

Трехкомпонентный синтез тетразамещенных пирролов в конденсациях с участием арилглиоксалий и аминов

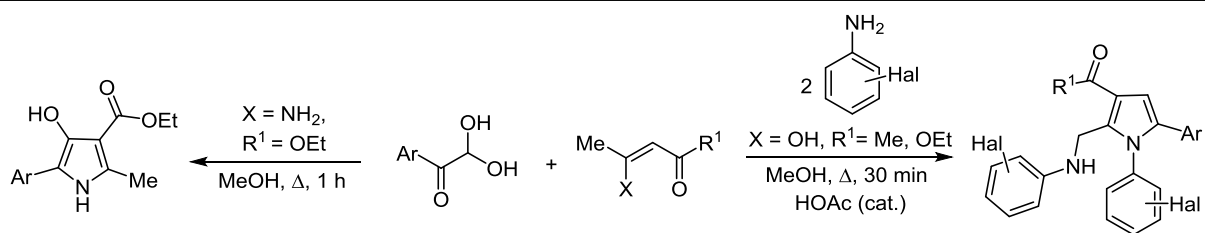
Надежда Н. Колос^{1*}, Виктория В. Зубарь¹,
Ирина В. Омельченко², Владимир И. Мусатов²

¹ Харьковский национальный университет им В. Н. Каразина,
пл. Свободы, 4, Харьков 61022, Украина; e-mail: kolos_n@ukr.net

² НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины,
пр. Науки, 60, Харьков 61072, Украина; e-mail: irina@xray.isc.kharkov.com

Поступило 25.02.2016

Принято 28.03.2016



Предложен метод синтеза функционализированных пирролов одnoreакторной трехкомпонентной конденсацией гидратов арилглиоксалий, ацетилацетона или ацетоуксусного эфира и галогензамещенных анилинов. Реакцией этилового эфира β-аминокротоновой кислоты и арилглиоксалий синтезированы этил-5-арил-4-гидрокси-2-метил-1*H*-пиррол-3-карбоксилаты.

Ключевые слова: арилглиоксали, ацетилацетон, ацетоуксусный эфир, этиловый эфир 3-аминобутен-2-овой кислоты, пирролы, многокомпонентные реакции.

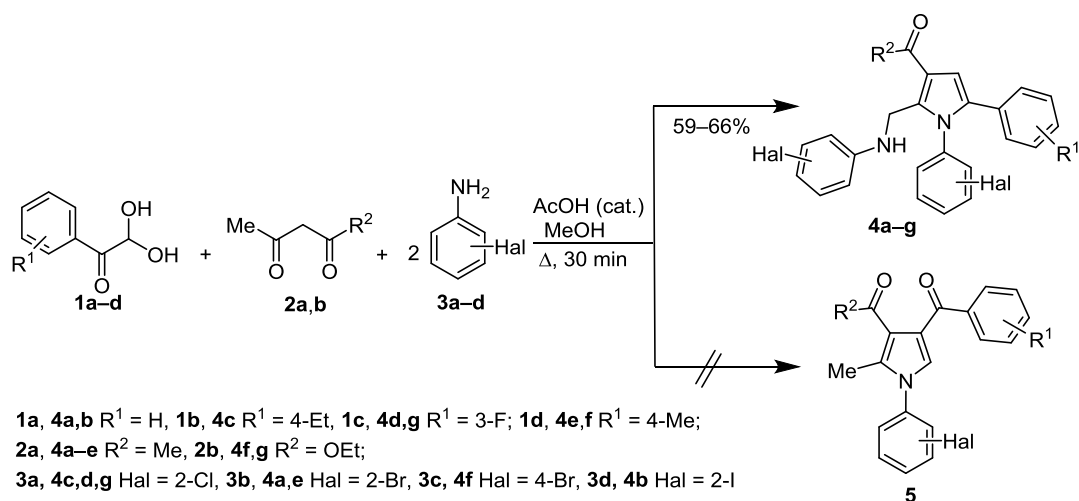
Пиррольный цикл входит в состав многих биологически важных соединений (гемоглобин, хлорофилл) и лекарственных средств (психотропные, противорвотные, антихолинергические, антигистаминные и антигипертензивные препараты).^{1,2} В литературе описаны как классические (реакции Пааля–Кнорра, Кнорра, Ганча^{3–9}), так и современные методы формирования пиррольного цикла (например, циклизации с использованием α,β-непредельных нитросоединений,¹⁰ нитросоединений и изоцианоацетатов (синтез Бартона–Зарда)^{11–13} либо одnoreакторные конденсации с участием альдегидов, β-дикарбонильных соединений, нитрометана и ароматических аминов¹⁴). В последней работе авторы постулировали образование производных 1,4-диарил-2-метил-3-ацетил(алкоксикарбонил)пиррола. Синтезы пиррольных производных с участием арилглиоксалий ограничиваются несколькими примерами,^{15–20} причем замыкание цикла, как правило, проходит по типу реакции Пааля–Кнорра.²¹

Продолжая исследование реакционной способности гидратов арилглиоксалий в конденсациях с участием β-дикарбонильных соединений и нуклеофильных реагентов,^{22–25} мы обнаружили удобный способ синтеза тетразамещенных пирролов. Оказалось, что кипячение

гидратов арилглиоксалий **1a–d**, ацетилацетона (**2a**) либо ацетоуксусного эфира (**2b**), нитрометана и замещенных анилинов **3a–d** в метаноле с каталитическими добавками уксусной кислоты в течение 30 мин приводит к выпадению из горячей реакционной смеси пирролов **4a–g** (схема 1). Заместители в анилиновом и арилглиоксалиевом фрагментах практически не влияли на время реакции и выходы продуктов. Заметим, что анилины с акцепторными заместителями (*para*-нитроанилин, *meta*-нитроанилин) не образовывали целевых продуктов и выделялись из реакционной смеси неизменными, что логично согласуется с предполагаемым механизмом.

