроксильный растворитель разработана высокоэффективная общая методология прямого винилирования оксимной функции, что открыло простые пути синтеза ранее неизвестных или малоизученных классов гетероатомных соединений - *O*-винилоксимов и (9-виниламидоксимов, являющихся перспективными мономерами и строительными блоками для тонкого органического синтеза, потенциальными носителями биологической активности.
2. Впервые продемонстрированы широкие возможности химической модификации *O*-винилкетоксимов и реализации для них реакций, характерных для простых виниловых эфиров, что позволяет вести целенаправленный поиск новых высокорекреационноспособных соединений с системой =N-*O*-связей. Обнаруженная перегруппировка трифторацетильных производных *O*-винилкетоксимов и *O*-виниламидоксимов в 1,2-оксазолы и 1,2,4-оксадиазолы открывает доступ к новым трифторметильным гетероциклическим производным.

3. На основе реакции оксимов алкенилкетонов с ацетиленом разработан метод регио- и стереоселективного синтеза пирролов с алкенильными заместителями, что перекидывает мост между химией пирролов и химией терпенов и открывает новые возможности для направленного синтеза биологически активных и душистых веществ.
4. Открыта термическая некаталитическая перегруппировка О-винилоксимов в пирролы, протекающая в ДМСО, и на ее основе разработан общий метод синтеза арилпирролов с затрудненным внутренним вращением, проиллюстрированный селективным синтезом 2-метил-3-метилпиррола и 2-([2,2]парацicloфан-5-ил)пиррола - ценных строительных блоков для дизайна новых флуорофоров семейства BODIPY (4,4-дифтор-4-бора-3а,4а-диазо-5-индаденов) и других опто-электронных материалов.
5. Впервые в реакцию пиррольного синтеза успешно вовлечены кетоксимы стероидного ряда, и на этой основе развита новая общая методология модификации стероидов винилокси-, винилоксиоксимной и пиррольными функциями, открывающая путь к новым классам физиологически активных соединений. В зависимости от положения кетогруппы образующееся пиррольное кольцо может быть аннелировано со стероидным остовом или введено в качестве бокового заместителя. На примере диоксима прогестерона впервые показана возможность получения производных пиррола из α,β -этиленовых кетоксимов и ацетилена. Разработан первый метод прямого винилирования стеролов ацетиленом, способный обеспечить принципиально новую базу мономеров и прекурсоров для создания новых жидкокристаллических регистрирующих систем, полимерных лекарственных препаратов, новых семейств модифицированных стероидов.
6. Показано, что представители труднодоступных семейств пирролов - 2,2'-, 2,3'- и 3,3'-дипирролы - могут быть получены в одну препаративную стадию реакцией диоксимов с ацетиленом. Открыто новое направление реакции кетоксимов с ацетиленом, позволяющее из 1,2-диоксимов получать 2-пиридилпирролы и пирролохинолины - новые алкалоидоподобные соединения. Вовлечение 1,3-диоксимов в реакцию с ацетиленом позволило синтезировать группу пирролов с редким сочетанием функций: О-винилоксимная, ацильная и N-винилпиррольная.
7. Предложена и экспериментально проиллюстрирована новая общая концепция синтеза дипирролов, разделенных ариленовыми и гетероариленовыми системами, основанная на реакции диоксимов диациларенов с ацетиленом, открывающая простой путь к новым электропроводящим и электрохромным полипиррольным материалам.
8. Разработан принципиально новый вариант реакции Трофимова, заключающийся в прямом одnoreакторном превращении кетонов в NH- и N-винилпирролы, минуя стадию синтеза, выделения и очистки оксимов. Важными преимуществами нового метода являются возможность использования более доступных (по сравнению с оксимами) кетонов, простота и технологичность (один реактор, атмосферное давление ацетилена).
9. Систематическое исследование превращений N-винилпирролов под действием кислот показало, что образующиеся в условиях кинетического контроля N-винилпирролиевые ионы с протезированным α -положением пиррольного цикла превращаются затем в термодинамически более стабильные ионы и нейтральные молекулы, соотношение которых зависит от природы кислоты, строения заместителей и температуры. Вопреки общепринятым представлениям о неспособности пиррольного цикла к реакциям присоединения, открыто присоединение галогеноводородов к пиррольному кольцу. Показано, что в сверхкислой среде изменяются направленность и характер протонирования jV-винилпирролов: впервые обнаружены стабильные дикатионы - продукты одновременного протонирования α -положения пиррольного кольца и β -положения винильной группы.

