

*Посвящается профессору Л. И. Бельнюкому  
в связи со славным юбилеем*

**И. О. Рыжков, И. А. Андреев, Г. М. Белов, А. В. Куркин\*,  
М. А. Юровская**

**ПОЛУЧЕНИЕ ХИРАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛА  
ПО РЕАКЦИИ ПААЛЯ–КНОРРА**

Разработан новый подход к синтезу N-алкилпирролов с хиральным заместителем при атоме азота на основе реакции Пааля–Кнорра с использованием эфиров аминокислот в качестве источника хиральности.

**Ключевые слова:** 1,4-дикарбонильные соединения, 2,5-диметил- и 2-метил-5-арилпирролы с хиральным заместителем при атоме азота, хиральные производные пирролов, иодкатализируемая циклизация, метод Пааля–Кнорра, реакция Штеттера.

Современные исследования в области химии пиррола и его производных направлены на поиск новых путей синтеза природных соединений, содержащих пиррольный фрагмент. Интерес к этой гетероциклической системе обусловлен тем, что производные пирролов являются составной частью многих природных соединений, таких, как витамин В<sub>12</sub>, пигменты желчи, гем, хлорофилл, алкалоиды лукианол (*Lukianol*), (+) драгмацидин F ((+) *Dragmacidin F*), ламелларин (*Lamellarin*), разинилам (*Rhazinilam*), розеофилин (*Roseophilin*) и др. [1]. Ряд синтетических соединений, содержащих пиррольный фрагмент, проявляют биологическую активность [2], например антимикробную, противовирусную [3], противоопухолевую [4], влияют на ЦНС, участвуют в метаболизме. В медицинскую практику внедрены такие известные лекарственные препараты на основе пиррола, как Кеторолак, Аторвастатин. Пирролы и их производные используются в качестве красителей, аналитических реагентов, катализаторов, защитных групп [1].

Современная органическая, медицинская и фармацевтическая химия уделяет всё больше внимания поиску путей синтеза хиральных структур. Это обусловлено прямой зависимостью биологической активности хиральных органических соединений от их абсолютной конфигурации. Это в полной мере относится к производным пиррола, содержащим хиральный заместитель при атоме азота – потенциальным строительным блокам для синтеза биологически активных соединений с оптимальным сочетанием активности и безопасности.

Можно предложить два принципиальных подхода к синтезу пирролов с

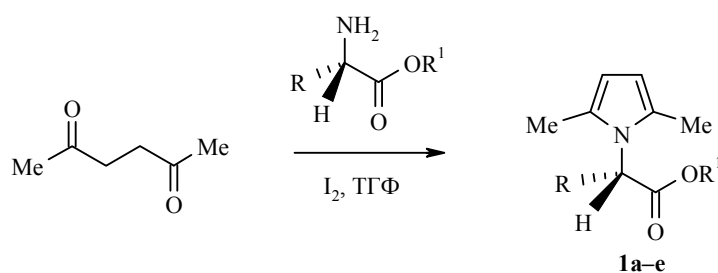
хиральным заместителем при атоме азота: первый заключается в прямом алкилировании пирролов хиральными алкилирующими агентами, второй – в формировании пиррольного ядра с использованием хиральных ациклических предшественников.

Известно, что N-алкилирование пирролов требует предварительного генерирования пирролил-аниона, связанного с катионом металла ионной связью, поэтому алкилирование, например тозилатами эфиров хиральных  $\alpha$ -гидроксикислот, проводят в полярных апротонных растворителях (например ДМФА, ацетонитрил) под действием оснований [5]. Алкилирование протекает при комнатной температуре, полная конверсия достигается уже через 1 ч, а выходы составляют ~75% [6]. Однако очевидно, что такой метод непригоден для получения пирролов с хиральным заместителем при атоме азота, так как использование основных сред может приводить к рацемизации, обусловленной СН-кислотностью хирального центра. Аналогичная по своей химической природе рацемизация наблюдается при щелочном гидролизе эфиров  $\alpha$ -аминокислот [7].

Поэтому очевидна необходимость использования второго подхода к синтезу пирролов с хиральным заместителем при атоме азота – циклизации по Паалю–Кнорру с использованием хиральных аминов, так как в данном случае хиральный центр не затрагивается в процессе реакции.

Существует много разнообразных методик проведения конденсации 1,4-дикарбонильных соединений с аминами по Паалю–Кнорру [8–10]. Особое место среди них занимает циклизация в присутствии иода [11], что значительно повышает эффективность процесса за счёт активации карбонильного соединения путём образования комплексов с иодом (действующим как кислота Льюиса) [12].

Этот метод мы использовали для синтеза хиральных производных 2,5-диметил-N-алкилпирролов с использованием ацетонилацетона, а в качестве аминного компонента эфиров оптически активных  $\alpha$ -аминокислот. Реакцию проводили в ТГФ в присутствии каталитических количеств иода. Такая методика позволила получить пирролы с хиральным заместителем при атоме азота с высокими синтетическими и энантиомерными выходами.



**1 a** R = Me, R<sup>1</sup> = Et; **b** R = Me, R<sup>1</sup> = *t*-Bu; **c** R = *i*-Pr, R<sup>1</sup> = Et; **d** R = CH<sub>2</sub>Ph, R<sup>1</sup> = Et;  
**e** R = CH<sub>2</sub>Ph, R<sup>1</sup> = *t*-Bu

2,5-Диметил-1Н-пирролы (*S*)-1a–e и 5-арил-2-метил-1Н-пирролы (*S*)-4a–j с хиральным заместителем при атоме азота\*

Соединение	$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl <sub>3</sub> )	Соединение	$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl <sub>3</sub> )	Соединение	$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl <sub>3</sub> )
( <i>S</i> )-1a	+24.2	( <i>S</i> )-4a	+14.6	( <i>S</i> )-4f	+19.3
( <i>S</i> )-1b	+17.8	( <i>S</i> )-4b	+10.1	( <i>S</i> )-4g	+14.6
( <i>S</i> )-1c	+39.6	( <i>S</i> )-4c	+27.0	( <i>S</i> )-4h	+36.4
( <i>S</i> )-1d	+44.9	( <i>S</i> )-4d	+32.4	( <i>S</i> )-4i	+41.4
( <i>S</i> )-1e	+31.4	( <i>S</i> )-4e	+24.9	( <i>S</i> )-4j	+28.7

