

**МАРТЫНОВСКАЯ**  
**Светлана Валерьевна**

**N-АЛЛЕНИЛПИРРОЛ-2-КАРБАЛЬДЕГИДЫ КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ СОЗДАНИЯ  
АННЕЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

1.4.3. Органическая химия

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки  
Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского  
Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель

**Иванов Андрей Викторович**  
доктор химических наук

Официальные оппоненты:

**Трушков Игорь Викторович**  
доктор химических наук, доцент, ФГБУН  
Институт органической химии им. Н. Д.  
Зелинского РАН, лаборатория  
направленной функционализации  
органических молекулярных систем  
(№33), заведующий лабораторией

**Балова Ирина Анатольевна**  
доктор химических наук, доцент,  
ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский  
государственный университет, директор  
Института химии СПбГУ

Ведущая организация

ФГБУН Новосибирский институт  
органической химии им. Н. Н. Ворожцова  
СО РАН

Защита состоится 08 сентября 2022 года в 9 часов на заседании  
диссертационного совета 24.1.165.01 на базе Иркутского института химии  
им. А. Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке  
Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН и на сайте  
<http://www.irkinstchem.ru>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу:  
664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1, ученому секретарю диссертационного  
совета; e-mail: [dissovet@irioch.irk.ru](mailto:dissovet@irioch.irk.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» июля 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
к.х.н.

Арбузова Светлана Николаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Поиск новых гибких и универсальных подходов к дизайну гетероциклических систем на протяжении многих десятилетий остается одним из самых важных направлений тонкого органического синтеза. Эти исследования открывают путь к созданию широкого спектра фармацевтических препаратов, строительных блоков для построения сложных молекулярных систем, высокотехнологичных материалов прикладного назначения (создание оптоэлектронных и полупроводниковых систем, искусственных мышц для медицины и робототехники, и прочее).

Практическую важность представляют различные гетероциклические ансамбли, состоящие из нескольких гетероциклов, вследствие чего возможна синергия характерных свойств каждого класса. Особое место среди них занимают аннелированные гетероциклические системы. В первую очередь, это обусловлено тем, что аннелированные системы имеют жесткий каркас, поэтому их пространственная структура мало трансформируется под действием внешних факторов. Это крайне важно при направленном создании фармацевтических препаратов по принципу вещество-мишень (таргетный препарат), а также электронных устройств, где важную роль играет то, в каком электронном состоянии находится молекула, и, желательно, отсутствие безизлучательных переходов, часто связанных именно с перестройкой внутренней геометрии молекулы. Таким образом, соединения, сочетающие в себе жесткий аннелированный каркас и уникальные свойства входящих в эти системы гетероциклов, являются перспективными объектами исследования, что делает актуальным развитие новых препаративно значимых подходов к построению таких систем на основе простых соединений – алленов.

Аллены представляют собой важный класс органических соединений, характеризующийся высокой реакционной способностью. Долгое время считалось, что аллены являются промежуточными продуктами и нестабильными химическими соединениями, что сдерживало развитие исследований в данной области, однако открытие значительного количества природных соединений, содержащих алленовый фрагмент, повысило интерес к этому классу молекул за последние десятилетия. На сегодняшний день аллены являются ценными синтетическими прекурсорами в тонком органическом синтезе, способными вступать во всевозможные реакции присоединения, как электрофильные и нуклеофильные, так и реакции циклоприсоединения.

В данной работе подходы к созданию аннелированных гетероциклических ансамблей базируются на функционализации пиррола. Функционализированные пирролы в органической химии представляют собой важный класс универсальных строительных блоков для направленного синтеза широкого спектра соединений и материалов с заданными свойствами. Такие соединения находят все большее применение в синтезе фармацевтических препаратов и аналогов природных соединений. Открываются новые антибиотики, феромоны, токсины, ингибиторы деления клеток и иммуномодуляторы, содержащие в своем составе пиррольное ядро. Известно, что формилпирролы являются промежуточными продуктами в тонком

органическом синтезе, например для получения ценных соединений, таких как карболинов, цианопирролов, дивинилпирролов, различных олигопирролических систем, в биомедицинской химии и другое.

Исследования проводились в соответствии с планом НИР Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН по темам: «Разработка оригинальной энерго- и ресурсосберегающих («зеленых») методов синтеза новых органических и элементоорганических соединений, ориентированных на фармацевтическую промышленность, передовые материалы и малотоннажную химию, с использованием алкинов, алкенов, аренов и гетаренов – продуктов газо-, нефте-, и углепереработки, а также возобновляемого сырья» (Рег.№ АААА-А16-116112510005-7) и «Концептуально новые энерго- и ресурсосберегающие, атом-экономные и экобезопасные методы органического синтеза и фундаментальные химические реакции на основе ацетилена и других продуктов газо-, нефте- и углепереработки в интересах фармацевтики, медицинской химии, высоких технологий и оригинальных импорт-замещающих малотоннажных производств» (Рег.№ 121021000199-6). Отдельные разделы работы выполнялись при государственной поддержке ведущих научных школ (грант № НШ-7145.2016.3) и гранта РФФИ «*N*-алленилпиррол-2-карбальдегиды как платформа для создания аннелированных гетероциклических систем» (№19-33-90051), а также молодежного проекта Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН «Взаимодействие *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов с диаминами: одна реакция – много возможностей» (№2021-1).

**Цель работы.** Разработка новой универсальной методологии построения широкого ряда различных аннелированных гетероциклических систем с пиррольным фрагментом на основе одного класса строительных блоков: ранее неизвестных бифункциональных пирролов – *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов.

Для достижения поставленной цели предполагалось решить следующие задачи:

1. На базе легкодоступных *N*-алленилпирролов получить ранее неизвестный класс органических соединений – *N*-алленилпиррол-2-карбальдегиды, оптимизировать условия реакции;

2. Исследовать реакцию *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов с гидроксиламином, изучить влияние строения субстрата и природы заместителей на выход продуктов;

3. Разработать метод синтеза высококонденсированных ароматических систем с пиррольным фрагментом – производных бензимидазопирролопирозинов – из *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов и *o*-фенилендиамина; изучить факторы (температура, время, растворитель, влажность среды и т.д.), влияющие на направление реакции;

4. Провести реакцию восстановления *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов до *N*-алленилпирролил-2-метанолов и осуществить внутримолекулярную циклизацию с получением пирролооксазинов, изучить закономерности протекания реакции, оптимизировать условия процесса.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** Основным итогом проведенных исследований является создание принципиально новых подходов к построению разнообразных библиотек аннелированных гетероциклических ансамблей, содержащих сразу несколько привилегированных скаффолдов, на основе реакции ранее неизвестных, но ставших легкодоступными *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов с полидентатными нуклеофилами. Впервые были получены фундаментальные данные о реакционной способности *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов и определены основные закономерности и границы применимости разработанных подходов. Детально рассмотрены предполагаемые механизмы протекания проведенных реакций.

Впервые осуществлен синтез *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов последовательным пропаргилированием замещенных *NH*-пирролов в суперосновной системе КОН/ДМСО и введением в полученные *N*-алленилпирролы формильной группы с помощью модифицированной реакции Вильсмайера-Хаака, позволяющей сохранить высокореакционноспособный алленовый фрагмент. Полученные соединения являются перспективными строительными блоками для тонкого органического синтеза.

Получены ранее неизвестные 3-метилпирроло[1,2-*a*]пиазин-2-оксиды путем простой реакции оксимирования *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов.

Разработан простой и эффективный подход к созданию 6-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазинов путем взаимодействия *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов с *o*-фенилендиамином в спиртовой среде. Кроме ожидаемого продукта в данном случае образуется неожиданный 5 $\alpha$ -метил-5 $\alpha$ ,6-дигидро-5*H*,12*H*-бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[1,2-*d*]пиазин – продукт с альтернативным сочленением циклов. Установлено, что единственным фактором, влияющим на селективность процесса и соотношение продуктов, является наличие воды в реакционной среде. Дано возможное объяснение влияния воды, рассмотрены предполагаемые механизмы формирования полученных соединений.

Предложен альтернативный метод синтеза высококонденсированных гетероциклических систем – 5-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазинов – путем взаимодействия предварительно полученных *NH*-пирролилбензимидазолов с пропаргилхлоридом в суперосновной системе КОН/ДМСО.

Показано, что в реакции пропаргилирования незамещенного *NH*-пирролилметанола – продукта восстановления *NH*-пиррол-2-карбальдегида – образуются три продукта. Установлено, что, управляя условиями реакции: соотношением исходных реагентов, основностью системы и концентрацией раствора, можно выйти селективно на каждый из трех продуктов. Пропаргилирование замещенных 2-гидроксиметилпирролов селективно приводит к единственному продукту реакции – 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазинам.

**Достоверность и надежность полученных результатов** обеспечена использованием современных методов органического синтеза и анализа

полученных соединений методами спектроскопии ЯМР [ $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ), в том числе, двумерными гомо- и гетероядерными методами (COSY, NOESY, HMBC, HSQC)], ИК спектроскопии, рентгеноструктурного и элементного анализа.

**Личный вклад автора.** Все изложенные в диссертации результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Вклад состоит в подборе и анализе литературных данных по теме исследования, планировании и проведении эксперимента, постановке задач. Автор осуществил синтез, выделение и очистку целевых и промежуточных соединений, полученных в работе, проводил подготовку соединений к изучению их физико-химических свойств, анализировал полученные спектры, принимал непосредственное участие в подготовке материалов к публикации в научных журналах и их представлении на научных конференциях.