Синтезированные соединения **4** в чистом виде представляют собой белые кристаллы, структура которых была установлена на основании данных элементного анализа, ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектрометрии. Полученные результаты указывали на присутствие в молекуле трех ароматических ядер и ацетильной группы. Кроме того, в спектрах ЯМР ¹H наблюдается спиновая АВХ система: дублеты дублетов протонов метиленовой группы и уширенный триплет в области 4.7–5.0 м. д., исчезающий при проведении дейтерообмена, что

Схема 1



свидетельствует о неэквивалентности протонов метиленовой группы и является следствием стерических затруднений для свободного вращения, вызванных объемными ароматическими радикалами. Анализ сигналов в спектрах ЯМР ¹H в области ароматических протонов позволил сделать вывод о присутствии в молекулах **4** двух фрагментов замещенного анилина и ароматического фрагмента арилглиоксаля, что не согласуется со структурой ожидаемых 1-арил-4-ароил-3-ацетил(карбонилэтокси)-2-метилпирролов **5** (по аналогии с данными работы¹⁴) и свидетельствует, что нитрометан, являясь одноуглеродным синтоном, не принимает участия в реакции. Окончательное строение продуктов конденсации доказано методом РСА на примере соединения **4b** (рис. 1), являющегося 3-ацетил-1-(2-иодфенил)-2-[[2-(2-иодфенил)амино]метил]-5-фенилпирролом (рис. 1).

В соединении **4b** атом N(1) имеет плоскую конфигурацию (сумма валентных углов 359.6(5)°), все геометрические параметры пиррольного цикла совпадают со средними значениями для тетразамещенных пирролов аналогичного строения (по данным банка струк-

турных данных для 21 соединения²⁶). Связь C(2)–C(24) (1.474(5) Å) удлинена относительно среднего значения для карбонильных заместителей в β-положении (1.451 Å), а связь C(24)–O(1) (1.209(5) Å) укорочена (1.222 Å), что свидетельствует о нарушении π-сопряжения между связями C(1)=C(2) и C(24)=O(1). Арильный заместитель при атоме N(1) развернут на 72.1(6)° относительно плоскости пиррольного цикла, что исключает сопряжение между π-системами циклов; это подтверждается удлинением связи N(1)–C(5) (1.437(4) Å) относительно среднего значения (1.371 Å).²⁷ Арильный заместитель при атоме C(4) развернут на 37.8(6)° относительно пиррольного цикла, что оставляет возможность для сопряжения (длина связи C(4)–C(18) (1.469(5) Å) совпадает со средним значением для сопряженных систем (1.470 Å). У атома N(2) уплощенно-пирамидальная конфигурация (сумма валентных углов 352(3)°), что, вероятно, обусловлено изменением положения атома водорода H(2) для максимизации энергии внутримолекулярной водородной связи N(2)–H(2)···O(1) (H···O 2.32(4) Å, N–H···O 128(3)°). Связь N(2)–C(12) (1.379(4) Å) имеет длину, промежуточную между сопряженными и несопряженными связями такого типа (1.353/1.419 Å), а связь N(2)–C(11) (1.446(4) Å) существенно укорочена (1.469 Å).²⁷

Отметим, что в масс-спектрах синтезированных соединений проявляются пики молекулярного иона невысокой интенсивности. Так, в спектре соединения **4b** максимальным по интенсивности является пик, соответствующий отщеплению 2-иодфенилиминного радикала (*m/z* 400).

Учитывая необычный ход реакции, включающий участие 2 моль анилина в образовании продуктов **4**, мы провели реакцию с двукратным избытком замещенного анилина, при этом выход продуктов увеличился незначительно (на 10–15%).

Вероятный путь синтеза целевых соединений включает образование гидроксикетона **A**, превращающегося в аминаль **B** при взаимодействии с ароматическим амином **3** (схема 2). Дальнейшая циклизация по Паалю–Кнорру приводит к формированию пирролинового цикла. Последующее α-элиминирование воды и 1,4-присое-

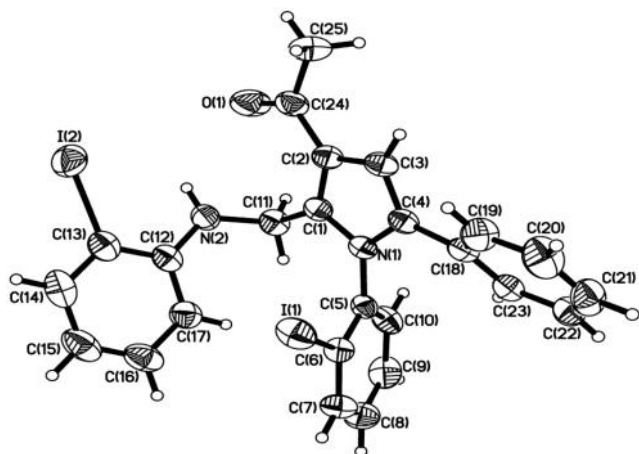
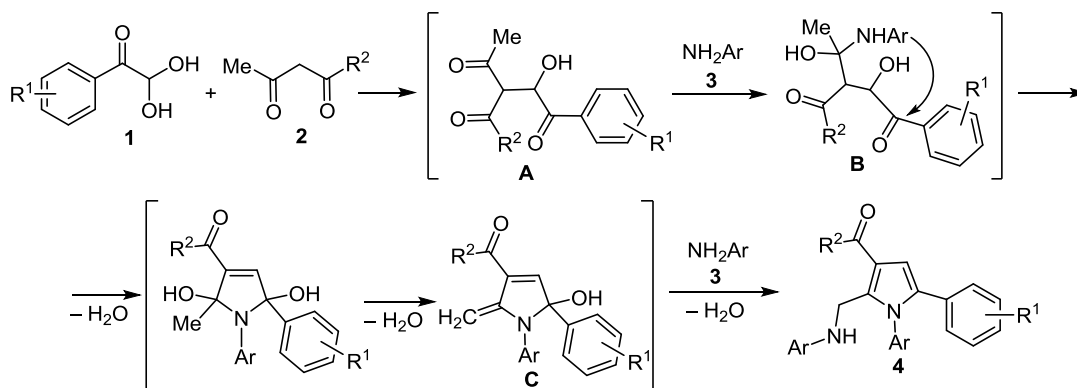