\* (*S*)-1a,c,d и (*S*)-4a–j *ee* = 98%, (*S*)-1b,e *ee* = 99%

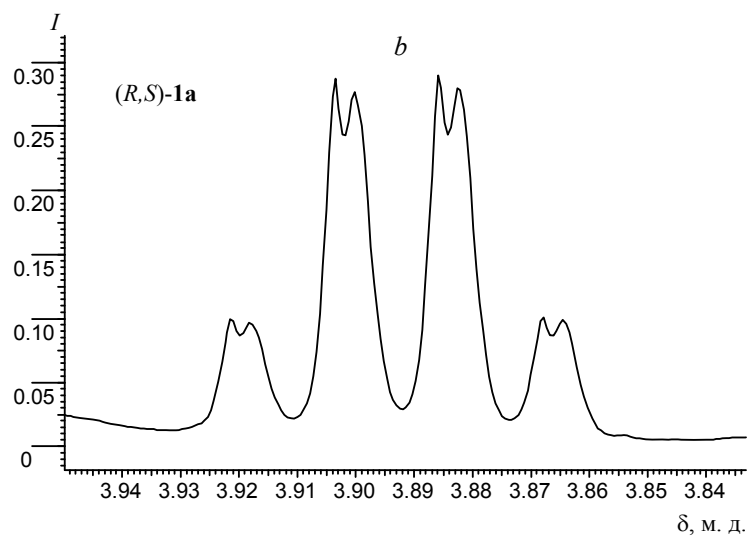
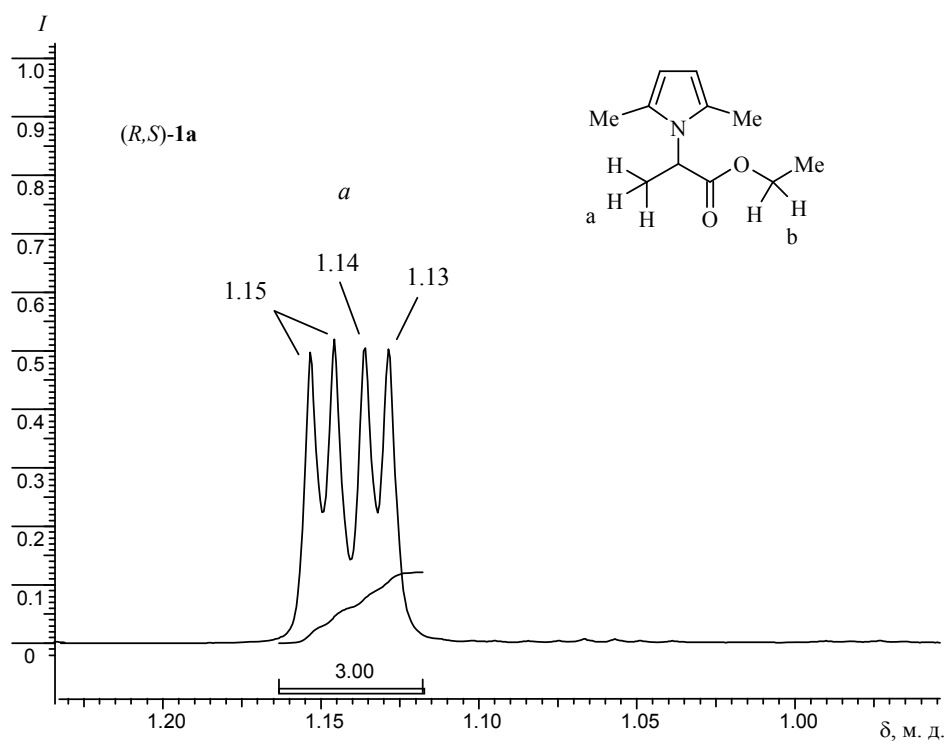
Для определения оптической чистоты эфиров (*S*)-N-алкилпирролов **1** были зарегистрированы спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединения (*R,S*)-1a и (*S*)-1a\* в присутствии эквимольного количества хирального сольватирующего агента (*S*)-1,1'-бинафтил-2,2'-диола. Хиральный сольватирующий агент (*S*)-1,1'-бинафтил-2,2'-диол широко используется для определения энантиомерной чистоты эфиров карбоновых кислот, аминов и некоторых других соединений [13]. Предполагают, что принцип действия этого реагента связан с сольватацией за счёт образования водородных связей между двумя гидроксильными группами (*S*)-1,1'-бинафтил-2,2'-диола и атомом кислорода карбонильной группы или другого электроноизбыточного атома, приводящей к образованию диастереомерных ассоциатов.

В спектре соединения (*R,S*)-1a в области 1.13–1.15 м. д. присутствуют два дублетных сигнала (для обоих *J* = 6.8 Гц, расстояние между центрами мультиплетов 2.9 Гц) протонов группы СНСН<sub>3</sub> в соотношении интегральных интенсивностей 1:1 (рисунок, с. 234). В спектре соединения (*S*)-1a наблюдается лишь один дублетный сигнал протонов указанной группы (рисунок, с. 235). В пользу высокой энантиомерной чистоты соединения (*S*)-1a, полученного при циклизации этилового эфира аланина в выбранных нами условиях, свидетельствует форма мультиплетного сигнала группы СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub> фрагмента молекулы (рисунок, с. 235).

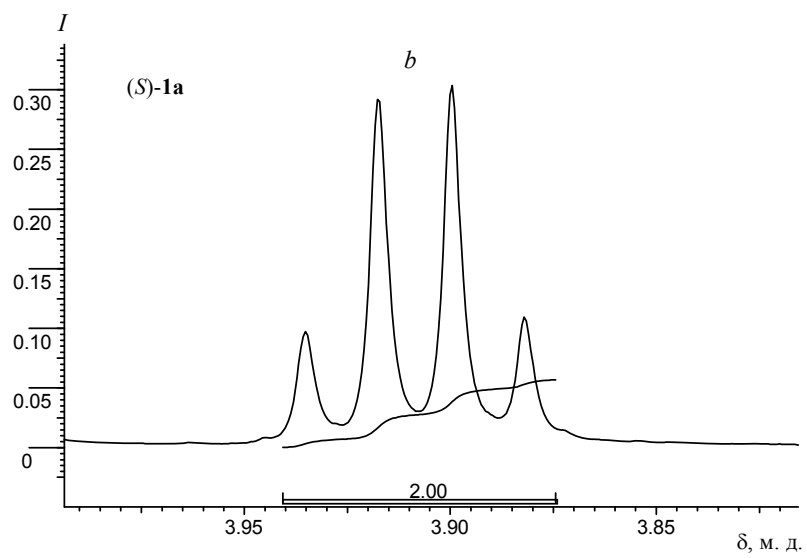
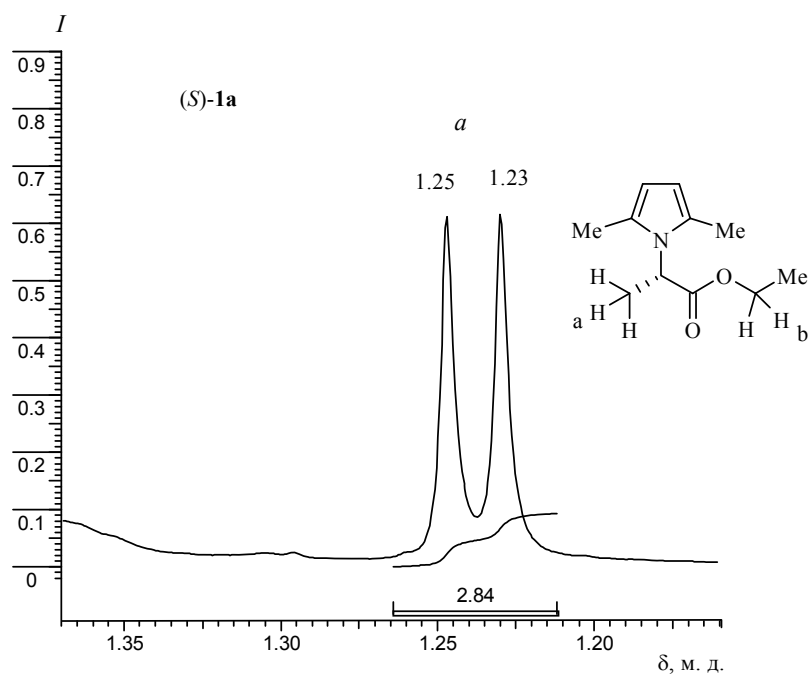
Оптическая чистота всех остальных N-алкилированных 2,5-диметилпирролов, полученных этим методом при использовании различных аминокислот, составила 98–99% *ee* (табл. 1), что позволяет говорить о разработке высокостереоселективного метода синтеза пирролов с хиральным заместителем при атоме азота. Препаративные выходы пирролов **1** очень высоки и составляют 84–90% (см. экспериментальную часть).

