

## Синтез 3*H*-пирролов (микрообзор)

Михаил Ю. Беликов<sup>1\*</sup>, Олег В. Ершов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, Московский пр., 15, Чебоксары 428015, Россия; e-mail: belikovmil@mail.ru

Поступило 3.04.2016  
Принято 5.05.2016



В микрообзоре представлены описанные в литературе за последние 10 лет подходы к построению неконденсированного 3*H*-пиррольного цикла, базирующиеся главным образом на превращениях изонитрилов, нитрилов и оксимов.

### Введение

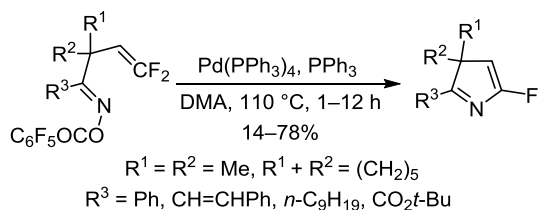
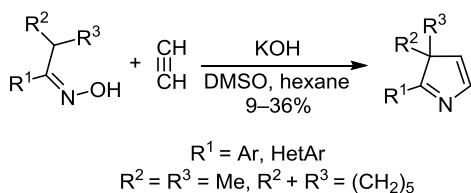
Соединения ряда 3*H*-пиррола являются неароматическими изомерами намного более распространенных 1*H*-пирролов. Малая изученность 3*H*-пирролов обусловлена ограниченностью числа методов их синтеза. Особенностью данной группы соединений является наличие в структуре азациклопентадиенового фрагмен-

та, который во многом определяет их синтетический потенциал. 3*H*-Пирролы зарекомендовали себя, например, как перспективные субстраты в реакциях циклоприсоединения и перестройки цикла.<sup>1–3</sup> Также 3*H*-пирролы представляют интерес в связи с обнаруженной у них противоопухолевой и антимикробной активностью.<sup>9–11</sup>

### Синтезы на основе оксимов

Описан метод синтеза 3*H*-пирролов, основанный на взаимодействии оксимов кетонов с ацетиленом в присутствии основания. Его реализация позволяет синтезировать ряд 3*H*-пирролов с алкильными и арильными (гетарильными) заместителями в положениях 2 и 3.<sup>12–14</sup> Как отмечается авторами, получение 3*H*-пирролов осложняется рядом конкурирующих процессов.

Известен также метод синтеза 5-фторзамещенных 3*H*-пирролов,<sup>15,16</sup> продемонстрированный на примере катализируемого палладием внутримолекулярного превращения путем 5-эндо-триг-сдвига в исходных оксимах.



**Михаил Юрьевич Беликов** родился в 1985 г. в городе Новочебоксарск, Россия. Окончил Чувашский государственный университет в 2008 г. Ученую степень кандидата химических наук получил в 2011 г. В настоящее время является доцентом кафедры органической и фармацевтической химии Чувашского государственного университета имени И. Н. Ульянова. Научные интересы: химия, биологическая активность и флуоресцентные свойства гетероциклов, фотохромные структуры и материалы.

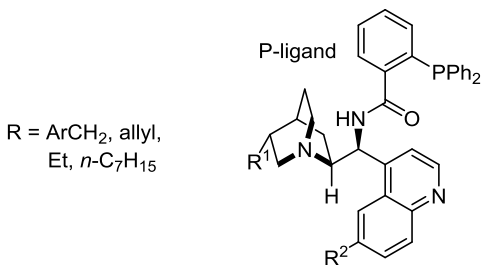
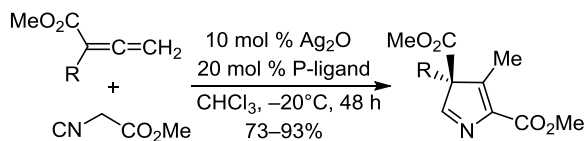


**Олег Вячеславович Ершов** родился в 1975 г. в пос. Петровка Одесской области, Украина. Окончил Чувашский государственный университет в 1997 г. Ученую степень кандидата химических наук получил в 2000 г. В настоящее время является доцентом кафедры органической и фармацевтической химии Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова. Научные интересы: химия полинитрилов, стереохимические особенности протекания реакций, гетероциклические флуоресцентные и биологически активные соединения.