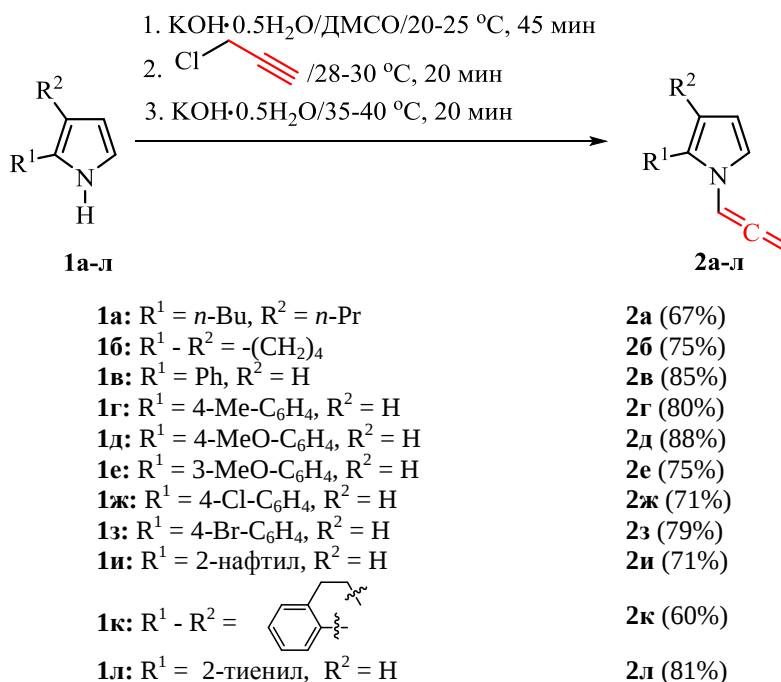
**Апробация работы и публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ: 4 статьи в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus), тезисы 3 докладов были представлены на V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Владикавказ, 2018 г.), Школе-конференции молодых ученых с международным участием «VI Научные чтения, посвященные памяти академика А. Е. Фаворского» (Иркутск, 2020 г.), Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021 г.).

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 167 страницах. Первая глава (литературный обзор) посвящена методам синтеза различных 5-, 6- и 7-членных циклов путем внутри- или межмолекулярных реакций алленсодержащих соединений; результаты собственных исследований обсуждаются во второй главе; экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (144 наименования).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

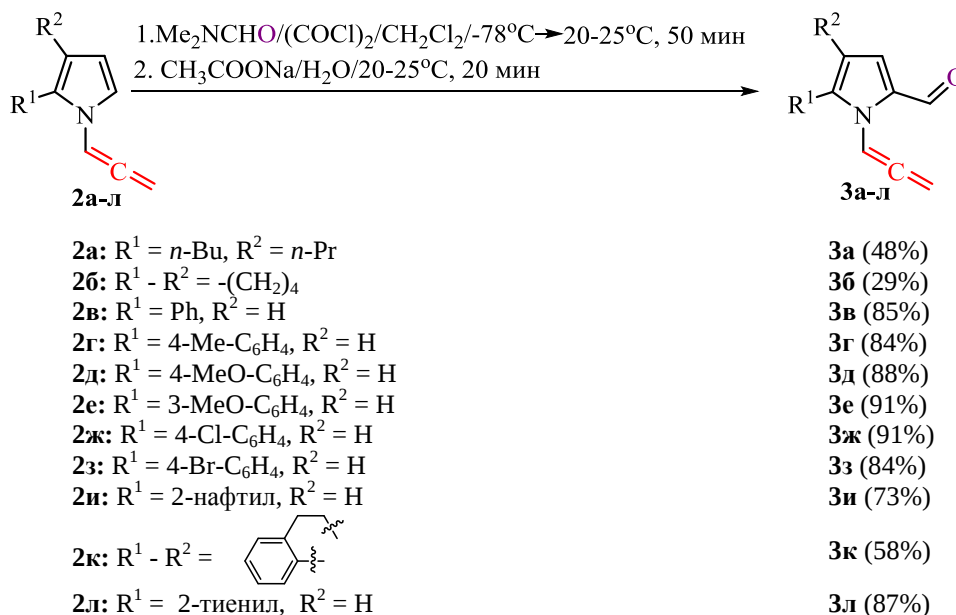
### 1. Направленный синтез *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов

*N*-алленилпирролы **2a-l**, включая их ранее неизвестные представители **2a**, **2г-l**, получены реакцией  $\alpha,\beta$ -замещенных *NH*-пирролов с пропаргилхлоридом в суперосновной системе KOH/DMCO по разработанной ранее в Иркутском институте химии методике [Tarasova O. A., Brandsma L., Trofimov B. A. *Synthesis*, 1993, 6, 571] (схема 1). В качестве исходных соединений при этом использовался широкий ряд  $\alpha,\beta$ -замещенных пирролов **1a-l**, синтезированных по реакции Трофимова (синтез пирролов из кетоксимонов и ацетиленов) [Trofimov B. A., Mikhaleva A. I. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1980, 10, 979].



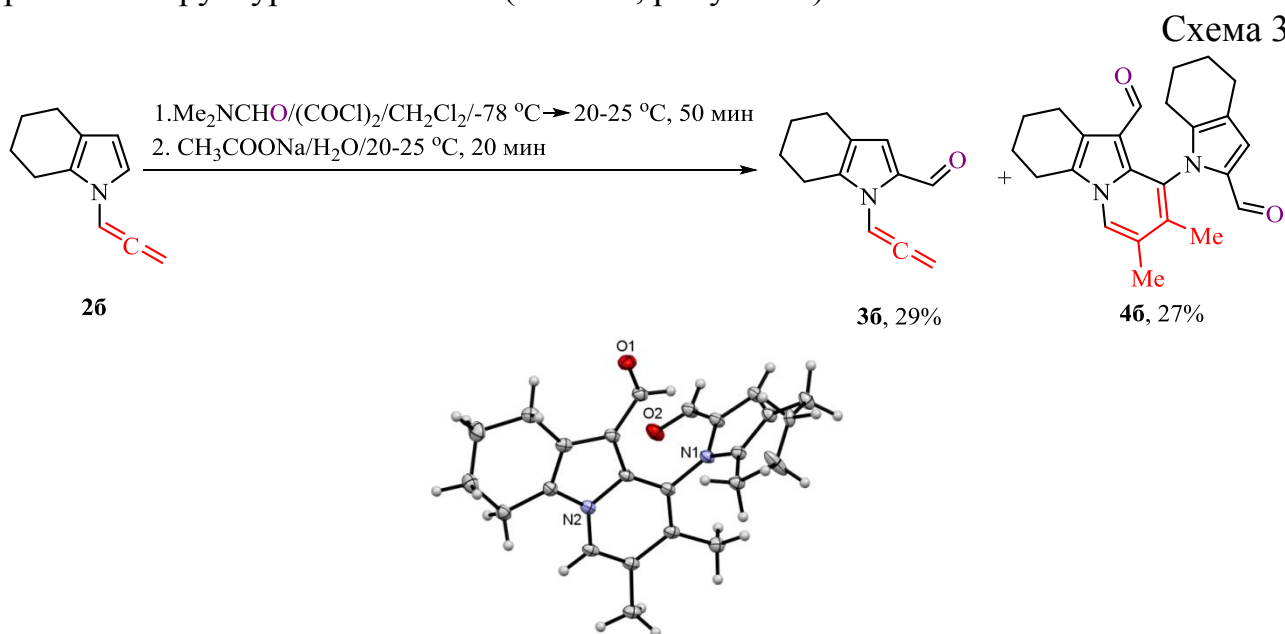
Новый класс строительных блоков – *N*-алленилпиррол-2-карбальдегиды **3а-л** – получен по разработанной ранее [Mikhaleva A. I., Ivanov A. V. *et al. Synthesis*, 2009, 4, 587] модификации реакции Вильсмайера – Хаака из *N*-алленилпирролов и оксалилхлорида (схема 2). В условиях, приведенных на схеме 2, введение формильной группы осуществляется селективно в положение 2 пиррольного кольца с сохранением высокореакционноспособной алленовой функции.

Схема 2

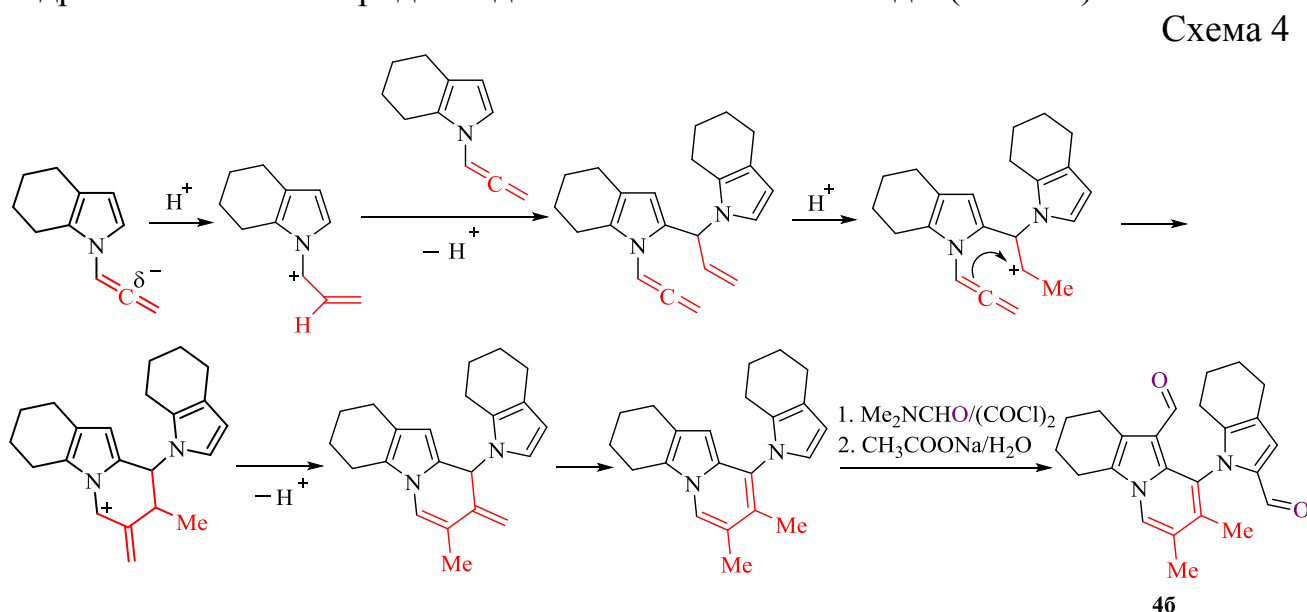


Выходы продуктов и селективность процесса зависят от природы заместителей в пиррольном кольце. В случае *N*-алленилпирролов, содержащих ароматические и гетероароматические заместители в пиррольном кольце (**3в-3и,л**), селективно и с высоким выходом (73–91%) образуются *N*-алленилпиррол-2-карбальдегиды, тогда как донорные заместители существенно

снижают выход целевых продуктов (**3а**, 48% и **3б**, 29%), и в некоторых случаях нарушают селективность реакции. Так, при формилировании тетрагидроиндола **2б** помимо целевого продукта **3б** образуется также пиридотетрагидроиндол **4б** (соотношение **3б**:**4б**, ~1:1), строение которого доказано с помощью рентгеноструктурного анализа (схема 3, рисунок 1).



