

# Синтез C-винилпирролов

**Л.Н.Собенина, А.П.Деменев, А.И.Михалева, Б.А.Трофимов**

*Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского  
Сибирского отделения Российской академии наук  
664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1, факс (395)239–6046*

Обобщены и систематизированы новейшие достижения в области синтеза C-винилпирролов. Наибольшее значение по-прежнему имеют методы синтеза, основанные на реакциях ацилпирролов и дикарбонильных соединений или их синтетических эквивалентов. Рассмотрены новые перспективные методы синтеза C-винилпирролов, в частности, реакция оксимов алкенилкетонов с ацетиленом в системе KOH–DMSO и катализируемая основаниями конденсация ставших недавно доступными пирролкарбодитиоатов с CH-кислотами.

Библиография — 195 ссылок.

## Оглавление

I. Введение	641
II. Синтез C-винилпирролов из ацилпирролов	642
III. Синтез C-винилпирролов из функциональнозамещенных алифатических соединений	655
IV. Присоединение пирролов к ацетиленам	660
V. Реакции замещения у двойной связи	661
VI. Другие методы введения винильной группы в пиррольное кольцо	664
VII. Заключение	668

## I. Введение

Постоянный интерес к химии пирролов обусловлен их огромным биологическим потенциалом и возможностью получать на их основе новые лекарственные препараты, а также электро- и фотопроводящие материалы. Особое место среди производных пиррола занимают функциональнозамещенные винилпирролы, являющиеся перспективными полупродуктами для синтеза новых гетероциклических соединений,<sup>1–4</sup> ценными мономерами,<sup>5–8</sup> а также лигандами для новых фотокатализаторов и биологически активных комплексов.<sup>9</sup>

Фрагменты 2-винилпирролов входят в состав таких жизнеобеспечивающих систем, как порфирины, витамин B<sub>12</sub>, пигменты желчи, хлорины, флуорины, оксофлуорины, биливердина, стеркобилины. Структуры 3-винилпирролов содер-

жатся в гемоглобине и миоглобине, осуществляющих перенос кислорода из легких в клетки тканей организма, а также входят в состав хлорофилла, отвечающего за процесс фотосинтеза. C-Винилпирролы, несущие функциональные группы при двойной связи (или не имеющие их), — реакционноспособные заготовки для направленного синтеза сопряженных и конденсированных гетероциклических соединений, имитирующих природные пиррольные ансамбли. В этой связи понятен постоянный интерес к разработке новых методов синтеза, а также исследованию реакционной способности и биологической активности C-винилпирролов.

1-Винилпирролы, ставшие широко доступными благодаря открытию и разработке простого метода их синтеза из кетоксимов и ацетиlena в системе МОН–DMSO, где M = Li, Na, K (реакция Трофимова<sup>10–16</sup>), целенаправленно и обстоятельно изучают уже в течение трех десятилетий. Исчерпывающая информация о синтезе, строении, реакционной способности и биологической активности 1-винилпирролов приведена в монографиях<sup>11,13</sup> и обзورах<sup>16–27</sup>.

Что касается C-винилпирролов, то со времени выхода последних монографий<sup>16,28,29</sup>, освещающих различные вопросы их строения, реакционной способности и синтеза, в литературе появилось большое число новых работ, требующих систематизации, анализа и обобщения.

Настоящий обзор, посвященный методам синтеза C-винилпирролов, в том числе с различными функциональными заместителями как в винильной группе, так и в пиррольном кольце, охватывает публикации за последние 10 лет, еще не вошедшие в монографии и обзоры.

Методы синтеза C-винилпирролов можно разделить на несколько основных групп: 1) синтезы на основе ацилпирролов; 2) синтезы из функциональнозамещенных алифатических соединений; 3) присоединение пирролов к соединениям с

**Л.Н.Собенина.** Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории непредельных гетероатомных соединений ИрИХ. Телефон: (395)246–1931, e-mail: sobenina@irioch.irk.ru

**А.П.Деменев.** Кандидат химических наук, научный сотрудник той же лаборатории. Телефон: (395)246–1931

**А.И.Михалева.** Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник той же лаборатории. Телефон: (395)242–2409, e-mail: mikh@irioch.irk.ru

**Б.А.Трофимов.** Академик, доктор химических наук, директор того же института. Телефон: (395)246–1411, e-mail: bat@irioch.irk.ru

Область научных интересов авторов: химия ацетиlena, синтез и реакционная способность непредельных гетероатомных соединений, химия C-винилпирролов и пирролкарбодитиоатов.

Дата поступления 22 апреля 2002 г.

активированной тройной связью (C-винилирование); 4) реакции замещения у двойной связи.

## II. Синтез C-винилпирролов из ацилпирролов

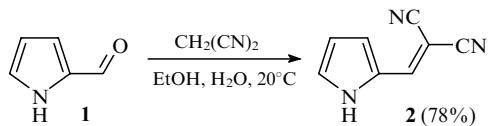
В настоящее время 2- и 3-ацилпирролы (в первую очередь формилпирролы) по-прежнему являются наиболее часто используемыми исходными веществами в синтезе C-винилпирролов.

### 1. Конденсация формилпирролов с CH-кислотами

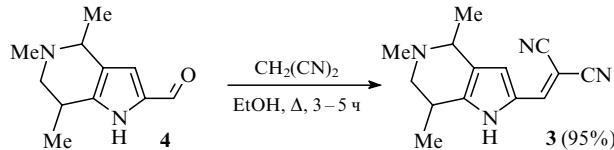
В синтезе C-винилпирролов до сих пор широко используют способность 2- и 3-формилпирролов легко вступать в конденсацию с различными CH-кислотами.

#### a. Конденсация с малононитрилом

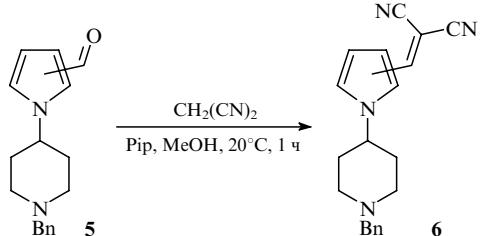
Из 2-формилпиррола (**1**) и малононитрила в присутствии глицина получен 2-(2,2-дициановинил)пиррол (**2**).<sup>30</sup>



Тетрагидропирролопиридин **3** синтезирован кипячением 2-формильного производного **4** с малононитрилом.<sup>31</sup>

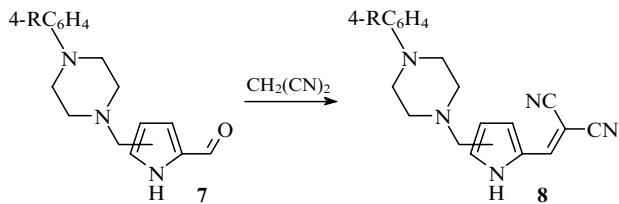


Из 2- и 3-формилпирролов **5** и малононитрила в системе пиперидин–метанол получены соответствующие 2- и 3-дициановинильные производные **6** (выходы 87 и 75% соответственно).<sup>32</sup>



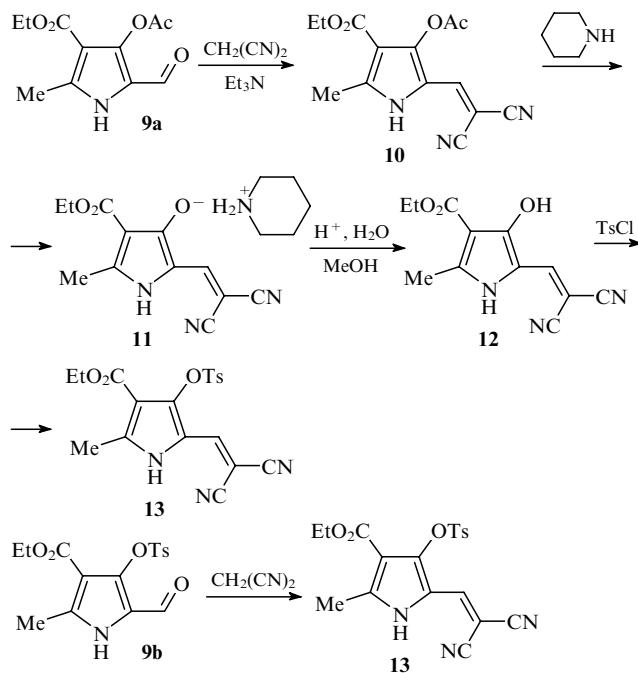
Pip — пиперидин.

В аналогичных условиях 3-, 4- и 5-(пиперазинилметил)-2-формилпирролы **7** реагируют с малононитрилом с образованием соответствующих 2-(дициановинил)пирролов **8** (выход 49–90%).<sup>33</sup>



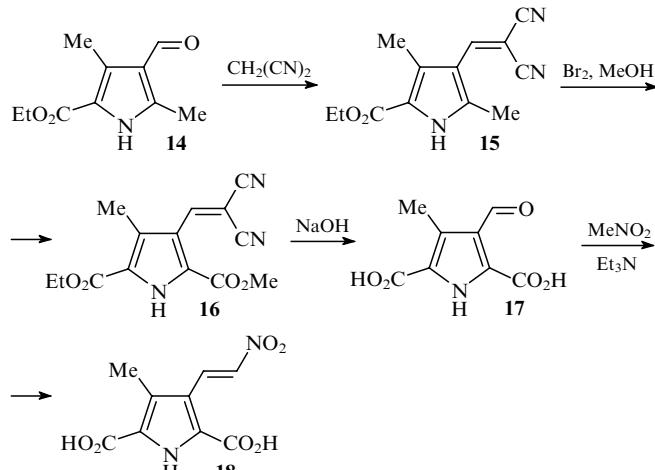
R = H, Cl.

Конденсацией 4-ацетокси-2-метил-5-формил-3-этоксикарбонилпиррола (**9a**) с малононитрилом в присутствии триэтиламина с высоким выходом получено производное **10**.<sup>34</sup>

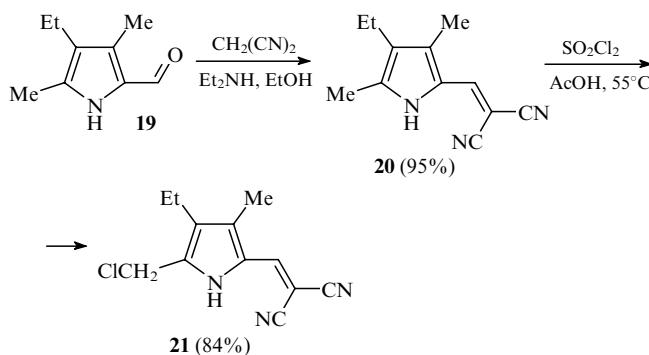


при нагревании которого с пиперидином происходит отщепление ацетильной группы с образованием устойчивой пиперидиновой соли 4-гидроксипиррола **11**. Последующее подкисление соли **11** приводит к 4-гидрокси-5-(2,2-дициановинил)-2-метил-3-этоксикарбонилпирролу (**12**). Тозильное производное **13** образуется как при взаимодействии пиррола **12** с n-толуолсульфохлоридом, так и конденсацией тозилоксиальдегида **9b** с малононитрилом.<sup>34</sup>

Реакции формилпирролов с малононитрилом или цианоуксусным эфиром с образованием соответствующих винилпирролов часто используют для защиты альдегидной функции в синтезе порфиринов. При обработке таких пирролов щелочью альдегидная группа легко регенерируется. Так, осуществленный Вудвордом с соавт.<sup>35</sup> синтез хлорофилла на основе 3,5-диметил-2,4-ди(этоксикарбонил)пиррола (пиррола Кнорра) включает конденсацию 4-формилзамещенного пиррола **14** с малононитрилом, окисление метильной группы в соединении **15** в соответствующий метиловый эфир **16** и гидролиз, в результате которого регенерируется альдегидная группа и образуется пиррол **17**. Последний при кипячении с нитрометаном в присутствии триэтиламина превращается в 4-(2-нитровинил)пиррол **18**, который является исходным веществом в синтезе хлорофилла.

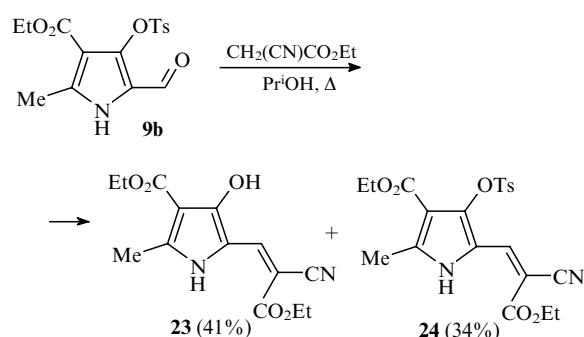
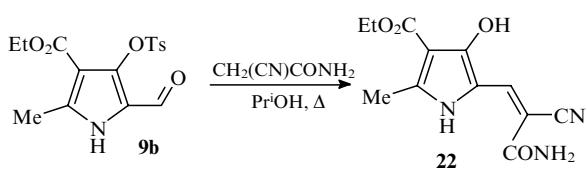


Аналогично, реакцией замещенного 2-формилпиррола **19** с малононитрилом получен 2-(2,2-дициановинил)-3,5-диметил-4-этилпиррол (**20**), дальнейшая обработка которого хлористым сульфурилом дает 2-(2,2-дициановинил)-3-метил-5-хлорметил-4-этилпиррол (**21**).<sup>35</sup>

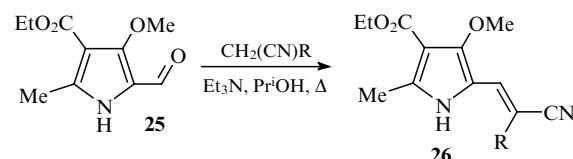


## 6. Конденсация с алкооксикарбонил- и амидомалононитрилами

Конденсация тозилоксиальдегида **9b** с этилцианоацетатом и цианоацетамидом происходит при кипячении в изопропиловом спирте в присутствии пиперидина. Выделяющаяся при этом вода гидролизует сульфонатную группу либо частично, либо полностью. В результате в реакции с цианоацетамидом получен 5-(2-карбамоил-2-циановинил)-4-гидроксипиррол **22**, а при использовании этилцианоацетата наряду с 5-(2-циано-2-этоксикарбонилвинил)-4-гидрокси-2-метил-3-этоксикарбонилпирролом (**23**) выделено также соединение **24**, содержащее *n*-толуолсульфонатную группировку.<sup>36</sup>



При реакции 5-формилзамещенного пиррола **25** с цианоацетамидом или этилцианоацетатом получены соответствующие 5-винилпирролы **26**.<sup>37</sup>

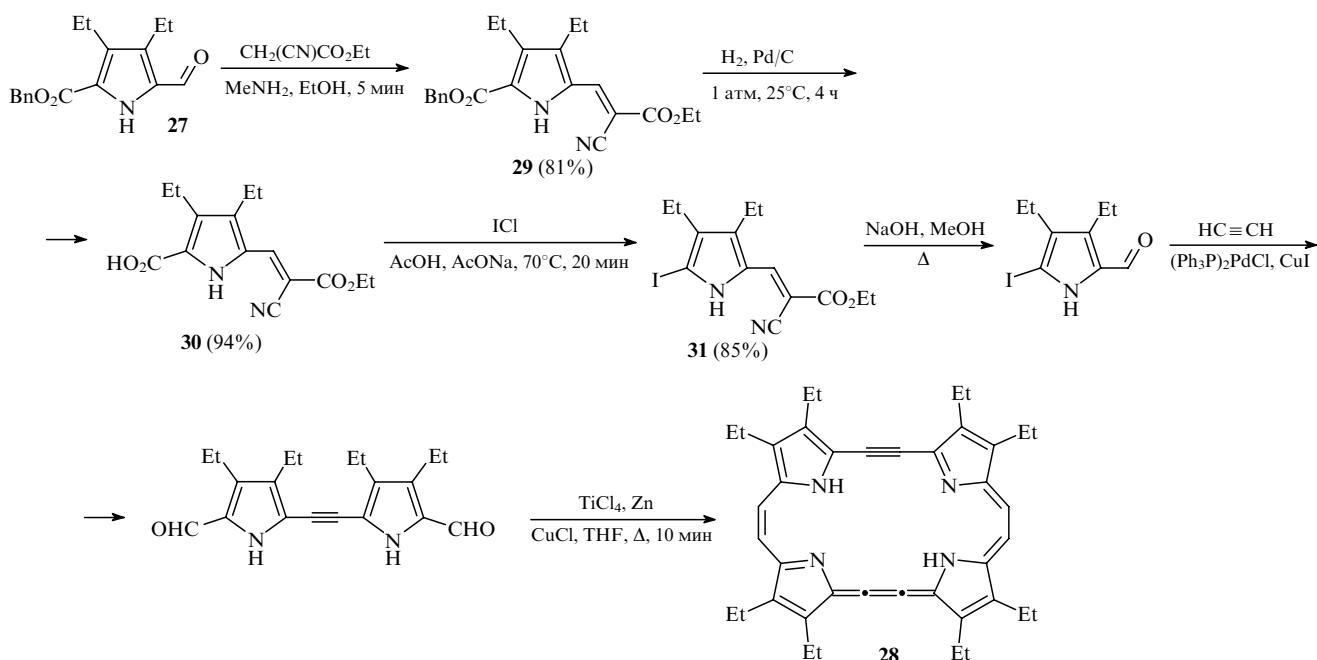


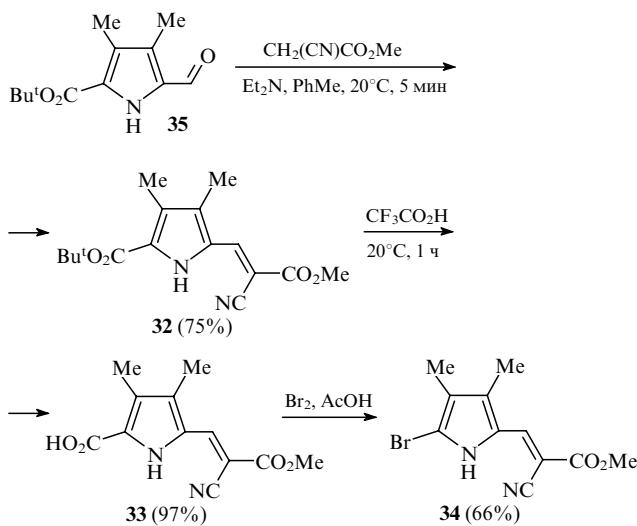
R = CONH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>Et.

Конденсацию альдегида **27** с этилцианоацетатом применяли для защиты альдегидной группы пиррола в синтезе ацетилен-кумуленового порфириноида **28**.<sup>38</sup> С использованием схемы 2 получены функциональноназамещенные винилпирролы **29–31** (схема 1). Так, образующийся на первой стадии 5-винилпиррол **29** был превращен последовательно в пирролкарбоновую кислоту **30** и далее в иодпиррол **31**, который при кипячении в метаноле с NaOH дает 5-иод-2-формил-3,4-диэтилпиррол. Последующее кросс-сочетание и циклизация приводят к порфириноиду **28**.<sup>38</sup>

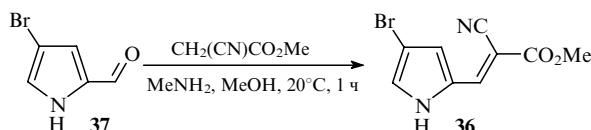
Функциональноназамещенные винилпирролы **32–34** получены из 2-*трем*-бутооксикарбонил-3,4-диметил-5-формилпиррола (**35**) при обработке его метилцианоацетатом. Гидролиз сложноэфирной группы в образовавшемся винилпирроле **32** под действием трифтруксусной кислоты приводит к винилпирролкарбоновой кислоте **33**, которую затем превращают в 5-бром-2-винилпиррол **34**.<sup>39</sup>

Схема 1



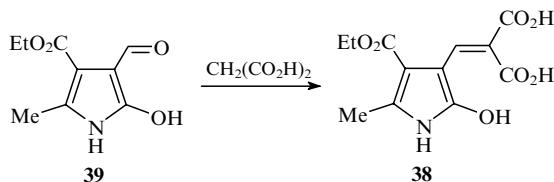


4-Бром-2-(2-циано-2-метоксикарбонилвинил)пиррол (**36**) получен конденсацией 4-бром-2-формилпиррола (**37**) с метилицианоацетатом.<sup>40</sup>

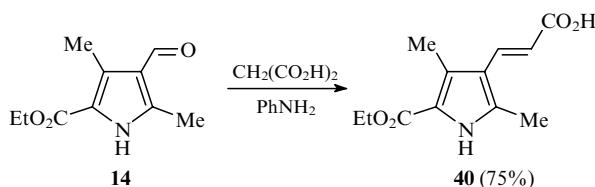


### в. Конденсация с малоновой кислотой и ее эфирами

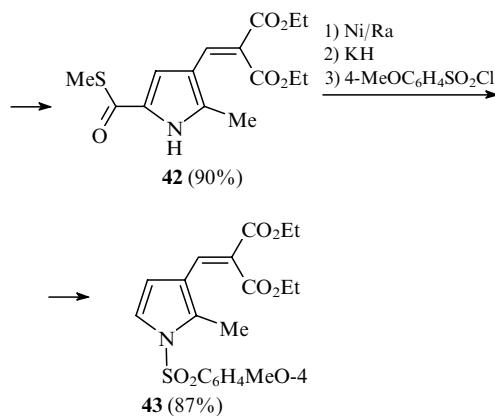
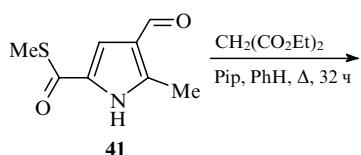
Функциональнонозамещенный 5-гидрокси-4-винилпиррол **38** синтезирован из 5-гидрокси-4-формилпиррола **39** и малоновой кислоты.<sup>41</sup>



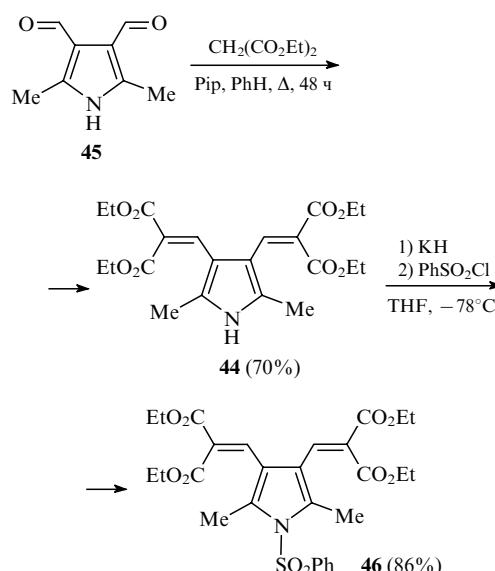
Для синтеза 4-винилпиррола **40** из 4-формилзамещенного пиррола **14** и малоновой кислоты использована<sup>35</sup> методика декарбоксилирующей конденсации в присутствии анилина.



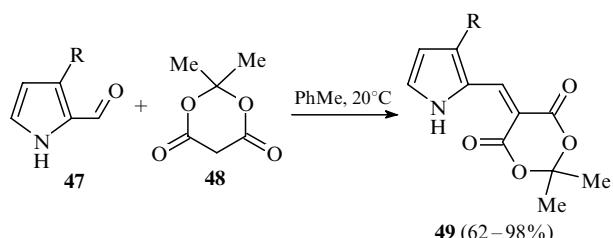
Реакция 4-формилзамещенного пиррола **41** с диэтилмалонатом приводит к 4-винилпирролу **42**, из которого восстановительным элиминированием метилтиокарбонильной группы действием никеля Ренея (ацетон, кипячение, 30 мин) и последовательной обработкой гидридом калия и метоксибензольсульфонилхлоридом (ТГФ, -78°C) получен пиррол **43**.<sup>42</sup>



Функциональнонозамещенный 3,4-дивинилпиррол **44** синтезирован конденсацией 3,4-диформилпиррола **45** с диэтилмалонатом. Обработка бензолсульфонилхлоридом калиевого производного, полученного в результате реакции соединения **44** с гидридом калия, дает *N*-замещенный дивинилпиррол **46**.<sup>42</sup>

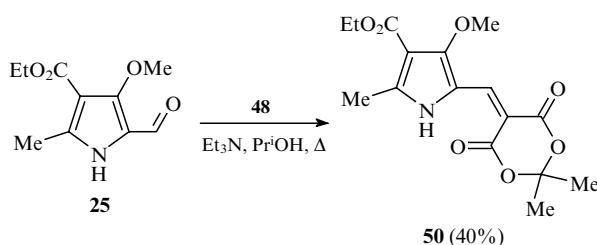


Классическая конденсация Кневенагеля 2-формилпирролов **47** с изопропилиденмалонатом (кислотой Мелдрума, **48**) (пиперидинийацетат в качестве катализатора) использована в синтезе 2-винилпирролов **49**.<sup>43</sup>

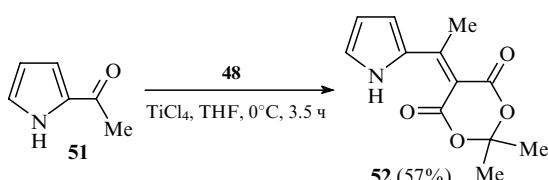


R = Me, MeO, CO<sub>2</sub>Me.

5-Формилзамещенный пиррол **25** реагирует с кислотой Мелдрума при кипячении в изопропиловом спирте в присутствии триэтиламина, образуя 5-винилпиррол **50**.<sup>37</sup>

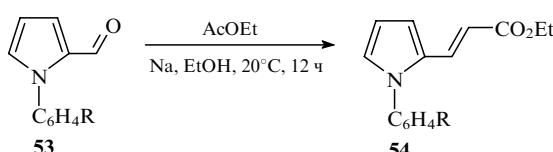


Конденсация 2-ацетилпиррола (**51**) с кислотой Мелдрума (**48**) в присутствии тетрахлорида титана приводит к 2-винилпирролу **52**.<sup>43</sup>



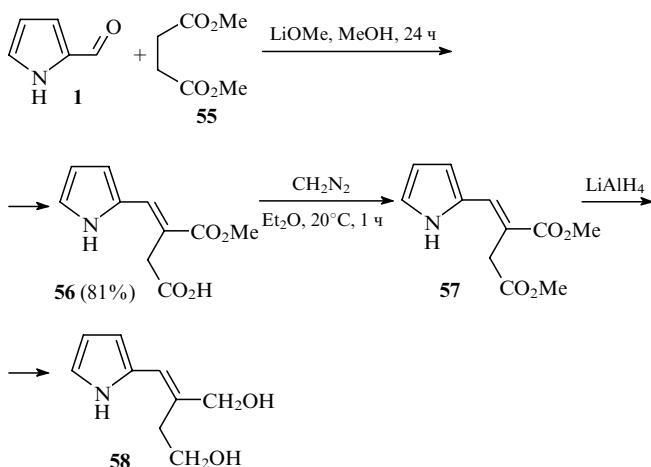
#### г. Конденсация с производными кислот, содержащими активную метиленовую группу

Из 2-формилпирролов **53** и этилацетата по реакции Кляйзена синтезированы 2-винилпирролы **54**.<sup>44</sup>

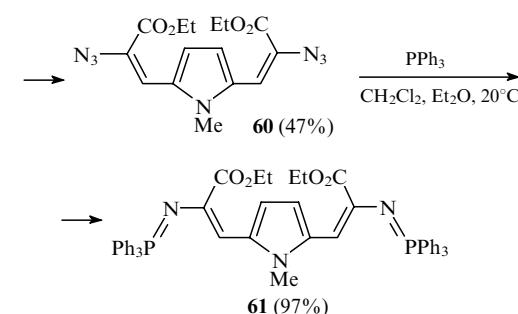
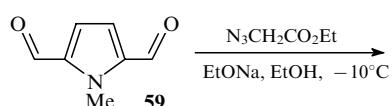


R = H, 4-MeO, 2-NO<sub>2</sub>, 4-Cl.