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **4b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Схема 2



динение второй молекулы анилина **3** к промежуточному *s*-транс-диену **C** приводит в конечном итоге к пирролу **4**.

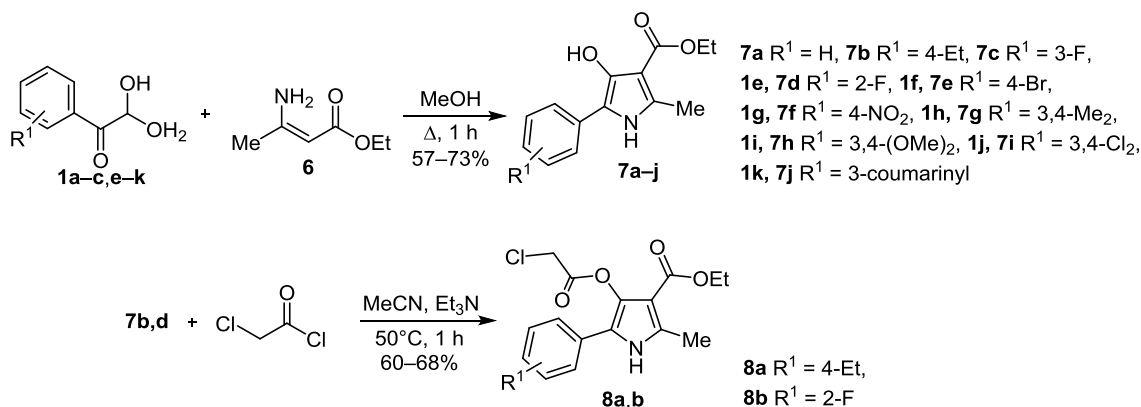
Авторы работы¹⁴ в четырехкомпонентной конденсации альдегидов, анилинов, ацетилаcetона и нитрометана рассматривают образование промежуточного енаминокетона с участием анилина и β-дикетона, который реагировал с α,β-непредельным нитросоединением – продуктом конденсации ароматического альдегида и нитрометана. Мы решили проверить возможность протекания аналогичной трехкомпонентной конденсации между арилглиоксальями **1**, енаминокротонатом **6** и нитрометаном. Однако во всех случаях были выделены лишь пирролы **7** – продукты двухкомпонентной конденсации гидратов глиокселей **1** и аминоэфира **6** (схема 3), отдельные представители которых уже были описаны в литературе.^{15,16,20} Как и в реакции, описанной нами выше, нитрометан не принял участия во взаимодействии.

Строение неописанных ранее соединений **7b–d,f,j** установлено с использованием спектральных методов, а соединения **7f** – и методом PCA (рис. 2). Как и в структуре **4b**, атом азота пиррольного цикла плоский (сумма валентных углов 360(1)°). Однако его геометрические параметры существенно отличаются от параметров *N*-замещенных циклов. Характерная для β-карбонилзамещенных пирролов (результаты банка структурных данных,²⁶ усреднение по 139 структурам) асим-

метрия длин связей N–C в структуре **7f** выражена весьма сильно (N(1)–C(4) 1.345(2) Å при среднем значении 1.357 Å, N(1)–C(1) 1.398(2) Å при среднем значении 1.377 Å), что с учетом укорочения связи C(1)–C(2) 1.377 Å (1.382 Å) и удлинения связи C(2)–O(3) 1.355(2) Å (среднее значение для енолов 1.333 Å)²⁷ свидетельствует о некотором нарушении сопряжения во фрагменте HN(1)–C(1)=C(2)–O(3)H в пользу сопряжения во фрагменте HN(1)–C(4)=C(3)–C(6)=O(2). Интересно, что при этом связь C(1)–C(9) (1.441(2) Å) сильно укорочена даже по сравнению с типичными сопряженными системами (1.470 Å),²⁷ что свидетельствует о наличии π-сопряжения с арильным заместителем и подтверждается копланарным расположением циклов (угол между плоскостями составляет 10.0(3)°). Гидроксильная группа O(3)–H(3) образует внутримолекулярные водородные связи – классическую O(3)–H(3)···O(2) (H···O 1.85(2) Å, O–H···O 148(2)°) и неклассическую C(14)–H(14)···O(3) (H···O 2.31(2) Å, C–H···O 129(2)°), стабилизирующие плоскую конфигурацию молекулы. В кристалле молекулы образуют цепочки вдоль кристаллографического направления (100) за счет парных межмолекулярных водородных связей N(1)–H(1)···O(5') (0.5+x, –0.5–y, 1–z; H···O 2.17 Å, N–H···O 175°) и C(10)–H(10)···O(5') (0.5+x, –0.5–y, 1–z; H···O 2.40 Å, C–H···O 161°).