Образование продукта **4б** можно представить как каскадный процесс, катализируемый кислотой, всегда присутствующей за счет частичного гидролиза оксалилхлорида следовыми количествами воды (схема 4).



Каскадная сборка завершается формилированием пиррольных колец системой  $\text{Me}_2\text{NCHO}/(\text{COCl})_2$ , причем одного уже по третьему, единственному свободному, положению с образованием продукта **4б**.

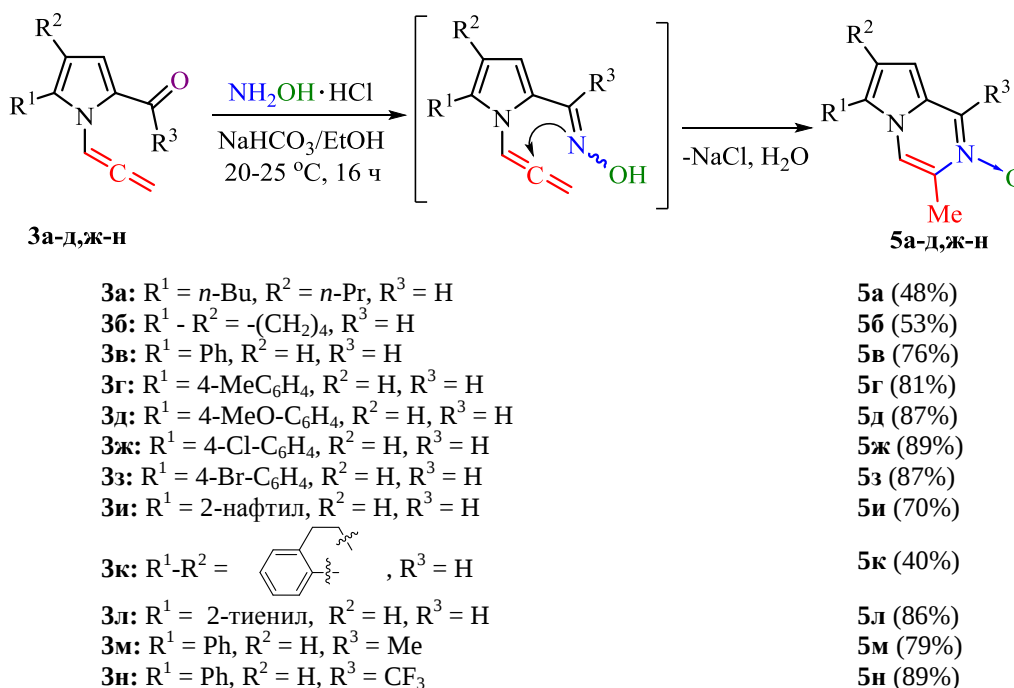
Таким образом, несмотря на высокую чувствительность *N*-алленилпирролов к действию кислотных реагентов, они селективно формилируются модифицированным формилирующим агентом

$\text{Me}_2\text{NCHO}/(\text{COCl})_2$ , открывая путь к новому классу – замещенным *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидам – перспективным строительным блокам. В случае пиррола с донорными заместителями обнаружено образование необычного функционализированного гетероциклического ансамбля.

## 2. Однореакторный синтез конденсированных 3-метилпирроло[1,2-*a*]пиазин-2-оксидов

Полученные *N*-алленилпиррол-2-карбальдегиды **3а-д,ж-л**, а также два представителя кетонов **3м,н** в условиях оксимирования селективно превращаются в ранее неизвестные замещенные 3-метилпирроло[1,2-*a*]пиазин-2-оксиды **5а-д,ж-н** (схема 5).

Схема 5



Реакция, по-видимому, протекает с первоначальным образованием оксима. Подтверждение этому получено методом ЯМР мониторинга реакции в дейтерированном метаноле при пониженной температуре ( $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ). В этих условиях в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  удалось зафиксировать появление синглета (8.16 м.д.), соответствующего *E*-изомеру оксима, а также соответствующие ему по интенсивности сигналы протонов алленового фрагмента (6.58; 6.25 м.д.).

Используя квантовохимические расчеты (B2PLYP/6-311+G\*\*//B3LYP/6-31+G\*), была изучена конкуренция между внутренними (*sp*) и концевыми (*sp*<sup>2</sup>) алленовыми атомами углерода в реакции внутримолекулярной циклизации (*E*)-*N*-гидрокси-1-(1-алленил-5-фенил-1*H*-пирролил-2)метанимина. Было установлено, что образование шестичленного цикла более предпочтительно как кинетически ( $\Delta\Delta G^\ddagger = 12,9$  ккал/моль), так и термодинамически ( $\Delta\Delta G^\ddagger = 14,8$  ккал/моль) (расчёты выполнены сотрудниками лаборатории квантовой химии ФГБОУ ВО ИГУ).

Строение синтезированных соединений подтверждено рентгеноструктурным анализом соли **6в**, образующейся при обработке раствора соединения **5в** газообразным HCl (схема 6, рисунок 2).

Схема 6

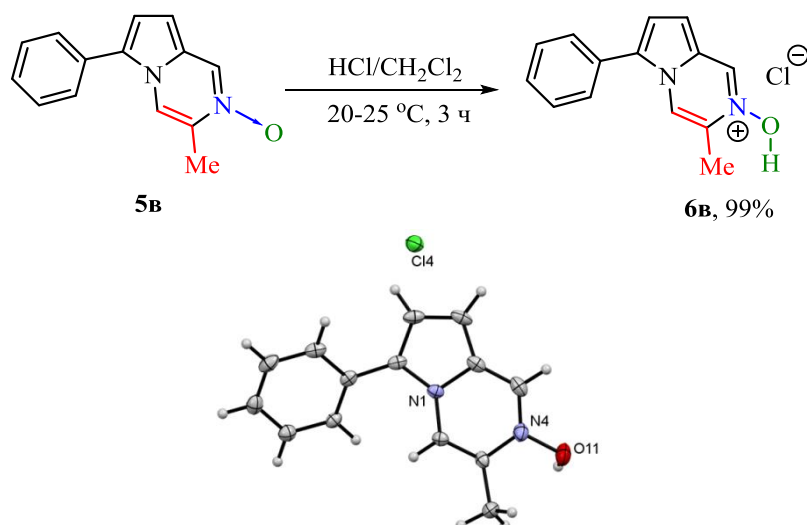
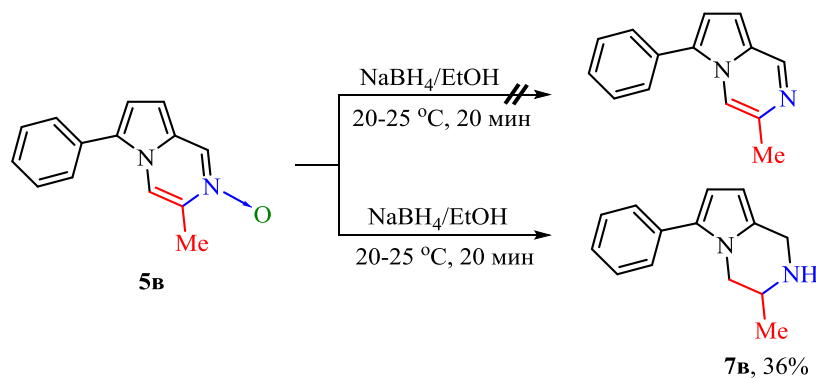


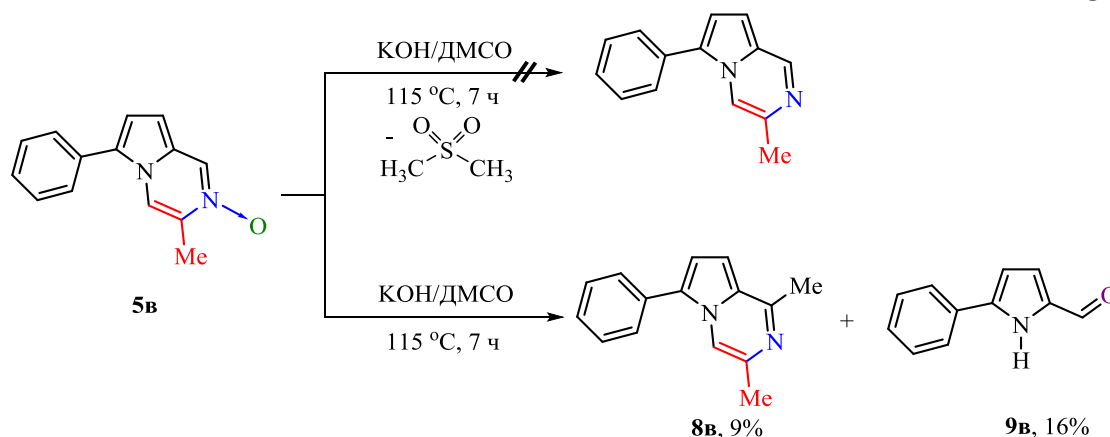
Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **6в** по данным РСА.

Для получения пирролопиразина проведена реакция восстановления синтезированных *N*-оксидов (на примере **5в** и боргидрида натрия в качестве восстанавливающего агента). Результатом превращения неожиданно стало полное восстановление шестичленного цикла с образованием пиперазинового соединения **7в** (схема 7).

