

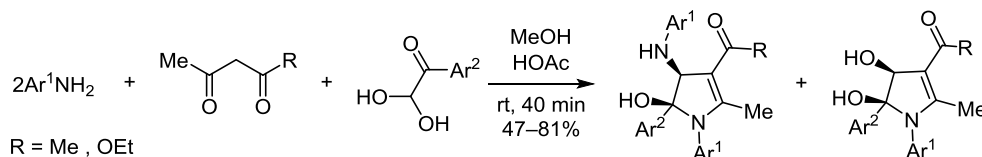
Однореакторный диастереоселективный синтез функционализированных 4,5-дигидропирролов реакцией арилглиокселей, β-дикарбонильных соединений и ароматических аминов

Надежда Н. Колос^{1*}, Сергей А. Карпань¹, Ирина В. Омельченко^{1,2}, Наталья В. Чечина¹, Федор Г. Яременко²

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

Поступило 21.03.2019
Принято 19.05.2019



Многокомпонентной реакцией гидратов арилглиокселей, ацетилацетона (ацетоуксусного эфира), анилина или его 3(4)-замещенных аналогов в соотношении 1:1:2 при перемешивании в метаноле получены производные 4-ариламино-5-гидрокси-4,5-дигидропирролина с примесью 4,5-дигидропирролинов.

Ключевые слова: ацетилацетон, ацетоуксусный эфир, гидраты арилглиокселей, 4,5-дигидропирролы, домино-реакции.

Пиррольные производные с двумя арильными группами в соседних положениях входят в различные классы природных и не природных соединений, проявляющих разнообразную биологическую и фармакологическую активность.¹ Известно, что 1,5-диарилпирролы выступают лигандами эстрогеновых рецепторов,² ингибиторами циклооксигеназы-2³ и каннабиноидных рецепторов.^{4,5} Определенный интерес представляют и производные 4,5-дигидропиррола. Сообщалось об энантиоселективном синтезе этих соединений домино-реакцией *N*-активированных азиридинов с малондинитрилом,⁶ а также об образовании *транс*-4,5-дизамещенных 4,5-дигидропирролов в реакции Бейлиса–Хилмана⁷ либо при взаимодействии α,β-ненасыщенных иминов и аллилкарбонатов.⁸

Процесс формирования пиррольного цикла на основе арилглиокселей и ариламинов с использованием многокомпонентных реакций является недостаточно изученным, что вызывает интерес к подобного рода гетероциклизациям. Описаны синтезы полизамещенных пирролов реакцией Уги с использованием анилинов, изоцианидов и цианоуксусной (либо фосфоноксусной) кислоты.⁹ Целый ряд работ посвящен синтезу

1,5-диарилпроизводных пиррола четырехкомпонентными конденсациями арилглиокселей, ариламинов, СН-кислот (барбитуровой кислоты, ацетилацетона,¹⁰ циклических β-дикетонов,¹¹ 4-гидроксикумарина,¹² малондинитрила¹³); активным электрофильным компонентом в последних реакциях выступает ацетилендикарбоксилат.

Ранее¹⁴ нами был разработан простой и эффективный способ синтеза тетразамещенных пирролов. Реакция заключалась в кипячении в течение 30 мин гидратов арилглиокселей, β-дикарбонильных соединений (ацетилацетона или ацетоуксусного эфира) и *о*-галогензамещенных анилинов в соотношении 1:1:2 в MeOH с каталитическими добавками HOAc. В результате были синтезированы 5-арил-3-ацетил-(3-карбонилэтокси)-1-фенил-2-[[фенил(амино)метил]пирролы I (схема 1).

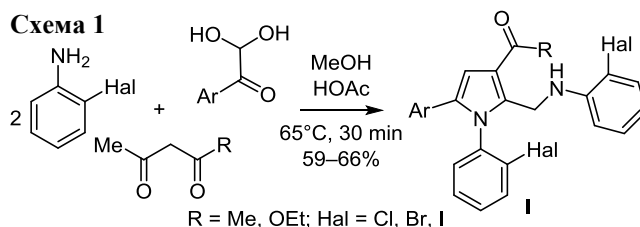
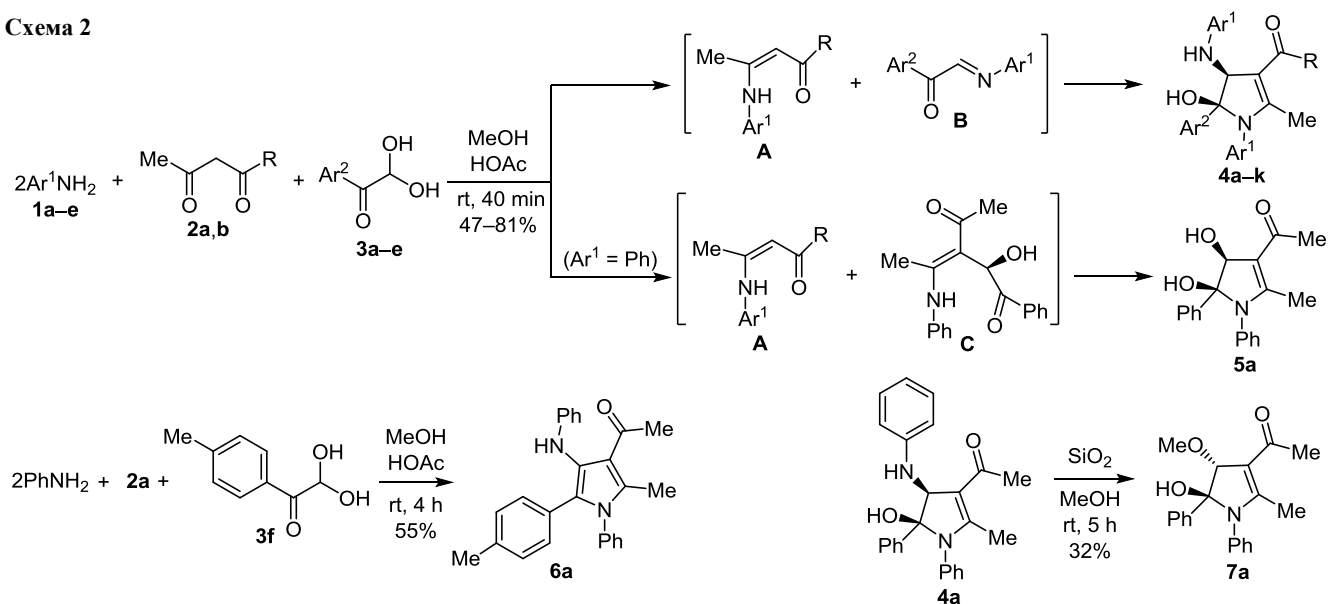


