ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИРКУТСКИЙ ИНСТИТУТ ХИМИИ ИМ. А. Е. ФАВОРСКОГО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

ШАБАЛИН ДМИТРИЙ АНДРЕЕВИЧ

НЕАРОМАТИЧЕСКИЕ АЗАГЕТЕРОЦИКЛЫ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ ТРОФИМОВА

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук

Иркутск – 2024

оглавление

Введение	4
Глава 1. втор-Алкилкетоксимы в реакции Трофимова: успехи и	
проблемы (обзор литературы)	10
Глава 2. втор-Алкилкетоксимы в реакции Трофимова: закономерности	
синтеза неароматических азагетероциклов и новые минорные	
превращения	19
2.1. Реакция втор-алкилкетоксимов с ацетиленом под давлением	19
2.1.1. Селективный синтез 3 <i>Н</i> -пирролов	19
2.1.2. Синтез О-винилкетоксимов как первая стадия селективного	
синтеза 5-гидроксипирролинов	25
2.2. Реакция втор-алкилкетоксимов в токе ацетилена	30
2.2.1. Селективный синтез 3 <i>Н</i> -пирролов	30
2.2.2. Селективный синтез 5-гидроксипирролинов	33
2.3. Реакция втор-алкилкетоксимов с ацетиленом, генерируемым in	
<i>situ</i> из карбида кальция	38
2.4. Основные закономерности синтеза 5-гидроксипирролинов и	
3H-пирролов из <i>втор</i> -алкилкетоксимов в реакции Трофимова	48
2.5. Новые минорные превращения втор-алкилкетоксимов в реакции	
с ацетиленом	55
Глава 3. Химия 5-гидроксипирролинов и 3 <i>Н</i> -пирролов	59
3.1. Реакции с нуклеофилами	59
3.1.1. Реакция 5-гидроксипирролинов с азот-, кислород- и сера-	
центрированными нуклеофилами	59
3.1.2. Реакция 5-гидроксипирролинов с бинуклеофилами	63
3.1.2.1. Реакция 5-гидроксипирролинов с алкил- и	
(гет)арилгидразинами	65
3.1.2.2. Реакция 5-гидроксипирролинов с семикарбазидом и его	
производными	75

3.1.2.3. Реакция 5-гидроксипирролинов с гидразидами			
карбоновых кислот79			
3.1.3. Особенности присоединения нуклеофилов к 3 <i>Н</i> -пирролам85			
3.2. Реакции с электрофилами95			
3.2.1. Реакция 5-замещенных пирролинов и 3 <i>H</i> -пирролов с			
активированными ацетиленами95			
3.2.2. Реакция 5-замещенных пирролинов и 3 <i>H</i> -пирролов с			
неактивированными ацетиленами 102			
3.3. Реакции циклоприсоединения 118			
3.3.1. Реакция димеризации 3 <i>Н</i> -пирролов 118			
3.3.2. Реакция 5-замещенных пирролинов и 3 <i>H</i> -пирролов с			
нитрилоксидами125			
Глава 4. Экспериментальная часть135			
4.1. Физические методы135			
4.2. Исходные реагенты 137			
4.3. втор-Алкилкетоксимы в реакции Трофимова: синтез			
5-гидроксипирролинов, 3Н-пирролов и минорных продуктов 137			
4.4. Реакции 5-гидроксипирролинов и 3Н-пирролов с нуклеофилами 154			
4.4. Реакции 5-замещенных пирролинов и 3 <i>H</i> -пирролов с			
электрофилами 179			
4.5. Реакции циклоприсоединения с участием 5-замещенных			
пирролинов и 3 <i>Н</i> -пирролов			
Выводы			
Список литературы			

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Органический синтез является динамично развивающейся областью химии, практическую значимость которой невозможно переоценить. Постоянно растущие социальные запросы с одновременным появлением новых направлений в методологии химии, в частности, «зеленой» химии и принципа PASE (Pot-Atom-Step Economy), стали основными стимулами развития органического синтеза в новом тысячелетии. Новые требования стали предъявляться и к арсеналу химикасинтетика – реагентам и катализаторам, которые должны обеспечивать проведение разнообразных химических трансформаций в «мягких» и экологичных условиях. К таким химическим трансформациям, без сомнения, можно отнести каскадные сборки сложных молекулярных систем на основе ацетилена в условиях суперосновной активации [1-3]. Действительно, ацетилен – это многотоннажный продукт переработки углеводородного сырья [4], и большинство реакций с его участием – реакции присоединения [5], которые по своей сути являются атом-экономными, протекают с выделением тепла (т.е. являются энергосберегающими) и, следовательно, соответствуют современным идеям органического синтеза.

Исторически первым примером сборок подобного рода является синтез пирролов и *N*-винилпирролов из кетоксимов и ацетилена, вошедший в учебники и энциклопедии как реакция Трофимова [6, 7]. За годы интенсивных исследований эта реакция прошла путь от первых случайных наблюдений до технологически реальных процессов синтеза практически важных гетероциклов (например, индола из оксима циклогексанона и ацетилена с промежуточным образованием тетрагидроиндола).

Одним из белых пятен классического варианта реакции Трофимова остается реакционная способность *втор*-алкилкетоксимов, содержащих только одну связь С-Н в α-положении к оксимной функции. Анализ единичных работ, выполненных в этом направлении, сегодня позволяет

рассматривать реакцию *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом как основу синтеза широкого ряда структурно разнообразных азагетероциклов, что делает ее дальнейшее изучение не только интригующей, но и актуальной задачей.

В связи с этим, **целью работы** стало систематическое изучение реакционной способности *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова и поиск перспективных направлений дальнейшей функционализации полученных гетероциклических систем.

При этом решались две основные задачи:

- Установить фундаментальные закономерности реакции *втор*алкилкетоксимов с ацетиленом и на их основе разработать эффективные и селективные методы получения ключевых интермедиатов пиррольного синтеза 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов;
- Исследовать реакционную способность избранных гетероциклов (5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов) и оценить их синтетический потенциал в дизайне практически важных гетероциклических систем.

Научная новизна и практическая значимость работы. Одним из основных итогов проведенных исследований стало создание селективных методов получения ключевых интермедиатов пиррольного синтеза 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов, труднодоступных и малоизученных представителей пятичленных неароматических азагетероциклов. На основе массива экспериментальных данных, полученных В ходе изучения реакционной способности втор-алкилкетоксимов в реакции Трофимова, установлены ключевые факторы, определяющие эффективность каскадной сборки целевых гетероциклов. Практически значимой особенностью предложенных синтетических подходов является ИХ хорошая воспроизводимость вне зависимости от способа введения ацетилена в реакцию (под давлением, в токе или в виде карбида кальция), что позволяет

легко осуществить синтез этих экзотических азотсодержащих систем в любой лаборатории.

Впервые изучена реакционная способность избранных гетероциклов (5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов), не содержащих заместителей со специфическими электронными или стерическими эффектами, в реакциях с нуклеофилами и электрофилами, а также в реакциях циклоприсоединения. Как результат, разработаны высокоэффективные методы синтеза разнообразных гетероциклических систем, удовлетворяющие требованиям современного органического синтеза. К наиболее значимым результатам можно отнести:

 разработку удобных методов получения широкого ряда синтетических аналогов пирролиновых алкалоидов на основе реакций
5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов с различными азот-, кислород- и серацентрированными нуклеофилами в условиях кислотной активации;

 открытие новой кислотно-каталитической рециклизации
5-гидроксипирролинов под действием производных гидразина и разработку на ее основе однореакторных сборок фармацевтически привлекательных высоко функционализированных ди- и тетрагидропиридазинов;

3) разработку хемо-, регио- и стереоселективного метода синтеза частично гидрированных пирроло[2,1-*b*]оксазолов, структурно близких к природным алкалоидам, на основе реакции 5-замещенных пирролинов и 3*H*-пирролов с третичными цианоацетиленовыми спиртами;

4) изучение родий-катализируемой реакции С-Н функционализации/*N*-аннелирования 5-замещенных пирролинов и 3*H*-пирролов с участием ацетиленов и создание первого общего метода синтеза пирроло[2,1-*a*]изохинолиниевых солей – синтетических аналогов алкалоида криспина В и строительных блоков для создания голубых органических светоизлучающих диодов;

5) первый пример успешного применения органокатализа в химии 3*H*-пирролов на примере димеризации 3*H*-пирролов по типу реакции Дильса-Альдера в присутствии *трет*-бутанола;

6) разработку регио- и диастереоселективного метода синтеза тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолов на основе реакции различно 5-замещенных пирролинов с генерируемыми *in situ* нитрилоксидами.

Итогом исследования стало создание методов получения и раскрытие синтетического потенциала ранее практически неизученных уникальных пятичленных неароматических азагетероциклов, 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов, что закладывает фундамент новой главы в химии гетероциклических соединений.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Диссертационное исследование выполнено с использованием общепринятых методов органического синтеза. Структура, состав и чистота полученных соединений установлены на основании данных спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³С и ¹⁵N, в том числе, двумерными гомо- и гетероядерными методами (COSY, HMBC, NOESY. HSOC), масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного и рентгеноструктурного анализа. В некоторых случаях для интерпретации результатов привлечены высокоуровневые расчеты (метод DFT). Полученные данные достоверны И воспроизводимы, выводы научно обоснованы. Физико-химические объективны И измерения проводились с использованием оборудования Байкальского аналитического коллективного пользования CO PAH, Приборного центра центра коллективного пользования физико-химического ультрамикроанализа ЛИН РАН и Научного парка Санкт-Петербургского государственного CO университета (РЦ «Рентгенодифракционные методы исследования»).

Личный вклад автора. На основе экспериментальных и теоретических данных, накопленных в ЛНГС ИрИХ СО РАН к 2013 году,

автором сформулирована тема исследования и поставлены соответствующие задачи. Представленные в диссертации эксперименты и их анализ, интерпретация спектральных и расчетных данных, обобщение результатов, подготовка и написание публикаций проводились лично автором или при его непосредственном участии.

Апробация работы публикации. По результатам работы И опубликованы 24 статьи в рецензируемых журналах и тезисы 12 докладов. Отдельные результаты работы представлены в виде устных и стендовых докладов на V и VI Научных чтениях, посвященных памяти акад. А. Е. Фаворского (Иркутск, 2017 и 2020), II Всероссийской школе-конференции, посвященной 100-летию Иркутского государственного университета и 85химического факультета ИГУ (Иркутск, 2018), Всероссийской летию конференции «Марковниковские чтения: органическая химия ОТ Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2020), Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021), VI Международной научной конференции «Успехи синтеза И комплексообразования» (Москва, 2022) и Всероссийской конференции с «Идеи и наследие А. Е. международным участием Фаворского В органической химии» (Санкт-Петербург, 2023).

Исследования проводились в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН (темы с № государственной регистрации 01201281991, АААА-А16-116112510005-7, 121021000199-6). Отдельные разделы работы выполнялись при государственной поддержке ведущих научных школ (гранты № НШ-1550.2012.3, НШ-156.2014.3, НШ-7145.2016.3), а также поддержаны Российским научным фондом (гранты № 18-73-00010, 21-73-00008) и Российским фондом фундаментальных исследований (гранты № 14-03-00426_a, 17-03-00927_a, 18-33-00089_мол_а).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 242 страницах. Первая глава (обзор литературы) посвящена обобщению и анализу литературных данных о синтезе неароматических азагетероциклов из вторреакции алкилкетоксимов В Трофимова. Результаты собственных исследований реакции втор-алкилкетоксимов с ацетиленом и реакционной способности синтезированных этой реакции гетероциклов по (5-гидроксипирролинов и ЗН-пирролов) обсуждаются во второй и третьей главах, соответственно; необходимые экспериментальные данные приведены в четвертой главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (210 наименований).

Глава 1. *втор*-Алкилкетоксимы в реакции Трофимова: успехи и проблемы (обзор литературы)

Синтез *NH*-пирролов **3** и *N*-винилпирролов **4** из кетоксимов **1**, содержащих две или три связи С-Н в α -положении к оксимной функции (Схема 1.1, $\mathbb{R}^3 = \mathbb{H}$), и ацетилена (**2**) сегодня известен в мировой литературе как реакция Трофимова и заслужено считается мощным инструментом органического синтеза.

Схема 1.1



Основные особенности и закономерности пиррольного синтеза наиболее полно обсуждены Б. А. Трофимовым с сотрудниками в монографиях [6, 7]. В результате многолетних систематических исследований этой реакции не только синтезировано огромное разнообразие ранее неизвестных пиррольных структур, но и однозначно доказан тандемный характер сборки пирролов. Последовательность превращений включает прототропный сдвиг в О-винилкетоксимах 5 [аддуктах кетоксимов 1 с [3,3]-сигматропную ацетиленом (2)],перегруппировку *N*,*O*-диалкенилгидроксиламинов 6, циклизацию 7. иминоальдегидов дегидратацию 5-гидроксипирролинов 8 и ароматизацию 3*H*-пирролов 9 с образованием *NH*-пирролов **3** (Схема 1.2).

Схема 1.2



В случае втор-алкилкетоксимов, содержащих только одну связь С-Н в (\mathbf{R}^2) \mathbf{R}^3 оксимной функции H), α-положении К \neq указанная обрываться образования последовательность должна на стадии 3,3-дизамещенных 3*H*-пирролов 9, поскольку их дальнейшая ароматизация невозможна без разрыва связи С-С.

Первым представителем *втор*-алкилкетоксимов, изученным в реакции Трофимова, является, по-видимому, метилизопропилкетоксим (1а). К сожалению, подробные результаты этих экспериментов не опубликованы. В монографии [6] лишь кратко упоминается, что реакция кетоксима 1а с ацетиленом (2) в присутствии суперосновной каталитической системы^{*} КОН/ДМСО приводит к образованию ароматических пирролов 3а и 4а с выходами 10 и 15%, соответственно (Схема 1.3). Ожидаемый 3*H*-пиррол 9а не зафиксирован.

^{*} Классическая реакция Трофимова с участием незамещенного ацетилена катализируется суперосновными каталитическими системами (средами), которые представляют собой комплекс сильного ионизированного основания (основание Бренстеда) с лигандом (основание Льюиса), специфически взаимодействующим с катионом этого основания, в среде, слабо сольватирующей анионы (как правило, в среде полярного негидроксильного растворителя). Гидроксид калия в среде нетоксичного и легко регенерируемого диметилсульфоксида, одновременно служащего основанием Льюиса и растворителем, является типичным и наиболее широко используемым вариантом такой каталитической среды.

Схема 1.3



С целью исключения конкурирующего процесса гетероциклизации с участием метильной группы, последующие исследования реакционной способности *втор*-алкилкетоксимов проводились с использованием кетоксимов ароматического ряда. Показано, что изопропилфенилкетоксим (**16**) реагирует с ацетиленом (**2**) в системе КОН/ДМСО с образованием 5-гидроксипирролина **86** с выходом 21% (Схема 1.4) [8].

Схема 1.4



Взаимодействие кетоксима 16 с фенилацетиленом (10) ожидаемо протекает менее эффективно, приводя к 5-гидроксипирролину 11 с выходом 7% (Схема 1.5) [9].

Схема 1.5



В отличие от 5-гидрокси-3-изопропил-2-фенилпирролина (**8**в), полученного на основе изобутилфенилкетоксима (**1**в, Схема 1.4), соединения **86** и **11** оказались устойчивыми и не подвергались дегидратации в соответствующие *3H*-пирролы при хранении. Это свойство, легко

объяснимое с теоретической точки зрения (движущая сила превращения продукта 8в в пиррол 3в – образование ароматической системы), с практической точки зрения создает предпосылки для разработки селективного метода синтеза малоизученных 5-гидроксипирролинов – ценных носителей пирролинового кольца. Наличие гидроксигруппы еще более расширяет синтетический потенциал 1-пирролина, производные которого уже зарекомендовали себя как перспективные субстраты в синтезе биологически активных соединений [10-15], фотопереключателей [16] и флюорофоров [17]. Традиционный подход К подобным 5-гидроксипирролинам основан на реакции труднодоступных 1,4-дикетонов с аммиаком и часто приводит к смеси региоизомеров [18-23]. Недавно эффективные предложены методы синтеза конденсированных 5-гидроксипирролинов из циклических енолов и 2*H*-азиринов [24-26], а также 3,3-дициано-5-гидроксипирролинов на основе мультикомпонентной реакции малононитрила с производными α-бромацетофенона и основаниями Шиффа [27]. Поэтому дальнейшее изучение втор-алкилкетоксимов в реакции Трофимова с целью достижения препаративно значимых выходов 5-гидроксипирролинов несомненно является актуальной задачей.

Принципиальная возможность *3Н*-пирролов синтеза впервые 1985 примере продемонстрирована В г. на реакции изопропилфенилкетоксима (16) с ацетиленом (2) в системе КОН/ДМСО при 70 °С (Схема 1.6) [28]. Позже удалось увеличить выход 3*H*-пиррола 96 до 53% и распространить найденные условия на изопропил(2-тиенил)кетоксим (1г) [29], однако эти результаты оказались плохо воспроизводимыми.

Схема 1.6



3*H*-Пирролы до сих пор являются экзотическим и малоизученным классом неароматических азагетероциклов. Уровень исследований в этой области отражен, в основном, в двух старых обзорных статьях [30, 31], преимущественно посвященных физическим и теоретическим аспектам химии 2*H*- и 3*H*-пирролов. Большую часть обзоров занимают сведения о 2*H*-пирролах как наиболее изученных, тогда как информация о 3*H*-пирролах носит случайный характер и используется, главным образом, для сравнения.

Термодинамическая нестабильность 3*H*-пирролов по сравнению с их 2*H*-, и особенно, ароматическими 1*H*-изомерами [30] служит, с одной основной причиной стороны, ИХ малоизученности вследствие дополнительных трудностей, возникающих в процессе синтеза. Несмотря на это, предпринято несколько успешных попыток синтеза 3*H*-пирролов, результаты которых проанализированы диссертантом с соавторами в обзоре [32]. Следует отметить, что большинство методов основано на труднодоступных исходных реагентах и катализаторах и приводит к высокофункционализированным продуктам, что зачастую не позволяет конструировать 3*H*-пирролы с заданным расположением и природой заместителей, а также оценивать реакционную способность непосредственно гетероциклической Имеющиеся В системы. литературе данные об эффективных антимикробных [33, 34] и противораковых [35] средствах на основе производных 3*H*-пирролов являются в большей степени результатом случайных, а не систематических исследований в области медицинской химии. С другой стороны, термодинамическая нестабильность 3*H*-пирролов приводит к повышению их реакционной способности и, как следствие, они обладают богатой химией фундаментально потенциально как предрасположенные различным перегруппировкам, реакциям К присоединения и циклоприсоединения [30, 31]. В пользу последнего утверждения свидетельствует обнаружение ряда минорных направлений реакции втор-алкилкетоксимов с ацетиленом в ходе многочисленных попыток интенсификации синтеза 3*H*-пирролов.

Так, в реакции изопропилкетоксимов **16,г**, не содержащих примесей *н*-пропилкетоксимов, с ацетиленом (**2**) под давлением в системе КОН/ДМСО наряду с ожидаемыми продуктами выделены ароматические 3-этил-1*H*-пирролы **3** и 1-винил-3-этил-1*H*-пирролы **4** с выходами 1-2% и 5-8%, соответственно (Схема 1.7) [36]. Предполагается, что образование ароматической системы является результатом двухстадийного процесса, включающего депротонирование метильной группы 3*H*-пиррола **9** под действием супероснования и последующую внутримолекулярную миграцию второй метильной группы к карбанионному центру интермедиата **A**.

Схема 1.7



Более дискуссионным является механизм образования 1-пирролинов **12** в аналогичных условиях (Схема 1.8) [37]. По мнению авторов, образование продуктов **12** можно объяснить либо восстановлением *3H*-пиррольной системы под действием супероснования, либо гомолизом связи С-О в промежуточных 5-гидроксипирролинах **8** с последующим восстановлением образующегося радикала.

Схема 1.8



Отдельного внимания заслуживает цикл работ научной группы А. В. Варламова и Н. С. Простакова, посвященный изучению реакций кетоксимов пиперидонового ряда с ацетиленом в присутствии суперосновных сред, как единственный пример использования циклических втор-алкилкетоксимов в Трофимова. При реакции изучении гетероциклизации циклических кетоксимов 1д,е, содержащих в α- и α'-положениях к оксимной функции метиленовый И метиновый фрагменты, наряду с ожидаемыми ароматическими изомерами выделены конденсированные 3*H*-пирролы 9д,е с низкими выходами (Схема 1.9) [38].

Схема 1.9



Реакция оксима 2,4,6-триметилпиперидона-4 (**1ж**) с ацетиленом (**2**) в системе КОН/ДМСО, вероятно, также приводит к конденсированному 3*H*-пирролу **9ж**, который в условиях реакции ароматизируется в 2,4,5-триметил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*c*]пиримидин (**13ж**) с выходом 16% (Схема 1.10) [39]. Позже авторы повысили выход ароматического пиррола **13ж** до 45% за счет использования гидроксида рубидия в качестве компонента суперосновной среды [40], а также доказали, что стадия ароматизации протекает по типу *ретро*-реакции Манниха [41].

Схема 1.10



Еще более стерически загруженный оксим 2,6-диметил-3,5дифенилпиперидона-4 (**1**з) приводит к сложной реакционной смеси, содержащей 21(!) соединение по данным хромато-масс спектрометрии [41]. Препаративно авторам удалось выделить пирроло[1,2-*c*]пиримидин **14**з с выходом 1.2% – продукт перегруппировки и ароматизации промежуточного конденсированного 3*H*-пиррола **9**з, а также продукт **15**з в виде четырех индивидуальных стереоизомеров с суммарным выходом 11% – продукт присоединения воды и ацетилена к 3*H*-пирролу **9**з (Схема 1.11) [42].

Схема 1.11



* * *

Постоянно меняющиеся направления развития органической химии, диктуемые социальными запросами, сегодня позволяют по-новому взглянуть на химию втор-алкилкетоксимов в реакции Трофимова. На основании представленных в литературном обзоре фрагментарных данных можно заключить, что 5-гидроксипирролины 3*H*-пирролы И являются перспективными реагентами органического синтеза XXI века вследствие их достаточной стабильности при хранении И одновременно энергонасыщенности по сравнению с ароматическими гетероциклами. Последний из вышеназванных факторов объясняет высокую реакционную

способность избранных соединений, которая служит фундаментальной предпосылкой для разработки «мягких» синтетических методов их модификации. Вместе с тем, к началу диссертационного исследования оставались без ответа два главных вопроса:

а) Можно ли достичь воспроизводимых и препаративно значимых выходов 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов путем взаимодействия легкодоступных *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом?

б) Какова «истинная» реакционная способность и, как следствие, реальный синтетический потенциал избранных азагетероциклических систем, которые не содержат заместители со специфическими электронными или стерическими эффектами?

Поиску ответов на эти вопросы посвящено представленное диссертационное исследование.

Глава 2. *втор*-Алкилкетоксимы в реакции Трофимова: закономерности синтеза неароматических азагетероциклов и новые минорные превращения

2.1. Реакция втор-алкилкетоксимов с ацетиленом под давлением

Как показано в литературном обзоре, ключевые продукты пиррольного синтеза на основе *втор*-алкилкетоксимов (5-гидроксипирролины и *3H*-пирролы) обладают высокой реакционной способностью, что приводит к побочным реакциям с их участием в условиях синтеза и, как следствие, снижению выхода целевых продуктов. Одним из возможных решений этой проблемы является уменьшение времени контакта реагентов за счет увеличения скорости основной реакции. Поскольку скорость реакции в системах «жидкость – газ» определяется давлением газа, в качестве стартовой точки исследования нами выбрана реакция *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом под давлением.

2.1.1. Селективный синтез ЗН-пирролов

Для поиска оптимальных условий синтеза 3H-пирролов мы изучили модельную реакцию изопропилфенилкетоксима (**16**) с ацетиленом (**2**) [43, 44]. Реакцию проводили в ДМСО при 70 °С под давлением ацетилена (**2**, начальное давление 10 атм). В качестве оптимизируемых параметров варьировались природа суперосновной системы, мольное соотношение кетоксим **16** : основание, сорастворители, концентрация реагентов и продолжительность процесса (Таблица 1). 3,3-Диметил-2-фенил-3*H*-пиррол (**96**) выделяли и очищали методом колоночной хроматографии. Оптимизация условий синтеза 3*H*-пиррола 9б^а



Опыт	Основание	Время, мин	Выход <i>3Н</i> -пиррола 96 , %
1 ⁶	КОН (0.5 экв.)	5	19
2	КОН (0.5 экв.)	5	30
3	КОН (1.0 экв.)	5	20
4	КОН (2.0 экв.)	5	12
5	КОН (0.25 экв.)	5	16 : 56 : 86 = 15 : 35 : 50 ^B
6	КОН (0.25 экв.)	30	16 : 56 : 86 = $35 : 10 : 55^{\text{B}}$
7	NaOH (1.0 экв.)	5	4
8	CsF/LiOH (1.0 экв.)	5	следы
9	КОВи ^t (1.0 экв.)	5	10
10 ^г	КОН (0.5 экв.)	5	16 : 56 : 86 = $45 : 20 : 35^{\text{B}}$
11 ^д	КОН (1.0 экв.)	5	15
12 ^e	КОН (0.5 экв.)	5	20

^а Условия реакции: кетоксим **16** (12.5 ммоль), ДМСО (50 мл), *н*-гексан (40 мл), начальное давление ацетилена 10 атм, температура 70 °С.

⁶ Без использования *н*-гексана.

^в Соотношение по данным ЯМР ¹Н реакционной смеси.

^г С использованием добавки воды (5 масс. % по отношению к ДМСО).

^д Загрузка оксима **16** уменьшена в два раза (т.е. 6.25 ммоль в 50 мл ДМСО).

^е Загрузка оксима **16** увеличена в два раза (т.е. 25.0 ммоль в 50 мл ДМСО).

Как следует из данных таблицы 1, лучший результат (препаративный выход 30%) достигнут при использовании суперосновной системы КОН/ДМСО/*н*-гексан (мольное соотношение кетоксим **16** : КОН = 2 : 1, опыт 2), в то время как без *н*-гексана выход пиррола **96** падает до 19% (опыт 1). Неполярный растворитель (*н*-гексан), не смешивающийся с ДМСО, экстрагирует образующиеся продукты, предотвращая их дальнейший контакт с активной частью реакционной смеси. Увеличение содержания КОН в

реакционной смеси (опыты 3 и 4) приводит к усилению процессов смолообразования, что затрудняет выделение целевого продукта, и препаративный выход пиррола **96** снижается до 20 и 12%, соответственно. При меньшем мольном соотношении кетоксим **16** : КОН (опыты 5 и 6), реакция останавливается на стадии образования интермедиатов реакции (*О*-винилкетоксиме **56** и 5-гидроксипирролине **86**, Схема 2.1).

Схема 2.1



В этом случае, при увеличении времени реакции содержание исходного кетоксима **16** в реакционной смеси возрастает (ср. опыты 5 и 6), что может быть результатом реакции *ретро*-винилирования, т. е. элиминирования ацетилена (**2**) из *О*-винилкетоксима **56**. Вероятным также является присоединение воды к *О*-винилкетоксиму **56** по правилу Марковникова с последующим разложением полуацетального интермедиата с выделением кетоксима **16** и ацетальдегида, который в условиях реакции полимеризуется (Схема 2.2).

Схема 2.2



В системе NaOH/ДМСО выход пиррола **96** значительно ниже (4%, опыт 7), и основными продуктами являются *О*-винилкетоксим **56** и 5-гидроксипирролин **86**. Суперосновная триада CsF/LiOH/ДМСО (опыт 8), которая оказалась весьма успешна в некоторых разновидностях реакции Трофимова [45-47], в данном случае приводит к снижению конверсии кетоксима **16** (до ~50%), давая только следовые количества пиррола **96**. Использование системы КОВи^{*t*}/ДМСО (опыт 9) не улучшает препаративный выход 3*H*-пиррола **96**, который составляет 10% при конверсии кетоксима **16** 70%.

Добавка воды (5 масс. % по отношению к ДМСО) в реакционную среду (опыт 10) подавляет образование 3H-пиррола 96 и снижает конверсию кетоксима 16 до 50%, по-видимому, вследствие снижения основности системы, и основными продуктами являются *О*-винилкетоксим 56 и 5-гидроксипирролин 86. Изменение концентрации исходного кетоксима 16 в 4 раза изменяет выход 3H-пиррола от 15 до 30% (опыты 2, 11, 12), и лучший результат соответствует средней загрузке кетоксима 16 (12.5 ммоль).

Для определения возможностей и ограничений синтеза 3*H*-пирролов проведена реакция различных кетоксимов **1**, имеющих только одну связь C-H в α-положении к оксимной функции, с ацетиленом (**2**) под давлением в условиях, близких к оптимальным для кетоксима **16** (Схема 2.3).



Условия реакции: кетоксим 1 (12.5 ммоль), KOH·0.5H₂O (0.5 экв. для 16, и, к, н-п, 1.0 экв. для 1г, л, м, р), ДМСО (50 мл), *н*-гексан (40 мл), начальное давление ацетилена 10 атм, температура 70 °C, время 5 мин [за исключением 9г, л (90 мин) и 9р (30 мин)]. В случае кетоксимов 1к и 1п реакционная смесь дополнительно обработана KOBu^t (3.0 экв.) при 120 °C в течение 1 ч, см. ниже.

Как видно из схемы 2.3, 3Н-пирролы 9, в основном, выделены с около 30%. Как препаративными выходами правило, выходы соответствующих ЗН-пирролов сложным образом зависят от строения кетоксимов. Если природа вторичных алифатических заместителей почти не выходы (в случае влияет на циклогексильного заместителя выходы незначительно меньше), то изменения В ароматическом ИЛИ гетероароматическом заместителе иногда оказывают существенное влияние на выход пиррола. Например, если 4-метилфенильный заместитель (оксимы 1и и 10) способствует протеканию реакции, несколько увеличивая выход соответствующих 3H-пирролов, то В случае 2,5-диметилфенильного заместителя (оксимы 1к и 1п) в аналогичных условиях образование целевых продуктов практически полностью подавляется. В этом случае, вместо

ожидаемых 3*H*-пирролов выделены 5-винилоксипирролины 17к,п с выходами до 69%. Нам удалось перевести полученные виниловые эфиры в соответствующие 3*H*-пирролы 9к и 9п (с выходами 36 и 27%, соответственно) путем их нагревания (120 °C, 1 ч) в ДМСО в присутствии 3.0 экв. КОВи^t (Схема 2.4).



Примеры основно-каталитического элиминирования винилового спирта известны в литературе [48-51], хотя протекают и не в таких жестких условиях. Примечательно, что более мягкие условия не обеспечивают полной конверсии 17к,п→9к,п (Таблица 2).

Таблица 2

Эффекты природы основания и условий реакции на конверсию

Основание	Температура, °С	Время, ч	Соотношение 17 п : 9 п ^а
КОН (1.0 экв.)	120	1	50 : 50
КОН (3.0 экв.)	120	1	30:70
КОВи ^{<i>t</i>} (0.5 экв.)	90	3	100 : 0
КОВи ^{<i>t</i>} (1.0 экв.)	120	1	40 : 60
КОВи ^{<i>t</i>} (3.0 экв.)	120	1	0:100

5-винилоксипирролина 17п в 3Н-пиррол 9п

^а По данным ЯМР ¹Н реакционной смеси.

Попытки увеличить выход 3,3-диметил-2-(2-тиенил)-3*H*-пиррола (9г) выше 8% не увенчались успехом. Реакция изопропил(2-тиенил)кетоксима (1г) с ацетиленом (2) в присутствии 1.0 экв. КОН (ДМСО/*н*-гексан, 70 °С, 5 мин) не приводит к образованию 3*H*-пиррола 9г, при этом конверсия кетоксима 1г составляет 15%, и сырой продукт содержит соответствующие *О*-винилкетоксим 5г и 5-гидроксипирролин 8г (5 и 10%, соответственно, ЯМР ¹Н). С увеличением времени реакции до 30 мин (другие условия аналогичны) содержание целевого 3*H*-пиррола 9г в реакционной смеси составляет ~15% (ЯМР ¹Н), конверсия кетоксима 1г достигает 30%, а также фиксируется изопропил(2-тиенил)кетон (18г) (~10%, ЯМР ¹Н). При существенном увеличении времени реакции (1.5 ч) конверсия кетоксима 1г значительно увеличивается (до 65%), однако препаративный выход 3*H*-пиррола 9г составляет только 8%, и основным продуктом является изопропил(2-тиенил)кетон (18г).

Выяснилось, что изопропил(4-фторфенил)кетоксим (1л) вступает в реакцию замещения атома фтора гидроксид-ионом, нейтрализуя таким образом основание (КОН) и препятствуя образованию 3*H*-пиррола (Схема 2.5). По данным ЯМР ¹Н и ¹³С реакционной смеси установлено, что конверсия кетоксима 1л никогда не превышает 50%, и реакционная смесь в основном состоит из 5-гидроксипирролина 8л' и небольшого количества фторсодержащего 5-гидроксипирролина 8л.