Схема 7

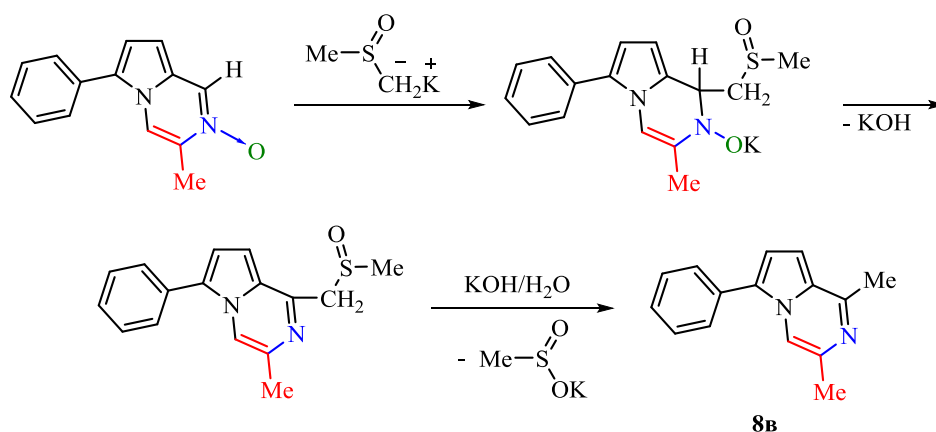


Попытка восстановить синтезированные *N*-оксиды (также на примере соединения **5в**) в суперосновной системе KOH/ДМСО при нагревании (по нашему предположению восстановление должно было пойти за счёт перехода диметилсульфоксида в диметилсульфон), оказалась unsuccessful. Вместо ожидаемого пирролопиразина из реакционной смеси была выделена смесь двух продуктов: 1-метил-3-метилпирроло[1,2-*a*]пиразина (**8в**) (выход 9%, схема 8) и *NH*-пиррол-2-карбальдегида (**9в**) (выход 16%, схема 8).



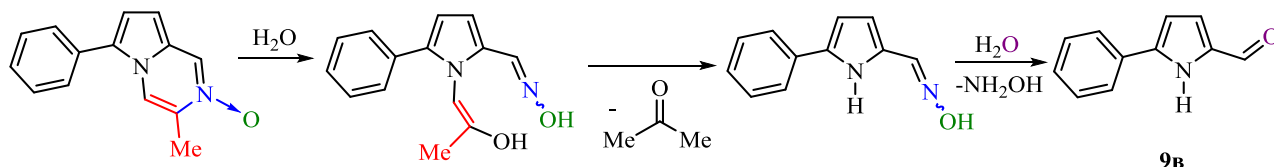
Ранее уже отмечалось, что система КОН/ДМСО может выступать в качестве метилирующего агента, в первую очередь для ароматических систем. Однако в данном случае одновременно происходит также восстановление *N*-оксидного фрагмента (образование продукта **8в**). Это позволяет предположить, что процесс, скорее всего, идет как формальное восстановительное замещение через стадии присоединения и элиминирования с последующим щелочным гидролизом промежуточного продукта водой, всегда присутствующей в диметилсульфоксиде (схема 9).

Схема 9



Образование соединения **9в** легко объясняется конкурирующей реакцией гидролиза с последующими отщеплением нестабильного енола в виде ацетона и деоксимированием (схема 10).

Схема 10



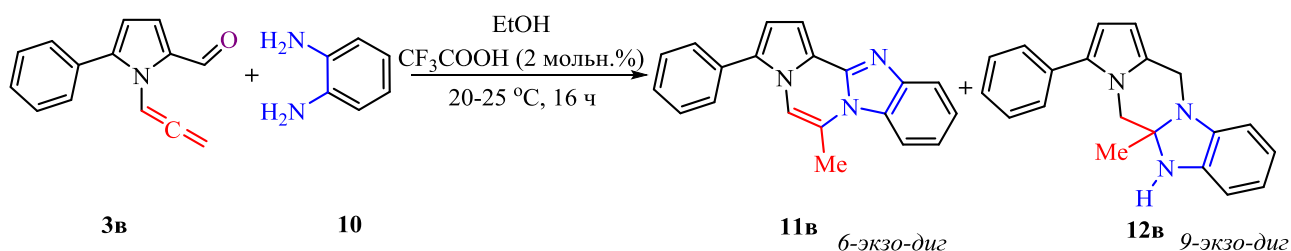
В ходе проведенного исследования, разработан новый "зеленый", одnoreакторный подход к созданию ранее неизвестных 3-метилпирроло[1,2-*a*]пиазин-2-оксидов. Реакция протекает хемо-, регио- и стереоселективно, давая лишь один продукт с выходами от умеренных до высоких. Предпринятые попытки восстановления полученных нитронов до пирролопиазинов позволили обнаружить два неожиданных химических превращения, которые

лишь доказывают их синтетический потенциал. Исходя из доступности использованных стартовых пирролов, предложенный метод может стать основой для синтеза новых классов соединений с биологическими свойствами и применениями их в качестве функциональных молекул, а также строительных блоков для создания веществ с индивидуальными свойствами.

### 3. Однореакторный синтез конденсированных бензимидазопирролопиазинов

Последовательное присоединение *o*-фенилендиамина **10** к *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидам **3a,в-л** в условиях, разработанных ранее [Trofimov B. A, Ivanov A. V. *et al. Synthesis*, 2009, 21, 3603] для *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов, привело к смеси двух продуктов: 6-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазина **11** и, неожиданно, 5а-метил-5а,6-дигидро-5*H*,12*H*-бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[1,2-*d*]пиазина **12** (схема 11).

Схема 11



Для повышения селективности реакции осуществлена оптимизация (на примере соединения **3в**) условий (таблица 1). Учитывая замеченное влияние влажности воздуха на ход процесса, варьировали растворители и количество воды в них.

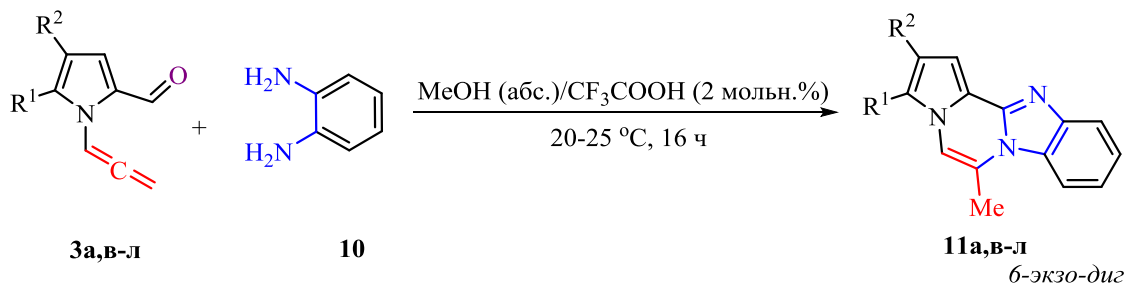
Таблица 1. Оптимизация условий реакции<sup>a</sup>

| Опыт            | Растворитель  | H <sub>2</sub> O<br>(% от V<br>р-ля) | T, °C | t, ч | Соотношение по данным<br>ЯМР <sup>1</sup> H (%) |     |       |
|-----------------|---------------|--------------------------------------|-------|------|-------------------------------------------------|-----|-------|
|                 |               |                                      |       |      | 3в                                              | 11в | 12в   |
| 1 <sup>б</sup>  | EtOH          | —                                    | 20-25 | 12   | —                                               | 50  | 50    |
| 2 <sup>б</sup>  | ДМСО          | —                                    | 20-25 | 12   | —                                               | 50  | 50    |
| 3 <sup>б</sup>  | ДМСО          | —                                    | 65    | 1    | —                                               | 50  | 50    |
| 4 <sup>с</sup>  | EtOH          | —                                    | 20-25 | 12   | 19                                              | 64  | 16    |
| 5               | EtOH (абс.)   | —                                    | 20-25 | 12   | —                                               | 90  | 10    |
| 6               | EtOH (абс.)   | 10                                   | 20-25 | 12   | —                                               | 60  | 40    |
| 7               | EtOH (абс.)   | 20                                   | 20-25 | 12   | —                                               | 50  | 50    |
| 8               | EtOH (абс.)   | 50                                   | 20-25 | 12   | 100                                             | —   | —     |
| 9               | MeOH (абс.)   | —                                    | 20-25 | 12   | —                                               | 96  | следы |
| 10 <sup>г</sup> | Бензол        | —                                    | 20-25 | 12   | —                                               | 85  | 15    |
| 11              | Бензол (абс.) | —                                    | 20-25 | 12   | 48                                              | 48  | 4     |

<sup>a</sup>Условия реакции: **3в** (1.1 ммоль), **10** (1.21 моль), растворитель (2.2 мл), CF<sub>3</sub>COOH (2 мольн.%). <sup>б</sup>Реакция проводилась при высокой влажности воздуха. <sup>в</sup>Смесь трудноидентифицируемых продуктов. <sup>г</sup>Реакция проводилась при низкой влажности воздуха.

Согласно полученным результатам, для селективного синтеза соединений **11** наиболее подходящим растворителем является абсолютный метанол (опыт 9). В найденных оптимальных условиях из *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов **3а,в-л** были получены 6-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазины **11а,в-л** (схема 12).