10. С целью расширения синтетического потенциала *N*-винилпирролов и оценки конкурентной реакционной способности *N*-винильной группы и пиррольного цикла по отношению к катионам диазония исследована реакция *N*-винилпирролов с солями арилдиазония. Полученные с высокими выходами *N*-виниларилазопирролы перспективны для дизайна электрохромных устройств, оптических переключателей и материалов для нелинейной оптики.

11. В результате успешного распространения катализируемой комплексами палладия реакции арирования (реакция Хека) на *N*-винилпирролы впервые осуществлен региоселективный синтез замещенных ***N*- α -стирилпирролов** - перспективных предшественников новых медицинских препаратов и материалов для опто-электронных технологий.

12. Изучение реакционной способности *iV*-винилпирролов в реакции свободно-радикального гидрофосфинирования вторичными фосфинами позволило разработать эффективный метод синтеза третичных фосфинов с пиррольными заместителями - новых полидентных лигандов для металлокомплексного катализа.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях

1. Сигалов М.В., Шмидт Е.Ю., Трофимов Б.А. Особенности протонирования *N*-винилпирролов // Изв. АН СССР. Сер. хим. - 1987. - № 5. - С. 1146-1149.
2. Афонин А.В., Сигалов М.В., Воронов В.К., Шмидт Е.Ю., Трофимов Б.А. Стереоспецифичность прямых констант спин-спинового взаимодействия ^{13}C - ^1H в винильной группе // *N*-винилпирролов // Изв. АН СССР. Сер. хим. - 1987. - № 6. - С. 1418-1421.
3. Сигалов М.В., Шмидт Е.Ю., Трофимов Б.А. Случай успешной конкуренции при протонировании фуранового и пиррольного колец // Изв. АН СССР. Сер. хим. - 1987. - № 9. - С. 2136-2137.
4. Сигалов М.В., Шмидт Е.Ю., Трофимов Б.А. *N*-винилпиррольные ионы: генерирование, структура, свойства // Тез. докл. IV Всесоюзной конференции по химии азотсодержащих гетероциклических соединений. - 1987. - Новосибирск. - С. 70.
5. Сигалов М.В., Шмидт Е.Ю., Трофимов Б.А. Протонированные формы *N*-винилпирролов // ХГС. - 1988. - № 3. - С. 334-338.
6. Сигалов М.В., Шмидт Е.Ю., Трофимов А.Б., Трофимов Б.А. Протонированные формы 2-(2-фурил)пирролов и их взаимопревращения // ХГС. - 1989. - № 10. - Р. 1343-1355.
7. Sigalov M.V., Schmidt E.Yu., Trofimov B.A. Protonated forms of 2-(2-furyl)pyrroles and their derivatives // 10th IUPAC Conf. on Phys. Org. Chem. Technion, Heifa, Israel. - Abstracts. - 1990. - P. 247.
8. Sigalov M.V., Schmidt E.Yu., Trofimov B.A. Unusual behaviour of 1-vinylpyrroles in acid and superacid media // 10th IUPAC Conf. on Phys. Org. Chem. - Technion, Heifa, Israel. - Abstracts. - 1990. - P. 248.
9. Сигалов М.В., Шмидт Е.Ю., Коростова С.Е., Трофимов Б.А. Особенности протонирования 1,4-бис(1-винилпирролил)бензола // ХГС. - 1991. - № 8. - С. 1041-1045.
10. Коростова С.Е., Шевченко С.Т., Шмидт Е.Ю., Алиев И.А., Лазарев И.М., Сигалов М.В. Пирролы из кетоксимов и ацетилена. 42. Особенности синтеза новых 2-арилпирролов // ХГС. - 1992. - № 5. - С. 609-613.
11. Sigalov M.V., Trofimov A.B., Shmidt E.Yu., Trofimov B.A. Protonated Forms of 2-(2-furyl)pyrroles and their interconversion: ^1H NMR and quantum-chemical (MNDO) study // J. Org. Chem. - 1992. - Vol. 57. - P. 3934-3938.