После отработки метода циклизации на примере ацетонилацетона, мы распространили его на другие 1,4-дикарбонильные соединения. Особый интерес представляет разработка методов синтеза 2-арилпирролов с

\* Здесь и далее: для соединений **1** и **4** определение абсолютной конфигурации хирального центра не проводилось. Указанная *S*-конфигурация соединениям **1** и **4** приписана на основании *S*-конфигурации исходных эфиров аминокислот, основываясь на том, что хиральный центр в ключевом превращении не затрагивается.



Фрагменты спектров ЯМР  $^1\text{H}$  этиловых эфиров (*S*)-1a  
*a* – область сигналов метильных протонов;



и (*R,S*)-**1a** с (*S*)-1,1'-бинафтил-2,2'-дио́лом в  $C_6D_6$ :  
*b* – область сигналов метиленовых протонов

Спектры\* ЯМР <sup>1</sup>H пириолов 1 и 4

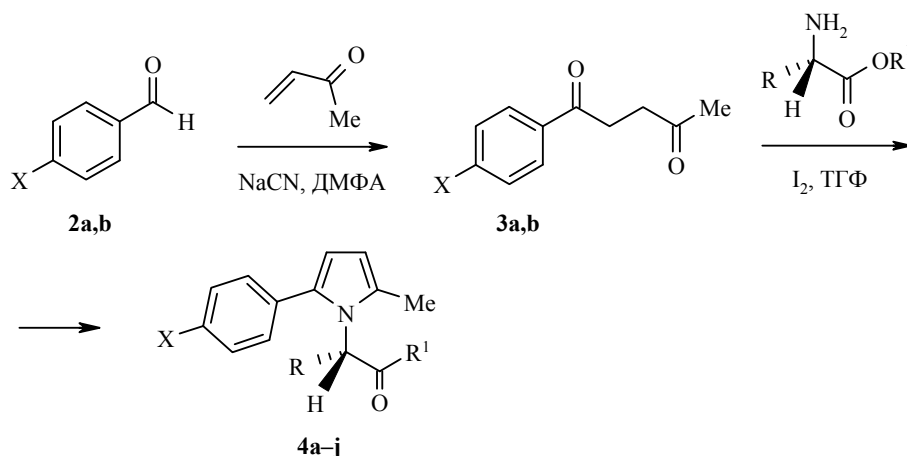
Соединение	Химические сдвиги (CDCl <sub>3</sub> ), δ, м. д. (J, Гц)			
	R	CH <sub>3</sub> , CH	Pyт, Ph	R <sup>1</sup>
<b>1a</b>	1.61 (3H, д, J = 7.0, CH <sub>3</sub> CH)	2.16 (6H, с, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Pyт); 4.75 (1H, к, J = 7.0, CH <sub>3</sub> CH)	5.62 (2H, с, H-3,4 Pyт)	1.22 (3H, т, J = 7.2, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 4.18–4.24 (2H, м, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) 1.41 (9H, с, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C)
<b>1b</b>	1.59 (3H, д, J = 7.0, CH <sub>3</sub> CH)	2.16 (6H, с, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Pyт); 4.72 (1H, к, J = 7.0, CH <sub>3</sub> CH)	5.61 (2H, с, H-3,4 Pyт)	
<b>1c</b>	0.73 (3H, д, J = 7.2, CH <sub>3</sub> CH); 1.09 (3H, д, J = 7.2, CH <sub>3</sub> CH); 2.29–2.38 (1H, м, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH)	2.12 (6H, с, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Pyт); 4.07–4.18 (1H, м, СНСНСO <sub>2</sub> )	5.72 (2H, с, H-3,4 Pyт)	1.26 (3H, т, J = 7.2, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 4.25 (2H, к, J = 7.2, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> )
<b>1d</b>	3.06 (1H, д, д, J <sub>1</sub> = 6.8, J <sub>2</sub> = 3.3, CH <sub>2</sub> CH); 3.24 (1H, д, д, J <sub>1</sub> = 6.8, J <sub>2</sub> = 3.3, CH <sub>2</sub> CH); 7.04 (2H, д, J = 7.6, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.24–7.28 (3H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	1.96 (6H, с, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Pyт); 4.60–4.64 (1H, м, CH <sub>2</sub> CH)	5.74 (2H, с, H-3,4 Pyт)	1.22 (3H, т, J = 7.2, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 4.07–4.16 (2H, м, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> )
<b>1e</b>	3.06 (1H, д, д, J <sub>1</sub> = 6.8, J <sub>2</sub> = 3.4, CH <sub>2</sub> CH); 3.27 (1H, д, д, J <sub>1</sub> = 6.8, J <sub>2</sub> = 3.4, CH <sub>2</sub> CH); 7.04–7.07 (2H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.23–7.27 (3H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	1.90 (6H, с, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Pyт); 4.58–4.62 (1H, м, CH <sub>2</sub> CH)	5.74 (2H, с, H-3,4 Pyт)	1.45 (9H, с, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C)
<b>4a</b>	1.61 (3H, д, J = 7.0, CH <sub>3</sub> CH)	2.27 (3H, с, CH <sub>3</sub> Pyт); 5.05 (1H, к, J = 7.0, CH <sub>3</sub> CH)	6.02 (1H, д, J = 6.2, H-3 Pyт); 6.13 (1H, д, J = 6.2, H-4 Pyт); 7.33–7.46 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	1.24 (3H, т, J = 7.2, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 4.80–4.34 (2H, м, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> )
<b>4b</b>	1.59 (3H, д, J = 7.0, CH <sub>3</sub> CH)	2.22 (3H, с, CH <sub>3</sub> Pyт); 4.99 (1H, к, J = 7.0, CH <sub>3</sub> CH)	6.00 (1H, д, J = 6.2, H-3 Pyт); 6.11 (1H, д, J = 6.2, H-4 Pyт); 7.33–7.46 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	1.47 (9H, с, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C)
<b>4c</b>	0.75 (3H, д, J = 7.2, CH <sub>3</sub> CH); 1.16 (3H, д, J = 7.2, CH <sub>3</sub> CH);	2.29 (3H, с, CH <sub>3</sub> Pyт); 2.35–2.44 (1H, м, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH)	6.08 (1H, д, J = 6.2, H-3 Pyт); 6.18 (1H, д, J = 6.2, H-4 Pyт); 7.33–7.46 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	1.28 (3H, т, J = 7.3, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 4.16 (2H, к, J = 7.3, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> )

