Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

на правах рукописи

#### СИЛЬЯНОВА ЕВГЕНИЯ АЛЕКСЕЕВНА

### СИНТЕЗ АНАЛОГОВ ПРИРОДНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ВЕЩЕСТВ С 3,4-ДИАРИЛПИРРОЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ В РЯДУ КОМБРЕТАСТАТИНОВ И ЛАМЕЛЛАРИНОВ

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

в.н.с., д.х.н.

Самет А.В.

Выражаю глубокую благодарность научному руководителю в.н.с., д.х.н. Самету Александру Викторовичу за предоставленную интересную и актуальную тему работы, а также за неоценимую помощь и поддержку в ходе выполнения настоящего исследования.

Особую благодарность выражаю заведующему лаборатории медицинской химии №17 д.х.н. Семенову Виктору Владимировичу за возможность заниматься научной деятельностью в области медицинской химии в окружении квалифицированного персонала.

Выражаю благодарность всему коллективу лаборатории медицинской химии №17 ИОХ РАН за ценные рекомендации, конструктивную критику и благоприятную атмосферу в ходе выполнения работы.

Выражаю благодарность к.х.н. Даевой Елене Дмитриевне, к.х.н. Стручковой Марии Ивановне, д.х.н. Стреленко Юрию Андреевичу за регистрацию спектров ЯМР, к.х.н. Королеву Виктору Альфредовичу за регистрацию масс-спектров, к.х.н. Миняеву Михаилу Евгеньевичу и д.х.н. Хрусталеву Виктору Николаевичу за проведение рентгеноструктурных исследований, д.х.н. Семеновой Марине Николаевне (ИБР РАН) за проведение биологических исследований.

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Литературный обзор	7
1.1. Биологическая часть	7
1.1.1. Обзор соединений, действующих на белок тубулин	7
1.1.2. Дестабилизаторы микротрубочек, действующие по колхициновому сайту связывания	/ 8
1.1.3. Ламелларины и их биологическая активность	11
1.2. Синтетическая часть	15
1.2.1. Классические способы получения пирролов	15
1.2.2. Синтез ламелларинов	23
1.2.2.1. Образование пиррольного кольца в синтезе ламелларинов	24
1.2.2.2. Модификация пиррольного фрагмента	37
ГЛАВА 2. Обсуждение результатов	44
2.1. Синтез 2-карбэтокси-3,4-диарилпирролов по реакции Бартона-Зарда	45
2.2. Синтез 3,4-диарилпирролов и 3,4-диарилпиррол-2-карбоксамидов	51
2.3. Синтез Ламелларина Q	55
2.4. Синтез пирролокумаринового ядра ламелларинов	58
2.5. Синтез полного структурного скелета ламелларинов реакцией 3+2 диполяр циклоприсоединения	<u>э</u> ного 62
2.6. Биологические испытания	70
ГЛАВА 3. Экспериментальная часть	78
3.1. Экспериментальная часть к главе 2.1	78
3.2. Экспериментальная часть к главе 2.2	94
3.3. Экспериментальная часть к главе 2.3	119
3.4. Экспериментальная часть к главе 2.4	121
3.5. Экспериментальная часть к главе 2.5	136
3.6. Методика биологических испытаний	146
3.7. Рентгеноструктурный анализ	147
ВЫВОДЫ	151
ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ	152
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	153
СТРУКТУРЫ ЛАМЕЛЛАРИНОВ	155
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	156

#### введение

Природа является самым мощным источником для поиска новых лекарственных соединений. Лекарства получают из различных организмов как наземных, так и морских.

Разработке новых синтетических аналогов природного антимитотика комбретастатина A-4, выделенного из дерева *Combretum caffrum*, посвящено большое количество современных исследований в области медицинской химии. Исследователей интересуют соединения, обладающие конфигурационной стабильностью и сильным антипролиферативным действием наряду с минимальными побочными эффектами, а также способностью преодолевать множественную лекарственную устойчивость [1, 2]. Производные комбретастатинов СА4Р (фосбретабулин), AVE8062 (омбрабулин) дошли до 3 стадии клинических испытаний как противораковые лекарственные средства, действующие по механизму дестабилизации микротрубочек и разрушающие кровеносные сосуды опухолей [3]. В ряду гетероциклических аналогов комбретастатина синтезирован ряд еще более активных молекул. Однако, 3,4-диарилпирролы до сих пор не были изучены в этом направлении.

В последние годы растет интерес к выделяемым из морских организмов пирролсодержащим алкалоидам ламелларинам [4]. Многочисленным синтетическим исследованиям способствовало малое количество этих соединений, доступное для получения из природных источников без нанесения вреда экологии, а также их важные биологические, особенно противоопухолевые свойства [5-8].

Диссертационная работа посвящена синтезу аналогов комбретастатина А-4, модифицированного с помощью пиррольного цикла, а также синтезу морских алкалоидов ламелларинов. В основе целевых структур лежит один и тот же фрагмент – 3,4-диарилпиррол, что позволяет на ранних стадиях объединить синтез и на основе одного фрагмента сформировать соединения различной структуры.

В диссертационной работе были разработаны подходы к синтезу общего ключевого фрагмента - 3,4-диарилпиррол-2-карбоксилата из доступного природного сырья. На основе этого фрагмента были получены аналоги комбретастатина А-4, осуществлен полный синтез ламелларина Q, а также синтез пирролокумаринового фрагмента ламелларинов. С помощью реакции 3+2 диполярного циклоприсоединения был синтезирован полный пентациклический каркас ламелларинов.

**Цель работы.** Разработка эффективного способа синтеза 3,4-диарилпиррол-2-карбоксилатов из доступного природного сырья. Синтез 3,4-диарилпирролов и 3,4-диарилпиррол-2-карбоксамидов как аналогов комбретастатина А-4. Исследование новых подходов к синтезу пентациклического каркаса ламелларинов и его фрагментов.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** На основе альдегидов, полученных из коммерчески доступных отечественных экстрактов растений, в том числе семян укропа, петрушки, корневищ аира болотного, предложены и разработаны эффективные способы синтеза целевых структур.

В улучшенных условиях реакции Бартона-Зарда удалось добиться высоких выходов 3,4-диарилпиррол-2-карбоксилатов, что позволило использовать конвергентную схему синтеза, тем самым уменьшив общее число стадий. На основе полученных соединений был синтезирован ряд не исследованных ранее 3,4-диарилпирролов и 3,4-диарилпиррол-2-карбоксамидов как аналогов природного антимитотика комбретастатина А4.

Найден простой и результативный способ селективного О-деметилирования полиметоксизамещенных 3,4-диарилпиррол-2-карбоксилатов в мягких условиях. На основе полученных результатов осуществлен полный синтез ламелларина Q, а также разработан подход к синтезу пирролокумаринового фрагмента ламелларинов как с метокси, так и с гидрокси группами.

Предложена высокоэффективная препаративная стратегия синтеза пентациклического каркаса ламелларинов. Ключевой стадией в синтезе является реакция 3+2 диполярного циклоприсоединения изохинолиниевых илидов и нитростильбенов, которая позволяет в одну стадию синтезировать труднодоступный пентазамещенный пиррол, являющийся центральным ядром ламелларинов. Выбранный путь синтеза позволяет быстро и эффективно получать указанные структуры, а также обходиться без использования дорогостоящих реагентов и Pd-катализаторов.

Предварительные испытания противоопухолевых свойств нескольких соединений в Национальном Институте Рака США на 60 линиях раковых клеток человека показали перспективность их дальнейших исследований.

Полученные результаты имеют фундаментальную и практическую значимость для дальнейшей разработки методов полного синтеза ламелларинов, аналогов комбретастатинов и углубленных медицинских исследований.

**Публикации.** По результатам проведенных исследований опубликовано 5 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и 3 тезисов докладов.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы были представлены на IV Междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике МОБИ-ХимФарма2018 (Новый Свет, 2018); VIII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2019); Всероссийской конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2020).

**<u>Личный вклад соискателя</u>** состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по тематике исследования, выполнению описанных в диссертации химических экспериментов, выделению и очистке образующихся соединений. Диссертант принимал участие в установлении строения полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, проведении биологических испытаний, обрабатывал и интерпретировал полученные результаты. Соискатель осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

<u>Объем и структура работы.</u> Материал диссертации изложен на 173 страницах и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и условных обозначений, структур ламелларинов, списка литературы. Библиографический список состоит из 213 наименований.

### ГЛАВА 1. Литературный обзор

#### 1.1. Биологическая часть

#### 1.1.1. Обзор соединений, действующих на белок тубулин

Микротрубочки – это динамичные структуры, вовлеченные в целый ряд основных клеточных процессов: поддержание цитоскелета, митоз, клеточная сигнализация, подвижность и внутриклеточное перемещение органелл и макромолекул [9, 10]. Каждая микротрубочка состоит из двух глобулярных белков: α- и β-тубулина, образующие гетеродимер (Рисунок 1). Несколько гетеродимеров образуют нитевидную белковую структуру известную как протофиламент. Когда протофиламенты собираются параллельно в полую структуру, они образуют микротрубочку [11].

Рисунок 1. Структура микротрубочек [11]



Изменение динамики микротрубочек приводит к ингибированию важных процессов необходимых для жизнедеятельности клетки, в частности, разделения хромосом во время митоза и прекращения деления, что в итоге приводит к гибели клеток. Многие соединения с антитубулиновым эффектом были получены из природных источников (Схема 1): таксаны выделены из тисового дерева *Taxus brevifolia* [12], винка алкалоиды из барвинка розового *Catharanthus roseus* [13], колхицин из безвременника осеннего *Colchicum autumnale* [14] и др. Все они стали моделями для дальнейшего поиска новых синтетических или полусинтетических

соединений, обладающих лучшей активностью, селективностью и способных преодолевать множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) [15-21].

Схема 1. Некоторые соединения с антитубулиновым эффектом, выделенные из природных источников



По способу влияния на динамическое равновесие полимеризации (деполимеризации) тубулина в микротрубочку все соединения можно разделись на две большие категории: стабилизирующие или дестабилизирующие полимеризацию. Ингибиторы тубулина также можно различать в зависимости от домена, в котором лекарственные средства связываются с тубулином [11, 22]:

1) основная часть центра связывания алкалоидов барвинка расположена между двумя гетеродимерами. Связываясь с активным центром, представители этого семейства препятствуют дальнейшему сбору микротрубочек;

2) сайт связывания колхицина расположен внутри одного гетеродимера. Соединения, воздействующие по колхициновому сайту связывания, замедляют полимеризацию белка;

3) домен связывания таксанов находится в гидрофобной области β-субъединицы. Связанные с этим центром соединения вызывают усиленную полимеризацию тубулина.

# 1.1.2. Дестабилизаторы микротрубочек, действующие по колхициновому сайту связывания

Еще в 6 веке н.э. экстракты из *Colchicum* активно использовались в облегчении приступов подагры [23], однако позже его применение было ограничено в связи с высокой токсичностью [14, 15].

В 1889 году открыли, что колхицин останавливает митоз в кишечных клетках собак, но важность этого открытия была установлена только во второй половине 20 в., когда 1960-х годах Тейлор (Taylor) и его коллеги выяснили, что тубулин является основным компонентом микротрубочек и способен связывать колхицин [24, 25]. С этого момента было опубликовано множество работ по поиску центра связывания колхицина в белке и по поиску соединений, которые имели бы такую же активность, но обладали меньшей общей токсичностью. Помимо

колхицина, позднее был открыт еще ряд соединений природного происхождения, действующих на этот же сайт связывания (Схема 2).





Стеганацин

Курацин А

Стеганацин был выделен из коры африканского морковного дерева и проявил активность in vivo против лейкемии у мышей и in vitro против клеток, полученных из карциномы носоглотки человека [26]. Он не получил широкого распространения в виду того, что его цитотоксичность на раковых клетках человека меньше примерно в два раза, чем у колхицина [27]. Подофиллотоксин также является природным соединением с сильным цитотоксическим действием. Его синтетические аналоги обладают противовирусной и инсектицидной активностью [28]. Выделенный из мака носкапин нарушает полимеризацию, но не вызывает деполимеризацию уже образовавшихся микротрубочек [29]. Особенностью носкапина является то, что он может преодолевать лекарственную устойчивость, из-за чего считается перспективным соединением в развитии химиотерапии [30]. В отличие от предыдущих соединений, выделенных из наземных источников, курацин А был выделен из морской цианобактерии *Lyngbya majuscula* [31]. Хотя он обладает сильным цитотоксическим действием, но его нестабильность накладывает ограничения в использовании в качестве лекарственного средства [31].

В конце 20 в. Петтит (Pettit) и его сотрудники описали большое количество близкородственных соединений, полученных из южноафриканского дерева *Combretum caffrum* [32, 33]. Выделенные соединения получили общее название комбретастатины, и многие из них

проявляют сильные антимитотические свойства, ингибируя как полимеризацию тубулина, так и связывание колхицина с тубулином [24]. Они представляют особый интерес не только из-за их противоопухолевого потенциала, но и потому что структурно они являются самыми простейшими из всех выше представленных соединений природного происхождения, действующих по колхициновому сайту связывания.

Ингибиторы, действующие по сайту связывания колхицина, обладают большим потенциалом в разработке новых поколений антимитотических препаратов. В отличие от существующих соединений, действующих на тубулин, таких как паклитаксел, они менее чувствительны к резистентности, вызванной сверхэкспрессией откачивающих лекарств насосов [34].

Комбретастатины, в частности самый активный СА4 (Схема 3) [14], представляют из себя два ароматических цикла А и В, расположенных под определённым углом друг к другу и соединенных этиленовым мостиком. Для связывания с тубулином необходима *цис*-конфигурация ароматических колец относительно соединяющего их фрагмента – линкерной группы [1, 2]. Было установлено, что Z-изомеры (арильные кольца в *цис*-положении) комбретастатина в 1000 раз более цитотоксичны, чем их Е-аналоги [15]. В ходе исследований были выявлены следующие зависимости структура-активность [14]:

1) активность увеличивается при увеличении числа алкоксигрупп в кольце А до трех;

2) в кольце В 3-ОН- и 4-ОМе- группы увеличивают антимитотическое воздействие;

3) увеличение количества метокси групп в цикле В до трех приводит к ослаблению эффекта;

Схема 3. Структура комбретастатина А-4 (СА4)



При надлежащей модификации активность может сохраниться и при отступлении от вышеуказанных зависимостей [34]. Активность удалось сохранить у производного хлорэтилмочевины **1** при отсутствии метокси групп [35] и у производного халкона **2** при нарушении геометрии расположения ароматических колец [36, 15] (Схема 4).

Схема 4. Синтетические модификации СА4 с сохранением активности



В литературе описано много аналогов комбретастатина, где модификация осуществляется с помощью пятичленного гетероцикла, рассматриваемого как неизомеризуемая замена двойной связи, удерживающего кольца А и В в *цис*-положении. Ранее уже были изучены диарилзамещённые производные пиразолов [37, 38], 1,3,4-оксадиазолов [39, 40], изоксазолов [41-43], триазолов [44, 45], тетразолов [38, 43, 45, 46], имидазолов [38, 47], тиазолов [38] и др.

Наряду с перечисленными гетероциклами представляет интерес модификация комбретастатина с помощью пиррола, так как он является важной структурной частью биохимии живой природы и его 3,4-диарилзамещенные производные не исследовались в отношении ингибирования полимеризации белка тубулина. Ранее уже были получены и описаны эфиры 2,3-диарилпиррол-5-карбоновых кислот **3** [48], 3,4-диарил-2-пирролоны **4** [49], 2,4-диарилпирролы **5** [50], 1,2-диарилпирролы **6** [51], но в качестве аналогов комбретастатина изучались только соединения **3** и **6** (Схема 5).

Схема 5. Известные ранее арилзамещенные пирролы



1.1.3. Ламелларины и их биологическая активность

Ламелларины являются представителями морских алкалоидов, в центре которых расположен пиррольный цикл. С момента выделения первых четырех ламелларинов A, B, C и D Фолкнером (Faulkner) в 1985 году из *Prosobranch mollusk, Lamellaria sponge* [52], из других различных морских организмов было получено более 100 подобных различных соединений (Схема 6): лукианолы, нингалины и др. [53, 54].



Схема 6. Представители ламелларинов и ламелларино-подобных соединений

По строению ламелларины можно разделить на 3 группы (Схема 7) [53, 55]:

1а. Центральное кольцо пиррола соединено с дополнительным ароматическим кольцом с помощью насыщенной связи.

**1b**. Центральное кольцо пиррола соединено с дополнительным ароматическим кольцом с помощью ненасыщенной связи.

2. Центральное кольцо пиррола не соединено с дополнительными кольцами.

Схема 7. Общая структура ламелларинов типа 1a, 1b и 2



В 1996 году были проведены первые биологические испытания ламелларинов. Было проверено 13 природных ламелларинов на 7 раковых клеточных линиях человека, включая две линии с МЛУ. В результате обнаружили высокую цитотоксическую активность против

различных линий раковых клеток в наномолярных количествах [56]. С этого времени было проведено множество исследований с целью оптимизации структуры и ее возможных изменений [53, 55, 57-59].

Наиболее общим свойством всех ламелларинов является цитотоксичность. В ходе исследований удалось выяснить наиболее значимые фрагменты молекулы, отвечающие за цитотоксическую активность и установить следующие закономерности (Схема 8):

1. Обязательно присутствие двойной связи между С5 и С6 [53, 60, 61];

2. Обязательно присутствие гидроксильных групп у С8/С7 и С20 [60, 62-64];

3. Для проявления цитотоксической активности важно наличие лактонного цикла (В-кольцо) или его возможность образоваться in situ [54, 64]. Однако, он может быть заменен на лактамный фрагмент [65] с образованием азаламелларинов: синтетических аналогов ламелларинов, изучаемых с целью улучшения их растворимости.

Схема 8. Структурные требования для проявления цитотоксической активности на примере Ламелларина D



Ингибирование ДНК-топоизомеразы I и митохондриальной топоизомеразы.

Механизм цитотоксического действия впервые был предложен в 2003 году [61]. Было показано, что Ламелларин D, один из наиболее цитотоксичных ламелларинов, является мощным ингибитором ДНК-топоизомеразы I [62, 66]. Топоизомераза I – это ядерный белок, который отвечает за релаксацию сверхскрученной ДНК во время репликации, транскрипции и других ядерных процессов. Согласно проведенным исследованиям Ламелларин D взаимодействует с комплексом ДНК-топоизомераза I и стабилизирует его, тем самым препятствуя раскручиванию двухцепочечной структуры ДНК и ее нормальному функционированию, что ведет к апоптозу клетки [61].

Ламелларин D также способен напрямую воздействовать и на митохондриальную топоизомеразу [67], ингибирование которой инициирует каскад событий, также ведущих к апоптозу [68, 69].

Ингибирование протеинкиназ.

Группа Мейера (Meijer) в 2008 году исследовала 22 ламелларина и обнаружила, что протеинкиназы являются еще одной мишенью для действия ламелларинов. Из полученных данных они сделали вывод, что для ингибирования протеинкиназ помимо указанных выше структурных особенностей, необходимо наличие ОН группы в положении С13. Это открытие позволяет сделать предположение, что возможно получить селективный ингибитор киназ, который не затрагивают топоизомеразу І. Так, Ламелларин N действительно показал селективность в отношении нескольких киназ [70].

Ингибирование Р-гликопротеинов.

Р-гликопротеин экспрессируется во многих клетках, в том числе в тканях почек, печени, толстой кишки, поджелудочной железы и надпочечников, где его высокая транспортная способность обеспечивает клеточную защиту от многих эндогенных и экзогенных токсинов. Несмотря на свою важную роль в нормальных клетках, в раковых клетках его сверхэкспрессия становится причиной МЛУ.

Важной особенностью ламелларинов является то, что некоторые соединения одинаково активны как для родительской линии, так и для фенотипов с МЛУ [56, 71-73]. Более того, Ламелларин I в нетоксичных дозах эффективно увеличивает цитотоксичность в клетках с МЛУ доксорубицина, винбластина и даунорубицина [56]. Механизм действия связан с ингибированием Р-гликопротеинов, инициализирующего отток лекарственного средства из клетки [53, 74].

#### Ингибирование HIV-1.

В 1999 году Фолкнер (Faulkner) с коллегами выделили несколько сульфатированных и несульфатированных ламелларинов из асцидий, собранных в Аравийском море. Среди наиболее активных из этих соединений оказался Ламелларин α-20-сульфат, который in vitro ингибировал активность HIV-1 [75], в то время как у несульфатированного такой активности замечено не было [76].

Воспользовавшись свойственной ламелларинам флуоресценцией, удалось уточнить механизм действия сульфатированных ламелларинов (Рисунок 2). Флуоресцентные сигналы внутри клетки были замечены только в случае несульфатированного ламелларина. Полученные результаты указывают на то, что сульфатированные ламелларины не могут проникать через клеточные мембраны, а значит подавление HIV-1 происходит до проникновения вируса в клетку [77].

Рисунок 2. Конфокальное лазерное сканирующее микроскопическое наблюдение клеточного поглощения Ламелларина α и α-20-сульфата. Результаты с использованием живых клеток HeLa/CD4 [77]



#### 1.2. Синтетическая часть

Целевые структуры диссертационной работы представлены на Схеме 9. Поскольку их центральным фрагментом является 3,4-диарилпиррол, то было принято решение начать поиск способа синтезировать указанные молекулы именно с получения данного фрагмента.

Схема 9. Целевые структуры диссертационной работы



Во втором разделе литобзора рассмотрены классические методы синтеза пиррола (Раздел 1.2.1.). В синтезе ламелларинов освещены способы синтеза пиррольного фрагмента (Раздел 1.2.2.), в том числе с помощью классических методик, и способы модификации существующего пиррольного цикла как собранного ранее, так и существующего изначально (Раздел 1.2.3.).

#### 1.2.1. Классические способы получения пирролов

#### Синтез Пааля-Кнорра

Реакция Пааля-Кнорра (Схема 10) основана на взаимодействии 1,4-дикарбонильных соединений 7 с аммиаком или с первичными аминами с получением пирролов 8. Она подходит для синтеза широкого спектра соединений, однако прежде всего для получения C2 и C5 замещенных пирролов. Когда возникает необходимость получить C3 или C4 замещенные призводные, сложность связана с нестабильностью прекурсора 1,4-диальдегида [78],

понижением скорости реакции Пааля-Кнорра [79], образованием побочных продуктов [80], и вследствие чего понижением выхода целевого пиррола.

Схема 10. Общая схема реакции Пааля-Кнорра



Традиционно реакцию проводят в растворах уксусной кислоты [81], однако на сегодняшний день появилось много модификаций, позволяющих проводить реакцию в более мягких условиях, используя водные растворы сульфоната полистирола [82] или при отсутствии растворителя [83-85]. В качестве катализаторов реакции используют Ti(O-*i*Pr)<sub>4</sub> [86], Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [87], Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> [88], Bi(OTf)<sub>3</sub> [89], Sc(OTf)<sub>3</sub> [84], монтмориллонит KSF [79], CAN [90], MgI<sub>2</sub> [83]. Последние исследования говорят о возможности органокатализа, например, кристаллической салициловой кислотой [85].

Вместо дикарбонильного соединения 7 в качестве исходного соединения может применяться 2,5-диметокситетрагидрофуран 9 [91, 92] (Схема 11) для получения С-незамещенных пирролов 10.

Схема 11. Синтез N-замещенных пирролов из 2,5-диметокситетрагидрофурана



#### Синтез Кнорра

Синтез пирролов по Кнорру (Схема 12) заключается во взаимодействии α-аминокетонов 11 с карбонильными соединениями 12, содержащими активированную α-метиленовую группу [93-95].

Схема 12. Общая схема реакции Кнорра



При использовании 1,3-дикарбонильных соединений **12**, несущих стерически объемные заместители, продукт **8** образуется региоселективно, чего не удается добиться при использовании дикетонов с группами менее объемными, чем изопропил [96].

Самым главным ограничением в синтезе пирролов по Кнорру является то, что исходный аминокетон **11** склонен к самоконденсации. Чтобы этого избежать, вместо него используют различные синтетические эквиваленты: гидрохлориды [97, 98] или оксимы [96]; в этом случае необходимый амин генерируется прямо в реакционной массе. Другими синтетическими эквивалентами являются α-аминоамиды Вайнреба **13**, привлекательные из-за низкой склонности к самоконденсации (Схема 13) [99]. Кроме того, используя различные магнийорганические соединения, можно варьировать заместители в карбонильном соединении **14** и соответственно в 4-ом положении целевого пиррола **15**.

Схема 13. Использование амидов Вайнреба в реакции Кнорра



Если в качестве исходных соединений используются оксимы, то применяют цинк в уксусной кислоте в качестве восстановителя. В некоторых случаях исследователи указывают, что могут быть сложности с отделением полученного пиррола от солей цинка, так как соли выпадают в щелочных условиях из раствора, загрязняя продукт [95]. Для того чтобы преодолеть этот недостаток, был разработан подход, основанный на гидрировании полученного из эфира ацетоуксусной кислоты 16 оксима 17 с применением Pd/C (Схема 14) и получением пиррола 18 [95]. Исследователи показали, что гидрирование может быть заменой методики с цинком, особенно для соединений, которые не могут быть выделены в кислых условиях.

Схема 14. Реакция Кнорра в условиях гидрирования



Несмотря на указанные выше сложности, реакция Кнорра применяется для получения сложных и биологически активных молекул. С ее помощью был проведен синтез опиоидного антагониста (Схема 15) [98]. Реакцию проводили медленным добавлением раствора гидрохлорида **19** к раствору кетона **20** и ацетата натрия в уксусной кислоте при 100 °C, что позволяет поддерживать низкую концентрацию амина в реакционной массе и добиться хороших выходов соединения **21**.

Схема 15. Синтез опиоидного антагониста с помощью реакции Кнорра



Синтез Ганча

Синтез пирролов по Ганчу (Схема 16) заключается в конденсации α-галогенкарбонильных соединений 22 и енаминов 23 с получением пиррола 24.

Схема 16. Общая схема реакции Ганча



С использованием амидов Вайнреба (Схема 17) [100] был получен широкий круг пирролов с заместителями во 2-ом положении пиррола. После селективного присоединения металлоорганического реагента к карбоксамидной группе соединения **27**, образовавшегося в результате взаимодействия амида Вайнреба **25** и пирролидина **26**, образуется пиррол **28**. Примечательно, что в данном случае атака металорганического реагента не затрагивает карбонильную группу соединения **27**. Этот способ позволил использовать широкий диапазон заместителей, вводимых в молекулу с помощью металлоорганического соединения (H, алкил, этенил, арил) [101].

Схема 17. Синтез пирролов по реакции Ганча с использованием амидов Вайнреба



За время развития реакции Ганча появились исследования, расширяющие возможности и позволяющие увеличить выход. Исследователи используют твердые носители [102] или супрамолекулярный катализ [103], проводят реакцию в воде в присутствии DABCO [104] или полностью избавляются от растворителя, используя микроволновое излучение [105].

Реакция Ганча нашла применение в синтезе биологически активных молекул (Схема 18). С её помощью из этилового эфира ацетоуксусной кислоты **29** были получены прекурсоры **30** для синтеза производных пиррол-3-карбоксамидов **31**, обладающих противораковыми свойствами [106].

Схема 18. Синтез прекурсоров по реакции Ганча для получения биологически активных пиррол-3-карбоксамидов **31** 



Синтез Пилоти-Робинсона

Синтез индола по Фишеру играет важную роль в синтезе природных соединений и получении биоактивных молекул благодаря своему удобству, простоте и универсальности [107], однако синтезу пиррола аналогичным образом уделяется мало внимания [108, 109]. Реакция Пилоти-Робинсона (Схема 19) заключается во взаимодействии карбонильных соединений **32** с гидразином и получении симметричных пирролов **33**.

Схема 19. Общая схема реакции Пилоти-Робинсона



Механизм реакции Пилоти-Робинсона схож с механизмом синтеза индолов по Фишеру (Схема 20). Кислота вызывает таутомерное превращение азина **34** в диенгидразин **35**, который претерпевает [3,3] сигматропную перегруппировку, сопровождаемую образованием новой связи С – С и соединения **36**. Замыкание в пиррольное кольцо **33** происходит за счет потери молекулы аммиака [109,110].

Схема 20. Механизм реакции Пилоти-Робинсона



Незащищенные N-алкенилгидразины обычно нестабильны, поэтому синтез пиррола Пилоти-Робинсона ограничивался симметричными азинами в качестве исходных материалов [110-112]. Несимметрично замещенный пиррол можно получить, используя последовательное медь катализируемое винилирование бис-Вос-гидразина **37** с помощью различных

йодзамещенных алкенов сначала до моноалкилированного **38**, а затем до диалкилированного **39**. Последующая циклизация сделала возможным региоселективное получение пирролов с несимметричным замещением **40** (Схема 21). Этот путь синтеза позволяет получать множество различных вариаций заместителей в гетероциклическом кольце [113]

Схема 21. Синтез несимметрично замещенного пиррола по Пилоти-Робинсону из йодалкенов



Несимметрично замещенный пиррол 42 был также получен действием под микроволнового излучения ИЗ карбонильного 32 защищенного соединения И N-алкенилгидразина 41 в присутствии серной кислоты в спирте (Схема 22) [110].

Схема 22. Синтез несимметрично замещенного пиррола по Пилоти-Робинсону из карбонильных соединений 32



Кроме того, в литературе описаны варианты синтеза с использованием основного катализа [114], микроволнового излучения [115] и твердофазного синтеза [116].

#### Синтез Бартона-Зарда

Реакция Бартона-Зарда (Схема 23) является целенаправленным методом для получения 3,4-дизамещенных пирролов **45** взаимодействием нитроалкенов **43** с α-изоцианоацетатом **44** под действием основания [117] и широко используется с целью дальнейшего получения порфиринов [118].

Схема 23. Общая схема реакции Бартона-Зарда



Реакция протекает вследствие того, что нитрогруппа обладает большой способностью к активации олефинов, а также может являться уходящей (Схема 24). Образующийся продукт **A** после присоединения этилизоцианоацетата **44** по Михаэлю к нитроалкену **43** в результате атаки нитронат-аниона на изонитрильную группу циклизуется до **B**. В результате протонного обмена происходит элиминирование нитрит иона и после ароматизации через [1,5]-сигматропный сдвиг водорода образуется целевой пиррол **45** [117].

Схема 24. Механизм реакции Бартона-Зарда



Если есть необходимость получить 3,4-диарилзамещенный пиррол, то исходные нитростильбены 47 получают взаимодействием бороновой кислоты и бромнитростирола 46 по реакции Сузуки-Мияура (Схема 25) [119]. Такой подход дает возможность варьировать заместители и получать в дальнейшем несимметричные пирролы.

Схема 25. Синтез нитроэтиленов 47 с ароматическими заместителями с помощью реакции Сузуки-Мияура



В качестве исходных соединений не всегда выступают нитроэтилены. При получении пирролов с алифатическими заместителями в реакцию вводятся вицинальные нитроацетаты **48**, а образование нитроэтиленов **49** происходит уже в ходе самой реакции под действием основания (Схема 26) [120-122].

Схема 26. Синтез нитроэтиленов 49 с алифатическими заместителями из вицинальных нитроацетатов 48



Заместитель в положении 2 образующегося пиррола зависит от строения изонитрила 44. В классическом примере это сложные эфиры карбоновых кислот. Однако, использование амидов Вайнреба 50 расширяет возможности и позволяет получить 2-карбоксамиды 51 и в дальнейшей трансформировать их в 2-карбальдегиды 52 (Схема 27) [119].

Схема 27. Амиды Вайнреба в синтезе Бартона-Зарда



Выходы в реакции Бартона-Зарда часто не очень высокие из-за образования побочного продукта дикарбэтоксипиррола **53** (Схема 28) [122, 123]. Предположительно, он образуется из того же интермедиата **A**, что и целевой пиррол **45** (Схема 24), однако вместо дальнейшей циклизации происходит элиминирование аниона нитросоединения с образованием **C**. После присоединения еще одной молекулы изоцианоацетата и циклизации образуется побочный продукт дикарбэтоксипиррол **53**. Снижение выходов также отмечается при использовании электронодонорных заместителей в исходных нитроэтиленах с ароматическими заместителями **47** [124].

Схема 28. Механизм образования побочного продукта дикарбэтоксипиррола 53



Классическими условиями для проведения реакции считается ТНF, как растворитель, и DBU или TMG, как основание. Для увеличения выхода целевого соединения и уменьшения количества побочного исследователи применяют различные методы. Так, несколько групп ученых выяснили, что на выход влияет радикальный ингибитор, содержащийся в THF [119, 120]. Альтернативными растворителями могут служить различные апротонные растворители: *t*-BuOMe [120], MeCN [121, 125]. Иногда к ним добавляют спирты: EtOH [121, 122],

*i*-PrOH [119, 126]. Вместо DBU применяют производные гуанидина [117, 121, 125] или неорганическое основание – K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [122].

Последние исследования показывают возможность применения реакции Бартона-Зарда в синтезе хиральных молекул (Схема 29) [127]. С помощью стратегии переноса хиральности от центра к оси был разработан подход к синтезу атропоизомерных соединений **55** с использованием α-замещенных нитроолефинов с β-орто-замещенной арильной группой **54** при катализе Ag<sub>2</sub>O в присутствии фосфинового лиганда.

Схема 29. Хиральный синтез Бартона-Зарда



1.2.2. Синтез ламелларинов

Биогенетическим предшественником ламелларинов считается тирозин (Схема 30) [54]. Предполагается, что тирозин сначала гидроксилируется до DOPA, а затем деаминируется до арилпировиноградной кислоты APA. Молекула DOPA соединяется с двумя молекулами APA, циклизуется, подвергается процессам дегидратации, окисления и метилирования с образованием ламелларинов, однако реальный биогенез ламелларинов остается неизвестным [128-130].

Развитию синтетических исследований способствовали важные открытия в области биологической активности (см. раздел 1.1.3). Методы синтеза разделяют на две основные группы: функционализация уже существующего пиррольного фрагмента и образование пиррола на ключевой стадии. При реализации последнего, пиррольный цикл формируется максимально замещенным, но такие подходы малочислены. Более распространенный вариант представляет собой синтез пиррольного цикла с последующим введением недостающих заместителей либо модификацией изначально существующего пиррола.

Схема 30. Предположительный путь биосинтеза ламелларинов



## 1.2.2.1. Образование пиррольного кольца в синтезе ламелларинов

#### Реакция МакМурри

История синтеза ламелларинов началась в 1995 году, когда группа Фюрстнера (Furstner) синтезировала диметиловый эфир Ламелларина О, используя для формирования пиррольного цикла реакцию МакМурри (Схема 31) [131].

Схема 31. Синтез диметилового эфира Ламелларина О с помощью реакции МакМурри



Исходный халкон 56 в классических условиях эпоксидирования H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/NaOH образует эпоксикетон 57, который под действием избытка эфирата трехфтористого бора претерпевает пинаколиновую перегруппировку в соответствующий кетоальдегид и, после обработки гидроксиламином, образует изоксазол 58. Восстановительное расщепление связи N-O палладием

на угле с последующим ацилированием метил хлорооксоацетатом приводит к енамину **59**. Реакция МакМурри инициируется активированным на графите низковалентным титаном (TiCl<sub>3</sub>C<sub>8</sub>K=1:2) [132] и завершается образованием пиррольного цикла **60**, не затронув сложноэфирную группу. После N-алкилирования образуется целевой диметиловый эфир Ламелларина O.

#### Реакция Пааля-Кнорра

В качестве исходного соединения в синтезе ламелларинов может служить 2,5-диметокситетрагидрофуран (см. раздел 1.2.1., схема 11), однако, учитывая количество заместителей, которые необходимо ввести в пиррол, больший интерес представляют подходы, позволяющие получить максимально замещенный пиррол на стадии его сборки.

Взяв за основу предположительный путь биосинтеза, в 1997 году группа Штеглиха (Steglich) впервые провела синтез конденсированного пентациклического триметилового эфира Ламелларина G (Схема 32) [133]. Ключевой стадией данного подхода стала конденсация двух молекул арилпировиноградной кислоты **61** с образованием 1,4-дикетона **D** в качестве промежуточного продукта, который без выделения реагировал с арилэтиламином по реакции Пааля-Кнорра с получением пиррол-2,5-дикарбоновой кислоты **62**. Две последующие окислительные циклизации формируют лактонный и изохинолиновый фрагменты и заканчивают образование триметилового эфира Ламелларина G. Позже, с применением того же подхода были получены Ламелларины G и K [134]. Развитие этой методики позволило получить и несимметричные ламелларины, такие как L [135].

Схема 32. Синтез ламелларинов биомиметическим путем из арилпировиноградной кислоты с помощью реакции Пааля-Кнорра



триметиловый эфир Ламелларина G, Ламелларин G, K Используя в качестве исходного соединения защищенную ортоэфиром пировиноградную кислоту **63**, был получен Ламелларин D (Схема 33) [136]. 1,4-Дикарбонильное соединение **64** было получено one-pot в основных условиях последовательным прибавлением к ортоэфиру **63** сначала бромарила, а затем бромацетофенона при катализе палладием. Примечательно, что в данном подходе на следующей стадии замыкания пиррола сначала происходит реакция Пааля-Кнорра, а затем без выделения промежуточного продукта происходит циклизация Померанца-Фрича, замыкая, тем самым, изохинолиновый фрагмент соединения **65**. После лактонизации и введения ароматического заместителя в 4-ое положение пиррола образуется Ламелларин D. Подобным путем был получен и Ламелларин Q [136].

Схема 33. Синтез Ламелларина D из ортоэфира пировиноградной кислоты с помощью реакции Пааля-Кнорра



В реакции Пааля-Кнорра могут участвовать соединения со скрытыми карбонильными группами. Так, используя в качестве аналогов карбонильной группы нитрильную, был получен Ламелларин О и Q (Схема 34). Полученные взаимодействием альдегида **66** и нитрила **67** по реакции Кневенагеля акрилонитрилы **68** вводятся во взаимодействие с цианидами с получением сукцинонитрилов **69**. В ходе их восстановления предположительно образуется диальдегид, замыкающийся в 3,4-диарилзамещенный пиррол **70** под действием выделенного аммиака [78].



Схема 34. Синтез ламелларинов из сукцинонитрилов по реакции Пааля-Кнорра

#### Реакция Ганча

Преимущество реакции Ганча в синтезе ламелларинов состоит в том, что пиррольный цикл замыкается на одной из последних стадий и позволяет получить почти готовую структуру. Впервые к этому подходу пришли в 2001 году, когда был синтезирован триметиловый эфир Ламелларина G (Схема 35) [137]. В качестве исходных соединений для реакции Ганча использовали 3,4-дигидропапаверин 71 и α-бромацетофенон 72. В результате реакции образуется пиррол 73 с уже введенными ароматическими заместителями в 3-ье и 4-ое положения и присутствующим изохинолиниевым фрагментом. После образования лактонного фрагмента образуется триметиловый эфир Ламелларина G. Позже, развив данный подход, был получен Ламелларин D [138].

Схема 35. Синтез триметилового эфира Ламелларина G по реакции Ганча



При синтезе природных соединений у исследователей встает вопрос о получении гидрокси и метокси групп в правильных положениях в ароматических кольцах. При синтезе ламелларинов часто пользуют доступные ванилин и изованилин, уже содержащие необходимые заместители. Так, при синтезе Ламелларина D (Схема 36), после прямого ацилирования амина 74, полученного из изованилина, кислотой 75, полученной из ванилина, амид 76 в условиях реакции Бишлера-Напиральского дает дигидроизохинолин 77. Он вступает в реакцию с фенацилбромидом 78, полученным из изованилина, и по реакции Ганча замыкает пиррольный цикл 79. После образования лактонного фрагмента, окисления изохинолинового фрагментов и снятия защитных групп образуется целевой Ламелларин D [138].





#### Циклизация по Гробу

Получение пирролов **82** по Гробу (Схема 37) заключается во взаимодействии енаминов **80** с непредельными нитросоединениями **81** [139]. Реакция, открытая в середине 20 века, нашла применение в синтезе ламелларинов. Замыкаясь на последних стадиях, пиррольный цикл часто уже максимально функционализован и дополнительных стадий по введению заместителей не требуется.

Схема 37. Синтез пирролов по Гробу



С помощью реакции Гроба, взаимодействием дигидроизохинолина **83** и нитростирола **84**, получен пентазамещенный пиррольный цикл **85** (Схема 38). Путем последующей лактамизации были получены азаламелларины [140], а при формировании лактонного цикла - триметиловый эфир Ламелларина G и Ламелларин U [141].



Схема 38. Синтез пирролоизохинолинового фрагмента с помощью реакции Гроба

В реакцию может вступать не только дигидроизохинолин **83**, но и изохинолин **86**, а применение нитрокумарина **87** позволяет избежать дополнительной стадии формирования лактонного фрагмента и сразу полностью сформировать пентациклический каркас ламелларинов **88** (Схема 39). Таким путем были получены триметиловый эфир Ламелларина D, Ламелларины D и H [142].





Предполагаемый механизм включает в себя катализируемое кислотой Льюиса образование аддукта Михаэля E, который далее подвергается изомеризации с образованием енамина F. Внутримолекулярная циклизация последнего посредством нуклеофильного присоединения азота амина к иминиевому углероду дает циклизованный дигидроксиамин G. Отщепление воды и азотноватистой кислоты завершает образование арилзамещенного пентациклического каркаса ламелларинов **88** [142, 143].

# Взаимодействие α-аминоэфиров или α-аминонитрилов с α,β-ненасыщенными карбонильными соединениями

В основе синтеза пиррола **91** путем взаимодействия α-аминонитрилов **89** и α, β-ненасыщенных карбонильных соединений **90** лежит реакция, предложенная Миллером (Miller) и Плёхлем (Plöchl) в 1898 году (Схема 40). Метод не получил распространения в связи с ограничением на структуру исходного аминонитрила [144]: реакция протекала только с α, N-диарилзамещенными аминами **89**.

Схема 40. Синтез пирролов по Миллеру-Плёхлю



В 2013 году Имбри (Imbri) с коллегами обнаружили, что в реакции подобного типа могут участвовать депротонированные α-аминонитрилы и провели синтез триэтилового эфира Ламелларина G, Ламелларина η и дигидроламелларина η (Схема 41) [145].

Схема 41. Синтез пиррольного ядра ламелларинов с помощью модифицированной реакции Миллера-Плёхля



Количественное депротонирование  $\alpha$ -аминонитрила **92** и последующее добавление  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенных альдегидов **93** образует пирролоизохинолиновый фрагмент ламелларинов **94**. Исходное карбонильное соединение **93**, в данном случае, несет заместители из 3-его и 4-ого положений пиррола. С  $\alpha$ -аминонитрилом **92** могут взаимодействовать не только  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенные альдегиды **93**, но и еноны **95** [146]. В этом случае карбонильное соединение **95** несет ароматический заместитель в положении 4 и карбонильную группу в положении 2 образующегося пиррола **96**.

Халконы 97 в синтезе ламелларинов могут также участвовать в реакции с α-аминоэфирами (Схема 42) [147]. 6π-Электроциклизация 2-азапентадиенильных анионов **H** с последующим дегидрированием пирролина 98 заканчивается образованием 3,5-диарилпиррол-2-карбоксилата 99. Путем дальнейшей модификации были получены триметиловый эфир Ламелларина D и Ламелларин H.



Схема 42. Синтез ламелларинов с помощью 6*π*-электроциклизации

#### [3+2]-Диполярное циклоприсоединение

В конце 20 в. Банвелл (Banwell) предложил способ синтеза ламелларина К (Схема 43) [148]. Ключевым этапом в этом подходе является образование центрального пиррольного кольца за счет внутримолекулярного 3+2-диполярного циклоприсоединения. При взаимодействии алкина 100, полученного в несколько стадий из ванилина и изованилина, и дигидроизохинолина 101 образуется соль I. Дальнейшая её обработка DIPEA и продолжительный нагрев полученного илида завершаются образованием пиррольного цикла 102. Последующее снятие изопропильной защиты приводит к целевому Ламелларину К [148]. Используя этот же подход и применив твердофазный синтез, были получены Ламелларины U и L [149].

Схема 43. Внутримолекулярная реакция диполярного 3+2 циклоприсоединения



В начале 21 века был опубликован подход, который основывался на двух известных фактах: а) нитроны присоединяются к алкинам с образованием изоксазолинов б) изоксазолины с заместителем R-CH<sub>2</sub>- в положении 3 могут быть перегруппированы в пирролы. Ключевая стадия синтеза представляет из себя 3+2-диполярное циклоприсоединение N-оксидов **103** и алкина **104** при нагревании в атмосфере аргона в течение 18 ч при 120 °C в запаянной пробирке (Схема 44) [150]. Циклоприсоединение происходит с образованием изоксазолина **J**, который при нагревании претерпевает перегруппировку в соответствующий пиррол **105**.



Схема 44. Синтез ламелларинов путем перегруппировки изоксазолинов

Кроме алкинов в реакции 3+2-диполярного циклоприсоединения может участвовать и β-бром-β-нитростирол **106** (Схема 45) [151]. Взаимодействуя с N-замещенным азиридином **107**, он дает 1,2,4-тризамещенный пиррол **108**. После введения недостающих заместителей и двойной окислительной циклизации формируются Ламелларины S и Z [151].

Схема 45. Синтез ламелларинов из β-бром-β-нитростирола 106



Трехкомпонентный вариант реакции межмолекулярного 3+2-диполярного циклоприсоединения (Схема 46) был осуществлен благодаря возможности сформировать азометин илид in situ взаимодействием тетрагидроизохинолина **109** с этиловым эфиром глиоксалевой кислоты **110** [152]. Илид взаимодействует с β-нитростиролом **111** с одновременным

образованием как пиррольного цикла, так и лактонного фрагмента, что за одну стадию приводит к формированию пентациклического фрагмента ламелларинов **112**.



