

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук

На правах рукописи

МАРТЫНОВСКАЯ СВЕТЛАНА ВАЛЕРЬЕВНА

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

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук
Иванов Андрей Викторович

Иркутск 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. АЛЛЕНЫ КАК ОСНОВА ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ (<i>Литературный обзор</i>).....	10
1.1. Внутримолекулярные циклизации	10
1.1.1. Сборка пятичленных циклов.....	11
1.1.2. Сборка шестичленных циклов	18
1.1.3. Сборка семичленных циклов	23
1.2. Построение циклов из двух молекул.....	27
1.2.1. Сборка пятичленных циклов.....	27
1.2.2. Сборка шестичленных циклов	40
1.2.3. Сборка семичленных циклов	49
Заключение литературного обзора	55
ГЛАВА 2. <i>N</i> -АЛЛЕНИЛПИРРОЛ-2-КАРБАЛЬДЕГИДЫ КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ СОЗДАНИЯ АННЕЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ (<i>Обсуждение результатов</i>)	56
2.1. Направленный синтез <i>N</i> -алленилпиррол-2-карбальдегидов	56
2.2. Однореакторный синтез конденсированных 3-метилпирроло[1,2- <i>a</i>]пиразин-2-оксидов	62
2.3. Однореакторный синтез конденсированных бензимидазопирролопиразинов	73
2.4. Однореакторный синтез конденсированных 3-метил-1 <i>H</i> -пирроло[2,1- <i>c</i>][1,4]оксазинов	88
ГЛАВА 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДРОБНОСТИ (<i>Экспериментальная часть</i>).....	99
3.1. Физические методы.....	99
3.2. Исходные реагенты	99

3.3. Синтез <i>N</i> -алленилпирролов.....	100
3.4. Синтез <i>N</i> -алленилпиррол-2-карбальдегидов.....	104
3.5. Синтез 3-метилпирроло[1,2- <i>a</i>]пиаэин-2-оксидов.....	109
3.6. Синтез соли 3-метил-6-фенилпирроло[1,2- <i>a</i>]пиаэин-2-оксида.....	115
3.7. Синтез 3-метил-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2- <i>a</i>]пиаэина.....	116
3.8. Реакия восстановления 3-метил-6-фенилпирроло[1,2- <i>a</i>]пиаэин-2-оксида	116
3.9. Синтез 6-метилбензо[4,5]имидазо[1,2- <i>a</i>]пирроло[2,1- <i>c</i>]пиаэинов.....	117
3.10. Синтез 2-(1 <i>H</i> -пирролил-2)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазолов.....	127
3.11. Синтез 5-метилбензо[4,5]имидазо[1,2- <i>a</i>]пирроло[2,1- <i>c</i>]пиаэинов.....	130
3.12. Синтез <i>NH</i> -пирролил-2-метанолов.....	135
3.13. Синтез (1-(пропадиен-1,2-ил-1)-1 <i>H</i> -пирролил -2)метанола.....	138
3.14. Синтез 2-((пропинил-2-окси-1)метил)-1-(пропадиен-1,2-ил-1)-1 <i>H</i> -пиррола	139
3.15. Синтез 3-метил-1 <i>H</i> -пирроло[2,1- <i>c</i>][1,4]оксаэина.....	140
3.16. Синтез замещенных 3-метил-1 <i>H</i> -пирроло[2,1- <i>c</i>][1,4]оксаэинов.....	141
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	146
ВЫВОДЫ.....	148
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	150

ВВЕДЕНИЕ

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 бензимидазопирролопирразинов – из *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов и *o*-фенилендиамина; изучить факторы (температура, время, растворитель, влажность среды и т.д.), влияющие на селективность 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 пропаргиллированием 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. Обнаружено, что кроме ожидаемого продукта в данном случае образуется неожиданный 5*a*-метил-5*a*,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*]пипразинов – путем взаимодействия предварительно полученных *NH*-пирролилбензимидазолов с пропаргилхлоридом в суперосновной системе КОН/ДМСО.

Показано, что в реакции пропаргилирования незамещенного 2-гидроксиметилпиррола – продукта восстановления *NH*-пиррол-2-карбальдегида – образуются три продукта, и установлено, что управляя условиями реакции (соотношением исходных реагентов, основностью системы и концентрацией раствора) селективно образуется каждый продукт. Пропаргилирование замещенных 2-гидроксиметилпирролов 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 [^1H , ^{13}C , ^{15}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).

Автор искренне признателен своим коллегам и соавторам, к.х.н. В. С. Щербаковой, к.х.н. А. Б. Будаеву, к.х.н. И. А. Ушакову, к.х.н. Т. Н. Бородиной, д.х.н. Н. М. Витковской, к.х.н. А. С. Бобкову, д.х.н. Л. Н. Собениной, к.х.н. О. В. Петровой, за интересную совместную работу и повседневную помощь, а также д.х.н. И. Б. Розенцвейгу за полезные предложения и плодотворное обсуждение.

Особая благодарность моему научному руководителю д.х.н. А. В. Иванову за любовь к своему делу и всестороннюю поддержку.

ГЛАВА 1. АЛЛЕНЫ КАК ОСНОВА ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ (*Литературный обзор*)

Химия алленов изучается уже длительное время, при этом были показаны основные закономерности, решены вопросы хемо-, регио- и стереоселективности. Среди прочего, были изучены реакции циклоприсоединения, кросс-сочетания, циклоизомеризации и другие, в результате чего был получен огромный набор структур, в том числе ранее неизвестных и перспективных.

В настоящем литературном обзоре прореферированы работы, в которых реакционная способность алленов используется для направленного создания различных гетероциклических систем, например пирролов, пирролинов, фуранов, пиразинов, нитронов, пиридинов и их производных и многих других. Все данные мы разделили на два больших раздела: внутримолекулярные реакции соединений, содержащих алленовый фрагмент, и построение гетероциклов взаимодействием двух молекул, одна из которых содержит аллен. Дополнительно каждый раздел поделён на 5-,6-,7-членные циклы, в которых описываются реакции с *O*-, *N*- и *C*-нуклеофилами. Ввиду того, что существующие на сегодняшний день литературные данные весьма разнообразны и объемны, предлагаемая систематизация, на наш взгляд, является наиболее оптимальной для восприятия.

1.1. Внутримолекулярные циклизации

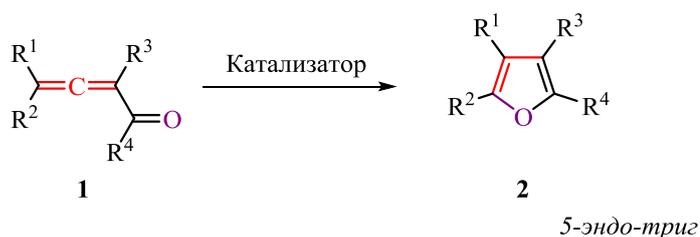
В данном разделе рассматривается замыкание цикла взаимодействием аллена с функциональной группой, находящейся внутри одной молекулы. Подобные внутримолекулярные процессы приводят к различным циклическим соединениям и для удобства описываются получившимися довольно широкое распространение правила Болдуина [1] – эмпирические правила, которые показывают предпочтительное направление реакций циклизации в

алициклических соединениях. В зависимости от лёгкости протекания реакции циклизации делятся на «выгодные» и «невыгодные».

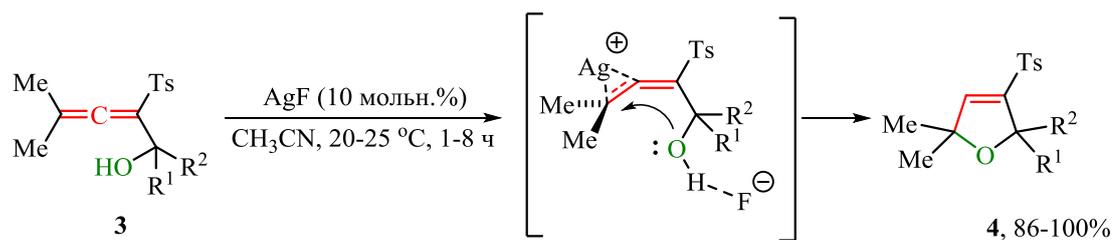
1.1.1. Сборка пятичленных циклов

Среди методов получения важных гетероциклических ядер, а именно фуранов **2**, распространён метод циклоизомеризации алленонов **1**, катализируемой комплексами переходных металлов (например, Ag, Au, Pd, Rh и т.д.) [2-7], сульфокислотами [8, 9], кислотами Льюиса [10] и др. (схема 1.1). Такой способ получения фуранов используется с прошлого века и по настоящее время, что говорит о популярности данного направления. Реакция характеризуется миграцией заместителя, данный процесс проходит как *5-эндо-триг*.

Схема 1.1



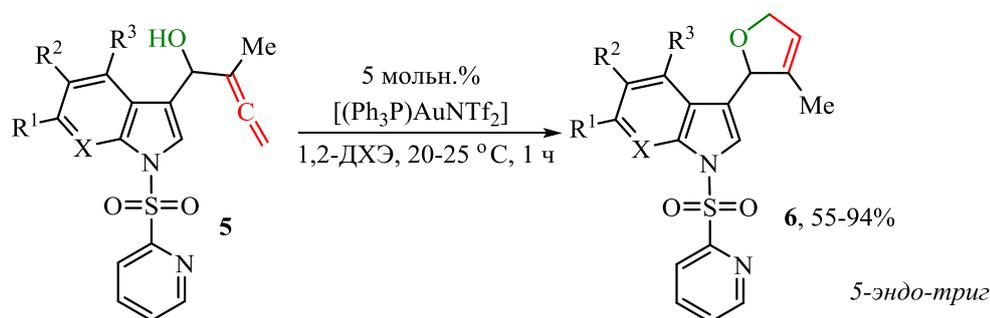
Сульфонилаллены **3**, содержащие в своем составе гидроксильную группу, способны вступать в реакцию гетероциклизации, катализируемую AgF. При комнатной температуре в ацетонитриле соединения **3** образуют полизамещенные дигидрофураны **4** [11]. Ион серебра активирует двойную связь аллена, которую атакует атом кислорода, дальнейший перенос протона приводит к замыканию фуранового кольца (схема 1.2).



5-эндо-триг

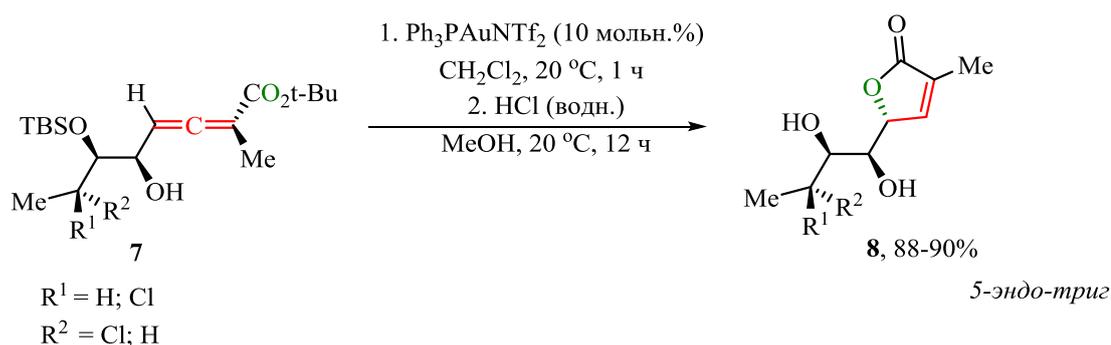
$\text{R}^1 = \text{Me, Et, Ph, } i\text{-Pr, } i\text{-Bu, } (\text{CH}_2)_2\text{OTBS, } \text{-CH=CH}_2, \text{-CH=CH-Me, -CH=CH-C}_6\text{H}_5,$
 $\text{-C(Me)=CHPh, -C(Br)=CHPh, Ph, 3-MeO-C}_6\text{H}_4, \text{4-CHO-C}_6\text{H}_4, \text{4-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, \text{2-Nf, 2-Fur, Hex;}$
 $\text{R}^2 = \text{H, Me; R}^1\text{-R}^2 = \text{spirocyclo-C}_5\text{H}_8, \text{spirocyclo-C}_5\text{H}_6, \text{spirocyclo-C}_6\text{H}_{10}, \text{spirocyclo-C}_6\text{H}_8$

Подобный пример оксидецилизации был описан и другим коллективом авторов [12]. Гидроксиаллены **5** с *N*-защищенным индольным заместителем способны подвергаться внутримолекулярной 5-эндо-триг циклизации в присутствии комплексной соли Au, образуя соответствующие замещенные фураны **6** (схема 1.3).



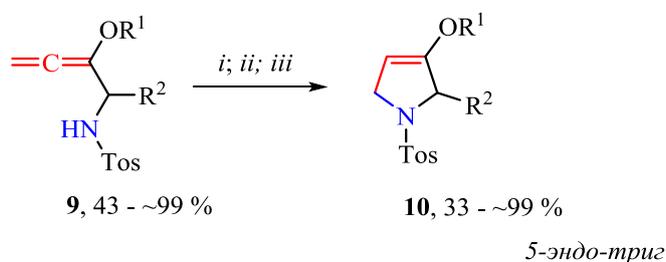
$\text{R}^1 = \text{H, } i\text{-Pr; R}^2 = \text{H, Me, OMe; R}^3 = \text{H, Me;}$
 $\text{X} = \text{CH, C-Me, N}$

Внутримолекулярная циклизация эфиров карбоналленовых кислот **7** под действием каталитических количеств комплекса золота с последующим удалением защитной *трет*-бутилдиметилсилильной группы в мягких условиях приводит к образованию биологически активных бутенолидов **8**, в том числе встречающихся в природе (+)-ксилогиблактонов [13]. Реакция характеризуется диастереоселективностью с получением хирального центра и образованием лактонового цикла. По правилам Болдуина реакция протекает как 5-эндо-триг циклизация (схема 1.4).



Замещенные аминокаллены, как и кислородсодержащие аллены, способны вступать в реакцию внутримолекулярной циклизации при катализе солями металлов. Первый пример был описан еще в 1979 году [14] и по сей день данное направление развивается [15,16].

Внутримолекулярная циклизация алленил-*N*-тозиламинов **9**, катализируемая основанием, нитратом серебра или хлоридом золота, претерпевает 5-эндо-триг циклизацию, приводя к образованию *N*-замещенным пирролинам **10** с выходами от умеренных до количественных (схема 1.5) [17].



i: KO^tBu, ДМСО, 50 °C, 1 ч

ii: или В': AgNO₃, ацетон, 20-25 °C или AgNO₃, MeCN, K₂CO₃, 20-25 °C, 14-20 ч

iii: AuCl, пиридин, CH₂Cl₂, 20-25 °C, 12-18 ч

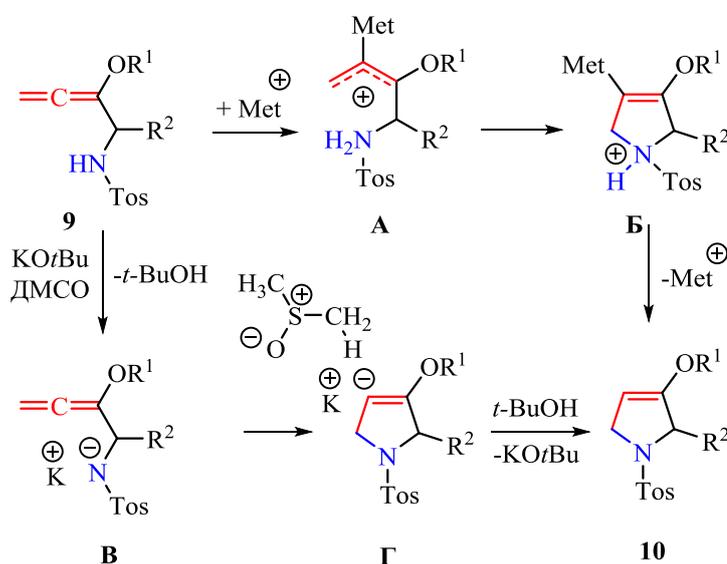
R¹ = Me, Bn, TMS; R² = *t*-Bu, Ph, Pyr, 2-Th, 2-Py, 3-Th, Hex

Авторы предполагают следующий механизм металлкаatalизируемой реакции (схема 1.6). На первом этапе происходит координация иона серебра или золота с интернальным атомом углерода алленового фрагмента, образуя стабилизированный катион **A**, в котором аминогруппа атакует терминальный атом углерода с замыканием цикла и образованием соответствующего промежуточного продукта **B**. Процесс завершается протодеметаллированием

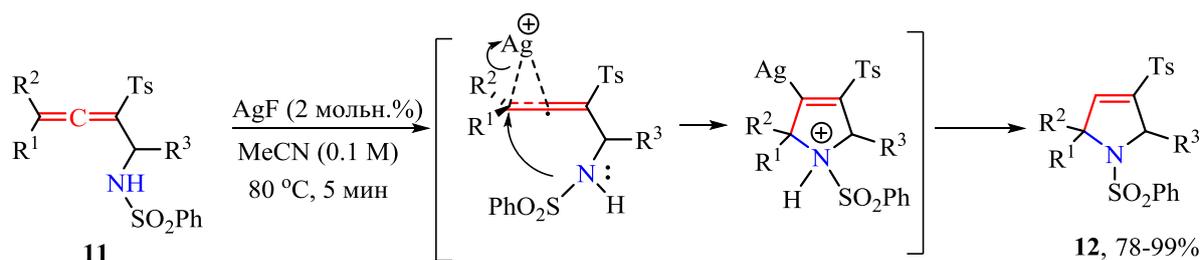
интермедиата **Б** с образованием конечного пирролина **10** и регенерированного катализатора.

В случае с *tert*-бутоксидом калия, реакция, по-видимому, начинается с нуклеофильной атаки депротонированной *N*-тозиламинной группы **В** на терминальный атом углерода алленового фрагмента с замыканием цикла и образованием пирролина **10** через промежуточный карбанион **Г**. Высокополярный ДМСО координируется с ионом калия, а также стабилизирует карбанион **Г** за счет водородной связи, либо за счет полного переноса протона.

Схема 1.6



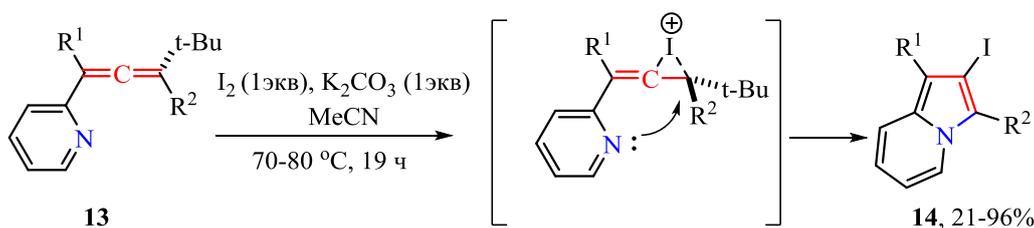
Алленилсульфонамиды **11** вступают в реакцию циклизации, катализируемую ионами серебра, что приводит к замещенным пирролинам **12**. Ион серебра активирует двойную связь аллена, образуя промежуточный π -комплекс, далее атом азота атакует терминальный атом углерода с образованием циклического продукта (схема 1.7) [18].



5-эндо-триг

$R^1 = \text{Me, Et, Ph}$; $R^2 = \text{Me}$; $R^1\text{-}R^2 = \text{spirocyclo-C}_5\text{H}_8, \text{spirocyclo-C}_6\text{H}_{10}, t\text{-Bu-spirocyclo-C}_5\text{H}_8$;
 $R^3 = i\text{-Bu, Cy, Ph, 4-Tol, 4-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Fur, CH=CH-C}_6\text{H}_4$

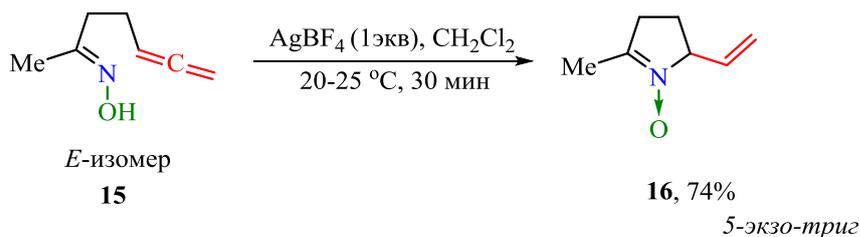
Разработан подход к замещенным индолизинам **14** из (2-пиридил)алленов **13** в присутствии йода [19]. Реакция протекает также через промежуточный π -комплекс, образованный с участием галогена, с последующей атакой атомом азота на терминальный атом углерода алленового фрагмента и отрывом *tert*-бутильной группы (схема 1.8).



5-эндо-триг

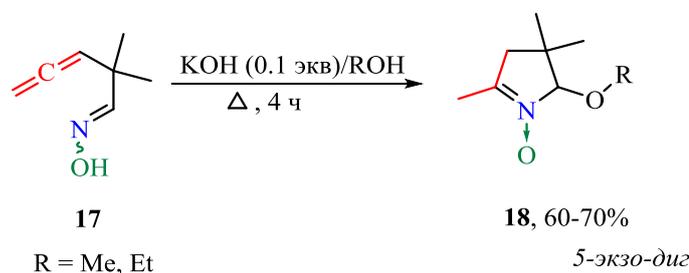
$R^1 = \text{H, Me, Ph}$; $R^2 = n\text{-Bu, } i\text{-Bu, Ph, 4-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$

В присутствии AgBF_4 оксимины **15**, содержащие в своей структуре алленовую группу, способны вступать во внутримолекулярную циклизацию с образованием пятичленных нитронов **16** (схема 1.9) [20].



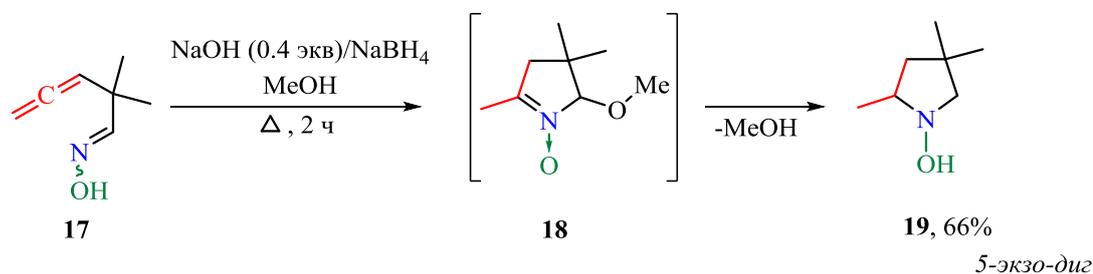
Подобная реакция может протекать безметаллокатализа (схема 1.10). В спиртовом растворе гидроксида калия оксим **17** замыкается в цикл с образованием алкоксизамещенных нитронов **18** [21]. Примечательно, что атом азота, в данном случае, атакует *sp* гибридный атом углерода алленовой группы и процесс протекает как *5-экзо-диг*. Реакцию также можно проводить в воде, однако очень низкая растворимость исходного соединения в воде требует более высокой концентрации основания (2 экв.) для получения гомогенного раствора и ускорения процесса.

Схема 1.10



При кипячении того же исходного алленилоксиима **17** в присутствии гидроксида натрия и восстановителя NaBH_4 образуется пирролидинол-1 **19** (схема 1.11) [22]. Скорее всего, образование продукта может протекать как ступенчатый процесс, включающий катализируемую основанием циклизацию в нитрон **18** с последующим восстановлением нитронного фрагмента с разрывом связи C–O

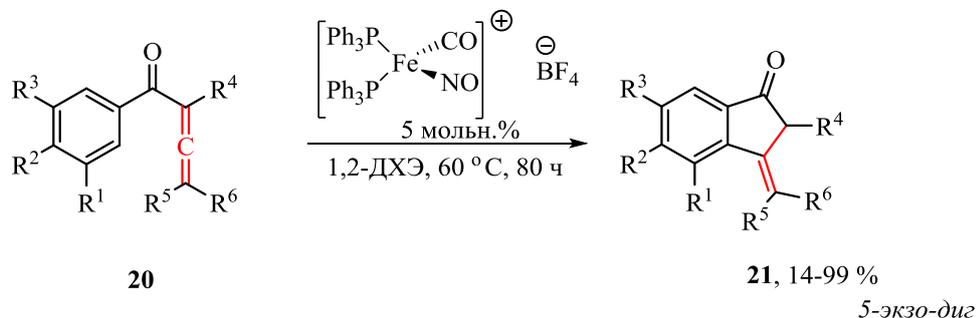
Схема 1.11



Следующая реакция протекает в присутствии каталитических количествах фосфинового комплекса железа, что позволяет провести мягкую *5-экзо-диг* циклоизомеризацию арилалленкетонов **20** до соответствующих 3-арилиденинданон-1-ов **21** (схема 1.12) [23]. Использование комплекса железа

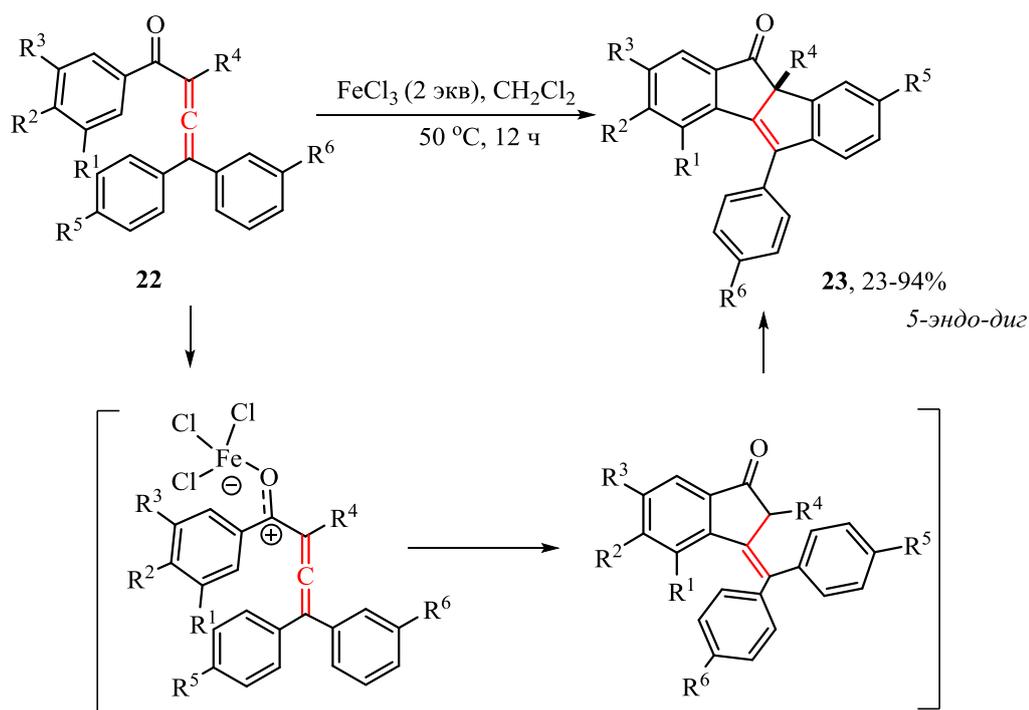
позволяет направить реакцию в сторону инданонов, избегая конкурентного образования фуранового цикла, возможного при катализе кислотами Льюиса [10].

Схема 1.12



$R^1 = \text{H, OMe, Br}; R^2 = \text{H, Me, OMe, F, Br, I, CO}_2\text{Me, } N\text{-пирролидин}; R^3 = \text{H, OMe, Br};$
 $R^4 = \text{H, Me, Ph, Bz}; R^5 = \text{H, Me, Ph}; R^6 = \text{H, Me, Et, Ph}; R^5\text{-}R^6 = c\text{-Pr}$

Другая группа исследователей описала подобную реакцию, но уже с использованием хлорида железа (III) в качестве катализатора [24]. Внутримолекулярная циклизация арилалленкетонов **22** приводит к полициклическим соединениям **23**, содержащим индановые и инденные фрагменты (схема 1.13). Механизм реакции подобен циклизации Назарова. На первой стадии замыкание инданового кольца идет по типу *5-эндо-диг* циклизации, за счет активации карбонильной группы кислотой Льюиса (FeCl_3). Здесь FeCl_3 также действует как окислитель промежуточных продуктов, приводя к циклизации второго цикла. На последней стадии промежуточный катион подвергается 4π замыканию с образованием конечного продукта.

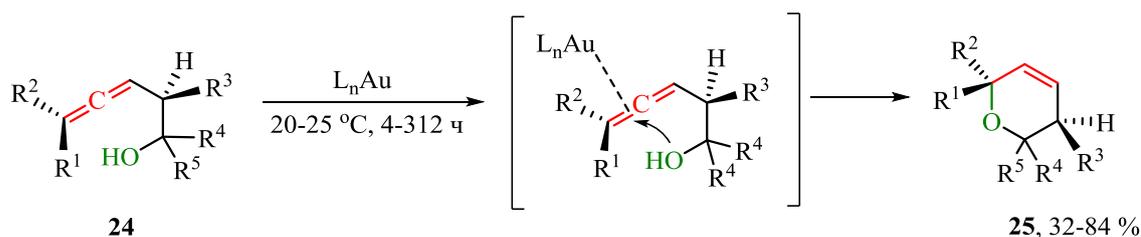


$R^1 = \text{H, OMe}; R^2 = \text{H, Me, OMe, Cl, Br, CF}_3; R^2\text{-}R^3 = \text{2-Th, Ph}; R^3 = \text{H, OMe, Cl}; R^4 = \text{Me, Ph, 2-F-C}_6\text{H}_4, \text{4-MeO-C}_6\text{H}_4, \text{4-Cl-C}_6\text{H}_4, \text{4-Br-C}_6\text{H}_4; R^5 = \text{H, Me, OMe, Cl, Br}; R^6 = \text{H, Me, OMe, Cl, Br}$

1.1.2. Сборка шестичленных циклов

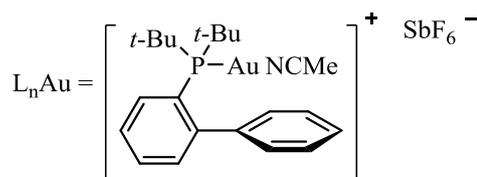
В работе [25] описана *6-эндо-триг* циклизация β -гидроксиалленов **24**. Реакция катализируется комплексом золота и протекает в мягких условиях, приводя к важным органическим соединениям – дигидропиранам **25**. Процесс идет через координацию катализатора с атомом углерода алленовой группы, что приводит к образованию интермедиата, в котором происходит нуклеофильная атака атомом кислорода на атом углерода аллена и, соответственно, замыкание цикла (схема 1.14).

Схема 1.14



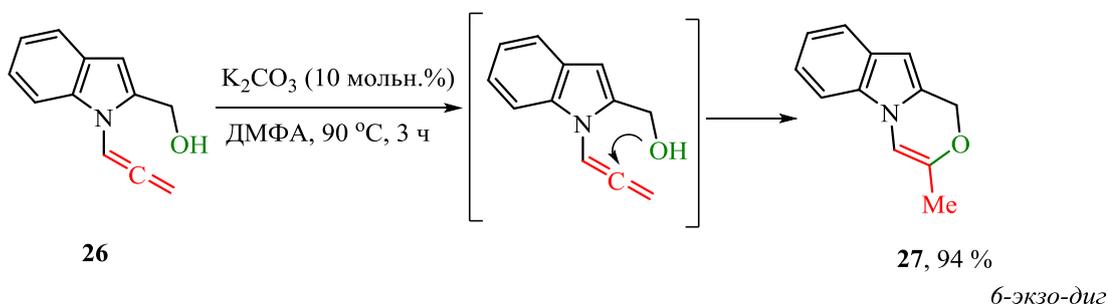
$R^1 = \text{Me, } t\text{-Bu}; R^2 = \text{Me, } n\text{-Bu}; R^3 = \text{H, COOEt}; R^4, R^5 = \text{H, Me}$

б-эндо-триг

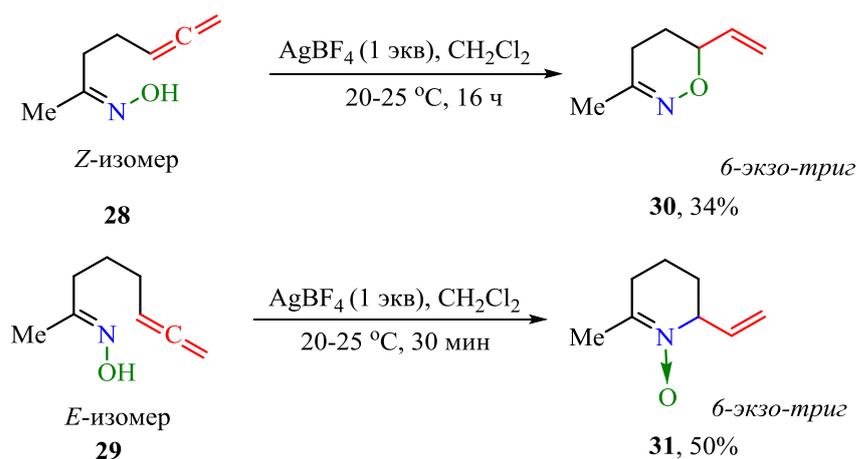


1,4-Оксазиновый гетероцикл **27** аннелированный с индолом был синтезирован из соединения **26**, содержащего *N*-алленовой и α -гидроксиметильный фрагменты. Реакция протекает как *б-экзо-диг* циклизация путем атаки атома кислорода на *sp* гибридизированный атом углерода алленового фрагмента в присутствии основания (схема 1.15) [26].

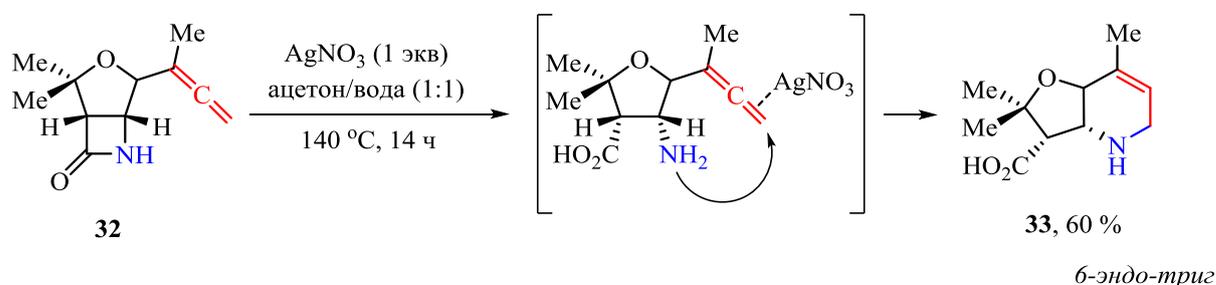
Схема 1.15



Внутримолекулярная реакция *Z/E*-алленилоксимов **28**, **29** в присутствии $AgBF_4$ приводит к шестичленным гетероциклам (схема 1.16) [20]. При участии в процессе *E*-изомера атом кислорода оксимной группы атакует *sp*² гибридизированный атом углерода, приводя к 1,2-оксазину **30**. В случае *Z*-изомера уже атом азота атакует также терминальный атом углерода аллена с образованием нитрона **31**.

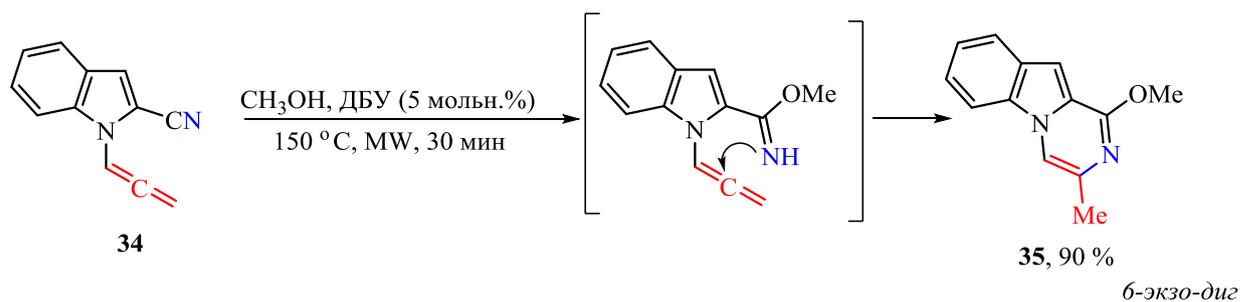


В работе [27] описан способ получения тетрагидрофурано[3,2-*b*]пиперидинового соединения **33** из производного аллен- β -лактама **32**, реакция катализируется солями серебра (схема 1.17). Было предположено, что реакция протекает путем гидролиза лактамного кольца с образованием β -аминокислоты, который в дальнейшем циклизуется посредством *б-эндо-триг* атаки на терминальный атом углерода алленового фрагмента.



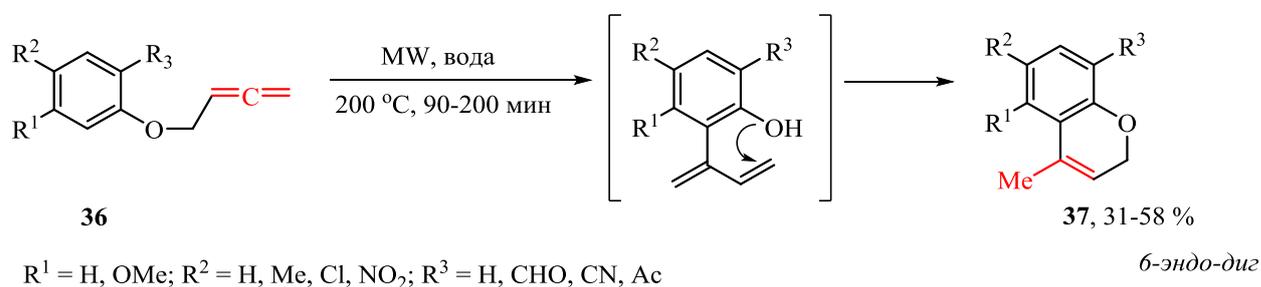
Индолопирозин **35** был синтезирован из *N*-алленилиндолкарбонитрила **34** в метаноле с использованием ДБУ за 30 минут (схема 1.18). Авторы [28] предполагают, что реакция начинается с образования аддукта – имидата, в котором далее протекает внутримолекулярное нуклеофильное присоединение атома азота к интермальному атому углерода алленовой группы (*б-экзо-диг* циклизации).

Схема 1.18



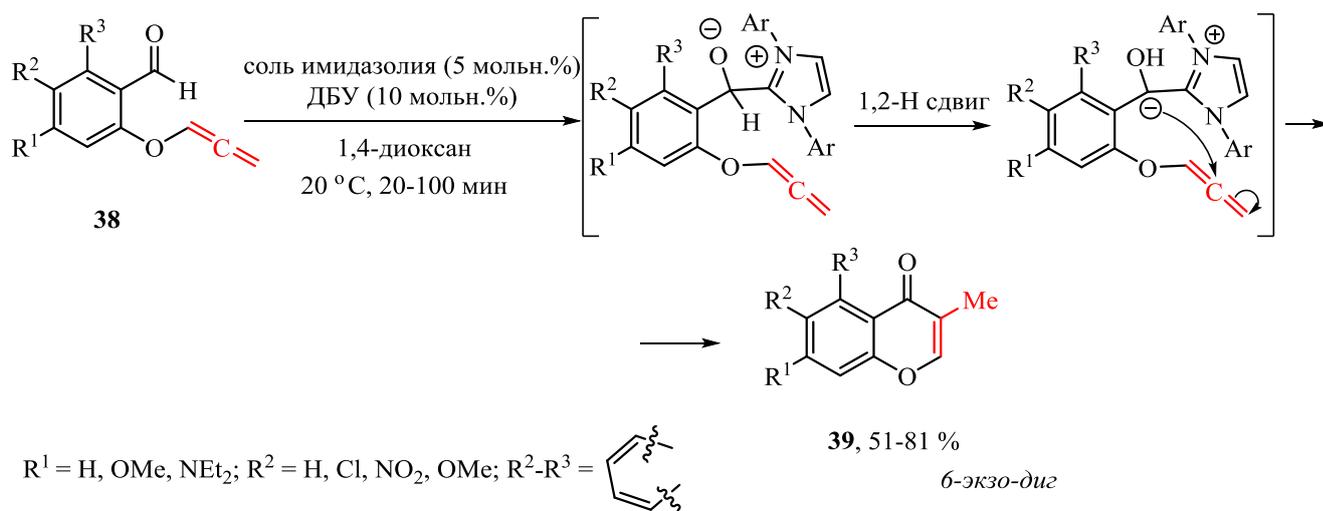
Проведена внутримолекулярная циклизация различных алленилксибензолов **36** с образованием хроменов **37** (схема 1.19) [29]. В данном случае получение хроменов – это формальный процесс гидроариллирования, включающий в себя две стадии: перегруппировку Клайзена и последующую оксидацию. Циклизация идет через образование диенового интермедиата как *6-эндо-диг* процесс путем присоединения *O*-нуклеофила к терминальному атому углерода винильной группы.

Схема 1.19



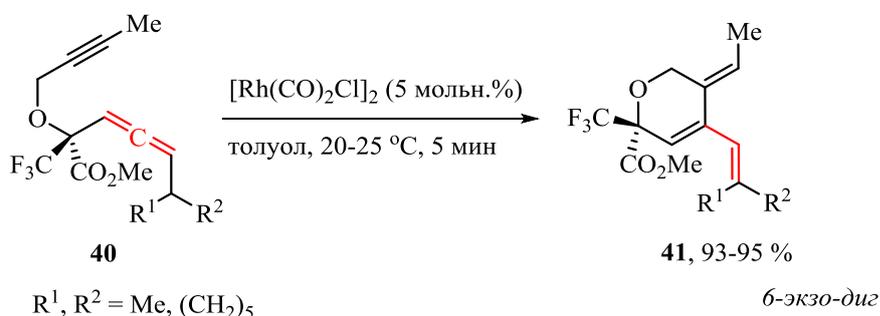
Реакция гидроацилирования бензальдегидов **38**, содержащих оксиалленовую группу, катализируемая солью имидазолия, приводит к хромонам **39** (схема 1.20). Стоит отметить, что без использования данного катализатора процесс не идёт. Авторы [29] приводят возможный механизм реакции. Первоначально катализатор присоединяется к карбонильной группе, образуя интермедиат, который далее претерпевает региоселективную *6-экзо-диг* карбоциклизацию за счет внутримолекулярной атаки карбаниона на интернальный атом углерода аллена.

Схема 1.20

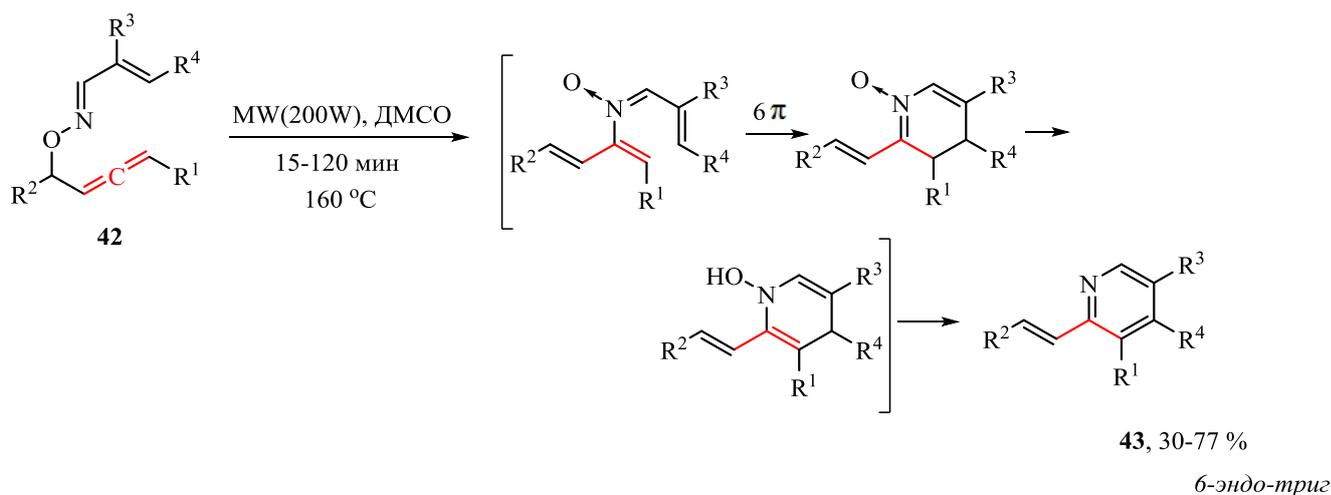


Структуры **40**, содержащие в своем составе одновременно алленовую группу и тройную связь, были подвергнуты циклизации, в присутствии комплекса Rh(I) [30]. Реакция завершается в течение 5 минут при комнатной температуре с образованием тетрагидропиранового цикла **41** (схема 1.21).

Схема 1.21



O-Гомоаллениловые α,β -ненасыщенные оксимины **42** были преобразованы в соответствующие 2-алкенилпиридины **43** (схема 1.22) в условиях микроволновой активации [31]. Данная реакция может протекать и при обычном нагреве, однако скорость реакции снижается в несколько десятков раз. Согласно механизму, предложенному авторами, на первой стадии протекает 2,3-перегруппировка оксима **42** с образованием промежуточного *N*-(2-диенил)нитрона, который далее претерпевает $\beta\pi$ -электроциклизацию, превращаясь в дигидропиридин-*N*-оксид, последующая таутомеризация и дегидратация дает конечный продукт **43**.



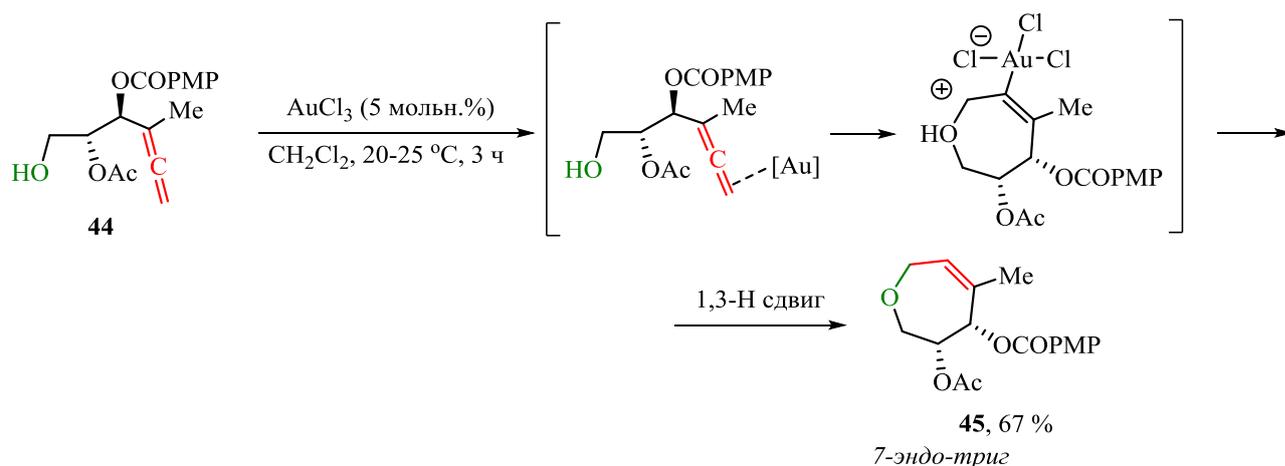
$R^1 = \text{H}, t\text{-Bu}, \text{Ph}$; $R^2 = n\text{-Bu}, \text{Ph}, 2\text{-Nf}, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Th}$; $R^3 = \text{Me}, n\text{-Pr}, \text{Cl}, \text{Br}$; $R^4 = \text{H}, \text{Ph}, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Th}, \text{CO}_2\text{Et}$; $R^3\text{-}R^4 = \text{-(CH}_2\text{)}_4$

1.1.3. Сборка семичленных циклов

Известно, что семичленные гетероциклы являются труднодоступными соединениями, поскольку процессы образования пяти- или шестичленных циклов будут преобладать над образованием семичленных. Внутримолекулярная циклизация алленов с получением больших циклических продуктов мало распространена, но в литературе все же удалось найти подобные примеры.

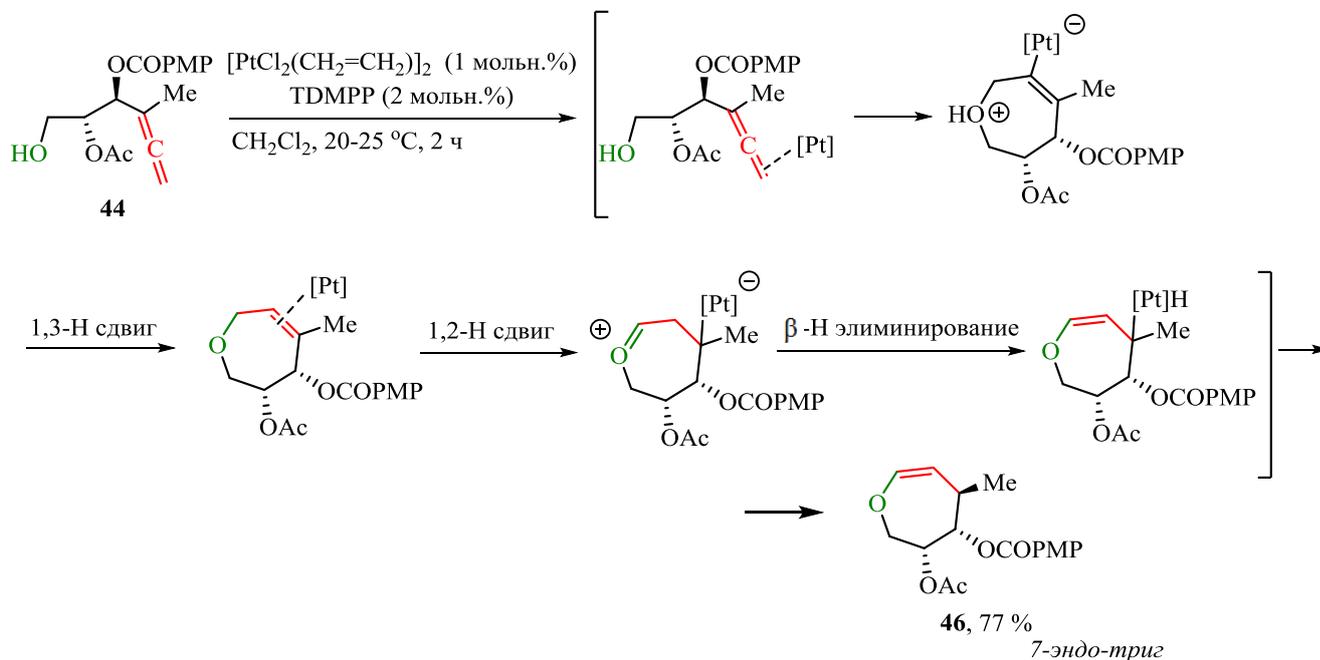
Так, тетрагидрооксепины **45**, **46** были получены внутримолекулярной реакцией из β -алленолов **44** с хорошими выходами (схема 1.23). В качестве катализаторов используются хлорид золота (AuCl_3) или платиновый комплекс ($[\text{PtCl}_2(\text{CH}_2=\text{CH}_2)]_2$) [32]. *7-Эндо-триг* циклизация протекает благодаря образованию π -комплекса за счет координации металла с алленовой частью, в котором атака атома кислорода гидроксигруппы идёт на терминальный атом углерода алленового фрагмента. При участии в процессе хлорида золота конечной стадией является формальный 1,3-водородный сдвиг.

Схема 1.23



В случае, когда в реакции используется Pt-катализатор, помимо 1,3-Н сдвига, цикл изомеризуется за счет 1,2-Н миграции. β -Н элиминирование приводит к платинагидридному промежуточному продукту, который в дальнейшем депротонируется, что приводит уже к конечному продукту **46** (схема 1.24).

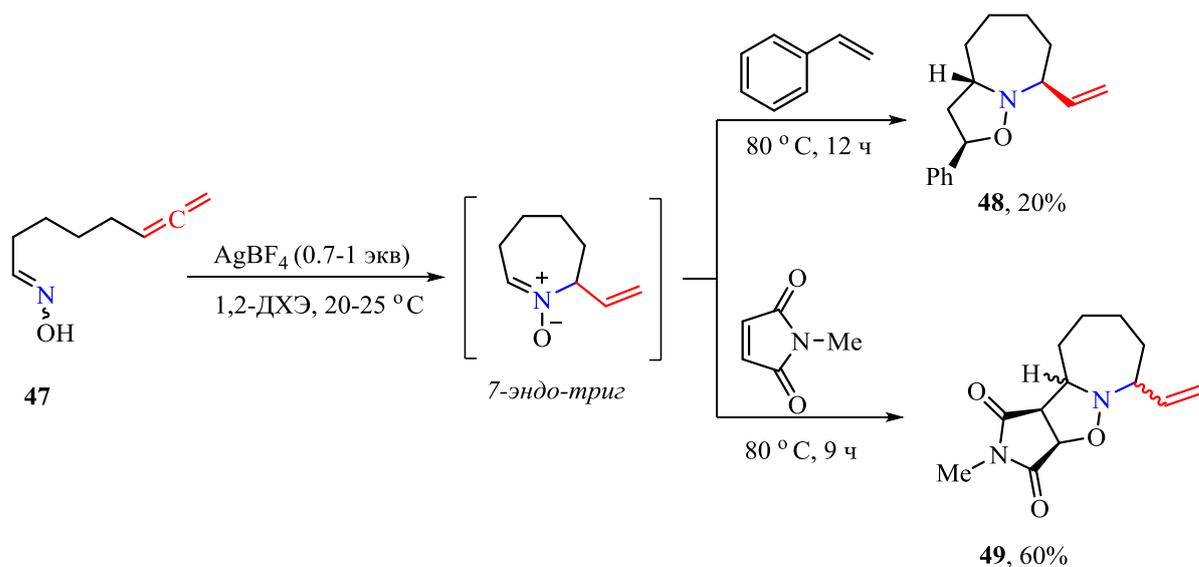
Схема 1.24



Изомеризация не наблюдается при катализе AuCl_3 , вероятно, потому, что золото не проявляет склонности к реакциям отщепления β -гидрида, поэтому реакция останавливается на стадии образования продукта **45**.

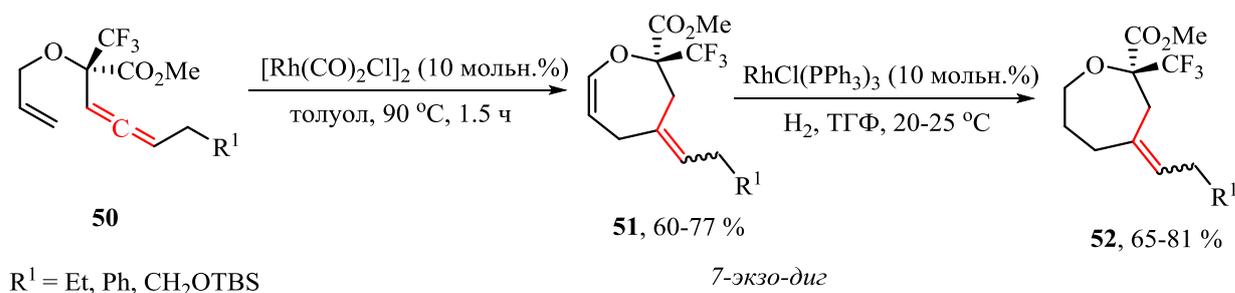
Алленилоксим **47** (смесь *E*- и *Z*-изомеров 1:1) в присутствии AgBF_4 и стирола подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием продукта **48** с выходом 20%. Замена стирола на более реакционноспособный *N*-метилмалеимид позволила получить соответствующий продукт **49** с выходом 60% в виде смеси трех изомеров (схема 1.25) [33].