<b>4d</b>	3.08 (1H, д, д, $J_1 = 6.8, J_2 = 3.4, \underline{\text{CH}_2\text{CH}}$ ); 3.28 (1H, д, д, $J_1 = 6.8, J_2 = 3.4, \underline{\text{CH}_2\text{CH}}$ ); 7.24–7.28 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.04 (2H, д, $J = 7.6, \text{C}_6\text{H}_5$ )	1.96 (3H, с, $\text{CH}_3\text{Pyr}$ ); 4.45–4.49 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}$ )	6.14 (1H, д, д, $J = 7.7, \text{H-3 Pyr}$ ); 6.26 (1H, д, д, $J = 7.7, \text{H-4 Pyr}$ ); 7.37–7.51 (5H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ )	1.22 (3H, т, $J = 7.2, \underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$ ); 4.01–4.06 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2$ )
<b>4e</b>	3.08 (1H, д, д, $J_1 = 6.8, J_2 = 3.4, \underline{\text{CH}_2\text{CH}}$ ); 3.28 (1H, д, д, $J_1 = 6.8, J_2 = 3.4, \underline{\text{CH}_2\text{CH}}$ ); 7.04 (2H, д, $J = 7.7, \text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.24–7.28 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ )	1.96 (3H, с, $\text{CH}_3\text{Pyr}$ ); 4.43–4.47 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}$ )	6.16 (1H, д, д, $J = 7.7, \text{H-3 Pyr}$ ); 6.26 (1H, д, д, $J = 7.7, \text{H-4 Pyr}$ ); 7.37–7.51 (5H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ )	1.45 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ )
<b>4f</b>	1.59 (3H, д, $J = 7.1, \underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ )	2.27 (3H, с, $\text{CH}_3\text{Pyr}$ ); 4.98 (1H, к, $J = 7.1, \text{CH}_3\text{CH}$ )	6.01 (1H, д, д, $J = 6.2, \text{H-3 Pyr}$ ); 6.11 (1H, д, д, $J = 6.2, \text{H-4 Pyr}$ ); 7.22 (2H, д, $J = 7.8, \text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.53 (2H, д, $J = 7.8, \text{C}_6\text{H}_4$ )	1.28 (3H, т, $J = 7.1, \underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$ ); 4.18–4.34 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2$ )
<b>4g</b>	1.56 (3H, д, $J = 7.0, \underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ )	2.22 (3H, с, $\text{CH}_3\text{Pyr}$ ); 4.99 (1H, к, $J = 7.0, \text{CH}_3\text{CH}$ )	6.00 (1H, д, д, $J = 6.2, \text{H-3 Pyr}$ ); 6.11 (1H, д, д, $J = 6.2, \text{H-4 Pyr}$ ); 7.21 (2H, д, $J = 7.8, \text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.52 (2H, д, $J = 7.8, \text{C}_6\text{H}_4$ )	1.45 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ )
<b>4h</b>	0.72 (3H, д, $J = 7.2, \underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ ); 1.19 (3H, д, $J = 7.2, \underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ )	2.56 (3H, с, $\text{CH}_3\text{Pyr}$ ); 2.81–2.92 (1H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ )	6.04 (1H, д, д, $J = 6.2, \text{H-3 Pyr}$ ); 6.11 (1H, д, д, $J = 6.2, \text{H-4 Pyr}$ ); 7.56 (2H, д, $J = 7.8, \text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.78 (2H, д, $J = 7.8, \text{C}_6\text{H}_4$ )	1.56 (3H, т, $J = 7.3, \underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$ ); 4.59 (2H, к, $J = 7.3, \text{CH}_3\text{CH}_2$ )
<b>4i</b>	3.08 (1H, д, д, $J_1 = 6.8, J_2 = 3.4, \underline{\text{CH}_2\text{CH}}$ ); 3.28 (1H, д, д, $J_1 = 6.8, J_2 = 3.4, \underline{\text{CH}_2\text{CH}}$ ); 6.84 (2H, д, $J = 7.7, \text{C}_6\text{H}_5$ ); 6.99–7.05 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ )	2.01 (3H, с, $\text{CH}_3\text{Pyr}$ ); 4.45–4.49 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}$ )	6.14 (1H, д, д, $J = 7.7, \text{H-3 Pyr}$ ); 6.26 (1H, д, д, $J = 7.7, \text{H-4 Pyr}$ ); 7.18 (2H, д, $J = 7.8, \text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.39 (2H, д, $J = 7.8, \text{C}_6\text{H}_4$ )	1.22 (3H, т, $J = 7.2, \underline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$ ); 4.01–4.06 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2$ )
<b>4j</b>	3.04 (1H, д, д, $J_1 = 6.8, J_2 = 3.4, \underline{\text{CH}_2\text{CH}}$ ); 3.23 (1H, д, д, $J_1 = 6.8, J_2 = 3.4, \underline{\text{CH}_2\text{CH}}$ ); 6.80 (2H, д, $J = 7.7, \text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.04–7.08 (3H, м, $\text{C}_6\text{H}_5$ )	1.96 (3H, с, $\text{CH}_3\text{Pyr}$ ); 4.43–4.47 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}$ )	6.16 (1H, д, д, $J = 7.7, \text{H-3 Pyr}$ ); 6.30 (1H, д, д, $J = 7.7, \text{H-4 Pyr}$ ); 7.16 (2H, д, $J = 7.8, \text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.38 (2H, д, $J = 7.8, \text{C}_6\text{H}_4$ )	1.39 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ )

\* Приведены спектры рацемических пириролов; спектры оптически активных пириролов полностью идентичны спектрам соответствующих рацематов.

хиральным заместителем при атоме азота, ввиду перспективности поиска среди них новых биологически активных веществ. Так, на их основе был синтезирован новый класс биологически активных соединений – атипичных нейролептиков (антипсихотиков). Антипсихотики направлены на лечение таких заболеваний, как острый маниакальный синдром, острая стадия шизофрении с возбуждением, хронические психозы с нарушением поведения, агрессивность. В работе [14] было показано, что производные 2-арилпирролов (циклические аналоги применяемых в настоящее время нейролептиков) обладают более высокой биологической активностью, по сравнению с такими классическими нейролептиками как Галоперидол, Флуанизон, Сульпирид и др. Максимальной биологической активностью обладали производные на основе 2-арилпирролов, модифицированных третичным амином или некоторыми функциональными группами классических антипсихотиков. Самое общее отличие этих лекарств от классических (типичных) нейролептиков заключается в более низкой степени сродства к D<sub>2</sub>-рецепторам (дофаминовым рецепторам), являющимся мишенью для нейролептических препаратов, и наличии мультирецепторного профиля связывания. Этим предопределены их фармакологические свойства, обуславливающие представление о них как о более "мягких", более легко переносимых препаратах, с меньшей вероятностью вызывающих экстрапирамидальный синдром и другие неврологические расстройства.