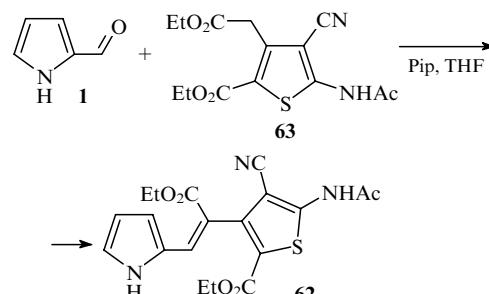
Конденсация 2-формилпиррола (**1**) с диметилсукцинатом **55** по Штоббе приводит к функционализированному 2-винилпирролу **56**, из которого получен дизифир **57** с количественным выходом. Восстановление последнего дает 1,4-диол **58**.<sup>45</sup>



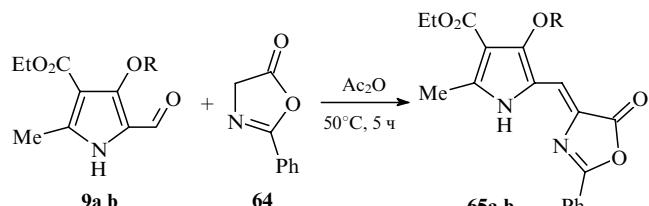
1-Метил-2,5-диформилпиррол (**59**) реагирует с этилазидоацетатом, образуя бис(азидовинил)пиррол **60**, обработка которого трифенилfosфином приводит к дивинилпирролу **61** с иминофосфорановыми функциями.<sup>46</sup>



Замещенный 2-винилпиррол **62** получен при кипячении 2-формилпиррола (**1**) с 5-ацетиламино-4-циано-2-этокси carbонил-3-этоксикарбонилметилтиофеном (**63**).<sup>47</sup>



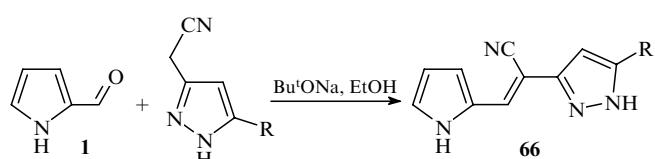
Нагревание в уксусном ангидриде формилпирролов **9a,b** с гиппуровой кислотой, которая в условиях реакции превращается в азлактон **64**, приводит к 4-ацетокси- или 4-тозилокси-5-пирролилметиленоксазолинам **65a,b**, содержащим фрагмент винилпиррола.<sup>48</sup>



R = Ac (**a**), Ts (**b**).

#### д. Конденсация с цианометилгетаренами и алкенами (тетарил- и алкенилацетонитрилами)

2-Формилпиррол (**1**) конденсируется с нитрилами пирразолилкусусных кислот, образуя соответствующие 1,2-дигетарилицианоалканы **66**. Соотношение *Z*- и *E*-изомеров соединений **66** зависит от температуры и времени реакции.<sup>49, 50</sup>

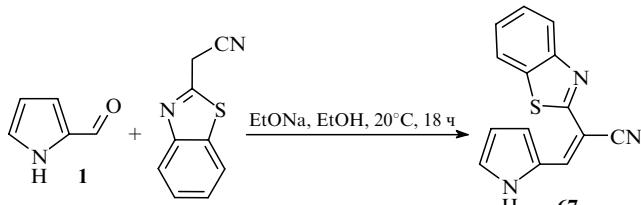


R = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

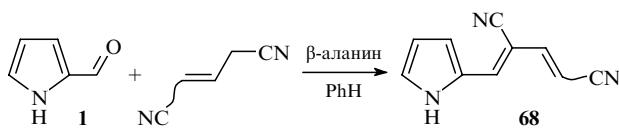
При 20°C в течение 4–5 ч селективно образуются *Z*-изомеры алканов **66** (выходы 88–95%). При 90–100°C (20–24 ч) основными продуктами реакции становятся термодинамически более стабильные *E*-изомеры (выходы 52–60%). Содержание *Z*-изомеров в этом случае не превышает 25–30%. Соотношение изомеров не меняется при увеличении продолжительности нагревания, что свидетельствует о

достижении равновесия. Попытки превратить *Z*-изомеры соединений **66** в *E*-изомеры кипячением в метаноле были безуспешными, однако при добавлении в реакционную смесь Bu<sup>4</sup>ONa изомеризация происходила на 100%.<sup>49</sup>

2-Формилпиррол (**1**) реагирует с 2-цианометилбензотиазолом, образуя 2-винилпиррол **67** с выходом 85%.<sup>30</sup>

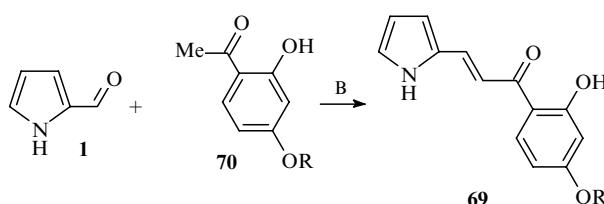


Конденсация 2-формилпиррола (**1**) с глутакононитрилом в присутствии  $\beta$ -аланина дает производное бутадиена **68**.<sup>51</sup>



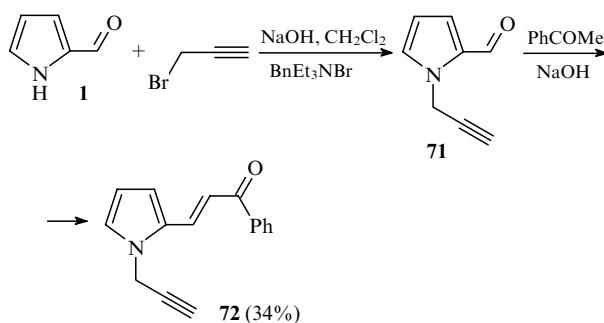
#### е. Конденсация с кетонами

2-Винилпирролы **69** синтезированы катализируемой основаниями конденсацией 2-формилпиррола (**1**) с ароматическими кетонами **70**.<sup>52</sup>

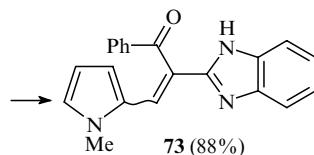
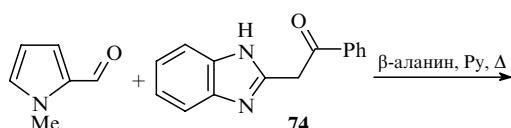


R = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH.

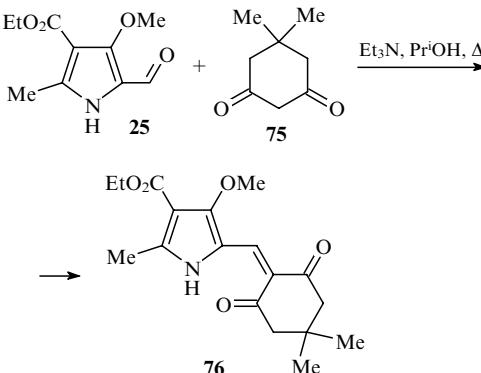
*N*-Пропаргил-2-формилпиррол (**71**), полученный из 2-формилпиррола (**1**) и пропаргилбромида в условиях межфазного катализа, реагирует с ацетофероном в присутствии NaOH с образованием бензоилванилпиррола **72**.<sup>53</sup>



2-[2-Бензоил-2-(бензоимидазол-2-ил)]-винилпиррол (**73**) получен конденсацией 1-метил-2-формилпиррола с кетоном **74** в присутствии  $\beta$ -аланина.<sup>54</sup>

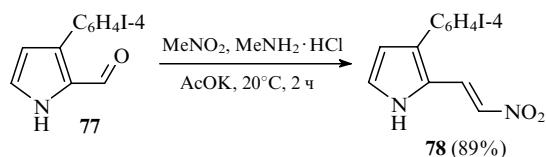


Из 5-формилпиррола (**25**) и димедона (**75**) синтезирован 5-винилпиррол **76**.<sup>37</sup>

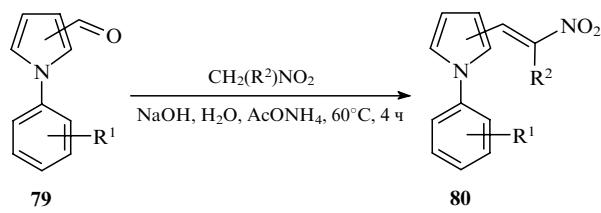


#### ж. Конденсация с нитроалканами

Реакция 3-(4-иодфенил)-2-формилпиррола (**77**) с нитрометаном в присутствии небольшого избытка гидрохлорида метиламина приводит к 2-(2-нитровинил)пирролу **78**.<sup>55</sup>

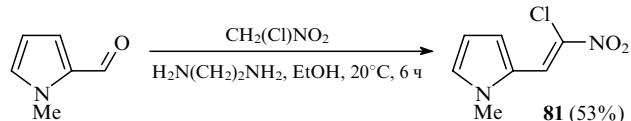


Взаимодействием *N*-арил-2(3)-формилпирролов **79** с нитроалканами получены *E*-изомеры соответствующих 2- и 3-(2-нитровинил)пирролов **80** с выходами 64–78%.<sup>44, 56</sup>



R<sup>1</sup> = H, 4-MeO, 2-NO<sub>2</sub>, 4-Cl; R<sup>2</sup> = H, Me, Et.

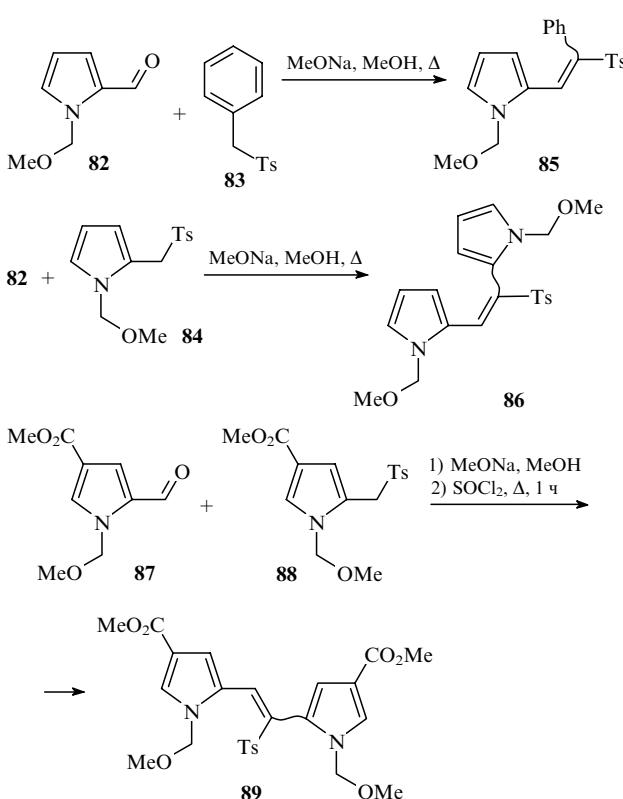
Конденсацией 1-метил-2-формилпиррола с нитрохлорметаном в присутствии каталитических количеств этилендиамина синтезирован 1-метил-2-(2-нитро-2-хлорвинил)пиррол (**81**).<sup>57</sup>



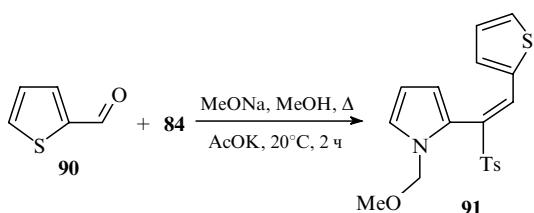
#### з. Конденсация с сульфонами

Конденсация *N*-метоксиметил-2-формилпиррола (**82**) с сульфонами **83** или **84** в присутствии 50 экв. метилата натрия приводит к 1,2-диарил-1-сульфонилэтенам **85** и **86** с выходами 76 и 78% соответственно.<sup>58</sup> В этих же условиях альдегид **87** конденсируется с сульфоном **88**, давая смесь диэфира **89** с продуктом его гидролиза водой, образующейся в ходе реак-

ции. Соединение **89** выделено с выходом 89% после обработки полученной смеси тионилхлоридом.

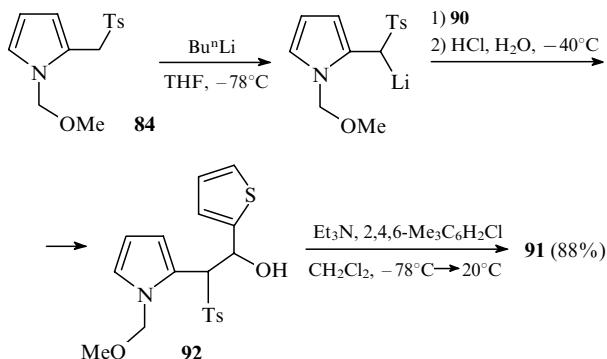


При проведении реакции сульфона **84** с тиофен-2-карбальдегидом (**90**) в аналогичных условиях тиенилзамещенный винилпиррол **91** получен с невысоким выходом.



Вероятно, это объясняется протеканием побочной реакции Канниццаро, к которой тиофенкарбальдегид более склонен, чем альдегиды пиррольного ряда.

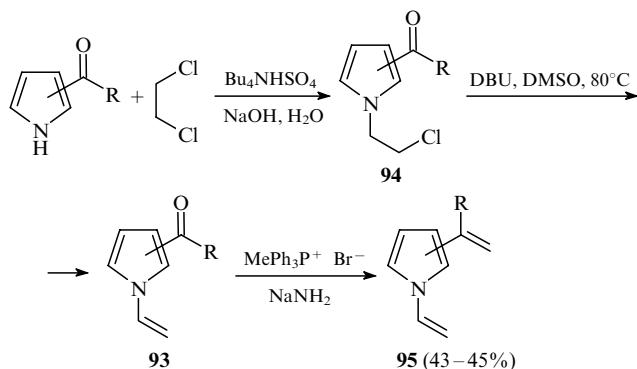
Если проводить конденсацию тиофен-2-карбальдегида (**90**) с литиевым производным сульфона **84**, то после гидролиза 10%-ной HCl получается смесь диастереомеров спирта **92**. Ее превращают в алкен **91** путем обработки мезитилхлоридом.<sup>58</sup>



## 2. Реакция Виттига

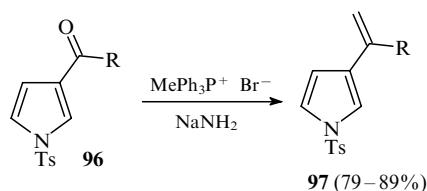
Взаимодействие формил- и ацетилпирролов с алкилиденфосфоранами, образующимися при дегидрогалогенировании четвертичных солей фосфония под действием основания (реакция Виттига), является одним из наиболее широко распространенных методов синтеза *C*-винилпирролов.<sup>59–78</sup>

Карбонильные производные 1-винилпирролов **93**, полученные дегидрогалогенированием 1-(2-хлорэтил)пирролов **94** под действием 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундека-7-ена (DBU) в DMSO при 80°C, метилируются при обработке метилтрифенилфосфонийбромидом в присутствии амида натрия (соотношение **93**:CH<sub>2</sub>=PPh<sub>3</sub> = 1 : 2), давая винилпирролы **95**. При увеличении количества фосфониевой соли и амида натрия, а также продолжительности реакции можно провести дегидрогалогенирование и метилирование хлорэтильных производных **94** в одну стадию.<sup>59</sup>



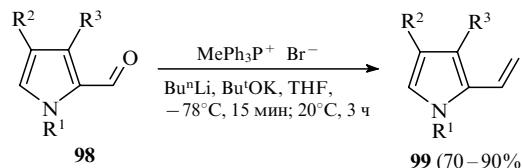
R = H, Me.

Аналогичной реакцией 3-ацил-1-тозилпирролов **96** с метилтрифенилфосфонийбромидом получены 3-винил-1-тозилпирролы **97**.<sup>60</sup>



R = Me, Pr<sup>i</sup>, Ph.

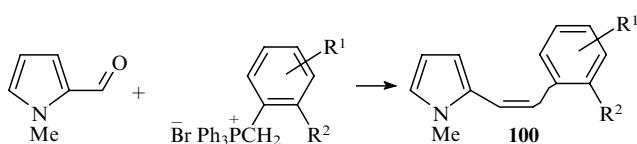
Таким же способом из 2-формилпирролов **98** и метилтрифенилфосфонийбромида получены замещенные 2-винилпирролы **99**.<sup>61,62</sup>



R<sup>1</sup> = Me, Ts, CO<sub>2</sub>Bu<sup>t</sup> (Boc); R<sup>2</sup> = H, Me, NO<sub>2</sub>;

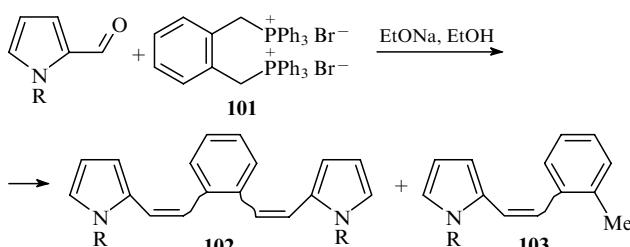
R<sup>3</sup> = H, Me, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN.

*E*- и *Z*-*N*-Метилстирилпирролы **100** получены реакцией 1-метил-2-формилпиррола и замещенных бензилтрифенилфосфонийбромидов.<sup>63</sup> В некоторых случаях изомеры были разделены колоночной хроматографией. Авторы наблюдали фотохимическую изомеризацию полученных первоначально *Z*-изомеров в *E*-изомеры.<sup>63</sup>



$R^1 = 4\text{-Br}, 3\text{-CN}, 4\text{-NO}_2, 4\text{-Cl}; R^2 = \text{H, Cl}.$

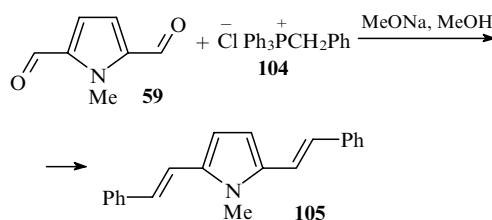
При использовании дифосфониевой соли **101** реакция Виттига проходит с двумя молекулами 2-формилпирролов и приводит к 2,2'-(1,2-фенилендивинил)дипирролам **102** (смесь стереоизомеров) с выходами 32% ( $R = \text{H}$ ) и 40% ( $R = \text{Me}$ ).<sup>64</sup>



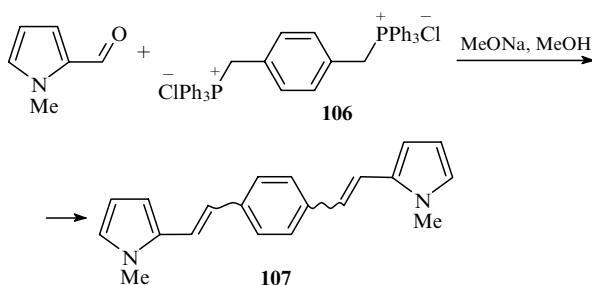
$R = \text{H, Me}.$

В качестве побочных продуктов образуются 2-стирилпирролы **103**. Это, по-видимому, связано с пространственными затруднениями, создаваемыми *o*-заместителями в дифосфониевой соли **101**, которые препятствуют ее взаимодействию со второй молекулой альдегида.<sup>64</sup>

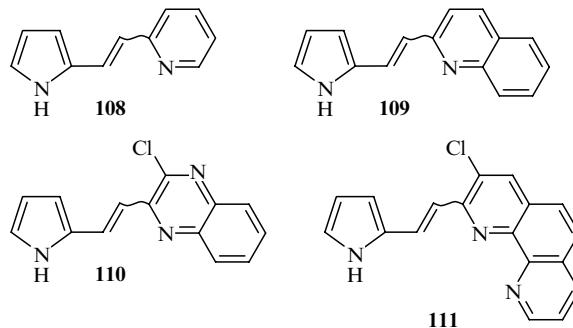
Реакция диальдегида **59** с фосфониевой солью **104** проходит по обеим альдегидным группам и приводит к 2,5-дистирилпирролу **105**.<sup>65</sup>



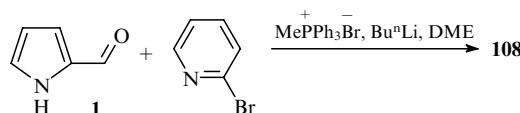
В аналогичных условиях *n*-ксилиленбис(трифенилфосфоний)хлорид **106** реагирует с 1-метил-2-формилпирролом, селективно образуя 1,1-диметил-2,2'-(1,4-фенилендивинил)дипиррол **107** с выходом 50%.<sup>65</sup> Получившаяся первоначально смесь *E,E*-, *E,Z*-, *Z,Z*-изомеров соединения **107** при кипячении в толуоле в присутствии катализитических количеств иода изомеризуется в чистый *E,E*-изомер.



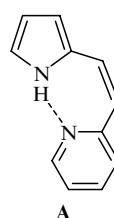
Серия работ Араи с соавт.<sup>66–70</sup> посвящена исследованию изомеризации 2-(2-гетарилвинил)пирролов **108–111** с пиридиновым,<sup>66,67</sup> хинолиновым,<sup>66</sup> хинокалиновым<sup>68</sup> или фенантролиновым заместителями.<sup>69</sup>



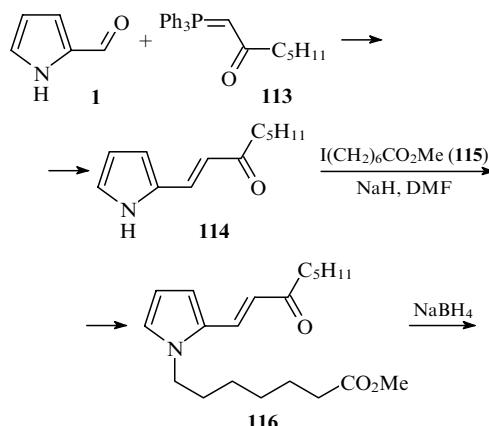
Соединения **108–111** получали реакцией 2-формилпиррола (**1**) с илидами, образующимися из соответствующих галогенсодержащих гетероциклов и метилентрифенилфосфорана. Например, из 2-формилпиррола (**1**), 2-бромпиридина и метилтрифенилфосфонийбромида синтезирован пиридинзамещенный 2-винилипиррол **108**.<sup>66</sup>

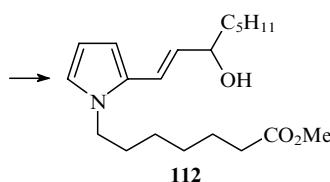


Получающиеся первоначально *E*-изомеры соединений **108–111** при УФ-облучении ( $\lambda = 366$  нм) в метаноле, бензole или ацетонитриле при 20°C в атмосфере азота переходят в *Z*-форму, по-видимому, за счет образования внутримолекулярной водородной связи между протоном NH-группы пиррола и атомом азота гетероцикла. Например, в случае 2-[2-(2-пиридинил)]винилипиррола **108** образуется структура **A**. Обратный переход *Z*-изомеров в *E*-изомеры происходит в присутствии  $\text{NiCl}_2$  (см.<sup>69</sup>).

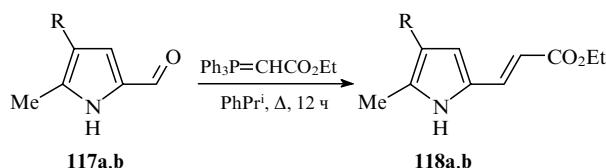


Пиррольный аналог простагландинов **112** синтезирован из 2-формилпиррола (**1**) и фосфорана **113** с последующим алкилированием пиррольного фрагмента соединения **114** метиловым эфирем 7-иодгептановой кислоты (**115**) и восстановлением карбонильной группы в продукте реакции **116** боргидридом натрия.<sup>71</sup>



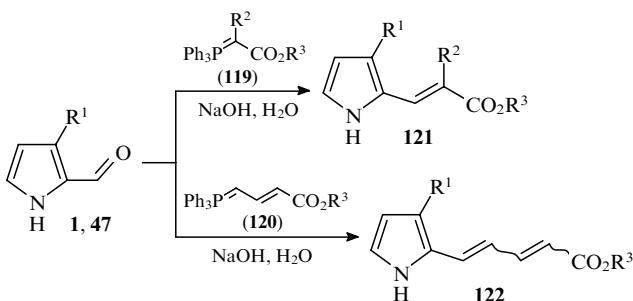


Взаимодействие 5-метил-2-формил- (**117a**) и 3-ацетил-2-метил-5-формилпирролов (**117b**) с этоксикарбонилметилен-фосфораном приводит к 2-винилипирролам **118a,b** (выходы 93% и 73% соответственно).<sup>72</sup>



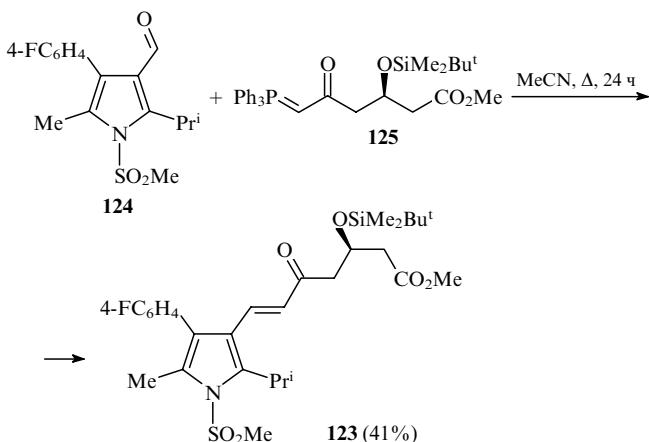
$$R = H(\mathbf{a}), Ac(\mathbf{b}).$$

Реакцией 2-формилпирролов **1** и **47** с фосфоранами **119** и **120** синтезированы 2-винилпирролы **121** и **122** (смесь *E,E*-, *E,Z*- и *Z,Z*-изомеров).<sup>73</sup>

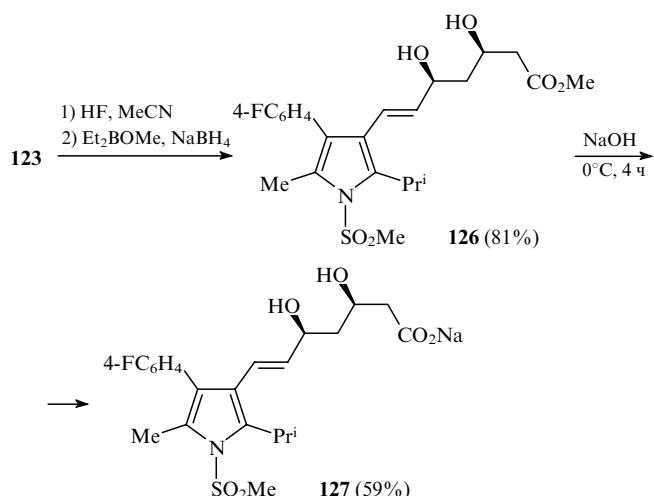


$R^1 = H$  (**1**), Me (**47**);  $R^2 = H$ , Me, MeO,  $CO_2Me$ , CN;  $R^3 = Me$ , Et.