Схема 1.25



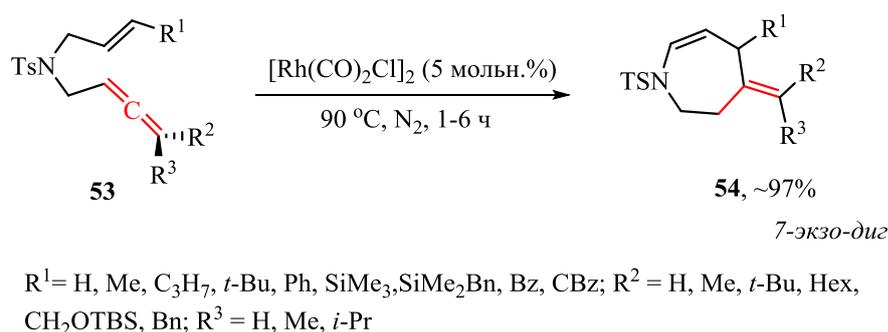
Катализируемая комплексом Rh(I) карбоциклизация алленов **50** при температуре 90 °C в толуоле дает соответствующие тетрагидрооксепины **51** с хорошими выходами (схема 1.26). Однако было обнаружено, что такие продукты нестабильны при комнатной температуре, поэтому для получения более стабильных соединений **52** была применена методика восстановления тетрагидрооксепинового кольца с использованием Rh(I) [30].

Схема 1.26



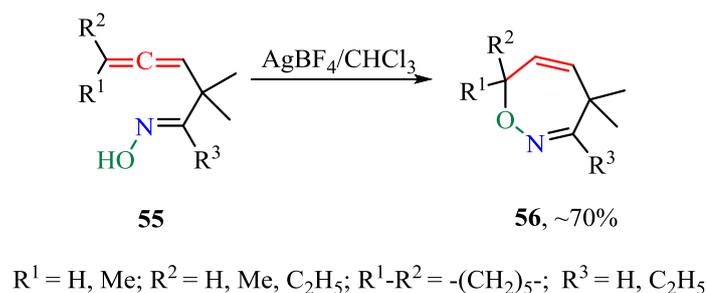
В работе [34] продемонстрирован метод получения семичленных гетероциклов – тетрагидроазепины **54** – путем обработки бензолсульфонамида **53**, содержащего одновременно алленовый и аллильный фрагменты, каталитическим количеством Rh(I) (схема 1.27). В этих же условиях реакции можно получать тетрагидрооксепины, но с более низким выходом. Реакция протекает как *7-экзо-диг* процесс.

Схема 1.27



Проведена реакция алленилоксимов **55** при катализе AgBF₄ в хлороформе (схема 1.28), при этом были получены дигидрооксазепины **56** с хорошими выходами (к сожалению, точные условия реакция в статье не приводятся) [35].

Схема 1.28



Таким образом, построение пяти-, шести- и семичленных циклов путем внутримолекулярного взаимодействия алленового фрагмента и функциональной группы протекает в различных условиях. Большинство процессов требует использования труднодоступных и дорогостоящих катализаторов (комплексов или солей металлов, кислот Льюиса, основаниями и др.), при этом можно получить самые разнообразные продукты.

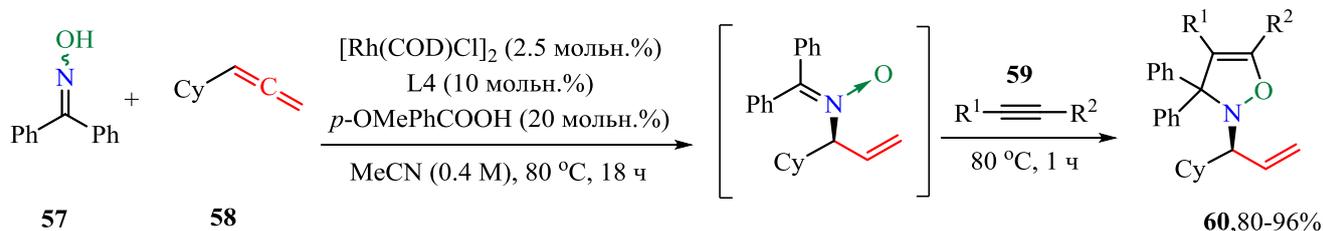
1.2. Построение циклов из двух молекул

В данном разделе рассмотрены процессы построения циклических продуктов взаимодействием двух молекул. Все эти превращения имеют одну обязательную стадию, в результате которой образуется бифункциональный интермедиат (в котором одна из функций алленовая), его дальнейшая внутримолекулярная циклизация протекает подобным превращениям описанным в разделе 1.1, поэтому такие процессы также могут быть рассмотрены согласно правилам Болдуина.

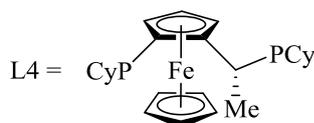
1.2.1. Сборка пятичленных циклов

Проведена реакция гидроаминирования, катализируемая комплексом родия в тандеме с лигандом и *p*-метоксибензойной кислотой, оксима **57** с алленом **58** с последующим 1,3-диполярным циклоприсоединением алкина **59** с образованием изоксазолина **60** (схема 1.29) [36]. Промежуточный продукт образуется в результате активации алленой группы катализатором, который далее вступает в реакцию с оксимом.

Схема 1.29

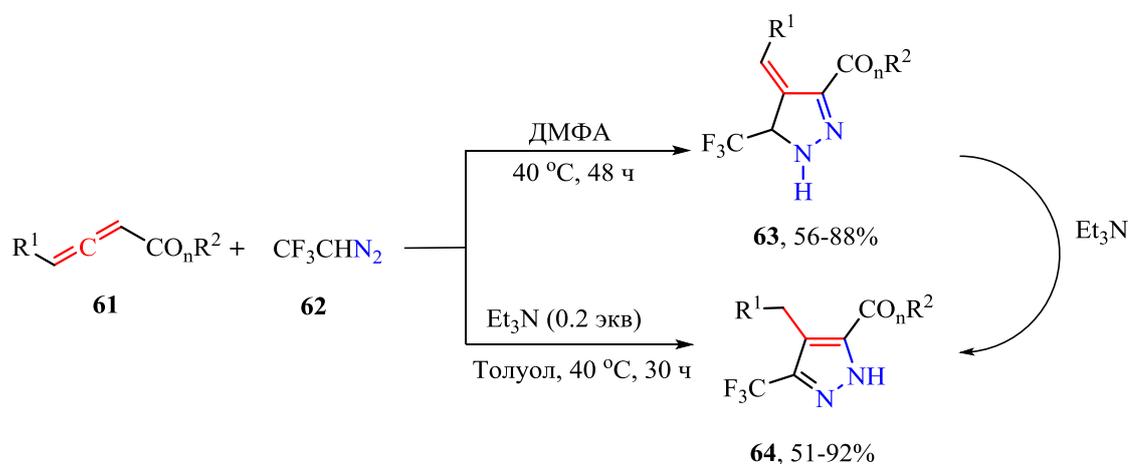


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4, \text{SO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{CF}_3$



Авторами [37] описана региоселективная реакция циклоприсоединения трифтордiazoэтана **62** к электронодефицитным алленам **61**. В отсутствие основания реакция протекает с образованием пиразолинов **63**, тогда как использование Et_3N приводит к образованию пиразолов **64**. Также стоит отметить, что под действием Et_3N пиразолин **63** может быть легко изомеризован в пиразол **64** (схема 1.30).

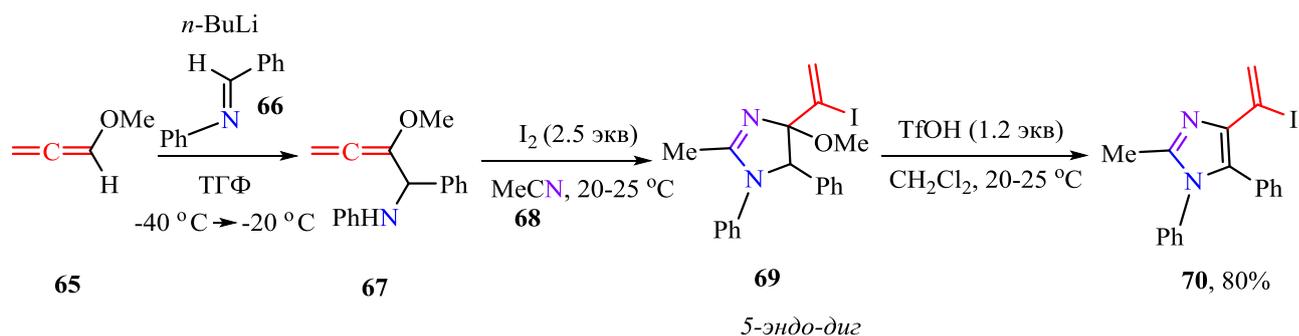
Схема 1.30



$\text{R}^1 = \text{Me, Et, Bn, } n\text{-Pr, } t\text{-Bu, Ph, 4-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = \text{H, Me, Et, } n\text{-Pr, Bn, } -\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{Me, } -\text{CH}_2\text{-S-C}_6\text{H}_4, n\text{-PrCl, } -(\text{CH}_2)_6\text{-CH=CH}_2, -(\text{CH}_2)_7\text{-CH=CH-}n\text{-Oct}$
 $n=1,2$

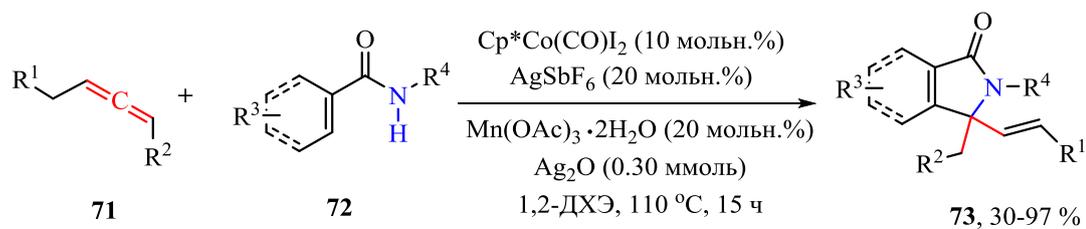
Из алкоксиалленов **65** в три стадии были получены производные имидазола **70** (схема 1.31) [38]. На первой стадии происходит депротонирование метоксиаллена $n\text{-BuLi}$ и присоединение альдимида **66**, в результате образуется аллениламин **67**, который далее взаимодействует с нитрилом **68** в присутствии йода. Присоединение нитрила протекает по типу реакции Риттера, что приводит к образованию промежуточного продукта **69**. Конечный продукт **70** был получен элиминированием метанола под действием трифторметансульфоновой кислоты.

Схема 1.31



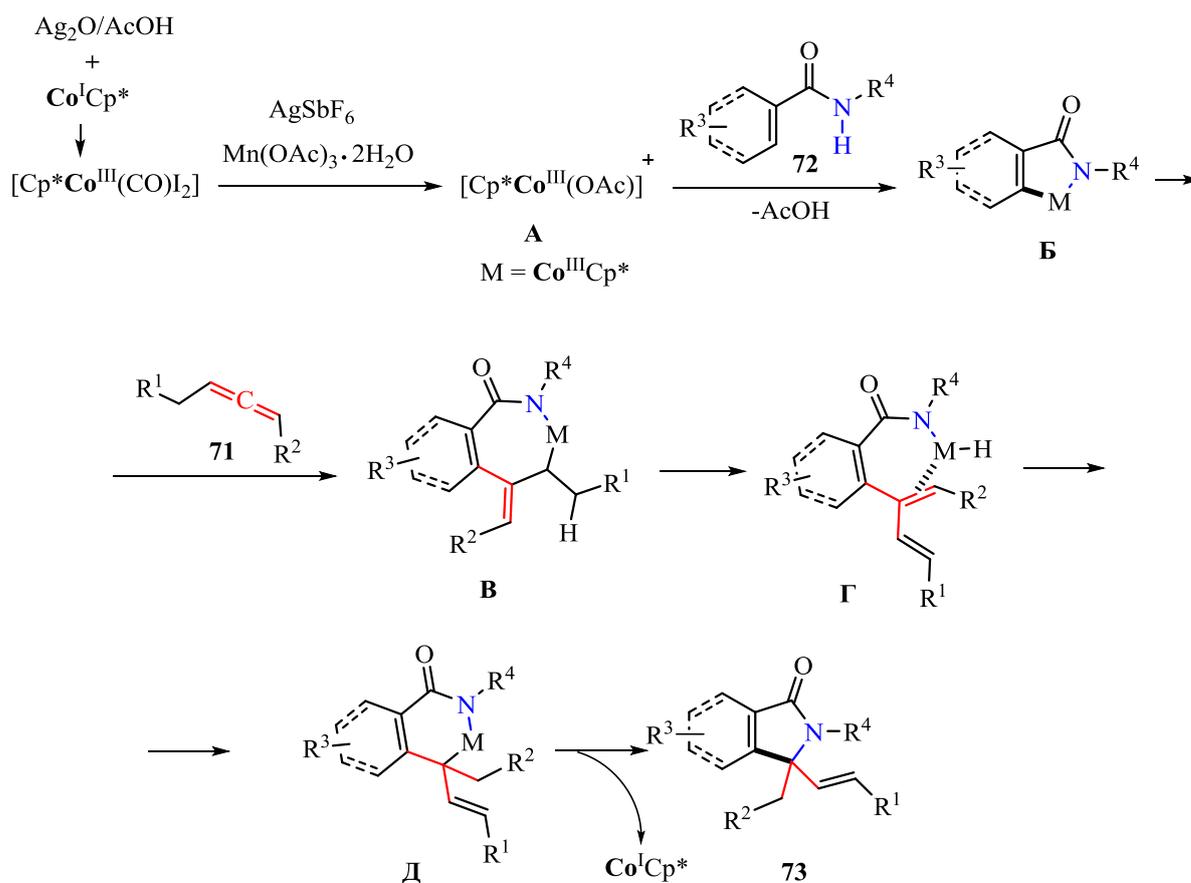
В работе [39] описана реакция окислительного аннелирования амидов **72** с замещенными алленами **71**, катализируемая переходным металлом Co(III), приводящая к изоиндолонам **73** с хорошими выходами (схема 1.32).

Схема 1.32



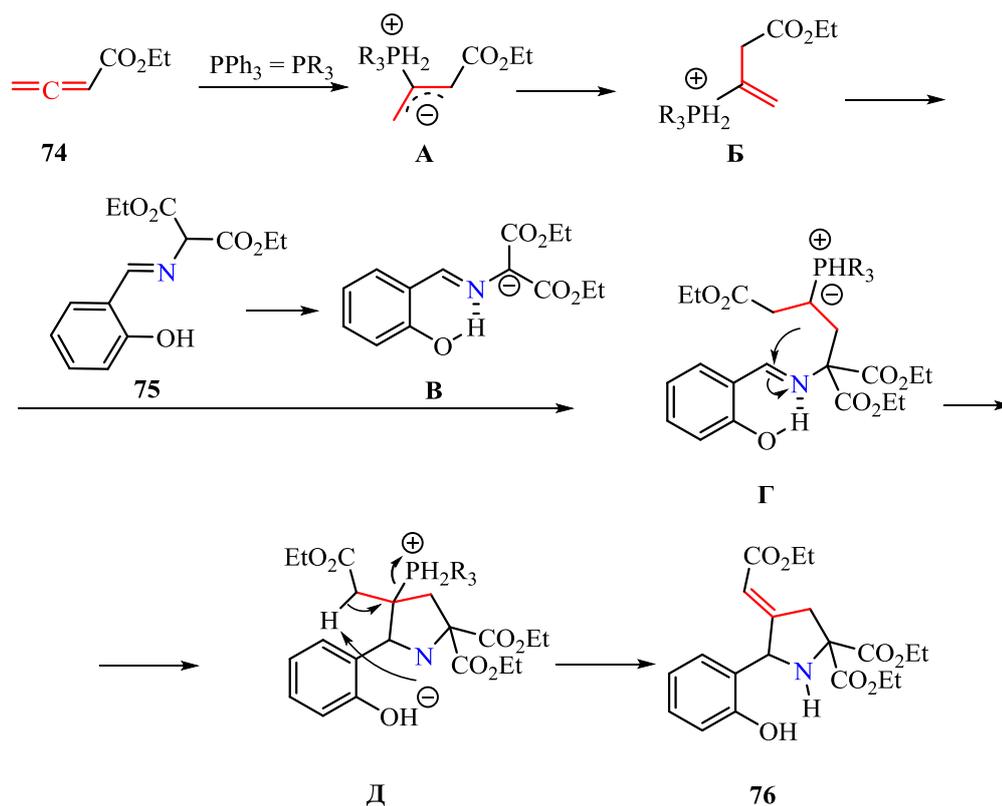
$\text{R}^1 = \text{Ph}$, 2-Me- C_6H_4 , 3-Me- C_6H_4 , 3-MeO- C_6H_4 , 4-Me- C_6H_4 , 4-Br- C_6H_4 , 4-F- C_6H_4 , 2-Nf, *n*-Pent; $\text{R}^2 = \text{H}$, Me, *n*-Hept, $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--C}_6\text{H}_4$; $\text{R}^3 = \text{H}$, Me, Ph, 2-F- C_6H_4 , 2-Cl- C_6H_4 , 4-Cl- C_6H_4 , 4-F- C_6H_4 , 4- $\text{NO}_2\text{--C}_6\text{H}_4$, 4- $\text{CF}_3\text{--C}_6\text{H}_4$, 5-Me- C_6H_4 , 6-Me- C_6H_4 , 4,5-di-MeO- C_6H_4 , 5,6-di-MeO- C_6H_4 ; $\text{R}^4 = \text{Me}$, *n*-Bu, *t*-Bu

Реакция начинается (схема 1.33) с образования каталитически активных активных форм кобальта **A** из $\text{CoCp}^*(\text{CO})\text{I}_2$, AgSbF_6 и $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Координация амида с **A** и *орто*-C–H функционализация дает пятичленный цикл **B**. Затем следует присоединение аллена с последующим β -гидридным переносом и образованием промежуточного продукта **Г**. Внедрение гидроксида кобальта в диеновый фрагмент интермедиата **Г** дает **Д**, который затем подвергается восстановительному элиминированию, приводя к продукту **73**. Кобальт (I), образующийся в каталитическом цикле, окисляется Ag_2O с получением активной формы кобальта (III).

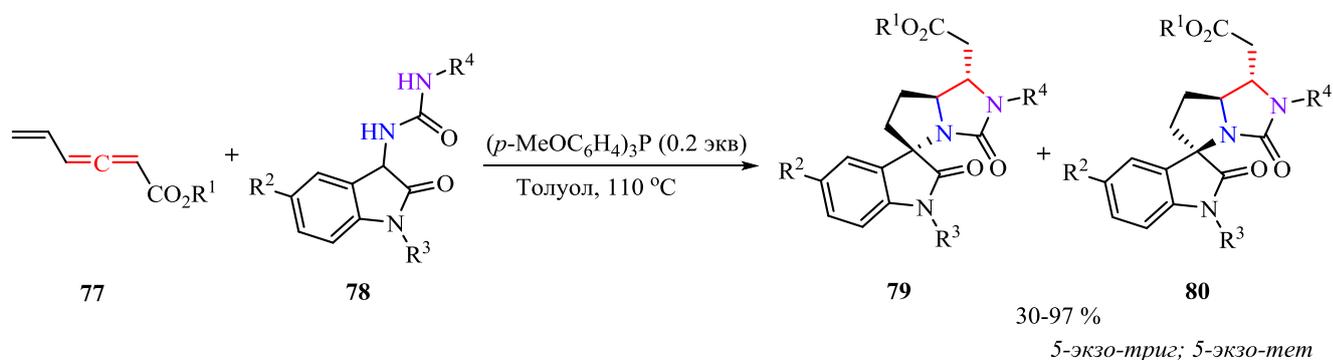


Поскольку формально в данном процессе не образуется продукт, содержащий нуклеофил и алленовый фрагмент, и циклизация идет совместно с промежуточной кобальтацией цикла, то данный процесс не может быть классифицирован в соответствии с правилами Болдуина.

Разработан хемо-, регио- и стереоселективный метод синтеза функционализированных производных пирролидинов **76** (схема 1.34) реакцией присоединения замещенных алленоатов **74** к *o*-гидроксиарилазометинидам **75**, катализируемой трифенилфосфином [40].



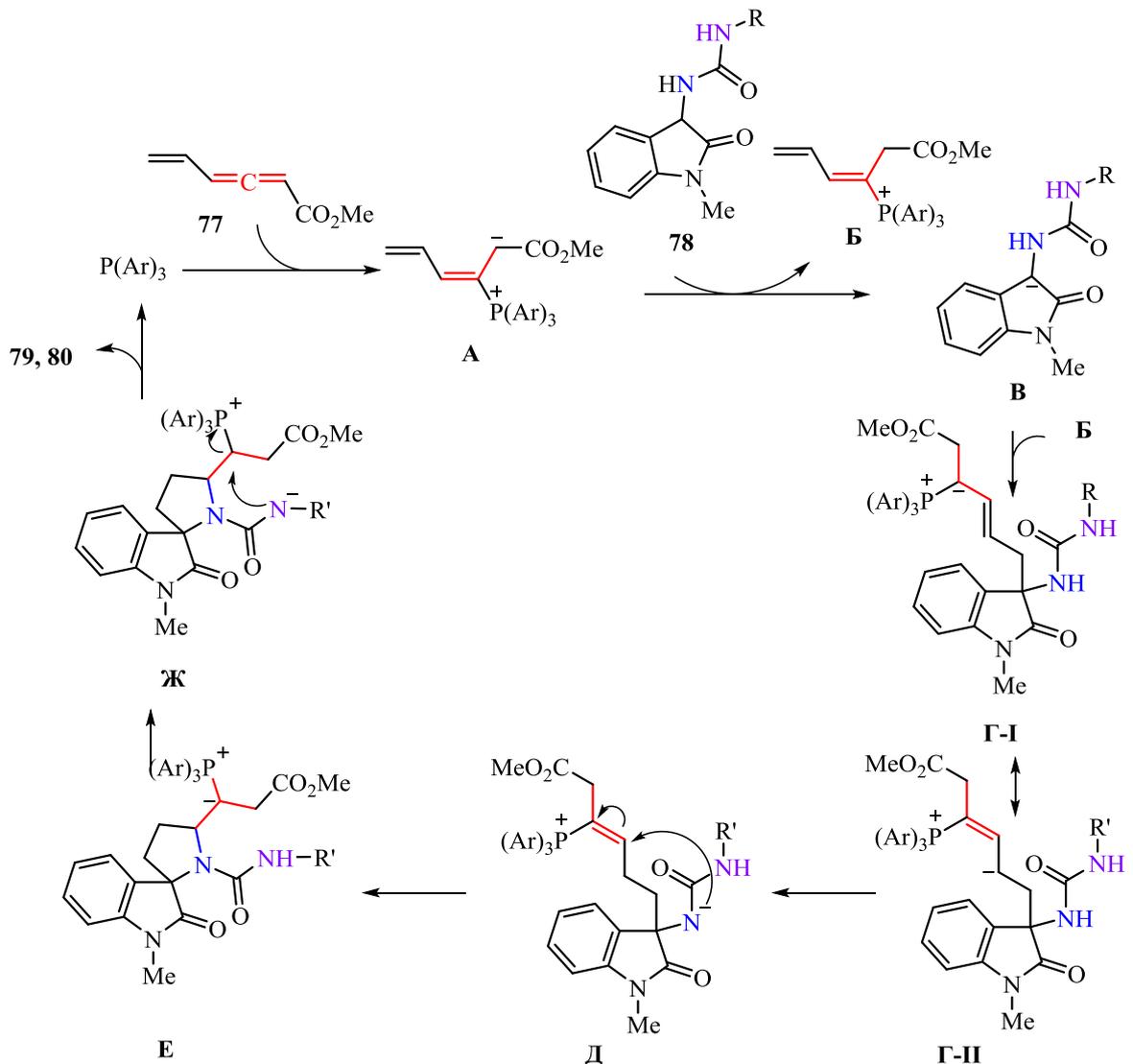
Авторами [41] было успешно разработано катализируемое фосфином (3+2)/(2+3) последовательное аннелирование, включающее в себя реакцию тройного нуклеофильного присоединения С-винилалленоатов **77** к индолинонам **78**. Реакция, протекающая в мягких условиях, открывает простой и эффективный доступ к функционализированным гидропирролоимидазолонам **79** и **80** (схема 1.36).



$\text{R}^1 = \text{Me, Et, } i\text{-Pr}$; $\text{R}^2 = \text{H, OMe, F}$; $\text{R}^3 = \text{Me, } -\text{CH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2, -(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3, -\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}^4 = 3\text{-Me, 3-OMe, 3-Cl, 3-F, 3-CF}_3, 4\text{-Cl, 4-Br, 4-F, 4-OMe, 4-Me}$

Был предложен механизм образования полученных продуктов (схема 1.37). На первом этапе идет присоединение PPh_3 к алленоату с образованием цвиттер-иона **A**, который действует в качестве основания для депротонирования нуклеофила. Нуклеофильная атака на винильную группу интередиата **B** карбанионом **B** дает продукт присоединения **Г-I**, который находится в равновесии с цвиттер-ионом **Г-II**, далее интередиат **Г** претерпевает прототропную перегруппировку, давая **Д**. Затем происходит внутримолекулярное присоединение по типу азареакции Михаэля, приводящее к циклическому продукту **Е**, который претерпевает протонный сдвиг с образованием интередиата **Ж**. Дальнейшее нуклеофильное присоединение, в конечном итоге, приводит к продуктам реакции **79** и **80**.

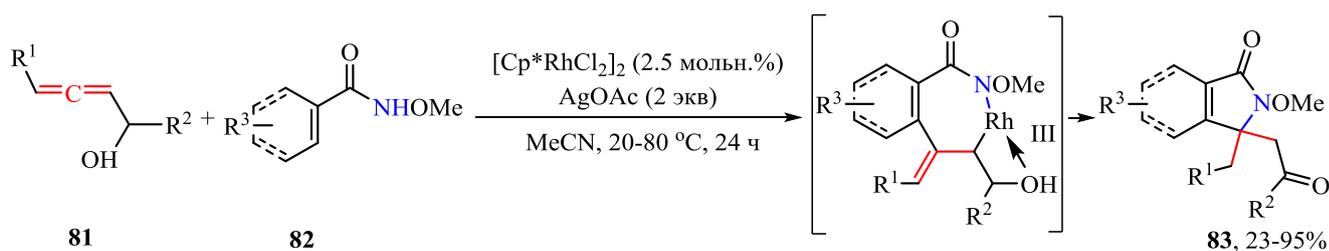
Схема 1.37



В образовании данного ансамбля, содержащего как аннелированный, так и спиросочлененный фрагменты, наблюдается несколько внутримолекулярных циклизаций, которые по правилам Болдуина представляют собой *5-экзо-триг* и *5-экзо-тет* процессы.

Региоконтролируемая реакция [4+1] аннелирования замещенных алленов **81** с ароматическими и виниламидами **82**, катализируемая Rh(III), приводит к образованию изоиндолинонов **83** (схема 1.38) [42]. Гидроксильная группа в алленовом субстрате важна для регулирования хемо- и региоселективности реакции, вероятно, за счет координационного взаимодействия с родиевым катализатором, последняя стадия завершается реакцией восстановительного элиминирования.

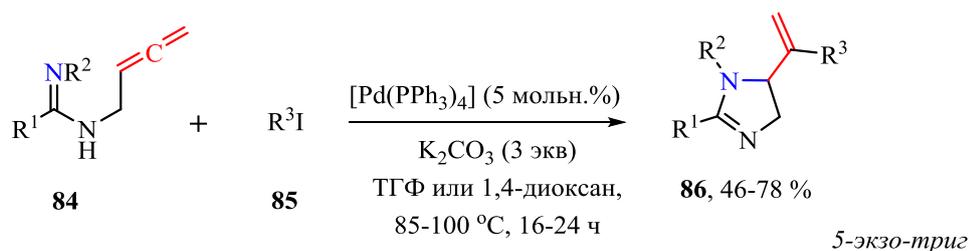
Схема 1.38



$\text{R}^1 = \text{H}, n\text{-Bu}, \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, n\text{-Bu}, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4; \text{R}^3 = \text{H}, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-C}_6\text{H}_5, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-I-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, 5\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 6\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Nf}, 1\text{-Ph}, 1\text{-Me}, 1\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-Ac}_2\text{O}, 1\text{-Bn}, 2\text{-Me}, 2\text{-Ph}, \text{Cy}$

Как и в вышеупомянутом случае (схема 1.33) циклизация идет с включением на промежуточной стадии родия в цикл, следовательно, данный процесс также не может быть классифицирован в соответствии с правилами Болдуина.

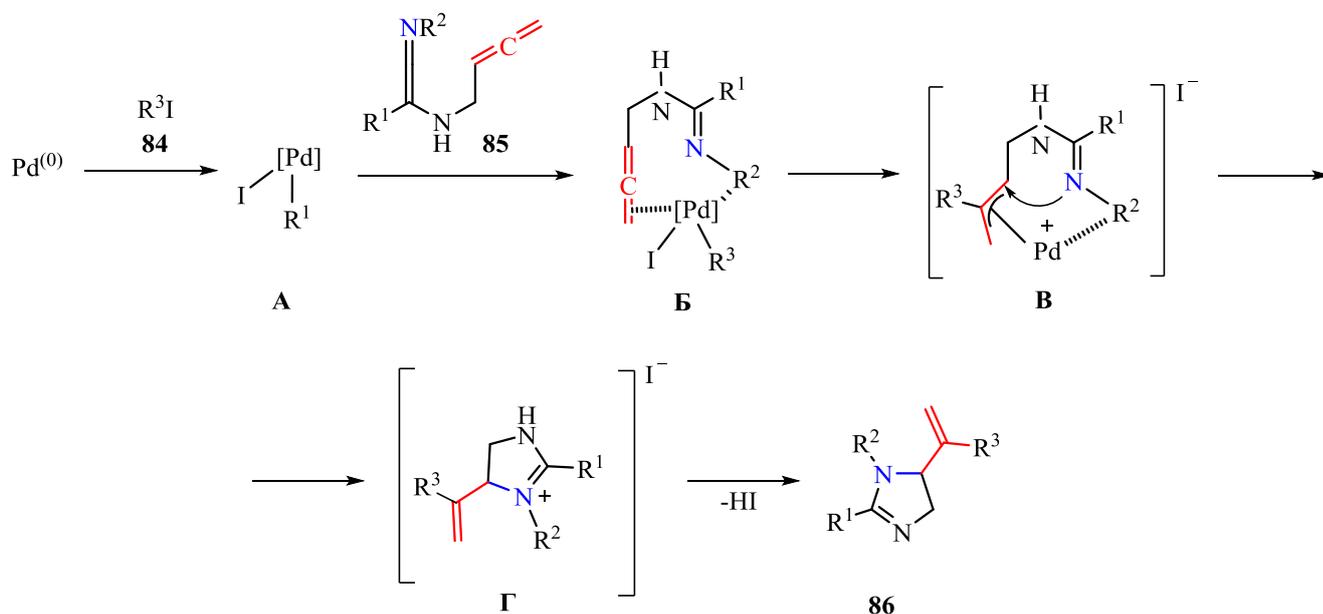
В работах [43,44] показан универсальный метод синтеза 2-имидазолинов **86**, катализируемый комплексом Pd, из легкодоступных алленилоксимацетатов **84** и арилиодидов **85** (схема 1.39).



$\text{R}^1 = i\text{-Pr, Ph, 2,4-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 5\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Th}; \text{R}^2 = \text{AcO, Ts}; \text{R}^3 = \text{Ph, 2-Me-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 2\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 3,4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 3,4\text{-Cl, F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-AcO-C}_6\text{H}_4,$

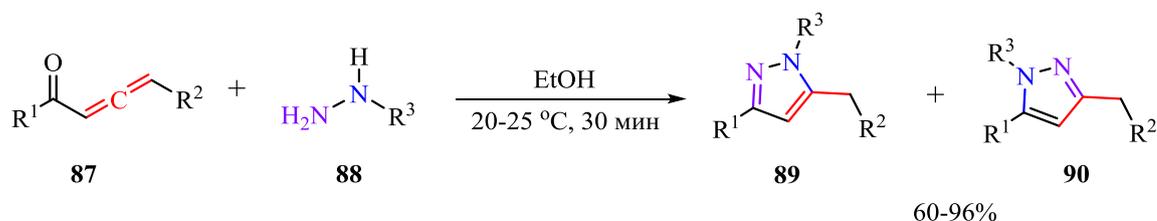
Как предполагают авторы (схема 1.40), первоначально идёт внедрение Pd(0) в арилиодид, что приводит к интермедиату **A**. Далее происходит координация двойной связи аллена с атомом Pd(II) с образованием комплекса **B**. Последующее карбопалладирование дает интермедиат **B**. Промежуточный π -аллилпалладий **B** предположительно подвергается циклизации, инициированной внутримолекулярной атакой электрофильного π -аллильного фрагмента оксимным азотом с образованием **Г**, а элиминированный Pd(0) активно регенерируется арилиодидом до Pd(II) и снова вступает в каталитический цикл. Наконец, промежуточное соединение **Г** посредством внутримолекулярной перегруппировки в основных условиях дает конечный продукт **86**.

Схема 1.40



Циклоконденсация 1,2-алленкетонов **87** с гидразинами **88** открывает путь к 3,5-дизамещенным пиразолам **89**, **90**. Реакция протекает в мягких условиях с высокими выходами [45]. В случае использования фенилгидразина образуется два региоизомера в соотношении 1.5:1 (**89**:**90**) (схема 1.41).

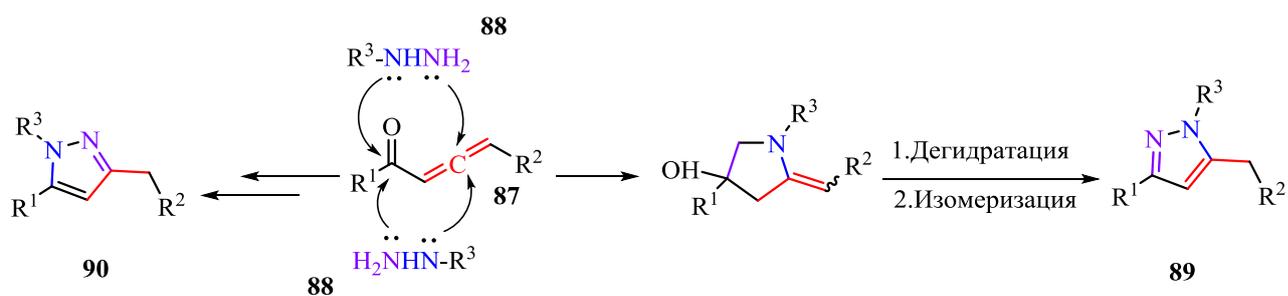
Схема 1.41



$\text{R}^1 = \text{Me, Ph, Ph-CH}_2, 2\text{-F-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4,$
 $3,4\text{-di-Me-O-C}_6\text{H}_4; \text{R}^2 = \text{H, Ph, 4-F-C}_6\text{H}_4; \text{R}^3 = \text{H, Ph}$

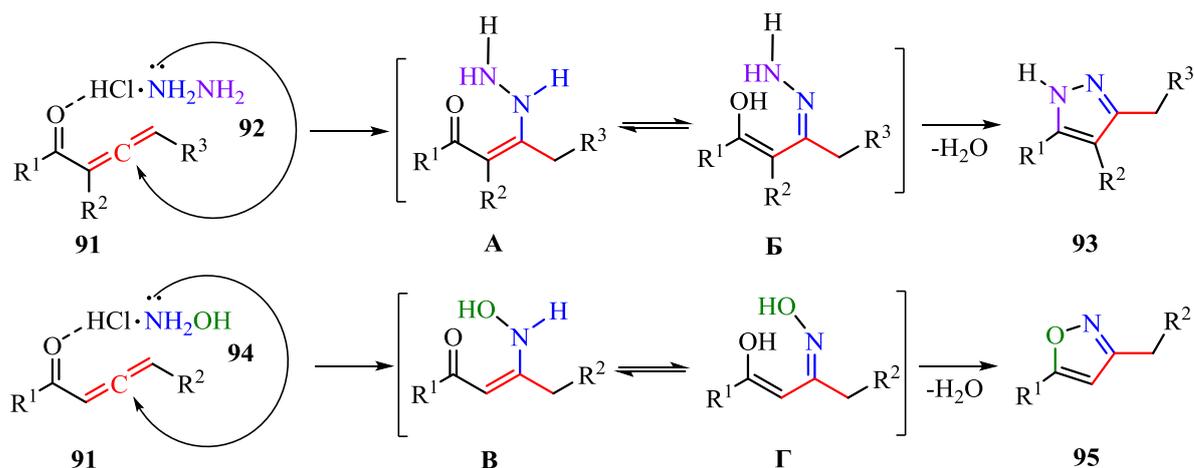
Предполагаемый механизм включает сопряжённое 1,4-присоединение гидразина **88** к алленилкетону **87** с последующей циклизацией и ароматизацией с образованием **89** и **90** (схема 1.42). В соответствии с правилами Болдуина определить данную реакцию как «экзо» или «эндо» сложно, всё зависит от того, что протекает в первую очередь: атака атома азота на C=C связь или C=O.

Схема 1.42



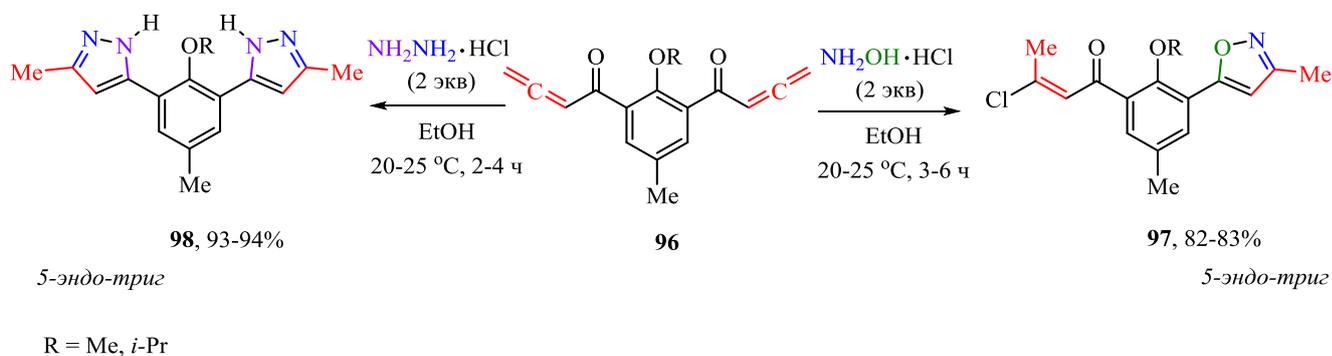
При взаимодействии алленилкетонов **91** с солянокислым гидразином **92** в мягких условиях образуются замещенные пиразолы **93** с выходами 89–96% (схема 1.43) [46].

Схема 1.45



Примечательно, что в условиях, описанных выше, в реакции диалленкетонов **96** с гидроксиламином не образуются бисоксазолы, вместо предполагаемых продуктов получают винилхлоризоксазолы **97** с хорошими выходами. В случае взаимодействия с гидразином, в аналогичных условиях авторам удалось получить ожидаемые биспиразолы **98** (выход 93–94%) (схема 1.46).

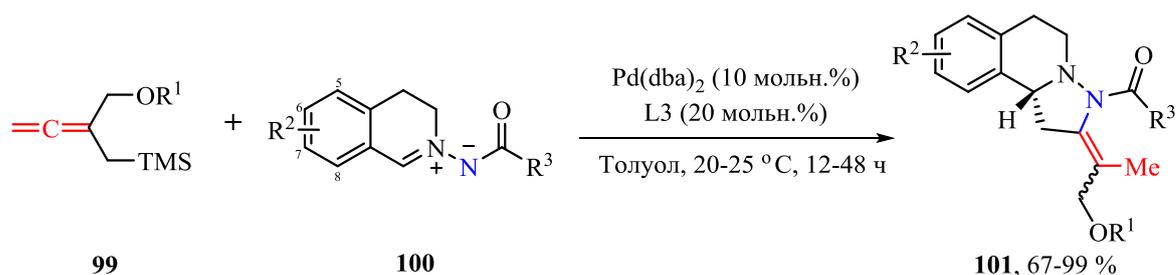
Схема 1.46



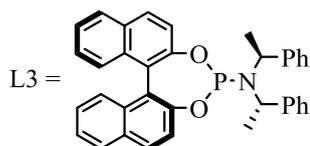
Формально описанные выше процессы протекают как *5-эндо-триг* циклизация, если рассматривать начальный этап присоединения нуклеофила к алленовой группе.

В работе [47] представлено катализируемое палладием [3+2]-циклоприсоединение алленов **99** к различным азометиниминам **100** с образованием функционализированных хиральных производных гексагидропиразоло[5,1-*a*]изохинолинов **101** с хорошими выходами (схема 1.47)

Схема 1.47

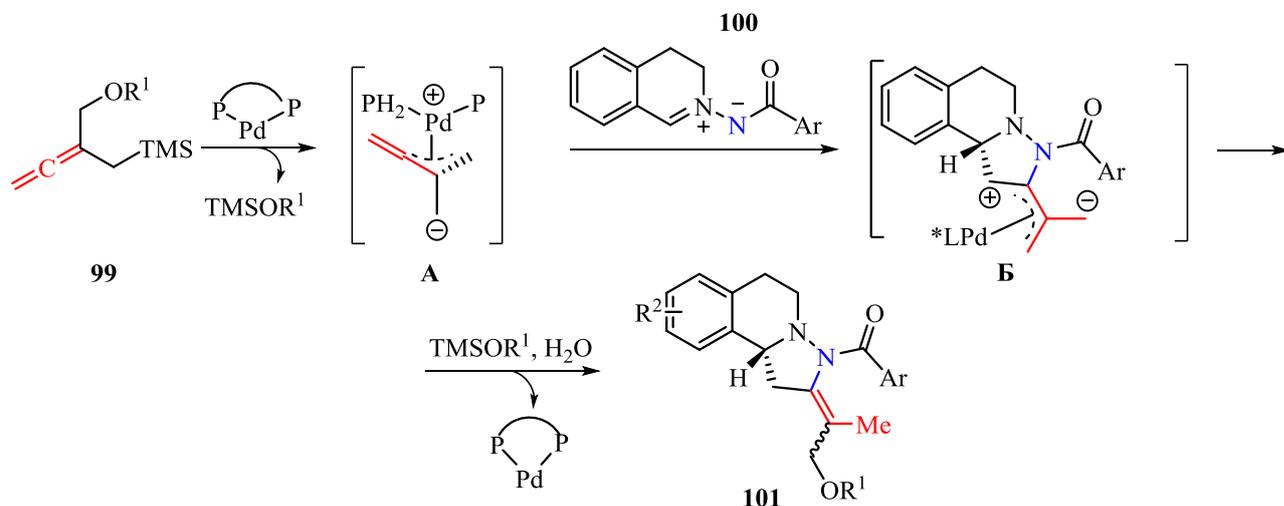


$R^1 = \text{Ac, Bz, Boc}; R^2 = \text{H, 5-Me, 5-Cl, 5-Br, 6-Cl, 6-Br, 7-Me, 7-Br, 7-F}; R^3 = \text{Ph, 4-Me-C}_6\text{H}_4, \text{4-MeO-C}_6\text{H}_4, \text{4-Cl-C}_6\text{H}_4, \text{4-F-C}_6\text{H}_4, \text{4-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$



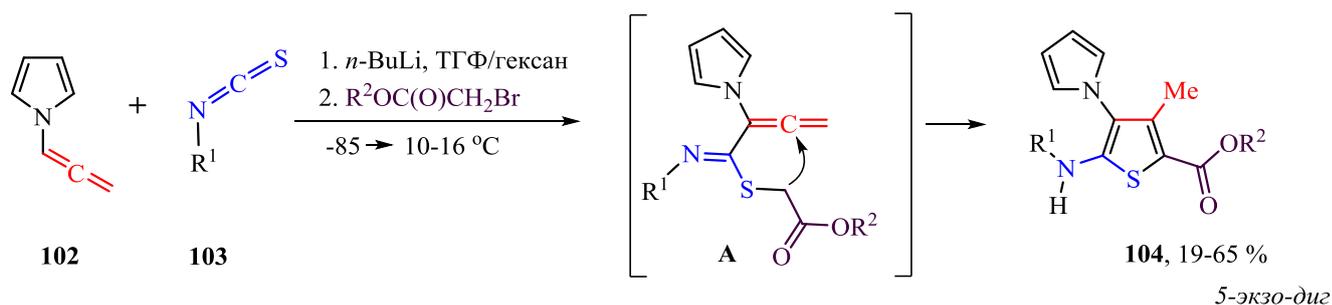
Механизм образования изохинолинов **101** (схема 1.48), по-видимому, протекает с образованием палладиевого комплекса **A** из соответствующего аллена **99** и палладиевого катализатора. Дальнейшее присоединение имина **100** к комплексу **A** с последующим элиминированием приводит к продукту **101**.

Схема 1.48



Высокофункциональные тетразамещенные тиофены **104** получены реакцией литирования аллена **102** с изотиоцианатами **103** в присутствии алкилирующих агентов (схема 1.49) [48]. Предполагаемый механизм включает депротонирование промежуточного продукта **A** с последующей *5-экзо-диг* циклизацией путем атаки на *sp* гибридный атом углерода алленового фрагмента, дальнейшая прототропная изомеризация приводит к конечному продукту **104**.

Схема 1.49

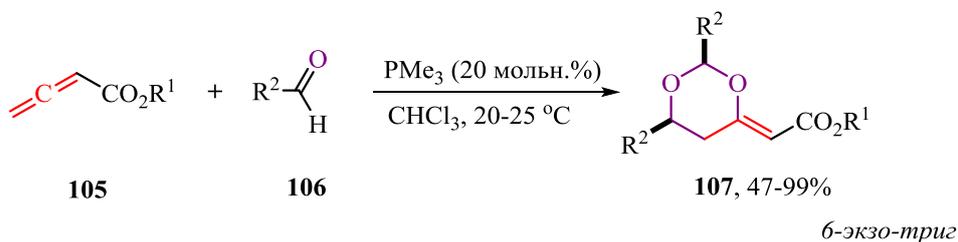


$\text{R}^1 = \text{Me, } i\text{-Pr, } n\text{-Bu, Ph, 3-MeO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = \text{Me, Et, } i\text{-Pr, } t\text{-Bu, Bn}$

1.2.2. Сборка шестичленных циклов

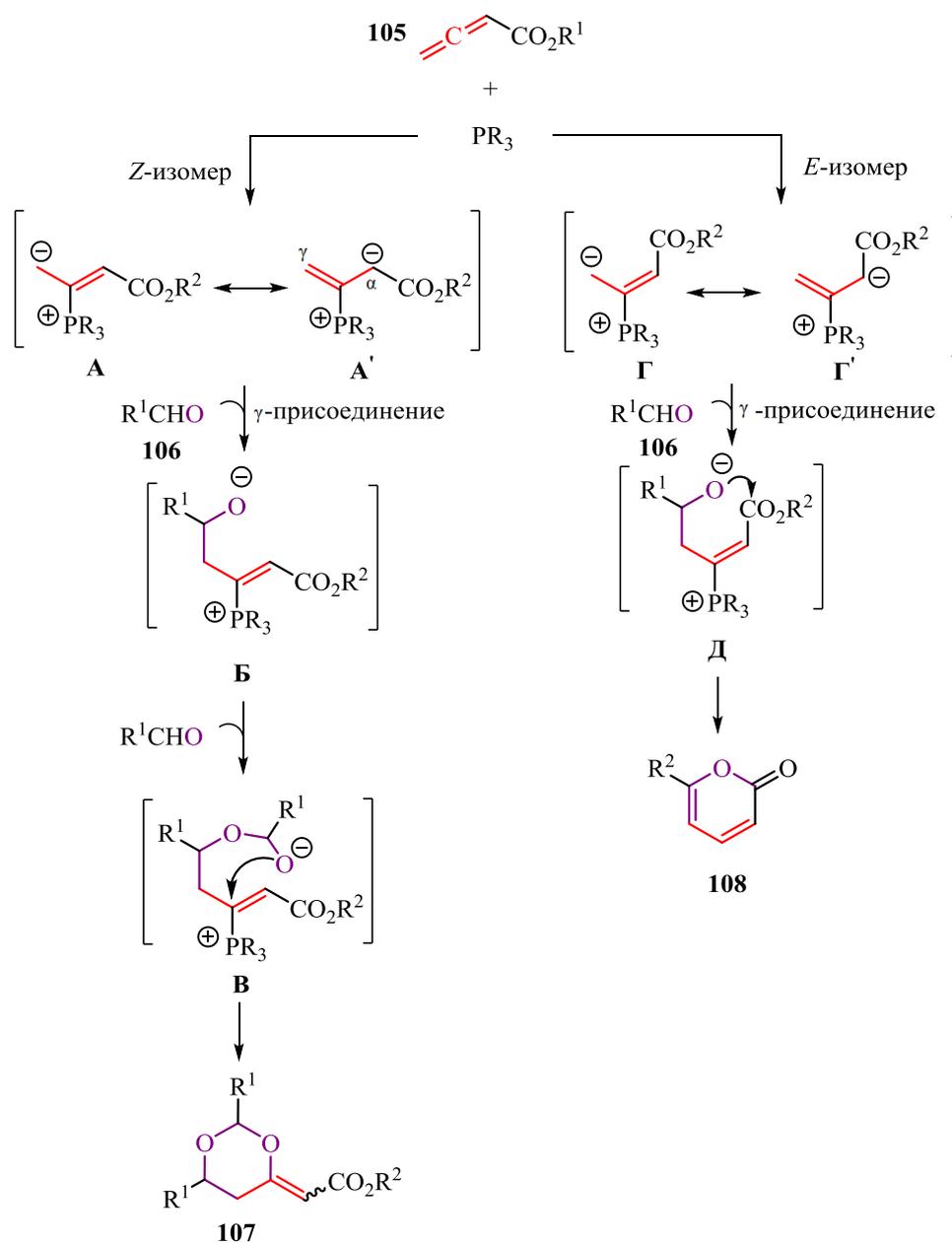
В работе [49] авторы показали катализируемую фосфином реакцию альдегидов **106** с алленоатами **105**, приводящую к дизамещенным-1,3-диоксан-4-илиденам **107** (схема 1.50).

Схема 1.50

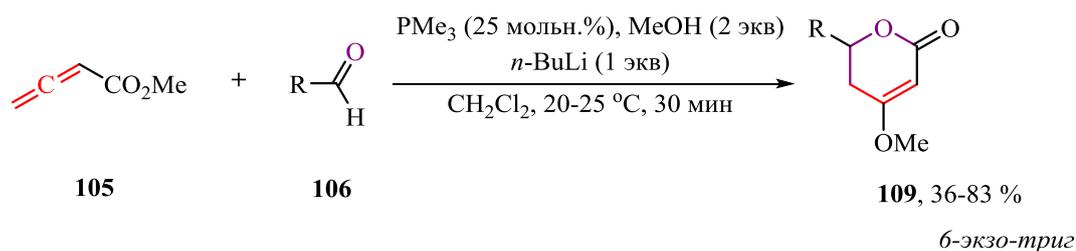


$\text{R}^1 = \text{Me, Et, } i\text{-Pr, } i\text{-Bu, } t\text{-Bu, Ph, Bn, 1-Nf, C}_5\text{H}_{11}, \text{TMSCH}_2$; $\text{R}^2 = n\text{-Pr, Ph, 2-Cl-C}_6\text{H}_4, 2\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Py, 3-MeO-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 3\text{-F-C}_6\text{H}_4, 3\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 3\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, 3\text{-CN-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Py, 4-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CN-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Py}$

В другой работе [50] авторы вместо триметилфосфина взяли более объемный катализатор – трициклопентилфосфин (PCyp_3). Реакцию проводили при нагревании с увеличением времени, в результате чего были получены кетопираны **108** (схема 1.51), выходы которых достигают до 91%.

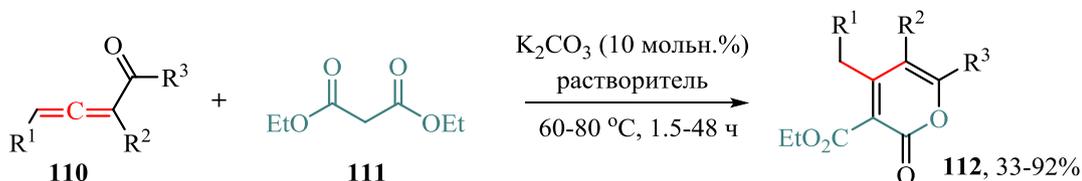


В соответствии со схемой 1.52 в реакции при добавлении триметилфосфина в качестве катализатора получают диоксанилиденоны **107**, однако реакцию можно направить в сторону образования дигидропиранов **109**, добавив в ту же реакцию дополнительно спирт и *n*-BuLi (схема 1.55) [51]. Присутствие спирта приводит к образованию исключительно *E*-изомера цвиттер-иона, что способствует протеканию реакции в соответствии с механизмом, описанным выше (схема 1.53). Добавление же *n*-BuLi необходимо, чтобы избежать образования нециклизованных побочных продуктов.



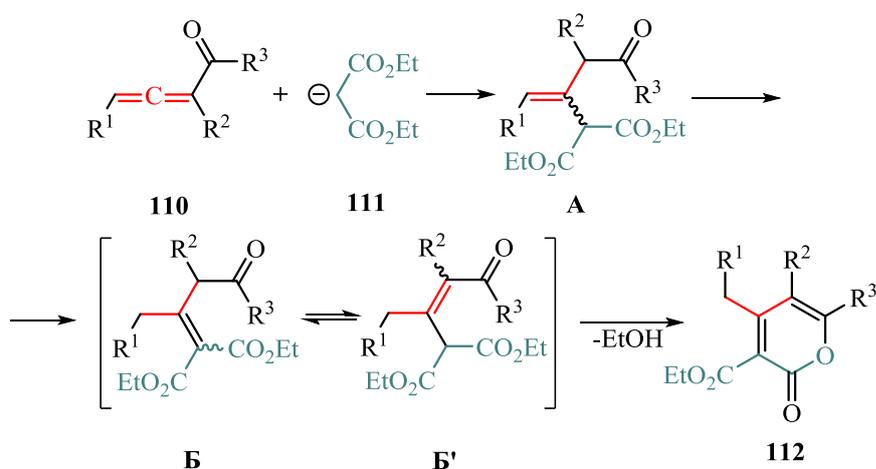
R = Ph, 2-CF₃-C₆H₄, 3-Me-C₆H₄, 3-MeO-C₆H₄, 3-CF₃-C₆H₄, 3-CF₃-C₆H₄, 3-CN-C₆H₄, 4-Py,
 4-CN-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄

2-Пироны **112** также можно получить посредством катализируемой основанием реакции алленилкетонов **110** с диэтилмалонатом **111** (схема 1.54) [52].

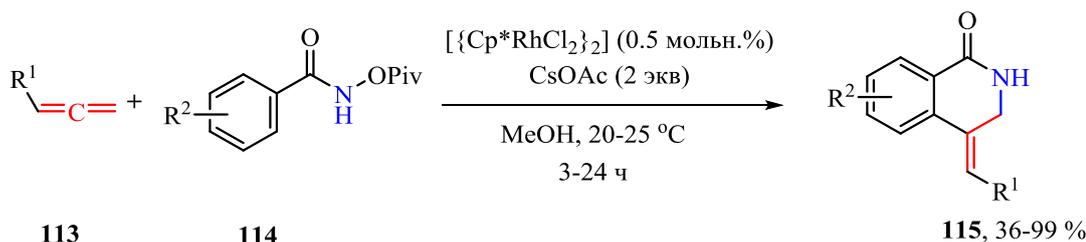


R¹ = H, *n*-Bu; R² = H, Et, *n*-Bu, Bn, -CH=CH₂; R³ = Me, Ph, Bn
 Растворитель = Me₂NCHO; CH₂Cl₂; EtOH; CH₃-C(O)-CH₃

Механизм реакции (схема 1.55) начинается с депротонирования диэтилмалоната, который далее присоединяется к интернальному атому углерода аллена с образованием промежуточного соединения **A**. Наличие трех карбонильных групп в молекуле приводит к тому, что C=C связь может мигрировать с образованием изомеров **B** и **B'**. Завершается сборка атакой атомом кислорода на атом углерода карбонильной группы.