Схема 2.5



2.1.2. Синтез *О*-винилкетоксимов как первая стадия селективного синтеза 5-гидроксипирролинов

При проведении синтеза 3*H*-пиррола **96** из изопропилфенилкетоксима (**16**) и ацетилена (**2**) под давлением в реакторе фирмы «Parr» в оптимальных условиях (Таблица 1, опыт 2) конверсия исходного кетоксима **16** превышала 90%, при этом промежуточные *О*-винилкетоксим **56** и 5-гидроксипирролин

86 наблюдались в следовых количествах. Оказалось, что сборка 3*H*-пиррола **96** в аналогичных условиях, но во вращающемся автоклаве, полностью подавляется, при этом основным продуктом становится *O*-винилкетоксим **56**.

Традиционно синтез пирролов по реакции Трофимова под давлением ацетилена проводят во вращающихся автоклавах (происходит вращение самого автоклава со скоростью ~60-120 об/мин в зависимости от объема автоклава). Реактор фирмы «Parr» конструктивно отличается OT вращающихся автоклавов и снабжен механической мешалкой (250 об/мин). Очевидно, что различное конструктивное исполнение должно влиять на массообменные процессы и, следовательно, в значительной степени на исход гетерогенной реакции кетоксимов с ацетиленом. Изучение закономерностей этих процессов относится уже к вопросам технологизации реакции и выходит диссертационного исследования, за рамки посвященного фундаментальным вопросам реакции *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом.

Тем не менее, для лучшего понимания особенностей отдельных стадий каскадной сборки 3*H*-пирролов мы провели селективный синтез *О*-винилкетоксимов и изучили их перегруппировку в 5-гидроксипирролины.

основании литературных данных [52-54], О-винилкетоксимы Ha 56, и, к, м, н-п, с синтезированы из соответствующих втор-алкилкетоксимов 1 с выходами до 39% (Схема 2.6, в квадратных скобках указаны выходы на вступивший в реакцию кетоксим) [55]. Синтез проводили в стальных автоклавах с использованием ацетилена (2) под давлением (начальное давление 18-20 атм) в системе КОН/ДМСО/*н*-гексан (эквимольное соотношение кетоксима и гидроксида калия) при 60 °С в течение 30 мин. Существенным преимуществом данного метода является отсутствие стадии выделения соединений колоночной хроматографией: целевых О-винилкетоксимы 5 легко экстрагируются ИЗ реакционной смеси *н*-гексаном, непрореагировавший кетоксим **1** выделяется после разбавления оставшейся смеси водой с последующей экстракцией диэтиловым эфиром.



Условия реакции: кетоксим **1** (12.5 ммоль), КОН·0.5H₂O (12.5 ммоль), ДМСО (25 мл), *н*-гексан (20 мл), начальное давление ацетилена 18-20 атм, температура 60 °C, время 30 мин. В круглых скобках указан выход на взятый кетоксим, в квадратных скобках – выход на вступивший в реакцию кетоксим.

Известно [52-54], что О-винилкетоксимы, содержащие метильную или метиленовую α-положении оксимной функции, группы В к перегруппировываются в 1*Н*-пирролы в растворах ДМСО при нагревании (120 °C) в отсутствие катализаторов. Попытки перевести модельный вторалкилкетоксим 56 в соответствующий 5-гидроксипирролин 86 в аналогичных условиях (60-120 °C, 1 ч) не увенчались успехом. В то же время, добавление 1.0 экв. КОН к раствору О-винилкетоксима 56 в ДМСО при комнатной температуре приводит к мгновенному появлению темно-вишневой окраски и образованию 5-гидроксипирролина 86 с препаративным выходом 78% через 4 часа перемешивания. Увеличение температуры до 50 °C позволяет сократить время реакции до 1 ч, сохранив высокий выход продукта 86 (81%). Найденные условия успешно распространены на ряд втор-алкил-О-винилкетоксимов (Схема 2.7). Перегруппировка 2-фурилкетоксима 5м и

циклогексилкетоксимов **5н-п** при 50 °C требует более длительного времени (5 ч) и сопровождается незначительным осмолением реакционной массы. Повышение температуры реакции до 70 °C позволяет провести синтез 5-гидроксипирролинов **8м-п** с выходами 80-85% за 30 мин. Важно отметить, что *О*-винилдиизопропилкетоксим **5с** инертен в реакции перегруппировки в диапазоне температур от 50 до 90 °C: конверсия **5с** во всех случаях превышала 50%, однако выделить каких-либо индивидуальных продуктов не удалось.

Схема 2.7



Условия реакции: *О*-винилкетоксим **5** (1.0 ммоль), КОН·0.5H₂O (1.0 ммоль), ДМСО (4 мл), для **56,и**,к температура 50 °C, время 1 ч; для **5м-п**,с температура 70 °C, время 30 мин.

* * *

Таким образом, на основе реакции *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом под давлением разработан однореакторный синтез 3*H*-пирролов, который, несмотря на умеренные выходы целевых продуктов, закладывает фундамент первого общего метода получения 3,3-дизамещенных *H*-пирролов. Кроме того, реализован двухстадийный метод селективного синтеза 5-гидрокипирролинов на основе реакции *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом под давлением, позволяющий на первой стадии (винилирование кетоксимов) легко возвращать непрореагировавший кетоксим, а на второй стадии (перегруппировка *О*-винилкетоксимов) – полностью исключить взаимодействие целевых продуктов с ацетиленом.

2.2. Реакция втор-алкилкетоксимов в токе ацетилена

Очевидным ограничением представленных выше методов синтеза 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов для внедрения в общую практику является использование специальных автоклавов, позволяющих работать с ацетиленом под давлением. Для классического варианта реакции Трофимова установлено, что уменьшение давления (фактически – концентрации) ацетилена закономерно приводит к увеличению времени реакции. В свете высокой реакционной способности 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов и их склонности участвовать в побочных превращениях, фактор времени ключевым. Возможно провести становится ЛИ реакцию вторалкилкетоксимов в токе ацетилена* с эффективностью и селективностью, сравнимыми с реакцией под давлением?

2.2.1. Селективный синтез ЗН-пирролов

В ходе предварительных исследований нами установлено, что ранее опубликованные результаты, в частности, синтез 3*H*-пиррола **96** в токе ацетилена с выходом 53%, [29] являются невоспроизводимыми. В подобных условиях выход пиррола **96** составляет 30% (Таблица 3, опыт 2). По аналогии с разделом 2.1.1, мы кратко изучили влияние условий реакции на эффективность синтеза 3*H*-пирролов в токе ацетилена, используя изопропилфенилкетоксим (**16**) в качестве модельного кетоксима [56].

^{*} Диссертант позволит себе высказать ряд критических замечаний относительно используемой терминологии. С экспериментальной точки зрения, синтез пирролов осуществляют путем пропускания ацетилена в нагретый и перемешиваемый раствор реагентов и катализатора в ДМСО. В литературе при описании подобных экспериментов часто можно встретить такие формулировки как «синтез с ацетиленом при атмосферном давлении» и «синтез в проточном реакторе». Очевидно, что такое описание является ошибочным, поскольку для прохождения ацетилена через реакционную смесь его давление должно быть *выше* атмосферного, а проточные реакторы подразумевают непрерывное удаление продуктов из зоны реакции. Таким образом, более приемлемыми являются формулировки «синтез при барботировании ацетилена» или «синтез в токе ацетилена» (русифицированный вариант).

Оптимизация условий синтеза 3*H*-пиррола 9б^а



Опыт	Основание	Время, ч	Конверсия кетоксима 16, %	Выход 3 <i>Н</i> -пиррола 96 , %
1	NaOH (1.0 экв.)	4	88	18
2	КОН (1.0 экв.)	4	90	30
36	КОН (1.0 экв.)	4	89	28
4	CsOH (1.0 экв.)	4	92	22
5	КОН (0.5 экв.)	4	85	27
6	КОН (1.5 экв.)	4	88	26
7	КОН (1.0 экв.)	2	75	22
8	КОН (1.0 экв.)	6	96	27
9в	КОН (1.0 экв.)	4	92	21
<u>10</u> г	КОН (1.0 экв.)	4	90	20
11 ^д	КОН (1.0 экв.)	4	85	25

^а Условия реакции: кетоксим **16** (12.5 ммоль), ДМСО (50 мл), ток ацетилена (40-45 мл/мин), температура 90 °С.

⁶ Температура 80 °С.

^в Объем ДМСО 25 мл.

^г Объем ДМСО 100 мл.

^д С добавкой *н*-октана (40 мл).

Как следует из данных таблицы 3, в изученных условиях конверсия кетоксима 16 составляла 75-96%, обеспечивая пиррол 96 с выходами 18-30%. Так, пропускание тока ацетилена через раствор кетоксима 16 и 1.0 экв. КОН в ДМСО при 90 °C в течение 4 ч позволяет получить 3*H*-пиррол 96 с выходом 30% (опыт 2). В менее основной системе NaOH/ДМСО выход пиррола 96 составляет 18% (опыт 1), при этом удается выделить 5-гидроксипирролин 86 с выходом 11%. Изменение концентрации КОН не оказывает значительного влияния на выход продукта (опыты 5 и 6). Уже

через 2 ч от начала реакции конверсия кетоксима 16 достигает 75% (опыт 7). В то же время, увеличение времени реакции с 4 до 6 ч (опыт 8) и, как следствие, конверсии оксима 16 с 90 до 96% не способствует повышению выхода 3*H*-пиррола 96. Варьирование температуры реакции (опыт 3) и концентрации оксима 16 (опыты 9 и 10), а также создание дополнительной неполярной фазы (опыт 11) не оказывают положительного влияния на исход каскадной сборки. В связи с этим, представительный ряд 3*H*-пирролов 96, и, к, м-о получен из соответствующих *втор*-алкилкетоксимов 16, и, к, м-о в токе ацетилена в системе КОН/ДМСО при 90 °С (Схема 2.8).

Схема 2.8



Условия реакции: кетоксим **1** (12.5 ммоль), КОН·0.5H₂O (12.5 ммоль), ДМСО (50 мл), ток ацетилена (40-45 мл/мин), температура 90 °С, время 4 ч. В случае кетоксима **1**к реакционная смесь дополнительно обработана КОВи^t (3.0 экв.) при 120 °С в течение 30 мин.

Основные закономерности влияния природы заместителей в кетоксимах **1** на выход 3*H*-пирролов **9** при проведении реакции под давлением и в токе ацетилена идентичны. Как видно из схемы 2.8, природа *втор*-алкильного заместителя незначительно влияет на выход продуктов **9**, в то время как варьирование ароматического заместителя приводит к более

низким выходам (в случае 2-фурил-3*H*-пиррола **9**м) или требует дополнительной синтетической стадии (в случае 2,5-диметилфенил-3*H*-пиррола **9**к).

2.2.2. Селективный синтез 5-гидроксипирролинов

Еще до создания целостной концепции реакционной способности *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова (см. раздел 2.4) стало понятно, что стадия дегидратации промежуточного 5-гидроксипирролина в 3*H*-пиррол происходит, по-видимому, с участием ацетилена (см. Схему 2.4) и чувствительна к основности среды (см. Таблица 1, опыты 5-7, Таблица 3, опыт 1). Последнее положение легло в основу селективного синтеза 5-гидроксипирролинов из *втор*-алкилкетоксимов в токе ацетилена [57].

В качестве стартовой точки оптимизации синтеза модельного 5-гидроксипирролина 86 выбраны следующие условия – 0.5 экв. КОН в качестве основания, ДМСО в качестве растворителя (без добавки воды), 90 °C, 4 ч. В этих условиях наблюдается практически полная конверсия кетоксима 16 и промежуточного 5-гидроксипирролина 86 в 3*H*-пиррол 96 (Таблица 4, опыт 2) и фиксируется небольшое количество минорного продукта – 1-винил-4,4-диметил-5-фенилпирролидона-2 (196, см. раздел 2.5). Кроме того, в ходе обработки синтезов непрореагировавший кетоксим 16 частично вступает в реакцию с 5-гидроксипирролином 86 с образованием побочного продукта 20б. Столь легкое нуклеофильное замещение гидроксигруппы относительно низконуклеофильным реагентом (кетоксимом) послужило предпосылкой для изучения синтетического потенциала реакции 5-гидроксипирролинов с различными нуклеофилами (см. разделы 3.1 и 3.2).

Снижение концентрации основания до 0.25 экв. практически полностью подавляет каскадную сборку уже на стадии винилирования кетоксима **16** (опыт 1). Напротив, постепенное увеличение количества воды в реакционной смеси позволяет сохранить высокую конверсию кетоксима **16** и

более эффективно контролировать стадию дегидратации целевого продукта 86 в пиррол 96 (опыты 3 и 4). Увеличение времени (опыт 5) или температуры (опыт 7) реакции ожидаемо приводит к интенсификации обеих стадий винилирования, повышая одновременно конверсию кетоксима 16 и содержание 3*H*-пиррола 96. Содержание 5-гидроксипирролина 86 в реакционной смеси возрастает при замене КОН на NaOH, однако незначительное количество образующегося пиррола 96 затрудняет процесс выделения целевого продукта, что в итоге приводит к меньшему препаративному выходу 86 (опыт 9).

Таблица 4

Оптимизация условий синтеза 5-гидроксипирролина 8б^а



Опыт	Основание	Добавка воды, масс. %	Температура, °С	Время, ч	Соотношение 1б : 8б : 9б : 20б ^б
1	КОН (0.25 экв.)	0	90	4	92:2:0:6
2	КОН (0.5 экв.)	0	90	4	12:12:58:7 ^в
3	КОН (0.5 экв.)	1	90	4	15 : 52 (23) ^r : 29 : 4
4	КОН (0.5 экв.)	2	90	4	39:51(44):0:10
5	КОН (0.5 экв.)	2	90	6	9:45(11):32:10 ^в
6	КОН (0.5 экв.)	2	80	4	65:22:0:13
7	КОН (0.5 экв.)	2	100	4	16:30:40:6 ^в
8	NaOH (1.0 экв.)	0	90	4	21:31:40:6 ^в
9	NaOH (1.0 экв.)	2	90	4	25 : 58 (32) : 12 : 5
10	NaOH (1.0 экв.)	3	90	4	55:29:5:11

^а Условия реакции: кетоксим **16** (12.5 ммоль), ДМСО (50 мл), ток ацетилена (40-45 мл/мин), количество воды указано в масс. % по отношению к ДМСО. ⁶ Соотношение по данным ЯМР ¹Н реакционной смеси. ^в В реакционной смеси фиксируется 1-винилпирролидон-2 (**196**, см. раздел 2.5). ^г В скобках указан препаративный выход продукта **86**.

Найденные условия (0.5 экв. КОН, 2 масс. % воды, ДМСО, 90 °С, 4 ч) успешно распространены на ряд кетоксимов **16**,**и**,**к**,**н**-**п**, и соответствующие 5-гидроксипирролины **86**,**и**,**к**,**н**-**п** синтезированы с выходами 29-44% (Схема 2.9), незначительно превосходящими суммарные выходы двухстадийного синтеза с ацетиленом под давлением (см. раздел 2.1.2).

Схема 2.9



Условия реакции: кетоксим 1 (12.5 ммоль), КОН·0.5H₂O (6.25 ммоль), H₂O (1.1 мл, 2 масс. %), ДМСО (50 мл), ток ацетилена (40-45 мл/мин), температура 90 °C, время 4 ч.

Реакция изопропил(2-фурил)кетоксима (1м) с ацетиленом в стандартных условиях завершается образованием *О*-винилкетоксима 5м (выход 12%, Схема 2.10). Дальнейшее увеличение содержания КОН до 1.0 экв. приводит к эквимольной смеси кетоксима 1м, 5-гидроксипирролина 8м и 3*H*-пиррола 9м, выделить из которой целевой продукт 8м не удается.


Полученные результаты позволяют дать утвердительный ответ на поставленный в начале этого раздела вопрос. Действительно, в результате проведенной оптимизации реакции *втор*-алкилкетоксимов в токе ацетилена разработаны методы синтеза 3*H*-пирролов и 5-гидроксипирролинов, которые по своей селективности и эффективности сравнимы с методами синтеза под давлением ацетилена. Главными преимуществами методов являются их безопасность и возможность реализации в лабораториях, не имеющих доступа к специальному оборудованию для работы с ацетиленом под давлением.

2.3. Реакция *втор*-алкилкетоксимов с ацетиленом, генерируемым *in situ* из карбида кальция

Одним из направлений развития химии ацетилена в XXI веке стало использование карбида кальция как удобного и безопасного синтетического эквивалента газообразного ацетилена [58-61]. Несмотря на ряд преимуществ, способность карбида кальция заменить газообразный ацетилен, особенно, в промышленном масштабе, по мнению диссертанта в некоторой степени переоценена. В частности, синтезы на его основе с трудом можно отнести к «зеленым» технологиям, поскольку они сопровождаются образованием большого количества трудно утилизируемого шлама (гидроксид кальция с остатками карбида кальция), адсорбирующего исходные вещества и целевые продукты. В то же время, нельзя не признать, что развитие альтернативных методик синтеза, основанных на замене ацетилена карбидом кальция, представляет несомненный интерес для лабораторного органического синтеза. Руководствуясь этими идеями, мы изучили возможность реализации синтезов 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов из *втор*-алкилкетоксимов и карбида кальция [62].

Поскольку каскадная сборка 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов инициируется реакцией винилирования кетоксимов, в качестве исходной выбрана точки оптимальных условий для поиска реакция изопропилфенилкетоксима (16) с карбидом кальция в присутствии 2.0 экв. КОН в ДМСО при 100 °С в течение 3 ч по аналогии с реакцией винилирования спиртов [63]. Оказалось, что выбранные условия обеспечивают полную конверсию исходного кетоксима 16, и выходы 5-гидроксипирролина 86 и 3*H*-пиррола 96 составляют 14% и 19%, соответственно (Таблица 5, опыт 1). Варьирование температуры процесса показало, что наибольший суммарный выход продуктов циклизации составляет 47% при 80 °C (опыты 2-4). Несмотря на снижение конверсии кетоксима 16 при уменьшении количества катализатора (опыт 5), суммарный

выход продуктов реакции возрастает до 55%, что, по-видимому, связано с чувствительностью изучаемых гетероциклических систем к суперосновным каталитическим средам (см. раздел 2.4).

Использование в качестве компонента суперосновной системы NaOH вместо КOH (опыты 6 и 7) позволяет провести селективный синтез промежуточного 5-гидроксипирролина **86** с выходом 43%, сравнимым с выходом при использовании газообразного ацетилена.

Для достижения полной конверсии исходного кетоксима **16** и интермедиата **86** в *3H*-пиррол **96** проверено влияние фторсодержащей добавки (опыты 9 и 12) [64-66], со-растворителя (опыт 8), количества используемого карбида кальция (опыты 11-13) и ДМСО (опыты 10-13). В итоге, установлено, что лучший выход *3H*-пиррола **96** составляет 36% при проведении реакции с 8.0 экв. карбида кальция в присутствии 1.0 экв. КОН в ДМСО при 80 °C в течение 10 ч (опыт 14).

Таблица 5

Оптимизация условий синтеза 5-гидроксипирролина **86** и 3*H*-пиррола **96**^а



Опыт	Основание	Температура, °С	Время, ч	Конверсия кетоксима 16, % ⁶	Выход 5-гидроксипирролина 8б , % ^б	Выход 3 <i>Н</i> -пиррола 9б , % ^б
1	КОН (2.0 экв.)	100	3	>95	14	19
2	КОН (2.0 экв.)	80	6	90	34	13
3	КОН (2.0 экв.)	60	6	27	8	0
4	КОН (2.0 экв.)	40	6	0	0	0
5	КОН (1.0 экв.)	80	6	82	40	15
6	NaOH (1.0 экв.)	80	6	67	43	0
7	NaOH (1.0 экв.)	80	16	85	38	7
8в	КОН (1.0 экв.)	80	6	78	40	9
9 ^г	КОН (1.0 экв.)	80	6	85	31	18
10 ^д	КОН (1.0 экв.)	80	6	87	13	27
11 ^{д,е}	КОН (1.0 экв.)	80	6	>95	10	34
12 ^{г,д,е}	КОН (1.0 экв.)	80	6	>95	11	31

Опыт	Основание	Температура, °С	Время, ч	Конверсия кетоксима 16, % ^б	Выход 5-гидроксипирролина 8б , % ^б	Выход 3 <i>Н</i> -пиррола 9б , % ⁶
13 ^{е,ж}	КОН (1.0 экв.)	80	6	90	23	29
14 ^{д,е}	КОН (1.0 экв.)	80	10	>95	<5	36

^а Условия реакции: кетоксим 16 (0.5 ммоль), CaC₂ (2.0 ммоль), H₂O (4.0 ммоль), ДМСО (1 мл).

⁶ По данным ЯМР ¹Н реакционной смеси с использованием дурола в качестве внутреннего стандарта.

^в Опыт с добавкой *н*-гексана (0.8 мл).

^г Опыт с добавкой фторида калия (0.5 ммоль).

д Объем ДМСО 2 мл.

^е Опыт с двухкратным избытком карбида кальция (4.0 ммоль) и воды (8.0 ммоль).

* Объем ДМСО 4 мл.

Для детальной оценки синтетических последствий замены газообразного ацетилена карбидом кальция на всех стадиях каскадной сборки, В первую очередь, осуществлен селективный синтез представительного ряда 5-гидроксипирролинов 8 (Схема 2.11). Выходы продуктов при использовании карбида кальция оказались сопоставимы с выходами, полученными при использовании газообразного ацетилена. Замена изопропильного заместителя на циклогексильный не оказывает существенного влияния на выход соответствующих 5-гидроксипирролинов. Напротив, гетероциклические кетоксимы демонстрируют более низкую реакционную способность по сравнению с арилкетоксимами, например, выход 5-гидроксипирролина 8м из изопропил(2-фурил)кетоксима (1м) составил 10%, в то время как (2-тиенил)кетоксимы 1г и 1р оказались абсолютно инертны в выбранных условиях.

Схема 2.11



Условия реакции: кетоксим **1** (1.0 ммоль), NaOH (1.0 ммоль), CaC₂ (4.0 ммоль), H₂O (8.0 ммоль), ДМСО (4 мл), температура 80 °C, время 6 ч. Для 5-гидроксипирролина **8м** выход рассчитан по данным ЯМР ¹Н реакционной смеси с использованием дурола в качестве внутреннего стандарта.

Дальнейшее тестирование ряда *втор*-алкилкетоксимов **1** в оптимальных условиях синтеза 3*H*-пиррола **96** позволило получить целевые продукты с выходами 6-40%, что подтверждает конкурентоспособность карбидного подхода в сравнении с методами на основе газообразного ацетилена (Схема 2.12).

Схема 2.12



Условия реакции: кетоксим **1** (1.0 ммоль), KOH·0.5H₂O (1.0 ммоль), CaC₂ (8.0 ммоль), H₂O (16.0 ммоль), ДМСО (4 мл), температура 80 °C, время 10 ч. В случае кетоксимов **1**к и **1**п реакционная смесь дополнительно обработана KOBu^t (3.0 экв.) при 120 °C в течение 1 ч.

Примечательно, что препаративный выход модельного пиррола 96 сохраняется при использовании увеличенной загрузки исходного оксима (1) грамм, 6 ммоль), что дополнительно подчеркивает синтетическую значимость карбидного синтеза 3*H*-пирролов. В некоторых случаях выходы 3*H*-пирролов **9** при использовании карбида кальция оказались ниже выходов, полученных в реакции с газообразным ацетиленом, что, по-видимому, связано с меньшей концентрацией ацетилена в реакционной смеси. В соответствии с механизмом реакции (см. раздел 2.4), это приводит к снижению скорости винилирования промежуточных 5-гидроксипирролинов 8 и, следовательно, снижению скорости образования пирролов 9, с одновременным усилением процессов нежелательных побочных превращений с участием 5-гидроксипирролинов 8.

Остановимся подробнее на наблюдаемом эффекте заместителей на выход целевых продуктов. Сравнение выхода модельного 2-фенил-*3H*-пиррола **96** с выходами 4-метилфенил- (**9и**), 2,5-диметилфенил- (**9к**) и 4-метоксифенил (**9y**) *3H*-пирролов позволяет заключить, что введение донорных заместителей не оказывает негативного влияния на эффективность реакции. В свете этого, значительное снижение выходов 2-(2-тиенил)-*3H*пирролов **9г** и **9р** нельзя объяснить донорным эффектом тиофенового кольца. Возможная причина полученного результата обсуждается в разделе 2.4.

Напротив, кетоксим **1ф**, содержащий акцепторную нитрогруппу в фенильном кольце, оказался практически инертным в сборке целевых гетероциклов (в реакционной смеси зафиксированы следовые количества 5-гидроксипирролина **8ф**). При этом наблюдается полная конверсия кетоксима **1ф** и значительное осмоление реакционной смеси.

Аналогичный результат – полная конверсия кетоксима **1c** и осмоление реакционной смеси – получен при попытке синтеза 3*H*-пиррола **9c**. Принимая во внимание результаты, приведенные в разделе 2.1.2, можно предположить, что в условиях карбидного синтеза кетоксим **1c** успешно вступает в реакцию винилирования с образованием *O*-винилкетоксима **5c**. Однако из-за

невозможности дальнейшей циклизации в 5-гидроксипирролин 8с основным направлением становится участие *О*-винилкетоксима 5с в побочных процессах неустановленной природы.

Как неоднократно показано В предыдущих разделах, замена изопропильного заместителя на циклогексильный фрагмент не влияет на выход продуктов каскадной сборки. В рамках карбидного подхода проведен более глубокий анализ влияния структуры втор-алкильного заместителя на выход соответствующих 3*Н*-пирролов. Реакции фенил(циклопентил)кетоксима (1ч) и фенил(циклогексил)кетоксима (1н) с карбидом кальция протекают схожим образом, приводя к 3*H*-пирролам 9ч и 9н с выходами 29 и 35%, соответственно. Дальнейшее уменьшение циклического приводит фрагмента постепенному К снижению каскадной сборки ЗН-пирролов, эффективности при конверсия ЭТОМ кетоксимов сохраняется на высоком уровне (более 95%). Реакция фенил(циклобутил)кетоксима (1ц) приводит к сложной реакционной смеси, в которой зафиксирован 5-гидроксипирролин 8ц в следовых количествах. Основными продуктами реакции фенил(циклопропил)кетоксима (1x) с situ карбида ацетиленом, генерируемым in ИЗ кальция. являются *О*-винилкетоксим **5**x и кетон **18**x (выходы 35 и 17%, соответственно, Схема 2.13). провести перегруппировку О-винилкетоксима Попытки **5**x В 5-гидроксипирролин 8x в различных условиях не увенчались успехом, что, по-видимому, связано с невыгодностью образования интермедиата 6х (см. Схему 1.2).

Схема 2.13



При использовании кетоксима **1ш**, содержащего два фенильных заместителя при третичном атоме углерода, в стандартных условиях карбидного синтеза наряду с процессами осмоления происходит образование неожиданного продукта – амида **21ш** с выходом 29% (Схема 2.14).

Схема 2.14



Установлено, что амид 21ш не является продуктом перегруппировки кетоксима 1ш под влиянием системы КОН/ДМСО: при нагревании в тех же условиях без карбида кальция он возвращается в неизменном виде. Очевидно, что в образовании амида 21ш из кетоксима 1ш ключевая роль принадлежит ацетилену. В соответствии с литературными данными об аналогичном превращении кетоксимов В условиях классического пиррольного синтеза по Трофимову [67], сборка амида 21ш начинается с депротонирования О-винилкетоксима 5ш – первичного аддукта реакции кетоксима 1ш с ацетиленом (Схема 2.14). Дальнейшее внутримолекулярное нуклеофильное замещение винилокси-группы (аналог реакции Хоха-Кэмпбелла [68]) в полученном карбанионе В приводит к азирину 22ш. Гидратация последнего в гидроксиазиридин 23ш и последующая перегруппировка завершают образование амида 21ш.

* * *

Таким образом, систематически изучена реакция вторалкилкетоксимов с ацетиленом, генерируемым in situ из карбида кальция, и безопасный на ee основе разработан технологически И легко 3*Н*-пирролов масштабируемый синтез с использованием доступных исходных соединений и каталитических систем. Показано, что природа используемого основания позволяет легко контролировать селективность реакции, при необходимости останавливая каскадную сборку 3*H*-пирролов на стадии образования промежуточных 5-гидроксипирролинов.

2.4. Основные закономерности синтеза 5-гидроксипирролинов и *3H*-пирролов из *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова

Анализ результатов, представленных в разделах 2.1-2.3, позволяет ответить на первый вопрос, поставленный в рамках диссертационного исследования (см. заключение к Главе 1). Синтез представительного ряда 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов действительно может быть селективно осуществлен по реакции втор-алкилкетоксимов с ацетиленом. В зависимости от возможностей и оснащения лаборатории, для синтеза можно использовать ацетилен под давлением, проводить реакцию в токе ацетилена или с генерируемым *in situ* из карбида кальция. Результаты являются хорошо воспроизводимыми, а выходы целевых продуктов практически не зависят от способа введения ацетилена в реакцию (под давлением, в токе или через карбид кальция). Можно ЛИ считать умеренные выходы 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов (30-40%) препаративно значимыми? Ответ на этот вопрос неоднозначен и во многом субъективен. Принимая во внимание, что представленные методики синтезов просты в исполнении, все используемые реагенты (кетоксимы и ацетилен), катализаторы (гидроксиды (ДMCO, н-гексан) щелочных металлов) И растворители являются легкодоступными и не требуют особых условий хранения и обращения, диссертант склонен и на этот вопрос дать утвердительный ответ.

Наиболее ценным для любого исследования является возможность результат эксперимента. Как влияет предсказать структура вторалкилкетоксима на исход каскадной сборки? Что следует учесть химикусинтетику, приступающему к синтезу нового 5-гидроксипирролина или ЗН-пиррола из ранее неизвестного *втор*-алкилкетоксима по реакции Трофимова? Для ответа на этот вопрос целесообразно обобщить И проанализировать закономерности синтеза 5-гидроксипирролинов И ЗН-пирролов, условно разделив последовательность каскадных превращений

на три ключевых стадии – винилирование кетоксимов, циклизация *О*-винилкетоксимов и дегидратация 5-гидроксипирролинов.

В суперосновных средах винилированию кетоксимов предшествует их реакция с гидроксидом щелочного металла, в результате которой легко образование более нуклеофильного кетоксимат-иона. С происходит экспериментальной удобно точки зрения проводить генерирование щелочного кетоксимата металла ДО подачи ацетилена путем предварительного взаимодействия кетоксима с суперосновной средой при 110 °С (см. Главу 4). Важно отметить, что даже длительное нагревание системе КОН/ДМСО не сопровождается кетоксимов В процессами деоксимирования до соответствующих кетонов.

Дальнейшее присоединение кетоксимат-иона ацетилену К характеризуется барьером активации $\Delta G^{\ddagger} \approx 25$ ккал/моль [69] и приводит к винильному карбаниону, который быстро протонируется в условиях реакции (на что указывает легкость экстракции О-винилкетоксимов в неполярную фазу, см. раздел 2.1.2). Учитывая относительно высокий барьер стадии приемлемые скорости винилирования, реакции достигаются при температурах от 60 и 80 °C для реакций с ацетиленом под давлением и в токе, соответственно.

В целом, втор-алкилкетоксимы различного строения должны легко вступать в реакцию винилирования. Главным фактором, снижающим эффективность этой стадии каскадной сборки, является наличие заместителей, чувствительных к суперосновным системам (например, фтори нитрофенильных). В некоторых случаях нельзя также исключать влияние специфических меж- и внутримолекулярных взаимодействий, понижающих [70]. реакционную способность кетоксимов По-видимому, подобные взаимодействия имеют место в случае 2-(2-тиенил)кетоксимов 1г, р, и низкая скорость реакции их винилирования связана с образованием устойчивых псевдоароматических хелатных кетоксиматов калия 24г, р (Схема 2.15).



Наибольшее влияние строения втор-алкильного заместителя на эффективность каскадной сборки проявляется на стадии перегруппировки О-винил-втор-алкилкетоксимов в 5-гидроксипирролины. Во-первых, низкая С-Н кислотность *втор*-алкильного заместителя затрудняет депротонирование О-винил-втор-алкилкетоксимов И, как следствие, замедляет сталию 1,3-прототропного сдвига. Это приводит к тому, что, в отличие от классической реакции Трофимова, перегруппировка О-винил-вторалкилкетоксимов невозможна без участия основания. Во-вторых, стерический эффект, создаваемый объемной втор-алкильной группой, препятствует эффективному перекрыванию молекулярных орбиталей на [3,3]-сигматропной перегруппировки. Одновременно стадии С ЭТИМ затрудняется подход основания к связи С-Н и происходит конкурентная атака гидроксид-иона на слабоэлектрофильную оксимную функцию. В часть О-винил-втор-алкилкетоксима расходуется конечном счете, на образование побочных продуктов, например, кетонов (Схема 2.13) и амидов (Схема 2.14).