Схема 2



Заместители в анилиновом и арилглиоксальевом фрагментах практически не влияли на время реакции и выходы продуктов. В то же время *m*-(*n*)-нитроанилины не образовывали целевых продуктов и выделялись из реакционной смеси неизменными. Незамещенный анилин в описанных экспериментальных условиях образовывал сложную смесь продуктов (по данным ТСХ), разделение которых перекристаллизацией оказалось затруднительным.

Целью данной работы было исследование трехкомпонентных гетероциклизаций с участием анилина, его *m*-(*n*)-замещенных производных, гидратов арилглиокселей и β-дикарбонильных соединений. Мы изучили данную конденсацию, варьируя растворители, температуру и время реакции на примере анилина, ацетил-ацетона и гидрата фенилглиоксаля в соотношении 2:1:1. Результаты по оптимизации условий синтеза соединения **4a** (схема 1) приведены в табл. 1. Оказалось, что перемешивание реагентов в течение 40 мин в спиртах (MeOH, EtOH) с каталитическими добавками

HOAc либо HCl при комнатной температуре приводит к образованию неоднородного белого кристаллического осадка, являющегося смесью двух продуктов – соединений **4a** и **5a**, разделить которые удалось колоночной хроматографией. Выход продукта **5a**, как правило, не превышал 10%. Увеличение времени реакции до 2.5 ч не влияло на выход основного продукта (табл. 1, опыт 6).

Повышение температуры реакции снижало выход целевого продукта как в полярных, так и в неполярных растворителях. Реакция в гексане не привела к образованию каких-либо новых продуктов.

Аналогично были получены соединения **4b–k** (схема 2, табл. 2). Наряду с основными продуктами и в этих случаях наблюдалось образование примесей – диолов **5**. Хотелось бы отметить, что реакция проходит и с 1 экв. анилина, но выход при этом уменьшается почти в 2 раза. В этих условиях на основе *n*-нитроанилина удалось синтезировать и продукт **4k** с невысоким выходом.

Наиболее характерными сигналами в спектрах ЯМР ¹H продуктов **4a–k** являются дублет протона метиновой

Таблица 1. Оптимизация условий синтеза соединения **4a**

Опыт	Растворитель	Катализатор	Температура, °С	Время, мин	Выход, %
1	MeOH	HOAc	65	30	18
2	MeOH	HCl	20	35	80
3	EtOH	HOAc	80	15	23
4	EtOH	HOAc	45	15	60
5	MeOH	HOAc	20	40	79
6	MeOH	HOAc	20	150	80
7	<i>i</i> -PrOH	HOAc	20	20	62
8	MeCN	HOAc	81	30	18
9	MeCN	HOAc	20	40	38
10	Диоксан	HOAc	101	30	31
11	Диоксан	HOAc	20	60	34
12	Гексан	HOAc	45	24 ч	–
13	Гексан	HOAc	20	24 ч	–

Таблица 2. Выходы 4-ариламино-5-гидрокси-пирролов **4a–k**

Соединение	Ar ¹	Ar ²	R	Выход, %
4a	Ph	Ph	Me	79
4b	Ph	Ph	OEt	46
4c	Ph	4-O ₂ NC ₆ H ₄	Me	72
4d	Ph	4-O ₂ NC ₆ H ₄	OEt	63
4e	Ph	2-FC ₆ H ₄	OEt	81
4f	Ph	3-FC ₆ H ₄	OEt	67
4g	Ph	4-FC ₆ H ₄	Me	70
4h	3-ClC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	Me	77
4i	4-ClC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	Me	75
4j	4-BrC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	Me	81
4k	4-O ₂ NC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	Me	47

группы в положении 4, дублет ($J = 4.0$ Гц) и синглет протонов аминной и гидроксильной групп при 5.9 и 6.3 м. д. в положениях 4 и 5 цикла соответственно. Эти сигналы исчезают при проведении дейтерообмена, а сигнал протона Н-4 становится синглетом. Интересно отметить, что протоны метиленовой группы сложноэфирного фрагмента проявляются в виде двух мультиплетов, что свидетельствует об их неэквивалентности вследствие стерических затруднений в молекуле, вызванных ариламиногруппой. В масс-спектрах продуктов **4b,d-f**, полученных на основе ацетоуксусного эфира, максимальными по интенсивности являются пики $[M+H-H_2O]^+$.

Дополнительно строение соединений **4a-k** подтверждено РСА соединения **4a** (рис. 1). Полученные результаты свидетельствуют, что 4-ариламиногруппа и гидроксильная группа в положении 5 пирролинового цикла находятся в цисоидной *sp*-конфигурации (торсионный угол $O(1)-C(1)-C(2)-N(2)$ равен $-7.0(4)^\circ$, угол $N(1)-C(1)-C(2)-N(2) = -125.9(2)^\circ$). Так как $KCCB^3J$ для соединений **4a-k** и **5a** практически не отличаются, то можно предположить, что гидроксильные группы в соединении **5a** также расположены цисоидно.