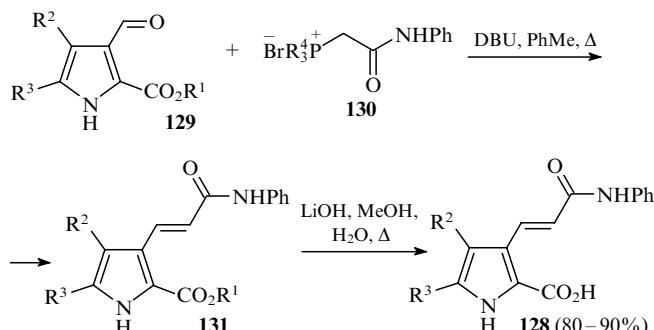
Оптически активный 3-винилпиррол **123** получен при кипчении нестабильного 3-формилпиррола **124** с хиальным реагентом Виттига **125** в ацетонитриле.<sup>74</sup>



Проведя ряд превращений винилпиррола **123**, включающих снятие сильной защиты, стереоселективное восстановление карбонильной группы и гидролиз метилового эфира **126**, авторы работы<sup>75</sup> получили натриевую соль функционально замещенного 3-винилпиррола **127** — потенциального ингибитора HMG-CoA-редуктазы.<sup>75</sup>

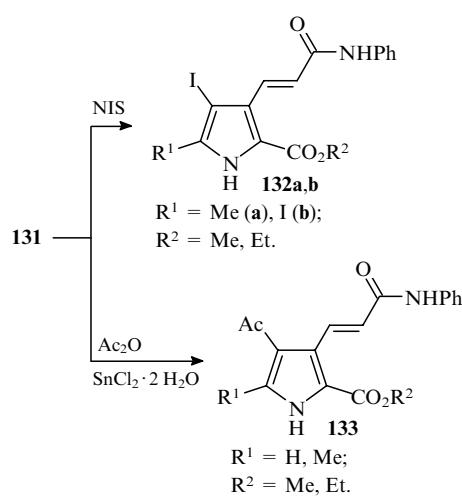


Большой набор  $E$ -3-[2-(*N*-фенилкарбамоил)винил]пиррол-2-карбоновых кислот **128**, имеющих разнообразные заместители в положениях 4 или 5 пиррольного кольца, синтезирован олефинированием соответствующих 3-формилпирролов **129** фосфоранами, полученными из трифенил- или три-*тремт*-бутил-(*N*-фенилкарбамоил)метилfosфоний-бромидов **130** с последующим гидролизом сложноэфирной группы в образующихся соединениях **131**.<sup>76, 77</sup>

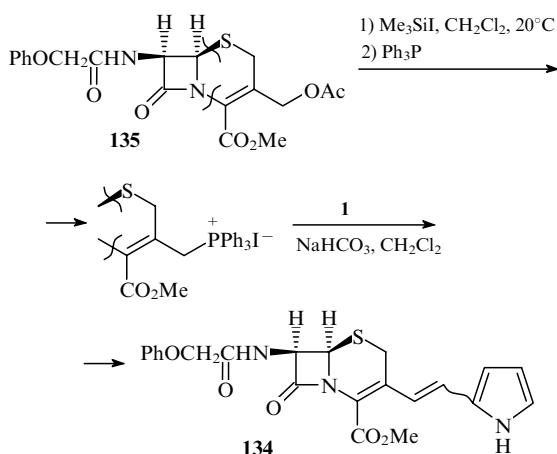


$R^1 = Me, Et; R^2 = H, Me, Et, Pr^i, OEt, OBn, Br, Cl;$   
 $R^3 = H, Me, Et, Pr^i, Ph, 2,4-Cl_2C_6H_3, Br; R^4 = Bu^t, Ph$

3-[2-(*N*-Фенилкарбамоил)винил-4-иод-5-метил- (**132a**) и -4,5-диiodпирролы (**132b**) получены иодированием пирролов **131** ( $R^2 = H$ ,  $R^3 = H$ , Me) одним или двумя эквивалентами *N*-иодсукциниимида (NIS). Винилпирролы **133** синтезированы ацилированием пирролов **131** ( $R^2 = H$ ) по Фриделю – Крафтсу<sup>76</sup>



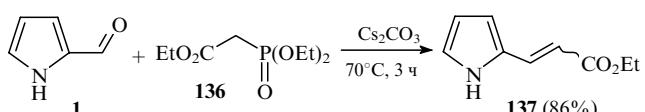
Активный антибиотик — 3-[2-(2-пирролил)винил]цефалоспорин **134** — получен в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 1 : 3 с общим выходом 30% из 7-аминоцефалоспорановой кислоты **135**. Схема синтеза включает превращение ацетоксиметильной группы в иодметильную, образование фосфониевой соли в результате реакции 3-иодметильного производного с трифенилfosфином и ее взаимодействие с 2-формилпирролом (**1**).<sup>78</sup>



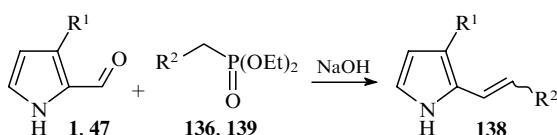
### 3. Реакция Хорнера

Продолжают активно развиваться методы синтеза *C*-винилпирролов из ацилпирролов и диалкилфосфонатов в присутствии оснований (реакция Хорнера или Виттига–Хорнера).<sup>73, 79–87</sup>

В качестве основания при олефинировании 2-формилпиррола (**1**) фосфонатом **136** использован  $\text{Cs}_2\text{CO}_3 \cdot 3 \text{ H}_2\text{O}$  (1.5-кратный избыток). Реакция осуществляется в диоксане в двухфазной системе и приводит к 2-[2-(этоксикарбонил)винил]пирролу **137**.<sup>79</sup>



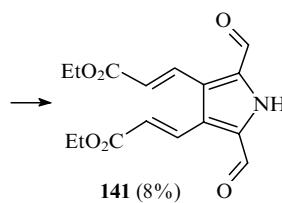
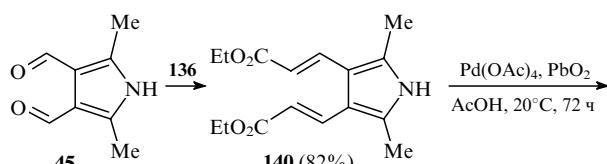
Функциональнозамещенные 2-винилпирролы **138** (*E*- и *Z*-изомеры) получены из 2-формилпирролов **1** и **47** и фосфонатов **136**, **139**.<sup>73</sup>



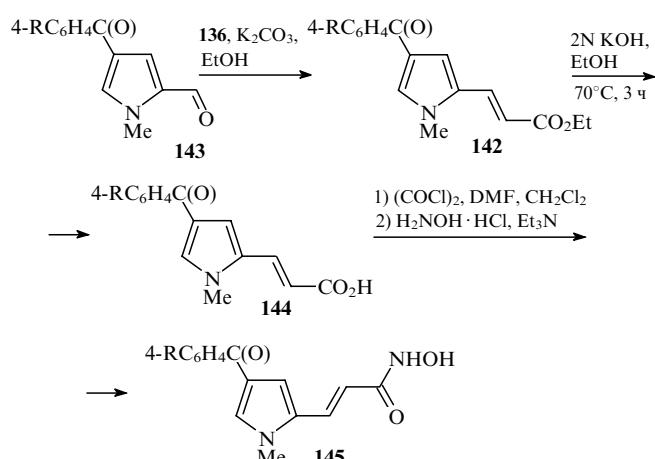
$R^1 = H$  (**1**), Me, MeO,  $\text{CO}_2\text{Me}$ , CN (**47**);

$R^2 = \text{CO}_2\text{Et}$  (**136**),  $\text{CO}_2\text{Me}$  (**139**).

Реакцией Хорнера из 2,5-диметил-3,4-дiformилпиррола **45** и фосфоната **136** синтезирован бис(этоксикарбонилвинил)пиррол **140**. Окисление в нем метильных групп приводит к 2,5-диформил-3,4-бис(2-этоксикарбонилвинил)пирролу (**141**).<sup>80</sup>

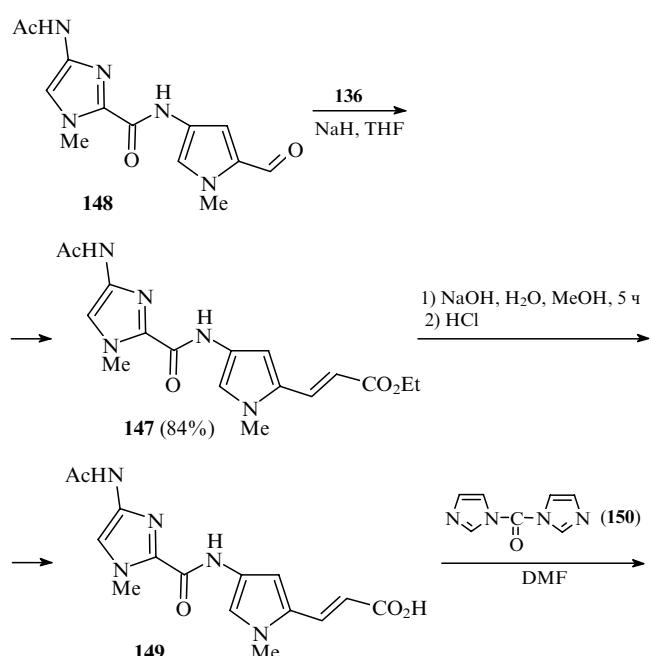


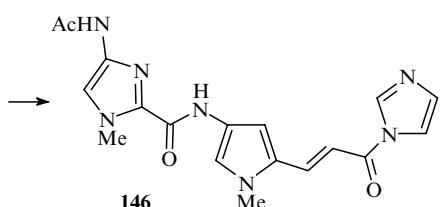
Этил-*E*-3-[1-метил-4-(4-*R*-бензоил)пиррол-2-ил]акрилаты **142** получены реакцией 1-метил-4-(4-*R*-бензоил)-2-формилпирролов **143** с фосфонатом **136**. Щелочной гидролиз эфиров **142** в этаноле приводит к соответствующим кислотам **144**, которые превращают в [2-(*N*-гидроксиамидо)винил]пирролы **145**.<sup>81</sup>



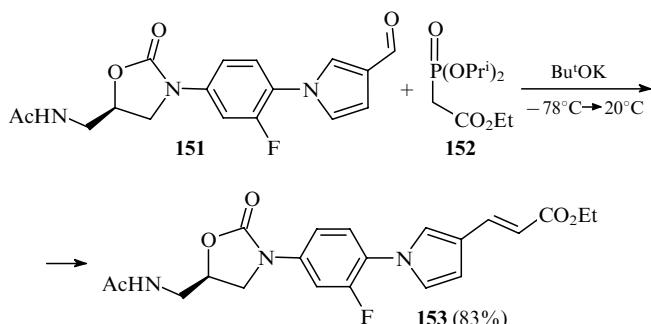
$R = H, \text{NO}_2, \text{Cl}, F, \text{MeO}, \text{NM}_2, \text{имидазол-1-ил}$ .

Ключевым интермедиатом в синтезе предшественника ДНК-диалкилирующего агента — активированного амида **146** — является замещенный 2-винилпиррол **147**, который был получен из 2-формилпиррола **148** и фосфоната **136**. Последующий гидролиз соединения **147** дает после подкисления HCl кислоту **149** (выход 67%), которая после обработки 1,1'-карбонилдиimidазолом (**150**) в ДМФА превращается в целевой 2-винилпиррол **146**.<sup>82</sup>

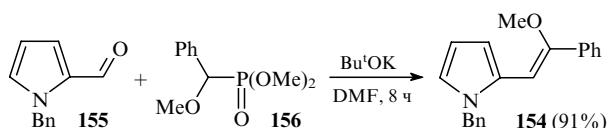




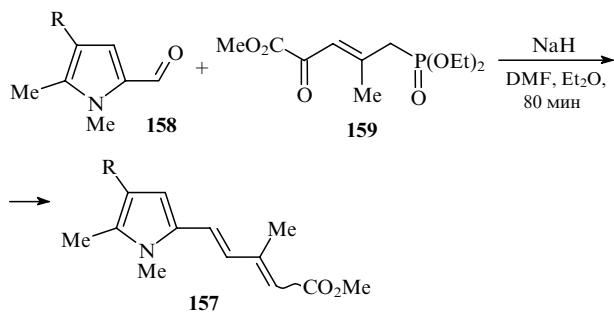
*N*-Замещенный-3-формилпиррол **151** реагирует с фосфонатом **152** в присутствии  $\text{Bu}^t\text{OK}$ , образуя 3-этоксикарбонил-винилпиррол **153**.<sup>83</sup>



В схеме синтеза бензоаннелированного аналога антибиотика CC-1065 на первой стадии использована реакция Хорнера. *N*-Бензил-2-(2-метокси-2-фенилвинил)пиррол (**E-154**) синтезирован из 1-бензил-2-формилпиррола **155** и фосфоната **156** в сухом ДМФА при порционном добавлении  $\text{Bu}^t\text{OK}$  в течение 8 ч.<sup>84</sup>

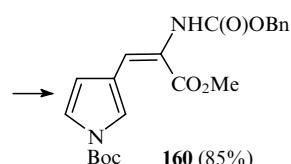
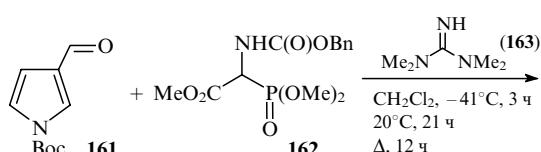


2-Бутадиенилпирролы **157**, используемые в синтезе ретиноидов, получены в виде смеси *E,E*- и *E,Z*-изомеров в соотношении 7:3 реакцией 1,5-диметил-2-формилпирролов **158** с фосфонатом **159**.<sup>85</sup>

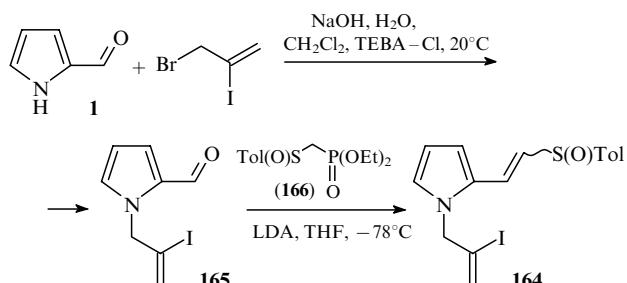


R = Ac (77%),  $\text{CO}_2\text{Et}$  (82%).

Функционально замещенный 3-винилпиррол **160** синтезирован по реакции Хорнера–Эммонса из 3-формилпиррола **161** и trimетилового эфира *N*-(бензилоксикарбонил)фосфоноглицина (**162**) в присутствии тетраметилгуанидина **163**.<sup>86</sup>



В результате двухстадийного синтеза получена смесь *E*- и *Z*-изомеров (в соотношении 67:33) 2-(4-толилсульфинил)-винилпиррола **164** с общим выходом 82%.<sup>87</sup> Сначала проводили *N*-аллилирование 2-формилпиррола (**1**) 3-бром-2-иодпропеном, а затем олефинирование альдегида **165** фосфонатом **166**.

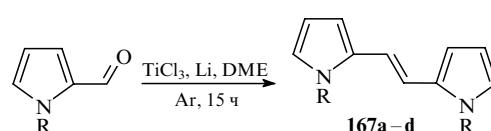


TEBA-Cl — хлоридベンゼルトリエチламмония; LDA —  $\text{Pr}_2^i\text{NLi}$ ; Tol — 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

#### 4. Димеризация ацилпирролов

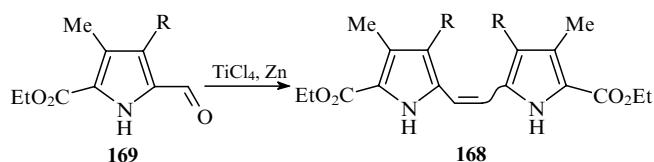
1,1- и 1,2-Дипирролилэтины — интермедиаты в синтезе мезо-замещенных порфириноидов — часто получают восстановительной димеризацией 2-формилпирролов. В качестве катализаторов, как правило, используют соединения титана.<sup>88–95</sup>

Так, дипирролилэтины **167a–d** получают кипячением в аргоне N-замещенных 2-формилпирролов с  $\text{TiCl}_3$  в сухом диметоксистане в присутствии металлического лития.<sup>88</sup> Выход продуктов реакции зависит от природы заместителя. 2-Формил- и 1-метил-2-формилпирролы реагируют неселективно, давая сложную смесь веществ. В то же время при димеризации 1-этоксикарбонил- и 1-ацетил-2-формилпирролов образуются дипирролилэтины **167c,d** с выходами 30 и 50% соответственно.<sup>88</sup>



R = H (**a**), Me (**b**), COMe (**c**),  $\text{CO}_2\text{Et}$  (**d**).

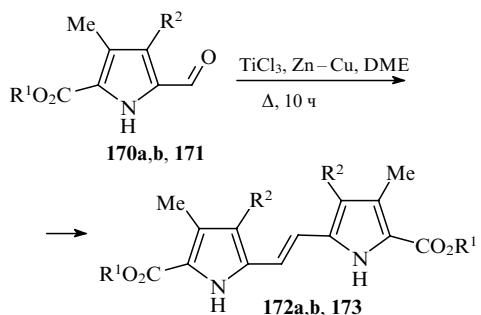
1,2-Ди(пиррол-2-ил)этины **168** (*E*- и *Z*-изомеры) синтезированы из пирролов **169** в присутствии  $\text{TiCl}_4$  и  $\text{Zn}$ .<sup>89,90</sup>



R = Et, COMe,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ .

При кипячении 2-формилпирролов **170a–c** с комплексом  $\text{TiCl}_3 \cdot (\text{DME})_{1.5}$  в диметоксистане в присутствии системы  $\text{Zn} - \text{Cu}$  (15 экв.) образуются *E*-изомеры 1,2-ди(пиррол-2-ил)этинов **171a–c**.<sup>91,92</sup> Более низкие выходы пирролов **171b,c** обусловлены, вероятно, лабильностью метилоксикарбонил-

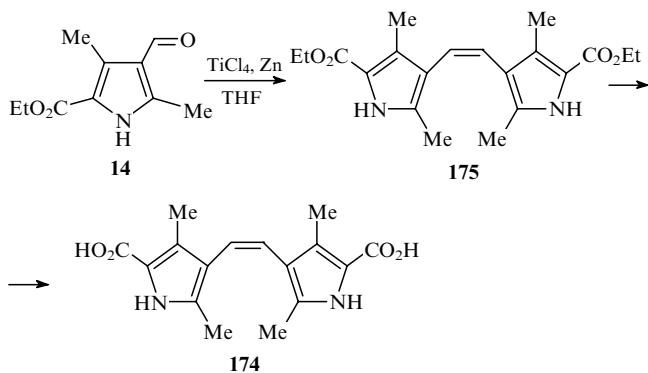
этильной и *трет*-бутоксикарбонильной сложноэфириных групп в присутствии титанового реагента.



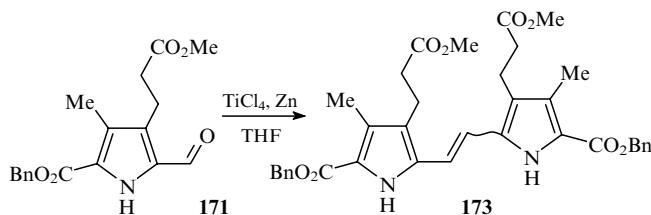
Соединение	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	Выход, %
<b>172a</b>	Bn	Me	81
<b>172b</b>	Bu <sup>t</sup>	Et	22
<b>173</b>	Bn	$(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Me}$	46

Попытка кросс-сочетания пирролов **170a** и **173** с образованием смешанного 1,2-ди(пиррол-2-ил)этена была безуспешна: основным продуктом реакции был пиррол **172a** (20%).<sup>91</sup>

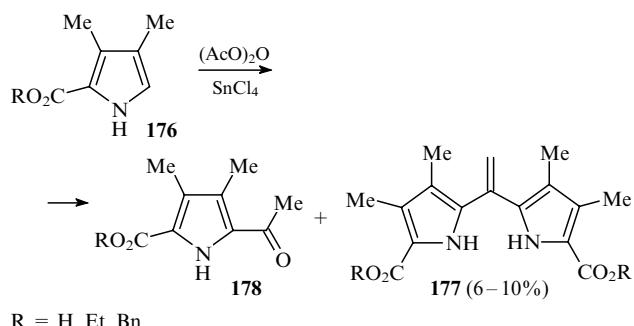
Обработка этил-3,5-диметил-4-формилпиррол-2-карбоксилата **14** системой  $\text{TiCl}_4-\text{Zn}$  в THF приводит к сложной смеси продуктов реакции, из которой с выходом 10% выделена кислота **174**, образовавшаяся в результате димеризации 3-формилпиррола **14** и последующего гидролиза сложноэфириных групп в димере **175**.<sup>93</sup>



Однако 5-формилпиррол **171** в тех же условиях дает продукт восстановительной димеризации **173** (*E*:*Z* = 1:4) с выходом 86%. Гидролиз сложноэфириных групп в этом случае не происходит.<sup>93</sup>

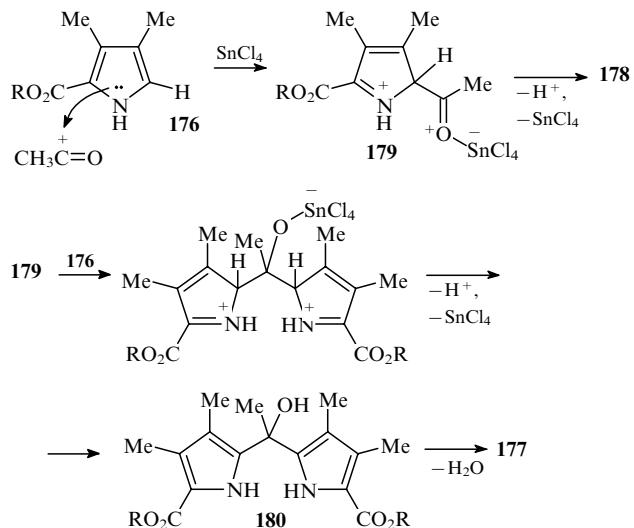


При ацилировании по Фриделю–Крафтсу уксусным ангидридом в присутствии хлорида олова 3,4-диметилпиррол-5-карбоксилатов **176**, незамещенных в положении 2, в качестве побочных продуктов образуются симметричные 1,1-ди(пиррол-5-ил)этены **177**, поскольку в условиях реакции происходит конденсация кетонов **178** с исходными пирролами **176**.<sup>91,94</sup>

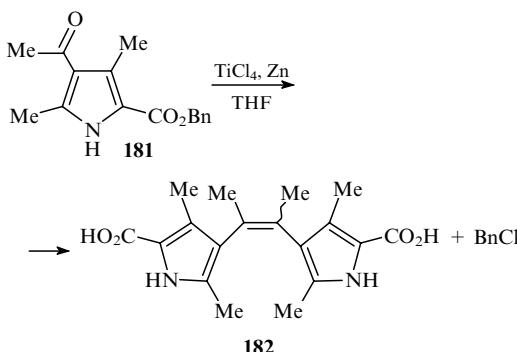


$\text{R} = \text{H}, \text{Et}, \text{Bn}$ .

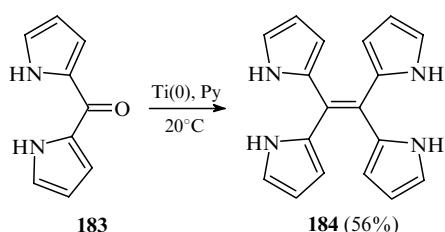
Предполагаемый<sup>91</sup> механизм реакции включает электрофильную атаку ацилиевого иона на пиррол **176**, которая приводит к катионоидному интермедиату **179**. Последний теряет протон в  $\alpha$ -положении, давая 2-ацитилпиррол **178**. Катион **179** может также атаковать вторую молекулу пиррола **176**, образуя промежуточный гидроксидипирролилэтан **180**, дегидратация которого и дает 1,1-ди(пиррол-2-ил)этен **177**.<sup>91</sup>



Кетон **181** реагирует с системой  $\text{TiCl}_4-\text{Zn}$ , давая 2,3-ди-пирролилбут-2-ен **182** с низким выходом. В качестве побочного продукта образуется бензилхлорид, а не бензиловый спирт. По мнению авторов работы<sup>93</sup> это свидетельствует о том, что гидролиз сложноэфириных групп происходит не во время обработки.

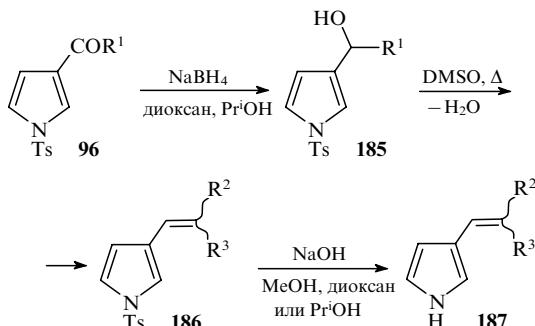


К этому же типу реакций можно отнести восстановительную димеризацию ди(пиррол-2-ил)кетона **183** в присутствии  $\text{Ti}(0)$  с образованием 1,1,2,2-тетра(пиррол-2-ил)этена **184**.<sup>95</sup>



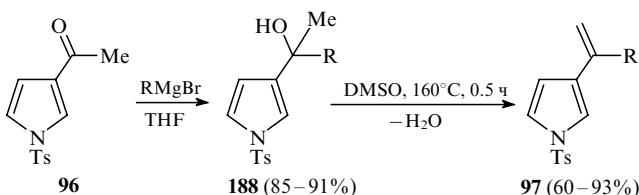
## 5. Другие реакции с участием ацилпирролов

Дегидратация 3-(1-гидроксиалкил)-1-тозилпирролов **185**, синтезированных восстановлением 3-ацилпирролов **96** боргидридом натрия, приводит к 3-винилипирролам **186**.<sup>96</sup> Детози-лированием последних действием NaOH получены 3-винилипирролы **187** с выходами 66–87%.<sup>60, 96</sup>



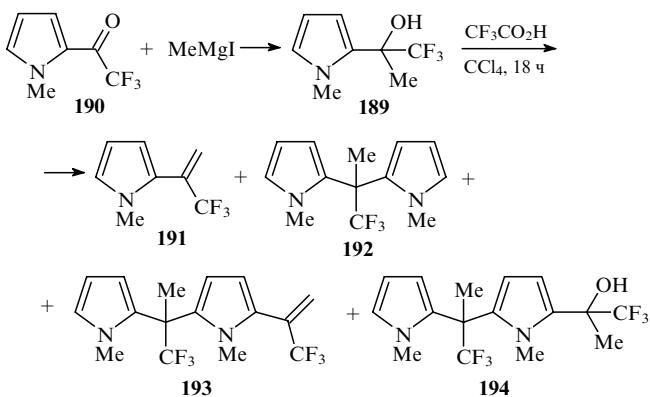
$R^1 = Me$ ,  $R^2 = R^3 = H$ ;  $R^1 = Et$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = Me$ ;  
 $R^1 = Bn$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = Ph$ ;  $R^1 = Pr^i$ ,  $R^2 = R^3 = Me$ .