Наличие гидроксильной группы в положении 3 пиррольного цикла дополнительно подтверждено реакций

Схема 3



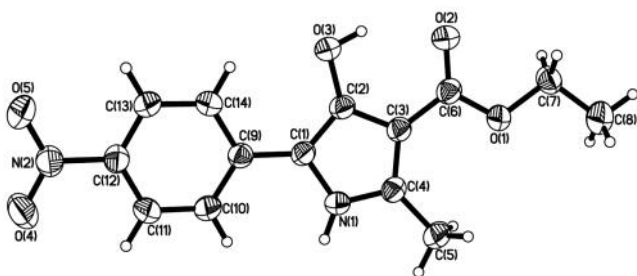


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **7f** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

ацилирования. Так, при обработке пирролов **7b,d** хлорацетилхлоридом в ацетонитриле в присутствии триэтиламина получены сложные эфиры **8a,b** (схема 3).

Таким образом, нами показано, что трехкомпонентная реакция с участием арилглиокселей, ацетил-ацетона или ацетоуксусного эфира и галогензамещенных анилинов в соотношении 1:1:2 является удобным методом синтеза 1,2-диарил-5-(ариламино-метил)-3-ацетил(этоксикарбонил)пирролов. Обнаружено, что конденсация этилового эфира β -аминокротоновой кислоты, гидратов арилглиокселей и нитрометана проходит без участия последнего и приводит к формированию этил-5-арил-4-гидрокси-2-метил-1H-пиррол-3-карбоксилатов.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Perkin Elmer Spectrum One в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian VX-200 Mercury (200 МГц), спектры ЯМР ^{13}C – на спектрометре Bruker AM-400 (100 МГц) в растворе $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт TMS. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Hewlett-Packard LC/MSD 1100 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EA 3000 Eurovector. Температуры плавления определены на столике Кофлера. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системах PhMe–EtOAc, 1:1, CHCl_3 –2-PrOH, 10:1, проявление в парах иода.

Синтез соединений 4a–g (общая методика). Смесь 0.1 мл (1.0 ммоль) ацетилацетона (**2a**) или 0.15 мл (1.1 ммоль) ацетоуксусного эфира (**2b**), 1.0 ммоль гидрата арилглиокселя **1a–d**, 2 ммоль замещенного анилина **3a–d** и 5–7 капель AcOH в 10 мл MeOH кипятят в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждают, осадок фильтруют, промывают теплой водой, холодным MeOH и перекристаллизовывают из MeOH.

1-[1-(2-Бромфенил)-2-{{(2-бромфенил)амино}метил}-5-фенил-1H-пиррол-3-ил]этанон (4a). Выход 0.34 г (65%), белый порошок, т. пл. 148–149 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 640, 1016, 1244, 1482, 1630, 1668, 2924, 3063, 3366. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.51 (3H, с, CH_3); 4.25 (1H, д, д, $J_{\text{AB}} = 14.4$, $J_{\text{AX}} = 7.0$) и 4.45 (1H, д, д, $J_{\text{AB}} = 14.4$, $J_{\text{BX}} = 5.0$, CH_2); 4.94 (1H, т, $J_{\text{BX}} = 5.0$, NH); 6.32 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 6.47 (1H, т, $J = 8.0$, H Ar);

6.99–7.55 (11H, м, H-4, H Ar); 7.72 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 526 (10), 524 $[\text{M}]^+$ (19), 522 (9), 354 (100), 230 (49), 157 (8), 77 (15). Найдено, %: C 57.20; H 3.77; N 5.45. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 57.28; H 3.85; N 5.34.

1-[1-(2-Иодфенил)-2-{{(2-иодфенил)амино}метил}-5-фенил-1H-пиррол-3-ил]этанон (4b). Выход 0.39 г (63%), белый порошок, т. пл. 153–154 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 680, 1027, 1244, 1478, 1632, 1660, 2982, 3075, 3370. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.51 (3H, с, CH_3); 4.14 (1H, д, д, $J_{\text{AB}} = 14.0$, $J_{\text{AX}} = 7.0$) и 4.47 (1H, д, д, $J_{\text{AB}} = 14.0$, $J_{\text{BX}} = 5.4$, CH_2); 4.77 (1H, т, $J_{\text{BX}} = 5.4$, NH); 6.22 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 6.33 (1H, т, $J = 8.0$, H Ar); 6.96–7.27 (8H, м, H Ar, H-4); 6.46–7.55 (3H, м, H Ar); 7.92 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.3 (COCH_3); 39.7 (NCH_2); 85.6; 86.2; 88.3; 101.2; 110.0; 111.4; 118.9; 123.0; 127.4; 128.3 (2C); 129.2; 129.4 (2C); 130.8; 131.3; 134.0; 135.9; 138.9; 139.6; 139.8; 146.6; 194.7 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 400 $[\text{M}-(2\text{-IC}_6\text{H}_4\text{NH})]^+$ (100), 230 (26). Найдено, %: C 48.52; H 3.29; N 4.55. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 48.57; H 3.26; N 4.53.

1-[1-(2-Хлорфенил)-2-{{(2-хлорфенил)амино}метил}-5-(4-этилфенил)-1H-пиррол-3-ил]этанон (4c). Выход 0.28 г (61%), белый порошок, т. пл. 143–144 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 636, 790, 1030, 1244, 1478, 1630, 1662, 2970, 3069, 3362. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.07 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.52 (3H, с, CH_3); 2.70 (2H, кв, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.30 (1H, д, д, $J_{\text{AB}} = 14.4$, $J_{\text{AX}} = 7.2$) и 4.46 (1H, д, д, $J_{\text{AB}} = 14.4$, $J_{\text{BX}} = 5.2$, CH_2); 5.02 (1H, т, $J_{\text{BX}} = 5.2$, NH); 6.33 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar); 6.52 (1H, т, $J = 8.8$, H Ar); 6.90–7.17 (7H, м, H Ar, H-4); 7.41–7.58 (4H, м, H Ar). Найдено, %: C 70.11; H 5.30; N 6.11. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 69.98; H 5.22; N 6.05.