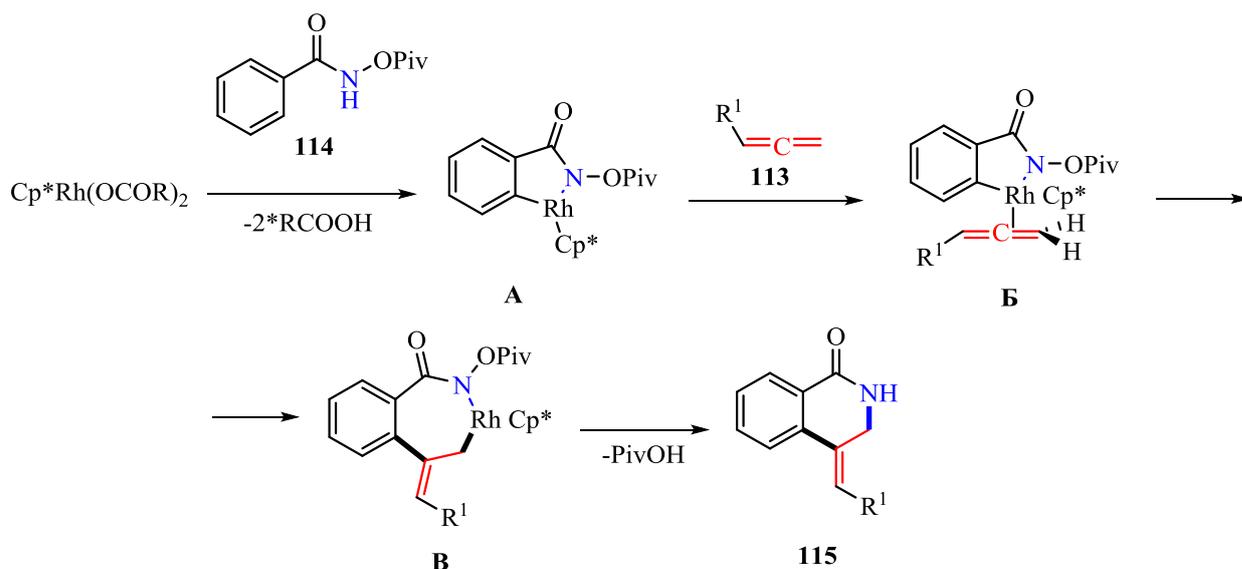


Исследована межмолекулярная реакция замещенных алленов **113** с амидами **114**, приводящая к дигидроизохинолинам **115**, катализируемая комплексом Rh(III) в присутствии стехиометрического количества CsOAc в MeOH (схема 1.56) [53].



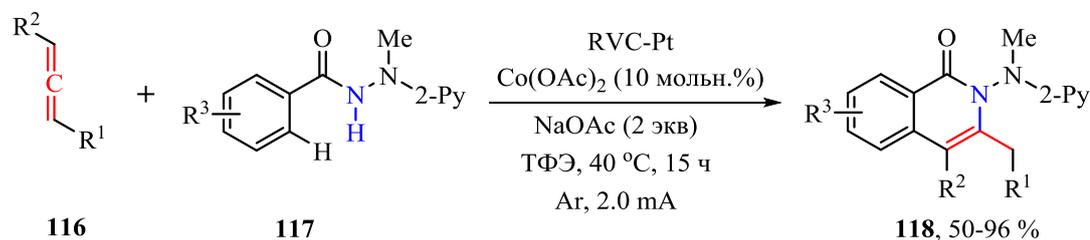
$\text{R}^1 = \text{H, Ph, } c\text{-Hex, } -\text{CH}_2\text{-OH, } -\text{CH}_2\text{-OBz, } -\text{CH}_2\text{-OTBS}; \text{R}^2 = \text{H, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 4-}t\text{-Bu, 4-Ph, 4-OMe, 4-Cl, 4-Br, 4-CO}_2\text{Me, 4-NO}_2, \text{2-Fur, 2-Py, 4-Py, 2-Th}$

Сначала идёт активация C–H связи за счет координации каталитического комплекса с амидом с образованием металлированного продукта **A**. Далее следует присоединение центрального атома углерода алленовой группы к комплексу, образуя интермедиат **B**, который превращается в семичленный цикл **B'**, а после подвергается восстановительному элиминированию, давая конечный продукт **115** (схема 1.57).



Подобные реакции хорошо известны в литературе, а в качестве катализаторов используются различные переходные металлы, например Co(II) [54] или Pd(I) [55].

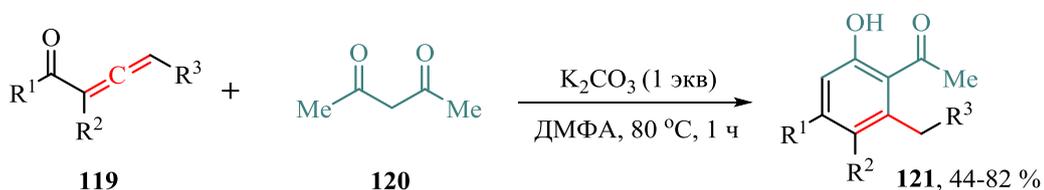
Кобальткатализируемым электрохимическим методом были получены производные изохинолинонов **118** взаимодействием алленов **116** с замещенными гидразинами **117** (схема 1.58) [56]. Процесс начинается с окислительной активации связи C–N посредством анодного окисления, последующее встраивание кобальта в молекулу приводит к комплексу Co(III) . Взаимодействие с алленом и восстановительное отщепление дает конечный продукт **118**



$\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{PPh}_2\text{O}, \text{P(OEt)}_2\text{O}, \text{CO}_2\text{Bn}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, n\text{-C}_9\text{H}_{19}$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Ph}$; $\text{R}^3 = \text{H}, 4\text{-NHAc}, 4\text{-Me}, 4\text{-}i\text{-Pr}, 4\text{-Ph}, 4\text{-OMe}, 4\text{-OBn}, 4\text{-F}, 4\text{-Cl}, 4\text{-I}, 4\text{-SMe}, 4\text{-CF}_3, 4\text{-CN}, 4\text{-CO}_2\text{Me}, 5\text{-Me}, 5\text{-CF}_3, 5\text{-Ac}, 5\text{-CN}, 6\text{-Me}, 6\text{-OMe}, 6\text{-F}, 6\text{-Br}$

Разработан простой и эффективный метод получения замещенных фенолов **121** посредством реакции алленилкетонов **119** с β -дикетонами **120** (схема 1.59) [57].

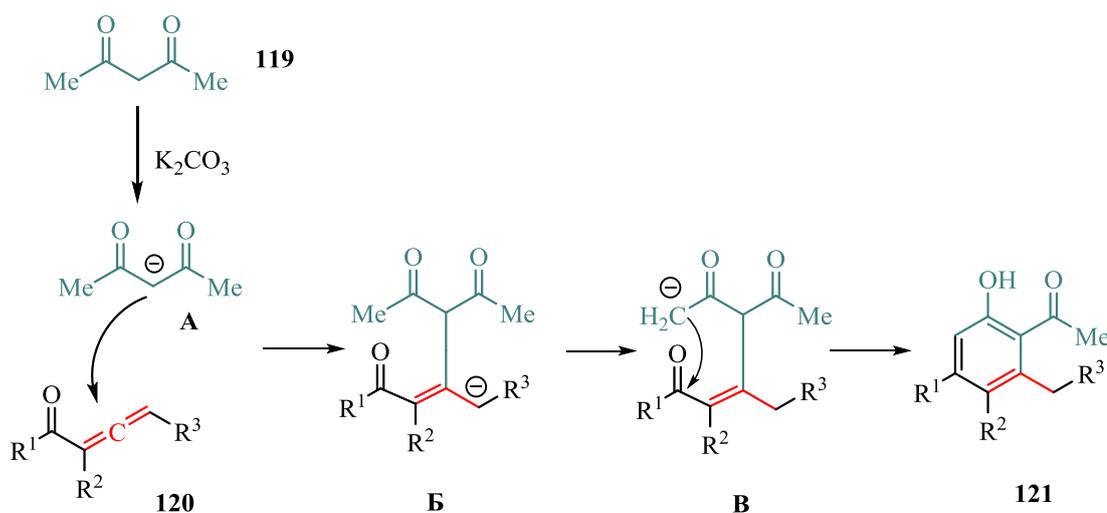
Схема 1.59

*б-экзо-триг*

$\text{R}^1 = n\text{-Pr, Ph, 2-MeO-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-NC-C}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, \text{-CH=CH-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H, Me, Et}$

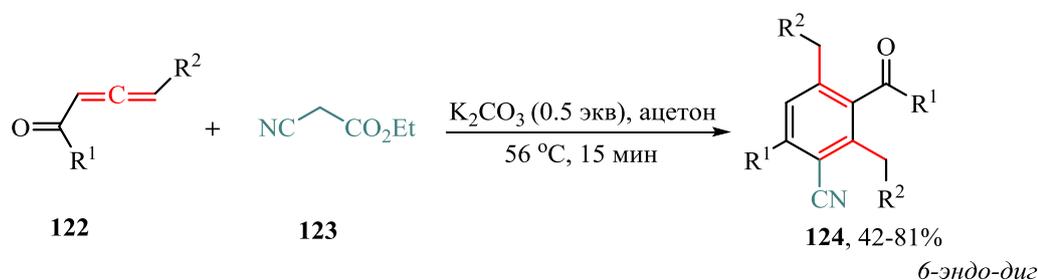
Согласно представленному авторами механизму, на первом этапе основание депротонирует дикетон, давая анион **A**, который атакует центральный атом углерода алленового фрагмента, приводя к образованию следующего аниона **Б**. Дальнейшая таутомеризация **Б** под действием Me_2NCHO приводит к аниону **В**, который впоследствии претерпевает внутримолекулярную альдольную конденсацию и процесс протонирования с образованием конечного продукта **121** (схема 1.60).

Схема 1.60



Была проведена тандемная реакция 1,2-алленилкетонов **122** с этилцианоацетатом **123** при этом получают полизамещенные бензолы **124** (схема 1.61) [58].

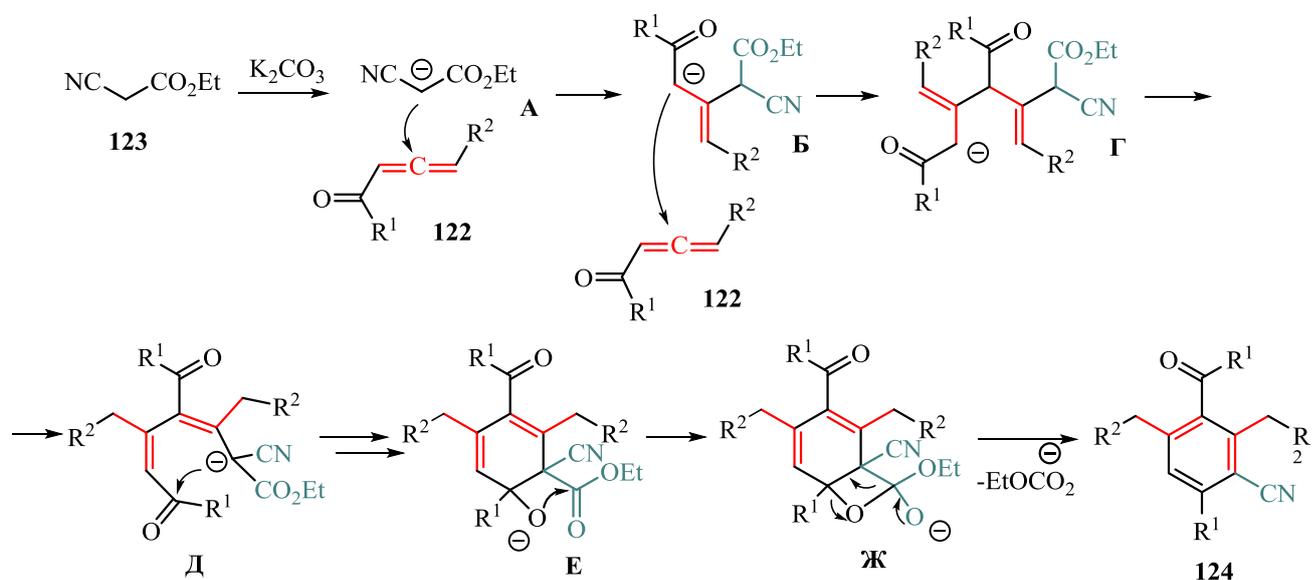
Схема 1.61



$\text{R}^1 = \text{Me, Ph, 2-F-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 3\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-NC-C}_6\text{H}_4, 3,4\text{-di-OMe-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = \text{H, Me, Ph, 4-F-C}_6\text{H}_4$

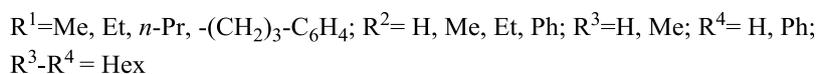
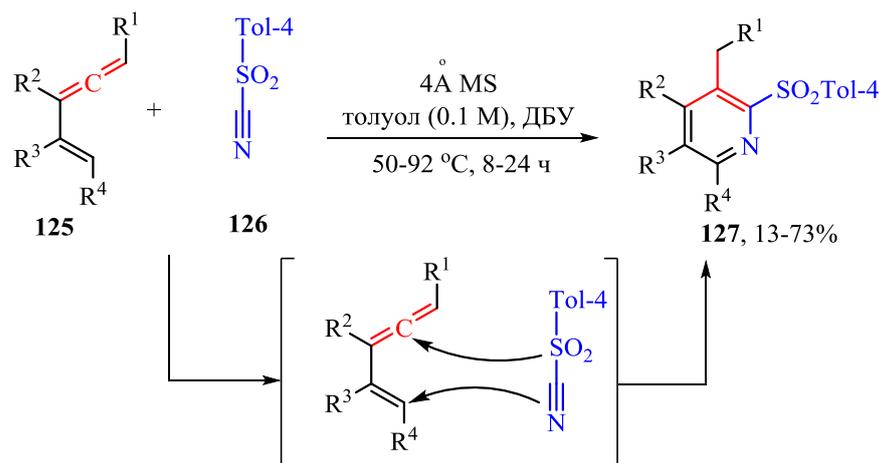
Механизм реакции протекает следующим образом (схема 1.62): основание запускает каскадный процесс, депротонируя этилцианоацетат **123** с образованием аниона **A**, который присоединяется по типу реакции Михаэля к алленилкетону **122**, приводя к интермедиату **Б**, который снова присоединяет **122**, давая следующий анион **В**. Таутомеризация **В** приводит к **Д**, подвергаясь внутримолекулярной циклизации с образованием **Е**. Дальнейшая ароматизация путем отщепления этилкарбоната от интермедиата **Ж** дает конечный продукт **124**.

Схема 1.62



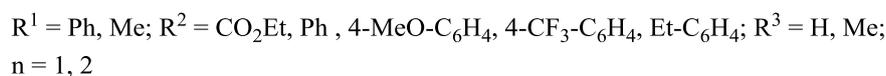
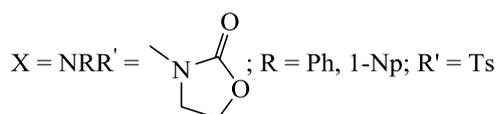
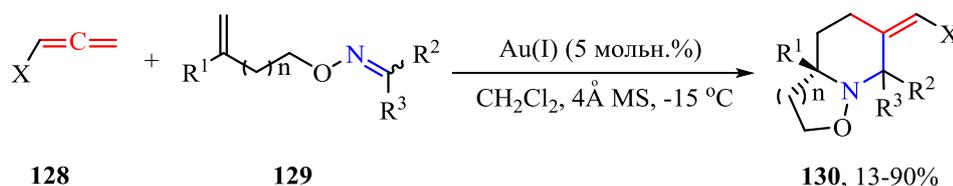
Разработан эффективный метод синтеза высокозамещенных пиридинов **127**, получаемых реакцией циклоприсоединения винилалленов **125** к сульфонилианид **126** [59]. Авторы предполагают, что азот предпочтительно присоединяется к терминальному атому винильной группы, а нитрильный углерод к интернальному атому алленового фрагмента (схема 1.63).

Схема 1.63



В работе [60] было показано, что при взаимодействии *O*-алкенилоксимов **129** с алленами **128** под действием комплекса Au образуются пиперидиновые производные **130** (схема 1.64).

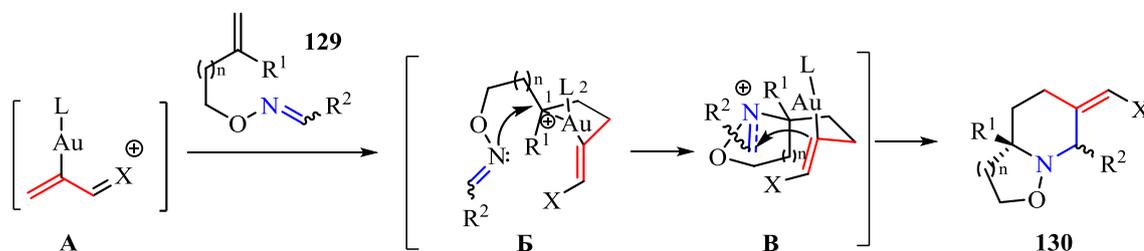
Схема 1.64



Реакция начинается с активации аллена **128** комплексом Au, образуя интермедиат **A**. Добавление к нему алкенилоксима **129** приводит к образованию цвиттер-иона **Б**. Затем происходит внутримолекулярная атака атомом азота

оксимной функции, давая при этом соответствующий катион иминия **B**. Последующая циклизация приводит к образованию конечного продукта **130** (схема 1.65).

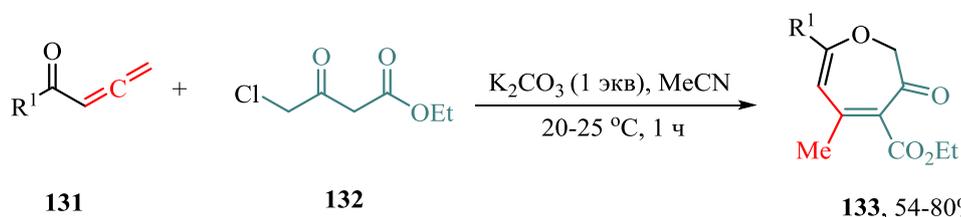
Схема 1.65



1.2.3. Сборка семичленных циклов

Авторами [61] разработан метод синтеза оксепинов **133** взаимодействием алленилкетонов **131** с замещенными кетоэфирами **132** в мягких условиях (схема 1.66).

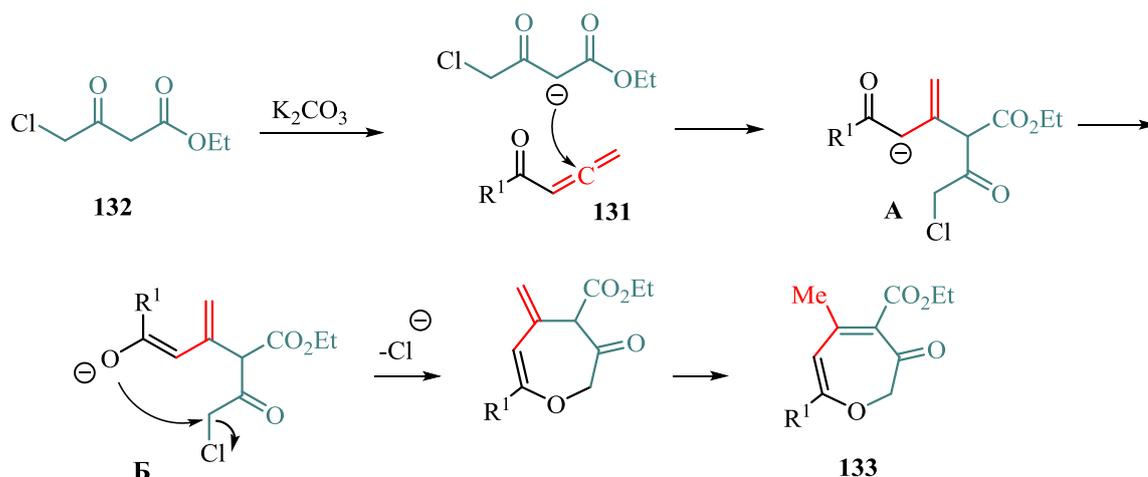
Схема 1.66



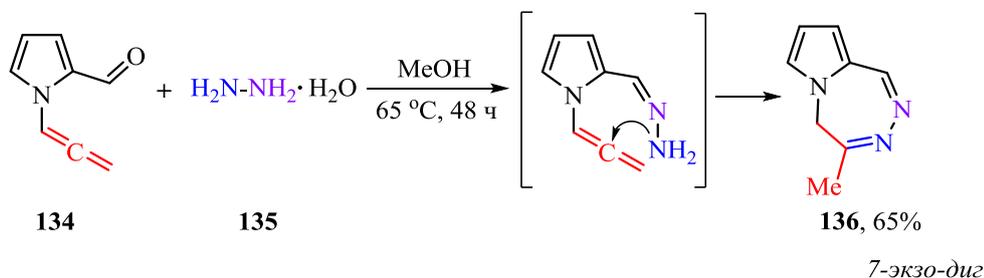
7-экзо-тет

$R^1 = \text{Ph}, -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4, -(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4, 2-\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4, 2-\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4, 2-\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4, 2-\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4, 3-\text{Me}-\text{C}_6\text{H}_4, 3-\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4, 3-\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4, 3-\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4, 4-\text{Me}-\text{C}_6\text{H}_4, 4-\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4, 4-\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4, 4-\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4, 4-\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4, 4-\text{CF}_3-\text{C}_6\text{H}_4, 3,4-\text{di}-(\text{OMe})_2-\text{C}_6\text{H}_4, 1-\text{Nf}$

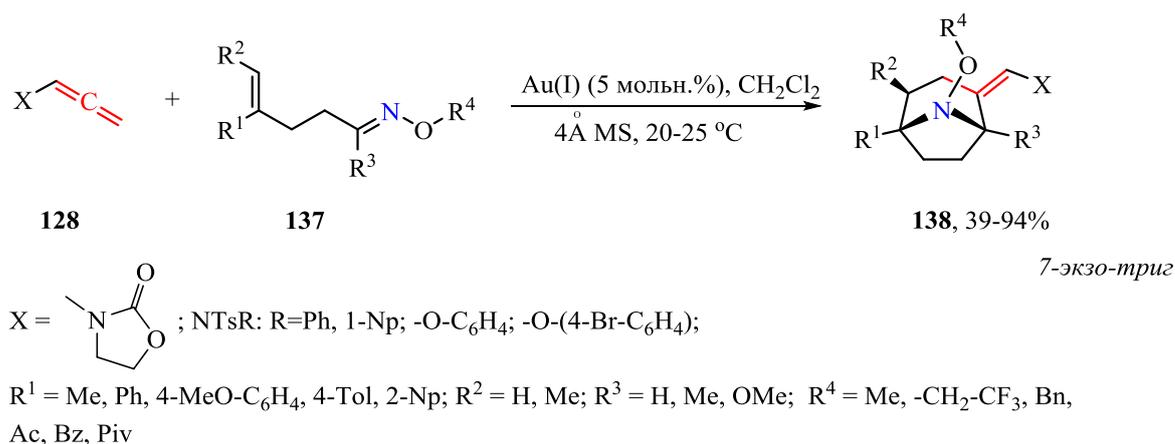
На первой стадии происходит депротонирование кетоэфира **132** основанием с образованием карбаниона, который присоединяется к аллену **131** по интернальному атому углерода с образованием аниона **A**, изомеризующегося в интермедиат **B**. Последующее внутримолекулярное *O*-нуклеофильное замещение и миграция протона приводит к образованию конечного продукта **133** (схема 1.67)



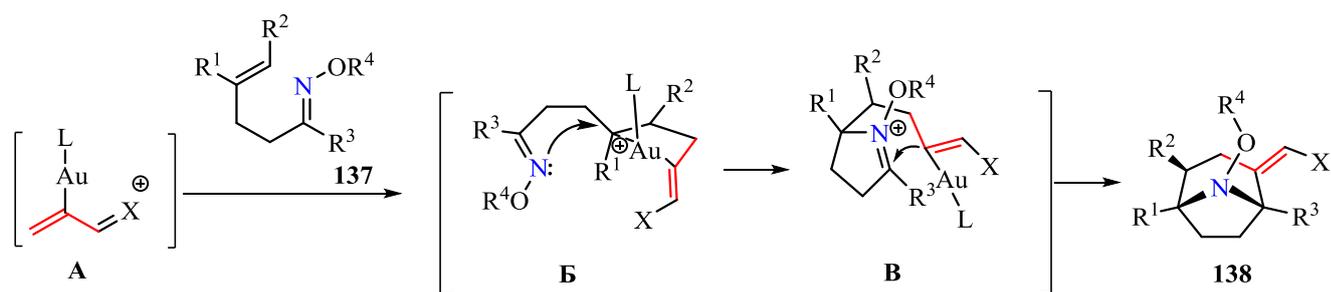
При взаимодействии *N*-алленилпиррол-2-карбальдегида **134** с гидразин гидратом **135** образуется триазепин **136** с выходом 65% (схема 1.68) [62]. На первом этапе происходит присоединение гидразина к альдегидной группе с последующей атакой терминальным атомом азота на интернальный атом углерода алленового фрагмента с образованием семичленного цикла.



Ранее авторами [60] было показано (схема 1.65), что при взаимодействии замещенных алленов **128** с *O*-алкенилоксидами **129** образуются шестичленные циклы, однако если использовать *S*-алкенилоксидами **137** (схема 1.69), то продуктами реакции являются семичленные пиперидин-содержащие азамостииковые каркасы **138**. Примечательно, что таким способом при использовании более длинной цепи алкенилоксида можно получать циклооктаны или девятичленные карбоциклы.



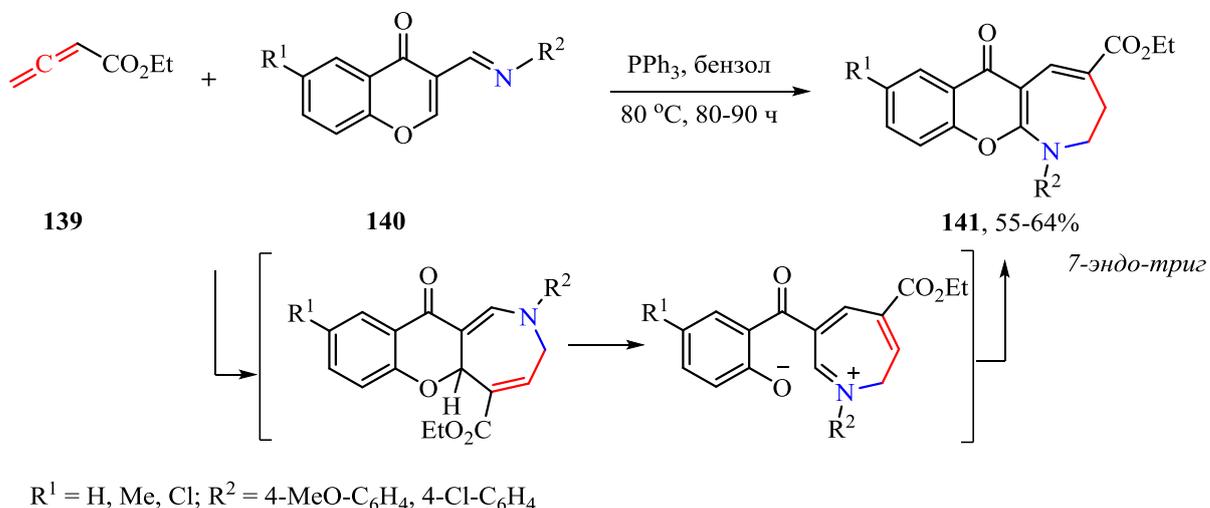
Согласно механизму образования продуктов (схема 1.70), первоначально происходит активация аллена **128** комплексом золота, приводящая к интермедиату **A**. Добавление к нему алкена **137** приводит к образованию **B**. В данном, случае авторы рассматривают полученные карбокатионы как конфигурационно стабильные. Затем происходит внутримолекулярная атака не поделённой электронной пары азота на электронодефицитный атом углерода с замыканием цикла, давая при этом соответствующий катион иминия **B**. Последующая стереоспецифическая циклизация приводит к образованию конечного продукта **138**.



В работе [63] показано, что алленоаты **139** с 3-(*N*-арилиминометил)хромоном **140** участвуют в катализируемой фосфином реакции [4+3]-циклоприсоединения. Было предположено, что образующиеся *N*-арил-2,3-дигидро-4-этоксикарбонилхромо[2,3-*b*]азепин-6-оны **141** являются результатом тандемной перегруппировки первоначально образованных [4+3]-аддуктов,

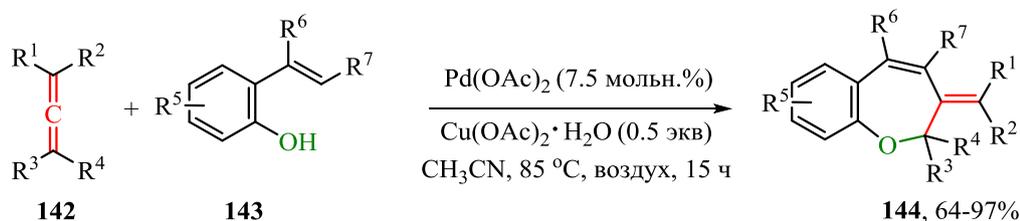
включающей процесс раскрытия и замыкания цикла, за которым следует 1,5-водородный сдвиг (схема 1.71).

Схема 1.71



2-Алкенилфенолы **143** регио- и диастереоселективно реагируют с алленами **142** в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в качестве катализатора с образованием бензоксепиновых продуктов **144** [64] (схема 1.72).

Схема 1.72

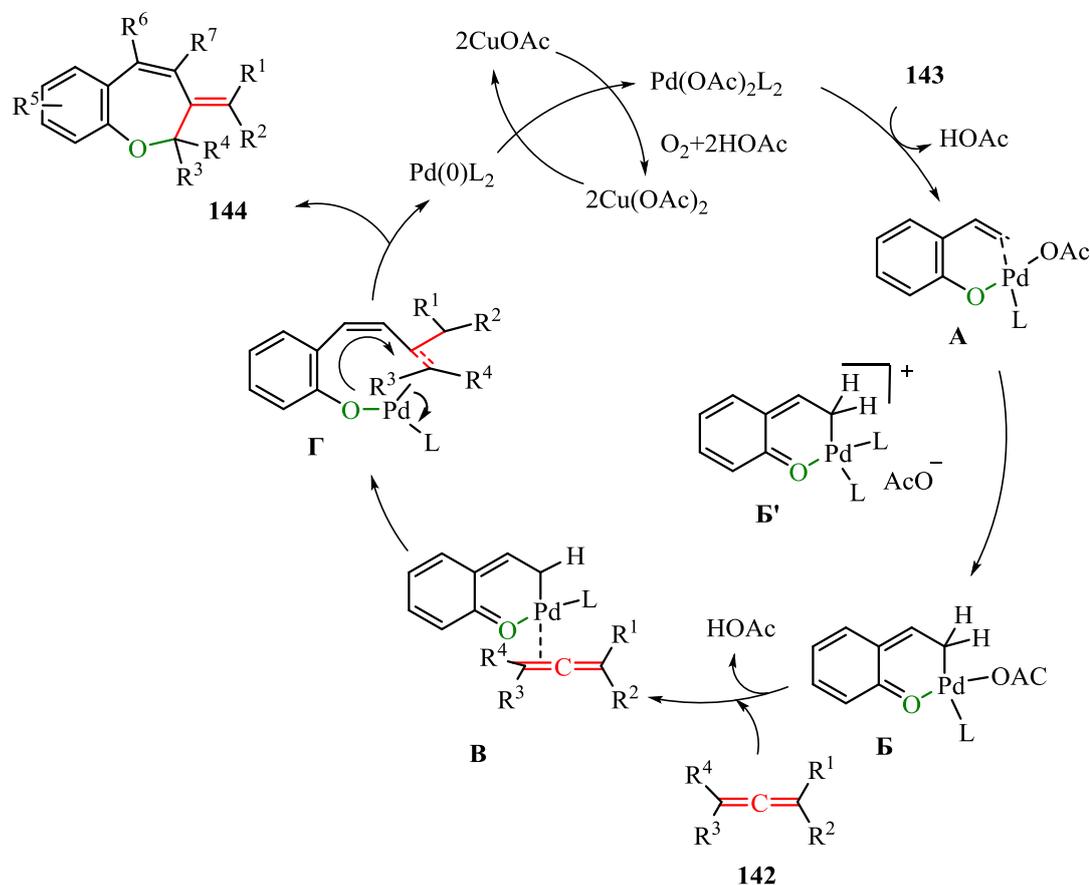


$\text{R}^1 = \text{H, Me, Ph, } n\text{-Pr, Hex}; \text{R}^2 = \text{H, SiMe}_3; \text{R}^3 = \text{H, Me}; \text{R}^2\text{-R}^3 = \text{Cy}; \text{R}^4 = \text{H, Me, } n\text{-Bu}; \text{R}^5 = \text{H, 4-Me, 4-MeO, 4-Br, 5-Me, 5-MeO, 5-Cl, 5-F, Hex}; \text{R}^6 = \text{H, Me, Et}; \text{R}^7 = \text{H, Me}$

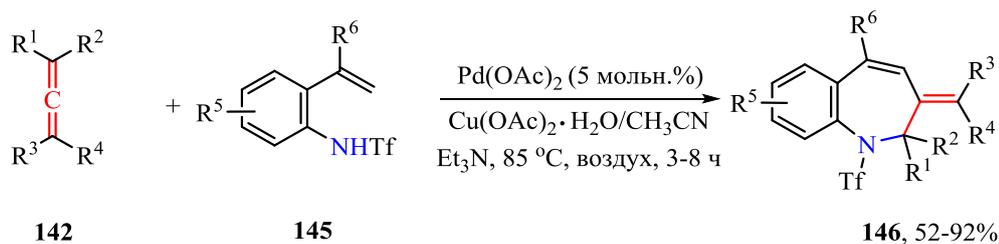
Предполагаемый механизм (схема 1.73) включает обмен лиганда между фенолом **143** и комплексом ацетата палладия с образованием частицы **A**. Далее в результате внутримолекулярной атаки алкена на центр палладия образуются интермедиат **B** (**B'**). Палладий, находящийся в цикле, атакует аллен **142**, давая промежуточное соединение **B**. Последующая региоселективная миграция аллена дает цикл **Г**, который затем подвергается восстановлению, что приводит к

конечному продукту. Полученный Pd(0) окисляется до Pd(II) диацетатом меди и воздухом.

Схема 1.73

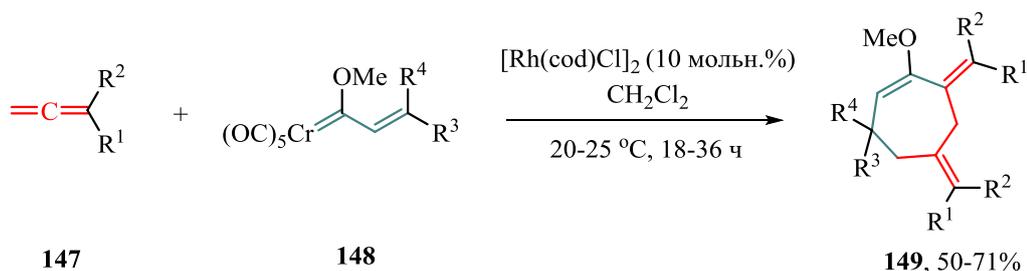


Продолжая изучение данной реакции авторы [65] вместо фенолов использовали 2-алкенилтрифлиланилиды **145**, которые также реагируют с замещенными алленами **142** в присутствии палладиевого катализатора с образованием 2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепинов **146** (схема 1.74). Механизм реакции, как и в предыдущем случае, проходит через внедрение металла в молекулу анилида. Координация аллена с последующей миграцией дает π-аллильный палладиевый цикл, который подвергается элиминированию с образованием азепина.



$\text{R}^1 = \text{H, Me, } n\text{-C}_6\text{H}_{13}$; $\text{R}^2 = \text{H, Me}$; $\text{R}^3 = \text{Me, Ph, } n\text{-C}_6\text{H}_{13}$; $\text{R}^4 = \text{H, Me, Ph, } i\text{-Pr, TMS}$;
 $\text{R}^1\text{-R}^4 = c\text{-C}_7\text{H}_{14}$, $\text{R}^5 = \text{H, 4-MeO, 4-CF}_3, 5\text{-Br, 6-F}$; $\text{R}^6 = \text{H, Me, } i\text{-Pr, Ph, 4-Me-C}_6\text{H}_4$,

Разработан подход к диалкилиденциклогептанонам **149** посредством Rh-катализируемого циклоприсоединения алкенилкарбеновых комплексов **148** и алленов **147** [66]. Реакция региоселективна и характеризуется хорошими выходами (схема 1.75).



$\text{R}^1 = \text{H, Me, Ph}$; $\text{R}^2 = \text{Me, (CH}_2)_5, \text{Ph}$; $\text{R}^3 = \text{Me, } n\text{-Bu, } i\text{-Bu, } t\text{-Bu, 4-MeO-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Fr}$

Таким образом, построение пяти-, шести- и семичленных циклов взаимодействием двух молекул, одна из которой содержит алленовый фрагмент, может протекать при катализе комплексов или солей металлов, но есть работы, где их участия не требуется, но при этом необходимы повышенная (пониженная) температура и/или длительное время реакции.

Заключение литературного обзора

Рассмотренный в литературном обзоре материал свидетельствует о том, что алленовая группа в сочетании с широким набором возможных дополнительных функциональных групп – очень удобный инструмент для создания циклических систем, особенно аннелированных гетероциклических соединений. В рассмотренных случаях, реакции протекают с хорошими выходами, и практически все продукты образуются в одну стадию. Стоит отметить, что механизм образования таких продуктов крайне лабильный, в зависимости от условий реакции и субстратов можно построить 5-,6-,7-членные циклы. Помимо достоинств данных реакций имеется ряд недостатков: во-первых, невозможно предсказать направление реакции, что затрудняет поиск новых методов синтеза определенных циклических продуктов. Во-вторых, большинство реакций протекает с использованием труднодоступных комплексов или солей металлов, кислот Льюиса, основаниями.

Таким образом, расширение синтетической базы за счет использования алленовой группы как высокорекреационного синтона для построения циклических систем является перспективным направлением, но крайне важно избавиться от существующих недостатков, если предполагается использование конечных продуктов в областях, где применение, например, металлических катализаторов, запрещено.

ГЛАВА 2. *N*-АЛЛЕНИЛПИРРОЛ-2-КАРБАЛЬДЕГИДЫ КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ СОЗДАНИЯ АННЕЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ (Обсуждение результатов)

В данной главе представлены результаты исследования реакционной способности ранее неизвестных *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов в реакциях с нуклеофилами. В разделе 2.1 описан метод селективного получения ряда *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов последовательным пропаргилированием пиррольного кольца с последующим введением в него формильной группы. В разделах 2.2, 2.3 изложены результаты исследования реакции *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов с различными нуклеофилами, а именно гидросиламином и *o*-фенилендиамином. Также в разделе 2.3 описан альтернативный способ получения бензимидазопирролопипразинов реакцией пропаргилирования пирролилбензмидазолов в суперосновной системе КОН/ДМСО. В заключительном разделе 2.4 продемонстрирована реакция пропаргилирования 2-гидроксиметилпиррола – продукта восстановления *NH*-пиррол-2-карбальдегида – в суперосновной системе КОН/ДМСО с образованием трех ценных продуктов: *N*-алленилгидроксиметилпиррола и его пропаргилового эфира, и пирролооксазина. Показана возможность селективного получения ряда замещенных пирролооксазинов.

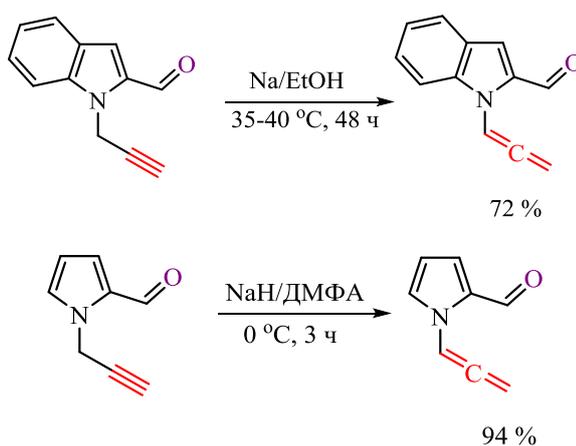
2.1. Направленный синтез *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов

Как было показано в литературном обзоре, алленовый фрагмент в сочетании с другой функциональной группой является прекрасным строительным блоком для построения циклических систем, в том числе и аннелированных гетероциклов. Поэтому сочетание в одной молекуле двух функциональных групп: альдегидной и алленовой в тандеме с биологической важностью пирролов откроют широкие перспективы за счет богатой химии и возможностей направленного вовлечения в

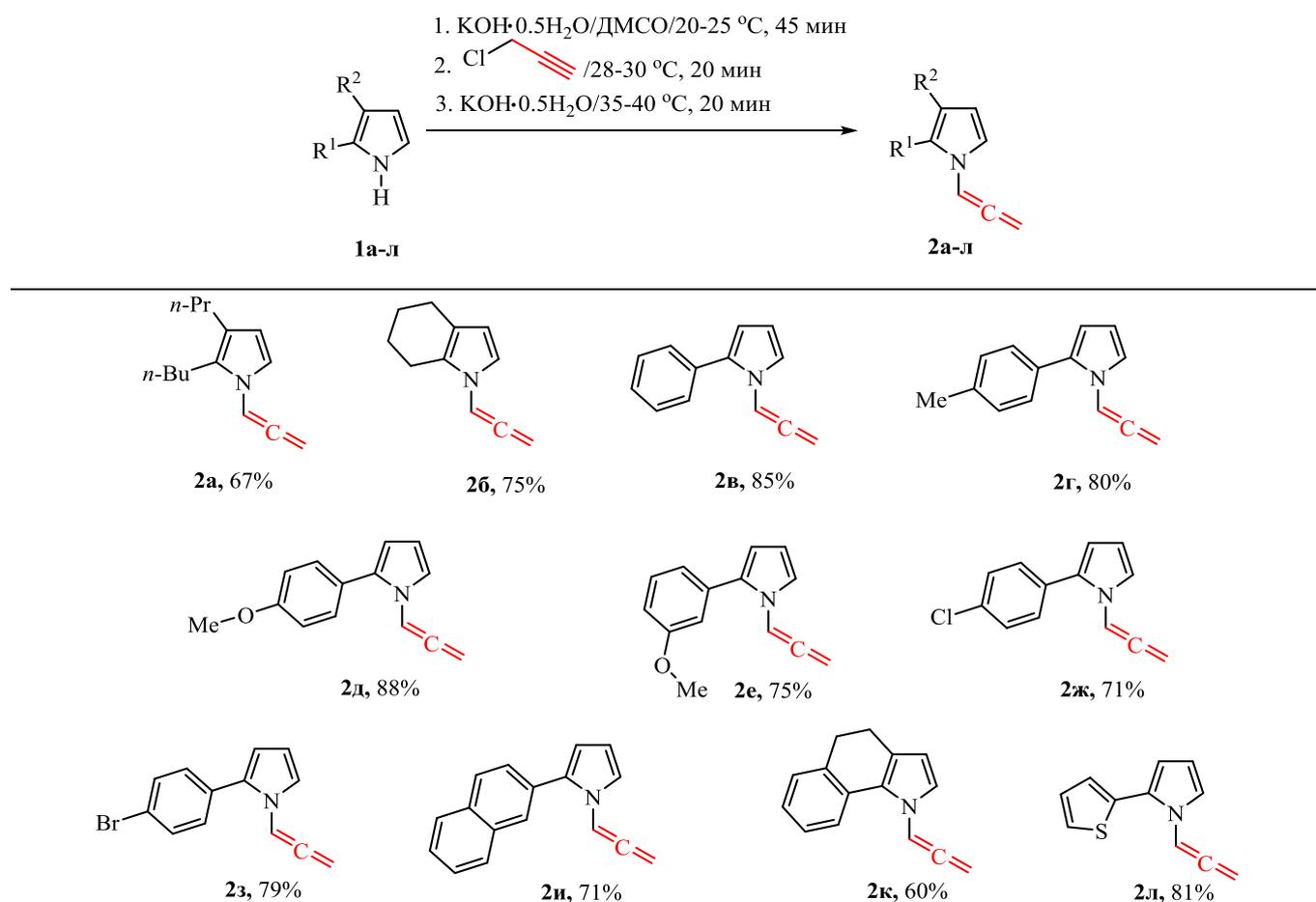
превращения, как каждого отдельного центра, так и двух функциональных групп одновременно. Как известно из литературных данных, *N*-алленилпирролы, содержащие альдегидный фрагмент, остаются малоизученными.

В настоящий момент в литературе описаны только два соединения с подобной структурой (схема 2.1). В работе [67] *N*-пропаргилиндол-2-карбальдегид подвергается ацетилен-алленовой изомеризации под действием этилата натрия. В другой работе [62] описывается изомеризация *N*-пропаргилпиррол-2-карбальдегида в *N*-алленилпиррол-2-карбальдегид под действием гидрида натрия. Однако эти методы не оптимизированы для широкого ряда *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов.

Схема 2.1



Ранее было показано [68], что пропаргилхлорид вступает в реакцию *N*-алкилирования пирролов с одновременной изомеризацией в аллен в суперосновной среде. *N*-алленилпирролы **2а-л**, включая ранее неизвестные **2а**, **2г-л**, получены по разработанной ранее в Иркутском институте химии методике [68] (таблица 1). В качестве исходных соединений при этом использовался широкий ряд α,β -замещенных пирролов **1а-л**, доступных благодаря открытию реакции Трофимова (синтез пирролов из кетоксимов и ацетилена) [69]. В последние годы утилитарность пиррольного синтеза по реакции Трофимова была значительно увеличена за счет замены взрывоопасного и легковоспламеняющегося ацетилена на его технологически более безопасный прекурсор – 1,2-дихлорэтан [70-72].

Таблица 1. Синтез *N*-алленилпирролов^a

^aУсловия реакции: **1** (0.01 моль), KOH (0.04 моль), пропаргилхлорид (0.02 моль), KOH (0.12 моль), ДМСО (50 мл).

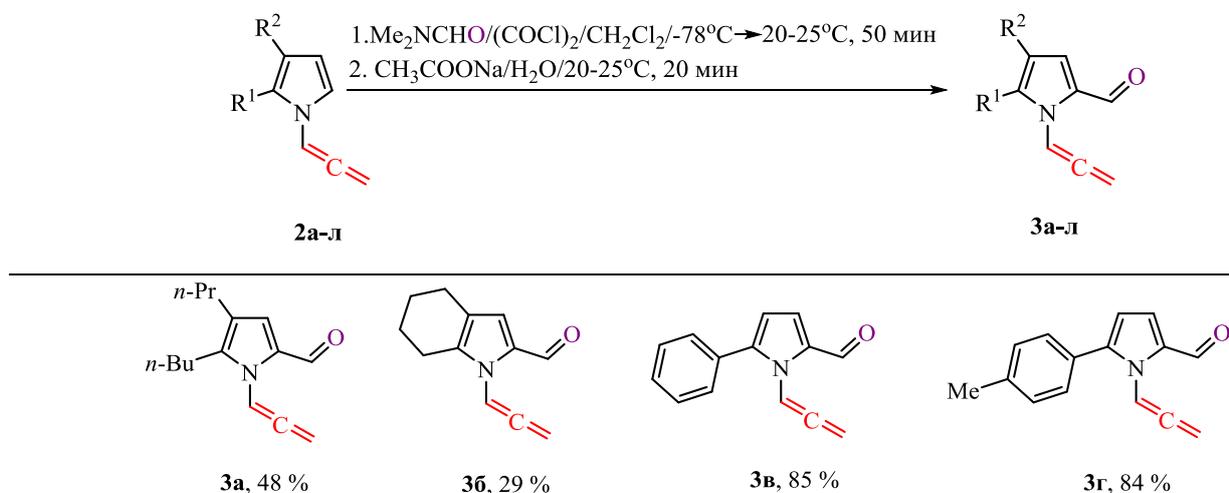
Самым распространённым и универсальным методом введения формильной группы в пиррольное кольцо остается классическая реакция Вильсмайера-Хаака, которая была впервые применена для пирролов [73] и с тех пор используется для получения самых разнообразных пирролкарбальдегидов. Однако было обнаружено, что при введении в исходный пиррол электроно-насыщенных групп (а именно *N*-винильной группы) классическая реакция Вильсмайера-Хаака теряет свою селективность и начинает протекать с образованием различных побочных продуктов, значительно снижающих применимость формилирования по данному методу [74]. Представляющая еще больший интерес алленовая группа кажется еще менее подходящей для формилирования, поскольку содержит не только sp^2

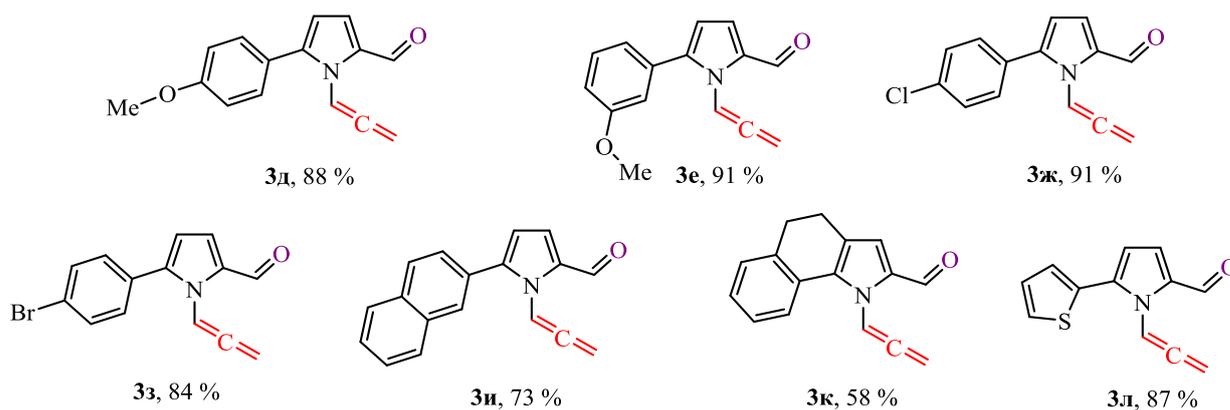
гибридизованный атом, но и *sp* гибридный атом углерода, и легко подвержена атаке электрофила.

Кроме того, алленовый фрагмент более чувствителен к кислотам, чем винильная группа, и известно, что алленовая группа может претерпевать различные прототропные перегруппировки под действием кислот [75]. Мы полагаем, что по этой причине *N*-алленилпирролы, содержащие альдегидную группу, остаются недостаточно изученными.

Как говорилось выше, была разработана модификация реакции Вильсмайера – Хаака [74,76], позволяющая формилировать *N*-винилпирролы более мягким формилирующим агентом $\text{Me}_2\text{NCHO}/(\text{COCl})_2$, что позволило сохранить ацидофобную винильную группу. В данной работе мы использовали этот же подход для введения альдегидной группы в *N*-алленилпирролы. Нам удалось осуществить введение формильной группы в положение 2 пиррольного кольца *N*-алленилпиррола селективно с сохранением алленовой функции, несмотря на её высокую реакционную способность. В результате нами впервые были получены замещенные *N*-алленилпиррол-2-карбальдегиды **3а-л** с выходами 29–91% (таблица 2) [77].

Таблица 2. Синтез *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов^a



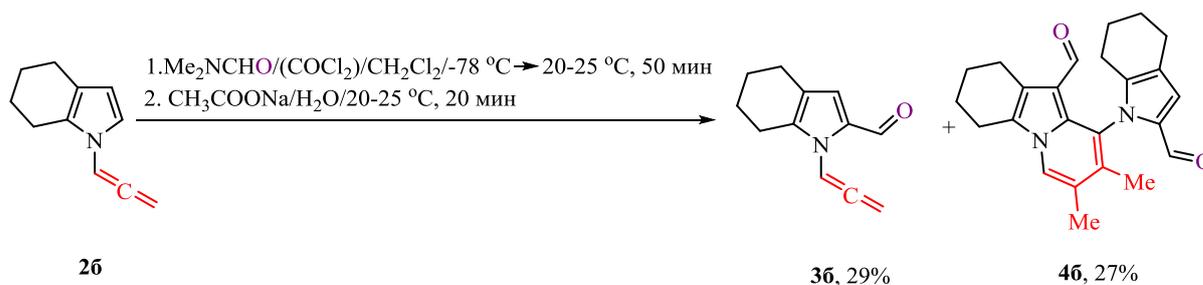


^aУсловия реакции: **2** (0.01 моль), $(COCl)_2$ (0.011 моль), Me_2NCHO (0.011 моль), CH_3COONa (0.05 моль), CH_2Cl_2 (13 мл).

Мы заметили, что в условиях, которые ранее успешно применялись для формилирования *N*-винилпирролов, *N*-алленилпирролы могут реагировать за более короткое время на второй стадии (15 мин вместо 30 мин). Было показано, что длительное время реакции приводит к осмолению реакционной смеси, а это, в свою очередь, к трудностям очистки сырого продукта и снижению выходов.

Как видно из таблицы 2, выходы продуктов зависят от природы заместителя пиррольного кольца. Для всех *N*-алленилпирролов, содержащих ароматические и гетероароматические заместители в пиррольном кольце (**3в-и**, **3л**), единственным продуктом являются целевые *N*-алленилпиррол-2-карбальдегиды с выходами 73–91%. В случае донорных заместителей (**3а**, **3б**) выходы снижаются (29–48%), и в реакционной смеси наблюдается второй продукт **4**, структура которого доказана рентгеноструктурным анализом на примере формилирования **2б** (схема 2.2, рисунок 1).

