

На правах рукописи

БУДАЕВ
Арсалан Бадмаевич

**КОНДЕНСИРОВАННЫЕ И МОСТИКОВЫЕ КЕТОКСИМЫ И ИХ
АЗАНАЛОГИ В ОСНОВНО-КАТАЛИТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ С
АЦЕТИЛЕНОМ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Иркутск – 2020

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

Научный руководитель

доктор химических наук
Иванов Андрей Викторович

Официальные оппоненты:

Волчо Константин Петрович,
доктор химических наук, профессор РАН,
ФГБУН Новосибирский институт
органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, лаборатория
физиологически активных веществ,
главный научный сотрудник

Степанова Елена Владимировна,
кандидат химических наук,
ФГАОУ ВО «Национальный
исследовательский Томский
политехнический университет»,
исследовательская школа химических и
биомедицинских технологий, доцент

Ведущая организация

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
университет», г. Иркутск

Защита состоится 25 февраля 2020 года в 9 часов на заседании
диссертационного совета Д 003.052.01 на базе Иркутского института химии им.
А. Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

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

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах с подписью составителя,
заверенные печатью организации, просим направлять на имя секретаря
диссертационного совета по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1, ИрИХ
СО РАН. E-mail: dissovet@irioch.irk.ru.

Автореферат разослан «___» января 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета к.х.н.

Арбузова Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Пиррольное ядро входит в состав многих биологически важных соединений, таких как хлорофилл, гемоглобин, витамин В₁₂, алкалоиды и т. п., участвующих в биопреобразовании солнечной энергии, процессах переноса кислорода и других жизнеобеспечивающих реакциях.

В связи с этим химия пиррола и его производных интенсивно развивается. Разрабатываются новые методы синтеза природных соединений и их аналогов, лекарственных препаратов, флуоресцентных красителей и полимеров, содержащих пиррольное ядро.

Одним из наиболее удобных и универсальных методов получения пиррольных систем является реакция кетоксимов с ацетиленом в суперосновной системе (реакция Трофимова). Возможность синтеза огромного ряда замещенных пирролов, включая их *N*-винильные производные, из простых и доступных органических соединений, ацетилена и кетоксимов, привлекает пристальное внимание многих химиков-исследователей к этой реакции.

Универсальность реакции Трофимова хорошо иллюстрируется ее успешным применением для получения таких экзотических, ранее неизвестных или труднодоступных представителей пирролов, как адамантилпиррол, ферроценилпиррол, *para*-циклофанилпиррол, 1,4-бис(*N*-винилпиррол-2-ил)бензол, дипирролилпиридин и др.

Настоящая работа является дальнейшим развитием этого перспективного подхода к синтезу пиррольных систем на основе циклогексаноноксимов, функционализированных аннелированными гетероциклами, мостиковыми фрагментами, и их азааналогами.

Диссертационная работа выполнялась в соответствии с планами НИР ИрИХ СО РАН по теме: «Развитие методологии органического и элементоорганического синтеза на базе новых атом-экономных, энергосберегающих и экологических реакций ацетилена и его производных (продуктов газо-, нефте- и углепереработки) с использованием суперосновных реагентов и катализаторов для дизайна прекурсоров лекарственных средств, высокотехнологичных материалов и инновационных продуктов малотоннажной химии» (№ государственной регистрации АААА-А16-116112510005-7). Часть исследований проводилась при финансовой поддержке Совета при Президенте РФ по грантам и государственной поддержке ведущих научных школ (грант НШ-7145.2016.3).

Цель работы – систематическое изучение закономерностей поведения циклогексаноноксимов, функционализированных аннелированными гетероциклами, мостиковыми фрагментами, и их азааналогов в реакции с ацетиленом в суперосновной системе КОН/ДМСО (реакция Трофимова); создание новых классов аннелированных гетероциклических соединений, в том числе включающих пиррольное ядро, – перспективных строительных блоков для дизайна новых лекарственных препаратов и материалов нового поколения.

Для достижения поставленной цели предполагалось решить следующие задачи:

1. Исследовать особенности реакций циклогексаноноксимов, аннелированных с гетероциклическими соединениями (феназин, циннолин, оксадиазол) с ацетиленом в суперосновных средах.

2. Разработать методы селективного синтеза *NH*- и *N*-винил-2,2,6,6-тетраметилтетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинов из оксима 2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиридинона и ацетилен в системе КОН/ДМСО.
3. Осуществить сборку тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридин-пиразольных ансамблей на основе 2,2,6,6-тетраметил-тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинов.
4. Изучить реакцию оксима камфоры с ацетиленом в суперосновной среде КОН/ДМСО.

Научная новизна и практическая значимость работы.

Впервые исследованы закономерности и синтетические возможности реакции циклогексаноксимумов, аннелированных с гетероциклическими соединениями, с ацетиленом в суперосновной системе КОН/ДМСО, что открыло простой однореакторный путь к труднодоступным или ранее неизвестным семействам гетероциклических соединений, таких как 3,4-дигидрофеназин- и 3-метил-7,8-дигидроциннолинамины, пирроло[2,3-*f*]циннолины, 1*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолины, 5,8-дигидро-4*H*-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*g*]индолы, 8*H*-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*g*]индолы, 9-винил- и 9*H*-пирроло[2,3-*f*]хиноксалины, 4,4,6,6-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридины.