Пирролиновый цикл в соединении **4a** имеет плоскую конфигурацию, однако длина связи $N(1)-C(5)$ 1.429(4) Å ближе к среднему значению несопряженных связей (1.426 Å),¹⁵ чем сопряженных (1.371 Å).¹⁵ Наряду с разворотом заместителя при атоме $N(1)$ на $54.8(9)^\circ$ относительно плоскости пирролинового цикла это указывает на отсутствие π -сопряжения между бензольным циклом и атомом $N(1)$. Разворот, вероятно, может быть обусловлен отталкиванием заместителей при атомах $N(1)$, $C(4)$ и $C(3)$ (укороченный контакт $C(5)\cdots C(11)$ 2.97 Å при сумме вандерваальсовых радиусов 3.42 Å¹⁶ и $N(13)\cdots C(9)$ 2.61 Å при сумме радиусов 2.87 Å¹⁶), вынуждающим бензольные циклы принять практически копланарную ориентацию. В то же время длина связи $N(1)-C(4)$ 1.359(4) Å указывает на наличие существенного π -сопряжения в фрагменте $N(1)-C(4)-C(3)$ (среднее значение длин связей 1.355 Å). Атом $N(2)$ имеет уплощенно-пирамидальную конфигурацию (сумма валентных углов $354(2)^\circ$) и демонстрирует значительное сопряжение с бензольным заместителем ($N(2)-C(17)$ 1.383(4) Å). Конфигурация этого заместителя благоприятствует слабому аттрактивному $S-H\cdots\pi$ -взаимодействию $H(22)\cdots C(11)$ 2.82 Å (сумма вандерваальсовых радиусов 2.87 Å).¹⁶ В кристалле молекулы образуют цепочки вдоль направления $[1\ 0\ 0]$ за счет водородных связей $O(1)-H(1)\cdots O(2)'$ ($H\cdots O$ 1.92 Å, угол $ОНО$ 169°) и $N(2)-H(2)\cdots O(2)'$ ($H\cdots O$ 2.35 Å, угол $ННО$ 139°).

Полученные результаты позволяют предположить, что взаимодействие реагентов при комнатной температуре включает образование промежуточного енаминокетона **A**, который, реагируя с арилглиоксалем (синтез интермедиата **C**), превращается в пирролины **5** (схема 2), выделенные нами в примесных количествах, что согласуется с опубликованными данными.¹⁷ В условиях избытка ариламина, по-видимому, образуется как

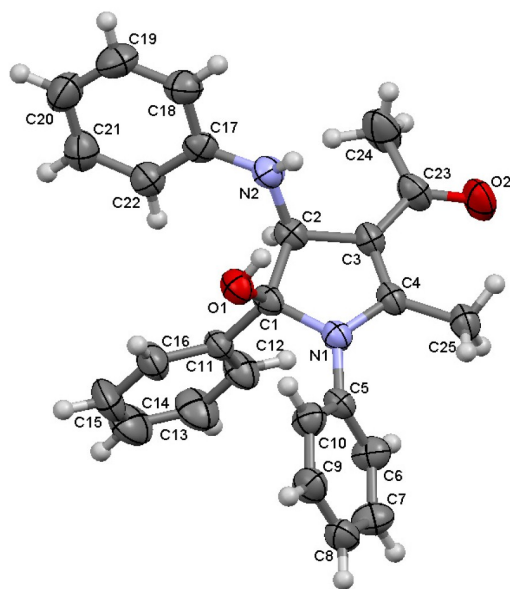


Рисунок 1. Молекулярное строение соединения **4a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

енаминокетон **A**, так и имин **B**. Нуклеофильное присоединение имина **B** к енаминокетону **A** и циклизация приводят к продуктам **4a-k**. Скорее всего, один из стереоцентров формируется на стадии образования аддукта Михаэля, второй – в процессе замыкания цикла.

Диол **5a** был синтезирован¹⁷ при перемешивании в течение 10 мин 4-(фениламино)пент-3-ен-2-она и гидрата фенилглиоксала в воде при комнатной температуре. Мы также провели реакцию между анилином, ацетилацетоном и фенилглиоксалем в воде при соотношении реагентов 2:1:1, при этом образовывалась сложная смесь продуктов, состоящая преимущественно из исходных веществ ввиду их низкой растворимости. Хромато-масс-спектр реакционной смеси подтвердил также образование 4,5-дигидропирролина **5a** и следовых количеств 4-ариламинопроизводного **4a**.

4-Ариламинопроизводные **4a-k** получены^{17,18} в результате конденсации енаминокетонов, арилглиоксала с добавлением дополнительно 1 моль ариламина. Циклизацию проводили в присутствии каталитических количеств $FeCl_3$ либо других кислот Льюиса, способствующих, по мнению авторов,¹⁷ дегидратации интермедиата **C** с дальнейшим присоединением молекулы ариламина по активированной двойной связи и циклизацией. В другой работе¹⁸ дигидропирролины **4** синтезированы в условиях микроволновой активации с добавлением воды, промотором реакции выступала $HOAc$. Использование в реакции 4-(ариламино)пент-3-ен-2-онов и различных ариламинов позволило варьировать заместители в положениях 1 и 4 дигидропирролинового цикла.