Схема 2.2



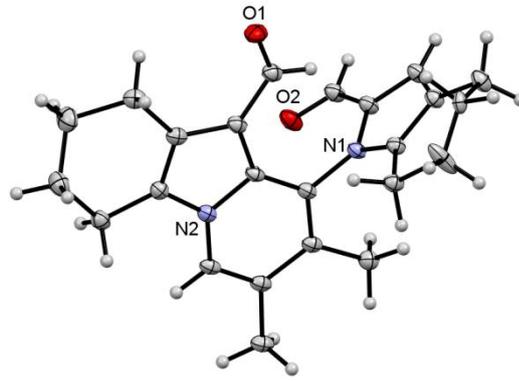
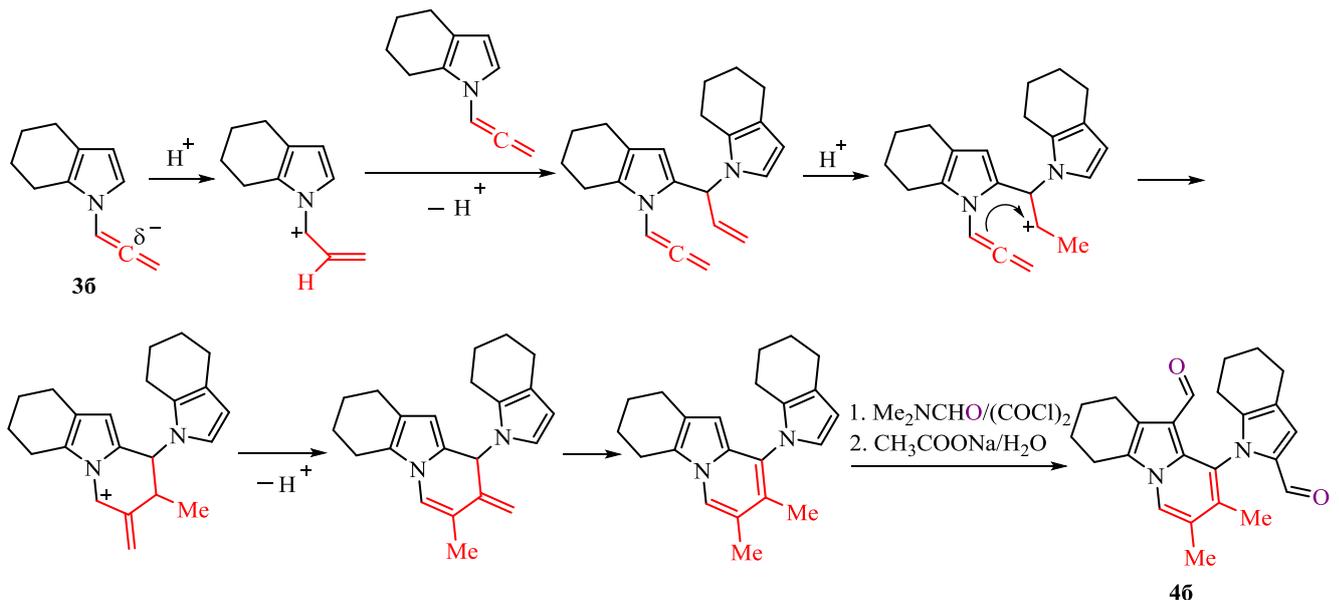


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **46** по данным РСА.

Образование продукта **46** можно представить как каскадный процесс, катализируемый кислотой, всегда присутствующей за счет частичного гидролиза оксалилхлорида следовыми количествами воды (схема 2.3).

Схема 2.3



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 **46**.

В случае пирролов с акцепторными заместителями в α' - и β' -положениях пиррольного кольца, за счет акцепторных свойств таких заместителей, происходит снижение электронной плотности на алленовом фрагменте, что

делает такую реакцию невозможной. Мы предполагаем, что снижение выхода в случае соединения **3a** обусловлено протеканием такого же процесса, однако препаративно выделить предполагаемый продукт **4a** методом колоночной хроматографии и охарактеризовать его не удалось. В случае дигидробензо[*g*]индола **2к**, содержащего одновременно донорный и акцепторный заместители, выходы также снижаются, что, скорее всего, связано с природой заместителя и стерическими затруднениями.

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 замещенных *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов – перспективным строительным блокам в органической химии.

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

Нитроны являются важным классом соединений, которые на протяжении многих десятилетий привлекают к себе особое внимание [78]. В первую очередь, это связано с их успешным применением в органической химии в качестве строительных блоков для сборки сложных молекулярных структур [79-81].

Нитроны могут быть использованы как электрофилы в различных органических превращениях, например, выступать в качестве 1,3-диполей в реакциях циклоприсоединения [82-85]. Многие авторы отдельно подчёркивают важность нитронов в органическом синтезе ввиду возможности проведения диастерео- и энантиоселективных вариантов органических реакций, что обуславливается стабильностью конфигурации нитронов и, в некоторых случаях, хелатирующим эффектом кислорода. Еще одним широким полем для применения нитронов является их использование в качестве спиновых ловушек. Известным в этом классе является нитрон 3*H*-пиррольного ряда 5,5-диметилпирролин-*N*-оксид (DMPO). Кроме того, нитроны полезны в синтезе биологически важных

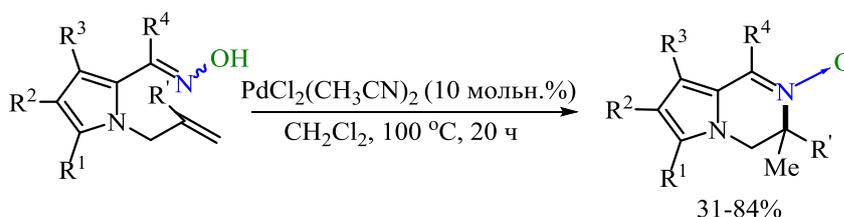
соединений. Недавние исследования показали, что некоторые нитроны, например, α -фенил-*трет*-бутилнитрон (PBN) и его производные, имеют многообещающую биологическую активность против ишемического инсульта [86,87].

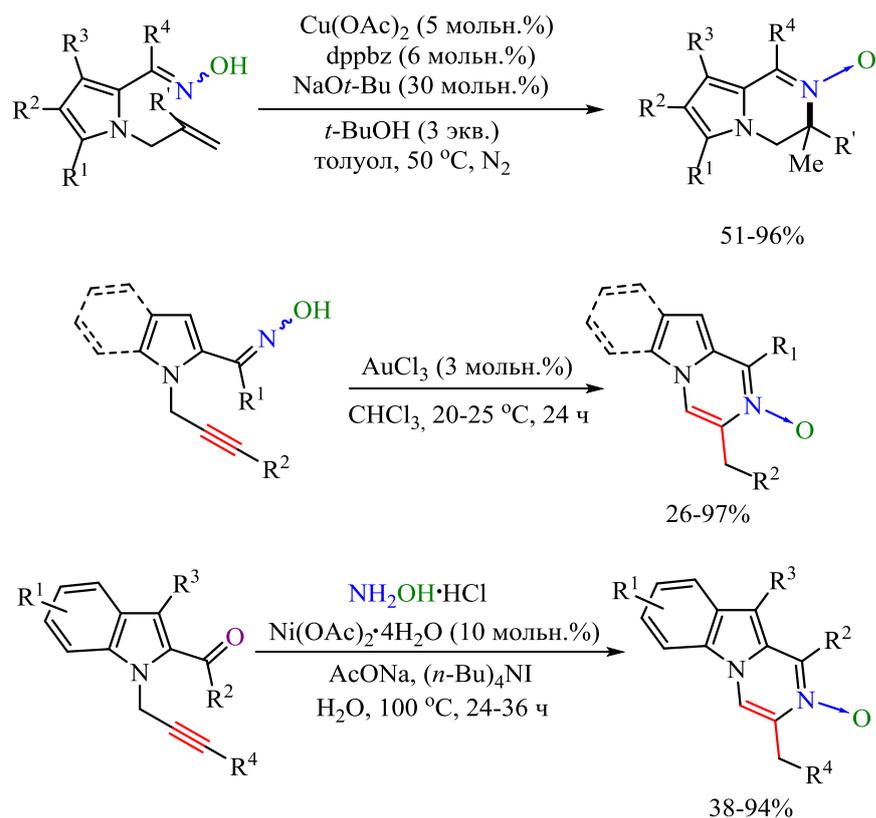
Также в литературе описаны циклические, в том числе ароматические, нитроны, являющиеся 4-,5-,6-,7- и 8-членными циклами [21,88-91]. Так, некоторые из таких структур, например, алкалоид авренвилламид, выделенный из различных штаммов *Аспергилла*, проявляет антимикробную активность против бактерий [92-94]. Моноксидил и копексил являются препаратами *N*-оксида пириимидина, которые в настоящее время применяются для лечения алопеции. Другой важный препарат на основе гетероциклического *N*-оксида из семейства бензодиазепинов – это хлордiazепоксид, который проявляет анксиолитическое действие [95].

Именно по причине столь разнообразного применения нитронов много усилий было направлено на развитие эффективных и простых методологий их синтеза [96,97].

Литературный поиск позволил обнаружить лишь четыре работы, посвящённые синтезу нитронов, содержащих пиррольный остов (схема 2.4). В данных работах описаны методы получения нитронов из конденсированных с *N*-гетероциклов алкенилоксимов под действием каталитических систем $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ [98] либо $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{dppbz}$ [99], в работе [100] профессора М. Балси реакцией циклизации оксимов с использованием золота в качестве катализатора или почти такую же катализируемую никелем реакцию с соответствующими кетонами [101].

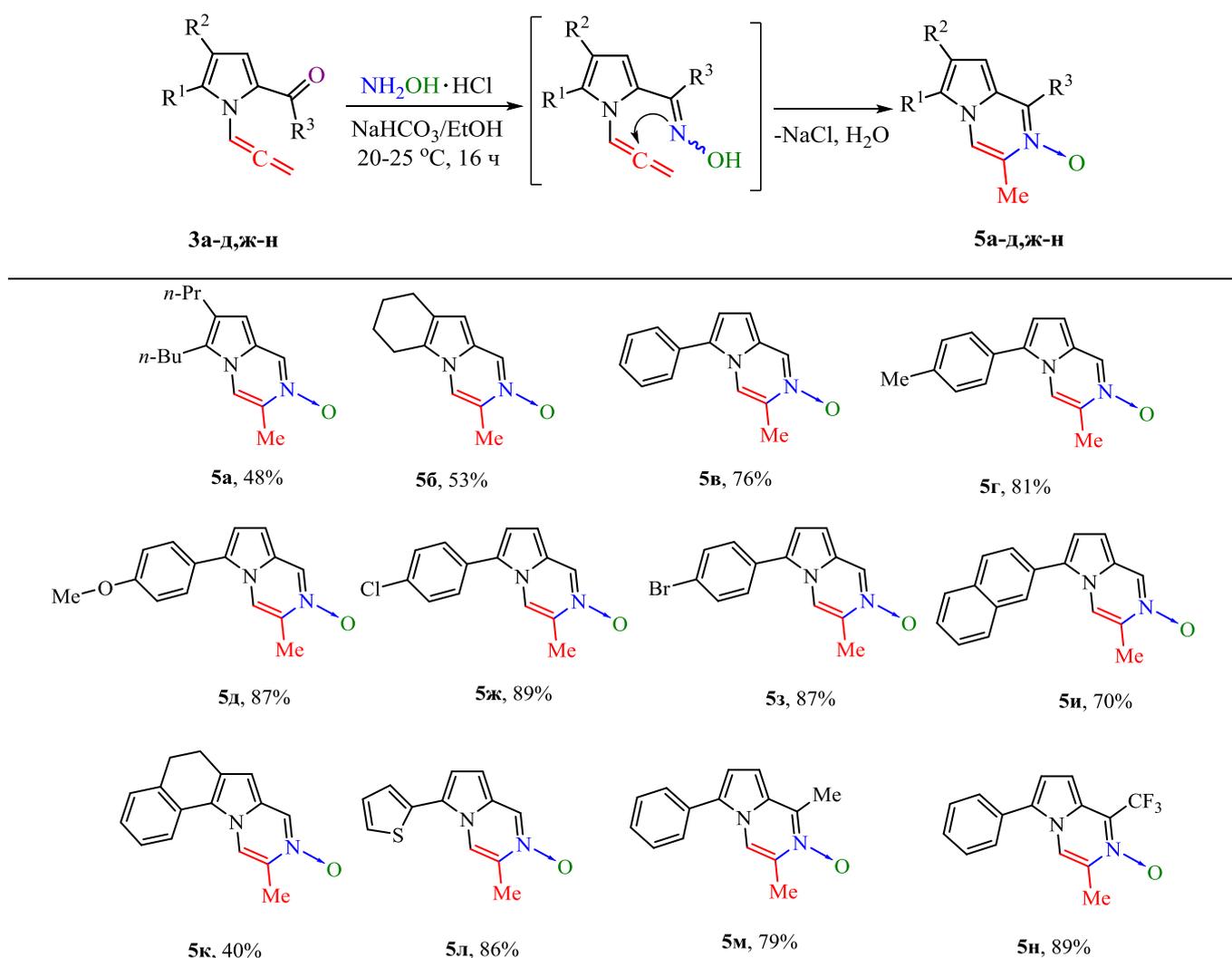
Схема 2.4





Из недостатков имеющихся методов можно отметить, что в некоторых случаях используется высокая температура, длительное время реакции, а также металлокатализ токсичным и/или дорогостоящим металлом. В данной работе синтез циклических оксидов был проведен в простых условиях реакции.

Полученные *N*-алленилпиррол-2-карбальдегиды **3а-д, ж-л**, а также два представителя кетонов **3м, н**, были подвергнуты реакции оксимирования. При этом оказалось, что единственным продуктом являются ранее неизвестные замещенные 3-метилпирроло[1,2-*a*]пиазин-2-оксиды **5а-д, ж-н** (таблица 3) [102].

Таблица 3. Синтез 3-метилпирроло[1,2-*a*]пиазин-2-оксидов^a

^aУсловия реакции: **3** (0.49 ммоль), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.49 ммоль), NaHCO_3 (0.49 ммоль), EtOH (2 мл).

Как было показано в литературном обзоре, есть несколько работ, в которых описаны синтезы циклических нитронов. Это внутримолекулярные реакции присоединения оксимной функции к алленовому фрагменту в щелочных условиях [21, 22], либо с использованием катализатора (AgBF_4) [20]. Таким образом, в данной работе мы показали внутримолекулярный синтез циклических нитронов путем атаки атома азота на *sp* гибридный атом углерода алленового фрагмента при том, что обе функции сопряжены с гетероароматической системой.

Для того чтобы подтвердить протекание процесса через образование оксима, нами были проведены дополнительные исследования, а именно ЯМР ^1H

мониторинг (-20 °С) реакции в дейтерированном метаноле. В спектре ЯМР ^1H удалось зафиксировать появление синглета (8.16 м.д.) соответствующего *E*-изомеру оксима [103-105], а также соответствующие ему по интенсивности сигналы протонов алленового фрагмента (6.58; 6.25 м.д.), что подтверждает наше предположение о протекании реакции через образование оксима.

◇ – Исходный альдегид **Зв**; ○ – *E*-изомер оксима; △ – нитрон.

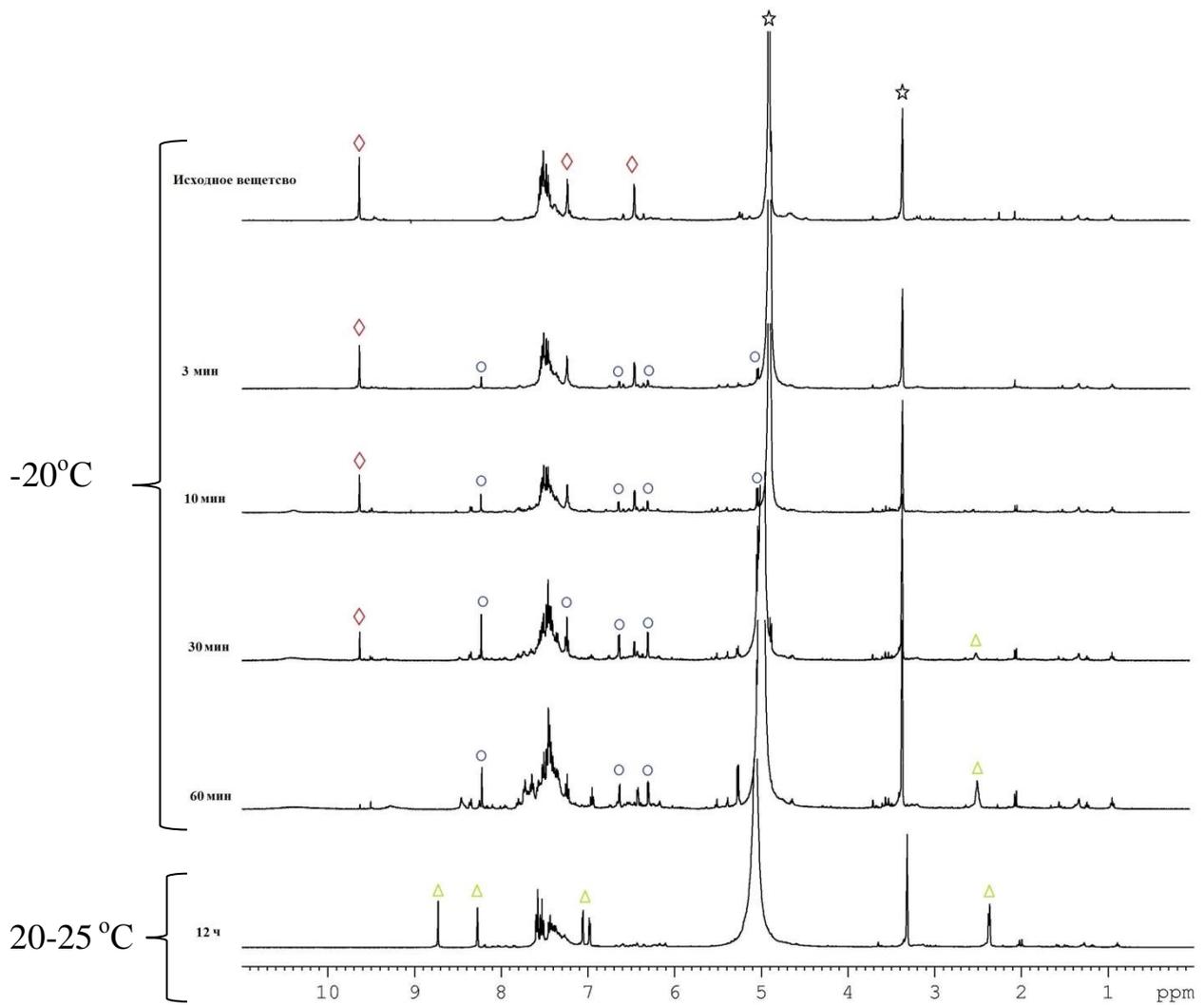


Рисунок 2. ЯМР ^1H мониторинг реакции.

Реакция протекает в мягких условиях: реагенты перемешиваются при комнатной температуре в течение 16 часов, затем после фильтрации

образующегося неорганического осадка NaCl и удаления растворителя получается сырой продукт, очищаемый колоночной хроматографией. Будучи, по сути, процессом внутримолекулярного присоединения, реакция протекает в полном соответствии с требованием "зелёной химии", единственными побочными продуктами данной реакции являются неорганическая соль и вода, а в качестве растворителя используется безопасный этанол, который может быть рециклизован, и не используется нагревание.

Реакция имеет общий характер. Очень легко прослеживается различие в поведении пирролов с донорными и акцепторными заместителями в α',β' -положениях. Ароматические и гетероароматические заместители (**5в-д, ж-и, л-н**) в α -положении пиррольного кольца примерно одинаково влияют на выход реакции. Нет разницы между донором (**5д**, 87%) или акцептором (**5з**, 87%) в пара-положении фенильного заместителя, а также между H- (**5в**, 76%), CH₃- (**5м**, 79%) и CF₃- (**5н**, 89%) в качестве заместителя R³ у карбонильного атома углерода. Незначительное снижение выхода в случае более объёмного 2-нафтильного заместителя (**5и**, 70%) связано, скорее всего, со стерическим влиянием. Отчетливо наблюдается снижение выходов до умеренных значений в случае донорных заместителей в пирроле (**5а**, 48%; **5б**, 53%). Обусловлено это, вероятнее всего, повышением электронной плотности на алленовом фрагменте, приводящей к осложнению нуклеофильной атаке атомом азота оксимной группы. Тот факт, что самый низкий выход наблюдается в случае 10-метил-5,6-дигидробензо[*g*]пиразино[1,2-*a*]индол-9-оксида (**5к**, 40%) можно объяснить как наличием фактически донорного заместителя в β' -положении, так и стерическими затруднениями ввиду жесткости пиррольного каркаса.

Циклизация протекает региоселективно как *б-экзо-диг* процесс в соответствии с правилами Болдуина без возможной конкуренции со стороны *sp*² гибридизированного концевго атома углерода алленовой группы (*7-эндо-триг*, предпочтительны оба пути). Мы также полагаем, что еще одним фактором, повышающим селективность реакции, является стереоселективное образование оксима (первая стадия этой реакции) исключительно в виде *E*-изомера. Ранее мы

доказали это предположение на примере оксимирования *N*-винилпиррол-2-карбальдегида [103-105]. Важно отметить, что нециклизованный оксим не обнаруживается даже в следовых количествах, что позволяет считать реакцию хемоселективной.

Более того, используя квантовохимические расчеты (B2PLYP/6-311+G**//B3LYP/6-31+G*), сотрудники лаборатории квантовой химии ИГУ изучили конкуренцию между внутренним (*б*-экзо-диg, путь I→...→V на рисунке 3) и концевым (*7*-эндо-триg, путь I→...→X на рисунке 3) алленовыми атомами углерода в реакции внутримолекулярной циклизации (*E*)-*N*-гидрокси-1-(1-алленил-5-фенил-1*H*-пирролил-2)метанимина.

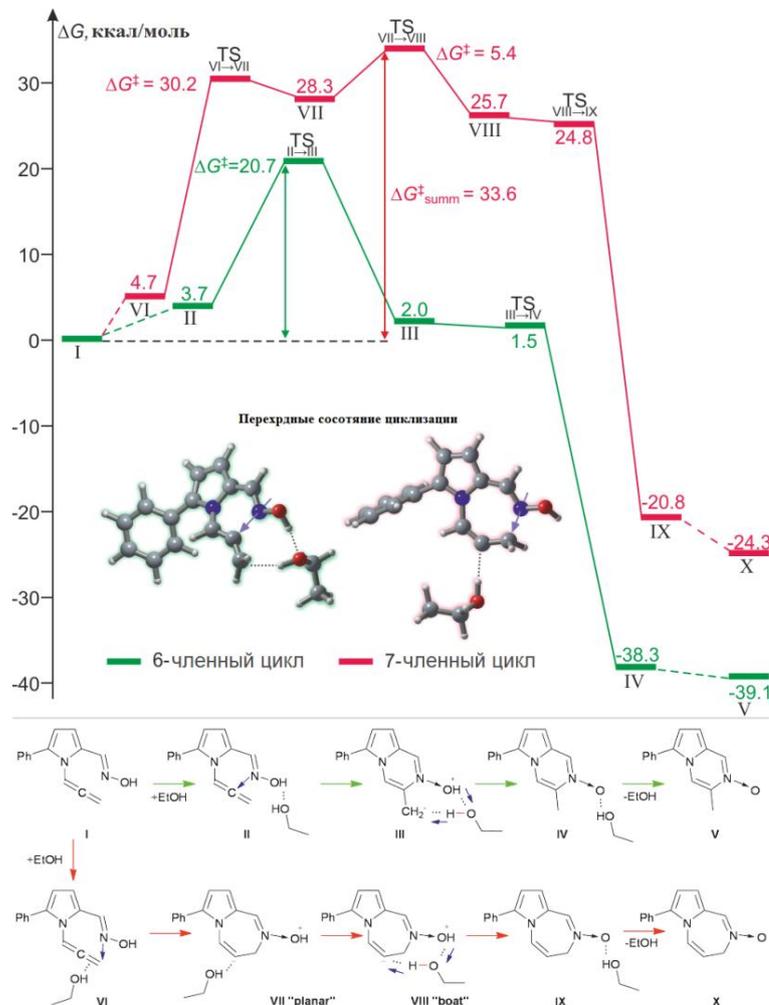


Рисунок 3. Энергетический профиль и пути реакций циклизации и структуры переходных состояний.

Внутримолекулярное нуклеофильное присоединение атома азота по интернальному атому алленового фрагмента (зеленая линия на рисунке 3) характеризуется активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 20,7$ ккал/моль ($TS_{II \rightarrow III}$) и приводит к образованию шестичленного цикла, аннелированного к пирролу III. Затем с участием молекулы растворителя (этанол) происходит синхронный перенос протона с гидроксигруппы образовавшегося цикла на $-CH_2^-$. Такая перегруппировка реализуется без активационного барьера и приводит к образованию комплекса пирролопирозина *N*-оксида и молекулы этанола IV. Образование IV экзотермично, понижение энергии Гиббса относительно исходного пирролоксима составляет $\Delta G = -38,3$ ккал/моль. Диссоциация комплекса IV на отдельные молекулы пирролопирозина *N*-оксида и этанола понижает свободную энергию еще на 0,8 ккал/моль.

Другой реакционный маршрут – присоединение по терминальному атому углерода (красная линия на рисунке 3). Оно осуществляется с активационным барьером $\Delta G^\ddagger = 30,2$ ккал/моль ($TS_{VI \rightarrow VII}$), затем с небольшим барьером $\Delta G^\ddagger = 5,4$ ккал/моль ($TS_{VII \rightarrow VIII}$) происходит переход семичленного цикла из плоской конформации в конформацию типа «ванна». Результирующий активационный барьер образования VIII рассчитывается между I и $TS_{VII \rightarrow VIII}$ и составляет ($\Delta G^\ddagger = 33,6$ ккал/моль). Завершается сборка цикла безбарьерным переносом протона. Свободная энергия образования X из I составляет $\Delta G = -24,3$ ккал/моль.

Молекула растворителя играет ключевую роль в этих превращениях. Молекула этанола стабилизирует переходные состояния за счет водородных связей с образующимся карбанионным центром. Кроме того, растворитель обеспечивает безбарьерный перенос протонов от гидроксильной группы к карбаниону, завершая сборку гетероцикла.

Таким образом, можно сделать вывод, 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). Это объясняет полное отсутствие продуктов присоединения азота к концевому атому алленовой группы.

Строение синтезированных соединений однозначно подтверждено рентгеноструктурным анализом соли **6в**, образующейся при обработке раствора соединения **5в** газообразным HCl (схема 2.5, рисунок 4).

Схема 2.5

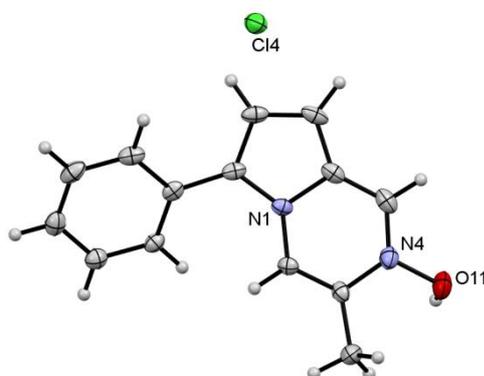
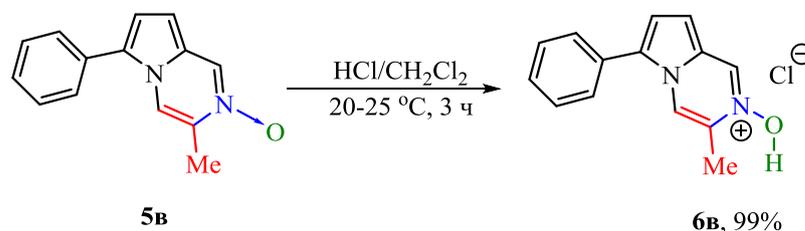
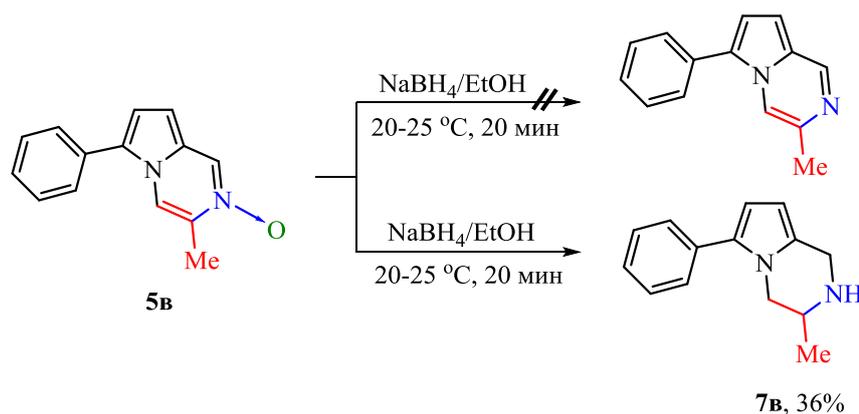


Рисунок 4. Молекулярная структура соединения **6в** по данным РСА.

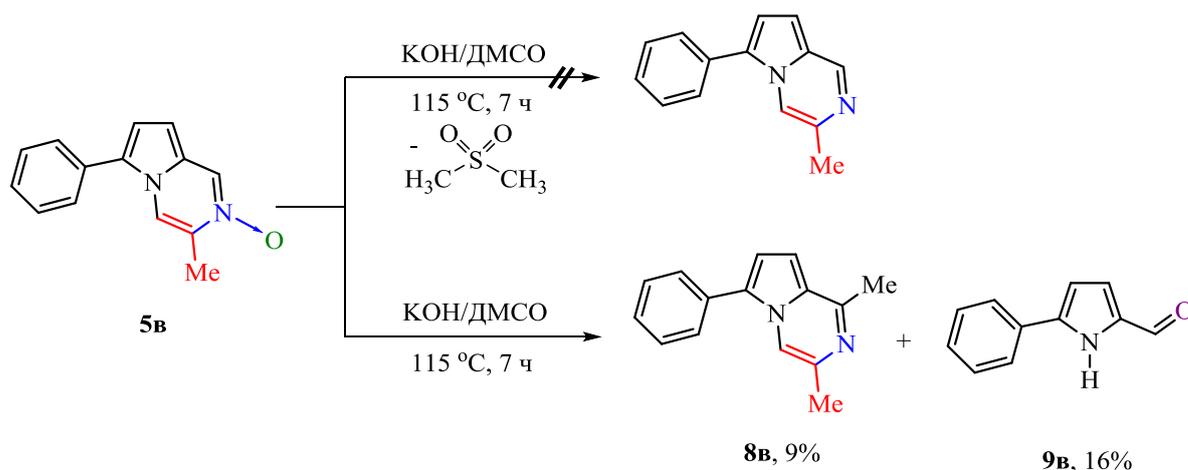
Соль **6в** сохраняет плоскую конформацию шестичленного цикла, что свидетельствует о протонировании атома кислорода. Это также подтверждается химическими сдвигами в спектрах ЯМР ^{15}N от $-112,8$ м.д. (связь $\text{N}\rightarrow\text{O}$) в исходном **5в** до $-167,3$ м.д. (полностью кватернизированный азот) в **6в**.

Далее мы попытались восстановить синтезированные *N*-оксиды (на примере **5в** и боргидрид натрия в качестве восстанавливающего агента), чтобы получить соответствующие пирролопирозины. Однако вместо образования пирозина происходит также и восстановление $\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{N}$ связей с образованием пиперазинового соединения (схема 2.6).

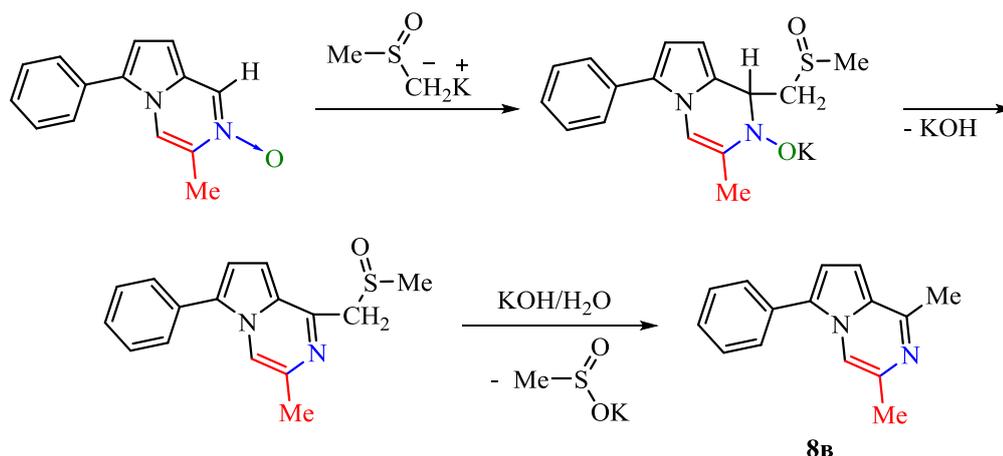


В литературе известно несколько примеров восстановления шестичленных циклических *N*-оксидов. Обычно эти реакции протекают в присутствии металлических катализаторов (например, 10 мольн.% Pd/C) [106]. В нашем случае восстановление осуществляется в мягких условиях и без катализатора. Такие пирролопиперазины являются привилегированными каркасами, которые существуют в природных продуктах и обычно связаны с фармацевтической активностью [107-111].

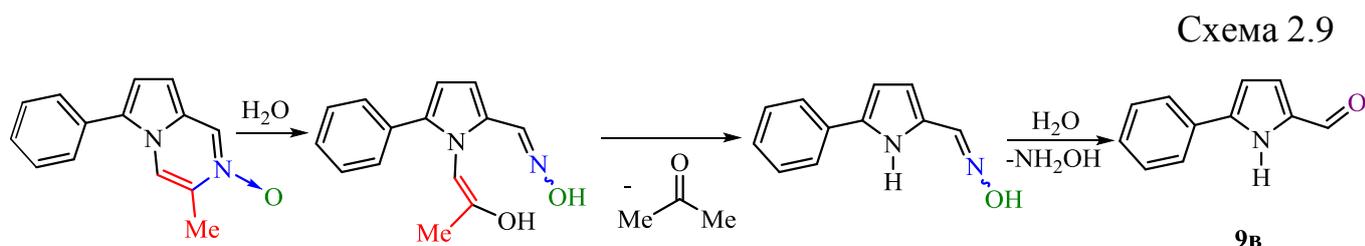
Поскольку в работах нашей лаборатории очень часто используется суперосновная система KOH/DMCO, которая обладает рядом уникальных свойств [112], и ранее нами было замечено (неопубликованные результаты) восстановление в такой системе представителя ряда *N*-оксидов до соответствующего соединения с пиридиновым азотом, то мы попытались использовать нагревание в суперосновной системе KOH/DMCO для восстановления соединения **5b**, предполагая, что восстановление пойдет за счёт перехода диметилсульфида в диметилсульфон. Неожиданно, вместо предполагаемого пирролопиперазина из реакционной смеси нами была выделена смесь двух продуктов: 1,3-диметилпирроло[1,2-*a*]пиперазина (**8b**) (выход 9%, схема 2.7) и *NH*-пиррол-2-карбальдегида (**9b**) (выход 16%, схема 2.7).



Ранее уже отмечалось, что система KOH/DMF может выступать в качестве метилирующего агента, в первую очередь для ароматических систем [113,114]. Однако в данном случае (образование продукта **8b**) одновременно происходит также восстановление *N*-оксидного фрагмента. 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 2.8).



Образование соединения **9b** легко объясняется конкурирующей реакцией гидролиза с последующим отщеплением нестабильного енола в виде ацетона и деоксимированием (схема 2.9).



Таким образом, был разработан новый "зеленый", "однореакторный" подход к созданию ранее неизвестных 3-метилпирроло[1,2-*a*]пирозин-2-оксидов. Несмотря на возможность протекания большого числа конкурирующих процессов, реакция протекает хемо-, регио- и стереоселективно, давая лишь один продукт с выходами от умеренных до высоких. Предпринятые попытки восстановления полученных нитронов до пирролопирозинов позволили обнаружить два неожиданных химических превращения, которые лишь доказывают их высокий синтетический потенциал. Исходя из доступности использованных стартовых пирролов, предложенный метод может стать основой для синтеза новых классов соединений с потенциальными биологическими свойствами и применениями их в качестве функциональных молекул.

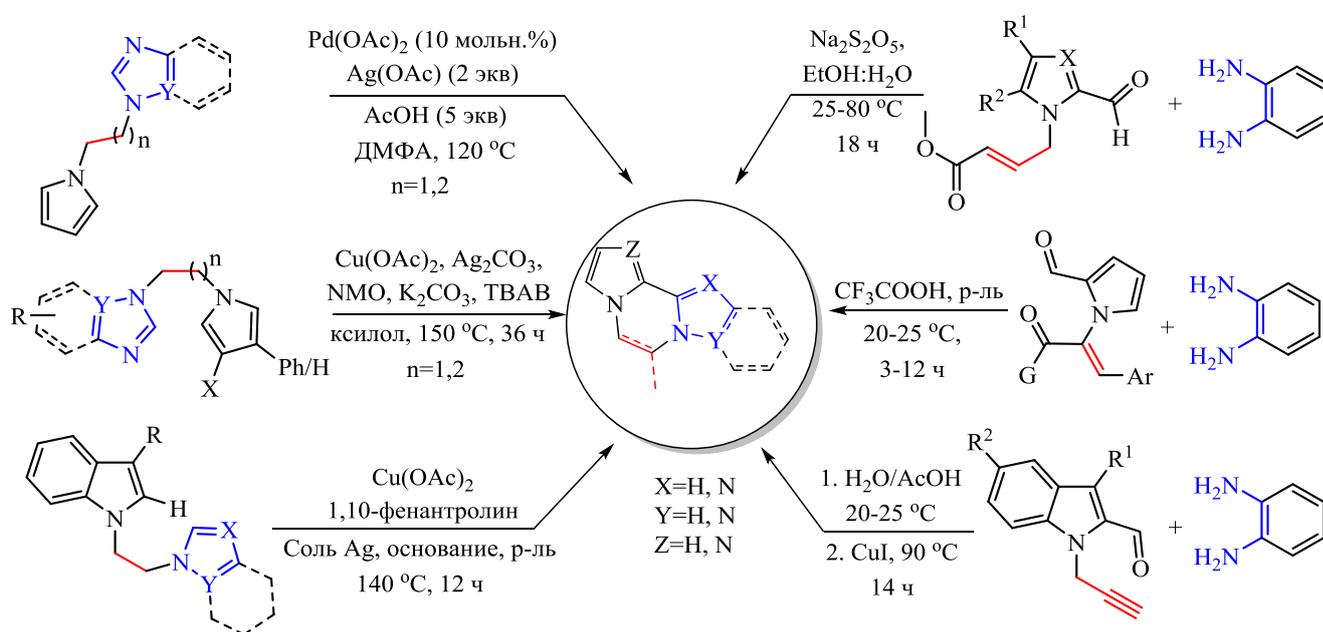
2.3. Однореакторный синтез конденсированных бензимидазопирролопирозинов

Конденсированные гетероциклические соединения, а именно, производные имидазола, бензимидазола, пирозина проявляют разнообразные биологические активности. Имидазолпирозины и имидазолпиперазины относятся к классу конденсированных гетероциклов, которые терапевтически эффективны. Производные имидазолпирозина проявляют противовоспалительную, противовирусную активности и другое [115]. В публикациях [116, 117] было описано, что производные имидазолпирозина действуют как эффективные антагонисты CXCR3 (регулируют транспорт лейкоцитов), а также как мощные ингибиторы IGF-1R (трансмембранный рецептор). Обзор литературы показывает,

что ядро имидазолпиперазина само по себе является основой для противомаларийного препарата, которое может быть усилено включением пиррольной части [118].

В литературе описано лишь несколько примеров сборки подобных систем. Их можно разделить на две группы: внутримолекулярные и межмолекулярные реакции (схема 2.10). Описаны методы получения полигетероциклических систем путем внутримолекулярной циклизации в присутствии солей палладия [119], меди [120, 121] в качестве катализатора при достаточно высоких температурах. Межмолекулярные циклизации также протекают с использованием катализаторов: переходных металлов [122], солей [123] или кислот [124]. В большинстве реакций используются токсичные дорогостоящие катализаторы, длительное время реакции или повышенная температура, что с технологической точки зрения является нерациональным.

Схема 2.10

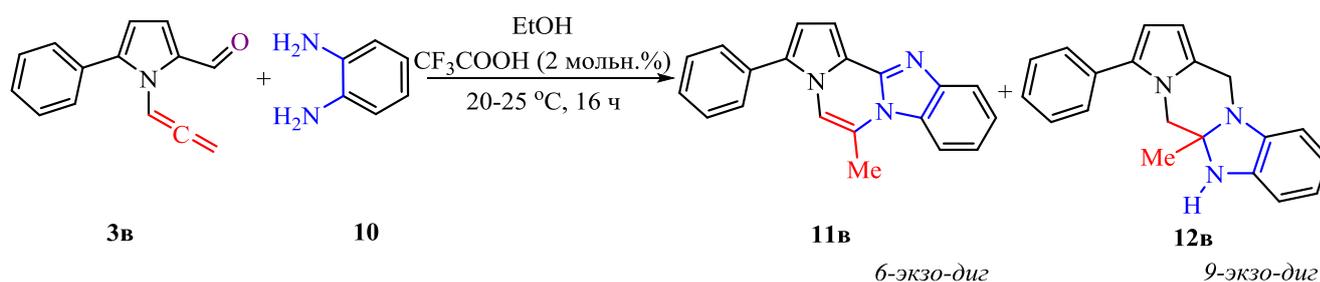


Нами был предложен путь к бензимидазопирролопиперазинам последовательным присоединением *o*-фенилендиамин **10** к *N*-аллилпиррол-2-карбальдегидам **3a, в-л** в мягких условиях реакции [125].

Исследование началось с реакции 5-фенил-*N*-аллилпиррол-2-карбальдегида **3в** и *o*-фенилендиамин **10** в условиях, разработанных ранее для *N*-

винилпиррол-2-карбальдегидов [126] в этиловом спирте при комнатной температуре в течение 16 часов с добавлением 2 мольн.% трифторуксусной кислоты (CF_3COOH) (схема 2.11). В соответствии с литературными данными [126] использование каталитического количества CF_3COOH как катализатора необходимо для получения промежуточного основания Шиффа на первой стадии процесса.

Схема 2.11



Эксперименты показали, что в реакции образуется смесь двух продуктов: ожидаемого 6-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазина **11в** и неожиданного 5*a*-метил-5*a*,6-дигидро-5*H*,12*H*-бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[1,2-*d*]пиазина **12в**. Было замечено, что на процесс протекания реакции влияет влажность воздуха, а соответственно, наличие какого-то количества воды в реакционной смеси. Так, при повышении содержания воды в воздухе (влажный сезон) соотношение продуктов **11в** и **12в** по данным ЯМР ^1H составило 1:1, тогда как в более сухой климатический период с использованием того же товарного этанола, мы получили следующее соотношение продуктов реакции: **11в**, 64% и **12в**, 16% (19% непрореагировавшее соединение **3в**). В связи с этими наблюдениями, мы провели оптимизацию данной реакции с добавлением воды и сменой растворителя, чтобы направить её селективно на один из двух продуктов (таблица 4).

Таблица 4. Оптимизация условий реакции^a

Опыт	Растворитель	H ₂ O (% от V р-ля)	Т, °С	Время, ч	Соотношение по данным ЯМР ¹ H (%)		
					3в	11в	12в
1 ^б	EtOH ^д	–	20-25	12	–	50	50
2 ^б	ДМСО	–	20-25	12	–	50	50
3 ^б	ДМСО	–	65	1	–	50	50
4 ^г	EtOH ^д	–	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 ^г	Бензол	–	20-25	12	–	85	15
11	Бензол (абс.)	–	20-25	12	48	48	4

^aУсловия реакции: **3в** (1.1 ммоль), **10** (1.21 моль), растворитель (2.2 мл), CF₃COOH (2 мольн.%).

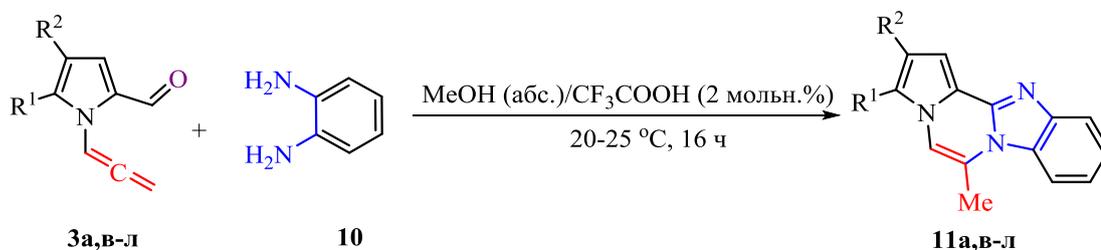
^бРеакция проводилась при высокой влажности воздуха. ^гСмесь трудноидентифицируемых продуктов. ^дРеакция проводилась при низкой влажности воздуха.

При оптимизации условий реакций было установлено, что в товарном ДМСО, обычно содержащим достаточное количество воды, реакция протекает примерно также, как и в водном этаноле (опыт 2). Такого же соотношения продуктов удается добиться при проведении реакции в ДМСО с увеличением температуры до 65°C за гораздо более короткое время – за 1 час (опыт 3). Однако в данном случае реакция сопровождалась образованием трудноидентифицируемых побочных продуктов и снижением выходов, что побудило нас вернуться к исходным температурным условиям. В дальнейшем мы проводили опыты с абсолютным этанолом. И действительно, при проведении реакции в данном растворителе получается смесь двух продуктов **11в** и **12в** в соотношении 9:1 (опыт 5). Очевидно, что абсолютный этанол также содержал достаточное количество воды для протекания побочной реакции. При использовании этанола с искусственным добавлением 10% воды мы получили смесь двух веществ **11в** и **12в** в соотношении 6:4 (опыт 6). При увеличении

процентного содержания добавленной воды до 20%, соотношение продуктов снова составило 1:1 (опыт 7), что подтвердило явную зависимость соотношения продуктов от количества воды. Однако при проведении реакции в смеси этанол-вода 1:1 (опыт 8) нами было полностью возвращено исходное соединение **3в**, в связи с его плохой растворимостью **3в** в такой смеси. При замене этанола на метанол, обычно содержащий намного меньше количества воды, удалось добиться практически селективного образования продукта **11в** (опыт 9). Проведением реакции в обычном (опыт 10) и сухом бензоле (опыт 11) также удается добиться большей селективности по отношению к продукту **11в**, однако при этом падает конверсия.

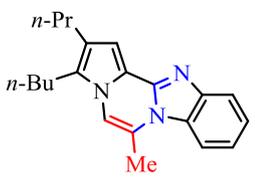
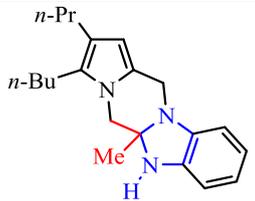
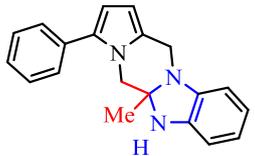
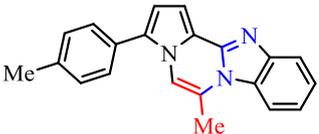
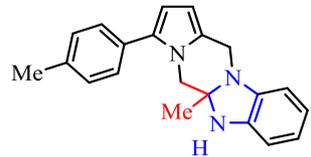
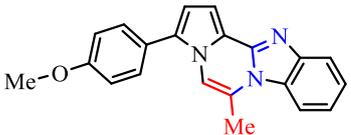
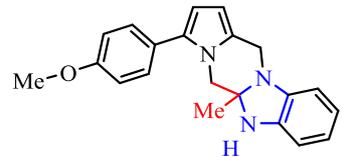
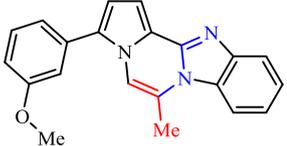
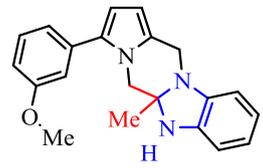
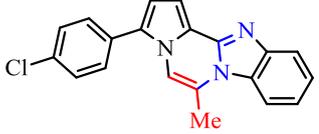
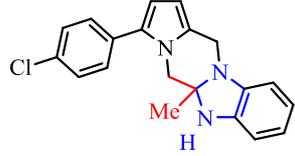
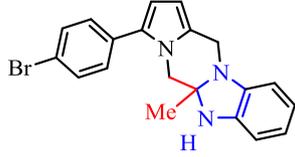
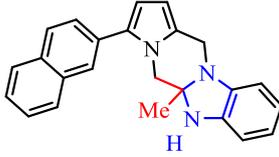
Таким образом, для селективного получения ряда соединения **11** наиболее целесообразно использовать условия реакции опыта 9 (метод **Б**). Нами был вовлечен в реакцию в этих условиях широкий ряд *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов **3а,в-л** с селективным получением 6-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазинов **11а,в-л** (схема 2.12).

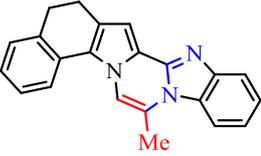
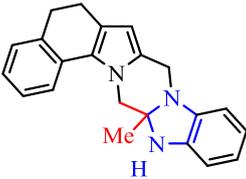
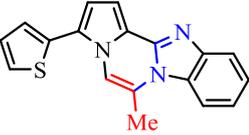
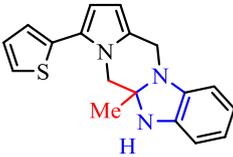
Схема 2.12



Направить реакцию на селективное образование продуктов **12** не удалось, поэтому в дальнейшем для синтеза этих соединений в качестве растворителя использовали водный этанол (схема 2.10, таблица 4, опыт 7, метод **А**), а для выделения в индивидуальном виде – колоночная хроматография (Al_2O_3 , элюент: гексан). Структуры и препаративные выходы продуктов, полученных обоими методами, указаны в таблице 5.

Таблица 5. Синтез 6-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазинов и 5*a*-метил-5*a*,6-дигидро-5*H*,12*H*-бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[1,2-*d*]пиазин^{*a*}

11	Продукт	Выход (EtOH) ^a , % «А»	Выход (MeOH абс) ^b , % «Б»	12	Продукт	Выход, (EtOH) ^a , % «А»
а ^б		30 ²	42	а ^б		4 ²
в		34	87	в		31
г		32	85	г		30
д		40	90	д		35
е		38	89	е		33
ж		34	82	ж		32
з		37	84	з		33
и		28	79	и		19

к		34	76	к		28
л		41	88	л		37

Условия реакции: ^аметод А: **3** (1.1 ммоль), **10** (1.21 ммоль), EtOH (2.2 мл), H₂O (20% от V EtOH), CF₃COOH (2 мольн.%); ^бметод Б: **3** (1.1 ммоль), **10** (1.21 ммоль), MeOH (абс.) (2.2 мл), CF₃COOH (2 мольн.%). ^вВремя реакции 64 ч. ^гКонверсия **3а** 74%.

Как видно из таблицы 5, ароматические и гетероароматические заместители в α -положении пиррольного кольца одинаково влияют на выход продуктов реакции. Не прослеживается разница между донорными и акцепторными заместителями в пара-положении фенильного заместителя. Снижение выхода и неполная конверсия в случае стартового пиррола **3а** с донорными алкильными заместителями закономерно для реакции нуклеофильного присоединения по карбонильной группе, поскольку донорные заместители компенсируют положительный заряд на карбонильном углероде.

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

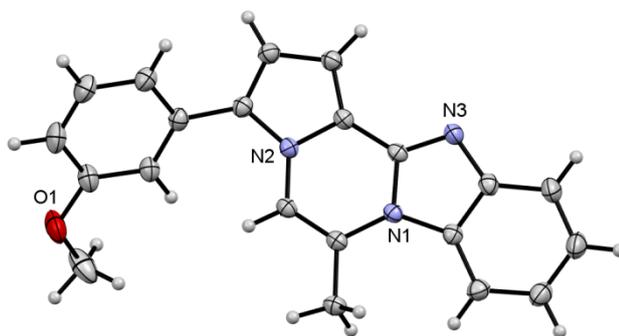


Рисунок 5. Молекулярная структура соединения **11e** по данным РСА.

Структура **12** была установлена с помощью ЯМР спектроскопии (¹H, ¹³C, включая двумерные корреляции, рисунок 6).

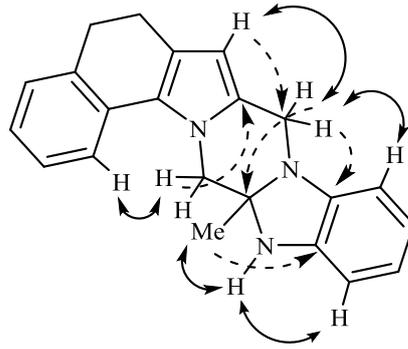
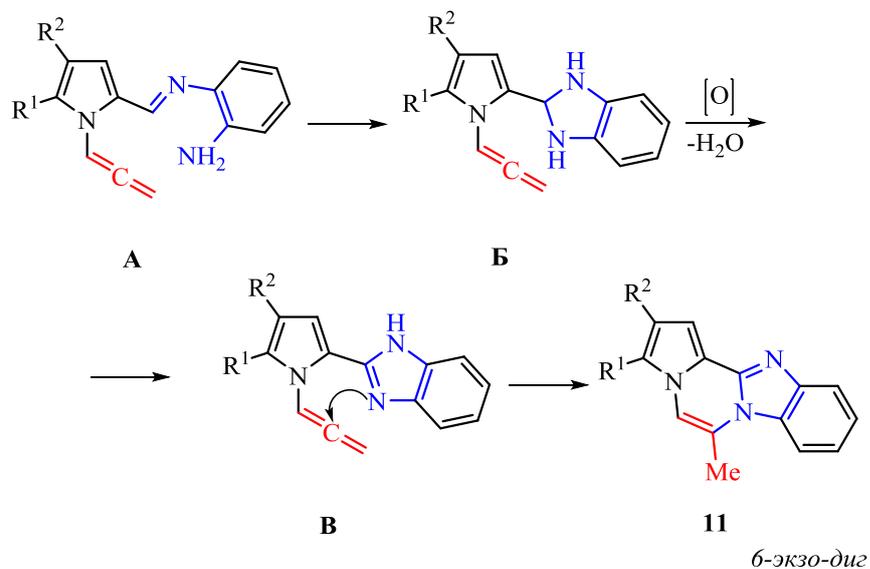


Рисунок 6. Основные корреляции NOESY (\leftrightarrow) и $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ ($-\rightarrow$) НМВС для **12к**.

Мы предполагаем следующий механизм, описывающий получение продуктов **11** (схема 2.13). На первой стадии идет присоединение *o*-фенилендиамина к *N*-алленилпиррол-2-карбальдегиду с образованием основания Шиффа **A**. Полученное промежуточное соединение **A** подвергается внутримолекулярной циклизации, давая бензимидазолиновый остов **B** (*5-эндо-триг*). Это хорошо известная реакция, окислителем промежуточного имидазолина **B** в которой может выступать кислород окружающей среды. Атом азота бензимидазола **B** атакует терминальный атом (*sp*) углерода алленового фрагмента, приводя к разрешенной *б-экзо-диг* циклизации с получением *б-метилбензо*[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазинов **11**.