Разработана эффективная стратегия синтеза 2-(пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинов, включающая кросс-сочетание тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинов с ацилбромацетиленами в среде твердого карбоната калия с последующим циклоприсоединением гидразина к активированной тройной связи пирролопиридинпропинонов.

Впервые показано, что реакция оксима камфоры с ацетиленом в суперосновной системе КОН/ДМСО останавливается на стадии образования *O*-винилоксима.

Полученные соединения могут быть использованы в качестве перспективных строительных блоков для создания высокотехнологичных материалов и биологически активных веществ, пригодных для применения их в фармацевтической химии.

Достоверность и надежность результатов основана на использовании современных методов синтеза и анализа органических соединений – 1D и 2D спектроскопии ЯМР, ИК спектроскопии и элементного анализа.

Личный вклад автора. Включенные в диссертацию результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Соискатель самостоятельно планировал, выполнял и анализировал эксперименты, участвовал в интерпретации спектральных данных, в подготовке и написании публикаций.

Апробация работы и публикации. Отдельные результаты работы были представлены на Международной объединенной конференции по органической химии «Байкальские чтения 2017» (Иркутск, 2017), на Всероссийской конференции с международным участием по органической химии «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Владикавказ, 2018). По материалам диссертации опубликованы 5 статей и тезисы 2 докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 110 страницах. Первая глава (литературный обзор) посвящена обобщению и анализу существующих подходов к синтезу пиррольных систем, аннелированных циклогексановым кольцом. Результаты собственных исследований обсуждаются во второй главе; необходимые экспериментальные подробности приведены в

третьей главе. Завершается работа выводами и списком цитируемой литературы (152 наименования).

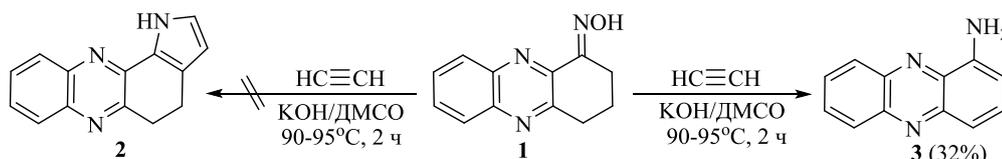
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез 1-аминофеназина

Известно, что оксим циклогексанона легко образует 4,5,6,7-тетрагидроиндол, реагируя с ацетиленом в системе КОН/ДМСО. Аналогично ведут себя и более сложные соединения, содержащие фрагмент оксима шестичленного циклического кетона, например, замещенные циклогексаноны, тетралоны, пиперидиноны, циклогександионы, кетоны стероидного ряда. Во всех этих случаях, без исключения, оксимный фрагмент трансформируется в пиррольный цикл (реакция Трофимова).

В свете этих данных можно было ожидать, что взаимодействие оксима 3,4-дигидрофеназин-1(2*H*)-она **1** с ацетиленом в тех же условиях приведет к дигидрофеназину **2**, конденсированному с пиррольным кольцом. Однако оказалось, что вместо пирролофеназина **2** образуется 1-аминофеназин **3** с выходом 32% (схема 1). Ожидаемый пирролофеназин не идентифицируется в реакционной смеси даже в следовых количествах.

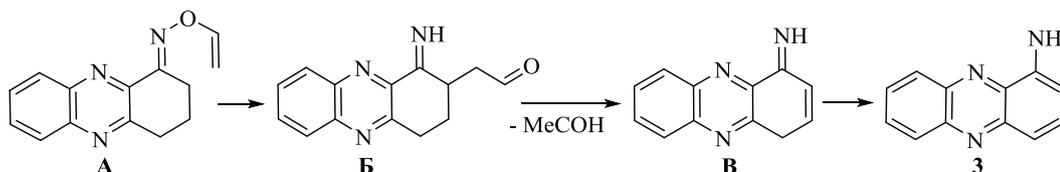
Схема 1



Далее выяснилось, что амин **3** образуется (хотя и с заметно меньшей скоростью) в системе КОН/ДМСО в тех же условиях и без ацетилена: конверсия оксима **1** составила ~ 50% (ЯМР ^1H).

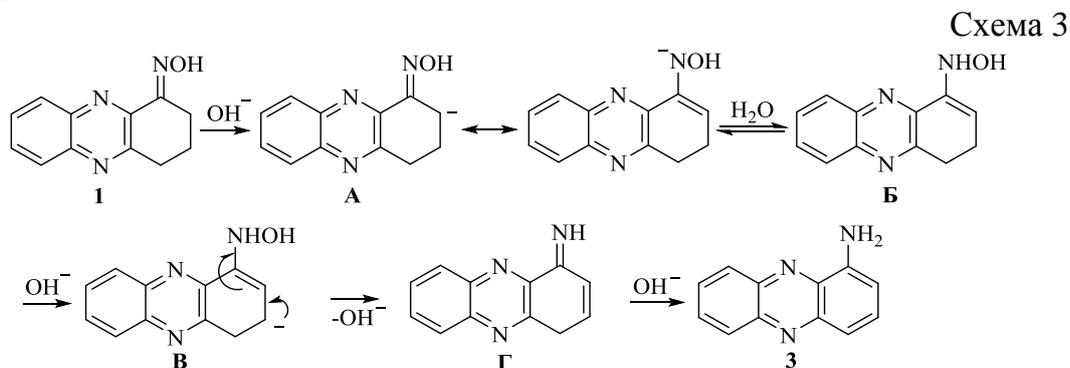
Согласно механизму реакции Трофимова, одним из интермедиатов каскадной сборки пиррольного кольца из оксимов и ацетилена является иминоальдегид – продукт 3,3-сигматропной перегруппировки соответствующего *O*-винилоксима. В данном случае ожидаемый *O*-винилоксим **A**, по-видимому, превращается в иминоальдегид **B**. Отщепление от него ацетальдегида приводит к имину **B**, который далее прототропно изомеризуется в амин **3** (схема 2).