Схема 46. Трехкомпонентный синтез пентациклического каркаса ламелларинов

#### [3+2]-Окислительное циклоприсоединение

В 2017 году была успешно применена атом-экономичная стратегия С-Н функционализации, катализируемая переходными металлами, для синтеза триметилового эфира Ламелларина D, Ламелларина D и Ламелларина H (Схема 47) [153]. Синтез представляет из себя 3+2-окислительную циклизацию между енамидом **113** и диарилалкином **114** в присутствии 5 мол % [Ru (p-cymene)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, как катализатора, и Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, как окислителя, в PEG-400 с образованием пиррола **115**. Вместо рутения могут также использоваться другие переходные металлы: родий, палладий и кобальт [154].

Схема 47. Окислительное 3+2 циклоприсоединение в синтезе ламелларинов





#### Восстановительная рециклизация пиридазинов

Краткий, неочевидный подход к Ламелларину О был предложен в конце 20 в. (Схема 48). С помощью реакции Дильса-Альдера электрононасыщенного ацетилена **116** с электронодефицитным тетразином **117** был получен пиридазин **118**. Последующая реакция восстановительного сжатия кольца под действием цинка в уксусной кислоте заканчивается образованием пятичленной гетероароматической системы – пиррола **119**. N-Алкилирование образовавшегося пиррола, селективное декарбоксилирование и дебензилирование позволяют провести полный синтез Ламелларина О [155].

Схема 48. Синтез Ламелларина О путем восстановительной рециклизации пиридазинов



#### Другие способы

Не каждый синтез заканчивается образованием ламелларинов. Иногда рассматривается подход только к его фрагменту или каркасу (без учета заместителей). Однако, такие методы часто в последствии модифицируются и оказываются полезны для синтеза и самих природных соединений. В этом разделе представлены два метода, с помощью которых не был достигнут синтез конкретного ламелларина, однако они интересны с синтетической точки зрения.

В 2007 году был получен пирролоизохинолиновый фрагмент ламелларинов путем тандемной реакции 1,5-электроциклизация-окисление [156] (Схема 49). Из кислоты 120 обработкой тионилхлоридом, а затем 2-(3,4-диметоксифенил)этиламином был получен амид 121. Амид 121 в условиях реакции Бишлера-Напиральского образует 3,4-дигидроизохинолин 122. Последующая реакция с этилбромацетатом закончилась образованием четвертичной соли 123, которая в хлористом метилене в присутствии основания триэтиламина и окислителя диоксида марганца образовала необходимый пирролодигидроизохинолиновый фрагмент 124.

Схема 49. Тандемный синтез пирролоизохинолинового фрагмента 124



В 2018 году каркас ламелларинов был синтезирован с помощью реакций, не катализируемых металлами и идущих по принципу домино (Схема 50). При алкилировании амина 125 этилбромацетатом 126 и последующей обработкой кислотой в условиях EDC/HOBt был получен эфир 127. Полученный эфир 127 селективно гидролизовали в присутствии Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> с получением соответствующей кислоты 128. Следующая за этим реакция Перкина с салицилальдегидом, в присутствии триэтиламина в качестве основания, позволяет получить кумариновый фрагмент 129. Обработка последнего POCl<sub>3</sub> запускает каскад реакций: реакция Бишлера-Напиральского образует дигидроизохинолиновый фрагмент **K**, реакция Михаэля – пирролин **L**, окисление которого приводит к пирролу 130. Несмотря на то, что были получены различные типы замещения в ароматических кольцах, получить триметиловый эфир Ламелларина G даже после многочисленных попыток исследователям не удалось [157].
Схема 50. Синтез каркаса ламелларинов с помощью домино реакции



1.2.2.2. Модификация пиррольного фрагмента

Главной проблемой при синтезе ламелларинов, с которой сталкиваются исследователи, является получение максимально замещенного пиррола. Как можно заметить из предыдущего раздела, пиррол, полученный по какому-либо методу, часто не является максимально функционализированным и требует дополнительного введение тех или иных заместителей. Кроме того, для получения пирролов 2 типа (см. Раздел 1.1.3., схема 7) в литературе представлено некоторое количество методов, которые исходят из незамещенного пиррола. Обычно перед исследователями возникают следующие задачи: образование изохинолинового фрагмента, образование лактонного фрагмента и введение ароматических заместителей. В этом разделе будут рассмотрены способы их решения.

### Образование лактонного фрагмента

Лактонный фрагмент **131** может присутствовать в молекуле до образования пиррольного кольца [142, 157-159] или замыкаться одновременно с пирролом [148, 149, 152, 160], но, чаще всего, он образуется после формирования пиррольного кольца (Схема 51).





Лактонный фрагмент может замыкаться в: О-арилпиррол-2-карбоксилатах **132** путем внутримолекулярного окислительного сочетания [91], О-(2-бромоарил)пиррол-2-карбоксилатах **133** с помощью реакции Хека [161], 3-арилпиррол-2-карбоновой кислоте **134** за счет внутримолекулярного окислительного сочетания [133-135, 162, 163], 3-(2-бромоарил)пиррол-2-карбоновой кислоте **135** с помощью нуклеофильного замещения брома [140, 145, 147]. После снятия защитной группы в соединении **136**, полученные 3-(2-гидроксифенил)пиррол-2-карбоксилаты **137** в результате лактонизации могут образовать лактонный фрагмент. 2-Гидроксифенил производные **137** получают из О-защищенных соединений **136**, где PG = MOM [153-155, 164-166], Bn [60, 167], *i*-Pr [146, 150, 168], Ac [138], Ms [137].

#### Образование (дигидро)изохинолинового фрагмента

В зависимости от структуры целевого ламелларина, перед исследователями ставится задача получить дигидроизохинолиновый фрагмент (ламелларины группы 1a) в молекуле или изохинолиновый (ламелларины группы 1b) (см Раздел 1.1.3., схема 7). Как и лактонный, данный фрагмент может присутствовать в молекуле до образования пиррольного кольца [137, 138, 140-143, 145, 146, 148, 149, 152].

Если необходимо присутствие изохинолинового фрагмента, то реакция Померанца-Фрича – N-алкилирование пирролов **138** бромацеталем с последующей циклизацией пиррола **139**  – это единственный способ получить сразу ненасыщенную связь изохинолина 140 без дополнительной стадии ароматизации, чем часто пользуются исследователи (Схема 52) [136, 147, 153, 169]. Альтернативным способом получения изохинолинового фрагмента является ароматизация дигидроизохинолина 141 путем окисления с помощью DDQ [65, 145, 162, 166, 168] или MnO<sub>2</sub> [170].





Дигидроизохинолиновый фрагмент **141** может быть получен за счет (Схема 53): внутримолекулярной циклизации спирта **142** [171, 172], внутримолекулярного окислительного сочетания N-арилэтилпиррола **143** с помощью PIFA [162, 166, 173] или Pd(OAc)<sub>2</sub> [91, 166, 173], реакции Хека N-(2-бромарилэтил)-пиррола **144** [133-135, 168, 170].

Схема 53. Способы получения дигидроизохинолинового фрагмента в синтезе ламелларинов группы 1a



В 1999 году группой Банвелла (Banwell) [161] был осуществлен синтез пентациклического каркаса ламелларинов **130** путем одновременного образования лактонного и изохинолинового фрагментов с помощью двойной реакции Хека в соединении **145** (Схема 54).

Схема 54. Формирование пентациклического каркаса ламелларинов с помощью двойной реакции Хека



Подобный путь синтеза через двойную окислительную циклизацию позже использовался при синтезе Ламелларинов С, I [91] и S, Z [174].

#### Введение ароматических заместителей в пиррол

Введение ароматических заместителей всегда происходит с помощью металкатализируемых реакций, а развитию синтеза послужили опыты по селективному введению Br, OTs или I в пиррол для дальнейшей селективной модификации.

В 1990 году было открыто, что, используя пиррол, замещенный по азоту объемной группой, такой как TIPS, варьируя температуру и количество эквивалентов NBS, можно селективно бромировать пиррол **146** в различные положения. Так, при температуре -78 °C и 3 экв. NBS, можно получить 2,3,4-трибромзамещенный пиррол **147** с выходом 89% [175] (Схема 55).

Схема 55. Селективное бромирование пиррола с помощью NBS



Одной из первых работ по синтезу ламелларинов стала работа Банвелла (Banwell) в 1997 году [176] (Схема 56). С помощью региоселективной модификации положения 2 пиррола **147** был получен пиррол-2-карбоксилат **148**. Далее, с полученным дибромидом **148** можно сначала провести реакцию Стилле с арилстаннаном и получить диарилпиррол **149**, а потом снять сразу О и N-защиты с помощью ТВАF и получить Ламелларин Q. Если изменить порядок стадий и в дибромиде **148** первой реакцией провести снятие N защиты с получением NH-пиррола **150**, то, после реакции с арилстаннаном, в соединении **151** О-защита сохранится, что позволяет селективно алкилировать по атому азота и в итоге получить Ламелларин О.



Схема 56. Селективная модификация пиррола и первый синтез Ламелларинов О и Q

Особенностью такого подхода является то, что можно получать только 3,4-симметричнозамещенные пирролы. Преодолеть этот недостаток позволила реакция Негиши - кросс-сочетание цинкорганических соединений с галогенидами (Схема 57).





Региоселективный обмен брома на литий в положении 3 пиррола **148** с помощью фениллития, последующее трансметаллирование с хлоридом цинка и Pd-катализируемая реакция кросс-сочетания Негиши с йодарилом позволяет получить моноарилированный пиррол **152**. Еще одна подобная последовательность реакций с другим йодарилом дает доступ к

3,4-дифференциально замещенным пирролам **153** [176]. В 2004 году данный подход был модифицирован и применен для реакции на твердой фазе и синтеза Ламелларина О и Q [177].

Схема 58. Селективное бромирование пиррола бромом в уксусной кислоте



Селективная функционализация 3-его и 4-ого положений пиррола была осуществлена путем кипячения N-фенилсульфонилпиррола **154** с бромом в уксусной кислоте (Схема 58). Варьируя количества брома, можно получить монобромпиррол **155** [170] или дибромпиррол **156** [178].

Схема 59. Реакция Сузуки-Мияура в синтезе Ламелларина D



Этот подход был применен для синтеза симметричных Ламелларинов О, Р, Q, R [178] и несимметричного Ламелларина D (Схема 59) [170]. После селективного введения сложноэфирной группы в положение 2 монобромпиррола **155** реакция Сузуки-Мияура 3-бромпиррола **157** с бороновой кислотой дала 3-арилпиррол **158**. Заместитель в 4 положение пиррола был введен после последовательного образования лактона, изохинолинового фрагмента и бромирования с помощью NBS. Реакция Сузуки-Мияура вводит второй ароматический

заместитель в положение 4 пиррола, формируя не симметрично-замещенный 3,4-диарилпиррол 159. После снятия изопропильной защиты формируется целевой Ламелларин D.

Селективность может определяться стерическими затруднениями. Так, при синтезе Ламелларинов С и I, объемный заместитель у азота в пирроле **160** позволил напрямую селективно ввести арильный заместитель в β-положение пиррольного цикла, получив 3-арилпиррол **161**, и избежать дополнительной стадии бромирования (Схема 60) [91].

Схема 60. β-селективное С-Н арилирование N-замещенных пирролов с помощью родиевого катализатора



Несмотря на разнообразие реакций кросс-сочетания, используемых в синтезе ламелларинов, когда решается вопрос о введении одного ароматического заместителя, самой часто используемой остается реакция Сузуки-Мияура.

## ГЛАВА 2. Обсуждение результатов

Первым этапом работы стала наработка исходных нитростильбенов 2 и синтез 3,4диарилпиррол-2-карбоксилатов 3 по реакции Бартона-Зарда, что обсуждается в разделе 2.1 (Схема 1). Полученные пирролы 3 стали стартовой точкой для исследований в нескольких направлениях: в разделе 2.2 обсуждается получение 3,4-диарилпирролов 5 и 3,4-диарилпиррол-2-карбоксамидов 6 как аналогов комбретастатина А-4. В разделе 2.3 описан полный синтез Ламелларина Q, а в разделе 2.4 синтез пирролокумаринового фрагмента ламелларинов 8, 10. Доступ к полному пентациклическому каркасу ламелларинов 12 был осуществлен путем реакции 3+2 диполярного циклоприсоединения нитростильбенов 2 к изохинолиниевым илидам и описывается в разделе 2.5. В разделе 2.6 описаны результаты биологических испытаний.





# 2.1. Синтез 2-карбэтокси-3,4-диарилпирролов по реакции Бартона-Зарда

В качестве исходных соединений используются альдегиды **1**, полученные, в том числе из различных коммерчески доступных экстрактов растений (Схема 2) [179]. Выделяемые эфирные масла содержат различные аллилполиалкоксибензолы **13** в качестве основных компонентов, которые можно выделить в чистом виде с помощью ректификационной перегонки. Выделенные аллилбензолы **13** были подвергнуты изомеризации под воздействием щелочи и озонолизу с получением требуемых альдегидов **1** [180].



Как видно из общей схемы (Схема 1), нитростильбены 2 являются стартовыми соединениями для всего синтеза. Наработка нитростильбенов 2 производилась по реакции Анри взаимодействием альдегида 1 и арилнитрометана в присутствии метиламина в метаноле (Схема 3, Таблица 1).

Реакция занимает достаточно продолжительное время (до 10 суток) и протекает не всегда с высокими выходами, однако она проста в дальнейшей обработке: выпавший продукт 2 отфильтровывают и промывают метанолом от альдегида. Нитростильбены 2i и 2k не выпали из реакционной массы даже после колоночной хроматографии (элюент - толуол). Они были получены в виде желтого масла (чистота 90%) и далее использовались без дополнительной очистки.





45

Соединение	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Выход, %
2a	$4-ClC_6H_4$	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	57
2b	$4-NO_2C_6H_4$		48
2c	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		47
2d	$3,5-(OMe)_2C_6H_3$		61
2e	2,5-(OMe) <sub>2</sub> -3,4-(OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H		72
2f	2,3-(OMe) <sub>2</sub> -4,5-(OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H		47
2g	$3,4,5-(OMe)_3C_6H_2$		55
2h	2-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		56
2i	$2,4-(OMe)_2C_6H_3$		30 <sup><i>a</i></sup>
2j	$2,5-(OMe)_2C_6H_3$		61
2k	4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		32 <sup><i>a</i></sup>
21	$2,4,5-(OMe)_3C_6H_2$		23
2m	2,5-(OMe) <sub>2</sub> -3,4-(OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	72
2n	2,3-(OMe) <sub>2</sub> -4,5-(OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H		47
20	$3,4,5-(OMe)_3C_6H_2$		43
2p	$2-OMeC_6H_4$		67
2q	$2,3-(OMe)_2C_6H_3$		20
2r	$2,4-(OMe)_2C_6H_3$		37
2s	$2,5-(OMe)_2C_6H_3$		68
2t	$4-OMeC_6H_4$		41

Таблица 1. Выходы полученных нитростильбенов 2

<sup>*а*</sup> соединения получены после колоночной хроматографии в виде масел с чистотой 90%.

Нитростильбен 2u был получен путем прямого нитрования стильбена 14 (Схема 4). Этот подход позволяет получать только симметричные производные.

Схема 4. Синтез нитростильбена 2и прямым нитрованием стильбена 14



Полученные нитростильбены 2 находятся в *E*-форме, что было подтверждено с помощью ЯМР на примере нитростильбена 2n. Находясь в растворе и подвергаясь воздействию дневного света, он легко изомеризуется в *Z*-форму 2n' и уже через час ее количество составляет 36% (Схема 5). В то же время, при нахождении раствора даже в течении недели в темноте спектр остается чистым и примесь Z-формы не была замечена (Рисунок 1).

Схема 5. Изомеризация нитростильбена 2n под действием солнечного света







8.6 8.4 8.2 8.0 7.8 7.6 7.4 7.2 7.0 6.8 6.6 6.4 6.2 6.0 5.8 5.6 5.4 5.2 5.0 4.8 4.6 4.4 4.2 4.0 3.8 f1 (ND)

Известно, что винильный протон в *E*-нитростильбенах располагается  $\delta = 8.65$ -8.14 мд, в то время как в *Z*-форме  $\delta = 6.72$ -7.12 мд [181]. В спектре соединения **2n** (Рисунок 1 (1)) винильный протон имеет химсдвиг  $\delta = 8.53$  мд, что позволяет утверждать, что в ходе реакции был получен *E*-нитростильбен. После воздействия света сигнал винильного протона (Рисунок 1(2))  $\delta = 7.05$  мд. Положение сигнала указывает на то, что происходит изомеризация с образованием *Z*-нитростильбена **2n**'.

Разницу в хим. сдвигах *Z*- и *E*-форм возможно наблюдать благодаря эффекту экранирования. Экранированные протоны, расположенные над плоскостью ароматического кольца, находятся в более сильном поле. В *E*-форме экранированию подвергается ароматический

СН протон и его хим. сдвиг  $\delta = 5.75$  мд. После изомеризации этот протон уже не экранирован и сигнал расположен в более слабом поле  $\delta = 6.51$  мд. С винильным протоном происходит противоположная ситуация: в Е-форме **2n** он не экранирован и его хим. сдвиг  $\delta = 8.53$  мд., тогда как после изомеризации сигнал расположен в более сильном поле  $\delta = 7.05$  мд. Изомеризация отмечалась как в CDCl<sub>3</sub>, так и в ДМСО-d<sub>6</sub>.

Для синтеза 3,4-диарилпиррольного фрагмента **3** была выбрана реакция Бартона-Зарда (см. раздел 1.2.1.), поскольку она за одну стадию дает возможность получить необходимый 3,4диарилпиррольный фрагмент. При использовании описанной в литературе классической методики – THF как растворитель и DBU в качестве основания [117], выходы целевого пиррола **3** оказались невысокими 15-43% (Таблица 2). Такой выход обусловлен образованием побочных продуктов и, как следствие, необходимостью очистки с помощью колоночной хроматографии. Уменьшение выхода из-за образования побочных продуктов (дикарбэтоксипирролов **15**) уже упоминалось выше (см раздел 1.2.1.) [120, 121, 182] (Схема 6). Они образуются из промежуточного соединения **A** после элиминирования молекулы арилнитрометана и присоединения молекулы изоцианоацетата.

Схема 6. Предположительный механизм образования целевого и побочных продуктов в реакции Бартона-Зарда



В ходе работы был выделен и охарактеризован еще один тип побочных продуктов - изоксазолин-N-оксиды 16 (Схема 6). Они, предположительно, образуются в ходе присоединения образовавшегося ранее арилнитрометана к нитростильбенам 2 с последующей циклизацией промежуточных соединений **B**.

48

В процессе хроматографической очистки удалось выделить и охарактеризовать соединения **15a**, **15b**, **15d** и **16a** (Схема 7). В <sup>1</sup>Н ЯМР спектре диэтиловые эфиры **15** можно отличить от целевых соединений по сдвигу NH-протона, который находится в более слабом поле  $\delta = 12.35 \cdot 12.60$  м.д. (в целевых пирролах  $\delta = 11.87 \cdot 12.21$  мд). Изоксазолин-N-оксидам в <sup>1</sup>Н ЯМР спектрах соответствуют характерные сигналы в виде дублетов с  $J = 4.3 \cdot 4.6$  Гц и хим. сдвигами  $\delta = 5.11 \cdot 5.30$  м.д. и  $\delta = 5.41 \cdot 5.52$  м.д.





Выделение целевых пирролов оказалось весьма трудоемким процессом и не всегда приводило к чистым соединениям даже после колоночной хроматографии, что сделало необходимой оптимизацию условий реакции. В литературе используют различные способы улучшения выходов (см. раздел 1.2.1.), однако единственным успешным подходом стал способ с использованием  $K_2CO_3$ , как основания, и ЕtOH в качестве растворителя [122]. Несмотря на то, что данные условия были применены в литературе для получения 3,4-диалкилпирролов, где в качестве исходных соединений используют *виц*-нитроацетаты, было показано, что эти условия также хорошо работают и при получении 3,4-диарилзамещенных пирролов **3** из нитростильбенов **2** (Схема 8). В результате с высокими выходами (до 96%) был синтезирован ряд пирролов **3** (Таблица 2).

Преимуществом новых условий реакции являются не только лучшие выходы, но и почти полное отсутствие побочных продуктов. Дикарбэтоксипирролы **15** не был замечены ни в одной из реакций, а примесь изоксазолин-N-оксидов **16** наблюдалась на <sup>1</sup>Н ЯМР спектрах в количестве 0-5%. Благодаря минимизации количества побочных продуктов, в этих условиях удалось избежать колоночной хроматографии, тем самым упростив обработку реакции. Чистота полученных соединений превышает 95%, что позволяет использовать полученные пирролкарбоксилаты **3** для последующих превращений без дополнительной очистки.

Хороших результатов в реакции Бартона-Зарда удалось достичь только с химически чистыми нитростильбенами 2. В случае использования заведомо грязного исходного 2i отмечено снижение выхода. При использовании гидроксизамещенного нитростильбена 2k целевой пиррол 3k был получен с выходом всего 6% после очистки с помощью колоночной хроматографии, что

исключило возможность использования гидроксизамещенных нитростильбенов в синтезе Бартона-Зарда в указанных условиях.

Схема 8. Синтез 3,4-диарилпиррол-2-карбоксилатов 3 по реакции Бартона-Зарда



Таблица 2. Выходы 3,4-диарилпиррол-2-карбоксилатов 3 в разных условиях

Соединение	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Выход,	Выход,
			%	%
			(DBU/	(K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /
			THF)	EtOH)
3a	$4-ClC_6H_4$	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	43	91
3b	$4-NO_2C_6H_4$		34	96
3c	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		39	87
3d	$3,5-(OMe)_2C_6H_3$		37	87
3e	2,5-(OMe) <sub>2</sub> -3,4-(OCH <sub>2</sub> O) C <sub>6</sub> H		- <sup>a</sup>	84
3f	2,3-(OMe) <sub>2</sub> -4,5-(OCH <sub>2</sub> O) C <sub>6</sub> H		- <sup>a</sup>	87
3g	3,4,5-(OMe) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>		- <sup>a</sup>	91
3h	2-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		- <sup>a</sup>	83
3i	$2,4-(OMe)_2C_6H_3$		- <sup>a</sup>	34
3ј	$2,5-(OMe)_2C_6H_3$		- <sup>a</sup>	67
3k	4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		- <sup>a</sup>	6
3m	2,5-(OMe) <sub>2</sub> -3,4-(OCH <sub>2</sub> O) C <sub>6</sub> H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	15	87
3n	2,3-(OMe) <sub>2</sub> -4,5-(OCH <sub>2</sub> O) C <sub>6</sub> H		- <sup>a</sup>	92
30	$3,4,5-(OMe)_3 C_6H_2$		- <sup>b</sup>	92
3р	2-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		- <sup>a</sup>	94
3q	$2,3-(OMe)_2 C_6 H_3$		- <sup>a</sup>	74
3r	$2,4-(OMe)_2 C_6 H_3$		- <sup>a</sup>	93
3s	$2,5-(OMe)_2 C_6 H_3$		- <i>a</i>	85
3t	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		- <i>a</i>	86
3u	$2-OMe-5-MeC_6H_3$	$2-OMe-5-MeC_6H_3$		72

<sup>*а*</sup> реакция в данных условиях не изучалась

<sup>*b*</sup> целевой продукт не удалось отделить от побочных

# 2.2. Синтез 3,4-диарилпирролов и 3,4-диарилпиррол-2-карбоксамидов

Пиррол-2-карбоновые кислоты 4, общие исходные соединение для синтеза 2H-пирролов 5 и пиррол-2-карбоксамидов 6, были получены путем щелочного гидролиза соответствующих эфиров 3 (Схема 9, Таблица 3).

Схема 9. Щелочной гидролиз пиррол-2-карбоксилатов 3



Соединение	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Выход, %
<b>4</b> a	$4-ClC_6H_4$	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	57
<b>4</b> b	$4-NO_2C_6H_4$		85
4c	$4-OMeC_6H_4$		80
4d	$3,5-(OMe)_2C_6H_3$		80
<b>4</b> e	2,5-(OMe) <sub>2</sub> -3,4-(OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H		86
4g	$3,4,5-(OMe)_3C_6H_2$		86
4m	2,5-(OMe) <sub>2</sub> -3,4-(OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	82
40	$3,4,5-(OMe)_3C_6H_2$		86
4 <b>p</b>	$2-OMeC_6H_4$		93

Таблица 3. Выходы пиррол-2-карбоновых кислот 4

Как говорилось раньше (см раздел 2.1), даже в новых условиях реакции Бартона-Зарда, в полученных пиррол-карбоксилатах **3** иногда присутствует примесь изоксазолин-N-оксидов **16** в количестве до 5%. Важно отметить, что их наличие не препятствует реакции гидролиза и выделению в чистом виде пиррол-2-карбоновых кислот **4**. В ходе щелочного гидролиза из этиловых эфиров пирролкарбоновых кислот **3** образуются растворимые в воде натриевые соли, тогда как когда изоксазолин-N-оксиды **16** путем рециклизации (Схема 10) [183] и отщепления воды переходят в нерастворимые в воде изоксазолы **17**. В результате отделиться от примеси возможно фильтрованием водного раствора реакционной массы до ее подкисления. Таким образом, был выделен и охарактеризован изоксазол **17с** (схема 11).

Схема 10. Рециклизация изоксазолин-N-оксидов 16 в изоксазолы 17



Схема 11. Выделенный в результате гидролиза изоксазол 17с



Декарбоксилирование пиррол-2-карбоновых кислот 4 было осуществлено путем их нагрева до температуры 205-215 °C при отсутствии растворителя в течение 30 секунд. В результате целевые 2H-пирролы 5 были получены с выходами до 73% (Схема 12, Таблица 4).

Схема 12. Получение 2Н-пирролов 5 путем декарбоксилирования кислот 4



Выход, %

46

67

68

46

60

73

60

69 79

 $C_6H_5$ 

	1 11	
Соединение	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>
5a	$4-ClC_6H_4$	4-OMe C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
5b	$4-NO_2C_6H_4$	
5c	$4-OMeC_6H_4$	
5d	$3,5-(OMe)_2C_6H_3$	

 $3,4,5-(OMe)_3C_6H_2$ 

 $3,4,5-(OMe)_3C_6H_2$ 

 $4-OMeC_6H_4$ 

2,5-(OMe)<sub>2</sub>-3,4-(OCH<sub>2</sub>O)C<sub>6</sub>H

2,5-(OMe)<sub>2</sub>-3,4-(OCH<sub>2</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Таблица 4. Выходы 3,4-диарилпирролов 5

5e

5g

5m

50

5t

В литературе описан опе-роt синтез 2Н-пирролов из соответствующих эфиров карбоновых кислот путем кипячения со щелочью в этиленгликоле [184]. Однако, при декарбоксилировании диарилпирролов **3**, лучшим подходом стала двухстадийная методика: получение кислот **4**, а затем их декарбоксилирование. При попытке провести синтез в этиленгликоле из-за того, что требуется продолжительный нагрев в высококипящем растворителе (Т кип. = 197 °C), целевые соединения **5** разлагались и выделены не были.

Пиррол 5t – единственный пиррол, который удалось получить только путем кипячения соответствующего эфира 3t в этаноле с избытком щелочи (Схема 13).



Известно, что проблемой как CA4 [14, 51], так и ламелларинов [65, 140] является их плохая растворимость. В связи с этим, представляло интерес синтезировать не только 2H-пирролы 5, но и модифицировать их с помощью карбоксамидного фрагмента, обладающего гидрофильными свойствами и способного к образованию дополнительных водородных связей.

Для получения пиррол-2-карбоксамидов 6, кислоты 4 изначально планировалось перевести в хлорангидриды действием SOCl<sub>2</sub>. Однако, в этих условиях наблюдалось осмоление реакционной массы. Эта проблема была решена при использовании сшивающего реагента N,N'-карбонилдиимидазола (CDI). При взаимодействии кислоты 4 с CDI в ацетонитриле при комнатной температуре образуются имидазолиды 18. Они часто выпадают в осадок из реакционной массы, поэтому некоторые соединения были отфильтрованы и охарактеризованы (Схема 14).

Схема 14. Выделенные имидазолиды 18



После добавления к реакционной массе амина и кипячения были получены соответствующие карбоксамиды **6** (Схема 15, Таблица 5).

Схема 15. Получение пиррол-2-карбоксамидов 6da-6pf



Исходное	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	R	Выход <b>6</b> ,
соединение				%
4d	3,5-(OMe) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Н	<b>6da</b> (86)
			Me	<b>6db</b> (83)
			Et	<b>6dc</b> (66)
			Bu	<b>6dd</b> (90)
			$(CH_2)_2OH$	<b>6de</b> (73)
			(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	<b>6df</b> (61)
<b>4e</b>	$2,5-(OMe)_2-3,4-(OCH_2O)C_6H$		Н	<b>6ea</b> (85)
			Me	<b>6eb</b> (84)
			Et	<b>6ec</b> (81)
			Bu	<b>6ed</b> (82)
			$(CH_2)_2OH$	<b>6ee</b> (74)
		_	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	<b>6ef</b> (82)
<b>4</b> g	$3,4,5-(OMe)_3C_6H_2$		Н	<b>6ga</b> (84)
			Me	<b>6gb</b> (80)
			Et	<b>6gc</b> (79)
			Bu	<b>6gd</b> (93)
			$(CH_2)_2OH$	<b>6ge</b> (80)
			(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	<b>6gf</b> (82)
4m	$2,5-(OMe)_2-3,4-(OCH_2O)C_6H$	$C_6H_5$	Н	<b>6ma</b> (79)
			Me	<b>6mb</b> (75)
			Et	<b>6mc</b> (92)
			Bu	<b>6md</b> (94)
			(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	<b>6me</b> (84)
		-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	<b>6mf</b> (84)
40	$3,4,5-(OMe)_3C_6H_2$		Н	<b>60a</b> (91)
			Me	<b>60b</b> (88)
			Et	<b>60c</b> (88)
			Bu	<b>60d</b> (94)
			(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	<b>60e</b> (92)
		-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	<b>6of</b> (73)
4p	$2-OMeC_6H_4$		Н	<b>6pa</b> (92)
			Me	<b>6pb</b> (96)
			Et	<b>6pc</b> (88)
			Bu	6pd (90)
			$(CH_2)_2OH$	<b>6pe</b> (84)
		-	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	<b>6pt</b> (80)
бра			H	6va (88)
6pb	$2-HOC_6H_4$		Me	6vb (99)
брс			Et	<b>6vc</b> (88)

# Таблица 5. Выходы 3,4-диарилпиррол-2-карбоксамидов 6da-6pf и 6va-6vc

Ранее была показана невозможность синтеза диарилпирролов с гидрокси группами по реакции Бартона-Зарда (см. раздел 2.1), поэтому 3-(*о*-гидроксифенил)пиррол-2-карбоксамиды **6va-6vc** получали О-деметилированием соответствующих 3-(*о*-метоксифенил)производных **6pa-6pc** действием BBr<sub>3</sub> (Схема 16).

Схема 16. Получение 3-(о-гидроксифенил)пиррол-2-карбоксамидов буа-бус



В данном подходе сначала были получены карбоксамиды **6**, а затем проведена реакция деметилирования, чтобы получить гидроксизамещенные соединения. В целях экономии времени и уменьшения количества стадий интересно было проверить обратную методику: сначала получить гидроксизамещенную кислоту, а затем из нее получать различные карбоксамиды.

С этой целью была предпринята попытка изменить последовательность стадий, проведя сначала О-деметилирование 3-(*о*-метоксифенил)-4-фенилпиррол-2-карбоксилата **3p**, а затем гидролиз эфира **7p** до *о*-гидроксифенилзамещённой кислоты **19** и обработку CDI/RNH<sub>2</sub> (Схема 17). Однако, этот подход привел к лактонизации с образованием известного [185] пирролокумарина **8p**, который оказался устойчив к дальнейшему аминолизу.





2.3. Синтез Ламелларина Q

Ламелларин Q по своей структуре похож на полученные ранее 3,4-диарилпиррол-2-карбоксилаты **3** (Схема 18), поэтому представлялось интересным оптимизировать методику для синтеза указанного природного соединения. В структуре Ламелларина Q имеются два основных отличия: наличие гидрокси групп вместо метокси и присутствие метилового эфира вместо этилового.

Схема 18. Сравнение структур Ламелларина Q и полученных пирролов 3



С целью получения гидрокси групп была проведена оптимизация количества BBr<sub>3</sub> необходимого для деметилирования. Исследование проводилось на ближайшем структурном аналоге – 3,4-бис(4-метоксифенил)пиррол-2-карбоксилате **3**с (Схема 19).

Схема 19. Исследование количества BBr3 необходимого для деметилирования



Логично было предположить, что для снятия двух метокси групп потребуется два эквивалента BBr<sub>3</sub>, однако в этих условиях наблюдалось деметилирование только 1 группы, причем оно происходило с выраженной селективностью: была выделена смесь частично деметилированных продуктов **3k** и **3k**' в соотношении 1:4 в пользу соединения **3k**'. Структура подтверждена минорного продукта 3k ранее его альтернативным синтезом ИЗ 2-(4-гидроксифенил)-1-(4-метоксифенил)-1-нитроэтилена 2к. При использовании одного эквивалента BBr<sub>3</sub> образования гидрокси групп не наблюдалось. Полностью деметилированный продукт 20 удалось получить только в присутствии 3 эквивалентов BBr<sub>3</sub>.

Метиловый эфир можно получить с помощью переэтерификации эфира **3c** метилатом натрия (Схема 20) с выходом 84%. Более короткий путь может быть осуществлен напрямую из нитростильбена **2c** при проведении реакции Бартона-Зарда не в этаноле, а метаноле. В этих условиях one-pot происходят две реакции: синтез этилового эфира **3c** и его переэтерификация в метиловый **21**, что позволяет сократить дальнейший синтез на одну стадию.

Схема 20. Синтез метилового эфира 3,4-бис(4-метоксифенил)пиррол-2-карбоновой кислоты 21



На основании полученных результатов был осуществлен полный синтез Ламелларина Q (Схема 21). Нитростильбен **2c**, полученный взаимодействием альдегида **1c** и 4-метоксифенилнитрометана, ввели в реакцию Бартона-Зарда с этилизоцианоацетатом в метаноле. После деметилирования пиррола **21** 3-мя эквивалентами BBr<sub>3</sub> был получен Ламелларин Q в 3 стадии с общим выходом 35%.

Схема 21. Полный синтез Ламелларина Q



Для сравнения одна из последних методик в литературе предлагает получить то же соединение за 7 стадий с общим выходом 20% [136].

Его структура была доказана, в том числе с помощью рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2). Несмотря на то, что Ламелларин Q является простейшим по своей структуре представителем ламелларинов, в литературе его рентгеноструктурные данные ранее не были представлены.

Рисунок 2. Рентгеноструктурный анализ комплекса Ламелларина Q с 1 молекулой МеСМ



## 2.4. Синтез пирролокумаринового ядра ламелларинов

То, что при деметилировании соединения **3c** с использованием двух эквивалентов BBr<sub>3</sub> наблюдалась выраженная селективность, навело на мысль продолжить исследование в этом направлении.

Одним ИЗ ключевых структурных фрагментов ламелларинов 1-ого типа (см. раздел 1.1.3, схема 7) является пирролокумарин (Схема 22). Лактонный фрагмент пирролокумаринов, как указывалось выше (см раздел 1.2.2.2., схема 51), может быть образован лактонизации 2-гидроксифенил производных, полученных из О-защищенных путем производных. Присутствие в структуре исходных арилальдегидов 1 метокси групп позволяет избавиться от дополнительной стадии введения защитных групп, что сокращает синтез на одну стадию.

Схема 22. Пирролокумариновый фрагмент в структуре ламелларинов типа 1



В связи с этим, для последующих опытов были выбраны 2-метоксифенилзамещенные пирролы, способные к образованию лактонного фрагмента после деметилирования.

Для деметилирования монометоксифенилзамещенного пиррола **3p** потребовался всего 1 эквивалент BBr<sub>3</sub>, а *о*-гидроксифенилпиррол **7p** был получен с почти количественным выходом (Схема 23). Стоит еще раз отметить, что, когда диарилпиррол не содержал *о*-OMe группу (раздел 2.3, схема 19), при использовании 1 экв. BBr<sub>3</sub>, деметилирования не происходило.

Схема 23. Деметилирование 2-метоксифенилпиррол-2-карбоксилата 3р



При введении в реакцию полиметоксизамещенных пирролов с 1 эквивалентом BBr<sub>3</sub> наблюдалось деметилирование только *одной* метокси группы *с сохранением всех оставшихся* (Схема 24, Таблица 6). То, что деметилирование происходит именно у метокси группы в *о*-положении фенильного кольца, было доказано химическим путем: под действием щелочи (50 мол. % NaOH) происходила лактонизация и образование метоксизамещенных пирролокумаринов **8**.

Схема 24. Селективное О-деметилирование и синтез метоксизамещенных пирролокумаринов 8



Исходное соединение	R	$R^1$	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход 7, %	Выход <b>8</b> , %
3e	OMe	OCH <sub>2</sub> C	)	OMe	<b>7e</b> (68)	<b>8e</b> (83)
3f	OMe	OMe	OCH <sub>2</sub> C	)	<b>7f</b> (51)	<b>8f</b> (81)
3h	OMe	Н	Н	Н	<b>7h</b> (78)	<b>8h</b> (71)
<b>3</b> i	OMe	Н	OMe	Н	<b>7i</b> (81)	<b>8i</b> (80)
3ј	OMe	Н	Н	OMe	<b>7j</b> (81)	<b>8j</b> (71)
3m	Н	OCH <sub>2</sub> C	)	OMe	<b>7m</b> (61)	<b>8m</b> (78)
3n	Н	OMe	OCH <sub>2</sub> C	)	<b>7n</b> (55)	<b>8n</b> (71)
<b>3</b> p	Н	Н	Н	Н	<b>7p</b> (96)	<b>8p</b> (82)
<b>3</b> q	Н	OMe	Н	Н	<b>7q</b> (82)	<b>8q</b> (80)
3r	Н	Η	OMe	Н	<b>7r</b> (98)	<b>8r</b> (83)
3s	Н	Η	Н	OMe	<b>7s</b> (89)	<b>8s</b> (74)

Таблица 6. Выходы полученных о-гидроксидиарилпирролов 7 и пирролокумаринов 8

Расположение гидрокси группы также было доказано с помощью селективного NOESY на примере соединения **7j** (Рисунок 3). В 1Н спектре **7j** наблюдается две метокси группы. Было снято два NOESY спектра с поочередным воздействием на одну из двух метокси групп. В случае А наблюдается взаимодействие протонов метокси группы (с,  $\delta = 3.64$  мд) с двумя протонами ароматического кольца в 3-ем положении пиррола (д,  $\delta = 6.61$  мд и дд,  $\delta = 6.82$  мд). В случае В наблюдается взаимодействие протонов метокси группы (с,  $\delta = 3.77$  мд) с двумя протонами ароматического кольца в 4-ом положении пиррола (д,  $\delta = 6.77$  мд). Если бы подавляемая метокси группа располагалась в *о*-положении арильного кольца, то на селективном спектре NOESY наблюдалось бы взаимодействие всего с одним ароматическим протоном. Присутствие двух взаимодействий в каждом из спектров говорит о том, что деметилирование действительно прошло по метокси группе в положении 2.

**Рисунок 3**. Селективное NOESY пиррола **7ј**. Красный спектр – <sup>1</sup>Н ЯМР. Зеленый спектр – селективный NOESY



35 730 725 720 715 710 705 700 695 690 685 680 635 670 685 640 655 190 185 180 175 170 185 160 155 150 185 160 155 170 185 160 155 170 185 160 155 170 185 160 155 170 185 180 175 170 185 180 155 170 185 180 155 170 185 180 155 170 185 180 155 170 185 180 155 170 185 180 155 170 185 180 155 170 185 180 155 170 185 180 155 180 185 180 155 180 185 180

Из литературных данных известно, что BBr<sub>3</sub> способен координироваться с кислородом карбонильной группы, образуя устойчивые комплексы [186]. Вероятно, такая селективность обусловлена тем, что BBr<sub>3</sub>, координируясь со сложноэфирной группой, деметилирует пространственно сближенную метокси группу в о-положении ароматического кольца.

Для проверки этой гипотезы был синтезирован 3,4-бис(2-метокси-5-метилфенил)-1Hпиррол-2-карбоксилат **3u** и далее введен в реакцию в 1 эквивалентом BBr<sub>3</sub> (Схема 25). О-гидроксидиарилпиррол **7u** был получен в виде единственного изомера. Возможность осуществить последующую реакцию циклизации с образованием пирролокумарина **8u**, подтвердила предположение о механизме селективного О-деметилирования. Схема 25. Контрольный эксперимент



Синтез пирролокумаринового ядра ламелларинов с гидрокси группами **10** удалось осуществить путем полного О-деметилирования пирролов **3** избытком BBr<sub>3</sub>. Количество BBr<sub>3</sub> для полного деметилирования необходимо на 1 эквивалент больше, чем число метокси групп, присутствующих в пирроле (Схема 26, Таблица 7). После лактонизации под действием 50 мол. % NaOH были получены гидроксизамещенные пирролокумарины **10**.

Схема 26. Полное О-деметилирование и синтез гидроксизамещенных пирролокумаринов 10



Таблица 7. Выходы полученных полигидроксидиарилпирролов 9 и пирролокумаринов 10

Исходное соединение	R	$\mathbf{R}^1$	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход <b>9</b> , %	Выход <b>10</b> , %
3h	OH	Н	Н	Н	<b>9h</b> (79)	<b>10h</b> (76)
3i	OH	Н	OH	Н	<b>9i</b> (79)	<b>10i</b> (79)
3j	OH	Н	Н	OH	<b>9j</b> (83)	<b>10j</b> (81)
3r	Н	Н	OH	Н	<b>9r</b> (74)	<b>10r</b> (80)
3s	Н	Н	Η	OH	<b>9s</b> (87)	<b>10s</b> (84)

Структура пирролоизохинолина **10r** охарактеризована с помощью рентгеноструктурного анализа (Рисунок 4).

Рисунок 4. Рентгеноструктурный анализ соединения 10г



Поскольку не все полученные пирролы **3** содержат в структуре 2-ОМе группу, представлялось интересным проверить, возможно ли получить лактонный фрагмент путем окислительной циклизации из кислоты **4**с, как указывалось ранее в литературе (см раздел 1.2.2.2.). К сожалению, окисление пиррол-2-карбоновой кислоты **3**с K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [187] закончилось образованием пирролдиона **22** как при добавлении AgNO<sub>3</sub>, так и без него (Схема 27).

Схема 27. Образование пирролдиона 22 при попытке проведения окислительной циклизации



# 2.5. Синтез полного структурного скелета ламелларинов реакцией 3+2 диполярного циклоприсоединения

Пентациклический каркас ламелларинов может быть получен путем модификации синтезированных ранее пирролов **3** или пирролокумаринов **8**, **10** различными способами (см раздел 1.2.2.2). Однако, наибольший интерес представляет способ, требующий меньшего количества стадий. Известно [188, 189], что нитростиролы могут вступать в реакцию 3+2 диполярного циклоприсоединения с изохинолиниевыми илидами, но подобный путь с нитростильбенами еще не был изучен. С использованием реакции 3+2 диполярного циклоприсоединения, взаимодействием нитростильбенов **2** в качестве диполярофилов и изохинолиниевых илидов как 1,3-диполей, можно за одну стадию получить труднодоступный пентазамещенный пиррол **11** (Схема 28). Илиды получали in situ из соответствующих солей **23** 

под действием основания. В качестве промежуточного продукта образуется нитропирролидин С [190], который после окислении и отщепления HNO<sub>2</sub> под действием основания образует целевой пиррол.





Оптимизация условий реакции 3+2 диполярного циклоприсоединения (Схема 29) производилась с использованием наиболее доступных реагентов: бис(4метоксифенил)нитростильбена **3с** и незамещенной изохинолиниевой соли **23а**. Варьированию подвергались основание (В), окислитель (О) и растворитель. Помимо этих трех основных параметров были проведены опыты по изменению температуры, количества соли в реакционной смеси и способу ее добавления.

#### Оптимизация основания и окислителя.

Из литературы известно, что окисление промежуточного пирролидина С может происходить кислородом воздуха [191], однако при проведении реакции без дополнительно окислителя целевой продукт был выделен в количестве 3% (Таблица 8, I этап), что определило его необходимость в дальнейших опытах. Применение диацетата [147, 189] и бромида меди [191, 192] показало бо́льшую эффективность первого, поэтому диацетат меди был выбран в качестве окислителя для дальнейших исследований (Таблица 8, II этап).

Варьирование основания (Таблица 8, III этап) показало наилучший результат с карбонатом калия 47%, однако в реакции с пиридином по TCX визуально наблюдалось меньше примесей, несмотря на меньший выход.

Исходя из этого, была проведена серия экспериментов, где основание используется и в качестве растворителя (Таблица 8, IV этап). Использование чистого пиридина действительно показало хороший результат 47%, однако было отмечено, что с увеличением температуры содержание примеси увеличивается. Проведение аналогичной реакции при температуре -5 °C хоть и увеличило время ее проведения, но увеличило и выход до 57%.