1-[5-(3-Фторфенил)-1-(2-хлорфенил)-2-{{(2-хлорфенил)амино}метил}-1H-пиррол-3-ил]этанон (4d). Выход 0.30 г (66%), белый порошок, т. пл. 149–150 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 638, 785, 1058, 1246, 1476, 1628, 1670, 2920, 3054, 3362. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.51 (3H, с, CH_3); 4.32 (1H, д, д, $J_{\text{AB}} = 14.6$, $J_{\text{AX}} = 7.0$) и 4.46 (1H, д, д, $J_{\text{AB}} = 14.4$, $J_{\text{BX}} = 5.4$, CH_2); 4.98 (1H, т, $J_{\text{BX}} = 5.4$, NH); 6.34 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar); 6.52 (1H, т, $J = 8.8$, H Ar); 6.85–7.24 (6H, м, H Ar, H-4); 7.47–7.68 (4H, м, H Ar). Найдено, %: C 66.04; H 3.92; N 6.15. $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 66.24; H 4.22; N 6.18.

1-(2-Бромфенил)-2-{{(2-бромфенил)амино}метил}-5-(4-метилфенил)-1H-пиррол-3-ил]этанон (4e). Выход 0.35 г (65%), белый порошок, т. пл. 155–156 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 648, 1020, 1249, 1480, 1628, 1666, 2926, 3060, 3368. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.17 (3H, с, CH_3); 2.51 (3H, с, CH_3); 4.26 (1H, д, д, $J_{\text{AB}} = 14.2$, $J_{\text{AX}} = 7.0$) и 4.47 (1H, д, д, $J_{\text{AB}} = 14.2$, $J_{\text{BX}} = 5.2$, CH_2); 4.92 (1H, т, $J_{\text{BX}} = 5.2$, NH); 6.30 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar); 6.46 (1H, т, $J = 8.8$, H Ar); 6.93–6.97 (5H, м, H Ar, H-4); 7.28–7.52 (4H, м, H Ar); 7.71 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.7 (CH_3); 28.8 (COCH_3); 38.0 (NCH_2); 89.6; 109.0; 110.6; 111.6; 117.9 (2C); 122.7; 123.3; 127.9 (2C); 128.5; 128.9 (2C); 131.4 (2C); 132.3; 133.5; 134.4; 135.8; 136.2; 136.8; 144.1; 195.2 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 540 (5), 538 (10), 536 $[\text{M}]^+$ (5), 368 (100), 244 (68), 155

(8), 91 (16). Найдено, %: С 58.09; Н 3.97; N 5.15. $C_{26}H_{22}Br_2N_2O$. Вычислено, %: С 58.01; Н 4.12; N 5.20.

Этил-1-(4-бромфенил)-2-[[4-(4-бромфенил)амино]-метил]-5-(4-метилфенил)-1H-пиррол-3-карбоксилат (4f). Выход 0.33 г (60%), белый порошок, т. пл. 130–132 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 650, 797, 997, 1051, 1219, 1252, 1466, 1597, 1698, 2977, 3366. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.17 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 2.19 (3H, с, CH_3); 4.18–4.26 (4H, м, $2CH_2$); 4.82 (1H, т, $J = 5.2$, NH); 6.40 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 6.66 (1H, с, H-4); 6.91–7.24 (8H, м, H Ar); 7.56 (2H, д, $J = 7.8$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.7 (OCH_2CH_3); 21.0 (Ar CH_3); 38.1 (N CH_2); 59.8 (OCH_2CH_3); 106.9; 108.6; 110.0 (2C); 114.3; 122.3; 127.4; 128.5 (2C); 128.9; 129.4; 130.8 (2C); 131.6 (2C); 132.5 (2C); 135.0 (2C); 136.7; 137.1; 147.9; 164.3 (C=O). Найдено, %: С 57.09; Н 4.23; N 4.95. $C_{27}H_{24}Br_2N_2O_2$. Вычислено, %: С 57.06; Н 4.26; N 4.93.

Этил-5-(3-фторфенил)-1-(2-хлорфенил)-2-[[2-хлорфенил)амино]метил]-1H-пиррол-3-карбоксилат (4g). Выход 0.28 г (59%), белый порошок, т. пл. 96–98 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 790, 825, 949, 1069, 1069, 1245, 1493, 1695, 2977, 3361. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.26 (3H, т, $J = 7.0$, $CO_2CH_2CH_3$); 4.26 (2H, кв, $J = 7.0$, $CO_2CH_2CH_3$); 4.32 (1H, д, д, $J_{AB} = 14.6$, $J_{AX} = 7.0$) и 4.46 (1H, д, д, $J_{AB} = 14.4$, $J_{BX} = 5.6$, CH_2); 4.79 (1H, т, $J_{BX} = 5.6$, NH); 6.47–6.57 (2H, м, H Ar); 6.68 (1H, с, H-4); 6.83–7.23 (6H, м, H Ar); 7.47–7.67 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.7 (OCH_2CH_3); 37.8 (N CH_2); 60.2 (OCH_2CH_3); 110.9; 111.7; 114.4; 114.6; 114.8; 114.9; 117.7; 118.5; 124.2; 128.3; 128.7; 129.3; 130.6; 130.8; 131.7; 132.7; 133.8; 134.8; 137.8; 143.4; 160.9; 163.3; 164.5 (C=O). Найдено, %: С 64.69; Н 4.33; N 5.85. $C_{26}H_{21}Cl_2FN_2O_2$. Вычислено, %: С 64.61; Н 4.38; N 5.80.