Схема 2



Движущей силой элиминирования ацетальдегида из иминоальдегида **B** может быть образование более устойчивой, полностью ароматической системы амина **3**. Кроме того, этому должна способствовать термодинамическая устойчивость отщепляющегося ацетальдегида как «хорошей» уходящей группы.

Наблюдаемая редокс-ароматизация оксима **1** в отсутствие ацетилена, по-видимому, начинается с отщепления протона (под действием сверхосновной системы КОН/ДМСО) из α -положения к оксимной функции (схема 3). Анион **A** (находящийся в равновесии с соответствующей моноионной гидроксильной формой) превращается в енгидроксиламин **B**, в котором отрыв протона из третьего положения циклогексенового кольца приводит к образованию аниона **B**. Отщепление от аниона **B** гидроксид аниона с последующей ароматизацией имида **Г** дает амин **3**.

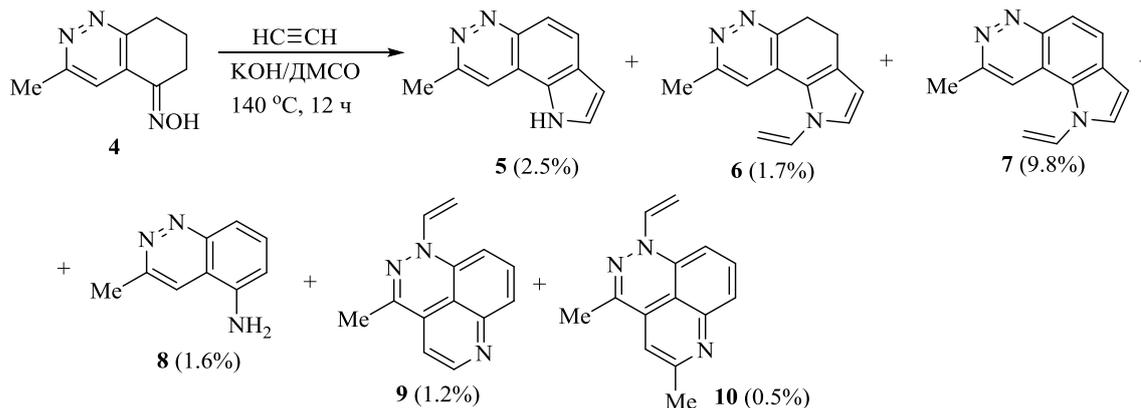


2. Многоканальное аннелирование ацетиленом оксима 3-метил-7,8-дигидроциннолин-5(6*H*)-она в сверхосновной системе КОН/ДМСО

Далее объектом наших исследований стал оксим 3-метил-7,8-дигидроциннолин-5(6*H*)-она **4**. Последний был выбран не случайно: согласно литературным данным, производные циннолина проявляют важные фармацевтические свойства, в частности обладают противоопухолевым, гипотензивным, противовоспалительным, бактериостатическим, анальгетическим, антиастматическим и седативным действием.

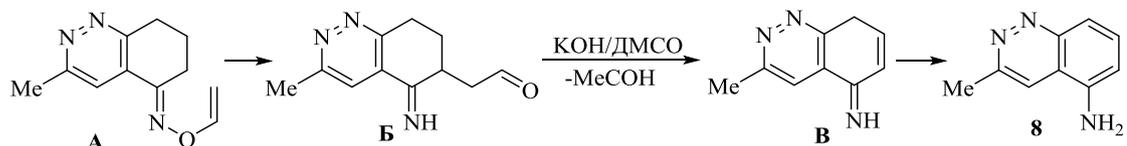
Эксперименты показали, что в данном случае вместо ожидаемой гладкой и селективной пирролизации имеют место и другие превращения: наряду с синтезом пиррола **5** и *N*-винилпирролов **6**, **7**, происходит восстановление оксимной функции до аминной (амин **8**) и образование *N*-винильных трициклических соединений с пиридиновым кольцом **9**, **10** (схема 4). Все продукты **5-10** выделены в индивидуальном виде (хотя и с небольшими препаративными выходами) и охарактеризованы. Исключением является пиррол **6**, который выделен в виде смеси с пирролом **7** (1:1). Низкие выходы продуктов объясняются, в частности, их выделением с помощью колоночной хроматографии (задействовано три последовательных колонки с Al_2O_3). Реакцию проводили при 140 °С при атмосферном давлении, продолжительность реакции контролировали методом ЯМР 1H спектроскопии до исчезновения сигналов исходного оксима **4** [11.95 (ОН) и 2.59 (Me) м.д.].