Схема 29. Оптимизация условий реакции 3+2 диполярного циклоприсоединения



<b>Laomina 0</b> , Omminutatin yenobin peakum 5 2 Annomphoro unknompheoedinenn
--

Этап	N⁰	n	В	0	Раство-	Т	Время	Выход, %
					ритель			
Ι			Е		CHCl <sub>3</sub>	0→rt	3 суток	3
II	2	1.5	Et <sub>3</sub> N	$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	CHCl <sub>3</sub>	0→rt	3 суток	15
	3	1.5	Et <sub>3</sub> N	CuBr	CHCl <sub>3</sub>	0→rt	3 суток	10
III	4	1.5	Et <sub>3</sub> N	$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	CH <sub>3</sub> CN	$0 \rightarrow rt$	30 минут	10
	5	1.5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	CH <sub>3</sub> CN	$0 \rightarrow rt \rightarrow t$	1 сутки	47
	6	1.5	Ру	$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	CH <sub>3</sub> CN	0→rt	5 часов	10
	7	1.5	2,4,6	$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	CH <sub>3</sub> CN	0→rt→t	2 суток	7
			Коллидин					
IV	8	1.5	Ру	$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	Ру	0→rt	4 часа	47
	9	1.5	2,4,6	$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	2,4,6	0→rt	1 Сутки	47
			Коллидин		Коллидин			
	10	1.5	Et <sub>3</sub> N	$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	Et <sub>3</sub> N	0→rt	1 Сутки	5
	11	1.5	Ру	$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	Ру	<0	1 сутки	57
V	1	1.5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	γ-MnO <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	0→rt→t	1 сутки	13
	13	1.5	Et <sub>3</sub> N	γ-MnO <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	0→rt	4 часа	31
	14	1.5	DABCO	γ-MnO <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	rt	8 часов	41
	15	3	DABCO	γ-MnO <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	rt	3 часа	41
	16	1.8	DABCO	γ-MnO <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	rt	4 часа	36
	17	1.5	DABCO	$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	CHCl <sub>3</sub>	0→rt	1 сутки	26
VI	18	1.5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	γ-MnO <sub>2</sub>	PhCH <sub>3</sub>	$0 \rightarrow rt \rightarrow t$	1 сутки	25
	19	1	DABCO	γ-MnO <sub>2</sub>	PhCH <sub>3</sub>	0→rt→t	1 Сутки	57
							+30 мин	
	20	1.5	DABCO	γ-MnO <sub>2</sub>	PhCH <sub>3</sub>	t	2 часа	74
	21	1.1	DABCO	γ-MnO <sub>2</sub>	PhCH <sub>3</sub>	t	8 часов	56
	22	1.5	DABCO	$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	PhCH <sub>3</sub>	t	5 часов	32

Несмотря на то, что удалось получить выход более 50%, любые другие вариации условий не давали лучшего результата, а их влияние на результат был минимальным. Была проведена дальнейшая замена окислителя, в надежде на то, что его изменение окажет более сильный

эффект. В качестве нового окислителя была выбрана активная форма диоксида марганца γ-MnO<sub>2</sub>. В литературе известно о его применении в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения [193], но в синтезе ламелларинов он применялся только для ароматизации дигидроизохинолинового фрагмента (см раздел 1.2.2.2, Схема 52), а также в тандемной реакции 1,5-электроциклизацияокисление (см раздел 1.2.2.1., Схема 49).

Синтез γ-MnO<sub>2</sub> был произведен по Аттенборо взаимодействием сульфата марганца и перманганатом калия в основных условиях (Схема 30) [194].

### Схема 30. Синтез ү-МпО2

 $2\mathsf{KMnO}_4 + 3\mathsf{MnSO}_4 + 4\mathsf{NaOH} \xrightarrow{65 °\mathsf{C}} 5\mathsf{MnO}_2 + 2\mathsf{Na}_2\mathsf{SO}_4 + \mathsf{K}_2\mathsf{SO}_4 + 2\mathsf{H}_2\mathsf{O}_4 + 2\mathsf{H}_2\mathsf{O}_4 + \mathsf{SO}_4 +$ 

Последующие опыты (Таблица 8, V этап) показали, что при прочих равных условиях реакция с диоксидом марганца (опыт 13 и 16) протекает быстрее, чем с применением диацетата меди (опыт 2 и 17) и с лучшим выходом. Наилучший результат с диоксидом марганца был получен с применением DABCO в качестве основания (опыт 15). Несмотря на то, что выход в этих условиях меньше, чем лучший выход полученный ранее (опыт 11), реакция идет быстрее, а также не требует продолжительного поддержания отрицательной температуры.

#### Оптимизация растворителя.

Дальнейшую оптимизацию условий удалось провести, основываясь на наблюдениях за влиянием растворителя (Таблица 8, этап VI). При проведении реакции в полярном ацетонитриле она проходила быстрее (опыт 4), чем в менее полярном хлороформе (опыт 2), однако в ацетонитриле наблюдалось осмоление реакционной смеси и образование большого количества примесей. При уменьшении полярности растворителя и его замене на толуол оказалось (опыт 19), что при комнатной температуре целевой продукт не образуется даже за сутки, но при температуре кипения реакция прошла за полчаса. При постановке той же реакции, но сразу при нагреве (опыт 20), реакция прошла за 2 часа с полной конверсией исходного нитростильбена и отсутствием примесей. Таким образом, целевой пиррол был получен с выходом 74%, что позволило закончить оптимизацию условий реакции.

Прибавление сразу большого избытка изохинолиниевой соли (опыт 15, 16) уменьшает время реакции, однако это отрицательно сказывается на экономии реагентов. Постепенное прибавление изохинолиниевой соли (опыт 21) не влияет на количество примеси, но уменьшает выход, что, вероятно, связано с осмолением реакционной смеси.

Известно, что реакция 3+2 диполярного циклоприсоединения может протекать двумя различными путями (Схема 31) [195].





Путь А – согласованное образование двух связей и образование промежуточного продукта нитропирролидина С. Путь В – поочередное образование двух связей с образованием промежуточного ациклического соединения **D**.

В ходе оптимизации удалось выделить и охарактеризовать побочные продукты, которые представляют из себя изоксазолин-N-оксиды 24 (Схема 32).

Схема 32. Побочные продукты изоксазолин-N-оксиды 24, выделенные в ходе оптимизации



Очевидно, что они не являются продуктами 3+2 диполярного циклоприсоединения, а могут образоваться, только если в какой-то момент времени в реакционной смеси присутствует промежуточный аддукт Михаэля **D**, из которого путем 1,5-элиминирования образуется побочный продукт **24**. Определение его структуры позволило более осознано проводить оптимизацию условий реакции. Ранее изоксазолин-N-оксиды подобной структуры были получены взаимодействием нитростильбенов с пиридиниевыми илидами [183].

Так как промежуточное соединение **D** является полярной структурой, то полярные растворители, такие как ацетонитрил, будут его стабилизировать и, тем самым, увеличивать вероятность образования изоксазолин-N-оксида **24**. При проведении реакции в неполярном

толуоле стабилизации промежуточного соединения **D** не происходит, а значит и вероятность образования побочного продукта снижается, что и наблюдалось на практике.

Отсутствие побочного продукта позволило упростить обработку реакции. На ранних стадиях оптимизации реакционная масса подвергалась колоночной хроматографии, а затем очищалась перекристаллизацией, поскольку отделиться от побочного продукта хроматографически не удавалось ввиду малой разницы Rf. В оптимизированных условиях, ввиду отсутствия побочного продукта, реакционная масса отфильтровывалась через тонкий слой силикагеля, чтобы избавиться от окислителя, а чистый продукт, не требующий дальнейшей очистки, выкристаллизовывался из упаренного фильтрата.

Из минусов подобранных условий можно выделить необходимость периодически получать новый окислитель. Со временем активность MnO<sub>2</sub> падает, что приводит к уменьшению выхода и увеличению времени реакции. Для поддержания воспроизводимости результатов лучше применять MnO<sub>2</sub> не старше 1 месяца.

В оптимизированных условиях был получен ряд пирролоизохинолинов (Схема 33, Таблица 9), а соединение **11ар** охарактеризовано с помощью рентгеноструктурного анализа (Рисунок 5).

Рисунок 5. Рентгеноструктурный анализ соединения 11ар







**23a**  $R^1 = H$ **23b**  $R^1 = OMe$ **23c**  $R^1 = OEt$ 

Соединение	$\mathbb{R}^1$	$\mathbb{R}^2$	$\mathbb{R}^3$	$\mathbb{R}^4$	<b>R</b> <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Выход, %
11ac	Н	OMe	Н	OMe	OMe H		74
11ah	Н	OMe	Н	Н	Н	OMe	76
11ai	Н	OMe	OMe	Н	Н	OMe	78
11al	Н	OMe	OMe	OMe	Н	OMe	74
11am	Н	Η	OMe	OCH20	)	OMe	75
11ap	Н	Н	Н	Н	Н	OMe	73
11ar	Н	Η	Н	OMe	Н	OMe	77
11bh	OMe	OMe	Η	Н	Η	OMe	57
11bi	OMe	OMe	OMe	Н	Η	OMe	67
11bl	OMe	OMe	OMe	OMe	Н	OMe	56
11bp	OMe	Η	Н	Н	Н	OMe	57
11br	OMe	Η	Н	OMe	Н	OMe	52
11ci	OEt	OMe	OMe	Η	Η	OMe	76
11cr	OEt	Н	Н	OMe	Η	OMe	71

Синтез полного пентациклического каркаса ламелларинов **12** может быть осуществлен путем деметилирования BBr<sub>3</sub> с последующей циклизацией (Схема 33, Таблица 10).

К сожалению, реакция с 1 эквивалентом BBr<sub>3</sub> протекает слишком медленно и полной конверсии в моногидроксипроизводное не происходит, а при добавлении избытка BBr<sub>3</sub> происходит деметилирование бо́льшего числа метокси групп. В связи с этим были получены только полигидрокси соединения **12**.

Очистка с помощью колоночной хроматографии невозможна из-за больших потерь, поэтому соединения 25 циклизовали без очистки действем разбавленной NaOH в этаноле.





Таблица 10. Синтез пентациклического каркаса ламелларинов 12

Исходное	Продукт	$\mathbb{R}^1$	$\mathbb{R}^2$	R <sup>3</sup>	$\mathbb{R}^4$	Выход 12,
соединение						%
11ah	12ah	Н	OH	Н	Н	<b>12ah</b> (76)
11ai	12ai	Н	OH	OH	Н	<b>12ai</b> (81)
11ap	12ap	Н	Н	Н	Н	<b>12ap</b> (80)
11ar	12ar	Н	Η	Н	OH	<b>12ar</b> (79)
11bp	12bp	OH	Н	Н	Н	<b>12bp</b> (77)

Структура соединения **12аі** была охарактеризована, в том числе с помощью рентгеноструктурного анализа (Рисунок 6).

Рисунок 6. Рентгеноструктурный анализ соединения 12аі



#### 2.6. Биологические испытания

Исследование биологической активности 69 соединений (Таблица 11) проводили на зародышах морского ежа *Paracentrotus lividus* по описанному методу [196]. Данный фенотипический метод не требует сложного дорогостоящего оборудования и позволяет быстро обнаружить вещества с антимитотической активностью, нарушающие деление оплодотворенных яйцеклеток морского ежа. При обработке на стадии вылупившейся бластулы оседание зародышей на дно сосуда и быстрое вращение вокруг анимально-вегетативной оси (спиннинг) является доказательством воздействия исследуемого вещества на тубулин, приводящего к дестабилизации микротрубочек.

Таблица 11. Действие целевых соединений 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12 на зародышах морского ежа *Paracentrotus lividus* 

	EC, $\mu M^a$					
	Нарушение дробления	Остановка дробления	Спининг зародышей			
Ar Ar						
COOEt						
		Н				
Этил 3,4-диарилпиррол-2-карбоксилаты 3						
<u>3a</u>	>4	>4	>4			
3c	>4	>4	>4			
3d	1	$4 (TE)^{b}$	>4			
3g	4	>4	>4			
		Ar Ar				
		CООН				
44	5,4-диарилни		ь <b>4</b>			
4u	>4	>4	>4			
40	>4	>4	>4			
4g 4n	0.3	4	>4			
4p	>4	Ar Ar	>4			
3,4-Диарилпирролы <b>5</b>						
5a	4	>4	>4			
5b	4	>4	>4			
5d	0.5	1	5			
5e	4	>4	>4			
5g	0.05	0.2	4			
5m	>4	>4	>4			
50	>4	>4	>4			
5t	1	>4	>4			

Ar Ar						
CONHR						
N CONTRACT H						
	3,4-Диарил	пиррол-2-карбоксамиды 6				
6da	1	>4	>4			
6db	2	>4	>4			
6dc	2	>4	>4			
6dd	2	>4	>4			
6de	4	>4	>4			
6df	2	>4	>4			
6eb	>4	>4	>4			
6ec	>4	>4	>4			
6ed	2	>4	>4			
6ee	2	>4	>4			
6ef	>4	>4	>4			
6gb	2	>4	>4			
6gc	0.5	$4(TE)^{b}$	>4			
6ge	4	>4	>4			
6ma	>4	>4	>4			
6mb	>4	>4	>4			
6mc	>4	>4	>4			
6md	>4	>4	>4			
6me	>4	>4	>4			
6mi	>4	>4	>4			
60a	>4	>4	>4			
60D	>4	>4	>4			
00C	>4	>4	>4			
600	>4	>4	>4			
00e 60f	>4	>4	>4			
001 6no	>4	>4	>4			
opa 6nh	~~	>4	>4			
6nc	<u>~~</u>	>4	<u>&gt;4</u>			
6nd	<u>~~</u>	>4	<u></u>			
6ne	>4	>4	>4			
6fh	>4	>4	>4			
6fc	>4	>4	>4			
010		R R				
		Al				
		Ň Ň				
		N				
		н о				
$1 - \Lambda \mu \mu \nu \nu \rho M = 10$						
8n	лария-дромен Л	<u>~4</u>	>4			
8s	>4	>4	>4			
10r	>4	>4	>4			



Этил 1,2-диарилпирроло[2,1-а]изохинолин-3-карбоксилаты 11				
11ac	_d	_d	_d	
11ah	>4	>4	>4	
11ai	>4	>4	>4	
11am	>4	>4	>4	
11ap	>4	>4	>4	
11ar	>4	>4	>4	
11bh	>4	>4	>4	
11bi	4	>4	>4	
11bp	>4	>4	>4	
11br	>4	>4	>4	
11ci	>4	>4	>4	
11cr	>4	>4	>4	



14-Арил-6H-[1]бензопирано[4',3':4,5]пирроло[2,1-а]изохинолин-6-оны <b>12</b>					
12ah	>4	>4	>4		
12ai	>4	>4	>4		
12ap	>4	>4	>4		
12ar	>4	>4	>4		
12bp	>4	>4	>4		
CA4 <sup>c</sup>	0.002	0.01	0.05		

<sup>*а*</sup> ЕС — пороговая концентрация, вызывающая эффект. Оставалась неизменной в повторных экспериментах.

<sup>*b*</sup> При полной остановке дробления формировались бугорчатые клетки (TE, от англ. «tuberculate eggs»), характерные для дестабилизаторов микротрубочек.

<sup>с</sup> Положительный контроль.

<sup>*d*</sup>Невозможно протестировать из-за образующихся кристаллов в растворе.

Пирролы 5g и 5d вызывают спиннинг зародышей, что указывает на их антимитотическое действие, обусловленное дестабилизацией микротрубочек. Эфир 3d и карбоксамид 6gc не вызывали спиннинга зародышей, однако при полном угнетении дробления яйцеклетки
приобретали характерную бугорчатую форму, свойственную антитубулиновым агентам (Рисунок 7).

Анализ зависимости антипролиферативной активности исследованных соединений от их химической структуры (Таблица 11) показал важное значение 4-метоксифенильного фрагмента в положении 4 пиррольного кольца. Так, 2Н-пирролы **5е**, **5g**, содержащие в положении 4 пиррола 4-метоксифенильный фрагмент, проявили антимитотическую активность, в отличие от соответствующих пирролов **5m** и **5o**, содержащих в 4 положении пиррола незамещенный фенильный фрагмент.



Рисунок 7. Выявление дестабилизаторов микротрубочек на примере пиррола 5g

Соединения, содержащие в 3 положении пиррольного кольца 3,4-метилендиоксифенильный фрагмент (серия е), были менее активны, чем соединения с 3,4,5-триметоксифенильным заместителем (серия g). У пирролкарбоксамидов 6 заместитель в карбоксамидной группе не оказывал существенного влияния. Гидролиз эфира 3d приводил к полной потере активности у кислоты 4d, однако далее у пирролов 5d и карбоксамидов 6d активность восстанавливалась.

В серии соединений **g** с 4-метоксифенильным и 3,4,5-триметоксифенильным заместителями 2H-пиррол **5g** проявил самый большой антипролиферативный эффект;

пиррол-2-карбоновая кислота **4g** была значительно активнее соответствующего эфира **3g**, и ее антипролиферативный эффект был сопоставим с эффектом наиболее активного амида **6gc**. Максимум активности именно в случае *орто*-расположенных 4-метоксифенильного и 3,4,5-триметоксифенильного заместителей наблюдался ранее и для других *о*-диарилзамещенных азолов [197].

Соединения 11 и 12 не обладают антимитотическим действием до 4 µM, однако соединения 12 в концентрации 2-4 µM угнетают вылупление и последующее развитие (морфогенез) зародышей, возможно, за счет ингибирования металлопротеиназ [198, 199].

Интересный эффект был выявлен у N-незамещенного карбоксамида **60a** (Рисунок 8). Это соединение не влияло на развитие до стадии гаструлы, а далее нарушало становление осей симметрии, что приводило к радиализации зародышей (Рис. 8, c, d).

Рисунок 8. Действие пирролкарбоксамида 60а на развитие зародышей морского ежа Paracentrotus lividus



а–Интактные плутеусы

*b*–*d* – Приобретение зародышем колоколообразной формы вследствие нарушения симметрии и угнетения формирования личиночного скелета: *b*–при действии ингибитора Nodal сигнализации RepSox в концентрации 1 мкмоль•л<sup>-1</sup> [198]

c, d- при действии пирролкарбоксамида **60а** в концентрации 4 мкмоль• $n^{-1}$ 

*d* – Вид со стороны бластопора (первичного рта). Обработка осуществлялась на стадии оплодотворенной яйцеклетки. Микрофотосъемка произведена через 35 ч после оплодотворения.
Отрезок: 115 мкм.

Известно [200], что у зародышей морских ежей в формировании дорсо-вентральной и лево-правой симметрии участвует сигнальный каскад, запускаемый белковым фактором Nodal. При нарушении функционирования этой сигнальной системы зародыши приобретают радиальный фенотип. Например, специфический ингибитор каскада NodalRepSox подавляет развитие билатеральной симметрии, в результате чего зародыши приобретают форму колокола (Рис. 8, b). Сходство фенотипов зародышей, обработанных соединением **60a** и RepSox (Рис. 8, b и с), позволило предположить, что в развивающемся организме клеточной мишенью карбоксамида **60a** может служить компонент сигнального пути Nodal.

Параллельно с исследованиями на зародышах морских ежей в Национальном институте рака США (NCI NIH, USA) в рамках Программы поиска новых противоопухолевых лекарственных средств (Developmental Therapeutic Program) была исследована цитотоксичность 34 соединений (**3d**, **4d**, **4e**, **4g**, **4o**, **6dc**-**6de**, **6eb**-**6ef**, **6gc**, **6ge**, **6ma**-**6mf**, **6oa**-**6of**, **6oa**-**6oe**, **6fb**, **6fc**) по отношению к 60 линиям опухолевых клеток человека (Таблица 12).

Как в случае с тестами на зародышах морских ежей, антипролиферативная активность отсутствовала у соединений с незамещенным фенильным фрагментом. Антипролиферативной активностью обладали эфиры **3d**, кислота **4g** и **3**,4-диарилкарбоксамиды **6dc**, **6dd**, **6ed** и **6gc** (Таблица 12). При этом наиболее активный N-этилкарбоксамид **6gc** заметно подавлял рост ряда линий опухолевых клеток человека (Таблица 13).

	Угнетение роста	Избирательное угнетение
	опухолевых клеток	роста отдельных линий
	человека <sup><i>a</i></sup> (%)	опухолевых клеток человека
		(%)
MeO	12.3	66.5 (T-47D, рак молочной
		железы)
CO <sub>2</sub> Et		
H 3d		
MeO MeO OMe	5.75 <sup>b</sup>	Выраженное избирательное
		действие отсутствует
OMe		
СООН		
Н 4g		
MeO MeO	11.9	54.9 (К-562, лейкемия)
		51.8 (UACC-62, меланома)
OMe		
$H \qquad 6dc$		
MeO MeO	19.2	73.9 (К-562, лейкемия)
		65.7 (UACC-62, меланома)
OMe		
CONHBU		
H 6dd		
MeO MeO O	15.6	Выраженное избирательное
		действие отсутствует
H <b>6ed</b>		
MeO MeO OMe	59.5	См таблицу 13
OMe		
CA4 <sup>c</sup>	$0.0032^{b}$	-

Таблица 12. Действие эфира 3d, кислоты 4g и 3,4-диарилкарбоксамидов 6dc, 6dd, 6ed и 6gc на опухолевые клетки человека. Представлены только активные соединения

<sup>*а*</sup> Угнетение роста опухолевых клеток человека (в процентах к контролю). Определено для концентрации исследуемого вещества 10 мкмоль•л<sup>-1</sup>. Указаны средние значения для 60 линий опухолевых клеток человека (NCI60 screen, https://dtp.cancer.gov/).

<sup>*b*</sup> Приведена концентрация вещества, при которой происходит угнетение роста опухолевых клеток на 50% (GI50) в мкмоль•л<sup>-1</sup>.

<sup>с</sup> положительный контроль.

**Таблица 13**. Избирательное угнетение роста опухолевых клеток человека под действием N-этилкарбоксамида **6gc** в концентрации 10 мкмоль•л<sup>-1</sup>

Линия опухолевых клеток человека	Угнетение роста клеток (%)
А498, карцинома почки	114.0 <sup><i>a</i></sup>
SNB-75, рак мозга	106.8 <sup><i>a</i></sup>
MDA-MB-435, меланома	104.4 <sup><i>a</i></sup>
OVCAR-3, рак яичника	97.5
HL-60(ТВ), лейкемия	94.8
НОР-92, немелкоклеточный рак легкого	91.1
К-562, лейкемия	87.9
NCI-H460, немелкоклеточный рак легкого	86.3
НТ29, аденокарцинома толстой кишки	85.3
НСТ-116, аденокарцинома толстой кишки	84.7
SK-MEL-5, меланома	84.0
NCI-H522, немелкоклеточный рак легкого	82.4
MDA-MB-468, рак молочной железы	81.5
SR, лимфома	80.5
NCI/ADR-RES, рак яичника	80.2

<sup>*а*</sup> Угнетение роста клеток >100% означает летальный эффект, т.е. уменьшение количества жизнеспособных клеток в присутствии исследуемого вещества по отношению к исходному уровню.

#### ГЛАВА 3. Экспериментальная часть

<sup>1</sup>Н ЯМР спектры зарегистрированы на спектрометрах Bruker AM-300 (300.13 МГц), Bruker AV-400 (400.16 МГц), Bruker DRX-500 (500.13 МГц) и Bruker AV-600 (600.13 МГц). <sup>13</sup>С ЯМР спектры зарегистрированы на спектрометрах Bruker DRX-500 (125.76 МГц) и Bruker AV-600 (150.9 МГц). Использовались растворители CDCl<sub>3</sub> и ДМСО- $d_6$ . Хим. сдвиги приведены в м.д. по шкале  $\delta$  относительно TMC. Константы спин-спинового взаимодействия *J* приведены в Герцах (Гц). Температура съемки <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С ЯМР спектров соединений **12** 313К.

Масс спектры низкого разрешения (*m*/*z*) зарегистрированы на Finnigan MAT/INCOS 50 с энергией ионизации 70 эВ.

Элементный анализ выполнен на автоматическом микроанализаторе «PerkinElmer 2400 CHN».

Колоночная хроматография проведена на силикагеле Acros, 0.035– 0.070 мм, 60 Å. TCX проведено на пластинках Merck 60 F254.

Температуры плавления были измерены на приборе типа Боэтиус.

Ацетонитрил и хлористый метилен очищен и высушен кипячением над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> с последующей перегонкой. Этилизоцианоацетат использован производства «Acros Organics» с чистотой 97%.

Ароматические альдегиды ранее были получены из различных эфирных масел растений в лаборатории медицинской химии №17 ИОХ РАН и использовались в качестве исходных соединений [180]. Арилнитрометаны [201], изохинолиниевые соли **23** [202] и активный диоксид марганца [194] получали по известным методикам.

Рентгеноструктурный анализ был проведен на дифрактометре Bruker D8 QUEST PHOTON-III CCD.

## 3.1. Экспериментальная часть к главе 2.1

#### Общая методика синтеза 1,2-диарилнитроэтиленов 2.

Раствор арилнитрометана (4.5 ммоль), арилальдегида **1** (5 ммоль), MeNH<sub>2</sub>·HCl (27 мг, 0.4 ммоль), NaHCO<sub>3</sub> (17 мг, 0.2 ммоль) в метаноле (7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 дней. Выпавший осадок отфильтровали, промыли холодным метанолом (2×3 мл), сушили. Получили желтые кристаллы. Нитростилбены **2i** и **2k** были получены в виде желтого масла после разделения на колоночной хроматографии (элюент – толуол).

Е-1-нитро-1-(4-метоксифенил)-2-(4-хлорфенил)этилен (2а)



Выход 57%. Т.пл. 118-119 °С (лит. Т.пл. [203] 121-123 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8.12 (с, 1H, H-2), 7.21-7.26 (м, 4H, Ar), 7.06 (д, *J* = 8.4, 2H, Ar), 7.00 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 3.87 (с, 3H, OMe).

Е-1-нитро-1-(4-метоксифенил)-2-(4-нитрофенил)этилен (2b)



Выход 48%. Т.пл. 132-133 °С (лит. Т.пл. [203] 133-135 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8.13 (с, 1H, H-2), 8.09 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 7.30 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 7.23 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 7.00 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 3.89 (с, 3H, OMe).

Е-1-нитро-1,2-бис(4-метоксифенил)этилен (2с)



Выход 47%. Т.пл. 137-138 °С (лит. Т.пл. [119] 142-144 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8.20 (с, 1H, H-2), 7.25 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 7.08 (д, *J* = 8.9, 2H, Ar), 7.01 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 6.76 (д, *J* = 8.9, 2H, Ar), 3.88 (с, 3H, OMe), 3.78 (с, 3H, OMe).

Е-1-нитро-1-(4-метоксифенил)-2-(3,5-диметоксифенил)этилен (2d)



Выход 61%. Т.пл. 132-134 °С (лит. Т.пл. [203] 132-134 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8.56 (с, 1H, H-2), 7.26 (д, J = 8.8, 2H, Ar), 6.98 (д, J = 8.8, 2H, Ar), 6.85 (дд, J = 9.1, J = 2.9, 1H, Ar), 6.82 (д, J = 9.1, 1H, Ar), 6.30 (д, J = 2.8, 1H, Ar), 3.86 (с, 3H, OMe), 3.84 (с, 3H, OMe), 3.34 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 55.6, 55.8, 56.6, 112.6, 114.4, 115.0, 119.5, 121.2, 123.5, 129.5, 132.6,

149.8, 153.2, 154.0, 161.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 315 [M]<sup>+</sup> (36), 254 (55), 239 (22), 211 (9), 168 (11), 152 (10), 139 (10), 127 (8), 121 (100), 77 (6), 28 (7), 15 (25).

Е-4,7-диметокси-5-[2-(4-метоксифенил)-2-нитровинил]бензо[d][1,3]диоксол (2e)



Выход 72%. Т.пл. 147-148 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8.37 (с, 1Н, Н-2), 7.33 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 7.10 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 6.08 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.92 (с, 1H, Ar), 3.95 (с, 3H, OMe), 3.81 (с, 3H, OMe), 3.25 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 55.3, 55.4, 60.6, 102.7, 108.3, 114.8, 116.4, 122.9, 128.2, 132.3, 138.2, 138.5, 138.6, 139.7, 147.9, 160.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 359 [M]<sup>+</sup> (32), 298 (80), 149 (14), 121 (100), 15 (89). Найдено (%): С 60.32; Н 4.86; N 4.15. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено (%): С 60.17; Н 4.77; N 3.90.

Е-4,5-диметокси-6-[2-(4-метоксифенил)-2-нитровинил]бензо[d][1,3]диоксол (2f)



Выход 47%. Т.пл. 131-133 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8.35 (с, 1Н, Н-2), 7.30 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 7.08 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 5.97 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.71 (с, 1H, Ar), 3.94 (с, 3H, OMe), 3.84 (с, 3H, OMe), 3.83 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 55.4, 60.0, 62.3, 100.8, 102.4, 114.7, 117.3, 122.5, 128.3, 132.1, 137.1, 140.7, 144.5, 148.3, 148.9, 160.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 359 [M]<sup>+</sup> (51), 298 (100), 283 (21), 169 (11), 149 (22), 121 (72), 77 (10), 63 (10), 53 (9), 15 (26). Найдено (%): С 60.34; Н 4.81; N 3.80, C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено (%): С 60.17; Н 4.77; N 3.90.

Е-1-нитро-1-(4-метоксифенил)-2-(3,4,5-триметоксифенил)этилен (2g)



Выход 55%. Т.пл. 135-138 °С (лит. Т.пл. [203] 136-138 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8.14 (с, 1H, H-2), 7.29 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 7.02 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 6.40 (с, 2H, Ar), 3.86 (с, 3H, OMe), 3.84 (с, 3H, OMe), 3.61 (с, 3H, OMe).

Е-1-нитро-1-(4-метоксифенил)-2-(2-метоксифенил)этилен (2h)



Выход 56%. Т.пл. 96-97 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8.43 (с, 1Н, Н-2), 7.36 (ддд, *J* = 7.9, *J* = 7.5, *J* = 2.0, 1Н, Ar), 7.28 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 7.11 (д, *J* = 8.4, 1H, Ar), 7.03 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 6.73 (т, *J* = 7.5, 1H, Ar), 6.69 (дд, *J* = 7.9, *J* = 2.0, 1H, Ar), 3.89 (с, 3H, OMe), 3.81 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 55.3, 56.0, 111.8, 114.5, 119.7, 120.3, 122.5, 128.5, 129.6, 132.1, 132.6, 149.3, 158.6, 160.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 285 [M]<sup>+</sup> (28), 239 (14), 224 (40), 209 (22), 181 (13), 165 (9), 152 (13), 121 (100), 28 (22), 18 (34). Найдено (%): С 67.05; Н 5.36; N 4.63. С<sub>16</sub>Н<sub>15</sub>NO4. Вычислено (%): С 67.36; Н 5.30; N 4.91.

Е-1-нитро-1-(4-метоксифенил)-2-(2,4-диметоксифенил)этилен (2i)



Выход 30%. Масло. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8.60 (с, 1Н, H-2), 7.24 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 6.98 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 6.69 (д, *J* = 8.8, 1H, Ar), 6.41 (д, *J* = 2.4, 1H, Ar), 6.21 (дд, *J* = 8.8, *J* = 2.4, 1H, Ar), 3.89 (с, 3H, OMe), 3.87 (с, 3H, OMe), 3.78 (с, 3H, OMe).

Е-1-нитро-1-(4-метоксифенил)-2-(2,5-диметоксифенил)этилен (2j)



Выход 61%. Т.пл. 121-122 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8.56 (с, 1Н, H-2), 7.26 (д, *J* = 8.8, 2Н, Ar), 6.98 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 6.85 (дд, *J* = 9.1, *J* = 2.9, 1H, Ar), 6.82 (д, *J* = 9.1, 1H, Ar), 6.30 (д, *J* = 2.8, 1H, Ar), 3.86 (с, 3H, OMe), 3.84 (с, 3H, OMe), 3.34 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 55.6, 55.8, 56.6, 112.6, 114.4, 115.0, 119.5, 121.2, 123.5, 129.5, 132.6, 149.8, 153.2, 154.0, 161.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 315 [M]<sup>+</sup> (36), 254 (55), 239 (22), 211 (9), 168 (11), 152 (10), 139 (10), 127 (8), 121 (100), 77 (6), 28 (7), 15 (25). Найдено (%): С 64.55, Н 5.29, N 4.58. С<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 64.75, H 5.43, N 4.44.

Е-1-нитро-1-(4-метоксифенил)-2-(4-гидроксифенил)этилен (2k)



Выход 32%. Масло. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8.16 (с, 1H, H-2), 7.24 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 7.00-7.05 (м, 4H, Ar), 6.69 (д, *J* = 8.2, 2H, Ar), 5.45 (с, 1H, OH), 3.88 (с, 3H, OMe).

Е-1-нитро-1-(4-метоксифенил)-2-(2,4,5-триметоксифенил)этилен (2l)



Выход 23%. Т.пл. 125-127 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8.65 (с, 1Н, H-2), 7.28 (д, *J* = 8.4, 2H, Ar), 7.01 (д, *J* = 8.4, 2H, Ar), 6.44 (с, 1H, Ar), 6.27 (с, 1H, Ar), 3.91 (с, 3H, OMe), 3.90 (с, 3H, OMe), 3.84 (с, 3H, OMe), 3.28 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 55.3, 55.4, 55.9, 56.5, 96.0, 111.5, 112.0, 114.7, 123.8, 129.2, 132.4, 142.5, 146.6, 152.8, 155.4, 160.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 345 [M]<sup>+</sup> (73), 284 (53), 269 (27), 121 (100), 69 (12). Найдено (%): С 62.78, H 5.42, N 4.21. С<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 62.60, H 5.55, N 4.06.

# Е-4,7-диметокси-5-[2-фенил-2-нитровинил]бензо[d][1,3]диоксол (2m)



Выход 72%. Т.пл. 142-144 °С (лит. Т.пл. [203] 142-144 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8.44 (с, 1H, H-2), 7.45-7.60 (м, 3H, Ar), 7.36-7.42 (м, 2H, Ar), 6.08 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.84 (1H, s, Ar), 3.98 (с, 3H, OMe), 3.18 (с, 3H, OMe).

Е-4,5-диметокси-6-[2-фенил-2-нитровинил]бензо[d][1,3]диоксол (2n)



Выход 47%. Т.пл. 137-138 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8.40 (с, 1H, H-2), 7.54 (м, 3H, Ar), 7.39 (м, 2H, Ar), 5.96 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.59 (с, 1H, Ar), 3.93 (с, 3H, OMe), 3.85 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>C

ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 60.0, 62.3, 100.8, 102.4, 116.9, 128.7, 129.3, 130.1, 130.6, 130.7, 137.1, 140.9, 144.5, 148.1, 149.0. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 329 [M]<sup>+</sup> (70), 268 (93), 197 (11), 167 (15), 139 (30), 127 (11), 115 (12), 91 (25), 77 (14), 53 (13), 30 (19), 15 (121). Найдено (%): С 61.78; H 4.63; N 4.19. С<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 62.00; H 4.59; N 4.25.

Е-1-нитро-1-фенил-2-(3,4,5-триметоксифенил)этилен (20)



Выход 43%. Т.пл. 148-150 °С. (лит. Т.пл. [203] 148-150 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8.19 (с, 1H, H-2), 7.53 (м, 3H, Ar), 7.39 (м, 2H, Ar), 6.36 (с, 2H, Ar), 3.85 (с, 3H, OMe), 3.57 (с, 6H, OMe).

#### Е-1-нитро-1-фенил-2-(2-метоксифенил)этилен (2р)



Выход 67%. Т.пл. 115-116 °С. (лит. Т.пл. [204] 118 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8.51 (с, 1H, H-2), 7.50 (м, 3H, Ar), 7.37 (м, 3H, Ar), 7.11 (д, *J* = 8.4, 1H, Ar), 6.68 (т, *J* = 7.6, 1H, Ar), 6.61 (д, *J* = 7.8, 1H, Ar), 3.88 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 55.6, 110.8, 120.2, 120.3, 128.9, 129.6, 129.7, 130.3, 130.6, 130.9, 132.2, 149.5, 158.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 255 [M]<sup>+</sup> (97), 209 (14), 194 (100), 181 (14), 165 (52), 139 (8), 91 (28), 77 (9), 63 (11), 51 (18), 39 (22), 30 (18), 15 (26).

Е-1-нитро-1-фенил-2-(2,3-диметоксифенил)этилен (2q)



Выход 20%. Т.пл. 89-90 °С (лит. Т.пл. [204] 79-80 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8.54 (с, 1Н, H-2), 7.45 (м, 3H, Ar), 7.31 (д, *J* = 6.9, 2H, Ar), 6.87 (д, *J* = 8.1, 1H, Ar), 6.72 (т, *J* = 8.1, 1H, Ar), 6.25 (д, *J* = 8.0, 1H, Ar), 3.95 (с, 3H, OMe), 3.86 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 55.8, 61.6, 114.4, 121.6, 123.6, 125.6, 128.9, 129.5, 129.8, 130.6, 149.5, 150.4, 152.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 285 [M]<sup>+</sup> (24), 224 (49), 181 (12), 165 (10), 152 (28), 91 (36), 77 (18), 63 (12), 51 (22), 39 (19), 30 (24), 15 (100).

#### Е-1-нитро-1-фенил-2-(2,4-диметоксифенил)этилен (2r)



Выход 37%. Т.пл. 114-115 °С. (лит. Т.пл. [204] 112 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8.65 (с, 1Н, H-2), 7.46 (м, 3H, Ar), 7.32 (м, 2H, Ar), 6.60 (д, J = 8.8, 1H, Ar), 6.42 (д, J = 1.6, 1H, Ar), 6.17 (дд, J = 8.8, J = 1.7, 1H, Ar), 3.89 (с, 3H, OMe), 3.76 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 55.4, 55.7, 98.0, 105.3, 113.0, 129.1, 129.5, 129.6, 130.6, 131.6, 147.2, 160.7, 163.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) m/z 285 [M]<sup>+</sup> (43), 224 (42), 209 (39), 165 (16), 152 (18), 91 (100), 77 (29), 63 (18), 51 (24), 39 (16), 30 (12), 15 (50).

#### Е-1-нитро-1-фенил-2-(2,5-диметоксифенил)этилен (2s)



Выход 68%. Т.пл. 124-125 °С (лит. Т.пл. [204] 124 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8.62 (с, 1Н, H-2), 7.47 (м, 3H, Ar), 7.35 (м, 2H, Ar), 6.83 (м, 2H, Ar), 6.20 (с, 1H, Ar), 3.86 (с, 3H, OMe), 3.25 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 55.0, 56.2, 112.2, 113.7, 119.5, 120.3, 129.1, 129.5, 129.7, 130.7, 131.1, 149.2, 152.7, 153.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 285 [M]<sup>+</sup> (38), 224 (83), 181 (25), 165 (26), 152 (53), 91 (57), 77 (19), 63 (20), 51 (20), 30 (26), 15 (100).

Е-1-нитро-1-фенил-2-(4-метоксифенил)этилен (2t)



Выход 41%. Т.пл. 127 °С (лит. Т.пл. [204] 149 °С). <sup>1</sup>Н NMR (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8.25 (с, 1H, H-2), 7.54 (м, 3H, Ar), 7.37 (м, 2H, Ar), 7.06 (д, *J* = 8.9, 2H, Ar), 6.78 (д, *J* = 8.9, 2H, Ar), 3.80 (с, 3H, OMe).

## Синтез Е-1-нитро-1,2-бис(2-метокси-5-метилфенил)этилена 2и [205].



Суспензию AgNO<sub>2</sub> (616 мг, 4 ммоль) и I<sub>2</sub> (1.027 г, 4 ммоль) в THF (20 мл) перемешивали 45 минут, а затем добавили раствор 2,2'-диметокси-5,5'-диметилстильбена **14** (536 мг, 2 ммоль) и пиридина (0.5 мл) в THF (10 мл). Реакционную массу перемешивали 5 ч, фильтровали выпавший осадок и промыли THF (3 мл). К фильтрату добавили Et<sub>3</sub>N (1 мл) и через 2 часа упарили досуха. Остаток растворили в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл), промыли 5% водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 5% HCl, водой, сушили MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упарили, остаток хроматографировали (элюент ПЭ:ЭA = 5:1). Выход 46%. Т.пл. 106-107 °C. <sup>1</sup>H ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8.54 (c, 1H, H-2), 7.25 (дд, J = 8.4, J = 2.0 414 м h > 5.02 (m) с 21 414 m h > 5.02 (m) с 21 4

2.0, 1H, Ar), 7.07 (дд, *J* = 8.4, *J* = 2.1, 1H, Ar), 6.93 (д, *J* = 2.1, 1H, Ar), 6.91 (д, *J* = 8.4, 1H, Ar), 6.77 (д, *J* = 8.4, 1H, Ar), 6.56 (д, *J* = 2.0, 1H, Ar), 3.85 (с, 3H, OMe), 3.76 (с, 3H, OMe), 2.23 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.97 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 20.3, 20.4, 55.8, 55.9, 110.7, 111.3, 120.3, 120.4, 129.3, 129.6, 130.4, 130.5, 131.9, 132.0, 132.6, 147.3, 156.1, 156.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 313 [M]<sup>+</sup> (100), 267 (18), 252 (34), 237 (7), 165 (10), 145 (10), 135 (60), 119 (7), 105 (27). Найдено (%): С 69.24, H 6.01, N 4.63. С<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%) С 68.99, H 6.11, N 4.47.

#### Общая методика синтеза этил 3,4-диарил-1Н-пиррол-2-карбоксилатов 3.

К суспензии нитростильбена **2** (1.5 ммоль) и этилизоцианоацетата (170 мг, 1.5 ммоль) в этиловом спирте (5 мл) добавили свежепрокаленный карбонат калия (414 мг, 3 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре до исчезновения исходного нитростильбена (12-36 ч, контроль по TCX, элюент ЭА:  $\Pi$ Э = 1: 3). В реакционную массу добавили 20 мл воды, подкислили HClk до pH = 2-3, фильтровали выпавший осадок, промыли водой до нейтральной реакции (2×3 мл), сушили.

## Этил 3-(4-хлорфенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (3а)



Выход 91%. Т.пл. 131-133 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.01 (с, 1Н, NН), 7.33 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 7.19 (д, *J* = 3.1, 1H, СНпир), 7.17 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.97 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.77 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 4.08 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.69 (с, 3H, OMe), 1.08 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 14.0, 54.9, 59.4, 113.7, 119.3, 121.3, 124.8, 126.8, 127.5, 128.9, 131.2, 132.5, 134.1,

157.6, 160.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 355 [М]<sup>+</sup> (50), 309 (100), 203 (29), 176 (21), 29 (52). Найдено (%): С 67.60; Н 4.99; N 3.78. С<sub>20</sub>Н<sub>18</sub>СlNO<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 67.51; Н 5.10; N 3.94.

Этил 3-(4-нитрофенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (3b)



Выход 96%. Т.пл. 158-161 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.21 (с, 1Н, NН), 8.15 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 7.45 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 7.25 (д, *J* = 3.2, 1H, СНпир), 6.96 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 6.78 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar). 4.10 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.69 (с, 3H, OMe), 1.08 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.9, 55.0, 59.7, 113.9, 119.5, 121.7, 122.6, 124.9, 125.9, 126.3, 129.2, 132.1, 142.9, 146.1, 157.7, 160.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 366 [M]<sup>+</sup> (85), 320 (100), 203 (18), 135 (15), 29 (27). Найдено (%): С 65.73; H 4.84; N 7.59. С<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 65.57; H 4.95; N 7.65.

Этил 3,4-бис(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (3с)



Выход 87%. Т.пл. 133-135 °С (лит. Т.пл. [206] 136 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.87 (с, 1H, NH). 7.15 (д, *J* = 3.1, 1H, СНпир), 7.07 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 6.99 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.84 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.75 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 4.07 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (с, 3H, OMe), 3.68 (с, 3H, OMe), 1.10 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>).

Этил 3-(3,5-диметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (3d)



Выход 87%. Т.пл. 168-169 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.94 (с, 1Н, NН), 7.17 (д, *J* = 3.1, 1Н, СНпир), 7.03 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.76 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 6.40 (с, 1H, Ar), 6.31 (д, *J* = 2.1, 2H, Ar), 4.08 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.69 (с, 3H, OMe), 3.65 (с, 6H, OMe), 1.08 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 14.1, 54.9, 55.0, 59.3, 98.5, 108.9, 113.6, 119.3, 121.0, 124.6, 127.1, 128.0, 128.8, 137.1, 157.5, 159.6, 160.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 381 [M]<sup>+</sup> (85), 366 (36), 335

(100), 320 (48). Найдено (%): С 69.07; Н 6.15; N 3.72. С<sub>22</sub>Н<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 69.28; Н 6.08; N 3.67.

# Этил 3-(4,7-диметоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)-1H-пиррол-2карбоксилат (3е)



Выход 84%. Т.пл. 110-111 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.91 (уш.с, 1Н, NН), 7.20 (д, *J* = 3.2, 1Н, СНпир), 7.09 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 6.79 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 6.28 (с, 1H, Ar), 6.03 (с, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 6.00 (с, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.03-4.08 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.69 (с, 3H, OMe), 3.67 (с, 3H, OMe), 3.41 (с, 3H, OMe), 1.06 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 14.2, 55.2, 56.7, 59.5, 60.0, 101.5, 110.4, 113.7, 119.5, 120.7, 120.9, 124.5, 126.6, 127.4, 128.6, 136.1, 136.6, 138.4, 138.6, 158,0 161.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 425 [M]<sup>+</sup> (59), 379 (61), 152 (9), 29 (100), 15 (54). Найдено (%): С 65.21; Н 5.31; N 3.37. С<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено (%): С 64.93; Н 5.45; N 3.29.

Этил 3-(6,7-диметокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)-1H-пиррол-2карбоксилат (3f)



Выход 87%. Т.пл. 136 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.88 (с, 1H, NH), 7.20 (д, *J* = 3.1, 1H, СНпир), 7.11 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.77 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.28 (1H, c, Ar), 6.00 (1H, c, OCH<sub>2</sub>O), 5.97 (с, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.04 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.90 (с, 6H, OMe), 3.68 (с, 3H, OMe), 1.05 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.9, 54.8, 59.0, 59.7, 59.8, 101.1, 104.6, 113.5, 120.0, 120.5, 122.4, 123.9, 124.6, 127.4, 127.8, 136.7, 136.9, 143.5, 144.5, 157.3, 160.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 425 [M]<sup>+</sup> (100), 379 (55), 364 (10), 336 (12), 208 (9), 174 (9), 164 (13), 152 (17), 139 (11), 29 (21). Найдено (%): С 64.85; H 5.42; N 3.41. С<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено (%): С 64.93; H 5.45; N 3.29. Этил 3-(3,4,5-триметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (3g)



Выход 91%. Т.пл. 133-135 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.92 (уш.с, 1Н, NН), 7.18 (д, *J* = 3.0, 1Н, СНпир), 7.04 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 6.78 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.44 (с, 2H, Ar), 4.09 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.69 (с, 3H, OMe), 3.67 (с, 3H, OMe), 3.61 (с, 6H, OMe), 1.09 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 14.3, 55.3, 56.0, 60.2, 61.0, 108.3, 113.7, 119.7, 119.9, 126.5, 127.0, 129.0, 129.4, 129.8, 137.0, 152.4, 158.1, 161.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 411 [M]<sup>+</sup> (100), 365 (72), 350 (34), 29 (39). Найдено (%): С 66.98; H 6.17; N 3.51. С<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 67.14; H 6.12; N 3.40.