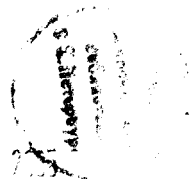
12. Сигалов М.В., Шмидт Е.Ю., Михалева А.И., Коростова С.Е., Лазарев И.М., Трофимов Б.А. Спектры ЯМР и строение протонированных 1-винилпирролов // ХГС. - 1993. - № 1. - С. 48-57.
13. Сигалов М.В., Трофимов А.Б., Шмидт Е.Ю., Трофимов Б.А. Протонированные формы 2-(2-тиенил)пирролов. Исследования методом ЯМР Н и МПДП // ХГС. - 1993. - № 6. - С. 825-833.
14. Sigalov M.V., Trofimov A.B., Shmidt E.Yu., Trofimov B.A. Protonation of 2-(2-thienyl)pyrrole and 2-(2-thienyl)-1-vinylpyrroles // J. Phys. Org. Chem. - 1993. - Vol. 6. - P. 471-477.
15. Трофимов Б.А., Васильцов А.М., Шмидт Е.Ю., Петрова О.В., Михалева А.И. 2-Метил-3-алкенилшфролы из оксимов терпеноидных кетонов и ацетилену // ЖОрХ. - 1994. - Т. 30, вып. 4. - С. 576-580.
16. Шмидт А.Ф., Владимирова Т.А., Шмидт Е.Ю., Дмитриева Т.В. Региоселективное с-арилирование N-винилпирролов по реакции Хека // Изв. АН. Сер. хим. - 1995. - № 4. - С. 786.
17. Petrova O.V., Mikhaleva A.I., Sobenina L.N., Schmidt E.Yu., Kositsyna E.I. Synthesis of 1H- and 1-vinyl-2-pyridylpyrroles by the Trofimov reaction // Mendeleev Commun. - 1997. - № 4. - P. 162-163.
18. Трофимов Б.А., Тарасова О.А., Шмидт Е.Ю., Михалева А.И., Синеговская Л.М. Неожиданные превращения 0-винилацетофеноноксима в системе /-BuOK-ТГФ // Изв. АН. Сер. хим. - 1997. - № 3. - С. 615-617.
19. Петрова О.В., Михалева А.И., Собенина Л.Н., Шмидт Е.Ю., Косицина Э.И. Синтез 1-Н и 1-винил-2-(2-пиридил)пирролов по реакции Трофимова // ЖОрХ. - 1997. - Т. 33, вып. 7. - С. 1078-1080.
20. Шмидт А.Ф., Владимирова Т.А., Шмидт Е.Ю. Региоселективность стадии внедрения олефина по связи Pd-C в реакции Хека // Кинетика и катализ. - 1997. - Т. 38, № 2. - С. 268-273.
21. Trofimov B.A., Tarasova O.A., Mikhaleva A.I., Schmidt E.Yu. Rearrangement of propargyl ketoximes to N-(1-alkenyl) acrylamides // Inter. Symp. "The Research of Georg Wittig-Relevance to Chemistry Today". Abstracts - Heidelberg, Germany. - 1997. - P. 68.
22. Гусарова Н.К., Власова Н.Н., Михалева А.И., Недоля Н.А., Собенина Л.Н., Шмидт Е.Ю. Разработка научных основ целенаправленного поиска биологически активных веществ, перспективных препаратов медицинского и сельскохозяйственного назначения // Сб.: Интеграционные программы фундаментальных исследований. - Новосибирск: СО РАН. - 1998. - С. 450-461.
23. Тарасова О.А., Шмидт Е.Ю., Клыба Л.В., Синеговская Л.М., Михалева А.И. Кривдин Л.Б., Трофимов Б.А. iV-Алленирование пиррола, ди- и триазолов пропаргилбромидом в системе КОН - ДМСО // ЖОрХ. - 1998. - Т. 34, вып. 5. - С. 730-734.
24. Шмидт А.Ф., Халайка А., Ниндакова Л.О., Шмидт Е.Ю. О механизме стадии внедрения алкенов по связи Pd-Ag в реакции Хека // Кинетика и катализ. - 1998. - Т. 39, № 2. - С. 216-222
25. Тарасова О.А., Шмидт Е.Ю., Албанов А.И., Михалева А.И., Брандсма Л., Трофимов Б.А. Синтез и прототропная изомеризация 1-(2-пропенил)пиррола в системе КОН-ДМСО // ЖОрХ. - 1999. - Т. 35, вып. 10. - С. 1530-1533.
26. Тарасова О.А., Шмидт Е.Ю., Синеговская Л.М., Петрова О.В., Собенина Л.Н., Михалева А.И., Брандсма Л., Трофимов Б.А. Синтез О-аллил- и Опропаргилкетоксимов в системе КОН-ДМСО // ЖОрХ. - 1999. - Т. 35, вып. 11. С. 1614-1618.
27. Trofimov B.A., Schmidt E.Yu., Mikhaleva A.I., Vasil'tsov A.M., Larina L.I., Klyba L.V. Trifluoroacetylation of O-vinylacetoxime // Mendeleev Commun. - 1999. - № 6. - P. 238-239.