Схема 4



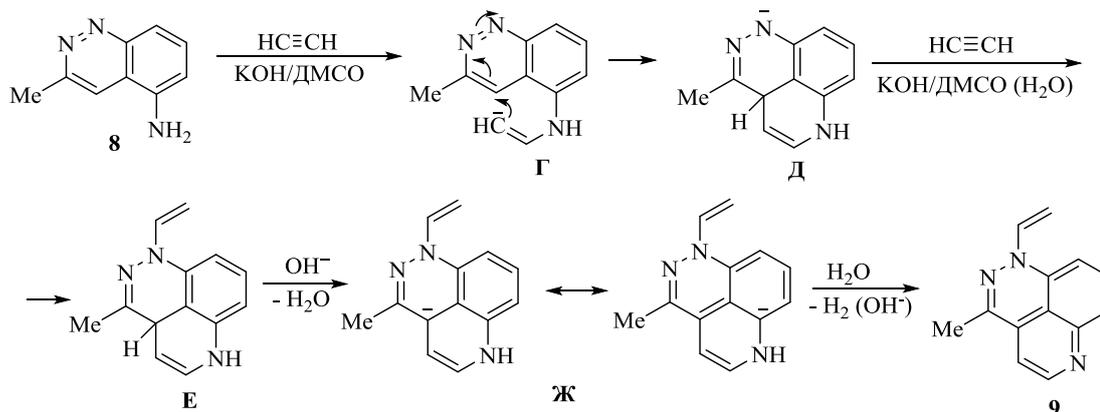
Амин **8** в условиях реакции Трофимова образуется, вероятно, как и 1-аминофеназин **3** – через *O*-винилоксим **A**, его последующую [3,3]-сигматропную перегруппировку в иминоальдегид **B**, отщепление ацетальдегида и прототропный сдвиг в имине **B** (схема 5).

Схема 5



Вероятный механизм построения соединения **9** включает нуклеофильное присоединение амина **8** к ацетилену, приводящее к промежуточному аниону **Г**, который внутримолекулярно атакует соседний атом С-4 гетероцикла с переносом заряда на атом азота N-1, образуя анион **Д**. Далее, анион **Д** реагирует со второй молекулой ацетилена с образованием интермедиата **Е**. Отщепление протона из интермедиата **Е** приводит к аниону **Ж**, из которого при электрофильном содействии воды элиминируется гидрид-ион и получается продукт **9** (схема 6).

Схема 6



Трициклическое соединение **10** с метилированным пиридиновым фрагментом, вероятно, является результатом метилирования пиридина **9** ДМСО, метилирующая способность которого, особенно в суперосновных средах, хорошо известна.

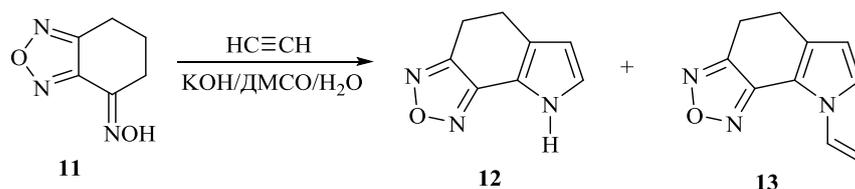
Таким образом, в результате проведенных исследований из доступных исходных материалов в одну стадию получены труднодоступные аннелированные (конденсированные) гетероциклические системы. Вероятно, выход каждого соединения может быть улучшен направленной оптимизацией синтеза конкретного продукта. Следует также отметить, что получение таких структур **5-10** и аналогичных им предполагает многостадийные протоколы, основанные на использовании специальных реактивов и катализаторов, и, следовательно, общий выход их также будет невысок.

3. Синтез 1,2,5-оксадиазоло[3,4-*g*]индолов из оксима дигидробензоксадиазолона и ацетилена в суперосновной системе КОН/ДМСО

Объединение оксадиазольного фрагмента с индольным каркасом, который является классической основой многочисленных фармацевтических препаратов и строительным блоком для разработки лекарств, может открыть новые возможности, как для медицинской химии, так и для материаловедения.

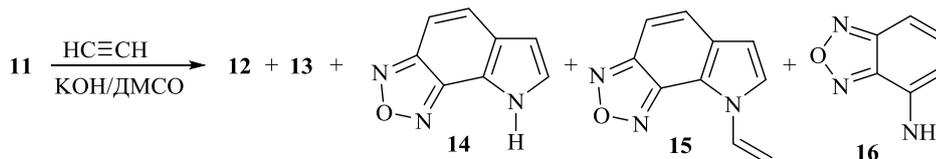
Насколько нам известно, до наших исследований не существовало подходов к синтезу 1,2,5-оксадиазоло[3,4-*g*]индолов. Путем к этим соединениям стала реакция 6,7-дигидро-2,1,3-бензоксадиазол-4(5*H*)-он оксима **11** с ацетиленом в системе КОН/ДМСО (схема 7).

После серии экспериментов нам удалось подобрать условия для синтеза оксадиазолодигидроиндолов **12** и **13** на основе этой реакции (таблица 1). Для преимущественного образования *NH*-индола **12** (выход 29%) реакцию проводили под давлением ацетилена (начальное давление ацетилена 15 атм, при нагревании достигает 20 атм) в системе КОН/ДМСО/Н₂O (количество воды 40% от объема ДМСО) при 110 °С в течение 4 часов (таблица 1, строка 7). Для преимущественного образования *N*-винил-5,8-дигидро-4*H*-[1,2,5]оксадиазоло-[3,4-*g*]индола **13** с выходом 68% содержание воды в реакционной смеси было снижено до 20% и время реакции продлено до 5 ч (таблица 1, строка 6), при этом другие условия не изменялись (схема 7).