Этил 3-(2-метоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (3h) мео



Выход 83%. Т.пл. 129-131 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.87 (с, 1Н, NН), 7.27 (тд, *J* = 7.8, *J* = 1.7, 1Н, Ar), 7.19 (д, *J* = 3.0, 1Н, СНпир), 6.94-7.01 (м, 4Н, Ar), 6.85 (т, *J* = 7.4, 1Н, Ar), 6.71 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 3.98 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.66 (с, 3H, OMe), 3.56 (с, 3H, OMe), 0.98 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.9, 55.0, 55.1, 59.0, 111.0, 113.6, 119.8, 120.0, 120.6, 124.4, 124.9, 127.7, 128.0, 128.3, 131.7, 157.3, 157.5, 160.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 351 [M]<sup>+</sup> (70), 305 (100), 290 (8), 276 (12), 262 (12), 219 (7), 205 (15), 198 (12), 190 (10), 176 (7), 165 (12), 152 (7), 29 (13). Найдено (%): С 71.52; Н 6.13; N 4.08. С<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 71.78; Н 6.02; N 3.99.

Этил 3-(2,4-диметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (3i)



Выход 34%. Т.пл. 145-147 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9.15 (с, 1Н, NН), 7.06 (м, 4Н, СНпир, Ar), 6.74 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.64 (м, 2H, Ar), 4.16 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.82 (с, 3H, OMe), 3.75 (с, 3H, OMe), 3.51 (с, 3H, OMe), 1.13 (т, *J* = 7.0, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 14.2, 55.2, 55.3, 55.4, 59.9, 98.7, 104.1, 113.6, 116.6, 119.6, 120.6, 124.9, 126.8, 127.9, 128.5, 132.6, 157.9, 158.4, 160.3,

161.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 381 [М]<sup>+</sup> (93), 335 (100), 320 (8), 306 (7), 292 (7); Найдено (%): 69.52; Н 5.94; N 3.85. С<sub>22</sub>Н<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 69.28; Н 6.08; N 3.67.

Этил 3-(2,5-диметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (3j)



Выход 67%. Т.пл. 130-131 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.83 (с, 1Н, NН), 7.17 (д, J = 3.0, 1Н, СНпир), 7.02 (д, J = 8.6, 2H, Ar), 6.89 (д, J = 8.9, 1H, Ar), 6.82 (дд, J = 8.9, J = 2.8, 1H, Ar), 6.73 (д, J = 8.6, 2H, Ar), 6.55 (д, J = 2.8, 1H, Ar), 4.01 (к, J = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.67 (с, 3H, OMe), 3.63 (с, 3H, OMe), 3.47 (с, 3H, OMe), 1.01 (т, J = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.9, 54.8. 55.2, 55.6, 58.9, 111.9, 112.4, 113.4, 117.7, 119.9, 120.5, 124.1, 124.7, 125.8, 127.5, 127.9, 151.6, 152.5, 157.3, 160.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 381 [M]<sup>+</sup> (100), 335 (95), 292 (14), 234 (10), 206 (9), 190 (10), 151 (17), 124 (10), 28 (27), 18 (47). Найдено (%): 69.33; Н 5.99; N 3.92. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено (%): C 69.28; H 6.08; N 3.67.

Этил 3-(4-гидроксифенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (3k)



Выход 6%. Т.пл. 152-153 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.80 (с, 1Н, NН), 9.26 (с, 1Н, OH), 7.13 (д, *J* = 3.1, 1Н, СНпир), 6.99 (д, *J* = 8.6, 2Н, Ar), 6.94 (д, *J* = 8.4, 2Н, Ar), 6.74 (д, *J* = 8.6, 2Н, Ar), 6.66 (д, *J* = 8.4, 2H, Ar), 4.07 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.68 (с, 3H, OMe), 1.09 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). Macc-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 337 [M]<sup>+</sup> (46), 291 (100), 276 (21), 220 (17), 190 (9), 165 (18), 110 (13), 96 (9), 89 (9), 29 (33), 15 (13). Найдено (%): 70.95; Н 5.61; N 4.36. С<sub>20</sub>Н<sub>19</sub>NO4. Вычислено (%): С 71.20; Н 5.68; N 4.15.

Этил 3-(4,7-диметоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (3m)



Выход 87%. Т.пл. 117-118 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.99 (уш.с, 1Н, NН), 7.28 (д, *J* = 3.3, 1Н, СНпир), 7.17-7.21 (м, 5Н, Ar), 6.30 (с, 1Н, Ar), 6.03 (с, 1Н, ОСН<sub>2</sub>О), 6.00 (с, 1Н, ОСН<sub>2</sub>О), 4.03-4.09 (м, 2Н, СН<sub>2</sub>), 3.67 (с, 3Н, ОМе), 3.39 (с, 3Н, ОМе), 1.07 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 14.1, 56.5, 58.9, 59.2, 101.4, 110.5, 120.4, 121.1, 121.8, 124.1, 125.2, 125.6, 127.0, 128.2, 135.1, 135.5, 136.1, 138.3, 138.4, 160.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 395 [M]<sup>+</sup> (76), 349 (39), 165 (9), 139 (9), 29 (97), 18 (100). Найдено (%) С 67.14; Н 5.43; N 3.62. C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено (%) С 66.83; Н 5.35; N 3.54.

Этил 3-(6,7-диметокси-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (3n)



Выход 92%. Т.пл. 149-150 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.99 (с, 1Н, NН), 7.30 (д, *J* = 3.2, 1Н, СНпир), 7.19 (м, 4H, Ar), 7.10 (м, 1H, Ar), 6.30 (с, 1H, Ar), 6.01 (с, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 5.98 (с, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4.05 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.89 (с, 3H, OMe), 3.30 (с, 3H, OMe), 1.06 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.9, 59.1, 59.7, 59.8, 101.2, 104.6, 120.3, 121.1, 122.2, 124.1, 124.8, 125.5, 126.7, 128.1, 135.0, 136.7, 136.9, 143.5, 144.5, 160.3 Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 395 [M]<sup>+</sup> (100), 364 (4), 349 (22), 334 (9), 307 (12), 276 (7), 177 (3), 165 (5), 150 (3), 139 (3), 29 (19), 15 (6). Найдено (%): С 66.61; Н 5.42; N 3.64. С<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 66.83; Н 5.35; N 3.54.

## Этил 3-(3,4,5-триметоксифенил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (30)



Выход 92%. Т.пл. 133-134 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.02 (уш.с, 1Н, NН), 7.26 (д, *J* = 3.2, 1Н, СНпир), 7.18-7.22 (м, 2Н, Ar), 7.10-7.14 (м, 3Н, Ar), 6.46 (с, 2Н, Ar), 4.11 (к, *J* = 7.1, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.68 (с, 3H, OMe), 3.59 (с, 6H, OMe), 1.10 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 14.2, 55.9, 60.2, 60.9, 108.3, 119.8, 120.3, 126.1, 126.7, 128.1, 128.3, 129.1, 129.6, 134.5, 137.0, 152.3, 161.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 381 [M]<sup>+</sup> (100), 335 (55), 320 (73), 178 (22), 151 (27), 29 (74), 15 (37). Найдено (%): С 69.47; Н 6.14; N 3.39. С<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 69.28; Н 6.08; N 3.67.

#### Этил 3-(2-метоксифенил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (3р)



Выход 94%. Т.пл. 79-80 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.95 (с, 1Н, NН), 7.27 (м, 2Н, СНпир, Ar), 7.13 (м, 2Н, Ar), 7.07 (м, 3Н, Ar), 6.97 (д, *J* = 9.1, 2Н, Ar), 6.85 (т, *J* = 6.9, 1Н, Ar), 4.00 (м, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.53 (с, 3Н, OMe), 0.99 (т, *J* = 7.1, 3Н, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.8, 55.0, 59.0, 110.8, 119.7, 120.1, 121.0, 124.4, 124.5, 124.9, 125.3, 126.7, 127.9, 128.2, 131.6, 135.2, 157.3, 160.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 321 [M]<sup>+</sup> (72), 275 (69), 246 (29), 204 (17), 189 (21), 176 (30), 151 (17), 102 (40), 88 (39), 77 (27), 29 (100), 15 (14). Найдено (%): С 74.41; Н 6.04; N 4.52. С<sub>20</sub>Н<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 74.75; Н 5.96; N 4.36.

Этил 3-(2,3-диметоксифенил)-4-фенил-1Н-2-карбоксилат (3q)



Выход 74%. Т.пл. 139-140 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.02 (с, 1Н, NН), 7.32 (д, J = 2.9, 1Н, СНпир), 7.15 (м, 4H, Ar), 7.07 (м, 1H, Ar), 6.99 (м, 2H, Ar), 6.64 (дд, J = 6.5, J = 2.2, 1H, Ar), 4.00 (к, J = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (с, 3H, OMe), 3.35 (с, 3H, OMe), 0.98 (т, J = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.8, 55.6, 59.1, 59.3, 111.8, 120.3, 121.2, 123.1, 123.7, 124.5, 124.8, 125.5, 126.8, 128.1, 130.2, 135.1, 146.8, 152.3, 160.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 351 [M]<sup>+</sup> (100), 320 (15), 305 (34), 292 (11), 276 (16), 262 (8), 219 (8), 204 (8), 191 (8), 165 (10), 29 (43), 15 (12). Найдено (%): С 71.99; Н 6.10; N 3.73. С<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 71.78; Н 6.02; N 3.99.

Этил 3-(2,4-диметоксифенил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (3r)



Выход 93%. Масло. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 11.89 (с, 1H, NH), 7.24 (д, J = 3.0, 1H, CHпир), 7.15 (т, J = 7.6, 2H, Ar), 7.08 (м, 3H, Ar), 6.86 (д, J = 8.3, 1H, Ar), 6.53 (с, 1H, Ar), 6.44 (дд, J = 8.2, J = 1.9, 1H, Ar), 4.02 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.77 (с, 3H, OMe), 3.51 (с, 3H, OMe), 1.03 (т, J = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 14.1, 55.1, 59.1, 98.3, 104.2, 116.9, 120.3, 121.1, 124.5, 125.2, 125.4, 126.9, 128.0, 132.0, 135.4, 158.3, 159.8, 160.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) m/z 351 [M]<sup>+</sup>

(98), 305 (100), 276 (17), 262 (18), 219 (17), 203 (25), 191 (25), 175 (25), 165 (32), 152 (17), 139 (17), 102 (26), 88 (17), 77 (16), 29 (74), 15 (15). Найдено (%): С 71.53; Н 6.18; N 4.07. С<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 71.78; Н 6.02; N 3.99.

Этил 3-(2,5-диметоксифенил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (3s)



Выход 85%. Масло. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9.39 (с, 1Н, NH), 7.10-7.19 (м, 6Н, Ar, СНпир), 6.82 (дд, *J* = 8.9, *J* = 2.9, 1Н, Ar), 6.78 (м, 2Н, Ar), 4.12-4.19 (м, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.60 (с, 3Н, OMe), 3.43 (с, 3H, OMe), 1.10 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 14.1, 55.7, 56.0, 60.1, 112.0, 113.5, 118.1, 120.0, 120.8, 124.9, 125.0, 125.9, 127.0, 127.5, 128.1, 135.2, 151.8, 153.1, 161.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 351 [M]<sup>+</sup> (93), 305 (49), 276 (11), 262 (15), 195 (54), 165 (26), 152 (11), 139 (22), 91 (22), 77 (16), 29 (100), 15 (51). Найдено (%): С 71.49; Н 5.95; N 4.23. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>, Вычислено (%): С 71.78; Н 6.02; N 3.99.

Этил 3-(4-метоксифенил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (3t)



Выход 86%. Т.пл. 129-131 °С (лит. Т.пл. [207] 133-134 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.95 (с, 1H, NH), 7.23 (д, *J* = 2.8, 1H, СНпир), 7.16 (м, 2H, Ar), 7.07 (м, 5H, Ar), 6.84 (д, *J* = 8.4, 2H, Ar), 4.07 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (с, 3H, OMe), 1.09 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 321 [M]<sup>+</sup> (40), 275 (78), 204 (26), 176 (15), 77 (14), 29 (100), 15 (31).

Этил 3,4-бис(2-метокси-5-метилфенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (3u)



Выход 72%. Т.пл. 103-105 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9.24 (с, 1H, NH), 7.15 (д, *J* = 3.1, 1H, CHпир), 6.98 (дд, *J* = 8.3, *J* = 2.2, 1H, Ar), 6.89-6.93 (м, 2H, Ar), 6.83 (д, *J* = 2.2, 1H, Ar), 6.68 (м, 2H, Ar), 4.16 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.49 (с, 3H, OMe), 3.47 (с, 3H, OMe), 2.19 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.12 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.11 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 14.2, 20.4, 20.5, 55.3, 55.4, 59.9, 110.3,

110.7, 119.9, 121.9, 123.0, 123.9, 124.2, 126.6, 127.7, 128.3, 128.6, 129.1, 131.6, 132.6, 154.6, 155.2, 161.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 379 [M]<sup>+</sup> (100), 333 (46), 304 (7), 290 (6), 274 (3). Найдено (%): С 73.03; Н 6.56; N 3.44. С<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 72.80; Н 6.64; N 3.69.

# Общая методика синтеза диэтиловых эфиров 3-арил-1Н-пиррол-2,4-дикарбоновых кислот 15 и 3,4,5-триарилизоксазолин-N-оксида 16а [184].

К раствору нитростильбена **2** (0.5 ммоль) и этилизоцианоацетата (85 мг, 0.75 ммоль) в THF (2 мл) медленно добавили DBU (114 мг, 0.75 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 12 ч, вылили в воду (10 мл), содержащую разбавленную водную соляную кислоту, и экстрагировали этилацетатом (2×3 мл). Экстракт промыли водой (1×2 мл) и упарили. Полученное масло делили с помощью колоночной хроматографии (элюент ЭА:ПЭ = 1:5).

#### Диэтиловый эфир 3-(4-хлорфенил)-1H-пиррол-2,4-дикарбоновой кислоты (15a)



Выход 5%. Т.пл. 116-118 °С. (лит. Т.пл. [123] 117-120 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.49 (с, 1H, NH), 7.58 (д, *J* = 3.5, 1H, СНпир), 7.35 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 7.25 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 4.06 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.02 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.07 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.05 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>).

# Диэтиловый эфир 3-(4-нитрофенил)-1Н-пиррол-2,4-дикарбоновой кислоты (15b)



Выход 5%. Масло. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.49 (с, 1H, NH), 8.18 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 7.65 (д, *J* = 3.5, 1H, СНпир), 7.54 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 4.06 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.02 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.06 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.03 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>).

Диэтиловый эфир 3-(3,5-диметоксифенил)-1Н-пиррол-2,4-дикарбоновой кислоты (15d)



Выход 7%. Масло. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.41 (с, 1Н, NН), 7.54 (д, *J* = 3.5, 1Н, СНпир), 6.43 (т, *J* = 2.3, 1Н, Ar), 6.37 (д, *J* = 2.3, 2Н, Ar), 4.06 (к, *J* = 7.1, 2Н, CH<sub>2</sub>), 4.02 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.72 (с, 6Н, ОМе), 1.07 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.05 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>).

3,5-Бис(4-метоксифенил)-4-(4-хлорфенил)изоксазолин-N-оксид (16а)



Выход 11%. Т.пл. 149-151 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 7.82 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 7.39-7.46 (м, 6H, Ar), 7.01 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.96 (д, *J* = 8.9, 2H, Ar), 5.47 (д, *J* = 4.5, 1H, СНизокс), 5.30 (д, *J* = 4.5, 1H, СНизокс), 3.76 (с, 3H, OMe), 3.74 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 55.1, 55.2, 55.9, 82.5, 114.1, 114.2, 116.0, 118.0, 127.5, 128.2, 129.0, 129.4, 130.0, 132.5, 138.2, 159.6, 159.7.

## 3.2. Экспериментальная часть к главе 2.2

#### Общая методика синтеза 3,4-диарилпиррол-2-карбоновых кислот 4, 19.

Раствор пирролкарбоксилата **3** (1 ммоль) и NaOH (200 мг, 5 ммоля) в EtOH (10 мл) кипятили до исчезновения исходного соединения (2-4 часа). Контроль по TCX (ЭА:ПЭ = 1:3). Упарили этанол, добавили воду (25 мл) и нагрели до кипения. Остывшую до комнатной температуры суспензию фильтровали. Фильтрат подкислили HClk до pH 1-2, фильтровали выпавший осадок, промыли водой до нейтральной реакции. Сушили.

#### 3-(4-Хлорфенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота (4а)



Выход 57%. Т.пл. 222-224 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.19 (уш.с, 1Н, СООН), 11.89 (с, 1Н, NH), 7.32 (д, *J* = 8.3, 2H, Ar), 7.17 (д, *J* = 8.3, 2H, Ar), 7.13 (д, *J* = 3.1, 1Н, СНпир), 6.95 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.76 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 3.69 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 55.0, 113.7, 119.9, 120.8, 124.7, 126.4, 127.0, 127.5, 129.0, 131.1, 132.5, 134.3, 157.5, 161.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 327 [M]<sup>+</sup> (96), 309 (100), 294 (18), 45 (19), 28 (27). Найдено (%): С 65.78; H 4.34; N 4.39. С<sub>18</sub>H<sub>14</sub>CINO<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 65.96; H 4.31; N 4.27.

3-(4-Нитрофенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота (4b)



Выход 85%. Т.пл. 236-237 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.39 (уш.с, 1Н, СООН), 12.09 (с, 1Н, NH), 8.14 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 7.44 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 7.18 (д, *J* = 3.1, 1Н, СНпир), 6.94 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.77 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 3.68 (с, 3H, OMe). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 338 [M]<sup>+</sup> (87), 320 (100), 305 (15), 294 (9). Найдено (%): С 63.98; Н 4.28; N 8.15. С<sub>18</sub>Н<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 63.90; Н 4.17; N 8.28.

#### 3,4-Бис(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота (4с)



Выход 80%. Т.пл. 192-193 °С (лит. Т.пл. [206] 184 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.97 (уш.с, 1H, COOH), 11.70 (с, 1H, NH), 7.09 (с, 1H, СНпир), 7.07 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 6.96 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 6.82 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 6.73 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 3.75 (с, 3H, OMe), 3.68 (с, 3H, OMe). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 323 [M]<sup>+</sup> (93), 305 (100), 279 (55), 191 (23).

#### 3-(3,5-Диметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-2-карбоновая кислота (4d)



Выход 80%. Т.пл. 205-208 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.09 (уш.с, 1Н, СООН), 11.80 (с, 1 H, NH), 7.11 (д, *J* = 3.1, 1Н, СНпир), 7.01 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.75 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.38 (с, 1H, Ar), 6.31 (д, *J* = 2.1, 2H, Ar), 3.69 (с, 3H, OMe), 3.64 (с, 6H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 54.9, 55.1, 98.4, 109.0, 113.6, 119.8, 120.5, 124.6, 127.3, 127.6, 128.8, 137.3, 157.4, 159.5, 161.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 353 [M]<sup>+</sup> (84), 335 (100), 309 (21). Найдено (%): С 67.82; Н 5.34; N 4.20. С<sub>20</sub>Н<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 67.98; Н 5.42; N 3.96.

3-(4,7-Диметокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)-1H-пиррол-2-карбоновая кислота (4e)



Выход 86%. Т.пл. 192-194 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.00 (уш.с, 1Н, СООН), 11.77 (с, 1H, NH), 7.14 (д, *J* = 3.2, 1H, СНпир), 7.06 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 6.77 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 6.27 (с, 1H, Ar), 6.02 (с, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 6.00 (с, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 3.68 (с, 3H, OMe), 3.66 (с, 3H, OMe), 3.43 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 54.9, 56.5, 58.9, 101.4, 110.5, 113.6, 120.0, 120.8, 122.3, 123.4, 125.0, 127.7, 128.1, 135.4, 136.2, 138.3, 138.4, 157.4, 161.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 397 [M]<sup>+</sup> (15), 353 (49), 154 (33), 89 (37), 77 (36), 44 (100), 29 (52). Найдено (%): С 63.26; H 4.73; N 3.70. С<sub>21</sub>Н<sub>19</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено (%): С 63.47; H 4.82; N 3.52.

3-(3,4,5-Триметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота (4g)



Выход 86%. Т.пл. 171-172 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.10 (уш.с, 1Н, СООН), 11.80 (с, 1H, NH), 7.10 (д, *J* = 3.1, 1H, СНпир), 7.01 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.78 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.46 (с, 2H, Ar), 3.69 (с, 3H, OMe), 3.67 (с, 3H, OMe), 3.59 (с, 6H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 55.2, 55.9, 60.9, 108.2, 113.6, 118.3, 121.6, 126.6, 126.9, 128.9, 129.5, 130.6, 137.1, 152.4, 158.2, 165.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 383 [M]<sup>+</sup> (100), 365 (39), 350 (39), 339 (42), 324 (37), 44 (18), 15 (49). Найдено (%): С 66.04; H 5.57; N 3.32. С<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 65.79; H 5.52; N 3.65.

# 3-(4,7-Диметокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-фенил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота (4m)



Выход 82%. Т.пл. 182-183 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.02 (с, 1Н, СООН), 11.85 (с, 1Н, NH), 7.22 (д, *J* = 3.1, 1Н, СНпир), 7.19 (т, *J* = 7.4, 2H, Ar), 7.13 (д, *J* = 7.0, 2H, Ar), 7.09 (т, *J* = 7.2,

1H, Ar), 6.29 (c, 1H, Ar), 6.01 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 3.65 (c, 3H, OMe), 3.41 (c, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 56.5, 58.9, 101.4, 110.5, 120.6, 121.0, 122.1, 123.6, 125.2, 125.5, 126.9, 128.2, 135.3, 135.4, 136.2, 138.2, 138.3, 161.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 367 [M]<sup>+</sup> (68), 323 (100), 308 (16), 139 (16), 44 (36). Найдено (%): С 65.21; H 4.59; N 4.03. C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 65.39; H 4.66; N 3.81.

#### 3-(3,4,5-Триметоксифенил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота (40)



Выход 86%. Т.пл. 185-186 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.5 (уш.с, 1Н, СООН), 11.88 (с, 1H, NH), 7.18-7.21 (м, 3H, Ar, СНпир), 7.08-7.14 (м, 3H, Ar), 6.46 (с, 2H, Ar), 3.67 (с, 3H, OMe), 3.57 (с, 6H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (150.90 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 55.7, 60.1, 108.5, 119.8, 121.0, 125.0, 125.6, 127.9, 128.0, 130.3, 135.0, 136.2, 151.9, 161.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 353 [M]<sup>+</sup> (9), 309 (16), 180 (31), 152 (53), 139 (40), 89 (46), 44 (60), 29 (32), 15 (100). Найдено (%): С 68.13; H 5.49; N 3.78. С<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 67.98; H 5.42; N 3.96.

3-(2-Метоксифенил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота (4р)



Выход 93%. Т.пл. 199-200 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.91 (с, 1Н, СООН), 11.81 (с, 1Н, NH), 7.25 (т, *J* = 7.4, 1H, Ar), 7.21 (д, *J* = 3.1, 1H, СНпир), 7.12 (т, *J* = 7.8, 2H, Ar), 7.05 (м, 3H, Ar), 7.00 (д, *J* = 7.0, 1H, Ar), 6.95 (д, *J* = 8.2, 1H, Ar), 6.85 (т, *J* = 7.4, 1H, Ar), 3.50 (3H, c, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 55.1, 111.2, 119.9, 120.6, 120.8, 124.2, 124.9, 125.1, 125.4, 126.8, 127.9, 128.3, 131.9, 135.5, 157.4, 161.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 293 [M]<sup>+</sup> (100), 275 (53), 246 (29), 232 (12), 216 (12), 204 (17), 176 (13), 45 (11), 39 (10), 15 (28). Найдено (%): С 73.58; Н 5.01; N 4.81. С<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 73.71; Н 5.15; N 4.78.

3-(2-Гидроксифенил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота (19)



Выход 75%. Т.пл. 194-196 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.89 (с, 1Н, СООН), 11.79 (с, 1Н, NH), 8.89 (с, 1Н, OH), 7.23 (д, *J* = 3.0, 1Н, СНпир), 7.02-7.13 (м, 6Н, Ar), 6.91 (д, *J* = 7.3, 1Н, Ar), 6.78 (д, *J* = 8.1, 1H, Ar), 6.69 (т, *J* = 7.4, 1H, Ar). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 279 [M]<sup>+</sup> (100), 261 (28), 235 (100), 204 (24), 176 (14). Найдено (%): С 73.35; Н 4.78; N 4.73. С<sub>17</sub>Н<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 73.11; Н 4.69; N 5.02.

#### Общая методика синтеза 3,4-диарил-1Н-пирролов 5.

Пиррол-2-карбоновую кислоту **4** (0.2 ммоль) грели при 205-210 °С в течение 30 с. Добавили 3 мл 5% водной щелочи, нагрели до кипения, охладили, фильтровали. Осадок промыли водой до нейтрального рН, сушили. Получили белые кристаллы.

#### 3-(4-Хлорфенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол (5а)



Выход 46%. Масло. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.09 (с, 1Н, NН), 7.28 (д, *J* = 8.5, 2Н, Ar), 7.18 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 7.08 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 6.98 (т, *J* = 2.4, 1H, СНпир), 6.87 (т, *J* = 2.4, 1H, СНпир), 6.84 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 3.73 (с, 3H, OMe). Найдено (%): С 71.77; Н 4.83; N 5.01. С<sub>17</sub>Н<sub>14</sub>СІNO. Вычислено (%): С 71.96; Н 4.97; N 4.94.

#### 3-(4-Нитрофенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол (5b)



Выход 67%. Т.пл. 189-190 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.39 (с, 1 H, NH), 8.09 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 7.43 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 7.23 (с, 1H, СНпир), 7.12 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.92 (с, 1H, СНпир), 6.88 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 3.75 (с, 3H, OMe). Найдено (%): С 69.47; Н 4.97; N 9.25. С<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 69.38; Н 4.79; N 9.52.

## 3,4-Бис(4-метоксифенил)-1Н-пиррол (5с)



Выход 68%. Т.пл. 117-118 °С (лит. Т.пл. [184] 115-117 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8.21 (с, 1H, NH), 7.19 (д, *J* = 8.5, 4H, Ar), 6.84 (с, 2H, CHпир), 6.81 (д, *J* = 8.5, 4H, Ar), 3.79 (с, 6H, OMe).

3-(3,5-Диметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол (5d)



Выход 46%. Т.пл. 127-128 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.09 (с, 1 H, NH), 7.12 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.98 (с, 1H, СНпир), 6.84 (м, 3H, СНпир, Ar), 6.33 (д, *J* = 2.2, 2H, Ar), 6.26 (с, 1H, Ar), 3.73 (с, 3H, OMe), 3.61 (с, 6H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 54.8, 55.0, 97.2, 105.8, 113.6, 117.4, 117.8, 121.6, 121.7, 128.7, 129.4, 138.3, 157.3, 160.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 309 [M]<sup>+</sup> (100), 208 (9), 152 (10), 96 (10), 15 (51). Найдено (%): С 73.92; Н 6.07; N 4.76. С<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 73.77; Н 6.19; N 4.53.

3-(4,7-Диметокси-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол (5е)



Выход 60%. Т.пл. 147-148 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.89 (с, 1Н, NН), 7.07 (д, *J* = 8.2, 2H, Ar), 6.88 (с, 1H, CНпир), 6.80 (д, *J* = 8.2, 2H, Ar), 6.77 (с, 1H, CНпир), 6.28 (с, 1H, Ar), 5.98 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 3.69 (с, 3H, OMe), 3.61 (с, 3H, OMe), 3.39 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (150.90 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 56.1, 57.4, 60.2, 102.5, 111.1, 114.7, 116.9, 118.4, 119.5, 123.7, 124.1, 129.2, 130.5, 135.7, 136.9, 139.5, 140.1, 158.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 353 [M]<sup>+</sup> (100), 338 (10), 308 (3), 280 (3), 250 (3). Найдено (%): С 68.12; Н 5.48; N 3.77. С<sub>20</sub>Н<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 67.98; Н 5.42; N 3.96.

3-(3,4,5-Триметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол (5g)



Выход 73%. Т.пл. 142-143 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.03 (с, 1Н, NН), 7.14 (д, *J* = 8.4, 2H, Ar), 6.98 (с, 1H, СНпир), 6.86 (д, *J* = 8.4, 2H, Ar), 6.84 (с, 1H, СНпир), 6.45 (с, 2H, Ar), 3.72 (с, 3H, OMe), 3.62 (с, 3H, OMe), 3.58 (с, 6H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (150.90 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 56.2, 56.7, 61.2,

106.3, 114.7, 118.4, 118.6, 122.7, 122.9, 129.9, 130.6, 133.1, 136.5, 153.6, 158.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 339 [M]<sup>+</sup> (100), 324 (72), 249 (6). Найдено (%): С 70.49; Н 6.36; N 4.24. С<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 70.78; Н 6.24; N 4.13.

3-(4,7-Диметокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-фенил-1H-пиррол (5m)



Выход 60%. Т.пл. 136-137 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 10.96 (с, 1Н, NН), 7.21 (т, *J* = 7.5, 2H, Ar), 7.16 (д, *J* = 7.5, 2H, Ar), 7.08 (т, *J* = 7.1, 1H, Ar), 6.96 (с, 1H, СНпир), 6.79 (с, 1H, СНпир), 6.29 (с, 1H, Ar), 5.97 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 3.61 (с, 3H, OMe), 3.36 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (150.90 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 57.4, 60.1, 102.5, 111.1, 117.5, 118.6, 119.8, 123.9, 124.0, 126.0, 128.1, 1292, 135.8, 136.8, 138.1, 139.5, 140.0. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 323 [M]<sup>+</sup> (100), 308 (16), 250 (4), 139 (5). Найдено (%):С 70.71; Н 5.39; N 4.19. С<sub>19</sub>Н<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 70.58; Н 5.30; N 4.33.

3-(3,4,5-Триметоксифенил)-4-фенил-1Н-пиррол (50)



Выход 69%. Т.пл. 128-130 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (600.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8.30 (с, 1Н, NН), 7.32-7.27 (м, 4Н, Ar), 7.19 (т, *J* = 7.1, 1Н, Ar), 6.94 (т, *J* = 2.4, 1Н, СНпир), 6.92 (т, *J* = 2.4, 1Н, СНпир), 6.48 (с, 2Н, Ar), 3.84 (с, 3Н, ОМе), 3.67 (6Н, с, ОМе). <sup>13</sup>С ЯМР (150.90 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 56.6, 61.2, 106.4, 118.8, 118.9, 123.0, 123.1, 126.5, 129.2, 129.5, 132.9, 136.5, 137.6, 153.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 309 [M]<sup>+</sup> (100), 294 (94), 234 (24), 219 (19), 191 (17), 180 (31), 152 (26), 139 (22), 102 (16), 96 (29), 90 (24), 77 (30). Найдено (%): С 73.44; Н 6.31; N 4.83. С<sub>19</sub>Н<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 73.77; Н 6.19; N 4.53.

Синтез 3-(4-метоксифенил)-4-фенил-1Н-пиррола 5t.



Суспензию этил 3-(4-метоксифенил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксилата **3t** (200 мг, 0.32 ммоль) и NaOH (128 мг, 3.2 ммоль) в этаноле (3 мл) кипятили 4 часа до исчезновения исходного пиррола

(контроль по ТСХ ЭА:ПЭ=1:3). Реакционную массу разбавили водой до 15 мл, фильтровали, промыли водой (1×5 мл), сушили. Получили белые кристаллы.

Выход 79%. Т.пл. 107-109 °С (лит. Т.пл. [208] 100-102 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8.25 (с, 1H, NH), 7.27 (м, 4H, Ar), 7.19 (м, 3H, Ar), 6.91 (с, 1H, СНпир), 6.86 (с, 1H, СНпир), 6.82 (д, *J* = 7.9, 2H, Ar), 3.80 (с, 3H, OMe). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 249 [M]<sup>+</sup> (100), 234 (16), 178 (12), 15 (15).

#### Общая методика синтеза 3,4-диарил-1Н-пиррол-2-карбоксамидов 6.

К раствору пиррол-2-карбоновой кислоты 4 (0.5 ммоль) в сухом ацетонитриле добавили CDI (98 мг, 0.6 ммоль) и перемешивали 4 ч при комнатной температуре. К суспензии добавили необходимое количество амина и кипятили 3 ч (при получении амидов из BuNH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH или NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH прибавили 0.3 мл амина, при получении незамещенных амидов - 0.3 мл 25%ного водного NH<sub>3</sub>, при получении метил и этиламидов - заранее приготовленный водный раствор соответствующего гидрохлорида амина (12 ммоль) и NaOH (10 ммоль) в воде (3 мл)). Реакционную массу упарили, добавили воду, фильтровали закристаллизовавшийся осадок, промыли водой ( $2 \times 5$  мл), сушили. Получили кристаллы бежевого цвета.

#### 3-(3,5-Диметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид (6da)



Выход 86%. Т.пл. 187-188 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.67 (с, 1Н, NН), 7.08 (с, 1Н, СНпир), 7.06 (уш.с, 1Н, СОNН), 7.03 (д, *J* = 7.9, 2Н, Ar), 6.75 (д, *J* = 7.9, 2H, Ar), 6.51 (с, 1Н, Ar), 6.39 (с, 2Н, Ar), 5.51 (уш.с., 1Н, СОNН), 3.70 (с, 6Н, ОМе), 3.68 (с, 3Н, ОМе). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 54.9, 55.2, 99.2, 108.6, 113.6, 118.8, 123.3, 123.5, 123.9, 127.5, 128.3, 137.6, 157.3, 160.6, 162.0. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 352 [М]<sup>+</sup> (99), 335 (100), 264 (6), 195 (7). Найдено (%): С 68.48; Н 5.61; N 7.74. С<sub>20</sub>Н<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 68.17; Н 5.72; N 7.95.

#### 3-(3,5-Диметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-N-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (6db)



Выход 83%. Т.пл. 164-165 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.62 (с, 1H, NH), 7.03 (с, 1H, CHпир), 7.00 (д, *J* = 7.3, 2H, Ar), 6.75 (д, *J* = 7.3, 2H, Ar), 6.47 (с, 1H, Ar), 6.36 (с, 2H, Ar), 6.25

(уш.с., 1H, CONH), 3.68 (с, 9H, OMe), 2.61 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 25.8, 54.9, 55.2, 99.2, 1

08.6, 113.6, 118.4, 122.7, 123.6, 127.5, 128.6, 137.2, 157.3, 160.4, 161.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* 366 [M]<sup>+</sup> (100), 335 (87), 27 (12), 18 (17). Найдено (%): С 69.05; Н 6.24; N 7.56. С<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 68.84; Н 6.05; N 7.65.

3-(3,5-Диметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-N-этил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (6dc)



Выход 66%. Т.пл. 121-122 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.59 (с, 1Н, NН), 7.03 (м, 3Н, СНпир, Ar), 6.75 (д, *J* = 8.2, 2H, Ar), 6.48 (с, 1H, Ar), 6.38 (с, 2H, Ar), 6.08 (с, 1H, CONH), 3.68 (с, 9H, OMe), 3.10 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.88 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 14.5, 33.4, 54.9, 55.2, 99.3, 108.7, 113.6, 118.4, 122.8, 123.6, 123.7, 127.5, 128.5, 137.3, 157.4, 160.4, 160.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 380 [M]<sup>+</sup> (94), 335 (100), 206 (16), 190 (25), 178 (18), 164 (18), 152 (20), 135 (17), 44 (57), 29 (66), 15 (71). Найдено (%): С 69.59; Н 6.48; N 7.07. С<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 69.46; Н 6.36; N 7.36.

3-(3,5-Диметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-N-бутил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (6dd)



Выход 90%. Т.пл. 108-109 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.61 (с, 1Н, NН), 7.04 (м, 3Н, СНпир, Ar), 6.75 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 6.51 (с, 1H, Ar), 6.40 (с, 2H, Ar), 5.93 (с, 1H, CONH), 3.70 (с, 6H, OMe), 3.68 (с, 3H, OMe), 3.09 (к, *J* = 6.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.21 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.06 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.78 (т, *J* = 7.3, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.5, 19.3, 30.9, 37.9, 54.9, 55.2, 99.3, 108.6, 113.6, 118.4, 122.7, 123.6, 123.7, 127.5, 128.3, 137.5, 157.3, 160.5, 160.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 408 [M]<sup>+</sup> (100), 335 (99), 264 (16), 249 (14), 234 (14), 220 (14), 206 (15), 190 (22), 178 (18), 165 (16), 152 (18), 135 (21), 72 (24), 57 (21), 41 (50), 29 (61), 15 (45). Найдено (%): С 70.32; Н 6.82; N 7.13. С<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 70.57; Н 6.91; N 6.86.

3-(3,5-Диметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-N-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиррол-2-

карбоксамид (6de)



Выход 73%. Т.пл. 83-84 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.66 (с, 1Н, NН), 7.06 (д, *J* = 3.6, 1Н, СНпир), 7.01 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.75 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.47 (с, 1H, Ar), 6.38 (д, *J* = 1.9, 2H, Ar), 6.31 (т, *J* = 5.6, 1H, CONH), 4.59 (м, 1H, OH), 3.68 (с, 9H, OMe), 3.30 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.16 (к, *J* = 5.7, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 41.4, 54.9, 55.2, 59.7, 99.6, 108.4, 113.6, 118.6, 122.9, 123.4, 123.9, 127.5, 128.5, 137.2, 157.3, 160.5, 160.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 396 [M]<sup>+</sup> (100), 335 (9), 62 (7), 44 (15), 30 (34). Найдено (%): С 66.92; Н 6.28; N 6.88. C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 66.65; Н 6.10; N 7.07.

# 3-(3,5-Диметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-N-(3-гидроксипропил)-1H-пиррол-2карбоксамид (6df)



Выход 61%. Т.пл. 77-78 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.65 (с, 1Н, NН), 7.06 (с, 1Н, СНпир), 7.02 (д, *J* = 7.9, 2H, Ar), 6.75 (д, *J* = 7.9, 2H, Ar), 6.49 (с, 1H, Ar), 6.38 (с, 2H, Ar), 6.11 (м, 1H, CONH), 4.40 (м, 1H, OH), 3.69 (с, 9H, OMe), 3.27 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.15 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.40 (м, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 32.3, 35.8, 54.9, 55.2, 58.2, 99.4, 108.6, 113.6, 118.4, 122.8, 123.6, 123.7, 127.5, 128.4, 137.3, 157.3, 160.5, 160.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 410 [M]<sup>+</sup> (86), 335 (100), 76 (11), 58 (14), 41 (18), 31 (67). Найдено (%): С 67.01; Н 6.41; N 7.00. С<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 67.30; Н 6.38; N 6.82.

# 3-(4,7-Диметокси-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-



Выход 85%. Т.пл. 157-158 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.61 (с, 1Н, NН), 7.10 (д, J = 3.1, 1Н, СНпир), 7.08 (уш.с, 1Н, СОNН), 7.05 (д, J = 8.7, 2H, Ar), 6.77 (д, J = 8.7, 2H, Ar), 6.42 (с, 1H, Ar), 6.07 (уш.с, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.48 (уш.с, 1H, CONH), 3.71 (с, 3H, OMe), 3.68 (с, 3H, OMe), 3.45 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 54.8, 56.5, 59.1, 101.7, 110.2, 113.6, 118.4, 119.0, 121.1, 123.8, 124.5, 127.7, 127.8, 136.1, 136.2, 138.9, 139.0, 157.2, 161.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 396 [M]<sup>+</sup> (100), 379 (99), 365 (64), 182 (15), 174 (15), 164 (25), 152 (31), 139 (18), 125 (17), 111 (13), 88 (19), 77 (13), 28 (12), 15 (15). Найдено (%): С 63.81; Н 5.00; N 7.32. С<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 63.63; Н 5.09; N 7.07.

# 3-(4,7-Диметокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)-N-метил-1H-пиррол-2карбоксамид (беb)



Выход 84%. Т.пл. 210-211 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.57 (с, 1Н, NН), 7.06 (д, *J* = 3.1, 1Н, СНпир), 7.01 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 6.76 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 6.37 (с, 1H, Ar), 6.12 (м, 1H, CONH), 6.06 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 3.69 (с, 3H, OMe), 3.68 (с, 3H, OMe), 3.41 (с, 3H, OMe), 2.64 (д, *J* = 4.7, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 25.9, 54.9, 56.5, 59.1, 101.7, 110.3, 113.6, 118.1, 118.4, 120.9, 124.1, 124.5, 127.9, 136.1, 136.2, 138.9, 139.1, 157.3, 161.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 410 [M]<sup>+</sup> (73), 379 (100), 28 (15), 18 (33). Найдено (%): С 64.50; Н 5.55; N 6.53. С<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 64.38; Н 5.40; N 6.83.

# 3-(4,7-Диметокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)-N-этил-1H-пиррол-2карбоксамид (бес)



Выход 81%. Т.пл. 143-144 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 11.60 (с, 1H, NH), 7.08 (д, J = 3.0, 1H, CHпир), 7.04 (д, J = 8.7, 2H, Ar), 6.77 (д, J = 8.7, 2H, Ar), 6.41 (с, 1H, Ar), 6.06 (уш.с, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.00 (т, J = 5.6, 1H, CONH), 3.71 (с, 3H, OMe), 3.68 (с, 3H, OMe), 3.42 (с, 3H, OMe), 3.11 (уш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.91 (т, J = 7.2, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 14.8, 33.4, 54.9, 56.6, 59.2, 101.8, 110.3, 113.7, 118.2, 118.5, 121.1, 124.1, 124.4, 127.8, 127.9, 136.1, 136.2, 139.0, 139.1,

157.3, 160.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 424 [M]<sup>+</sup> (99), 393 (98), 379 (100), 44 (62), 29 (96), 15 (64). Найдено (%): С 65.23; Н 5.68; N 6.47. С<sub>23</sub>Н<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 65.08; Н 5.70; N 6.60.

# 3-(4,7-Диметокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)-N-бутил-1H-пиррол-2карбоксамид (беd)



Выход 82%. Т.пл. 115-116 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.62 (с, 1Н, NН), 7.09 (д, *J* = 3.1, 1Н, СНпир), 7.06 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 6.77 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 6.45 (с, 1H, Ar), 6.05 (уш.с, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5.88 (т, *J* = 5.6, 1H, CONH), 3.72 (с, 3H, OMe), 3.68 (с, 3H, OMe), 3.43 (с, 3H, OMe), 3.11 (уш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.25 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.08 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.80 (т, *J* = 7.3, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.5, 19.3, 31.1, 37.9, 54.9, 56.6, 59.2, 101.9, 110.3, 113.7, 118.2, 118.3, 121.2, 124.2, 124.4, 127.8, 127.9, 136.2, 136.3, 139.1, 139.2, 157.3, 160.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 452 [M]<sup>+</sup> (98), 421 (83), 379 (78), 365 (26), 220 (21), 208 (26), 194 (20), 177 (25), 164 (32), 152 (35), 139 (20), 89 (21), 72 (21), 57 (65), 41 (99), 30 (100), 15 (75). Найдено (%): С 66.69; Н 6.42; N 5.98. C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 66.36; Н 6.24; N 6.19.

3-(4,7-Диметокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)-N-(2-гидроксиэтил)-1Hпиррол-2-карбоксамид (бее)



Выход 74%. Т.пл. 150-151 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.61 (с, 1Н, NН), 7.08 (д, *J* = 3.0, 1Н, СНпир), 7.04 (д, *J* = 8.1, 2H, Ar), 6.77 (д, *J* = 8.1, 2H, Ar), 6.42 (с, 1H, Ar), 6.19 (с, 1H, CONH), 6.02 (уш.с, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4.57 (с, 1H, OH), 3.71 (с, 3H, OMe), 3.68 (с, 3H, OMe), 3.42 (с, 3H, OMe), 3.18 (м, 4H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 41.2, 54.9, 56.5, 59.1, 59.8, 101.7, 110.2, 113.7, 118.3, 118.6, 120.9, 123.9, 124.5, 127.8, 127.9, 136.3, 139.2, 157.3, 160.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 440 [M]<sup>+</sup> (70), 409 (95), 391 (15), 379 (75), 365 (23), 208 (9), 180 (11), 164 (14), 152 (16), 139 (10), 89 (11), 70 (13), 62 (14), 45 (40), 30 (100). Найдено (%): С 62.64; Н 5.36; N 6.69. С<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено (%): С 62.72; Н 5.49; N 6.36.

3-(4,7-Диметокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)-N-(3-гидроксипропил)-1H-пиррол-2-карбоксамид (беf)



Выход 82%. Т.пл. 129-130 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.62 (с, 1Н, NН), 7.08 (с, 1Н, СНпир), 7.04 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.78 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.42 (с, 1H, Ar), 6.04 (м, 3H, OCH<sub>2</sub>O, CONH), 4.40 (т, *J* = 4.8, 1H, OH), 3.71 (с, 3H, OMe), 3.68 (с, 3H, OMe), 3.42 (с, 3H, OMe), 3.29 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.17 (уш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.42 (м, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 32.4, 35.8, 54.9, 56.6, 58.3, 59.2, 101.8, 110.3, 113.7, 118.2, 118.4, 121.0, 124.0, 124.5, 127.8, 127.9, 136.3, 139.1, 157.3, 160.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 454 [M]<sup>+</sup> (15), 423 (25), 379 (20), 76 (10), 56 (17), 44 (41), 31 (92), 15 (100). Найдено (%): С 63.03; Н 5.89; N 5.95. С<sub>24</sub>Н<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено (%): С 63.43; Н 5.77; N 6.16.