Среди производных арилпирролов известны соединения, проявляющие анальгетическое и противовоспалительное действие, являющиеся модуляторами брадикининовых рецепторов [15, 16], а также лекарственные препараты, например Пирролнитрин [17]. Однако необходимые для получения 2-арилпирролов 4-арил-1,4-дикарбонильные соединения коммерчески недоступны. В связи с этим для синтеза 4-арил-1,4-дикарбонильных соединений мы использовали хорошо изученное сопряженное присоединение бензальдегидов **2a,b** к метилвинилкетону, катализируемое



**2,3 a** X = H, **b** X = Br; **4 a–e** X = H, **a** R = Me, R<sup>1</sup> = Et; **b** R = Me, R<sup>1</sup> = *t*-Bu, **c** R = *i*-Pr, R<sup>1</sup> = Et; **d** R = CH<sub>2</sub>Ph, R<sup>1</sup> = Et; **e** R = CH<sub>2</sub>Ph, R<sup>1</sup> = *t*-Bu; **f,g** X = 4-Br, R = Me, **f** R<sup>1</sup> = Et, **g** R<sup>1</sup> = *t*-Bu; **h–j** X = 4-Br, **h** R = *i*-Pr, R<sup>1</sup> = Et; **i** R = CH<sub>2</sub>Ph, R<sup>1</sup> = Et; **j** R = CH<sub>2</sub>Ph, R<sup>1</sup> = *t*-Bu



Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  пирролов 1 и 4\*

Соединение	Химические сдвиги ( $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м. д.
1	2
<b>1a</b>	12.05 (2C, 2,5- $\text{CH}_3$ ); 13.89 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$ ); 19.98 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$ ); 55.68 (1C, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 60.84 (1C, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 105.06 (2C, C-3,4 Pyr); 130.97 (2C, C-2,5 Pyr); 175.62 (1C, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Et}$ )
<b>1b</b>	12.06 (2C, 2,5- $\text{CH}_3$ ); 20.44 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$ ); 28.18 (3C, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{C}$ ); 56.40 (1C, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 80.30 (1C, $(\text{CH}_3)_3\underline{\text{C}}$ ); 105.49 (2C, C-3,4 Pyr); 131.88 (2C, C-2,5 Pyr); 176.07 (1C, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Bu-}t$ )
<b>1c</b>	12.09 (2C, 2,5- $\text{CH}_3$ ); 13.82 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$ ); 19.62 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$ ); 20.42 (1C, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 33.11 (1C, $(\text{CH}_3)_2\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 60.44 (1C, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 106.89 (2C, C-3,4 Pyr); 128.05 (2C, C-2,5 Pyr); 175.41 (1C, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Et}$ )
<b>1d</b>	11.91 (2C, 2,5- $\text{CH}_3$ ); 14.05 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$ ); 39.27 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$ ); 59.10 (1C, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 60.51 (1C, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 106.53 (2C, C-3,4 Pyr); 124.95 (2C, C-2,5 Pyr); 127.21 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128.95 (2C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 129.44 (2C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 136.24 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 175.12 (1C, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Et}$ )
<b>1e</b>	11.94 (2C, 2,5- $\text{CH}_3$ ); 28.27 (3C, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{C}$ ); 39.21 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$ ); 59.82 (1C, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 80.64 (1C, $(\text{CH}_3)_3\underline{\text{C}}$ ); 106.53 (2C, C-3,4 Pyr); 125.85 (2C, C-2,5 Pyr); 126.96 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128.72 (2C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 129.21 (2C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 136.28 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 174.62 (1C, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Bu-}t$ )
<b>4a</b>	12.29 (1C, 2- $\text{CH}_3$ ); 13.89 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$ ); 20.26 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$ ); 55.72 (1C, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 61.03 (1C, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 107.46 (1C, C-4 Pyr); 109.18 (1C, C-3 Pyr); 126.34 (2C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 127.97 (2C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128.98 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 131.17 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 132.16 (1C, C-5 Pyr); 134.43 (1C, C-2 Pyr); 175.08 (1C, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Et}$ )
<b>4b</b>	12.23 (1C, 2- $\text{CH}_3$ ); 20.72 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$ ); 28.27 (3C, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{C}$ ); 56.44 (1C, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 80.65 (1C, $(\text{CH}_3)_3\underline{\text{C}}$ ); 107.46 (1C, C-4 Pyr); 109.18 (1C, C-3 Pyr); 126.34 (2C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 126.97 (2C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128.98 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 131.92 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 133.16 (1C, C-5 Pyr); 135.03 (1C, C-2 Pyr); 174.52 (1C, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Bu-}t$ )
<b>4c</b>	13.47 (1C, 2- $\text{CH}_3$ ); 13.99 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$ ); 20.14 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$ ); 20.98 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$ ); 32.90 (1C, $(\text{CH}_3)_2\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 60.62 (1C, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 63.07 (1C, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{HCO}_2$ ); 106.48 (1C, C-4 Pyr); 110.66 (1C, C-3 Pyr); 127.40 (2C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128.03 (2C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128.85 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 131.09 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 132.30 (1C, C-5 Pyr); 134.32 (1C, C-2 Pyr); 174.86 (1C, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Et}$ )
<b>4d</b>	12.09 (1C, 2- $\text{CH}_3$ ); 14.05 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$ ); 39.28 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$ ); 58.84 (1C, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 60.70 (1C, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 108.21 (1C, C-4 Pyr); 110.40 (1C, C-3 Pyr); 124.18 (2C, $\text{C}_6\text{H}_5\text{Pyr}$ ); 126.96 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128.72 (2C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128.91 (2C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 129.61 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5\text{Pyr}$ ); 130.29 (2C, $\text{C}_6\text{H}_5\text{Pyr}$ ); 131.30 (1C, C-2 Pyr); 134.19 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5\text{Pyr}$ ); 136.86 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 138.67 (1C, C-5 Pyr); 174.57 (1C, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Et}$ )
<b>4e</b>	11.97 (1C, 2- $\text{CH}_3$ ); 28.27 (3C, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{C}$ ); 39.22 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$ ); 59.56 (1C, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 80.64 (1C, $(\text{CH}_3)_3\underline{\text{C}}$ ); 108.21 (1C, C-4 Pyr); 110.40 (1C, C-3 Pyr); 124.18 (2C, $\text{C}_6\text{H}_5\text{Pyr}$ ); 126.96 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128.72 (2C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 128.91 (2C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 129.61 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5\text{Pyr}$ ); 130.29 (2C, $\text{C}_6\text{H}_5\text{Pyr}$ ); 132.20 (1C, C-2 Pyr); 134.19 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5\text{Pyr}$ ); 136.90 (1C, $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 139.57 (1C, C-5 Pyr); 174.07 (1C, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Bu-}t$ )
<b>4f</b>	12.23 (1C, 2- $\text{CH}_3$ ); 13.89 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2$ ); 20.26 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$ ); 55.72 (1C, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 61.03 (1C, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 106.32 (1C, C-4 Pyr); 109.18 (1C, C-3 Pyr); 123.53 (1C, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 125.05 (2C, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 129.47 (2C, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 130.48 (1C, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 132.73 (1C, C-5 Pyr); 134.13 (1C, C-2 Pyr); 175.08 (1C, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Et}$ )
<b>4g</b>	12.37 (1C, 2- $\text{CH}_3$ ); 20.72 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}$ ); 28.18 (3C, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{C}$ ); 56.44 (1C, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}$ ); 80.65 (1C, $(\text{CH}_3)_3\underline{\text{C}}$ ); 106.32 (1C, C-4 Pyr); 109.18 (1C, C-3 Pyr); 123.54 (1C, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 125.31 (2C, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 129.21 (2C, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 130.79 (1C, $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 132.98 (1C, C-5 Pyr); 134.36 (1C, C-2 Pyr); 175.19 (1C, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Bu-}t$ )