Синтез соединений 7a–j (общая методика). Смесь 0.3 г (1 ммоль) этилового эфира 3-аминобутен-2-овой кислоты (6) и 1 ммоль гидрата арилгликосяля **1a–c, e–k** в 10 мл MeOH кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения осадок фильтруют, промывают на фильтре MeOH и перекристаллизовывают из MeOH.

Этил-4-гидрокси-2-метил-5-фенил-1H-пиррол-3-карбоксилат (7a). Выход 0.16 г (65%), кристаллы кремового цвета, т. пл. 157–158 °С (т. пл. 159–161 °С (EtOH)¹⁵). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.0$, $CO_2CH_2CH_3$); 2.39 (3H, с, CH_3); 4.25 (2H, кв, $J = 7.0$, $CO_2CH_2CH_3$); 7.04–7.31 (3H, м, H Ar); 7.67 (2H, д, $J = 7.6$, H-2,6 Ar); 8.26 (1H, с, OH); 11.18 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 245 [M]⁺ (94), 199 (90), 159 (32), 128 (40), 104 (50), 67 (100). Найдено, %: С 68.40; Н 6.07; N 5.65. $C_{14}H_{15}NO_3$. Вычислено, %: С 68.56; Н 6.16; N 5.71.

Этил-4-гидрокси-2-метил-5-(4-этилфенил)-1H-пиррол-3-карбоксилат (7b). Выход 0.20 г (73%), бежевые кристаллы, т. пл. 143–144 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 700, 832, 1099, 1262, 1483, 1606, 1688, 2971, 3381, 3450. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.15 (3H, т, $J = 6.8$, CH_2CH_3); 1.27 (3H, т, $J = 7.2$, $CO_2CH_2CH_3$); 2.39 (3H, с, CH_3); 2.52 (2H, кв, $J = 6.8$, CH_2CH_3); 4.23 (2H, кв, $J = 7.2$, $CO_2CH_2CH_3$); 7.16 (2H, д, $J = 8.2$, H-2,6 Ar); 7.59

(2H, д, $J = 8.0$, H-3,5 Ar); 8.18 (1H, с, OH); 11.20 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.7 (2- CH_3); 14.7 (OCH_2CH_3); 16.0 (CH_2CH_3); 28.3 (CH_2CH_3); 59.7 (OCH_2CH_3); 100.9; 111.1; 123.2 (2C); 128.2 (2C); 129.8; 131.4; 139.9; 142.9 (C); 167.1 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 273 [M]⁺ (87), 227 (100), 212 (15), 132 (16), 67 (13). Найдено, %: С 70.39; Н 7.09; N 5.17. $C_{16}H_{19}NO_3$. Вычислено, %: С 70.31; Н 7.01; N 5.12.

Этил-4-гидрокси-2-метил-5-(3-фторфенил)-1H-пиррол-3-карбоксилат (7c). Выход 0.15 г (57%), кристаллы кремового цвета, т. пл. 132–134 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.0$, $CO_2CH_2CH_3$); 2.40 (3H, с, CH_3); 4.25 (2H, кв, $J = 7.0$, $CO_2CH_2CH_3$); 7.30–7.70 (4H, м, H Ar); 8.42 (1H, с, OH); 11.30 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 263 [M]⁺ (53), 218 (24), 217 (77), 161 (100), 146 (7); 122 (11), 67 (80). Найдено, %: С 63.92; Н 5.27; N 5.27. $C_{14}H_{14}FNO_3$. Вычислено, %: С 63.87; Н 5.36; N 5.32.

Этил-4-гидрокси-2-метил-5-(2-фторфенил)-1H-пиррол-3-карбоксилат (7d). Выход 0.15 г (57%), кристаллы кремового цвета, т. пл. 110–111 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.27 (3H, т, $J = 7.0$, $CO_2CH_2CH_3$); 2.40 (3H, с, CH_3); 4.24 (2H, кв, $J = 7.0$, $CO_2CH_2CH_3$); 7.16–7.25 (3H, м, H Ar); 7.66–7.75 (1H, м, H Ar); 8.19 (1H, с, OH); 10.96 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 263 [M]⁺ (23), 218 (19), 217 (100), 122 (18), 84 (5). Найдено, %: С 63.92; Н 5.27; N 5.27. $C_{14}H_{14}FNO_3$. Вычислено, %: С 63.87; Н 5.36; N 5.32.

Этил-5-(4-бромфенил)-4-гидрокси-2-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат (7e). Выход 0.20 г (62%), бежевые кристаллы, т. пл. 144–146 °С. (т. пл. 145 °С (с разл., EtOH)¹⁵). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 825, 889, 1076, 1164, 1336, 1491, 1606, 1689, 2981, 3382, 3458. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.2$, $CO_2CH_2CH_3$); 2.36 (3H, с, CH_3); 4.23 (2H, кв, $J = 7.2$, $CO_2CH_2CH_3$); 7.50 (2H, д, $J = 8.0$, H-2,6, H Ar); 7.63 (2H, д, $J = 8.0$, H-3,5, H Ar); 8.37 (1H, с, OH); 11.26 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.8 (2- CH_3); 14.7 (OCH_2CH_3); 59.2 (OCH_2CH_3); 101.0; 111.4; 123.6; 128.5 (2C); 132.0 (2C); 132.4; 134.0; 145.3; 167.8 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 323 [M]⁺ (40), 279 (37), 277 (100), 182 (43), 115 (7). Найдено, %: С 52.03; Н 4.29; N 4.37. $C_{14}H_{14}BrNO_3$. Вычислено, %: С 51.87; Н 4.35; N 4.32.