Взаимодействие 3-ацетил-1-тозилпиррола (**96**) с реактивами Гриньара в ТГФ приводит к 3-(1-гидроксиэтил)-1-тозилпирролам **188**, которые при нагревании в ДМСО теряют воду, превращаясь в 3-(1-R-винил)пирролы **97**.<sup>60</sup>

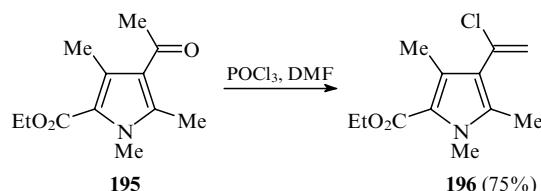


R = Me, Pr<sup>i</sup>, Ph.

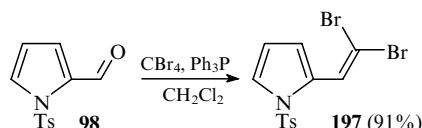
При взаимодействии спирта **189**, синтезированного из 1-метил-2-трифторацетилпиррола **190** и магнийионидом, с трифтормагнийионидом, с трифтормагнийионидом, с трифтормагнийионидом, получена смесь продуктов, из которой при хроматографировании были выделены пирролы **191–194** в соотношении 4:7:8:74:97.



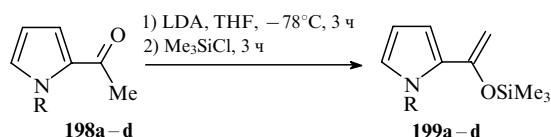
Реакцией 4-ацетил-1,3,5-триметил-2-этоксикарбонилпиррола (**195**) с  $\text{POCl}_3$  получен 3-(1-хлорвинил)пиррол **196**.<sup>98</sup>



Реакция *N*-тозил-2-формилпиррола (**98**) с тетрабромметаном в присутствии трифенилfosфина дает 2-(2,2-дibromvinil)пиррол **197**.<sup>61</sup>

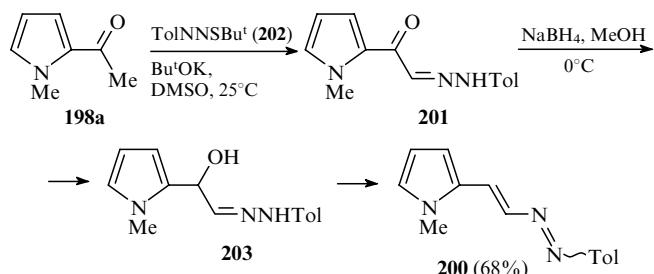


Обработкой 2-ацетилпирролов **198a** с литийдизопропилямидом, а затем триметилхлорсиланом синтезированы 2-[1-(триметилсилилокси)винил]пирролы **199a–c**.<sup>99</sup> 2-Ацетил-1-этоксикарбонилпиррол **198d** при силировании в ацетонитриле при 20°C в присутствии триэтиламина и катализитических количеств ZnCl<sub>2</sub> давал соединение **199d**.<sup>99</sup>



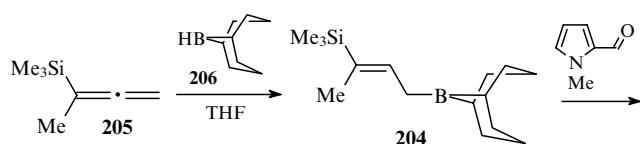
R = Me (**a**, 85%), Me<sub>3</sub>Si (**b**), SO<sub>2</sub>Ph (**c**, 85%), CO<sub>2</sub>Et (**d**, 93%).

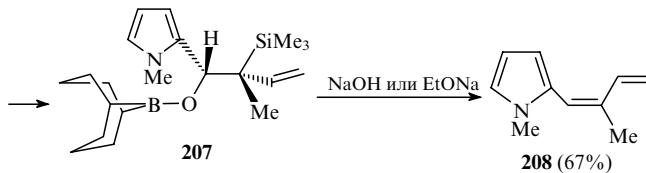
1-(1-Метилпиррол-2-ил)-2-(*n*-толилазо)алкен **200** (преимущественно *E*-изомер) был получен из 1-метил-2-ацетилпиррола **198a** в три стадии.



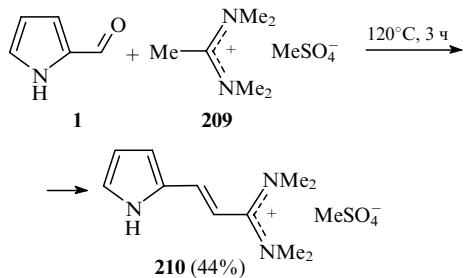
На первой стадии получали гидразон дикетона **201** путем взаимодействия енольной формы 1-метил-2-ацетилипиррола (**198a**) с *trans*-бутил(*n*-толилазо)сульфидом **202**. Затем проводили селективное восстановление карбонильной группы соединения **201** натрийборгидридом. Гидразоноспирт **203** дегидратировали в диазадиен **200** либо в двухфазной системе (разбавленная серная кислота – дизтиловый эфир) при 25°C, либо в смеси уксусный ангидрид – пиридин при 50°C.<sup>100</sup>

Конденсация  $\gamma$ -(тритиленсилил)кротилборана **204**, полученного из триметилисиликапелена **205** и 9-борабицикло[3.3.1]-нонана (**206**), с 1-метил-2-формилпирролом дает интермедиат **207**, из которого в результате обработки основанием (для того чтобы инициировать реакцию олефинирования по Петерсону) практически селективно образуется *Z*-изомер 1-(пиррол-2-ил)изопрена **208**.<sup>101</sup>

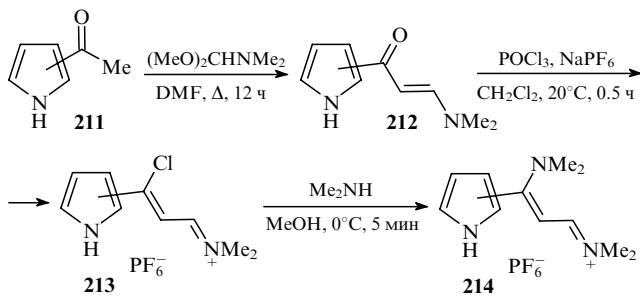




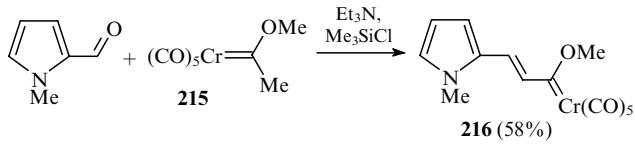
2-Формилпиррол (**1**) гладко реагирует с метилсульфатом *N,N,N',N'*-тетраметилацетамидиния **209**, образуя метилсульфат *N,N,N',N'*-тетраметил-3-(2-пирролил)акриламидиния **210**.<sup>102</sup>



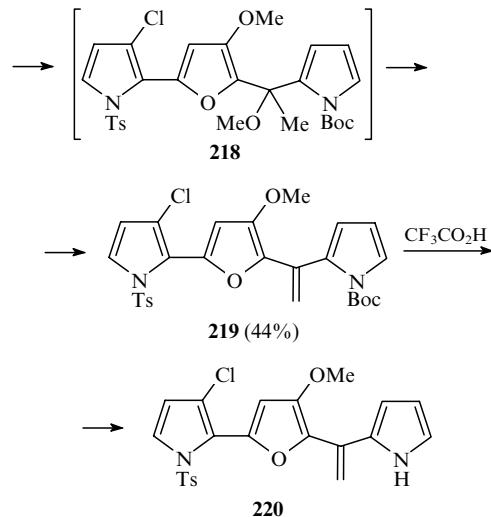
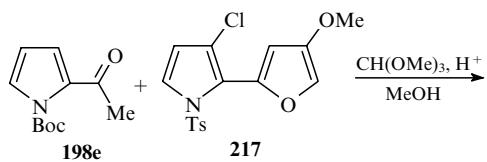
Аминометилирование 2- и 3-ацилпирролов **211** диметилацеталем диметилформамида приводит к 2- и 3-аминовинилкетонам **212** (выходы 92 и 93% соответственно). Из них реакцией с  $\text{POCl}_3$  в присутствии гексафторфосфата натрия синтезированы (1-хлорвинил)пирролы **213** (выходы 75 и 78% соответственно), которые далее при обработке диметиламином превращены в (аминовинил)пирролы **214** (выходы 64 и 69% соответственно).<sup>103</sup>



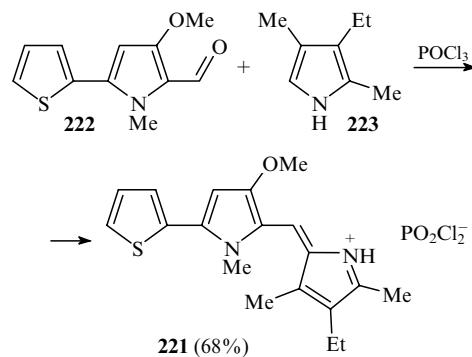
Карбеновый комплекс хрома **215** конденсируется с 1-метил-2-формилпирролом, давая продукт **216**.<sup>104</sup>



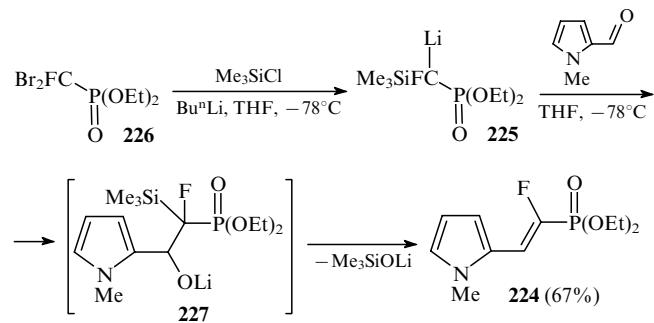
Зашщищенный 2-ацетилпиррол **198e** реагирует с фурилпирролом **217** в присутствии метилортотормиата и каталитических количеств хлорсульфоновой кислоты. Первоначально образуется неустойчивое соединение **218**, которое превращается в 2-винилпиррол **219**, а после снятия *tert*-бутилоксикарбонильной защиты — в 2-винилпиррол **220**.<sup>105</sup>



Аналог природного антибиотика продигиозина — 2-випирилпиррол **221** — синтезирован конденсацией формилпиррола **222** с 2,4-диметил-3-этилпирролом (**223**) в присутствии  $\text{POCl}_3$  (см.<sup>106</sup>).



2-(2-Диэтоксифосфорил-2-фторвинил)-1-метилпиррол (**224**, смесь *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 76 : 24) получен конденсацией 1-метил-2-формилпиррола с  $\alpha$ -литио- $\alpha$ -фтор- $\alpha$ -(триметилсилил)метилфосфонатом (**225**), синтезированным из диэтил(дибромфторометил)fosfonata (**226**).<sup>107</sup>

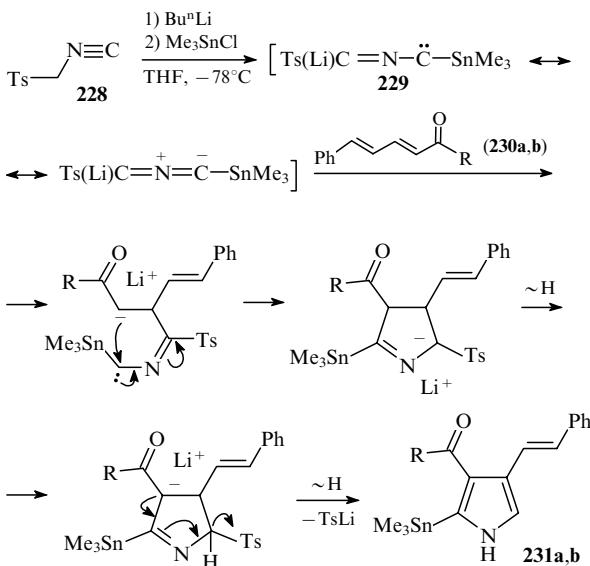


Реакция протекает мгновенно, несмотря на присутствие  $(\text{EtO})_2\text{PO}$ -группы, стабилизирующей карбанион. Промежуточный пиррол после гидролиза алкоголята **227** выделить не удалось. В первоначально образовавшемся интермедиате **227** происходит  $\beta$ -элиминирование триметилсилоксигруппы, т.е. в этих условиях протекает исключительно олефинирование по Петерсону, а не реакция Виттига – Хорнера.<sup>107</sup>

### III. Синтез C-винилпирролов из функционально замещенных алифатических соединений

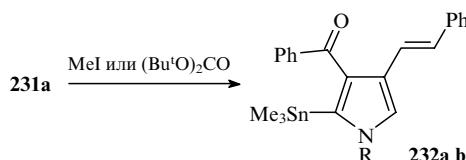
#### 1. Синтез из тозилметилизоцианида и активированных алkenов

В последнее десятилетие активно развивается метод получения производных 4-винилпирролов, незамещенных в положениях 1 и 5, основанный на катализируемом основаниями присоединении тозилметилизоцианида к активированным алкенам.<sup>22, 61, 108–115</sup> Реакция изоцианида **228** с  $\text{Bu}^n\text{Li}$  и затем с избытком  $\text{Me}_3\text{SnCl}$  приводит к производному **229**, которое взаимодействует с диенонами **230a,b**, давая 3-ацетил- (**231a**) или 3-бензоил-2-( trimетилстанил)-4-*E*-стирилпирролы (**231b**).<sup>108</sup> Неожиданным является образование 2-, а не 5-станилпирролов — аддуктов  $\text{TsCl}(\text{SnMe}_3)\text{N}\equiv\text{C}$  и диенонов. По-видимому, в данном случае реагирующей частицей является станилированное производное изоцианида **229**. Авторы работы<sup>108</sup> не исключают также миграцию  $\text{Me}_3\text{Sn}$ -группы из положения 5 в положение 2 пиррольного цикла.



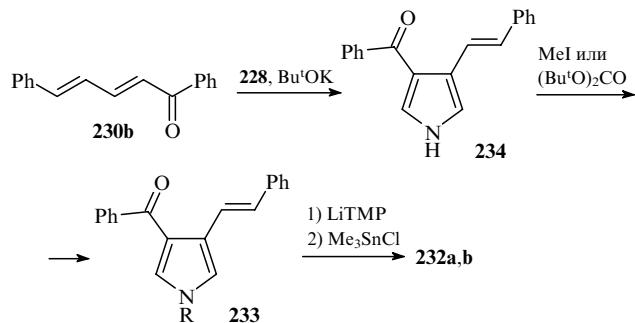
R = Me (a), Ph (b).

N-Замещенные 2-( trimетилстанил)пирролы **232a,b**, содержащие в положении 4 стирильную группу, получены метилированием пиррола **231b** в условиях межфазного катализа, либо ацилированием ди-*tert*-бутилкарбонатом.<sup>108</sup>



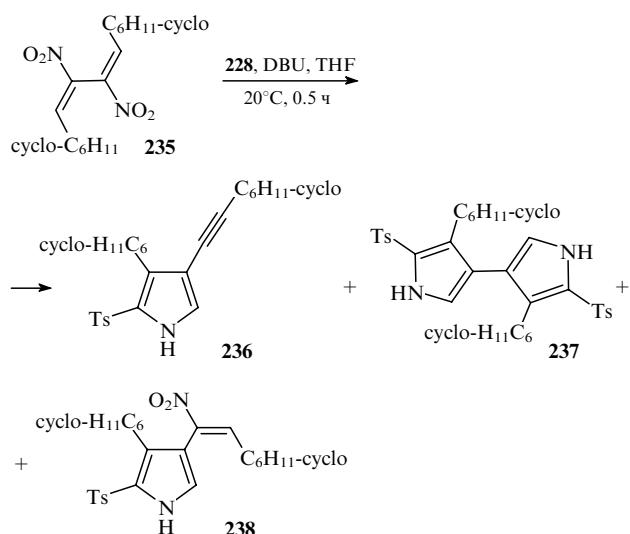
R = Me (232a), Boc (232b).

Соединения **232a,b** получены также путем введения trimetilstанильной группы в пирролы **233**, которые синтезированы в результате реакции тозилметилизоцианида **228** с диеноном **230b** в присутствии  $\text{Bu}^n\text{OK}$  и последующего алкилирования или ацилирования интермедиата **234**.<sup>108</sup>

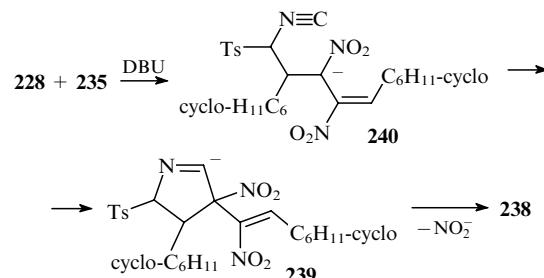


R = Me, Boc; LiTMP — литий-2,2,6,6-тетраметилпиперидил.

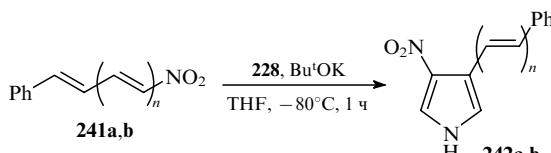
Реакция изоцианида **228** с эквимольным количеством 1,4-дициклогексил-2,3-динитробута-1,3-диена (**235**) в ТГФ в присутствии диазабициклоундекена дает смесь этинилпиррола **236** (58%), 4,4'-бициррола **237** (9%) и нитровинилпиррола **238** (12%).<sup>109</sup>



Предшественником пиррола **238** является интермедиат **239**, получившийся в результате присоединения тозилметилизоцианид-аниона к одной нитровинильной группе динитробутадиеновой системы и внутримолекулярной циклизации образовавшегося аниона **240**.<sup>109</sup>

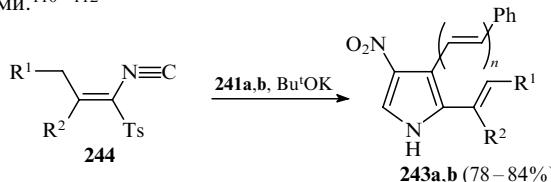


Сопряженный нитродиен **241a** и нитротриен **241b** реагируют с изоцианидом **228** в присутствии избытка  $\text{Bu}^n\text{OK}$  в ТГФ с образованием 4-стирил- (**242a**) и 4-(4-фенилбути-1,3-диси- nil)-3-нитропирролов (**242b**).<sup>110</sup>



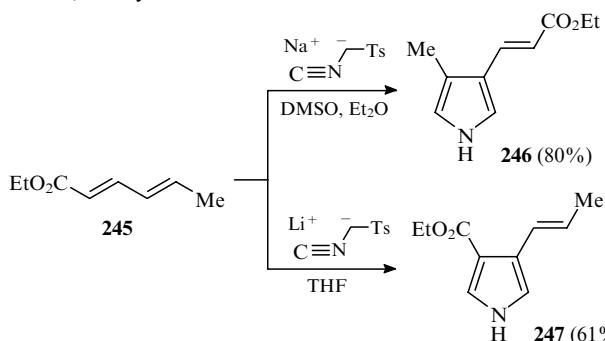
*n* = 1 (**a**, 73%), 2 (**b**, 75%).

2,3-Диалкил-4-нитропирролы **243** получают аналогичной реакцией нитродиена **241a** или нитротриена **241b** с 1-изоциано-1-тозил-2,2-дизамещенными алкенами **244** — продуктами конденсации тозилметилизоцианида **228** с кетонами.<sup>110–112</sup>

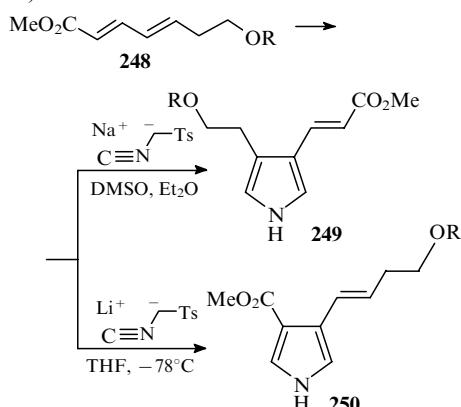


*n* = 1 (**a**), 2 (**b**); R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = Me, Ph; R<sup>1</sup>–R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>.

При использовании в этом синтезе в качестве акцептора Михаэля этилгекса-2,4-диеноата **245** образуются изомерные пирролы **246** и **247**. Направление реакции зависит от ее условий: комбинация более полярного растворителя и более диссоциированной ионной пары способствует присоединению аниона, полученного из изоцианида **228**, к наиболее положительно заряженному δ-положению эфира **245**. Так, натриевое производное изоцианида **228** в смеси DMSO–Et<sub>2</sub>O реагирует с эфиrom **245**, образуя пиррол **246**, тогда как литиевое производное изоцианида **228** в тетрагидрофуране дает 1,2-аддукт **247**.<sup>113</sup>



Конденсация эфира **248** с натриевым производным изоцианида **228** в системе DMSO–Et<sub>2</sub>O приводит к смеси региоизомеров **249** и **250** (соотношение 7:1) с выходом 55%. Использование литиевого производного в ТГФ при -78°C дает только пиррол **250** с примесью исходного изоцианида **228**. Соединение **250** было выделено в виде *N*-бензильного производного после обработки бромистымベンзилом (NaH, DMF).<sup>113</sup>



R = Bu<sup>t</sup>Me<sub>2</sub>Si.

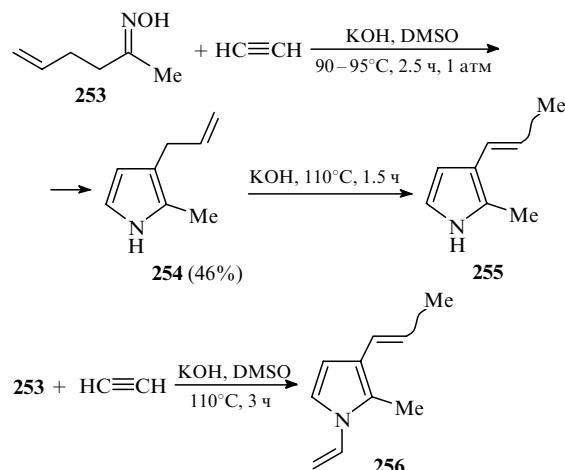
Реакция нитрила **251** с изоцианидом **228** в присутствии гидрида натрия в системе DMSO–Et<sub>2</sub>O приводит к смеси *E*- и *Z*-3-(2-циановинил)пирролов **252**.<sup>61</sup>



## 2. Синтез из оксимов непредельных кетонов и ацетиlena

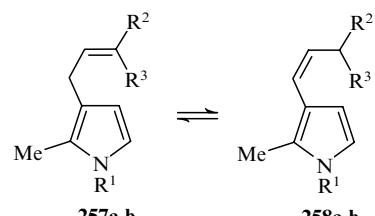
Перспективным методом синтеза *C*-винилпирролов является гетероциклизация оксимов непредельных кетонов с ацетиленом в суперосновной системе KOH–DMSO (реакция Трофимова).<sup>114,115</sup> При использовании этого метода осуществляется двустадийный переход от доступных кетонов к пирролам и их 1-винильным производным (при избытке ацетиlena).

Так, из оксима гекс-5-ен-2-она **253** и ацетиlena получен 2-метил-3-(проп-2-енил)пиррол (**254**).<sup>114</sup> При его нагревании в атмосфере азота с прокаленным KOH происходит прототропная изомеризация, которая приводит к равновесной смеси *E*- и *Z*-изомеров (в соотношении 7:3) 2-метил-3-(проп-1-енил)пиррола (**255**) с общим выходом 93%.



При избытке ацетиlena образуется только 1-винил-2-метил-3-(проп-1-енил)пиррол (**256**) (выход 80%, смесь *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 7:3).<sup>115</sup> Таким образом, для этих соединений термодинамически более выгодны проп-1-енильные заместители, вероятно, за счет сопряжения двойной связи с пиррольным кольцом.

При изомеризации 3-аллилпирролов **257a,b** в системе KOH–DMSO (120°C, 1 ч, мольное соотношение KOH : пиррол **257** = 1 : 1) или Bu<sup>t</sup>OK – DMSO (60–65°C, 1 ч) образуется равновесная смесь пирролов **257a,b** и *E*- и *Z*-3-(проп-1-енил)пирролов **258a,b**.<sup>115</sup>

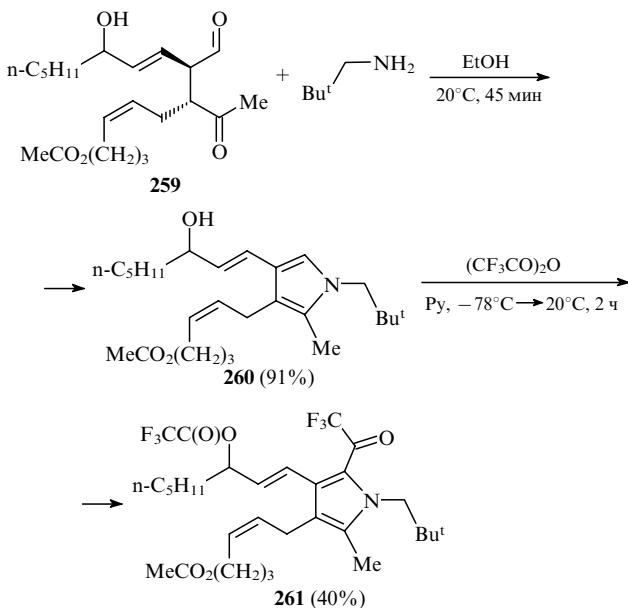


R<sup>1</sup> = H, CH=CH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me (**a**), R<sup>2</sup>–R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (**b**).