1	2
<b>4h</b>	13.49 (1C, 2-CH <sub>3</sub> ); 14.29 (1C, <u>C</u> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 19.25 (1C, <u>C</u> H <sub>3</sub> CH); 20.28 (1C, <u>C</u> H <sub>3</sub> CH); 32.90 (1C, (CH <sub>3</sub> ) <u>2</u> CH); 60.65 (1C, CH <sub>3</sub> <u>C</u> H <sub>2</sub> ); 63.07 (1C, CH <u>C</u> HCO <sub>2</sub> ); 105.34 (1C, C-4 Pyr); 110.66 (1C, C-3 Pyr); 123.40 (1C, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 128.80 (2C, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 129.87 (2C, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 130.88 (1C, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 132.73 (1C, C-5 Pyr); 134.89 (1C, C-2 Pyr); 174.89 (1C, <u>C</u> O <sub>2</sub> Et)
<b>4i</b>	12.13 (1C, 2-CH <sub>3</sub> ); 14.18 (1C, <u>C</u> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 39.68 (1C, <u>C</u> H <sub>2</sub> CH); 58.84 (1C, CH <sub>2</sub> <u>C</u> H); 60.70 (1C, CH <sub>3</sub> <u>C</u> H <sub>2</sub> ); 108.21 (1C, C-4 Pyr); 110.40 (1C, C-3 Pyr); 124.18 (2C, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 126.96 (1C, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 128.72 (2C, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 128.91 (2C, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 129.61 (1C, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 130.29 (2C, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 131.30 (1C, C-2 Pyr); 134.19 (1C, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 136.86 (1C, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 138.67 (1C, C-5 Pyr); 174.57 (1C, <u>C</u> O <sub>2</sub> Et)
<b>4j</b>	12.09 (1C, 2-CH <sub>3</sub> ); 28.27 (3C, ( <u>C</u> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C); 39.22 (1C, <u>C</u> H <sub>2</sub> CH); 59.56 (1C, CH <sub>2</sub> <u>C</u> H); 80.64 (1C, (CH <sub>3</sub> ) <u>3</u> C); 108.21 (1C, C-4 Pyr); 110.40 (1C, C-3 Pyr); 124.18 (2C, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 126.96 (1C, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 128.72 (2C, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 128.91 (2C, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 129.61 (1C, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 130.29 (2C, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 131.30 (1C, C-2 Pyr); 134.19 (1C, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 136.86 (1C, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 138.67 (1C, C-5 Pyr); 174.57 (1C, <u>C</u> O <sub>2</sub> Bu- <i>t</i> )

\* Приведены спектры рацемических пирролов; спектры оптически активных пирролов полностью идентичны спектрам соответствующих рацематов.

цианид-ионом (реакция Штеттера) [18]. Реакция протекает с очень высокими выходами, достигающими 98% [18]. Полученные по реакции Штеттера 1,4-дикарбонильные соединения **3a,b** были использованы для циклизации в пирролы с эфирами хиральных аминокислот по уже отработанным методикам.

Мы показали, что строение карбонильного соединения не влияет ни на выходы (выходы 2-метил-5-фенилпирролов **4** составляют 78–87%, см. экспериментальную часть), ни на стереохимический результат реакции (табл. 1).

Таким образом, мы предлагаем новый, эффективный подход к получению оптически чистых пирролов с хиральным заместителем при атоме азота, основанный на методе Пааля–Кнорра с применением иода в качестве катализатора циклизации и эфиров (*S*)-аминокислот как источников хиральности.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C получены на спектрометре Bruker Avance-400 (400 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС, масс-спектры – на детекторе ITD-700 (Finnigan MAT), ионизация ЭУ, энергия ионизирующих электронов 70 эВ, диапазон масс *m/z* 35–400. Удельное вращение измерено на поляриметрах Perkin–Elmer 241 (589 нм) и Jasco DIP-360 (589 нм) в кюветах толщиной 5 и 10 см. В качестве растворителя для измерения удельного вращающего использованы хлористый метилен, хлороформ и метанол. Хромато-масс-спектральные исследования проведены с использованием газожидкостного хроматографа Agilent 1200 с флуориметрическим и диодно-матричным детекторами, колонка Chiralcel OD-H (4.6 × 250 мм), детектирование UV-250 нм, подвижная фаза гексан–2-пропанол, 95:5, 1 мл/мин. Температуры плавления измерены в открытых капиллярах, приведенные значения не исправлены.

**2,5-Дизамещённые N-алкилпирролы 1a–e и 4a–j** (общая методика). А. К

раствору 0.01 моль гидрохлорида эфира аминокислоты в 10 мл ТГФ добавляют 1.4 мл (0.01 моль) триэтиламина, перемешивают 30 мин при комнатной температуре, прибавляют 0.012 моль 1,4-дикарбонильного соединения и 0.254 г (0.001 моль) иода. Реакционную смесь перемешивают 24 ч при комнатной температуре, после чего выливают в 200 мл хлористого метилена. Органический слой промывают водным раствором 0.5 н тиосульфата натрия (1×100 мл), 0.5 моль/л гидрокарбоната натрия (1×100 мл), сушат безводным сульфатом натрия, растворитель удаляют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем в системе петролейный эфир – этилацетат, 50:1.

Б. К раствору 0.01 моль эфира аминокислоты в 10 мл ТГФ прибавляют 1.41 мл (0.012 моль) ацетонилацетона и 0.254 г (0.001 моль) иода. Реакцию проводят и реакционную смесь обрабатывают аналогично методу А.

Данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  пирролов **1** и **4** приведены в табл. 2, 3.

**Этиловый эфир 2-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)пропионовой кислоты (R,S)-(1a).** Масло. Выход 88 (метод А), 61% (метод Б). ИК спектр\*,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2920, 1750. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 195  $[\text{M}]^+$  (32), 122 (100), 94 (66), 79 (15), 53 (16), 42 (15.8), 41 (13). Найдено, %: С 67.83; Н 8.91; N 7.32.  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С 67.66; Н 8.71; N 7.17.

**Этиловый эфир (2S)-1a.** Выход 92% (метод А). Найдено, %: С 67.71; Н 8.80; N 7.20.  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С 67.66; Н 8.71; N 7.17.

**трет-Бутиловый эфир 2-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)пропионовой кислоты (R,S)-(1b).** Масло. Выход 85 (метод А), 54% (метод Б). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2925, 1744. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 223  $[\text{M}]^+$  (32), 122 (100), 94 (66), 79 (15), 57 (97), 53 (16), 42 (16), 41 (64). Найдено, %: С 69.99; Н 9.67; N 6.34.  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С 69.92; Н 9.48; N 6.27.

**трет-Бутиловый эфир (2S)-1b.** Выход 87% (метод А). Найдено, %: С 69.84; Н 9.53; N 6.30.  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С 69.92; Н 9.48; N 6.27.

**Этиловый эфир 2-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)-3-метилбутановой кислоты (R,S)-(1c).** Масло. Выход 86 (метод А), 60% (метод Б). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2920, 1740. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 223  $[\text{M}]^+$  (57), 150 (77), 108 (73), 96 (28), 95 (47), 94 (100), 55 (20), 53 (21), 43 (31), 42 (23), 41 (37), 39 (25). Найдено, %: С 69.83; Н 9.61; N 6.32.  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С 69.92; Н 9.48; N 6.27.

**Этиловый эфир (S)-(1c).** Выход 90% (метод А). Найдено, %: С 69.88; Н 9.52; N 6.29.  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$ . Вычислено, %: С 69.92; Н 9.48; N 6.27.

**Этиловый эфир 2-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)-3-фенилпропионовой кислоты (R,S)-(1d).** Масло. Выход 84 (метод А), 60% (метод Б). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2940, 1745. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 271  $[\text{M}]^+$  (16), 271 (86), 198 (76), 108 (53), 106 (22), 95 (53), 94 (92), 91 (100), 77 (36), 65 (23), 53 (25), 42 (20). Найдено, %: С 75.43; Н 7.91; N 5.32.  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С 75.25; Н 7.80; N 5.16.