При проведении реакции в ДМСО без воды образуется смесь продуктов, содержащих дигидроиндолы **12** и **13**, а также их полностью ароматизированные производные **14** и **15** и бензоксадиазол-4-амин **16** (схема 8). Соотношение продуктов зависит от условий реакции (таблица 1, опыты 1, 2). При атмосферном давлении (без добавления воды) реакция протекает только с образованием смеси продуктов **12-16**, выход которых даже в более жестких условиях (140 °С, 13 ч), несмотря на полную конверсию оксима **11**, составляет всего лишь 21%.

Схема 8



Низкие выходы продуктов реакции, вероятно, объясняются раскрытием оксадиазольного кольца под действием суперосновной среды с образованием водорастворимых цианооксимов.

Таблица 1

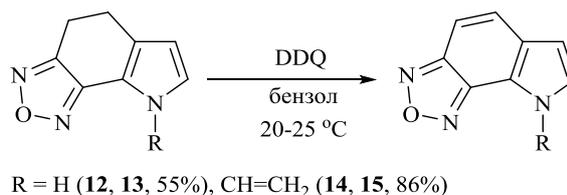
Влияние условий реакции оксима **11** с ацетиленом в автоклаве на состав смеси продуктов^a

№	Т, °С	Время реакции, ч	H ₂ O, %	Конверсия оксима, %	Состав смеси продуктов (¹ H ЯМР), %				
					12	13	14	15	16
1	90	3	-	84	24	30	-	5	4
2	100	3	-	86	15	36	4	10	4
3	100	4	10	86	29	33	-	-	-
4	100	4	20	71	25	4	-	-	-
5	110	4	20	93	9	53	-	-	-
6	110	5	20	97	8	76	-	-	-
7	110	4	40	77	39	4	-	-	-

^a Условия реакции: **11** (30 ммоль), КОН (30 ммоль), ДМСО (150 мл), начальное давление ацетилена 15 атм.

Стоит обратить внимание на эффект добавок воды на общий результат реакции. Действительно, индол **12** может быть получен с высокой селективностью только в присутствии 40% H₂O (60 мл) в реакционной смеси (таблица 1, опыт 7). Даже для высокоселективного синтеза *N*-винильного производного **13** требуется до 20% H₂O (30 мл). Это наблюдение выявляет новый аспект реакции Трофимова, которая обычно требует минимального содержания воды в ДМСО для поддержания суперосновных условий. Добавление воды, помимо промотирования аннелирования оксима **11** с ацетиленом, предотвращает ароматизацию дигидропроизводных **12**, **13**, таким образом, улучшая селективность реакции. Дигидропроизводные **12**, **13** легко ароматизируются окислением DDQ при комнатной температуре с выходом до 86% (схема 9).

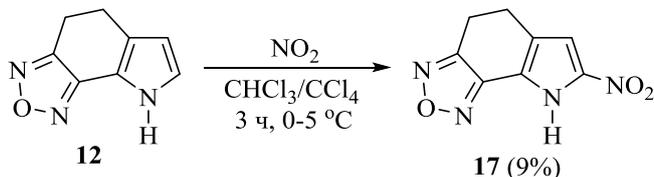
Схема 9



Образование амина **16**, вероятно, протекает по механизму, который был описан в синтезе 1-аминофеназина (схема 2).

Новое энергоемкое соединение нитродигидроиндол **17** получен (выход 9%) из дигидроиндола **12** и диоксида азота (схема 10). Низкий выход этого соединения, вероятно, объясняется протеканием параллельных окислительных процессов, обусловленных наличием нитрогруппы в пиррольном кольце.

Схема 10



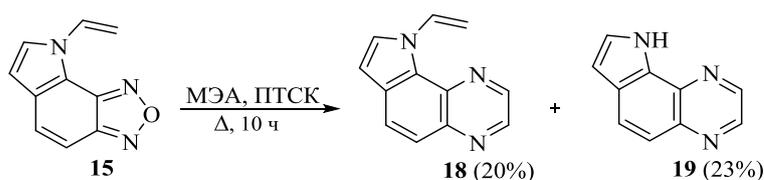
Таким образом, аннелирование оксима дигидробензоксадиазолона с ацетиленом в системе КОН/ДМСО/Н₂О по реакции Трофимова открывает короткий путь к новому семейству оксадиазолоиндолов. Среди них особый синтетический интерес как новый перспективный мономер и строительный блок, ориентированный на медицинскую химию и материаловедение, представляет *N*-винилоксазолоиндол, выделенный с выходом 68%.

4. Синтез пирроло[2,3-*f*]хиноксалинов

Пирролы, конденсированные с хиноксалиновыми структурами, остаются малоизвестными и труднодоступными соединениями, хотя, учитывая высокую и разнообразную биологическую активность хиноксалинов, синтез пирролохиноксалинов, объединяющих в одной молекуле две фармакологически важные структуры, может существенно расширить базу для поиска новых высокоэффективных лекарств.

Мы разработали простой одностадийный переход от *N*-винил-1,2,5-оксадиазоло[3,4-*g*]индола **15** к пирроло[2,3-*f*]хиноксалинам **18**, **19**. Так, *N*-винил-1,2,5-оксадиазоло[3,4-*g*]индол **15** под действием этаноламина (170 °С, 10 ч) в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (10 моль %) превращается в пирроло[2,3-*f*]хиноксалины **18**, **19** с выходом 20 и 23%, соответственно (схема 11).