Перемешивание 2 моль анилина, ацетилацетона и *n*-метилфенилглиоксала в течение 4 ч в $MeOH$ привело к образованию пиррола **6a**. Дегидратация примесного диола **5a** в данных условиях не наблюдалась, хотя этот процесс хорошо известен для промежуточных

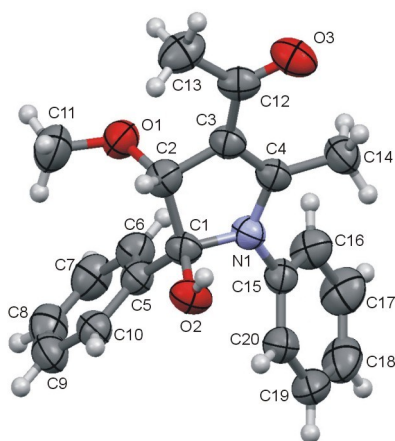


Рисунок 2. Молекулярное строение соединения **7a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

4,5-дигидрокси-пирролов и проходит как в водной среде при комнатной температуре,¹⁹ так и при нагревании в MeOH.^{14,20–22} Попытки дегидратации соединения **4i** в присутствии *n*-толуолсульфокислоты сопровождались раскрытием пирролинового цикла и выделением соответствующей соли *n*-хлоранилина, а в фильтрате методом ТСХ фиксировали *o*-фторфенилглиоксаль и ацетилацетон. Раскрытие пирролинового цикла происходит по связи N(1)–C(2) с дальнейшим распадом молекулы на фрагменты, что согласуется с литературными данными по деструкции 4,5-дигидропирролов.²³

При выращивании кристаллов для РСА соединения **4a** в MeOH было выделено и соединение **7a** – 4-метокси-5-гидрокси-2-метил-3-ацетил-1,5-дифенил-4,5-дигидропиррол. При этом, как следует из данных РСА (рис. 2), наблюдалось изменение конфигурации заместителя у атома C(4) (торсионный угол N(1)–C(1)–C(2)–O(2) равен +97.7(2)°) и, соответственно, изменение относительной конфигурации гидроксильного и метоксизаместителей на антиклинальную (угол O(2)–C(1)–C(2)–O(1) равен –145.6(2)°). Мы установили, что выдерживание соединения **4a** (либо его кипячение) в MeOH не приводит к появлению заметных количеств продукта **7a**. Вместе с тем перемешивание соединения **4a** в MeOH с эквивалентным количеством SiO₂ в течение 5 ч позволило получить 4-метоксипирролин **7a** с невысоким выходом. Эти результаты свидетельствуют о протекании нуклеофильного замещения S_N2 в положении 4 цикла. Образование метоксипроизводного наблюдалось нами и при записи хромато-масс-спектра невысушенного осадка соединения **4a**. Вероятно, в этих условиях происходило нуклеофильное замещение 4-гидрокси-группы примесного диола **5a** метоксигруппой в присутствии SiO₂, что хорошо известно из литературы.²⁴ В то же время при записи хромато-масс-спектров очищенных и высушенных образцов никаких новых продуктов обнаружено не было.

Таким образом, нами разработан метод синтеза полизамещенных *цис*-4-ариламино-5-гидрокси-4,5-дигидропирролов трехкомпонентной [3+2]-диастереоселектив-

ной реакцией гидратов арилглиокселей, ариламинов и β-дикарбонильных соединений в спиртах при комнатной температуре. Установлено, что температурный фактор является решающим в исследованных нами реакциях: при комнатной температуре ключевая стадия – образование енаминкетона, тогда как нагревание реагентов способствует образованию α-гидрокси-кетона – продукта алкилирования β-дикарбонильного соединения арилглиоксалем, а дальнейшие превращения с участием 2 моль *o*-замещенных анилинов позволяют получать 3-ацетил-(3-карбонилэтоксид)-1-фенил-2-[[фенил(амино)метил]-5-арилпирролы.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Agilent Technologies Cary 630 методом диффузного отражения в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Varian MR-400 (400 и 100 МГц соответственно) в DMSO-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Отнесения в спектрах ЯМР ¹³C выполнены на основании спектров ряда аналогов.^{17,18} Хромато-масс-спектры записаны при использовании жидкостной хромато-масс-спектрометрической системы на хроматографе Agilent LC/MSD SL: колонка Zorbax SB-C18, 1.8 мкм, 4.6 мм; растворители: а) MeCN–H₂O + 0.1 % CF₃COOH; б) 0.1% водная CF₃COOH; химическая ионизация водородом. Масс-спектр соединения **6a** записан на приборе Finnigan MAT INCOS-50 (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, CHCl₃–2-PrOH, 10:1, проявление в парах иода.

Синтез соединений 4a–k, 5a, 6a (общая методика). Смесь 2.0 ммоль соответствующего ариламина **1a–e**, 0.1 мл (1.0 ммоль) ацетилацетона **2a** или 0.15 мл (1.1 ммоль) ацетоуксусного эфира **2b**, 1.0 ммоль гидрата арилглиоксала **3a–e**, 3–4 капли HOAc в 8 мл MeOH перемешивают на магнитной мешалке в течение 40 мин (в синтезе соединения **6a** время перемешивания – 4 ч). Осадок фильтруют и хроматографируют на колонке с силикагелем, элюент гексан–EtOAc, 1:1.

1-[5-Гидрокси-2-метил-1,5-дифенил-4-(фениламино)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил]этан-1-он (4a). Выход 0.30 г (79%), белый порошок, т. пл. 155–156 °C (MeOH) (т. пл. 156–157 °C¹⁷). ИК спектр, ν, см^{–1}: 3378 (NH), 3120 (OH), 1615 (C=O), 1200, 1110, 930. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.93 (3H, с, CH₃); 2.26 (3H, с, CH₃); 4.45 (1H, д, ³*J* = 4.2, CH); 5.88 (1H, д, ³*J* = 4.2, NH); 6.27 (1H, с, OH); 6.52–6.75 (3H, м, H Ar); 6.97–7.47 (12H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 15.3 (CH₃); 28.7 (CH₃); 68.5 (CH); 94.2 (CH); 108.1; 113.4; 117.0 (2C); 123.6 (2C); 126.7 (2C); 127.5 (2C); 128.6 (2C); 129.1 (2C); 135.9 (2C); 137.8; 146.3; 148.0; 159.4; 192.6 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 385 [M+H]⁺ (100), 367 (14), 338 (16), 337 (66), 295 (11), 94 (14). Найдено, %: C 78.02; H 6.38; N 7.22. C₂₅H₂₄N₂O₂. Вычислено, %: C 78.10; H 6.29; N 7.29.