#### 3-(3,4,5-Триметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид (6ga)



Выход 84%. Т.пл. 181-183 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.64 (с, 1Н, NН), 7.09 (д, 1Н, СНпир), 7.07 (уш.с, 1Н, СОNН), 7.03 (д, *J* = 8.5, 2Н, Ar), 6.75 (д, *J* = 8.5, 2Н, Ar), 6.54 (с, 2Н, Ar), 5.56 (уш.с, 1Н, СОNН), 3.70 (с, 3Н, ОМе), 3.68 (с, 3Н, ОМе), 3.66 (с, 6Н, ОМе). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 54.9, 56.0, 60.2, 108.1, 113.6, 118.7, 123.3, 123.8, 124.1, 127.6, 128.5, 130.8, 136.9, 152.9, 157.4, 162.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 382 [M]<sup>+</sup> (92), 365 (100), 350 (48), 236 (17), 193 (15), 175 (22), 167 (25), 151 (18), 139 (26), 131 (16), 118 (16), 110 (14), 101 (12), 88 (18). Найдено (%): С 66.28; Н 5.69; N 7.54. С<sub>21</sub>Н<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 65.96; Н 5.80; N 7.33.

#### 3-(3,4,5-Триметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-N-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (6gb)



Выход 80%. Т.пл. 198-199 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.57 (с, 1H, NH), 7.03 (м, 1H, СНпир), 7.00 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 6.76 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 6.49 (с, 2H, Ar), 6.33 (м, 1H, CONH), 3.70

(с, 3H, OMe), 3.68 (с, 3H, OMe), 3.63 (с, 6H, OMe), 2.64 (д, *J* = 5.3, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 25.9, 54.9, 55.9, 60.2, 108.0, 113.5, 118.4, 122.9, 123.6, 123.9, 127.6, 128.7, 130.4, 136.6, 152.8, 157.3, 161.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 396 [M]<sup>+</sup> (100), 365 (53), 350 (25). Найдено (%): С 66.36; Н 6.05; N 7.29. С<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 66.65; Н 6.10; N 7.07.

#### 3-(3,4,5-Триметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-N-этил-1H-пиррол-2-карбоксамид (6gc)



Выход 79%. Т.пл. 158-159 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.64 (с, 1Н, NН), 7.05 (м, 3Н, СНпир, Ar), 6.77 (д, *J* = 8.4, 2H, Ar), 6.53 (с, 2H, Ar), 6.08 (т, *J* = 5.4, 1H, CONH), 3.69 (с, 3H, OMe), 3.68 (с, 3H, OMe), 3.65 (с, 6H, OMe), 3.12 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.88 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 14.6, 33.4, 54.9, 55.9, 60.2, 108.6, 113.5, 118.3, 123.0, 123.7, 123.8, 127.6, 128.6, 130.6, 136.7, 152.8, 157.3, 160.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 410 [M]<sup>+</sup> (27), 365 (24), 350 (12), 139 (10), 89 (10), 44 (75), 29 (83), 15 (100). Найдено (%): С 67.62; Н 6.53; N 6.58. С<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 67.30; Н 6.38; N 6.82.

#### 3-(3,4,5-Триметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-N-бутил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (6gd)



Выход 93%. Т.пл. 167-168 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9.54 (с, 1Н, NH), 7.05 (м, 3Н, СНпир, Ar), 6.74 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 6.54 (с, 2H, Ar), 5.69 (м, 1H, CONH), 3.90 (с, 3H, OMe), 3.76 (с, 9H, OMe), 3.24 (к, *J* = 6.2, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.30 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.14 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.83 (т, *J* = 7.3, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 13.5, 19.8, 31.4, 38.7, 55.2, 56.2, 61.0, 107.8, 113.7, 117.9, 123.2, 123.4, 125.4, 127.2, 128.7, 130.5, 153.6, 157.9, 161.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* 438 [M]<sup>+</sup> (100), 365 (56), 350 (26), 236 (9), 167 (9), 139 (12), 41 (13), 29 (13). Найдено (%): С 68.60; Н 7.03; N 6.11. С<sub>25</sub>Н<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 68.47; Н 6.90; N 6.39.

3-(3,4,5-Триметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-N-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиррол-2-

#### карбоксамид (6ge)



Выход 80%. Т.пл. 153-154 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.64 (с, 1H, NH), 7.07 (д, J = 2.90, 1H, CНпир), 7.03 (д, J = 8.8, 2H, Ar), 6.76 (д, J = 8.8, 2H, Ar), 6.52 (с, 2H, Ar), 6.30 (м, 1H, CONH), 4.59 (т, J = 5.2, 1H, OH), 3.69 (с, 3H, OMe), 3.68 (с, 3H, OMe), 3.65 (с, 6H, OMe), 3.31 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.18 (м, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 41.4, 54.9, 55.9, 59.7, 60.2, 107.9, 113.6, 118.5, 123.2, 123.3, 123.9, 127.5, 128.5, 130.4, 136.8, 153.0, 157.3, 160.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 426 [M]<sup>+</sup> (99), 365 (100), 350 (66), 335 (32), 264 (21), 236 (32), 220 (21), 208 (22), 190 (26), 178 (30), 165 (32), 152 (27), 139 (29), 62 (31), 44 (53), 30 (96). Найдено (%): C 64.61; H 6.21; N 6.85. C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено (%): C 64.78; H 6.15; N 6.57.

# 3-(3,4,5-Триметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-N-(3-гидроксипропил)-1H-пиррол-2-

#### карбоксамид (6gf)



Выход 82%. Т.пл. 138-139 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.65 (с, 1Н, NН), 7.05 (м, 3Н, СНпир, Ar), 6.76 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 6.53 (с, 2H, Ar), 6.08 (м, 1H, CONH), 4.39 (т, *J* = 5.1, 1H, OH), 3.70 (с, 3H, OMe), 3.68 (с, 3H, OMe), 3.66 (с, 6H, OMe), 3.25 (к, *J* = 5.6, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.16 (к, *J* = 5.9, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.40 (м, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 32.3, 35.7, 54.9, 55.9, 58.2, 60.2, 108.0, 113.6, 118.3, 123.0, 123.6, 123.8, 127.6, 128.5, 130.6, 136.9, 152.9, 157.3, 160.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 440 [M]<sup>+</sup> (100), 365 (59), 350 (28), 236 (7), 31 (10). Найдено (%): С 65.13; Н 6.25; N 6.47. С<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 65.44; Н 6.41; N 6.36.

3-(4,7-Диметокси-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (6та)


Выход 79%. Т.пл. 205-206 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.71 (с, 1Н, NН), 7.19 (м, 3Н, СНпир, Ar), 7.16 (уш.с, 1Н, CONH), 7.13 (д, *J* = 7.3, 2Н, Ar), 6.77 (т, *J* = 7.3, 1Н, Ar), 6.44 (с, 1Н, Ar), 6.07 (уш.с, 2Н, ОСН<sub>2</sub>О), 5.52 (уш.с, 1Н, CONH), 3.71 (с, 3Н, ОМе), 3.43 (с, 3Н, ОМе). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 56.6, 59.2, 101.9, 110.2, 119.2, 119.3, 121.0, 124.1, 124.8, 125.4, 126.7, 128.2, 135.5, 136.1, 136.3, 139.1, 139.2, 162.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 366 [M]<sup>+</sup> (81), 349 (48), 335 (100), 205 (13), 190 (21), 177 (31), 163 (50), 152 (45), 139 (50), 127 (16), 115 (19), 102 (36), 89 (36), 77 (33), 69 (19), 44 (34), 28 (16), 15 (17). Найдено (%): С 65.35; Н 5.09; N 7.47. С<sub>20</sub>Н<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 65.57; Н 4.95; N 7.65.

# 3-(4,7-Диметокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-фенил-N-метил-1H-пиррол-2-карбоксамид (6mb)



Выход 75%. Т.пл. 193-195 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.65 (с, 1Н, NН), 7.18 (т, *J* = 7.7, 2H, Ar), 7.14 (д, *J* = 3.0, 1H, СНпир), 7.09 (м, 3H, Ar), 6.38 (с, 1H, Ar), 6.17 (м, 1H, CONH), 6.05 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 3.68 (с, 3H, OMe), 3.39 (с, 3H, OMe), 2.65 (д, *J* = 4.6, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 25.9, 56.6, 59.1, 101.8, 110.4, 118.6, 118.7, 120.8, 124.3, 124.7, 125.4, 126.8, 128.2, 135.6, 136.1, 136.2, 138.9, 139.0, 161.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 380 [M]<sup>+</sup> (87), 349 (100), 334 (4), 28 (3), 18 (7). Найдено (%): С 66.02; Н 5.17; N 7.65. С<sub>21</sub>Н<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 66.31; Н 5.30; N 7.36.

# 3-(4,7-Диметокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-фенил-N-этил-1H-пиррол-2-карбоксамид (6mc)



Выход 92%. Т.пл. 130-131 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.67 (с, 1Н, NН), 7.19 (т, *J* = 7.6, 2H, Ar), 7.16 (д, *J* = 2.9, 1H, CНпир), 7.12 (д, *J* = 7.6, 2H, Ar), 7.08 (т, *J* = 7.1, 1H, Ar), 6.43 (с, 1H, Ar), 6.06 (с, 3H, CONH, OCH<sub>2</sub>O), 3.70 (с, 3H, OMe), 3.39 (с, 3H, OMe), 3.13 (уш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.91 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 14.7, 33.4, 56.6, 59.1, 101.8, 110.5, 118.7, 120.9, 124.4, 124.7, 125.4, 126.8, 128.2, 135.6, 136.2, 136.3, 139.0, 139.1, 160.5. Масс-спектр (ЭУ,

70 эВ) *m/z* 394 [M]<sup>+</sup> (58), 363 (100), 349 (17), 334 (8), 190 (9), 177 (10), 165 (12), 152 (9), 139 (13), 29 (16). Найдено (%): 67.05; Н 5.59; N 7.28. С<sub>22</sub>Н<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 66.99; Н 5.62; N 7.10.

# 3-(4,7-Диметокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-фенил-N-бутил-1H-пиррол-2-карбоксамид (6md)



Выход 94%. Т.пл. 129-130 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9.64 (с, 1H, NH), 7.21 (м, 2H, Ar), 7.15 (м, 3H, Ar), 7.11 (д, *J* = 2.9, 1H, CHпир), 6.43 (с, 1H, Ar), 6.05 (с, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 6.03 (с, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 6.78 (м, 1H, CONH), 3.79 (с, 3H, OMe), 3.48 (с, 3H, OMe), 3.18-3.34 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.35 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.19(м, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.86 (т, *J* = 7.3, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 13.6, 19.9, 31.5, 38.8, 56.7, 59.7, 101.9, 110.2, 118.4, 118.6, 120.3, 124.3, 125.8, 126.3, 127.3, 128.2, 135.3, 136.8, 136.9, 139.4, 139.6, 161.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 423 [M+H]<sup>+</sup> (55), 391 (100), 349 (27), 335 (36), 190 (26), 177 (28), 165 (35), 151 (29), 139 (41), 57 (22), 41 (33), 30 (34). Найдено (%): С 68.54; H 6.02; N 6.81. C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 68.23; H 6.20; N 6.63.

# 3-(4,7-Диметокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-фенил-N-(2-гидроксиэтил)-1H-пиррол-2карбоксамид (6me)



Выход 84%. Т.пл. 135-137 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.69 (с, 1Н, NН), 7.07-7.20 (м, 6H, Ar, СНпир), 6.44 (с, 1Н, Ar), 6.23 (с, 1Н, CONH), 6.04 (уш.с, 2Н, ОСН<sub>2</sub>О), 4.58 (с, 1Н, ОН), 3.71 (с, 3H, OMe), 3.39 (с, 3H, OMe), 3.19 (м, 4H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 41.3, 56.5, 59.1, 59.8, 101.7, 110.2, 118.8, 120.6, 124.2, 124.8, 125.4, 126.7, 128.2, 135.5, 136.2, 136.4, 139.1, 139.2, 160.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 410 [M]<sup>+</sup> (39), 379 (95), 361 (22), 349 (22), 335 (30), 190 (34), 177 (40), 165 (56), 151 (52), 139 (73), 131 (25), 123 (24), 115 (23), 102 (33), 89 (36), 77 (24), 69 (34), 45 (28), 30 (100), 15 (35). Найдено (%): С 64.12; Н 5.53; N 6.70. С<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 64.38; Н 5.40; N 6.83.

3-(4,7-Диметокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-фенил-N-(3-гидроксипропил)-1H-пиррол-2карбоксамид (6mf)



Выход 84%. Т.пл. 98-100 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.69 (с, 1Н, NН), 7.07-7.20 (м, 6Н, Ar, СНпир), 6.43 (с, 1Н, Ar), 6.23 (уш.с, 3Н, СОNН, ОСН<sub>2</sub>О), 4.39 (с, 1Н, ОН), 3.71 (с, 3Н, ОМе), 3.40 (с, 3H, OMe), 3.20 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.43 (м, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 32.4, 35.8, 56.6, 58.3, 59.1, 101.8, 110.4, 118.6, 118.8, 120.8, 124.3, 124.7, 125.4, 126.7, 128.2, 135.5, 136.2, 136.3, 139.1, 160.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 424 [M]<sup>+</sup> (39), 393 (96), 349 (26), 335 (18), 178 (19), 165 (29), 151 (31), 139 (55), 127 (16), 115 (22), 102 (35), 89 (33), 77 (36), 56 (36), 41 (53), 31 (100), 15 (41). Найдено (%): С 65.38; Н 5.85; N 6.33. С<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 65.08; Н 5.70; N 6.60.

3-(3,4,5-Триметоксифенил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (боа)



Выход 91%. Т.пл. 201-203 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.73 (с, 1Н, NН), 7.07-7.20 (м, 7Н, Ar, СНпир, СОNН), 6.55 (с, 2Н, Ar), 5.62 (уш.с, 1Н, СОNН), 3.70 (с, 3Н, ОМе), 3.65 (с, 6Н, ОМе). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 55.9, 60.2, 107.9, 119.3, 123.5, 123.9, 124.4, 125.5, 127.4, 128.1, 130.6, 135.1, 136.8, 152.9, 162.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 352 [M]<sup>+</sup> (31), 335 (28), 320 (24), 151 (13), 111 (14), 102 (42), 95 (35), 89 (69), 76 (61), 69 (27), 63 (35), 51 (27), 44 (100). Найдено (%): С 67.89; Н 5.83; N 8.21. С<sub>20</sub>Н<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 68.17; Н 5.72; N 7.95.

# 3-(3,4,5-Триметоксифенил)-4-фенил-N-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (6оb)



Выход 88%. Т.пл. 186-187 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.69 (с, 1H, NH), 7.19 (т, *J* = 7.6, 2H, Ar), 7.12 (д, *J* = 2.8, СНпир), 7.09 (м, 3H, Ar), 6.49 (с, 2H, Ar), 5.41 (м, 1H, CONH), 3.70 (с, 3H, OMe), 3.61 (с, 6H, OMe), 2.65 (д, *J* = 4.7, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 25.9, 55.9, 60.2, 108.1, 118.9, 123.1, 123.8, 124.2, 125.5, 127.7, 128.0, 130.2, 135.3, 136.7, 152.8, 161.5. Масс-

спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 366 [M]<sup>+</sup> (100), 351 (17), 335 (42), 320 (42), 58 (21), 30 (37), 15 (51). Найдено (%): С 68.62; Н 5.91; N 7.87. С<sub>21</sub>Н<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 68.84; Н 6.05; N 7.65.

3-(3,4,5-Триметоксифенил)-4-фенил-N-этил-1H-пиррол-2-карбоксамид (бос)



Выход 88%. Т.пл. 145-147 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.78 (с, 1Н, NН), 7.05-7.21 (м, 6H, Ar, СНпир), 6.53 (с, 2H, Ar), 6.22 (уш.с, 1H, CONH), 3.69 (с, 3H, OMe), 3.64 (с, 6H, OMe), 3.12 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.89 (т, *J* = 6.9, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 14.6, 33.4, 55.5, 60.2, 108.1, 118.9, 123.2, 124.0, 125.5, 127.5, 128.1, 130.5, 135.2, 136.7, 152.8, 160.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 380 [M]<sup>+</sup> (100), 365 (20), 335 (55), 320 (42), 152 (13), 139 (14), 102 (14), 89 (12), 44 (39), 29 (61), 15 (31). Найдено (%): С 69.09; Н 6.51; N 7.20. С<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 69.46; Н 6.36; N 7.36.

3-(3,4,5-Триметоксифенил)-4-фенил-N-бутил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (6оd)



Выход 94%. Т.пл. 121-122 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.74 (с, 1Н, NН), 7.18 (м, 3Н, Ar, СНпир), 7.13 (д, J = 7.5, 2H, Ar), 7.09 (т, J = 7.3, 1H, Ar), 6.56 (с, 2H, Ar), 5.98 (т, J = 5.5, 1H, CONH), 3.70 (с, 3H, OMe), 3.66 (с, 6H, OMe), 3.11 (к, J = 6.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.22 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.06 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.77 (т, J = 7.3, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.5, 19.3, 30.9, 32.2, 55.9, 60.2, 107.9, 118.9, 123.1, 123.9, 124.0, 125.5, 127.3, 128.1, 130.6, 135.2, 136.9, 153.1, 160.6. Массспектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 408 [M]<sup>+</sup> (100), 335 (40), 320 (36), 206 (17), 190 (20), 178 (30), 165 (17), 152 (33), 139 (19), 115 (14), 102 (21), 89 (17), 72 (21), 57 (29), 41 (59), 30 (78), 15 (18). Найдено (%): С 70.76; Н 6.78; N 6.59. С<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 70.57; Н 6.91; N 6.86.

3-(3,4,5-Триметоксифенил)-4-фенил-N-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид (бое)



Выход 92%. Т.пл. 161-162 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.71 (с, 1Н, NН), 7.18 (т, *J* = 8.2, 2H, Ar), 7.16 (д, *J* = 2.0, 1H, СНпир), 7.10 (м, 3H, Ar), 6.52 (с, 2H, Ar), 6.35 (т, *J* = 5.4, 1H, CONH), 4.60 (т, *J* = 5.2, 1H, OH), 3.69 (с, 3H, OMe), 3.64 (с, 6H, OMe), 3.32 (к, *J* = 5.5, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.19 (к, *J* = 5.6, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 41.4, 55.9, 59.7, 60.2, 107.9, 119.1, 123.3, 123.6, 124.3, 125.5, 127.5, 128.1, 130.3, 135.2, 136.9, 153.0, 160.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 396 [M]<sup>+</sup> (36), 335 (22), 320 (18), 206 (11), 190 (12), 178 (13), 151 (14), 45 (20), 30 (100), 15 (44). Найдено (%): С 66.82; H 6.18; N 6.83. C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 66.65; H 6.10; N 7.07.

3-(3,4,5-Триметоксифенил)-4-фенил-N-(3-гидроксипропил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид (6оf)



Выход 73%. Т.пл. 103-104 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.74 (с, 1Н, NН), 7.18 (т, *J* = 7.5, 2H, Ar), 7.15 (с, 1H, СНпир), 7.1 (м, 3H, Ar), 6.53 (с, 2H, Ar), 6.16 (т, *J* = 5.4, 1H, CONH), 4.39 (т, *J* = 5.2, 1H, OH), 3.70 (с, 3H, OMe), 3.65 (с, 6H, OMe), 3.26 (к, *J* = 5.5, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.17 (к, *J* = 6.5, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.41 (м, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 32.3, 35.8, 55.9, 58.2, 60.2, 108.0, 118.9, 123.2, 123.9, 124.1, 125.5, 127.4, 128.1, 130.5, 135.2, 152.9, 160.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 410 [M]<sup>+</sup> (100), 335 (39), 320 (35), 206 (17), 190 (19), 178 (29), 165 (18), 151 (27), 139 (16), 102 (17), 89 (16), 76 (16), 41 (18), 31 (44), 15 (17). Найдено (%): С 67.45; Н 6.49; N 6.50. С<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 67.30; Н 6.38; N 6.82.

# 3-(2-Метоксифенил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (бра)



Выход 92%. Т.пл. 189-190 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9.84 (с, 1Н, NH), 7.38 (т, *J* = 7.8, 1Н, Ar), 7.25 (м, 1Н, Ar), 7.07-7.18 (м, 6Н, Ar, СНпир), 7.00 (т, *J* = 7.4, 1Н, Ar), 6.96 (д, *J* = 8.3, 1Н, Ar), 4.95 (м, 2Н, CONH<sub>2</sub>), 3.59 (с, 3Н, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 55.6, 111.8, 119.7, 121.1, 121.3, 122.9, 123.4, 125.7, 126.5, 127.2, 128.0, 129.9, 132.4, 135.3, 157.6, 163.4. Масс-спектр (ЭV, 70 эВ) *m*/*z* 292 [M]<sup>+</sup> (60), 275 (42), 261 (77), 246 (35), 232 (16), 216 (20), 204 (28), 189 (26), 176 (42), 165 (14), 151 (18), 139 (10), 130 (12), 115 (12), 102 (17), 88 (14), 77 (18), 63 (14), 51 (23), 44 (100), 27 (21), 15 (70). Найдено (%): С 73.58; Н 5.41; N 9.73. С<sub>18</sub>Н<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено (%): С 73.95; Н 5.52; N 9.58.

## 3-(2-Метоксифенил)-4-фенил-N-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (6pb)



Выход 96%. Т.пл. 208-209 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9.63 (с, 1Н, NH), 7.38 (т, *J* = 7.8, 1Н, Ar), 7.25 (м, 1Н, Ar), 7.05-7.18 (м, 6Н, Ar, СНпир), 7.01 (т, *J* = 7.4, 1Н, Ar), 6.96 (д, *J* = 8.3, 1Н, Ar), 5.59 (уш.с, 1Н, CONH), 3.57 (с, 3Н, OMe), 2.75 (д, *J* = 4.8, 3Н, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 26.2, 55.7, 112.1, 118.7, 119.3, 121.4, 123.6, 123.9, 125.8, 126.5, 127.4, 128.1, 129.9, 132.7, 135.6, 157.8, 162.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 306 [M]<sup>+</sup> (51), 275 (100), 246 (18), 232 (8), 216 (10), 203 (13), 189 (11), 176 (13), 58 (33), 51 (8), 39 (11), 30 (45), 15 (26). Найдено (%): С 74.28; Н 6.00; N 9.39. С<sub>19</sub>Н<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено (%): С 74.49; Н 5.92; N 9.14.

### 3-(2-Метоксифенил)-4-фенил-N-этил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (брс)



Выход 88%. Т.пл. 151-152 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.66 (с, 1Н, NН), 7.39 (тд, J = 8.4, J = 1.7, 1Н, Ar), 7.16 (д, J = 3.0, 1Н, СНпир), 7.12 (м, 3Н, Ar), 7.07 (дд, J = 7.4, J = 1.6, 1Н, Ar), 7.04 (м, 3H, Ar), 6.36 (т, J = 7.4, 1H, Ar), 5.77 (т, J = 5.1, 1H, CONH), 3.61 (с, 3H, OMe), 3.06 (уш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.82 (т, J = 7.2, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 14.4, 33.2, 55.2, 111.7, 118.7, 118.9, 120.7, 123.8, 124.1, 124.4, 125.1, 126.6, 127.9, 129.4, 132.2, 135.4, 157.3, 160.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 320 [M]<sup>+</sup> (43), 289 (56), 275 (21), 246 (25), 204 (18), 189 (18), 176 (23), 115 (37), 109 (21), 102 (74), 95 (36), 88 (64), 77 (61), 63 (35), 51 (40), 44 (95), 30 (100), 15 (78). Найдено (%): С 74.61; Н 6.35; N 8.96. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено (%): С 74.98; Н 6.29; N 8.74.

### 3-(2-Метоксифенил)-4-фенил-N-бутил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (6pd)



Выход 90%. Т.пл. 131-133 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9.59 (с, 1H, NH), 7.39 (т, J = 7.8, 1H, Ar), 7.24 (д, J = 7.4, 1H, Ar), 7.08-7.18 (м, 6H, Ar, СНпир), 7.00 (т, J = 7.4, 1H, Ar), 6.96 (д, J = 8.3, 1H, Ar), 5.58 (м, 1H, CONH), 3.60 (с, 3H, OMe), 3.20 (к, J = 6.3, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.24 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.09 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.80 (т, J = 7.3, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 13.6, 19.7, 31.3, 38.6, 55.5, 111.7, 118.4, 119.1, 121.2, 123.6, 123.9, 125.6, 126.2, 127.2, 128.0, 129.8, 132.6, 135.4, 157.7, 161.4.

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 348 [M]<sup>+</sup> (52), 317 (79), 276 (100), 261 (81), 246 (53), 232 (30), 216 (45), 204 (48), 189 (44), 176 (41), 57 (28), 41 (83), 30 (79). Найдено (%): С 75.49; Н 6.77; N 8.40. С<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено (%): С 75.83; Н 6.94; N 8.04.

## 3-(2-Метоксифенил)-4-фенил-N-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид (бре)



Выход 84%. Т.пл. 137-138 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9.62 (c, 1H, NH), 7.38 (т, J = 7.8, 1H, Ar), 7.23 (д, J = 7.4, 1H, Ar), 7.06-7.18 (м, 6H, Ar, СНпир), 6.99 (м, 2H, Ar), 6.02 (м, 1H, CONH), 3.61 (c, 3H, OMe), 3.57 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.35 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.55 (уш.с, 1H, OH). <sup>13</sup>C ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 42.3, 55.7, 62.3, 112.0, 119.1, 119.9, 121.4, 123.3, 123.4, 125.7, 126.4, 127.3, 128.0, 129.9, 132.6, 135.2, 157.5, 162.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) m/z 336 [M]<sup>+</sup> (26), 305 (57), 276 (89), 261 (55), 246 (27), 232 (16), 216 (23), 204 (28), 189 (23), 176 (21), 102 (17), 91 (19), 77 (26), 51 (17), 44 (17), 31 (100), 15 (29). Найдено (%): C 71.70; H 6.06; N 8.24. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено (%): C 71.41; H 5.99; N 8.33.

3-(2-Метоксифенил)-4-фенил-N-(3-гидроксипропил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид (6pf)



Выход 80%. Масло. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 11.69(c, 1H, NH), 7.39 (тд, J = 8.5, J = 1.8, 1H, Ar), 7.17 (c, 1H, CHпир), 7.11 (м, 3H, Ar), 7.07 (дд, J = 7.4, J = 1.8, 1H, Ar), 7.04 (м, 3H, Ar), 6.96 (т, J = 7.4, 1H, Ar), 5.82 (т, J = 5.6, 1H, CONH), 4.34 (м, 1H, OH), 3.62 (c, 3H, OMe), 3.21 (к, J = 5.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.10 (уш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.33 (м, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 32.1, 35.5, 55.2, 57.9, 111.7, 118.7, 118.9, 120.7, 123.7, 124.0, 124.4, 125.1, 126.5, 127.9, 129.5, 132.1, 135.4, 157.3, 160.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) m/z 350 [M]<sup>+</sup> (81), 319 (100), 301 (20), 275 (67), 261 (29), 246 (31), 232 (19), 216 (25), 204 (28), 189 (19), 177 (17), 102 (12), 31 (15). Найдено (%): С 71.63; H 6.50; N 7.72. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 71.98; H 6.33; N 7.99.

#### Общая методика синтеза 3-(2-гидроксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксамидов 6va-6vc.

Раствор 3-(о-метоксифенил)-пиррол-2-карбоксамида **бра-брс** (0.5 ммоль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) охладили до –5 °C, по каплям добавили 1 М раствор BBr<sub>3</sub> в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 мл) и перемешивали 1.5 ч при этой температуре. Реакционную массу нейтрализовали 1 М водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 мл), перемешивали 1 мин, разбавили водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×7 мл). Экстракт промывали водой (2×5 мл), сушили фильтрованием через вату, упарили и очищали помощью колоночной хроматографии (элюент - ЭА).

## 3-(2-Гидроксифенил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (6va)



Выход 88%. Т.пл. 207-208 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.68 (с, 1H, NH), 9.50 (с, 1H, OH), 7.21 (м, 1H, Ar), 7.20 (д, J = 3.1, 1H, СНпир), 7.01-7.14 (м, 6H, Ar, CONH), 6.98 (дд, J = 7.5, J = 1.7, 1H, Ar), 6.95 (д, J = 7.6, 1H, Ar), 6.81 (т, J = 7.4, 1H, Ar), 5.49 (уш.с, 1H, CONH). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 115.9, 119.2, 119.4, 119.9, 122.1, 123.9, 124.5, 125.1, 126.6, 127.9, 129.2, 132.2, 135.5, 155.4, 162.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 278 [M]<sup>+</sup> (27), 261 (86), 235 (14), 216 (17), 204 (30), 176 (22), 102 (20), 88 (16), 76 (21), 63 (18), 51 (27), 44 (100), 27 (17). Найдено (%): С 73.16; Н 4.99; N 9.75. С<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено (%): С 73.37; Н 5.07; N 10.07.

## 3-(2-Гидроксифенил)-4-фенил-N-метил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (6vb)



Выход 99%. Т.пл. 115-116 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.67 (с, 1H, NH), 9.54 (с, 1H, OH), 7.21 (т, *J* = 7.7, 1H, Ar), 7.17 (д, *J* = 3.1, 1H, СНпир), 7.11 (т, *J* = 7.7, 2H, Ar), 7.07 (д, *J* = 7.0, 2H, Ar), 7.03 (т, *J* = 7.0, 1H, Ar), 6.94 (м, 2H, Ar), 6.79 (т, *J* = 7.4, 1H, Ar), 6.19 (м, 1H, CONH), 2.60 (д, *J* = 4.8, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 25.6, 116.1, 118.9, 119.2, 119.4, 122.1, 124.1, 124.5, 125.1, 126.7, 127.9, 129.0, 132.3, 135.5, 155.3, 161.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 292 [M]<sup>+</sup> (29), 261 (100), 235 (29), 216 (19), 204 (32), 189 (13), 178 (23), 152 (12), 102 (10), 58 (49), 51 (11), 39 (12), 30 (40), 15 (17). Найдено (%): С 74.16; Н 5.41; N 9.33.  $C_{18}H_{16}N_2O_2$ . Вычислено (%): С 73.95; H 5.52; N 9.58.

# 3-(2-Гидроксифенил)-4-фенил-N-этил-1Н-пиррол-2-карбоксамид (6vc)



Выход 88%. Т.пл. 172-173 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 10.18 (с, 1Н, NН), 7.35 (м, 1Н, Ar), 7.06-7.24 (м, 7Н, Ar, СНпир), 7.01 (м, 2Н, Ar), 5.55 (с, 1Н, OH), 5.48 (уш.с, 1Н, CONH), 3.21 (м, 2Н, CH<sub>2</sub>), 0.89 (м, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 14.4, 33.4, 116.1, 118.9, 119.4, 119.5, 122.2, 124.3, 124.6, 125.2, 126.8, 128.1, 129.9, 132.5, 135.6, 155.6, 161.0. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 306 [M]<sup>+</sup> (30), 261 (100), 235 (34), 216 (12), 204 (17), 178 (10), 44 (18), 29 (40). Найдено (%): С 74.32; Н 5.99; N 8.94. С<sub>19</sub>Н<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено (%): С 74.49; Н 5.92; N 9.14.

#### Синтез 3,4,5-трис(4-метоксифенил)изоксазола 17с.



Раствор пирролкарбоксилата **3c** (175 мг, 0.5 ммоль), полученного по методике с использованием THF и DBU (см раздел 3.1), и содержащего примесь соответствующего изоксазолин-N-оксида 13% и NaOH (200 мг, 5 ммоль) в EtOH (10 мл) кипятили до исчезновения исходного соединения **3c** (2-4 часа). Контроль по TCX (ЭА:ПЭ = 1:3). Упарили, добавили воду (25 мл) и нагрели до кипения. Остывшую до комнатной температуры суспензию фильтровали, полученный осадок сушили.

Выход 95 % (в расчете на изоксазолин-N-оксид). Т.пл. 148-149 °С (лит. Т.пл. [209] 146-147 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 7.45 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 7.33 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 7.21 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 6.90-7.07 (м, 6H, Ar), 3.79 (м, 9H, OMe).

#### Общая методика синтеза [3,4-арил-1Н-пиррол-2-ил](1Н-имидазол-1-ил)метанонов 18.

К суспензии пиррол-2-карбоновой кислоты **4** (0.5 ммоль) в сухом ацетонитриле прибавили CDI (98 мг, 0.6 ммоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Суспензию фильтровали, промыли сухим ацетонитрилом (1×2 мл), сушили.

[3-(3,5-Диметоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-ил](1Н-имидазол-1-ил)метанон (18d).



Выход 39 %. Т.пл. 192-193 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.50 (с, 1Н, NН), 7.77 (с, 1Н, Ar), 7.44 (д, *J* = 3.1, 1Н, СНпир), 7.41 (с, 1Н, Ar), 7.06 (д, *J* = 8.6, 2Н, Ar), 6.82 (м, 3Н, Ar), 6.29 (м, 1Н, Ar), 6.16 (д, *J* = 1.9, 2H, Ar), 3.71 (с, 3H, OMe), 3.52 (с, 6H, OMe). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 403 [М]<sup>+</sup> (64), 336 (100). Найдено (%): С 68.15; Н 5.13; N 10.73. С<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 68.47; Н 5.25; N 10.42.

[3-(4,7-Диметокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-фенил-1H-пиррол-2-ил](1H-имидазол-1ил)метанон (18m).



Выход 45%. Т.пл. 210-211 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.49 (с, 1Н, NН), 7.79 (с, 1Н, Ar), 7.51 (д, *J* = 3.2, 1Н, СНпир), 7.40 (т, *J* = 1.4, 1Н, Ar), 7.26 (т, *J* = 7.7, 2Н, Ar), 7.18 (т, *J* = 7.4, 1Н, Ar), 7.14 (д, *J* = 7.0, 2H, Ar), 6.87 (с, 1H, Ar), 6.18 (с, 1H, Ar), 5.93 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 3.52 (с, 3H, OMe), 3.28 (с, 3H, OMe). Найдено (%): С 66.32; Н 4.48; N 9.82. С<sub>23</sub>Н<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 66.18; Н 4.59; N 10.07.

### 3.3. Экспериментальная часть к главе 2.3

## Синтез смеси изомеров частично деметилированного пиррола 3k и 3k'.

К перемешиваемому раствору этил 3,4-бис(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата **3c** (175 мг, 0.5 ммоль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл), добавили по каплям раствор BBr<sub>3</sub> (1 мл, 1 M в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) при -5°С. Полученный раствор перемешивали 90 минут, разбавили NaHCO<sub>3</sub> (504 мг, 6 ммоль) в H<sub>2</sub>O (5 мл), перемешивали 1 минуту, разбавили водой (25 мл), экстрагировали этилацетатом (3×7 мл). Экстракт промыли водой (2×5 мл), сушили фильтрованием через вату, упарили и хроматографировали (элюент ЭА:ПЭ=1:2), получив неразделимую смесь **3k** и **3k**' в соотношении 1:4, соответственно, с общим выходом 63%, исходный пиррол **3c** с выходом 6% и дигидрокси производное **20** с выходом 13%.

### Этил 3-(4-гидроксифенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат 3к.

Минорный компонент смеси.



Сигналы в <sup>1</sup>Н ЯМР спектре соответствуют полученному ранее пирролу 3k.

### Этил 3-(4-метоксифенил)-4-(4-гидроксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат 3к'.

Основной компонент смеси.



<sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 11.8 (c, 1H, NH), 9.18 (c, 1H, OH), 7.09 (д, J = 3.2, 1H, CНпир), 7.06 (д, J = 8.6, 2H, Ar), 6.86 (д, J = 8.6, 2H, Ar), 6.83 (д, J = 8.3, 2H, Ar), 6.56 (д, J = 8.6, 2H, Ar), 4.07 (q, J = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (c, 3H, OMe), 1.09 (т, J = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>).

(в спектре смеси сигналы 11.8, 4.07 и 1.09 для обоих изомеров совпадают)

Синтез этил 3,4-бис(4-гидроксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата 20.



К перемешиваемому раствору этил 3,4-бис(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата **3c** (175 мг, 0.5 ммоль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл), добавили по каплям раствор BBr<sub>3</sub> (1.5 мл, 1 M в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) при -5°С. Полученный раствор перемешивали 90 минут, разбавили NaHCO<sub>3</sub> (756 мг, 9 ммоль) в H<sub>2</sub>O (5 мл), перемешивали 1 минуту, разбавили водой (25 мл), экстрагировали этилацетатом (3×7 мл). Экстракт промыли водой (2×5 мл), сушили фильтрованием через вату и упарили и хроматографировали (элюент ЭА:ПЭ=1:2).

Выход 85%. Т.пл. 176-177 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 11.75 (с, 1H, NH), 9.24 (с, 1H, OH), 9.17 (с, 1H, OH), 7.07 (д, J = 3.2, 1H, CНпир), 6.93 (д, J = 8.5, 2H, Ar), 6.86 (д, J = 8.6, 2H, Ar), 6.65 (д, J = 8.5, 2H, Ar), 6.56 (д, J = 8.6, 2H, Ar), 4.06 (к, J = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.09 (т, J = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 14.1, 59.1, 114.3, 114.9, 118.9, 120.8, 125.1, 125.5, 125.7, 128.4, 128.9, 131.7, 155.4, 155.9, 160.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) m/z 323 [M]<sup>+</sup> (53), 277 (100), 248 (7), 220 (10), 190 (5), 165 (17), 152 (6), 139 (8), 105 (7), 77 (6), 51 (5), 29 (28). Найдено (%): С 70.21; Н 5.17; N 4.67. С<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 70.58; Н 5.30; N 4.33.

Синтез метил 3,4-бис(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата 21.



<u>Метод 1.</u> Раствор Na (33 мг, 1.4 ммоль) в метаноле (2.5 мл) добавили к суспензии этил 3,4-бис(4метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата **3с** (50 мг, 0.14 ммоль) в метаноле (2 мл) и кипятили 90 мин. Реакцию нейтрализовали с помощью водного раствора HCl, отфильтровали осадок, промыли водой (2 × 3 мл) и сушили.

<u>Метод 2.</u> Свежепрокаленный карбонат калия (552 мг, 4 ммоль) добавили к суспензии 1,2-бис(4метоксифенил)-нитроэтилена **2с** (570 мг, 2 ммоль) и этилизоцианоацетата (226 мг, 2 ммоль) в метаноле (4 мл) и реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течении 12 ч. до исчезновения исходного нитростильбена (контроль TCX ЭА:ПЭ=1:3). В реакционную массу добавили 25 мл воды, подкислили HCl конц. до pH=2-3., отфильтровали выпавший осадок, промыли водой до нейтральной реакции (3 × 5 мл), сушили. Метод 1: выход 84%. Метод 2: выход 89%. Т.пл. 175-176 °С (лит. Т.пл. [210] 176-177 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9.13 (с, 1H, NH), 7.19 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 7.02 (м, 3H, Ar, CHпир), 6.84 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 6.75 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 3.82 (с, 3H, OMe), 3.76 (с, 3H, OMe), 3.73 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 51.2, 55.0, 55.1, 113.1, 113.6, 119.3, 120.0, 126.4, 127.1, 129.0, 129.4, 131.8, 157.9, 158.5, 161.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 337 (81) [M]<sup>+</sup>, 305 (100), 290 (21), 191 (21), 164 (15), 152 (16), 117 (12), 102 (12), 95 (12), 88 (13), 15 (60).

## Метил 3,4-бис(4-гидроксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (Ламелларин Q).



К перемешиваемому раствору метил 3,4-бис(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата **21** (168 мг, 0.5 ммоль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл), добавили по каплям раствор BBr<sub>3</sub> (1.5 мл, 1 М в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) при -5°С. Полученный раствор перемешивали 90 минут, разбавили NaHCO<sub>3</sub> (756 мг, 9 ммоль) в H<sub>2</sub>O (5 мл), перемешивали 1 минуту, разбавили водой (25 мл), экстрагировали этилацетатом (3×7 мл). Экстракт промыли водой (2×5 мл), сушили фильтрованием через вату и упарили и хроматографировали (элюент ЭА:ПЭ=1:2).

Выход 84%. Т. пл. 226-227 °С. (лит. Т.пл. [176] 227-228 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.80 (с, 1H, NH), 9.26 (с, 1H, OH), 9.18 (с, 1H, OH), 7.07 (д, *J* = 3.2, 1H, СНпир), 6.93 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 6.85 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.65 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 6.56 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 3.60 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 50.7, 114.4, 114.9, 118.4, 120.9, 125.2, 125.3, 125.7, 128.5, 128.9, 131.6, 155.4, 155.9, 160.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 309 (60) [M]<sup>+</sup>, 277 (100), 248 (9), 220 (13), 165 (19), 138 (8), 88 (9), 15 (5).

# 3.4. Экспериментальная часть к главе 2.4

#### Общая методика синтеза этил 3-(2-гидроксиарил)-4-арилпиррол-2-карбоксилатов 7.

К перемешиваемому раствору этил 3-(2-метоксиарил)-4-арил-1Н-пиррол-2-карбоксилата **3** (0.5 ммоль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл), добавили по каплям раствор BBr<sub>3</sub> (0.5 мл, 1 M в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) при - 5°С. Полученный раствор перемешивали 30 минут, разбавили NaHCO<sub>3</sub> (252 мг, 3 ммоль) в H<sub>2</sub>O (5 мл), перемешивали 1 минуту, разбавили водой (25 мл), экстрагировали этилацетатом (3×7 мл). Экстракт промыли водой (2×5 мл), сушили фильтрованием через вату и упарили и хроматографировали (элюент ЭА:ПЭ=1:2).

Этил 3-(4-гидрокси-7-метокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)-1H-пиррол-2-карбоксилат (7е)



Выход 68%. Т.пл. 165-166 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.84 (с, 1Н, NН), 8.36 (с, 1Н, OH), 7.19 (д, *J* = 3.2, 1Н, СНпир), 7.11 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 6.76 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 6.13 (с, 1H, Ar), 5.97 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4.04 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.68 (с, 3H, OMe), 3.60 (с, 3H, OMe), 1.07 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 14.0, 54.9, 56.7, 59.1, 100.9, 110.5, 113.6, 118.7, 120.6, 123.7, 125.1, 127.7, 128.1, 134.0, 134.9, 135.8, 136.0, 157.3, 160.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 411 [M]<sup>+</sup> (36), 365 (100), 350 (3), 319 (8), 292 (4), 45 (7), 31 (16), 15 (7). Найдено (%): С 64.38; Н 5.00; N 3.25. С<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено (%): С 64.23; Н 5.14; N 3.40.

Этил 3-(6-гидрокси-7-метокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)-1H-пиррол-2-карбоксилат (7f)



Выход 51%. Масло. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9.21 (с, 1Н, NH), 7.12 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 7.08 (д, *J* = 3.1, 1H, CHпир), 6.77 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 6.29 (с, 1H, Ar), 5.90 (с, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 5.87 (с, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 5.38 (с, 1H, OH), 4.20 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.04 (с, 3H, OMe), 3.77 (с, 3H, OMe), 1.19 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 14.1, 55.1, 60.0, 60.2, 101.0, 104.8, 113.5, 113.7, 120.1, 120.7, 123.5, 126.7, 127.1, 128.6, 131.7, 135.9, 140.8, 141.4, 158.1, 161.0. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 411 [M]<sup>+</sup> (51), 365 (100), 350 (6), 337 (5), 320 (5), 306 (4), 182 (4), 167 (4), 57 (5), 44 (8). Найдено (%): C 64.35; H 5.10; N 3.77. С<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено (%): C 64.23; H 5.14; N 3.40.

Этил 3-(2-гидроксифенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (7h) мео



Выход 78%. Т.пл. 149-151 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (600.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.86 (с, 1H, NH), 8.92 (с, 1H, OH), 7.19 (д, *J* = 3.2, 1H, CHпир), 7.05-7.10 (м, 3H, Ar), 6.87 (дд, *J* = 7.5, *J* = 1.7, 1H, Ar), 6.79 (д, *J* = 8.0,

1H, Ar), 6.71 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 6.69 (т, *J* = 7.5, 1H, Ar), 4.00 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.66 (с, 3H, OMe), 1.00 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (150.90 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.9, 54.9, 58.9, 113.5, 114.9, 118.2, 120.1, 120.6, 122.9, 124.7, 124.8, 127.8, 127.9, 128.0, 131.8, 155.5, 157.2, 160.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 337 [M]<sup>+</sup> (71), 291 (100), 276 (26), 248 (3), 220 (3), 204 (5), 191 (3), 165 (4), 29 (7). Найдено (%): С 71.41; H 5.71; N 3.94. С<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 71.20; H 5.68; N 4.15.

Этил 3-(2-гидрокси-4-метоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (7i)



Выход 81% (содержит 2% **8i**) <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9.33 (с, 1H, NH), 7.14 (д, *J* = 3.1, 1H, CHпир), 7.07 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 6.93 (д, *J* = 8.5, 1H, Ar), 6.76 (д, *J* = 8.7, 2H, Ar), 6.56 (д, *J* = 2.6, 1H, Ar), 6.44 (дд, *J* = 8.5, *J* = 2.6, 1H, Ar), 5.53 (с, 1H, OH), 4.22 (кд, *J* = 7.1, *J* = 2.4, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (с, 3H, OMe), 3.75 (с, 3H, OMe), 1.18 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 367 [M]<sup>+</sup> (63), 321 (100), 306 (34), 278 (8), 250 (9), 207 (11), 151 (7), 29 (17), 15 (7).