Таким образом, при рассмотрении влияния структуры *втор*алкилкетоксима на эффективность стадии перегруппировки необходимо учитывать как электронные, так и стерические эффекты заместителей. Отдельно следует отметить, что изомерный состав исходного кетоксима не влияет на эффективность сборки 5-гидроксипирролина, поскольку оба изомера легко переходят друг в друга на стадиях образования кетоксимата щелочного металла и *O*-винил-*втор*-алкилкетоксима.

При использовании для синтеза 3*H*-пирролов кетоксимов 1к,п, содержащих в качестве одного из заместителей 2,5-диметилфенильную группу, каскадная последовательность превращений останавливается на стадии образования 5-винилоксипирролинов 17к,п, которые затем при обработке *трет*-бутоксидом калия переходят в соответствующие 3*H*-пирролы 9к,п. Являются ли продукты типа 17 новыми интермедиатами стадии дегидратации 5-гидроксипирролинов в 3*H*-пирролов?

Выяснилось, что промежуточные 5-гидроксипирролины, вопреки сложившимся представлениям, медленно дегидратируются в 3H-пирролы напрямую без их предварительного превращения в соответствующие виниловые эфиры. Действительно, 5-гидроксипирролин **86** не переходит в 3H-пиррол **96** в оптимальных условиях синтеза 3H-пирролов (раздел 2.1.1) в отсутствие ацетилена: он возвращается в практически неизменном виде. В то же время его реакция с ацетиленом (2) приводит к образованию 3H-пиррола **96** с выходом 37% при полной конверсии 5-гидроксипирролина **86**.

Очевидно, что одной из медленных стадий в синтезе 3*H*-пирролов является именно превращение промежуточных 5-гидроксипирролинов в 3*Н*-пирролы. Благодаря этому удается провести селективный синтез 5-гидроксипирролинов. Полученные экспериментальные результаты впервые показали, что превращение 5-гидроксипирролинов в 3Н-пирролы происходит только после винилирования гидроксильной группы, т.е. истинными завершающими формирование 3*H*-пирролов, прекурсорами, являются 5-винилоксипирролины. Поскольку 5-гидроксипирролины представлены в реакционной среде как кислород-центрированные анионы, ИХ атака гидроксид-ионами маловероятна вследствие отталкивания при сближении двух анионных центров. В 5-винилоксипирролинах это затруднение отсутствует.

Таким образом, каскадная сборка 3*H*-пирролов из *втор*алкилкетоксимов включает две близких по природе стадии – винилирование исходного кетоксима и винилирование промежуточного

5-гидроксипирролина. Вследствие близкой реакционной способности этих *О*-центрированных нуклеофилов, остановка каскадной сборки на стадии образования 5-гидроксипирролинов является нетривиальной задачей, которую удается решить экспериментальным подбором основности системы, проводя реакцию с умеренной конверсией исходного кетоксима.

Отдельной дискуссии заслуживает механизм превращения 5-винилоксипирролинов в 3*H*-пирролы. Наиболее вероятный путь включает в себя депротонирование метиленовой группы 5-винилоксипирролина с винилокси-аниона. последующим отщеплением Этот процесс может проходить как стадийно (механизм E1cB, Схема 2.16, *a*), так и синхронно (механизм E2, Схема 2.16, δ). Альтернативный синхронный механизм (Схема 2.16, в) включает себя отщепление винилового спирта и, по нашим данным, характеризуется барьером активации $\Delta G^{\ddagger} = 35.1$ ккал/моль для модельного пирролина 176 [44]. Позже нами предложен еще один, значительно более сложный механизм, в котором каскад превращений инициируется атакой гидроксид-иона на иминогруппу 5-винилоксипирролина (Схема 2.16, г) [71]. Против каждого механизма можно привести аргументы экспериментального и теоретического характера. Так, при квантовохимическом рассмотрении нам не удалось локализовать переходные состояния для начальных стадий механизмов а и б. Механизм в не учитывает роль основания, особенно важную в синтезе 3*H*-пирролов 9к, п (см. Таблицу 2), а рассчитанный барьер активации слишком высок для процесса, эффективно протекающего при 70 °C. В рамках схем *а-в* также невозможно объяснить экспериментально наблюдаемое специфическое влияние 2,5-диметилфенильного заместителя по сравнению с фенильным заместителем (см. раздел 2.1.1). Напротив, при квантовохимическом рассмотрении схемы г четко прослеживается связь барьера активации лимитирующей стадии с природой заместителя в положении 2. В случае 2-фенил-5-винилоксипирролина 176 барьер активации составляет $\Delta G^{\ddagger} = 12.7$ ккал/моль, в то время как для 2-(2,5-диметилфенил)-5винилоксипирролина 17к барьер активации составляет $\Delta G^{\ddagger} = 16.9$ ккал/моль,

что объясняет необходимость дополнительной обработки продукта 17к при повышенной температуре для синтеза 3H-пиррола 9к. В свете реализации механизма ϵ , образование 2-этинилпирролинов (см. раздел 2.5.3) можно рассматривать как результат конкурирующей атаки ацетиленид-иона на двойную азот-углеродную связь 5-винилоксипирролина. Тем не менее, и этот механизм не лишен недостатка: почему стерически более объемный *трет*-бутоксид-ион более эффективен, чем гидроксид-ион (см. Таблицу 2)?

Схема 2.16



Таким образом, для установления однозначного механизма стадии дегидратации 5-гидроксипирролинов в 3*H*-пирролы требуются специальные исследования. На основе полученных данных можно утверждать, что структура большинства *втор*-алкилкетоксимов не должна оказывать существенного влияния на эту стадию. По этой причине, решив все проблемы на пути к 5-гидроксипирролинам, химик-синтетик с легкостью переведет полученные продукты в 3*H*-пирролы.

В заключение, упомянем результаты еще двух специальных экспериментов. Показано, что длительный контакт модельного 5-гидроксипирролина **86** с суперосновной средой (КОН/ДМСО, 80 °C, 6 ч)

сопровождается осмолением реакционной смеси, при этом конверсия **86** составляет 70% и выход 3*H*-пиррола **96** – 7%. В аналогичных условиях конверсия 3*H*-пиррола **96** составляет 50%. Не исключено, что в ходе однореакторных синтезов часть образующихся 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов расходуется на побочные превращения, дополнительно интенсифицируемые высокой температурой, необходимой для первой стадии винилирования. Поэтому, синтез целевых гетероциклов по возможности следует проводить, избегая длительного нагрева реакционных смесей.

2.5. Новые минорные превращения *втор*-алкилкетоксимов в реакции с ацетиленом

Как показано литературном обзоре, количество В возможных маршрутов реакции втор-алкилкетоксимов с ацетиленом не ограничивается каскадной сборкой 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов. Каждый из этих побочных путей, по-видимому, в той или иной степени негативно влияет на выход целевых продуктов. В то же время, не стоит забывать, что обнаружение минорных реакций имеет фундаментальную значимость и часто способствует зарождению новых идей и развитию новых научных направлений. Поэтому вторую главу, по мнению диссертанта, уместно завершить обсуждением новых минорных превращений вторалкилкетоксимов в условиях реакции Трофимова.

При систематическом изучении *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова на примере реакции изопропилфенилкетоксима (**16**) в токе ацетилена (**2**) в системе КОН/ДМСО (мольное соотношение кетоксим **16** : КОН = 1 : 1, 90 °C, 4 ч) обнаружено, что наряду с целевым 3*H*-пирролом **96** (выход 30%) образуется 1-винил-4,4-диметил-5-фенилпирролидон-2 (**196**) с низким выходом (3%, Схема 2.17) [72]. В отдельных опытах выход продукта **196** достигает 10%.

Схема 2.17



По-видимому, 1-винилпирролидон **196** образуется в результате 1,3-прототропного сдвига в молекуле 5-гидроксипирролина **86**, приводящего к изомерному гидроксипирролину **256** – таутомерной форме пирролидона

266 (выделен нами в индивидуальном виде). Его винилирование ацетиленом дает 1-винилпирролидон **196** (Схема 2.18).

Схема 2.18



В ходе исследования реакционных смесей, полученных при оптимизации синтеза 3*H*-пиррола **96** из изопропилфенилкетоксима (**16**) и ацетилена (**2**) под давлением (КОН/ДМСО/*н*-гексан, 70 °C, 5 мин, начальное давление ацетилена 10 атм), выделен еще один абсолютно неожиданный минорный продукт – 2-(3,3-диметил-2-фенил-2-этинилазиридин-1-ил)-4,4-диметил-5-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол (**276**, выход 4%, Схема 2.19) [73].

Схема 2.19



В условиях реакции образуется только один диастереомер 276, структура которого однозначно доказана данными рентгеноструктурного анализа (Рис. 1) и методом ЯМР (¹H, ¹³C, ¹⁵N) спектроскопии. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C выполнено с применением 2D ЯМР методов (COSY, NOESY, HSQC и HMBC). Так, сигналы при 1.42 и 1.50 м.д. отнесены к метильным группам в положении 4 пирролинового цикла по наблюдаемым корреляциям в 2D NOESY спектре с протонами 3-CH₂ группы и *орто*-протонами фенильного кольца в положении 5. Сигналы метильных групп в положении 3' (при 1.00 и 1.75 м.д.) обнаруживают NOE только с *орто*-протонами фенильного кольца в положении 2'. Наблюдаемые в 2D ¹H-¹³C HMBC спектре дальние спин-спиновые взаимодействия подтверждают структуру соединения и позволяют однозначно отнести резонансы четвертичных атомов углерода в спектре ЯМР ¹³С. Значения химических сдвигов атомов азота в спектрах ЯМР ¹⁵N получены из 2D гетероядерных спектров ¹H-¹⁵N HMBC и подтверждают наличие двух разных (sp³-N¹' и sp²-N¹) атомов азота в соединении **276**.



Рис. 1. Структура соединения 276 по данным РСА

Сборка азиридинилпирролина 276 (Схема 2.20), вероятно, начинается с образования азирина 226 из *О*-винилкетоксима 56 по аналогии со Схемой 2.14. Этинилирование азирина 226 (нуклеофильное присоединение ацетиленид-иона к двойной связи C=N) приводит к этинилазиридину 286. Взаимодействие последнего с 5-винилоксипирролином 176 протекает с элиминированием молекулы винилового спирта, завершая образование азиридинилпирролина 276.

Схема 2.20



Несмотря на низкий выход ацетиленового производного азиридинилпирролина, его простой однореакторный синтез из недорогих и

доступных реагентов заслуживает особого внимания как еще один пример уникальных каскадных сборок сложных молекулярных ансамблей, основанных на активации ацетилена суперосновными средами.

В аналогичных условиях синтеза 3*H*-пирролов **96**,**н** из кетоксимов **16**,**н** под давлением ацетилена (2, КОН/ДМСО/*н*-гексан, 70 °С, 5 мин, начальное давление ацетилена 10 атм) выделены 2-этинилпирролины **296**,**н** с выходами 1 и 2%, соответственно (Схема 2.21) [74].

Схема 2.21



Поскольку промежуточные 5-гидроксипирролины **86,н** в условиях реакции представлены в виде солей, их атака ацетиленид-ионом затруднена. Поэтому, 2-этинилпирролины **296,н** образуются в результате присоединения ацетиленид-иона к связи C=N либо 5-винилоксипирролинов **176,н**, либо образующихся 3*H*-пирролов **96,н** (*аза*-аналог реакции Фаворского). В первом случае присоединение сопровождается элиминированием винилокси-аниона, а во втором случае этинилирование происходит по типу 1,4-присоединения с последующим захватом протона среды образующимся карбанионом.

Следует отметить, что на момент открытия каскадные сборки, включающие присоединение ацетиленид-иона к двойной азот-углеродной связи (Схемы 2.20 и 2.21), имели фундаментальное значение для химии ацетилена как первое экспериментальное доказательство существования аза-аналога реакции Фаворского. На сегодняшний день представления об Фаворского основно-каталитической аза-реакции значительно случайных наблюдений эволюционировали, пройдя путь ОТ К универсальному инструменту тонкого органического синтеза [75-79].

Глава 3. Химия 5-гидроксипирролинов и 3Н-пирролов

Несмотря на умеренные выходы 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов в реакции Трофимова, доступность исходных кетоксимов и компонентов каталитической системы, а также надежная воспроизводимость результатов синтезов позволили нам успешно приступить к систематическому изучению их реакционной способности. Особое значение имеет тот факт, что разработанные методы (см. Главу 2) позволяют синтезировать представительный ряд соединений, которые не содержат заместителей со специфическими электронными или стерическими эффектами, а значит, являются удобными объектами исследования реакционной способности непосредственно гетероциклической системы.

3.1. Реакции с нуклеофилами

3.1.1. Реакция 5-гидроксипирролинов с азот-, кислород- и серацентрированными нуклеофилами

Производные 1-пирролина являются перспективными кандидатами для поиска новых биологически активных веществ и современных материалов (см. Главу 1). Принимая во внимание легкость образования побочного продукта **206** (продукт замещения гидроксигруппы на оксимат-ион) в условиях синтеза 5-гидроксипирролинов **86** (см. раздел 2.2.2), мы изучили реакцию 5-гидроксипирролинов с различными нуклеофилами как прямой путь к широкому ряду ранее неизвестных 5-замещенных-1-пирролинов. Развитие синтетических подходов, в основу которых положены реакции нуклеофильного замещения гидроксигруппы без ее предварительной функционализации, до сих пор остается одной из актуальных задач фармацевтической химии [80]. Оказалось, что кипячение (8 ч) модельного 5-гидроксипирролина **86** в избытке 1-метилпиперазина (**30a**, 35.0 экв.) приводит к образованию продукта нуклеофильного замещения **316a** с препаративным выходом 59%, при этом конверсия **86** составляет 90% (Схема 3.1) [81]. При комнатной температуре реакция не идет. Добавление каталитических количеств трифторуксусной кислоты (10 мольн. %) в реакционную смесь позволяет провести реакцию эффективнее (выход **316a** 90% при полной конверсии **86**) в синтетически более привлекательных условиях (1.1 экв. амина **30a**, MeCN, кипячение, 6 ч). Вследствие нестабильности продукта **316a** при выделении с использованием хроматографии на силикагеле, последний дезактивировали путем предварительной обработки триэтиламином.

Схема 3.1



В лучших условиях успешно синтезирован ряд 5-аминозамещенных 31 реакцией избранных пирролинов 5-гидроксипирролинов 8 с бензиламином (30б), пирролидином (30в) и морфолином (30г) в качестве *N*-нуклеофилов (Схема 3.2). Значительное снижение выхода 5-(бензиламино)пирролина 3166 связано, вероятно, с меньшим стерическим экранированием нуклеофильного центра, что делает возможным атаку нуклеофила на иминогруппу 5-гидроксипирролина 86 и интенсификацию побочных реакций с раскрытием образующегося пирролидинового цикла.

Далее изучена реакция 5-гидроксипирролина **86** с кислородцентрированными нуклеофилами **32а-д**, и соответствующие 5-алкоксипроизводные **33** получены с выходами 32-85% (Схема 3.3).



Схема 3.3



Условия а: 1.1 экв. 32, 10 мольн. % СF₃СООН, MeCN, комн. темп., 6 ч



Условия б: 50.0 экв. 32, молекулярные сита 4А, кипячение, 30 ч



Выходы продуктов **33** сложным образом зависят от структуры нуклеофилов и условий реакции. В сравнении с аминами, спирты обладают гораздо более низкой нуклеофильностью, сопоставимой с *О*-нуклеофильностью исходного 5-гидроксипирролина **86**. Как результат,

одним из побочных направлений реакции в присутствии трифторуксусной кислоты (условия *a* на Схеме 3.3) является реакция межмолекулярной дегидратации двух молекул **86** с образованием продукта **346** (Схема 3.4). В случае низкокипящих и легкоудаляемых спиртов можно использовать избыток нуклеофила, проводя синтез в присутствии водоотнимающего реагента (условия δ на Схеме 3.3), что позволяет подавить побочные реакции и повысить выход целевого продукта.

Схема 3.4



Представительный ряд тиолов, включая алифатический *н*-пропантиол (**35a**), ароматический тиофенол (**356**) и гетероароматический 1-амино-2меркапто-1,3,4-триазол (**35в**), также вовлечен в кислотно-каталитическую реакцию нуклеофильного замещения с 5-гидроксипирролинами **8** (Схема 3.5). Выходы продуктов **36** практически не зависят от природы тиола **35** и составляют 78-84%. Из-за плохой растворимости тиола **35в** его реакция с пирролином **86** проводилась в кипящем ацетонитриле.

Следует взаимодействие отметить, что кислоты с 5-гидроксипирролинами первоначально приводит к *N*-протонированным интермедиатам. Так, протонирование 5-гидроксипирролина 86 в растворе CDCl₃ трифторуксусной кислотой сопровождается изменением значения химического сдвига атома азота с -60.7 до -153.5 м.д. (на основании данных $MP^{15}N$). Вероятно, *N*-протонированные интермедиаты способны обратимо присоединять нуклеофил к двойной азот-углеродной связи, что в некоторых случаях приводит к побочным превращениям (с раскрытием образующегося пирролидинового кольца) И снижению выхода целевого продукта. Образование О-протонированных интермедиатов дальнейшем, И, В

5-замещенных пирролинов является термодинамически контролируемым маршрутом реакции.

Схема 3.5



Таким образом, разработан эффективный метод получения широкого ряда синтетических аналогов пирролиновых алкалоидов на основе реакции 5-гидроксипирролинов с различными азот-, кислород- и серацентрированными нуклеофилами. Реакция протекает в мягких условиях в отсутствие катализаторов на основе переходных металлов, сопровождается образованием воды как единственного побочного продукта и, следовательно, удовлетворяет принципам современного органического синтеза.

3.1.2. Реакция 5-гидроксипирролинов с бинуклеофилами

Закономерности реакции 5-гидроксипирролинов с бинуклеофилами в общем случае аналогичны закономерностям реакций с мононуклеофилами. В ходе исследований нами обнаружено, что реакция 5-гидроксипирролина **86** с 1,3- (мочевина) и 1,4-бинуклеофилами (моноэтаноламин, этилендиамин) в

присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты приводит к сложным реакционным смесям, в которых наблюдаются продукты состава 1:1 и 1:2 (Схема 3.6).

Схема 3.6



В реакция 5-гидроксипирролина 8б аналогичных условиях с типичным 1,2-бинуклеофилом, фенилгидразином (37а) – завершилась продукта образованием неожиданного _ 4,4-диметил-1,3-дифенил-1,4дигидропиридазина (**38ба**, Схема 3.7) [82].

Схема 3.7



Производные 1,4-дигидропиридазинов являются аза-аналогами 1,4-дигидропиридинов, широко применяемых качестве сердечно-В сосудистых препаратов – блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, нитрендипин, амлодипин д**р**.). Некоторые производные И 1,4-дигидропиридазинов уже зарекомендовали себя как антигипертензивные и спазмолитические агенты [83-85], а также как ингибиторы глазных воспалений [86]. Недавно появились первые данные о синтезе флюорофоров на основе 1,4-дигидропиридазинов [87] и их использовании в качестве селективных сенсоров на ионы фтора [88].

Вследствие высокой ценности 1,4-дигидропиридазинового кольца предложено несколько синтетических стратегий к его построению, которые

обобщены в недавнем обзоре [89]. Среди них можно выделить реакцию 1,4-дикарбонильных соединений с гидразинами [90-92], реакцию 1,2-диазабутадиен-1,3-ов с СН-кислотами [93-95], циклоприсоединение диенофилов к 1,2,4,5-тетразинам [96,97] и реакцию активированных алкенов с гидразонами [98-104].

Ретросинтетический анализ 1,4-дигидропиридазинов позволяет предложить 1,4-дикарбонильные соединения и гидразины как простые и доступные реагенты их синтеза. Тем не менее, в обзорах, посвященных химии дигидропиридазинов, отмечается, что не все реакции 1,4-дикарбонильных соединений с гидразинами протекают так легко, как предполагается. В зависимости от условий реакции и структуры реагентов, часто возникают проблемы хемо- и региоселективности. Первые из вышеназванных обусловлены одновременным образованием моно-И бисгидразонов, аминопирролов и дигидропиридазинов, вторые – различной карбонильных способностью групп реакционной несимметричных 1,4-дикарбонильных соединений.

этой точки C зрения, обнаруженная реакция легкодоступных 5-гидроксипирролинов дикарбонильных («скрытых» соединений с предопределенным первичной нуклеофильной атаки) местом с производными гидразина является перспективной для разработки на ее основе селективного метода синтеза 1,4-дигидропиридазинов. Синтетические нового И теоретические основы ЭТОГО направления В химии 5-гидроксипирролинов обсуждаются в следующих разделах работы.

3.1.2.1. Реакция 5-гидроксипирролинов с алкил- и (гет)арилгидразинами

Для поиска оптимальных условий синтеза 1,4-дигидропиридазинов детально изучена модельная реакция 5-гидрокси-3,3-диметил-2фенилпирролина (**86**) с фенилгидразином (**37а**, Таблица 6). Оказалось, что взаимодействие эквимольных количеств субстратов при комнатной

температуре в ацетонитриле приводит к сложной реакционной смеси, в которой фиксируются следовые количества продукта рециклизации 38ба, конверсия 5-гидроксипирролина 86 через 8 ч составляет ~50% (опыт 1). способствует Проведение реакции при нагревании не сборке 1,4-дигидропиридазина 38ба (опыт 2). Характеристичный сигнал в области 5.03-5.06 м.д. (ЯМР ¹Н реакционной смеси) позволяет предположить, что в этих условиях происходит образование продукта нуклеофильного замещения гидроксигруппы фенилгидразином с выходом 57% при 70% конверсии пирролина 86. К сожалению, выделить этот продукт в чистом виде не удалось.

Добавление трифторуксусной кислоты (10 мольн. %) значительно повышает селективность реакции, приводя к целевому продукту 38ба с выходами 34 и 75% при комнатной температуре (опыт 3) и при кипячении (опыт 4), соответственно. Постепенное уменьшение времени реакции от 3 ч 30 4-7) (опыты выявило, что наибольший ДО МИН выход 1,4-дигидропиридазина **38ба** достигает 89% через 1 ч кипячения (опыт 6), косвенно указывая на низкую стабильность 1,4-дигидропиридазина 38ба при Дальнейшее длительном нагревании. варьирование концентрации трифторуксусной кислоты (опыты 8 и 9), а также изменение природы кислотного катализатора (опыты 10 и 11) или растворителя (опыты 12-14) не улучшило выход продукта реакции рециклизации.

Таблица 6

Оптимизация условий синтеза 1,4-дигидропиридазина **38ба**^а



Опыт	Кислота	Растворитель	Температура, °Сб	Время, ч	Выход 38ба , %
1	_	MeCN	комн. темп.	8	следы
2	_	MeCN	80-82	4	следы
3	CF ₃ COOH (10 мольн. %)	MeCN	комн. темп.	3	34
4	CF ₃ COOH (10 мольн. %)	MeCN	80-82	3	75
5	CF ₃ COOH (10 мольн. %)	MeCN	80-82	2	80
6	CF ₃ COOH (10 мольн. %)	MeCN	80-82	1	89
7	CF ₃ COOH (10 мольн. %)	MeCN	80-82	0.5	69
8	CF ₃ COOH (5 мольн. %)	MeCN	80-82	1	71
9	CF ₃ COOH (20 мольн. %)	MeCN	80-82	1	84
10	TfOH (10 мольн. %)	MeCN	80-82	1	72
11	TsOH·H ₂ O (10 мольн. %)	MeCN	80-82	1	56
12	СF ₃ COOH (10 мольн. %)	PhH	80-82	1	43
13	СF ₃ COOH (10 мольн. %)	EtOH	80-82	1	50

14	CF ₃ COOH (10 мольн. %)	ДМСО	80-82	1	5
----	------------------------------------	------	-------	---	---

^а Условия реакции: 5-гидроксипирролин **86** (0.5 ммоль), фенилгидразин (**37а**, 0.5 ммоль), растворитель (3 мл). ⁶ Указана температура масляной бани.

Таким образом, для дальнейшего изучения субстратного охвата реакции в качестве стартовых выбраны следующие условия: кипячение в ацетонитриле в течение 1 ч эквимольной смеси 5-гидроксипирролина **86** и гидразина **37** в присутствии 10 мольн. % СF₃СООН. При использовании гидразинов, коммерчески доступных в форме гидрохлоридов, рециклизация успешно протекает в отсутствие CF₃COOH.

Показано, что гидразины 37 с алкильными, арильными и гетарильными реакцию заместителями вступают В рециклизации с образованием 1,4-дигидропиридазинов **38** (Схема 3.8). Природа заместителя в гидразине **37** оказывает существенное влияние на эффективность каскадной сборки. Так, использование толилгидразинов 376, в с электронодонорной метильной группой в фенильном кольце в оптимальных условиях приводит к уменьшению выхода соответствующих 1,4-дигидропиридазинов 3866 (75%) и 38бв (75%) по сравнению с фенилгидразином (37а, выход 38ба 89%). При введении второй метильной группы в фенильное кольцо (гидразин 37г), выход соответствующего продукта З8бг падает до 66%. Это противоречие между повышением нуклеофильности гидразина и уменьшением выхода объяснить более продукта реакции можно быстрым образованием 1,4-дигидропиридазина **З8бг** и его дальнейшими превращениями в побочные Действительно, когда реакцию 5-гидроксипирролина 86 с продукты. 2,4-диметилфенилгидразином (37г) проводили в течение 30 минут, выход 1,4-дигидропиридазина **З8бг** составил 75%.

Напротив, реакция модельного пирролина **86** с арилгидразинами, содержащими электроноакцепторные заместители в фенильном кольце, требует более длительного времени, например, 3 ч для 4-цианофенилгидразина (**37и**) и 5 ч для 4-нитрофенилгидразина (**37к**).



Условия реакции: 5-гидроксипирролин **86** (0.5 ммоль), гидразин **37** (0.5 ммоль), CF₃COOH (10 мольн. %), MeCN (3 мл), кипячение, время 1 ч. В синтезе продуктов **3866-би** использовали гидрохлориды гидразинов без добавления CF₃COOH. Время реакции 15 мин для **386н,60**; 30 мин для **386г**; 3 ч для **386и**; 5 ч для **386к,6л**.

При использовании еще менее нуклеофильного 2,4-динитрофенилгидразина (**37**л), ожидаемый 1,4-дигидропиридазин **386**л обнаружен в следовых количествах (ЯМР ¹Н реакционной смеси). В качестве основного продукта выделен дигидразон **396**л (выход 63%, Схема 3.9).

Очевидно, что наличие двух акцепторных нитрогрупп снижает нуклеофильность интернального атома азота гидразинового фрагмента, что предотвращает замыкание цикла (см. ниже).

Схема 3.9



Напротив, в случае алкилгидразинов повышение нуклеофильности интернального атома азота гидразинового фрагмента, связанного с донорной алкильной группой вместо электроноакцепторного арильного заместителя, могло привести К нарушению региоселективности рециклизации. Этилгидразин (37н) и бензилгидразин (370) успешно вовлечены в реакцию с 8б 3.8). 5-гидроксипирролином (Схема Соответствующие 1,4-дигидропиридазины 386н и 3860 получены региоселективно с хорошими выходами за 15 минут. Несмотря на практически количественный выход 1-этил-1,4-дигидропиридазина **386н**, рассчитанный по спектру ЯМР ¹Н реакционной смеси, препаративный выход 386н был незначителен (6%) из-за его нестабильности при выделении и хранении.

5-гидроксипирролина В реакции 8б с гидразингидратом соответствующий 1,4-дигидропиридазин 38бп образуется В следовых количествах (ЯМР ¹Н). Увеличение времени реакции не приводит к повышению выхода 386п, что, по-видимому, связано с наличием известного таутомерного равновесия между 1,4- и 4,5-дигидропиридазинами (Схема 3.10) и склонности последнего к превращению в димерные, тримерные и полимерные продукты [105-108].

Схема 3.10



Далее исследована реакционная способность избранных 5-гидроксипирролинов **8** в реакции с гидразинами **37** (Схема 3.11). Как правило, выходы спиросочлененных 1,4-дигидропиридазинов выше, чем выходы 4,4-диметил-1,4-дигидропиридазинов. Вероятно, это можно объяснить более легким выделением целевых продуктов путем обработки реакционной смеси диэтиловым эфиром без стадии очистки методом колоночной хроматографии.

В случае пирролина **8п**, имеющего 2,5-диметилфенильный заместитель при связи C=N, 1,4-дигидропиридазин **38па** получен с выходом 72% только при увеличении времени реакции до 3 ч. Это, по-видимому, связано как с электронодонорным эффектом 2,5-диметилфенильного заместителя, уменьшающим электрофильность атома углерода иминной функции, так и с экранирующим эффектом *орто*-метильной группы, которая препятствует взаимодействию с кислотным катализатором и нуклеофилом.


Условия реакции: 5-гидроксипирролин **8** (0.5 ммоль), гидразин **37** (0.5 ммоль), CF₃COOH (10 мольн. %), MeCN (3 мл), кипячение, время 1 ч. В синтезе продуктов **38нв, нд-нж, ни** использовали гидрохлориды гидразинов без добавления CF₃COOH. Время реакции 3 ч для **38ни** и **38па**; 5 ч для **38нк**.

Структура синтезированных 1,4-дигидропиридазинов **38** установлена на основании данных ЯМР (¹H, ¹³C, COSY, NOESY, HMBC, HSQC), а также однозначно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа двух представителей полученного ряда 1,4-дигидропиридазинов (**386к** и **380a**, Рис. 2).



Рис. 2. Структура соединений З86к (слева) и З8оа (справа) по данным РСА

Рециклизация 5-гидроксипирролинов 8 под действием гидразинов 37, 8 вероятно, протонирования пирролина начинается с исходного хлористым (трифторуксусной кислотой ИЛИ водородом случае В использования гидрохлоридов гидразинов) и генерирования катиона Г, который далее реагирует с гидразином 37, образуя пирролидиниевый катион Д (Схема 3.12). Роль кислоты заключается не только в интенсификации первоначального присоединения гидразина 37 к связи C=N, но и в увеличении электрофильности атома углерода в положении 5 пирролинового кольца путем протонирования связанного с ним атома азота. Дальнейшая внутримолекулярная атака «активированного» атома углерода в положении 5 слабонуклеофильным относительно интернальным атомом азота гидразинового фрагмента приводит к циклическому интермедиату Е. Последующее элиминирование воды и аммиака, катализируемое кислотой, завершает формирование 1,4-дигидропиридазина 38.

Предполагаемая схема каскадной сборки 1,4-дигидропиридазинов **38** хорошо согласуется с экспериментальными данными. В отсутствие кислоты обратимое присоединение гидразина **37** к связи C=N, по-видимому, также возможно, однако низкая электрофильность углеродного центра делает невыгодным его атаку интернальным атомом азота гидразинового фрагмента, и реакция рециклизации не происходит. В случае 2,4-динитрофенилгидразина (**37**л) нуклеофильность интернального атома азота значительно понижена за счет наличия двух акцепторных нитрогрупп в

фенильном кольце, в результате чего раскрытие пирролидинового кольца интермедиата Д происходит не внутримолекулярно (образование интермедиата E), а под действием второй молекулы гидразина **37**л (образование дигидразона **396**л, см. Схему 3.9). Наконец, нельзя не упомянуть возможную роль пространственной близости интернального атома азота гидразинового фрагмента и атома углерода в положении 5 пирролинового кольца. Вероятно, по этой причине реакция рециклизации успешно протекает только для гидразина и его производных, в то время как 1,3- и 1,4-бинуклеофилы не приводят к соответствующим семи- и восьмичленным циклическим продуктам.

Схема 3.12



3.1.2.2. Реакция 5-гидроксипирролинов с семикарбазидом и его производными

целью определения диапазона нуклеофильности производных С гидразина, В котором возможна открытая кислотно-каталитическая рециклизация, изучена реакция 5-гидроксипирролинов с семикарбазидом и его производными [109]. Семикарбазид (37р) можно рассматривать как карбонильной производное гидразина с функцией, снижающей нуклеофильность гидразинового фрагмента. В то же время, сильный

электроноакцепторный эффект карбонильной группы частично компенсируется за счет ее сопряжения с аминогруппой.

С практической точки зрения, важность амидной функции в живых системах, а также в органической [110, 111] и медицинской химии (около 25% известных лекарств содержат амидную группу [112]) делает актуальной задачу по разработке эффективных методов синтеза 1,4-дигидропиридазинов с карбоксамидным фрагментом – перспективных кандидатов для поиска новых биологически активных соединений.