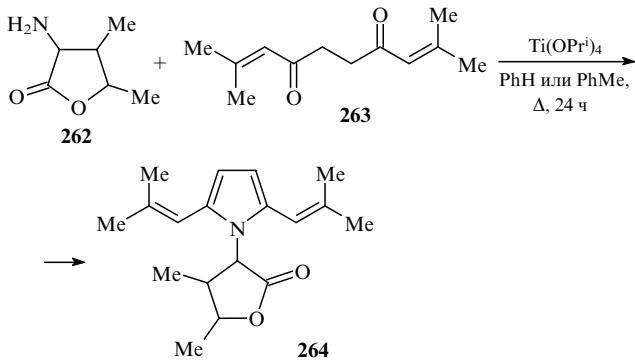
Аллильные заместители в 1-винилпирролах **257a,b** изомеризуются в соответствующие проп-1-енильные на 75–100%. В соответствующих 1*H*-пирролах степень превращения не более 30%. Большая глубина изомеризации в 1-винилпирролах обусловлена сопряжением между 3-(алк-1-енильным) и 1-ванильным фрагментами, передающимся через двойные связи и атом азота пиррольного цикла.<sup>115</sup>

### 3. Синтез из 1,4-дикарбонильных соединений

Превращение 1,4-дикарбонильных соединений в пирролы под действием аммиака или аминов (синтез Пааля–Кнорра) — один из наиболее общих методов получения пирролов. В некоторых случаях этот метод пригоден и для синтеза *C*-ванилпирролов. Использование в этой реакции непредельных  $\gamma$ -кетоальдегидов, таких как аналог левугландин **259**, в качестве дикарбонильной компоненты и неопентиламина в качестве амино-компоненты приводит к пирролу **260**.<sup>116</sup> Конденсацию проводят в сухом дегазированном этаноле при 20°C. Однако пиррол **260** неустойчив: даже в атмосфере аргона он полностью разлагается в течение суток. Стабильный функциональнозамещенный  $\beta$ -*C*-ванилпиррол **261** получен из пиррола **260** действием ангидрида трифтормукусной кислоты в атмосфере аргона.<sup>116</sup>



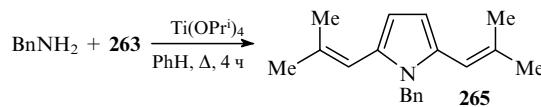
Кипячением аминолактона **262** с 2,9-диметилдека-2,8-диен-4,7-дионом (**263**) в бензоле или толуоле в течение 24 ч в присутствии изопропоксида титана получен 2,5-диизобутилпиррол **264** с выходом 53%.<sup>117,118</sup>



Следует отметить, что  $TiCl_4$  — широко используемый катализатор синтеза Пааля–Кнорра — в данной реакции

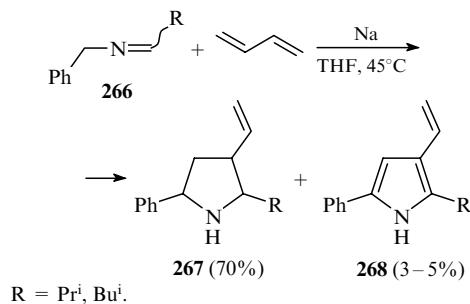
неэффективен: пиррол **264** образуется в следовых количествах.

В аналогичных условиях из дикетона **263** и бензиламина получен 1-бензил-2,5-диизобутилпиррол (**265**) с выходом 63%.<sup>118</sup>



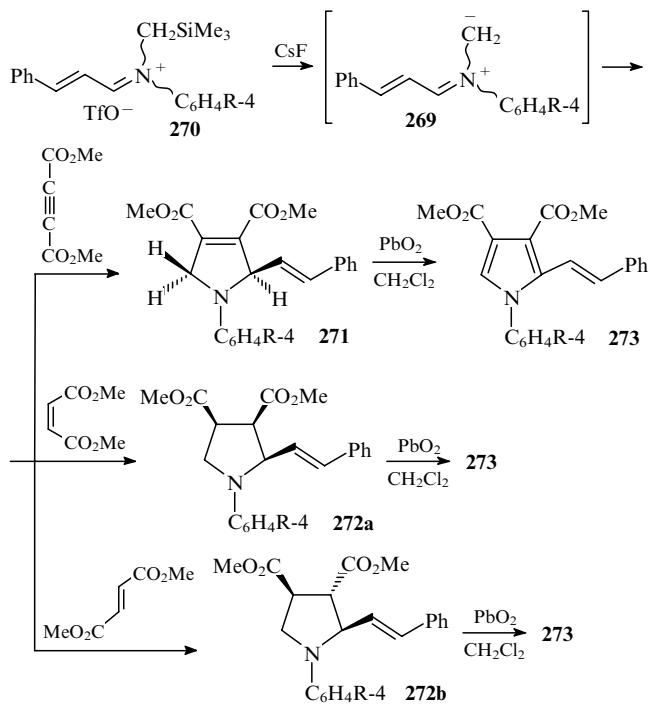
### 4. Синтез из иминов и бутадиена

Конденсация алкилиденбензиламинов **266** с бутадиеном в присутствии каталитических количеств металлического натрия протекает как [3+2]-цикlopрисоединение, сопровождающееся имин-иминной изомеризацией и приводит к сложной смеси продуктов: в основном образуются алкил(ванил)-фенилпирролидины **267** и (в небольшом количестве) пирролы **268**.<sup>119–121</sup>



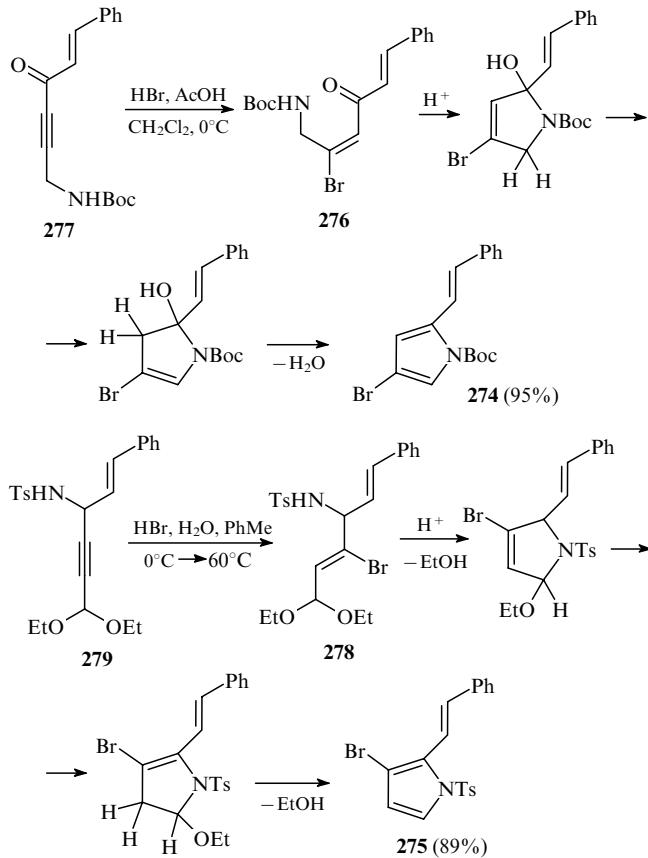
Пирролы **268** могут быть получены также катализитическим дегидрированием пирролидинов **267** в присутствии Pd/C (250°C, 5 ч, выход 52%).<sup>119</sup>

Илид **269**, образующийся при десилилировании смеси *E,Z*- и *E,E*-изомеров соли **270**, реагирует с различными диполярофилами, такими как диметиловый эфир ацетилен-дикарбоновой кислоты, диметилмалеат или *l*-фумарат, образуя дигидропирролы **271** или стереоизомерные производные пирролидина (**272a,b**).<sup>122</sup> Окисление дигидропирролов **271** и пирролидинов **272a,b** приводит к 2-стирилпирролам **273**.<sup>122</sup>



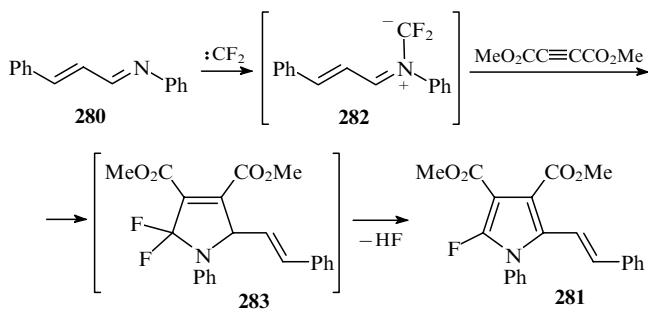
## 5. Синтез из винилацетиленовых амидов

Защищенные по атому азота  $\alpha$ -стирил- $\beta$ -бромпирролы **274** и **275** синтезированы циклизацией диеновых амидокетонов **276** (получены из винилацетиленовых амидокетонов **277**) или аминоацеталей **278** (получены из винилацетиленовых аминоацеталей **279**) в присутствии HBr.<sup>123</sup>



## 6. Синтезы с участием карбенов

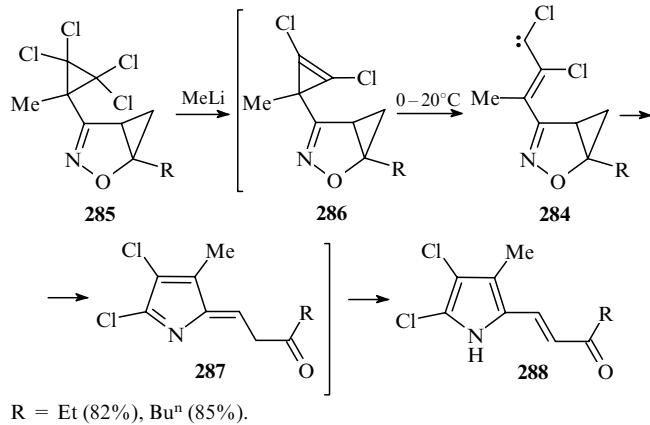
Имин **280** реагирует с дифторкарбеном в присутствии диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты, давая 2-(*E*-стирил)-5-фторпиррол **281**.<sup>124</sup>



Дифторкарбен, по-видимому, атакует неподеленную электронную пару атома азота, образуя азометинилид **282**, который как 1,3-диполь присоединяется к эфиру ацетилендикарбоновой кислоты с образованием дигидропиррола **283**. Его последующее дегидрофтормирование приводит к пирролу **281**.<sup>124</sup>

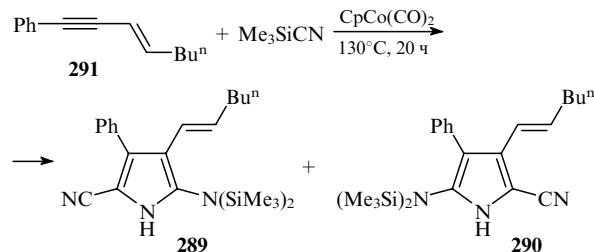
Винилкарбены **284** получены из 1-(1-метил-2,2,3,3-тетрахлорциклоопан)изоксазолинов **285** в результате обра-

ботки метиллитием и последующей изомеризации образовавшихся 1,2-дихлорциклоопенов **286**. Атака карбенового центра на изоксазолиновый заместитель сопровождается перегруппировкой и приводит к метилен-2*H*-пирролам **287**, которые ароматизируются в условиях реакции, давая 2-(2-ацилвинил)пирролы **288**.<sup>125</sup>

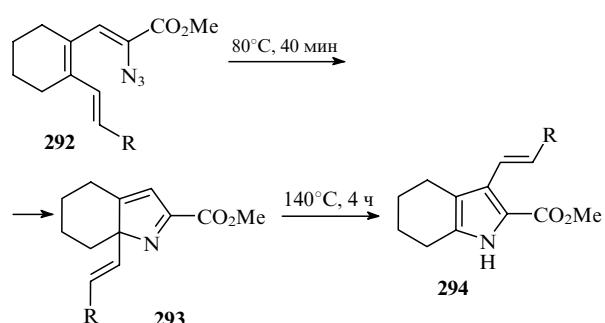


## 7. Другие методы синтеза

Смесь изомерных пиррол-2-карбонитрилов **289**, **290** (соотношение 1:4), содержащих в  $\beta$ -положении гекс-1-енильный заместитель, получена с общим выходом 53% из 1-фенилокт-3-ен-1-ина (**291**) и trimethylsilylцианида в присутствии циклопентадиенильного комплекса кобальта.<sup>126</sup>

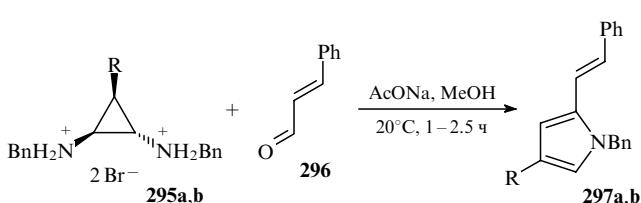


Термолиз  $\beta$ -циклогексенил- $\alpha$ -азидаакрилатов **292** в растворе ксиола, циклогексана или ДМФА проходит количественно и приводит к замещенным тетрагидробензо-2*H*-пирролам **293**, устойчивым до 130°C.<sup>127</sup> При кипячении в ксиоле они медленно перегруппировываются, вероятно, в результате двойного 1,5-сдвига винильной группы, в 3-винил-4,5,6,7-тетрагидро-2-метоксикарбонилиндолы **294**.<sup>127</sup>



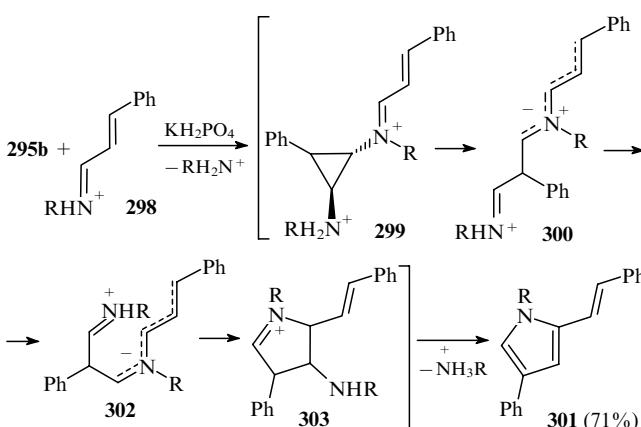
R = H, Ph, CH = CHPh.

Обработка дибромидов *транс*-1,2-ди(*N*-бензиламмонио)циклоопанов **295a,b** коричным альдегидом (**296**) в ацетатном буферном растворе приводит к 1-бензил-2-*E*-стирилпирролам **297a,b**.<sup>128,129</sup>



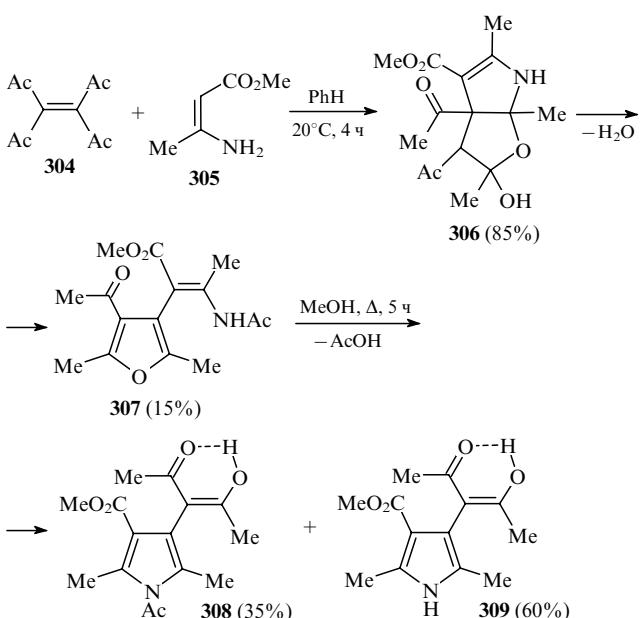
R = H (a, 54%), Ph (b, 71%).

При действии K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> на соли 3-фенилциклогепан-1,2-диаминов **295b** (R = Me, Bn) трехуглеродный цикл раскрывается с образованием имминиевых ионов **298**. Последние реагируют с солями **295**, давая циклопропановые интермедиаты **299**, раскрытие цикла в которых приводит к биполярным ионам **300**. 2-Стирилпирролы **301** образуются в результате циклизации интермедиатов **302** и последующей ароматизации 3,4-дигидро-2*H*-пирролов **303**. Стирилпирролы **301** получаются также из двух молекул соли **295b** при обработке водным раствором K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (выход 59%) или AcONa (выход 60%).<sup>129</sup>

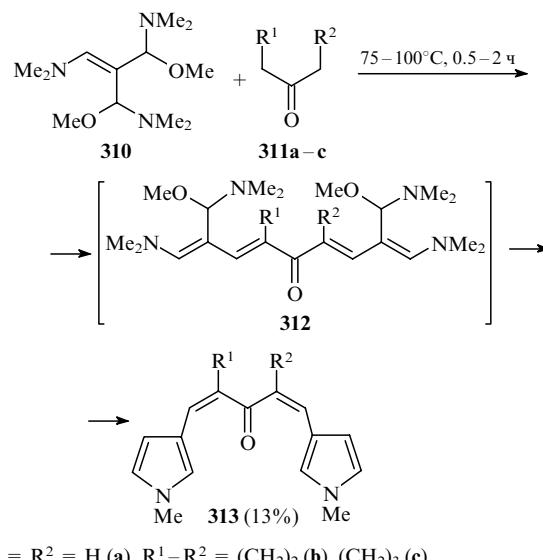


R = Me, Bn.

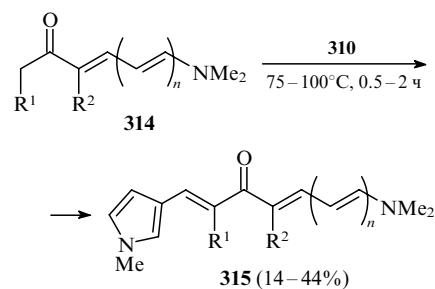
Тетраацетилэтилен (**304**) реагирует в мягких условиях с метиловым эфирем 3-аминобут-2-еновой кислоты (**305**), давая смесь дигидропиррола **306** и тетразамещенного фурана **307**.<sup>130</sup> Последний при кипячении в метаноле рециклируется, давая смесь N-ацил- (**308**) и NH- пирролов (**309**).<sup>130</sup>



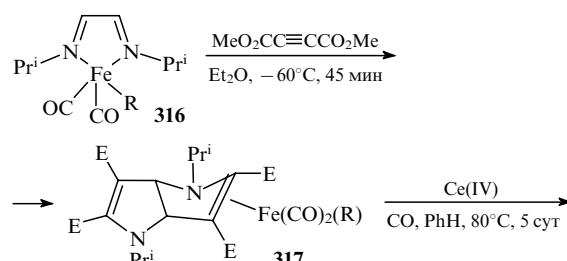
При конденсации 1,3-бис(диметиламино)-2-[диметиламино(метокси)метил]-1-метоксипроп-2-ена (**310**) с кетонами **311a-c** вместо ожидаемых полиеновых бис(диметиламино)-кетонов **312**, содержащих в  $\gamma,\gamma'$ -положениях *N,O*-ацетальные группы, были выделены продукты их внутримолекулярной циклизации —  $\beta,\beta'$ -бис(*N*-метилпиррол-3-ил)дивинилкетоны **313**.<sup>131-133</sup>

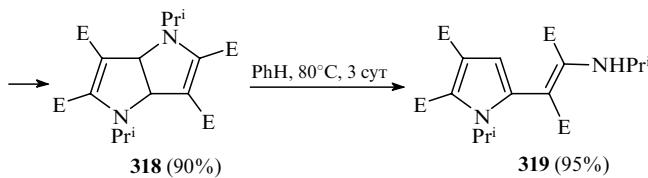


Взаимодействие сопряженных диметиламинокетонов **314** с соединением **310** при эквимольном соотношении реагентов протекает аналогично и приводит к непредельным аминокетонам **315**, содержащим в одном из  $\beta$ -положений пиррольный цикл.<sup>131-133</sup>



Реакция комплексов **316** с диметилацетилендикарбоксиматом, протекающая как 1,3-диполярное циклоприсоединение к фрагменту Fe—N=C, приводит к комплексам 1,4,3,6-дигидропирроло[3,2-*b*]пирролов **317** с хорошими выходами. При обработке последних Ce(IV) высвобождается дигидропирроло[3,2-*b*]пиррол **318**.<sup>134</sup> Нагревание соединения **318** в бензоле приводит к расщеплению кольца и образованию винилпиррола **319**.

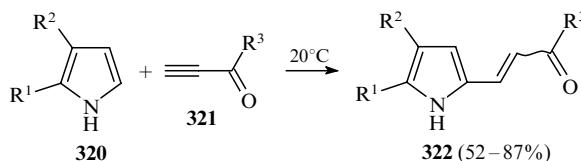




#### IV. Присоединение пирролов к ацетиленам

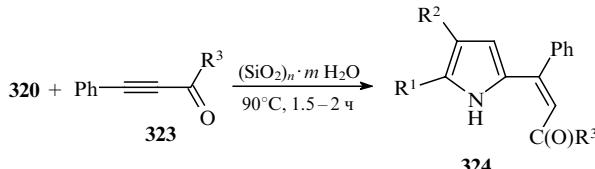
Направление реакции пирролов с активированными ацетиленами зависит от ее условий и строения исходных реагентов: могут осуществляться, например, диеновая конденсация, а также C-, N-нуклеофильные атаки тройной связи.<sup>16, 28, 29</sup> В последнее время активно изучают присоединение пирролов как C-нуклеофилов к электронодефицитной тройной связи, поскольку оно представляет собой наиболее прямой путь к функционально замещенным C-винилилпирролам.

Так, некаталитическая реакция пирролов **320** с терминальными ацилацетиленами **321** осуществляется в мягких условиях как без растворителя, так и в протонных (метанол, этанол) или аprotонных (диэтиловый эфир, бензол, гексан, ацетонитрил) растворителях, и приводит к 2-(2-ацилвинил)-пирролам **322** (преимущественно Z-изомерам).<sup>135–139</sup> В процессе выделения и очистки и даже при стоянии Z-изомеры легко переходят в E-изомеры.<sup>135–139</sup>



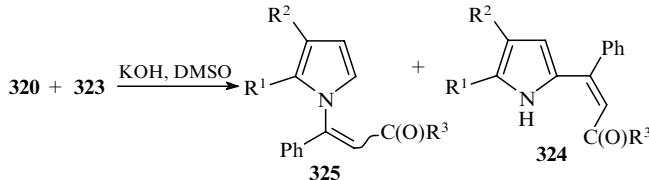
R<sup>1</sup> = H, Pr<sup>n</sup>, Ph; R<sup>2</sup> = H, Me, n-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>; R<sup>1</sup>–R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; R<sup>3</sup> = Ph, 2-тиенил.

В отличие от алкинов **321** 1-ацил-2-фенилацетилены **323** менее активны и при 20°C с пирролами не взаимодействуют. Эту реакцию удалось провести при нагревании эквимольных количеств реагентов в присутствии 5–10-кратного избытка силикагеля. Z-Изомеры 2-(2-ацил-1-фенилвинил)пирролов **324** образуются с выходами 71–89%.<sup>139, 140</sup>



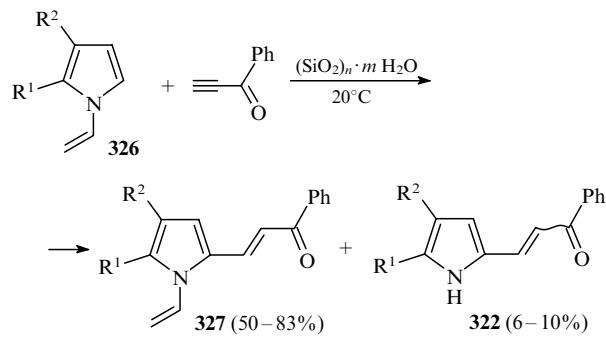
R<sup>1</sup> = H, Ph; R<sup>2</sup> = H; R<sup>1</sup>–R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; R<sup>3</sup> = Ph, 2-тиенил, 2-фурил, CCl<sub>3</sub>.

При проведении реакции пирролов **320** с этинилкетонами **323** (R<sup>3</sup> = Ph, 2-фурил) в суперосновной системе KOH–DMSO образуется смесь N- (**325**, E- и Z-изомеры) и C-аддуктов (**324**, Z-изомеры) (общий выход 60–80%), соотношение которых зависит от строения исходного пиррола.<sup>141</sup>



R<sup>1</sup> = H, Ph; R<sup>2</sup> = H; R<sup>1</sup>–R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; R<sup>3</sup> = Ph, 2-фурил.

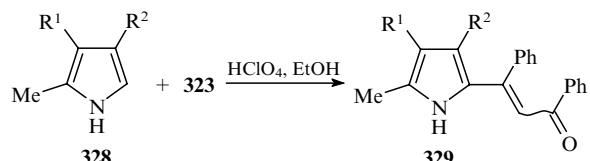
Регио- и стереоспецифическое C-винилирование 1-винилпирролов **326** бензоидацетиленом протекает при 20°C на поверхности силикагеля в условиях механохимической активации и приводит к E-изомерам 1,2-дивинилпирролов **327**.<sup>142</sup>



R<sup>1</sup> = H, Me, Bu<sup>n</sup>, 2,5-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, Ph; R<sup>2</sup> = H, Me, Et, Pr<sup>n</sup>.

В случае пирролов **326** (R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Pr<sup>n</sup> и R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Et) помимо соединений **327** получаются аддукты **322**, не содержащие винильного заместителя у атома азота. Их образование связано с происходящим на SiO<sub>2</sub> гидролизом N-винильной группы как в исходных пирролах **326**, так и в продуктах реакции **327**.<sup>142</sup>

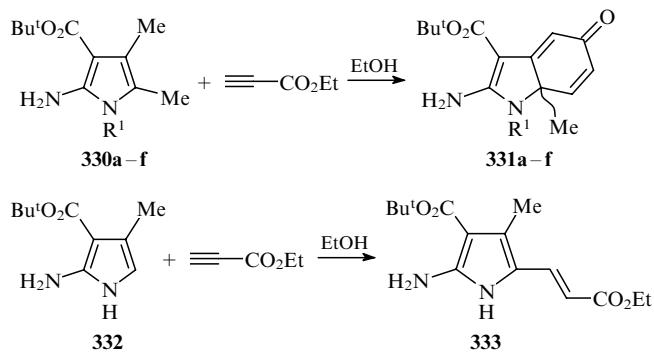
Тризамещенные пирролы **328** реагируют с фенилбензоидацетиленом (**323**, R<sup>3</sup> = Ph) в этаноле в присутствии HClO<sub>4</sub>, приводя к винилпирролам **329** (смесь E- и Z-изомеров).<sup>143</sup>



R<sup>1</sup> = COMe, CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et; R<sup>2</sup> = Me, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H.

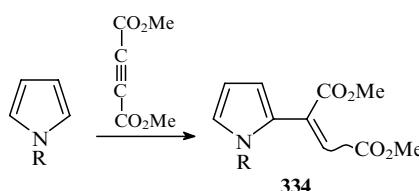
Выход винилпирролов **329** и соотношение E- и Z-изомеров в значительной мере зависят от строения исходных соединений **328**. При R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>2</sup> = Me выход соответствующего аддукта **329** составляет 75% (соотношение E:Z = 7:1), тогда как при R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H — 56% (E:Z = 2:1), а при R<sup>1</sup> = COMe, R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H — только 12% (E:Z = 9:1).<sup>143</sup>

Реакция замещенных 2-амино-4,5-диметилпирролов **330a–f** с этилпропиолатом протекает в основном как циклоприсоединение с образованием функционально замещенных дигидро-индолов **331a–f**. Пиррол **332**, не имеющий заместителей в положениях 1 и 2, в аналогичных условиях дает E-2-винилипиррол **333** с выходом 68%.<sup>144</sup>



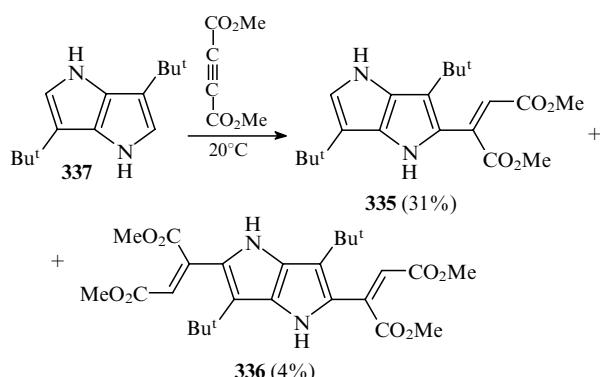
R<sup>1</sup> = Pr<sup>n</sup> (**a**), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OMe (**b**), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph (**c**), Bn (**d**), 2-пиридилилметил (**e**), 3-пиридилилметил (**f**).