Этил 3-(2-гидрокси-5-метоксифенил)-4-(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (7j)



Выход 81%. Масло. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9.33 (с, 1Н, NH), 7.14 (д, *J* = 3.0, 1Н, СНпир), 7.07 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 6.91 (д, *J* = 8.8, 1H, Ar), 6.80 (дд, *J* = 8.8, *J* = 3.1, 1H, Ar), 6.75 (д, *J* = 8.8, 2H, Ar), 6.57 (д, *J* = 3.1, 1H, Ar), 5.30 (с, 1H, OH), 4.22 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.76 (с, 3H, OMe), 3.61 (с, 3H, OMe), 1.17 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 13.9, 55.1, 55.6, 60.7, 113.8, 115.0, 116.7, 116.9, 120.7, 120.8, 122.4, 122.9, 126.3, 127.1, 128.8, 147.8, 153.1, 158.3, 161.4. Массспектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 367 [M]<sup>+</sup> (26), 321 (100), 306 (13), 278 (6), 206 (5), 45 (6), 29 (12), 15 (7). Найдено (%): С 69.00; Н 5.60; N 4.05. С<sub>21</sub>Н<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 68.65; Н 5.76; N 3.81. Этил 3-(4-гидрокси-7-метокси-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-

карбоксилат (7m)



Выход 61%. Т.пл. 129-130 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.93 (с, 1Н, NН), 8.41 (с, 1Н, OH), 7.28 (м, 1Н, СНпир), 7.19 (м, 4Н, Ar), 7.10 (м, 1Н, Ar), 6.14 (с, 1Н, Ar), 5.98 (с, 2Н, ОСН<sub>2</sub>О), 4.06 (м, 2Н, СН<sub>2</sub>), 3.60 (с, 3Н, ОМе), 1.07 (м, 3Н, СН<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 14.0, 56.7, 59.1, 100.9, 110.5, 118.5, 120.8, 121.1, 123.9, 125.2, 125.5, 126.9, 128.1, 134.0, 135.0, 135.3, 135.8, 136.0, 160.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 381 [M]<sup>+</sup> (100), 335 (98), 308 (6), 290 (16), 262 (4), 194 (5), 166 (4), 29 (9). Найдено (%): С 66.41; Н 5.12; N 3.35. С<sub>21</sub>Н<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 66.13; Н 5.02; N 3.67.

Этил 3-(6-гидрокси-7-метокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-4-фенил-1H-пиррол-2карбоксилат (7n)



Выход 55%. Масло. <sup>1</sup>Н ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9.28 (с, 1Н, NH), 7.16-7.23 (м, 5Н, Ar), 7.14 (д, J = 3.1, 1H, СНпир), 6.31 (с, 1H, Ar), 5.90 (с, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 5.87 (1H, с, OCH<sub>2</sub>O), 5.40 (с, 1H, OH), 4.21 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.04 (с, 3H, OMe), 1.20 (т, J = 7.2, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 14.1, 60.0, 60.2, 101.0, 104.8, 113.3, 120.3, 120.9, 123.8, 126.1, 127.1, 127.5, 128.2, 131.6, 134.5, 135.9, 140.8, 141.5, 160.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 381 [M]<sup>+</sup> (70), 335 (100), 178 (6), 29 (7). Найдено (%): С 65.98; H 5.13; N 3.77. С<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 66.13; H 5.02; N 3.67.

# Этил 3-(2-гидрокифенил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (7р)



Выход 96%. Т.пл. 118-119 °С. 1Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.89 (с, 1Н, NH), 8.87 (с, 1Н, OH), 7.27 (д, *J* = 3.3, 1Н, СНпир), 7.03-7.17 (м, 6Н, Ar), 6.89 (дд, *J* = 7.5, *J* = 1.7, 1Н, Ar), 6.80 (дд, *J* = 8.1, *J* = 0.9, 1H, Ar), 6.69 (тд, *J* = 7.5, *J* = 1.1, 1H, Ar), 4.01 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.00 (т, *J* = 7.1, 3H,

СН<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.9, 59.1, 114.9, 118.3, 120.4, 121.1, 122.8, 124.9, 125.0, 125.4, 126.8, 127.9, 128.1, 131.8, 135.4, 155.5, 160.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 307 [M]<sup>+</sup> (74), 261 (100), 232 (9), 216 (13), 204 (21), 176 (11), 29 (19). Найдено (%): С 74.01; Н 5.69; N 4.81. С<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 74.25; Н 5.58; N 4.56.

### Этил 3-(2-гидрокси-3-метоксифенил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (7q)



Выход 82%. Масло. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9.28 (с, 1Н, NH), 7.11-7.20 (м, 6Н, Ar, CHпир), 6.84 (дд, *J* = 7.9, *J* = 1.6, 1H, Ar), 6.78 (т, *J* = 7.9, 1H, Ar), 6.72 (дд, *J* = 7.9, *J* = 1.6, 1H, Ar), 5.63 (с, 1H, OH), 4.14-4.19 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.89 (с, 3H, OMe), 1.11 (т, 3H, *J* = 7.1, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 13.9, 55.9, 60.1, 109.9, 119.1, 120.4, 120.9, 121.5, 123.8, 124.2, 125.9, 126.9, 127.5, 128.2, 134.7, 143.7, 146.7, 161.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 337 [M]<sup>+</sup> (72), 291 (100), 276 (8), 263 (10), 220 (12), 165 (10), 29 (14); Найдено (%): C 71.32; H 5.51; N 4.43. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): C 71.20; H 5.68; N 4.15.

#### Этил 3-(2-гидрокси-4-метоксифенил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (7r)



Выход 98%. Масло. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9.32 (с, 1Н, NH), 7.14-7.22 (м, 6Н, СНпир, Ar), 6.91 (д, *J* = 8.5, 1H, Ar), 6.57 (д, *J* = 2.5, 1H, Ar), 6.43 (дд, *J* = 8.5, *J* = 2.5, 1H, Ar), 5.54 (с, 1H, OH), 4.23 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (с, 3H, OMe), 1.19 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 14.0, 54.8, 59.0, 100.9, 103.8, 115.3, 120.5, 121.0, 124.8, 125.2, 125.3, 126.8, 128.1, 132.2, 135.6, 156.3, 159.3, 160.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 337 [M]<sup>+</sup> (59), 291 (100), 276 (15), 248 (7), 220 (3), 191 (3), 165 (4). Найдено (%): C 71.38; H 5.60; N 3.98. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): C 71.20; H 5.68; N 4.15.



Выход 89%. Т.пл. 120-121 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.93 (с, 1Н, NН), 8.47 (с, 1Н, OH), 7.27 (д, *J* = 3.2, 1Н, СНпир), 7.16 (м, 4Н, Ar), 7.07 (м, 1Н, Ar), 6.70 (м, 2Н, Ar), 6.47 (д, *J* = 2.6, 1Н, Ar), 4.02 (к, *J* = 7.1, 2Н, СН<sub>2</sub>), 3.57 (с, 3Н, OMe), 1.02 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 14.0, 55.3, 59.1, 113.2, 115.4, 117.1, 120.4, 121.1, 123.4, 124.8, 125.0, 125.4, 126.8, 128.1, 135.4, 149.4, 151.4, 160.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 337 [M]<sup>+</sup> (74), 291 (100), 248 (12), 232 (9), 220 (11), 204 (11), 165 (15), 139 (12), 29 (71), 15 (12). Найдено (%): С 71.34; Н 5.52; N 4.36. С<sub>20</sub>Н<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 71.20; Н 5.68; N 4.15.

Этил 3-(2-гидрокси-5-метилфенил)-4-(2-метокси-5-метилфенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (7u)



Выход 78%. Масло. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 9.29 (с, 1Н, NH), 7.18 (д, *J* = 3.1, 1Н, СНпир), 6.97 (дд, *J* = 8.3, *J* = 1.7, 1Н, Ar), 6.93 (дд, *J* = 8.3, *J* = 1.9, 1Н, Ar), 6.88 (д, *J* = 1.9, 1Н, Ar), 6.82 (д, *J* = 8.3, 1H, Ar), 6.72 (д, *J* = 1.7, 1H, Ar), 6.67 (д, *J* = 8.3, 1H, Ar), 5.52 (с, 1H, OH), 4.21 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.52 (с, 3H, OMe), 2.17 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.12 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 14.1, 20.4, 20.5, 55.2, 60.7, 110.6, 115.5, 120.2, 122.2, 122.6, 122.7, 123.9, 125.1, 128.5, 128.6, 129.2, 129.4, 131.7, 131.9, 151.5, 154.6, 161.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 365 [M]<sup>+</sup> (100), 319 (86), 304 (16), 290 (10), 276 (14), 149 (7), 29 (29). Найдено (%): С 72.62, H 6.19, N 3.63. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 72.31, H 6.34, N 3.83.

# Общая методика синтеза полигидроксизамещенных этил 3,4-диарилпиррол-2карбоксилатов 9.

К перемешиваемому раствору этил 3-(2-метоксиарил)-4-арил-1Н-пиррол-2-карбоксилата **3** (0.5 ммоль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл), добавили по каплям раствор BBr<sub>3</sub> (1.5 мл для **3h**, **3r**, **3s**; 2 мл для **3i**, **3j** 1М в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) при -5°С. Полученный раствор перемешивали 30 минут, разбавили NaHCO<sub>3</sub> (756 мг (9 ммоль) для **3h**, **3r**, **3s**, 1008 мг (12 ммоль) для **3i**, **3j**) в H<sub>2</sub>O (5 мл), перемешивали 1 минуту, разбавили водой (25 мл), экстрагировали этилацетатом (3×7 мл). Экстракт промыли водой (2×5 мл), сушили фильтрованием через вату и упарили и хроматографировали (элюент ЭА:ПЭ=1:2).

Этил 3-(2-гидроксифенил)-4-(4-гидроксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (9h)



Выход 79%. Т.пл. 203-205 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (600.13 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 11.79 (с, 1Н, NН), 9.15 (с, 1Н, OH), 8.88 (с, 1Н, OH), 7.13 (д, J = 3.2, 1Н, СНпир), 7.07 (тд, J = 7.8, J = 1.6, 1Н, Ar), 6.94 (д, J = 8.6, 2H, Ar), 6.85 (дд, J = 7.4, J = 1.6, 1H, Ar), 6.79 (д, J = 8.0, 1H, Ar), 6.67 (т, J = 7.4, 1H, Ar), 6.52 (д, J = 8.6, 2H, Ar), 3.99 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.00 (т, J = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 13.9, 58.9, 114.8, 114.9, 118.2, 120.0, 120.3, 123.1, 124.6, 125.3, 126.2, 127.8, 128.1, 131.8, 155.3, 155.5, 160.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) m/z 323 [M]<sup>+</sup> (69), 277 (100), 249 (7), 232 (6), 220 (9), 204 (7), 165 (11), 29 (20). Найдено (%): С 70.22; Н 5.21; N 4.65. С<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 70.58; Н 5.30; N 4.33.

Этил 3-(2,4-дигидроксифенил)-4-(4-гидроксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (9i)



Выход 79%. Т.пл. 221-222 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.65 (с, 1Н, NН), 9.11 (с, 1Н, OH), 9.02 (с, 1Н, OH), 8.65 (с, 1Н, OH), 7.08 (д, *J* = 3.1, 1Н, СНпир), 6.96 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 6.61 (д, *J* = 8.2, 1H, Ar), 6.54 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 6.26 (д, *J* = 2.2, 1H, Ar), 6.11 (дд, *J* = 8.2, *J* = 2.2, 1H, Ar), 4.01 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.05 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 14.1, 58.9, 102.3, 105.7, 113.7, 114.8, 120.1, 124.9, 125.4, 126.5, 128.0, 132.1, 155.2, 156.1, 157.1, 160.7. Масс-спектр (ЭУ,

70 эВ) *m/z* 339 [M]<sup>+</sup> (74), 293 (100), 273 (3), 265 (6), 236 (4), 29 (7). Найдено (%): С 67.51, Н 5.14, N 3.83. С<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 67.25, Н 5.05, N 4.13.

#### Этил 3-(2,5-дигидроксифенил)-4-(4-гидроксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (9j)



Выход 83% (содержит 2% **10j**). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.74 (с, 1Н, NН), 9.13 (с, 1Н, OH), 8.42 (с, 1Н, OH), 8.13 (с, 1Н, OH), 7.11 (д, *J* = 3.1, 1Н, СНпир), 6.97 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 6.59 (д, *J* = 8.6, 1H, Ar), 6.54 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 6.48 (дд, *J* = 8.6, *J* = 2.8, 1H, Ar), 6.28 (д, *J* = 2.8, 1H, Ar), 4.01 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.04 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.9, 58.9, 114.3, 114.9, 115.4, 118.1, 119.9, 120.2, 123.5, 124.8, 125.1, 126.2, 128.1, 148.1, 148.9, 155.3, 160.6.

#### Этил 3-(2,4-дигидроксифенил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (9r)



Выход 74% (содержит 7% **10**г). Масло. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.79 (с, 1Н, NН), 9.03 (с, 1Н, OH), 8.71 (с, 1Н, OH), 7.23 (д, *J* = 3.2, 1Н, СНпир), 7.12-7.19 (м, 4Н, Ar), 7.05 (т, *J* = 7.1, 1Н, Ar), 6.64 (д, *J* = 8.2, 1H, Ar), 6.27 (д, *J* = 2.4, 1H, Ar), 6.13 (дд, *J* = 8.2, *J* = 2.4, 1H, Ar), 4.03 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.05 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 14.1, 60.9, 103.2, 107.9, 113.9, 121.1, 121.4, 126.5, 127.5, 127.7, 128.4, 128.9, 132.6, 134.0, 154.6, 156.8, 161.5.

### Этил 3-(2,5-дигидроксифенил)-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (9s)



Выход 87%. Т.пл. 193-194 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.87 (с, 1Н, NН), 8.43 (с, 1Н, OH), 8.18 (с, 1Н, OH), 7.26 (д, *J* = 3.2, 1Н, СНпир), 7.19 (д, *J* = 7.1, 2Н, Ar), 7.15 (т, *J* = 7.6, 2Н, Ar), 7.06 (т, *J* = 7.1, 1Н, Ar), 6.60 (д, *J* = 8.6, 1Н, Ar), 6.50 (дд, *J* = 8.6, *J* = 3.0, 1Н, Ar), 6.30 (д, *J* = 3.0, 1Н, Ar), 4.02 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.04 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 14.0, 59.1, 114.5, 115.4, 118.0, 120.3, 121.0, 123.3, 124.9, 125.1, 125.4, 126.8, 128.1, 135.4, 148.1, 149.0, 160.6. Масссиектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 323 [М]<sup>+</sup> (41), 277 (100), 248 (8), 220 (13), 192 (9), 165 (34), 139 (21), 115

(10), 101 (8), 87 (9), 77 (8), 55 (9), 29 (83). Найдено (%): С 70.67; Н 5.42; N 4.15. С<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 70.58; Н 5.30; N 4.33.

#### Общая методика синтеза 1-арилхромено[3,4-b]пиррол-4(3Н)-онов 8, 10.

Раствор 3-(2-гидроксиарил)-4-арил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (0.5 ммоль) 7 или 9 в этаноле (2 мл) и 10 % NaOH (0.1 мл) перемешивали при комнатной температуре 3 ч, упарили, разбавили водой (20 мл), фильтровали, промыли водой (3 × 5 мл) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл), сушили.

1-(4-Метоксифенил)-9-метокси[1,3]диоксоло[4,5-h] хромено[3,4-b]пиррол-4(3H)-он (8е)



Выход 83%. Т.пл. 283-284 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 7.46 (с, 1Н, СНпир), 7.43 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 7.06 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.81 (с, 1H, Ar), 6.13 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 3.81 (с, 3H, OMe), 3.56 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 55.3, 55.9, 100.2, 102.7, 113.6, 113.9, 116.1, 120.5, 124.6, 126.4, 129.5, 130.5, 130.9, 135.0, 135.2, 139.8, 153.8, 158.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 365 [M]<sup>+</sup> (100), 320 (9), 292 (3), 166 (3), 152 (2), 28 (4). Найдено (%): С 65.63; H 4.22; N 3.99. C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 65.75; H 4.14; N 3.83.

1-(4-Метоксифенил)-6-метокси[1,3]диоксоло[4,5-i]хромено[3,4-b]пиррол-4(3H)-он (8f)



Выход 81%. Т.пл. 298-300 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.73 (с, 1Н, NН), 7.46 (с, 1Н, СНпир), 7.38 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 7.06 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.62 (с, 1H, Ar), 6.02 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4.01 (с, 3H, OMe), 3.82 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 55.2, 60.3, 94.8, 101.9, 112.1, 114.1, 115.6, 120.5, 124.9, 126.2, 128.9, 130.9, 132.2, 136.7, 138.8, 144.6, 153.9, 158.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 365 [M]<sup>+</sup> (100), 350 (3), 320 (2), 292 (2), 193 (2), 164 (2), 44 (4), 15 (5). Найдено (%): С 65.91; H 4.02; N 3.69. С<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 65.75; H 4.14; N 3.83.

```
1-(4-Метоксифенил)-хромено[3,4-b]пиррол-4(3H)-он (8h)
```



Выход 71%. Т.пл. 252-253 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (600.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.88 (с, 1Н, NН), 7.63 (д, *J* = 7.8, 1Н, Ar), 7.51 (д, *J* = 2.7, 1Н, СНпир), 7.42-7.45 (м, 3Н, Ar), 7.38 (т, *J* = 7.5, 1Н, Ar), 7.16 (т, *J* = 7.5, 1H, Ar), 7.07 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 3.83 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 55.2, 114.1, 116.7, 117.2, 118.2, 121.1, 122.6, 123.9, 124.2, 126.4, 127.6, 128.9, 130.8, 150.7, 154.3, 158.7. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 291 [M]<sup>+</sup> (100), 276 (26), 219 (3), 204 (4), 192 (4), 165 (5), 44 (6). Найдено (%): С 74.38; Н 4.41; N 4.98. С<sub>18</sub>Н<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 74.22; Н 4.50; N 4.81.

#### 1-(4-Метоксифенил)-7-метоксихромено[3,4-b]пиррол-4(3H)-он (8i)



Выход 80%. Т.пл. 237-239 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.69 (с, 1Н, NН), 7.51 (д, *J* = 8.8, 1H, Ar), 7.45 (с, 1H, CНпир), 7.41 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 7.05 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 7.02 (д, *J* = 2.5, 1H, Ar), 6.80 (дд, *J* = 8.8, *J* = 2.5, 1H, Ar), 3.82 (с, 3H, OMe), 3.79 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 55.2, 55.6, 101.8, 111.3, 111.4, 114.1, 115.5, 120.3, 123.3, 124.8, 126.5, 128.9, 130.7, 152.1, 154.5, 158.7, 158.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 321 [M]<sup>+</sup> (100), 306 (19), 207 (5), 160 (3), 15 (4). Найдено (%): С 70.78; H 4.78; N 4.12. С<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 71.02; H 4.71; N 4.36.

## 1-(4-Метоксифенил)-8-метоксихромено[3,4-b]пиррол-4(3Н)-он (8j)



Выход 71%. Т.пл. 253-254 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.83 (с, 1Н, NН), 7.49 (с, 1Н, СНпир), 7.45 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 7.37 (д, *J* = 9.0, 1H, Ar), 7.11 (д, *J* = 3.0, 1H, Ar), 7.07 (д, *J* = 8.5, 2H, Ar), 6.97 (дд, *J* = 9.0, *J* = 3.0, 1H, Ar), 3.82 (с, 3H, OMe), 3.58 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 55.2, 55.3, 106.5, 113.9, 114.0, 116.9, 117.9, 118.7, 121.0, 124.1, 126.2, 128.5, 130.9, 144.9, 154.4, 155.1, 158.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 321 [M]<sup>+</sup> (100), 306 (9), 274 (4), 206 (4), 152 (6), 144 (4), 28 (7), 15 (4). Найдено (%): С 71.25; Н 4.58; N 4.53. С<sub>19</sub>Н<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%) С 71.02; Н 4.71; N 4.36.

1-Фенил-9-метокси[1,3]диоксоло[4,5-h]хромено[3,4-b]пиррол-4(3H)-он (8m)



Выход 78%. Т.пл. 295-296 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.86 (с, 1Н, NН), 7.49-7.56 (м, 5H, СНпир, Ar), 7.42 (м, 1H, Ar), 6.79 (с, 1H, Ar), 6.14 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 3.51 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 55.9, 100.1, 102.7, 113.4, 116.3, 120.8, 124.6, 127.4, 128.5, 129.5, 129.7, 130.5, 134.4, 135.1, 135.2, 139.8, 153.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 335 [M]<sup>+</sup> (27), 194 (21), 178 (15), 164 (16), 151 (22), 139 (32), 102 (15), 89 (14), 76 (16), 69 (16), 51 (17), 39 (16), 28 (51), 15 (100). Найдено (%): С 68.31; Н 4.02; N 4.00. С<sub>19</sub>Н<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 68.06; Н 3.91; N 4.18.

1-Фенил-6-метокси[1,3]диоксоло[4,5-i]хромено[3,4-b]пиррол-4(3H)-он (8n)



Выход 71%. Т.пл. 281-282 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (600.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 7.45-7.49 (м, 5Н, Аг, СНпир), 7.40 (м, 1Н, Аг), 6.65 (с, 1Н, Аг), 6.01 (с, 2Н, ОСН<sub>2</sub>О), 4.01 (с, 3Н, ОМе). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 60.2, 94.8, 101.8, 112.4, 117.0, 120.7, 124.6, 127.2, 128.6, 129.7, 130.7, 132.2, 134.9, 136.4, 138.7, 144.5, 154.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 335 [М]<sup>+</sup> (100), 222 (4), 178 (5), 151 (4), 15 (4). Найдено (%): С 68.28; Н 3.77; N 4.01. С<sub>19</sub>Н<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 68.06, Н 3.91, N 4.18.

# 1-Фенилхромено[3,4-b]пиррол-4(3Н)-он (8р)



Выход 82%. Т.пл. 235-237 °С (лит. Т.пл. [159] 250-251 °С, [185] 244.8-145.4 °С, [211] 178 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.90 (с, 1H, NH), 7.62 (д, *J* = 7.9, 1H, Ar), 7.57 (с, 1H, СНпир), 7.49-7.54 (м, 4H, Ar), 7.42-7.46 (м, 2H, Ar), 7.38 (т, *J* = 7.6, 1H, Ar), 7.15 (т, *J* = 7.6, 1H, Ar). <sup>13</sup>С ЯМР

(125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 116.9, 117.2, 118.1, 121.4, 122.6, 123.9, 124.1, 127.5, 127.7, 128.7, 128.9, 129.6, 134.4, 150.7, 154.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 261 [M]+ (100), 216 (14), 203 (26), 176 (16), 151 (11), 102 (16), 88 (17), 76 (12).

1-Фенил-6-метоксихромено[3,4-b]пиррол-4(3H)-он (8q)



Выход 80%. Т.пл. 272-273 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.90 (с, 1Н, NН), 7.56 (с, 1Н, СНпир), 7.48-7.52 (м, 4Н, Ar), 7.42-7.45 (м, 1Н, Ar), 7.15-7.19 (м, 1Н, Ar), 7.06-7.10 (м, 2Н, Ar), 3.90 (с, 3Н, ОМе). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 55.9, 110.3, 114.3, 116.9, 118.7, 121.5, 123.9, 124.3, 127.5, 128.6, 129.0, 129.7, 134.4, 140.0, 147.5, 154.0. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 291 [M]<sup>+</sup> (100), 276 (7), 248 (4), 220 (13), 204 (3), 191 (4), 165 (9), 102 (3), 15 (4). Найдено (%): С 74.53; Н 4.61; N 4.69. С<sub>18</sub>Н<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 74.22; Н 4.50; N 4.81.

1-Фенил-7-метоксихромено[3,4-b]пиррол-4(3H)-он (8r)



Выход 83%. Т.пл. 245-246 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (600.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.80 (с, 1Н, NН), 7.48-7.54 (м, 6H, Ar, СНпир), 7.43 (м, 1H, Ar), 7.04 (д, *J* = 2.4, 1H, Ar), 6.80 (дд, *J* = 8.8, *J* = 2.4, 1H, Ar), 3.79 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 55.6, 101.8, 111.1, 111.4, 115.7, 120.6, 123.4, 124.7, 127.4, 128.7, 129.0, 129.5, 134.5, 152.1, 154.5, 158.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 291 [M]<sup>+</sup> (100), 276 (15), 248 (8), 220 (8), 191 (7), 165 (10), 15 (22). Найдено (%): С 74.01; H 4.56; N 4.94. C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 74.22; H 4.50; N 4.81.

1-Фенил-8-метоксихромено[3,4-b]пиррол-4(3H)-он (8s)



Выход 74%. Т.пл. 245-246 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.90 (с, 1H, NH), 7.50-7.56 (м, 5H, Ar, СНпир), 7.44 (т, *J* = 7.1, 1H, Ar), 7.37 (д, *J* = 9.0, 1H, Ar), 7.09 (д, *J* = 3.0, 1H, Ar), 6.97 (дд,

*J* = 9.0, *J* = 3.0, 1H, Ar), 3.55 (с, 3H, OMe). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 54.9, 106.2, 114.0, 117.0, 117.9, 118.4, 121.2, 123.9, 127.4, 128.4, 128.5, 129.6, 134.1, 144.9, 154.3, 154.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 291 [M]<sup>+</sup> (100), 258 (12), 248 (10), 204 (7), 191 (9), 165 (15), 139 (11), 54 (12), 15 (30). Найдено (%): 74.29; H 4.63; N 4.69. С<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 74.22; H 4.50; N 4.81.

### 1-(2-Метокси-5-метилфенил)-8-метилхромено[3,4-b]пиррол-4(3H)-он (8u)



Выход 82%. Т.пл. 247-248 °C. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.77 (с, 1Н, NН), 7.46 (с,1Н, СНпир), 7.31 (д, *J* = 8.3, 1Н, Ar), 7.26 (д, *J* = 8.0, 1Н, Ar), 7.18 (м, 2Н, Ar), 7.12 (с, 1Н, Ar), 7.07 (д, *J* = 8.3, 1H, Ar), 3.64 (с, 3H, OMe), 2.32 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.18 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 20.1, 20.6, 55.2, 111.1, 116.4, 116.5, 117.2, 118.3, 122.7, 123.2, 125.6, 128.2, 129.0, 129.2, 129.6, 132.2, 132.6, 148.7, 154.5, 155.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 319 [M]<sup>+</sup> (100), 304 (6), 276 (6), 233 (2), 212 (2), 189 (2). Найдено (%): С 75.03, Н 5.30, N 4.53. С<sub>20</sub>Н<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 75.22, Н 5.37, N 4.39.

1-(4-Гидроксифенил)-хромено[3,4-b]пиррол-4(3H)-он (10h)



Выход 76%. Т.пл. 337-339 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.80 (с, 1Н, NН), 9.59 (с, 1Н, OH), 7.64 (д, *J* = 7.7, 1Н, Ar), 7.46 (с, 1Н, СНпир), 7.43 (д, *J* = 7.9, 1Н, Ar), 7.37 (т, *J* = 7.4, 1Н, Ar), 7.30 (д, *J* = 8.4, 2H, Ar), 7.16 (т, *J* = 7.7, 1H, Ar), 6.88 (д, *J* = 8.4, 2H, Ar). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО*d*<sub>6</sub>) 115.4, 116.5, 117.0, 118.2, 121.4, 122.6, 123.8, 124.2, 124.5, 127.4, 128.6, 130.6, 150.6, 154.2, 156.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 277 [M]<sup>+</sup> (100), 248 (5), 232 (5), 220 (9), 204 (5), 191 (4), 165 (15), 139 (4), 28 (11). Найдено (%) С 73.87; Н 4.07; N 4.86.  $C_{17}H_{11}NO_3$ . Вычислено (%): С 73.64; Н 4.00; N 5.05. 1-(4-Гидроксифенил)-7-гидроксихромено[3,4-b]пиррол-4(3Н)-он (10i)



Выход 79%. Т.пл. 326-327 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.56 (с, 1Н, NН), 9.92 (с, 1Н, OH), 9.54 (с, 1Н, OH), 7.45 (д, *J* = 8.6, 1Н, Ar), 7.37 (с, 1Н, СНпир), 7.26 (д, *J* = 7.5, 2Н, Ar), 6.86 (д, *J* = 7.5, 2H, Ar), 6.76 (с, 1H, Ar), 6.61 (д, *J* = 8.6, 1H, Ar). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 103.2, 110.1, 112.2, 115.1, 115.4, 120.5, 123.5, 124.8, 125.2, 128.6, 130.7, 152.1, 154.6, 156.7, 157.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 293 [M]<sup>+</sup> (100), 264 (7), 236 (6), 181 (5), 152 (6). Найдено (%): С 69.89; Н 3.82; N 4.63. С<sub>17</sub>Н<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 69.62; Н 3.78; N 4.78%.

1-(4-Гидроксифенил)-8-гидроксихромено[3,4-b]пиррол-4(3Н)-он (10j)



Выход 81%. Т.пл. 327-328 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.69 (с, 1Н, NН), 9.55 (с, 1Н, OH), 9.43 (с, 1Н, OH), 7.38 (с, 1Н, СНпир), 7.28 (д, *J* = 8.0, 2H, Ar), 7.23 (д, *J* = 8.9, 1H, Ar), 7.04 (с, 1H, Ar), 6.88 (д, *J* = 8.0, 2H, Ar), 6.78 (д, *J* = 8.9, 1H, Ar). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 108.1, 115.3, 115.5, 116.8, 117.8, 118.8, 121.5, 124.2, 124.6, 128.4, 130.7, 144.0, 153.3, 154.6, 156.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 293 [M]<sup>+</sup> (100), 264 (6), 236 (6), 152 (8), 89 (5), 63 (7), 55 (9), 39(7), 28 (17). Найдено (%): С 69.87, Н 3.82, N 4.56. С<sub>17</sub>Н<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 69.62, Н 3.78, N 4.78.

1-Фенил-7-гидроксихромено[3,4-b]пиррол-4(3H)-он (10r)



Выход 80%. Т.пл. 302-304 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.70 (с, 1H, NH), 9.98 (с, 1H, OH), 7.40-7.53 (м, 7H, СНпир, Ar), 6.78 (д, *J* = 2.4, 1H, Ar), 6.60 (дд, *J* = 8.7, *J* = 2.4, 1H, Ar). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 103.3, 109.7, 112.3, 115.4, 120.4, 123.5, 125.1, 127.3, 128.7, 128.9, 129.5, 134.6, 152.2, 154.6, 157.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 277 [M]<sup>+</sup> (100), 248 (12), 220 (17), 165 (26),

69 (44), 63 (14), 51 (14), 39 (14), 29 (16). Найдено (%): С 73.42; Н 4.13; N 5.31. С<sub>17</sub>Н<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 73.64; Н 4.00; N 5.05.

1-Фенил-8-гидроксихромено[3,4-b]пиррол-4(3H)-он (10s)



Выход 84%. Т.пл. 276-278 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 12.83 (с, 1Н, NН), 9.44 (с, 1Н, ОН), 7.51 (м, 5Н, СНпир, Ar), 7.44 (м, 1Н, Ar), 7.25 (д, *J* = 8.9, 1Н, Ar), 7.03 (д, *J* = 2.8, 1Н, Ar), 6.80 (дд, *J* = 8.9, *J* = 2.8, 1Н, Ar). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 108.1, 115.4, 117.2, 117.9, 118.6, 121.4, 124.1, 127.4, 128.7, 128.8, 129.6, 134.3, 144.1, 153.4, 154.6. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 277 [M]<sup>+</sup> (100), 248 (7), 220 (9), 192 (5), 165 (16), 139 (7), 115 (5), 63 (5), 51 (5), 39 (5), 29 (7). Найдено (%): С 73.38; Н 4.04; N 5.27. С<sub>17</sub>Н<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 73.64; Н 4.00; N 5.05.

Синтез 3,4-бис(4-метоксифенил)-1Н-пиррол-2,5-диона 22 [187].



Смесь 3,4-бис(4-метоксифенил)-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты **4c** (100 мг, 0,31 ммоль) и K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (251 мг, 0.93 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (смесь1:1, 3 мл) кипятили 2 часа. Реакционную массу разбавили водным раствором NaOH (10 мл, 1M) экстрагировали этилацетатом (3×3 мл). Экстракт сушили сухим Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упарили.

Выход 63%. Т.пл. 236-237 °С (лит. Т.пл. [212] 240 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (300.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 11.09 (с, 1H, NH), 7.33 (д, *J* = 8.6, 4H, Ar), 6.93 (д, *J* = 8.6, 4H, Ar), 3.76 (с, 6H, OMe).

#### 3.5. Экспериментальная часть к главе 2.5

**Общая методика синтеза этил 1,2-диарил-пирроло[2,1-а]изохинолин-3-карбоксилатов 11.** Смесь нитростильбена **2** (1.5 ммоль), изохинолиниевой соли **23** (2.25 ммоль), DABCO (678 мг, 6 ммоль), γ-MnO<sub>2</sub> (1305 мг, 15 ммоль) в толуоле (12 мл) кипятили до исчезновения исходного нитростильбена 1-6 часов. Контроль по TCX (элюент ЭА:ПЭ=1:3) каждый час. Если через 2 и 4 часа от начала реакции по TCX наблюдался нитростильбен, то в реакционную массу добавляли изохинолиниевую соль **23** (0.5 ммоль) и DABCO (56 мг, 0.5 ммоль). По окончании реакции горячую суспензию фильтровали через слой силикагеля в фильтре Шотта (высота слоя 1.5-2 см, диаметр воронки 5 см), смыв остатки целевого соединения с силикагеля смесью ЭА:ПЭ=2:1. Объединенные фильтраты упарили, целевой пирролоизохинолин **11** кристаллизовался из EtOH. Полученный осадок фильтровали, промыли EtOH и сушили.

#### Этил 1,2-бис(4-метоксифенил)-пирроло[2,1-а]изохинолин-3-карбоксилат (11ас)



Выход 74%. Т.пл. 235-237 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 9.25 (д, *J* = 7.6, 1H, Ar), 7.79 (д, *J* = 7.8, 1H, Ar), 7.46 (т, *J* = 7.4, 1H, Ar), 7.42 (д, *J* = 8.3, 1H, Ar), 7.25 (м, 2H, Ar), 7.16 (д, *J* = 8.2, 2H, Ar), 7.07 (д, *J* = 8.2, 2H, Ar), 6.93 (д, *J* = 8.3, 2H, Ar), 6.77 (д, *J* = 8.3, 2H, Ar), 4.05 (к, *J* = 7.0, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.77 (с, 3H, OMe), 3.71 (с, 3H, OMe), 0.90 (т, *J* = 7.0, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.4, 54.8, 54.9, 59.3, 112.4, 112.5, 112.9, 113.9, 119.6, 122.8, 124.2, 124.7, 126.9, 127.01, 127.08, 127.1, 128.3, 129.2, 131.4, 132.1, 135.3, 157.9, 158.3, 161.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 451 [M]<sup>+</sup> (82), 379 (19), 291 (11), 146 (13), 29 (100), 15 (20). Найдено (%): С 77.32; H 5.47; N 2.89. C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 77.14; H 5.58; N 3.10.

# Этил 1-(4-метоксифенил)-2-(2-метоксифенил)-пирроло[2,1-а]изохинолин-3-карбоксилат (11ah)



Выход 76%. Т.пл. 178-180 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 9.23 (д, *J* = 7.6, 1H, Ar), 7.80 (д, *J* = 7.8, 1H, Ar), 7.46 (м, 2H, Ar), 7.26 (м, 2H, Ar), 7.20 (тд, *J* = 6.3, *J* = 1.7, 1H, Ar), 7.15 (уш.с, 2H, Ar), 6.98 (дд, *J* = 7.4, *J* = 1.7, 1H, Ar), 6.91 (м, 3H, Ar), 6.79 (т, *J* = 7.4, 1H, Ar), 3.98 (к, *J* = 7.5, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (с, 3H, OMe), 3.61 (с, 3H, OMe), 0.81 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.4, 55.0, 55.2, 59.3, 110.5, 112.6, 113.4, 113.9, 119.4, 119.8, 122.9, 124.2, 124.4, 124.9, 127.1, 127.2, 127.3, 128.2, 128.3, 129.2, 131.3, 131.7, 132.2, 157.2, 158.5, 161.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 451 [M]<sup>+</sup> (100), 378 (15), 29 (12), 18 (59). Найдено (%): С 77.44; Н 5.41; N 3.27. С<sub>29</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 77.14; Н 5.58; N 3.10.

Этил 1-(4-метоксифенил)-2-(2,5-диметоксифенил)-пирроло[2,1-а]изохинолин-3карбоксилат (11аі)



Выход 78%. Т.пл. 134-135 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 9.22 (д, *J* = 7.6, 1H, Ar), 7.79 (д, *J* = 8.1, 1H, Ar), 7.46 (м, 2H, Ar), 7.26 (м, 2H, Ar), 7.08 (уш.с, 2H, Ar), 6.92 (м, 2H, Ar), 6.82 (д, *J* = 8.9, 1H, Ar), 6.75 (дд, *J* = 8.9, *J* = 2.7, 1H, Ar), 6.60 (д, *J* = 2.7, 1H, Ar), 4.01 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.78 (с, 3H, OMe), 3.59 (с, 3H, OMe), 3.56 (с, 3H, OMe), 0.85 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.5, 55.0, 55.4, 55.8, 59.4, 111.5, 112.6, 112.9, 113.4, 113.9, 117.5, 119.7, 122.9, 124.2, 124.7, 124.9, 125.3, 127.2, 127.3, 128.2, 129.2, 131.8, 151.5, 152.3, 158.5, 161.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 481 [M]<sup>+</sup> (100), 451 (18), 408 (12). Найдено (%): С 74.65; H 5.71; N 2.68. C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 74.83; H 5.65; N 2.91.

# Этил 1-(4-метоксифенил)-2-(2,4,5-триметоксифенил)-пирроло[2,1-а]изохинолин-3карбоксилат (11аl)



Выход 74%. Т.пл. 146-147 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 9.21 (д, *J* = 7.6, 1H, Ar), 7.78 (д, *J* = 7.9, 1H, Ar), 7.50 (д, *J* = 8.3, 1H, Ar), 7.45 (т, *J* = 7.5, 1H, Ar), 7.27 (т, *J* = 7.7, 1H, Ar), 7.22 (д, *J* = 7.6, 1H, Ar), 7.18 (уш.с., 2H, Ar), 6.94 (д, *J* = 8.1, 2H, Ar), 6.61 (с, 1H, Ar), 6.60 (с, 1H, Ar), 4.05 (к,

*J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.78 (с, 3H, OMe), 3.77 (с, 3H, OMe), 3.59 (с, 3H, OMe), 3.54 (с, 3H, OMe), 0.93 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.6, 55.1, 55.9, 56.1, 56.5, 59.3, 98.1, 112.5, 113.7, 113.9, 115.5, 116.8, 119.9, 122.9, 124.2, 124.9, 127.11, 127.14, 127.2, 127.5, 128.2, 129.1, 131.7, 131.9, 141.8, 148.8, 151.6, 158.5, 161.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 511 [M]<sup>+</sup> (100), 438 (9), 69 (7), 29 (8). Найдено (%): С 72.45; H 5.80; N 2.57. С<sub>31</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 72.78; H 5.71; N 2.74.

# Этил 1-фенил-2-(4,7-диметокси-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-пирроло[2,1-а] изохинолин-3карбоксилат (11аm)



Выход 75%. Т.пл. 203 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (600.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 9.23 (д, *J* = 7.6, 1H, Ar), 7.79 (д, *J* = 7.9, 1H, Ar), 7.10-7.47 (м, 9H, Ar), 6.29 (с, 1H, Ar), 5.95 (уш. с, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4.08 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.60 (с, 3H, OMe), 3.56 (с, 3H, OMe), 0.96 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.6, 56.6, 59.3, 59.5, 101.4, 110.8, 112.8, 113.8, 120.2, 121.2, 122.9, 124.2, 124.8, 127.23, 127.27, 127.3, 127.5, 128.3, 128.6, 128.9, 131.1, 135.4, 135.6, 136.3, 137.8, 137.9, 161.2. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 495 [M]<sup>+</sup> (17), 139 (17), 44 (33), 29 (100), 15 (59). Найдено (%): С 72.98; H 5.01; N 3.03. С<sub>30</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 72.72; H 5.09; N 2.83.

## Этил 1-фенил-2-(2-метоксифенил)-пирроло[2,1-а]изохинолин-3-карбоксилат (11ар)



Выход 73%. Т.пл.169-170 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 9.25 (д, *J* = 7.6, 1H, Ar), 7.80 (д, *J* = 7.6, 1H, Ar), 7.46 (т, *J* = 7.2, 1H, Ar), 7.41 (д, *J* = 8.2, 1H, Ar), 7.34 (м, 4H, Ar), 7.22 (м, 4H, Ar), 6.98 (дд, *J* = 7.4, *J* = 1.7, 1H, Ar), 6.90 (д, *J* = 8.2, 1H, Ar), 6.77 (т, *J* = 7.1, 1H, Ar), 3.99 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.60 (с, 3H, OMe), 0.81 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.3, 55.0, 59.2, 110.3, 112.5, 113.4, 119.2, 119.9, 122.7, 124.1, 124.6, 127.0, 127.1, 127.2, 128.1, 128.2, 128.3, 128.8, 130.5, 131.1, 131.8, 135.4, 157.0, 161.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 421 [M]<sup>+</sup> (100), 348 (28), 317 (8), 304 (6), 29 (6). Найдено (%): С 79.58; Н 5.65; N 3.18 C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 79.79; H 5.50; N 3.32

### Этил 1-фенил-2-(2,4-диметоксифенил)-пирроло[2,1-а]изохинолин-3-карбоксилат (11аг)



Выход 77%. Т.пл.181-182 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 9.22 (д, *J* = 7.6, 1H, Ar), 7.78 (д, *J* = 7.9, 1H, Ar), 7.30-7.46 (м, 6H, Ar), 7.20-7.25 (м, 3H, Ar), 6.87 (д, *J* = 8.3, 1H, Ar), 6.46 (д, *J* = 2.1, 1H, Ar), 6.35 (дд, *J* = 8.3, *J* = 2.1, 1H, Ar), 4.02 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.71 (с, 3H, OMe), 3.58 (с, 3H, OMe), 0.89 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (150.90 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.6, 55.1, 55.2, 59.3, 97.9, 103.9, 112.5, 113.7, 116.5, 120.3, 122.9, 124.2, 124.8, 127.2, 127.3, 128.2, 128.4, 128.9, 130.7, 131.6, 131.7, 135.7, 158.1, 159.8, 161.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 451 [M]<sup>+</sup> (100), 378 (45), 304 (20), 291 (22), 218 (19), 151 (27), 29 (87), 18 (64). Найдено (%): С 76.98; Н 5.63; N 3.23. C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 77.14; Н 5.58; N 3.10.

# Этил 1-(4-метоксифенил)-2-(2-метоксифенил)-8,9-диметоксипирроло[2,1-а]изохинолин-3карбоксилат (11bh)



Выход 57%. Т.пл. 173-174 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (600.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 9.18 (д, *J* = 7.5, 1H, Ar), 7.30 (с, 1H, Ar), 7.25 (уш.с, 1H, Ar), 7.18 (м, 2H, Ar), 7.10 (уш.с., 1H, Ar), 7.01 (д, *J* = 7.3, 1H, Ar), 6.90 (м, 4H, Ar), 6.80 (т, *J* = 7.6, 1H, Ar), 3.97 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.84 (с, 3H, OMe), 3.72 (с, 3H, OMe), 3.61 (с, 3H, OMe), 0.81 (м, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (150.90 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.4, 54.5, 55.1, 55.2, 55.6, 58.9, 104.5, 108.1, 110.5, 112.2, 113.8, 117.9, 118.9, 119.3, 122.6, 123.1, 124.7, 127.6, 128.2, 129.7, 131.2, 131.9, 132.6, 148.8, 149.2, 157.2, 158.5, 161.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 511 [M]<sup>+</sup> (100), 438 (19), 29 (64). Найдено (%): С 72.92; H 5.80; N 2.54. С<sub>31</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 72.78; H 5.71; N 2.74.



изохинолин-3-карбоксилат (11bi)



Выход 67%. Т.пл. 174-176 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (600.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 9.16 (д, J = 7.5, 1H, Ar), 7.31 (с, 1H, Ar), 7.21 (уш.с, 2H, Ar), 7.17 (д, J = 7.5, 1H, Ar), 6.95 (м, 2H, Ar), 6.88 (с, 1H, Ar), 6.82 (д, J = 8.7, 1H, Ar), 6.74 (дд, J = 8.7, J = 2.3, 1H, Ar), 6.63 (д, J = 2.3, 1H, Ar), 4.00 (к, J = 7.0, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.85 (с, 3H, OMe), 3.74 (с, 3H, OMe), 3.59 (с, 3H, OMe), 3.56 (с, 3H, OMe), 3.28 (с, 3H, OMe), 0.85 (т, J = 7.0, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.5, 54.6, 55.2, 55.4, 55.6, 55.7, 59.1, 104.6, 108.2, 111.5, 112.3, 112.7, 113.9, 117.6, 117.9, 118.9, 122.6, 123.1, 125.7, 127.6, 129.6, 131.6, 132.4, 148.8, 149.2, 151.5, 152.3, 158.6, 161.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 541 [M]<sup>+</sup> (43), 468 (12), 308 (9), 271 (22), 132 (13), 121 (12), 44 (17), 29 (100), 15 (55). Найдено (%): С 70.88; H 5.92; N 2.37. С<sub>32</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено (%): С 70.97; H 5.77; N 2.59.

Этил 1-(4-метоксифенил)-2-(2,4,5-триметоксифенил)-8,9-диметоксипирроло[2,1-а] изохинолин-3-карбоксилат (11bl)



Выход 56%. Т.пл.158-159 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 9.17 (д, *J* = 7.6, 1H, Ar), 7.30 (с, 1H, Ar), 7.22 (упг.с., 2H, Ar), 7.16 (д, *J* = 7.6, 1H, Ar), 6.98 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.92 (с, 1H, Ar), 6.65 (с, 1H, Ar), 6.60 (с, 1H, Ar), 4.04 (к, *J* = 7.0, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.87 (с, 3H, OMe), 3.78 (с, 3H, OMe), 3.76 (с, 3H, OMe), 3.59 (с, 3H, OMe), 3.55 (с, 3H, OMe), 3.22 (с, 3H, OMe), 0.92 (т, *J* = 7.0, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.7, 54.6, 55.2, 55.6, 55.9, 56.1, 56.5, 59.1, 98.2, 104.7, 108.2, 112.1, 112.5, 113.9, 115.9, 116.9, 118.2, 118.9, 122.7, 123.0, 127.8, 129.6, 131.6, 132.5, 141.9, 148.8, 149.2, 151.6, 158.6, 161.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 571 [M]<sup>+</sup> (40), 498 (6), 69 (32), 29 (100), 15 (31). Найдено (%): С 68.99; H 5.78; N 2.71. C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>8</sub>. Вычислено (%): С 69.34; H 5.82; N 2.45.