28. Афонин А.В., Ушаков И.А., Тарасова О.А., Шмидт Е.Ю., Михалева АИ., Воронов В.К. Простой метод установления конфигурации кетоксимов и их производных по спектрам ЯМР ^{13}C // ЖОрХ. - 2000. - Т. 36, вып. 12. - С. 1831-1837.
29. Trofimov B.A., Mikhaleva A.I., Vasil'tsov A.M., Schmidt E.Yu., Tarasova O.A., Morozova L.V., Sobenina L.N., Preiss T., Henkelmann J. Synthesis and thermal stability of *O*-vinyketoximes // Synthesis. - 2000. - № 8. - P. 1125-1132.
30. Trofimov B.A., Schmidt E.Yu., Mikhaleva A.I., Vasil'tsov A.M., Afonin A.V. An unusually fast nucleophilic addition of amidoximes to acetylene // Mendeleev Commun. - 2000. - № 1. - P. 29-30.
31. Trofimov B.A., Vasil'tsov A.M., Schmidt E.Yu., Zaitsev A.B., Mikhaleva A. I., Afonin A.V. Direct vinylation of cholesterol with acetylene // Synthesis. - 2000. - № 11. - P. 1521-1522.
32. Васильцов А.М., Шмидт Е.Ю., Михалева А.И., Зайцев А.Б., Афонин А.В. Одностадийное введение пиррольных фрагментов в стероиды по реакции Трофимова // 1-я Всероссийская конференция по химии гетероциклов, посвященная памяти АН. Коста. - Суздаль. - 2000. - С. 128.
33. Trofimov B.A., Schmidt E.Yu., Vasil'tsov A.M., Mikhaleva A.I., Zaitsev A.B., Morozova L.V., Gorshkov A.G., Henkelmann J., Arndt J.-D. Synthesis and properties of *O*-vinylamidoximes // Synthesis. - 2001. - № 16. - P. 2427-2430.
34. Горшков А.Г., Шмидт Е.Ю., Михалева А.И. Полумикро-ВЭЖХ как инструмент в органической химии // ДАН. - 2001. - Т. 381, № 4. - С. 506-508.
35. Васильцов А.М., Шмидт Е.Ю., Михалева А.И., Афонин А.В., Зайцев А.Б. Первый пример связывания пиррольного кольца со стероидным скелетом по реакции Трофимова // ХГС. - 2001. - № 12. - С. 1641-1645.
36. Розин В.Г., Дмитриченко М.Ю., Ларина Л.И., Шмидт Е.Ю., Михалева АИ. Непредельные фосфорорганические соединения на основе 0-винилоксимов // ЖОХ. - 2001. - Т. 71, вып. 6. - С. 1041-1042.
37. Васильцов А.М., Шмидт Е.Ю., Михалева А.И., Зайцев А.Б., Тарасова О.А., Афонин А.В., Торяшинова Д.-С.Д, Ильичева Л.Н., Трофимов Б.А. Трифторацетилирование *O*-винилкетоксимов // ЖОрХ. - 2001. - Т. 37, вып. 3. - С. 362-366.
38. Vasil'tsov A.M., Zaitsev A.B., Schmidt E. Yu., Mikhaleva A.I., Afonin A. V. Unexpected formation of 1-vinyl-2-[2'-(6'-methylpyridyl)]pyrrole from dimethylglyoxime and acetylene in the Trofimov reaction // Mendeleev Commun. - 2001. - № 2. - P. 74-75.
39. Васильцов А.М., Зайцев А.Б., Михалева А.И., Шмидт Е.Ю., Афонин А.В. Синтез пиридил- и пирролилпирролов из диметилглиоксима и ацетилена в условиях реакции Трофимова // 1-я Международная конференция "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов". - Москва. - 2001. - Т. 2. - С. 59.
40. Васильцов А.М., Зайцев А.Б., Михалева АИ., Шмидт Е.Ю., Афонин А.В. Одностадийный синтез 1,Г- дивинил-2-метил-3-(2'-пирролил)пиррола по реакции Трофимова // 1-я Международная конференция "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов". - Москва. - 2001. - Т. 2. - С. 58.
41. Afonin A.V., Ushakov I.A., Kuznetsova S.Yu., Petrova O.V., Schmidt E.Yu., Mikhaleva A.I. C-H...X (X=N, O, S) intramolekular interaction in 1-vinyl-2-(2'-heteroaryl)pyrroles as monitored by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy // Magn. Reson. Chem. - 2002. - Vol. 40, № 2. - P. 114-122.
42. Васильцов А.М., Зайцев А.Б., Михалева А.И., Шмидт Е.Ю., Афонин А.В. Аннелирование пиррольного цикла к стероидному остову по реакции Трофимова // ХГС. - 2002. - № 1. - С. 66-70.
43. Zaitsev A.B., Vasil'tsov A.M., Schmidt E.Yu., Mikhaleva A.I., Morozova L.V., Afonin A.V., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *O*Vinyl diaryl- and *O*-vinylyl(hetaryl)ketoximes: a