**Этиловый эфир (S)-(1d).** Выход 89% (Метод А). Найдено, %: С 75.32; Н 7.97; N 5.25.  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С 75.25; Н 7.80; N 5.16.

**трет-Бутиловый эфир 2-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)-3-фенилпропионовой кислоты (R,S)-(1e).** Масло. Выход 84 (метод А), 51% (метод Б). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2940, 1745. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 299  $[\text{M}]^+$  (67), 198 (76), 131 (21), 108 (53), 106 (22), 95 (52), 94 (92), 91 (100), 79 (20), 77 (36), 65 (23), 57 (84), 41 (81). Найдено, %: С 76.08; Н 8.67; N 4.64.  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С 76.22; Н 8.42; N 4.68.

**трет-Бутиловый эфир (S)-(1e).** Выход 87% (Метод А). Найдено, %: С 76.19; Н 8.54; N 4.70.  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С 76.22; Н 8.42; N 4.68.

\* ИК спектры и масс-спектры оптически активных пирролов полностью идентичны спектрам рацемических образцов.

методика). Раствор 0.1 моль свежеперегнанного бензальдегида **2a** или **2b** в 50 мл безводного ДМФА по каплям прибавляют в течение 10 мин к смеси 0.49 г (0.01 моль) цианида натрия и 50 мл безводного ДМФА при 35 °С, выдерживают реакционную смесь при этой же температуре 15 мин, добавляют по каплям в течение 20 мин раствор 5.3 г (0.075 моль) свежеперегнанного метилвинилкетона в 100 мл безводного ДМФА. Реакционную смесь выдерживают 2 ч при 35 °С, выливают в 300 мл воды, экстрагируют хлористым метиленом (3×150 мл). Органическую фазу промывают водным раствором 0.5 моль/л соляной кислоты (1×150 мл), 0.5 моль/л раствором гидрокарбоната натрия (1×150 мл) и водой (3×100 мл), сушат безводным сульфатом натрия, растворитель удаляют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем в системе петролейный эфир – этилацетат, 10:1.

**1-Фенилпентан-1,4-дион (3a).** Выход 82%. Т. кип. 125–126 °С (133 Па) (т. кип. 128–129 °С (133 Па) [19]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.12 (3H, с, CH<sub>3</sub>CO); 2.58 (2H, т, *J* = 5.4, CH<sub>2</sub>COMe); 3.06 (2H, т, *J* = 5.4, CH<sub>2</sub>COPh); 7.45–7.52 (2H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.11–8.17 (3H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

**1-(4-Бромфенил)пентан-1,4-дион (3b).** Выход 96%. Т. пл. 84 °С (из петролейного эфира) (т. пл. 86 °С (из петролейного эфира) [19]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.15 (3H, с, CH<sub>3</sub>CO); 2.56 (2H, т, *J* = 5.4, CH<sub>2</sub>COMe); 3.07 (2H, т, *J* = 5.4, CH<sub>2</sub>COPh); 7.44 (2H, д, *J* = 7.8, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.89 (2H, д, *J* = 7.8, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**Этиловый эфир 2-(2-метил-5-фенил-1H-пиррол-1-ил)пропионовой кислоты (R,S)-(4a).** Масло. Выход 81 (метод А), 58% (метод Б). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2954, 1750, 1435, 1352, 1160. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 257 [M]<sup>+</sup> (15), 256 (85), 185 (18), 184 (100), 156 (99), 128 (27), 115 (23), 77 (16). Найдено, %: С 74.89; Н 7.31; N 5.32. C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 74.68; Н 7.44; N 5.44.

**Этиловый эфир (S)-(4a).** Выход 85% (метод А). Найдено, %: С 74.72; Н 7.39; N 5.40. C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 74.68; Н 7.44; N 5.44.

**трет-Бутиловый эфир 2-(2-метил-5-фенил-1H-пиррол-1-ил)пропионовой кислоты (R,S)-(4b).** Масло. Выход 82 (метод А), 56% (метод Б). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2960, 1750, 1435, 1350, 1160. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 285 [M]<sup>+</sup> (22), 284 (85), 185 (18), 184 (98), 156 (88), 128 (27), 115 (22), 77 (16), 57 (100), 41 (64). Найдено, %: С 75.59; Н 8.01; N 4.92. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 75.76; Н 8.12; N 4.91.

**трет-Бутиловый эфир (S)-(4b).** Выход 87% (метод А). Найдено, %: С 75.68; Н 8.10; N 4.90. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 75.76; Н 8.12; N 4.91.

**Этиловый эфир 3-метил-2-(2-метил-5-фенил-1H-пиррол-1-ил)бутановой кислоты (R,S)-(4c).** Масло. Выход 80 (метод А), 59% (метод Б). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2975, 1768, 1437, 1350, 1160. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 285 [M]<sup>+</sup> (16), 285 (85), 212 (59), 170 (42), 168 (22), 157 (58), 156 (100), 115 (23), 55 (21), 43 (35), 41 (32). Найдено, %: С 75.63; Н 8.01; N 5.02. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 75.76; Н 8.12; N 4.91.

**Этиловый эфир (S)-(4c).** Выход 80% (метод А). Найдено, %: С 75.71; Н 8.17; N 5.00. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 75.76; Н 8.12; N 4.91.

**Этиловый эфир 2-(2-метил-5-фенил-1H-пиррол-1-ил)-3-фенилпропионовой кислоты (R,S)-(4d).** Масло. Выход 78 (метод А), 52% (метод Б). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2980, 1770, 1440, 1350, 1160. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 333 [M]<sup>+</sup> (26), 332 (84), 260 (100), 170 (23), 169 (38), 168 (64), 157 (58), 156 (92), 115 (29), 105 (51), 91 (82), 77 (48). Найдено, %: С 79.43; Н 6.91; N 4.32. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 79.25; Н 6.95; N 4.20.

**Этиловый эфир (S)-(4d).** Выход 82% (метод А). Найдено, %: С 79.34; Н 6.89; N 4.26. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 79.25; Н 6.95; N 4.20.

**трет-Бутиловый эфир 2-(2-метил-5-фенил-1H-пиррол-1-ил)-3-фенилпропионовой кислоты (R,S)-(4e).** Масло. Выход 81 (метод А), 50% (метод Б). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2980, 1770, 1440, 1350, 1160. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 361 [M]<sup>+</sup> (84), 260 (100), 169 (38), 168 (64), 157 (58), 156 (73), 115 (29), 105 (51), 91 (83),

77 (48), 65 (23), 57 (100); 51 (29), 41 (59). Найдено, %: С 79.63; Н 7.41; N 3.72.  $C_{24}H_{27}NO_2$ . Вычислено, %: С 79.74; Н 7.53; N 3.87.

**трет-Бутиловый эфир (S)-(4e)**. Выход 85% (метод Б). Найдено, %: С 79.70; Н 7.57; N 3.83.  $C_{24}H_{27}O_2N$ . Вычислено, %: С 79.74; Н 7.53; N 3.87.

**Этиловый эфир 2-[2-(4-бромфенил)-5-метил-1Н-пиррол-1-ил]пропионовой кислоты (R,S)-(4f)**. Масло. Выход 83 (метод А), 60% (метод Б). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3080, 2955, 1757, 1440, 1350, 1160. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 337  $[M]^+$  (26), 335  $[M]^+$  (28), 264 (97), 262 (100), 183 (34), 155 (58), 75 (65), 63 (49), 41 (37). Найдено, %: С 57.29; Н 5.31; N 4.32.  $C_{16}H_{18}BrNO_2$ . Вычислено, %: С 57.16; Н 5.40; N 4.17.