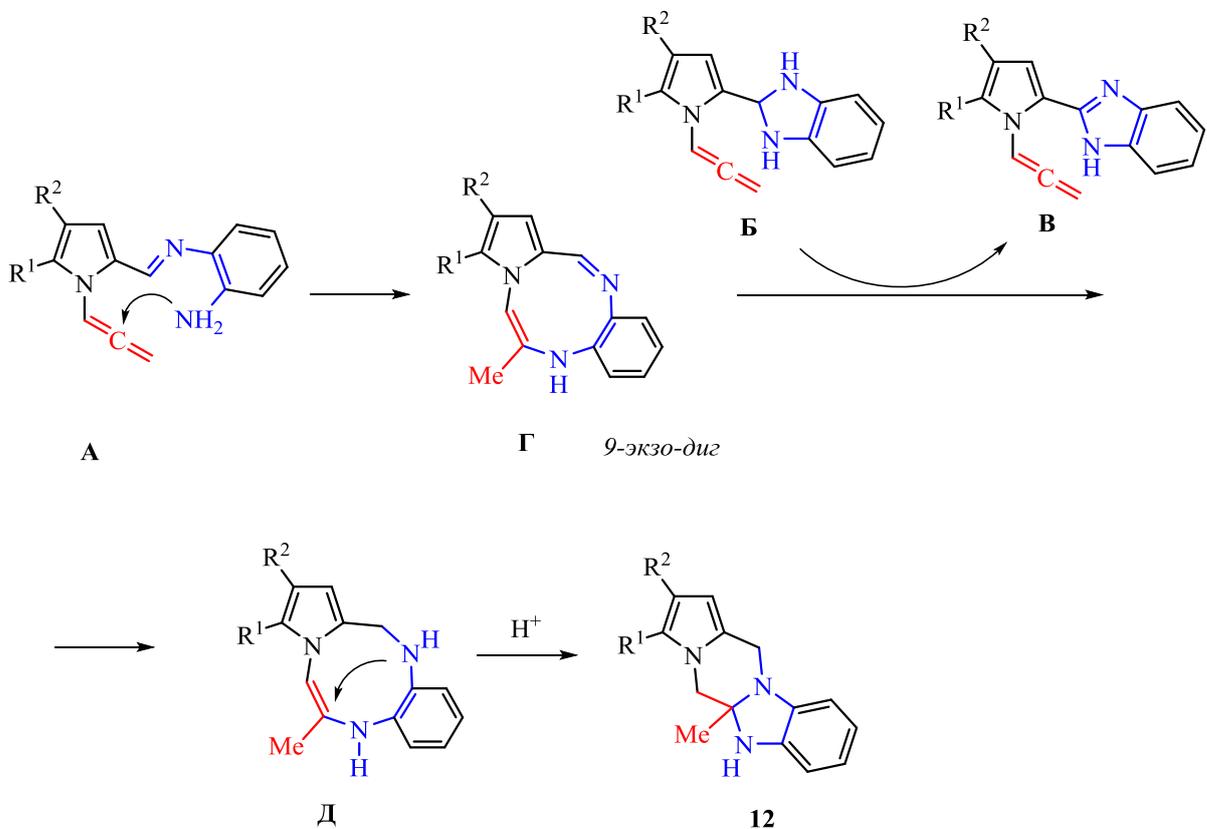
Схема 2.13



Сложнее объяснить формирование продукта **12**. Мы предполагаем два возможных пути его образования.

Путь 1: на первой стадии *o*-фенилендиамин также присоединяется к *N*-алленилпиррол-2-карбальдегиду, давая основание Шиффа **A**, после чего вторая аминогруппа присоединяется не по кратной связи C=N, как в схеме 2.13, а по кратной связи C=C к *sp* гибридизованному углеродному атому алленового фрагмента, давая девятичленный цикл **Г** (*9-экзо-диг*). Согласно составу продукта **12**, он содержит на два атома 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 2.14).

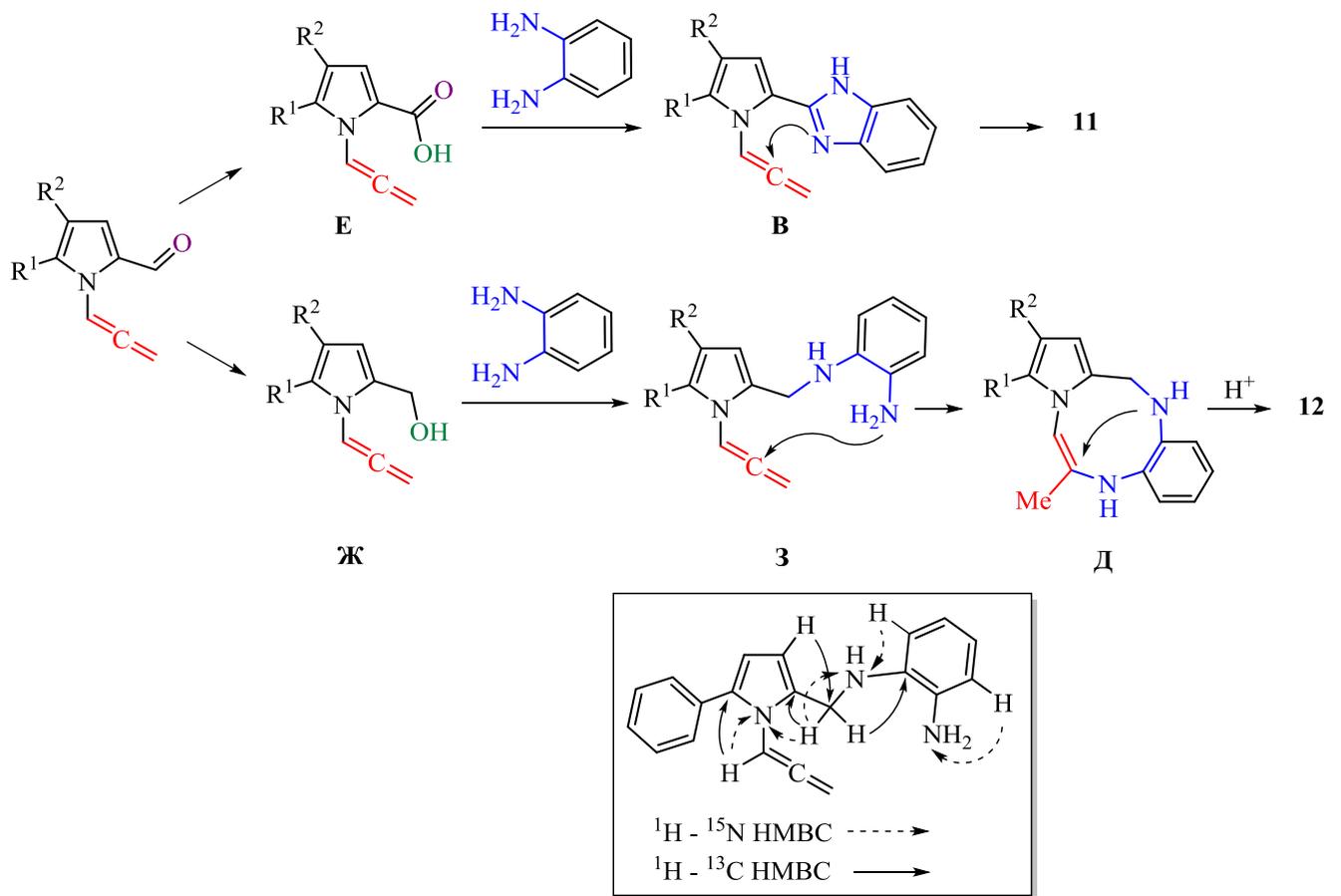
Схема 2.14



Из представленных возможных схем видно, что селективность реакции определяется поведением аминогруппы в интермедиате **A**, которая атакует либо

связь C=N, либо связь C=C. 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. В пользу такой схемы говорит тот факт, что лучшее соотношение продуктов **11** и **12**, которого удалось добиться, 1:1 (таблица 4, опыт 7): образование продукта **12** невозможно без восстановителя (интермедиат **Б**), приводящего к продукту **11**. Кроме того, дальнейшее увеличение содержания воды с целью направить реакцию селективно на продукт **12** оказалась неудачным вследствие снижения растворимости исходного соединения в водно-спиртовой смеси (таблица 4, опыт 8).

Путь 2: другим возможным объяснением формирования двух продуктов может быть предположение, что реакция начинается с протекания диспропорционирования исходного пирролкарбальдегида **3** (реакция типа Канницаро) с образованием карбоновой кислоты **Е** и спирта **Ж**, которые и вступают в дальнейшее взаимодействие с *o*-фенилендиамином. В случае карбоновой кислоты реакция протекает с образованием того же продукта **11**, что и при взаимодействии альдегида (такие реакции хорошо известны [127-129]). В спирте **Ж** происходит замещение по гидроксильной группе с участием аминогруппы *o*-фенилендиамина, что приводит к промежуточному соединению **З**. Далее происходит внутримолекулярное присоединение второй аминогруппы по алленовой связи с образованием 9-членного цикла **Д**. Внутримолекулярная циклизация последнего в продукт **12** возможна за счет активации оставшейся двойной связи присутствующей в системе кислотой (схема 2.15).



Косвенно нам удалось доказать возможность протекания такого процесса, вовлекая в реакцию отдельно полученный спирт **Ж**, при этом среди продуктов реакции удалось идентифицировать и доказать с помощью ЯМР ¹H спектроскопии промежуточное соединение **З**. Очевидным недостатком такого объяснения предполагаемого механизма является то, что при диспропорционировании соотношение продуктов должно быть 1:1 или близким, у нас же чаще всего продукта **11** больше. Объяснить это можно тем, что исходный пирролкарбальдегид **З** параллельно с диспропорционированием вступает и в прямую реакцию с *o*-фенилендиамином (схема 2.11), увеличивая содержание продукта **11** в смеси. Видимо вода в этом случае напрямую влияет на протекание реакции Канницаро, каким-то образом способствуя переносу водорода от окисляющейся части к восстанавливающейся и усиливая вклад реакции типа Канницаро в общий процесс. Такой подход также объясняет невозможность сместить соотношение продуктов **11** и **12** более чем 1:1. И как в случае пути 1,

дальнейшее увеличение количества воды приводит к снижению растворимости компонентов и, таким образом, ухудшению результатов.

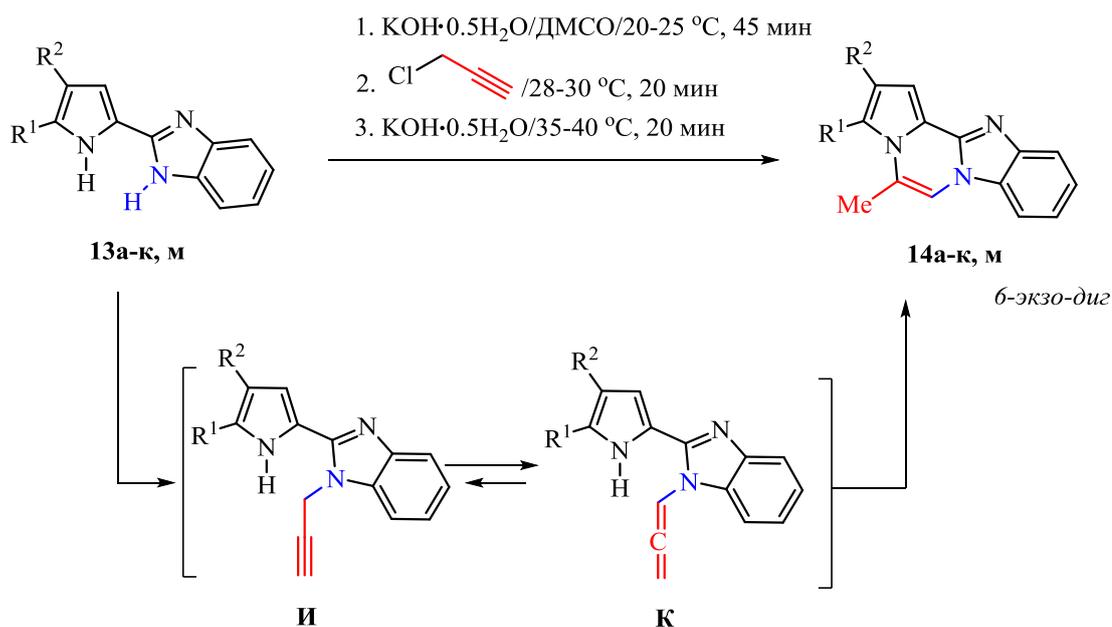
Соединения класса **12** – несопряженные дигидробензимидазопирролопиразины – являются довольно редкой структурой, во всяком случае, нам не удалось найти подобной структуры с использованием общедоступных баз данных. Между тем от них вполне можно ожидать как биологической активности, так и применения их в качестве синтонов в тонком органическом синтезе.

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 сборки бензимидазопирролопиразин **11** спейсер между пиррольным/индольным азотом и азотом имидазольного цикла либо не содержит метильного заместителя вообще, либо содержит метильный заместитель в α -позиции к имидазольному циклу. Очевидно, что создание ряда бензимидазопирролопиразин с расположением метильной группы ближе к пиррольному/индольному фрагменту расширит синтетический потенциал и возможные комплементарности такого остова к новым биологическим мишеням.

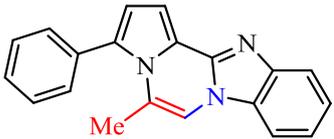
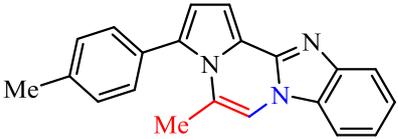
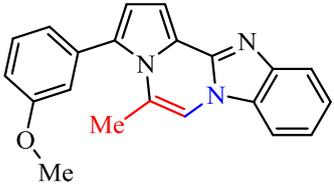
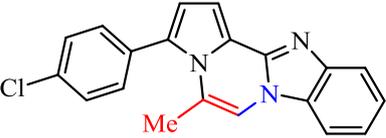
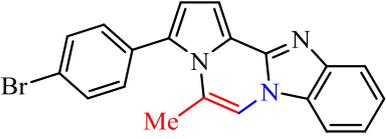
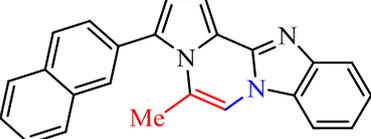
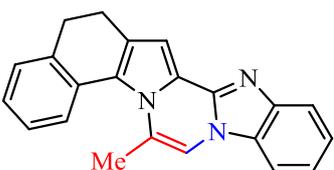
Для решения этой задачи мы использовали следующий синтетический подход, базирующийся на наших более ранних исследованиях. На первом этапе был получен ряд *NH*-пирролилбензимидазолов **13** по описанной ранее методике [126]. Затем полученные соединения вовлекались в реакцию с пропаргилхлоридом в условиях также описанных ранее [68]. Супероснование в этой реакции выгодно отличается от обычных оснований тем, что катализирует не только *N*-пропаргилирование, но и полную (количественную) ацетилен-алленовую изомеризацию с образованием аллена, практически всегда селективно атакуемому по *sp* атому. Поскольку в молекуле **13** более нуклеофильной является *NH*-функция имидазола ($pK_a=14.4$), а не пиррола ($pK_a=23.0$), то замещение пойдёт по ней, образуя продукт **И**, подвергающийся изомеризации в промежуточное

соединение **К**, *sp* атом которого подвергается внутримолекулярной атаке *NH*-функцией пиррола с протеканием *б-экзо-диг* циклизации и образованием нового ряда бензимидазопирролопирозинов **14**, изомерных структурам **11**, но с другим расположением метильной группы (схема 2.16). Мы проверили общность этой стратегии, выходы продуктов приведены в таблице 6.

Схема 2.16

Таблица 6. Синтез бензимидазопирролопирозинов^a

14	Продукт	Выход, %
м		82
а		61
б		51

В		81
Г		85
Д		90
е		88
Ж		83
З		96
И		79
К		84

^aУсловия реакции: **13** (1.1 ммоль), КОН (4.4 ммоль), пропаргилхлорид (2.2 ммоль), ДМСО (2.2 мл), КОН (13.2 ммоль).

Реакция имеет общий характер. Было показано, что в случае ароматических и гетероароматических заместителей в α положении пиррольного кольца выходы практически количественные. Также, если пара-положение фенильного кольца содержит доноры (**14д**, 90%) или акцепторы (**14з**, 96%) выходы примерно

одинаковые. Четко видно, что в случае донорных заместителей в пиррольном кольце (**14a**, 61% и **14б**, 51%), выходы снижаются до умеренных.

Структура полученных соединений однозначно доказана рентгеноструктурным анализом на примере соединения **14в** (рисунок 7).

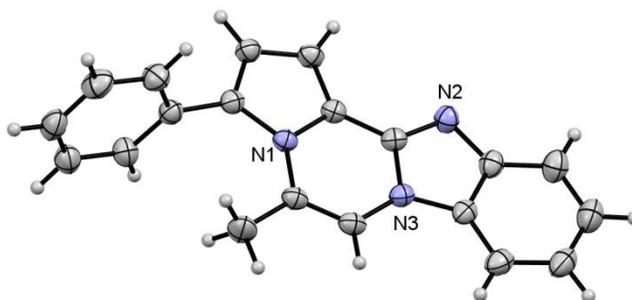


Рисунок 7. Молекулярная структура соединения **14в** по данным РСА.

Также, важно отметить, что для всех процессов описанных выше (схема 2.11, 2.12, 2.16) на каждой стадии из нескольких возможных (разрешенных) направлений согласно правилам Болдуина всегда реализуется только одно, то есть все реакции являются региоселективными.

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 (но, все же оставаясь в крайне простых биомиметических условиях), можно получить три различных ряда ценных и крайне многообещающих аннелированных гетероциклических ансамблей. Причем два из них (пирролодигидропиразин[1,2-*d*]бензимидазол **12** и пирролопиразин[1,2-*c*]бензимидазол с α расположением метильной группы к пирролу **14**) получены нами впервые и ранее были неизвестны. Подобные продукты являются важными каркасами в фармацевтической химии, учитывая разнообразную биологическую активность азотсодержащих гетероциклов и возможности их дальнейшей функционализации.

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

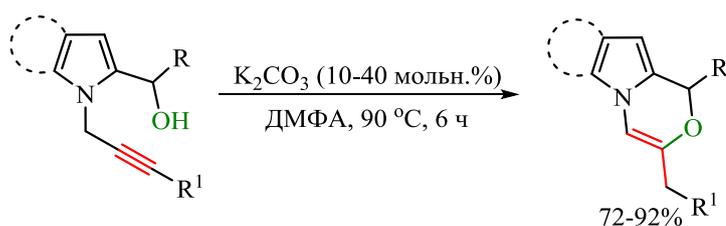
Высокий интерес в последние годы вызывает возможность синтеза аннелированных с пиррольным и индольным (с последним чаще) остовом 1,4-оксазинов. Подобные структурные фрагменты [130] являются прекрасными интермедиатами химии биоактивных соединений: проявляют противовоспалительную, противовирусную, противоопухолевую, антибактериальную, антигрибковую, противомаларийную, анти-ВИЧ активности и др.

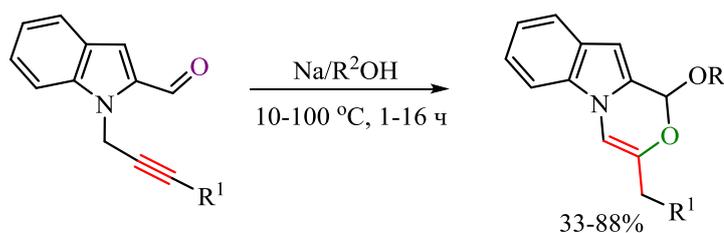
Структуры, содержащие одновременно пиррольный (пирролиновый) и 1,4-оксазиновый фрагменты, входят в состав многих природных соединений, таких как выделяемые из морских организмов Lukianol-A, Lukianol-B, Pollenopyrrsside A и Acortastarine A [131-133].

Такое многообразие областей применения придает особое значение поиску эффективных синтетических методов, позволяющих получать структурно-диверсифицированные 1,4-оксазиновые системы.

В настоящий момент в литературе описаны только два подхода к получению пирроло- и индолооксазинов (схема 2.17): в работе группы профессоров Чен и Ванга из *N*-пропаргил-2-гидроксиметил пирролов/индолов под действием K_2CO_3 [26], и в работе группы профессора Аббиати домино-сборкой из *N*-пропаргилиндол-2-карбальдегидов и спиртов (через соответствующие полуацетали) под действием алкоголятов натрия [67].

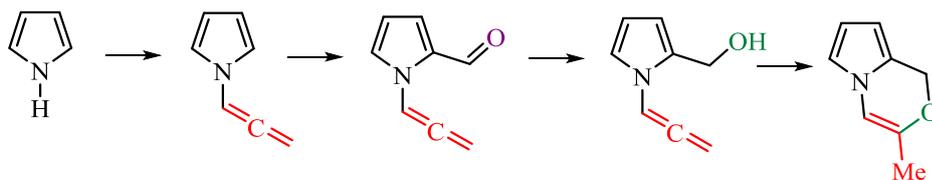
Схема 2.17





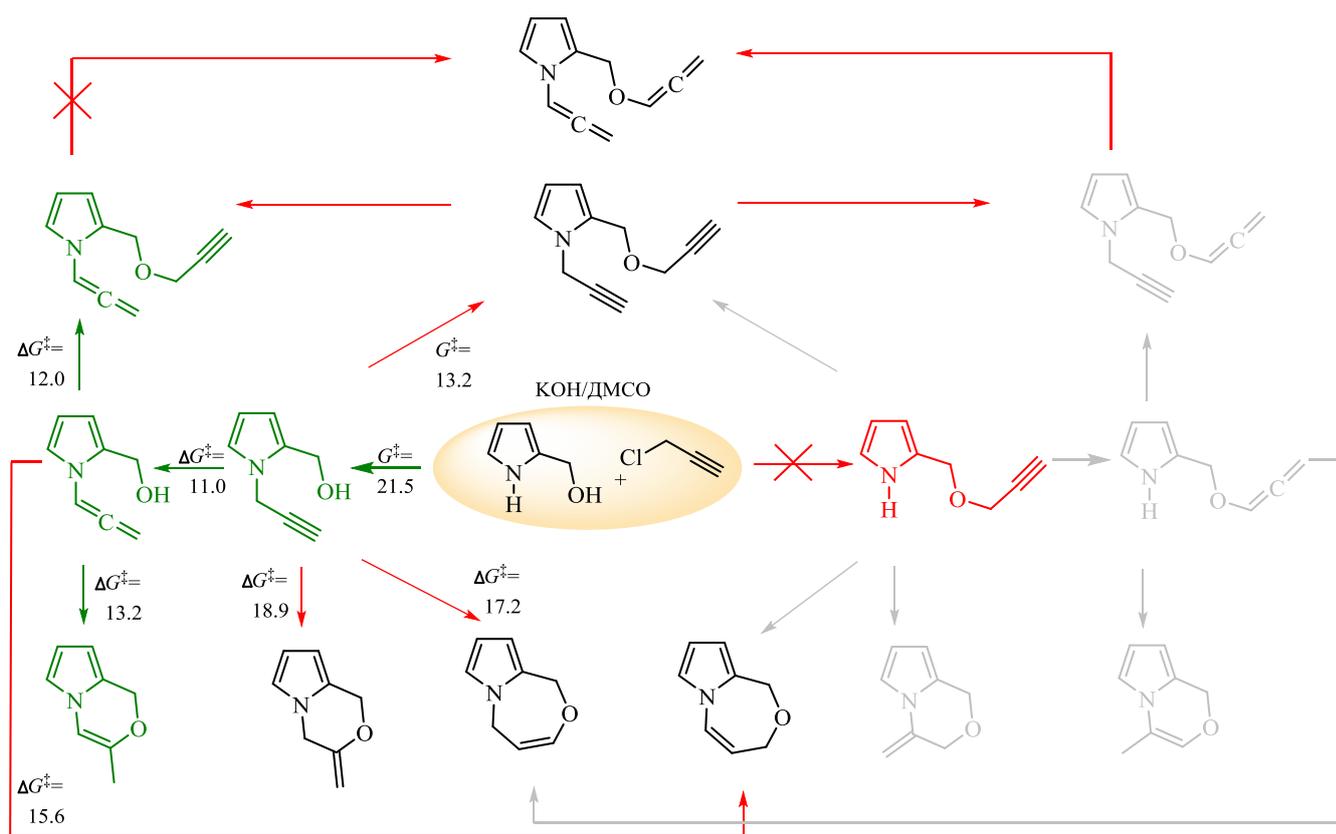
Поскольку одними из легкодоступных α -функционализированных пирролов являются пиррол-2-карбальдегиды и продукты их восстановления – 2-гидроксиметилпирролы [134], а закономерности присоединения спиртов к алленам описаны уже давно и очень подробно [135-137], то логичным маршрутом создания пирролооксазиновых ансамблей могла бы стать последовательность: пиррол – *N*-алленилпиррол – *N*-алленилпиррол-2-карбальдегид – *N*-алленил-2-гидроксиметилпиррол – пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин (схема 2.18).

Схема 2.18



Однако наши эксперименты показали, что при попытке восстановления *N*-алленилпиррол-2-карбальдегида в стандартных условиях происходит образование сложно разделяемой смеси трудноидентифицируемых продуктов. По этой причине изначальная стратегия была изменена: предполагалось сначала провести пропаргилирование предварительно полученного 2-гидроксиметилпиррола, а затем циклизовать полученный аддукт. Однако такая последовательность стадий вызывает ряд вопросов относительно возможности конкуренции между *N*- и *O*-нуклеофильными центрами, а также последующих взаимодействий интермедиатов, поэтому было принято решение провести предварительное теоретическое исследование [138].

Сотрудниками лаборатории квантовой химии ИГУ с использованием подхода CBS-Q//B3 проведен квантовохимический скрининг возможных превращений в системе КОН/ДМСО/2-гидроксиметилпиррол/пропаргилхлорид. Эти превращения отображены на схеме 2.19.



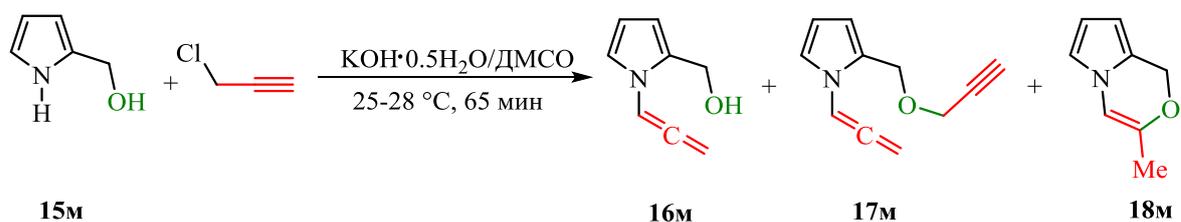
Важно отметить, что молекула 2-гидроксиметилпиррола имеет два потенциальных нуклеофильных центра – *NH*-группу пиррольного кольца и спиртовую *OH*-группу. Подвижный гидроксид-ион в суперосновной среде способен депротонировать любую из них с образованием анионного центра и молекулы воды. Образовавшиеся на этой стадии *N*- или *O*-центрированные анионы могут вступать в реакцию нуклеофильного замещения. Однако квантовохимический расчёт показал, что депротонируется исключительно атом азота без активационного барьера, что исключает из рассмотрения направления, связанные с формированием *O*-аниона. Затем с барьером активации $\Delta G^\ddagger = 21,5$ ккал/моль происходит нуклеофильное замещение хлора в пропаргилхлориде пирролид-ионом с образованием *N*-пропаргил-1*H*-пирролил-2-метанола. Пропаргильный заместитель легко ($\Delta G^\ddagger = 11,0$ ккал/моль) изомеризуется в более выгодный алленильный. *N*-алленил-1*H*-пирролил-2-метанол, в свою очередь, может подвергаться внутримолекулярной циклизации в шестичленный оксазиновый цикл ($\Delta G^\ddagger = 13,2$ ккал/моль) или семичленный

оксазепановый цикл ($\Delta G^\ddagger = 15,6$ ккал/моль). Кроме того, *N*-алленил-1*H*-пирролил-2-метанол может реагировать со второй молекулой пропаргилхлорида ($\Delta G^\ddagger = 12,0$ ккал/моль) с формированием дизамещенного аддукта *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррола. Стоит отметить, что *O*-пропаргильный заместитель не подвергается 1,3-прототропной перегруппировке, поскольку при добавлении гидроксид-иона водород отрывается от C1-атома углерода *N*-алленильного заместителя вследствие его более высокой кислотности.

Таким образом, наиболее вероятными продуктами реакции как кинетически, так и термодинамически являются *N*-алленилпирролил-2-метанол, *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррол и 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин. Однако, при этом на первый план выходит вопрос о селективности реакции и возможности направить ее на образование тех или иных продуктов, варьируя условия. В данной работе мы постарались не только теоретически предсказать наиболее вероятные пути протекания реакции, но и выйти на селективное получение каждого из кинетически и термодинамически выгодных предсказанных продуктов.

Было экспериментально установлено, что при взаимодействии 1*H*-пирролил-2-метанола (**15м**) с пропаргилхлоридом в среде КОН/ДМСО образуются три продукта: *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**) (таблица 7).

Таблица 7. Реакция 2-гидроксиметилпиррола с пропаргилхлоридом в среде KOH/DMCO

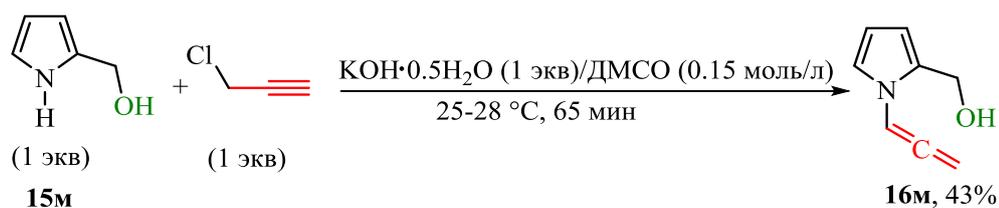


№	15m, (ммоль)	KOH, (ммоль)	C ₃ H ₃ Cl, (ммоль)	DMCO (мл)	Соотношение по данным ЯМР ¹ H (%)			
					15m	16m	17m	18m
1	1.2	0.6	1.2	2	-	76	24	-
2	1.2	1.2	1.2	2	-	42	36	21
3	1.2	2.4	1.2	2	-	45	42	12
4	1.2	4.8	1.2	2	-		64	29
5	1.2	1.2	1.2	8	-	91	9	-
6	1.2	2.4	1.2	8	-	27	19	53
7	1.2	4.8	1.2	8	-	12	9	78
8	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	24	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

Выявленные нами основные закономерности, позволяющие получать каждый из трёх продуктов, представлены ниже.

Для получения *N*-алленилпирролил-2-метанола **16m** достаточно основности, создаваемой одним эквивалентом щелочи, но большого разбавления субстрата в ДМСО, чтобы уменьшить вероятность взаимодействия с ещё одной молекулой пропаргилхлорида (схема 2.20).

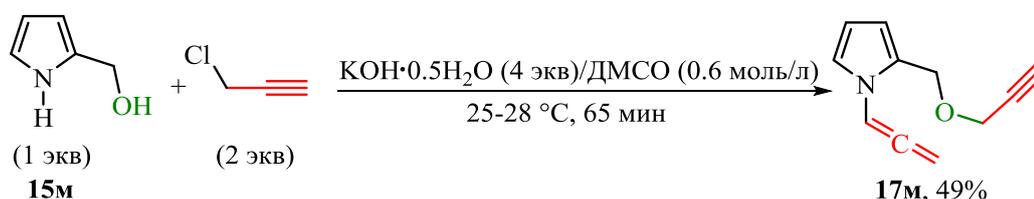
Схема 2.20



Важно отметить, что ацетилен-алленовая изомеризация даже в условиях относительно невысокой основности протекает нацело и *N*-пропаргилпирролил-2-метанол в данных условия не зафиксирован даже в следовых количествах, что согласуется с квантовохимическими расчетами, предсказывающими низкий активационный барьер такой изомеризации.

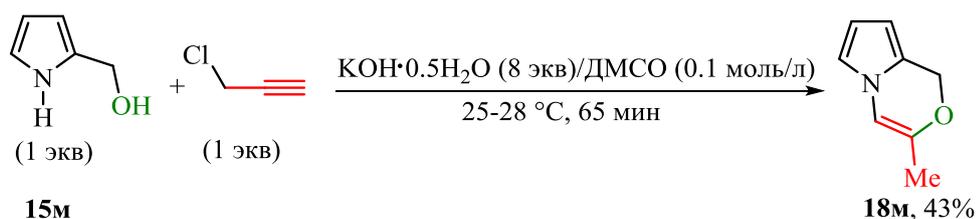
Увеличение же количества основания и добавление второго эквивалента пропаргилхлорида с меньшим разбавлением позволяет с высокой селективностью получить пропаргильный эфир **17m** (схема 2.21).

Схема 2.21



Полученный пропаргильный эфир (**17m**) является многообещающим бифункциональным строительным блоком для тонкого органического синтеза, поскольку он содержит две высокореакционноспособные функциональные группы. Пропаргильные спирты являются ключевыми синтетическими промежуточными продуктами для многих биологически активных природных продуктов, их эффективных аналогов, сельскохозяйственных и фармацевтических химикатов [139].

Для получения целевого пирролооксазина **18m** требуется высокая основность (для активации OH группы) при большом разбавлении (чтобы предотвратить реакцию замещения по OH группе второй молекулы пропаргилхлорида) (схема 2.22).



Следует отметить, что нами не были обнаружены продукты внутримолекулярного присоединения к терминальному атому ненасыщенного фрагмента, что совпадает с данными квантовой химии об их меньшей термодинамической и кинетической предпочтительности. А также находятся в полном соответствии с классическими правилами Болдуина (процесс протекает как *б-экзо-диг*).

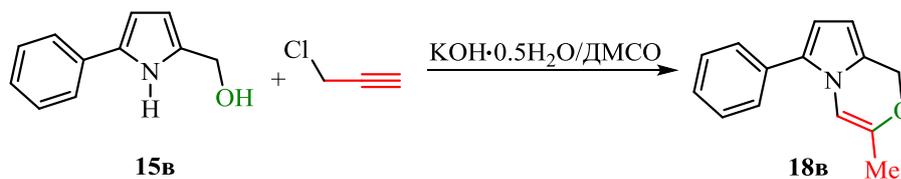
Умеренные выходы целевых продуктов объясняются потерями при очистке колоночной хроматографией.

Таким образом, реакция 2-гидроксиметилпиррола с пропаргилхлоридом в суперосновной среде KOH/DMF запускается легким образованием активного *N*-центрированного нуклеофила (2-(гидроксиметил)пирролит ион), который далее замещает атом хлора в пропаргилхлориде с образованием *N*-пропаргилпирролил-2-метанола. Эта стадия является скоростью-определяющей для образования всех возможных в этой системе продуктов. Невысокий активационный барьер ацетилен-алленовой изомеризации *N*-пропаргилпирролил-2-метанола соответствует полному его переходу в экспериментально наблюдаемый *N*-алленилпирролил-2-метанол **16м**. Продукт **16м**, в свою очередь, является прекурсором на пути образования следующих продуктов: самого термодинамически стабильного *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пиррола **17м**, и целевого 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазина **18м**. Продукт **18м** образуется в результате внутримолекулярной циклизации **16м** при атаке гидроксигруппы по интернальному атому алленового фрагмента, а продукт **17м** получается в результате реакции **16м** со второй молекулой пропаргилхлорида. Оптимизация условий реакции с варьированием трех основных параметров: соотношение исходных реагентов, количество щелочи и степень разбавления –

позволила добиться высокой селективности по всем трем продуктам, представляющим явную синтетическую ценность.

Получив возможность управлять процессом на примере родоначальника ряда – незамещенного 2-гидроксиметилпиррола, мы проверили применимость данных условий в широком ряду замещенных 2-гидроксиметилпирролов, понимая, что наличие различных заместителей, скорее всего, окажет влияние на распределение электронной плотности, а, следовательно, и подвижность водородов *NH* и *OH* связей. В качестве целевой была выбрана реакция построения наиболее ценного пирролооксазинового ансамбля. Реакцией 5-фенил-1*H*-пирролил-2-метанола **15в** с пропаргилхлоридом в условиях синтеза незамещенного пирролооксазина **18м** (таблица 7, опыт 14) мы получили селективно соответствующий пирролооксазин **18в** (таблица 8, опыт 1) с примесью трудноидентифицируемых продуктов, очистка от которых представляла сложность. Понимая, что акцепторный фенильный заместитель может облегчать данный процесс, а значит, его можно проводить в более мягких условиях, уменьшив образование побочных продуктов, мы провели небольшую дополнительную оптимизацию. Было экспериментально установлено, что в более мягких условиях реакции (таблица 8, опыт 2) пирролооксазин **18в** не образуется даже в следовых количествах, был полностью возвращен исходный 5-фенил-1*H*-пирролил-2-метанол **15в**. Повышение температуры до 50-54 °С и увеличение времени до 2 часов привело к образованию незначительного количества пирролооксазина **18в** (таблица 8, опыт 3). Далее при двукратном избытке щелочи и температуре 50-54 °С за 1 час в реакции образовалась смесь **15в** и **18в** в соотношении ~7:3 (таблица 8, опыт 4). При дальнейшем увеличении времени реакции соотношение исходного соединения и продукта менялось в сторону последнего **18в** (таблица 8, опыт 5). Селективно продукт **18в** нам удалось получить за 5 часов (таблица 8, опыт 6).

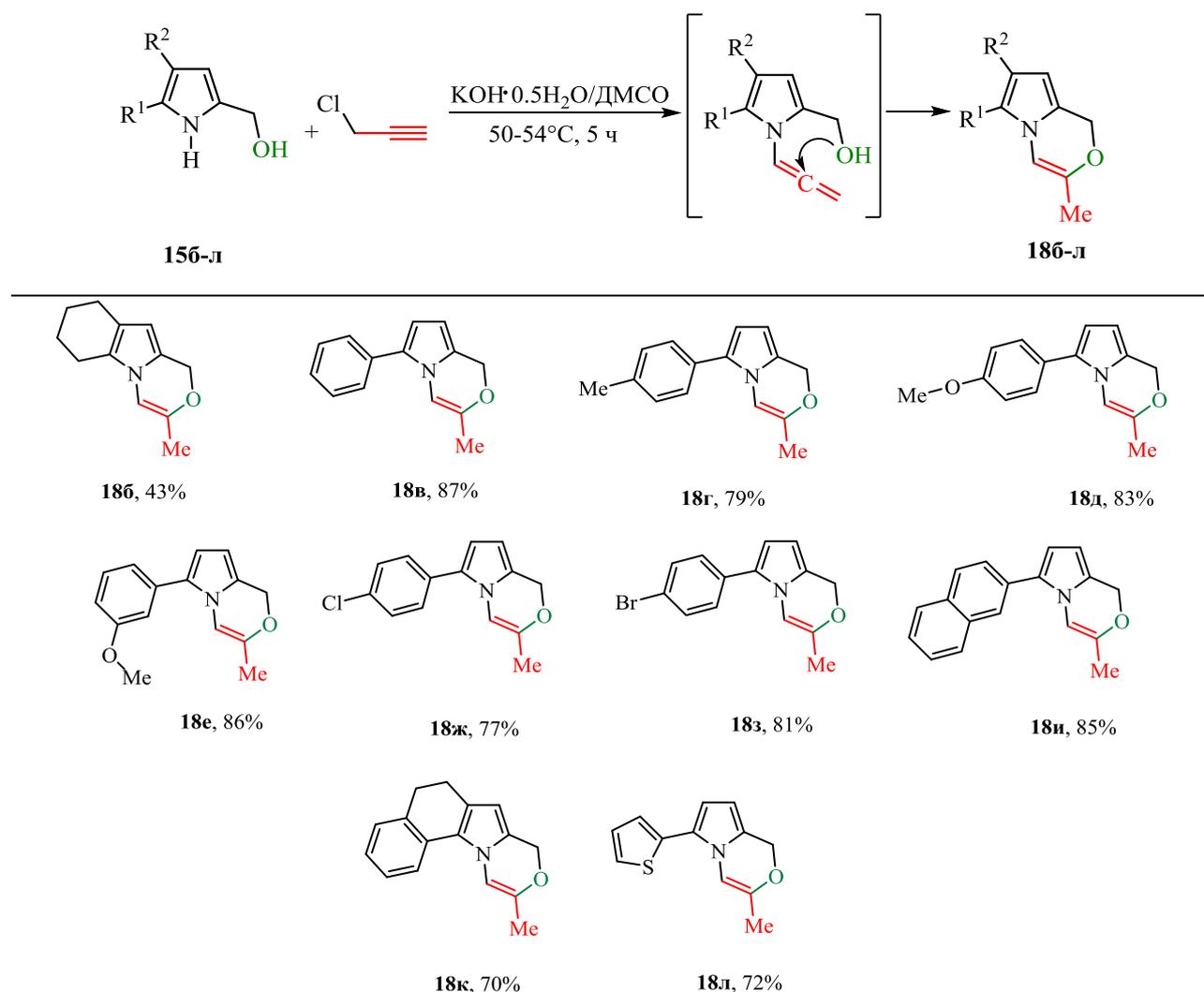
Таблица 8. Реакция 5-фенил-1*H*-пирролил-2-метанола с пропаргилхлоридом в среде KOH/DMCO



№	15в, (ммоль)	KOH, (ммоль)	C ₃ H ₃ Cl, (ммоль)	DMCO (мл)	T, °C	t, ч	Выход по данным ЯМР ¹ H (%)	
							15в	18в
1	2.8	22.4	2.8	28	28-30	0.5	–	60 ^a
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

^aЦелевой продукт в смеси трудноидентифицируемых побочных продуктов

В найденных оптимальных условиях (таблица 8, опыт б) в реакцию был вовлечен ряд замещенных 2-гидроксиметилпирролов **15б-л** с акцепторными и донорными заместителями, выходы полученных соединений показаны в таблице 9.

Таблица 9. Синтез 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазинов^a

^aУсловия реакции: **15** (1 ммоль), КОН (2 ммоль), пропаргилхлорид (1 ммоль), ДМСО (32 мл).

Как видно из таблицы 9 выходы продуктов зависят от природы заместителя пиррольного кольца. Ароматические и гетероароматические заместители (**18в-и,л**) одинаково влияют на выход продуктов, даже в том случае, когда в пара-положении фенильного заместителя имеется донор (**18д**, 83%) или акцептор (**18з**, 81%). Наличие более объемных заместителей (**18и**, 85% и **18к**, 70%) также не приводит к существенному снижению выходов. А в случае донорного заместителя, как и ожидалось, выход резко снижается (**186**, 43%), что связано, скорее всего, с трудностью атаки атома кислорода на алленовый фрагмент, который имеет повышенную электронную плотность.

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

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 широкой библиотеки 2-гидроксиметилпирролов.

ГЛАВА 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДРОБНОСТИ (Экспериментальная часть)

3.1. Физические методы

ИК-спектры сняты на приборе Bruker Vertex-70 в таблетках с KBr или в пленке. CDCl_3 . Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N получены на спектрометрах Bruker DPX-400 и AV-400 [400.1 МГц (^1H), 100.6 МГц (^{13}C) и 40.5 МГц (^{15}N)] в растворах CDCl_3 или $\text{DMCO-}d_6$ с использованием гексаметилдисилоксана (^1H , ^{13}C) и нитрометана (^{15}N) в качестве внутренних стандартов. Химические сдвиги указаны в миллионных долях (м.д.). Сигналы остаточных протонов растворителя для δ_{H} 7.27 и δ_{C} 77.10 для CDCl_3 , δ_{H} 2.50 и δ_{C} 39.50 для $\text{DMCO-}d_6$. Отнесение сигналов сделано на основании данных 2D экспериментов COSY, NOESY, HMBC и HSQC. Рентгеноструктурное исследование проведено при 100(2) К на дифрактометре Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS (MoK_α излучение). Построение молекулярной структуры соединений **4б**, **6в**, **11е** и **14в** проводили с использованием программного пакета Bruker SHELXTL Software Package [140]. Элементный анализ выполнен на анализаторе Flash EA 1112 Series (для C, H, N). Серу определяли комплексометрическим титрованием с хлорарсеназо III, хлор – меркуриметрическим титрованием. В качестве носителей для колоночной хроматографии использовали Al_2O_3 (нейтральный) и SiO_2 (коммерческие продукты «Merck») с размером частиц 230-400 меш.

3.2. Исходные реагенты

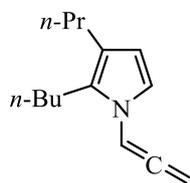
Пропаргилхлорид и оксалилхлорид были очищены простой перегонкой. Реагенты (Me_2NCHO) и растворители (CH_2Cl_2 , CH_3OH , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) осушали согласно известным литературным методикам [141]. DMCO использовали с содержанием воды 0.1-0.3 % и $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ с содержанием воды 5%. Исходные *NH*-пирролы были синтезированы из соответствующих кетоксимов, по разработанной

ранее методике [82], последние, в свою очередь, были получены из кетонов и гидроксилamina. *NH*-пиррол-2-карбальдегиды получали согласно методике [76]. Кетоны **3м** и **3н** были получены по известным методикам [142, 143]

3.3. Синтез *N*-алленилпирролов

N-алленилпирролы получали согласно методике [68]. **2а**, **2г-л** синтезированы впервые. Характеристики соединений **2б-в** полностью соответствуют литературным данным.

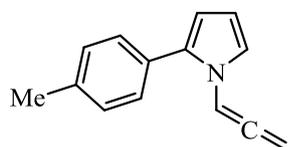
Смесь *NH*-пиррола **1а-л** (0.01 моль), $\text{KOH} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (2.6 г, 0.04 моль) и ДМСО (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Затем в течение 10 мин добавляли свежеперегранный пропаргилхлорид (1.49 г, 0.02 моль), поддерживая температуру 28–30 °С (экзотермическая реакция). Добавляли дополнительное количество $\text{KOH} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (7.8 г, 0.12 моль) и нагревали смесь до 35–40 °С в течение 20 мин. Затем реакционную смесь выливали в воду (100 мл) при интенсивном перемешивании. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Объединённые эфирные экстракты промывали водой (3×20 мл), затем сушили над MgSO_4 . После удаления растворителя получали *N*-алленилпирролы с выходом 48–88%. Полученные продукты очищали колоночной хроматографией (Al_2O_3 ; элюент гексан).



2-Бутил-1-(пропадиен-1,2-ил-1)-3-пропил-1*H*-пиррол (2а).

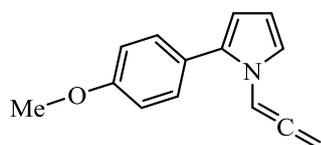
Коричневое масло, выход 1.36 г (67%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 6.89$ (т, $J = 6.4$ Гц, 1H, аллен), 6.72 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H, пиррол), 6.07 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H, пиррол), 5.48 (д, $J = 6.4$ Гц, 2H, аллен), 2.63 – 2.55 (м, 2H, CH_2), 2.43 – 2.37 (м, 2H, CH_2), 1.60 – 1.49 (м, 4H, 2CH_2), 1.43 – 1.36 (м, 2H, CH_2), 0.95 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_3), 1.01 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 203.9, 142.1, 140.3, 120.1, 119.3,$

96.8, 85.0, 32.0, 28.3, 25.0, 24.1, 23.2, 14.7, 14.1. ИК (пленка, ν , см^{-1}): 3486, 2958, 2865, 2785, 2709, 2118, 1965, 1657, 1456, 1401, 1373, 1154, 1054, 956, 876, 771, 635, 539. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}$, %: С, 82.70; Н, 10.41; N, 6.89 %. Найдено: С, 82.95; Н, 10.87; N, 7.01.



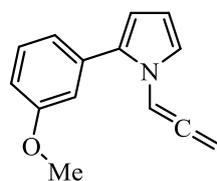
1-(Пропадиен-1,2-ил-1)-2-(*p*-толил)-1H-пиррол (2г).

Коричневое масло, выход 1.56 г (80%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.34 - 7.32$ (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), $7.23 - 7.21$ (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), $6.97 - 6.94$ (м, 2H, аллен, пиррол), $6.29 - 6.28$ (м, 1H, пиррол), $6.25 - 6.24$ (м, 1H, пиррол), 5.47 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H, аллен), 2.39 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 203.2, 137.1, 134.1, 129.6, 129.2$ (2C), 129.21 (2C), $120.1, 109.9, 109.5, 98.7, 86.9, 21.3$. ИК (пленка, ν , см^{-1}): 3291, 3045, 2973, 2920, 1961, 1908, 1655, 1506, 1466, 1378, 1310, 1241, 1172, 1108, 1051, 979, 881, 824, 783, 714, 576, 494. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}$, %: С, 86.12; Н, 6.71; N, 7.17. Найдено, %: С, 86.21; Н, 6.87; N, 7.23.



2-(4-Метоксифенил)-1-(пропадиен-1,2-ил-1)-1H-пиррол (2д).

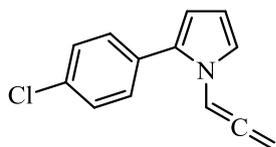
Коричневое масло, выход 1.86 г (88%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.36 - 7.34$ (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), $6.96 - 6.94$ (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), $6.93 - 6.90$ (м, 2H, аллен, пиррол), $6.28 - 6.27$ (м, 1H, пиррол), $6.21 - 6.20$ (м, 1H, пиррол), 5.47 (д, $J = 6.4$ Гц, 2H, аллен), 3.85 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 203.2, 159.1, 133.8, 130.5$ (2C), $125.0, 119.7, 114.0$ (2C), $109.8, 109.2, 98.6, 86.9, 55.4$. ИК (пленка, ν , см^{-1}): 3288, 3045, 2955, 2836, 2544, 2050, 1962, 1611, 1555, 1508, 1464, 1377, 1308, 1249, 1177, 1108, 1032, 882, 836, 793, 716, 604, 578, 516. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$, %: С, 79.59; Н, 6.20; N, 6.63. Найдено, %: С, 79.67; Н, 6.29; N, 6.70.



2-(3-Метоксифенил)-1-(пропадиен-1,2-ил-1)-1H-пиррол (2е).

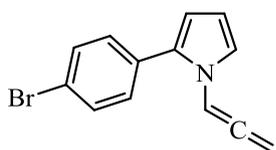
Коричневое масло, выход 1.58 г (75%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.34 - 7.31$ (м,

1H, аллен), 7.03 – 6.96 (м, 4H, Ar), 6.89 – 6.86 (м, 1H, пиррол), 6.28 – 6.27 (м, 2H, пиррол), 5.48 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H, аллен), 3.84 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 203.1, 159.6, 133.8, 133.7, 129.4, 129.4, 121.5, 120.4, 114.6, 112.8, 109.9, 98.6, 86.9, 55.2$. ИК (пленка, $\nu, \text{см}^{-1}$): 3287, 3052, 2943, 2836, 2543, 2074, 1960, 1599, 1468, 1312, 1223, 1043, 879, 781, 713, 571, 456. Вычислено для C₁₄H₁₃NO, %: С, 79.59; Н, 6.20; N, 6.63. Найдено, %: С, 79.65; Н, 6.24; N, 6.68.



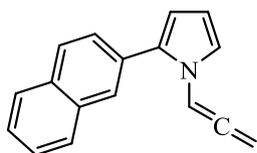
2-(4-Хлорфенил)-1-(пропадиен-1,2-ил-1)-1H-пиррол (2ж).

Коричневое масло, выход 1.53 г (71%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.40 – 7.37$ (м, 4H, Ar), 6.97 – 6.96 (м, 1H, пиррол), 6.98 (т, $J = 6.5$ Гц, 1H, аллен), 6.30 – 6.27 (м, 2H, пиррол), 5.48 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H, аллен). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 203.3, 133.3, 132.7, 131.0, 130.3$ (2C), 128.8 (2C), 120.9, 110.2, 110.1, 98.5, 87.1. ИК (пленка, $\nu, \text{см}^{-1}$): 3301, 3049, 2963, 2688, 1960, 1904, 1650, 1569, 1462, 1310, 1172, 1095, 1013, 880, 831, 789, 718, 573, 501. Вычислено для C₁₃H₁₀ClN, %: С, 72.40; Н, 4.67; Cl, 16.44; N, 6.49. Найдено, %: С, 72.48; Н, 4.70; Cl, 16.51; N, 6.52.



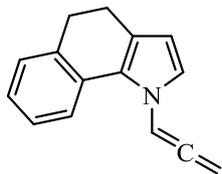
2-(4-Бромфенил)-1-(пропадиен-1,2-ил-1)-1H-пиррол (2з).

Коричневое масло, выход 2.05 г (79%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.55 – 7.52$ (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.32 – 7.29 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 6.96 – 6.95 (м, 1H, пиррол), 6.89 (т, $J = 6.5$ Гц, 1H, аллен), 6.30 – 6.27 (м, 2H, пиррол), 5.48 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H, аллен). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 203.3, 132.7, 131.7$ (2C), 131.5, 130.6 (2C), 121.4, 121.0, 110.3, 110.1, 98.5, 87.1. ИК (пленка, $\nu, \text{см}^{-1}$): 3295, 3104, 3049, 2973, 2922, 1960, 1904, 1652, 1461, 1382, 1310, 1240, 1173, 1050, 1008, 981, 881, 829, 788, 716, 572, 491, 443. Вычислено для C₁₃H₁₀BrN, %: С, 60.02; Н, 3.87; Br, 30.72; N, 5.38. Найдено, %: С, 60.11; Н, 3.90; Br, 30.77; N, 5.41.



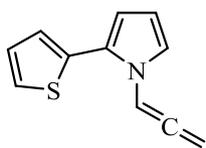
2-(Нафтил-2)-1-(пропадиен-1,2-ил-1)-1H-пиррол (2и).

Коричневое масло, выход 1.64 г (71%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.92 - 7.88$ (м, 4H, Nf), $7.64 - 7.61$ (м, 1H, Nf), $7.55 - 7.52$ (м, 2H, Nf), $7.10 - 7.06$ (м, 2H, пиррол), $6.45 - 6.43$ (м, 1H, пиррол), 6.40 (т, $J = 6.5$ Гц, 1H, аллен), 5.52 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H, аллен). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 203.2, 134.0, 133.4, 132.4, 129.9, 128.1, 128.1, 127.8, 127.7, 127.3, 126.5, 126.1, 120.7, 110.4, 110.1, 98.8, 87.1$. ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 3418, 3051, 2924, 2854, 2761, 2542, 2291, 1957, 1713, 1631, 1601, 1458, 1379, 1309, 1162, 1053, 995, 885, 855, 821, 791, 748, 716, 626, 580, 478. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}$, %: С, 88.28; Н, 5.67; N, 6.06. Найдено, %: С, 88.35; Н, 5.71; N, 6.19.



1-(Пропадиен-1,2-ил-1)-4,5-дигидро-1H-бензо[g]индол (2к).

Коричневое масло, выход 1.24 г (60%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.53 - 7.51$ (м, 1H, Ar), $7.29 - 7.28$ (м, 1H, Ar), $7.24 - 7.21$ (м, 2H, Ar), 7.09 (т, $J = 6.5$ Гц, 1H, аллен), 6.81 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H, пиррол), 6.15 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H, пиррол), 5.51 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H, аллен), $2.89 - 2.85$ (м, 2H, CH_2), $2.67 - 2.62$ (м, 2H, CH_2). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 203.9, 136.5, 129.5, 128.5, 128.3, 126.6, 125.1, 123.8, 121.7, 121.2, 108.4, 99.6, 86.5, 31.0, 22.6$. ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 3426, 3288, 3051, 2934, 2889, 2835, 2587, 2272, 1956, 1675, 1604, 1547, 1476, 1440, 1369, 1298, 1205, 1058, 999, 936, 880, 761, 730, 689, 577, 522, 479, 445. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}$, %: С, 86.92; Н, 6.32; N, 6.76. Найдено, %: С, 86.98; Н, 6.40; N, 6.81.



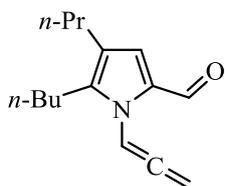
1-(Пропадиен-1,2-ил-1)-2-(тиофенил-2)-1H-пиррол (2л).

Коричневое масло, выход 1.52 г (81%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.32$ (дд, $J = 1.3$ Гц, 5.1 Гц, 1H, Th), $7.12 - 7.05$ (м, 3H, Th, пиррол), $6.96 - 6.94$ (м, 1H, пиррол), 6.34 (м, 1H, пиррол), 6.27 (т, $J = 6.5$ Гц, 1H, аллен), 5.49 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H, аллен). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 203.3, 133.8, 127.5, 126.6, 126.4, 125.7, 120.8, 111.4$.

110.1, 98.2, 87.0. ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 3290, 3104, 3048, 2974, 2923, 2366, 1963, 1658, 1511, 1463, 1311, 1207, 1157, 1051, 944, 882, 841, 773, 706, 634, 483. Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NS}$, %: С, 70.55; Н, 4.84; N, 7.48; S, 17.12. Найдено, %: С, 70.58; Н, 4.90; N, 7.51; S, 17.19.