Этил-5-гидрокси-2-метил-1,5-дифенил-4-(фениламино)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (4b). Выход 0.19 г (46%), белый порошок, т. пл. 117–118 °С (MeOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.93 (3H, т, $J = 8.0$, CH_2CH_3); 2.20 (3H, с, CH_3); 3.87–3.92 (1H, м, CH_2); 3.97–4.02 (1H, м, CH_2); 4.29 (1H, д, $^3J = 4.4$, CH); 5.62 (1H, д, $^3J = 4.4$, NH); 6.17 (1H, с, OH); 6.48–6.67 (3H, м, H Ar); 7.10–7.46 (12H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.4 (CH_3); 14.8 (CH_3); 58.4 (CH_2); 69.1 (CH); 92.3 (CH); 114.7; 118.0 (2C); 125.4 (2C); 127.0; 128.6 (2C); 128.8 (2C); 128.9 (2C); 130.0 (2C); 130.1 (2C); 137.8; 144.1; 149.7; 160.2; 165.9 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (60), 397 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (100), 323 (25), 322 (13). Найдено, %: C 75.51; H 6.43; N 6.58. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 75.34; H 6.32; N 6.76.

1-[5-Гидрокси-2-метил-5-(4-нитрофенил)-1-фенил-4-(фениламино)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-ил]этан-1-он (4c). Выход 0.31 г (72 %), желтый порошок, т. пл. 162–164 °С (MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3388 (NH), 3100 (OH), 1615 (C=O), 1600, 1520 (NO_2), 1375 (NO_2), 1220, 1100, 960. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.99 (3H, с, CH_3); 2.25 (3H, с, CH_3); 4.69 (1H, д, $^3J = 4.0$, CH); 5.92 (1H, д, $^3J = 4.0$, NH); 6.45 (1H, с, OH); 6.60–6.75 (6H, м, H Ar); 7.15–7.28 (4H, м, H Ar); 7.72 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.22 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.4 (CH_3); 28.8 (CH_3); 68.6 (CH); 94.2 (CH); 109.1; 112.4; 116.1 (2C); 121.6; 126.9 (2C); 128.2 (2C); 128.6 (2C); 129.1 (2C); 130.3 (2C); 137.8; 146.3; 146.7; 147.4; 159.5; 193.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 412 (68), 355 (14), 338 (16), 337 (66), 295 (11), 94 (14). Найдено, %: C 69.52; H 5.68; N 9.72. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 69.92; H 5.40; N 9.78.

Этил-[5-гидрокси-2-метил-5-(4-нитрофенил)-1-фенил-4-(фениламино)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-ил]-карбоксилат (4d). Выход 0.29 г (63%), желтый порошок, т. пл. 155–156 °С (MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3396 (NH), 3150 (уш. OH), 1645 (C=O), 1580, 1520 (NO_2), 1400, 1350 (NO_2), 1210, 1100, 975. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.94 (3H, т, $J = 8.0$, CH_2CH_3); 2.19 (3H, с, CH_3); 3.84–3.87 (1H, м, CH_2); 3.90–3.94 (1H, м, CH_2); 4.33 (1H, д, $^3J = 4.0$, CH); 5.68 (1H, д, $^3J = 4.0$, NH); 6.51 (1H, с, OH); 6.56–6.70 (6H, м, H Ar); 7.14–7.25 (4H, м, H Ar); 7.70 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.21 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.4 (CH_3); 14.8 (CH_3); 58.5 (CH_2); 68.5 (CH); 93.9 (CH); 114.4; 118.0 (2C); 124.3 (2C); 127.0 (2C); 127.4; 129.0 (2C); 129.1 (2C); 129.3 (2C); 131.5; 137.4; 147.5; 149.4; 151.3; 160.2; 165.8 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (36), 442 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (100), 396 (18), 367 (13), 350 (15), 349 (67), 94 (11). Найдено, %: C 67.99; H 5.53; N 9.06. $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 67.96; H 5.48; N 9.14.

Этил-[5-гидрокси-2-метил-1-фенил-4-(фениламино)-5-(2-фторфенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-ил]-карбоксилат (4e). Выход 0.35 г (81%), белый порошок, т. пл. 135–136 °С (MeOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.96 (3H, т, $J = 8.0$, CH_2CH_3); 2.08 (3H, с, CH_3); 3.86–3.90 (1H, м, CH_2); 3.98–4.02 (1H, м, CH_2); 4.56 (1H, д, $^3J = 4.0$, CH); 5.63 (1H, д, $^3J = 4.0$, NH); 6.49 (1H, с, OH); 6.54–6.74 (3H, м, H Ar); 6.78–7.50 (11H, м, H Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 13.7 (CH_3); 14.3 (CH_3); 58.0 (CH_2); 67.7 (CH); 91.9 (CH); 114.1 (2C); 116.0 (д, $^2J_{\text{CF}} = 17.1$, CH (CF)); 117.7; 123.9 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.0$, C Ar); 126.9; 128.3 (2C); 128.4 (д, $^2J_{\text{CF}} = 11.7$, C Ar); 128.5 (2C); 128.6 (2C); 130.2 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.0$, C Ar); 130.4 (д, $^3J_{\text{CF}} = 6.0$, C Ar); 133.0; 137.3; 148.8; 158.3; 160.4 (д, $^1J_{\text{CF}} = 244.0$, CF); 165.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (78), 415 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (100), 360 (20); 340 (65). Найдено, %: C 72.12; H 5.66; N 6.80. $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 72.21; H 5.83; N 6.48.