Этил-4-гидрокси-2-метил-5-(4-нитрофенил)-1H-пиррол-3-карбоксилат (7f). Выход 0.18 г (60%), светло-оранжевые кристаллы, т. пл. 176 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.29 (3H, т, $J = 7.0$, $CO_2CH_2CH_3$); 2.43 (3H, с, CH_3); 4.25 (2H, кв, $J = 7.0$, $CO_2CH_2CH_3$); 7.87 (2H, д, $J = 8.0$, H-2,6, H Ar); 8.20 (2H, д, $J = 8.0$, H-3,5, H Ar); 8.84 (1H, с, OH); 11.53 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 290 [M]⁺ (40), 245 (18), 244 (100), 214 (10), 198 (12), 149 (15), 67 (32). Найдено, %: С 58.02; Н 4.92; N 9.57. $C_{14}H_{14}N_2O_5$. Вычислено, %: С 57.93; Н 4.86; N 9.65.

Этил-4-гидрокси-5-(3,4-диметилфенил)-2-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат (7g). Выход 0.19 г (70%), кристаллы светло-кремового цвета, т. пл. 152 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.27 (3H, т, $J = 7.0$, $CO_2CH_2CH_3$); 2.16 (3H, с, CH_3 Ar); 2.20 (3H, с, CH_3 Ar); 2.38 (3H, с, CH_3); 4.23 (2H, кв, $J = 7.0$, $CO_2CH_2CH_3$);

7.07 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar); 7.40–7.47 (2H, м, H Ar); 8.16 (1H, с, OH); 11.10 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 273 [M]⁺ (10), 228 (23), 227 (100), 171 (28), 132 (23), 77 (8). Найдено, %: С 70.62; Н 7.07; N 5.15. C₁₆H₁₉NO₃. Вычислено, %: С 70.31; Н 7.01; N 5.12.

Этил-4-гидрокси-5-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат (7h). Выход 0.21 г (69%), кристаллы светло-кремового цвета, т. пл. 157–158 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.27 (3H, т, $J = 7.2$, CO₂CH₂CH₃); 2.40 (3H, с, CH₃); 3.72 (3H, с, OCH₃); 3.76 (3H, с, OCH₃); 4.24 (2H, кв, $J = 7.3$, CO₂CH₂CH₃); 6.92 (1H, д, $J = 8.2$, H-6 Ar); 7.20–7.30 (2H, м, H Ar); 8.13 (1H, с, OH); 11.08 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.7 (2-CH₃); 14.8 (OCH₂CH₃); 56.0 (2OCH₃); 59.6 (OCH₂CH₃); 100.9; 107.7; 111.1; 112.7; 115.7; 125.5; 131.5; 142.1; 146.3; 149.2; 166.9 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 305 [M]⁺ (30), 260 (19), 259 (100), 244 (13), 203 (6). Найдено, %: С 62.74; Н 6.38; N 4.65. C₁₆H₁₉NO₅. Вычислено, %: С 62.94; Н 6.27; N 4.59.

Этил-4-гидрокси-5-(3,4-дихлорфенил)-2-метил-1H-пиррол-3-карбоксилат (7i). Выход 0.22 г (70%), белые кристаллы, т. пл. 144–146 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.27 (3H, т, $J = 7.0$, CO₂CH₂CH₃); 2.38 (3H, с, CH₃); 4.23 (2H, кв, $J = 7.0$, CO₂CH₂CH₃); 7.56 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.65 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.89 (1H, с, H Ar); 8.51 (1H, с, OH); 11.30 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.8 (2-CH₃); 14.7 (OCH₂CH₃); 59.8 (OCH₂CH₃); 101.3; 109.2; 122.8; 123.9; 125.8; 131.0; 131.7; 132.8; 133.8; 145.0; 168.5 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 269 (40), 269 (18), 267 [M-C₂H₅OH]⁺ (100), 232 (8), 172 (25). Найдено, %: С 53.74; Н 4.28; N 4.55. C₁₄H₁₃Cl₂NO₃. Вычислено, %: С 53.52; Н 4.17; N 4.46.

Этил-4-гидрокси-2-метил-5-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)-1H-пиррол-3-карбоксилат (7j). Выход 0.19 г (60%), светло-желтый порошок, т. пл. 204–205 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 750, 985, 1138, 1287, 1473, 1610, 1666, 1704, 2981, 3329, 3400. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.27 (3H, т, $J = 7.0$, CO₂CH₂CH₃); 2.43 (3H, с, CH₃); 4.24 (2H, кв, $J = 7.0$, CO₂CH₂CH₃); 7.31 (1H, т, $J = 7.6$, H Ar); 7.38 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.48 (1H, т, $J = 7.6$, H Ar); 7.66 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 8.22 (1H, с, CH); 8.83 (1H, с, OH); 10.97 (1H, с, NH). Найдено, %: С 65.24; Н 4.70; N 4.50. C₁₇H₁₅NO₅. Вычислено, %: С 65.17; Н 4.83; N 4.47.

Этил-2-метил-4-(2-хлорацетокси)-5-(4-этилфенил)-1H-пиррол-3-карбоксилат (8a). К раствору 0.27 г (1 ммоль) соединения **7b** в 5 мл ацетонитрила добавляют 0.24 мл (3 ммоль) хлорацетилхлорида и 0.4 мл (3 ммоль) Et₃N. Смесь перемешивают при 50 °С около 1 ч (контроль ТСХ), затем растворитель упаривают на вакуумном испарителе, а полученный осадок перекристаллизовывают из MeOH. Выход 0.21 г (60%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 140 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.13–1.19 (6H, м, CO₂CH₂CH₃, CH₂CH₃); 2.47 (3H, с, CH₃); 2.56 (2H, кв, $J = 7.2$, CH₂CH₃); 4.10 (2H, кв, $J = 7.2$, CO₂CH₂CH₃); 4.65 (2H, с, CH₂); 7.22 (2H, д, $J = 7.0$, H-3,5 Ar); 7.42 (2H, д, $J = 7.0$, H-2,6 Ar); 11.59 (1H, с, NH). Найдено, %: С 61.60; Н 5.76; N 4.09. C₁₈H₂₀ClNO₄. Вычислено, %: С 61.80; Н 5.76; N 4.00.