Коммерчески доступным и удобным в использовании источником семикарбазида (37р) является его гидрохлорид. Как показано ранее, гидрохлориды гидразинов являются подходящими реагентами для кислотнокаталитической рециклизации 5-гидроксипирролинов 8, поскольку хлористый водород, присутствующий в соли гидразина, легко связывается с более основным атомом азота гетероцикла, таким образом запуская каскад превращений. В ходе краткой оптимизации времени реакции 3,3-диметил-5гидрокси-2-фенилпирролина (86) с гидрохлоридом семикарбазида (37р) 1-карбоксамид-1,4-дигидропиридазин установлено, что целевой 38бр образуется с максимальным выходом 83% при кипячении эквимольной смеси реагентов в ацетонитриле в течение 2 ч (Схема 3.13). В аналогичных условиях избранные 5-гидроксипирролины 8 успешно вступают в реакцию с гидрохлоридом семикарбазида (37р), приводя к 1,4-дигидропиридазинам 38 с выходами 44-86% (Схема 3.13). 2,5-Диметилфенилзамещенные пиридазины 38кр и 38пр получены с выходами 18 и 20%, соответственно, только после (4 ч). продолжительного кипячения Подобное влияние 2,5-диметилфенильного заместителя на реакцию рециклизации наблюдалось в реакции 5-гидроксипирролина 8п с фенилгидразином (37a, см. Схему 3.11). По-видимому, и в этом случае экранирующий эффект орто-метильной группы и электронодонорный эффект 2,5-диметилфенильного заместителя препятствуют взаимодействию с нуклеофилом.



Условия реакции: 5-гидроксипирролин **8** (0.5 ммоль), гидрохлорид семикарбазида **37р** (0.5 ммоль), MeCN (3 мл), кипячение, время 2 ч. Время реакции 4 ч для **38кр** и **38пр**.

Установлено, что фенилсемикарбазид (**37с**) также является хорошим реагентом в изученной реакции (Схема 3.14). Поскольку фенилсемикарбазид (**37с**) коммерчески доступен в форме свободного основания, рециклизация 5-гидроксипирролинов **8** проводилась в присутствии трифторуксусной кислоты. Наилучший выход 1,4-дигидропиридазина **386с** достигает 88% при использовании 100 мольн. % CF₃COOH. При использовании 10 и 50 мольн. % CF₃COOH, целевой продукт **386с** выделен с выходами 29 и 45%, соответственно, что согласуется с предположением о более низкой нуклеофильности семикарбазидов. В этих же условиях с высокими выходами (60-77%) получены 1,4-дигидропиридазины **38ис**, **38мс** и **38нс**.

Схема 3.14



К сожалению, рециклизация 5-гидроксипирролина **86** с тиосемикарбазидом (**37**т) оказалась неэффективной: в аналогичных условиях (с использованием 10 мольн. % CF₃COOH в качестве катализатора) образуются сложные реакционные смеси, в которых фиксируются только следовые количества 1,4-дигидропиридазина **386т** (Схема 3.15), при этом исходный пирролин **86** полностью расходуется (ЯМР ¹Н). Возможной причиной такого результата является более высокая нуклеофильность атома серы по сравнению с аминогруппами тиосемикарбазида, что затрудняет ожидаемую рециклизацию.

Схема 3.15



При взаимодействии пирролина **86** с гидрохлоридом аминогуанидина (**37**у) в различных условиях выделены только исходные соединения (Схема 3.16), что связано с более высокой основностью иминной функции аминогуанидина (**37**у), препятствующей переносу хлористого водорода как

катализатора на иминогруппу пирролина **86** для запуска каскадной сборки 1,4-дигидропиридазина.



3.1.2.3. Реакция 5-гидроксипирролинов с гидразидами карбоновых кислот

Логическим продолжением исследований реакции рециклизации 5-гидроксипирролинов стала оценка реакционной способности гидразидов карбоновых кислот [113]. По сравнению с семикарбазидом, они являются еще менее нуклеофильными реагентами, поскольку в них акцепторное влияние карбонильной группы на гидразиновый фрагмент более выражено вследствие меньшей донорной способности ароматической системы по сравнению с аминогруппой. Отдельно стоит отметить практическую значимость этих исследований, т.к. гидразиды карбоновых кислот остаются самыми популярными субстратами, содержащими связь N-N, при разработке новых лекарственных препаратов [114-117].

Оказалось, что кипячение 5-гидроксипирролина **86** с эквимольным количеством бензгидразида (**37ф**) в ацетонитриле в присутствии 10 мольн. % CF₃COOH приводит к образованию 1,4,5,6-тетрагидропиридазина **40бф** с выходом 46% (Таблица 7, опыт 1). Ожидаемый 1-бензоил-1,4дигидропиридазин **38бф** в реакционной смеси не обнаружен.

Таблица 7

Влияние условий на направление реакции 5-гидроксипирролина 86 с бензгидразидом (37ф)



			· · · · ·		
Опыт	СҒ ₃ СООН (мольн. %)	Время, ч	Выход 40бф , % ^б	Выход 38бф , %	
1	10	3	46	0	
2	10	5	53	0	
3	10	1	33	0	
4	10	3	93	0	
5	10	6	92	0	
6	100	6	406φ : 386φ = 78 : 22 ^в		
7	10 + 40	3 + 3	40бф : 38бф = 55 : 45 ^в		
8	10 + 90	3 + 3	40бф : 38бф = 28 : 72 ^в		
9	10 + 90	3 + 4	40бф : 38бф = 22 : 78 ^в		
10	10 + 90	3 + 5	40бф : 38бф = 22 : 78 ^в		
11	10 + 140	3 + 3	40 б ф : 38бф :	= 3 : 97 ^в (74) ^б	

^а Условия реакции: 5-гидроксипирролин 86 (0.5 ммоль), бензгидразид (37ф, 0.5 ммоль для опытов 1 и 2; 1.0 ммоль для опытов 3-11), MeCN (3 мл), кипячение. ⁶ Препаративный выход. ^в Соотношение по данным ЯМР ¹Н реакционной смеси.

Увеличение времени реакции до 5 ч оказывает незначительный положительный эффект на выход тетрагидропиридазина **40бф** (53%, опыт 2). Использование субстратов **86** и **37ф** в мольном соотношении 1 : 2, т. е. в соответствии с уравнением материального баланса, позволяет увеличить выход тетрагидропиридазина **40бф** до 93% (опыт 4).

Изучена возможность элиминирования молекулы бензгидразида (37ф) образующегося тетрагидропиридазина 40бф с разработки ИЗ целью однореакторного метода синтеза 1,4-дигидропиридазина 38бф ИЗ 5-гидроксипирролина 8б. Для элиминирования плохой уходящей необходимо 2'-бензоилгидразинильной группы ee предварительное протонирование. В то же время, в реакционной среде на начальных этапах присутствует множество более основных частиц, включая исходные реагенты, продукт 406ф и выделяющийся аммиак. Неудивительно, что длительное кипячение (6 ч, опыт 5), а также использование 100 мольн. % CF₃COOH, добавленных в начале реакции (опыт 6), не приводят в заметной степени к превращению тетрагидропиридазина 40бф в 1,4-дигидропиридазин 386ф. Более эффективным оказалось поэтапное добавление трифторуксусной кислоты (опыты 7-11) с ее повторным введением в момент завершения образования 406ф, когда полностью израсходованы исходные реагенты, а значительная часть аммиака удалена из реакционной смеси в ходе кипячения. Таким образом, наилучший препаративный выход 1,4-дигидропиридазина 386ф (74%, опыт 11) достигнут однореакторно в две стадии. Синтез включает первоначальную рециклизацию 5-гидроксипирролина 86 с бензгидразидом (37ф, 10 мольн. % СF₃COOH, MeCN, кипячение, 3 ч) с последующим добавлением 140 мольн. % CF₃COOH и дополнительным кипячением в течение 3 ч.

Найденные условия сборки ди-(**386ф**) и тетра-(**406ф**) гидропиридазинов распространены на различные 5-гидроксипирролины 8 и гидразиды карбоновых кислот **37х-э**. Установлено, что все изученные субстраты приводят к соответствующим тетрагидропиридазинам **40**

(согласно данным ЯМР ¹Н реакционных смесей), однако из-за трудностей, связанных с их выделением и очисткой, получено лишь несколько аналитически чистых соединений с выходами 57-93% (Схема 3.17). Отдельно отметим, что структурный фрагмент известного антибиотика изониазида (**37ц**) успешно включен в тетрагидропиридазиновое ядро (выход **406ц** 60%).

Схема 3.17



Тот же набор 5-гидроксипирролинов 8 и гидразидов карбоновых кислот 37х-ш далее вовлечен в однореакторный двухстадийный синтез 1,4-дигидропиридазинов 38 (Схема 3.18). Выходы 1,4-дигидропиридазинов 386ч (69%) и 386ш (54%), полученных из 4-метилбензгидразида (37ч) и гидразида уксусной кислоты (37ш), соответственно, демонстрируют, что электронодонорные гидразиды являются хорошими реагентами ДЛЯ 5-гидроксипирролина 8б. Напротив, рециклизации рециклизация 5-гидроксипирролина 8б действием электронодефицитного под (37x)протекает менее эффективно 4-нитробензгидразида И выход 1,4-дигидропиридазина З8бх составляет 44%.

Несмотря на то, что гидразид пиридин-4-карбоновой кислоты (37ц) успешно включен в тетрагидропиридазиновое ядро (Схема 3.17), в результате двухстадийного синтеза в реакционной смеси зафиксированы только 1,4-дигидропиридазина 38бц. следовые количества По-видимому, образующегося первой пиридиновые атомы азота на стадии тетрагидропиридазина 40бц дезактивируют кислотный катализатор. Использование 3.4 экв. трифторуксусной кислоты приводит к полному протонированию пиридиновых делает колец, что ИХ сильно электронодефицитными заместителями и, в конечном итоге, предотвращает катализируемое кислотой элиминирование гидразида 37ц.

Схема 3.18



Реакция 5-гидроксипирролина **86** с фармацевтически ценными гидразидами салициловой (**37**щ) и антраниловой (**37**э) кислот, имеющих дополнительные нуклеофильные функции (OH и NH₂, соответственно) в фенильном кольце, в условиях двухстадийной процедуры неожиданно

приводит к образованию трициклических продуктов **416щ** и **416**э с выходами 53 и 28%, соответственно (Схема 3.19).

Схема 3.19



С механистической точки зрения, образование тетрагидропиридазинов 40 схоже с образованием дигидразона **396л** (Схема 3.9) и предполагает перехват первичного аддукта Д (Схема 3.12) второй молекулой гидразина **37**. По-видимому, в отличие от 2,4-динитрофенилгидразина (**37**л), нуклеофильность интернального атома азота в гидразидах карбоновых кислот **37ф-э** достаточна для замыкания тетрагидропиридазинового кольца.

* * *

Таким образом, в ходе изучения реакции 5-гидроксипирролинов с бинуклеофилами открыта И систематически исследована кислотнокаталитическая реакция рециклизации под действием гидразина и его производных. Показано, что производные гидразина являются исключительными бинуклеофилами, способными инициировать каскадную последовательность превращений гидроксипирролинового Ha кольца. примере различных производных гидразина (семикарбазид и его аналоги, гидразиды карбоновых кислот) изучен диапазон нуклеофильности реагентов определены условия успешной сборки функционализированных И 1,4-дигидропиридазинов. Показано, что снижение нуклеофильности интернального атома азота открывает оригинальные пути к производным тетрагидропиридазина, в том числе, к экзотическим трициклическим

системам, что еще более расширяет синтетическую значимость разработанной реакции рециклизации для поиска новых лекарственных препаратов и инновационных материалов.

3.1.3. Особенности присоединения нуклеофилов к 3*H*-пирролам

В фундаментальном обзоре по химии 3*H*-пирролов [31] утверждается, что сопряженная система связей этих неароматических соединений обладает электрофильным характером, проявляющимся при взаимодействии с широким рядом нуклеофилов. Действительно, сообщалось, что гидратация двойной связи С-С ЗН-пирролов легко протекает в присутствии соляной кислоты или на активных поверхностях (оксид алюминия и силикагель, Схема 3.20, *a*) [18,20,118-120]. Позже на примере 3*H*-пирролов, содержащих карбонильную группу в положении 3, показана возможность обратимого присоединения кислород-(метанол, этанол) И азот-(диметиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин) центрированных нуклеофилов к связи С=N (Схема 3.20, б) [121]. По-видимому, замещение атома хлора в 2-хлор-ЗН-пирролах под действием пирролидина [122] или гидросульфида калия [123] также начинается с присоединения нуклеофила к кратной связи С=N (Схема 3.20, в). Недавно предложен энантиоселективный метод синтеза бициклических имидазолинов на основе реакции алленов с метиловым эфиром 2-изоцианоуксусной кислоты, включающей в себя атаку углеродцентрированного нуклеофила на азадиеновую систему промежуточного *ЗН*-пиррола (Схема 3.20, *г*) [124].

Отличительной особенностью большинства представленных примеров является использование в качестве субстратов 3*H*-пирролов, содержащих электроноакцепторные функциональные группы. С целью установления «истинной» реакционной способности по отношению к нуклеофилам и, как следствие, реального синтетического потенциала сопряженной азадиеновой системы 3*H*-пирролов, не подверженной влиянию заместителей со

специфическими электронными или стерическими эффектами, нами систематически изучено присоединение нуклеофилов к 3*H*-пирролам, полученным из *втор*-алкилкетоксимов и ацетилена [125].

Схема 3.20



Для изучения особенностей реакции присоединения к азадиеновой системе в качестве модели выбрана реакция 3,3-диметил-2-фенил-3H-пиррола (96) с морфолином (30г). Неожиданно обнаружено, что 3H-пиррол 96 практически инертен при проведении реакции в ацетонитриле в присутствии трифторуксусной кислоты (Таблица 8, опыт 1) при 80 °C в течение 6 ч. Дальнейшая оптимизация условий показала, что исключение растворителя из реакционной смеси позволяет осуществить реакцию присоединения, при этом единственным продуктом является пирролин 316г – результат присоединения нуклеофила к связи С-С (опыт 2). Увеличение температуры реакции до 100 °C приводит к практически полной конверсии исходного 3H-пиррола 96 в пирролин 316г, который выделен с

препаративным выходом 81% (опыт 4). Различные кислоты, такие как *п*-толуолсульфокислота кислота, меньшую И уксусная показали каталитическую активность, чем трифторуксусная кислота, каталитический эффект которой подтвержден холостым опытом (опыты 5-9). Таким образом, оптимальными условиями для присоединения азот-центрированных нуклеофилов к неактивированной азапентадиеновой системе являются проведение реакции без растворителя в присутствии 10 мольн. % CF₃COOH при 100 °С в течение 6 ч.

Таблица 8

Оптимизация условий реакции 3*H*-пиррола 96 с морфолином (30г)^а



Опыт	Катализатор	Температура, °С Время, ч		Соотношение 96 : 31бг ^б	
1в	CF ₃ COOH (10 мольн. %)	80	6	95 : 5	
2	CF ₃ COOH (10 мольн. %)	80	6	35:65	
3	CF ₃ COOH (10 мольн. %)	90	6	10:90	
4	CF ₃ COOH (10 мольн. %)	100	6	3 : 97 (81) ^r	
5	TsOH·H ₂ O (10 мольн. %)	100	6	30:70	
6	АсОН (10 мольн. %)	100	6	62 : 38	
7	Силикагель (50 масс. %)	100	6	76 : 24	
8	Молекулярные сита 4Å (50 масс. %)	100	6	75 : 25	
9	_	100	6	77:23	
10	CF ₃ COOH (20 мольн. %)	100	3	13:87	

^а Условия реакции: 3*H*-пиррол **96** (0.5 ммоль), морфолин (**30**г, 0.5 ммоль), без растворителя. ⁶ По данным ЯМР ¹Н реакционных смесей. ^в В качестве растворителя использован ацетонитрил. ^г В скобках указан препаративный выход после колоночной хроматографии.

В аналогичных условиях оценено влияние природы заместителей в азапентадиеновой системе и азотсодержащих нуклеофилов на эффективность реакции присоединения (Схема 3.21). Так, реакция пирролов 96, и, н, о с морфолином (30г) приводит к образованию соответствующих пирролинов 31 с выходами 62-81%, в то же время с 2,5-диметилфенил- (9к) и 2-фурил-(9м) 3*Н*-пирролами целевые пирролины образуются лишь В следовых количествах. Поскольку соотношение 9к : 31кг в реакционной смеси по данным ЯМР 1 Н составляет 80 : 20, близкое к соотношению продуктов некаталитической реакции (Таблица 8, опыт 9), можно предположить, что 2,5-диметилфенильный объемный заместитель препятствует протонированию атома азота. В случае фурилзамещенного пиррола 9м, конверсия которого составила 100%, низкий выход пирролина 31мг связан, по-видимому, с чувствительностью фурильного кольца к кислотному катализатору.

Схема 3.21



Присоединение бензиламина (306), представителя первичных аминов, протекает с выходом 35%. Меньшее экранирование нуклеофильного центра в бензиламине (30б) по сравнению с морфолином (30г), вероятно, делает возможным конкурентную атаку нуклеофила на двойную азот-углеродную связь азадиеновой системы 96, что способствует раскрытию пирролинового кольца и протеканию побочных реакций. В качестве доказательства этого рассматривать региоселективное образование предположения можно 1,4-дигидропиридазина **38ба** с выходом 57% при использовании в изученной реакции фенилгидразина (37а) в роли нуклеофила (Схема 3.22). Несмотря на снижение нуклеофильности в результате p,π -сопряжения, анилин (30e) продемонстрировал хорошую реакционную способность (выход продукта 31бе 61%), в то время как стерически загруженный дибутиламин (30д) оказался практически инертным в реакции присоединения.

Схема 3.22



Анализ реакционной способности кислород-центрированных нуклеофилов **32** проведен на примере реакции 3*H*-пиррола **96** с 1.0 экв. *н*-бутанола (**32**в) в присутствии 10 мольн. % CF₃COOH при 100 °C в течение 6 ч (Схема 3.23). В этих условиях препаративный выход **336в** составил 24%. Увеличение времени реакции до 12 ч приводит к полной конверсии исходного пиррола **96**, однако выход продукта снижается до 6%, что, повидимому, связано с низкой термической стабильностью пирролина **336в**. Использование 10.0 экв. субстрата позволяет существенно увеличить выход целевого продукта **336в** (до 63%) при полной конверсии пиррола **96** за 6 ч.

Найденные условия успешно распространены на различные пирролы 9, в результате чего получен ряд алкоксипирролинов **33** с выходами 40-72%. Примечательно, что вторичные и третичные спирты также вступают в реакцию присоединения, что позволяет получить 5-алкоксипирролины **336**ж (66%) и **336**з (21%) из циклогексанола (**32**ж) и *трет*-бутанола (**32**з), соответственно.



Реакционноспособные сера-центрированные нуклеофилы, тиофенол (**356**) и 4-амино-2-меркапто-1,2,4-триазол (**35в**), вступают в реакцию присоединения в условиях, аналогичных условиям присоединения азотцентрированных нуклеофилов. Целевые пирролины **3666** и **366в** получены с выходами 60 и **39%**, соответственно (Схема 3.24).



Для интерпретации полученных данных проведено предварительное квантовохимическое рассмотрение [MP2/6-311++G(d,p)//B3LYP/6-311++G(d,p)] реакции присоединения *н*-бутанола (**32**в) как нуклеофила к 3*H*-пирролу **96**.

Как следует из Схемы 3.25, присоединение *н*-бутанола (32в) к связи C=N в отсутствие кислотного катализатора начинается с безбарьерного процесса образования соли 42 ($\Delta G = -7.0$ ккал/моль). Дальнейшее присоединение бутоксид-иона к азадиеновой системе характеризуется высоким барьером активации ($\Delta G^{\ddagger} = 43.7$ ккал/моль) и приводит к аддукту **436** в ($\Delta G = -7.2$ ккал/моль). Некаталитическое присоединение *н*-бутанола (32в) к связи С=С 3*H*-пиррола 96 протекает через высокоэнергетическое четырехцентровое переходное состояние ΠC_2 ($\Delta G^{\ddagger} = 55.9$ ккал/моль), обеспечивая 5-бутоксипирролин **336**в ($\Delta G = -14.3$ ккал/моль). Уже на основании этих данных можно предполагать, что присоединение нуклеофилов к связям C=N и C=C азадиеновой системы 3*H*-пирролов 9 является кинетически и термодинамически контролируемыми маршрутами реакции, соответственно.

Схема 3.25



Каков же возможный механизм каталитического действия кислоты в реакциях присоединения нуклеофилов к 3*H*-пирролам? В соответствии с проведенными расчетами, взаимодействие пирролов с трифторуксусной кислотой ожидаемо приводит к стабильной соли **44** ($\Delta G = -16.1$ ккал/моль) путем протонирования атома азота (Схема 3.26). Присоединение *н*-бутанола (**32в**) к связи C=C соли **44** с образованием продукта **336в** требует преодоления барьера активации $\Delta G^{\ddagger} = 60.1$ ккал/моль, что является невозможным в экспериментально найденных условиях (температура реакции 100 °C, время 6 ч), т. е. соль **44** не является интермедиатом на пути к продукту **336в**.

По-видимому, двойная связь С-С в 3*H*-пирролах **9** по своей реакционной способности по отношению к нуклеофилам близка к простым алкенам. Классическое взаимодействие кислотного катализатора с пирролом по связи С=С как первая стадия образования **336в** протекает с барьером активации $\Delta G^{\ddagger} = 18.2$ ккал/моль, который преодолим в выбранных условиях реакции.



Таким образом, способность впервые изучена реакционная *ЗН*-пирролов, неароматических не содержащих заместителей co специфическими электронными или стерическими эффектами, в реакции с сера-центрированными нуклеофилами. Вопреки кислород-, азот-И сложившимся воззрениям в химии этого класса гетероциклов, полученные экспериментальные данные и их анализ с привлечением методов квантовой химии впервые показали, что наличие атома азота в 3*H*-пирролах не оказывает существенного влияния на электрофильный характер 1,3-диеновой системы. Установлено, что присоединение нуклеофилов к двойной азотуглеродной связи является кинетически контролируемым процессом, т. е. приводит к нестабильным продуктам и является обратимым процессом в отсутствие возможностей вторичных превращений. В то же время, присоединение нуклеофилов к двойной углерод-углеродной связи является термодинамически контролируемым процессом и реализуется в условиях кислотного катализа, что послужило фундаментальной предпосылкой для разработки удобного метода синтеза аналогов пирролиновых алкалоидов.

3.2. Реакции с электрофилами

Благодаря наличию атома азота пиридинового типа, 5-гидроксипирролины и 3*H*-пирролы могут выступать в роли *N*-нуклеофилов. Реакции с типичными электрофилами, например, алкилгалогенидами или галогенангидридами кислот, должны протекать легко и их изучение представляется тривиальной задачей. По этой причине и руководствуясь органического современными тенденциями синтеза, рамках В свойства диссертационного исследования *N*-нуклеофильные 5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов использованы как ключевой элемент в дизайне каскадных превращений с участием избранных гетероциклов (как нуклеофилов) и ацетиленов (как электрофилов) различного строения.

3.2.1. Реакция 5-замещенных пирролинов и 3*H*-пирролов с активированными ацетиленами

В последние годы одной из активно развивающихся областей химии ацетиленов является синтез и модификация азагетероциклов на основе цвиттер-ионных интермедиатов [126]. Первая стадия реакции, положенной в основу этой методологии – присоединение азагетероциклов как азотцентрированных нуклеофилов к активированным ацетиленам, электрофильность тройной связи в которых повышена за счет сопряжения с электроноакцепторной группой (Схема 3.27).

Схема 3.27



 $EWG = CN, C(O)R', CO_2R'$

Направления дальнейших превращений цвиттер-ионных интермедиатов многообразны и определяются, прежде всего, структурой субстратов и наличием в реакционной среде третьей компоненты электрофильной природы (карбонильных соединений, изоцианатов, изотиоцианатов, элементных халькогенов).

Основываясь на работах по успешному аннелированию органических супероснований (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена И 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонена-5) [127,128], в качестве активированных ацетиленов для реакции с синтезированными 5-замещенными пирролинами 8,31,33,36 и 3Н-пирролами 9 выбраны полифункциональные третичные цианоацетиленовые спирты 46. В этом случае каскад превращений (Схема 3.28) включает образование цвиттер-ионного интермедиата Ж посредством атаки атомом азота пиридинового типа электронодефицитной тройной углерод-углеродной связи, внутримолекулярный перенос протона ОТ гидроксильной группы к карбанионному центру и, наконец, замыкание оксазолидинового цикла 47,48 путем присоединения кислородцентрированного аниона к иминиевой группе интермедиата З. Следует отметить, что частично гидрированные пирроло[2,1-*b*]оксазолы 47 и 48 структурно близки к природным алкалоидам [129,130] и представляют интерес как субстраты для энантиоселективного синтеза биологически активных производных пирролидина [131-138].

Схема 3.28



В первую очередь, изучена реакция избранных 3*H*-пирролов 9 с ацетиленовыми спиртами **46а-е** [139,140]. Оказалось, что

[2+3]-аннелирование успешно протекает при комнатной температуре или при нагревании (60 °C) в отсутствие катализатора и растворителя, приводя региои стереоселективно к целевым продуктам **47** с выходами до 82% (Схема 3.29). Продукты конкурентного [4+2]-циклоприсоединения по типу реакции Дильса-Альдера не зафиксированы (см. раздел 3.3.1). Контроль за ходом реакции осуществляли методом ИК-спектроскопии по исчезновению полосы поглощения связи C=C (2295-2280 см⁻¹) исходных ацетиленов **46**.

Реакция медленно протекает при комнатной температуре (5-8 дней) и ускоряется при повышении температуры до 60 °С (1-2 дня). Например, полная конверсия третичного ацетиленового спирта **46a** в реакции с пирролом **9н** достигается за 5 дней при комнатной температуре (выход **47нa** 75%) и за 2 дня при 60 °С (выход **47нa** 72%). На примере синтеза аддукта **4766** показано, что введение растворителя (MeCN) в реакционную массу приводит к увеличению времени реакции с 8 до 13 дней с одновременным снижением выхода продукта **4766** с 77 до 56%.

Если природа заместителей В 3*H*-пирролах 9 не оказывает значительного влияния на выход соединений 47, то природа акцепторной группы при тройной связи и заместителей при четвертичном атоме углерода ацетиленов 46 во многом определяет эффективность каскадной сборки. Так, реакция пиррола 96 с 4-гидрокси-4-метилпентинонитрилом (46а) при комнатной температуре за 5 дней стереоселективно приводит к пирроло[2,1*b*]оксазолу **47ба** *Z*-конфигурации с выходом 79%. В случае ацетиленов **46**д и 46е, содержащих при тройной связи менее акцепторные карбоксиметильную и бензоильную группы, соответственно, наблюдается заметное снижение эффективности процесса даже при нагревании. Увеличение стерического объема заместителя при четвертичном атоме углерода ацетилена 46 также препятствует [2+3]-аннелированию, что приводит к увеличению времени реакции (до 8 дней в случае этилзамещенного ацетилена 466) или полному ее подавлению (в случае *трет*-бутилзамещенного ацетилена 46в).



Условия реакции: 3*H*-пиррол 9 (0.5 ммоль), ацетилен 46 (0.5 ммоль), без растворителя, температура комнатная (для продуктов 47ба,бб,бг,ив,на) или 60 °С (для продуктов 47бд,бе,иа,иг,ма,нб), время указано в скобках.

Структура синтезированных частично гидрированных пирроло[2,1-*b*]оксазолов **47** установлена на основании данных ЯМР (¹H, ¹³C, COSY, NOESY, HMBC, HSQC), а также однозначно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа двух представителей полученного ряда соединений (**476a** и **47иa**, Рис. 3).



Рис. 3. Структура соединений 47ба (слева) и 47иа (справа) по данным РСА

Поскольку 5-гидроксипирролины 8 представляют собой кристаллические вещества, реакция модельного пирролина 86 с ацетиленом 46а осуществлена в присутствии растворителя – безводного дихлорметана (Схема 3.30) [141]. Показано, что реакция протекает хемо-, регио- и стереоселективно при комнатной температуре в течение 2 дней, обеспечивая целевой гексагидропирроло[2,1-*b*]оксазол 48а с выходом 76%, а также незначительное количество продукта побочной реакции межмолекулярной дегидратации 49 (выход 6%).

Схема 3.30



На основании наблюдаемых корреляций в 2D NOESY спектре соединения **48**а выявлены *Z*-конфигурация двойной связи (кросс-пик между сигналами олефинового протона и протонов метильных групп оксазолидиновго цикла) и *транс*-расположение фенильного кольца и гидроксильной группы (кросс-пик между сигналами протона в положении 5 пирролидинового цикла и протонов в *орто*-положении фенильного кольца).

В аналогичных условиях изучена реакция ранее синтезированных 5-замещенных пирролинов 31,33,36 (см. раздел 3.1) с активированными ацетиленами 46 (Схема 3.31). Ожидаемо, реакции при комнатной температуре протекают медленнее, но с высокой стереоселективностью, которая нарушается при повышении температуры (60 °C). Например, 5-бензилоксипирролин 336е реагирует с ацетиленом 46г при комнатной температуре в течение 4 дней, приводя к продукту 48д в виде двух диастереомеров (dr 95:5) с выходом 30%. Успешная попытка увеличения выхода целевого пирролоксазолидина (до 68%) путем нагревания (60 °C, 3 дня) сопровождается незначительным нарушением Z-стереоселективности и диастереоселективности реакции (dr 80:20). В аналогичных условиях (60 °С, 3 дня) на основе серасодержащих пирролинов 36 и ацетилена 46а получены с высокими выходами аддукты 483 и 48и в виде двух стереоизомеров, отличающихся одновременно конфигурацией двойной связи и хиральных центров.



Условия реакции: пирролин **31,33,36** (0.5 ммоль), ацетилен **46** (0.5 ммоль), CH₂Cl₂, комнатная температура. Синтез продукта **486** проведен в MeCN, продуктов **48в,д,з,и** – при 60 °C. В скобках указан препаративный выход, соотношение диастереомеров по данным ЯМР ¹Н реакционных смесей и время реакции. Приведены структуры мажорных стереоизомеров.

Взаимодействие коммерчески доступного 2-метилпирролина (50) с ацетиленом 46а протекает намного легче, приводя при комнатной температуре к аддукту 48к с выходом 93% в течение 2 ч (Схема 3.32). Таким образом, нуклеофильные свойства 5-замещенных пирролинов и 3*H*-пирролов снижены по сравнению с 2-метилпирролином, что, по-видимому, связано с экранированием неподеленной электронной пары атома азота заместителями в положениях 2 и 5. Кроме того, нельзя исключать возможность специфических взаимодействий, снижающих нуклеофильность атома азота, например, образование водородной связи между *орто*-протонами фенильного кольца в положении 2 и неподеленной электронной пары атома азота по аналогии с производными 2,2'-бипиридина [142].

Схема 3.32



3.2.2. Реакция 5-замещенных пирролинов и 3*H*-пирролов с неактивированными ацетиленами

Гетероциклические соли, содержащие кватернизированный атом азота, входят в состав большого числа биологически активных соединений, природных алкалоидов и фармацевтических препаратов [143-148].

В 2012 г. впервые сообщалось, что катализируемая комплексом родия реакция ацетиленов 52 с ароматическими иминами (генерируемыми *in situ* из бензальдегидов 51 и аминов 30) приводит к образованию изохинолиниевых солей 53 с высокими выходами (Схема 3.33) [149]. За прошедшее инициированная десятилетие эта новая каскадная реакция, родийкатализируемой С-Н функционализацией, стала надежной основой для разработки однореакторных методов широкого синтеза ряда азагетероциклических солей [150-152].



 R^1 = H, OMe, Br; R^2 = H, Et, OMe, F, Cl, Br, Ph, CO₂Me, NO₂; R^3 = H, OMe, Cl, Br; R^4 = H, OMe; R^5 = Me, *n*-Pr, Ph, CH₂OMe; R^6 = *n*-Pr, Ph, CH₂OMe; R^7 = Me, *n*-Pr, Bn, Ph, 4-MeOC₆H₄

В продолжение исследований реакционной способности 5-замещенных пирролинов и 3*H*-пирролов, полученных из *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова, изучена их реакция с ацетиленами в присутствии комплексов родия с целью получения фармацевтически перспективных пирроло[2,1а]изохинолиниевых солей. Эти соли, содержащие кватернизированный атом азота и конденсированные изохинолиновый и пирролидиновый циклы, можно рассматривать как синтетические аналоги алкалоида криспина В, который обладает широким спектром биологической активности, включая жаропонижающую и противоревматическую, а также цитотоксичность по отношению к раковым клеткам [153,154]. Направленный синтез криспина В осуществлен относительно недавно из 3,4-диметоксибензальдегида (51а) с суммарным выходом 55% после пяти синтетических стадий [155] (Схема 3.34, а). В то же время, синтез аналогов криспина В остается актуальной залачей: В литературе описан только пример синтеза один 55 пирролоизохинолиниевых солей путем никель-катализируемого аннелирования 52 ацетиленов труднодоступными С ортобромфенилпирролинами **54** (Схема 3.34, *б*) [156].