Этил 1-фенил-2-(2-метоксифенил)-8,9-диметоксипирроло[2,1-а]изохинолин-3-карбоксилат (11bp)



Выход 57%. Т.пл. 174-176 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 9.19 (д, J = 7.5, 1H, Ar), 7.20-7.39 (м, 6H, Ar), 7.16-7.20 (м, 2H, Ar), 7.01 (д, J = 7.3, 1H, Ar), 6.89 (д, J = 8.3, 1H, Ar), 6.86 (с, 1H, Ar), 6.78 (т, J = 7.4, 1H, Ar), 3.98 (к, J = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.84 (с, 3H, OMe), 3.61 (с, 3H, OMe), 3.23 (с, 3H, OMe), 0.82 (т, J = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>).<sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО- $d_6$ ) 13.5, 54.5, 55.2, 55.6, 59.1, 104.6, 108.2, 110.5, 112.3, 112.4, 118.3, 118.9, 119.4, 122.6, 123.1, 124.6, 127.1, 128.3, 129.4, 131.3, 131.8, 135.8, 148.9, 149.3, 157.2, 161.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 481 [M]<sup>+</sup> (100), 408 (21), 29 (91), 16 (56). Найдено (%): С 74.58; H 5.54; N 3.13. С<sub>30</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено (%): С 74.83; H 5.65; N 2.91.

Этил 1-фенил-2-(2,4-диметоксифенил)-8,9-диметоксипирроло[2,1-а]изохинолин-3карбоксилат (11br)



Выход 52%. Т.пл. 200-202 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 9.17 (д, *J* = 7.5, 1H, Ar), 7.38 (м, 2H, Ar), 7.20-7.32 (м, 4H, Ar), 7.17 (д, *J* = 7.6, 1H, Ar), 6.90 (д, *J* = 8.3, 1H, Ar), 6.85 (с, 1H, Ar), 6.46 (д, *J* = 2.1, 1H, Ar), 6.36 (дд, *J* = 8.3, *J* = 2.1, 1H, Ar), 4.00 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.84 (с, 3H, OMe), 3.71 (с, 3H, OMe), 3.60 (с, 3H, OMe), 0.88 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.6, 54.5, 55.1, 55.2, 55.6, 59.1, 97.9, 103.9, 104.6, 108.2, 112.1, 112.6, 116.9, 118.6, 118.9, 122.7, 123.1, 127.1, 128.3, 129.3, 131.3, 131.7, 135.9, 148.9, 149.2, 158.2, 159.8, 161.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 511 [M]<sup>+</sup> (100), 438 (18), 29 (49). Найдено (%): С 73.01; Н 5.63; N 2.50. С<sub>31</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 72.78; Н 5.71; N 2.74.

Этил 1-(4-метоксифенил)-2-(2,5-диметоксифенил)-8,9-диэтоксипирроло[2,1-а]изохинолин-



Выход 76%. Т.пл. 175-176 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 9.15 (д, *J* = 7.5, 1H, Ar), 7.29 (с, 1H, Ar), 7.18 (уш.с, 2H, Ar), 7.14 (д, *J* = 7.5, 1H, Ar), 6.95 (д, *J* = 8.4, 2H, Ar), 6.85 (с, 1H, Ar), 6.81 (д, *J* = 8.9, 1H, Ar), 6.74 (дд, *J* = 8.9, *J* = 3.1, 1H, Ar), 6.63 (д, *J* = 3.1, 1H, Ar), 4.12 (к, *J* = 7.0, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.00 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (с, 3H, OMe), 3.60 (с, 3H, OMe), 3.56 (с, 3H, OMe), 3.52 (к, *J* = 7.0, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.36 (т, *J* = 7.0, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.08 (т, *J* = 7.0, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.86 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (150.90 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.5, 14.3, 14.6, 55.2, 55.3, 55.7, 59.0, 62.9, 63.8, 105.5, 109.2, 111.4, 112.2, 112.3, 112.6, 113.9, 117.5, 117.9, 118.9, 122.5, 122.9, 125.6, 127.6, 129.7, 131.6, 132.3, 147.9, 148.5, 151.5, 152.3, 158.6, 161.3. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 569 [M]<sup>+</sup> (100), 496 (18), 285 (17), 29 (7), 18 (14). Найдено (%): C 71.41; H 6.14; N 2.75. C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено (%): C 71.69; H 6.19; N 2.46.

Этил 1-фенил-2-(2,4-диметоксифенил)-8,9-диэтоксипирроло[2,1-а]изохинолин-3карбоксилат (11сг)



Выход 71%. Т.пл. 171-172 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 9.15 (д, *J* = 7.6, 1H, Ar), 7.37 (т, *J* = 7.5, 2H, Ar), 7.31 (д, *J* = 7.4, 1H, Ar), 7.29 (с, 1H, Ar), 7.25 (уш.с, 2H, Ar), 7.14 (д, *J* = 7.6, 1H, Ar), 6.89 (д, *J* = 8.3, 1H, Ar), 6.83 (с, 1H, Ar), 6.45 (д, *J* = 2.4, 1H, Ar), 6.35 (дд, *J* = 8.3, *J* = 2.4, 1H, Ar), 4.12 (к, *J* = 7.0, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.00 (к, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.71 (с, 3H, OMe), 3.59 (с, 3H, OMe), 3.45 (к, *J* = 7.0, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.36 (т, *J* = 7.0, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.06 (т, *J* = 7.0, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.88 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (150.90 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 13.6, 14.3, 14.6, 55.1, 55.2, 59.0, 62.9, 63.8, 97.7, 103.8, 105.5 109.2, 112.1, 112.5, 116.9, 118.5, 118.8, 122.5, 122.9, 127.0, 128.3, 129.3, 131.1, 131.6, 136.0, 147.9, 148.5, 158.1, 159.7, 161.4. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 539 [M]<sup>+</sup> (100), 466 (14), 29 (84), 18 (17). Найдено (%): С 73.32; H 6.09; N 2.78. С<sub>33</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено (%): С 73.45; H 6.16; N 2.60.

Общая методика синтеза 14-арил-6H-[1]бензопирано[4',3':4,5]пирроло[2,1-а]изохинолин-6онов 12.

К перемешиваемой суспензии пирролоизохинолина **11** (0.5 ммоль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл), добавили по каплям 1M раствор BBr<sub>3</sub> в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл для **11ар**, 1.5 мл для **11аh** и **11аг**, 2 мл для **11аi** и **11bp**) при -5°С. Полученный раствор перемешивали 2-3 часа до исчезновения исходного соединения. Полученный раствор разбавили водой (15 мл), фильтровали выпавший осадок, промыв на фильтре водой ( $2\times3$  мл) и сушили. Осадок растворили в этаноле (3 мл) и подщелочили 10% водным раствором NaOH до pH = 10-11. Через 30 минут раствор подкислили 1M раствором HCl до pH=5-6, фильтровали выпавший осадок, перекристаллизовывали из EtOH (10 мл), сушили.

### 14-(4-гидроксифенил)-6H-[1]бензопирано[4',3':4,5]пирроло[2,1-а]изохинолин-6-он (12ah)



Выход 76%. Т.пл. 316-318 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (600.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 9.81 (с, 1Н, ОН), 9.18 (д, *J* = 7.3, 1Н, Ar), 7.88 (д, *J* = 7.9, 1Н, Ar), 7.57 (м, 2Н, Ar), 7.47 (д, *J* = 8.1, 1Н, Ar), 7.43 (м, 1Н, Ar), 7.39 (м, 2Н, Ar), 7.34 (д, *J* = 7.8, 2Н, Ar), 7.17 (д, *J* = 7.6, 1Н, Ar), 7.14 (т, *J* = 7.1, 1Н, Ar), 7.07 (д, *J* = 7.8, 2Н, Ar). <sup>13</sup>С ЯМР (150.90 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 108.5, 113.7, 114.2, 116.9, 117.1, 117.4, 123.5, 123.6, 123.7, 124.0, 124.5, 124.8, 127.6, 127.7, 127.9, 128.5, 128.8, 129.2, 131.6, 133.6, 151.2, 153.9, 157.8. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 377 [М]<sup>+</sup> (100), 290 (4), 151 (4), 31 (7). Найдено (%): С 79.13; Н 4.18; N 3.47. С<sub>25</sub>Н<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 79.56; Н 4.01; N 3.71.

# 2-Гидрокси-14-(4-гидроксифенил)-6H-[1]бензопирано[4',3':4,5]пирроло[2,1-а]изохинолин-6-он (12ai)



Выход 81%. Т.пл. 344-345 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 9.84 (с, 1Н, ОН), 9.51 (с, 1Н, ОН), 9.21 (д, *J* = 7.5, 1H, Ar), 7.88 (д, *J* = 8.0, 1H, Ar), 7.57 (т, *J* = 7.5, 1H, Ar), 7.51 (д, *J* = 8.2, 1H, Ar), 7.38 (м, 2H, Ar), 7.31 (м, 3H, Ar), 7.06 (д, *J* = 8.0, 2H, Ar), 6.87 (дд, *J* = 9.1, *J* = 2.5, 1H, Ar), 6.58 (с, 1H, Ar). <sup>13</sup>С ЯМР (125.76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 108.7, 109.2, 113.6, 114.3, 116.6, 116.9, 117.7, 118.0,

123.6, 123.7, 124.6, 124.7, 127.7, 128.1, 128.3, 129.2, 131.6, 133.4, 144.5, 153.4, 154.3, 157.7. Массспектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 393 [M]<sup>+</sup> (100), 28 (6), 18 (14). Найдено (%): С 76.02; Н 3.99; N 3.74. С<sub>25</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 76.33; Н 3.84; N 3.56.

14-Фенил-6Н-[1]бензопирано[4',3':4,5]пирроло[2,1-а]изохинолин-6-он (12ар)



Выход 80%. Т.пл. 289-291 °С (лит. Т.пл. [148] 313-315 °С). <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 9.23 (д, *J* = 7.5, 1H, Ar), 7.91 (д, *J* = 7.8, 1H, Ar), 7.70 (м, 3H, Ar). 7.56-7.62 (м, 3H, Ar). 7.41-7.51 (м, 4H, Ar), 7.34 (т, *J* = 7.5, 1H, Ar), 7.09 (т, *J* = 7.4, 1H, Ar), 7.03 (м, 1H, Ar). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 361 [M]<sup>+</sup> (100), 315 (7), 302 (11), 151 (11), 39 (7), 27 (6).

З-Гидрокси-14-фенил-6Н-[1]бензопирано[4',3':4,5]пирроло[2,1-а]изохинолин-6-он (12аг)



Выход 79%. Т.пл. 328-330 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (600.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 10.01 (с, 1Н, ОН), 9.16 (д, *J* = 7.6, 1Н, Ar), 7.88 (д, *J* = 7.7, 1Н, Ar), 7.68 (м, 3Н, Ar), 7.56 (м, 3Н, Ar), 7.39 (м, 2Н, Ar), 7.32 (т, *J* = 7.5, 1H, Ar), 6.82 (м, 2Н, Ar), 6.53 (д, *J* = 8.6, 1Н, Ar). <sup>13</sup>С ЯМР (150.90 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 103.2, 107.5, 108.9, 112.5, 112.9, 113.2, 123.5, 123.7, 124.2, 124.3, 127.6, 128.4, 128.7, 128.9, 129.4, 129.9, 130.7, 133.3, 135.2, 152.7, 154.2, 158.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 377 [M]<sup>+</sup> (100), 290 (15), 151 (13), 69 (70). Найдено (%): С 79.75; Н 4.07; N 3.59. С<sub>25</sub>Н<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено (%): С 79.56; Н 4.01; N 3.71.

# 11,12-Дигидрокси-14-фенил-6Н-[1]бензопирано[4',3':4,5]пирроло[2,1-а]изохинолин-6-он (12bp)



Выход 77%. Т.пл.> 350 °С (с разложением). <sup>1</sup>Н ЯМР (600.13 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 10.01 (с, 1Н, ОН), 9.38 (с, 1Н, ОН), 9.05 (д, *J* = 7.3, 1Н, Аг), 7.68 (м, 3Н, Аг), 7.56 (м, 2Н, Аг), 7.46 (д, *J* = 8.2, 1Н, Аг), 7.40 (т, *J* = 7.6, 1Н, Аг), 7.26 (д, *J* = 7.4, 1Н, Аг), 7.19 (с, 1Н, Аг), 7.05 (т, *J* = 7.7, 1Н, Аг), 6.95 (д, *J*
= 8.0, 1H, Ar), 6.82 (c, 1H, Ar). <sup>13</sup>С ЯМР (150.90 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 107.5, 109.4, 111.7, 112.0, 113.5, 117.1, 117.5, 118.0, 121.1, 123.4, 123.8, 123.9, 127.6, 128.6, 128.8, 129.8, 130.8, 133.8, 135.3, 146.9, 148.0, 151.3, 153.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m/z* 393 [M]<sup>+</sup> (100), 144 (5), 44 (16). Найдено (%): С 76.65; H 4.01; N 3.23. C<sub>25</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С 76.33; H 3.84; N 3.56.

## Общая методика синтеза этил 3,4-диарилизоксазолин-N-оксид-2-карбоксилатов 24.

В охлажденный льдом и солью до -5 °С пиридин (1 мл) добавили изохинолиниевую соль **23a** (75 мг, 0.265 ммоль) и перемешивали 15 минут. После чего добавили нитростильбен **2** (0.175 ммоль) и продолжили перемешивание. Через один час добавили моногидрат диацетата меди (53 мг, 0.265 ммоль) и перемешивали 20 часов при охлаждении. Реакционную массу подкислили HClk до pH=2-3, добавили 7 мл воды, фильтровали выпавший осадок, промыли на фильтре водой (2×2 мл), делили с помощью колоночной хроматографии (ЭА:ПЭ=1:3).

#### Этил 3,4-бис(4-метоксифенил)изоксазолин-N-оксид-2-карбоксилат 24с.



Выход 12%. Т.пл.124-125 °С. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7.82 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 7.25 (м, 2H, Ar), 6.88 (д, *J* = 8.6, 2H, Ar), 6.86 (д, *J* = 8.9, 2H, Ar), 4.99 (с, 1H, CHизокс), 4.77 (с, 1H, CHизокс), 4.32 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.78 (с, 6H, OCH<sub>3</sub>), 1.34 (т, *J* = 7.0, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (400.16 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 169.3, 160.4, 159.7, 130.4, 128.5, 128.4, 117.9, 114.9, 114.6, 114.2, 78.8, 62.4, 55.3, 53.9, 14.1. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) *m*/*z* 371 [M]<sup>+</sup> (2), 239 (14), 165 (12), 149 (12), 135 (20), 121 (21), 77 (30), 29 (100). Найдено (%): C 64.82; H 5.58; N 3.95. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено (%): C 64.68; H 5.70; N 3.77.

## Этил 3,4-бис(4-метоксифенил)изоксазолин-N-оксид-2-карбоксилат 24h.



Выход 8%. Масло. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7.83 (д, *J* = 9.1, 2H, Ar), 7.29 (тд, *J* = 7.9, *J* = 1.7, 1H, Ar), 7.11 (дд, *J* = 7.6, *J* = 1.6, 1H, Ar), 6.94 (д, *J* = 8.2, 1H, Ar), 6.88 (тд, *J* = 7.5, *J* = 0.9, 1H, Ar), 6.86 (д, *J* = 9.1, 2H, Ar), 5.44 (д, *J* = 2.7, 1H, CHизокс), 4.77 (д, *J* = 2.7, 1H, CHизокс), 4.31 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.92 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.33 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>).



Выход 17%. Масло. <sup>1</sup>Н ЯМР (500.13 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 7.80 (д, *J* = 7.2, 2H, Ar), 7.41 (т, *J* = 7.8, 2H, Ar), 7.37 (д, *J* = 7.1, 1H, Ar), 7.32 (тд, *J* = 7.6, *J* = 1.7, 1H, Ar), 7.10 (д, *J* = 7.9, 2H, Ar), 6.91 (т, *J* = 7.4, 1H, Ar), 5.49 (д, *J* = 3.1, 1H, CНизокс), 5.03 (д, *J* = 3.1, 1H, CНизокс), 4.24 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.87 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.26 (т, *J* = 7.1, 3H, CH<sub>3</sub>).

# 3.6. Методика биологических испытаний

Исследование антипролиферативной активности веществ на модели зародышей морского ежа [196].

Опыты проводили в биологической лаборатории ИБР им. Н.К.Кольцова РАН на Кипре. Взрослых морских ежей *Paracentrotus lividus L. (Echinidae, Echinodermata)* собирали в прибрежной зоне и содержали в аквариуме с аэрируемой морской водой. Нерест стимулировали инъекцией в полость тела животных 1-2 мл 0.5 М КСІ. Полученные яйцеклетки отмывали профильтрованной через нейлоновый фильтр морской водой и оплодотворяли добавлением нескольких капель разбавленной спермы. Зародышей (600-2000/мл) инкубировали в профильтрованной морской воде при комнатной температуре (18-23 °C) в 6-луночных культуральных платах.

Исходные растворы химических соединений готовили в ДМСО, после чего разводили в 10 раз 96% этанолом. Такая процедура способствует увеличению растворимости веществ в солесодержащих средах (морской воде). Растворимость исследуемых соединений контролировали с помощью стереомикроскопа МБС-10. В качестве положительного контроля использовали комбретастатин А-4 (СА4), синтезированный по описанной методике [213].

Обработку веществами проводили в 6-луночных культуральных платах. В каждую лунку помещали 5 мл суспензии оплодотворенных яйцеклеток или зародышей и добавляли соответствующий объем раствора исследуемого вещества для достижения требуемой конечной концентрации. При этом максимальная концентрация растворителя не превышала предельно допустимую (1% для этанола и 0.05% для ДМСО). Для оценки антимитотической активности яйцеклетки обрабатывали веществами через 8–15 мин после оплодотворения, и через 2.5–6 ч регистрировали нарушение и/или остановку дробления. О способности веществ воздействовать на тубулин и дестабилизировать микротрубочки судили по характерному изменению

плавательного поведения зародышей, обработанных веществами сразу после вылупления бластул в возрасте 8.5–10 ч. Прекращение прямолинейного плавания зародышей у поверхности воды, оседание на дно сосуда и быстрое вращение (спиннинг) вокруг анимально-вегетативной оси являются свидетельством антитубулинового механизма действия исследуемых химических соединений. В тестах использовали последовательно понижающиеся в два раза концентрации веществ до исчезновения эффекта. Активность оценивали по наименьшей (пороговой) концентрации ЕС, вызывающей нарушение дробления, остановку дробления или спиннинг зародышей. Наблюдения проводили с помощью оптического микроскопа Биолам ЛОМО (г. Санкт-Петербург, Россия) до перехода к активному питанию (средний плутеус 2).

# 3.7. Рентгеноструктурный анализ

Таблица 1. Данные для Ламелларина Q.

CCDC	1964758				
Эмпирическая формула	C20 H18 N2 O4				
Молекулярный вес	350.36				
Температура	100(2) K				
Длина волны	0.71073 Å				
Кристаллическая система	Моноклинная				
Пространственная группа	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> /c				
Параметры элементарной ячейки	a = 6.0354(9) Å	$\alpha = 90^{\circ}$ .			
	b = 22.535(3)  Å	$\beta = 95.697(5)^{\circ}.$			
	c = 12.699(2) Å	$\gamma = 90^{\circ}.$			
Объем	1718.6(4) Å <sup>3</sup>				
Z	4				
Плотность (вычислено)	1.354 г/см <sup>3</sup>				
Коэффициент поглощения	0.096 мм <sup>-1</sup>				
F(000)	736				
Размер кристалла	0.200 х 0.150 х 0.150 мм <sup>3</sup>				
Область сканирования	2.422 - 26.361°.	2.422 - 26.361°.			
Диапазон индексов отражения	-7<=h<=7, -28<=k<=28, -15<=l<=15				
Число отражений	19011				
Число независимых отражений	3514 [R(int) = 0.1067]				
Полнота отражений	(25.242°) 99.9 %				
Tmin/Tmax	0.975/0.980				
Данные / ограничения / параметры	3514 / 0 / 247				

GOOF	0.990
$R(I>2\sigma(I))$	R1 = 0.0526, wR2 = 0.1101
R (по всем данным)	R1 = 0.1195, wR2 = 0.1358
Коэффициент экстинции	0.0101(11)
Остаточная электронная плотность	0.283/ -0.271 e.Å <sup>-3</sup>

Таблица 2	2. Данные для соединения	10r.

1964759			
C17 H11 N O3			
277.27			
100(2) K			
0.71073 Å			
Моноклинная			
$P2_{1}/c$			
$a = 16.652(7) \text{ Å} \qquad \alpha = 90^{\circ}.$			
b = 3.7405(11) Å	$\beta = 112.157(11)^{\circ}.$		
c = 20.962(9) Å	$\gamma = 90^{\circ}.$		
1209.2(8) Å <sup>3</sup>			
4			
1.523 г/см <sup>3</sup>			
0.106 мм <sup>-1</sup>			
576			
0.250 x 0.250 x 0.030 мм <sup>3</sup>			
2.641 - 25.497°.			
-20<=h<=20, -4<=k<=4, -25<=l<=25			
14974			
2222 [R(int) = 0.1112]			
(25.242°) 98.0 %			
0.963/0.987			
2222 / 0 / 191			
1.027			
R1 = 0.1048, wR2 = 0.19	31		
R1 = 0.2196, wR2 = 0.2443			
0.040(4)			
	1964759 C17 H11 N O3 277.27 100(2) K 0.71073 Å Моноклинная $P2_1/c$ a = 16.652(7) Å b = 3.7405(11) Å c = 20.962(9) Å 1209.2(8) Å <sup>3</sup> 4 1.523 г/см <sup>3</sup> 0.106 мм <sup>-1</sup> 576 0.250 x 0.250 x 0.030 мм 2.641 - 25.497°. -20<=h<=20, -4<=k<=4, 14974 2222 [R(int) = 0.1112] (25.242°) 98.0 % 0.963/0.987 2222 / 0 / 191 1.027 R1 = 0.1048, wR2 = 0.19 R1 = 0.2196, wR2 = 0.24 0.040(4)		

Остаточная электронная плотность

 $0.279/ -0.293 \text{ e.}\text{Å}^{-3}$ 

Таблица 3. Данные для соединения 11а	þ			
Эмпирическая формула	C28 H23 N O3			
Молекулярный вес	421.47			
Температура	100(2) K			
Длина волны	0.71073 Å			
Кристаллическая система	Триклинная			
Пространственная группа	P-1			
Параметры элементарной ячейки	a = 10.3134(6) Å	α=110.3250(12)°.		
	b = 10.7582(6) Å	β=112.9208(12)°.		
	c = 11.4108(6) Å	γ = 95.8933(13)°.		
Объем	1051.18(10) Å <sup>3</sup>			
Z	2			
Плотность (вычислено)	1.332 г/см <sup>3</sup>			
Коэффициент поглощения	0.086 мм-1			
F(000)	444			
Размер кристалла	0.39 x 0.23 x 0.10 мм <sup>3</sup>			
Область сканирования	2.609 - 29.998°.			
Диапазон индексов отражения	-14<=h<=14, -15<=k<=15, -16<=l<=16			
Число отражений	38136			
Число независимых отражений	6119 [R(int) = 0.0739]			
Полнота отражений	(25.242°) 99.9 %			
Tmin/Tmax	0.8378/0.8751			
Данные / ограничения / параметры	6119 / 0 / 291			
GOOF	1.043			
$R(I>2\sigma(I))$	R1 = 0.0520, wR2 = 0.102	30		
R (по всем данным)	R1 = 0.0821, wR2 = 0.12	15		
Остаточная электронная плотность	$0.361/ -0.284 \text{ e.}\text{Å}^{-3}$			

# Таблица 4. Данные для соединения 12аі.

Эмпирическая формула	C28 H19.50 N2.50 O4			
Молекулярный вес	454.96			
Температура	100(2) K			

	150			
Длина волны	0.71073 Å			
Кристаллическая система	Моноклинная			
Пространственная группа	C2/c			
Параметры элементарной ячейки	a = 20.7604(5) Å	<i>α</i> = 90°.		
	b = 11.9503(3) Å	β=117.5850(7)°.		
	c = 19.1678(4) Å	$\gamma = 90^{\circ}$ .		
Объем	4214.82(17) Å <sup>3</sup>			
Z	8			
Плотность (вычислено)	1.434 г/см <sup>3</sup>			
Коэффициент поглощения	0.097 мм-1			
F(000)	1896			
Размер кристалла	0.59 х 0.28 х 0.17 мм <sup>3</sup>			
Область сканирования	2.032 - 36.325°.			
Диапазон индексов отражения -34<=h<=34, -19<=k<=19, -31<=l<=				
сло отражений 82944				
Число независимых отражений	10208 [R(int) = 0.0509]			
Полнота отражений	(25.242°) 99.8 %			
Tmin/Tmax	0.6944/0.7473			
Данные / ограничения / параметры	10208 / 8 / 330			
GOOF	1.052			
$R(I>2\sigma(I))$	R1 = 0.0621, wR2 = 0.158	88		
R (по всем данным)	R1 = 0.0888, wR2 = 0.186	09		
Остаточная электронная плотность 0.632/ -0.308 e.Å <sup>-3</sup>				

#### выводы

- Разработана схема синтеза целевых соединений: 3,4-диарилпирролов, пирролокумаринов и ламелларинов из единого синтетического предшественника – нитростильбенов, полученных на основе полиметоксибензальдегидов, которые доступны из природного сырья.
- 2. Оптимизированы условия проведения реакции Бартона-Зарда для синтеза 3,4-диарилпиррол-2-карбоксилатов из нитростильбенов и этилизоцианоацетата. В новых улучшенных условиях выходы некоторых пирролов удалось увеличить более чем в пять раз. Впервые установлено образование в реакции Бартона-Зарда изоксазолин-N-оксидов в качестве побочных продуктов.
- Отработаны методы синтеза аналогов природного антимитотика комбретастатина А-4, содержащих 3,4-диарилпиррольный фрагмент: 3,4-диарилпиррол-2-карбоновых кислот, 3,4-диарилпиррол-2-карбоксамидов, а также незамещенных 3,4-диарилпирролов, которые синтезированы в условиях "solvent-free" декарбоксилирования соответствующих 2-карбоновых кислот.
- 4. Осуществлен полный синтез природного соединения Ламелларина Q (метил 3,4-бис(4-гидроксифенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата) в 3 стадии с общим выходом 35%.
- 5. Показана селективность трибромида бора в отношении *о*-метокси группы в полиметоксизамещенных 3,4-диарилпиррол-2-карбоксилатах, что позволило получить пирролокумариновый фрагмент ламелларинов как с метокси, так и с гидрокси группами.
- 6. Разработана высокоэффективная препаративная методика получения труднодоступного пентазамещенного пиррольного цикла за одну стадию с помощью реакции 3+2-диполярного циклоприсоединения из нитростильбенов и изохинолиниевых илидов. Последующая лактонизация дает возможность получить пентациклический каркас ламелларинов с высокими выходами.
- 7. Предложенные реакции проходят в мягких условиях, используют простые доступные реагенты и не требуют применения дорогостоящих катализаторов, таких как Pd.
- Проведенные биологические испытания на зародышах морских ежей и 60 клеточных линий человека показали, что полученные структуры обладают заметным антипролиферативным действием. Выявлен ряд структур – ингибиторов полимеризации тубулина, среди которых самым эффективным является 3-(4-метоксифенил)-4-(3,4,5-триметоксифенил)пиррол.

## ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ

- Самет А. В., <u>Сильянова Е. А.</u>, Ушкаров В. И., Семенова М. Н., Семенов В. В. Синтез 3,4диарил- и 3-арил-4-ацилпирролов и изучение их антимитотической активности // Изв. АН. Сер. Хим. – 2018. – № 5. – С. 858–865.
- <u>Сильянова Е. А.</u>, Самет А. В., Семенов В. В Эффективный синтез 3,4-диарилпиррол-2карбоксилатов – ключевых фрагментов природных антимитотиков // Изв. АН. Сер. Хим. – 2018. – № 12. – С. 2316–2319.
- Semenova M. N., Demchuk D. V., Tsyganov D. V., Chernysheva N. B., Samet A. V., <u>Silyanova E. A.</u>, Kislyi V. P., Maksimenko A. S., Varakutin A. E., Konyushkin L. D., Raihstat M. M., Kiselyov A. S., Semenov V. V. Sea urchin embryo model as a reliable in vivo phenotypic screen to characterize selective antimitotic molecules. Comparative evaluation of combretapyrazoles, isoxazoles, -1,2,3-triazoles, and -pyrroles as tubulin-binding agents // ACS Comb. Sci. 2018. T. 20, № 12. C. 700–721.
- Silyanova E. A., Samet A. V., Salamandra L. K., Khrustalev V. N., Semenov V. V. Formation of 3,4-diarylpyrrole- and pyrrolocoumarin core of natural marine products via Barton-Zard reaction and selective O-demethylation // Eur. J. Org. Chem. – 2020. – T. 2020, № 14. – C. 2093–2100.
- <u>Е. А. Сильянова</u>, А. В. Самет, М. Н. Семенова, В. В. Семенов Синтез и антипролиферативные свойства 3,4-диарилпиррол-2-карбоксамидов // Изв. АН. Сер. хим. – 2021. – № 3. – С. 498– 509.

### Тезисы

- А. В. Самет, <u>Е. А. Сильянова</u>, М. Н. Семенова, В. В. Семенов / 3,4-Диарилпирролы: особенности синтеза и антимитотическая активность // Сборник тезисов докладов Четвёртого Междисциплинарного Симпозиума по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. – М.: «Перо», 2018. – 205 с.
- А.В. Самет, <u>Е.А. Сильянова</u>, В.В. Семенов / Новый эффективный способ синтеза 3,4диарилпиролов и пирролокумаринов – структурного ядра природных соединений // Сборник тезисов докладов VIII Молодёжной конференции ИОХ РАН под редакцией Е.М. Бугачева. – М.: «МАКС Пресс», 2019. – 184 с.
- <u>Е.А. Сильянова</u>, А.В. Самет, Л.К. Саламандра, В.В. Семенов / Синтез 3,4-диарилпирролов и пирролокумаринов – структурного ядра природных соединений с помощью реакции Бартона-Зарда и селективного О-деметилирования // Сборник тезисов докладов Марковниковских чтений: Органическая химия от Марковникова до наших дней. – 2020. – С. 83.

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ac	Ацетил
APA	Арилпировиноградная кислота
Ar	Арил
Bn	Бензил
Bu	Бутил
CA4	Комбретастатин А-4
CAN	Церий (IV) аммоний нитрат
CDI	Карбонилдиимидазол
DABCO	1,4-диазабицикло[2,2,2]октан
DBU	1,8-Диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен
DIBAL	Гидрид диизобутилаллюминия
DIPEA	N,N- Диизопропилэтиламин
DMA	Диметилацетамид
DMAP	4-Диметиламинопиридин
DMF	Диметилформамид
DOPA	3,4-Дигидроксифенилаланин
EDC	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
Et	Этил
HOBt	1-Гидроксибензотриазол
LDA	Диизопропиламид лития
Me	Метил
MOM	Метоксиметил
Ms	Мезил
NBS	N-Бромсукцинимид
OTf	Трифлат
PEG	Полиэтиленгликоль
Ph	Фенил
<i>i</i> -Pr	Изо-пропил
Ру	Пиридин
TBAF	Тетрабутиламмоний фторид
THF	Тетрагидрофуран
TMG	1,1,3,3-Тетраметилгуанидин
ДМСО	Диметилсульфоксид

- МЛУ Множественная лекарственная устойчивость
- ПЭ Петролейный эфир
- ТМС Тетраметилсилан
- ТСХ Тонкослойная хроматография
- ЭА Этилацетат
- ЯМР Ядерный магнитный резонанс



Ламелларин	Связь 5-6	R	$\mathbf{R}^1$	$\mathbb{R}^2$	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	<b>R</b> <sup>7</sup>
Α	-	OH	OMe	OMe	OMe	OMe	OH	OMe	OH
В	=	Н	OMe	OMe	OMe	OMe	OH	OMe	OH
С	-	Н	OMe	OMe	OMe	OMe	OH	OMe	OH
D	=	Н	Н	OH	OMe	OMe	OH	OMe	OH
Е	-	Н	OH	OMe	OMe	OH	OMe	OMe	OH
G	-	Н	Н	OH	OMe	OH	OMe	OH	OMe
Н	=	Н	Н	OH	OH	OH	OH	OH	OH
Ι	-	Н	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	OH
K	-	Н	OH	OMe	OMe	OMe	OH	OMe	OH
N	=	Н	Н	OMe	OMe	OH	OMe	OMe	OH
S	-	Н	Н	OH	OMe	OH	OH	OH	OH
U	-	Н	Н	OMe	OMe	OH	OMe	OMe	OH
Ζ	-	Н	Н	OH	OMe	OH	OH	OH	OMe
α-20-сульфат	=	Н	Н	OMe	OMe	OH	OMe	OMe	OSO <sub>3</sub> Na
α	=	Н	Н	OMe	OMe	OH	OMe	OMe	OH
Триметиловый эфир G	-	Н	Н	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe
Триметиловый эфир D	=	Н	Н	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	OMe





Ламелларин Q



Ламалларины О R=H, R<sup>1</sup>=OH; Р R=R<sup>1</sup>=OH; Диметиловый эфир ламелларина О R=H, R<sup>1</sup>=OMe; Ламелларин R

155

СТРУКТУРЫ ЛАМЕЛЛАРИНОВ

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Nam N. H. Combretastatin A-4 analogues as antimitotic antitumor agents // Curr. Med. Chem. 2003.
   T. 10, № 17. C. 1697-1722.
- Tron G. C., Pirali T., Sorba G., Pagliai F., Busacca S., Genazzani A. A. Medicinal chemistry of combretastatin A-4: Present and future directions // J. Med. Chem. 2006. T. 49, № 11. C. 3033-3044.
- Database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://clinicaltrials.gov
- Kelecom A. Secondary metabolites from marine microorganisms // An. Acad. Bras. Cienc. 2002. T. 74, № 1. – C. 151-170.
- Urban S., H Hickford S. J., Blunt J. W., Munro M. H. G. Bioactive marine alkaloids // Curr. Org. Chem. – 2000. – T. 4. – C. 765-807.
- Bowden B. F. Aromatic alkaloids from ascidians // Stud. Nat. Prod. Chem. 2000. T. 23. C. 233-283.
- Bailly C. Lamellarins, from A to Z: a family of anticancer marine pyrrole alkaloids // Curr. Med. Chem.-Anti-Cancer Agents. – 2004. – T. 4. – C. 363-378.
- Cironi P., Albericio F., Álvarez M. Lamellarins. Isolation, activity and synthesis. // Chem. Inform. 2007. – T. 38, № 30.
- Wade R. H. On and around microtubules: An overview // Mol. Biotech. 2009. T. 43, № 2. C. 177-191.
- Ohi R., Strothman C., Zanic M. Impact of the 'tubulin economy' on the formation and function of the microtubule cytoskeleton // Curr. Opin. Cell Biol. – 2021. – T. 68. – C. 81-89.
- 11. Barreca M., Stathis A., Barraja P., Bertoni F. An overview on anti-tubulin agents for the treatment of lymphoma patients // Pharmacol. Ther. 2020. T. 211, №107552.
- Balza F., Tachibana S., Barrios H., Towers G. H. N. Brevifoliol, a taxane from taxus brevzfolia // Phytochemistry. – 1991. – T. 30, №. 5. – C. 1613-1614.
- Moudi M., Go R., Yien C. Y., Nazre M. Vinca alkaloids // Int. J. Prev. Med. 2013. T. 4, № 11. C. 1231-1235.
- 14. Семенов В.В., Семенова В.В. Полиалкоксифлавоноиды ингибиторы деления клеток // Успехи химии. – 2015. – Т. 84, №1. – С. 134-158.
- Kaur R., Kaur G., Gill R. K., Soni R., Bariwal J. Recent developments in tubulin polymerization inhibitors: An overview // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – T. 87. – C. 89-124.
- 16. Liu T., Dong X., Xue N., Wu R., He Q., Yang B., Hu Y. Synthesis and biological evaluation of 3,4diaryl-5-aminoisoxazole derivatives // Bioorg. Med. Chem. – 2009. – T. 17, № 17. – C. 6279-6285

- 17. Romagnoli R., Baraldi P. G., Prencipe F., Oliva P., Baraldi S., Salvador M. K., Lopez-Cara L. C., Brancale A., Ferla S., Hamel E., Ronca R., Bortolozzi R., Mariotto E., Porcù E., Basso G., Viola G. Synthesis and biological evaluation of 2-methyl-4,5-disubstituted oxazoles as a novel class of highly potent antitubulin agents // Sci. Rep. – 2017. – T. 7, № 46356. – C. 1-19.
- Spanò V., Pennati M., Parrino B., Carbone A., Montalbano A., Lopergolo A., Zuco V., Cominetti D., Diana P., Cirrincione G., Zaffaroni N., Barraja P. [1,2]Oxazolo[5,4-e]isoindoles as promising tubulin polymerization inhibitors // Eur. J. Med. Chem. 2016. T. 124. C. 840-851.
- Spanò V., Pennati M., Parrino B., Carbone A., Montalbano A., Cilibrasi V., Zuco V., Lopergolo A., Cominetti D., Diana P., Cirrincione G., Barraja P., Zaffaroni N. Preclinical activity of new [1,2]oxazolo[5,4-e]isoindole derivatives in diffuse malignant peritoneal mesothelioma // J. Med. Chem. – 2016. – T. 59, № 15. – C. 7223-7238.
- 20. Yang F., Yu L. Z., Diao P. C., Jian X. E., Zhou M. F., Jiang C. S., You W. W., Ma W. F., Zhao P. L. Novel [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives as potent antitubulin agents: Design, multicomponent synthesis and antiproliferative activities // Bioorg. Chem. 2019. T. 92, №103260.
- 21. Zhai X., Wang X., Wang J., Liu J., Zuo D., Jiang N., Zeng T., Yang X., Jing T., Gong P. Discovery and optimization of novel 5-indolyl-7-arylimidazo[1,2-a]pyridine-8-carbonitrile derivatives as potent antitubulin agents targeting colchicine-binding site // Sci. Rep. – 2017. – T. 7
- Islam M. N., Iskander M. N. Microtubulin binding sites as target for developing anticancer agents // Rev. Med. Chem. – 2004. – T. 4. – C. 1077-1104.
- 23. Wootton A. C. Chronicles of pharmacy // London: Macmillian and co., 1910. 428 c.
- 24. Lin C. M., Ho H. H., Pettit G. R., Hamel, E. Antimitotic natural products combretastatin A-4 and combretastatin A-2: studies on the mechanism of their inhibition of the binding of colchicine to tubulin // Biochemistry. – 1989. – T. 28, № 17. – C. 6984-6991.
- Bane Hastie S. Interactions of colchivine with tubulin // Pharmac. Ther. 1991. T. 51. C. 377-401.
- 26. Kupchan S. M., Britton R. W., Ziegler M. F., Gilmore C. J., Restivo R. J., Bryan R. F. Steganacin and Steganangin, novel antileukemic lignan lactones from steganotaenia araliacea // J. Am. Chem. Soc. – 1973. – T. 95, № 4. – C. 1335-1336.
- 27. Wickrmiaratne D. B. M., Pengsuparp T., Mar W., Chagwedera T. E., Beecher C. W. W., Farnsworth N. R., Kinghorn A. D., Pezzuto J. M., Cordeu G. A. Novel antimitotic dibenzocyclo-octadiene lignan constituents of the stem bark of steganotaenia araliacea // J. Nat. Prod. 1993. T. 56, № 12. C. 2083-2090.

- Desbène S., Giorgi-Renault S. Drugs that Inhibit Tubulin Polymerization: The Particular Case of Podophyllotoxin and Analogues // Curr. Med. Chem. – Anti-Cancer Agents. – 2002. – T. 2, № 1. – C. 70-90.
- 29. Landen J. W., Lang R., McMahon S. J., Rusan N. M., Yvon A. M., Adams A. W., Sorcinelli M. D., Campbell R., Bonaccorsi P., Ansel J. C., Archer D. R., Wadsworth P., Armstrong C. A., Joshi H. C. Noscapine alters microtubule dynamics in living cells and inhibits the progression of melanoma // Cancer Res. – 2002. – T. 62, № 14. – C. 4109-4114.
- 30. Mahmoudian M., Rahimi-Moghaddam P. The anti-cancer activity of noscapine: a review // Recent Patents AntiCancer Drug Discovery. 2009. T. 4, № 1. C. 92-97.
- 31. Hoemann M. Z., Agrios K. A., Aubé J. Total synthesis of (+)-Curacin A, a Marine Cytotoxic Agent // Tetrahedron. – 1997. – T. 53, № 32. – C. 11087-11098.
- 32. Pettit G. R., Singh S. B., Hamel E., Lin C. M., Alberts D. S., Garcia-Kendal D. Isolation and structure of the strong cell growth and tubulin inhibitor combretastatin A-4 // Experientia. 1989. T. 45, № 2. C. 209-211.
- 33. Jordan A., Hadfield J. A., Lawrence N. J., Mcgown A. T. Anticancer drugs: agents which interact with the mitotic spindle // Med. Res. Rev. 1998. T. 18, № 4. C. 259-296
- 34. Wang Q., Arnst K. E., Wang Y., Kumar G., Ma D., Chen H., Wu Z., Yang J., White S. W., Miller D. D., Li W. Structural modification of the 3,4,5-trimethoxyphenyl moiety in the tubulin inhibitor VERU-111 leads to improved antiproliferative activities // J. Med. Chem. 2018. T. 61, № 17. C. 7877-7891
- 35. Fortin S., Wei L., Moreau E., Labrie P., Petitclerc É., Kotra L. P., C.-Gaudreault R. Mechanism of action of N-phenyl-N'-(2-chloroethyl)ureas in the colchicine-binding site at the interface between α-and β-tubulin // Bioorg. Med. Chem. 2009. T. 17, № 10. C. 3690-3697
- 36. Salum L. B., Altei W. F., Chiaradia L. D., Cordeiro M. N. S., Canevarolo R. R., Melo C. P. S., Winter E., Mattei B., Daghestani H. N., Santos-Silva M. C., Creczynski-Pasa T. B., Yunes R. A., Yunes J. A., Andricopulo A. D., Day B. W., Nunes R. J., Vogt A. Cytotoxic 3,4,5trimethoxychalcones as mitotic arresters and cell migration inhibitors // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – T. 63. – C. 501-510.
- 37. Tsyganov D. V., Konyushkin L. D., Karmanova I. B., Firgang S. I., Strelenko Y. A., Semenova M. N., Kiselyov A. S., Semenov V. V. Cis -restricted 3-aminopyrazole analogues of combretastatins: Synthesis from plant polyalkoxybenzenes and biological evaluation in the cytotoxicity and phenotypic sea urchin embryo assays // J. Nat. Prod. 2013. T. 76, № 8, C. 1485-1491.
- 38. Ohsumi K., Hatanaka T., Fujita K., Nakagawa R., Fukuda Y., Nihei Y., Suga Y., Morinaga Y., Akiyama Y., Tsuji T. Syntheses and antitumor activity of cis-restricted combretastatins: 5membered heterocyclic analogues // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1998. – T. 8, № 22. – C. 3153-3158.

- 39. Kiselyov A. S., Semenova M. N., Chernyshova N. B., Leitao A., Samet A. V., Kislyi K. A., Raihstat M. M., Oprea T., Lemcke H., Lantow M., Weiss D. G., Ikizalp N. N., Kuznetsov S. A., Semenov V. V. Novel derivatives of 1,3,4-oxadiazoles are potent mitostatic agents featuring strong microtubule depolymerizing activity in the sea urchin embryo and cell culture assays // Eur. J. Med. Chem. 2010. T. 45, № 5. C. 1683-1697.
- 40. Konyushkin L. D., Godovikova T. I., Vorontsova S. K., Tsyganov D. V., Karmanova I. B., Raihstat M. M., Firgang S. I., Pokrovskii M. A., Pokrovskii A. G., Semenova M. N., Semenov V. V. Polyalkoxybenzenes from plant raw materials. Parsley and dill seed extracts in the synthesis of polyalkoxy-3,5-diaryl-1,2,4-oxadiazoles with antiproliferative activity // Russ. Chem. Bull. 2010. T. 59, № 12. C. 2268-2275.
- Tsyganov D. V., Khrustalev V. N., Konyushkin L. D., Raihstat M. M., Firgang S. I., Semenov R. V., Kiselyov A. S., SemenovaM. N., Semenov, V. V. 3-(5-)-Amino-o-diarylisoxazoles: Regioselective synthesis and antitubulin activity // Eur. J. Med. Chem. 2014. T. 73. C. 112-125.
- 42. Kaffy J., Pontikis R., Carrez D., Croisy A., Monneret C., Florent J. C. Isoxazole-type derivatives related to combretastatin A-4, synthesis and biological evaluation // Bioorg. Med. Chem. 2006. T. 14, № 12. C. 4067-4077.
- 43. Lee S., Kim J., Lee H., Yoon K., Shin K., Kwon B., Han D. Biological evaluation of KRIBB3 analogs as a microtubule polymerization inhibitor // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. T. 21, № 3. C. 977-979.
- 44. Demchuk D., Samet A., Chernysheva N., Ushkarov V., Stashina G., Konyushkin L., Raihstat M., Firgang S., Philchenkov A., Zavelevich M., Kuiava L., Chekhun V., Blokhin D., Kiselyov A., Semenova M., Semenov V. Synthesis and antiproliferative activity of conformationally restricted 1,2,3-triazole analogues of combretastatins in the sea urchin embryo model and against human cancer cell lines // Bioorg.Med. Chem. – 2014. – T. 22, № 2. – C. 738-755.
- 45. Beale T. M., Allwood D. M., Bender A., Bond P. J., Brenton J. D., Charnock-Jones D. S., Ley S. V., Myers R. M., Shearman J. W., Temple J., Unger J., Watts C. A., Xian J. A-ring dihalogenation increases the cellular activity of combretastatin-templated tetrazoles // ACS Med. Chem. Lett. – 2012. – T. 3. – C. 177-181.
- 46. Jedhe G., Paul D., Gonnade R., Santra M., Hamel E., Nguyen T., Sanjayan G. Correlation of hydrogen-bonding propensity and anticancer profile of tetrazole-tethered combretastatin analogues // Bioorg. Med. Chem. Lett. –2013. T. 23, № 16. C. 4680-4684.
- 47. Bonezzi K., Taraboletti G., Borsotti P. Bellina F., Rossi R., Giavazzi R. Vascular disrupting activity of tubulin-binding 1,5-diaryl-1H-imidazoles // J. Med. Chem. 2009. T. 52, № 23. C. 7906-7910.