**Этиловый эфир (S)-(4f)**. Выход 87% (метод А). Найдено, %: С 57.18; Н 5.37; N 4.23.  $C_{16}H_{18}BrNO_2$ . Вычислено, %: С 57.16; Н 5.40; N 4.17.

**трет-Бутиловый эфир 2-[2-(4-бромфенил)-5-метил-1Н-пиррол-1-ил]пропионовой кислоты (R,S)-(4g)**. Масло. Выход 81 (метод А), 57% (метод Б). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3080, 2965, 1760, 1450, 1350, 1160. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 365  $[M]^+$  (29), 363 (29), 264 (37), 262 (39), 170 (18), 168 (64), 157 (58), 156 (73), 115 (29), 105 (51), 91 (83), 77 (48), 65 (23), 57 (100), 51 (29), 41 (54), 39 (16). Найдено, %: С 59.19; Н 6.01; N 3.92.  $C_{18}H_{22}BrNO_2$ . Вычислено, %: С 59.35; Н 6.09; N 3.85.

**трет-Бутиловый эфир (S)-(4g)**. Выход 81% (метод Б). Найдено, %: С 59.27; Н 6.07; N 3.84.  $C_{18}H_{22}BrNO_2$ . Вычислено, %: С 59.35; Н 6.09; N 3.85.

**Этиловый эфир 2-[2-(4-бромфенил)-5-метил-1Н-пиррол-1-ил]-3-метилбутановой кислоты (R,S)-(4h)**. Масло. Выход 80 (метод А), 53% (метод Б). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3083, 2955, 1757, 1440, 1350, 1160. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 365  $[M]^+$  (86), 363  $[M]^+$  (87), 292 (28), 290 (28), 250 (32), 240 (32), 236 (97), 234 (100), 168 (54), 166 (33), 155 (31), 141 (22), 128 (26), 115 (35), 55 (34), 53 (26), 43 (55). Найдено, %: С 59.23; Н 6.01; N 3.96.  $C_{18}H_{22}BrNO_2$ . Вычислено, %: С 59.35; Н 6.09; N 3.85.

**Этиловый эфир (S)-(4h)**. Выход 80% (метод А). Найдено, %: С 59.37; Н 6.06; N 3.89.  $C_{18}H_{22}BrNO_2$ . Вычислено, %: С 59.35; Н 6.09; N 3.85.

**Этиловый эфир 2-[2-(4-бромфенил)-5-метил-1Н-пиррол-1-ил]-3-фенилпропионовой кислоты (R,S)-(4i)**. Масло. Выход 78 (метод А), 52% (метод Б). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3080, 2970, 1765, 1450, 1365, 1160. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 413  $[M]^+$  (34), 411  $[M]^+$  (39), 340 (86), 338 (87), 236 (54), 234 (53), 169 (22), 167 (36), 155 (20), 115 (24), 91 (100), 77 (30), 65 (20). Найдено, %: С 64.23; Н 5.41; N 3.42.  $C_{22}H_{22}BrNO_2$ . Вычислено, %: С 64.09; Н 5.38; N 3.40.

**Этиловый эфир (S)-(4i)**. Выход 82% (метод А). Найдено, %: С 64.17; Н 5.43; N 3.41.  $C_{22}H_{22}BrNO_2$ . Вычислено, %: С 64.09; Н 5.38; N 3.40.

**трет-Бутиловый эфир 2-[2-(4-бромфенил)-5-метил-1Н-пиррол-1-ил]-3-фенилпропионовой кислоты (R,S)-(4j)**. Масло. Выход 79 (метод А), 54% (метод Б). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3080, 2970, 1765, 1450, 1365, 1160. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 441  $[M]^+$  (42), 439  $[M]^+$  (41), 340 (32), 338 (33), 236 (54), 234 (53), 169 (32), 167 (36), 155 (20), 115 (24), 105 (21), 103 (26), 91 (100), 43 (54). Найдено, %: С 65.32; Н 5.91; N 3.24.  $C_{24}H_{26}BrNO_2$ . Вычислено, %: С 65.46; Н 5.95; N 3.18.

**трет-Бутиловый эфир (S)-(4j)**. Выход 78% (метод Б). Найдено, %: С 65.41; Н 5.90; N 3.16.  $C_{24}H_{26}BrNO_2$ . Вычислено, %: С 65.46; Н 5.95; N 3.18.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. Thirumalairajan, B. M. Pearce, A. Thompson, *Chem. Commun.*, **46**, 1797 (2010).
2. J. T. Gupton, *Top. Heterocycl. Chem.*, **2**, 53 (2006).
3. N. B. Dyatkina, C. D. Roberts, J. D. Keicher, Y. D. Joshua, P. Nadherny, W. Zhang, U. Schmitz, A. Kongpachith, K. Fung, A. A. Novikov, L. Lou, M. Velligan, A. A. Khorlin, M. S. Chen, *J. Med. Chem.* **45**, 805 (2002).
4. M. G. Banwell, D. A. S. Beck, P. C. Stanislawski, M. O. Sydnes, R. M. Taylor,

- Curr. Org. Chem.* **9**, 1589 (2005)
5. R. I. J. Amos, B. S. Gourlay, P. P. Molesworth, *Tetrahedron*, **61**, 8226 (2005).
  6. T. Hofmann, *J. Agric. Food Chem.*, **46**, 3902 (1998).
  7. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991.
  8. G. W. H. Cheeseman, C. W. Bird, in: *Comprehensive Heterocycles Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1984, vol. 4, p. 89.
  9. V. F. Ferreira, M. C. B. V. De Souza, A. C. Cunha, L. O. R. Pereira, M. L. G. Ferreira, *Org. Prep. Proced. Int.*, **33**, 411 (2001).
  10. R. J. Sundberg, in: *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, Pergamon Press, Oxford, 1995, vol. 2, p. 119.
  11. B. K. Banik, S. Samajdar, I. Banik, *J. Org. Chem.*, **69**, 213 (2004).
  12. D. Wobschall, D. A. Norton, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3559 (1965).
  13. F. Toda, K. Mori, J. Okada, M. Node, A. Itoh, K. Omine, K. Fuji, *Chem. Lett.*, 131 (1988).
  14. I. van Wijngaarden, C. G. Kruse, R. van Hes, J. A. M. van der Heyden, M. T. M. Tulp, *J. Med. Chem.*, **30**, 2099 (1987).
  15. J. R. Carson, M. C. Jetter, J. S. Lee, M. A. Youngman, US Pat. 0192720 (2004); [www.espacenet.com](http://www.espacenet.com)
  16. G. A. Pinna, G. Loriga, G. Murineddu, G. Grella, M. Mura, L. Vargiu, C. Murgioni, P. La Colla, *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 1406 (2001).
  17. A. Gossauer, *Die Chemie der Pyrrole*, Springer-Verlag, New York, 1974.
  18. H. Stetter, *Angew. Chem.*, **15**, 639 (1976).
  19. M. K. Basu, S. Samajdar, F. F. Becker, B. K. Banik, *Synlett*, 319 (2002).

Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова,  
Ленинские горы, дом 1, строение 3,  
Москва 119991, Россия  
e-mail: kurkin@direction.chem.msu.ru

Поступило 01.12.2010

---

еш