Для поиска оптимальных условий сборки азагетероциклических солей качестве модельной выбрана реакция 5-бутокси-3,3-диметил-2в фенилпирролина (336в) с 1,2-дифенилацетиленом (52а) в присутствии 2 мольн. % катализатора [Cp*RhCl₂]₂ и 0.5 экв. Cu(BF₄)₂·6H₂O, играющего одновременно роль окислителя и источника тетрафторборат-ионов (Таблица 9) [157]. Проведение реакции в растворе 1,2-дихлорэтана при 60 °С в атмосфере воздуха в течение 4 ч (опыт 1) приводит к образованию целевой пирроло[2,1-а]изохинолиниевой соли 56а с выходом 72%. Небольшое увеличение выхода (до 75%, опыт 2) наблюдается при использовании 0.7 экв. Cu(BF₄)₂·6H₂O, в то время как дальнейшее увеличение загрузки соли меди приводит к снижению выхода целевого продукта до 42% (опыт 3). Реакция аннелирования протекает менее эффективно при замене 1,2-дихлорэтана тетрагидрофураном или ацетонитрилом (опыты 4 и 5). Интересно отметить, что при использовании метанола в качестве растворителя наблюдается полное замещение бутокси-группы на метокси-группу, и соответствующая соль 566 выделена с выходом 77% (опыт 6). Также проверено влияние времени реакции (опыты 7 и 8) и добавки соли серебра (опыт 9) на эффективность сборки изохинолиниевой соли.

Таблица 9





Опыт	Добавки	Растворитель	Время, ч	Выход 56а , %
1	Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O (0.5 экв.)	1,2-дихлорэтан	4	72
2	Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O (0.7 экв.)	1,2-дихлорэтан	4	75
3	Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O (1.0 экв.)	1,2-дихлорэтан	4	42
4	Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O (0.7 экв.)	ΤΓΦ	4	24
5	Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O (0.7 экв.)	MeCN	4	следы
6	Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O (0.7 экв.)	MeOH	4	77 ^a
7	Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O (0.7 экв.)	1,2-дихлорэтан	2	23
8	Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O (0.7 экв.)	1,2-дихлорэтан	8	77
9	Си(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O (0.7 экв.)/AgBF ₄ (0.1 экв.)	1,2-дихлорэтан	4	78
10	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O (1.0 экв.)/AgBF ₄ (1.0 экв.)	1,2-дихлорэтан	4	93
11	Сu(OAc) ₂ ·H ₂ O (1.0 экв.)/AgOTf (1.0 экв.)	1,2-дихлорэтан	4	926
12	Сu(OAc) ₂ ·H ₂ O (1.0 экв.)/NaBF ₄ (1.0 экв.)	1,2-дихлорэтан	4	18

^а Выход соли **56б**. ⁶ Выход трифлильной соли **56а'**.

Поскольку при проведении реакции в присутствии $Cu(BF_4)_2 \cdot 6H_2O$ всегда наблюдалось образование продукта гидролиза бутокси-группы **56в** с выходом до 10-15%, с целью минимизации содержания воды в реакционной смеси использована комбинация ацетата меди (II) как окислителя и тетрафторбората или трифлата серебра как источника анионов. В этом случае выход изохинолиниевых солей **56а** и **56а'** составил 93 и 92%, соответственно (опыты 10 и 11).

В найденных оптимальных условиях синтеза соли 56а проведена оценка влияния заместителей в пирролиновом кольце на выход пирроло[2,1а]изохинолиниевых солей (Схема 3.35). Пирролины 33 с различными 5-алкоксигруппами успешно реагируют с 1,2-дифенилацетиленом (52а) с образованием соответствующих солей 56а, б, г, д с выходами 84-96%. Примечательно, что 5-гидроксипирролин 8б, содержащий кислую гидроксигруппу, которая могла бы помешать стадии первичной С-Н функционализации, показывает высокую реакционную способность В изучаемой реакции (выход **56**в – 96%).

Напротив, реакция 5-(тиопропил)пирролина **36ба** с дифенилацетиленом (**52а**) приводит к образованию продукта **56е** с выходом 32%, в то время как в случае пирролинов **31** со вторичными (бензиламино, фениламино) или третичными (пирролидин, *N*-метилпиперазин) аминогруппами в положении 5 пирролинового кольца целевые соли **56** не зафиксированы. По-видимому, сильная тетрафторборная кислота, образующаяся на начальной стадии C-H функционализации, катализирует разрыв более лабильных связей C-S и C-N (по сравнению со связью C-O), что стимулирует побочные превращения и отравление катализатора выделяющимися тиолами и аминами.

Также исследована реакционная способность нескольких 5-бутоксипирролинов **33** и C5-незамещенных пирролинов **57а-в** с различными заместителями при атоме C2 пирролинового кольца, и соответствующие соли **563-0** получены с высокими выходами (Схема 3.35).



Далее изучен субстратный охват реакции с использованием различных ацетиленов 52 (Схема 3.36). Найденные условия оказались толерантны по более отношению к электрононасыщенным ацетиленам, приводя К (72-88%),соответствующим солям с хорошими выходами ЧТО продемонстрировано на примере реакций пирролина 336в с симметричными ацетиленами, содержащими при тройной связи 4-бромфенилный (526), 4-метоксифенильный (52в), 2-тиенильный (52е) или этильный (52ж) заместители. Ожидаемо, реакция пирролина 336в с несимметричным ацетиленом 523 приводит к образованию смеси двух региоизомеров

(соотношение изомеров 85:15, на схеме 3.36 приведена структура основного 91%. В изомера) с общим выходом целом, присутствие электроноакцепторных заместителей в ацетиленовой компоненте замедляет Хотя каскалную родий-катализируемую реакцию. при использовании бис(4-ацетилфенил)ацетилена (52г) соответствующий продукт 56с получен с выходом 76%, бис(4-нитрофенил)ацетилен (52д) оказался менее удачным субстратом, приводя к образованию продукта 56т с умеренным выходом (43%). Целевой продукт аннелирования не зафиксирован при использовании диметилацетилендикарбоксилата в качестве ацетиленовой компоненты.

Схема 3.36



Анализ реакции между пирролином **336в** и метиловым эфиром 3-фенилпропиновой кислоты (**52и**) показал, что наряду с ожидаемым маршрутом реакции, завершающимся образованием соли **56ц** (выход 23%), имеет место новая каскадная родий-катализируемая сборка
спироинденопирролина **58** (Схема 3.37), сопровождающаяся элиминированием *н*-бутанола (**32**в).

Схема 3.37



В аналогичных условиях изучена реакция аннелирования 3H-пирролов 9 с ацетиленами 52 [158]. Как видно из схемы 3.38, 2-фенил-3H-пиррол 96, а также пирролы 9и и 9у, содержащие донорные метильную и метоксигруппы в фенильном кольце, легко вступают в реакцию при комнатной температуре, приводя к изохинолиниевым солям 59а-в с высокими выходами. Интересные представители солей 59, содержащие спиро-атом углерода, успешно получены из соответствующих 3H-пирролов 9н и 90. Стоит отметить, что C-H активация гетероциклических фрагментов, таких как 2-фурильный и 2-тиенильный, протекает в более жестких условиях (60 °C для синтеза солей 59г и 59д).



Условия реакции: 3*H*-пиррол **9** (0.2 ммоль), ацетилен **52a** (0.2 ммоль), $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ (0.2 ммоль), AgBF₄ (0.2 ммоль), [Cp*RhCl₂]₂ (4 мкмоль, 2 мольн. %), 1,2-дихлорэтан (0.4 мл), температура комнатная, время 5 ч (для продуктов **59а-в,е,ж**) или температура 60 °C, время 4 ч (для продуктов **59г**,д).

Используя 3,3-диметил-2-фенил-3*H*-пиррол (96) в качестве модельного субстрата, проведена оценка влияния природы ацетиленов на выход пирроло[2,1-а]изохинолиниевых солей 59 (Схема 3.39). Так, ацетилены, содержащие электронодонорные заместители при тройной связи (этильный 52ж или 4-метоксифенильный 52в) приводят к ожидаемым продуктам аннелирования с хорошими выходами при комнатной температуре. Реакция 1-фенилпропином (523)пиррола с несимметричным протекает региоселективно. Как и в случае пирролина 336в, введение акцепторных заместителей ацетиленовый субстрат затрудняет В реакцию C-H функционализации/N-аннелирования. Так, В случае

бис(4-ацетилфенил)ацетилена (52г) наблюдается полная конверсия пиррола 96 при комнатной температуре, при этом выход целевой соли составляет всего 27%. С целью интенсификации синтеза продуктов аннелирования на основе бис(4-ацетилфенил)ацетилена (52г) и бис(4-нитрофенил)ацетилена (52д) использован избыток пиррола 96 (1.5 экв.) и более высокая температура реакции (60 °C).





Условия реакции: 3*H*-пиррол **96** (0.2 ммоль для продуктов **593**,**л**,**м**; 0.3 ммоль для продуктов **59и**,**к**), ацетилен **52** (0.2 ммоль), Cu(OAc)₂·H₂O (0.2 ммоль), AgBF₄ (0.2 ммоль), [Cp*RhCl₂]₂ (4 мкмоль, 2 мольн. %), 1,2-дихлорэтан (0.4 мл), температура комнатная, время 5 ч (для продуктов **593**,**л**) или температура 60 °C, время 4 ч (для продуктов **59и**,**к**,**м**).

Структура синтезированных пирроло[2,1-*a*]изохинолиниевых солей **56** и **59** установлена на основании данных ЯМР (¹H, ¹³C, COSY, NOESY, HMBC, HSQC), а также однозначно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа двух представителей полученного ряда соединений (**566** и **59a**, Рис. 4).

Для получения первичных данных о механизме изучаемых реакций проведен ряд экспериментов (Схема 3.40). Так, выдерживание пиррола **96** в

стандартных условиях с добавкой 10.0 экв. D_2O и дальнейший анализ методом ЯМР ¹Н показали, что замещение водорода на дейтерий не происходит, т. е. стадия циклометаллирования необратима. Кроме того, кинетический изотопный эффект для реакции смеси 3*H*-пиррола **96** и его дейтерированного производного **9т** с дифенилацетиленом (**52a**) составляет $k_H/k_D \sim 1.7$, что позволяет считать стадию разрыва С-Н связи лимитирующей.



Рис. 4. Структура соединений 566 (слева) и 59а (справа) по данным РСА

Схема 3.40



Вероятные схемы механизмов обсуждаемых родий-катализируемых трансформаций пирролинов под действием ацетиленов представлены на Схеме 3.41 на примере пары субстратов 33бв/52и. Первоначально, под действием тетрафторбората серебра происходит активация родиевого катализатора. Полученные каталитически активные частицы комплекса Rh(III) реагируют с пирролином **336** с образованием родацикла **И** и HBF₄. Координация несимметричного ацетилена с интермедиатом И возможна двумя способами, приводя к интермедиатам К₁ и К₂, предшественникам семичленных родациклов Л₁ и Л₂ (после внедрения ацетилена по связи C-Rh). Далее интермедиат Л1 подвергается восстановительному элиминированию с образованием пирроло[2,1-а]изохинолиниевой соли 56ц и частиц Rh(I). Последние окисляются ацетатом меди до каталитически активных частиц комплекса Rh(III), замыкая каталитический цикл. В случае интермедиата Л₂ поляризация двойной углерод-углеродной связи при электроноакцепторной карбоксиметильной группе открывает возможность для нуклеофильной атаки иминогрупы атомом углерода с образованием спиро-интермедиата М. Дальнейшее элиминирование инденопирролина 58 сопровождается образованием $Cp*Rh(OBu^n)BF_4$, комплекса который, вероятно, реагирует с сильной тетрафторборной кислотой с выделением *н*-бутанола (**32**в) и комплекса Rh(III).

Схема 3.41



Стоит отметить, что большинство синтезированных изохинолиниевых солей при выделении методом колоночной хроматографии с последующим анализом фракций методом ТСХ с детектированием пятен в свете УФ-лампы флуоресценцию области. продемонстрировали В сине-фиолетовой Качественная оценка люминесценции полученных образцов позволила выбрать пирроло[2,1-а]изохинолиниевые соли 56а,р и 59а,з для дальнейших углубленных фотофизических исследований. Дополнительно для сравнения представителей 60а-г синтезирован модельных известной ряд по литературной методике [149].

Показано, что для соединений **56а**, **59а** и **60а**, содержащих фенильные заместители в изохинолиновом кольце, параметры люминесценции в растворе ацетонитрила имеют близкие значения (Таблица 10). В то же время, замена обоих фенильных колец на 4-метоксифенильные группы приводит к возрастанию Стоксова сдвига с одновременным снижением квантового

выхода люминесценции. Интересно отметить, что полученные соединения продемонстрировали люминесценцию в твердом состоянии. Это наблюдение, а также ионный характер синтезированных солей, позволяют рассматривать их в качестве перспективных кандидатов для создания голубых органических светоизлучающих диодов (OLEDs).

Таблица 10

Параметры люминесценции синтезированных (56,59) и модельных (60а-г) изохинолиниевых солей в растворе MeCN

Соединение	Максимум длины волны возбуждения, нм	Максимум длины волны испускания, нм	Квантовый выход, %
Me Me Ph BF ₄ BF ₄	350	429	61.0
Me Me N OMe 56p	354	560	15.3
Me Me Ph BF ₄ 59a	359	422	59.0
Me Me * N OMe 593	365	550	24.1
$ \begin{array}{c} \overbrace{Ph}^{+,Me} \\ F_{Ph} \\ \hline 60a \end{array} $	345	420	63.8

Соединение	Максимум длины волны возбуждения, нм	Максимум длины волны испускания, нм	Квантовый выход, %
BF ₄ OMe 606	349	547	4.9
$\begin{array}{c} & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & &$	353	448	19.0
BF ₄ OMe 60Γ	370	570	1.6

* * *

Таким образом, на примере реакций 5-замещенных пирролинов и 3*H*-пирролов (синтезированных из *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова) с различными ацетиленами продемонстрирована принципиальная возможность использования *N*-нуклеофильных свойств избранных гетероциклов в каскадных превращениях на пути к практически важным конденсированным системам.

В частности, на основе реакции 5-замещенных пирролинов И спиртами *ЗН*-пирролов с третичными цианоацетиленовыми ацетиленами) разработан (активированными хемо-, регио-И стереоселективный метод синтеза частично гидрированных пирроло[2,1-*b*]оксазолов, структурно близких к природным алкалоидам и перспективных в качестве субстратов для энантиоселективного синтеза биологически активных производных пирролидина.

Избранные гетероциклические системы, полученные из *втор*алкилкетоксимов в условиях реакции Трофимова, вовлечены в родийкатализируемую реакцию С-Н функционализации/*N*-аннелирования с участием неактивированных ацетиленов (производные дифенилацетилена). Как результат, разработан эффективный метод синтеза широкого ряда ранее неизвестных пирроло[2,1-*a*]изохинолиниевых солей – синтетических аналогов алкалоида криспина В и перспективных строительных блоков для создания голубых органических светоизлучающих диодов (OLEDs).

3.3. Реакции циклоприсоединения

Как показано предыдущем разделе, реакции 5-замещенных В пирролинов 3*Н*-пирролов с электрофилами удобным И являются инструментом в построении разнообразных конденсированных систем. Наличие кратных связей в структуре избранных гетероциклов еще более усиливает их синтетический потенциал в этом направлении вследствие реакций возможности реализации классических циклоприсоединения, отдельные примеры которых изучены В рамках диссертационного исследования.

3.3.1. Реакция димеризации ЗН-пирролов

При рассмотрении реакций циклоприсоединения 3*H*-пирролы можно рассматривать как циклические аналоги 2-азадиенов, которые, в свою очередь, успешно используются в качестве гетеродиенов в реакциях с электронодефицитными диенофилами, т. е. в реакциях Дильса-Альдера с нормальными электронными требованиями [159].

Действительно, сообщалось, 3*Н*-пирролы что реагируют с *N*-фенилмалеимидом при комнатной температуре или кипячении (бензол, толуол), обеспечивая соответствующие эндо-аддукты с выходами до 80% (Схема 3.42, *a*) [160-162]. По литературным данным [160,161] и нашим собственным наблюдениям, взаимодействие пирролов с другими электронодефицитными диенофилами (диметилацетилендикарбоксилатом, малеиновым ангидридом, бензохиноном, метиловыми эфирами пропиновой, акриловой, фумаровой и малеиновой кислот) протекает менее эффективно и приводит к сложным реакционным смесям при полной конверсии исходных соединений.

Циклоприсоединение электронодонорных диенофилов к азадиеновой системе 3*H*-пирролов закономерно требует применения более жестких

118

условий реакции или увеличения акцепторных свойств диеновой системы. Так, внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера с участием алкенильного заместителя в положении 3 пиррольного кольца дает смесь продуктов в результате побочных миграций заместителей И сигматропных перегруппировок 3*Н*-пиррольной системы, инициируемых жесткими условиями реакции (Схема 3.42, б, приведены структуры двух избранных продуктов) [163,164].

Примером второго приема для реализации циклоприсоединения с электронодонорными диенофилами служат многочисленные исследования реакционной способности перхлор-3*H*-пиррола в реакции Дильса-Альдера с обращенными электронными требованиями, реализуемой в мягких условиях (Схема 3.42, *в*) [165-169].

Схема 3.42



Таким образом, актуальной проблемой для химии 3*H*-пирролов остается поиск путей интенсификации реакции Дильса-Альдера с участием электронодонорных диенофилов, особенно привлекательной в синтезе сложных природных соединений (например, алкалоидов [162]).

Один из возможных путей решения этой проблемы случайно обнаружен в ходе систематического изучения реакции присоединения нуклеофилов к 3*H*-пирролам (см. раздел 3.1.3). Найдено, что реакция 3*H*-пиррола 96 с 1.0 экв. *н*-бутанола (32в) без растворителя при 100 °C в течение 6 ч приводит к образованию пирролина 336в и, неожиданно, аддукта реакции Дильса-Альдера 61а (Схема 3.43) [170]. В этом случае одна молекула 96 выступает в роли азадиеновой компоненты, а другая – в роли диенофильной компоненты по двойной углерод-углеродной связи. Следует отметить, что ранее димер 61а обнаружен при тщательном анализе образца 3*H*-пиррола 96, хранившегося в запаянной ампуле при 5-7 °C в течение 9.5 месяцев [171].

Схема 3.43



96: **336**в: **61**а = 13: 40: 47 (ЯМР ¹Н)

Первый вопрос, поставленный в ходе исследования, заключался в том, действительно ли *н*-бутанол (**32**в) выступает в качестве катализатора? Для ответа на этот вопрос изучена некаталитическая димеризация 3*H*-пиррола **96** в различных условиях (Таблица 11). Оказалось, что термолиз **96** при 100 °C в течение 6 ч приводит к образованию димера **61а** только в следовых количествах. Увеличение температуры реакции до 150 °C способствует протеканию реакции Дильса-Альдера, но сопровождается интенсификацией процессов смолообразования. Эффективность использования растворителей (толуола и метилпирролидона) также оказалась низкой.

Некаталитическая реакция димеризации 3Н-пиррола 96



Опыт	Растворитель	Температура,	Время,	Соотношение
		°C	Ч	96 : 61a ^a
1	_	100	6	95:5
2	_	120	6	93:7
3	_	140	6	86:14
4	_	150	6	60:40 ⁶
5	_	160	6	35:65 ⁶
6	Толуол	110	82	45:55 ⁶
7	<i>N</i> -Метилпирролидон	202	2-15	_б

^а По данным ЯМР ¹Н реакционных смесей.

⁶ Наблюдается интенсивное смолообразование.

Роль катализатора заключается, вероятно, в координации с молекулой 3*H*-пиррола **96** за счет образования водородной связи с атомом азота пиридинового типа, что приводит к дефициту электронной плотности на азадиеновой системе, делая ее более комплементарной к некоординированной электроноизбыточной двойной углерод-углеродной связи. Однозначно доказав каталитический эффект *н*-бутанола (**32**в) в выбранной реакции, мы изучили влияние условий реакции и природы катализаторов на эффективность и хемоселективность димеризации азадиена **96** (Таблица 12).

Каталитическая реакция димеризации 3*H*-пиррола 96



Опыт	Катализатор	Температура,	Время,	Соотношение
		°C	Ч	9б : 61а ª
1	Bu ⁿ OH (100 мольн. %)	100	6	13:47 ⁶
2	Bu ^t OH (100 мольн. %)	100	8	68:32
3	Bu ^t OH (200 мольн. %)	100	8	55:45
4	Bu ^t OH (300 мольн. %)	100	8	73:27
5	Bu ^t OH (200 мольн. %)	100	16	55:45 (46%) ^в
6	Bu ^t OH (200 мольн. %)	80	8	88:12
7	Bu ^t OH (200 мольн. %)	120	8	43:57 (51%) ^в
8	Bu ^t OH (200 мольн. %)	140	8	35:65 (60%) ^в
9	Bu ^t OH (200 мольн. %)	140	4	38:62
10	Bu ^t OH (200 мольн. %)	140	12	38:62 ^r
11	морфолин (100 мольн. %)	100	8	73:5 [¤]
12	АсОН (100 мольн. %)	100	8	90:10
13	H ₂ O (100 мольн. %)	100	8	90:10
14	PhOH (100 мольн. %)	100	8	93:7
15	СF ₃ CH ₂ OH (100 мольн. %)	100	8	89:11
16	CF ₃ COOH (10 мольн. %)	100	8	_ Γ
17	AlCl ₃ (10 мольн. %)	100	8	95:5
18	AlCl ₃ (100 мольн. %)	100	8	F

^а По данным ЯМР 1 Н реакционных смесей.

⁶ Образуется 40% продукта присоединения.

^в В скобках указан препаративный выход после колоночной хроматографии.

^г Наблюдается интенсивное смолообразование.

^д Образуется 22% продукта присоединения.

Как видно из данных Таблицы 12, только *трет*-бутанол (323) демонстрирует удовлетворительную активность И высокую хемоселективность (продукт присоединения не зафиксирован) в изученной реакции, в то время как морфолин, уксусная кислота, вода, фенол и трифторэтанол катализируют димеризацию (опыты 11-15). не Трифторуксусная кислота (опыт 16) и хлорид алюминия (опыты 17 и 18) приводят к полной конверсии исходного пиррола 96, но целевой димер 61а не зафиксирован. Тщательная оптимизация условий реакции, включая варьирование загрузки катализатора, температурных и временных режимов, позволила определить следующие оптимальные условия синтеза аддукта 61а: t-BuOH (200 мольн. %), термолиз в отсутствие растворителя при 140 °С в течение 8 ч, что обеспечивает образование димера 61а с препаративным выходом 60% (опыт 8). Найденные условия успешно распространены на избранные 3*H*-пирролы 9 (Схема 3.44).

Схема 3.44



Реакция 3,3-диметил-2-(2,5-диметилфенил)-3*H*-пиррола (9к) в аналогичных условиях или в отсутствие катализатора приводит к аддукту

61е, при этом соотношение **9** κ : **61е** в реакционных смесях составляет приблизительно 85:15 (по данным ЯМР ¹H, Схема 3.45). По-видимому, из-за стерических препятствий, создаваемых метильной группой в *орто*-положении фенильного кольца, объемная молекула *трет*-бутанола (**323**) не способна эффективно взаимодействовать с атомом азота и, как следствие, активировать азадиеновую систему.

Схема 3.45



Структура синтезированных димеров **61**, включая расположение заместителей и *эндо*-конфигурацию трициклической системы, установлена на основании данных ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁵N спектроскопии (включая 2D COSY, NOESY, HMBC, HSQC эксперименты) и однозначно доказана рентгеноструктурным анализом монокристалла **61a** (Рис. 5).



Рис. 5. Структура соединения 61а по данным РСА

* * *

Таким образом, осуществлен регио- и диастереоселективный синтез мостиковых диазатрициклических уникальных систем на основе димеризации 3*H*-пирролов по типу реакции Дильса-Альдера в присутствии трет-бутанола в качестве катализатора. С фундаментальной точки зрения, частный демонстрирует принципиальную ЭТОТ пример возможность применения органокатализаторов в химии 3*H*-пирролов для интенсификации реакций Дильса-Альдера.

3.3.2. Реакция 5-замещенных пирролинов и 3*H*-пирролов с нитрилоксидами

Общим реакционным центром для синтезированных 5-замещенных пирролинов и 3*H*-пирролов в реакциях циклоприсоединения является полярная связь C=N. Поэтому логическим продолжением исследований стал поиск подходящих реагентов ДЛЯ осуществления реакции циклоприсоединения, обеспечивающей аннелирование по иминогруппе. В качестве таких реагентов нами выбраны нитрилоксиды – удобные в работе и легкодоступные 1,3-диполи, широко применяемые в реакциях с различными Их непредельными субстратами [172-174]. реакция с избранными гетероциклами должна завершаться образованием ДИ-И тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолов, представители которых уже зарекомендовали себя как модуляторы ү-секретазы [175] и ингибиторы лизин-деметилазы KDM5 [176].

Удивительно, что ранее опубликованные подходы к подобным бициклическим системам основаны на использовании экзотических субстратов (Схема 3.46) [177-179]. Циклоприсоединение нитрилоксидов к циклическим иминам описано лишь фрагментарно [175,176,180-185], что связано, вероятно, с ограниченностью ряда доступных производных

125

пирролина. В то же время, разработанные в рамках диссертационного исследования методы получения широкого ряда замещенных пирролинов впервые позволяют оценить общность и селективность реакции циклоприсоединения нитрилоксидов к разнообразным пирролинам как основу синтеза фармацевтически перспективных тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолов [186].

Схема 3.46



Традиционным синтетическим приемом при проведении реакций с нитрилоксидами является их генерирование *in situ* путем окисления альдоксимов под действием водных растворов гипогалогенитов натрия [174]. Поскольку 5-гидроксипирролины 8 содержат чувствительную к окислению гидроксильную группу, В первую очередь на модельной реакции 8б 4-хлорбензальдоксимом 5-гидроксипирролина с (62a)проверена пирролинового совместимость субстрата И традиционного метода генерирования нитрилоксида 63а (Таблица 13). Оказалось, что прикапывание водного раствора гипохлорита натрия к смеси субстратов 86 и 62а в дихлорметане с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 16 ч приводит к образованию циклоаддукта 64а с выходом 52% (опыт 1). По данным ЯМР ¹Н реакционной смеси реакция протекает диастереосективно. Структура 1,2,4-оксадиазолина 64а, включая иисрасположение фенильного кольца и гидроксильной группы, установлена на основании данных ЯМР (¹H, ¹³C, COSY, NOESY, HMBC, HSQC), а также однозначно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (Рис. 6). Таблица 13

Оптимизация условий реакции

5-гидроксипирролина 86 с генерируемым in situ нитрилоксидом 63a



Опыт ^а	Окислитель	Растворитель	Время, ч	Выход 64а , % ^б
1	NaClO ^B	CH_2Cl_2	16	52
2	NaClO	CH_2Cl_2	24	66
3	NaClO	CH_2Cl_2	24	82
4	NaClO	PhH	24	89
5	NaClO	THF	24	30
6	NaClO	MeCN	24	29
7	NaClO	MeOH	24	17
8	NaClO	MeC(O)NMe ₂	24	18
9	Хлорамин Т	CH ₂ Cl ₂	24	28
10	MnO ₂	CH_2Cl_2	24	0
11	$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$	CH_2Cl_2	24	4
12	Bu ^t OCl/NaI	CH ₂ Cl ₂	24	21

^а Соотношение **86** : **62а** : окислитель = 1.3 : 1 : 2 для опытов 1 и 2; **86** : **62а** : окислитель = 1 : 1.5 : 2 для опытов 3-12.

⁶ Для опытов 1-3 приведены препаративные выходы **64a**, для опытов 4-12 выход **64a** рассчитан по данным ЯМР ¹Н реакционной смеси с использованием дурола в качестве внутреннего стандарта.

^в Использован 3 масс. % водный раствор NaClO.



Рис. 6. Структура соединения 64а по данным РСА

Увеличение времени реакции до 24 ч закономерно приводит к увеличению выхода продукта **64a** до 66% (опыт 2). Тщательный анализ показал, что одним из побочных направлений реакции, снижающих выход целевого аддукта **64a**, является ожидаемое окисление 5-гидроксипирролина **86** с образованием пирролинона **65**, выход которого в аналогичных условиях в отсутствие альдоксима **62a** достигает 50% (Схема 3.47).

Схема 3.47



С целью подавления побочного процесса окисления пирролина **86** до кетона **65**, в последующих экспериментах использован избыток альдоксима **62a** (1.5 экв). Показано, что реакция циклоприсоединения успешно протекает в дихлорметане (выход **64a** 82%, опыт 3) и бензоле (выход **64a** 89%, опыт 4). Использование растворителей, смешивающихся с водой (опыты 5-8), а также иных окислителей (опыты 9-12) приводит к значительному снижению выхода аддукта **64a**, что связано, вероятно, с низкой эффективностью стадии окисления альдоксима **62a** в нитрилоксид **63a**.

В найденных условиях синтеза конденсированного 1,2,4-оксадиазолина 64а с использованием менее токсичного дихлорметана изучен субстратный охват реакции по отношению к нитрилоксидам и производным пирролина. В 128 большинстве случаев, структура альдоксимов **62** не оказывает значительного влияния на диастереоселективность реакции с модельным 5-гидроксипирролином **86** (Схема 3.48). Причины снижения диастереоселективности реакции в случае использования бензальдоксима **626** неясны (выход **646** 74%, *dr* 67:33).

Схема 3.48



Циклоприсоединение нитрилоксидов **63**, содержащих как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в фенильном кольце, завершается образованием целевых аддуктов **64** с высокими выходами. Например, взаимодействие 4-метил-(**62**в), 4-метокси-(**62**е) и 4-нитро-(**62**ж) бензальдоксимов с 5-гидроксипирролином **86** приводит к сборке тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолов **64**в, **64**е и **64**ж с выходами 86, 91 и 73%, соответственно. Галогензамещенные бензальдоксимы **62** также успешно вступают в реакцию циклоприсоединения, обеспечивая фтор-(**64**г), хлор-(64а) и бром-(64д) производные с выходами 79-90%. Редкий представитель гетероциклических альдоксимов, оксим пиридин-2-карбальдегида (623), введен в реакцию с пирролином 86, и соответствующий аддукт 643 получен диастереоселективно с хорошим выходом (43%).

Перспективность аддуктов **64** для дальнейших синтетических трансформаций продемонстрирована на примере палладий-катализируемой реакции кросс-сочетания между бромпроизводным **64**д и триметилсилилацетиленом (**66**), завершающейся образованием продукта **64и** с выходом 48% (Схема 3.49).

Схема 3.49



Показано, объемный что замена двух метильных групп на спиросочлененный циклогексильный 3 заместитель положении В кольца пирролинового не оказывает существенного влияния на эффективность диастереоселективность (Схема 3.50). реакции И Тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолы 64м и 64н селективно получены из 5-гидроксипирролина 8н и альдоксимов 62а и 62е с выходами 72 и 75%, Небольшое диастереоселективности соответственно. нарушение циклоприсоединения наблюдается В случае 5-гидроксипирролина 8к. 2,5-диметилфенильный содержащего заместитель при иминогруппе: например, аддукт 64л образуется с выходом 80% в виде двух диастереомеров в соотношении 95:5. Аналогичный эффект оказывает наличие объемного заместителя (вместо гидроксигруппы) в положении 5 пирролинового кольца (ср. выходы и *dr* для **64a** и **64o**). Присутствие еще более объемных заместителей в положении 5 бензилокси-(**336e**), морфолинил-(**316**г) и тиопропил-(**366a**) пирролинов также не вызывает значительного нарушения диастереоселективности образования продуктов **64т-ф**.

Схема 3.50



Несмотря на наличие конкурентного реакционного центра для циклоприсоединения (двойная связь С-С), 3*H*-пиррол **96** хемоселективно

реагирует с альдоксимом **62a** в стандартных условиях с образованием дигидропирроло[1,2-*d*]оксадиазола **67** с выходом 61% (Схема 3.51).

Схема 3.51



Сборка тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазола **64a** может протекать как стадийный или синхронный процесс (Схема 3.52, *a* и *б*, соответственно). В первом случае реакция начинается с нуклеофильного присоединения альдоксима **62a** к двойной связи С-N пирролина **86** с образованием пирролидина **68**, циклизация которого приводит к пергидропирроло[1,2*d*]оксадиазолу **69**. В этом случае роль окислителя заключается в превращении промежуточного продукта **69** в целевой аддукт **64a**. Согласно второму реакционному пути, роль окислителя заключается в генерировании из альдоксима **62a** нитрилоксида **63a**, который вступает в классическую реакцию циклоприсоединения с пирролином **86** через пятицентровое псевдоароматическое переходное состояние.