Этил-5-гидрокси-2-метил-1-фенил-4-(фениламино)-5-(3-фторфенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилат (4f). Выход 0.29 г (67%), белый порошок, т. пл. 124–125 °С (MeOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.94 (3H, т, $J = 8.0$, CH_2CH_3); 2.18 (3H, с, CH_3); 3.86–3.90 (1H, м, CH_2); 3.99–4.03 (1H, м, CH_2); 4.33 (1H, д, $^3J = 4.2$, CH); 5.63 (1H, д, $^3J = 4.2$, NH); 6.33 (1H, с, OH); 6.46–6.57 (3H, H Ar); 6.92–7.45 (11H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 14.3 (CH_3); 14.8 (CH_3); 58.5 (CH_2); 68.9 (CH); 93.7 (CH); 112.5; 114.6 (2C); 115.2 (д, $^2J_{\text{CF}} = 17.8$, CH (CF)); 116.1 (д, $^2J_{\text{CF}} = 17.0$, CH (CF)); 121.7 (д, $^4J_{\text{CF}} = 2.7$, C Ar); 127.2; 128.2 (2C); 128.9; 129.0 (2C); 129.1 (2C); 131.1 (д, $^3J_{\text{CF}} = 7.8$, C Ar); 133.6; 137.6; 147.1 (д, $^3J_{\text{CF}} = 6.6$, C Ar); 157.9; 161.6 (д, $^1J_{\text{CF}} = 242.0$, CF); 165.8 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (64), 415 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (100), 340 (60). Найдено, %: C 72.30; H 5.64; N 6.90. $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 72.21; H 5.83; N 6.48.

1-[5-Гидрокси-2-метил-1-фенил-4-(фениламино)-5-(4-фторфенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-ил]этан-1-он (4g). Выход 0.28 г (70%), белый порошок, т. пл. 135–136 °С (MeOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.90 (3H, с, CH_3); 2.19 (3H, с, CH_3); 4.45 (1H, д, $^3J = 4.4$, CH); 5.85 (1H, д, $^3J = 4.4$, NH); 6.34 (1H, с, OH); 6.50–6.74 (3H, м, H Ar); 6.90–7.50 (11H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 15.1 (CH_3); 29.1 (CH_3); 68.3 (CH); 94.5 (CH); 107.5; 114.0; 115.5 (2C, д, $^2J_{\text{CF}} = 17.2$, CH (CF)); 117.7; 127.6 (д, $^4J_{\text{CF}} = 2.8$, C Ar); 128.1; 128.9 (2C); 129.4 (2C); 131.7 (2C); 137.8; 140.1 (2C, д, $^3J_{\text{CF}} = 6.2$, CH (CF)); 149.0; 160.2; 161.1; 163.0 (д, $^1J_{\text{CF}} = 244.2$, C Ar); 192.5 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 385 (32), 310 (12). Найдено, %: C 74.50; H 5.71; N 6.75. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 74.61; H 5.76; N 6.96.

1-[5-Гидрокси-2-метил-5-(2-фторфенил)-1-(3-хлорфенил)-4-[(3-хлорфенил)амино]-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-ил]этан-1-он (4h). Выход 0.36 (77%), белый порошок, т. пл. 150–152 °С (MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3385 (NH), 3170 (уш. OH), 1607 (C=O), 1485, 1400, 1280, 950, 1100, 770. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.93 (3H, с, CH_3); 2.24 (3H, с, CH_3); 4.57 (1H, д, $^3J = 4.8$, CH); 6.15 (1H, д, $^3J = 4.8$, NH); 6.28–6.42 (3H, м, H Ar); 6.46 (1H, с, OH); 6.73–7.23 (7H, м, H Ar); 7.64–7.72 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 15.5 (CH_3); 29.0 (CH_3); 69.7 (CH); 93.5; 108.9; 110.7; 111.6; 115.3 (д, $^2J_{\text{CF}} = 16.9$, C (CF)); 122.8; 123.7; 123.8; 125.7 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.8$, C Ar); 126.7 (д, $^2J_{\text{CF}} = 12.6$, CH); 129.7; 130.1; 130.5; 130.8 (д, $^3J_{\text{CF}} = 4.2$, C Ar); 131.8 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.6$, C Ar); 133.3; 139.3; 149.7; 157.4; 159.1; 160.6 (д, $^1J_{\text{CF}} = 245.0$, C Ar); 193.5

(C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 473 [M+H]⁺ (60), 472 [M+H]⁺ (25), 471 [M+H]⁺ (100), 346 (31), 345 (24), 344 (89), 302 (10). Найдено, %: С 63.78; Н 4.48; N 5.91. C₂₅H₂₁Cl₂FN₂O₂. Вычислено, %: С 63.70; Н 4.49; N 5.94.

1-[1-(4-Хлорфенил)-4-[(4-хлорфенил)амино]-5-(2-фторфенил)-5-гидрокси-2-метил-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил]этан-1-он (4i). Выход 0.35 г (75%), белый порошок, т. пл. 148–150 °С (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3397 (NH), 3130 (уш. OH), 1608 (C=O), 1490, 1405, 1285, 960, 1100, 790. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.90 (3H, с, CH₃); 2.22 (3H, с, CH₃); 4.53 (1H, д, ³ J = 4.0, CH); 6.00 (1H, д, J = 4.0, NH); 6.40 (1H, с, OH); 6.72–6.99 (6H, м, H Ar); 7.18 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.22 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.65–7.70 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (J , Гц): 15.5 (CH₃); 28.9 (CH₃); 70.0 (CH); 93.6; 108.7; 113.4; 115.3 (д, ² J_{CF} = 18.0, C (CF)); 119.2; 125.9 (д, ⁴ J_{CF} = 4.0, C Ar); 126.9 (д, ² J_{CF} = 10.4, C Ar); 128.3 (2C); 128.9 (2C); 129.0 (2C); 129.7 (2C); 130.7 (д, ³ J_{CF} = 3.4, C Ar); 131.2 (д, ³ J_{CF} = 8.2, C Ar); 136.8; 147.3; 157.7; 160.4 (д, ¹ J_{CF} = 246.0, CF); 193.2 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 473 [M+H]⁺ (65), 472 [M+H]⁺ (27), 471 [M+H]⁺ (100), 362 (12), 347 (10), 346 (36), 344 (99), 302 (10). Найдено, %: С 63.46; Н 4.38; N 6.01. C₂₅H₂₁Cl₂FN₂O₂. Вычислено, %: С 63.70; Н 4.49; N 5.94.