*N*-Замещенные пирролы присоединяются к диметилацетилендикарбоксилату, образуя смесь *E*- и *Z*-изомеров 2-винилпирролов **334**. Реакции протекают при перемешивании реагентов при 20°C или при облучении их ультразвуком. В последнем случае выход пирролов значительно выше.<sup>145</sup>

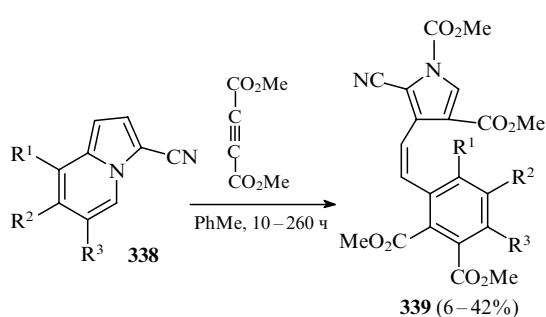


R = Me, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN, Ph.

Смесь 2-винил- (**335**) и *E,Z*-2,5-дивинилпирроло[3,2-*b*]-пирролов **336** получена при взаимодействии пирролопиррола **337** с избытком диметилацетилендикарбоксилата при 20°C.<sup>146</sup> Смесь *E*- и *Z*-изомеров дивинилпиррола **336** (выходы 24 и 47% соответственно) может быть получена также при соединением моноаддукта **335** к диметилацетилендикарбоксилату в тех же условиях.<sup>146</sup>

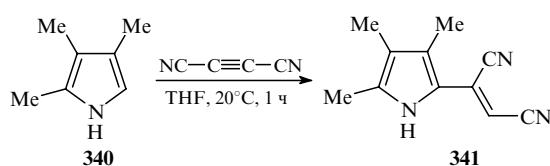


Рециклизация индолизин-3-карбонитрилов **338** под действием диметилацетилендикарбоксилата селективно приводит к *Z*-изомерам функционально замещенных 3-стирилпирролов **339**.<sup>147</sup>

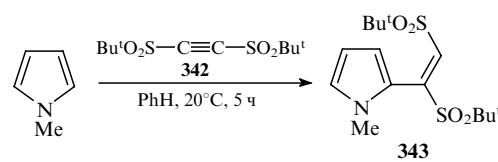


R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = H, Me, CN, Bn; R<sup>3</sup> = H, Me.

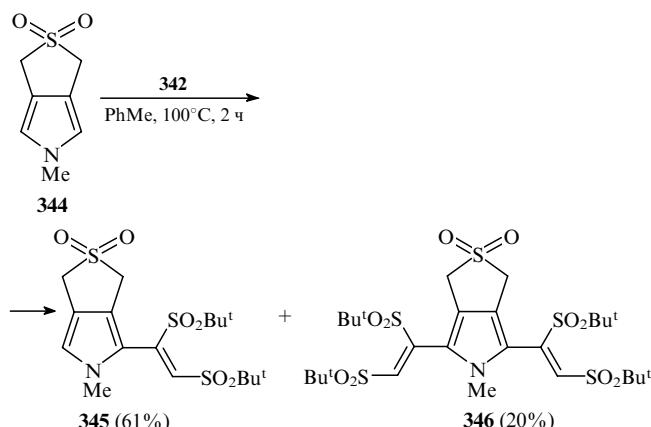
2,3,4-Триметилпиррол (**340**) с дицианоакетиленом образует в основном *E*-2-(1,2-дициановинил)пиррол **341** (выход 63%), выход *Z*-изомера составляет всего 9%.<sup>148</sup>



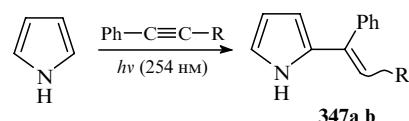
1-Метилпиррол реагирует с ди(*трет*-бутилсульфонил)-акриленом (**342**), давая *E*-1-метил-2-(1,2-ди-*трет*-бутилсульфонилвинил)пиррол (**343**).<sup>149</sup>



Пирролосульфолен **344** при нагревании с ацетиленом **342** образует смесь *E*-изомеров 2-винил- (**345**) и 2,5-дивинилпирролов (**346**).<sup>150</sup>



Фотохимическая реакция пиррола с фенил- и дифенилакриленами приводит к 2-(1-фенилвинил)- (**347a**) и 2-(1,2-дифенилвинил)пирролам **347b** (смесь *E*- и *Z*-изомеров примерно в равном соотношении) с выходами лишь 7 и 9% соответственно.<sup>151</sup>



R = H (**a**), Ph (**b**).

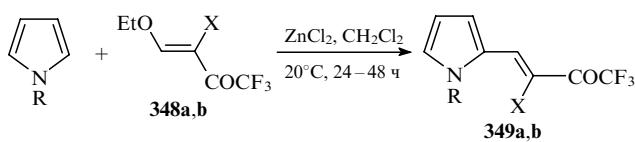
Авторы работы<sup>151</sup> объясняют низкий выход аддуктов фотоинициируемой димеризацией арилацетиленов, а также нестабильностью аддукта **347a** на воздухе.

## V. Реакции замещения у двойной связи

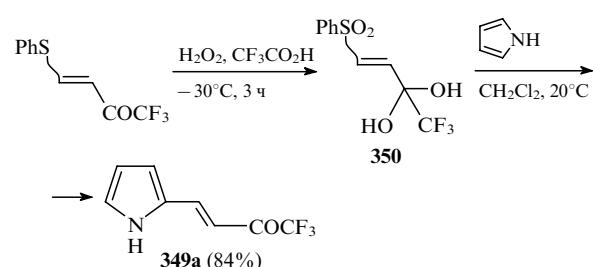
### 1. Замещение функциональных групп электронодефицитных алканов

В последнее время для синтеза *C*-винилпирролов начинают широко использовать реакции замещения функциональных групп при электрофильной двойной связи или катализическое замещение олефинового водорода галогенпирролами (реакции Хека и Стилле).

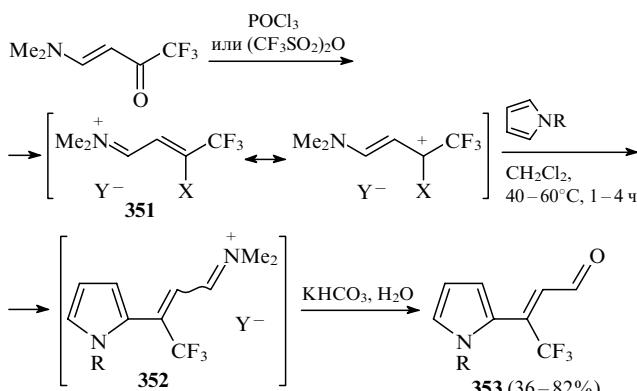
1Н- и 1-Метилпирролы реагируют с 1,1,1-трифтор-4-этоксибут-3-ен-2-оном (**348a**) и 1,1,1,5,5-гексафтор-3-(этоксиметилен)пентан-2,4-дионом (**348b**) — продуктамиmono- и бистрифторацетилирования винилэтилового эфира — с замещением этоксигруппы и образованием 2-(2-трифторацетил)в vinylпирролов **349a,b**. Реакция проходит в мягких условиях в присутствии 25 мол. % ZnCl<sub>2</sub>. В присутствии других кислот Льюиса происходит сильное смолообразование. В случае кетона **348a** стереоспецифично образуется *E*-изомер.<sup>152–154</sup>



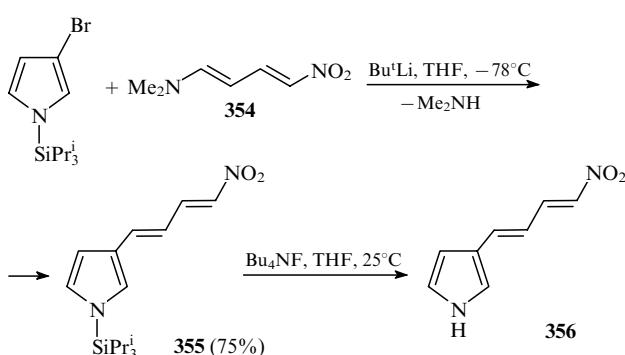
Пиррол 349а (R = H) синтезирован также из 1*H*-пиррола и 1,1,1-трифтор-4-(фенилсульфонил)бут-3-ен-2,2-диола (350), полученного окислением продукта трифторацетилирования винилсульфида. Реакция протекает в мягких условиях как присоединение – отщепление.<sup>154, 155</sup>



Иминиевый комплекс 351, образующийся при взаимодействии 4-диметиламино-1,1,1-трифторбут-3-ен-2-она с  $\text{POCl}_3$  или с ангидридом трифторметансульфоновой кислоты, реагирует с пирролами стереоспецифично, давая после гидролиза интермедиатов 352 *E*-изомеры 2-винилпирролов 353.<sup>154, 156</sup>

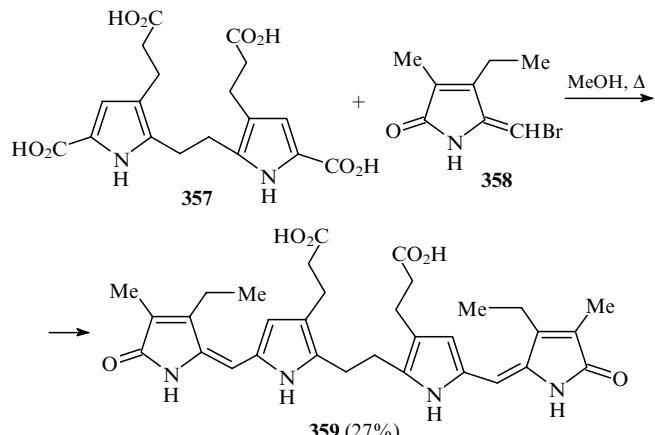


При конденсации 3-бром-1-(триизопропилсilyл)пиррола с нитродиенамином 354 происходит замещение диметиламиногруппы и образуется 3-(4-нитробути-1,3-диенил)-1-(три-изопропилсilyл)пиррол (355). Последний при десилировании дает пиррол 356.<sup>157</sup>

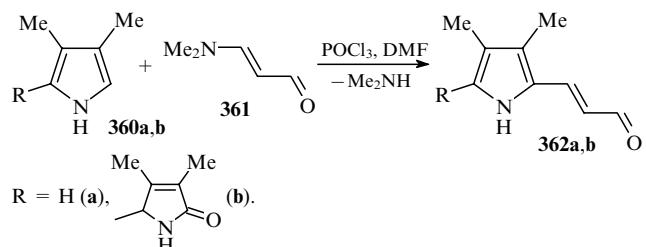


Кипячение биспиррола 357 с бромметилиден-2,5-дигидропиррол-2-оном 358 в метаноле приводит к гоморубину 359.<sup>90</sup> Первоначально происходит  $\alpha$ -декарбоксилирование

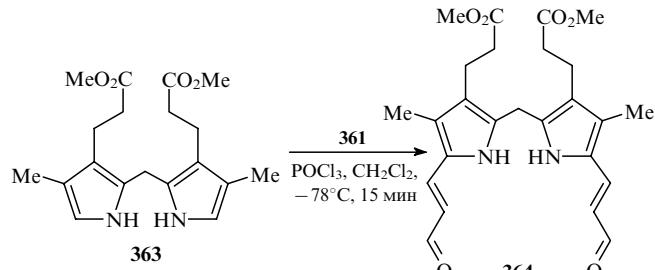
соединения 357, затем незамещенный по  $\alpha$ -положению пиррол взаимодействует с соединением 358.<sup>90</sup>



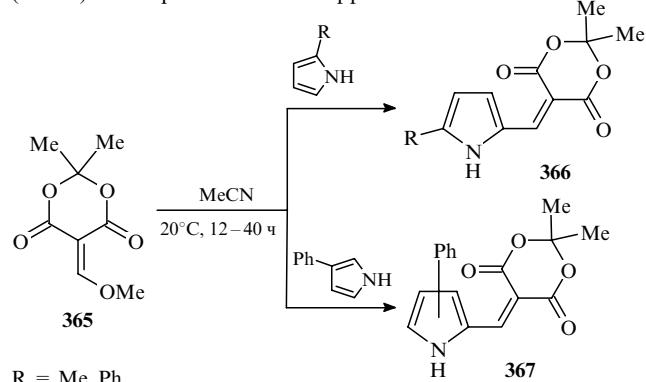
Двойное формилирование по Вильсмайеру 3,4-диметилпиррола 360а<sup>158, 159</sup> и дипирриона 360b<sup>159</sup> с участием 3-(диметиламино)акролеина (361) приводит к 2-винилпирролам 362a,b.



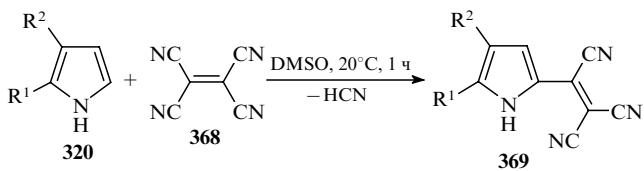
Биспиррол 363 формилируется акролеином 361 по обоим  $\alpha$ -положениям, давая бис[(формилвинил)пиррол-2-ил]метан 364.<sup>160</sup>



2-Метил- и 2-фенилпирролы взаимодействуют с метоксиметиленовым производным кислоты Мелдрума 365 в мягких условиях, давая региоселективно 2-винилпирролы 366 с выходами 60 и 70% соответственно.<sup>43</sup> В аналогичных условиях из 3-фенилпиррола и соединения 365 образуется смесь (~1 : 1) 3- и 4-фенил-2-винилпирролов 367.<sup>43</sup>

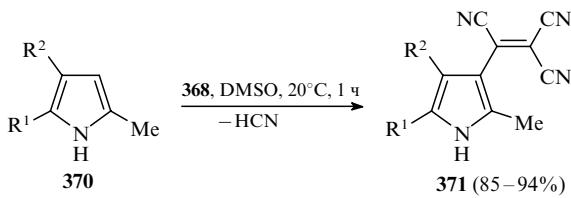


Пирролы **320** замещают в тетрацианоэтилене (**368**) одну из нитрильных групп, образуя 2-(трициановинил)пирролы **369** с количественными выходами.<sup>161</sup>



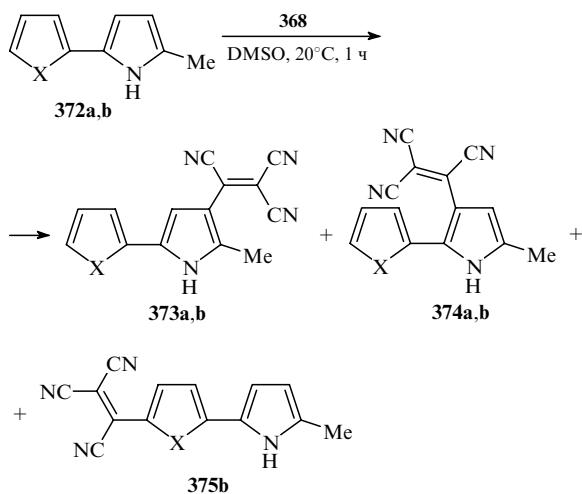
$R^1 = H, Ph; R^2 = H; R^1 - R^2 = (CH_2)_4.$

Замещенные по обоим  $\alpha$ -положениям пирролы **370** реагируют с тетрацианоэтиленом (**368**) в тех же условиях с образованием 3-трициановинилпирролов **371**.<sup>162, 163</sup>



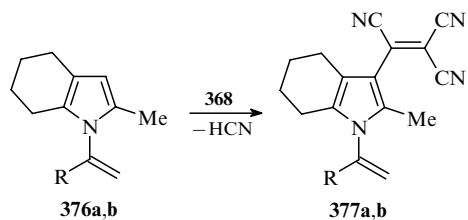
$R^1 = Me, Ph; R^2 = H; R^1 - R^2 = (CH_2)_4.$

5-Метил-2-(2-тиенил)пиррол (**372a**) реагирует с тетрацианоэтиленом (**368**), давая наряду с 4-трициановинильным производным **373a** также и 3-трициановинильный изомер **374a**.<sup>162, 163</sup> По-иному ведет себя в этих условиях 5-метил-2-(2-фурил)пиррол (**372b**): основным направлением реакции с тетрацианоэтиленом является атака  $\alpha$ -положения фуранового кольца с образованием продукта **375b**.



X	Выход: %		
	373	374	375
S (a)	75	15	—
O (b)	18	9	67

Единственными продуктами реакции эквимольных количеств 1-винил- и 1-проп-2-енилзамещенных пирролов **376a,b** с тетрацианоэтиленом (**368**) в ДМСО являются 1-винил- (**377a**) и 1-(проп-2-енил)-3-трициановинильные (**377b**) производные.<sup>162, 163</sup>

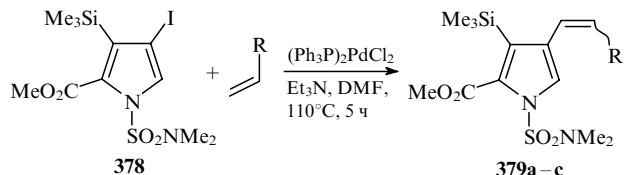


$R = H$  (a, 92%),  $Me$  (b, 91%).

Таким образом, *N*-алкенильный заместитель в пирролах **376a,b** не реагирует с тетрацианоэтиленом по схеме [2 + 2]-циклоприсоединения, характерной для других 1-винилзамещенных гетероциклических соединений.<sup>164</sup>

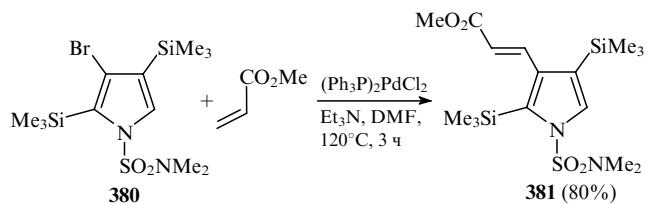
## 2. Каталитическое винилирование галогенпирролов

Реакция Хека 4-иодпиррола **378** с акрилонитрилом приводит к смеси *E*- и *Z*-4-винилпирролов **379a** (выходы 45 и 17% соответственно). Метилакрилат и метилвинилкетон вступают в ту же реакцию стереоселективно, давая соответственно пирролы *Z*-**379b** или *E*-**379c**.<sup>165</sup>

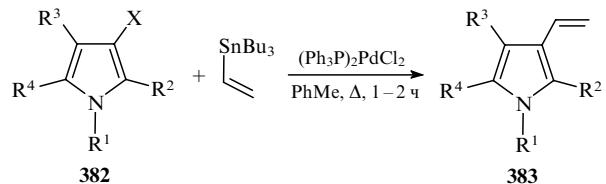


$R = CN$  (a),  $CO_2Me$  (b),  $COMe$  (c).

В сходных условиях 3-бромпиррол **380** реагирует с метилакрилатом также стереоселективно, образуя *E*-изомер пиррола **381**.<sup>165</sup>



Исследована реакция 4-галогенпирролов **382** с винилtributиловым (реакция Стилле). 4-Иодпирролы образуют 4-винилпирролы **383** с выходами 80–92%. Реакция осуществляется при кипячении реагентов в толуоле в присутствии хлорида бис(трифенилfosфин)палладия. В аналогичных условиях 4-бромпиррол дает соответствующие 4-винилпирролы с выходами лишь 10–15%, а 4-хлорпиррол совсем не реагирует с винилtributиловым.<sup>166</sup>

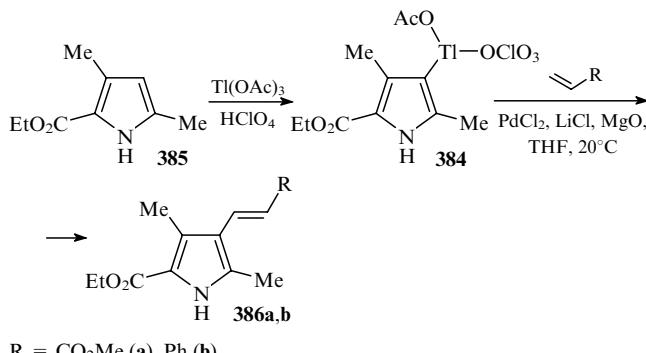


$R^1 = H, Me, COPh, Ts; R^2 = H, Me; R^3 = H, Me;$   
 $R^4 = CHO, CO_2Et; X = Cl, Br, I.$

Для получения алкенильных производных гетероарomaticих соединений применяется также реакция транс-

металлирования Tl(III)–Pd(II). Она не требует тщательного обезвоживания реагентов и растворителей и инертной атмосферы, проходит в мягких условиях, часто регио- и стереоспецифична, а комплексы Pd(II) используются в катализитических количествах.

Так, описано<sup>167</sup> легкое замещение водорода в метилакрилате и стироле этил-4-[(ацетоксиперхлорил)таллио]-3,5-диметилпиррол-2-карбоксилатом (**384**), синтезированным из этил-3,5-диметилпиррол-2-карбоксилата (**385**) и Tl(OAc)<sub>3</sub>. Олефинирование проводят в присутствии PdCl<sub>2</sub>, MgO и LiCl при мольном соотношении пиррол : алкан : (PdCl<sub>2</sub>–LiCl) = 1 : (5–10) : 0.1. Добавление основания (обычно оксида магния или карбоната калия) необходимо для подавления побочных реакций пирролов, протекающих в присутствии сильных кислот, образующихся во время алкинирования. Реакция стереоселективна: получены пирролы **386a,b** с выходами 43 и 65% соответственно.<sup>167</sup>



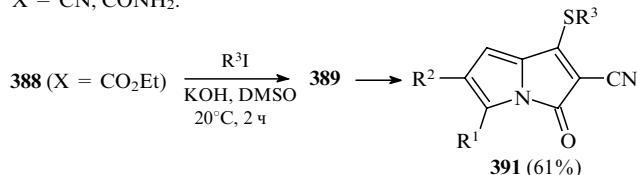
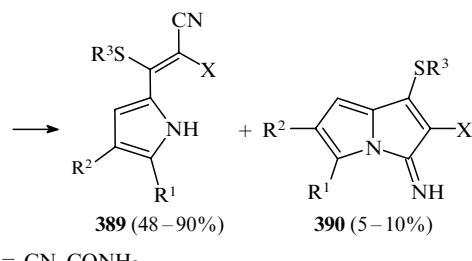
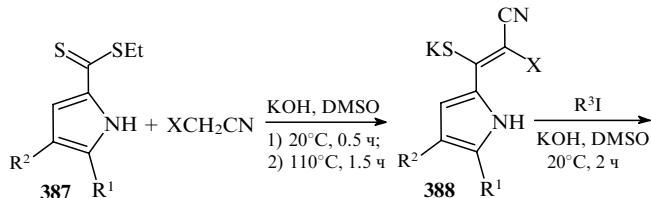
## VI. Другие методы введения винильной группы в пиррольное кольцо

### 1. Синтез из пирролкарбодитиоатов

После разработки удобного и универсального метода синтеза пиррол-2- и -3-карбодитиоатов прямой реакцией пирролов с сероуглеродом в системе KOH–DMSO<sup>168–178</sup> их стали систематически использовать для получения функционально-нозамещенных C-винилпирролов.<sup>178–181</sup>

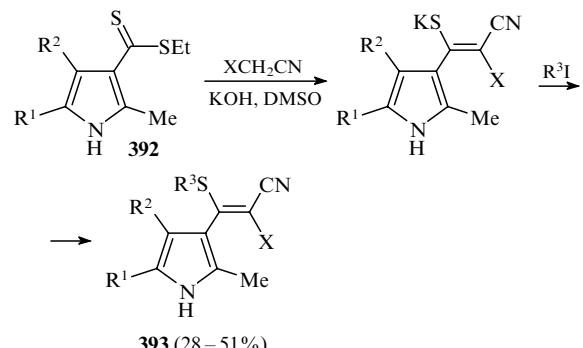
Пиррол-2-карбодитиоаты **387** реагируют с CH-кислотами (малононитрилом, цианоацетамидом и этилицианоацетатом) в системе KOH–DMSO, давая после алкилирования алкилгалогенидами промежуточных тиолятов **388** 2-винилпирролы **389**.<sup>179–181</sup> Все три стадии реакции проводятся как однореакторный процесс.

При взаимодействии пиррол-2-карбодитиоатов **387** с малононитрилом и цианоацетамидом наряду с 2-винилпирролами **389** образуются в небольшом количестве продукты их внутримолекулярной циклизации — 3*H*-3-иминопирролизины **390**. При взаимодействии пиррол-2-карбодитиоатов **387** с этилицианоацетатом главными продуктами конденсации являются пирролизин-3-оны **391**.



R<sup>1</sup> = Me, Pr<sup>n</sup>, Bu<sup>n</sup>, Ph; R<sup>2</sup> = H, Me, Et, Pr<sup>n</sup>; R<sup>1</sup>–R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; R<sup>3</sup> = Me, Et, Bu<sup>n</sup>, All; X = CN, CONH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>Et.

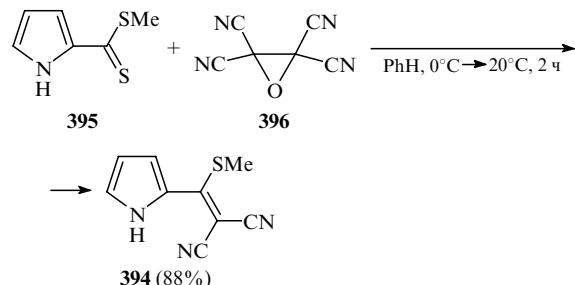
В аналогичных условиях пиррол-3-карбодитиоаты **392** селективно реагируют с нитрилами, содержащими активированную метиленовую группу, образуя 3-винилпирролы **393**.<sup>178</sup>



R<sup>1</sup> = Me, Ph; R<sup>2</sup> = H, Me; R<sup>1</sup>–R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; R<sup>3</sup> = Me, Et; X = CN, CONH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>Et.

Невысокие выходы 3-винилпирролов **393** в данном случае обусловлены неустойчивостью пиррол-3-карбодитиоатов **392**, которые в условиях реакции частично (на 10–20%) разлагаются до незамещенных в положении 3 пирролов.