Схема 11



МЭА - моноэтаноламин, ПТСК - *n*-толуолсульфокислота

Несмотря на известную чувствительность пиррольного кольца и *N*-винильной группы к кислотам, особенно при нагревании, в данном случае наблюдается сохранение обоих этих фрагментов, хотя частичная потеря *N*-винильной группы все-таки происходит. Некоторая деструкция пиррольной системы, по-видимому, также протекает, чем можно объяснить невысокий выход продуктов **18**, **19**. Повышенная устойчивость *N*-винилпиррольной части молекулы **15** при высокой температуре в присутствии сильной кислоты, хотя отчасти и нейтрализованной этаноламином, вероятно, обусловлена значительным включением электронной плотности пиррольного кольца в развитые системы сопряжения структур **15**, **18**, **19**, что должно понижать протофильность пиррольного кольца.

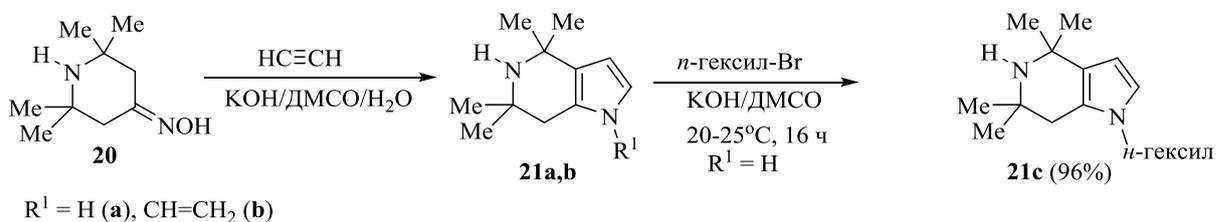
Интересно, что оксадиазольное кольцо *N*-винил-5,8-дигидро-4*H*-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*g*]индола **13** – неароматизованного предшественника индола **15**, не подвергается рециклизации с образованием хиноксалинового фрагмента под действием этаноламина в указанных выше условиях. По-видимому, неполная ароматичность исходной конденсированной системы является причиной меньшей электрофильности оксадиазольного фрагмента и, следовательно, его меньшей чувствительности к нуклеофильной атаке этаноламином или *N*-виниламинным интермедиатом.

Найденная реакция при дальнейшей оптимизации ее условий может открыть простой путь, начиная от доступного оксима 6,7-дигидробезо[*c*][1,2,5]оксадиазол-4(5*H*)-она и ацетилена, к пирролохиноксалинам – перспективным прекурсорам новых лекарственных средств.

5. Синтез 2,2,6,6-тетраметилтетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинов из оксима 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она и ацетилена и их использование для сборки 4,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридин-пиразольных ансамблей

Исследована реакция оксима 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она (**20**) с ацетиленом в суперосновной системе КОН/ДМСО и найдены оптимальные условия селективного получения *NH*-пиррола **21a** с выходом 67%: КОН (эквимольное количество относительно оксима **20**), ДМСО, H₂O (10% от объема ДМСО), 80-85 °С, 5 ч, ацетилен под давлением (начальное давление ~ 16 атм). Селективное образование *N*-винилпиррола **21b** с выходом 79% достигается в условиях: КОН (эквимольное количество относительно оксима **20**), ДМСО, 85-90 °С, 4 ч - ацетилен под давлением (начальное давление ~ 16 атм) (схема 12).

Схема 12

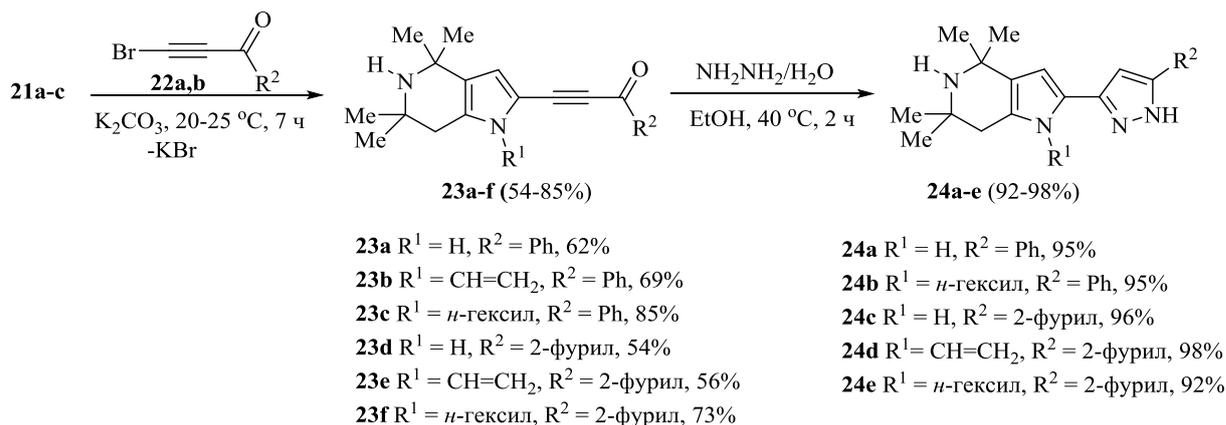


Далее полученные пирролы были вовлечены нами в реакцию кросс-сочетания с ацилбромацетиленами **22a,b** в среде K₂CO₃.

Среди возможных реакций между тетрагидропирролопиридинами **21a-c** с ацилбромацетиленами **22a,b**, помимо ожидаемого этилирования по положению 2 пиррольного кольца, можно было ожидать также нуклеофильное присоединение обеих *NH*-функций к тройной связи, кросс-сочетание по положению 5 и расщепление тетрагидропиридинового кольца.