Этил-2-метил-5-(2-фторфенил)-4-(2-хлорацетокси)-1H-пиррол-3-карбоксилат (8b) получают аналогично соединению **8a** из соединения **7d**. Выход 0.23 г (68%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 118–119 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.21 (3H, т, $J = 7.2$, CO₂CH₂CH₃); 2.47 (3H, с, CH₃); 4.11 (2H, кв, $J = 7.2$, CO₂CH₂CH₃); 4.60 (2H, с, CH₂); 7.23–7.39 (4H, м, Ar); 11.69 (1H, с, NH). Найдено, %: С 56.82; Н 4.37; N 4.18. C₁₆H₁₅ClFNO₄. Вычислено, %: С 56.56; Н 4.45; N 4.12.

Рентгеноструктурный анализ пирролов 4b и 7f. Кристаллы соединений **4b** и **7f** (белые и светло-оранжевые соответственно) получены перекристаллизацией из ацетонитрила. PCA проведен на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, T 298 K). Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов с использованием программы OLEX2²⁸ с модулями SHELXS и SHELXL.²⁹ Положения всех атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и зафиксированы в ходе дальнейшего уточнения, кроме атомов H(2) в соединении **4b** и H(1) и H(3) в соединении **7f**, координаты которых уточнялись независимо. На длину связи N(2)–H(2) в соединении **4b** накладывались ограничения в 0.86(1) Å. Тепловые параметры атомов водорода были уточнены по модели "наездник" с $U_{\text{iso}} = 1.2U_{\text{eq}}$ (1.5 U_{eq} для метильных групп), кроме атомов H(1) и H(3) в соединении **7f**, тепловые параметры которых уточнены изотропно. Кристаллографические данные, координаты атомов, геометрические параметры структур соединений **4b** и **7f** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1453290, CCDC 1453291 соответственно).

Список литературы

1. Трофимов, Б. А.; Михалева, А. И.; Шмидт, Е. Ю.; Собенина, Л. Н. *Химия пиррола. Новые страницы*; Толстиков, Г. А., Ред.; Наука: Новосибирск, 2012.
2. *Pyrroles. The Synthesis, Reactivity and Physical Properties of Substituted Pyrroles, Part II*; Jones, R. A., Ed.; Wiley: New York, 1992.
3. Trofimov, B. A.; Sobenina, L. N.; Demenev, A. P.; Mikhaleva, A. I. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2481.
4. Black, D. S. In *Science of Synthesis*; Thieme: Stuttgart, 2001, chap. 13, p. 441.
5. Liu, J.-H.; Yang, Q.-C.; Mak, T. C. W.; Wong, H. N. C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3587.
6. Zhang, X.; Sui, Z. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3071.
7. Azizian, J.; Karimi, A. R.; Arefrad, H.; Mohammadi, A. A.; Mohammadzadeh, M. R. *Mol. Diversity* **2003**, *6*, 223.
8. Kim, J. T.; Kell'in, A. V.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 98.
9. Balme, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6238.
10. Ranu, B. C.; Dey, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2865.
11. Barton, D. H. R.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1098.
12. Barton, D. H. R.; Kervagorel, J.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7587.
13. Boelle, J.; Shneider, R.; Gerardin, P.; Loubinoux, B. *Synthesis* **1997**, 1451.
14. Li, B.-L.; Li, P.-H.; Fang, X.-N.; Li, Ch.-X.; Sun, J.-L.; Mo, L.-P.; Zhang, Z.-H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7011.

15. Feliciano, A. S.; Caballero, E.; Pereira, J. A. P.; Puebla, P. *Tetrahedron* **1989**, 45, 6553.
16. Caballero, E.; Puebla, P.; Domercq, M.; Medarde, M.; López, J.-L.; Feliciano, A. S. *Tetrahedron* **1994**, 50, 7849.
17. Khalili, B.; Jajarmi, P.; Eftekhari-Sis, B.; Hashemi, M. M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2090.
18. Eftekhari-Sis, B.; Zirak, M.; Akbari, A.; Hashemi, M. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47, 463.
19. Yin, G.; Wang, Z.; Chen, A.; Gao, M.; Wu, A.; Pan, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3377.
20. Bhat, S. I.; Trivedi, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5577.
21. Estevez, V.; Villacampa, M.; Menendez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 4633.
22. Gozalishvili, L. L.; Beryozkina, T. V.; Omelchenko, I. V.; Zubatyuk, R. I.; Shishkin, O. V.; Kolos, N. N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 64, 8759.
23. Kolos, N. N.; Zamigailo, L. L.; Chechina, N. V.; Omelchenko, I. V.; Shishkin, O. V.; Vashchenko, E. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 48, 1817. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 1941.]
24. Kolos, N. N.; Kibkalo, B. V.; Zamigaylo, L. L.; Omelchenko, I. V.; Shishkin, O. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2015**, 64, 864. [Изв. АН, Сер. хим. **2015**, 864.]
25. Chechina, N. V.; Kravchuk, O. F.; Omelchenko, I. V.; Shishkin, O. V.; Kolos N. N. *ARKIVOC* **2015**, (vii), 77.
26. Groom, C. R.; Allen, F. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2014**, 53, 662.
27. *Structure Correlation*; Bürgi, H.-B.; Dunitz, J. D., Eds.; VCH: Weinheim, 1994, vol. 2.
28. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.
29. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.