- 48. Banwell M. G., Hamel E., Hockless D. C.R., Verdier-Pinard P., WillisA. C., Wong D. J. 4,5-Diaryl-1H-pyrrole-2-carboxylates as combretastatin A-4/lamellarin T hybrids: Synthesis and evaluation as anti-mitotic and cytotoxic agents // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – T.14, №13 – C. 4627-4638.
- 49. Van Loon A. A., Holton M. K., Downey C. R., White T. M., Rolph C. E., Bruening S. R., Li G., Delaney K. M., Pelkey S. J., Pelkey E. T. Preparation of dibenzo[e, g]isoindol-1-ones via Scholltype oxidative cyclization reactions // J. Org. Chem. – 2014. – T. 79, № 17. – C. 8049-8058.
- 50. Hong D., Zhu Y., Li Y., Lin X., Lu P., Wang Y. Three-component synthesis of polysubstituted pyrroles from α-diazoketones, nitroalkenes, and amines // Org. Lett. 2011. T. 13., №17. C. 4668-4671.
- 51. Sun J., Chen L., Liu C., Wang Z., Zuo D., Pan J., Qi H., Bao K., Wu Y., Zhang W. Synthesis and biological evaluations of 1,2-diaryl pyrroles as analogues of combretastatin A-4 // Chem. Biol. Drug Des. – 2015. – T. 86, № 6. – C. 1541-1547.
- 52. Andersen R. J., Faulkner D. J., Cun-heng H., Van Duyne G. D., Clardy J. Metabolites of the Marine Prosobranch Mollusc Lamellaria sp. // J. Am. Chem. Soc. 1985. T. 107, №19. C. 5492-5495.
- 53. Fukuda T., Ishibashi F., Iwao M. Lamellarin alkaloids: isolation, synthesis, and biological activity // Alkaloids: Chemistry and Biology. 2020. T. 83. C. 1-112.
- 54. Chittchang M., Theppawong A. An overview of the multifaceted lessons learned from marinederived bioactive lamellarin natural products // Studies in Natural Products Chemistry. – 2018. – T. 61. – C. 411-460.
- 55. Modern Alkaloids // под ред. Fattorusso E., Taglialatela-Scafati O. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 665 с.
- 56. Quesada A. R., García Grávalos M. D., Fernández Puentes J. L. Polyaromatic alkaloids from marine invertebrates as cytotoxic compounds and inhibitors of multidrug resistance caused by Pglycoprotein // Br. J. Cancer. – 1996. – T. 74, № 5. – C. 677-682.
- 57. Chittchang M., Gleeson M. P., Ploypradith P., Ruchirawat S. Assessing the drug-likeness of lamellarins, a marine-derived natural product class with diverse oncological activities // Eur. J. Med. Chem. 2010. T. 45, № 6. C. 2165-2172.
- 58. Bailly C. Anticancer properties of lamellarins // Mar. Drugs. 2015. T. 13, № 3. C. 1105-1123.
- 59. Pla D., Albericio F., Álvarez M. Recent advances in lamellarin alkaloids: isolation, synthesis and activity // Anti-Cancer Agents Med. Chem. – 2008. – T. 8. – C. 746-760.
- 60. Tangdenpaisal K., Worayuthakarn R., Karnkla S., Ploypradith P., Intachote P., Sengsai S., Saimanee B., Ruchirawat S., Chittchang M. Designing new analogs for streamlining the structure of cytotoxic lamellarin natural products // Chem.: Asian J. 2015. T. 10, № 4. C. 925-937.

- Facompré M., Tardy C., Bal-Mahieu C., Colson P., Perez C., Manzanares I., Cuevas C., Bailly C. Lamellarin D: A novel potent inhibitor of topoisomerase I // Cancer Res. – 2003. – T. 63. – C. 7392-7399.
- 62. Marco E., Laine W., Tardy C., Lansiaux A., Iwao M., Ishibashi F., Bailly C., Gago F. Molecular determinants of topoisomerase I poisoning by lamellarins: Comparison with camptothecin and structure-activity relationships // J. Med. Chem. 2005. T. 48, № 11. C. 3796-3807.
- 63. Ishibashi F., Tanabe S., Oda T., Iwao, M. Synthesis and structure-activity relationship study of lamellarin derivatives // J. Nat. Prod. 2002. T. 65, № 4. C. 500-504.
- 64. Pla D., Marchal A., Olsen C. A., Francesch A., Cuevas C., Albericio F., Álvarez M. Synthesis and structure-activity relationship study of potent cytotoxic analogues of the marine alkaloid lamellarin D // J. Med. Chem. – 2006. – T. 49, № 11. – C. 3257-3268.
- 65. Boonya-udtayan S., Yotapan N., Woo C., Bruns C. J., Ruchirawat S., Thasana N. Synthesis and biological activities of azalamellarins // Chem.: Asian J. 2010. T. 5, № 9. C. 2113-2123.
- 66. Tardy C., Facompré M., Laine W., Baldeyrou B., García-Gravalos D., Francesch A., Mateo C., Pastor A., Jiménez J. A., Manzanares I., Cuevas C., Bailly, C. Topoisomerase I-mediated DNA cleavage as a guide to the development of antitumor agents derived from the marine alkaloid lamellarin D: Triester derivatives incorporating amino acid residues // Bioorg. Med. Chem. 2004. T. 12, № 7, C. 1697-1712.
- 67. Khiati S., Seol Y., Agama K., Rosa I. D., Agrawal S., Fesen K., Zhang H., Neuman K. C., Pommier, Y. Poisoning of mitochondrial topoisomerase I by Lamellarin D // Mol. Pharmacol. 2014. T. 86, № 2. C. 193-199.
- 68. Ballot C., Kluza J., Lancel S., Martoriati A., Hassoun S. M., Mortier L., Vienne J. C., Briand G., Formstecher P., Bailly C., Nevière R., Marchetti P. Inhibition of mitochondrial respiration mediates apoptosis induced by the anti-tumoral alkaloid lamellarin D // Apoptosis. – 2010. – T. 15, № 7. – C. 769-781.
- 69. Kluza J., Gallego M. A., Loyens A., Beauvillain J. C., Sousa-Faro J. M. F., Cuevas C., Marchetti P., Bailly C. Cancer cell mitochondria are direct proapoptotic targets for the marine antitumor drug lamellarin D // Cancer Res. – 2006. – T. 66, № 6. – C. 3177-3187.
- 70. Baunbæk D., Trinkler N., Ferandin Y., Lozach O., Ploypradith P., Rucirawat S., Ishibashi F., Iwao M., Meijer L. Anticancer alkaloid lamellarins inhibit protein kinases // Mar. Drugs. 2008. T. 6, № 4. C. 514-527.
- 71. Gottesman M., Pastan I. Multidrug resistance multidrug transporter // Annu. Rev. Biochem. 1993.
   T. 62. C. 385-427.

- 72. Debenham P. G., Kartner N., Siminovitch L., Riordan J. R., Ling V. DNA-mediated transfer of multiple drug resistance and plasma membrane glycoprotein expression // Mol. Cell. Biol. 1982. T. 2, № 8. C. 881-889.
- 73. Tao H., Hwang I., Boger D. L. Multidrug resistance reversal activity of permethyl ningalin B amide derivatives // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. T. 14, № 24. C. 5979-5981.
- 74. Plisson F., Huang X. C., Zhang H., Khalil Z., Capon R. J. Lamellarins as inhibitors of Pglycoprotein-mediated multidrug resistance in a human colon cancer cell line // Chem.: Asian J. – 2012. – T. 7, № 7. – C. 1616-1623.
- 75. Reddy M. V. R., Rao M. R., Rhodes D., Hansen M. S. T., Rubins K., Bushman F. D., Venkateswarlu Y., Faulkner D. J. Lamellarin α 20-sulfate, an inhibitor of HIV-1 integrase active against HIV-1 virus in cell culture // J. Med. Chem. 1999. T. 42, № 11. C. 1901-1907.
- 76. Ridley C. P., Reddy M. V. R., Rocha G., Bushman F. D., Faulkner D. J. Total synthesis and evaluation of lamellarin α 20-Sulate analogues // Bioorg. Med. Chem. – 2002. – T. 10, № 10. – C. 3285-3290.
- 77. Kamiyama H., Kubo Y., Sato H., Yamamoto N., Fukuda T., Ishibashi F., Iwao M. Synthesis, structure-activity relationships, and mechanism of action of anti-HIV-1 lamellarin α 20-sulfate analogues // Bioorg. Med. Chem. 2011. T. 19, № 24. C. 7541-7550.
- 78. Ramirez-Rodríguez A., Méndez J. M., Jiménez C. C., León F., Vazquez A. A Paal-Knorr approach to 3,4-diaryl-substituted pyrroles: facile synthesis of lamellarins O and Q // Synthesis. 2012. T. 44, № 21. C. 3321-3326.
- 79. Banik B., Samajdar S., Banik I. Simple Synthesis of Substituted Pyrroles // J. Org. Chem. 2004. –
  T. 69, № 1. C. 213-216.
- 80. Dittrich N., Pilkington L. I., Leung E., Barker D. Synthesis of N-benzyl-des-D-ring lamellarin K via an acyl-Claisen/Paal-Knorr approach // Tetrahedron. 2017. T. 73, № 14. C. 1881-1894.
- Bergman J., Janosik T. 3.03 Pyrroles and their Benzo Derivatives: Synthesis // Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. – 2008. – T. 3. – C. 269-351.
- 82. Banik M., Ramirez B., Reddy A., Bandyopadhyay D., Banik B. K. Polystyrenesulfonate-catalyzed synthesis of novelpyrroles through Paal-Knorr reaction // Org. Med. Chem. Lett. 2012. T. 2, № 11. C. 1-4.
- 83. Zhang X., Weng G., Zhang Y., Li P. Unique chemoselective Paal-Knorr reaction catalyzed by MgI<sub>2</sub> etherate under solvent-free conditions // Tetrahedron. 2015. –T. 71, № 18. C. 2595-2602.
- 84. Chen J., Wu H., Zheng Z., Jin C., Zhang X., Su W. An approach to the Paal-Knorr pyrroles synthesis catalyzed by Sc(OTf)<sub>3</sub> under solvent-free conditions // Tetrahedron Lett. – 2006. – T.47, № 30. – C. 5383-5387.

- 85. Aghapoor K., Mohsenzadeh F., Darabi H. R., Sayahi H. Crystalline salicylic acid as an efficient catalyst for ultrafast Paal–Knorr pyrrole synthesis under microwave induction // J. Chem. Sci. 2021. T. 133, № 2.
- 86. Yu S.-X., Le QuesneP. W. Quararibea metabolites. Total synthesis of funebral, a rotationally restricted pyrrole alkaloid, using a novel Paal-Knorr reaction // Tetrahedron Lett. 1995. T. 36, № 35. C. 6205-6208
- 87. Ballini R., Barboni L., Bosica G., Petrini M. 2,5-Dialkylfurans and nitroalkanes as source of 2,3,5trialkylpyrroles // Synlett. – 2000. – № 3. – C.391-393
- 88. Banik B. K., Banik I., Renteria M., Dasgupta S. K. A straightforward highly efficient Paal-Knorr synthesis of pyrroles // Tetrahedron Lett. 2005. T. 46, № 15. C. 2643-2645.
- 89. Yadav J. S., Reddy B. V. S., Eeshwaraiah B., Gupta M. K. Bi(OTf)<sub>3</sub>/[bmim]BF<sub>4</sub> as novel and reusable catalytic system for the synthesis of furan, pyrrole and thiophene derivatives // Tetrahedron Lett. 2004. T. V. 45, № 30. C. 5873-5876.
- 90. Kamal A., Faazil S., Shaheer M. M., Balakrishna M., Bajee S., Siddiqui M. R. H., Alarifi A. Convenient synthesis of substituted pyrroles via a cerium (IV) ammonium nitrate (CAN)-catalyzed Paal-Knorr reaction // Arab. J. Chem. 2016. T. 9, № 4. C. 542-549.
- 91. Ueda K., Amaike K., Maceiczyk R. M., Itami K., Yamaguchi J. β-sSlective C-H arylation of pyrroles leading to concise syntheses of lamellarins C and I // J. Am. Chem. Soc. – 2014. – T. 136, № 38. – C. 13226-13232.
- 92. Fukuda T., Sato D., Iwao M. A Synthesis of lamellarins via regioselective assembly of 1,2,3-differentially substituted 5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinolinecore // Heterocycles. 2015. T. 91. C. 782-794.
- 93. Jarvis T., Saint-Louis C. J., Fisch A. R., Barnes K. L., Dean D., Flores L. A., Hunt T. F., Munro L., Simmons T. J., Catalano V. J., Zhu L., Schrock A. K., Huggins M. T. Pyrrole β-amides: synthesis and characterization of a dipyrrinone carboxylic acid and an N-confused fluorescent dipyrrinone // Tetrahedron. – 2018. – T. 74, № 14. – C. 1698-1704.
- 94. Meng G., Liu C., Qin S., Dong M., Wei X., Zheng M., Qin L., Wang H., He X., Zhang Z. An improved synthesis of sunitinib malate via a solvent-free decarboxylation process // Res. Chem. Intermed. – 2015. -T. 41, № 11. – C. 8941-8954.
- 95. Manley J. M., Kalman M. J., Conway B. G., Ball C. C., Havens J. L., Vaidyanathan R. Early amidation approach to 3-[(4-amido)pyrrol-2-yl]-2-indolinones // J. Org. Chem. 2003. T. 68, № 16. C. 6447-6450.
- 96. Fujii H., Yoshimura T., Kamada H. Regioselective pyrrole synthesis from asymmetric β-diketone and conversion to sterically hindered porphyrin // Tetrahedron Lett. – 1997. – T. 38, № 8. – C. 1427-1430.

- 97. Chiang C. C., Lin Y. H., Lin S. F., Lai C. L., Liu C., Wei W. Y., Yang S. C., Wang R. W., Teng L. W., Chuang S. H., Chang J. M., Yuan T. T., Lee Y. S., Chen P., Chi W. K., Yang J. Y., Huang H. J., Liao C. B., Huang J. J. Discovery of pyrrole-indoline-2-ones as aurora kinase inhibitors with a different inhibition profile // J. Med. Chem. 2010. T.53, № 16. C.5929-5941.
- 98. Bellingham R. K., Carey J. S., Hussain N., Morgan D. O., Oxley P., Powling L. C. A practical synthesis of a potent δ-opioid antagonist: Use of a modified Knorr pyrrole synthesis// Org. Process Res. Dev. – 2004. – T. 8. – C. 279-282.
- 99. Alberola A., Ortega A. G., Sádaba M. L., Sañudo C. Versatility of Weinreb amides in the Knorr pyrrole synthesis // Tetrahedron. 1999. –T. 55. –C. 6555-6566.
- 100. Leonardi M., Estévez V., Villacampa M., Menéndez J. C. The Hantzsch pyrrole synthesis: nonconventional variations and applications of a neglected classical reaction // Synthesis. –2019. – T. 51, № 4. – C. 816-828.
- 101. Calvo L., González-Ortega A., Sañudo M. C. Synthesis of 2, 3-Dihydropyrrolizines from Weinreb
   3-(Pyrrolidin-2-ylidene)propionamides or Weinreb N-Vinylprolinamides // Synthesis. 2002. №
   16. C. 2450-2456.
- 102. Trautwein A. W., Süßmuth R. D., Jung G. Hantzsch pyrrole synthesis on solid support // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1998. – T. 8. – C. 2381-2384.
- 103. Murthy S. N., Madhav B., Vijay Kumar, A., Rama Rao, K., Venkata Durga Nageswar Y. Multicomponent Approach Towards the Synthesis of Substituted Pyrroles under Supramolecular Catalysis Using b-Cyclodextrin as a Catalyst in Water Under Neutral Conditions // Helv. Chim Acta. – 2009. – T.92. – C. 2118-2124.
- 104. Meshram H. M., Bangade V. M., Reddy B. C., Kumar G. S., Thakur P. B. DABCO promoted an efficient and convenient synthesis of pyrrole in aqueous medium // Int. J. Org. Chem. 2012. T. 02, № 02. C. 159-165.
- 105. Kan W., Jing T., Zhang X., Zheng Y., Chen L., Zhao B. Microwave-assisted one-pot synthesis of N-substituted 2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate derivatives without catalyst and solvent // Heterocycles. – 2015. – T. 91, № 12. – C. 2367-2376.
- 106. Zhou Q., Jia L., Du F., Dong X., Sun W., Wang L., Chen G. Design, synthesis and biological activities of pyrrole-3-carboxamide derivatives as EZH2 (enhancer of zeste homologue 2) inhibitors and anticancer agents // New J. Chem. 2020. T. 44, № 6. C. 2247-2255.
- 107. Inman M., Moody C. J. Indole synthesis-something old, something new // Chemical Science. 2013. – T. 4, № 1. – C. 29-41.
- 108. Piloty O. Synthese von Pyrrolderivaten: Pyrrole aus Succinylobernsteinsäureester, Pyrrole aus Azinen // Ber. Dtsch. Chem. Ges. – 1910. – T. 43. – C. 489-498.

- 109. G. M. Robinson and R. Robinson A new synthesis of tetraphenylpyrrole // J. Chem. Soc. Trans. 1918. T. 113. C. 639-645.
- 110. Zhou C., Ma D. A copper-catalyzed coupling reaction of vinyl halides and carbazates: application in the assembly of polysubstituted pyrroles // Chem. Commun. – 2014. – T. 50, № 23. – C. 3085-3088.
- 111. Yasui E., Wada M., Nagumo S., Takamura N. A novel method for the synthesis of 3,4disubstitutedpyrrole-2,5- dicarboxylates from hydrazones derived from α-diazo esters // Tetrahedron. – 2013. – T. 69, № 21. – C. 4325-4330.
- 112. Alekseyev R. S., Kurkin A. V., Yurovskaya M. A. The Piloty-Robinson reaction of N-substituted piperidin-4-one azines. A novel route for the synthesis of 3,6-diazacarbazole // Chem. Heterocycl. Compd. 2011. T. 47, № 5. C. 584-596.
- 113. Rodríguez Rivero M., Buchwald S. L. Copper-catalyzed vinylation of hydrazides. A regioselective entry to highly substituted pyrroles // Org. Lett. 2007. T. 9, № 6. C. 973-976.
- 114. Tamaru Y., Harada T., Yoshida Z. Novel rearrangement of ketazine dianion: new synthetic // J.
  Org. Chem. 1978. T. 43, № 17. C. 3370–3374.
- 115. Milgram B. C., Eskildsen K., Richter S. M., Scheidt W. R., Scheidt K. A. Microwave-assisted Piloty-Robinson synthesis of 3,4-disubstituted pyrroles // J. Org. Chem. – 2007. – T. 72, № 10. – C. 3941-3944.
- 116. Tanaka H., Moriwaki M., Takahashi T. Efficient solid-phase synthesis of symmetric norbinaltorphimine derivatives // Org. Lett. 2003. T. 5, № 21. C. 3807-3809.
- 117. Barton D. H. R., Kervagoret J., Zard S. Z. A useful synthesis of pyrroles from nitroolefins // Tetrahedron. – 1990. – T. 46, № 21. – C. 7587-7598.
- 118. Abdulaeva I. A., Birin K. P., Bessmertnykh-Lemeune A., Tsivadze A. Yu., Gorbunova Y. G. Heterocycle-appended porphyrins: synthesis and challenges // Coord. Chem. Rev. 2020. T. 407.
- 119. Greger J. G., Yoon-Miller S. J. P., Bechtold N. R., Flewelling S. A., MacDonald J. P., Downey C. R., Cohen E. A., Pelkey, E. T. Synthesis of unsymmetrical 3,4-diaryl-3-pyrrolin-2-ones utilizing pyrrole Weinreb amides //J. Org.Chem. 2011. T. 76, № 20. –C. 8203-8214.
- 120. Bhattacharya A., Cherukuri S., Plata R. E., Patel N., Tamez V., Grosso J. A., Peddicord M., Palaniswamy V. A. Remarkable solvent effect in Barton-Zard pyrrole synthesis: application in an efficient one-step synthesis of pyrrole derivatives // Tetrahedron Lett. – 2006. – T. 47, № 31. – C. 5481-5484.
- 121. Bobál P., Lightner D. A. An improved coupling procedure for the Barton-Zard pyrrole synthesis //
  J. Heterocyclic Chem. 2001. T. 38. C. 527-530.
- 122. Liu Q. F. Modified synthesis of 2-ethoxycarbonyl-3,4-diethyl-pyrrole and the corresponding octaethylporphyrin // Adv. Mater. Res. 2014. –T. 884-885. C. 465-470.

- 123. Uno H., Tanaka M., Inoue T., Ono N. Preparation of pyrrole-2-carboxylates with electronwithdrawing groups at the 4-position // Synthesis. – 1999. – № 3. – C. 471-474.
- 124. Ono N. Barton-Zard pyrrole synthesis and its application to synthesis of porphyrins, polypyrroles, and dipyrromethene dyes // Heterocycles. 2008. T. 75, № 2. C. 243-284.
- 125. Robben U., Lindner I., Gärtner W. New open-chain tetrapyrroles as chromophores in the plant photoreceptor phytochrome // J. Am. Chem. Soc. 2008. T. 130, № 34. C. 11303–11311.
- 126. Caldarelli M., Habermann J., Ley S. V. Clean five-step synthesis of an array of 1,2,3,4-tetrasubstituted pyrroles using polymer-supported reagents // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1999. – № 2. – C. 107-110.
- 127. He X. L., Zhao H. R., Song X., Jiang B., Du W., Chen Y. C. Asymmetric Barton-Zard reaction to access 3-pyrrole-containing axially chiral skeletons // ACS Catalysis. – 2019. – T. 9, № 5. – C. 4374-4381.
- 128. Plisson F., Conte M., Khalil Z., Huang X. C., Piggott A. M., Capon R. J. Kinase inhibitor scaffolds against neurodegenerative diseases from a southern australian ascidian, didemnum sp. // Chem. Med. Chem. – 2012. – T. 7, № 6. – C. 983-990.
- 129. Kang H., Fenical W. Ningalins A-D: novel aromatic alkaloids from a western Australian ascidian of the genus didemnum // Biochem. Physiol. B: Comp. Biochem. – 1997. – T. 110, № 4. – C. 3254-3262.
- 130. Rudi A., Goldberg I., Stein Z., Frolow F., Benayahu Y., Schleyer M., Kashman Y. Polycitone A and polycitrins A and B: new alkaloids from the marine ascidian polycitor sp. // 4291. Spector, I. J. Cell. Physiol. 1994. T. 59, № 1. C. 999-1003.
- 131. Furstner A., Weintritt H., Hupperts A. A new, titanium-mediated approach to pyrroles: first synthesis of lukianol A and lamellarin O dimethyl ether // J. Org. Chem. – 1995. – T. 60. – C. 6637-6641.
- 132. Förstner A. Chemistry of and with highly reactive metals // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1993. –
  T. 32. C. 164-189.
- 133. Heim A., Terpin A., Steglich W. Biomimetic synthesis of Lamellarin G trimethyl ether // C. Guastini. J Chom. Soc. Chem. Commun. 1997. T. 90. C.155-156.
- 134. Peschko C., Winklhofer C., Terpin A., Steglich W. Biomimetic syntheses of lamellarin and lukianol-type alkaloids // Synthesis. 2006. №. 18. C. 3048-3057.
- 135. Peschko C., Winklhofer C., Steglich W. Biomimetic total synthesis of lamellarin L by coupling of two different arylpyruvic acid units // Chem. Eur. J. 2000. T. 6, № 7. C. 1147-1152.
- 136. Shirley H. J., Koyioni M., Muncan F., Donohoe T. J. Synthesis of lamellarin alkaloids using orthoester-masked α-keto acids // Chem. Sci. 2019. T. 10, № 15. C. 4334-4338.

- 137. Ruchirawat S., Mutarapat, T. An efficient synthesis of lamellarin alkaloids: synthesis of lamellarin G trimethyl ether // Tetrahedron lett. – 2001. – T. 42. – C. 1205-1208.
- 138. Shen L., Xie N., Yang B., Hu Y., Zhang, Y Design and total synthesis of Mannich derivatives of marine natural product lamellarin D as cytotoxic agents // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – T. 85. – C. 807-817.
- 139. Grob C. A., Camenisch K. Eine neue pyrrolring-synthese // Helv. Chim. Acta. –1953. T. 36, № 8. C. 49-58.
- 140. Theppawong A., Ploypradith P., Chuawong P., Ruchirawat S., Chittchang M. Facile and divergent synthesis of lamellarins and lactam-containing derivatives with improved drug likeness and biological activities // Chem.: Asian J. 2015. T.10, № 12. C. 2631-2650.
- 141. Liermann J. C., Opatz T. Synthesis of lamellarin U and lamellarin G trimethyl ether by alkylation of a deprotonated α-aminonitrile // J. Org. Chem. 2008. T. 73, № 12. C. 4526-4531.
- 142. Manjappa K. B., Lin J. M., Yang D. Y. Construction of pentacyclic lamellarin skeleton via Grob reaction: application to total synthesis of lamellarins H and D // J. Org. Chem. – 2017. – T. 82, - № 14. – C. 7648-7656.
- 143. Vyasamudri S., Yang D. Y. Application of differential reactivity towards synthesis of lamellarin and 8-oxoprotoberberine derivatives: Study of photochemical properties of aryl-substituted benzofuran-8-oxoprotoberberines // Tetrahedron. – 2018. – T. 74, № 10. – C. 1092-1100.
- 144. Miller W. V., Plöchl J. Ueber die Einwirkung von Zimmtaldehyd auf Phenyltoluidoacetonitril // Ber. Dtsch. Chem. Ges. – 1898. – T. 31, № 3. – C. 2718-2720.
- 145. Imbri D., Tauber J., Opatz T. A high-yielding modular access to the lamellarins: Synthesis of lamellarin G trimethyl ether, lamellarin η and dihydrolamellarin η // Chem. Eur. J. – 2013. – T. 19, № 45. – C. 15080–15083.
- 146. Colligs V. C., Dialer C., Opatz T. Synthesis of Lamellarin G Trimethyl Ether by von Miller–Plöchl-Type Cyclocondensation // Eur. J. Org. Chem. – 2018. – T. 2018, № 30. – C. 4064-4070.
- 147. Dialer C., Imbri D., Hansen S. P., Opatz T. Synthesis of Lamellarin D Trimethyl Ether and Lamellarin H via 6π-Electrocyclization // J. Org. Chem. 2015. T. 80, № 22. C. 11605-11610.
- 148. Banwell M., Flynn B., Hockless D. Convergent total synthesis of lamellarin K // Chem. Commun. - 1997. - C. 2259-2260.
- 149. Cironi P., Manzanares I., Albericio F., Álvarez M. Solid-phase total synthesis of the pentacyclic system lamellarins U and L // Org. Lett. 2003. T. 5, № 16. C. 2959-2962.
- 150. Diaz M., Guitián E., Castedo L. Syntheses of Lamellarins I and K by [3+2] Cycloaddition of a Nitrone to an Alkyne // Synlett. – 2001. - № 7. – C. 1164-1166.

- 151. Kumar V., Awasthi A., Metya A., Khan T. A metal-free domino process for regioselective synthesis of 1,2,4-trisubstituted pyrroles: application toward the formal synthesis of ningalin B // J. Org. Chem. 2019. T. 84, № 18. C. 11581-11595.
- 152. Zheng K. L., You M. Q., Shu W. M., Wu Y. D., Wu A. X. Acid-mediated intermolecular [3 + 2] cycloaddition toward pyrrolo[2,1-a]isoquinolines: total synthesis of the lamellarin core and lamellarin G trimethyl ether // Org. Lett. 2017. T. 19, № 9. C. 2262-2265.
- 153. Lade D. M., Pawar A. B., Mainkar P. S., Chandrasekhar S. Total synthesis of lamellarin D trimethyl ether, lamellarin D, and lamellarin H // J. Org. Chem. 2017. T. 82, № 9. C. 4998-5004.
- 154. Mei R., Zhang S. K., Ackermann L. Concise synthesis of lamellarin alkaloids by C-H/N-H activation: evaluation of metal catalysts in oxidative alkyne annulations // Synlett. 2017. T. 28, № 14. – C. 1715-1718.
- 155. Boger D. L., Boyce C. W., Labroli M. A., Sehon C. A., Jin Q. Total syntheses of ningalin A, lamellarin O, lukianol A, and permethyl storniamide A utilizing heterocyclic azadiene Diels-Alder reactions // J. Am. Chem. Soc. – 1999. – T. 121. – C. 54-62.
- 156. Tóth J., Nedves A., Dancsó A., Blaskó G., Toke L., Nyerges M. Synthesis of pyrrolo[2,1-a]isoquinolines by a tandem 1,5- electrocyclisation-oxidation process // Synthesis. 2007. T. 4, № 7. C. 1003-1014.
- 157. Mandrekar K. S., Kadam H. K., Tilve S. G. Domino Bischler–Napieralski Michael reaction and oxidation – new route to coumarin-pyrrole-isoquinoline fused pentacycles // Eur. J. Org. Chem. – 2018. – T. 2018, № 47. – C. 6665-6670.
- 158. Yadav J. S., Gayathri K. U., Subba Reddy B. V., Prasad A. R. Modular total synthesis of lamellarin G trimethyl ether // Synlett. – 2009. – № 1. – C. 43-46.
- 159. Wu C. K., Weng Z., Yang D. Y. One-pot construction of 1-phenylchromeno[3,4- b]pyrrol-4(3 H)one: application to total synthesis of ningalin B and a pyrrolocoumarin-based electrochromic switch // Org. Lett. – 2019. – T. 21, № 13. – C. 5225-5228.
- 160. Ishibashi F., Miyazaki Y., Iwao M. Total syntheses of Lamellarin D and H. The first synthesis of lamellarin-class marine alkaloids // Tetrahedron. 1997. T. 53, № 17. C. 5951-5962.
- 161. Banwell M. G., Flynn B. L., Hockless D. C.R., Longmore R. W., Rae D. A. Assessment of double-barrelled Heck cyclizations as a means for construction of the 14-phenyl-8,9-dihydro-6H-[1]benzopyrano[4',3':4,5]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-6-one core associated with certain members of the lamellarin class of marine natural product // Aust. J. Chem. 1998. T. 52, № 8. C. 755-765.
- 162. Li Q., Jiang J., Fan A., Cui Y., Jia Y. Total synthesis of lamellarins D, H, and R and ningalin B // Org. Lett. 2011. T. 13, № 2. C. 312-315.

- 163. Gupton J. T., Clough S. C., Miller R. B., Lukens J. R., Henry C. A., Kanters R. P. F., Sikorski J. A. The application of vinylogous iminium salt derivatives to the synthesis of Ningalin B hexamethyl ether // Tetrahedron. – 2003. – T. 59. – C. 207-215.
- 164. Boger D. L., Soenen D. R., Boyce C. W., Hedrick M. P., Jin Q. Total synthesis of Ningalin B utilizing a heterocyclic azadiene Diels- Alder reaction and discovery of a new class of potent multidrug resistant (MDR) reversal agents // J. Org. Chem. – 2000. – T. 65, № 8. – C. 2479-2483.
- 165. Komatsubara M., Umeki T., Fukuda T., Iwao M. Modular synthesis of lamellarins via regioselective assembly of 3,4,5-differentially arylated pyrrole-2-carboxylates // J. Org. Chem. – 2014. – T. 79, № 2. – C. 529-537.
- 166. Fujikawa N., Ohta T., Yamaguchi T., Fukuda T., Ishibashi F., Iwao M. Total synthesis of lamellarins D, L, and N // Tetrahedron. 2006. T. 62, № 4. C. 594-604.
- 167. Ploypradith P., Petchmanee T., Sahakitpichan P., Litvinas N. D., Ruchirawat S. Total synthesis of natural and unnatural lamellarins with saturated and unsaturated D-rings // J. Org. Chem. – 2006. – T. 71, № 25. – C. 9440-9448.
- 168. Pla D., Marchal A., Olsen C. A., Albericio F., Álvarez M. Modular total synthesis of lamellarin D
  // J. Org. Chem. 2005. T. 70, № 20. C. 8231-8234.
- 169. Fukuda T., Umeki T., Tokushima K., Xiang G., Yoshida Y., Ishibashi F. Design, synthesis, and evaluation of A-ring-modified lamellarin N analogues as noncovalent inhibitors of the EGFR T790M/L858R mutant // Bioorg. Med. Chem. – 2017. – T. 25, № 24. – C. 6563-6580.
- 170. Ohta T., Fukuda T., Ishibashi F., Iwao M. Design and synthesis of lamellarin D analogues targeting topoisomerase I // J. Org. Chem. 2009. T. 74, № 21. C. 8143-8153.
- 171. Handy S. T., Zhang Y., Bregman H. A modular synthesis of the lamellarins: total synthesis of Lamellarin G trimethyl ether // J. Org. Chem. 2004. T. 69, № 7. C. 2362-2366.
- 172. Fukuda T., Anzai M., Iwao M. Regioselective synthesis of 2,4-differentially arylated pyrroles and its application to the synthesis of lamellarins // Heterocycles. 2016. T. 93. C. 593-61.
- 173. Iwao M., Takeuchi T., Fujikawa N., Fukuda T., Ishibashi F. Short and flexible route to 3,4diarylpyrrole marine alkaloids: Syntheses of permethyl storniamide A, ningalin B, and lamellarin G trimethyl ether // Tetrahedron Lett. – 2003. – T. 44, № 24. – C. 4443-4446.
- 174. Kumar V., Salam A., Kumar D., Khan T. Concise and scalable total syntheses of lamellarin Z and other natural lamellarins // ChemistrySelect. 2020. T. 5, № 45. C. 14510-14514.
- 175. Bray B. L., Mathies P. H., Naef R., Solas D. R., Tidwell T. T., Artis D. R., Muchowski J. M. N-(triisopropylsilyl)pyrrole. A progenitor "par excellence" of 3-substituted pyrroles // J. Org. Chem. - 1990. - T. 55. - C. 6317-6328.

- 176. Banwell M. G., Flynn B. L., Hamelband E., Hockless D. C. R. Convergent syntheses of the pyrrolic marine natural products lamellarin-O,lamellarin-Q, lukianol-A and some more highly oxygenated congeners // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1997. – T.107, № 2. – C. 207-208.
- 177. Marfil M., Albericio F., Álvarez M. Solid-phase synthesis of lamellarins Q and O // Tetrahedron. –
   2004. T. 60, № 39. C. 8659-8668.
- 178. Fukuda T., Sudo E., Shimokawa K., Iwao M. Palladium-catalyzed cross-coupling of Nbenzenesulfonyl-3,4-dibromopyrrole and its application to the total syntheses of lamellarins O, P, Q, and R // Tetrahedron. – 2008. – T. 64, № 2. – C. 328-338.
- 179. Стасьева О.Н., Латин Н.Н., Касьянов Г.И. СО2-экстракты Компании Караван новый класс натуральных пищевых добавок // под ред. Стасьева О.Н., Латин Н.Н., Касьянов Г.И. Краснодар: КНИИХП, 2008. 322 с.
- 180. Semenov V. V., Rusak V. V., Chartov E. M., Zaretskii M. I., Konyushkin L. D., Firgang S. I., Chizhov A. O., Elkin V. V., Latin N. N., Bonashek V. M., Stas'eva O. N. Polyalkoxybenzenes from plant raw materials 1. Isolation of polyalkoxybenzenes from CO<sub>2</sub> extracts of Umbelliferae plant seeds // Russ. Chem. Bull. – 2007. – T. 56, № 12. – C. 2448-2455.
- 181. Blake K. W., Jaques B. Anisotropic Effects in α-Substituted Methoxystilbenes // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1973. - № 12. – C. 1660-1663.
- 182. Pfefferkorn J. A., Bowles D. M., Kissel W., Boyles D. C., Choi C., Larsen S. D., Song Y., Sun K. L., Miller S. R., Trivedi B. K. Development of a practical synthesis of novel, pyrrole-based HMG-CoA reductase inhibitors // Tetrahedron. 2007. T. 63, № 34. C. 8124-8134.
- 183. Chernysheva N. B., Maksimenko A. S., Andreyanov F. A., Kislyi V. P., Strelenko Y. A., Khrustalev V. N., Semenova M. N., Semenov V. V. Regioselective synthesis of 3,4-diaryl-5-unsubstituted isoxazoles, analogues of natural cytostatic combretastatin A4 // Eur. J. Med. Chem. 2018. T. 146. C. 511–518.
- 184. Ono N., Miyagawa H., Ueta T., Ogawa T., Tani H., Ar N. H. Synthesis of 3,4-diarylpyrroles and conversion into dodecaarylporphyrins; a new approach to porphyrins with altered redox potentials // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – T. 1998, №10. – C. 1595-1602.
- 185. Watanabe T., Mutoh Y., Saito S. Ruthenium-catalyzed cycloisomerization of 2-alkynylanilides: synthesis of 3-substituted indoles by 1,2-carbon migration // J. Am. Chem. Soc. – 2017. – T. 139, № 23. – C. 7749-7752.
- 186. Corey E. J., Rohde J. J., Fischer A., Azimioara M. D. A hypothesis for conformational restriction in complexes of formyl compounds with boron Lewis acids. Experimental evidence for formyl CH-O and CH-F hydrogen bonds // Tetrahedron Lett. – 1997. – T. 38, № 1. – C. 33-36.
- 187. Wang Y., Gulevich A. V., Gevorgyan V. General and practical carboxyl-group-directed remote C-H oxygenation reactions of arenes // Chem. Eur. J. – 2013. – T. 19, № 47. – C. 15836-15840.

- 188. Muthusaravanan S., Perumal S., Yogeeswari P., Sriram D. Facile three-component domino reactions in the regioselective synthesis and antimycobacterial evaluation of novel indolizines and pyrrolo[2,1-a] isoquinolines // Tetrahedron Lett. – 2010. – T. 51, № 49. – C. 6439-6443.
- 189. Motornov V. A., Tabolin A. A., Nelyubina Y. V., Nenajdenko V. G., Ioffe S. L. Copper-mediated oxidative [3 + 2]-annulation of nitroalkenes and pyridinium ylides: general access to functionalized indolizines and efficient synthesis of 1-fluoroindolizines // Org. Biomol. Chem. 2019. T. 17, № 6. C. 1442-1454.
- 190. Virányi A., Marth G., Dancsó A., Blaskó G., Toke L., Nyerges M. 3-Nitrochromene derivatives as 2π components in 1,3-dipolar cycloadditions of azomethine ylides // Tetrahedron. 2006. T. 62, № 37. C. 8720-8730.
- 191. Motornov V. A., Ioffe S. L., Tabolin A. A. [3+2]-Annulation reactions with nitroalkenes in the synthesis of aromatic five-membered nitrogen heterocycles // Targets Heterocycl. Syst. – 2019. – T. 23. – C. 237–260.
- 192. Ran L., Ren Z. H., Wang Y. Y., Guan Z. H. Copper-catalyzed homocoupling of ketoxime carboxylates for synthesis of symmetrical pyrroles // Green Chem. – 2014. – T. 16, № 1. – C. 112-115.
- 193. Zhang L., Liang F., Sun L., Hu Y. A Novel and Practical Synthesis of 3-Unsubstituted Indolizines
  // Synthesis. 2000. №. 12. C. 1733-1737.
- 194. Attenburrow J., Cameron A. F. B., Chapman J. H., Evans R. M., Hems B. A., Jansen A. B. A., Walker T. A Synthesis of vitamin A from cyclohexanone // Angew. Chem. Int. Ed. – 1952. – № 1952. – C. 1094-1111.
- 195. Huisgen R. Kinetics and mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions // Angew. Chem. internat. Edit.
   1963. T. 75, № 11. C. 633-696.
- 196. Semenova M.N., Kiselyov A.S., Semenov V.V. Sea urchin embryo as a model organism for the rapid functional screening of tubulin modulators // BioTechniques. – 2006. – T. 40, № 6. – C. 765-774.
- 197. Semenova M. N., Demchuk D. V., Tsyganov D. V., Chernysheva N. B., Samet A. V., Silyanova E. A., Kislyi V. P., Maksimenko A. S., Varakutin A. E., Konyushkin L. D., Raihstat M. M., Kiselyov A. S., Semenov V. V. Sea urchin embryo model as a reliable in vivo phenotypic screen to characterize selective antimitotic molecules. Comparative evaluation of combretapyrazoles, isoxazoles, -1,2,3-triazoles, and -pyrroles as tubulin-Binding Agents // ACS Comb. Sci. 2018. T. 20, № 12. C. 700-721.
- 198. Lichitsky B. V., Komogortsev A. N., Dudinov A. A., Krayushkin M. M., Khodot E. N., Samet A. V., Silyanova E. A., Konyushkin L. D., Karpov A. S., Gorses D., Radimerski T., Semenova M. N., Kiselyov A. S., Semenov V. V. Benzimidazolyl-pyrazolo[3,4-b]pyridinones, selective inhibitors of

MOLT-4 leukemia cell growth and sea urchin embryo spiculogenesis: target quest // ACS Comb. Sci. -2019. - T. 21, No 12. -C. 805-816.

- 199. Roe J. L., Park H. R., Strittmatter W. J., Lennarz W. J. Inhibitors of metalloendoproteases block spiculogenesis in sea urchin primary mesenchyme cells // Exp. Cell Res. – 1989. – T. – 181. – C. 542–550.
- 200. Molina M. D., Croze N., Haillot E., Lepage T. Nodal: master and commander of the dorsal–ventral and left–right axes in the sea urchin embryo // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2013. – T. 23, №. – C. 445-453.
- 201. Olah G. A., Ramaiah P., Lee C.-S., Prakash G. K. S. Convenient oxidation of oximes to nitro compounds with sodium perborate in glacial acetic acid // Synlett. – 1992. – T. 1992, № 4. – C. 337-339.
- 202. Tiwari V. K., Kamal N., Kapur M. One substrate, two modes of C-H functionalization: A metalcontrolled site-selectivity switch in C-H arylation reactions // Org. Lett. – 2017. – T. 19, № 1. – C. 262-265.
- 203. Chernysheva N. B., Maksimenko A. S., Andreyanov F. A., Kislyi V. P., Strelenko U. A., Khrustalev V. N., Semenova M. N., Semenov V. V. Synthesis of 3,4-diaryl-5-carboxy-4,5-dihydroisoxazole 2-oxides as valuable synthons for anticancer molecules // Tetrahedron. 2017. T. 73, № 48. C. 6728-6735
- 204. Dore J. C. // Chimica Therapeutica. 1971. T. 6. C. 167-185.
- 205. Sy W. W., By, A. W. Nitration of substituted styrenes with nitryl iodide // Tetrahedron Lett. 1985. – T. 26, № 9. – C. 1193-1196.
- 206. Scholz M., Ulbrich H., Mattern A., Kramb J.-P., Kiefer W., Dannhardt G. Investigations concerning the correlation of COX-1 inhibitoryand hydroxyl radical scavenging activity // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2008. – T. 341, № 5. – C. 281-287.
- 207. Gupton J. T., Shimozono A., Crawford E., Ortolani J., Clark E., Mahoney M., Heese C., Noble J., Mandry C. P., Kanters R., Dominey R. N., Goldman E. W., Sikorski J. A., Fisher D. C. Further studies on the application of vinylogous amides and β-halovinylaldehydes to the regiospecific synthesis of unsymmetrical, polyfunctionalized 2,3,4- and 1,2,3,4- substituted pyrroles // Tetrahedron. – 2018. – T. 74, № 21. – C. 2650-2663.
- 208. Zavala-Gómez H., Ramírez-Rodríguez A., Vázquez A. Synthesis of non-symmetrical 3,4-diarylsubstituted pyrroles: implementation for the preparation of Lamellarin R // J. Chem. Res. – 2017. – T. 41, № 12. – C. 677-683.
- 209. Meisenheimer J., Weibezahn K. Über Triaryl-isoxazole // Chem. Ber. 1921. V. 54. Iss. 11. P. 3195-3206

- 210. Bullington J. L., Wolff R. R., Jackson P. F. Regioselective preparation of 2-substituted 3,4-diaryl pyrroles: A concise total synthesis of ningalin B // J. Org. Chem. 2002. T. 67, № 26. C. 9439–9442.
- 211. Soman S. S., Thaker T. H., Rajput, R. A. Novel Synthesis and Cytotoxic Activity of some chromeno[3, 4 -b]pyrrol-4(3H)-ones // Chem. Heterocycl. Compd. – 2011. – T. 46, №. 12. – C. 1514–1519.
- 212. Peifer C., Stoiber T., Unger E., Totzke F., Schächtele C., Marmé D., Brenk R., Klebe G., Schollmeyer D., Dannhardt G. Design, synthesis, and biological evaluation of 3,4-diarylmaleimides as angiogenesis inhibitors // J. Med. Chem. – 2006. – T. 49, № 4. – C. 1271-1281.
- 213. Semenov V. V., Kiselyov A. S., Titov I. Y., Sagamanova I. K., Ikizalp N. N., Chernysheva N. B., Tsyganov D. V., Konyushkin L. D., Firgang S. I., Semenov R. V., Karmanova I. B., Raihstat M. M., Semenova M. N. Synthesis of antimitotic polyalkoxyphenyl derivatives of combretastatin using plant allylpolyalkoxybenzenes // J. Nat. Prod. – 2010. – T. 73, № 11. – C. 1796-1802.