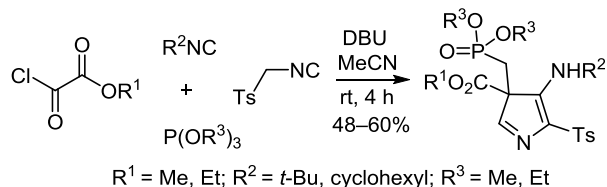
\* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

## Синтезы на основе изонитрилов

Изонитрилы – одни из самых распространенных исходных соединений для синтеза 3*H*-пирролов. Описан энантиоселективный синтез 3*H*-пирролов, в основе которого лежит взаимодействие метилового эфира изотиоцианусной кислоты с алленами.<sup>17</sup> Благодаря использованию фосфорсодержащих катализаторов в результате асимметрического синтеза удалось получить 3*H*-пирролы с энантиоселективностью 80–96%.

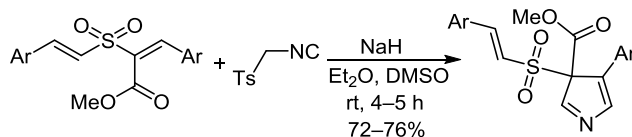


Превращения в четырехкомпонентной системе, состоящей из алкил-2-хлор-2-оксоацетатов, изонитрилов, триалкилфосфитов и тозилметилизоцианида позволяют синтезировать ряд фосфорсодержащих 3*H*-пирролов.<sup>18</sup> Умеренные выходы 3*H*-пирролов достигаются при использовании ацетонитрила в качестве растворителя и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) в качестве катализатора.



R<sup>1</sup> = Me, Et; R<sup>2</sup> = *t*-Bu, cyclohexyl; R<sup>3</sup> = Me, Et

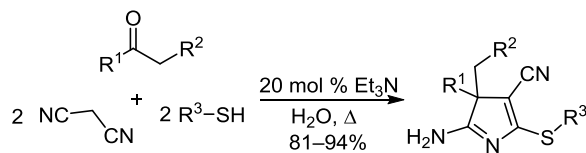
Еще один метод, в котором используются изонитрилы, описан для синтеза 3*H*-пирролов, проявляющих антимикробную активность.<sup>9</sup> Данный способ получения 3*H*-пирролов заключается во взаимодействии тозилметилизоцианида с непредельными сульфонами.



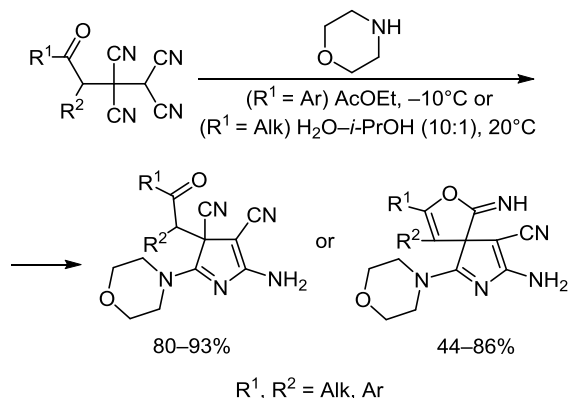
## Синтезы на основе нитрилов

Трехкомпонентное взаимодействие кетонов, малонитрила и меркаптанов (чаще всего тиофенолов) дает возможность синтезировать пентазамещенные 3*H*-пирролы.<sup>19,20</sup> Авторами<sup>20</sup> показано, что полученные серосодержащие 3*H*-пирролы могут быть использованы в качестве ингибиторов коррозии стали.

Нами обнаружено, что многофункциональные производные 3*H*-пиррола образуются при взаимодействии соединений, содержащих фрагмент вицинальных динитрилов, а именно 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с морфолином. Данный метод позволил, в зависимости от строения 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов, получить как 3*H*-пиррол-3,4-дикарбонитрилы,<sup>21,22</sup> так и спиросочлененные с фурановым циклом 3*H*-пирролы.<sup>23–26</sup> Главным критерием для формирования 3*H*-пиррольного цикла в данном процессе является наличие протона в  $\alpha$ -положении к одной из цианогрупп исходных 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов. Отметим, что на основе спиросочлененных 3*H*-пирролов была показана возможность получения соединений с фотохромными свойствами.<sup>26</sup>



R<sup>1</sup> = Ar, Alk, 2-thienyl; R<sup>2</sup> = H, Me, Ph; R<sup>3</sup> = Ar, *n*-Bu, cyclohexyl



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Alk, Ar

Работа выполнена при поддержке стипендии Президента РФ для молодых ученых и аспирантов № СП-2501.2016.4.