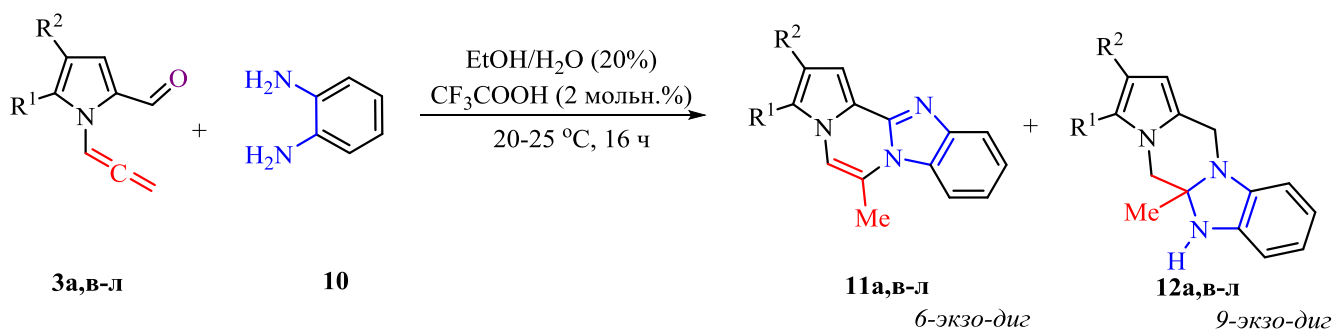
Схема 12



|                                                                                      |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>3а:</b> R <sup>1</sup> = <i>n</i> -Bu, R <sup>2</sup> = <i>n</i> -Pr              | <b>11а</b> (42%) |
| <b>3в:</b> R <sup>1</sup> = Ph, R <sup>2</sup> = H                                   | <b>11в</b> (87%) |
| <b>3г:</b> R <sup>1</sup> = 4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sup>2</sup> = H  | <b>11г</b> (85%) |
| <b>3д:</b> R <sup>1</sup> = 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sup>2</sup> = H | <b>11д</b> (90%) |
| <b>3е:</b> R <sup>1</sup> = 3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sup>2</sup> = H | <b>11е</b> (89%) |
| <b>3ж:</b> R <sup>1</sup> = 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sup>2</sup> = H  | <b>11ж</b> (82%) |
| <b>3з:</b> R <sup>1</sup> = 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sup>2</sup> = H  | <b>11з</b> (84%) |
| <b>3и:</b> R <sup>1</sup> = 2-нафтил, R <sup>2</sup> = H                             | <b>11и</b> (79%) |
| <b>3к:</b> R <sup>1</sup> - R <sup>2</sup> =                                         | <b>11к</b> (76%) |
| <b>3л:</b> R <sup>1</sup> = 2-тиенил, R <sup>2</sup> = H                             | <b>11л</b> (88%) |

Направить реакцию на селективное образование продуктов **12** не удалось, поэтому в дальнейшем для синтеза этих соединений в качестве растворителя использован этанол с добавлением 20% воды (схема 13, таблица 1, опыт 7), а для выделения в индивидуальном виде – колоночная хроматография.

Схема 13



|                                                                                      |                  |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| <b>3а:</b> R <sup>1</sup> = <i>n</i> -Bu, R <sup>2</sup> = <i>n</i> -Pr              | <b>11а</b> (30%) | <b>12а</b> (4%)  |
| <b>3в:</b> R <sup>1</sup> = Ph, R <sup>2</sup> = H                                   | <b>11в</b> (34%) | <b>12в</b> (31%) |
| <b>3г:</b> R <sup>1</sup> = 4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sup>2</sup> = H  | <b>11г</b> (32%) | <b>12г</b> (30%) |
| <b>3д:</b> R <sup>1</sup> = 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sup>2</sup> = H | <b>11д</b> (40%) | <b>12д</b> (35%) |
| <b>3е:</b> R <sup>1</sup> = 3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sup>2</sup> = H | <b>11е</b> (38%) | <b>12е</b> (33%) |
| <b>3ж:</b> R <sup>1</sup> = 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sup>2</sup> = H  | <b>11ж</b> (34%) | <b>12ж</b> (32%) |
| <b>3з:</b> R <sup>1</sup> = 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , R <sup>2</sup> = H  | <b>11з</b> (37%) | <b>12з</b> (33%) |
| <b>3и:</b> R <sup>1</sup> = 2-нафтил, R <sup>2</sup> = H                             | <b>11и</b> (28%) | <b>12и</b> (19%) |
| <b>3к:</b> R <sup>1</sup> - R <sup>2</sup> =                                         | <b>11к</b> (34%) | <b>12к</b> (28%) |
| <b>3л:</b> R <sup>1</sup> = 2-тиенил, R <sup>2</sup> = H                             | <b>11л</b> (41%) | <b>12л</b> (37%) |

Строение структур 6-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиразинов **11** доказано с помощью рентгеноструктурного анализа на примере соединения **11e** (рисунок 3).

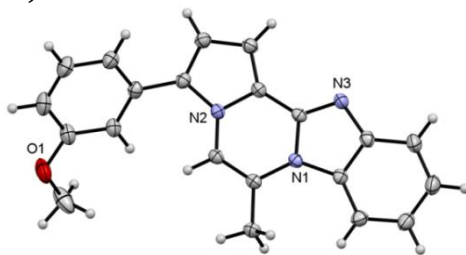


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **11e** по данным РСА.

Структура **12** была установлена с помощью ЯМР спектроскопии ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , включая двумерные корреляции, рисунок 4) на примере соединения **12к**.

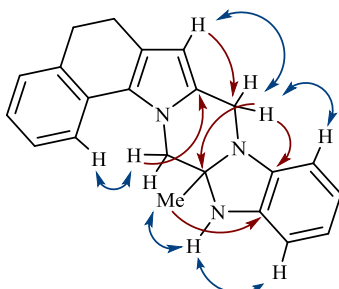
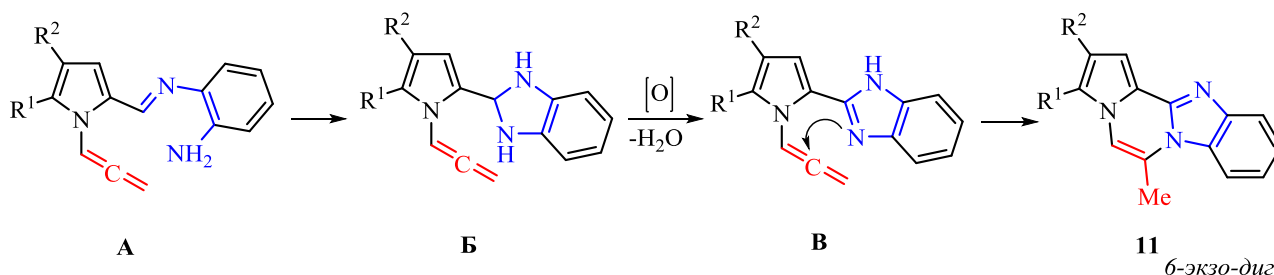


Рисунок 4. Основные корреляции NOESY ( $\longleftrightarrow$ ) и  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  ( $\rightarrow$ ) HMBC для **12к**.

Сборка бензимидазопирролопиразинов **11**, вероятно, осуществляется согласно схеме 14. На первой стадии *o*-фенилендиамин присоединяется к *N*-алленилпиррол-2-карбальдегиду с образованием основания Шиффа **A**, внутримолекулярная циклизация которого приводит к бензимидазолину **B** (5-*эндо-триг* циклизация). После окисления последнего (в качестве окислителя может выступать кислород окружающей среды) атом азота образующегося бензимидазола **B** атакует интернальный атом (*sp*) углерода алленового фрагмента. В результате разрешенной 6-*экзо-диг* циклизации, получают бензимидазопирролопиразины **11**.

Схема 14

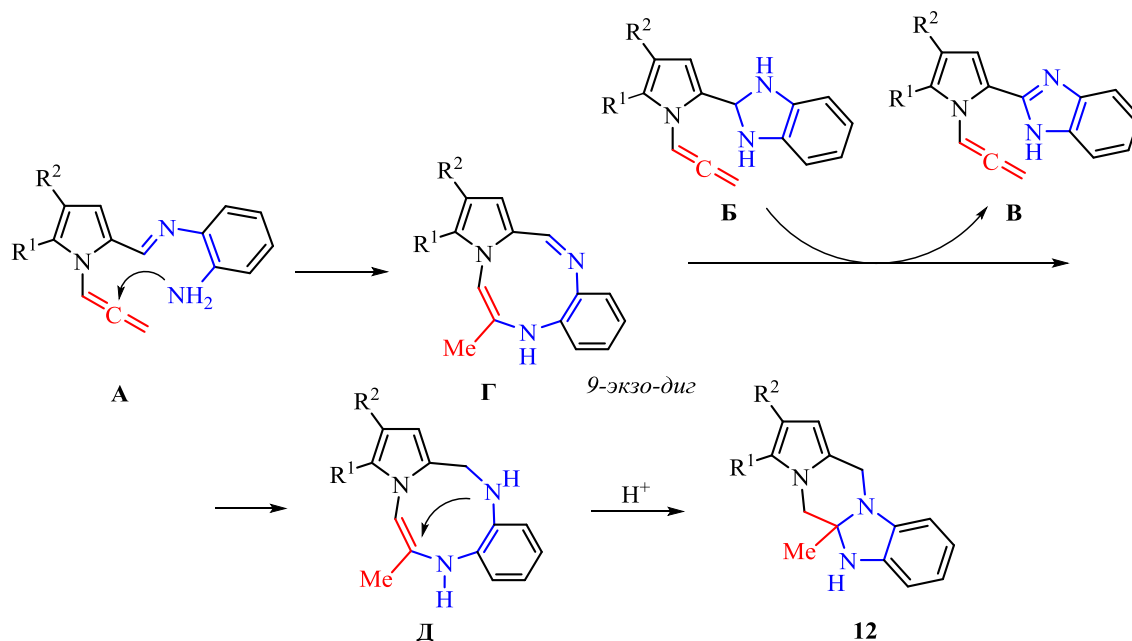


Соединение **12** может образовываться двумя способами.

*Путь 1:* на первой стадии *o*-фенилендиамин также присоединяется к *N*-алленилпиррол-2-карбальдегиду, давая основание Шиффа **A**, после чего вторая аминогруппа присоединяется по кратной связи  $\text{C}=\text{C}$  к *sp* углеродному атому алленового фрагмента, давая девятичленный цикл **Г**. Согласно составу продукта **12**, он содержит на два водорода больше, чем соединение **A**, т.е.