(1-Метилтио-2,2-дициановинил)пиррол (**394**) синтезирован из метил-2-пирролкарбодитиоата **395** и эпоксида **396**.<sup>182</sup>

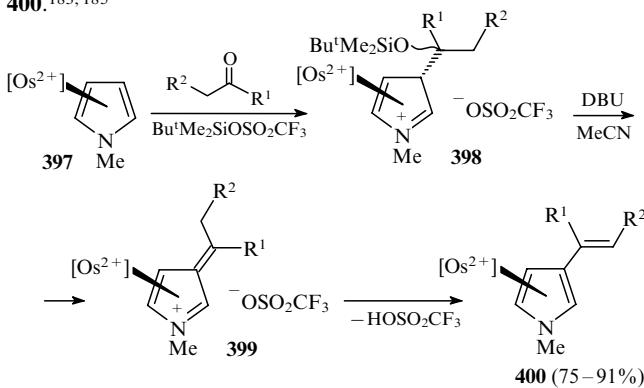


### 2. Винилирование осмневых комплексов пирролов

В пентаамминосмневом комплексе 1-метилпиррола **397**, полученном с количественным выходом из 1-метилпиррола и Os(NH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>(OTf)<sub>3</sub>, электрофильтная активность атома углерода C(3) гораздо выше по сравнению с электрофильтной активностью атома C(3) свободного пиррола. Этот комплекс

легко может быть превращен в комплексы 3-винилпирролов несколькими способами.<sup>183–186</sup>

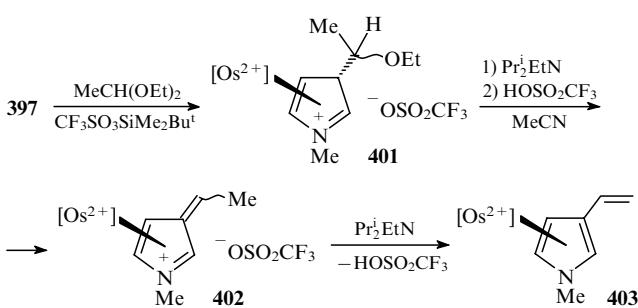
Один из них заключается во взаимодействии комплекса **397** с двукратным избытком кетонов в присутствии 1 экв. *трет*-бутилдиметилсилилтрифлата с образованием силицированных альдольных аддуктов **398**. Катализируемое диазабициклоунденеценом элиминирование силанола  $\text{HO}^{\cdot}\text{SiMe}_2\text{Bu}^i$  и последующее депротонирование азафульвениевых интермедиатов **399** приводит к комплексам 3-винилпирролов **400**.<sup>183, 185</sup>



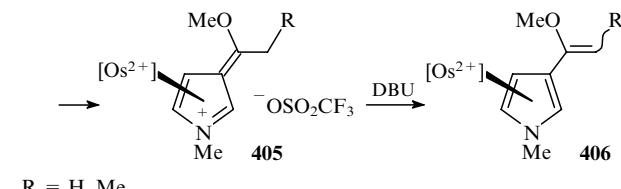
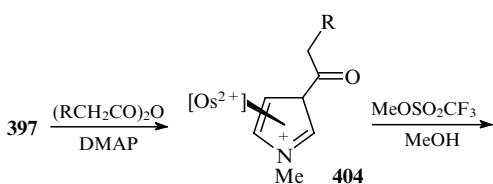
Здесь и далее  $[\text{Os}^{2+}] = [\text{Os}^{II}(\text{NH}_3)_5]^{2+}$ ;  $R^1 = \text{Me, Et, Pr}^i, \text{Ph}$ ;  $R^2 = \text{H, Me}$ ;  $R^1-R^2 = (\text{CH}_2)_4$ .

Второй способ — реакция комплекса **397** с диэтилацеталем ацетальдегида в присутствии *трет*-бутилдиметилсилилтрифлата. При этом образуется 3*H*-пиррольный аддукт **401**, который после депротонирования и катализируемого трифторметансульфоновой кислотой элиминирования этанола дает азафульвениевый комплекс **402** с выходом 93% (смесь стереоизомеров в соотношении 3:2).

Депротонирование комплекса **402** приводит к неустойчивому комплексу **403**, который был выделен в виде продукта реакции с *N*-фенилмалеинимидом.<sup>185</sup>

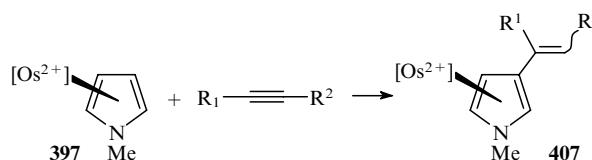


Еще один путь к 3-винилпиррольным комплексам осмия основан на ацилировании пиррола **397** ангидридами кислот в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP). В силу своей нуклеофильности атом кислорода карбонильной группы в комплексе **404** может метилироваться метиловым эфирем трифторметансульфоновой кислоты, давая 2-азафульвениевый комплекс **405**. Добавление к нему диазабициклоунденецина приводит к депротонированию и образованию метоксизамещенного 3-винилпиррольного комплекса **406**.<sup>185</sup>



$R = \text{H, Me}$ .

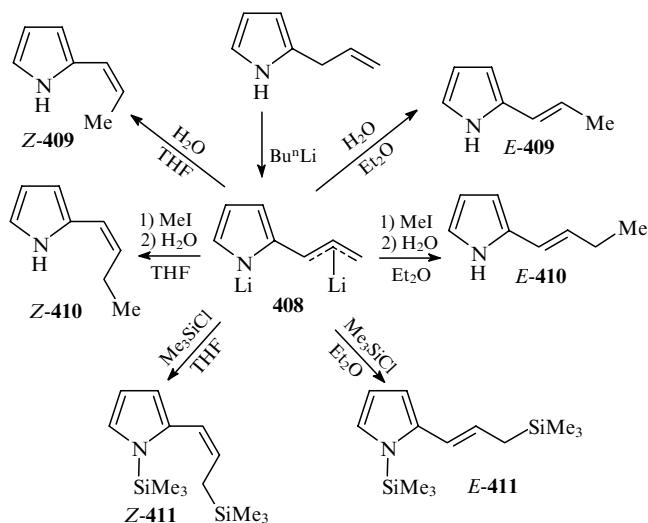
Присоединение комплекса **397** к активированным ацетиленам также приводит к 3-винилпиррольным комплексам **407**.<sup>184, 185</sup>



$R^1 = \text{H, CO}_2\text{Me, Ph}$ ;  $R^2 = \text{COMe, CO}_2\text{Me}$ .

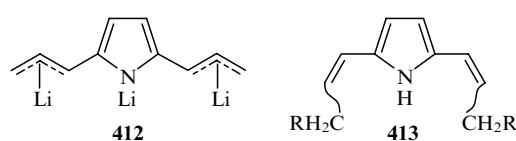
### 3. Синтез из аллильных производных

2-Аллилпиррол под действием 2 экв.  $\text{Bu}^n\text{Li}$  в системе гексан—диэтиловый эфир превращается с высоким выходом в *N,C*-дилитиевое производное **408**, которое селективно реагирует с различными электрофильными агентами ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeI}$ ,  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ ) с образованием 2-(алк-1-енил)пирролов **409**—**411**.<sup>187</sup>



При проведении реакции в  $\text{Et}_2\text{O}$  при  $0^\circ\text{C}$  получаются *E*-изомеры, а в ТГФ — *Z*-изомеры соединений **409**—**411**.

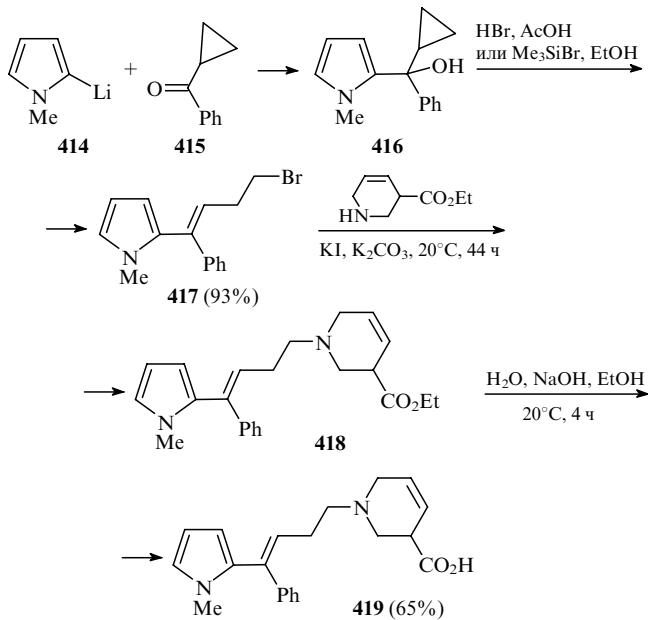
*N,C,C*-Трилитиевое производное 2,5-диаллилпиррола **412** взаимодействует с электрофилами ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{MeI}$ ,  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  и  $\text{Me}_3\text{SnCl}$ ), образуя в ТГФ селективно *Z*-изомеры, а в системе гексан—диэтиловый эфир — смесь *E*- и *Z*-изомеров 2,5-ди(алк-1-енил)пирролов **413**.<sup>188</sup>



$R = \text{H, Me, SiMe}_3, \text{SnMe}_3$ .

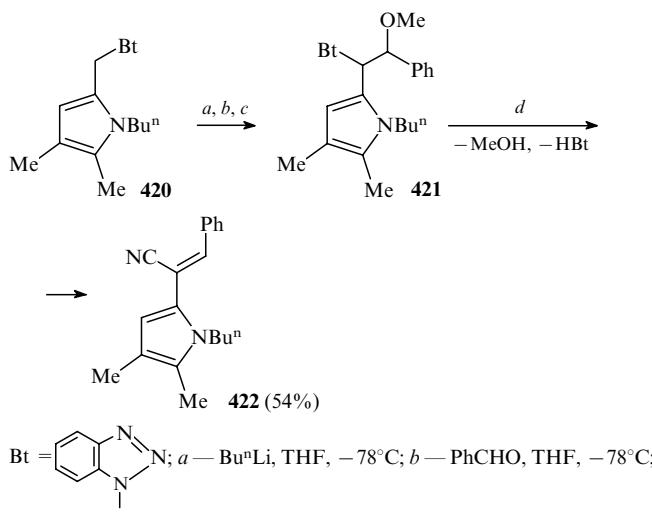
#### 4. Конденсация с карбонильными соединениями и их синтетическими эквивалентами

2-Литий-1-метилпиррол (**414**) реагирует с фенилциклооптилкетоном (**415**), образуя спирт **416**, трехуглеродный цикл в котором раскрывается под действием HBr в AcOH или  $\text{Me}_3\text{SiBr}$  в EtOH, давая *E*-4-бром-1-(1-метилпиррол-2-ил)-1-фенилбут-1-ен (**417**).<sup>189</sup>

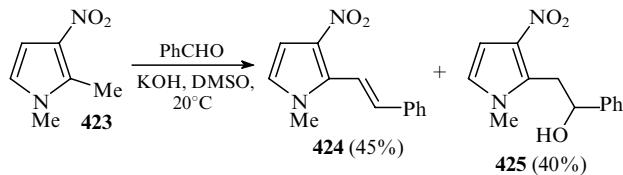


Алкилирование бромпроизводным **417** этил-1,2,3,6-тетрагидро-3-пиридинкарбоксилата и последующий гидролиз эфира **418** приводят к кислоте **419**.<sup>189</sup>

В результате последовательной обработки пиррола **420**  $\text{Bu}^n\text{Li}$ , бензальдегидом и метилиодидом в гексаметилфосфортриамиде (HMPA) образуется пиррол **421**, нуклеофильное замещение в котором бензотриазольной группы на нитрильную с последующим элиминированием метанола дает 2-винилпиррол **422**.<sup>190</sup>

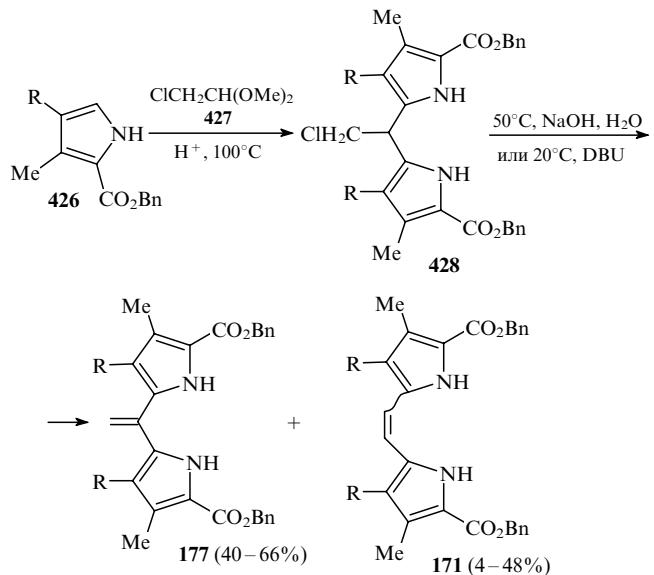


Каталитируемая основанием конденсация 1,2-диметил-3-нитропиррола (**423**) с бензальдегидом в системе KOH–DMSO приводит к смеси 2-винилпиррола **424** и спирта **425**.<sup>191</sup>



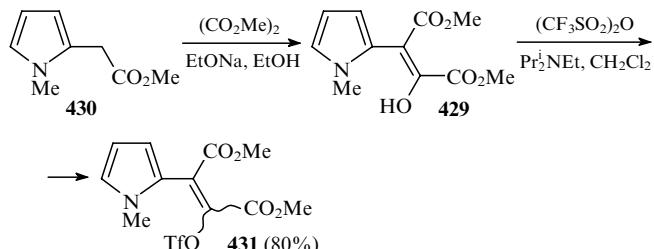
Конденсация пиррола **426** с диметилацеталем хлорацетальдегида **427** протекает при нагревании в присутствии *n*-толуолсульфокислоты и приводит к (хлорметил)ди(пиррол-5-ил)метанам **428** с выходами 75–91%. Использование в качестве кислотного катализатора монтмориллонита К-10 позволяет проводить этот процесс при 20°C: выходы ди-пирролилметанов **428** по-прежнему остаются высокими.<sup>91</sup>

Элиминирование HCl из (хлорметил)ди(пирролилметанов **428** дает, наряду с 1,1-ди(пиррол-5-ил)этенами **177**, также 1,2-ди(пиррол-5-ил)этины **171** (смесь *E*- и *Z*-изомеров). Этот путь позволяет получить 1,1-ди(пиррол-5-ил)этены **177** с более высокими выходами, чем при ацилировании эфиров 3,4-диметилпирролкарбоновых кислот **176** (см. раздел II.4).<sup>91,94</sup>



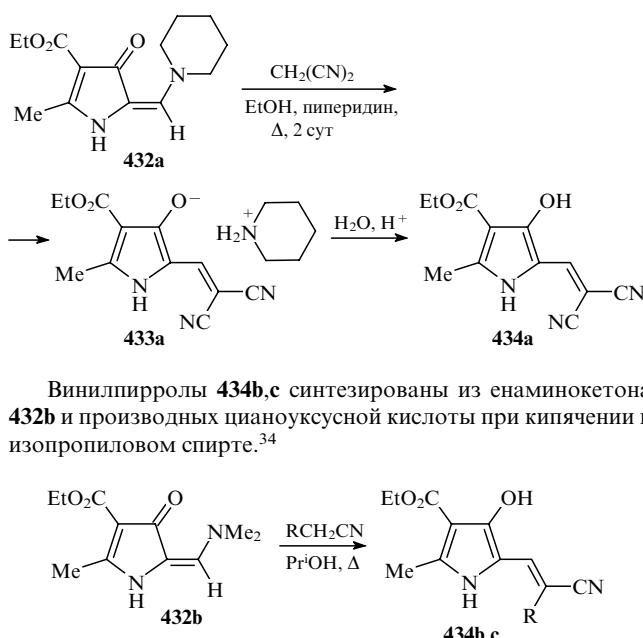
$R = \text{Me, Et.}$

Замещенный 2-винилпиррол **429**, синтезированный из 1-метил-2-(метоксикарбонилметил)пиррола **430** и диметилоксалата, при обработке ангидридом трифторметансульфоновой кислоты превращается в смесь *E*- и *Z*-трифлатов **431** в соотношении 5 : 1.<sup>192</sup>

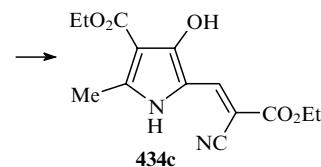


#### 5. Синтез из енаминокетонов пиррольного ряда

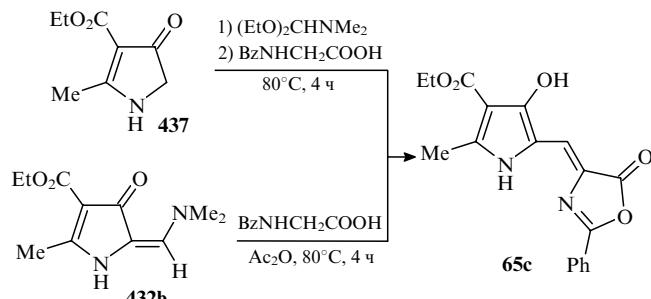
Енаминокетон **432a** реагирует с малононитрилом, образуя соль **433a**, которая после подкисления превращается в 5-(2,2-дициановинил)-4-гидрокси-2-метил-3-этоксикарбонилпиррол **434a**.<sup>34,37</sup>



Винилпирролы **434b,c** синтезированы из енаминокетона **432b** и производных цианоуксусной кислоты при кипячении в изопропиловом спирте.<sup>34</sup>

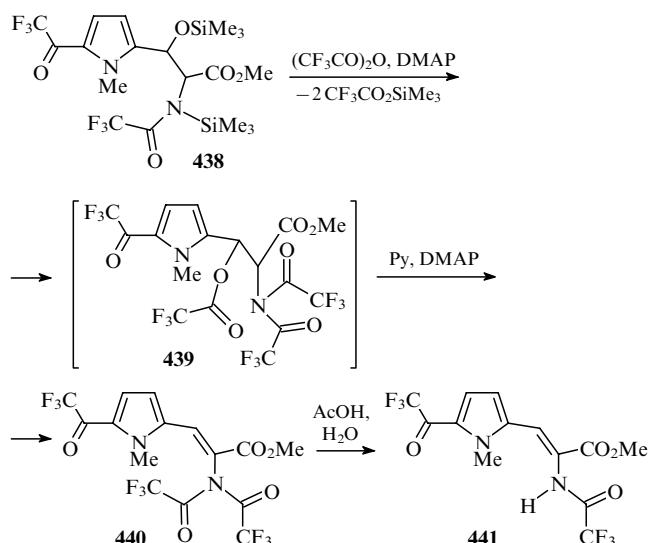


Пиррол **65c**, имеющий азлактонный заместитель при винильной группе, синтезирован двумя путями: аминометилированием кетона **437** диэтилацеталем диметилформамида с последующей реакцией с гиппуровой кислотой и из енаминокетона **432b** при его взаимодействии с гиппуровой кислотой в уксусном ангидриде.<sup>48</sup>

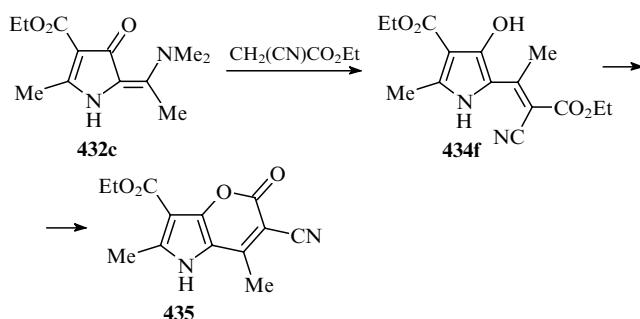
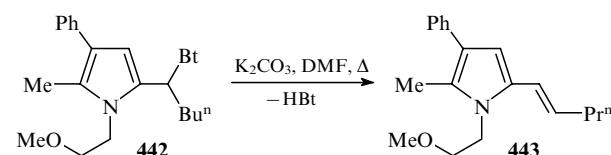


## 6. Другие реакции

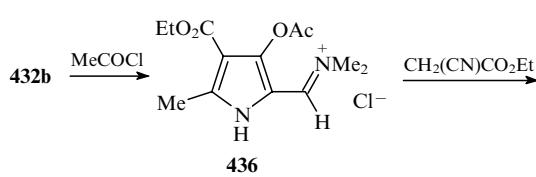
Элиминирование триметилсилилового эфира трифтормуксусной кислоты ((CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, DMAP, дихлорэтан) из соединения **438** приводит к интермедиату **439**, который в присутствии пиридина и DMAP образует функциональнозамещенный 2-винилпиррол **440**.<sup>193</sup> Последний вследствие его высокой чувствительности к гидролизу неустойчив и после обработки разбавленной уксусной кислотой превращается в винилпиррол **441**.<sup>193</sup>



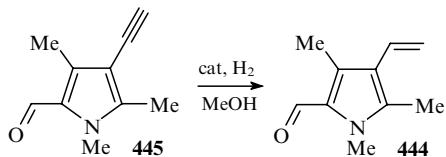
При кипячении раствора замещенного пиррола **442** в ДМФА в присутствии поташа происходит отщепление бензотриазола, в результате чего образуется 2-(пент-1-енил)пиррол **443** с выходом 57% (E:Z = 3:1).<sup>190</sup>



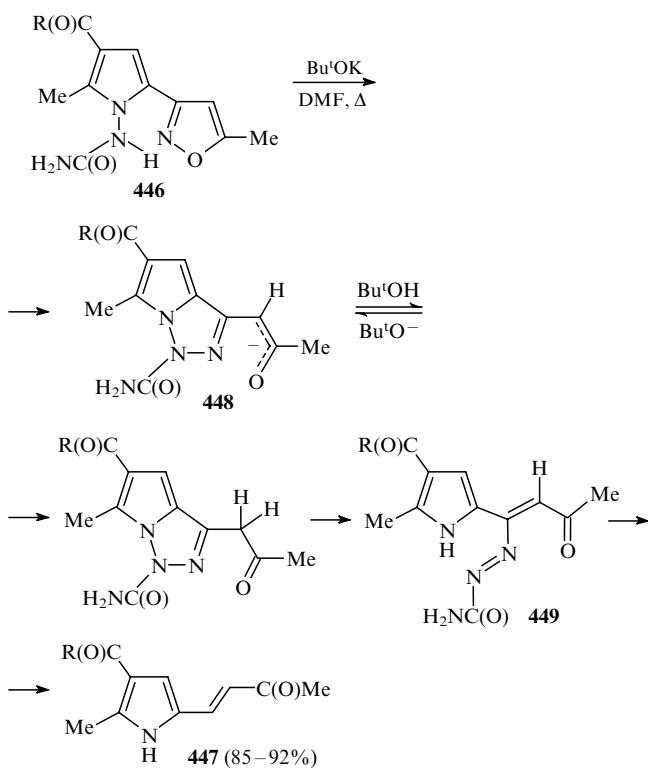
Для получения винилпиррола (**434c**) может быть использована иммониевая соль **436**, образующаяся при обработке енаминокетона **432b** хлористым ацетилом.<sup>36</sup>



4-Винилпиррол **444** получен с выходом 65% селективным гидрированием 4-этинилпиррола **445** в присутствии катализатора Линдлара, частично дезактивированного 3,6-дитиаоктан-1,8-диолом.<sup>98</sup>

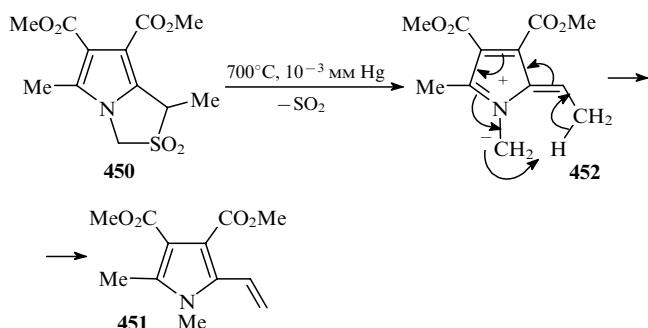


Замещенные *N*-уреидопирролы **446** при кипячении в ДМФА в присутствии Bu<sup>t</sup>OK превращаются в 5-винилпирролы **447** *E*-конфигурации.<sup>194</sup> Их образование объясняется внутримолекулярной нуклеофильной атакой депротонированной уреидогруппы на изоксазольный атом азота, последующей изомеризацией интермедиата **448** в азокарбонильное соединение **449**, которое в условиях реакции дает пирролы **447**.



R = Me, OEt.

S,S-Диоксид дигидротиенопиррола **450** при вакуумном пиролизе элиминирует SO<sub>2</sub>, превращаясь в 2-винилпиррол **451**, образование которого, вероятно, протекает через [1,8-*H*]-сдвиг в 1,7-биполярной системе **452**.<sup>195</sup>



## VII. Заключение

Приведенный в обзоре материал свидетельствует о значительных успехах, достигнутых за последнее десятилетие в области синтеза функционально замещенных *C*-винилпирролов. Наряду с совершенствованием известных методов синтеза, основанных на реакциях ацилпирролов с СН-кислотами и реагентами Виттига и Виттига–Хорнера, ведется поиск новых preparативных реакций, позволяющих получать *C*-винилпирролы из более доступных исходных веществ. В частности, активно разрабатывается реакция оксимов алкенилкетонов с ацетиленом в системе KOH–DMSO, а также каталитизируемая основаниями конденсация ставших недавно доступными пирролкарбодитиоатов с СН-кислотами. Эти реакции открывают простые, хорошо обеспеченные исходными веществами пути к ранее труднодоступным и неизвестным группам *C*-винилпирролов.

Обзор написан при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 02-03-07015).