- breakthrough in 0-vinyloxime chemistry // *Tetrahedron*. - 2002. - Vol. 58, № 50. - P. 10043-10046.
44. Mikhaleva A.I., Schmidt E.Yu. Two-step synthesis of pyrroles from ketones and acetylenes through the Trofimov reaction // *Selected methods for synthesis and modification of heterocycles*, Kartsev V.G., Ed. - Moscow: IBS Press. - 2002. - Vol. 1. - P. 334-352.
45. Mikhaleva A.I., Schmidt E.Yu. A/-Vinyl-pyrrolo[3,4-6]cholest-5-ene // *Selected methods for synthesis and modification of heterocycles*, Kartsev V.G., Ed. - Moscow: IBS Press. - 2002. - Vol. 1. - P. 527.
46. Mikhaleva A.I., Schmidt E.Yu. 2-(1#-Pyrrol-2-yl)-pyridine and 2-(1-vinyl-1H-pyrrol-2-yl)-pyridine // *Selected methods for synthesis and modification of heterocycles*, Kartsev V.G., Ed. - Moscow: IBS Press. - 2002. - Vol. 1. - P. 528.
47. Mikhaleva A.I., Schmidt E.Yu. 4,5,7-Trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrrolo[3,2c]pyridines // *Selected methods for synthesis and modification of heterocycles*, Kartsev V.G., Ed. - Moscow: IBS Press. - 2002. - Vol. 1. - P. 529.
48. Mikhaleva A.I., Schmidt E.Yu. 3γ?-Vinyloxy-17γ?(A/-vinyl-pyrrol-2-yl)-A⁵-androstene // *Selected methods for synthesis and modification of heterocycles*, Kartsev V.G., Ed. - Moscow: IBS Press. - 2002. - Vol. 1. - P. 530.
49. Афонин А.В., Кузнецова С.Ю., Ушаков И.А., Воронов В.К., Михалева А.И., Шмидт Е.Ю. Изучение пространственного и электронного строения 2-(2-фурил)- и 2-(2-тиенил)пирролов по спектрам ЯМР ¹H и ¹³C // *ЖОрХ*. - 2002. - Т. 38, вып. 11. - С. 1712-1717.
50. Михалева А.И., Шмидт Е.Ю. Двухстадийный синтез пирролов из кетонов и ацетиленов по реакции Трофимова // *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*, под ред. Карцева В.Г. - Москва: IBS PRESS. - 2003. - Т. 1. - С. 349-368.