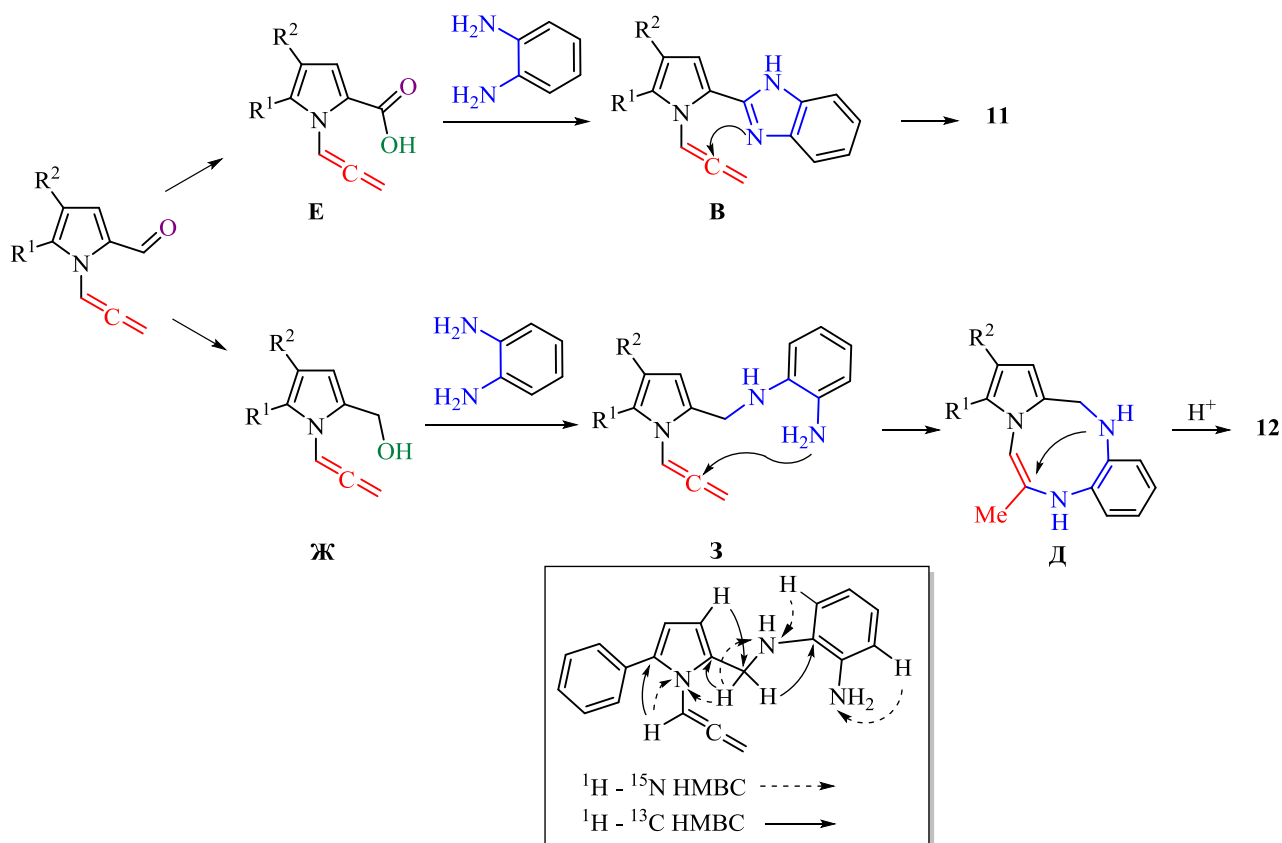
происходит некое восстановление. Возможно, что восстановителем может выступать промежуточный имидазолин **Б**, образующийся при формировании продукта **11**, с переносом водорода через среду. В восстановленном интермедиате **Д** двойная связь активируется присутствующей в системе кислотой, что приводит к внутримолекулярному замыканию цикла и образованию продукта **12** (схема 15).

Схема 15



Селективность реакции определяется поведением аминогруппы в интермедиате **А**, которая атакует либо связь  $C=N$  (схема 14), либо связь  $C=C$  (схема 15). В качестве возможной причины влияния воды на направление реакции, мы предполагаем возможную сольватацию аминогруппы молекулами воды, которая осложняет атаку на  $C=N$  связь, делая возможным протекание альтернативного присоединения по  $C=C$  связи.

*Путь 2*: реакция начинается с диспропорционирования исходного пирролкарбальдегида **3** (реакция типа Канницзаро) с образованием карбоновой кислоты **Е** и спирта **Ж**, которые и вступают в дальнейшее взаимодействие с *о*-фенилендиамин. В случае карбоновой кислоты реакция протекает с образованием того же продукта **11**, что и при взаимодействии альдегида. В спирте **Ж** происходит замещение по гидроксильной группе с участием аминогруппы *о*-фенилендиамина, что приводит к промежуточному соединению **З**. Далее происходит внутримолекулярное присоединение второй аминогруппы по алленовой связи и дегидратация с образованием 9-членного цикла **И**. Внутримолекулярная циклизация последнего в продукт **12** возможна за счет активации оставшейся двойной связи присутствующей в системе кислотой (схема 16).



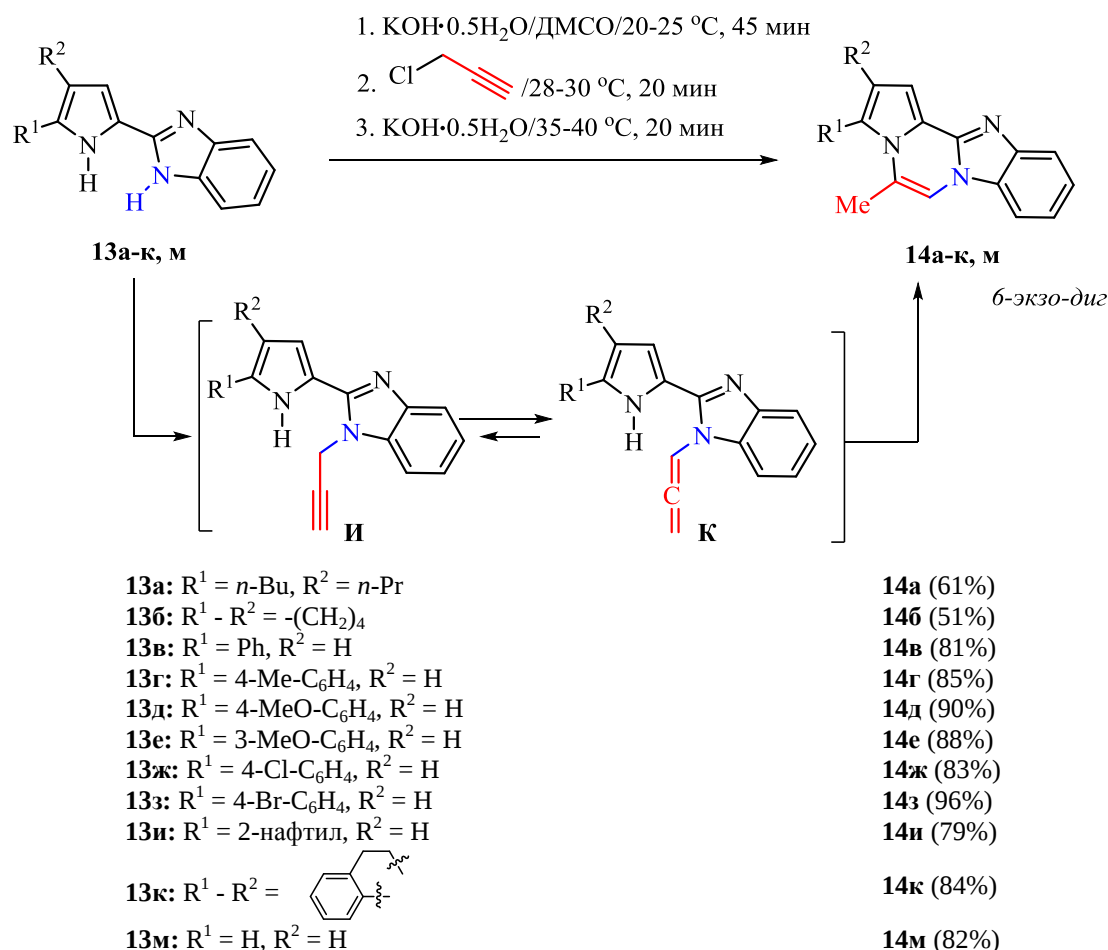
Мы попытались доказать возможность протекания такого процесса, вовлекая в реакцию отдельно полученный спирт **Ж**. Действительно, среди продуктов реакции удалось идентифицировать и доказать с помощью ЯМР  $^1H$  спектроскопии промежуточное соединение **3** (схема 16). Возможно, что вода в этом случае напрямую влияет на протекание реакции Канниццаро, каким-то образом способствуя переносу водорода от окисляющейся части к восстанавливающейся. Такой подход также объясняет невозможность сместить соотношение продуктов **11** и **12** более чем 1:1.

Очень часто принципиальным, особенно для биологических применений, является взаимное расположение заместителей в остове молекулы и наличие свободных положений, оставляющих возможность для дальнейшей функционализации. Мы обратили внимание на то, что во всех описанных в литературе методах синтеза бензимидазопирролопиразинаминов **11** спейсер между пиррольным/индольным азотом и азотом имидазольного цикла либо не содержит метильного заместителя вообще, либо содержит метильный заместитель в  $\alpha$ -положении к имидазольному циклу. Очевидно, что создание ряда бензимидазопирролопиразинаминов с расположением метильной группы ближе к пиррольному/индольному фрагменту расширит синтетический потенциал и возможные комплементарности такого остова к новым биологическим мишеням.

Для решения этой задачи мы использовали следующий синтетический подход, базирующийся на более ранних исследованиях. На первом этапе был получен ряд *NH*-пирролилбензимидазолов **13a-к,м** по описанной ранее методике [Trofimov B. A, Ivanov A. V. *et al. Synthesis*, 2009, 21, 3603]. Затем

полученные соединения вовлекались в реакцию пропаргилирования в суперосновной системе КОН/ДМСО (схема 17). В результате были получены 5-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазины **14а-к,м**, в которых метильная группа находится в 5 положении пиазинового кольца.

Схема 17



Структура полученных соединений доказана на основе данных рентгеноструктурного анализа соединения **14в** (рисунок 5).