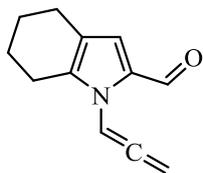
3.4. Синтез *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов

$(\text{COCl})_2$ (1.4 г, 0.011 моль) добавляли по каплям (2-3 мин) к Me_2NCHO (0.8 г, 0.011 моль) в CH_2Cl_2 (3 мл) при -78°C (ацетон/азот), получившийся комплекс перемешивали 15 мин без охлаждения. Затем добавляли по каплям раствор *N*-алленилпиррола **1** (0.01 моль) в CH_2Cl_2 (10 мл) в течение 10 мин при комнатной температуре. Смесь перемешивали 15 мин при комнатной температуре. Затем добавляли насыщенный водный раствор CH_3COONa (4.1 г, 0.05 моль) и перемешивали 20 мин при комнатной температуре. Отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (5×30 мл). Экстракт объединяли и промывали водным раствором NaHCO_3 (3×30 мл), затем H_2O (3×30 мл) и сушили над K_2CO_3 . Полученные продукты очищали колоночной хроматографией (Al_2O_3 ; элюент гексан).

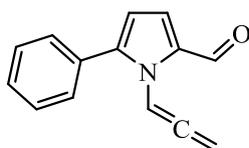


5-Бутил-1-(пропадиен-1,2-ил-1)-4-пропил-1*H*-пиррол-2-карбальдегид (3а). Жёлтое масло, выход 1.11 г (48%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 9.42$ (с, 1H, CHO), 7.76 (т, $J = 6.6$ Гц, 1H, аллен), 6.80 (с, 1H, пиррол), 5.37 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H, аллен), 2.70 – 2.66 (м, 2H, CH_2), 2.37 – 2.33 (м, 2H, CH_2), 1.59 – 1.54 (м, 2H, CH_2), 1.51 – 1.45 (м, 2H, CH_2), 1.39 – 1.32 (м, 2H, CH_2), 0.96 – 0.94 (м, 3H, CH_3), 0.93 – 0.90 (м, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 205.0, 178.2, 142.3, 130.4, 125.0, 124.9, 96.5, 84.6, 31.1, 27.8, 24.6, 23.7, 22.7, 14.0, 13.9$. ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 3307, 3045, 2958, 2868, 2785, 2709, 2118, 1965, 1657, 1456, 1401, 1373, 1154, 1054,

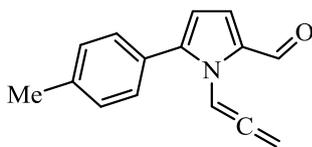
956, 876, 771, 635, 539. Вычислено для $C_{15}H_{21}NO$, %: С, 77.88; Н, 9.15; N, 6.05. Найдено, %: С, 77.91; Н, 9.18; N, 6.08.



1-(Пропадиен-1,2-ил-1)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-карбальдегид (3б). Жёлтое масло, выход 0.54 г (29%). ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.): δ = 9.41 (с, 1H, CHO), 7.93 (т, J = 6.6 Гц, 1H, аллен), 6.74 (с, 1H, пиррол), 5.39 (д, J = 6.6 Гц, 2H, аллен), 2.69 – 2.66 (м, 2H, CH_2), 2.53 – 2.50 (м, 2H, CH_2), 1.83 – 1.77 (м, 2H, CH_2), 1.74 – 1.68 (м, 2H, CH_2). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.): δ = 204.8, 178.3, 140.7, 130.0, 124.1, 121.8, 96.7, 85.5, 24.2, 22.9, 22.8, 22.7. ИК (пленка, ν , cm^{-1}) 3440, 3264, 3088, 3044, 2924, 2853, 2720, 1960, 1887, 1835, 1731, 1647, 1453, 1324, 1126, 1070, 975, 879, 759, 692, 635, 588, 561, 481. Вычислено для $C_{12}H_{13}NO$, %: С, 76.98; Н, 7.00; N, 7.48. Найдено, %: С, 77.03; Н, 6.97; N, 7.54.

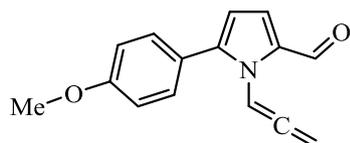


5-Фенил-1-(пропадиен-1,2-ил-1)-1H-пиррол-2-карбальдегид (3в). Жёлтое масло, выход 1.78 г (85%). ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.): δ = 9.54 (с, 1H, CHO), 7.60 (т, J = 6.6 Гц, 1H, аллен), 7.38 – 7.26 (м, 5H, Ar), 6.91 (д, J = 3.9 Гц, 1H, пиррол), 6.22 (д, J = 3.9 Гц, 1H, пиррол), 4.67 (д, J = 6.6 Гц, 2H, аллен). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.): δ = 206.3, 179.4, 143.0, 133.0, 131.6, 129.3 (2C), 128.9, 128.4 (2C), 124.5, 112.3, 96.6, 84.6. ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 3286, 3105, 3010, 2875, 2789, 2687, 2585, 2265, 2185, 2021, 1874, 1789, 1569, 1348, 1261, 1174, 1025, 1058, 750, 721, 702, 650, 601, 512, 410. Вычислено для $C_{14}H_{11}NO$, %: С, 80.36; Н, 5.30; N, 6.69. Найдено, %: С, 80.74; Н, 5.39; N, 6.73.

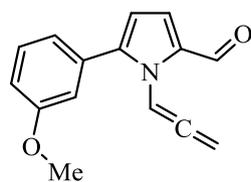


1-(Пропадиен-1,2-ил-1)-5-(p-толил)-1H-пиррол-2-карбальдегид (3г). Жёлтое масло, выход 1.87 г (84%). ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.): δ = 9.65 (с, 1H, CHO), 7.48 (т, J = 6.6 Гц, 1H, аллен), 7.36 – 7.34 (д, J = 8.1 Гц, 2H, Ar), 7.23 – 7.21 (д, J = 8.1 Гц, 2H, Ar), 7.08 (д, J = 4.0 Гц, 1H, пиррол), 6.34 (д, J = 4.0

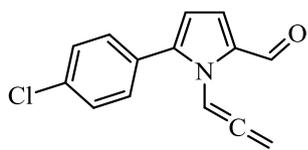
Гц, 1H, пиррол), 4.87 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H, аллен), 2.40 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 203.3, 179.3, 143.2, 138.5, 133.0, 129.2$ (2C), 129.1 (2C), 128.7, 124.5, 112.1, 96.6, 84.7, 21.4. ИК (пленка, ν , см⁻¹): 3296, 3117, 3049, 2920, 2807, 2725, 2409, 2196, 2124, 2065, 1911, 1659, 1461, 1428, 1369, 1234, 1108, 1031, 873, 784, 749, 638, 606, 530, 458. Вычислено для C₁₅H₁₃NO, %: C, 80.69; H, 5.87; N, 6.27. Найдено, %: C, 80.63; H, 5.90; N, 6.28.



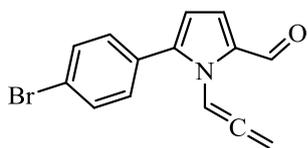
5-(4-Метоксифенил)-1-(пропадиен-1,2-ил-1)-1H-пиррол-2-карбальдегид (3д). Жёлтое масло, выход 2.10 г (88%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 9.63$ (с, 1H, CHO), 7.50 (т, $J = 6.6$ Гц, 1H, аллен), 7.40 – 7.38 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.07 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, пиррол), 6.95 – 6.93 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 6.32 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, пиррол), 4.88 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H, аллен), 3.85 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 206.2, 179.2, 159.8, 143.0, 132.8, 130.6$ (2C), 124.6, 123.9, 113.8 (2C), 111.9, 96.5, 84.5, 55.4. ИК (пленка, ν , см⁻¹): 3307, 3045, 2958, 2868, 2785, 1657, 1478, 1401, 1373, 1322, 1154, 1054, 876, 771, 750, 635, 539. Вычислено для C₁₅H₁₃NO₂, %: C, 75.30; H, 5.48; N, 5.85. Найдено, %: C, 75.34; H, 5.52; N, 5.90.



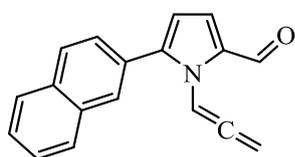
5-(3-Метоксифенил)-1-(пропадиен-1,2-ил-1)-1H-пиррол-2-карбальдегид (3е). Жёлтое масло, выход 2.18 г (91%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 9.67$ (с, 1H, CHO), 7.51 (т, $J = 6.6$ Гц, 1H, аллен), 7.34 – 7.30 (м, 1H, Ar), 7.07 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, пиррол), 7.06 – 7.04 (м, 1H, Ar), 7.00 – 6.99 (м, 1H, Ar), 6.93 – 6.90 (м, 1H, Ar), 6.37 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, пиррол), 4.87 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H, аллен), 3.84 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 206.1, 179.1, 159.8, 143.0, 140.2, 132.8, 130.6, 124.6, 123.9, 114.0, 113.8, 111.8, 96.5, 84.5, 55.3$. ИК (пленка, ν , см⁻¹): 3301, 3024, 2932, 2835, 2746, 1699, 1637, 1502, 1445, 1356, 1276, 1179, 1089, 932, 782, 756, 639, 550. Вычислено для C₁₅H₁₃NO₂, %: C, 75.30; H, 5.48; N, 5.85. Найдено, %: C, 75.41; H, 5.56; N, 5.92.



5-(4-Хлорфенил)-1-(пропадиен-1,2-ил-1)-1H-пиррол-2-карбальдегид (3ж). Жёлтое масло, выход 2.22 г (91%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 9.65$ (с, 1H, CHO), 7.54 (т, $J = 6.6$ Гц, 1H, аллен), 7.39 – 7.36 (м, 4H, Ar), 7.08 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, пиррол), 6.36 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, пиррол), 4.87 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H, аллен). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 203.3, 179.3, 143.2, 138.5, 133.0, 128.2, 129.1$ (2C), 128.7 (2C), 124.5, 112.1, 96.6, 84.70. ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 3296, 3117, 3049, 2920, 2807, 2725, 2409, 2196, 2124, 2065, 1911, 1659, 1461, 1428, 1369, 1234, 1108, 1031, 873, 784, 749, 638, 606, 530, 458. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}$, %: C, 69.00; H, 4.14; Cl, 14.55; N, 5.75. Найдено, %: C, 69.10; H, 4.20; Cl, 15.03; N, 5.83.

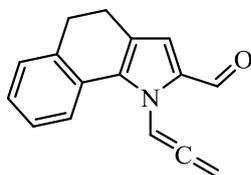


5-(4-Бромфенил)-1-(пропадиен-1,2-ил-1)-1H-пиррол-2-карбальдегид (3з). Жёлтое масло, выход 2.42 г (84%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 9.66$ (с, 1H, CHO), 7.55 – 7.52 (м, 3H, Ar, аллен), 7.34 – 7.32 (м, 2H, Ar), 7.08 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, пиррол), 6.36 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, пиррол), 4.87 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H, аллен). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 206.1, 179.4, 141.5, 133.2, 131.5$ (2C), 130.8 (2C), 130.5, 124.5, 122.7, 112.4, 96.5, 85.0. ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 3298, 3113, 2979, 2923, 2815, 2724, 2278, 2198, 2126, 2072, 1958, 1905, 1742, 1661, 1532, 1453, 1370, 1320, 1233, 1101, 1070, 1034, 1012, 946, 875, 831, 784, 706, 634, 527, 475, 430. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNO}$, %: C, 58.36; H, 3.50; N, 4.86. Найдено, %: C, 58.39.63; H, 3.54; N, 4.96.

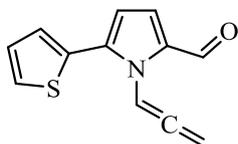


5-(Нафтил-2)-1-(пропадиен-1,2-ил-1)-1H-пиррол-2-карбальдегид (3и). Жёлтое масло, выход 1.89 г (73%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 9.70$ (с, 1H, CHO), 7.96 (с, 1H, Nf), 7.88 – 7.86 (м, 3H, Nf), 7.64 (т, $J = 6.6$ Гц, 1H, аллен), 7.60 – 7.57 (м, 1H, Nf), 7.54 – 7.52 (м, 2H, Nf), 7.13 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, пиррол), 6.48 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, пиррол), 4.74 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H, аллен). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 206.1, 179.4, 142.9, 133.1, 133.1, 132.9, 129.0, 128.5, 128.2, 127.7$

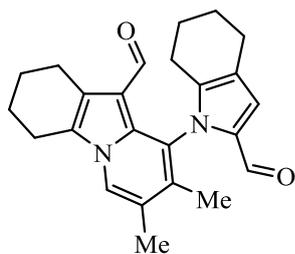
(2С), 126.7, 126.7, 126.5, 124.6, 112.6, 96.7, 84.8. ИК (пленка, ν , см^{-1}): 3467, 3299, 3047, 2818, 1936, 1653, 1431, 1239, 1128, 1043, 972, 882, 771. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}$, %: С, 83.37; Н, 5.05; N, 5.40. Найдено, %: С, 83.40; Н, 5.09; N, 5.45.



1-(Пропадиен-1,2-ил-1)-4,5-дигидро-1H-бензо[g]индол-2-карбальдегид (3к). Жёлтое масло, выход 1.36 г (58%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): δ = 9.62 (с, 1H, CHO), 7.88 (д, J = 7.7 Гц, 1H, Ar), 7.50 (т, J = 6.4 Гц, 1H, аллен), 7.28 – 7.19 (м, 3H, Ar), 6.91 (с, 1H, пиррол), 5.22 (д, J = 6.4 Гц, 2H, аллен), 2.90 – 2.87 (м, 2H, CH_2), 2.70 – 2.66 (м, 2H, CH_2). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): δ = 206.5, 178.6, 138.3, 136.7, 133.1, 128.6, 127.7, 127.5, 126.3, 124.8, 123.4, 121.2, 97.4, 84.9, 30.4, 21.9. ИК (пленка, ν , см^{-1}): 3056, 2939, 2838, 2781, 2709, 2362, 2247, 1651, 1540, 1502, 1470, 1437, 1369, 1322, 1257, 1165, 1126, 1097, 941, 912, 875, 833, 762, 733, 648, 461. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}$, %: С, 81.68; Н, 5.57; N, 5.95. Найдено, %: С, 81.73; Н, 5.32; N, 5.91.



1-(Пропадиен-1,2-ил-1)-5-(тиофенил-2)-1H-пиррол-2-карбальдегид (3л). Жёлтое масло, выход 1.87 г (87%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): δ = 9.66 (с, 1H, CHO), 7.41 – 7.39 (дд, J = 5.0, 1.0 Гц, 1H, Th), 7.35 (т, J = 6.6 Гц, 1H, аллен), 7.26 – 7.24 (дд, J = 1.0, 3.6 Гц, 1H, Th), 7.10 – 7.08 (дд, J = 3.6, 5.0 Гц, 1H, Th), 7.05 (д, J = 4.0 Гц, 1H, пиррол), 6.47 (д, J = 4.0 Гц, 1H, пиррол), 5.09 (д, J = 6.6 Гц, 2H, аллен). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): δ = 206.7, 179.1, 135.8, 133.4, 132.2, 128.0, 127.4, 127.2, 123.5, 112.7, 96.1, 84.6. ИК (пленка, ν , см^{-1}): 3298, 3106, 3063, 2982, 2920, 2814, 2725, 2725, 2413, 1958, 1661, 1513, 1468, 1440, 1365, 1319, 1210, 1081, 1037, 990, 875, 843, 782, 748, 706, 638, 540, 510, 463. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NOS}$, %: С, 66.95; Н, 4.21; N, 6.51; S, 14.89. Найдено, %: С, 66.97; Н, 4.24; N, 6.52; S, 14.96.



9-(2-Формил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индолил-1-)-7,8-

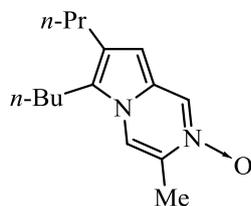
диметил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]индол-10-карбальдегид (46). Жёлтый порошок, выход 0.5 г (27%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 9.34$ (с, 1H, CHO), 8.21 (с, 1H, CHO), 7.65 (с, 1H, CH=C), 6.92 (с, 1H, пиррол), 3.00 – 2.97 (м, 2H, CH_2), 2.69 – 2.66 (м, 2H, CH_2), 2.62 – 2.61 (м, 2H, CH_2), 2.32 (с, 3H, CH_3), 2.21 – 2.19 (м, 2H, CH_2), 1.96 – 1.93 (м, 2H, CH_2), 1.89 (с, 3H, CH_3), 1.84 – 1.80 (м, 2H, CH_2), 1.75 – 1.74 (м, 4H, 2 CH_2). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 184.1, 177.7, 139.1, 134.5, 133.3, 130.6, 126.9, 126.2, 123.1, 122.9, 122.1, 121.9, 121.4, 112.0, 24.1, 23.2, 23.1, 22.7, 22.4, 22.2, 21.5, 21.2, 17.4, 13.3$. ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , м.д.): $\delta = -223.9$ (N пиррол), -187.9 (N пиррол). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3432, 3059, 2934, 2850, 2775, 1654, 1625, 1493, 1431, 1368, 1261, 1170, 1130, 1060, 982, 949, 869, 813, 740, 694, 629. Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, %: C, 76.98; H, 7.00; N, 7.48. Найдено, %: C, 77.01; H, 7.03; N, 7.51.

Монокристалл соединения **46** выращен из раствора хлороформа. Параметры кристаллической решетки **a** = 12.1631(9) Å, **b** = 11.7258(10) Å, **c** = 14.3954(12) Å, $\beta = 111.355(3)^\circ$, $V = 1912.1(3) \text{ \AA}^3$, пространственная группа $P 2_1/n$, $Z = 4$, $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$. Дополнительные кристаллографические данные могут быть найдены в Кембриджской кристаллографической базе данных (www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif; CCDC 2011179).

3.5. Синтез 3-метилпирроло[1,2-*a*]пиазин-2-оксидов

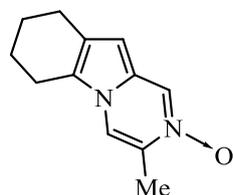
Смесь *N*-алленилпиррол-2-карбальдегида **2** (0.49 ммоль), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (34 мг, 0.49 ммоль), NaHCO_3 (41 мг, 0.49 ммоль) и $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (не абсолютный) (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем реакционную смесь фильтровали от неорганического осадка и удаляли

растворитель. Полученные продукты очищали колоночной хроматографией (Al_2O_3 ; элюент гексан, затем этанол).



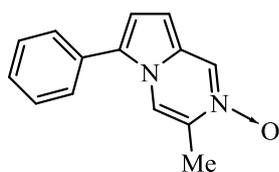
6-Бутил-3-метил-7-пропилпирроло[1,2-а]пиазин-2-оксид

(5a). Стеклообразная коричневая масса, выход 58 мг (48%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 8.40$ (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.48 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.43 (с, 1H, пиррол), $2.80 - 2.76$ (м, 2H, CH_2), $2.55 - 2.51$ (м, 2H, CH_2), 2.43 (с, 3H, CH_3), $1.65 - 1.59$ (м, 2H, CH_2), $1.54 - 1.49$ (м, 2H, CH_2), $1.39 - 1.33$ (м, 2H, CH_2), $0.96 - 0.94$ (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH_3), $0.93 - 0.91$ (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 130.7, 129.9, 128.3, 125.6, 124.9, 114.8, 102.3, 29.7, 28.3, 23.8, 23.4, 22.5, 14.9, 13.9, 13.8$. ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , м.д.): $\delta = -204.4$ (N пиррол), -120.6 (NO). ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 3429, 2956, 2866, 2211, 1655, 1446, 1325, 1175, 1013, 912, 815, 730, 638, 531, 419. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$, %: C, 73.13; H, 9.00; N, 11.37. Найдено, %: C, 73.20; H, 8.87; N, 11.40.



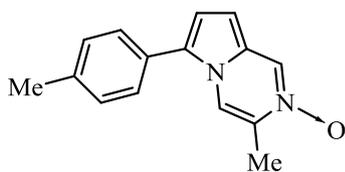
3-Метил-6,7,8,9-тетрагидропиазино[1,2-а]индол-2-оксид (5b).

Стеклообразная коричневая масса, выход 53 мг (53%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 8.40$ (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.43 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.38 (с, 1H, пиррол), $2.76 - 2.69$ (м, 4H, 2CH_2), 2.45 (с, 3H, CH_3), $1.98 - 1.96$ (м, 2H, CH_2), $1.86 - 1.83$ (м, 2H, CH_2). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 130.2, 128.3, 127.9, 126.0, 123.2, 114.6, 100.7, 23.6, 23.2, 22.5, 21.2, 15.0$. ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 3352, 2923, 2853, 1652, 1437, 1319, 1261, 1134, 798, 732, 604, 509. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$, %: C, 71.26; H, 6.98; N, 13.85. Найдено, %: C, 71.41; H, 7.09; N, 13.98.



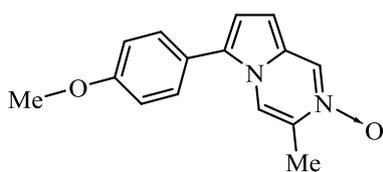
3-Метил-6-фенилпирроло[1,2-а]пиазин-2-оксид (5в).

Стеклообразная коричневая масса, выход 83 мг (76%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 8.46$ (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.98 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.49 – 7.48 (м, 4H, Ar), 7.39 (м, 1H, Ar), 6.88 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H, пиррол), 6.64 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H, пиррол), 2.38 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 131.5, 130.4, 129.3$ (2C), 128.7, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9 (2C), 116.7, 115.7, 103.0, 14.8. ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , м.д.): $\delta = -205.9$ (N пиррол), -112.8 (NO). ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 3364, 3154, 2865, 2843, 1672, 1500, 1474, 1289, 1325, 1297, 1154, 1012, 1013, 925, 815, 689, 611, 502, 447, 410. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$, %: C, 74.98; H, 5.39; N, 12.49. Найдено, %: C, 74.89; H, 5.41; N, 12.65.



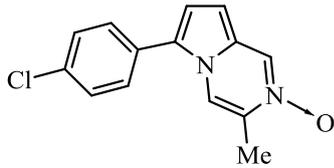
6-(4-Метилфенил)-3-пирроло[1,2-а]пиазин-2-оксид (5г).

Стеклообразная коричневая масса, выход 95 мг (81%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 8.48$ (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.98 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.43 – 7.41 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, Ar), 7.34 – 7.32 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, Ar), 6.88 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H, пиррол), 6.66 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H, пиррол), 2.44 (с, 3H, CH_3), 2.41 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 138.5, 131.5, 130.1$ (2C), 128.8, 128.2, 128.03 (2C), 128.01, 127.6, 116.6, 115.8, 103.0, 21.4, 15.0. ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 3440, 3034, 2962, 2919, 2859, 1900, 1649, 1530, 1453, 1372, 1324, 1243, 1158, 1093, 1038, 941, 813, 752, 687, 631, 543, 496, 463, 423. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$, %: C, 75.61; H, 5.92; N, 11.76. Найдено, %: C, 75.70; H, 5.85; N, 11.93.



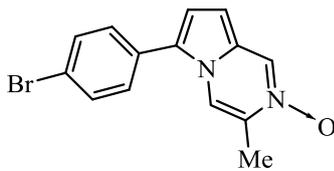
6-(4-Метоксифенил)-3-метилпирроло[1,2-а]пиазин-2-оксид (5д). Стеклообразная коричневая масса, выход 108 мг (87%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 8.48$ (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.93 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.45 – 7.43 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц, Ar), 7.06 – 7.04 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц, Ar), 6.85 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H, пиррол), 6.66 (д, J

= 4.3 Гц, 1H, пиррол), 3.88 (с, 3H, CH₃), 2.41 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 159.7, 131.3, 129.5 (2C), 128.9, 128.0, 127.6, 122.8, 116.4, 115.6, 114.8 (2C), 103.1, 55.4, 14.9. NMR ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -206.1 (N пиррол), -116.1 (NO). ИК (пленка, ν, см⁻¹): 3288, 3045, 2955, 2544, 1762, 1611, 1555, 1464, 1377, 1308, 1249, 1177, 1108, 1032, 882, 836, 793, 716, 604, 578, 516. Вычислено для C₁₅H₁₄N₂O₂, %: C, 70.85; H, 5.55; N, 11.02. Найдено, %: C, 70.59; H, 5.18; N, 11.28.



6-(4-Хлорфенил)-3-метилпирроло[1,2-а]пиазин-2-оксид

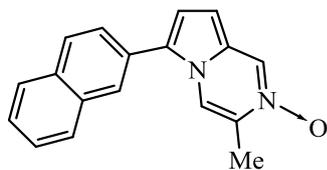
(5ж). Стеклообразная коричневая масса, выход 113 мг (89%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 8.50 (с, 1H, CH=N), 7.94 (с, 1H, CH=C), 7.50 – 7.44 (м, 4H, Ar), 6.90 (д, J = 4.3 Гц, 1H, пиррол), 6.66 (д, J = 4.3 Гц, 1H, пиррол), 2.41 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 134.3, 132.0, 129.6 (2C), 129.2 (2C), 129.0, 128.9, 128.4, 126.7, 117.0, 115.6, 103.2, 14.9. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -206.8 (N пиррол), -114.7 (NO). ИК (пленка, ν, см⁻¹): 3435, 3076, 2969, 2856, 1644, 1515, 1452, 1349, 1321, 1240, 1159, 1093, 1042, 1013, 938, 822, 739, 629, 547, 513, 484, 414. Вычислено для C₁₄H₁₁ClN₂O, %: C, 65.00; H, 4.29; Cl, 13.70; N, 10.83. Найдено, %: C, 64.89; H, 4.33; Cl, 13.76; N, 10.93.



6-(4-Бромфенил)-3-метилпирроло[1,2-а]пиазин-2-оксид

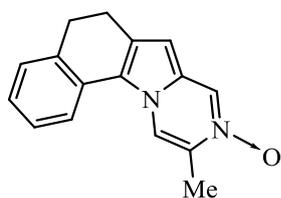
(5з). Стеклообразная коричневая масса, выход 129 мг (87%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 8.48 (с, 1H, CH=N), 7.94 (с, 1H, CH=C), 7.65 – 7.63 (д, 2H, J = 8.4 Гц, Ar), 7.40 – 7.38 (д, 2H, J = 8.4 Гц, Ar), 6.89 (д, J = 4.3 Гц, 1H, пиррол), 6.66 (д, J = 4.3 Гц, 1H, пиррол), 2.40 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 132.6 (2C), 132.0, 129.46, 129.43 (2C), 128.8, 128.4, 126.7, 122.3, 116.9, 115.6, 103.1, 14.9. ИК (пленка, ν, см⁻¹): 3438, 3044, 2962, 2924, 1900, 1648, 1555, 1513, 1454, 1351, 1325, 1243, 1160, 1094, 1067, 1011, 939, 821, 753, 708, 630, 546, 498, 474, 422. Вычислено для

$C_{14}H_{11}BrN_2O$, %: C, 55.47; H, 3.66; Br, 26.36; N, 9.24. Найдено, %: C, 55.29; H, 3.61; Br, 26.39; N, 9.12.



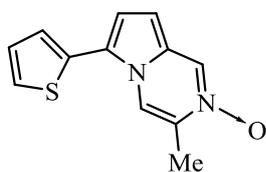
3-Метил-6-(нафтил-2)пирроло[1,2-а]пиазин-2-оксид

(5и). Стеклообразная коричневая масса, выход 94 мг (70%). ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 8.52$ (с, 1H, CH=N), 8.09 (с, 1H, CH=C), 7.99 – 7.97 (м, 2H, Nf), 7.91 – 7.89 (м, 2H, Nf), 7.63 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, Nf), 7.57 – 7.54 (м, 2H, Nf), 7.02 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H, пиррол), 6.72 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H, пиррол), 2.42 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 133.6, 132.9, 131.8, 129.2, 128.9, 128.3, 128.0$ (2C), 127.9, 127.8, 127.0, 126.8 (2C), 125.7, 117.2, 115.8, 103.3, 15.0. ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 3438, 3049, 2923, 2209, 1628, 1506, 1447, 1384, 1319, 1249, 1157, 1086, 1040, 1012, 905, 828, 753, 626, 545, 476, 416. Вычислено для $C_{18}H_{14}N_2O$, %: C, 78.81; H, 5.14; N, 10.21. Найдено, %: C, 78.74; H, 5.08; N, 10.28.



10-Метил-5,6-дигидробензо[г]пиазино[1,2-а]индол-9-оксид

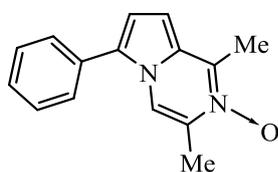
(5к). Стеклообразная коричневая масса, выход 49 мг (40%). ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 8.44$ (с, 1H, CH=N), 8.21 (с, 1H, CH=C), 7.61 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.33 – 7.26 (м, 2H, Ar), 7.18 – 7.15 (м, 1H, Ar), 6.49 (с, 1H, пиррол), 2.89 – 2.84 (м, 4H, $2CH_2$), 2.47 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 136.7, 131.4, 131.1, 129.0, 128.5, 128.3, 127.7, 126.9, 126.5, 123.5, 119.6, 116.0, 101.3, 30.0, 22.7, 15.1$. ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = -212.6$ (N пиррол), -117.9 (NO). ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 3440, 3058, 2932, 1628, 1550, 1501, 1429, 1307, 1153, 1020, 934, 761, 621, 518. Вычислено для $C_{16}H_{14}N_2O$, %: C, 76.78; H, 5.64; N, 11.19. Найдено, %: C, 76.82; H, 5.75; N, 11.12.



3-Метил-6-(тиофен-2-ил)пирроло[1,2-а]пиазин-2-оксид (5л).

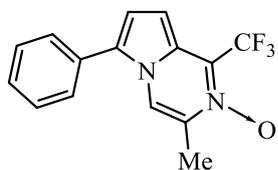
Стеклообразная коричневая масса, выход 97 мг (86%). ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.): $\delta =$

8.50 (с, 1H, CH=N), 8.09 (с, 1H, CH=C), 7.42 (дд, $J = 1.1, 5.1$ Гц, 1H, Th), 7.27 (дд, $J = 5.1, 3.7$ Гц, 1H, Th), 7.19 (дд, $J = 3.7, 1.1$ Гц, 1H, Th), 6.97 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H, пиррол), 6.66 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H, пиррол), 2.43 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 132.1, 131.7, 128.9, 128.3, 128.0, 126.0, 125.8, 121.3, 117.9, 116.2, 103.4, 15.0$. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): $\delta = -205.9$ (N пиррол), -113.5 (NO). ИК (пленка, $\nu, \text{см}^{-1}$): 3285, 3095, 2975, 2924, 2855, 2625, 2365, 2214, 2117, 1951, 1723, 1655, 1614, 1573, 1458, 1417, 1313, 1243, 1208, 1153, 1044, 964, 893, 845, 791, 702, 623, 531, 468, 416. Вычислено для C₁₂H₁₀N₂OS, %: C, 62.59; H, 4.38; N, 12.16; S, 13.92 %. Найдено, %: C, 62.32; H, 4.33; N, 12.00; S, 13.99.



1,3-Диметил-6-фенилпирроло[1,2-а]пиазин-2-оксид (5м).

Стеклообразная коричневая масса, выход 92 мг (79%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.94$ (с, 1H, CH=C), 7.52 – 7.50 (м, 4H, Ar), 7.41 (м, 1H, Ar), 6.86 (д, $J = 4.1$ Гц, 1H, пиррол), 6.67 (д, $J = 4.1$ Гц, 1H, пиррол), 2.69 (с, 3H, CH₃), 2.42 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 139.3, 131.5, 130.8, 129.3$ (2C), 128.9, 128.3 (2C), 128.1 (2C), 115.9, 114.2, 103.2, 15.4, 14.0. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): $\delta = -208.5$ (N пиррол), -117.6 (NO). ИК (пленка, $\nu, \text{см}^{-1}$): 3356, 3074, 2736, 2710, 1602, 1436, 1412, 1225, 1198, 1297, 1151, 1055, 1026, 903, 840, 638, 612, 499, 419, 415. Вычислено для C₁₅H₁₄N₂O, %: C, 75.61; H, 5.92; N, 11.76. Найдено, %: C, 75.73; H, 5.99; N, 11.81.

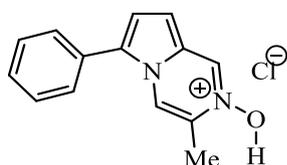


3-Метил-6-фенил-1-(трифторметил)пирроло[1,2-а]пиазин-2-оксид (5н). Стеклообразная коричневая масса, выход 127 мг (89%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 8.10$ (с, 1H, CH=N), 7.56 – 7.51 (м, 4H, Ar), 7.46 – 7.44 (м, 1H, Ar), 6.98 (д, $J = 4.4$ Гц, 1H, пиррол), 6.93 (м, 1H, пиррол), 2.39 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 132.4, 129.9$ (2C), 129.3, 128.9, 128.8, 128.4 (2C), 124.7, 122.3, 119.6 (кв, $J = 273.3$ Гц, CF₃), 117.8, 117.6, 104.1, 14.5. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): $\delta = -207.0$ (N пиррол), -106.6 (NO). ИК (пленка, $\nu, \text{см}^{-1}$): 3446, 3098, 2923, 1802, 1654,

1514, 1466, 1419, 1362, 1261, 1235, 1206, 1185, 1143, 1021, 902, 878, 806, 781, 757, 701, 678, 560, 480, 447. Вычислено для $C_{15}H_{11}F_3N_2O$, %: С, 61.65; Н, 3.79; F, 19.5; N, 9.59. Найдено, %: С, 61.73; Н, 3.82; F, 19.98; N, 9.40.

3.6. Синтез соли 3-метил-6-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазин-2-оксида

Газообразный HCl пропускали через раствор 3-метил-6-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазин-2-оксида **5в** (76 мг, 0.34 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при 20-25 °С в течение 3 часов. Затем удаляли растворитель и получали кристаллы чёрного цвета.

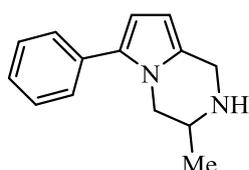


2-Гидрокси-3-метил-6-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазиний-хлорид (6в). Чёрные кристаллы, выход 0.088 г (99%). ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 9.29$ (с, 1H, CH=N), 8.08 (с, 1H, CH=C), 7.63 – 7.56 (м, 5H, Ar), 7.47 (д, $J = 4.6$ Гц, 1H, пиррол), 7.28 (д, $J = 4.6$ Гц, 1H, пиррол), 2.58 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 135.5, 134.3, 130.5, 130.0, 129.2, 128.3, 128.3, 125.6, 121.5, 115.4, 114.5, 15.0$. ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = -200.3$ (N пиррол), -167.3 (NO). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3443, 3123, 3076, 2985, 2924, 1650, 1566, 1451, 1403, 1336, 1236, 1190, 1146, 1083, 1052, 937, 914, 864, 840, 790, 760, 690, 650, 616, 538, 488, 424.

Монокристалл соединения **6в** выращен из раствора дихлорметана (CH_2Cl_2). Параметры кристаллической решетки $a = 9.4142(15)$ Å, $b = 7.1434(12)$ Å, $c = 18.676(3)$ Å, $\beta = 99.476(4)^\circ$, $V = 1238.8(3)$ Å³, пространственная группа $P 2_1/c$, $Z = 4$, $C_{14}H_{13}N_2O$, Cl. Дополнительные кристаллографические данные могут быть найдены в Кембриджской кристаллографической базе данных (www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif; CCDC 1957957).

3.7. Синтез 3-метил-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазина

3-Метил-6-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазин-2-оксид **5в** (101 мг, 0.45 ммоль), NaBH₄ (255 мг, 6.75 ммоль) в C₂H₅OH (не абсолютный) (4 мл) загружали в плоскодонную колбу. Смесь перемешивали при 20–25 °С в течение 20 мин. По истечении времени выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой.



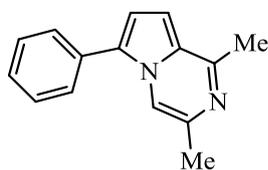
3-Метил-6-фенил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазин

(7в). Белые кристаллы, выход 0.034 г (36%). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 7.43 – 7.36 (м, 4H, Ar), 7.27 – 7.23 (м, 1H, Ar), 6.15 (д, *J* = 3.5 Гц, 1H, пиррол), 5.86 (д, *J* = 3.5 Гц, 1H, пиррол), 4.22 (д, *J* = 14.8 Гц, 2H, CH₂), 3.97 – 3.93 (м, 2H, CH₂), 3.91 (уш. с, 1H, NH), 3.72 – 3.66 (м, 1H, CH), 1.18 (д, *J* = 6.1 Гц, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 132.7, 131.3, 127.9 (2C), 127.4, 127.2 (2C), 125.7, 107.9, 103.3, 57.0, 54.5, 46.7, 15.7. ЯМР ¹⁵N (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = -231.2 (N пиррол), -341.9 (NH). ИК (KBr, ν, см⁻¹): 3427, 3237, 2920, 1961, 1643, 1513, 1474, 1445, 1383, 1324, 1242, 1158, 1082, 1023, 981, 921, 871, 819, 752, 698, 621, 599, 550, 512. Вычислено для C₁₄H₁₆N₂, %: C, 79.21; H, 7.60; N, 13.20. Найдено, %: C, 79.30; H, 7.69; N, 13.09.

3.8. Реакция восстановления 3-метил-6-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазин-2-оксида

3-Метил-6-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазин-2-оксид **5в** (81 мг, 0.361 ммоль), KOH·0.5H₂O (23.5 мг, 0.361 ммоль) и ДМСО (2 мл) загружали в круглодонную колбу. Реакционную смесь нагревали до 115 °С и перемешивали при температуре в течение 7 часов. По истечении времени смесь охлаждали, разбавляли 4 мл H₂O и экстрагировали CH₂Cl₂ (5×50 мл). Метиленовые экстракты промывали H₂O (5×20 мл), затем сушили над K₂CO₃. Удаляли растворитель и получали смесь 1,3-

диметилпирроло[1,2-*a*]пиазина **8в** и *NH*-пиррол-2-карбальдегида **9в**. Смесь разделяли с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент гексан:диэтиловый эфир (4:1)).

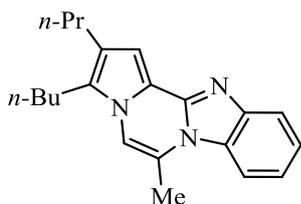


1,3-Диметил-6-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазин (8в**).** Оранжевое масло, выход 0.007 г (9%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.83 (с, 1H, C=CH), 7.58 – 7.49 (м, 4H, Ar) 7.42 – 7.39 (м, 1H, Ar), 6.89 (д, *J* = 4.2 Гц, 1H, пиррол), 6.83 (д, *J* = 4.2 Гц, 1H, пиррол), 2.69 (с, 3H, CH₃), 2.38 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 152.9, 144.9, 136.1, 131.4, 129.2 (2C), 128.3, 128.2 (2C), 128.0, 115.1, 111.7, 104.2, 21.6, 21.1. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -196 (N пиррол), -87.9 (C=N). ИК (пленка, ν, см⁻¹): 3427, 3237, 2920, 1970, 1513, 1425, 1355, 1285, 1285, 1158, 1010, 996, 920, 842, 830, 714, 674, 602, 523, 502, 450. Вычислено для C₁₅H₁₄N₂, %: C, 81.05; H, 6.35; N, 12.60. Найдено, %: C, 81.51; H, 6.70; N, 12.89.

3.9. Синтез 6-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазинов

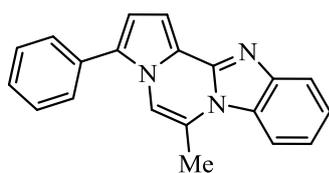
Метод А: смесь *N*-алленилпиррол-2-карбальдегида **3** (1.1 ммоль), *o*-фенилендиамина (131 мг, 1.21 ммоль), C₂H₅ОН (абсолютированный) (2.2 мл), H₂O (0.44 мл) и CF₃COOH (2 мольн.%) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем из реакционной смеси удаляли растворитель. Полученные продукты **11** и **12** разделяли колоночной хроматографией (Al₂O₃; элюент гексан, затем гексан:диэтиловый эфир (1:1)).

Метод Б: смесь *N*-алленилпиррол-2-карбальдегида **3** (1.1 ммоль), *o*-фенилендиамина (131 мг, 1.21 ммоль), CH₃ОН (абсолютированный) (2.2 мл) и CF₃COOH (2 мольн.%) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем из реакционной смеси удаляли растворитель и получали твердый продукт **11**.



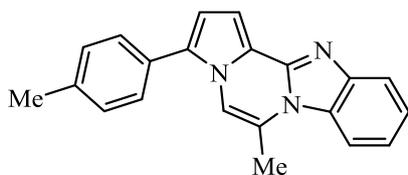
3-Бутил-6-метил-2-пропилбензо[4,5]имидазо[1,2-

a]пирроло[2,1-с]пирпизин (11a). Белый порошок, выход по методу А: 105 мг, (30% с учётом конверсии); выход по методу Б: 147 мг (42%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.86 - 7.83$ (м, 2H, Ar), 7.36 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.21 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.13 (с, 1H, CH), 6.92 (с, 1H, пиррол), 2.83 (с, 3H, CH_3), 2.79 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, CH_2), 2.57 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2), 1.71 – 1.66 (м, 2H, CH_2), 1.61 – 1.56 (м, 2H, CH_2), 1.44 – 1.39 (м, 2H, CH_2), 1.01 – 0.95 (м, 6H, 2 CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 144.8$, 143.5, 131.2, 126.9, 125.6, 123.6, 121.3, 119.7, 119.3, 118.7, 112.5, 107.1, 105.6, 31.3, 28.3, 24.1, 23.8, 22.7, 18.1, 14.1, 14.0. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3$, %: C, 78.96; H, 7.89; N, 13.15. Найдено, %: C, 79.12; H, 7.93; N, 13.28.



6-Метил-3-фенилбензо[4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[2,1-

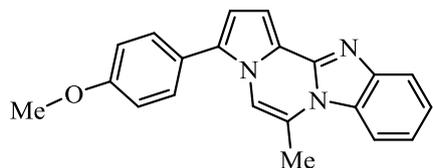
с]пирпизин (11b). Белый порошок, выход по методу А: 111 мг (34%); выход по методу Б: 284 мг (87%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.87$ (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.82 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, Ar), 7.54 – 7.47 (м, 4H, Ar), 7.42 – 7.38 (м, 1H, Ar), 7.37 – 7.35 (м, 1H, Ar), 7.33 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, пиррол), 7.24 (с, 1H, CH), 7.22 – 7.18 (м, 1H, Ar), 6.72 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, пиррол), 2.73 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 144.8$, 143.5, 131.5, 131.2, 130.8, 129.1 (2C), 128.7 (2C), 128.1, 123.9, 121.9, 121.4, 120.9, 119.6, 112.9, 112.6, 107.5, 106.3, 18.0. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3$, %: C, 80.78; H, 5.08; N, 14.13. Найдено, %: C, 80.81; H, 5.12; N, 14.17.



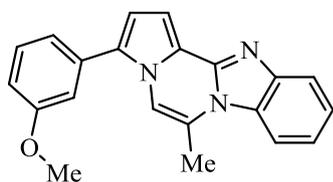
3-(4-Метилфенил)-6-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-

a]пирроло[2,1-с]пирпизин (11g). Белый порошок, выход по методу А: 110 мг (32%); выход по методу Б: 290 мг (85%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.89$ (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.86 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.46 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.40 – 7.38 (м,

1H, Ar), 7.36 – 7.35 (м, 1H, Ar), 7.34 – 7.31 (м, 2H, Ar, пиррол), 7.26 – 7.22 (м, 2H, Ar, CH), 6.71 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, пиррол), 2.77 (с, 3H, CH₃), 2.44 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 144.7, 143.5, 138.1, 131.2, 130.9, 129.8$ (2C), 128.6 (2C), 128.5, 123.8, 121.8, 121.1, 120.7, 119.6, 112.6, 112.6, 107.6, 106.3, 21.4, 18.0. Вычислено для C₂₁H₁₇N₃, %: C, 81.00; H, 5.50; N, 13.49. Найдено, %: C, 81.09; H, 5.56; N, 13.54.



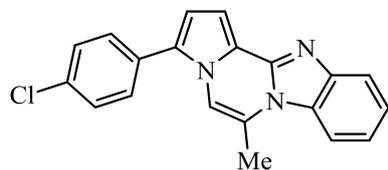
3-(4-Метоксифенил)-6-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазин (11д). Розовый порошок, выход по методу А: 144 мг (40%); выход по методу Б: 324 мг (90%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.90 - 7.87$ (м, 2H, Ar), 7.49 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.39 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.35 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, пиррол), 7.28 – 7.24 (м, 2H, CH, Ar), 7.06 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 6.69 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, пиррол), 3.89 (с, 3H, CH₃), 2.81 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 159.4, 144.5, 143.3, 130.9, 130.4, 129.8$ (2C), 123.6, 121.6, 120.6, 120.5, 119.2, 114.4 (2C), 112.4, 112.2, 107.3, 105.9, 55.3, 17.8. Вычислено для C₂₁H₁₇N₃O, %: C, 77.04; H, 5.23; N, 12.84. Найдено, %: C, 77.08; H, 5.27; N, 12.87.



3-(3-Метоксифенил)-6-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазин (11е). Белый порошок, выход по методу А: 137 мг (38%); выход по методу Б: 321 мг (89%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.90 - 7.87$ (м, 2H, Ar), 7.45 – 7.40 (м, 2H, Ar), 7.38 – 7.33 (м, 2H, пиррол, Ar), 7.28 – 7.25 (м, 1H, CH), 7.16 – 7.14 (м, 1H, Ar), 7.10 (с, 1H, Ar), 6.99 – 6.96 (м, 1H, Ar), 6.76 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, пиррол), 3.88 (с, 3H, CH₃), 2.81 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 160.1, 144.8, 143.4, 132.7, 131.2, 130.6, 130.1, 123.9, 121.9, 121.4, 120.9, 120.9, 119.6, 114.5, 113.4, 112.9, 112.6, 107.6, 106.3, 55.5, 18.0$. Вычислено для C₂₁H₁₇N₃O, %: C, 77.04; H, 5.23; N, 12.84. Найдено, %: C, 77.06; H, 5.25; N, 12.86.

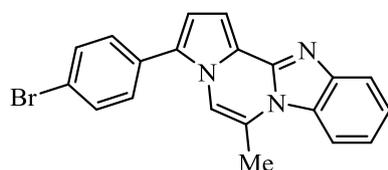
Монокристалл соединения **11е** выращен из раствора хлороформа (CHCl₃). Параметры кристаллической решетки **a** = 10.3012(10) Å, **b** = 22.0073(19) Å, **c** =

7.2627(7) Å, $\beta = 90.469(3)^\circ$, $V = 1566.72(9) \text{ \AA}^3$, пространственная группа $P 2_1/c$, $Z = 4$, $C_{21}H_{17}N_3O$. Дополнительные кристаллографические данные могут быть найдены в Кембриджской кристаллографической базе данных (www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif; CCDC 2102328).



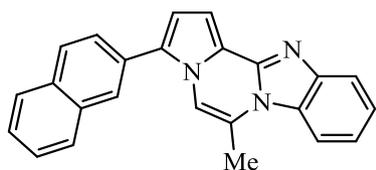
3-(4-Хлорфенил)-6-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-

a]пирроло[2,1-с]пиазин (11ж). Светло-желтый порошок, выход по методу А: 124 мг (34%); выход по методу Б: 299 мг (82%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.90$ (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.86 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.49 – 7.45 (м, 4H, Ar), 7.39 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.35 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, пиррол), 7.27 – 7.25 (м, 1H, Ar), 7.20 (с, 1H, CH), 6.72 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, пиррол), 2.79 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 144.8, 143.3, 134.1, 131.2, 129.9, 129.9$ (2C), 129.5, 129.4 (2C), 124.0, 122.0, 121.7, 121.2, 119.7, 113.2, 112.6, 107.3, 106.4, 18.1. Вычислено для $C_{20}H_{14}ClN_3$, %: C, 72.40; H, 4.25; Cl, 10.68; N, 12.66. Найдено, %: C, 72.47; H, 4.29; Cl, 10.75; N, 12.72.



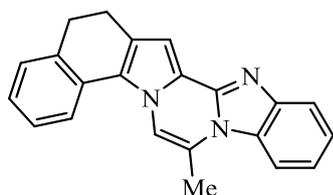
3-(4-Бромфенил)-6-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-

a]пирроло[2,1-с]пиазин (11з). Жёлтый порошок, выход по методу А: 153 мг (37%); выход по методу Б: 348 мг (84%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.90$ (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.87 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, Ar) 7.65 – 7.63 (м, 2H, Ar), 7.43 – 7.41 (м, 2H, Ar), 7.39 – 7.34 (м, 2H, Ar, пиррол), 7.27 – 7.26 (м, 1H, Ar), 7.20 (с, 1H, CH), 6.73 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, пиррол), 2.79 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 144.7, 143.3, 132.3$ (2C), 131.2, 130.4, 130.1 (2C), 129.5, 124.0, 122.2, 122.0, 121.7, 121.2, 119.7, 113.1, 112.6, 107.2, 106.5, 18.0. Вычислено для $C_{20}H_{14}BrN_3$, %: C, 63.84; H, 3.75; Br, 21.24; N, 11.17. Найдено, %: C, 63.87; H, 3.79; Br, 21.29; N, 11.21.



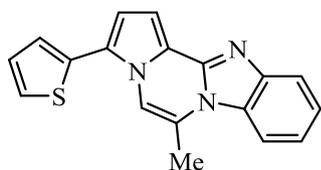
6-Метил-3-(нафтил-2)бензо[4,5]имидазо[1,2-

a]пирроло[2,1-с]пиазин (11и). Бежевый порошок, выход по методу А: 107 мг (28%); выход по методу Б: 302 мг (79%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 8.02 - 7.97$ (м, 2H, Ar), $7.92 - 7.88$ (м, 4H, Ar), $7.68 - 7.66$ (м, 1H, Ar), $7.57 - 7.54$ (м, 2H, Ar), $7.43 - 7.39$ (м, 2H, пиррол, Ar), 7.37 (с, 1H, CH), $7.29 - 7.25$ (м, 1H, Ar), 6.85 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, пиррол), 2.80 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 144.9, 143.5, 133.6, 132.9, 131.3, 130.8, 128.9, 128.9, 128.2, 127.9, 127.5, 126.8, 126.6, 126.6, 124.0, 122.0, 121.6, 121.0, 119.8, 113.4, 112.7, 107.7, 106.6, 18.1$. Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3$, %: C, 82.97; H, 4.93; N, 12.10. Найдено, %: C, 83.02; H, 4.97; N, 12.17.



6-Метил-13,14-дигидробензо[g]бензо[4',5']имидазо[2',1':

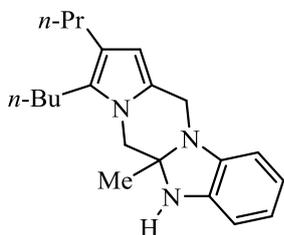
3,4]пирпино[1,2-а]индол (11к). Белый порошок, выход по методу А: 122 мг (34%); выход по методу Б: 270 мг (77%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.90 - 7.88$ (м, 2H, Ar), $7.70 - 7.65$ (м, 2H, Ar), $7.42 - 7.33$ (м, 3H, Ar), $7.28 - 7.24$ (м, 1H, пиррол), $7.22 - 7.19$ (м, 2H, CH, Ar), $2.97 - 2.93$ (м, 2H, CH_2), $2.90 - 2.88$ (м, 5H, CH_2 , CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 144.8, 143.3, 137.2, 131.2, 129.0, 128.7, 126.8, 126.7, 126.2, 125.9, 123.9, 121.7, 121.3, 120.7, 120.2, 119.5, 112.6, 108.2, 104.6, 30.7, 22.6, 18.1$. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3$, %: C, 81.71; H, 5.30; N, 12.99. Найдено, %: C, 81.75; H, 5.37; N, 13.34.



6-Метил-3-(тиофенил-2-)бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пирроло

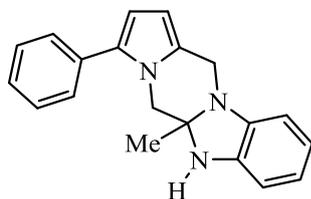
[2,1-с]пиазин (11л). Бежевый порошок, выход по методу А: 137 мг (41%); выход по методу Б: 294 мг (88%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.78$ (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.75 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), $7.32 - 7.31$ (м, 1H, Th), $7.30 - 7.28$ (м, 2H, Th), 7.22 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, пиррол), $7.16 - 7.12$ (м, 2H, CH, Ar), $7.09 - 7.07$ (м, 1H, Ar), 6.70 (д, J

= 4.0 Гц, 1H, пиррол), 2.69 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 144.8, 143.1, 132.6, 131.1, 127.8, 126.3, 126.1, 124.0, 123.5, 122.0, 121.7, 121.2, 119.7, 114.1, 112.6, 107.6, 106.3, 18.1. Вычислено для C₁₈H₁₃N₃S, %: C, 71.26; H, 4.32; N, 13.85; S, 10.57. Найдено, %: C, 71.28; H, 4.34; N, 13.88; S, 11.04.



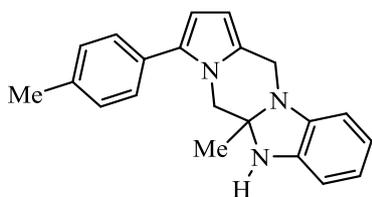
3-Бутил-5a-метил-2-пропил-5a,6-дигидро-5H,12H-бензо

[4,5]имидазо[1,2-a]пирроло[1,2-d]пирозин (12a). Оранжевое масло, выход по методу А: 10 мг (4% с учётом конверсии в 74%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 6.79 – 6.75 (м, 1H, Ar), 6.75 – 6.60 (м, 2H, Ar), 6.39 (д, J = 7.6 Гц, 1H, Ar), 5.81 (с, 1H, пиррол), 4.47 (д, J = 14.8 Гц, 1H, CH₂), 4.44 (д, J = 14.8 Гц, 1H, CH₂), 3.92 (д, J = 12.0 Гц, 1H, CH₂), 3.85 (с, 1H, NH), 3.70 (д, J = 12.0 Гц, 1H, CH₂), 2.50 – 2.45 (м, 2H, CH₂), 2.34 (т, J = 15.2 Гц, 2H, CH₂), 1.56 – 1.50 (м, 2H, CH₂), 1.43 – 1.39 (м, 2H, CH₂), 1.37 – 1.31 (м, 2H, CH₂), 1.26 (с, 3H, CH₃), 0.95 – 0.90 (м, 6H, 2CH₃).



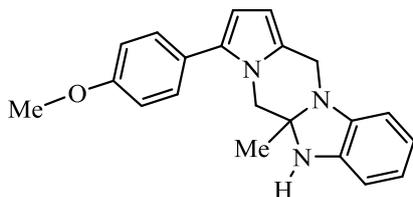
5a-Метил-3-фенил-5a,6-дигидро-5H,12H-бензо[4,5]

имидазо[1,2-a]пирроло[1,2-d]пирозин (12b). Красное масло, выход по методу А: 103 мг (31%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.42 – 7.35 (м, 4H, Ar), 7.31 – 7.27 (м, 1H, Ar), 6.80 (д, J = 7.5 Гц, 1H, Ar), 6.64 (д, J = 7.5 Гц, 1H, Ar), 6.59 – 6.57 (м, 1H, Ar), 6.46 (д, J = 7.5 Гц, 1H, Ar), 6.27 (д, J = 3.5 Гц, 1H, пиррол), 6.12 (д, J = 3.5 Гц, 1H, пиррол), 4.65 (д, J = 14.6 Гц, 1H, CH₂), 4.52 (д, J = 14.6 Гц, 1H, CH₂), 4.16 (д, J = 12.1 Гц, 1H, CH₂), 3.88 (д, J = 12.1 Гц, 1H, CH₂), 3.68 (с, 1H, NH), 1.22 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 142.5, 138.8, 134.6, 132.5, 128.7 (2C), 128.2 (2C), 126.8, 126.1, 121.6, 119.3, 110.4, 108.2, 107.4, 105.2, 79.9, 52.1, 43.2, 24.7. Вычислено для C₂₀H₁₉N₃, %: C, 79.70; H, 6.35; N, 13.94. Найдено, %: C, 79.78; H, 6.41; N, 13.99.