1-[1-(4-Бромфенил)-4-[(4-бромфенил)амино]-5-гидрокси-2-метил-5-(2-фторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил]этан-1-он (4j). Выход 0.45 г (81%), белый порошок, т. пл. 148–149 °С (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3388 (NH), 3120 (уш. OH), 1610 (C=O), 1490, 1408, 1280, 1080, 765, 630. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.91 (3H, с, CH₃); 2.22 (3H, с, CH₃); 4.52 (1H, д, ³ J = 4.8, CH); 6.03 (1H, д, ³ J = 4.8, NH); 6.36 (1H, с, OH); 6.71–6.87 (3H, м, H Ar); 6.92 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.13 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.37–7.69 (5H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (J , Гц): 15.5 (CH₃); 29.0 (CH₃); 70.0 (CH); 93.2; 106.7; 114.1; 115.4 (д, ² J_{CF} = 19.0, CH); 119.6; 125.9 (д, ⁴ J_{CF} = 3.6, C Ar); 126.4 (д, ² J_{CF} = 11.2, C Ar); 129.3 (2C); 129.7; 130.8 (д, ³ J_{CF} = 3.7, C Ar); 131.1 (2C); 131.5 (д, ³ J_{CF} = 8.6, C Ar); 131.9 (2C); 132.5 (2C); 138.5; 159.7; 160.6 (д, ¹ J_{CF} = 245.6, C Ar); 193.2 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 562 [M+H]⁺ (47), 560 [M+H]⁺ (100), 559 [M+H]⁺ (50), 544 (35), 542 (90), 541 (30), 496 (18), 327 (15). Найдено, %: С 53.63; Н 3.68; N 4.98. C₂₅H₂₁Br₂FN₂O₂. Вычислено, %: С 53.60; Н 3.78; N 5.00.

1-[5-Гидрокси-2-метил-1-(4-нитрофенил)-4-[(4-нитрофенил)амино]-5-(2-фторфенил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил]этан-1-он (4k). Выход 0.23 г (47%), желтый порошок, т. пл. 152–154 °С (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3350 (NH), 3120 (уш. OH), 1612 (C=O), 1525 (NO₂), 1500, 1410, 1352 (NO₂), 1100, 952, 745. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.03 (3H, с, CH₃); 2.28 (3H, с, CH₃); 4.85 (1H, д, ³ J = 4.6, CH); 6.53–6.56 (2H, м, NH, OH); 6.68–7.03 (3H, м, H Ar); 7.45–7.53 (4H, м, H Ar); 7.75–7.80 (3H, м, H Ar); 8.16 (2H, д, J = 8.0, H Ar). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 493 [M+H]⁺ (100), 475 (60), 356 (13), 355 (54). Найдено, %: С 61.02; Н 4.28; N 11.30. C₂₅H₂₁FN₄O₆. Вычислено, %: С 60.97; Н 4.30; N 11.38.

1-(2-Метил-1,5-дифенил-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)этан-1-он (5a). Выход 0.03 г (11%), белый порошок,

т. пл. 132–132 °С (MeOH) (т. пл. 134 °С¹⁹). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.89 (3H, с, CH₃); 2.21 (3H, с, CH₃); 4.41 (1H, д, ³ J = 4.0, CH); 5.83 (1H, д, ³ J = 4.0, OH); 6.23 (1H, с, OH); 6.51–6.57 (3H, м, H Ar); 6.95–7.45 (7H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.6 (CH₃); 28.6 (CH₃); 68.0 (CH); 97.2 (CH); 107.0; 113.5; 117.2 (2C); 126.9 (2C); 128.4 (2C); 128.8 (2C); 136.7; 144.3; 148.6; 159.8 (C=C); 191.9 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 310 [M+H]⁺ (100), 292 (41), 249 (15). Найдено, %: С 73.70; Н 6.23; N 4.49. C₁₉H₁₉NO₃. Вычислено, %: С 73.77; Н 6.19; N 4.53.

1-[2-Метил-5-(*n*-толил)-1-фенил-4-(фениламино)-1H-пиррол-3-ил]этан-1-он (6a). Выход 0.21 г (55%), белый порошок, т. пл. 169–170 °С (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.13 (3H, с, CH₃); 2.28 (6H, с, 2CH₃); 6.47–6.53 (3H, м, H Ar); 6.92 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 6.95 (2H, д, J = 8.0, H Ar); 7.04–7.27 (5H, м, H Ar, NH); 7.35–7.40 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.5 (CH₃); 21.1 (CH₃); 30.4 (CH₃); 112.9; 116.7; 119.0; 122.4 (2C); 128.0; 128.7 (2C); 128.8; 129.0 (2C); 129.4 (2C); 129.6 (2C); 129.9 (2C); 130.7; 135.5; 136.4; 137.6; 149.5; 194.9 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 380 [M]⁺ (100), 154 (16), 76 (5). Найдено, %: С 82.15; Н 6.28; N 7.30. C₂₆H₂₄N₂O. Вычислено, %: С 82.07; Н 6.36; N 7.36.