51. Trofimov V.A., Malysheva S.F., Sukhov B.G., Belogorlova N.A., Schmidt E.Yu., Sobenina L.N., Kuimov V.A., Gusarova N.K. Addition of secondary phosphines to AAvinylpyrroles // *Tetrahedron Lett.* - 2003. - Vol. 44, № 13. - P. 2629 - 2632
52. Михалева А.И., Шмидт Е.Ю. 2-(2'-Фурил)пиррол // *Сборник трудов конференции "Кислород- и серусодержащие гетероциклы"*, под ред. Карцева В.Г. - М.: IBS PRESS. - 2003. - Т. 2. - С. 311.
53. Зайцев А.Б., Васильцов А.М., Шмидт Е.Ю., Михалева А.И., Афонин А.В., Ильичева Л.Н. Оксимы кетостероидов в реакции Трофимова: стероидо-пиррольные структуры // *ЖОрХ*. - 2003. - Т. 39, вып. 10. - С. 1479-1483.
54. Зайцев А.Б., Шмидт Е.Ю., Васильцов А.М., Михалева А.И., Морозова Л.В., Ушаков И.А., Афонин А.В., Ильичева Л.Н. Реакционная способность Овинилбензофеноноксима // *ЖОрХ*. - 2003. - Т. 39, вып. 10. - С. 1501-1507.
55. Шмидт Е.Ю., Васильцов А.М. Синтез арилпирролов со стерически затрудненным внутренним вращением по реакции Трофимова // *IV Всерос. симпозиум по органической химии "Органическая химия - упадок или возрождение?"*. - Москва-Углич. - 2003. - С. 201.
56. Trofimov V.A., Zaitsev A.B., Schmidt E.Yu., Vasil'tsov A.M., Mikhaleva A.I., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Zorina N.V. From 1,4-diketones to *N*-*iny* derivatives of 3,3'-bipyrroles and 4,8-dihydropyrrolo[2,3-*f*]indole in just two preparative steps. // *Tetrahedron Lett.* - 2004. - Vol. 45, № 19. - P. 3789-3791.
57. Schmidt E.Yu., Zorina N.V., Zaitsev A.B., Mikhaleva AX, Vasil'tsov A.M., Audebert P., Clavier G, Meallet-Renault R., Pansu R.B. A selective synthesis of 2-([2,2]paracyclophan-5-yl)pyrrole from 5-acetyl[2,2]paracyclophane *via* the Trofimov reaction // *Tetrahedron Lett.* - 2004. - Vol. 45, № 28. - P. 5489-5491.

Отпечатано в ООО "Фрактал"
Иркутск, ул. Лермонтова, 126
Тираж 120 экз. Заказ № 38

02.00



22 11 2 25

79