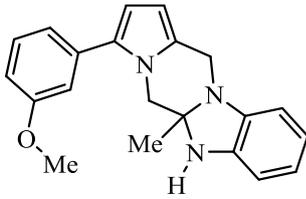
5a-Метил-3-(*p*-толил)-5a,6-дигидро-5H,12H-

бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[1,2-*d*]пиазин (12г). Красное масло, выход по методу А: 104 мг (30%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.31 - 7.29$ (м, 2H, Ar), 7.26 – 7.24 (м, 2H, Ar), 6.84 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 6.68 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 6.61 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 6.49 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 6.28 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, пиррол), 6.15 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, пиррол), 4.68 (д, $J = 14.6$ Гц, 1H, CH_2), 4.55 (д, $J = 14.6$ Гц, 1H, CH_2), 4.17 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H, CH_2), 3.90 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H, CH_2), 3.70 (с, 1H, NH), 2.43 (с, 3H, CH_3), 1.24 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 142.4, 138.8, 136.5, 134.6, 129.6, 129.3$ (2C), 128.2 (2C), 125.7, 121.6, 119.2, 110.3, 107.8, 107.3, 105.0, 79.9, 52.0, 43.2, 24.7, 21.2. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3$, %: C, 79.97; H, 6.71; N, 13.32. Найдено, %: C, 80.02; H, 6.74; N, 13.35.



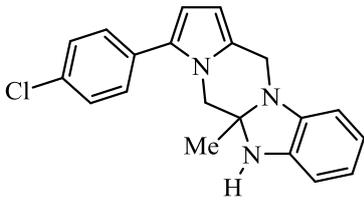
3-(4-Метоксифенил)-5a-метил-5a,6-дигидро-

5H,12H-бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[1,2-*d*]пиазин (12д). Красное масло, выход по методу А: 127 мг (35%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.29 - 7.26$ (м, 2H, Ar), 6.95 – 6.93 (м, 2H, Ar), 6.82 – 6.78 (м, 1H, Ar), 6.65 – 6.62 (м, 1H, Ar), 6.59 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Ar), 6.45 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 6.18 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, пиррол), 6.10 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, пиррол), 4.64 (д, $J = 14.7$ Гц, 1H, CH_2), 4.51 (д, $J = 14.7$ Гц, 1H, CH_2), 4.11 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H, CH_2), 3.84 (с, 3H, CH_3), 3.80 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H, CH_2), 3.67 (с, 1H, NH), 1.22 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 158.7, 142.6, 138.8, 134.4, 129.6$ (2C), 125.4, 125.1, 121.7, 119.2, 114.1 (2C), 110.4, 107.4, 104.9, 79.9, 77.3, 55.4, 52.0, 43.2, 24.8. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$, %: C, 76.11; H, 6.39; N, 12.68. Найдено, %: C, 76.18; H, 6.47; N, 12.74.



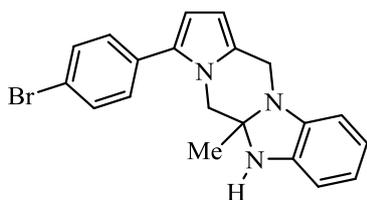
3-(3-Метоксифенил)-5а-метил-5а,6-дигидро-5Н,12Н-

бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[1,2-д]пиазин (12е). Красное масло, выход по методу А: 120 мг (33%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.33 - 7.29$ (м, 1H, Ar), $7.26 - 7.23$ (м, 1H, Ar), $6.95 - 6.93$ (м, 1H, Ar), $6.86 - 6.83$ (м, 1H, Ar), $6.82 - 6.78$ (м, 1H, Ar), 6.64 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), $6.59 - 5.57$ (м, 1H, Ar), 6.46 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 6.28 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, пиррол), 6.12 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, пиррол), 4.65 (д, $J = 14.6$ Гц, 1H, CH_2), 4.51 (д, $J = 14.6$ Гц, 1H, CH_2), 4.15 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H, CH_2), 3.91 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H, CH_2), 3.84 (с, 3H, CH_3), 3.69 (с, 1H, NH), 1.22 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 159.8, 142.3, 138.9, 134.5, 133.8, 129.6, 126.2, 121.4, 120.6, 119.3, 113.8, 112.2, 110.1, 108.4, 107.3, 105.2, 79.9, 55.3, 52.1, 43.2, 24.7$. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$, %: С, 76.11; Н, 6.39; N, 12.68. Найдено, %: С, 76.20; Н, 6.45; N, 12.78.



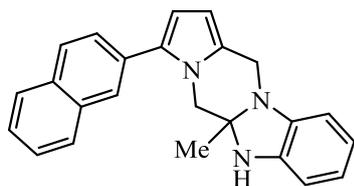
3-(3-Хлорфенил)-5а-метил-5а,6-дигидро-5Н,12Н-

бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[1,2-д]пиазин (12ж). Красное масло, выход по методу А: 118 мг (32%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.38 - 7.36$ (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), $7.30 - 7.27$ (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), $6.83 - 6.80$ (м, 1H, Ar), $6.69 - 6.64$ (м, 1H, Ar), $6.61 - 6.59$ (м, 1H, Ar), $6.45 - 6.45$ (м, 1H, Ar), 6.27 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, пиррол), 6.13 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, пиррол), 4.65 (д, $J = 14.7$ Гц, 1H, CH_2), 4.52 (д, $J = 14.7$ Гц, 1H, CH_2), 4.14 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H, CH_2), 3.82 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H, CH_2), 3.71 (с, 1H, NH), 1.23 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 142.5, 138.3, 133.4, 132.6, 130.9, 129.3$ (2C), 128.9 (2C), $126.5, 121.7, 119.4, 110.5, 108.6, 107.4, 105.4, 79.8, 52.1, 43.1, 24.7$. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$, %: С, 71.53; Н, 5.40; Cl, 10.56; N, 12.51. Найдено, %: С, 71.59; Н, 5.48; Cl, 11.05; N, 12.55.



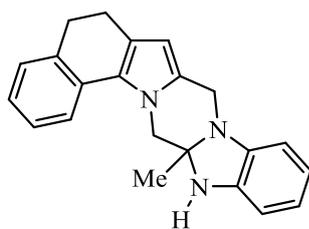
3-(3-Бромфенил)-5а-метил-5а,6-дигидро-5H,12H-

бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[1,2-д]пиазин (12з). Красное масло, выход по методу А: 138 мг (33%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.53 - 7.51$ (м, 1H, Ar), 7.23 – 7.21 (м, 1H, Ar), 6.81 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 6.65 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 6.60 – 6.59 (м, 1H, Ar), 6.46 – 6.44 (м, 1H, Ar), 6.64 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, пиррол), 6.13 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, пиррол), 4.64 (д, $J = 14.4$ Гц, 1H, CH_2), 4.51 (д, $J = 14.4$ Гц, 1H, CH_2), 4.13 (д, $J = 12.0$ Гц, 1H, CH_2), 3.82 (д, $J = 12.0$ Гц, 1H, CH_2), 3.69 (с, 1H, NH), 1.22 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 143.4, 140.1, 135.8, 133.9, 132.4, 130.1$ (2C), 129.7 (2C), 123.8, 123.1, 120.5, 111.8, 109.7, 106.6, 105.9, 80.1, 52.8, 42.5, 24.9. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrN}_3$, %: C, 63.17; H, 4.77; Br, 21.01; N, 11.05. Найдено, %: C, 63.21; H, 4.81; Br, 21.07; N, 11.09.



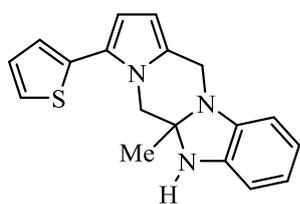
5а-Метил-3-(нафтил-2)-5а-метил-5а,6-дигидро-

5H,12H-бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[1,2-д]пиазин (12и). Красное масло, выход по методу А: 73 мг (19%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.95 - 9.87$ (м, 2H, Nf), 7.71 – 7.69 (м, 2H, Nf), 7.57 – 7.51 (м, 3H, Nf), 7.19 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, Ar), 6.91 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, Ar), 6.83 – 6.79 (м, 1H, Ar), 6.61 – 6.57 (м, 1H, Ar), 6.15 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, пиррол), 6.11 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, пиррол), 4.75 (д, $J = 14.5$ Гц, 1H, CH_2), 4.20 (д, $J = 14.5$ Гц, 1H, CH_2), 4.05 (д, $J = 12.0$ Гц, 1H, CH_2), 3.96 (д, $J = 12.0$ Гц, 1H, CH_2), 3.74 (с, 1H, NH), 1.25 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.) $\delta 143.5, 144.1, 137.9, 136.5, 135.2, 133.8, 130.4, 129.7, 129.1, 127.4, 126.8, 125.3, 124.5, 123.0, 121.4, 120.8, 119.1, 111.1, 108.0, 105.2, 79.4, 52.5, 41.8, 24.9$. Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3$, %: C, 82.02; H, 6.02; N, 11.96. Найдено, %: C, 82.10; H, 6.18; N, 12.02.



14a-Метил-5,8,14a,15-тетрагидро-6H,14H-

бензо[*g*]бензо[4',5']имидазо[1',2':4,5]пирaziно[1,2-*a*]индол (12к). Красное масло, выход по методу А: 101 мг (28%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.29 - 7.24$ (м, 2H, Ar), 7.21 – 7.18 (м, 1H, Ar), 7.08 – 7.04 (м, 1H, Ar), 6.84 – 6.80 (м, 1H, Ar), 6.68 – 6.62 (м, 2H, Ar), 6.44 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 5.97 (с, 1H, пиррол), 4.62 (д, $J = 14.7$ Гц, 1H, CH_2), 4.55 (д, $J = 14.7$ Гц, 1H, CH_2), 4.35 (д, $J = 11.9$ Гц, 1H, CH_2), 4.20 (д, $J = 11.9$ Гц, 1H, CH_2), 3.75 (с, 1H, NH), 2.95 – 2.82 (м, 2H, индол), 2.72 – 2.58 (м, 2H, индол), 1.29 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 142.5, 138.7, 136.1, 129.5, 129.0, 128.6, 126.6, 126.1, 124.6, 122.7, 121.9, 120.3, 119.1, 110.8, 107.0, 103.8, 79.5, 77.3, 55.3, 42.8, 31.1, 24.4, 22.5$. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3$, %: C, 80.70; H, 6.46; N, 12.83. Найдено, %: C, 80.78; H, 6.51; N, 12.90.



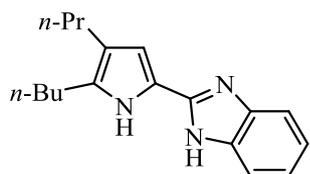
5a-Метил-3-(тиофен-2-ил)-5a-метил-5a,6-дигидро-5H,12H-

бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[1,2-*d*]пирaziн (12л). Красное масло, выход по методу А: 125 мг (37%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.43 - 7.41$ (м, 1H, Th), 7.30 – 7.28 (м, 1H, Th), 7.25 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, Ar), 6.93 (м, 2H, Th, Ar), 6.85 – 6.78 (м, 1H, Ar), 6.70 – 6.67 (м, 1H, Ar), 6.16 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, пиррол), 6.09 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, пиррол), 4.79 (д, $J = 14.6$ Гц, 1H, CH_2), 4.51 (д, $J = 14.6$ Гц, 1H, CH_2), 4.13 (д, $J = 12.3$ Гц, 1H, CH_2), 3.71 (д, $J = 12.3$ Гц, 1H, CH_2), 3.65 (с, 1H, NH), 1.25 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 139.5, 137.1, 134.0, 129.5, 126.9, 125.7, 125.0, 124.5, 123.7, 120.9, 110.3, 108.6, 106.7, 104.5, 79.2, 50.9, 42.3, 24.5$. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$, %: C, 70.33; H, 5.57; N, 13.67; S, 10.43. Найдено, %: C, 70.39; H, 6.04; N, 13.01; S, 10.58.

3.10. Синтез 2-(1*H*-пирролил-2)-1*H*-бензо[*d*]имидазолов

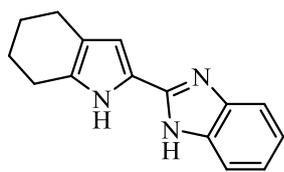
2-(1*H*-пирролил-2)-1*H*-бензо[*d*]имидазолы **13** получали согласно методике [126]. Соединения **13а-б,г-к** синтезированы впервые. Характеристики соединений **13в,л** полностью соответствуют литературным данным [126].

Смесь *NH*-пиррол-2-карбальдегида (2 ммоль), *o*-фенилендиамина (216 мг, 2 ммоль) и CF₃COOH (2 мольн.%) в ДМСО (2 мл) перемешивали при температуре 70–80 °С в течение 1 часа, пропуская воздух через систему. Реакционную смесь разбавляли водным 1% раствором NaHCO₃ (8 мл), экстрагировали диэтиловым эфиром (5×5 мл), затем органические экстракты сушили над K₂CO₃. После удаления растворителя продукты очищали колоночной хроматографией (Al₂O₃; элюент гексан, затем гексан:диэтиловый эфир (1:1)).



2-(5-Бутил-4-пропил-1*H*-пирролил-2)-1*H*-бензо[*d*]

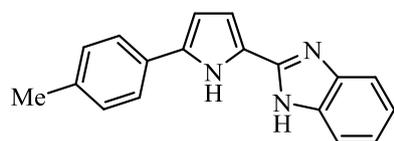
имидазол (13а). Жёлтые кристаллы, выход 158 мг (28%). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 12.25 (с, 1H, NH), 11.18 (с, 1H, NH), 7.43 – 7.42 (м, 2H, Ar), 7.08 – 7.05 (м, 2H, Ar), 6.60 (с, 1H, пиррол), 2.51 – 2.47 (м, 2H, 2CH₂), 2.31 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H, CH₂), 1.54 – 1.45 (м, 4H, CH₂), 1.26 – 1.19 (м, 2H, CH₂), 0.89 (т, *J* = 7.4 Гц, 3H, CH₃), 0.84 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 147.2, 132.7 (2C), 121.2 (2C), 121.4, 120.3, 119.9, 110.5 (2C), 106.6, 32.2, 27.5, 24.8, 24.1, 21.9, 13.9, 13.8. Вычислено для C₁₈H₂₃N₃, %: C, 76.83; H, 8.24; N, 14.93. Найдено, %: C, 76.96; H, 8.31 N, 15.03.



2-(4,5,6,7-Тетрагидро-1*H*-индолил-2)-1*H*-бензо[*g*]имидазол

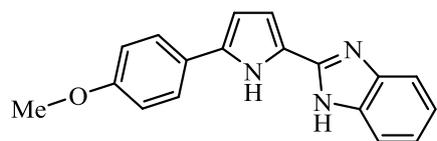
(13б). Жёлтый порошок, выход 176 мг (37%). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 12.27 (с, 1H, NH), 11.20 (с, 1H, NH), 7.85 – 7.38 (м, 2H, Ar), 7.10 – 7.08 (м, 2H, Ar), 6.55

(с, 1H, пиррол), 2.57 – 2.55 (м, 2H, CH₂), 2.47 – 2.42 (м, 2H, CH₂), 1.74 – 1.67 (м, 4H, 2CH₂). ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 177.6, 147.3 (2C), 130.8, 121.3 (2C), 120.5, 117.6, 110.4 (2C), 108.1, 30.7, 23.5, 22.9, 22.6. Вычислено для C₁₅H₁₅N₃, %: С, 75.92; Н, 6.37; N, 17.71. Найдено, %: С, 76.03; Н, 6.48 N, 17.82.



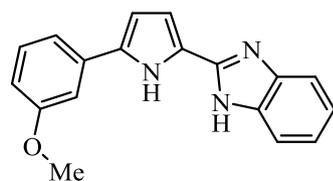
2-(5-(*p*-Толил)-1H-пирролил-2)-1H-бензо[*d*]

имидазол (13г). Бежевые кристаллы, выход 410 мг (75%). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 12.48 (с, 1H, NH), 11.96 (с, 1H, NH), 7.76 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, Ar), 7.59 – 7.49 (м, 2H, Ar), 7.20 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, Ar), 7.16 – 7.14 (м, 2H, Ar), 6.95 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H, пиррол), 6.65 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H, пиррол), 2.30 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 146.4, 143.9, 135.6, 134.8, 134.5 (2C), 129.2 (2C), 124.4 (2C), 123.8, 121.7, 121.3, 117.8, 111.1, 110.6, 107.1, 20.7. Вычислено для C₁₈H₁₅N₃, %: С, 79.10; Н, 5.53; N, 15.37. Найдено, %: С, 79.15; Н, 5.58 N, 15.41.



2-(5-(4-Метоксифенил)-1H-пирролил-2)-1H-бензо

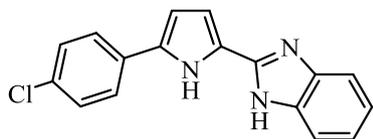
[*d*]имидазол (13д). Розовые кристаллы, выход 121 мг (21%). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 12.48 (с, 1H, NH), 11.90 (с, 1H, NH), 7.79 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, Ar), 7.57 – 7.47 (м, 2H, Ar), 7.16 – 7.14 (м, 2H, Ar), 6.97 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, Ar), 6.92 (д, *J* = 3.6 Гц, 1H, пиррол), 6.57 (д, *J* = 3.6 Гц, 1H, пиррол), 3.77 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 158.0, 146.5, 143.3, 134.8 (2C), 125.8 (2C), 124.8, 123.4, 121.5 (2C), 118.9 (2C), 114.1 (2C), 111.0, 106.5, 55.1. Вычислено для C₁₈H₁₅N₃O, %: С, 74.72; Н, 5.23; N, 14.52. Найдено, %: С, 74.77; Н, 5.29 N, 14.58.



2-(5-(3-Метоксифенил)-1H-пирролил-2)-1H-бензо[*d*]

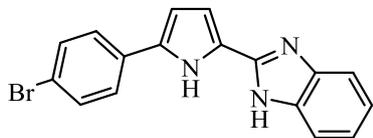
имидазол (13е). Красные кристаллы, выход 231 г (40%). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 12.53 (с, 1H, NH), 12.09 (с, 1H, NH), 7.59 (м, 1H, Ar), 7.51 (м, 1H, Ar), 7.48 – 7.47 (м, 1H, Ar), 6.40 – 7.38 (м, 1H, Ar), 7.28 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, Ar), 7.17 – 7.16 (м,

2H, Ar), 6.94 (д, $J = 3.0$ Гц, 1H, пиррол), 6.79 – 6.77 (м, 1H, Ar), 6.72 (д, $J = 3.0$ Гц, 1H, пиррол), 3.83 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, м.д.): $\delta = 159.7, 146.3, 143.9$ (2C), 134.6, 133.3, 129.7, 125.5, 124.2, 121.8, 121.5, 116.9, 112.6, 111.1, 110.7 (2), 109.3, 108.0, 55.2. Вычислено для C₁₈H₁₅N₃O, %: C, 74.72; H, 5.23; N, 14.52. Найдено, %: C, 74.87; H, 5.36; N, 14.65.



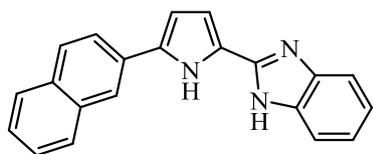
2-(5-(4-Хлорфенил)-1H-пирролил-2)-1H-бензо[*d*]

имидазол (13ж). Коричневый порошок, выход 0.488 г (83%). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, м.д.): $\delta = 12.57$ (с, 1H, NH), 12.10 (с, 1H, NH), 7.87 – 7.85 (м, 2H, Ar), 7.59 – 7.47 (м, 2H, Ar), 7.44 – 7.41 (м, 2H, Ar), 7.17 – 7.16 (м, 2H, Ar), 6.96 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, пиррол), 6.73 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, пиррол). ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, м.д.): $\delta = 146.2, 133.5$ (2C), 130.9, 130.8, 128.8 (2C), 126.1 (2C), 124.6 (2C), 122.1, 121.6, 118.0, 111.3, 110.8, 108.4. Вычислено для C₁₇H₁₂ClN₃, %: C, 69.51; H, 4.12; Cl, 12.07; N, 14.30. Найдено, %: C, 69.64; H, 4.21; Cl, 12.15; N, 14.42.



2-(5-(4-Бромфенил)-1H-пирролил-2)-1H-бензо[*d*]

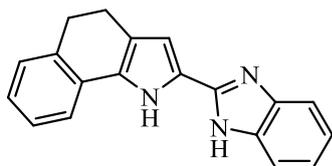
имидазол (13з). Светло-желтый порошок, выход 277 мг (41%). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, м.д.): $\delta = 12.66$ (с, 1H, NH), 12.13 (с, 1H, NH), 7.84 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.57 – 7.53 (м, 4H, Ar), 7.18 – 7.16 (м, 2H, Ar), 6.96 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H, пиррол), 6.74 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H, пиррол). ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, м.д.): $\delta = 146.0, 133.4$ (2C), 131.4 (2C), 131.2, 126.3 (2C), 124.6 (2C), 121.6, 119.1 (2C), 114.3 (2C), 111.2, 108.3. Вычислено для C₁₇H₁₂BrN₃, %: C, 60.37; H, 3.58; Br, 23.63; N, 12.42. Найдено, %: C, 60.42; H, 4.05; Br, 23.68; N, 12.47.



2-(5-(Нафтил-2)-1H-пирролил-2)-1H-бензо[*d*]

имидазол (13и). Бежевый порошок, выход 186 мг (30%). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, м.д.): $\delta = 12.54$ (с, 1H, NH), 12.18 (с, 1H, NH), 8.48 (с, 1H, Ar), 8.02 – 7.99 (м, 1H,

Ar), 7.92 – 7.87 (м, 3H, Ar), 7.63 – 7.61 (м, 1H, Ar), 7.53 – 7.44 (м, 3H, Ar), 7.19 – 7.17 (м, 2H, Ar), 7.00 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H, пиррол), 6.87 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H, пиррол). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 146.2, 143.9, 134.5, 134.5, 133.4, 131.8, 129.4, 128.0, 127.7, 127.5, 126.4, 125.5, 124.6, 123.5, 121.9, 121.8, 121.3, 117.8, 111.1, 110.7, 108.4$. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3$, %: С, 81.53; Н, 4.89; N, 13.58. Найдено, %: С, 81.58; Н, 4.95 N, 13.64.

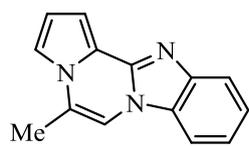


2-(1H-Бензо[d]имидазол-2)-4,5-дигидро-1H-бензо[g]

индол (13к). Бежевый порошок, выход 314 мг (55%). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 12.43$ (с, 1H, NH), 12.05 (с, 1H, NH), 7.85 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 7.49 – 7.47 (м, 2H, Ar), 7.16 – 7.11 (м, 4H, Ar), 7.04 – 7.00 (м, 1H, Ar), 6.75 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H, пиррол), 2.84 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, CH_2), 2.67 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, CH_2). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 146.5, 134.7$ (2C), 130.4, 128.9, 127.9, 126.6, 125.4, 123.2, 121.4 (2C), 120.8, 120.7 (2C), 117.3 (2C), 108.6, 29.4, 21.3. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3$, %: С, 79.98; Н, 5.30; N, 14.73. Найдено, %: С, 80.02; Н, 5.36 N, 14.77.

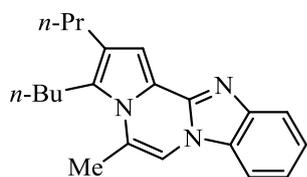
3.11. Синтез 5-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-а]пирроло[2,1-с]пиразинов

Смесь 2-(1H-пирролил-2-)-1H-бензо[d]имидазола **13** (1.1 ммоль), $\text{KOH} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (286 мг, 4.4 ммоль) и ДМСО (2.2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Затем в течение 10 мин добавляли свежеперегранный пропаргилхлорид (164 мг, 2.2 ммоль), поддерживая температуру 28–30 °С (экзотермическая реакция). Добавляли дополнительное количество KOH (858 мг, 13.2 ммоль) и нагревали смесь до 35–40 °С в течение 20 мин, а затем реакционную смесь выливали в воду при интенсивном перемешивании, получившийся осадок отфильтровывали, промывали водой. Получали чистый продукт в виде порошка.



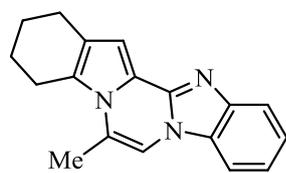
5-Метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазин (14м).

Бежевый порошок, выход 199 мг (82%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.89$ (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.61 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 7.43 – 7.39 (м, 2H, Ar), 7.34 – 7.30 (м, 1H, пиррол), 7.28 – 7.27 (м, 2H, CH, пиррол), 6.79 – 6.78 (м, 1H, пиррол), 2.53 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 143.8, 142.0, 129.6, 123.8, 121.6, 121.4, 120.1, 119.2, 115.7, 112.8, 109.1, 106.8, 105.4, 15.6$. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3$, %: C, 76.00; H, 5.01; N, 18.99. Найдено, %: C, 76.12; H, 5.17; N, 19.13.



3-Бутил-5-метил-2-пропилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло [2,1-*c*]пиазин (14а).

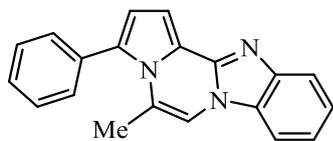
Жёлтый порошок, выход 214 мг (61%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.71$ (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.43 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.24 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.15 – 7.13 (м, 2H, CH, Ar), 6.92 (с, 1H, пиррол), 2.89 – 2.85 (м, 2H, CH_2), 2.59 (с, 3H, CH_3), 2.44 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2), 1.62 – 1.56 (м, 2H, CH_2), 1.49 – 1.45 (м, 2H, CH_2), 1.36 – 1.30 (м, 2H, CH_2), 0.92 – 0.84 (м, 6H, 2 CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 144.4, 142.7, 130.7, 129.7, 127.3, 123.8, 121.3, 121.1$ (2C), 119.0, 108.9, 107.2, 106.2, 34.5, 28.4, 25.9, 23.8, 22.6, 18.6, 14.2, 13.9. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3$, %: C, 78.96; H, 7.89; N, 13.15. Найдено, %: C, 79.05; H, 7.97; N, 13.21.



6-Метил-1,2,3,4-

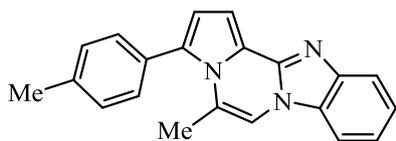
тетрагидробензо[4',5']имидазо[2',1':3,4]пиазино[1,2-*a*]индол (14б). Бежевый порошок, выход 154 мг (51%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.80$ (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.44 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.43 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.35 (д, $J = 7.6$, 1H, Гц, Ar), 7.06 (с, 1H, CH), 6.82 (с, 1H, пиррол), 3.13 – 3.10 (м, 2H, CH_2), 2.71 – 2.68 (м, 2H, CH_2), 2.54 (с, 3H, CH_3), 1.88 – 1.84 (м, 2H, CH_2), 1.77 – 1.74 (м, 2H, CH_2). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 144.3, 142.5, 129.7, 128.2, 124.1, 123.6, 121.7, 121.1, 119.0$,

108.9, 106.0, 105.2, 77.36, 25.9, 24.0, 23.8, 22.7, 18.6. Вычислено для $C_{18}H_{17}N_3$, %: С, 79.10; Н, 5.53; N, 15.37. Найдено, %: С, 79.19; Н, 5.61; N, 15.45.

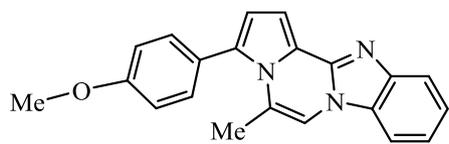


5-Метил-3-фенилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазин (14в). Коричневый порошок, выход 264 мг (81%). ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 7.88$ (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.59 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 7.48 – 7.46 (м, 2H, Ar), 7.45 – 7.38 (м, 5H, Ar, пиррол), 7.30 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, Ar), 7.10 (с, 1H, CH), 6.65 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, пиррол), 2.03 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 144.1$, 142.7, 134.3, 133.1 131.1 (2C), 129.6, 128.6, 127.7 (2C), 124.0, 122.8, 122.0, 121.6, 119.2, 115.9, 109.1, 106.8, 106.7, 19.6. Вычислено для $C_{20}H_{15}N_3$, %: С, 80.78; Н, 5.08; N, 14.13. Найдено, %: С, 80.83; Н, 5.14; N, 14.19.

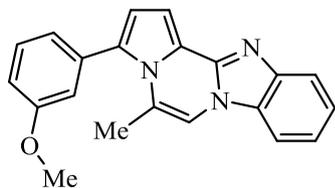
Монокристалл соединения **14в** выращен из раствора хлороформа ($CHCl_3$). Параметры кристаллической решетки $a = 10.4033(3)$ Å, $b = 20.1257(7)$ Å, $c = 7.8873(3)$ Å, $\beta = 108.427(2)^\circ$, $V = 1646.4(3)$ Å³, пространственная группа $P 2_1/c$, $Z = 4$, $C_{20}H_{15}N_3$. Дополнительные кристаллографические данные могут быть найдены в Кембриджской кристаллографической базе данных (www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif; CCDC 2102327).



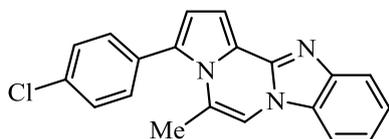
3-(*p*-Толил)-5-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазин (14г). Жёлтый порошок, выход 291 г (85%). ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 7.91$ (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.51 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 7.44 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, пиррол), 7.40 – 7.36 (м, 3H, Ar), 7.28 – 7.24 (м, 3H, Ar), 6.95 (с, 1H, CH), 6.63 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, пиррол), 2.48 (с, 3H, CH_3), 2.00 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 144.1$, 142.6, 138.4, 133.0, 131.1, 130.8 (2C), 129.5, 128.2 (2C), 123.7, 122.5, 121.8, 121.3, 119.0, 115.5, 109.0, 106.5, 106.3, 21.3, 19.4. Вычислено для $C_{21}H_{17}N_3$, %: С, 81.00; Н, 5.50; N, 13.49. Найдено, %: С, 81.13; Н, 5.58; N, 13.60.



3-(4-Метоксифенил)-5-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазин (14д). Коричневый порошок, выход 324 г (90%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.86$ (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.55 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.40 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, пиррол), 7.38 – 7.36 (м, 2H, Ar), 7.29 – 7.25 (м, 2H, Ar), 7.03 (с, 1H, CH), 6.94 – 6.92 (м, 2H, Ar), 6.59 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, пиррол), 3.87 (с, 3H, CH_3), 2.00 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 159.9, 144.1, 142.7, 132.8, 132.2$ (2C), 129.6, 126.3, 123.8, 122.5, 121.9, 121.4, 119.1, 115.6, 113.0 (2C), 109.0, 106.6, 106.4, 55.4, 19.4. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$, %: C, 77.04; H, 5.23; N, 12.84. Найдено, %: C, 77.10; H, 5.28; N, 12.91.

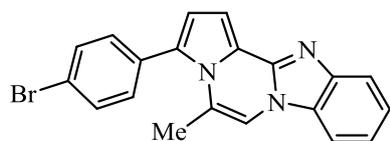


3-(3-Метоксифенил)-5-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазин (14е). Коричневый порошок, выход 317 г (88%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.76$ (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.44 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.30 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, пиррол), 7.27 – 7.25 (м, 1H, Ar), 7.22 – 7.14 (м, 2H, Ar), 6.93 – 6.86 (м, 4H, CH, Ar), 6.52 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, пиррол), 3.73 (с, 3H, CH_3), 2.95 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 158.9, 144.2, 142.7, 135.5, 132.8, 129.7, 128.6, 123.9, 123.7, 122.9, 121.9, 121.6, 119.3, 116.8, 115.7, 114.2, 109.1, 106.8, 106.5, 55.4, 19.3$. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$, %: C, 77.04; H, 5.23; N, 12.84. Найдено, %: C, 77.10; H, 5.28; N, 12.91.



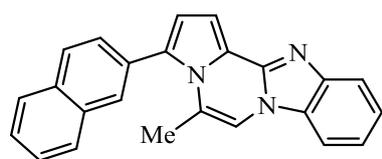
3-(4-Хлорфенил)-5-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазин (14ж). Коричневый порошок, выход 303 г (83%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.89$ (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.61 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.43 – 7.39 (м, 6H, Ar, пиррол), 7.32 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.13 (с, 1H, CH), 6.63 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, пиррол), 2.05 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 144.2, 142.5, 134.7, 132.7, 132.2$ (2C), 131.5, 129.6 (2C), 127.9, 124.1, 123.1, 121.7, 121.6, 119.4,

116.1, 109.1, 107.0, 106.7, 19.8. Вычислено для $C_{20}H_{14}ClN_3$, %: С, 72.40; Н, 4.25; Cl, 10.68; N, 12.66. Найдено, %: С, 72.49; Н, 4.31; Cl, 10.79; N, 12.74.



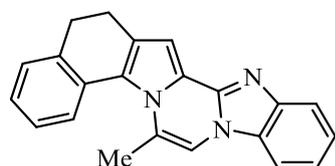
3-(4-Бромфенил)-5-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-

a]пирроло[2,1-с]пиазин (14з). Коричневый порошок, выход 397 г (96%). ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 7.89$ (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.59 – 7.56 (м, 3H, Ar), 7.42 – 7.39 (м, 1H, пиррол), 7.36 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 7.33 – 7.27 (м, 2H, Ar), 7.10 (с, 1H, CH), 6.63 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, пиррол), 2.04 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 144.1, 142.4, 133.1, 132.4$ (2C), 131.4, 130.8 (2C), 129.5, 124.0, 123.1, 122.8, 121.6, 121.5, 119.2, 116.0, 109.1, 106.9, 106.6, 19.7. Вычислено для $C_{20}H_{14}BrN_3$, %: С, 63.84; Н, 3.75; Br, 21.24; N, 11.17. Найдено, %: С, 63.95; Н, 3.81; Br, 21.29; N, 11.28.



5-Метил-3-(нафтил-2)бензо[4,5]имидазо[1,2-

a]пирроло[2,1-с]пиазин (14и). Светло-коричневый порошок, выход 0.302 г (79%). ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 7.97 - 7.95$ (м, 1H, Ar), 7.93 – 7.87 (м, 4H, Nf), 7.61 – 7.56 (м, 4H, Ar, Nf), 7.48 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, пиррол), 7.41 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.32 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.13 (с, 1H, CH), 6.73 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, пиррол), 2.06 (с, 3H, CH_3). Вычислено для $C_{24}H_{17}N_3$, %: С, 82.97; Н, 4.93; N, 12.10. Найдено, %: С, 83.11; Н, 5.07; N, 12.19.



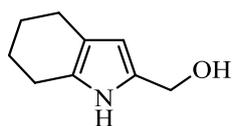
7-Метил-13,14-дигидробензо[*g*]бензо[4',5']имидазо[2',1':

3,4]пиазино[1,2-*a*]индол (14к). Коричневый порошок, выход 299 г (84%). ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 7.89$ (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 7.65 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 7.42 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.35 – 7.26 (м, 5H, Ar, пиррол), 7.19 – 7.16 (м, 2H, Ar, CH), 2.95 (т, $J = 6.7$ Гц, 2H, CH_2), 2.79 (т, $J = 6.7$ Гц, 2H, CH_2), 2.58 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 144.4, 142.7, 136.8, 130.6, 129.9, 129.6, 129.3, 128.0, 125.9, 125.8,$

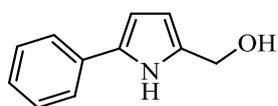
125.1, 124.5, 124.1, 121.9, 121.7, 119.4, 109.3, 108.1, 105.9, 30.8, 23.4, 19.8. Вычислено для $C_{22}H_{17}N_3$, %: С, 81.71; Н, 5.30; N, 12.99. Найдено, %: С, 81.78; Н, 5.39; N, 13.07.

3.12. Синтез *NH*-пирролил-2-метанолов

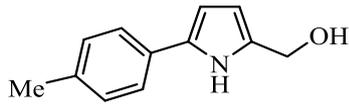
Смесь *NH*-пиррол-2-карбальдегида (0.0058 моль), $NaBH_4$ (0.881 г, 0.023 моль) и C_2H_5OH (не абсолютный) (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем реакционную смесь выливали в воду (60 мл), образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой. Получали чистый продукт в виде кристаллов. Характеристики соединения **15м** полностью соответствуют литературным данным [144].



(4,5,6,7-Тетрагидро-1*H*-индолил-2)метанол (15б). Оранжевые кристаллы, выход 0.789 г (90%). ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 10.07$ (с, 1H, NH), 5.58 (с, 1H, пиррол), 4.61 (с, 1H, OH), 4.26 (с, 2H, CH_2), 2.48 – 2.45 (м, 2H, CH_2), 2.35 – 2.31 (м, 2H, CH_2), 1.70 – 1.62 (м, 4H, 2 CH_2). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 130.1, 125.5, 114.7, 104.7, 56.4, 23.7, 23.2, 22.7, 22.4$. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3469, 3270, 2928, 2845, 1633, 1385, 1282, 1196, 1123, 1018, 985, 960, 798, 638. Вычислено для $C_9H_{13}NO$, %: С, 71.49; Н, 8.67; N, 9.26. Найдено, %: С, 71.61; Н, 8.85; N, 9.47.

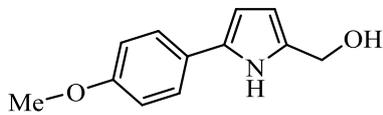


(5-Фенил-1*H*-пирролил-2)метанол (15в). Розовые кристаллы, выход 0.904 г (90%). ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 8.74$ (с, 1H, NH), 7.48 – 7.46 (м, 2H, Ar), 7.37 – 7.34 (м, 2H, Ar), 7.22 – 7.20 (м, 1H, Ar), 6.43 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, пиррол), 6.17 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, пиррол), 4.68 (с, 2H, CH_2), 1.85 (с, 1H, OH). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 133.0, 132.7, 132.1, 128.9$ (2C), 126.3, 123.9 (2C), 109.0, 105.9, 58.2. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3404, 1631, 1454, 1261, 1222, 1008, 975, 790, 755, 559. Вычислено для $C_{11}H_{11}NO$, %: С, 76.26; Н, 6.40; N, 8.09. Найдено, %: С, 76.35; Н, 6.54; N, 8.19.



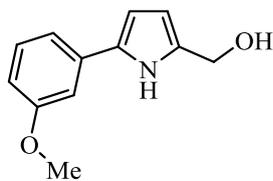
(5-(*p*-Толил)-1*H*-пирролил-2)метанол (15г). Бежевые

кристаллы, выход 0.869 г (80%). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 11.04$ (с, 1H, NH), 7.51 – 7.49 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.13 – 7.11 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 6.33 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H, пиррол), 5.96 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H, пиррол), 4.85 (с, 1H, OH), 4.40 (с, 2H, CH₂), 2.27 (с, 3H, CH₃). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 134.2, 133.8, 130.8, 130.3, 129.1$ (2C), 123.1 (2C), 107.5, 104.6, 56.2, 20.6. ИК (KBr, ν , см⁻¹): 3387, 1524, 1433, 1361, 1225, 1124, 1014, 819, 786, 564, 509. Вычислено для C₁₂H₁₃NO, %: C, 76.98; H, 7.00; N, 7.48. Найдено, %: C, 77.05; H, 7.15; N, 7.52.



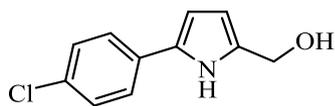
(5-(4-Метоксифенил)-1*H*-пирролил-2)метанол (15д).

Розовые кристаллы, выход 1.049 г (89%). ЯМР ^1H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 8.46$ (с, 1H, NH), 7.41 – 7.39 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 6.93 – 6.90 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 6.32 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, пиррол), 6.15 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, пиррол), 4.68 (с, 2H, CH₂), 3.83 (с, 3H, CH₃), 1.56 (с, 1H, OH). ЯМР ^{13}C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 158.7, 133.0, 131.6, 125.3$ (2C), 114.4 (2C), 108.8, 104.8, 99.7, 58.3, 55.4. ИК (KBr, ν , см⁻¹): 3399, 1613, 1521, 1251, 1180, 1029, 829, 782, 557. Вычислено для C₁₂H₁₃NO, %: C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89. Найдено, %: C, 71.02; H, 6.51; N, 6.96.

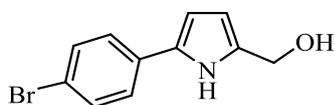


(5-(3-Метоксифенил)-1*H*-пирролил-2)метанол (15е). Розовые

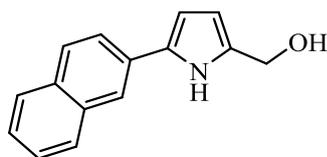
кристаллы, выход 1.143 г (97%). ЯМР ^1H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 8.71$ (с, 1H, NH), 7.27 (с, 1H, 2H), 7.04 – 7.02 (м, 1H, Ar), 6.99 – 6.98 (м, 1H, Ar), 6.75 – 6.72 (м, 1H, Ar), 6.40 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, пиррол), 6.14 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, пиррол), 4.65 (с, 2H, CH₂), 3.81 (с, 3H, CH₃), 1.77 (с, 1H, OH). ЯМР ^{13}C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 160.1, 134.1, 132.9, 132.2, 130.0, 116.5, 111.7, 109.8, 109.0, 106.2, 58.3, 55.3$. ИК (KBr, ν , см⁻¹): 3278, 1609, 1481, 1372, 1281, 1217, 1176, 1041, 974, 871, 784, 689, 568. Вычислено для C₁₂H₁₃NO, %: C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89. Найдено, %: C, 71.06; H, 6.53; N, 6.99.



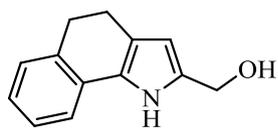
(5-(4-Хлорфенил)-1H-пирролил-2)метанол (15ж). Розовые кристаллы, выход 1.012 г (84%). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 11.24$ (с, 1H, NH), 7.65 – 7.63 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, Ar), 7.38 – 7.36 (с, $J = 8.3$ Гц, 2H, Ar), 6.45 (д, $J = 3.1$ Гц, 1H, пиррол), 6.00 (д, $J = 3.1$ Гц, 1H, пиррол), 4.92 (с, 1H, OH), 4.41 (с, 2H, CH₂). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 134.8, 131.9, 129.5, 129.3, 128.5$ (2C), 124.7 (2C), 107.9, 106.0, 56.2. ИК (KBr, ν , см⁻¹): 3507, 3236, 1603, 1511, 1376, 1285, 1220, 1094, 1009, 982, 827, 806, 515. Вычислено для C₁₁H₁₀ClNO, %: С, 63.62; Н, 4.85; Cl, 17.07; N, 6.75. Найдено, %: С, 63.75; Н, 4.92; Cl, 17.21; N, 6.85.



(5-(4-Бромфенил)-1H-пирролил-2)метанол (15з). Белые кристаллы, выход 1.243 г (85%). ЯМР ^1H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 8.73$ (с, 1H, NH), 7.49 – 7.47 (с, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.34 – 7.32 (с, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 6.42 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, пиррол), 6.17 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, пиррол), 4.69 (с, 2H, CH₂), 1.79 (с, 1H, OH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 134.9, 132.2, 131.4$ (2C), 129.5, 125.1 (2C), 117.6, 107.9, 105.5, 56.2. ИК (KBr, ν , см⁻¹): 3509, 3234, 1631, 1508, 1468, 1430, 1376, 1284, 1220, 1067, 1007, 982, 946, 804, 708, 512. Вычислено для C₁₁H₁₀BrNO, %: С, 52.41; Н, 4.00; Br, 31.69; N, 5.56. Найдено, %: С, 52.53; Н, 4.17; Br, 31.75; N, 5.68.

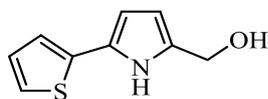


(5-(Нафтил-2)-1H-пирролил-2)метанол (15и). Серые кристаллы, выход 1.165 г (90%). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 11.3$ (с, 1H, NH), 8.10 (с, 1H, Nf), 7.86 – 7.80 (м, 4H, Nf), 7.47 – 7.40 (м, 2H, Nf), 6.57 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H, пиррол), 6.05 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H, пиррол), 4.97 (с, 1H, OH), 4.46 (с, 2H, CH₂). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 135.0, 133.6, 131.3, 130.7, 130.6, 128.1, 127.6, 127.5, 126.5, 125.0, 123.1, 120.0, 108.0, 106.4, 56.3$. ИК (KBr, ν , см⁻¹): 3427, 1628, 1510, 1404, 1210, 1011, 976, 782, 541. Вычислено для C₁₅H₁₃NO, %: С, 80.69; Н, 5.87; N, 6.27. Найдено, %: С, 80.78; Н, 5.96; N, 6.36.



(4,5-Дигидро-1H-бензо[g]индолил-2)метанол (15к).

Фиолетовые кристаллы, выход 0.936 г (81%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 8.51$ (с, 1H, NH), 7.20 – 7.14 (м, 3H, Ar), 7.07 – 7.03 (м, 1H, Ar), 6.01 (с, 1H, пиррол), 4.68 (с, 2H, CH_2), 2.92 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, CH_2), 2.71 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, CH_2), 1.64 (с, 1H, OH). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 135.0, 131.7, 129.2, 128.6, 128.4, 126.6, 125.3, 120.3, 118.4, 107.1, 58.6, 30.1, 21.8$. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3483, 1632, 1388, 1300, 1012, 977, 818, 765, 570. Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$, %: C, 78.36; H, 6.58; N, 7.03. Найдено, %: C, 78.47; H, 6.68; N, 7.17.



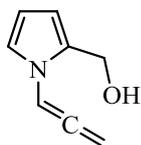
(5-(Тиофенил-2)-1H-пирролил-2)метанол (15л). Коричневые

кристаллы, выход 0.925 г (89%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 8.66$ (с, 1H, NH), 7.15 (дд, $J = 1.1$ Гц, 4.9 Гц, 1H, Th), 7.03 (дд, $J = 4.9$ Гц, 3.5 Гц, 1H, Th), 7.00 (дд, $J = 3.5$ Гц, 1.1 Гц, 1H, Th), 6.31 (д, $J = 3.1$ Гц, 1H, пиррол), 6.13 (д, $J = 3.1$ Гц, 1H, пиррол), 4.66 (с, 2H, CH_2), 1.81 (с, 1H, OH). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 136.2, 131.8, 127.7, 127.6, 122.8, 121.1, 108.9, 106.7, 58.2$. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3471, 3243, 1662, 1531, 1413, 1378, 1274, 1199, 1006, 976, 836, 783, 701, 456. Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_9\text{NOS}$, %: C, 60.31; H, 5.06; N, 7.81; S, 17.89. Найдено, %: C, 60.45; H, 5.18; N, 7.93; S, 17.96.

3.13. Синтез (1-(пропадиен-1,2-ил-1)-1H-пирролил-2)метанола

Смесь *NH*-пирролил-2-метанола **15м** (1.2 ммоль), $\text{KOH} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (78 мг, 1.2 ммоль) и ДМСО (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Затем добавляли свежеперегнанный пропаргилхлорид (89.4 мг, 1.2 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру между 28–30 °С (экзотермическая реакция) в течение 20 мин. Реакционную смесь выливали в воду (24 мл) при интенсивном перемешивании. Смесь экстрагировали дихлорметаном (5×20 мл). Метиленовый экстракт промывали водой (3×10 мл) и сушили над K_2CO_3 .

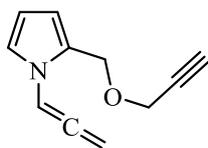
Полученный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO₂; элюент гексан:дихлорметан (24:1)).



(1-(Пропадиен-1,2-ил-1)-1H-пирролил-2)метанол (16м). Жёлтое масло, выход 70 мг (43%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.15 (т, *J* = 6.4 Гц, 1H, аллен), 6.87 – 6.85 (м, 1H, пиррол), 6.16 – 6.14 (м, 2H, пиррол), 5.52 (д, *J* = 6.4 Гц, 2H, аллен), 4.59 (д, *J* = 4.2 Гц, 2H, CH₂), 2.14 (уш. с, 1H, OH). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 203.1, 131.3, 120.6, 110.3, 108.9, 97.8, 86.9, 56.2. ИК (пленка, ν, см⁻¹): 3446, 2727, 2875, 1963, 1660, 1480, 1299, 1212, 1148, 997, 886, 794, 720, 638. Вычислено для C₈H₉NO, %: С, 71.09; Н, 6.71; N, 10.36. Найдено, %: С, 70.98; Н, 6.65; N, 10.33.

3.14. Синтез 2-((пропинил-2-окси-1)метил)-1-(пропадиен-1,2-ил-1)-1H-пиррола

Смесь *NH*-пирролил-2-метанола **15м** (1.2 ммоль), KOH·0.5H₂O (312 мг, 4.8 ммоль) и ДМСО (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Затем добавляли свежеперегнанный пропаргилхлорид (179 мг, 2.4 ммоль), поддерживая температуру между 28–30 °С (экзотермическая реакция) в течение 20 мин. Затем реакцию смесь выливали в воду (6 мл) при интенсивном перемешивании. Смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (5×10 мл). Метиленовые экстракты промывали водой (3×5 мл) и сушили K₂CO₃. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO₂; элюент гексан:дихлорметан (24:1)).

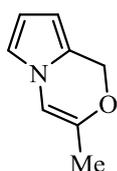


2-((Пропинил-2-окси-1)метил)-1-(пропадиен-1,2-ил-1)-1H-пиррол (17м). Жёлтое масло, выход 0.102 г (49%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.11 (т, *J* = 5.5 Гц, 1H, аллен), 6.90 (дд, *J* = 1.7 Гц, 2.7 Гц, 1H, пиррол), 6.23 (дд, *J* = 3.3 Гц, 1.7

Гц, 1H, пиррол), 6.15 (дд, $J = 2.7$ Гц, 3.3 Гц, 1H, пиррол), 5.50 (д, $J = 6.4$ Гц, 2H, аллен), 4.60 (с, 2H, CH₂), 4.11 (д, $J = 2.3$ Гц, 2H, CH₂), 2.47 (т, $J = 6.4$ Hz, 1H, CH). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 203.3, 127.4, 120.9, 112.4, 109.1, 97.8, 86.9, 79.7, 74.7, 62.3, 56.1$. ИК (пленка, ν , см⁻¹): 3286, 3106, 3050, 2908, 2856, 2116, 1964, 1716, 1480, 1298, 1154, 1067, 886, 799, 724, 634, 573. Вычислено для C₁₁H₁₁NO, %: C, 76.28; H, 6.40; N, 8.09. Найдено, %: C, 76.23; H, 6.35; N, 8.03.

3.15. Синтез 3-метил-1H-пирроло[2,1-с][1,4]оксазина

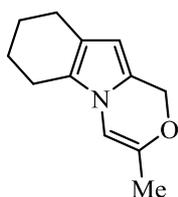
Смесь *NH*-пирролил-2-метанола **15м** (1.2 ммоль), KOH·0.5H₂O (624 мг, 9.6 ммоль) и ДМСО (24 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Затем добавляли свежеперегнанный пропаргилхлорид (89.4 мг, 1.2 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру между 28–30 °С (экзотермическая реакция) в течение 20 мин. Затем реакционную смесь выливали в воду (72 мл) при интенсивном перемешивании. Смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (5×30 мл). Метиленовый экстракт промывали водой (3×20 мл) и сушили над K₂CO₃. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO₂; элюент гексан:дихлорметан (24:1)).



3-Метил-1H-пирроло[2,1-с][1,4]оксазин (18м). Жёлтое масло, выход 0.070 г (43%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 6.59$ (дд, $J = 1.6$ Гц, 2.8 Гц, 1H, пиррол), 6.22 (с, 1H, CH), 6.16 (м, 1H, пиррол), 5.92 (дд, $J = 1.6$ Гц, 0.7 Гц, 1H, пиррол), 5.05 (дд, $J = 0.7, 2.8$ Гц, 2H, CH₂), 1.87 (д, $J = 1.2$ Гц, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 141.2, 121.2, 116.3, 108.3, 104.1, 103.0, 63.8, 17.1$. ИК (пленка, ν , см⁻¹): 3452, 3106, 2982, 2848, 1727, 1689, 1551, 1485, 1388, 1311, 1226, 1146, 1076, 10385, 858, 709, 635, 566. Вычислено для C₈H₉NO, %: C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36. Найдено, %: C, 71.02; H, 6.69; N, 10.32.

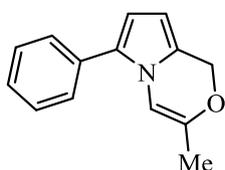
3.16. Синтез замещенных 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазинов

Смесь *NH*-пирролил-2-метанола **156-л** (1 ммоль), KOH·0.5H₂O (130 мг, 2 ммоль) и ДМСО (32 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Затем добавляли свежеперегнанный пропаргилхлорид (74 мг, 1 ммоль). Поднимали температуру до 50–54 °С и перемешивали в течение 5 часов. Затем реакционную смесь выливали в воду (100 мл) при интенсивном перемешивании. Смесь экстрагировали гексаном (5×30 мл). Экстракт промывали водой (3×20 мл) и сушили над K₂CO₃.



3-Метил-6,7,8,9-тетрагидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]индол (186).

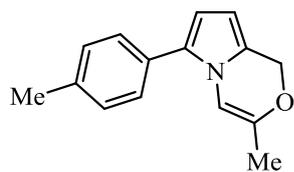
Бесцветное масло, выход 81 мг (43%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 6.10 (с, 1H, CH), 5.67 (с, 1H, пиррол), 4.99 (с, 2H, CH₂), 2.50 – 2.47 (м, 4H, 2CH₂), 1.85 (с, 3H, CH₃), 1.83 – 1.78 (м, 2H, CH₂), 1.75 – 1.71 (м, 2H, CH₂). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 140.5, 130.6, 129.8, 117.4, 105.7, 101.3, 63.6, 17.0, 25.3, 25.9, 23.8, 23.5. ИК (пленка, ν, см⁻¹): 3403, 1633, 1457, 1388, 1269, 1222, 1176, 1127, 1078, 1050, 994, 854 796, 763, 695, 529. Вычислено для C₁₂H₁₅NO, %: C, 76.16; H, 7.99; N, 7.40. Найдено, %: C, 76.25; H, 8.13; N, 7.69.



3-Метил-6-фенил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин (18в).

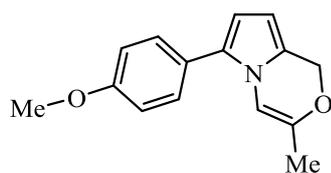
Бесцветное масло, выход 184 мг (87%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.47 – 7.44 (м, 4H, Ar), 7.36 – 7.31 (м, 1H, Ar), 6.42 (с, 1H, CH), 6.27 (д, *J* = 3.4 Гц, 1H, пиррол), 6.02 (д, *J* = 3.4 Гц, 1H, пиррол), 5.11 (с, 2H, CH₂), 1.88 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 141.5, 132.3, 131.2, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 127.0, 122.5, 108.3, 103.5, 102.6, 63.9, 17.4. ИК (пленка, ν, см⁻¹): 3374, 3061, 2921, 2852, 1730, 1678,

1453, 1378, 1308, 1096, 1031, 748, 698, 530. Вычислено для $C_{14}H_{13}NO$, %: С, 79.59; Н, 6.20; N, 6.63. Найдено, %: С, 79.65; Н, 6.38; N, 6.72.