## Список литературы

- Shimkin, A. A.; Shirinian, V. Z.; Nikalin, D. M.; Krayushkin, M. M.; Pivina, T. S.; Troitsky, N. A.; Vorontsova, L. G.; Starikova, Z. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2087.
- Welch, K. D.; Smith, P. L.; Keller, A. P.; Myers, W. H.; Sabat, M.; Harman, W. D. *Organometallics* **2006**, 25, 5067.

- Perrin, S.; Monnier, K.; Laude, B. *J. Chem. Res. (S)* **1997**, 104.
- Chiu, P.-K.; Sannes, M. P. *Tetrahedron* **1990**, 46, 3439.
- Lui, K. H.; Lai, T. F.; Sammes, M. P. *J. Chem. Res. (M)* **1989**, 1759.
- Perrin, S.; Monnier, K.; Laude, B. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1996**, 105, 777.
- Schmitt, G.; Nasser, B.; An, N. D.; Laude, B.; Roche, M. *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 863.

8. Trofimov, B. A.; Shevchenko, S. G.; Korostova, S. E.; Mikhaleva, A. I.; Sigalov, M. V.; Krivdin, L. B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, 25, 1314. [Химия гетероцикл. соединений **1989**, 1566.]
9. Padmavathi, V.; Radha, L. T.; Mahesh, K.; Padmaja, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57, 1200.
10. Cirrincione, G.; Almerico, A. M.; Grimaudo, S.; Diana, P.; Mingoia, F.; Barraja, P.; Misuraca, F. *Farmaco* **1996**, 51, 49.
11. Cirrincione, G.; Almerico, A. M.; Dattolo, G.; Aiello, E.; Grimaudo, S.; Diana, P.; Misuraca, F. *Farmaco* **1992**, 47, 1555.
12. Shabalin, D. A.; Dvorko, M. Yu.; Schmidt, E. Yu.; Ushakov, I. A.; Protsuk, N. I.; Kobychiev, V. B.; Soshnikov, D. Yu.; Trofimov, A. B.; Vitkovskaya, N. M.; Mikhaleva, A. I.; Trofimov, B. A. *Tetrahedron* **2015**, 71, 3273.
13. Shabalin, D. A.; Schmidt, E. Yu.; Dvorko, M. Yu.; Protsuk, N. I.; Ushakov, I. A.; Trofimov, B. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1346. [Журн. орган. химии **2015**, 51, 1372.]
14. Shabalin, D. A.; Glotova, T. E.; Ushakov, I. A.; Dvorko, M. Yu.; Vashchenko, A. V.; Smirnov, V. I.; Schmidt, E. Yu.; Mikhaleva, A. I.; Trofimov, B. A. *Mendeleev Commun.* **2014**, 24, 368.
15. Ichikawa, J.; Sakoda, K.; Mihara, J.; Ito, N. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 489.
16. Sakoda, K.; Mihara, J.; Ichikawa, J. *Chem. Commun.* **2005**, 4684.
17. Liao, J.-Y.; Shao, P.-L.; Zhao Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 628.
18. Yavari, I.; Ghanbari, E.; Hosseinpour, R. *Helv. Chim. Acta.* **2014**, 97, 1004.
19. Das, P.; Ray, S.; Mukhopadhyay, C. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5622.
20. Verma, C. B.; Ebenso, E. E.; Bahadur, I.; Obot, I. B.; Quraisi, M. A. *J. Mol. Liq.* **2015**, 212, 209.
21. Belikov, M. Yu.; Ershov, O. V.; Eremkin, A. V.; Nasakin, O. E.; Tafeenko, V. A.; Nurieva, E. V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6407.
22. Belikov, M. Yu.; Ershov, O. V.; Lipovskaya, I. V.; Eremkin, A. V.; Nasakin, O. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 1401. [Журн. орган. химии **2011**, 47, 1426.]
23. Belikov, M. Yu.; Ershov, O. V.; Lipovskaya, I. V.; Fedoseev, S. V.; Nasakin, O. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49, 864. [Журн. орган. химии **2013**, 49, 880.]
24. Belikov, M. Yu.; Ershov, O. V.; Lipovskaya, I. V.; Fedoseev, S. V.; Lipin, K. V.; Nasakin O. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49, 1195. [Журн. орган. химии **2013**, 49, 1211.]
25. Ershov, O. V.; Belikov, M. Yu.; Nasakin, O. E. RU Patent 2475489 C1, 2013.
26. Belikov, M. Yu.; Ievlev, M. Yu.; Belikova, I. V.; Ershov, O. V.; Tafeenko, V. A.; Surazhskaya, M. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 518. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 518.]