5-Гидрокси-2-метил-4-метокси-1,5-дифенил-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил]этан-1-он (7a). Смесь 0.38 г (1 ммоль) соединения **4a** и 0.6 г (1 ммоль) SiO₂ в 20 мл MeOH перемешивают при 50 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривают на ротационном испарителе, растирают с 5 мл МТВЕ, выпавшие кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из MeOH. Выход 0.1 г (32%), белый порошок, т. пл. 184–186 °С (MeOH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.92 (3H, с, CH₃); 2.22 (3H, с, CH₃); 3.43 (3H, с, OCH₃); 4.27 (1H, с, CH); 6.26 (1H, с, OH); 6.50–6.70 (3H, м, H Ar); 7.15–7.40 (7H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 15.1 (CH₃); 29.0 (CH₃); 57.3 (OCH₃); 96.6 (CH); 108.9; 114.0 (2C); 125.3 (2C); 126.7; 127.3; 128.0 (2C); 129.8 (2C); 137.3; 137.8; 143.8; 161.0; 193.0 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 [M+H]⁺ (65), 306 (60), 293 (10), 292 (15). Найдено, %: С 74.20; Н 6.38; N 4.30. C₂₀H₂₁NO₃. Вычислено, %: С 74.28; Н 6.55; N 4.33.

4-Метилбензолсульфонат 4-хлоранилина. Смесь 0.11 г (0.25 ммоль) соединения **4i** и 0.02 г (0.1 ммоль) *n*-толуосульфокислоты в 5 мл PhMe перемешивают в течение 2 ч при температуре 80 °С. Выпавший осадок фильтруют, промывают PhMe и сушат на воздухе. Выход 0.02 г (57%), белые кристаллы, т. пл. 228–230 °С (MeOH) (т. пл. 230 °С²⁵). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.29 (3H, с, CH₃); 7.11 (2H, д, J = 6.2, H Ar); 7.21 (2H, д, J = 6.2, H Ar); 7.45–7.48 (4H, м, H Ar).

Рентгеноструктурный анализ соединений 4a и 7a выполнен на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование) при комнатной температуре (295–303 К). Структуры расшифрованы прямым методом по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов в программе OLEX2²⁶ с использованием модулей SHELXT и SHELXL.^{27,28}

Положения атомов водорода определены методом разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездник" с $U_{\text{изо}} = 1.2U_{\text{экр}} (1.5U_{\text{экр}}$ для метильной группы), положения атомов водорода гидроксильных и аминогрупп определены в изотропном приближении. Кристаллографические данные, координаты атомов, геометрические параметры структур соединений **4a** и **7a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1889580 и CCDC 1889581 соответственно).

Файл сопроводительной информации, содержащий данные параметров кристаллических структур соединений **4a** и **7a** и детали рентгеноструктурного эксперимента, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- Bellina, F.; Ross, R. *Tetrahedron* **2006**, 62, 7213.
- Nishiguchi, G. A.; Rodriguez, A. L.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 947.
- Penning, T.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347.
- Francisco, M. E. Y.; Seltzman, H. H.; Gilliam, A. F.; Mitchell, R. A.; Rider, S. L.; Pertwee, R. G.; Stevenson, L. A.; Thomas, B. F. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2708.
- Bailly, C. *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents* **2004**, 4, 363.
- Ghorai, M. K.; Tiwari, D. P. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 2617.
- Xiang, J.; Xie, H.; Li, Z.; Dang, Q.; Bai, X. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3818.
- Li, H.; Luo, J.; Li, B.; Yi, X.; He, Z. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5637.
- Eftekhari-Sis, B.; Zirak, M.; Akbari, A. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 2958.
- Dommaraju, Y.; Prajapati, D. *Mol. Diversity* **2015**, 19, 173.
- Wang, H.; Liu, X.; Feng, X.; Huang, Z.; Shi, D. *Green Chem.* **2013**, 15, 3307.
- Feng, X.; Wang, Q.; Lin, W.; Dou, G.-L.; Huang, Z.-B.; Shi, D.-Q. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2542.
- Mehrabi, H.; Alizadeh-Bami, F.; Ranjbar-Karimi, R. *J. Iran. Chem. Soc.* **2018**, 15, 1961.
- Kolos, N. N.; Zubar, V. V.; Omelchenko, I. V.; Musatov, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 237. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 237.]
- Structure Correlation*; Bürgi, H.-B.; Dunitz, J. D., Eds.; VCH: Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
- Zefirov, Yu. V.; Zorkii, P. M. *Russ. Chem. Rev.* **1989**, 58, 421. [Успехи химии **1989**, 58, 713.]
- Masoudi, M.; Anary-Abbasinejad, M.; Mohammadi, M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2016**, 13, 315.
- Tong, G.; Xu, H.; Fan, W.; Jiang, B.; Wang, S.; Tu, S. *Chin. J. Chem.* **2013**, 31, 1039.
- Khalili, B.; Jajarmi, P.; Eftekhari-Sis, B.; Hashemi, M. M. *J. Org. Chem.* **2007**, 73, 2090.
- Zhang, Z.; Wang, D.; Wang, B.; Liu, Q.; Liu, T.; Zhang, W.; Yuan, B.; Zhao, Z.; Han, D.; Zhang, G. *Tetrahedron* **2013**, 69, 9063.
- Feliciano, A. S.; Caballero, E.; Pereira, J. A. P.; Puebla, P. *Tetrahedron* **1989**, 45, 6553.
- Caballero, E.; Puebla, P.; Domercq, M.; Medarde, M.; López, J.-L.; Feliciano, A. S. *Tetrahedron* **1994**, 50, 7849.
- Bhat, S. I.; Trivedi, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5577.
- Santoro, S.; Battistelli, B.; Gjoka, B.; Si, C.-w. S.; Testaferri, L.; Tiecco, M.; Santi, C. *Synlett* **2010**, 1402.
- Fahmy, A. F. M.; Aly, N. F.; Nada, A.; Aly, N. Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 2678.
- Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2015**, C71, 3.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.