## Литература

- D.H.Burns, K.M.Smith. *J. Chem. Res. (S)*, **6**, 178 (1990)
- M.Murase, S.Yoshida, T.Hosaka, S.Tobinaga. *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 489 (1991)
- M.A.Selim. *Aswan Sci. Technol. Bull.*, **13**, 60 (1992); *Chem. Abstr.*, **119**, 28084 (1993)
- D.Xiao, D.M.Ketcha. *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 499 (1995)
- A.K.Bakhshi, A.Lovleen. *Superlattices Microstruct.*, **13**, 437 (1993)
- A.Berlin, A.Canavesi, G.Pagani, G.Schiavon, S.Zecchin, G.Zotti. *Synth. Met.*, **84**, 451 (1997)
- A.Entezami, A.Rahmatpour. *Eur. Polym. J.*, **34**, 871 (1998)
- I.T.Kim, R.L.Elsenbaumer. *Macromolecules*, **33**, 6407 (2000)
- A.Sour, M.-L.Boillot, E.Riviere, P.Lesot. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2117 (1999)
- Б.А.Трофимов. *Гетероатомные производные ацетиlena. Новые полифункциональные мономеры, реагенты и полупродукты*. Наука, Москва, 1981
- Б.А.Трофимов, А.И.Михалева. *N-Винилпирролы*. Наука, Новосибирск, 1984
- А.Ф.Пожарский, В.А.Анисимова, Е.Б.Цупак. *Практические работы по химии гетероциклов*. Изд-во Рост. ун-та, Ростов-на-Дону, 1988
- B.A.Trofimov. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Academic Press, New York, 1990
- G.P.Bean. *The Synthesis of 1*H*-Pyrroles*. Wiley, New York, 1990. Pt. 1
- R.J.Tedeschi. In *Encyclopedia of Physical Science and Technology*. Academic Press, San Diego, 1992. P. 60
- B.A.Trofimov. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Wiley, New York, 1992. P. 131
- Б.А.Трофимов, А.И.Михалева. *Химия гетероцикл. соединений*, 1299 (1980)
- Б.А.Трофимов. *Z. Chem.*, **26**, 41 (1986)
- Б.А.Трофимов, Л.Н.Собенина, А.И.Михалева. *Органическая химия. Т. 7. (Итоги науки и техники)*. Изд-во ВИНТИ, Москва, 1987
- Л.Н.Собенина, А.И.Михалева, Б.А.Трофимов. *Успехи химии*, **58**, 275 (1989)
- Л.Н.Собенина, А.И.Михалева, Б.А.Трофимов. *Химия гетероцикл. соединений*, 291 (1989)
- B.A.Trofimov, A.I.Mikhaleva. *Heterocycles*, **37**, 1193 (1994)
- B.A.Trofimov. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **95–97**, 145 (1994)
- Б.А.Трофимов, А.И.Михалева. *Журн. орг. химии*, **32**, 1127 (1996)
- С.Е.Коростова, А.И.Михалева, А.М.Васильцов, Б.А.Трофимов. *Журн. орг. химии*, **34**, 967 (1998)

26. С.Е.Коростова, А.И.Михалева, А.М.Васильцов, Б.А.Трофимов *Журн. орг. химии*, **34**, 1767 (1998)
27. С.Е.Коростова, А.И.Михалева, Б.А.Трофимов. *Успехи химии*, **68**, 506 (1999)
28. A.Gossauer. *Die Chemie der Pyrrole*. Springer-Verlag, Berlin, 1974
29. R.A.Jones, G.P.Bean. *The Chemistry of Pyroles*. Academic Press, London, 1977
30. R.Kada, D.Ilavasky, I.Goljer, P.Gaher. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **56**, 418 (1991)
31. C.Altomare, L.Summo, S.Cellamare, A.V.Varlamov, L.G.Voskressensky, T.N.Borisova, A.Carotti. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 581 (2000)
32. C.Haubmann, H.Hübner, P.Gmeiner. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 3143 (1999)
33. C.Haubmann, H.Hübner, P.Gmeiner. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 1969 (1999)
34. Ю.И.Трофимкин, Л.М.Алексеева, В.Г.Граник. *Хим.-фарм. журн.*, **26** (6), 68 (1992)
35. R.B.Woodward, W.A.Ayer, J.M.Beaton, F.Bickelhaupt, R.Bonnert, P.Buchsacher, G.L.Closs, H.Dutler, J.Hannah, F.P.Hauck, S.Ito, A.Langemann, E.le Goff, W.Leimgruber, W.Lwowski, J.Sauer, Z.Valenta, H.Volz. *Tetrahedron*, **46**, 7599 (1990)
36. С.Ю.Рябова, Ю.И.Трофимкин, Л.М.Алексеева, Л.С.Хабарова, В.Г.Граник. *Химия гетероциклических соединений*, 343 (1991)
37. С.Ю.Рябова, Ю.И.Трофимкин, В.А.Азимов, Л.М.Алексеева, В.Г.Граник. *Хим.-фарм. журн.*, **29** (2), 46 (1995)
38. N.Jux, P.Koch, H.Schmickler, J.Lex, E.Vogel. *Angew. Chem.*, **102**, 1429 (1990)
39. R.K.Pandey, K.R.Gerzevske, H.Zhou, K.M.Smith. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 971 (1994)
40. C.Kitamura, Y.Yamashita. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1443 (1997)
41. F.Lovren, I.D.Gaon, B.Bobarevic. *Acta Pharm.*, **42**, 195 (1992)
42. C.K.Sha, J.M.Liu, R.K.Chiang, S.L.Wang. *Heterocycles*, **31**, 603 (1990)
43. S.E.Campbell, M.C.Comer, P.A.Derbyshire, X.L.M.Despinoy, H.McNab, R.Morrison, C.C.Sommerville, C.Thornley. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2195 (1997)
44. H.Dumoulin, S.Rault, M.Robba. *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 1703 (1995)
45. J.Miguel de Corral, M.Gordaliza, M.A.Castro, M.A.Salinero, J.M.Dorado, A.San Feliciano. *Synthesis*, 154 (2000)
46. P.Molina, M.Alajarin, A.Vidal, C.Foces-Foces. *Tetrahedron*, **51**, 12127 (1995)
47. D.W.Rangnekar, R.W.Sabnis. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **56**, 401 (1993)
48. В.А.Азимов, Ю.И.Трофимкин, С.Ю.Рябова, Л.М.Алексеева, В.Г.Граник. *Хим.-фарм. журн.*, **29** (9), 36 (1995)
49. V.S.Parmar, A.Kumar, A.K.Prasad, S.K.Singh, N.Kumar, S.Mukherjee, H.G.Raj, S.Goel, W.Errington, M.S.Puar. *Bioorg. Med. Chem.*, **7**, 1425 (1999)
50. A.Kumar, V.S.Parmar, W.Errington. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **55**, 456 (1999)
51. M.D.Banciu, R.F.C.Brown, K.J.Coulston, F.W.Eastwood, T.Macrae. *Aust. J. Chem.*, **51**, 695 (1998)
52. J.Sun, Q.Geng, M.Cai. *Huaxue Tongbao*, (2), 38 (1990); *Chem. Abstr.*, **113**, 115009 (1990)
53. J.Montgomery, M.V.Chevliakov, H.L.Brielmann. *Tetrahedron*, **53**, 16449 (1997)
54. И.Б.Дзвинчук, А.В.Выпирайленко, М.О.Лозинский, Т.В.Макитрук. *Укр. хим. журн.*, **65**, 111 (1999)
55. T.Balasubramanian, J.-P.Strachan, P.D.Boyle, J.S.Lindsey. *J. Org. Chem.*, **65**, 7919 (2000)
56. H.Dumoulin, S.Rault, M.Robba. *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 255 (1996)
57. Д.И.Алексиев, С.М.Иванова. *Журн. орг. химии*, **29**, 2226 (1993)
58. B.Antelo, L.Castedo, J.Delamano, A.Gomez, C.Lopez, G.Tojo. *J. Org. Chem.*, **61**, 1188 (1996)
59. R.Settambolo, M.Mariani, A.Caiazzo. *J. Org. Chem.*, **63**, 10022 (1998)
60. R.Settambolo, M.Mazzetti, D.Pini, S.Pucci, R.Lazzaroni. *Gazz. Chim. Ital.*, **124**, 173 (1994)
61. L.F.Tietze, G.Kettenschau, K.Heitmann. *Synthesis*, 851 (1996)
62. Y.Yamamoto, T.Kimachi, Y.Kanaoka, S.Kato, K.Bessho, T.Matsumoto, T.Kusakabe, Y.Sugiura. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7801 (1996)
63. C.K.Lee, J.S.Yu, Y.H.Kim. *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 345 (1993)
64. N.Basaric, S.Tomšić, Z.Marinic, M.Šindler-Kulyk. *Tetrahedron*, **56**, 1587 (2000)
65. J.F.A.van der Looy, G.J.H.Thys, P.E.M.Dielts, D.de Schrijver, C.van Alsenoy, H.J.Geise. *Tetrahedron*, **53**, 15069 (1997)
66. T.Arai, Y.Hozumi. *Chem. Lett.*, 1153 (1998)
67. M.Obi, H.Sakuragi, T.Arai. *Chem. Lett.*, 169 (1998)
68. T.Arai, Y.Maeda. *Chem. Lett.*, 335 (1997)
69. Y.Yang, T.Arai. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2617 (1998)
70. K.Tokumaru, T.Arai, M.Moriyama. *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Technol., Sect. A*, **246**, 147 (1994)
71. В.Е.Беспалов, В.А.Домбровский, Д.Ю.Фонский. *Хим.-фарм. журн.*, **32** (12), 26 (1998)
72. P.A.Liddell, T.P.Forsyth, M.O.Senge, K.M.Smith. *Tetrahedron*, **49**, 1343 (1993)
73. J.M.Mercey, T.P.Toube. *J. Chem. Res. (S)*, 78 (1996)
74. T.Konoike, Y.Araki. *J. Org. Chem.*, **59**, 7849 (1994)
75. T.Konoike, T.Okada, Y.Araki. *J. Org. Chem.*, **63**, 3037 (1998)
76. C.Balsamini, A.Bedini, G.Diamantini, G.Spadoni, A.Tontini, G.Tarzia, R.Di Fabio, A.Feriani, A.Reggiani, G.Tedesco, R.Valigi. *J. Med. Chem.*, **41**, 808 (1998)
77. C.Balsamini, A.Bedini, G.Diamantini, G.Spadoni, G.Tarzia, A.Tontini, R.Di Fabio, D.Donati. *Farmaco*, **54**, 101 (1999)
78. J.Pitlik, G.Batta, F.Sztaricskai. *Liebigs Ann. Chem.*, 895 (1992)
79. J.V.Sinisterra, J.Barrios, Z.Mouloungui, M.Delmas, A.Gaset. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **100**, 267 (1991)
80. A.Boudif, M.Momenteau. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2069 (1994)
81. S.Massa, M.Artico, F.Corelli, A.Mai, R.Di Santo, S.Cortes, M.E.Marongiu, A.Pani, P.La Colla. *J. Med. Chem.*, **33**, 2845 (1990)
82. Z.-F.Tao, I.Saito, H.Sugiyama. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 1602 (2000)
83. M.J.Genin, D.A.Allwine, D.J.Anderson, M.R.Barbachyn, D.E.Emmert, S.A.Garmon, D.R.Grabek, K.C.Grega, J.B.Hester, D.K.Hutchinson, J.Morris, R.J.Reischer, C.W.Ford, G.E.Zurenko, J.C.Hamel, R.D.Schaadt, D.Stapert, B.H.Yagi. *J. Med. Chem.*, **43**, 953 (2000)
84. K.J.Drost, M.P.Cava. *J. Org. Chem.*, **56**, 2240 (1991)
85. J.Fernandez Sanchez, J.E.Oltra, A.Pallares, M.J.Zafra. *An. Quim.*, **87**, 274 (1991)
86. J.E.Beecher, D.A.Tirrell. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3927 (1998)
87. M.M.Segorbe, J.Adrio, J.C.Carretero. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1983 (2000)
88. L.Castedo, M.M.Cid, R.Dominguez, J.A.Seijas, M.C.Villaverde. *Heterocycles*, **31**, 1271 (1990)
89. Q.Chen, F.Yan, J.S.Ma. *Chin. Chem. Lett.*, **4**, 567 (1993)
90. W.P.Pfeiffer, D.A.Lightner. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 9673 (1994)
91. H.Xie, D.A.Lee, D.M.Wallace, M.O.Senge, K.M.Smith. *J. Org. Chem.*, **61**, 8508 (1996)
92. J.Cheng, P.Sekher, S.P.Singh, J.E.Gano, A.R.Morgan. *Synth. Commun.*, **27**, 673 (1997)
93. J.Cheng, J.E.Gano, A.R.Morgan. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2721 (1996)
94. H.Xie, D.A.Lee, M.O.Senge, K.M.Smith. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 791 (1994)
95. R.G.Khoury, L.Jaquinod. *Chem. Commun.*, 1057 (1997)
96. R.Settambolo, R.Lazzaroni, T.Messeri, M.Mazzetti, P.Salvadori. *J. Org. Chem.*, **58**, 7899 (1993)
97. A.D.Allen, J.M.Kwong-Chip, W.C.Lin, P.Nguyen, T.T.Tidwell. *Can. J. Chem.*, **68**, 1709 (1990)
98. A.F.Barrero, J.F.Sanchez, J.E.Oltra, D.Teva. *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 939 (1991)
99. M.Ohno, S.Shimizu, S.Eguchi. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4613 (1990)
100. N.Capsicalli, C.Dell'Erba, M.Novi, G.Petrillo, C.Tavani. *Tetrahedron*, **54**, 5315 (1998)
101. P.D.Sattsangi, K.K.Wong. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5025 (1992)

102. J.F.Art, Z.Janousek, H.G.Viehe. *Synth. Commun.*, **20**, 3031 (1990)
103. J.T.Gupton, S.A.Petric, F.A.Hicks, D.R.Wilkinson, M.Vargas, K.N.Hosein, J.A.Sikorski. *Heterocycles*, **47**, 689 (1998)
104. A.Wienand, H.-U. Reissig. *Chem. Ber.*, **124**, 957 (1991)
105. S.Nakatani, M.Kirihara, K.Yamada, S.Terashima. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8461 (1995)
106. A.J.Blake, G.A.Hunter, H.McNab. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 734 (1990)
107. R.Waschbüsch, J.Carran, P.Savignac. *Tetrahedron*, **52**, 14199 (1996)
108. H.P.Dijkstra, R.ten Have, A.M.van Leusen. *J. Org. Chem.*, **63**, 5332 (1998)
109. C.Dell'Erba, A.Giglio, A.Mugnoli, M.Novi, G.Petrillo, P.Stagnaro. *Tetrahedron*, **51**, 5181 (1995)
110. R.ten Have, F.R.van Leusink, A.M.van Leusen. *Synthesis*, 871 (1996)
111. F.R.Leusink, R.ten Have, K.J.van den Berg, A.M.van Leusen. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1401 (1992)
112. R.ten Have, A.M.van Leusen. *Tetrahedron*, **54**, 1913 (1998)
113. C.Y.de Leon, B.Ganem. *Tetrahedron*, **53**, 7731 (1997)
114. А.М.Васильцов, А.И.Михалева, Р.Н.Нестеренко, М.В.Сигалов. *Химия гетероциклических соединений*, 477 (1992)
115. Б.А.Трофимов, А.М.Васильцов, Е.Ю.Шмидт, О.В.Петрова, А.И.Михалева. *Журн. орг. химии*, **30**, 576 (1994)
116. R.S.Iyer, M.E.Kobierski, R.G.Salomon. *J. Org. Chem.*, **59**, 6038 (1994)
117. S.-X.Yu, P.W.Le Quesne. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6205 (1995)
118. Y.Dong, N.N.Pai, S.L.Ablaza, S.-X.Yu, S.Bolvig, D.A.Forsyth, P.W.Le Quesne. *J. Org. Chem.*, **64**, 2657 (1999)
119. А.Н.Геолециян, А.Ц.Казарян, Е.А.Григорян, С.К.Акопян. *Арм. хим. журн.*, **43**, 592 (1990)
120. А.Н.Геолециян, А.Ц.Казарян, С.А.Мисарян, Е.А.Григорян, С.К.Акопян, Г.Т.Мартиросян. *Арм. хим. журн.*, **44**, 105 (1991)
121. А.Ц.Казарян, А.Н.Геолециян, Н.Г.Нонезян, С.К.Акопян, Г.Т.Мартиросян. *Арм. хим. журн.*, **44**, 93 (1991)
122. R.N.Butler, D.M.Farrell. *J. Chem. Res. (S)*, 82 (1998)
123. T.Masquelin, D.Obrecht. *Synthesis*, 276 (1995)
124. M.S.Novikov, A.F.Khlebnikov, E.S.Sidorina, R.R.Kostikov. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 231 (2000)
125. A.R.Al Dulayymi, M.S.Baird, W.Clegg. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8271 (1997)
126. N.Chatani, T.Hanafusa. *J. Org. Chem.*, **56**, 2166 (1991)
127. C.Vogel, P.Delavier, B.Schnippenkötter. *Liebigs Ann. Chem.*, 1591 (1995)
128. W.von der Saal, R.Reinhardt, J.Stawitz, H.Quast. *Eur. J. Org. Chem.*, 1645 (1998)
129. W.von der Saal, H.Quast. *J. Org. Chem.*, **60**, 4024 (1995)
130. G.Adembri, A.M.Celli, A.Sega. *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 541 (1997)
131. Ж.А.Красная, Ю.В.Смирнова, В.С.Богданов. *Химия гетероциклических соединений*, 654 (1996)
132. Ж.А.Красная, Ю.В.Смирнова, В.С.Богданов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 785 (1996)
133. А.С.Татиков, В.А.Кузьмин, Ж.А.Красная, Ю.В.Смирнова. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1293 (1999)
134. P.P.M.de Lange, H.W.Fruhauf, M.J.A.Kraakman, M.van Wijnkoop, M.Kranenburg, A.H.J.P.Groot, K.Vrieze, J.Fraanje, Y.F.Wang, M.Numan. *Organometallics*, **12**, 417 (1993)
135. B.A.Trofimov, Z.V.Stepanova, L.N.Sobenina, I.A.Ushakov, V.N.Elokhina, A.I.Mikhaleva, T.I.Vakul'skaya, D.-S.D.Toryashinova. *Mendeleev Commun.*, 119 (1998)
136. Б.А.Трофимов, З.В.Степанова, Л.Н.Собенина, А.И.Михалева, Т.И.Вакульская, В.Н.Елохина, И.А.Ушаков, Д.-С.Д.Торяшинова, Э.И.Косицына. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1562 (1999)
137. L.I.Larina, T.I.Vakul'skaya, L.N.Sobenina, Z.V.Stepanova, A.I.Mikhaleva, B.A.Trofimov. In *The 6th International Symposium on Spin Trapping/Spin Traps, Nitroxides and Nitric Oxide. (Abstracts of Reports)*. Marseilles, 2000. P. 69
138. Б.А.Трофимов, З.В.Степанова, Л.Н.Собенина, И.А.Ушаков, В.Н.Елохина, А.И.Михалева. В кн. *Тезисы докладов XVI Менделеевского съезда по общей и прикладной химии*. С.-Петербург, 1998. С. 306
139. Б.А.Трофимов, З.В.Степанова, Л.Н.Собенина, А.И.Михалева, И.А.Ушаков, Д.-С.Д.Торяшинова. *Химия гетероциклических соединений*, 1253 (1999)
140. Н.Н.Чипанина, З.В.Степанова, Г.А.Гаврилова, Л.Н.Собенина, А.И.Михалева. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1945 (2000)
141. Л.Н.Собенина, З.В.Степанова, А.Г.Малькина, В.Н.Елохина, Б.А.Трофимов. В кн. *Тезисы докладов Всероссийской конференции по химии гетероциклов*. Сузdal', 2000. С. 356
142. B.A.Trofimov, Z.V.Stepanova, L.N.Sobenina, A.I.Mikhaleva, I.A.Ushakov, V.N.Elokhina. *Synthesis*, 1878 (2001)
143. R.Lueoend, R.Neier. *Helv. Chim. Acta*, **74**, 91 (1991)
144. M.R.Player, L.C.Wang, S.M.Bayomi, J.W.Sowell. *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 51 (1992)
145. S.N.Kim, B.H.Han. *J. Korean Chem. Soc.*, **38**, 260 (1994)
146. K.Satake, D.Nakoge, M.Kimura. *Heterocycles*, **48**, 433 (1998)
147. K.Matsumoto, T.Uchida, H.Yoshida, M.Toda, A.Kakehi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2437 (1992)
148. T.Peglöw, S.Blechert, E.Steckhan. *Chem.-Eur. J.*, **4**, 107 (1998)
149. A.Riera, M.Marti, A.Moyano, M.A.Pericas, J.Santamaría. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2173 (1990)
150. K.Ando, M.Kankake, T.Suzuki, H.Takayama. *Tetrahedron*, **51**, 129 (1995)
151. M.Austin, C.Covell, A.Gilbert, R.Hendrickx. *Liebigs Ann.-Recl.*, 943 (1997)
152. M.G.Gorbunova, I.I.Gerus, V.P.Kukhar. *J. Fluorine Chem.*, **65**, 25 (1993)
153. А.В.Санин, В.Г.Ненайденко, Е.С.Баленкова. *Журн. орг. химии*, **35**, 735 (1999)
154. В.Г.Ненайденко, А.В.Санин, Е.С.Баленкова. *Успехи химии*, **68**, 483 (1999)
155. V.G.Nenajdenko, A.L.Krasovsky, M.Lebedev, E.S.Balenkova. *Synlett*, 1349 (1997)
156. I.L.Baraznenok, V.G.Nenajdenko, E.S.Balenkova. *Tetrahedron*, **54**, 119 (1998)
157. T.Koike, Y.Shinohara, T.Nishimura, M.Hagiwara, S.Tobinaga, N.Takeuchi. *Heterocycles*, **53**, 1351 (2000)
158. H.Falk, M.Fruehwirth. *Monatsh. Chem.*, **123**, 1213 (1992)
159. H.Falk, Q.-Q.Chen, R.Micura. *Monatsh. Chem.*, **127**, 77 (1996)
160. S.Beckmann, T.Wessel, B.Franck, W.Hönle, H.Borrman, H.-G. von Schnerring. *Angew. Chem.*, **102**, 1439 (1990)
161. А.И.Вокин, Т.И.Вакульская, Н.М.Мурзина, А.П.Деменев, Л.Н.Собенина, А.И.Михалева, Б.А.Трофимов. *Журн. орг. химии*, **36**, 1539 (2000)
162. Л.Н.Собенина, А.П.Деменев, А.И.Михалева, И.А.Ушаков, О.А.Тарасова, Б.А.Трофимов. В кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды. Т. 2. (Тез. докл. I Междунар. конф. «Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений»)*. Москва, 2001. С. 279
163. B.A.Trofimov, L.N.Sobenina, A.P.Demenev, A.I.Mikhaleva, I.A.Ushakov, O.A.Tarasova, V.I.Smirnov, K.B.Petrushenko, A.I.Vokin, N.M.Murzina, G.F.Myachina. *Arkivoc*, **2** (Pt. IX), MV-170F (2001); <http://www.arkat-usa.org>
164. А.Г.Горшков, Е.С.Домнина, А.И.Михалева, Г.Г.Скворцова. *Химия гетероциклических соединений*, 848 (1985)
165. J.-H.Liu, Q.-C.Yang, T.C.W.Mak, H.N.C.Wong. *J. Org. Chem.*, **65**, 3587 (2000)
166. J.Wang, A.I.Scott. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7043 (1995)
167. M.Donato, S.Giancarlo. *Gazz. Chim. Ital.*, **124**, 133 (1994)
168. B.A.Trofimov, L.N.Sobenina, A.I.Mikhaleva, M.P.Sergeeva, R.I.Polovnikova. *Sulfur Lett.*, **15**, 219 (1992)
169. Б.А.Трофимов, Л.Н.Собенина, А.И.Михалева, М.П.Сергеева, Н.И.Голованова, Р.И.Половникова, А.Н.Вавилова. *Химия гетероциклических соединений*, 1176 (1992)
170. Л.Н.Собенина, Л.Е.Протасова, М.П.Сергеева, О.В.Петрова, Т.Н.Аксентьева, О.Б.Козырева, Р.И.Половникова, А.И.Михалева, Б.А.Трофимов. *Химия гетероциклических соединений*, 47 (1995)

171. B.A.Trofimov, L.N.Sobenina, A.I.Mikhaleva, A.P.Demenev, O.A.Tarasova, I.A.Ushakov, S.V.Zinchenko. *Tetrahedron*, **56**, 7325 (2000)
172. B.A.Trofimov, N.M.Vitkovskaya, V.B.Kobychev, E.Y.Larionova, L.N.Sobenina, A.I.Mikhaleva, A.P.Demenev. *Sulfur Lett.*, **24**, 181 (2001)
173. B.A.Trofimov, L.N.Sobenina, A.I.Mikhaleva, M.P.Sergeeva. In *The 16th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur. (Abstracts of Reports)*. Merserburg, 1994. P. 269
174. B.A.Trofimov, L.N.Sobenina, A.I.Mikhaleva. In *The 207th ACS National Meeting. (Abstracts of Reports)*. San Diego, 1994. P. 89
175. B.A.Trofimov. In *The 1st Florida Heterocyclic Course and Conference. (Abstracts of Reports)*. The University of Florida, Gainesville, FL, 2000. F-1 – F-18
176. Л.Н.Собенина, Б.А.Трофимов, А.П.Деменев, И.А.Ушаков. В кн. *Тезисы докладов Всероссийской конференции по химии гетероциклов*. Сузdalь, 2000. С. 355
177. А.И.Ушаков, А.П.Деменев. В кн. *Тезисы докладов Молодежной научной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии»*. Новосибирск, 2001. С. 271
178. А.П.Деменев. Дис. канд. хим. наук. ИрИХ СО РАН, Иркутск, 2001
179. Б.А.Трофимов, Л.Н.Собенина, А.И.Михалева, М.П.Сергеева, М.В.Сигалов, Н.И.Голованова. *Журн. орг. химии*, **28**, 1766 (1992)
180. L.N.Sobenina, A.I.Mikhaleva, M.P.Sergeeva, O.V.Petrova, T.N.Aksamentova, O.V.Kozyreva, D.-S.D.Toryashinova, B.A.Trofimov. *Tetrahedron*, **51**, 4223 (1995)
181. Н.М.Мурзина, А.И.Вокин, С.В.Федоров, А.П.Деменев, Л.Н.Собенина, А.И.Михалева. *Журн. общ. химии*, **72**, 1011 (2002)
182. Y.Tominaga, Y.Matsuoka, Y.Oniyama, Y.Uchimura, H.Komiya, M.Hirayama, S.Kohra, A.Hosomi. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 647 (1990)
183. L.M.Hodges, M.W.Moody, W.D.Harman. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 7931 (1994)
184. L.M.Hodges, J.Gonzalez, J.I.Koontz, W.H.Myers, W.D.Harman. *J. Org. Chem.*, **60**, 2125 (1995)
185. L.M.Hodges, M.L.Spera, M.W.Moody, W.D.Harman. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7117 (1996)
186. L.M.Hodges, W.D.Harman. *Adv. Nitrogen Heterocycl.*, 1 (1998)
187. B.Wrackmeyer, I.Ordung, B.Schwarze. *J. Organomet. Chem.*, **527**, 163 (1997)
188. B.Wrackmeyer, I.Ordung, B.Schwarze. *Z. Naturforsch., B Chem. Sci.*, **52**, 427 (1997)
189. K.E.Andersen, C.Braestrup, F.C.Groenwald, A.S.Joergensen, E.B.Nielsen, U.Sonnewald, P.O.Soerensen, P.D.Suzdak, L.J.S.Knudsen. *J. Med. Chem.*, **36**, 1716 (1993)
190. A.R.Katritzky, L.Jianqing. *J. Org. Chem.*, **61**, 1624 (1996)
191. A.M.Molins-Pujol, C.Moranta, C.Arroyo, M.T.Rodriguez, M.C.Meca, M.D.Pujol, M.Dolors, J.Bonal. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2277 (1996)
192. E.M.Becallie, M.L.Gelmi, A.Marchesini. *Eur. J. Org. Chem.*, 1421 (1999)
193. T.Seethaler, G.Simchen. *Liebigs Ann. Chem.*, 11 (1991)
194. G.Macaluso, G.Cusmano, G.Cirrincione, A.M.Almerico, P.Diana. *Heterocycles*, **32**, 1973 (1991)
195. O.B.Sutcliffe, R.C.Storr, T.L.Gilchrist, P.Rafferty, A.P.A.Crew. *Chem. Commun.*, 675 (2000)

## SYNTHESIS OF C-VINYLPYRROLES

**L.N.Sobenina, A.P.Demenev, A.I.Mikhaleva, B.A.Trofimov**

*A.E.Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences  
1, Ul. Favorskogo, 664033 Irkutsk, Russian Federation, Fax +7(395)239–6046*

The most recent achievements in the synthesis of *C*-vinylpyrroles are generalised and systematised. Methods of synthesis based on reaction of acylpyrroles and dicarbonyl compounds or their synthetic equivalents remain the most important. New promising methods for the synthesis of *C*-vinylpyrroles are considered, in particular, the reaction of alkenyl ketone oximes with acetylene in the KOH–DMSO system and base-catalysed condensation of pyrrolecarbodithioates, which have recently become available, with CH-acids.

Bibliography — 195 references.

Received 22nd April 2002