Для установления возможного механизма реакции проведен ряд контрольных экспериментов (Схема 3.53). Оказалось, что взаимодействие 5-гидроксипирролина 86 с альдоксимом 62а в отсутствие окислителя завершается образованием продукта нуклеофильного замещения 70 (по ЯМР $^{1}\mathrm{H}$ реакционной смеси). ланным Напротив, предварительно синтезированный нитрилоксид 63а реагирует с пирролином 86, приводя к ожидаемому циклоаддукту 64а с выходом 87% в виде единственного образом, диастереомера. Таким синхронный сборки механизм тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолов **64** является наиболее вероятным. В региоселективность рамках этого механизма циклоприсоединения однозначно определяется поляризацией связи C-N в пирролинах и электронной C≡N→O распределением плотности фрагменте BO генерируемых *in situ* нитрилоксидов. Высокая диастереоселективность объясняется, по-видимому, асимметрической реакции индукцией, создаваемой соседним хиральным центром, уже присутствующим в структуре исходных пирролинов.

133



Таким образом, на основе реакции различно 5-замещенных пирролинов с генерируемыми *in situ* нитрилоксидами разработан регио- и диастереоселективный метод синтеза тетрагидропирроло[1,2-d]оксадиазолов, перспективных кандидатов для поиска новых лекарственных препаратов. Реакция циклоприсоединения проста в исполнении и применима к широкому ряду циклических иминов, в том числе, имеющих чувствительные к окислению функциональные группы (5-гидроксипирролины) и конкурентные реакционные сайты (3*H*-пирролы).

Глава 4. Экспериментальная часть

4.1. Физические методы

Спектры ЯМР ¹Н, ¹³С и ¹⁵N записаны на спектрометрах Bruker DPX-400 и AV-400 [400.1 МГц (¹Н), 100.6 МГц (¹³С) и 40.5 МГц (¹⁵N)] в растворах CDCl₃, ДМСО-*d*₆ или MeCN-*d*₃. Калибровка спектров произведена на основании сигналов остаточных протонов растворителей ($\delta_{\rm H} = 7.27$ м.д. и $\delta_{\rm C} = 77.10$ м.д. для CDCl₃, $\delta_{\rm H} = 2.50$ м.д. и $\delta_{\rm C} = 39.50$ м.д. для ДМСО-*d*₆, $\delta_{\rm H} = 1.94$ м.д. и $\delta_{\rm C} = 118.26$ м.д. для MeCN-*d*₃). Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹⁵N определены с использованием HMBC ¹H-¹⁵N и откалиброваны по внутреннему стандарту (CH₃NO₂, $\delta = 0.0$ м.д.). При необходимости, отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹Н и ¹³С, в том числе, установление пространственного строения диастереомеров, сделано на основании данных 2М экспериментов COSY, NOESY, HSQC и HMBC. Для обозначения мультиплетности сигналов использованы следующие сокращения: с, синглет; д, дублет; тр, триплет; кв, квартет; дд, дублет дублетов; м, мультиплет; уш с, уширенный сигнал.

Хромато-масс-спектры записаны на приборе Agilent Technologies 6890N/5975С, колонка HP-5MS (0.25 мм × 30 м × 0.25 мкм), газ-носитель – гелий, ионизация электронным ударом 70 эВ. Хромато-масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе HPLC Agilent 1200/Agilent 6210 [ионизация в электроспрее (ESI), непрерывная калибровка с времяпролетным анализатором (TOF)] в растворах ацетонитрила с добавкой 0.1% гептафтормасляной кислоты.

Элементный анализ выполнен на анализаторе Flash EA 1112 Series. Бром определяли меркуриметрическим титрованием, фтор – спектрофотометрически по ослаблению окраски комплекса тория с арсеназо I.

135

Рентгеноструктурное исследование проведено на дифрактометрах Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS (МоК_{α} излучение) и Xcalibur EOS Agilent Technologies (МоК_{α} излучение). Построение молекулярной структуры проводили с использованием программного пакета Bruker SHELXTL Software Package [187] или Olex2 [188] (расшифровка в программе ShelXT [189], уточнение методом наименьших квадратов в программе ShelXL [190]).

УФ спектры были записаны на спектрофотометре UV-2450. Спектры возбуждения и излучения, а также квантовые выходы получены с использованием люминесцентного спектрометра Agilent Cary Eclipse.

Температуры плавления синтезированных соединений определены при помощи микроскопа с нагреваемым столиком Кофлера или на приборе Electrothermal IA 9200.

Для проведения TCX использовали пластины Silufol («Merck TLC Silica gel 60 F_{254} »). В качестве носителей для колоночной хроматографии использовали основный оксид алюминия («Merck», степень активности I, размер 0.063-0.200 мм) и силикагель («Sigma Aldrich», размер 70-230 меш, в отдельных случаях дополнительно обработан 10 масс. % Et₃N).

Квантовохимические расчеты выполнены С использованием Gaussian-09 [191]. Оптимизация программного комплекса геометрий использованием гибридного исследованных структур проводилась С B3LYP [192,193] И базисного набора 6-311++G(d,p). функционала Неспецифическая сольватация учитывалась в рамках континуальной модели IEF PCM. Связь всех переходных состояний с соответствующими минимумами на поверхности потенциальной энергии доказана спуском по [194]. внутренней координате реакции Уточнение энергии оптимизированных структур осуществлялось с использованием метода MP2/6-311++G(d,p).

136

4.2. Исходные реагенты

Кетоксимы 1 синтезированы из кетонов по известной методике [195] Кетоны практически с количественными выходами. получены ацилированием аренов и гетаренов хлорангидридами карбоновых кислот в AlCl₃ (для аренов) или SnCl₄ (для гетаренов) [196]. присутствии Цианоацетиленовые спирты **46** [197-201], ацетилены 52 [202-204], альдоксимы **62** [205] и [Cp*RhCl₂]₂ [206] получены по ранее опубликованным методикам.

Ацетонитрил и 1,2-дихлорэтан перегоняли над оксидом фосфора (V) и хранили над молекулярными ситами 4Å. Гранулированный карбид кальция (Sigma Aldrich, технический, чистота ≥75%), ДМСО (содержание воды 0.1-0.3%), все остальные реагенты, катализаторы и растворители являются коммерческими и использованы без предварительной очистки.

4.3. *втор*-Алкилкетоксимы в реакции Трофимова: синтез 5-гидроксипирролинов, 3*H*-пирролов и минорных продуктов

A. Метод Обшая методика ЗН-пирролов 9 синтеза И 5-винилоксипирролинов 17 из втор-алкилкетоксимов 1 под давлением ацетилена (2). Смесь кетоксима 1 (12.5 ммоль) и свежерастертого КОН·0.5H₂O (6.25 или 12.5 ммоль, Схема 2.3) в ДМСО (50 мл) перемешивали при нагревании (110-115 °C) в течение 1 ч. Полученный гомогенный раствор кетоксимата калия помещали в реактор Parr 4576A объемом 250 мл, снабженный механической мешалкой (250 об/с), и добавляли н-гексан (40 мл). Реактор продували ацетиленом под давлением 5-7 атм, затем снова подавали ацетилен (начальное давление 10 атм, в ходе синтеза давление не превышает 13 атм) и перемешивали при нагревании (70 °C) в течение соответствующего времени (Схема 2.3). Реактор охлаждали до комнатной температуры, реакционную смесь выливали в воду (250 мл), нейтрализовали

водным раствором NH₄Cl (10 масс. %) и экстрагировали диэтиловым эфиром (5×50 мл). Органический экстракт промывали водой (3×50 мл) и сушили над K₂CO₃. После удаления осушителя и растворителя остаток хроматографировали на колонке (оксид алюминия, элюент – CH₂Cl₂), выделяя 3*H*-пиррол **9** или 5-винилоксипирролин **17**.

В синтезе 3*H*-пирролов **9к,п** реакционную смесь после окончания реакции переносили в круглодонную колбу, реактор дополнительно обмывали ДМСО (10 мл). Далее *н*-гексан аккуратно удаляли на роторном испарителе, к полученному раствору добавляли КОВи^{*t*} (4.2 г, 37.5 ммоль) и перемешивали при нагревании (120 °C) в течение 1 ч. Далее обрабатывали по вышеприведенной методике.

Метод Б. Общая методика О-винилкетоксимов 5 синтеза ИЗ *втор*-алкилкетоксимов 1 <u>под давлением ацетилена</u> (2). Смесь кетоксима 1 (12.5 ммоль) и свежерастертого КОН·0.5H₂O (0.81 г, 12.5 ммоль) в ДМСО (25 мл) перемешивали при нагревании (110-115 °C) в течение 1 ч. Полученный гомогенный раствор кетоксимата калия помещали в стальной вращающийся автоклав объемом 250 мл и добавляли н-гексан (20 мл). Реактор продували ацетиленом под давлением 5-7 атм, затем снова подавали ацетилен до насыщения (начальное давление 18-20 атм) и перемешивали при нагревании (60 °С) в течение 30 мин. Реактор охлаждали до комнатной температуры, реакционную смесь выгружали, гексановый слой осторожно декантировали. Оставшийся раствор в ДМСО экстрагировали *н*-гексаном (4×20 мл). Гексановые слои объединяли, промывали водой (3×20 мл) и сушили над K₂CO₃. После удаления осушителя и растворителя получали чистый О-винилкетоксим 5. Конфигурацию двойной связи в полученных продуктах 5 определяли на основании данных ЯМР ¹³С [207,208].

Оставшийся после экстракции раствор в ДМСО разбавляли водой (100 мл), нейтрализовали водным раствором NH₄Cl (10 масс. %) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Органический экстракт промывали водой

(2×50 мл) и сушили над K₂CO₃. После удаления осушителя и растворителя возвращали чистый кетоксим **1**.

Метод В. Общая методика синтеза 5-гидроксипирролинов 8 из *О*-винилкетоксимов 5. К раствору *О*-винилкетоксима 5 (1.0 ммоль) в ДМСО (4 мл) добавляли свежерастертый КОН·0.5H₂O (65 мг, 1.0 ммоль). Полученную суспензию нагревали при 50 или 70 °C в течение 1 ч или 30 мин, соответственно (Схема 2.7). После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь выливали в воду (20 мл), нейтрализовали водным раствором NH₄Cl (10 масс. %) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×15 мл). Органический экстракт промывали водой (2×10 мл) и сушили над K_2CO_3 . К остатку после удаления осушителя и растворителя добавляли холодный *н*-гексан (5-7 °C, 2 мл), выпавший 5-гидроксипирролин **8** отфильтровывали.

Метод Γ. Общая методика синтеза ЗН-пирролов 9 ИЗ *втор*-алкилкетоксимов 1 <u>в токе ацетилена</u> (2). Смесь кетоксима 1 (12.5) ммоль) и свежерастертого КОН·0.5H₂O (0.81 г, 12.5 ммоль) в ДМСО (50 мл) перемешивали при нагревании (110-115 °C) в течение 30 мин. Полученный гомогенный раствор кетоксимата калия охлаждали до 90 °C, после чего пропускали ток ацетилена (40-45 мл/мин) в течение 4 ч, поддерживая температуру 90 °С. Реакционную смесь охлаждали ДО комнатной температуры, выливали в воду (250 мл), нейтрализовали водным раствором NH₄Cl (10 масс. %) и экстрагировали диэтиловым эфиром (5×50 мл). Органический экстракт промывали водой (3×50 мл) и сушили над K₂CO₃. После удаления осушителя и растворителя остаток хроматографировали на колонке (силикагель, элюент – гексан/эфир, 6/1), выделяя 3*H*-пиррол 9.

В синтезе 3*H*-пиррола **9**к к реакционной смеси после окончания реакции добавляли KOBu^t (4.2 г, 37.5 ммоль) и перемешивали при

нагревании (120 °C) в течение 30 мин. Далее обрабатывали по вышеприведенной методике.

Метод Д. Общая методика синтеза 5-гидроксипирролинов 8 ИЗ втор-алкилкетоксимов 1 в токе ацетилена (2). Смесь кетоксима 1 (12.5 ммоль) и свежерастертого КОН·0.5H₂O (0.41 г, 6.25 ммоль) в ДМСО (50 мл) перемешивали при нагревании (110-115 °C) в течение 30 мин. Полученный гомогенный раствор кетоксимата калия охлаждали до 90 °C, добавляли воду (1.1 мл, 2 масс. % по отношению к ДМСО), после чего пропускали ток ацетилена (40-45 мл/мин) в течение 4 ч, поддерживая температуру 90 °С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (250 мл), нейтрализовали водным раствором NH₄Cl (10 масс. %) и экстрагировали диэтиловым эфиром (5×50 мл). Органический экстракт промывали водой (3×50 мл) И сушили над K_2CO_3 . Осушитель отфильтровывали, растворитель отгоняли на роторном испарителе при небольшом вакууме (температура бани не выше 35 °C). Маслянистый остаток растирали в холодном *н*-гексане (5-7 °C, 10 мл), осадок отфильтровывали и н-гексаном (5-7)°C, 2×10 промывали холодным мл). получая 5-гидроксипирролин 8.

E. Метод Общая ЗН-пирролов 9 методика синтеза ИЗ втор-алкилкетоксимов 1 и ацетилена, генерируемого in situ из карбида кальция. К раствору кетоксима 1 (1.0 ммоль) в ДМСО (4 мл) в круглодонной колбе объемом 10 ΜЛ последовательно добавляли свежерастертый КОН·0.5H₂O (65 мг, 1.0 ммоль), карбид кальция (512 мг, 8.0 ммоль) и воду 16.0 ммоль). Колбу закрывали септой, (288)мкл, дополнительно герметизировали парафиновой лентой Parafilm и нагревали при 80 °С в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (30 мл), нейтрализовали водным раствором NH₄Cl (10 масс. %) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Органический экстракт

промывали водой (2×10 мл) и сушили над K₂CO₃. После удаления осушителя и растворителя остаток хроматографировали на колонке (силикагель, элюент – гексан/эфир, 6/1), выделяя 3*H*-пиррол **9**.

В синтезе 3*H*-пирролов **9к,п** к реакционной смеси после окончания реакции добавляли KOBu^t (336 мг, 3.0 ммоль) и перемешивали при нагревании (120 °C) в течение 1 ч. Далее обрабатывали по вышеприведенной методике.

Метод Ж. Общая методика синтеза 5-гидроксипирролинов 8 из *втор*-алкилкетоксимов 1 и ацетилена, генерируемого *in situ* из карбида кальция. К раствору кетоксима 1 (1.0 ммоль) в ДМСО (4 мл) в круглодонной колбе объемом 10 мл последовательно добавляли свежерастертый NaOH (40 мг, 1.0 ммоль), карбид кальция (256 мг, 4.0 ммоль) и воду (144 мкл, 8.0 ммоль). Колбу закрывали септой, дополнительно герметизировали парафиновой лентой Parafilm и нагревали при 80 °C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (30 мл), нейтрализовали водным раствором NH₄Cl (10 масс. %) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Органический экстракт промывали водой (2×10) мл) И сушили над K_2CO_3 . Осушитель отфильтровывали, растворитель отгоняли на роторном испарителе при небольшом вакууме (температура бани не выше 35 °C). Маслянистый остаток растирали в холодном *н*-гексане (5-7 °C, 0.5 мл), осадок отфильтровывали и промывали холодным н-гексаном (5-7 °C, 2×1 мл), получая 5-гидроксипирролин 8.

Поиск условий конверсии 5-винилоксипирролина 17п в 3*H*-пиррол 9п (Таблица 2, на примере реакции с KOBu^t). Смесь 5-винилоксипирролина 17п (142 мг, 0.5 ммоль) и KOBu^t (168 мг, 1.5 ммоль) в ДМСО (3 мл) перемешивали при нагревании (120 °C) в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (15 мл),

нейтрализовали раствором NH₄Cl (10 масс. %), экстрагировали диэтиловым эфиром (3×7 мл). Экстракт промывали водой (2×5 мл) и сушили над K₂CO₃. Остаток после удаления осушителя и растворителя анализировали методом ЯМР ¹Н.

О-Винилоксим 2-метил-1-фенилпропанона-1 (56). Выход: 0.66 г (28%) по методу Б; желтая маслянистая жидкость (смесь изомеров, $E/Z \approx$ 85/15). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.45$ -7.38, 7.25-7.23 (м, 10H, E- и Z-изомер), 7.01 (дд, ${}^{3}J = 6.6 \ {\Gamma u}$, ${}^{3}J = 14.3 \ {\Gamma u}$, 1H, E-изомер), 6.84 (дд, ${}^{3}J = 6.6 \ {\Gamma u}$, ${}^{3}J = 14.3 \ {\Gamma u}$, 1H, Z-изомер), 4.64 (дд, ${}^{2}J = 1.8 \ {\Gamma u}$, ${}^{3}J = 14.3 \ {\Gamma u}$, 1H, Z-изомер), 4.63 (дд, ${}^{2}J = 1.4 \ {\Gamma u}$, ${}^{3}J = 14.3 \ {\Gamma u}$, 1H, Z-изомер), 4.16 (дд, ${}^{2}J = 1.8 \ {\Gamma u}$, ${}^{3}J = 6.6 \ {\Gamma u}$, 1H, E-изомер), 4.07 (дд, ${}^{2}J = 1.4 \ {\Gamma u}$, ${}^{3}J = 6.6 \ {\Gamma u}$, 1H, Z-изомер), 3.61-3.51 (м, 1H, E-изомер), 2.91-2.85 (м, 1H, Z-изомер), 1.24 (д, ${}^{3}J = 7.2 \ {\Gamma u}$, 6H, E-изомер), 1.16 (д, ${}^{3}J = 6.9 \ {\Gamma u}$, 6H, Z-изомер). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): для E-изомера, $\delta = 167.1$, 153.0, 135.1, 129.0, 128.3, 127.9, 87.9, 29.2, 19.6; для Z-изомера, $\delta = 165.7$, 152.5, 133.8, 128.6, 128.1, 127.5, 87.5, 34.8, 20.2. Найдено, %: C, 75.91; H, 7.78; N, 7.65. C₁₂H₁₅NO. Вычислено, %: C, 76.16; H, 7.99; N, 7.40.

О-Винилоксим 2-метил-1-(4-метилфенил)пропанона-1 (5и). Выход: 0.86 г (34%) по методу Б; желтая маслянистая жидкость (смесь изомеров, $E/Z \approx 85/15$). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): для *E*-изомера, $\delta = 7.35$ (д, ³J = 7.9 Гц, 2H), 7.20 (д, ³J = 7.9 Гц, 2H), 7.01 (дд, ³J = 6.9 Гц, ³J = 14.4 Гц, 1H), 4.64 (дд, ²J = 1.3 Гц, ³J = 14.4 Гц, 1H), 4.15 (дд, ²J = 1.3 Гц, ³J = 6.9 Гц, 1H), 3.58-3.51 (м, 1H), 2.39 (с, 3H), 1.24 (д, ³J = 7.2 Гц, 6H); для *Z*-изомера, $\delta = 7.23$ (д, ³J = 7.9Гц, 2H), 7.16 (д, ³J = 7.9 Гц, 2H), 6.85 (дд, ³J = 6.9 Гц, ³J = 14.4 Гц, 1H), 4.55 (дд, ²J = 1.0 Гц, ³J = 14.4 Гц, 1H), 4.07 (дд, ²J = 1.0 Гц, ³J = 6.9 Гц, 1H), 2.89-2.86 (м, 1H), 2.40 (с, 3H), 1.16 (д, ³J = 6.9 Гц, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): для *E*-изомера, $\delta = 167.0$, 153.0, 138.9, 132.2, 128.9, 127.8, 87.7, 29.2, 21.3, 19.6; для *Z*-изомера, $\delta = 165.7$, 152.5, 138.5, 130.8, 128.8, 127.5, 87.4, 34.8, 21.4, 20.2. Найдено, %: C, 77.09; H, 8.34; N, 6.68. C₁₃H₁₇NO. Вычислено, %: C, 76.81; H, 8.43; N, 6.89.

2-метил-1-(2,5-диметилфенил)пропанона-1 О-Винилоксим (5к). Выход: 0.81 г (30%) по методу Б; желтая маслянистая жидкость (смесь изомеров, $E/Z \approx 25/75$). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.14-7.07$ (м, 4Н, E- и Zизомеры), 7.00 (дд. ${}^{3}J = 6.6$ Гц. ${}^{3}J = 14.3$ Гц. 1Н. *Е*-изомер), 6.96 (с. 1Н. *Е*изомер), 6.85 (дд, ${}^{3}J = 6.6$ Гц, ${}^{3}J = 14.3$ Гц, 1H, Z-изомер),6.84 (с, 1H, Zизомер), 4.61 (дд, ${}^{2}J$ = 1.5 Гц, ${}^{3}J$ = 14.3 Гц, 1Н, *E*-изомер), 4.55 (дд, ${}^{2}J$ = 1.3 Гц, $^{3}J = 14.3$ Гц, 1Н, Z-изомер), 4.13 (дд, $^{2}J = 1.5$ Гц, $^{3}J = 6.6$ Гц, 1Н, E-изомер), 4.06 (дд, ${}^{2}J = 1.3$ Гц, ${}^{3}J = 6.6$ Гц, 1Н, Z-изомер), 3.54-3.51 (м, 1Н, E-изомер), 2.82-2.75 (м, 1H, Z-изомер), 2.34 (с, 3H, Z-изомер), 2.34 (с, 3H, E-изомер), 2.29 (с, 3H, *E*-изомер), 2.17 (с, 3H, *Z*-изомер), 1.23 (д, ${}^{3}J = 6.8$ Гц, 6H, *E*-изомер), 1.16 (д, ${}^{3}J$ = 7.2 Гц, 3H, Z-изомер), 1.14 (д, ${}^{3}J$ = 6.8 Гц, 3H, Z-изомер). ЯМР ${}^{13}C$ (CDCl₃, м.д.): для *Е*-изомера, $\delta = 167.9, 153.1, 134.9, 134.1, 133.3, 130.5, 129.4,$ 129.1, 87.5, 29.7, 21.0, 19.7, 19.4; для Z-изомера, $\delta = 165.8$, 152.6, 134.8, 134.5, 132.3, 129.8, 129.1, 126.7, 87.5, 35.5, 21.1, 20.2, 19.5. Найдено, %: С. 77.11; Н. 8.52; N, 6.23. С₁₄Н₁₉NO. Вычислено, %: С, 77.38; Н, 8.81; N, 6.45.

О-Винилоксим 2-метил-1-(фурил-2)-пропанона-1 (5м). Выход: 0.54 г (24%) по методу Б, 0.27 г (12%) по методу Д; желтая маслянистая жидкость (смесь изомеров, $E/Z \approx 30/70$). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): для *E*-изомера, $\delta = 7.50$ (дд, ³J = 1.8 Гц, ⁴J = 0.6 Гц, 1H), 7.01 (дд, ³J = 6.7 Гц, ³J = 14.1 Гц, 1H), 6.73 (дд, ³J = 3.5 Гц, ⁴J = 0.6 Гц, 1H), 6.45 (дд, ³J = 1.8 Гц, ³J = 3.5 Гц, 1H), 4.65 (дд, ²J = 1.8 Гц, ³J = 14.1 Гц, 1H), 4.65 (дд, ²J = 1.8 Гц, ³J = 14.1 Гц, 1H), 4.19 (дд, ²J = 1.8 Гц, ³J = 6.7 Гц, 1H), 3.54-3.47 (м, 1H), 1.32 (д, ³J = 7.2 Гц, 6H); для *Z*-изомера, $\delta = 7.48$ (дд, ³J = 1.8 Гц, ⁴J = 0.8 Гц, 1H), 7.39 (дд, ³J = 3.6 Гц, ⁴J = 0.8 Гц, 1H), 7.00 (дд, ³J = 6.6 Гц, ³J = 14.1 Гц, 1H), 6.54 (дд, ³J = 1.8 Гц, ³J = 3.6 Гц, 1H), 4.71 (дд, ²J = 1.6 Гц, ³J = 14.1 Гц, 1H), 4.19 (дд, ²J = 1.6 Гц, ³J = 6.6 Гц, 1H), 3.31-3.24 (м, 1H), 1.27 (д, ³J = 6.6 Гц, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): для *E*-изомера, $\delta = 157.8$, 153.2, 148.9, 143.8, 111.3, 111.3, 88.4, 28.3, 19.4; для *Z*-изомера, $\delta = 153.2$, 153.0, 145.0, 142.7, 119.1, 112.1, 88.2, 31.2, 20.8. Найдено, %: С, 66.83; H, 7.05; N, 7.94. С₁₀H₁₃NO₂. Вычислено, %: С, 67.02; H, 7.31; N, 7.82.

О-Винилоксим фенил(циклогексил)кетона (5н). Выход: 0.83 г (29%) по методу Б; желтая маслянистая жидкость (смесь изомеров, $E/Z \approx 70/30$). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.45-7.35$, 7.24-7.22 (м, 10H, *E*- и *Z*-изомеры), 7.01 (дд, ³J = 6.6 Гц, ³J = 14.1 Гц, 1H, *E*-изомер), 6.83 (дд, ³J = 6.9 Гц, ³J = 14.4 Гц, 1H, *Z*-изомер), 4.65 (дд, ²J = 1.3 Гц, ³J = 14.1 Гц, 1H, *E*-изомер), 4.52 (дд, ²J = 1.2 Гц, ³J = 14.4 Гц, 1H, *Z*-изомер), 4.16 (дд, ²J = 1.3 Гц, ³J = 6.6 Гц, 1H, *E*изомер), 4.06 (дд, ²J = 1.2 Гц, ³J = 6.9 Гц, 1H, *Z*-изомер), 3.30-3.24 (м, 1H, *E*изомер), 2.56-2.50 (м, 1H, *Z*-изомер), 1.90-1.66, 1.56-1.13 (м, 20H, *E*- и *Z*изомер). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): для *E*-изомера, $\delta = 166.5$, 152.9, 135.4, 128.8, 128.2, 128.1, 87.8, 39.6, 29.4, 26.3, 26.0; для *Z*-изомера, $\delta = 165.2$, 152.5, 134.0, 128.5, 128.0, 127.3, 87.5, 44.4, 30.5, 26.2, 26.0. Найдено, %: С, 78.26; H, 8.45; N, 5.84. С₁₅H₁₉NO. Вычислено, %: С, 78.56; H, 8.35; N, 6.11.

О-Винилоксим 4-метилфенил(циклогексил)кетона (50). Выход: 0.95 г (31%) по методу Б; желтая маслянистая жидкость (смесь изомеров, $E/Z \approx$ 70/30). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.31$ (д, ³J = 8.0 Гц, 2H, *E*-изомер), 7.22 (д, ³J = 8.2 Гц, 2H, *Z*-изомер), 7.19 (д, ³J = 8.0 Гц, 2H, *E*-изомер), 7.15 (д, ³J = 8.2 Гц, 2H, *Z*-изомер), 7.00 (дд, ³J = 6.7 Гц, ³J = 14.4 Гц, 1H, *E*-изомер), 6.84 (дд, ³J = 6.9 Гц, ³J = 14.3 Гц, 1H, *Z*-изомер), 4.64 (дд, ²J = 1.3 Гц, ³J = 14.4 Гц, 1H, *E*-изомер), 4.54 (дд, ²J = 1.1 Гц, ³J = 14.3 Гц, 1H, *Z*-изомер), 4.15 (дд, ²J = 1.3 Гц, ³J = 6.7 Гц, 1H, *E*-изомер), 4.07 (дд, ²J = 1.1 Гц, ³J = 6.9 Гц, 1H, *Z*-изомер), 3.29-3.23 (м, 1H, *E*-изомер), 1.89-1.67, 1.57-1.47, 1.42-1.15 (м, 20H, *E*- и *Z*-изомер), 2.38 (с, 3H, *E*-изомер), 1.89-1.67, 1.57-1.47, 1.42-1.15 (м, 20H, *E*- и *Z*-изомер). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): для *E*-изомера, $\delta = 166.3$, 152.9, 138.6, 132.5, 128.8, 127.9, 87.6, 39.6, 29.4, 26.1, 26.0, 21.2; для *Z*-изомера, $\delta = 165.1, 152.5, 138.3, 131.0, 128.7, 127.3, 87.3, 44.4, 30.5, 26.3, 25.9, 21.3. Найдено, %: С, 78.70; H, 8.61; N, 5.49. С₁₆H₂₁NO. Вычислено, %: С, 78.97; H, 8.70; N, 5.76.$

О-Винилоксим 2,5-диметилфенил(циклогексил)кетона (5п). Выход: 1.27 г (39%) по методу Б; желтая маслянистая жидкость (смесь изомеров, $E/Z \approx 25/75$). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.13-7.06$ (м, 4H, E- и Z-изомеры), 6.99 (дд, ³J = 6.7 Гц, ³J = 14.3 Гц, 1H, E-изомер), 6.94 (с, 1H, E-изомер), 6.82 (дд, ³J =
6.7 Гц, ${}^{3}J$ = 14.4 Гц, 1Н, Z-изомер), 6.81 (с, 1Н, Z-изомер), 4.61 (дд, ${}^{2}J$ = 1.3 Гц, ${}^{3}J$ = 14.3 Гц, 1Н, *E*-изомер), 4.53 (дд, ${}^{2}J$ = 1.2 Гц, ${}^{3}J$ = 14.4 Гц, 1Н, Z-изомер), 4.12 (дд, ${}^{2}J$ = 1.3 Гц, ${}^{3}J$ = 6.7 Гц, 1Н, *E*-изомер), 4.04 (дд, ${}^{2}J$ = 1.2 Гц, ${}^{3}J$ = 6.7 Гц, 1Н, *Z*-изомер), 3.29-3.23 (м, 1Н, *E*-изомер), 2.45-2.40 (м, 1Н, *Z*-изомер), 2.34 (с, 3Н, *E*-изомер), 2.34 (с, 3Н, *Z*-изомер), 2.27 (с, 3Н, *E*-изомер), 2.16 (с, 3Н, *Z*-изомер), 2.03-1.96, 1.87-1.66, 1.46-1.10 (м, 20Н, *E*- и *Z*-изомер). ЯМР 13 С (CDCl₃, м.д.): δ = 167.1 (*E*-изомер), 165.3 (*Z*-изомер), 153.1 (*E*-изомер), 152.6 (*Z*-изомер), 135.0 (*E*-изомер), 134.8 (*Z*-изомер), 134.6 (*Z*-изомер), 134.3 (*E*-изомер), 132.3 (*E*-изомер), 130.4 (*E*-изомер), 129.7 (*Z*-изомер), 129.2 (*E*-изомеры), 45.2 (*Z*-изомер), 39.9 (*E*-изомер), 30.5, 29.9, 29.3, 26.4, 26.2, 26.1, 25.9 (*E*- и *Z*-изомеры), 21.1 (*Z*-изомер), 21.0 (*E*-изомер), 19.7 (*E*-изомер), 19.4 (*Z*-изомер). Найдено, %: С, 79.17; H, 8.73; N, 5.33. С₁₇H₂₃NO. Вычислено, %: С, 79.33; H, 9.01; N, 5.44.

О-Винилоксим 2,4-диметилпентанона-3 (5с). Выход: 0.55 г (28%) по методу Б; желтая маслянистая жидкость. Физико-химические характеристики идентичны описанным в работе [52].

5-Гидрокси-3,3-диметил-2-фенил-1-пирролин (**86**). Выход: 153 мг (81%) по методу В, 1.04 г (44%) по методу Д, 70 мг (37%) по методу Ж;

бежевый порошок. Физико-химические характеристики идентичны описанным в работе [8]. ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 180.8, 133.5, 130.2, 128.4, 128.2, 91.4, 50.1, 49.4, 27.4, 26.9. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -60.7.

5-Гидрокси-3,3-диметил-2-(4-метилфенил)-1-пирролин (8и). Выход: 174 мг (86%) по методу В, 0.78 г (31%) по методу Д, 81 мг (40%) по методу Ж; бежевый порошок; Т_{пл.} 115-117 °С (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.68 (д, ³J = 8.2 Гц, 2H), 7.22 (д, ³J = 8.2 Гц, 2H), 5.75 (дд, ³J = 5.9 Гц, ³J = 6.4 Гц, 1H), 5.49 (уш с, 1H), 2.39 (с, 3H), 2.27 (дд, ²J = 12.8 Гц, ³J = 5.9 Гц, 1H), 1.85 (дд, ²J = 12.8 Гц, ³J = 6.4 Гц, 1H), 1.43 (с, 3H), 1.40 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 180.6, 140.4, 130.8, 129.2, 128.2, 91.2, 49.9, 49.6, 27.5, 27.0, 21.4. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -63.3. Найдено, %: С, 76.92; H, 8.16; N, 6.78. С₁₃H₁₇NO. Вычислено, %: С, 76.81; H, 8.43; N, 6.89.