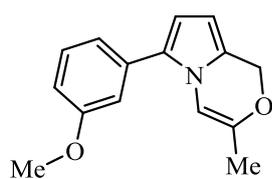


3-Метил-6-(*p*-толил)-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин (18г).

Бесцветное масло, выход 178 мг (79%). ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 7.36 - 7.34$ (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), $7.29 - 7.28$ (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 6.42 (с, 1H, CH), 6.23 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, пиррол), 6.01 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, пиррол), 5.12 (с, 2H, CH_2), 2.43 (с, 3H, CH_3), 1.89 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 141.3, 136.8, 131.1, 129.3$ (2C), 128.3 (2C), $128.0, 122.1, 107.9, 103.3, 102.5, 63.8, 21.2, 17.3$. ИК (пленка, ν, cm^{-1}): 3301, 3061, 2920, 2852, 2249, 1729, 1653, 1528, 1479, 1434, 1377, 1313, 1098, 1042, 910, 822, 735, 648, 529. Вычислено для $C_{15}H_{15}NO$, %: С, 79.97; Н, 6.71; N, 6.22. Найдено, %: С, 80.16; Н, 6.93; N, 6.40.

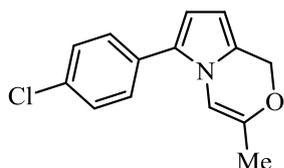


6-(4-Метоксифенил)-3-метил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин (18д). Бесцветное масло, выход 200 мг (83%). ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 7.37 - 7.35$ (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), $7.00 - 6.98$ (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 6.37 (с, 1H, CH), 6.19 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, пиррол), 5.99 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, пиррол), 5.10 (с, 2H, CH_2), 3.86 (с, 3H, CH_3), 1.87 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 158.9, 141.3, 130.9, 129.8$ (2C), $124.8, 121.8, 114.1$ (2C), $107.6, 103.2, 102.5, 63.9, 55.4, 17.3$. ИК (пленка, ν, cm^{-1}): 3302, 3110, 2918, 2847, 2250, 1618, 1612, 1529, 1481, 1436, 1377, 1285, 1248, 1177, 1099, 1036, 909, 837, 737, 648, 564. Вычислено для $C_{15}H_{15}NO$, %: С, 74.67; Н, 6.27; N, 5.81. Найдено, %: С, 74.87; Н, 6.47; N, 6.03.



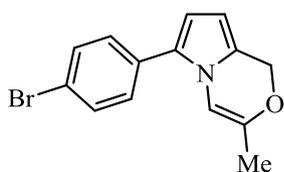
6-(3-Метоксифенил)-3-метил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин (18е). Бесцветное масло, выход 207 мг (86%). ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 7.38 - 7.33$ (м, 1H, Ar), $7.05 - 7.02$ (м, 1H, Ar), $6.99 - 6.98$ (м, 1H, Ar), $6.91 - 6.89$ (м, 1H, Ar),

6.46 (с, 1H, CH), 6.28 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, пиррол), 6.02 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, пиррол), 5.11 (с, 2H, CH₂), 3.87 (с, 3H, CH₃), 1.89 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 159.8, 141.5, 133.5, 130.9, 129.6, 122.5, 120.8, 114.0, 112.5, 108.4, 103.4, 102.5, 63.8, 55.2, 17.4$. ИК (пленка, ν , см⁻¹): 3425, 3111, 2960, 2842, 1732, 1604, 1442, 1262, 1044, 864, 795, 697, 567. Вычислено для C₁₅H₁₅NO, %: С, 74.67; Н, 6.27; N, 5.81. Найдено, %: С, 74.82; Н, 6.40; N, 5.99.



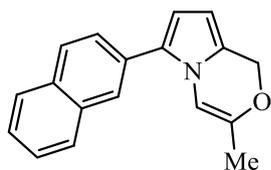
6-(4-Хлорфенил)-3-метил-1H-пирроло[2,1-с][1,4]оксазин

(18ж). Бесцветное масло, выход 189 мг (77%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.44 - 7.39$ (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 7.36 – 7.34 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 6.36 (с, 1H, CH), 6.24 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, пиррол), 6.00 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, пиррол), 5.10 (с, 2H, CH₂), 1.88 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 141.8, 132.9, 130.7, 129.5$ (2C), 129.0, 128.9 (2C), 122.8, 108.7, 103.6, 102.3, 63.8, 17.1. ИК (пленка, ν , см⁻¹): 3445, 3110, 2918, 2849, 1731, 1683, 1514, 1469, 1377, 1315, 1094, 1013, 833, 747, 537, 497. Вычислено для C₁₄H₁₂ClNO, %: С, 68.44; Н, 4.92; Cl, 14.43; N, 5.70. Найдено, %: С, 68.85; Н, 5.39; Cl, 14.78; N, 6.12.



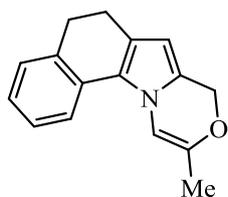
6-(4-Бромфенил)-3-метил-1H-пирроло[2,1-с][1,4]оксазин

(18з). Бесцветное масло, выход 235 мг (81%). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.57 - 7.55$ (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 7.30 – 7.28 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar), 6.34 (с, 1H, CH), 6.24 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H, пиррол), 6.00 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H, пиррол), 5.09 (с, 2H, CH₂), 1.88 (с, 3H, CH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 141.9, 131.9$ (2C), 131.2, 129.9, 129.8 (2C), 122.9, 121.0, 108.7, 103.7, 102.3, 63.9, 17.3. ИК (пленка, ν , см⁻¹): 3297, 2924, 2853, 1729, 1647, 1468, 1430, 1356, 1222, 1072, 1010, 829, 757, 710, 535. Вычислено для C₁₄H₁₂BrNO, %: С, 57.95; Н, 4.17; Br, 27.54; N, 4.83. Найдено, %: С, 58.32; Н, 4.54; Br, 27.61; N, 5.17.



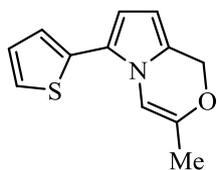
3-Метил-6-(нафтил-2)-1H-пирроло[2,1-с][1,4]оксазин (18и).

Бесцветное масло, выход 222 мг (85%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.93 - 7.89$ (м, 4H, Nf), 7.61 – 7.59 (м, 1H, Nf), 7.54 – 7.51 (м, 2H, Nf), 6.52 (с, 1H, CH), 6.39 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, пиррол), 6.08 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, пиррол), 5.16 (с, 2H, CH_2), 1.90 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 141.6, 133.6, 132.4, 131.2, 129.7, 128.3, 128.0, 127.8, 126.8, 126.8, 126.5, 126.0, 122.7, 108.9, 103.7, 102.7, 63.9, 17.4$. ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 3308, 3057, 3017, 2925, 2854, 1727, 1651, 1494, 1381, 1358, 1217, 1132, 1078, 862, 755, 667, 478. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}$, %: С, 82.73; Н, 5.79; N, 5.36. Найдено, %: С, 82.98; Н, 5.87; N, 5.61.



10-Метил-5,8-дигидро-6H-бензо[g][1,4]оксазино[4,3-а]индол (18к).

Бесцветное масло, выход 166 мг (70%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.45$ (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.30 – 7.28 (м, 2H, Ar), 7.14 – 7.10 (м, 1H, Ar), 6.79 (с, 1H, CH), 5.89 (с, 1H, пиррол), 5.10 (с, 2H, CH_2), 2.92 – 2.89 (м, 2H, CH_2), 2.70 – 2.67 (м, 2H, CH_2), 1.98 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 141.5, 136.2, 129.6, 128.6, 126.6, 125.8, 125.07, 124.9, 123.0, 122.6, 120.4, 103.8, 102.2, 64.0, 30.9, 22.4, 17.4$. ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 3361, 3057, 2930, 2838, 1683, 1606, 1499, 1395, 1299, 1139, 1093, 1035, 926, 865, 760, 691, 652, 557. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}$, %: С, 80.98; Н, 6.37; N, 5.90. Найдено, %: С, 81.21; Н, 6.48; N, 6.02.



3-Метил-6-(тиофен-2-ил)-1H-пирроло[2,1-с][1,4]оксазин (18л).

Бесцветное масло, выход 0.156 г (72%). ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 7.30$ (дд, $J = 1.1$ Гц, 5.1 Гц, 1H, Th), 7.11 – 7.09 (дд, $J = 5.1$ Гц, 3.5 Гц, 1H, Th), 7.05 – 7.04 (дд, $J = 3.5$ Гц, 1.1 Гц, 1H, Th), 6.54 (с, 1H, CH), 6.31 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, пиррол), 5.98 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, пиррол), 5.08 (с, 2H, CH_2), 1.89 (с, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta =$

142.0, 133.8, 127.5, 125.4, 125.0, 123.6, 122.6, 109.6, 103.6, 102.4, 63.9, 17.4. ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 3107, 2981, 2847, 1682, 1434, 1383, 1305, 1191, 1075, 1034, 856, 741, 699, 570. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NOS}$, %: С, 66.33; Н, 5.10; N, 6.45. Найдено, %: С, 66.71; Н, 5.35; N, 6.85.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ДБУ – Диазабициклоундецен, $C_9H_{16}N_2$
ДМСО – диметилсульфоксид, C_2H_6OS
ДХЭ – дихлорэтан, $C_2H_4Cl_2$
Me – метил, CH_3
Et – этил, C_2H_5
Pr – пропил, C_3H_7
Bu – бутил, C_4H_9
Cy – циклогексил, C_6H_{11}
Fur – фурил, C_4H_3O
Nf – нафтил, $C_{10}H_7$
Th – тиенил, C_4H_3S
Bn – бензил, $C_6H_5CH_2$
Ph – фенил, C_6H_5
Bz – бензоил, $C_6H_5C(O)$
Py – пиридинил, C_5H_4N
Hex – гексил, C_6H_{13}
Ac – ацетил, $CH_3C(O)$
Boc – *трет*-бутоксикарбонильная группа
Tol – толил, C_7H_7
Ts – толуолсульфонил, $CH_3C_6H_4SO_2$
Vin – винил, $CH_2=CH$
TBS – *трет*-бутилдиметилсилильная группа
TMS – триметилсилильная группа
EWG – электронно-акцепторные группы
1-Np –
Piv – пивалиновая кислота
dppbz – 1,2-бис(дифенилфосфино)бензол
TDMPP – трис(2,6-диметоксифенил)фосфин
 $Pd(dba)_2$ – бис(добензилиденацетон)палладий(0)

ТФЭ – 2,2,2-трифторэтанол

Cbz – бензилоксикарбонил

ВЫВОДЫ

1. Последовательным пропаргилированием пиррольного кольца в суперосновной системе КОН/ДМСО и формилированием в модифицированных условиях реакции Вильсмейера-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*-индол-1-ил)-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 ранее неизвестного 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 – 5а-метил-5а,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-гидрокси-метилпиррола – 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*-алленилпиррол-2-илметанола, *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 основе 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baldwin J. E. Rules for Ring Closure / J. E. Baldwin // *J.C.S. Chem. Comm.* – 1976. – V. 18. – P. 734 – 736.
2. Marshall, J. A. A Mild Method for the Synthesis of Furans. Application to 2,5-Bridged Furano Macrocyclic Compounds / J. A. Marshall, E. D. Robinson // *J. Org. Chem.* – 1990. – V. 55. – P. 3450 – 3451.
3. Hashmi, A. S. K. A New Gold-Catalyzed C–C Bond Formation / A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, J.-H. Choi, T. M. Frost // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2000. – V. 39. – P. 2285 – 2288.
4. Kel'I, Al. V. Efficient Synthesis of 2-Mono- and 2,5-Disubstituted Furans via the CuI-Catalyzed Cycloisomerization of Alkynyl Ketones / Al. V. Kel'I, V. Gevorgyan // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67. – P. 95 – 98.
5. Kim, J. T. 1,2-Migration of the Thio Group in Allenyl Sulfides: Efficient Synthesis of 3-Thio-Substituted Furans and Pyrroles / J. T. Kim, Al. V. Kel'in, V. Gevorgyan // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2003. – V. 42. – P. 98 – 101.
6. Zhou, C.-Y. Gold(III) Porphyrin-Catalyzed Cycloisomerization of Allenones / C.-Y. Zhou, Ph. W. H. Chan, Ch.-M. Che // *Org. Lett.* – 2006. – V. 8. – P. 325 – 328.
7. Xia, Y. Oxidative Cross-Coupling of Allenyl Ketones and Organoboronic Acids: Expeditious Synthesis of Highly Substituted Furans / Y. Xia, Y. Xia, R. Ge, Zh. Liu, Q. Xiao, Y. Zhang, J. Wang // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – P. 3917 – 3921.
8. Xue, C. Controlled TfOH- or AuCl-catalyzed cycloisomerization and tandem hydrolytic defluorination of 1,2-allenyl perfluoroalkyl ketones / C. Xue, X. Huang, Sh. Wu, Ch. Fu, Sh. Ma // *Org. Chem. Front.* – 2016. – V. 3 – P. 588 – 597.
9. Xue, C. TfOH-catalyzed domino cycloisomerization/hydrolytic defluorination of 2,3-allenyl Perfluoroalkyl ketones / C. Xue, X. Huang, Sh. Wu, J. Zhou, J. Dai, Ch. Fu, Sh. Ma // *Chem. Commun.* – 2015. – V. 51 – P. 17112 – 17115.
10. Sromek, A. W. 1,2-Halogen Migration in Haloallenyl Ketones: Regiodivergent Synthesis of Halofurans / A. W. Sromek, M. Rubina, V. Gevorgyan // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – P. 10500–10501.

11. Tata, R. R. Silver-Catalyzed Cyclization of Sulfonyl Allenes to Dihydrofurans / R. R. Tata, M. Harmata // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18. – P. 5684 – 5687.
12. Alcaide, B. Carbocyclization versus Oxycyclization on the Metal-Catalyzed Reactions of Oxyallenyl C3-Linked Indoles / B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, I. Fernandez // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78 – P. 6688 – 6701.
13. Park, S. Kinetic Resolution of Racemic Aldehydes through Asymmetric Allenolate γ -Addition: Synthesis of (+)-Xylogibblactone A / S. Park, G. Pak, Ch. Oh, J. Lee, J. Kim, Ch.-M. Yu. // *Org. Lett.* – 2019 – V. 21. – P. 7660 – 7664.
14. Claesson, A. Allenes and Acetylenes. XVIII. Synthesis of 3-Pyrrolines by Silver(I)-catalyzed Cyclization of Allenic Amines / A. Claesson, C. Sahlberg, K. Luthman // *Acta Chem. Scand.* – 1979. – V. 33. – P. 309 – 310.
15. Billet, M. A convenient procedure for the preparation of α -aminoallenes using a three-component reaction of aldehyde, carbamate and propargylsilane/ M. Billet, A. Schoenfelder, Ph. Klotz, A. Mann // *Tetrahedron Letters.* – 2002. – V. 48. – P. 1453 – 1456.
16. Dieter, R. K. Reaction of α -(*N*-Carbamoyl)alkylcuprates with Propargyl Substrates: Synthetic Route to α -Amino Allenes and Δ^3 -Pyrrolines / R. K. Dieter, N. Chen, H. Yu, L. E. Nice, V. K. Gore // *J. Org. Chem.* – 2005. – V. 70. – P. 2109 – 2119.
17. Amombo, G. M. O. Efficient Syntheses of 2,5-Dihydropyrroles, Pyrrolidin-3-ones and Electron-Rich Pyrroles from *N*-Tosylimines and Lithiated Alkoxyallenes / G. M. O. Amombo, O. Flogel, S. K. D. Kalai, S. Schoder, U. Warzok, H.-Ul. Reissig // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – P. 1965 – 1972.
18. Tata, R. R. Synthesis of 3-(Arylsulfonyl)-3-pyrrolines from Allenyl Sulfonamides by Silver Ion Catalysis / R. R. Tata, Ch. Fu, S. P. Kelley, M. Harmata // *Org. Lett.* – 2018. – V.20. – P. 5723 – 5726.
19. Martinez, Th. Straightforward Access to 2-Iodoindolizines *via* Iodine-Mediated Cyclization of 2-Pyridylallenes / Th. Martinez, I. Alahyen, G. Lemiere, V. Mouries-Mansuy, L. Fensterbank // *Org. Process Res. Dev.* – 2020. – V. 24. – P. 817 – 821.

20. Lathbury, D. C. Electrophile-mediated Cyclisations: Regioselective Synthesis of Substituted Cyclic Nitrones and Crystal Structures of the Nitrono Cycloadducts / D. C. Lathbury, R. W. Shaw, P. A. Bates, M. B. Hursthouse, T. Gallagher // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* – 1989. – V. 1. – P. 2415 – 2424.
21. Buchlovic, M. Allenyloxime – a new source of heterocyclizations to stable cyclic nitrones / M. Buchlovic, S. Man, M. Potacek // *Tetrahedron.* – 2008. – V. 64. – P. 9953 – 9961.
22. Man, S. Cyclization of β -allynyloximes as a novel method for nitrono preparation / S. Man, M. Buchlovic, M. Potacek // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – 47. – P. 6961 – 6963.
23. Teske, J. Fe-Catalyzed Cycloisomerization of Aryl Allenyl Ketones: Access to 3-Arylidene-indan-1-ones / J. Teske, B. Plietker // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20. – P. 2257 – 2260.
24. Miao, M. Iron(III)-Mediated Bicyclization of 1,2-Allelyl Aryl Ketones: Assembly of Indanone-Fused Polycyclic Scaffolds and Dibenzo[*a,e*]pentalene Derivatives / M. Miao, M. Jin, P. Chen, L. Wang, Sh. Zhang, H. Ren // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – P. 5957 – 5961.
25. Gockel, B. Golden Times for Allenes: Gold-Catalyzed Cycloisomerization of β -Hydroxyallenes to Dihydropyrans / B. Gockel, N. Krause // *Org. Lett.* – 2006. – V. 8 – P. 4485 – 4488.
26. Vandavasi, J. K. A K_2CO_3 -Mediated Regioselective Synthesis of Indole/Pyrrole-Fused 1,4-Oxazines: An Unexpected Indole-Fused Azlactone Synthesis / J. K. Vandavasi, W.-P. Hu, G. C. Senadi, S. S. K. Boominathan, H.-Y. Chen, J.-J. Wang // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – V. 28. – P. 6219 – 6226.
27. Alcaide, B. Striking Alkenol Versus Allenol Reactivity: Metal-Catalyzed Chemodifferentiating Oxycyclization of Enallenols / B. Alcaide, P. Almendros, T. Martinez del Campo, M. C. Redonde, I. Fernandez // *Chem. Eur. J.* – 2011. – V. 17. – P. 15005 – 15013.
28. Festa, A. A. DBU-Catalyzed Alkyne-Imidate Cyclization toward 1-Alkoxyprazino[1,2-*a*]indole Synthesis / A. A. Festa, R. R. Zalte, N. E. Golantsov, A.

- V. Varlamov, E. V. Van der Eycken, L. G. Voskressensky // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83. – P. 9305 – 9311.
29. Alcaide, B. Divergent Reactivity of Homologue *ortho*-Allenylbenzaldehydes Controlled by the Tether Length: Chromone Versus Chromene Formation / B. Alcaide, P. Almendros, I. Fernandez, T. Martinez del Campo, T. Naranjo // *Chem. Eur. J.* – 2015. – V. 21. – P. 1533 – 1541.
30. Mao, Sh. Diverging Rh(I)-Catalyzed Carbocyclization Strategy to Prepare a Library of Unique Cyclic Ethers / Sh. Mao, D. Probst, S. Werner, J. Chen, X. Xie, K. M. J. Brummond // *Comb. Chem.* – 2008. – V. 10. – P. 235 – 246.
31. Nakamura, I. Efficient Synthesis Multisubstituted 2-Alkenylpyridines *via* 2,3-Rearrangement of *O*-Homoallenyl Oximes / I. Nakamura, Y. Oyama, D. Zhang, M. Terada // *Org. Chem. Front.* – 2017. – V. 4. – P. 1034 – 1036.
32. Alcaide, B. Metal-Catalyzed Cyclization of β - and γ -Allenols Derived from D-Glyceraldehyde–Synthesis of Enantiopure Dihydropyrans and Tetrahydrooxepines: An Experimental and Theoretical Study / B. Alcaide, P. Almendros, T. Martinez del Campo, E. Soriano, J. L. Marco-Contelles // *Chem. Eur. J.* – 2009. – V. 15. – P. 9127 – 9138.
33. Shaw, R. Application of Electrophile-mediated Cyclisations to the Synthesis of the Hexahydroazepine Ring System / R. Shaw, D. Lathbury, M. Anderson, T. Gallagher // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 1991. – V. 1. – P. 659 – 660.
34. Brummond, K. M. Rhodium(I)-Catalyzed Ene-Allene Carbocyclization Strategy for the Formation of Azepines and Oxepines / K. M. Brummond, H. Chen, B. Mitasev, A. D. Casarez // *Org. Lett.* – 2004. – V. 6. – P. 2161 – 2163.
35. Grimaldi, J. Cyclization of oximes β -allenes. Synthesis of dihydro-4,7-oxazepines-1,2. / J. Grimaldi, A. Cormons // *Tetrahedron Letters.* – 1985. – V. 26. – P. 825 – 828.
36. Wang, Y.-H. Chemo-, regio-, and enantioselective synthesis of allylic nitrones *via* rhodium-catalyzed addition of oximes to allenes / Y.-H. Wang, B. Breit // *Chem. Commun.* – 2019. – V. 55. – P. 7619 – 7622.

37. Zhang, F.-G. Regioselective Cycloaddition of Trifluorodiazaoethane with Electron-Deficient Allenic Esters and Ketones: Access to CF₃-Substituted Pyrazolines and Pyrazoles / F.-G. Zhang, Y. Wei, Y.-P. Yi, J. Nie, J.-A. Ma // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – P. 3122 – 3125.
38. Gwiazda, M. Highly Substituted Imidazole Derivatives from a New Four-Component Synthesis Employing Methoxyallene / M. Gwiazda, H.-Ul. Reissig // *Synthesis.* – 2008. – V. 6. – P. 990 – 994.
39. Boobalan, R. Co(III)-Catalyzed [4+1] Annulation of Amides with Allenes *via* C–H Activation / R. Boobalan, R. Santhoshkumar, Ch.-H. Cheng // *Adv. Synth. Catal.* – 2019. – V. 361. – P. 1140 – 1145.
40. Huang, Z. Hydroxy-Assisted Regio- and Stereoselective Synthesis of Functionalized 4-Methylenepyrrolidine Derivatives *via* Phosphine Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Allenates with *o*-Hydroxyaryl Azomethine Ylides / Y. Bao, Y. Zhang, F. Yang, T. Lu, Q. Zhou // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – P. 12726 – 12734.
41. Feng, J. Phosphine-catalyzed (3+2)/(2+3) sequential annulation involving a triple nucleophilic addition reaction of γ -vinyl allenates / J. Feng, Y. Huang // *Chem. Commun.* – 2019. – V. 55. – P. 14011 – 14014.
42. Zhou, Zh. Regiocontrolled Coupling of Aromatic and Vinylic Amides with α -Allenols To Form γ -Lactams *via* Rhodium(III)-Catalyzed C–H Activation / Zh. Zhou, G. Liu, X. Lu // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18. – P. 5668 – 5671.
43. Hu, J. Palladium-Catalyzed Cyclization Reaction of Oxime Acetates and Aryl Iodides: Syntheses of 2-Imidazolines / J. Hu, Z. Li, X. Zeng, Y. Han, Y. Liu, Y. Zhao, Y. Liu, P. Gong // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20. – P. 2116 – 2119.
44. Liu, Y. Synthesis of 2-Imidazolines *via* Palladium-Catalyzed Cyclization Reaction of 2,3-Allenyl Amines and Aryl Iodides / Y. Liu, Ch. Zhang, X. Liang, X. Zeng, R. Lu, Z. Fang, Sh. Wang, Y. Liu, J. Hu // *Synthesis.* – 2020. – V. 52. – P. 901 – 908.
45. Guo, Sh. Synthesis of 3,5-disubstituted pyrazoles *via* cyclocondensation of 1,2-allenic ketones with hydrazines: application to the synthesis of 5-(5-methyl-pyrazol-3-

- yl)-2'-deoxycytidine / Sh. Guo, J. Wang, D. Guo, X. Zhang, X. Fan // RSC Adv. – 2012. – V. 2. – P. 3772 – 3777.
46. Debayan, S. Monohydrochloride Assisted Synthesis of Functionalised Isoxazoles and Pyrazoles from Allenic Ketones – First Synthesis of (Z)-2-methyl-7H benzo[b]pyrazolo[5,1-d][1,5]oxazocines / S. Debayan, S. R. Sahoo // Eur. J. Org. Chem. – 2019. – P. 2035 – 2049.
47. Mao, B. Palladium-Catalyzed Asymmetric Tandem [3+2] Cycloaddition/Allylation Reaction of Methylene-Trimethylenemethane: Access to Chiral Tricyclic Dinitrogen-Fused Heterocycles / B. Mao, Y. Xu, Y. Chen, J. Dong, J. Zhang, K. Gu, B. Zheng, H. Guo // Org. Lett. – 2019. – V. 21. – P. 4424 – 4427.
48. Nedolya, N. A. A New Facet of Azatriene Reactivity: A Short Cut to 5-Amino-3-methyl-4-(1H-pyrrol-1-yl)thiophene-2-carboxylates and 5-Amino-3-methyl-4-(1H-pyrrol-1-yl)thiophene-2-carbonitriles / N. A. Nedolya, O. A. Tarasova, Al. I. Albanov, B. A. Trofimov // Eur. J. Org. Chem. – 2018. – P. 1953 – 1963.
49. Zhu, X.-F. Phosphine-Catalyzed Synthesis of 1,3-Dioxan-4-ylidenes / X.-F. Zhu, Ch. E. Henry, J. Wang, T. Dudding, Oh. Kwon // Org. Lett. – 2005. – V. 7. – P. 1387 – 1390.
50. Zhu, X.-F. Phosphine-Catalyzed Synthesis of 6-Substituted 2-Pyrones: Manifestation of E/Z-Isomerism in the Zwitterionic Intermediate / X.-F. Zhu, A.-P. Schaffner, R. C. Li, Oh. Kwon // Org. Lett. – 2005. – V. 7. – P. 2977 – 2980.
51. Creech, G. S. Alcohol-Assisted Phosphine Catalysis: One-Step Syntheses of Dihydropyrones from Aldehydes and Allenates / G. S. Creech, Oh. Kwon // Org. Lett. – 2008. – V. 10. – P. 429 – 432.
52. Ma, Sh. K₂CO₃-Catalyzed Michael Addition – Lactonization Reaction of 1,2-Allenyl Ketones with Electron-Withdrawing Group Substituted Acetates. An Efficient Synthesis of α -Pyrone Derivatives / Sh. Ma, Sh. Yin, L. Li, F. Tao // Org. Lett. – 2002. – V. 4. – P. 505 – 507.

53. Wang, H. Milde Rhodium(III)-katalysierte C-H-Aktivierung und intermolekulare Anellierung mit Allenen / H. Wang, F. Glorius // *Angew. Chem.* – 2012. – V. 124. – P. 7430 – 7434.
54. Li, T. Cobalt-catalyzed C–H activation and regioselective intermolecular annulation with Allenes / T. Li, C. Zhang, Y. Tan, W. Pan, Y. Rao // *Org. Chem. Front.* – 2017. – V. 4. – P. 204 – 209.
55. Xia, X.-F. Palladium-Catalyzed C–H Activation and Intermolecular Annulation with Allenes / X.-F. Xia, Y.-Q. Wang, L.-L. Zhang, X.-R. Song, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang // *Chem. Eur. J.* – 2014. – V. 20. – P. 5087 – 5091.
56. Mei, R. Cobaltaelectro-Catalyzed Oxidative Allene Annulation by Electro-Removable Hydrazides / R. Mei, X. Fang, L. He, J. Sun, L. Zou, W. Ma, L. Ackermann // *Chem. Commun.* – 2020. – V. 56. – P. 1393 – 1396.
57. Fan, X. Synthesis of Functionalized Phenols *via* the Cascade Reactions of Allenic Ketones with β -Diketones / X. Fan, M. Yan, Y. He, N. Shen, X. Zhang // *Asian J. Org. Chem.* – 2015. – V. 4. – P. 368 – 376.
58. Zhang, X. Tandem Reactions of 1,2-Allenic Ketones Leading to Substituted Benzenes and α,β -Unsaturated Nitriles / X. Zhang, X. Jia, Fang, L. Liu, J. Wang, X. Fan // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – P. 5024 – 5027.
59. Bartko, S. G. Synthesis of Highly Substituted Pyridines *via* [4+2] Cycloadditions of Vinylallenes and Sulfonyl Cyanides / S. G. Bartko, Ph. J. Hamzik, L. Espindola, Ch. Gomez, R. L. Danheiser // *J. Org. Chem.* – 2020. – V. 85. – P. 548 – 563.
60. Marcote, D. C. Gold(I)-Catalyzed Enantioselective Annulations between Allenes and Alkene-Tethered Oxime Ethers: A Straight Entry to Highly Substituted Piperidines and *aza*-Bridged Medium-Sized Carbocycles / D. C. Marcote, I. Varela, J. Fernandez-Casado, J. Mascarenas, F. Lopez // *J. Am. Chem. Soc.* – 2018. – V. 140. – P. 16821 – 16833.
61. Wang, Q. Selective synthesis of oxygen-containing heterocycles *via* tandem reactions of 1,2-allenic ketones with ethyl 4-chloroacetoacetate / Q. Wang, Zh. Xub, X. Fan // *RSC Adv.* – 2013. – V. 3. – P. 4156 – 4160.

62. Menges, N. Design and Synthesis of Pyrrolotriazepine Derivatives: An Experimental and Computational Study / N. Menges, O. Sari, Y. Abdullayev, S. S. Erdem, M. Balci // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – P. 5184 – 5195.
63. Kumar, K. Annulation Reactions of Allene-Derived 1,3-Dipole with 3-Substituted-Chromones: Unusual Recognition of 4π -Component in 3-(*N*-Aryliminomethyl)chromones through [4+3] Annulation // K. Kumar, R. Kapoor, A. Kapur, M. P. S. Ishar // *Org. Lett.* – 2000. – V. 2. – P. 2023 – 2025.
64. Casanova, N. Palladium(II)-Catalyzed Annulation between *ortho*-Alkenylphenols and Allenes. Key Role of the Metal Geometry in Determining the Reaction Outcome / N. Casanova, K. P. Del Rio, R. Garcia-Fandino, J. L. Mascarenas, M. Gulias // *ACS Catal.* – 2016. – V. 6. – P. 3349 – 3353.
65. Cendon, B. Palladium-Catalyzed Formal (5+2) Annulation between *ortho*-Alkenylanilides and Allenes / B. Cendon, N. Casanova, C. Comanescu, R. Garcia-Fandino, A. Seoane, M. Gulias, J. L. Mascarenas // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19. – P. 1674 – 1677.
66. Barluenga, J. Specific Synthesis of 1,2- and 1,3-Dialkylidenecycloheptanes by [3+2+2] Cyclization of Alkenyl Fischer Carbene Complexes and Allenes / J. Barluenga, R. Vicente, P. Barrio, L. A. Lopez, M. Tomas, J. Borge // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126. – P. 14354 – 14355.
67. Giorgio, A. Domino addition/annulation of δ -alkynylaldehydes and oxygen nucleophiles: a new entry to [1,4]oxazino[4,3-*a*]indoles / A. Giorgio, C. Valentina, C. Solange, R. Elisabetta // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – P. 7117 – 7120.
68. Tarasova, O. A. Facile One-Pot Syntheses of 1-Allelylpyrroles / O. A. Tarasova, L. Brandsma, B. A. Trofimov // *Synthesis.* – 1993. – V. 6. – P. 571 – 572.
69. Trofimov, B. A. Reaction of Ketoximes with Acetylene: a New General Method for the Synthesis of Pyrroles / B. A. Trofimov, A. I. Mikhaleva // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1980. – V. 10. – P. 979 – 991.
70. Ivanov, A. V. The "one pot" synthesis of 4,5-dihydrobenzo[*g*]indole and its 1-vinyl derivative from 1-tetralone, hydroxylamine, and dichloroethane in the system KOH–

- DMSO / A. V. Ivanov, V. S. Barnakova, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // *Russ. Chem. Bull.* – 2013. – V. 62. – P. 2557 – 2558.
71. Ivanov, A. V. One-Pot Synthesis of Pyrroles from Ketones, Hydroxylamine, and 1,2-Dibromoethane in the System KOH–DMSO
72. Trofimov, B. A. Expedient One-Pot Synthesis of Pyrroles from Ketones, Hydroxylamine and 1,2-Dichloroethane / B. A. Trofimov, A. I. Mikhaleva, A. V. Ivanov, V. S. Shcherbakova, I. A. Ushakov // *Tetrahedron.* – 2015. – V. 71. – P. 124 – 128.
73. Silverstein, R. M. 2-Pyrrolealdehyde / R. M. Silverstein, E. E. Ryskiewicz, C. Willard // *Org. Synth.* – 1956. – V. 36. – P. 74.
74. Mikhaleva, A. I. Expedient Synthesis of 1-Vinylpyrrole-2-carbaldehydes / A. I. Mikhaleva, A. B. Zaitsev, A. V. Ivanov, E. Yu. Schmidt, A. M. Vasil'tsov, B. A. Trofimov // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – V. 47. – P. 3693 – 3696.
75. Barton, D. *Comprehensive Organic Chemistry: The Synthesis and Reactions of Organic Compounds* / D. Barton, D. Ollis – 1st ed., Oxford, NY: Pergamon Press. – 1979.
76. Mikhaleva, A. I. An Efficient Route to 1-Vinylpyrrole-2-carbaldehydes / A. I. Mikhaleva, A. V. Ivanov, E. V. Skital'tseva, I. A. Ushakov, B. A. Trofimov // *Synthesis.* – 2009. – V. 4. – P. 587 – 590.
77. 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.
78. Hamer, J. Nitrones / J. Hamer, A. Macaluso // *Chem. Rev.* – 1964. – V. 64. – P. 473 – 495.
79. *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis.* / Ed. H. Feuer; 2nd ed. – A John Wiley & Sons, Inc.: USA. – 2007. – P. 129 – 434.

80. Bloch, R. Additions of Organometallic Reagents to C=N bonds: Reactivity and Selectivity / R. Bloch // Chem. Rev. – 1998. – V. 98. – P. 1407 – 1438.
81. Gothelf, K. V. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions / K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen // Chem. Rev. – 1998. – V. 98. – P. 863 – 910.
82. Cardona, F. The Discovery of Novel Metal-Induced Reactions of Nitrones: Not Only Electrophiles and Reagents for [3+2] Cycloadditions / F. Cardona, A. Goti // Angew. Chem. Int. Ed. – 2005. – V. 44. – P. 7832 – 7835.
83. Efremova, M. M. A highly efficient [3+2] cycloaddition of nitrile oxides and azomethine imines to *N*-vinylpyrroles / M. M. Efremova, A. P. Molchanova, A. V. Stepanov, R. R. Kostikov, V. S. Shcherbakova, A. V. Ivanov // Tetrahedron. – 2015. – V. 71. – P. 2071 – 2078.
84. Afanaseva, K. K. The (3+2)- and formal (3+3)-cycloadditions of *N*-vinylpyrroles with cyclic nitrones and *C,N*-cyclic azomethine imines / K. K. Afanaseva, M. M. Efremova, S. V. Kuznetsova, A. V. Ivanov, G. L. Starova, A. P. Molchanov // Tetrahedron. – 2018. – V. 74. – P. 5665 – 5673.
85. Efremova, M. M. Unusual Lewis-Acid catalyzed formal (3+3)-cycloaddition of azomethine imines and nitrones to *N*-vinylpyrroles / M. M. Efremova, R. R. Kostikov, A. V. Stepanov, T. L. Panikorovsky, V. S. Shcherbakova, A. V. Ivanov, A. P. Molchanov // Tetrahedron. – 2017. – V. 73. – P. 671 – 680.
86. McCaig, C. Induction of the cell survival kinase SgkI: A possible novel mechanism for α -phenyl-*N*-*tert*-butyl nitron in experimental stroke / C. McCaig, P. Ataliotis, A. Shtaya, A. S. Omar, A. R. Green, C. N. Kind, A. C. Pereira, A. Naray-Fejes-Toth, G. Fejes-Toth, R. J. Yanez-Munoz, J. T. Murray, A. H. Hainsworth // J. Cereb. Blood. Flow. Metab. – 2019. – V. 39. – P. 1111 – 1121.
87. Floyd, R. A. Nitrones as therapeutics / R. A. Floyd, R. D. Kopke, Ch.-H. Choi, S. B. Foster, S. Doblas, R. A. Towner // Free Radical Biology and Medicine. – 2008. – V. 45. – P. 1361 – 1374.
88. Nakamura, I. Regioselective Transformation of *O*-Propargylic Arylaldoximes to FourMembered Cyclic Nitrones by CopperCatalyzed Skeletal Rearrangement / I.

- Nakamura, T. Araki, D. Zhang, Y. Kudo, E. Kwon, M. Terada // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – P. 3616 – 3619.
89. Zhang, L.-D. Enantioselective Total Synthesis of Lycoposerramine-Z Using Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Intramolecular Michael Addition / L.-D. Zhang, L.-R. Zhong, J. Xi, X.-L. Yang, Z.-J. Yao // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81. – P. 1899 – 1904.
90. Nakamura, I. Synthesis of Azepine Derivatives by Rhodium-Catalyzed Tandem 2,3-Rearrangement/Heterocyclization / I. Nakamura, M. Okamoto, Y. Sato, M. Terada // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2012. – V. 51. – P. 10816 – 10819.
91. Nakamura, I. Efficient Synthesis of Eight-Membered Nitrogen Heterocycles from *O*-propargylic Oximes by Rhodium-Catalyzed Cascade Reactions / I. Nakamura, Y. Sato, K. Takeda, M. Terada // *Chem. Eur. J.* – 2014. – V. 20. – P. 10214 – 10219.
92. Sunazuka, T. A Concise Stereoselective Route to the Indoline Spiroaminal Framework of Neoxaline and Oxaline / T. Sunazuka, T. Shirahata, S. Tsuchiya, T. Hirose, R. Mori, Y. Harigaya, I. Kuwajima, S. Ohmura // *Org. Lett.* – 2007. – V. 7. – P. 941 – 943.
93. Sugie, Y. A New Antibiotic CJ-17,665 from *Aspergillus ochraceus* / Y. Sugie, H. Hirai, T. Inagaki, M. Ishiguro, Y.-J. Kim, Y. Kojima, T. Sakakibara, Sh. Sakemi, A. Sugiura, Y. Suzuki, L. Brennan, J. Duignan, L. H. Huang, J. Sutcliffe, N. Kojima // *J. Antibiot.* – 2001. – V. 54. – P. 911 – 916.
94. Looper, R. E. A Concise Asymmetric Synthesis of the Marine Hepatotoxin 7-Epicylindrospermopsin / R. E. Looper, R. M. Williams // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – V. 43. – P. 2930 – 2933.
95. Mfuh, A. M. Heterocyclic *N*-Oxides – An Emerging Class of Therapeutic Agents / A. M. Mfuh, O. V. Larionov // *Curr. Med. Chem.* – 2015. – V. 22. – P. 2819 – 2857.
96. Murahashi, Sh.-I. Synthesis and Transformations of Nitrones for Organic Synthesis / Sh.-I. Murahashi, Y. Imada // *Chem. Rev.* – 2019. – V. 119. – P. 4684 – 4716.
97. DeRosa, T. F. Nitrones. / T. F. DeRosa // *Advances in synthetic organic chemistry and methods reported in US patents.* – 2006. – P. 420 – 423.

98. Liu, M. Palladium(II)-Catalyzed Cope-Type Hydroamination: Efficient Access to Five and Six-membered Cyclic Nitrones / M. Liu, T. Zhou, M. Zhang, J. Zhao, Q. Zhang // *Asian J. Org. Chem.* – 2019. – V. 8. – P. 1 – 10.
99. Zhang, M. Cu-Catalyzed Cope-Type Hydroamination of Non-activated Olefins toward Cyclic Nitrones: Scope, Mechanism, and Enantioselective Process Development / M. Zhang, Sh. Liu, H. Li, Y. Guo, N. Li, M. Guan, H. Mehfooz, J. Zhao, Q. Zhang // *Chem. Eur. J.* – 2019. – V. 25. – P. 12620 – 12627.
100. Guven, S. Gold-Catalyzed Oxime–Oxime Rearrangement / S. Guven, M. S. Ozer, S. Kaya, N. Menges, M. Balci // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – P. 2660 – 2663.
101. Bi, H.-Y. Nickel(II)-Catalyzed [5+1] Annulation of 2-Carbonyl-1-propargylindoles with Hydroxylamine to Synthesize Pyrazino[1,2-*a*]indole-2-oxides in Water / H.-Y. Bi, M. Du, Ch.-X. Pan, Y. Xiao, G.-F. Su, D.-L. Mo // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – P. 9859 – 9868.
102. 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, Al. S. Bobkov, N. M. Vitkovskaya // *Org. Chem. Front.* – 2020. – V. 7. – P. 4019 – 4025.
103. Vasil'tsov, A. M. 1-Vinylpyrrole-2-carbaldehyde oximes: synthesis, isomerisation and spectral properties / A. M. Vasil'tsov, K. Zhang, I. A. Ushakov, A. V Afonin, K. B. Petrushenko, S. Li, J. S. Ma, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov, G. Yang // *Monatsh. Chem.* – 2009. – V. 140. – P. 1475 – 1480.
104. Afonin, A. V. C–H•••N and C–H•••O intramolecular hydrogen bonding effects in the ¹H, ¹³C and ¹⁵N NMR spectra of the configurational isomers of 1-vinylpyrrole-2-carbaldehyde oxime substantiated by DFT calculations / A. V. Afonin, I. A. Ushakov, A. V. Vashchenko, D. E. Simonenko, A. M. Vasil'tsov, A. I. Mikhalev, B. A. Trofimov // *Magn. Reson. Chem.* – 2009. – V. 47. – P. 105 – 112.
105. Afonin, A. V. Study of conformations and hydrogen bonds in the configurational isomers of pyrrole-2-carbaldehyde oxime by ¹H, ¹³C and ¹⁵N NMR spectroscopy combined with MP2 and DFT calculations and NBO analysis / A. V. Afonin, I. A.

Ushakov, D. V. Pavlov, A. I. Mikhaleva // *Magn. Reson. Chem.* – 2010. – V. 48. – P. 685 – 692.

106. Zacharie, B. A Mild Procedure for the Reduction of Pyridine *N*-oxides to Piperidines Using Ammonium Formate / B. Zacharie, N. Moreau, Ch. Dockendorf // *J. Org. Chem.* – 2001. – V. 66. – P. 5264 – 5265.

107. Al-Mourabit, A. Biosynthesis, asymmetric synthesis, and pharmacology, including cellular targets, of the pyrrole-2-aminoimidazole marine alkaloids / A. Al-Mourabit, M. A. Zancanella, S. Tilvi, D. Romo // *Nat. Prod. Rep.* – 2011. – V. 28. – P. 1229 – 1260.

108. Papeo, G. Total synthesis of (±)-cyclooroidin / G. Papeo, Maria Antonia Gomez-Zurita Frau, D. Borghi. M. Varasi // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – P. 8635 – 8638.

109. Negoro, T. Novel, Highly Potent Aldose Reductase Inhibitors: (R)-(-)-2-(4-Bromo-2-fluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-4-spiro-3'-pyrrolidine-1,2',3,5'-tetrone (AS-3201) and Its Congeners / T. Negoro, M. Murata, S. Ueda, B. Fujitani, Y. Ono, A. Kuromiya, M. Komiya, K. Suzuki, J.-I. Matsumoto // *J. Med. Chem.* – 1998. – V. 41. – P. 4118 – 4129.

110. Zhu, B. Synthesis and antibacterial activity of 7-(1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-7-yl)quinolones / B. Zhu, B. A. Marinelli, R. Goldschmidt, B. D. Foleno, J. J. Hilliard, K. Bush, M. Macielag // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – P. 4933 – 4936.

111. Hu, Sh.-B. Enantioselective Hydrogenation of Pyrrolo[1,2-*a*]pyrazines, Heteroaromatics Containing Two Nitrogen Atoms / Sh.-B. Hu, Zh.-P. Chen, B. Song, J. Wang, Y.-G. Zhou // *Adv. Synth. Catal.* – 2017. – V. 359. – P. 2762 – 2767.

112. Trofimov, B. A. Reactions of Acetylene in Superbasic Media / B. A. Trofimov, S. V. Amosova, A. I. Mikhaleva, N. K. Gusarova, E. P. Vyalykh // *Fundament. Issledovaniya Khim. Nauki.* – 1977. – P. 174 – 178.

113. Trofimov, B. A. Reductive Methylenation of Ketones With a Potassium Hydroxide-Dimethyl Sulfoxide Suspension / B. A. Trofimov, A. I. Mikhaleva, O. V.

Petrova, M. V. Sigalov // *Russ. J. Org. Chem.* – 1988. – V. 24. – P. 2095 – 2101 (*Zh. Org. Khim.* – 1988. – V. 24. – P. 2095 – 2101).

114. Petrova, O. V. Multi-channel annulation of acetylene with 3-methyl-7,8-dihydrocinnolin-5(6*H*)-one oxime in the KOH/DMSO superbasic system / O. V. Petrova, L. N. Sobenina, I. A. Ushakov, A. B. Budaev, A. V Ivanov, V. A. Samsonov, A. Ya. Tikhonov, B. A. Trofimov // *Mendeleev Comm.* – 2017. – V. 27. – P. 344 – 345.

115. Пат. 8,173,656.B2 USA. Imidazolopyrazine compounds useful for the treatment of degenerative and inflammatory diseases / M. J. I. Andrews, P. Edwards, R. C. X. Brys, P. Huxley, W. Schmidt, V. Birault, M. S. Chambers, C. J. Harris, A. Macleod, K. L. Hirst, J. A. Clase and G. Bar. – 2012.

116. Du, X. Imidazo-pyrazine derivatives as potent CXCR3 antagonists / X. Du, D. J. Gustin, X. Chen, J. Duquette, L. R. Mcgee, Z. Wang, K. Ebsworth, K. Henne, B. Lemon, J. Ma, S. Miao, E. Sabalan, T. J. Sullivan, G. Tonn, T. L. Collins, J. C. Medina // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – P. 5200 – 5204.

117. Jin, M. Potent and selective cyclohexyl-derived imidazopyrazine insulin-like growth factor 1 receptor inhibitors with in vivo efficacy / M. Jin, A. Kleinberg, A. Cooke, P. C. Gokhale, K. Foreman, H. Dong, K. W. Siu, M. A. Bittner, K. M. Mulvihill, Y. Yao, D. Landfair, M. O'Conner, G. Mak, J. A. Pachter, R. Wild, M. Rosenfeld-Franklin, Q. Ji, M. J. Mulvihill // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21. – P. 1176 – 1180.

118. Wu, T. Imidazolopiperazines: Hit to Lead Optimization of New Antimalarial Agents / T. Wu, A. Nagle, K. Kuhen, K. Gagaring, R. Borboa, C. Franeck, Z. Chen, D. Plouffe, A. Goh, S. B. Lakshminarayana, J. Wu, H. Q. Ang, P. Zeng, M. L. Kang, W. Tan, M. Tan, N. Ye, X. Lin, C. Caldwell, J. Ek, S. Skolnik, F. Liu, J. Wang, J. Chang, C. Li, T. Hollenbeck, T. Tuntland, J. Isbell, C. Fischli, R. Brun, M. Rottmann, V. Dartois, T. Keller, T. Diagana, E. Winzeler, R. Glynee, D. C. Tully, A. K. Chatterjee // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54. – P. 5116 – 5130.

119. Tripathia, K. N. Palladium-Catalyzed Oxidative Annulation of Pyrrolylalkyl-1*H*-azoles: Towards the Synthesis of Polyheterocyclic Arenes / K. N. Tripathia, A. H. Bansode, R. P. Singh // *Synthesis*. – 2019. – V. 51. – P. 719 – 726.
120. Tripathi, K. N. Synthesis of Pyrrole-Annulated Heterocycles through Copper Catalyzed Site-Selective Dehydrogenative Cross-Coupling / K. N. Tripathi, D. Ray, R. P. Singh. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – P. 5809 – 5813.
121. Ray, D. Ligand-Promoted Intramolecular Dehydrogenative Cross-Coupling with Cu Catalyst: A Direct Access to Polycyclic Heteroarenes / D. Ray, T. Manikandan, A. Roy, K. N. Tripathia, R. P. Singh. // *Chem. Commun.* – 2015. – V. 51. – P. 7065 – 7068.
122. Ramesh, S. Copper catalyzed synthesis of fused benzimidazolopyrazine derivatives *via* tandem benzimidazole formation/annulation of δ -alkynyl aldehyde / S. Ramesh, S. K. Ghosh, R. Nagarajan / *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – V. 11. – P. 7712 – 7720.
123. Srinivasulu, V. One-Pot Synthesis of Diverse Collections of Benzoxazepine and Indolopyrazine Fused to Heterocyclic Systems / V. Srinivasulu, I. Shehadeh, M. A. Khanfar, O. G. Malik, H. Tarazi, I. A. Abu-Yousef, A. Sebastian, N. Baniowda, M. J. O'Connor, T. H. Al-Tel // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – P. 934 – 948.
124. Dagar, A. Solvent-Controlled Divergent Syntheses of Polycyclic *N*-Fused Heteroaromatics / A. Dagar, D. R. Joshi, I. Kim // *Synthesis*. – 2020. – V. 52. – P. 2841 – 2856.
125. 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.
126. Trofimov, B. A. A Straightforward Synthesis of 2-(1-Vinyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-1*H*-benzimidazoles from 1-Vinyl-1*H*-pyrrole-2-carbaldehydes and *o*-Phenylenediamine / B. A. Trofimov, A. V. Ivanov, E. V. Skital'tseva, Al. M. Vasil'tsov, I. A. Ushakov, K. B. Petrushenko, A. I. Mikhaleva // *Synthesis*. – 2009. – V. 21. – P. 3603 – 3610.

127. Huynh, Th.-K.-Ch. A facile and efficient synthesis of benzimidazole as potential anticancer agents / Th.-K.-Ch. Huynh, Th.-H.-An. Nguyen, N.-H.-S. Tran, Th.-D. Nguyen, Th.-K.-D. Hoang // *J. Chem. Sci.* – 2020. – V. 132. – P. 1 – 9.
128. EL-Sayed, T. H. Ball Milling Assisted Solvent and Catalyst Free Synthesis of Benzimidazoles and Their Derivatives / T. H. EL-Sayed, A. Aboelnaga, M. Hagar // *Molecules.* – 2016. – V. 21. – P. 1111.
129. Malakooti, R. Synthesis of 2-substituted benzimidazoles and 2-aryl-1*H*-benzimidazoles using $[\text{Zn}(\text{bpdo})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ /MCM-41 catalyst under solvent-free conditions / R. Malakooti, M. Rostami-Nasab, H. Mahmoudi, H. A. Oskooie, M. Heravi, N. Karimi, A. Amouchi, G. Kohansal // *Reac. Kinet. Mech. Cat.* – 2014. – V. 111. – P. 663 – 677.
130. Grande, F. Benzopyrroloxazines containing a bridgehead nitrogen atom as promising scaffolds for the achievement of biologically active agents / F. Grande, M. A. Occhiuzzi, G. Ioele, G. Ragno, A. Garofalo // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 151. – P. 121 – 144.
131. Boger, D. L. Total Syntheses of Ningalin A, Lamellarin O, Lukianol A, and Permethyl Storniamide A Utilizing Heterocyclic Azadiene Diels–Alder Reactions / D. L. Boger, C. W. Boyce, M. A. Labroli, C. A. Schon, Q. Jin // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – V. 121. – P. 54 – 62.
132. Wurst, J. M. Stereoselective Synthesis of Acortatarins A and B / J. M. Wurst, A. L. Verano, D. S. Tan // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – P. 4442 – 4445.
133. Wood, J. M. Synthesis of the 2-Formylpyrrole Spiroketal Pollenopyrroside A and Structural Elucidation of Xylapyrroside A, Shensongine A and Capparisine B / J. M. Wood, D. P. Furkert, M. A. Brimble // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V. 14. – P. 7659 – 7664.
134. Silverstein, R. M. Improved Synthesis of 2-Pyrrolealdehyde and of *N*-Methyl-2-Pyrrolealdehyde. Further Studies of Pyrrole Alcohols / R. M. Silverstein, E. E. Ruskiewicz, C. Willard, R. C. Koehler // *J. Org. Chem.* – 1955. – V. 20. – P. 668 – 672.

135. Casavant, B. J. Copper(II)-Promoted Cyclization/Difunctionalization of Allenols and Allenylsulfonamides: Synthesis of Heterocycle-Functionalized Vinyl Carboxylate Esters / B. J. Casavant, Z. M. Khoder, I. A. Berhane, S. R. Chemler // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – P. 5958 – 5961.
136. Kim, S. Copper-Catalyzed Intramolecular Hydroalkoxylation of α -(1-Hydroxy-1-Alkyl- and -Aryl)Methylallenoates by a 5- Endo Mode for Preparation of 2-Alkyl- and 2-Aryl-2,5-Dihydrofurans / S. Kim, P. H. Lee // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – P. 215 – 220.
137. Brinkmann, C. Alkaline Earth Catalysis of Alkynyl Alcohol Hydroalkoxylation/Cyclization / C. Brinkmann, A. G. M. Barrett, M. S. Hill, P. A. Procopiou, S. Reid // *Organometallics.* – 2012. – V. 31. – P. 7287 – 7297.
138. 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, Al. S. Bobkov, S. V. Kuznetsova, V. S. Shcherbakova, A. V. Ivanov // *ChemPlusChem.* – 2020. – V. 85. – P. 88 – 100.
139. Kutsumura, N. Novel One-Pot Synthetic Method for Propargyl Alcohol Derivatives from Allyl Alcohol Derivatives / N. Kutsumura, M. Inagaki, A. Kiriseko, T. Saito // *Synthesis.* – 2015. – V. 47. – P. 1844 – 1850. DOI: 10.1055/s-0034-1380499
140. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // *Acta Crystallogr.* — 2008. — V. 64. — P. 112 – 122.
141. Гордон, А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд // перев. с англ. Е. Л. Розенберг, С. И. Коппель – М.: Мир, 1976. – 541 с.
142. Petrushenko, K.B. Environment-Responsive 8-CF₃-BODIPY Dyes with Aniline Groups at the 3 Position: Synthesis, Optical Properties and RI-CC2 Calculations / K.B. Petrushenko, I. K. Petrushenko, O.V. Petrova, L.N. Sobenina, I. A. Ushakov, B.A. Trofimov // *Asian J. Org.Chem.* – 2017. – V. 6. – P. 852 – 861.
143. Little, R. G. Notes on the Synthesis of meso-Substituted Porphyrins from Pyrrol Carbinols and the Mechanism of the Rothmund Reaction / R. G. Little // *J. Heterocyclic. Chem.* – 1981. – V. 18. – P. 833 – 834.

144. Ryppa, C. Synthesis of Mono- and Disubstituted Porphyrins: A- and 5,10-A₂-Type Systems / C. Ryppa, M. O. Senge, S. S. Hatscher, E. Kleinpeter, Ph. Wacker, U. Schilde, A. Wiehe // Chem. Eur. J. – 2005. – V. 11. – P. 3427 – 3442.