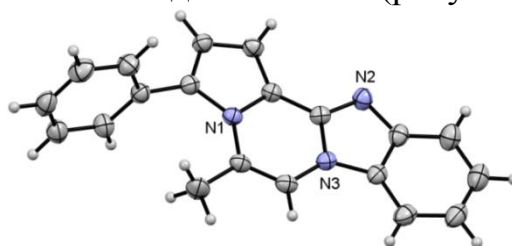


Рисунок 5. Молекулярная структура соединения **14в** по данным РСА.

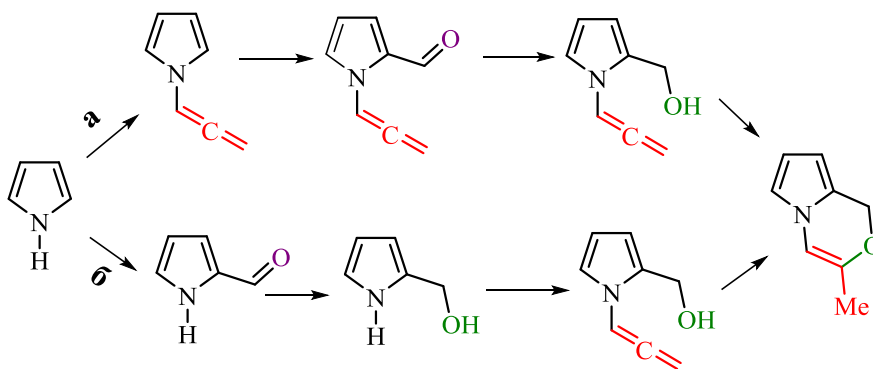
Таким образом, имея в своем распоряжении три доступнейших строительных блока: пиррол/индол-карбальдегид, *o*-фенилендиамин и пропаргилхлорид и, управляя лишь условиями реакции, такими как растворитель, температура, количество воды, последовательность добавления реагентов, можно получить три различных ряда ценных аннелированных гетероциклических ансамблей: 6-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазин **11**, 5а-метил-5а,6-дигидро-5Н,12Н-бензо[4,5]имидазо[1,2-

*a*]пирроло[1,2-*d*]пиазин **12** и 5-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазин **14**. Причем два из них (**12** и **14** с  $\alpha$  расположением метильной группы к пирролу) получены нами впервые и ранее были неизвестны. Подобные структуры являются важными каркасами в фармацевтической химии, учитывая широкую биологическую активность азотсодержащих гетероциклов и возможности их дальнейшей функционализации.

#### 4. Однореакторный синтез конденсированных 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазинов

Следующим этапом стало получение пирролоксазиновых ансамблей. В соответствии с нашими выше описанными подходами логичным маршрутом была последовательность (схема 18): пропаргилирование пиррола, формилирование, восстановление и замыкание цикла (путь **а**), однако наши эксперименты показали, что при попытке формилировать незамещенный *N*-алленилпиррол в стандартных условиях протекают множество побочных реакций с примесью трудноиндентифицируемых продуктов. По этой причине изначальная стратегия была изменена: предполагалось провести пропаргилирование предварительно полученного 2-гидроксиметилпиррола, а затем циклизовать полученный аддукт (путь **б**). Однако такая последовательность стадий вызвала ряд вопросов относительно возможности конкуренции между *N*- и *O*-нуклеофильными центрами, а также последующих взаимодействий интермедиатов.

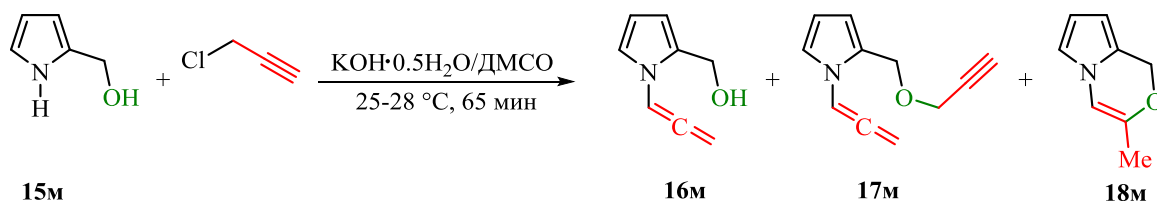
Схема 18



Проведены квантовохимические расчеты с использованием подходов CBS-Q//B3 и B2PLYP/6-311++G\*\*//B3LYP/6-31+G\* возможных превращений в системе KOH/ДМСО/1*H*-пирролил-2-метанол/пропаргилхлорид и предсказаны вероятные продукты этих взаимодействий (расчёты выполнены сотрудниками лаборатории квантовой химии ФГБОУ ВО ИГУ).

Действительно, экспериментально было установлено, что при взаимодействии 1*H*-пирролил-2-метанола (**15м**) с пропаргилхлоридом в среде KOH/ДМСО образуются три продукта предсказанных квантовохимическими расчетами: *N*-алленилпирролил-2-метанол (**16м**), *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррол (**17м**) и 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин (**18м**) (схема 19).

Схема 19



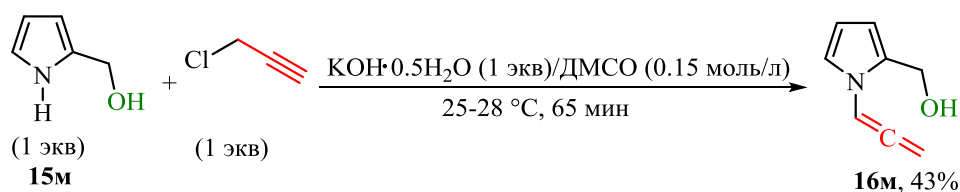
Для селективного получения каждого из них, была проведена оптимизация условий реакций (таблица 2).

**Таблица 2.** Оптимизация условий реакции 1H-пирролил-2-метанола с пропаргилхлоридом в среде KOH/ДМСО

| Опыт | 15m,<br>(ммоль) | KOH,<br>(ммоль) | C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> Cl,<br>(ммоль) | ДМСО<br>(мл) | Соотношение по данным<br>ЯМР <sup>1</sup> H (%) |     |     |     |
|------|-----------------|-----------------|----------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------|-----|-----|-----|
|      |                 |                 |                                              |              | 15m                                             | 16m | 17m | 18m |
| 1    | 1.2             | 0.6             | 1.2                                          | 2            | -                                               | 76  | 24  | -   |
| 2    | 1.2             | 1.2             | 1.2                                          | 2            | -                                               | 42  | 36  | 21  |
| 3    | 1.2             | 2.4             | 1.2                                          | 2            | -                                               | 45  | 42  | 12  |
| 4    | 1.2             | 4.8             | 1.2                                          | 2            | -                                               | 7   | 64  | 29  |
| 5    | 1.2             | 1.2             | 1.2                                          | 8            | -                                               | 91  | 9   | -   |
| 6    | 1.2             | 2.4             | 1.2                                          | 8            | -                                               | 27  | 19  | 53  |
| 7    | 1.2             | 4.8             | 1.2                                          | 8            | -                                               | 12  | 9   | 78  |
| 8    | 1.2             | 7.2             | 1.2                                          | 8            | -                                               | -   | 25  | 75  |
| 9    | 1.2             | 7.2             | 1.2                                          | 12           | -                                               | 20  | 23  | 57  |
| 10   | 1.2             | 7.2             | 1.2                                          | 16           | -                                               | 50  | 15  | 35  |
| 11   | 1.2             | 1.2             | 2.4                                          | 2            | -                                               | 46  | 44  | 10  |
| 12   | 1.2             | 4.8             | 2.4                                          | 2            | -                                               | 2   | 88  | 10  |
| 13   | 1.2             | 7.2             | 1.2                                          | 2            | -                                               | 24  | 50  | 26  |
| 14   | 1.2             | 9.6             | 1.2                                          | 12           | 5                                               | -   | 10  | 85  |
| 15   | 1.2             | 13.2            | 1.2                                          | 20           | 7                                               | 37  | 18  | 38  |
| 16   | 1.2             | 4.8             | 4.8                                          | 2            | -                                               | 15  | 42  | 42  |

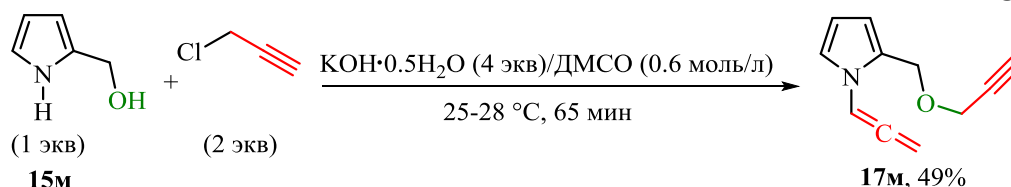
Для получения N-алленилпирролил-2-метанола **16m** достаточно основности, создаваемой одним эквивалентом щелочи, но большого разбавления субстрата в ДМСО (схема 20, таблица 2, опыт 5).

Схема 20



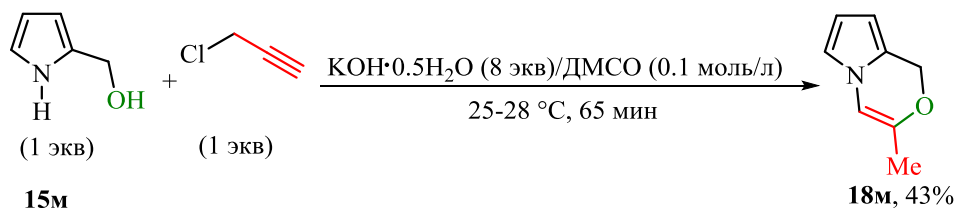
Увеличение же количества основания и добавление второго эквивалента пропаргилхлорида с меньшим разбавлением позволяет с высокой селективностью получить пропаргильный эфир **17m** (схема 21, таблица 2, опыт 12).

Схема 21



Для получения пирролооксазина **18m** требуется высокая основность (для активации OH группы) и большее разбавление (чтобы предотвратить реакцию замещения по OH группе второй молекулы пропаргилхлорида) (схема 22, таблица 2, опыт 14).