5-Гидрокси-3,3-диметил-2-(2,5-диметилфенил)-1-пирролин (8к). Выход: 181 мг (83%) по методу В, 0.84 г (31%) по методу Д, 97 мг (45%) по методу Ж; бежевый порошок; Т_{пл.} 180-182 °C (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.13$ (д, ${}^{3}J = 7.7$ Гц, 2H), 7.07 (д, ${}^{3}J = 7.7$ Гц, 2H), 6.96 (с, 1H), 5.75 (дд, ${}^{3}J =$ 6.1 Гц, ${}^{3}J = 6.2$ Гц, 1H), 5.53 (уш с, 1H), 2.32 (с, 3H), 2.28 (с, 3H), 2.24 (дд, ${}^{2}J =$ 13.1 Гц, ${}^{3}J = 6.2$ Гц, 1H), 1.80 (дд, ${}^{2}J = 13.1$ Гц, ${}^{3}J = 6.1$ Гц, 1H), 1.21 (с, 3H), 1.20 (с, 3H, Me). ЯМР 13 С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 182.8$, 134.3, 134.0, 132.9, 130.6, 129.2, 127.7, 92.4, 52.0, 47.3, 26.8, 26.3, 21.1, 19.5. ЯМР 15 N (CDCl₃, м.д.): $\delta =$ -54.2. Найдено, %: C, 77.63; H, 8.52; N, 6.32. C₁₄H₁₉NO. Вычислено, %: C, 77.38; H, 8.81; N, 6.45.

5-Гидрокси-3,3-диметил-2-(фурил-2)-1-пирролин (**8**м). Выход: 145 мг (81%) по методу В; бежевый порошок; $T_{пл.}$ 71-73 °С (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.56$ (д, ³J = 1.0 Гц, 1Н), 7.07 (д, ³J = 3.6 Гц, 1Н), 6.49 (дд, ³J= 1.0 Гц, ³J = 3.6 Гц, 1Н), 6.34 (уш с, 1Н), 5.82 (дд, ³J = 5.9 Гц, ³J = 6.4 Гц, 1Н), 2.27 (дд, ²J = 13.0 Гц, ³J = 6.4 Гц, 1Н), 1.86 (дд, ²J = 13.0 Гц, ³J = 5.9 Гц, 1Н), 1.50 (с, 3Н), 1.37 (с, 3Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 171.0$, 148.8, 144.8, 114.7, 111.8, 92.5, 49.6, 48.2, 27.5, 26.7. Найдено, %: С, 67.25; Н, 7.16; N, 7.92. С₁₀Н₁₃NO₂. Вычислено, %: С, 67.02; Н, 7.31; N, 7.82. **3-Гидрокси-1-фенил-2-азаспиро[4.5]децен-1** (**8**н). Выход: 195 мг (85%) по методу В, 1.00 г (35%) по методу Д, 95 мг (41%) по методу Ж; бежевый порошок; Т_{пл.} 123-125 °С (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.63-7.61 (м, 2H), 7.43-7.40 (м, 3H), 6.08 (уш с, 1H), 5.75 (дд, ³J = 6.5 Гц, 1H), 2.47 (дд, ²J = 13.2 Гц, ³J = 6.5 Гц, 1H), 1.86-1.60 (м, 7H), 1.50-1.44 (м, 2H), 1.39-1.29 (м, 1H), 1.23-1.13 (м, 1H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 181.9, 134.8, 129.6, 128.3, 128.2, 92.1, 56.2, 42.7, 35.5, 33.2, 25.6, 23.5, 23.2. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -60.5. Найдено, %: C, 78.50; H, 8.10; N, 6.26. C₁₅H₁₉NO. Вычислено, %: C, 78.56; H, 8.35; N, 6.11.

3-Гидрокси-1-(4-метилфенил)-2-азаспиро[4.5]децен-1 (80). Выход: 200 мг (82%) по методу В, 0.88 г (29%) по методу Д, 94 мг (39%) по методу Ж; бежевый порошок; Т_{пл.} 159-161 °С (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.57 (д, ³J = 7.9 Гц, 2H), 7.21 (д, ³J = 7.9 Гц, 2H), 5.73 (дд, ³J = 6.2 Гц, ³J = 6.4 Гц, 1H), 5.63 (уш с, 1H), 2.47 (дд, ²J = 13.3 Гц, ³J = 6.4 Гц, 1H), 2.38 (с, 3H), 1.91-1.84 (м, 1H), 1.69 (дд, ²J = 13.3 Гц, ³J = 6.2 Гц, 1H), 1.79-1.60 (м, 5H), 1.49-1.46 (м, 2H), 1.39-1.29 (м, 1H), 1.25-1.15 (м, 1H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 181.7, 139.8, 131.8, 129.0, 128.2, 91.9, 56.0, 42.8, 35.5, 33.3, 25.6, 23.5, 23.2, 21.4. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -62.0. Найдено, %: С, 78.73; H, 8.44; N, 5.99. C₁₆H₂₁NO. Вычислено, %: С, 78.97; H, 8.70; N, 5.76.

3-Гидрокси-1-(2,5-диметилфенил)-2-азаспиро[4.5]децен-1 (8п). Выход: 205 мг (80%) по методу В, 1.22 г (38%) по методу Д, 115 мг (45%) по методу Ж; бежевый порошок; Т_{пл.} 200-202 °C (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.12$ (д, ${}^{3}J = 7.8$ Гц, 1H), 7.07 (д, ${}^{3}J = 7.8$ Гц, 1H), 6.89 (с, 1H), 6.24 (уш с, 1H), 5.73 (дд, ${}^{3}J = 5.6$ Гц, ${}^{3}J = 6.7$ Гц, 1H), 2.37 (дд, ${}^{2}J = 13.3$ Гц, ${}^{3}J = 6.7$ Гц, 1H), 2.32 (с, 3H), 2.24 (с, 3H), 1.72 (дд, ${}^{2}J = 13.3$ Гц, ${}^{3}J = 5.6$ Гц, 1H), 1.67-1.61 (м, 4H), 1.47-1.25 (м, 5H), 1.09-0.99 (м, 1H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 183.1$, 134.5, 134.1, 132.9, 130.4, 129.1, 128.1, 92.9, 57.6, 41.4, 35.0, 33.1, 25.3, 23.4, 23.0, 21.1, 19.5. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): $\delta = -55.4$. Найдено, %: C, 79.57; H, 8.82; N, 5.59. С₁₇H₂₃NO. Вычислено, %: C, 79.33; H, 9.01; N, 5.44. **3,3-Диметил-2-фенил-3***Н***-пиррол (96).** Выход: 0.64 г (30%) по методу А, 0.64 г (30%) по методу Г, 55 мг (32%) по методу Е; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.49 (гексан/эфир, 1/1). Физико-химические характеристики идентичны описанным в работе [28]. ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 183.4, 140.0, 138.7, 133.1, 129.9, 128.5, 127.7, 55.6, 22.4. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -66.4.

3,3-Диметил-2-(тиенил-2)-3*Н*-пиррол (9г). Выход: 0.18 г (8%) по методу А, 28 мг (16%) по методу Е; оранжевая маслянистая жидкость; R_f 0.46 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.48$ (дд, ³J = 3.7 Гц, ⁴J = 0.8 Гц, 1H), 7.44 (дд, ³J = 4.9 Гц, ⁴J = 0.8 Гц, 1H), 7.13 (дд, ³J = 3.7 Гц, ³J = 4.9 Гц, 1H), 7.00 (д, ³J = 3.4 Гц, 1H), 6.21 (д, ³J = 3.4 Гц, 1H), 1.41 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 179.1$, 140.7, 138.1, 137.3, 128.7, 128.0, 127.8, 55.6, 23.1. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): $\delta = -71.5$. Найдено, %: С, 67.92; H, 6.15; N, 7.64; S, 18.27. С₁₀H₁₁NS. Вычислено, %: С, 67.75; H, 6.25; N, 7.90; S, 18.09.

3,3-Диметил-2-(4-метилфенил)-3*H***-пиррол (9и).** Выход: 0.76 г (33%) по методу А, 0.72 г (31%) по методу Г, 51 мг (28%) по методу Е; светлооранжевая маслянистая жидкость; R_f 0.52 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.91$ (д, ³*J* = 8.2 Гц, 2H), 7.26 (д, ³*J* = 8.2 Гц, 2H), 7.05 (д, ³*J* = 3.4 Гц, 1H), 6.21 (д, ³*J* = 3.4 Гц, 1H), 2.41 (с, 3H), 1.43 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 183.4$, 140.3, 140.0, 138.3, 130.5, 129.3, 127.7, 55.5, 22.6, 21.5. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): $\delta = -68.6$. Найдено, %: C, 84.52; H, 8.17; N, 7.42. C₁₃H₁₅N. Вычислено, %: C, 84.28; H, 8.16; N, 7.56.

3,3-Диметил-2-(2,5-диметилфенил)-3*H*-пиррол (9к). Выход: 0.90 г (36%) по методу А, 0.53 г (21%) по методу Г, 66 мг (33%) по методу Е; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.47 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.17$ (д, ³*J* = 7.8 Гц, 1H), 7.10 (д, ³*J* = 7.8 Гц, 1H), 7.07 (д, ³*J* = 3.4 Гц, 1H), 7.04 (с, 1H), 6.24 (д, ³*J* = 3.4 Гц, 1H), 2.33 (с, 3H), 2.23 (с, 3H), 1.27 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 187.7$, 140.4, 136.2, 134.6, 134.5, 133.8, 130.7, 129.3, 128.4, 58.3, 21.2, 21.1, 19.7. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): $\delta = -57.2$. Найдено, %: C, 84.17; H, 8.68; N, 7.12. C₁₄H₁₇N. Вычислено, %: C, 84.37; H, 8.60; N, 7.03.

3,3-Диметил-2-(фурил-2)-3*Н*-пиррол (9м). Выход: 0.39 г (19%) по методу A, 0.28 г (14%) по методу Г, 39 мг (24%) по методу E; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.31 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.58 (дд, ³*J* = 1.8 Гц, ⁴*J* = 0.6 Гц, 1H), 7.02 (д, ³*J* = 3.3 Гц, 1H), 6.93 (дд, ³*J* = 3.6 Гц, ⁴*J* = 0.6 Гц, 1H), 6.54 (дд, ³*J* = 1.8 Гц, ³*J* = 3.6 Гц, 1H), 6.18 (д, ³*J* = 3.3 Гц, 1H), 1.38 (с, 6H, Me). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 175.5, 149.6, 144.5, 140.9, 136.5, 112.4, 111.9, 55.6, 22.4. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -73.7. Найдено, %: C, 74.30; H, 6.76; N, 8.85. С₁₀H₁₁NO. Вычислено, %: C, 74.51; H, 6.88; N, 8.69.

1-Фенил-2-азаспиро[4.5]декадиен-1,3 (9н). Выход: 0.69 г (26%) по методу А, 0.85 г (32%) по методу Г, 73 мг (35%) по методу Е; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.54 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 8.04-8.02 (м, 2H), 7.46-7.43 (м, 3H), 7.16 (д, ³J = 3.6 Гц, 1H), 6.82 (д, ³J = 3.6 Гц, 1H), 2.17-2.10, 1.94-1.89, 1.64-1.35 (м, 10H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 183.6, 141.4, 134.4, 133.7, 129.9, 128.5, 127.9, 61.9, 32.1, 25.9, 25.1. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -62.7. Найдено, %: C, 85.30; H, 8.13; N, 6.41. C₁₅H₁₇N. Вычислено, %: C, 85.26; H, 8.11; N, 6.63.

1-(4-Метилфенил)-2-азаспиро[4.5]декадиен-1,3 (90). Выход: 0.79 г (28%) по методу А, 0.84 г (30%) по методу Г, 47 мг (21%) по методу Е; оранжевая маслянистая жидкость; R_f 0.49 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.95$ (д, ³J = 8.2 Гц, 2H), 7.25 (д, ³J = 8.2 Гц, 2H), 7.14 (д, ³J = 3.6 Гц, 1H), 6.80 (д, ³J = 3.6 Гц, 1H), 2.40 (с, 3H), 2.17-2.09, 1.95-1.88, 1.65-1.34 (м, 10H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 183.5$, 141.4, 140.1, 134.0, 131.0, 129.2, 127.9, 61.7, 32.2, 25.9, 25.1, 21.5. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): $\delta = -67.9$. Найдено, %: С, 85.44; H, 8.40; N, 6.01. С₁₆Н₁₉N. Вычислено, %: С, 85.28; H, 8.50; N, 6.22.

1-(2,5-Диметилфенил)-2-азаспиро[4.5]декадиен-1,3 (9п). Выход: 0.81 г (27%) по методу А, 41 мг (17%) по методу Е; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.36 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.16 (д, ³*J* = 7.9 Гц, 1Н), 7.16 (д, ³*J* = 3.5 Гц, 1Н), 7.10 (д, ³*J* = 7.9 Гц, 1Н), 6.93 (с, 1Н), 6.72 (д, ³*J* = 3.5 Гц, 1Н), 2.34 (с, 3Н), 2.18 (с, 3Н), 1.86-1.68, 1.55-1.17 (м, 10Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 188.2, 141.8, 135.2, 134.3, 133.6, 131.5, 130.4, 129.1, 128.7,

64.0, 30.5, 25.5, 24.9, 21.0, 19.5. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -59.1. Найдено, %: C, 85.40; H, 9.00; N, 5.64. C₁₇H₂₁N. Вычислено, %: C, 85.30; H, 8.84; N, 5.85.

1-(Тиенил-2)-2-азаспиро[4.5]декадиен-1,3 (9р). Выход: 0.38 г (14%) по методу А, 12 мг (6%) по методу Е; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.47 (гексан/эфир, 1/1); или светло-желтый порошок; T_{пл.} 59-60 °C (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.62 (дд, ³J = 3.8 Гц, ⁴J = 1.0 Гц, 1H), 7.43 (дд, ³J = 5.2 Гц, ⁴J = 1.0 Гц, 1H), 7.13 (дд, ³J = 3.8 Гц, ³J = 5.2 Гц, 1H), 7.11 (д, ³J = 3.6 Гц, 1H), 6.75 (д, ³J = 3.6 Гц, 1H), 2.08-1.90, 1.65-1.40 (м, 10H). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 179.0, 141.9, 138.6, 133.5, 128.6, 127.9, 127.6, 61.5, 33.3, 26.0, 24.9. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -74.2. Найдено, %: C, 71.75; H, 6.99; N, 6.24; S, 14.82. С₁₃H₁₅NS. Вычислено, %: C, 71.85; H, 6.96; N, 6.44; S, 14.75.

3,3-Диметил-2-(фенил-*d*₅**)-3***H***-пиррол (9**т**).** Выход: 70 мг (40%) по методу Е; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.50 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.06$ (д, ³*J* = 3.4 Гц, 1H), 6.23 (д, ³*J* = 3.4 Гц, 1H), 1.43 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 183.2$, 139.9, 138.6, 132.8, 129.3 (тр, ¹*J* = 24.1 Гц), 127.9 (тр, ¹*J* = 24.1 Гц), 127.2 (тр, ¹*J* = 25.1 Гц), 55.4, 22.3. МС (*m*/*z*): 177.1442; Вычислено для [C₁₂H₈D₅N+H]⁺: 177.1440.

3,3-Диметил-2-(4-метоксифенил)-3*Н*-пиррол (9у). Выход: 59 мг (29%) по методу Е; желтая маслянистая жидкость; $R_f 0.27$ (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.94$ (д, ³*J* = 8.9 Гц, 2H), 6.98 (д, ³*J* = 3.3 Гц, 1H), 6.91 (д, ³*J* = 8.9 Гц, 2H), 6.12 (д, ³*J* = 3.3 Гц, 1H), 3.78 (с, 3H), 1.36 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 182.8$, 161.0, 139.9, 137.6, 129.3, 125.9, 113.8, 55.2, 55.1, 22.6. МС (*m*/*z*): 202.1227; Вычислено для [C₁₃H₁₅NO+H]⁺: 202.1232.

1-Фенил-2-азаспиро[4.4]нонадиен-1,3 (9ч). Выход: 58 мг (29%) по методу Е; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.43 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.98-7.95 (м, 2Н), 7.46-7.41 (м, 3Н), 7.08 (д, ³*J* = 3.4 Гц, 1Н), 6.44 (д, ³*J* = 3.4 Гц, 1Н), 2.23-2.15 (м, 2Н), 2.14-2.06 (м, 2Н), 2.01-1.92 (м, 2Н), 1.85-1.79 (м, 2Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 182.0, 139.8, 137.4, 132.8, 129.9, 128.5, 127.6, 65.6, 34.2, 27.5. МС (*m*/*z*): 198.1282; Вычислено для [C₁₄H₁₅N+H]⁺: 198.1283.

5-Винилокси-3,3-диметил-2-(2,5-диметилфенил)пирролин-1 (17к).

Не выделен в индивидуальном виде. Структура определена при анализе фракции (m = 0.55 г), полученной после хроматографического разделения реакционной смеси (метод A) и представляющей собой смесь с 3*H*-пирролом **9**к (**9**к : **17**к \approx 3 : 7). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.12 (д, ³J = 8.0 Гц, 1H), 7.06 (д, ³J = 8.0 Гц, 1H), 6.96 (с, 1H), 6.68 (дд, ³J = 6.6 Гц, ³J = 13.9 Гц, 1H), 5.77 (дд, ³J = 5.6 Гц, ³J = 6.6 Гц, 1H), 4.52 (дд, ²J = 1.4 Гц, ³J = 13.9 Гц, 1H), 4.15 (дд, ²J = 1.4 Гц, ³J = 6.6 Гц, 1H), 2.31 (с, 3H), 2.30 (дд, ²J = 13.2 Гц, ³J = 6.6 Гц, 1H), 2.26 (с, 3H), 1.97 (дд, ²J = 13.2 Гц, ³J = 5.6 Гц, 1H), 1.24 (с, 3H), 1.23 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 185.4, 150.3, 134.4, 134.2, 133.0, 130.5, 129.3, 127.8, 98.8, 90.2, 52.1, 45.5, 26.7, 26.4, 19.5. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -54.8.

3-Винилокси-1-(2,5-диметилфенил)-2-азаспиро[4.5]децен-1 (17п). Выход: 2.44 г (69%, при хроматографировании на силикагеле, элюент – бензол/эфир, 3/1) по методу А; светло-желтый порошок; R_f 0.61 (гексан/эфир, 1/1); T_{пл.} 88-90 °C (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.11 (д, ³*J* = 7.8 Гц, 1Н), 7.07 (дд, ³*J* = 7.8 Гц, 4*J* = 1.2 Гц, 1Н), 6.90 (д, ⁴*J* = 1.2 Гц, 1Н), 6.68 (дд, ³*J* = 6.6 Гц, ³*J* = 14.2 Гц, 1Н), 5.77 (дд, ³*J* = 5.1 Гц, ³*J* = 6.9 Гц, 1Н), 4.52 (дд, ²*J* = 1.5 Гц, ³*J* = 6.9 Гц, 1Н), 2.42 (дд, ²*J* = 13.7 Гц, ³*J* = 6.9 Гц, 1Н), 2.32 (с, 3Н), 2.22 (с, 3Н), 1.93 (дд, ²*J* = 13.7 Гц, ³*J* = 5.1 Гц, 1H), 1.75-1.66, 1.55-1.31, 1.12-1.02 (м, 10H, CH₂). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 185.7, 150.4, 134.6, 134.3, 133.0, 130.4, 129.1, 128.2, 99.3, 90.2, 57.6, 39.9, 34.6, 33.3, 25.2, 23.4, 23.1, 21.1, 19.6. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -55.4. Найдено, %: C, 80.32; H, 8.83; N, 4.72. С₁₉Н₂₅NO. Вычислено, %: C, 80.52; H, 8.89; N, 4.94.

1-Винил-4,4-диметил-5-фенилпирролидон-2 (196). Выход: 80 мг (3%) по методу Г; светло-желтый порошок; R_f 0.42 (гексан/эфир, 1/1); T_{пл.} 74-76 °C (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.38-7.30 (м, 3H), 7.13 (дд, ³J = 9.2 Гц, ³J = 16.2 Гц, 1H), 7.08-7.07 (м, 2H), 4.44 (с, 1H), 4.32 (д, ³J = 9.2 Гц, 1H), 4.10 (д, ³J = 16.2 Гц, 1H), 2.53 (д, ²J = 17.0 Гц, 1H), 2.24 (д, ²J = 17.0 Гц, 1H), 1.30 (с, 3H), 0.69 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 173.2, 137.4, 128.7, 128.4, 127.9, 126.4, 96.4, 71.1, 44.7, 37.5, 30.5, 24.7. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -230.2. Найдено,

%: С, 78.36; Н, 7.82; N, 6.43. С₁₄H₁₇NO. Вычислено, %: С, 78.10; Н, 7.96; N, 6.51.

О-(3,3-Диметил-2-фенил-1-пирролинил-5)оксим 2-метил-1фенилпропанона-1 (20б). Не выделен в индивидуальном виде. Структура определена при анализе фракции, полученной после хроматографического разделения реакционной смеси (Таблица 4) и представляющей собой смесь с кетоксимом 16. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): для *E*-изомера, $\delta = 7.76-7.74$ (м, 2Н), 7.48-7.28 (м, 8Н), 6.19 (дд, ³*J* = 6.1 Гц, ³*J* = 6.5 Гц, 1Н), 3.64-3.57 (м, 1Н), 2.36 (дд, ${}^{2}J = 13.1$ Гц, ${}^{3}J = 6.5$ Гц, 1Н), 2.08 (дд, ${}^{2}J = 13.1$ Гц, ${}^{3}J = 6.1$ Гц, 1Н), 1.47 (c, 3H), 1.41 (c, 3H), 1.20-1.25 (м, 6H); для Z-изомера, $\delta = 7.84$ -7.81 (м, 2H), 7.48-7.28 (м, 8Н), 6.09 (дд, ³*J* = 6.1 Гц, ³*J* = 6.6 Гц, 1Н), 2.93-2.87 (м, 1Н), 2.20 (дд, ${}^{2}J = 13.1$ Гц, ${}^{3}J = 6.6$ Гц, 1Н), 1.89 (дд, ${}^{2}J = 13.1$ Гц, ${}^{3}J = 6.1$ Гц, 1Н), 1.35 (с, 3H), 1.29 (с, 3H), 1.17-1.13 (м, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): для *Е*-изомера, δ = 182.3, 164.1, 101.6, 49.7, 47.0, 28.4, 27.3, 26.6, 19.6, 19.5; для Z-изомера, δ = 182.1, 162.6, 101.0, 49.5, 46.2, 34.4, 26.8, 26.7, 20.3, 20.2; для Е- и Z-изомеров, $\delta = 136.1, 134.4, 134.1, 133.9, 129.9, 129.7, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0,$ 127.9, 127.8, 127.7, 127.6.

*N***-Бензоил-1,1-дифенилметанамин (21ш).** Выход: 82 мг (29%) по методу Е; белый порошок. Физико-химические характеристики идентичны описанным в работе [209].

4,4-Диметил-5-фенилпирролидон-2 (266). Колонку (после разделения реакционной смеси синтеза по методу А) промывали этанолом. Собранные таким образом фракции из нескольких экспериментов объединяли, удаляли растворитель, к маслянистому остатку добавляли эфир, оставляли в холодильнике (5-7 °C) на ночь. Эфир осторожно декантировали, добавляли свежую порцию эфира. После нескольких стадий декантации/добавки эфира формируются кристаллы пирролидона **266**. Бежевый порошок; $T_{пл.}$ 143-145 °C (эфир). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.37-7.31 (м, 3H), 7.23-7.21 (м, 2H), 4.44 (с, 1H), 2.29 (с, 2H), 1.29 (с, 3H), 0.68 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 177.5, 138.2, 128.6, 128.1, 126.6, 68.2, 45.6, 40.4, 28.1, 24.4. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ

= -257.3. Найдено, %: C, 76.36; H, 8.12; N, 7.17. C₁₂H₁₅NO. Вычислено, %: C, 76.16; H, 7.99; N, 7.40.

5-(3,3-Диметил-2-фенил-2-этинилазиридинил-1)-3,3-диметил-2фенил-1-пирролин (276). Выход: 90 мг (4%) по методу А; белый порошок; R_f 0.62 (гексан/эфир, 1/1); T_{пл.} 118-120 °C (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.84-7.80 (м, 2H), 7.61-7.59 (м, 2H), 7.50-7.40 (м, 3H), 7.39-7.34 (м, 2H), 7.28-7.26 (м, 1H), 4.84 (дд, ³*J* = 6.4 Гц, ³*J* = 7.1 Гц, 1H), 2.47 (с, 1H), 2.31 (дд, ²*J* = 12.5 Гц, ³*J* = 6.4 Гц, 1H), 2.09 (дд, ²*J* = 12.5 Гц, ³*J* = 7.1 Гц, 1H), 1.75 (с, 3H), 1.50 (с, 3H), 1.42 (с, 3H), 1.00 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 181.2, 139.5, 134.9, 129.6, 128.3, 128.2, 128.0, 127.2, 82.7, 82.6, 73.2, 50.5, 49.6, 48.7, 45.8, 27.6, 26.8, 23.4, 16.6. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -309.2, -50.0. MC (*m*/*z*): 342 [M]⁺.

Монокристалл соединения **276** получен испарением раствора в ацетонитриле. Параметры кристаллической решетки a = 6.8105(5) Å, b = 24.082(2) Å, c = 11.8292(10) Å, $\beta = 94.450(3)^{\circ}$, V = 1934.3(3) Å³, пространственная группа P2₁/n, Z = 4, C₂₄H₂₆N₂. Дополнительные кристаллографические данные могут быть найдены в Кембриджской кристаллографической базе данных (www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif; CCDC 992245).

3,3-Диметил-2-фенил-2-этинил-1-пирролин (296). Выход: 25 мг (1%) по методу А; темно-желтая маслянистая жидкость; R_f 0.21 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.94 (c, 1H), 7.50-7.48 (м, 2H), 7.37-7.29 (м, 3H), 2.77 (д, ²J = 17.0 Гц, 1H), 2.58 (c, 1H), 2.50 (д, ²J = 17.0 Гц, 1H), 1.43 (c, 3H), 0.48 (c, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 169.9, 139.6, 129.4, 128.0, 127.4, 84.2, 80.4, 74.7, 52.1, 46.2, 25.3, 24.7. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -39.9. МС (*m*/*z*): 197 [M]⁺.

1-Фенил-1-этинил-2-азаспиро[4.5]децен-2 (29н). Выход: 45 мг (2%) по методу А; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.18 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.91 (c, 1H), 7.46-7.44 (м, 2H), 7.37-7.29 (м, 3H), 2.76 (д, ²J = 17.4 Гц, 1H), 2.61 (д, ²J = 17.4 Гц, 1H), 2.59 (c, 1H), 2.18-2.11, 1.82-1.75, 1.66-1.54, 1.47-1.41, 1.31-1.10, 1.00-0.81, 0.37-0.29 (м, 10Н). MC (*m/z*): 237 [M]⁺.

4.4. Реакции 5-гидроксипирролинов и ЗН-пирролов с нуклеофилами

A. Метод Обшая нуклеофильного методика замещения В 5-гидроксипирролинах 8. К смеси 5-гидроксипирролина 8 (0.5 ммоль) и нуклеофила (амина **30**, спирта **31** или тиола **35**, 0.55 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли CF₃COOH (4 мкл, 0.05 ммоль, 10 мольн. %). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре или кипячении в течение 6 ч (Схемы 3.2-3.5). После окончания реакции добавляли Et₃N (35-50 мкл, 0.25-0.35 ммоль, 50-70 мольн. %) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляли, остаток хроматографировали на колонке (силикагель, деактивированный Et₃N, элюент – гексан/эфир, 1/1; затем при необходимости CHCl₃ и CHCl₃/метанол, 9/1), выделяя пирролин **31**, **33**, **34** или **36**.

Метод Б. Общая методика нуклеофильного замещения в **5-гидроксипирролинах 8.** 5-Гидроксипирролин **86** (95 мг, 0.5 ммоль) кипятили в спирте **32а-в** (25.0 ммоль, Схема 3.3) в присутствии молекулярных сит 4Å в течение 30 ч. Избыток спирта удаляли, остаток хроматографировали на колонке (силикагель, деактивированный Et₃N, элюент – гексан/эфир, 1/1), выделяя 5-алкоксипирролин **33ба-бв**.

Методы В и Г. Общая методика рециклизации 5-гидроксипирролинов 8 под действием алкил- и (гет)арилгидразинов 37а-п, семикарбазида 37р и его производных 37с-у. К смеси 5-гидроксипирролина 8 (0.5 ммоль) и гидразина 37 (0.5 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли CF₃COOH (4 мкл, 0.05 ммоль, 10 мольн. % или 38 мкл, 0.5 ммоль, 100 мольн. % для фенилсемикарбазида 37с). В случае использования гидразинов 37 в форме

гидрохлоридных солей кислоту не добавляли. Полученную реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение соответствующего времени (Схемы 3.8-3.11, 3.13, 3.14-3.16). После окончания реакции растворитель удаляли, остаток очищали хроматографией на колонке (*метод B*, силикагель, элюент – бензол, затем гексан/эфир, 1/1) или экстракцией диэтиловым эфиром с последующим выпариванием маточного раствора (*метод Г*), выделяя продукт **38** или **39**.

Методы Д. Общая методика рециклизации 5-гидроксипирролинов 8 под действием карбоновых 39ф-ц. К гидразидов кислот смеси 5-гидроксипирролина 8 (0.5 ммоль) и гидразида **39ф-ц** (1.0 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли CF₃COOH (4 мкл, 0.05 ммоль, 10 мольн. %). Полученную реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 3 ч (Схема 3.17). После окончания реакции растворитель удаляли, остаток растирали в эфире (1/1),гексан/эфир отфильтровывая чистый или смеси 1,4,5,6-тетрагидропиридазин **40**.

Методы Е. Общая методика рециклизации 5-гидроксипирролинов 8 под 39ф-э. К действием гидразидов карбоновых кислот смеси 5-гидроксипирролина 8 (0.5 ммоль) и гидразида **39ф-**э (1.0 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли CF₃COOH (4 мкл, 0.05 ммоль, 10 мольн. %). Полученную реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 3 ч. Затем к реакционной смеси добавляли вторую порцию CF₃COOH (54 мкл, 0.7 ммоль, 140 мольн. %) и продолжали перемешивание при кипячении в течение 3 ч (Схема 3.18, 3.19). После окончания реакции растворитель удаляли, к остатку добавляли Et₃N (210 мкл, 1.5 ммоль) и хроматографировали на колонке (силикагель, элюент – гексан/эфир, 1/1), выделяя 1,4-дигидропиридазин 38 или трицикл 41.

Метод Ж. Общая методика присоединения нуклеофилов к 3*H*-пирролам 9. К смеси 3*H*-пиррола 9 (0.5 ммоль) и соответствующего нуклеофила (0.5 ммоль амина 30 или тиола 35, или 5.0 ммоль спирта 31) добавляли CF₃COOH (4 мкл, 0.05 ммоль, 10 мольн. %). Полученную реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение 6 ч. После окончания реакции удаляли избыток нуклеофила (в случае спиртов 31) или сразу хроматографировали на колонке (силикагель, деактивированный Et₃N, элюент – гексан/эфир, 3/1; затем при необходимости CHCl₃ и CHCl₃/метанол, 9/1), выделяя пирролин 31, 33 или 36.

4-Метил-1-(3,3-Диметил-2-фенил-1-пирролинил-5)пиперазин (31ба). Выход: 122 мг (90%) по методу А; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.35 (CHCl₃/MeOH, 9/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.75-7.72 (м, 2H), 7.36-7.34 (м, 3H), 4.46 (дд, ³*J* = 6.1 Гц, ³*J* = 9.2 Гц, 1H), 3.10-2.95 (м, 2H), 2.70-2.35 (м, 6H), 2.31 (с, 3H), 2.06 (дд, ²*J* = 12.3 Гц, ³*J* = 6.1 Гц, 1H), 1.83 (дд, ²*J* = 12.3 Гц, ³*J* = 9.2 Гц, 1H), 1.83 (дд, ²*J* = 12.3 Гц, ³*J* = 9.2 Гц, 1H), 1.40 (с, 3H), 1.33 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 179.6, 134.5, 129.7, 128.2, 128.1, 88.2, 55.2, 49.9, 49.7, 46.1, 45.9, 26.8, 26.4. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ =-59.0, -323.2, -342.9. Найдено, %: C, 75.47; H, 9.02; N, 15.58. C₁₇H₂₅N₃. Вычислено, %: C, 75.23; H, 9.28; N, 15.48.