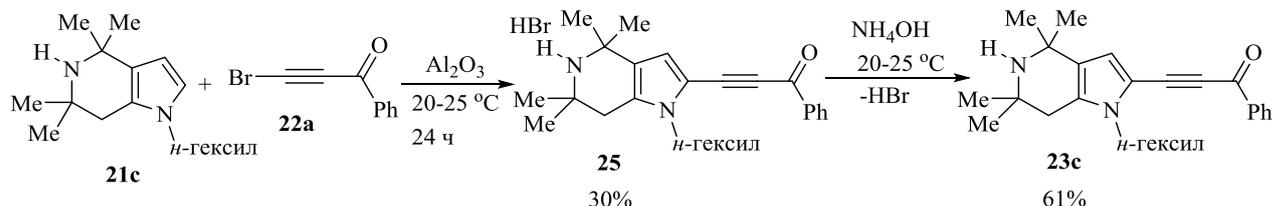
К счастью, изученная реакция оказалась строго хемо- и региоселективной: единственными продуктами кросс-сочетания оказались продукты этилирования по положению 2 пиррольного кольца – пирролопиридинпропионы **23a-f** (схема 13).

Схема 13



Выбор K₂CO₃ в качестве твердой среды в данном случае обусловлен его способностью связывать выделяющийся в ходе реакции HBr, который может вступать во взаимодействие с NH-функцией тетрагидропиридинового фрагмента и давать соответствующие соли. Действительно, когда вместо K₂CO₃ в качестве твердой среды использовали Al₂O₃, реакция пиррола **21c** с бензоилбромацетиленом **22a** протекала с образованием пирролопиридинпропион гидробромида **25** с выходом 30% (схема 14). После обработки водного раствора соли **25** NH₄OH пирролопиридинпропион **23c** был получен с выходом 61%.

Схема 14

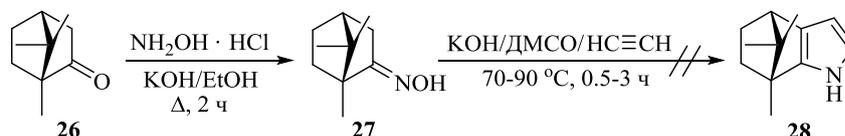


Пирролопиридинпропионы **23a-f** в результате нуклеофильного присоединения гидразина к активированной тройной связи и последующей внутримолекулярной циклизации (EtOH, 40 °C, 2 часа) превращены в 2-(пиррол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридины **24a-e** с выходами 92–98% (схема 13) – перспективные прекурсоры лекарственных препаратов и потенциальные сенсоры вредных ионов в окружающей среде.

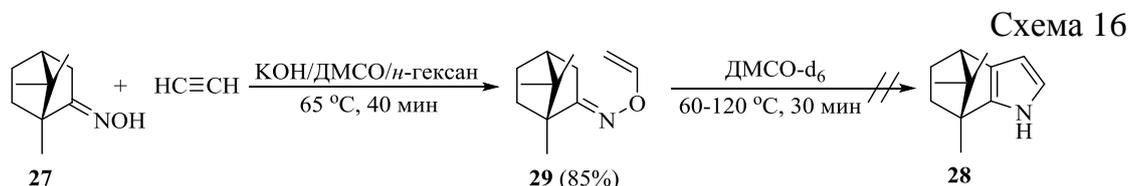
7. Кетоксим камфоры в условиях реакции Трофимова

Осуществлена реакция кетоксима камфоры **26** с ацетиленом при атмосферном давлении (90 °C, 3 ч) в системе KOH/DMCO. Оказалось, что в данных условиях целевой пиррол **28** не образуется даже в следовых количествах (схема 15). В то же время в спектре ЯМР ¹H реакционной смеси были зафиксированы сигналы промежуточного *O*-винилоксима **29**.

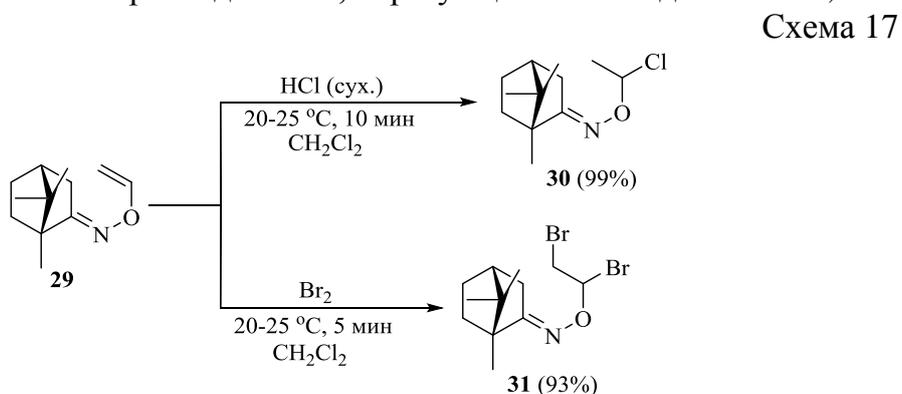
Схема 15



Далее для синтеза пиррола **28** была использована двухстадийная методика, включающая синтез *O*-винилоксида камфоры и его циклизацию. *O*-Винилоксим **29** (выход 85%) получен из кетоксида **27** и ацетилена в системе КОН/ДМСО/*n*-гексан (схема 16). Однако при его дальнейшей циклизации в ампуле ЯМР-спектрометра в ДМСО-*d*₆ образуется смесь неидентифицированных продуктов.