Схема 22

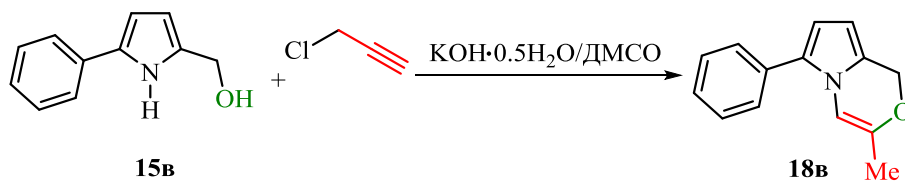


Установленные закономерности открывают путь к направленному синтезу трех широких рядов важных органических соединений: бифункциональным *N*-алленилпирролил-2-метанолам и их пропаргильевым эфирам – ценным строительным блокам и интермедиатам для применения в синтезе соединений с различными свойствами, а также аннелированным пирролооксазинам – важным гетероциклическим ансамблям.

Получив возможность управлять процессом на примере родоначальника ряда – незамещенного 2-гидроксиметилпиррола, мы проверили применимость данных условий в широком ряду замещенных 2-гидроксиметилпирролов.

Реакцией 5-фенил-1*H*-пирролил-2-метанола **15в** с пропаргилхлоридом в условиях синтеза незамещенного пирролооксазина **18m** (таблица 2, опыт 14) получен пирролооксазин **18в** (таблица 3, опыт 1) с примесью трудноидентифицируемых продуктов, очистка от которых представляла сложность. В связи с этим, проведена дополнительная оптимизация условий реакции (таблица 3).

**Таблица 3.** Оптимизация условий реакции 5-фенил-1*H*-пирролил-2-метанола с пропаргилхлоридом в среде KOH/DMCO



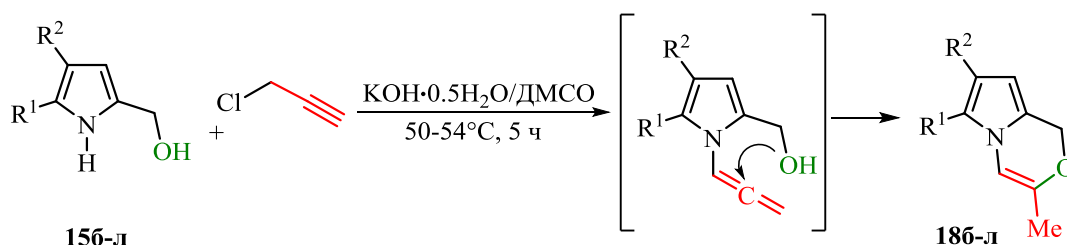
| Опыт | 15в,<br>(ммоль) | KOH,<br>(ммоль) | C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> Cl,<br>(ммоль) | DMCO<br>(мл) | T, °C | t, ч | Соотношение по<br>данным<br>ЯМР <sup>1</sup> H (%) |                 |
|------|-----------------|-----------------|----------------------------------------------|--------------|-------|------|----------------------------------------------------|-----------------|
|      |                 |                 |                                              |              |       |      | 15в                                                | 18в             |
| 1    | 2.8             | 22.4            | 2.8                                          | 28           | 28-30 | 0.5  | —                                                  | 60 <sup>a</sup> |
| 2    | 2.8             | 2.8             | 2.8                                          | 18           | 28-30 | 0.5  | 100                                                | —               |
| 3    | 2.8             | 2.8             | 2.8                                          | 18           | 50-54 | 2    | 94                                                 | 6               |
| 4    | 2.8             | 5.6             | 2.8                                          | 18           | 50-54 | 1    | 71                                                 | 29              |
| 5    | 2.8             | 5.6             | 2.8                                          | 18           | 50-54 | 3    | 32                                                 | 68              |
| 6    | 2.8             | 5.6             | 2.8                                          | 18           | 50-54 | 5    | —                                                  | 100             |

<sup>a</sup>Целевой продукт в смеси трудноидентифицируемых побочных продуктов

В результате проведенных исследований найдены условия, обеспечивающие максимальное (100%) содержание в реакционной смеси пирролооксазина **18в** (таблица 3, опыт 6).

В найденных оптимальных условиях (таблица 3, опыт 6) в реакцию был вовлечен ряд 1*H*-пирролил-2-метанолов **15б-л** с акцепторными и донорными заместителями (схема 23).

Схема 23



**15б:** R<sup>1</sup> - R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>

**15в:** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H

**15г:** R<sup>1</sup> = 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H

**15д:** R<sup>1</sup> = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H

**15е:** R<sup>1</sup> = 3-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H

**15ж:** R<sup>1</sup> = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H

**15з:** R<sup>1</sup> = 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H

**15и:** R<sup>1</sup> = 2-нафтил, R<sup>2</sup> = H

**15к:** R<sup>1</sup> - R<sup>2</sup> =

**15л:** R<sup>1</sup> = 2-тиенил, R<sup>2</sup> = H

**18б** (43%)

**18в** (87%)

**18г** (79%)

**18д** (83%)

**18е** (86%)

**18ж** (77%)

**18з** (81%)

**18и** (85%)

**18к** (70%)

**18л** (72%)

Реакция региоселективна, так как протекает исключительно как 6-экзо-диг циклизация, предположительно, через образование промежуточного соединения – *N*-алленилпирролил-2-метанола – путем атаки атома кислорода на *sp* атом углерода алленового фрагмента. Реакция также хемоселективна, так как отсутствуют продукты нуклеофильного присоединения по гидроксигруппе.

Таким образом, был предложен подход к получению широкого ряда перспективных пирролооксазинов. Многие представители ряда с различными заместителями получены впервые, что стало возможным благодаря использованию реакции Трофимова при создании библиотеки 2-гидроксиметилпирролов.

## Выводы

1. Последовательным пропаргилированием пиррольного кольца в суперосновной системе КОН/ДМСО и формилированием в модифицированных условиях реакции Вильсмайера-Хаака получены ранее неизвестные *N*-алленилпиррол-2-карбальдегиды – удобные синтоны тонкого органического синтеза. В случае пирролов с акцепторными заместителями удается полностью избежать побочных реакций по высокореакционной алленовой функции с селективным получением целевого продукта. В случае *N*-алленилпиррола с донорными заместителями, помимо целевого продукта, образуется продукт необычной димеризации – 9-(2-формил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолил-1)-7,8-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]индол-10-карбальдегид.
2. Оксимирование *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов гидроксиламином приводит к селективному образованию нового класса – 3-метилпирроло[1,2-*a*]пиазин-2-оксидам – с выходами от хороших до количественных.
3. При взаимодействии *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов с *o*-фенилендиамином в спиртовой среде селективно получены 6-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазины. В зависимости от условий реакции, а именно от наличия воды в реакционной смеси, образуются продукты с альтернативным сочленением циклов – 5*a*-метил-5*a*,6-дигидро-5*H*,12*H*-бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[1,2-*d*]пиазины. Предложен также метод синтеза высококонденсированных гетероциклических систем – 5-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазинов с другим расположением метильной группы.
4. Изучены закономерности пропаргилирования 2-гидроксиметилпиррола – продукта восстановления *NH*-пирролкарбальдегида – в суперосновной системе КОН/ДМСО и установлено, что в зависимости от соотношения реагентов, степени разбавления и основности среды реакция может быть направлена на селективное образование одного из трех продуктов: *N*-алленилпирролил-2-метанола, *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррола и 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазина. Найдены условия селективного получения замещенных 2-гидроксиметилпирролов с хорошими выходами.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработаны основы универсальной методологии направленного дизайна аннелированных гетероциклических ансамблей на базе ранее неизвестного класса строительных блоков – *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов.

Универсальность предложенной методологии определяется практически неисчерпаемой реакционной способностью алленовой и альдегидной функций. Показано, что реакция *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов с нуклеофилами характеризуется хемо-, регио- и стереоселективностью, приводя, зачастую, к единственному продукту реакции из широкого ряда возможных.

**Основные результаты диссертационной работы изложены в следующих публикациях:**

1. Vitkovskaya, N. M. Base-Promoted Formation of Annelated Pyrrolo-1,4-oxazine Ensemble from 1*H*-pyrrol-2-ylmethanol and Propargyl Chloride / N. M. Vitkovskaya, A. S. Bobkov, **S. V. Kuznetsova**, V. S. Shcherbakova, A. V. Ivanov // ChemPlusChem. – 2020. – V.84. – P. 1 – 14.
2. Ivanov, A. V. Ambient access to a new family of pyrrole-fused pyrazine nitrones *via* 2-carbonyl-*N*-allenylpyrroles / A. V. Ivanov, **S. V. Martynovskaya**, V. S. Shcherbakova, I. A. Ushakov, T. N. Borodina, A. S. Bobkov, N. M. Vitkovskaya // Org. Chem. Front. – 2020. – V.7. – P. 4019 – 4025.
3. **Martynovskaya, S. V.** Expedient synthesis of a new class of organic building blocks: *N*-allenylpyrrole-2-carbaldehydes / **S. V. Martynovskaya**, V. S. Shcherbakova, I. A. Ushakov, T. N. Borodina, A. V. Ivanov // Tetrahedron Letters. – 2020. – V.61. – 152666.
4. **Martynovskaya, S. V.** Solvent Moisture-Controlled Self-Assembly of Fused Benzoimidazopyrrolopyrazines with Different Ring's Interposition / **S. V. Martynovskaya**, A. B. Budaev, I. A. Ushakov, T. N. Borodina, A. V. Ivanov // Molecules. – 2022. – V. 27. – 2460.
5. **Кузнецова С. В.** Новый подход к синтезу аннелированных пирролоксазинов. Тезисы докладов. V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии. **С. В. Кузнецова**, В. С. Щербакова, А. В. Иванов. – Владикавказ, Россия. – 2018. – С. 371.
6. **Мартыновская С. В.** Новый подход к неизвестному классу органических соединений – 3-метилпирроло[1,2-*a*]пиразин-2-оксидам. Тезисы докладов. VI Научные чтения, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского. **С. В. Мартыновская**, А. В. Иванов. – Иркутск, Россия. – 2020. – С. 26.
7. **Мартыновская С. В.** *N*-алленилпиррол-2-карбальдегиды как платформа для создания аннелированных гетероциклических систем. Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» А. В. Иванов, **С. В. Мартыновская**. – Сочи, Россия. – 2021. – С. 44.

*Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.*