В целях получения новых биологически активных производных камфоры проведена реакция *O*-винилоксида камфоры **29** с бромом и хлороводородом (схема 17). Показано, что винильная группа практически количественно вступает в реакцию электрофильного присоединения, образуя целевые соединения **30**, **31**.



ВЫВОДЫ

1. Систематически изучена реакция циклогексаноноксимов, аннелированных с азагетероциклами, с ацетиленом, протекающая в суперосновной среде КОН/ДМСО и открывающая простой одnoreакторный путь к труднодоступным или ранее неизвестным семействам гетероциклических соединений:
 - а) Показано, что оксим 3,4-дигидрофеназин-1(2*H*)-она в системе ацетилен/КОН/ДМСО вместо ожидаемого пирролофеназина превращается в 1-аминофеназин. Последний, хотя и с заметно меньшей скоростью, образуется также и в отсутствие ацетилена.
 - б) Установлено, что оксим 3-метил-7,8-дигидроциннолинона реагирует с ацетиленом при атмосферном давлении в системе КОН/ДМСО по нескольким направлениям: наряду с образованием соответствующих аннелированных пирролов наблюдаются также восстановление оксимной функции в аминогруппу и реакции дигидроциннолинамина с ацетиленом, приводящие к трициклическим соединениям с пиридиновой структурой.

- в) Найдено, что оксим 6,7-дигидробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4(5H)-она аннелируется с ацетиленом под давлением в системе КОН/ДМСО/Н₂О, селективно превращаясь либо в *NH*-(выход 29%), либо в *N*-винил-5,8-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*g*]индолы (выход 68%). Последние легко ароматизуются (комнатная температура) DDQ в соответствующие индольные производные. *N*-Винил-1,2,5-оксадиазоло[3,4-*g*]индол под действием этаноламина в присутствии *n*-толуолсульфокислоты превращается в пирроло[2,3-*f*]хиноксалины с *N*-винильной и *NH*-функциями.
- г) Найдены условия селективного синтеза *NH*- и *N*-винил-2,2,6,6-тетраметилтетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинов из оксима 2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиридинона и ацетилена в системе КОН/ДМСО.
2. На основе синтезированных тетраметилтетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинов разработана стратегия синтеза фармацевтически перспективных тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридин-пиразольных ансамблей. Стратегия включает их кросс-сочетание с ацилбромацетиленами в среде твердого К₂СО₃, с последующей реакцией тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридин-пропионов с гидразин гидратом.
 3. Показано, что оксим камфоры в условиях реакции Трофимова не способен к превращению в пиррол.

Основные результаты диссертационной работы изложены в следующих публикациях:

1. Петрова, О. В. Образование 1-аминофеназина из оксима 3,4-дигидрофеназин-1(2H)-она в системе ацетилен/КОН/ДМСО / О. В. Петрова, Л. Н. Собенина, **А.Б. Будаев**, А. В. Иванов, В. А. Самсонов, А. Я. Тихонов, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. – 2017. – Т. 35, вып. 1. – С. 151 – 153.
2. Petrova, O. V. Multi-channel annulation of acetylene with 3-methyl-7,8-dihydrocinnolin-5(6H)-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 and B. A. Trofimov // Mendeleev Commun. – 2017. – V. 27, № 4. – P. 344 – 345.
3. **Budaev, A. B.** 1,2,5-Oxadiazolo[3,4-*g*]indoles via annelation of 6,7-dihydrobenzo[с][1,2,5]oxadiazol-4(5H)-one oxime with acetylene / **A. B. Budaev**, A. V. Ivanov, O. V. Petrova, V. A. Samsonov, I. A. Ushakov, A. Ya. Tikhonov, L.N. Sobenina, B. A. Trofimov // Mendeleev Commun. – 2019. – V. 29, № 1. – P. 53 – 54.
4. **Будаев, А. Б.** От 1,2,5-оксадиазоло[3,4-*g*]индолов к пирроло[2,5-*f*]хиноксалинам в одну препаративную стадию / **А. Б. Будаев**, А. В. Иванов, О. В. Петрова, А. Я. Тихонов, В. А. Самсонов, Л. Н. Собенина, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. – 2019. – Т. 55, № 2. – С. 311 – 313.
5. Sagitova, E. F. Acetylene based short route from 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-one oxime to 2-(pyrazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrrolo[3,2-*c*]pyridines / E. F. Sagitova, D. N. Tomilin, O. V. Petrova, **A. B. Budaev**, L. N. Sobenina, B. A. Trofimov, G. Q. Yang and R. Hu // Mendeleev Commun. – 2019. – V. 29. – P. 658 – 660.

6. **Будаев, А. Б.** Многоканальное аннелирование ацетилен с оксимом 3-метил-7,8-дигидроциннолин-5(6H)-она в суперосновной среде КОН/ДМСО. Тезисы докладов. Международный юбилейный конгресс, посвященный 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН «Фаворский—2017» / **А. Б. Будаев**, А. В. Иванов, О. В. Петрова, Л.Н. Собенина. Иркутск, Россия. – 2017. – С. 126.
7. **Будаев, А. Б.** Синтез аннелированных гетероциклических систем, содержащих 1,2,5-оксадиазольное кольцо. Тезисы докладов. V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии. **А. Б. Будаев**, А. В. Иванов, Л. Н. Собенина, О. В. Петрова, В. А. Самсонов, А. Я. Тихонов, Б. А. Трофимов. Владикавказ, Россия. – 2018. – С. 276.

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