N-Бензил-*N*-(3,3-диметил-2-фенил-1-пирролинил-5)амин (3166). Выход: 65 мг (47%) по методу А, 49 мг (35%) по методу Ж; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.71 (CHCl₃/MeOH, 9/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.74-7.71 (м, 2H), 7.45-7.38 (м, 5H), 7.37-7.31 (м, 2H), 7.29-7.23 (м, 1H), 4.89 (дд, ³J = 6.4 Гц, ³J = 8.9 Гц, 1H), 4.31 (д, ²J = 13.3 Гц, 1H), 4.09 (д, ²J = 13.3 Гц, 1H), 2.27 (дд, ²J = 12.7 Гц, ³J = 6.4 Гц, 1H), 1.78 (уш с), 1.62 (дд, ²J = 12.7 Гц, ³J = 8.9 Гц, 1H), 1.34 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 179.7, 140.8, 134.9, 129.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 126.9, 82.3, 51.0, 49.5, 49.3, 27.1, 26.3. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -52.6, -320.2. Найдено, %: C, 82.02; H, 7.88; N, 10.18. C₁₉H₂₂N₂. Вычислено, %: C, 81.97; H, 7.97; N, 10.06.

1-(3,3-Диметил-2-фенил-1-пирролинил-5)пирролидин (316в). Выход: 75 мг (62%) по методу А; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.51 (CHCl₃/MeOH, 9/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.71-7.68 (м, 2H), 7.38-7.36 (м, 3H), 4.58 (дд, ³J = 6.1 Гц, ³J = 9.0 Гц, 1H), 2.99-2.94 (м, 2H), 2.75-2.73 (м, 2H), 2.09 (дд, ²J = 12.3 Гц, ³J = 6.1 Гц, 1H), 1.86-1.83 (м, 5H), 1.40 (с, 3H), 1.31 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 180.3, 134.9, 129.6, 128.2, 128.1, 87.0, 50.5, 49.8, 47.8, 26.8, 26.3, 23.7. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ =-56.3, -314.3. Найдено, %: C, 78.99; H, 9.18; N, 11.26. C₁₆H₂₂N₂. Вычислено, %: C, 79.29; H, 9.15; N, 11.56.

4-(3,3-Диметил-2-фенил-1-пирролинил-5)морфолин (316г). Выход: 115 мг (89%) по методу А, 104 мг (81%) по методу Ж; светло-бежевый порошок; R_f 0.62 (CHCl₃/MeOH, 9/1); T_{пл.} 112-114 °C (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.75-7.73 (м, 2H), 7.38-7.37 (м, 3H), 4.49 (дд, ³J = 6.1 Гц, ³J = 9.2 Гц, 1H), 3.81-3.79 (м, 4H), 3.01-2.99 (м, 2H), 2.65-2.62 (м, 2H), 2.07 (дд, ²J = 12.3 Гц, ³J = 6.1 Гц, 1H), 1.85 (дд, ²J = 12.3 Гц, ³J = 9.2 Гц, 1H), 1.42 (с, 3H), 1.35 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 180.1, 134.4, 129.8, 128.3, 128.1, 88.5, 67.1, 50.5, 49.7, 45.6, 26.8, 26.4. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ =-60.5, -322.4, -342.9. Найдено, %: C, 74.52; H, 8.36; N, 10.97. C₁₆H₂₂N₂O. Вычислено, %: C, 74.38; H, 8.58; N, 10.84.

N-(3,3-Диметил-2-фенил-1-пирролинил-5)-*N*-фениламин (316e). Выход: 80 мг (61%) по методу Ж; бежевый порошок; R_f 0.33 (гексан/эфир, 2/1); T_{пл.} 109-111 °C (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.77-7.75 (м, 2H), 7.40-7.38 (м, 3H), 7.24-7.20 (м, 2H), 6.86-6.84 (м, 2H), 6.80-6.76 (м, 1H), 5.53 (дд, ³J = 6.2 Гц, ³J = 8.3 Гц, 1H), 4.11 (уш с, 1H), 2.46 (дд, ²J = 12.6 Гц, ³J = 6.2 Гц, ³J = 12.6 Гц, ³J = 8.3 Гц, 1H), 1.47 (с, 3H), 1.42 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 180.4, 147.0, 134.3, 129.8, 129.2, 128.2, 128.1, 118.2, 114.1, 77.8, 49.8, 49.6, 27.2, 26.2. Найдено, %: C, 82.03; H, 7.55; N, 10.64. C₁₈H₂₀N₂. Вычислено, %: C, 81.78; H, 7.63; N, 10.60.

4-[3,3-Диметил-2-(4-метилфенил)-1-пирролинил-5]морфолин (31иг). Выход: 124 мг (91%) по методу А, 103 мг (76%) по методу Ж; бесцветная маслянистая жидкость; R_f 0.70 (CHCl₃/MeOH, 9/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.67 (д, ³*J* = 8.1 Гц, 2H), 7.18 (д, ³*J* = 8.1 Гц, 2H), 4.46 (дд, ³*J* = 6.1 Гц, ³*J* = 9.1 Гц, 1H), 3.81-3.79 (м, 4H), 3.00-2.98 (м, 2H), 2.64-2.61 (м, 2H), 2.36 (с, 3H, Me), 2.05 (дд, ²*J* = 12.2 Гц, ³*J* = 6.1 Гц, 1H), 1.83 (дд, ²*J* = 12.2 Гц, ³*J* = 9.1 Гц, 1H), 1.41 (с, 3H), 1.35 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 179.6, 139.9, 131.5, 128.9, 128.1, 88.3, 67.1, 50.4, 49.5, 45.6, 26.9, 26.4, 21.4. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -62.7, -332.4. Найдено, %: C, 74.72; H, 8.75; N, 10.01. C₁₇H₂₄N₂O. Вычислено, %: C, 74.96; H, 8.88; N, 10.28.

3-Морфолинил-1-фенил-2-азаспиро[4.5]децен-1 (31нг). Выход: 137 мг (92%) по методу А, 92 мг (62%) по методу Ж; светло-бежевый порошок; R_f 0.72 (CHCl₃/MeOH, 9/1); T_{пл.} 91-93 °C (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.60-7.57 (м, 2Н) 7.36-7.35 (м, 3Н), 4.55 (дд, ³J = 6.7 Гц, ³J = 8.2 Гц, 1Н), 3.80-3.78 (м, 4Н), 3.02-2.97 (м, 2Н), 2.68-2.65 (м, 2Н), 2.37 (дд, ²J = 12.8 Гц, ³J = 6.7 Гц, 1Н), 1.80-1.61 (м, 6Н), 1.57-1.48 (м, 3Н), 1.29-1.17 (м, 2Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 181.2, 135.4, 129.3, 128.2, 128.1, 89.2, 67.0, 55.6, 50.2, 38.2, 35.3, 32.0, 25.6, 23.6, 23.1. Найдено, %: C, 76.62; H, 8.59; N, 9.51. C₁₉H₂₆N₂O. Вычислено, %: C, 76.47; H, 8.78; N, 9.39.

1-(4-Метилфенил)-3-морфолинил-2-азаспиро[4.5]децен-1 (31ог). Выход: 137 мг (88%) по методу А, 117 мг (75%) по методу Ж; бежевый порошок; R_f 0.63 (CHCl₃/MeOH, 9/1); T_{пл.} 102-104 °C (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.55 (д, ³J = 8.1 Гц, 2Н), 7.18 (д, ³J = 8.1 Гц, 2Н), 4.53 (дд, ³J = 6.8 Гц, ³J = 8.6 Гц, 1Н), 3.82-3.80 (м, 4Н), 3.01-2.98 (м, 2Н), 2.68-2.65 (м, 2Н), 2.40 (дд, ²J = 13.0 Гц, ³J = 6.8 Гц, 1Н), 2.37 (с, 3Н), 1.89-1.48 (м, 8Н), 1.31-1.20 (м, 3Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 180.7, 139.4, 132.5, 128.8, 128.2, 89.1, 67.2, 55.5, 50.3, 38.5, 35.4, 32.1, 25.7, 23.6, 23.2, 21.4. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ =-60.0, -323.1. Найдено, %: C, 76.75; H, 8.98; N, 8.82. C₂₀H₂₈N₂O. Вычислено, %: C, 76.88; H, 9.03; N, 8.97.

3,3-Диметил-5-метокси-2-фенил-1-пирролин (**33ба**). Выход: 70 мг (69%) по методу А, 85 мг (84%) по методу Б; бесцветная маслянистая жидкость; R_f 0.82 (CHCl₃/MeOH, 9/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.76-7.74 (м,

2H), 7.40-7.39 (м, 3H), 5.24 (дд, ${}^{3}J = 5.9$ Гц, ${}^{3}J = 6.9$ Гц, 1H), 3.67 (с, 3H), 2.24 (дд, ${}^{2}J = 12.8$ Гц, ${}^{3}J = 5.9$ Гц, 1H), 1.82 (дд, ${}^{2}J = 12.8$ Гц, ${}^{3}J = 6.9$ Гц, 1H), 1.39 (с, 3H), 1.37 (с, 3H). ЯМР 13 С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 181.2$, 134.3, 129.9, 128.2, 128.1, 100.0, 56.9, 49.7, 48.1, 27.2, 26.8. Найдено, %: С, 76.93; H, 8.45; N, 6.99. С₁₃H₁₇NO. Вычислено, %: С, 76.81; H, 8.43; N, 6.89.

3,3-Диметил-2-фенил-5-этокси-1-пирролин (**3366**). Выход: 92 мг (85%) по методу Б; бесцветная маслянистая жидкость; R_f 0.48 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.75-7.73 (м, 2H), 7.40-7.37 (м, 3H), 5.34 (дд, ³*J* = 6.2 Гц, ³*J* = 6.9 Гц, 1H), 4.13-4.09 (м, 1H), 3.76-3.72 (м, 1H), 2.23 (дд, ²*J* = 12.8 Гц, ³*J* = 6.2 Гц, 1H), 1.83 (дд, ²*J* = 12.8 Гц, ³*J* = 6.9 Гц, 1H), 1.38 (с, 3H), 1.36 (с, 3H), 1.30 (тр, ³*J* = 7.1 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 180.9, 134.4, 129.8, 128.2, 128.1, 98.7, 64.8, 49.6, 48.4, 27.1, 26.8, 15.5. Найдено, %: C, 77.63; H, 8.52; N, 6.32. С₁₄H₁₉NO. Вычислено, %: C, 77.38; H, 8.81; N, 6.45.

5-(*н*-Бутокси)-**3**,**3**-диметил-**2**-фенил-**1**-пирролин (**336**в). Выход: 39 мг (32%) по методу Б, 77 мг (63%) по методу Ж; бесцветная маслянистая жидкость; R_f 0.85 (CHCl₃/MeOH, 9/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.75-7.73 (м, 2H), 7.39-7.37 (м, 3H), 5.32 (дд, ³*J* = 6.0 Гц, ³*J* = 6.7 Гц, 1H), 4.08-4.02 (м, 1H), 3.70-3.64 (м, 1H), 2.23 (дд, ²*J* = 12.5 Гц, ³*J* = 6.0 Гц, 1H), 1.83 (дд, ²*J* = 12.5 Гц, ³*J* = 6.7 Гц, 1H), 1.69-1.62 (м, 2H), 1.45-1.40 (м, 2H),1.38 (с, 3H), 1.36 (с, 3H), 0.95 (тр, ³*J* = 7.3 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 180.9, 134.5, 129.8, 128.3, 128.2, 98.8, 69.3, 49.6, 48.4, 32.1, 27.2, 26.8, 19.5, 14.0. Найдено, %: C, 78.54; H, 9.29; N, 5.47. C₁₆H₂₃NO. Вычислено, %: C, 78.32; H, 9.45; N, 5.71.

5-(Аллилокси)-3,3-диметил-2-фенил-1-пирролин (**336**г). Выход: 39 мг (34%) по методу A; бесцветная маслянистая жидкость; R_f 0.84 (CHCl₃/MeOH, 9/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.76-7.75 (м, 2H), 7.40-7.35 (м, 3H), 6.10-5.98 (м, 1H), 5.40 (дд, ³J = 6.0 Гц, ³J = 6.8 Гц, 1H), 5.36 (д, ³J = 15.8 Гц, 1H), 5.22 (д, ³J = 10.3 Гц, 1H), 4.56 (дд, ²J = 12.9 Гц, ³J = 5.2 Гц, 1H), 4.29 (дд, ²J = 12.9 Гц, ³J = 6.1 Гц, 1H), 2.24 (дд, ²J = 12.8 Гц, ³J = 6.0 Гц, 1H), 1.88 (дд, ²J = 12.8 Гц, ³J = 6.8 Гц, 1H), 1.39 (с, 3H), 1.37 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 181.1, 135.0, 134.3, 129.9, 128.2, 116.9, 98.2, 70.2, 49.7, 48.3, 27.2,

26.8. Найдено, %: С, 78.72; Н, 8.27; N, 6.02. С₁₅Н₁₉NO. Вычислено, %: С, 78.56; Н, 8.35; N, 6.11.

3,3-Диметил-5-(пропаргилокси)-2-фенил-1-пирролин (336д). Выход: 52 мг (46%) по методу А; бесцветная маслянистая жидкость; R_f 0.84 (CHCl₃/MeOH, 9/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.76-7.74 (м, 2H), 7.40-7.38 (м, 3H), 5.54 (дд, ³J = 6.1 Гц, ³J = 6.6 Гц, 1H), 4.58 (д, ⁴J = 2.0 Гц, 2H), 2.46 (тр, ⁴J = 2.0 Гц, 1H), 2.24 (дд, ²J = 12.9 Гц, ³J = 6.1 Гц, 1H), 1.88 (дд, ²J = 12.9 Гц, ³J = 6.6 Гц, 1H), 1.39 (с, 3H), 1.37 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 181.6, 134.2, 130.0, 128.3, 128.2, 97.2, 80.2, 74.2, 56.1, 50.0, 48.1, 27.2, 26.9. Найдено, %: C, 79.40; H, 7.48; N, 6.05. С₁₅H₁₇NO. Вычислено, %: C, 79.26; H, 7.54; N, 6.16.

5-(Бензилокси)-3,3-диметил-2-фенил-1-пирролин (**336**е). Выход: 64 мг (46%) по методу Ж; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.34 (гексан/эфир, 2/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.79-7.76 (м, 2H), 7.46-7.35 (м, 7H), 7.30-7.27 (м, 1H), 5.47 (дд, ³*J* = 6.1 Гц, ³*J* = 6.7 Гц, 1H), 5.12 (д, ²*J* = 11.9 Гц, 1H), 4.85 (д, ²*J* = 11.9 Гц, 1H), 2.26 (дд, ²*J* = 12.9 Гц, ³*J* = 6.1 Гц, 1H), 1.94 (дд, ²*J* = 12.9 Гц, ³*J* = 6.7 Гц, 1H), 1.39 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 181.3, 138.7, 134.4, 129.9, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.5, 98.1, 71.0, 49.8, 48.3, 27.2, 26.9. Найдено, %: C, 81.44; H, 7.73; N, 4.92. C₁₉H₂₁NO. Вычислено, %: C, 81.68; H, 7.58; N, 5.01.

3,3-Диметил-2-фенил-5-(циклогексилокси)-1-пирролин (336ж). Выход: 90 мг (66%) по методу Ж; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.54 (гексан/эфир, 2/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.75-7.73 (м, 2H), 7.40-7.38 (м, 3H), 5.50 (дд, ³*J* = 6.0 Гц, ³*J* = 7.2 Гц, 1H), 3.92-3.87 (м, 1H), 2.21 (дд, ²*J* = 12.7 Гц, ³*J* = 6.0 Гц, 1H), 2.13-2.07 (м, 2H), 1.84 (дд, ²*J* = 12.7 Гц, ³*J* = 7.2 Гц, 1H), 1.81-1.77 (м, 2H), 1.60-1.57 (м, 1H), 1.44-1.20 (м, 4H), 1.39 (с, 3H), 1.36 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 180.5, 134.5, 129.7, 128.1, 128.1, 96.2, 76.3, 49.4, 49.0, 33.8, 32.3, 27.0, 26.7, 25.9, 24.5, 24.4. Найдено, %: С, 79.80; H, 9.03; N, 5.31. C₁₈H₂₅NO. Вычислено, %: С, 79.66; H, 9.29; N, 5.16.

5-(*трет*-Бутилокси)-3,3-диметил-2-фенил-1-пирролин(3363).Выход: 26 мг (21%) по методу Ж; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.56

(гексан/эфир, 2/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.78-7.76 (м, 2Н), 7.38-7.36 (м, 3Н), 5.55 (дд, ³*J* = 6.1 Гц, ³*J* = 7.4 Гц, 1Н), 2.18 (дд, ²*J* = 12.7 Гц, ³*J* = 6.1 Гц, 1Н), 1.83 (дд, ²*J* = 12.7 Гц, ³*J* = 7.4 Гц, 1Н), 1.39 (с, 3Н), 1.38 (с, 9Н), 1.36 (с, 3Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 179.7, 134.6, 129.7, 128.3, 128.1, 92.5, 74.4, 50.7, 49.1, 28.9, 27.1, 26.8. Найдено, %: C, 78.10; H, 9.63; N, 5.58. C₁₆H₂₃NO. Вычислено, %: C, 78.32; H, 9.45; N, 5.71.

5-(*н*-Бутокси)-**3**,**3**-диметил-**2**-(**4**-метилфенил)-**1**-пирролин (**33**ив). Выход: 93 мг (72%) по методу Ж; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.36 (гексан/эфир, 3/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.68 (д, ³*J* = 8.2 Гц, 2Н), 7.19 (д, ³*J* = 8.2 Гц, 2Н), 5.32 (дд, ³*J* = 6.1 Гц, ³*J* = 6.9 Гц, 1Н), 4.07-4.01 (м, 1Н), 3.70-3.64 (м, 1Н), 2.38 (с, 3Н), 2.22 (дд, ²*J* = 12.8 Гц, ³*J* = 6.1 Гц, 1Н), 1.83 (дд, ²*J* = 12.8 Гц, ³*J* = 6.9 Гц, 1Н), 1.83 (дд, ²*J* = 12.8 Гц, ³*J* = 6.9 Гц, 1Н), 1.70-1.63 (м, 2Н), 1.48-1.40 (м, 2Н), 1.39 (с, 3Н), 1.38 (с, 3Н), 0.96 (тр, ³*J* = 7.4 Гц, 3Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 180.4, 139.9, 131.4, 128.8, 128.2, 98.6, 69.1, 49.3, 48.4, 32.1, 27.2, 26.8, 21.3, 19.4, 13.9. Найдено, %: C, 79.09; H, 9.65; N, 5.32. C₁₇H₂₅NO. Вычислено, %: C, 78.72; H, 9.71; N, 5.40.

5-(н-Бутокси)-3,3-диметил-2-(2,5-диметилфенил)-1-пирролин

(**33кв**). Выход: 71 мг (52%) по методу Ж; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.30 (гексан/эфир, 3/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.11 (д, ³J =7.7 Гц, 1Н), 7.05 (д, ³J =7.7 Гц, 1Н), 6.95 (с, 1Н), 5.37 (дд, ³J = 6.2 Гц, ³J = 6.3 Гц, 1Н), 4.06-4.01 (м, 1Н), 3.69-3.63 (м, 1Н), 2.31 (с, 3Н), 2.27 (с, 3Н), 2.22 (дд, ²J = 13.0 Гц, ³J = 6.3 Гц, 1Н), 1.83 (дд, ²J = 13.0 Гц, ³J = 6.2 Гц, 1Н), 1.66-1.60 (м, 2Н), 1.46-1.37 (м, 2Н), 1.21 (с, 3Н), 1.19 (с, 3Н), 0.94 (тр, ³J = 7.4 Гц, 3Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 183.3, 134.8, 134.3, 132.9, 130.5, 129.0, 127.9, 99.8, 69.2, 51.5, 46.3, 32.1, 26.7, 26.3, 21.0, 19.5, 19.4, 14.0. Найдено, %: С, 79.34; H, 10.13; N, 5.03. С₁₈H₂₇NO. Вычислено, %: С, 79.07; H, 9.95; N, 5.12.

5-(*н*-Бутокси)-**3**,**3**-диметил-**2**-(фурил-**2**)-**1**-пирролин (**33**мв). Выход: 47 мг (40%) по методу Ж; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.13 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.52$ (д, ³J = 1.5 Гц, 1Н), 6.97 (д, ³J = 3.4 Гц, 1Н), 6.46 (дд, ³J = 1.5 Гц, ³J = 3.4 Гц, 1Н), 5.33 (дд, ³J = 6.2 Гц, ³J = 6.4 Гц, 1Н), 4.04-3.98 (м, 1Н), 3.65-3.59 (м, 1Н), 2.17 (дд, ${}^{2}J$ = 13.1 Гц, ${}^{3}J$ = 6.4 Гц, 1Н), 1.78 (дд, ${}^{2}J$ = 13.1 Гц, ${}^{3}J$ = 6.2 Гц, 1Н), 1.65-1.58 (м, 2Н), 1.44 (с, 3Н), 1.42-1.36 (м, 2Н), 1.32 (с, 3Н), 0.92 (тр, ${}^{3}J$ = 7.4 Гц, 3Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 171.2, 149.1, 144.4, 113.9, 111.5, 99.8, 69.2, 48.9, 47.1, 32.1, 27.3, 26.6, 19.4, 14.0. Найдено, %: C, 71.62; H, 8.73; N, 5.88. С₁₄H₂₁NO₂. Вычислено, %: C, 71.46; H, 9.00; N, 5.95.

3-(*н*-Бутокси)-1-фенил-2-азаспиро[4.5]децен-1 (33нв). Выход: 91 мг (64%) по методу Ж; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.26 (гексан/эфир, 3/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.60-7.58 (м, 2H), 7.38-7.36 (м, 3H), 5.33 (дд, ³J = 6.0 Гц, ³J = 6.4 Гц, 1H), 4.07-4.02 (м, 1H), 3.70-3.64 (м, 1H), 2.46 (дд, ²J = 13.1 Гц, ³J = 6.4 Гц, 1H), 1.66 (дд, ²J = 13.1 Гц, ³J = 6.0 Гц, 1H), 1.79-1.56 (м, 8H), 1.48-1.39 (м, 4H), 1.36-1.26 (м, 1H), 1.20-1.10 (м, 1H), 0.96 (тр, ³J = 7.4 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 182.0, 135.4, 129.2, 128.1, 128.0, 99.5, 69.2, 55.5, 41.5, 35.3, 33.0, 32.1, 25.5, 23.5, 23.1, 19.4, 14.0. Найдено, %: C, 80.31; H, 9.50; N, 4.86. C₁₉H₂₇NO. Вычислено, %: C, 79.95; H, 9.53; N, 4.91.

3-(*н*-Бутокси)-1-(4-метилфенил)-2-азаспиро[4.5]децен-1 (33ов). Выход: 94 мг (63%) по методу Ж; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.32 (гексан/эфир, 3/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.54$ (д, ³*J* =7.7 Гц, 2H), 7.18 (д, ³*J* =7.7 Гц, 2H), 5.32 (дд, ³*J* = 6.0 Гц, ³*J* = 6.4 Гц, 1H), 4.07-4.01 (м, 1H), 3.70-3.64 (м, 1H), 2.46 (дд, ²*J* = 13.0 Гц, ³*J* = 6.4 Гц, 1H), 2.37 (с, 3H), 1.67 (дд, ²*J* = 13.0 Гц, ³*J* = 6.0 Гц, 1H), 1.85-1.55 (м, 8H), 1.48-1.38 (м, 4H), 1.36-1.26 (м, 1H), 1.23-1.14 (м, 1H), 0.95 (тр, ³*J* = 7.4 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 181.8, 139.3, 132.5, 128.8, 128.2, 99.5, 69.2, 55.5, 41.7, 35.4, 33.1, 32.1, 25.6, 23.6, 23.2, 21.4, 19.4, 14.0 Найдено, %: C, 80.55; H, 9.75; N, 4.61. С₂₀Н₂₉NO. Вычислено, %: C, 80.22; H, 9.76; N, 4.68.

Бис(3,3-диметил-2-фенил-1-пирролинил-5)эфир (346). Аналитически чистый образец выделен при разделении объединенных смесей, полученных при синтезе 5-алкоксипирролинов 33 по методу А; бесцветная маслянистая жидкость. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.76-7.74$ (м, 4Н) 7.40-7.39 (м, 6Н), 6.08 (дд, ³J = 5.8 Гц, ³J = 7.3 Гц, 2Н), 2.38 (дд, ²J = 12.7 Гц, ³J = 5.8 Гц, 2Н), 1.94 (дд, ²*J* = 12.7 Гц, ³*J* = 7.3 Гц, 2Н), 1.39 (с, 6Н), 1.38 (с, 6Н). ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ =−58.9.

3,3-Диметил-5-(*н*-пропилтио)-2-фенил-1-пирролин (36ба). Выход: 99 мг (80%) по методу А; бесцветная маслянистая жидкость; R_f 0.81 (CHCl₃/MeOH, 9/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.76-7.74 (м, 2H), 7.40-7.38 (м, 3H), 5.15 (дд, ³J = 7.1 Гц, ³J = 7.4 Гц, 1H), 2.92-2.87 (м, 1H), 2.82-2.75 (м, 1H), 2.37 (дд, ²J = 13.1 Гц, ³J = 7.1 Гц, 1H), 1.86 (дд, ²J = 13.1 Гц, ³J = 7.4 Гц, 1H), 1.78-1.73 (м, 2H), 1.40 (с, 6H), 1.04 (тр, ³J = 7.4 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 180.2, 134.3, 129.8, 128.3, 128.2, 71.6, 50.5, 48.8, 33.7, 27.0, 26.7, 23.4, 13.7. Найдено, %: C, 72.67; H, 8.44; N, 5.40; S, 12.68. C₁₅H₂₁NS. Вычислено, %: C, 72.82; H, 8.56; N, 5.66; S, 12.96.

3,3-Диметил-2-фенил-5-(фенилтио)-1-пирролин (**3666**). Выход: 114 мг (81%) по методу А, 84 мг (60%) по методу Ж; светло-желтая маслянистая жидкость; R_f 0.92 (CHCl₃/MeOH, 9/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.83-7.81 (м, 2H), 7.67-7.65 (м, 2H), 7.42-7.40 (м, 3H), 7.35-7.31 (м, 2H), 7.29-7.24 (м, 1H), 5.51 (дд, ³J = 7.2 Гц, ³J = 7.5 Гц, 1H), 2.44 (дд, ²J = 13.3 Гц, ³J = 7.5 Гц, 1H), 1.99 (дд, ²J = 13.3 Гц, ³J = 7.2 Гц, 1H), 1.41 (с, 3H), 1.32 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 180.5, 135.2, 134.0, 131.8, 129.9, 128.7, 128.2, 128.2, 126.9, 74.4, 50.2, 48.4, 26.8, 26.7. Найдено, %: C, 76.94; H, 6.72; N, 5.06; S, 11.17. C₁₈H₁₉NS. Вычислено, %: C, 76.82; H, 6.81; N, 4.98; S, 11.39.

(4-Амино-1,2,4-триазолил-3)(3,3-диметил-2-фенил-1-пирролинил-5)сульфид (36бв). Выход: 121 мг (84%) по методу А, 56 мг (39%) по методу Ж; белый порошок; Т_{пл.} 197-199 °С (эфир). В обоих случаях продукт **36бв** выделяли фильтрованием после обработки реакционной смеси диэтиловым эфиром. ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, м.д.): *δ* = 8.59 (с,1H), 7.78-7.73 (м, 2H), 7.48-7.42 (м, 3H), 6.76 (м, 1H), 5.84 (с, 2H), 2.40-2.25 (м, 2H), 1.45 (с, 6H). ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆, м.д.): *δ* = 181.3, 166.0, 141.6, 132.9, 130.3, 128.4, 128.1, 79.7, 50.1, 45.0, 26.5, 26.0. Найдено, %: С, 58.69; H, 5.91; N, 24.09; S, 10.95. С₁₄H₁₇N₅S. Вычислено, %: С, 58.51; H, 5.96; N, 24.37; S, 11.16. **3,3-Диметил-2-(4-метилфенил)-5-(***н*-пропилтио)-1-пирролин (36иа). Выход: 102 мг (78%) по методу А; бесцветная маслянистая жидкость; R_f 0.92 (CHCl₃/MeOH, 9/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.68 (д, ³*J* = 8.1 Гц, 2H), 7.18 (д, ³*J* = 8.1 Гц, 2H), 5.12 (дд, ³*J* = 7.1 Гц, ³*J* = 7.3 Гц, 1H), 2.91-2.84 (м, 1H), 2.81-2.74 (м, 1H), 2.37 (с, 3H), 2.35 (дд, ²*J* = 13.2 Гц, ³*J* = 7.1 Гц, 1H), 1.85 (дд, ²*J* = 13.2 Гц, ³*J* = 7.1 Гц, 3H), 1.85 (дд, ²*J* = 13.2 Гц, ³*J* = 7.4 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 179.8, 139.9, 131.3, 128.9, 128.1, 71.4, 50.3, 48.9, 33.6, 27.0, 26.8, 23.4, 21.4, 13.7. Найдено, %: С, 73.69; H, 8.77; N, 5.49; S, 12.03. С₁₆H₂₃NS. Вычислено, %: С, 73.51; H, 8.87; N, 5.36; S, 12.27.

1-Фенил-3-(*н*-пропилтио)-2-азаспиро[4.5]децен-1 (36на). Выход: 114 мг (79%) по методу А; светло-желтая маслянистая жидкость; R_f 0.83 (CHCl₃/MeOH, 9/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.61-7.58 (м, 2H), 7.38-7.36 (м, 3H), 5.14 (дд, ³*J* = 7.2 Гц, ³*J* = 7.7 Гц, 1H), 2.87-2.84 (м, 1H), 2.80-2.75 (м, 1H), 2.53 (дд, ²*J* = 13.6 Гц, ³*J* = 7.7 Гц, 1H), 1.80 (дд, ²*J* = 13.6 Гц, ³*J* = 7.2 Гц, 1H), 1.77-1.58 (м, 8H), 1.57-1.49 (м, 1H), 1.47-1.24 (м, 2H), 1.23-1.10 (м, 1H), 1.02 (тр, ³*J* = 7.4 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 181.1, 135.3, 129.2, 128.3, 128.1, 72.2, 56.5, 42.1, 34.6, 33.7, 33.2, 25.6, 23.4, 23.3, 23.2, 13.7. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -56.1. Найдено, %: C, 75.34; H, 8.96; N, 5.03; S, 11.32. C₁₈H₂₅NS. Вычислено, %: C, 75.21; H, 8.77; N, 4.87; S, 11.15.

1-(4-Метилфенил)-3-(*н***-пропилтио)-2-азаспиро[4.5]децен-1 (360а).** Выход: 118 мг (78%) по методу А; бесцветная маслянистая жидкость; R_f 0.83 (CHCl₃/MeOH, 9/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.54 (д, ³*J* = 8.1 Гц, 2H), 7.19 (д, ³*J* = 8.1 Гц, 2H), 5.13 (дд, ³*J* = 7.3 Гц, ³*J* = 7.6 Гц, 1H), 2.90-2.83 (м, 1H), 2.79-2.72 (м, 1H), 2.53 (дд, ²*J* = 13.3 Гц, ³*J* = 7.6 Гц, 1H), 2.36 (с, 3H), 1.80-1.70 (м, 8H), 1.68-1.50 (м, 2H), 1.47-1.20 (м, 3H), 1.02 (тр, ³*J* = 7.4 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 180.8, 139.3, 132.3, 128.8, 128.3, 72.1, 56.4, 42.3, 34.7, 33.7, 33.2, 25.6, 23.5, 23.4, 23.2, 21.4, 13.7. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -59.1. Найдено, %: C, 75.82; H, 9.12; N, 4.47; S, 10.39. C₁₉H₂₇NS. Вычислено, %: C, 75.69; H, 9.03; N, 4.65; S, 10.64. **4,4-Диметил-1,3-дифенил-1,4-дигидропиридазин (38ба).** Выход: 117 мг (89%) по методу В, 75 мг (57%) по методу Ж; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.87 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.62-7.60 (м, 2H), 7.46-7.41 (м, 5H), 7.35-7.33 (м, 2H), 7.05-7.02 (м, 1H), 6.83 (д, ³J = 7.4 Гц, 1H), 4.81 (д, ³J = 7.4 Гц, 1H), 1.32 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 150.2, 144.9, 137.8, 129.3, 129.1, 128.2, 127.9, 124.8, 122.1, 115.4, 109.9, 32.7, 28.9. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -215.4, -64.9. Найдено, %: C, 82.23; H, 6.74; N, 10.74. C₁₈H₁₈N₂. Вычислено, %: C, 82.40; H, 6.92; N, 10.68.

4,4-Диметил-1-(3-метилфенил)-3-фенил-1,4-дигидропиридазин (**3866**). Выход: 103 мг (75%) по методу В; оранжевая маслянистая жидкость; R_f 0.89 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.59-7.57 (м, 2H), 7.40-7.38 (м, 3H), 7.27-7.26 (м, 1H), 7.21-7.20 (м, 2H), 6.84-6.82 (м, 1H), 6.80 (д, ³*J* = 7.2 Гц, 1H), 4.77 (д, ³*J* = 7.2 Гц, 1H), 2.36 (с, 3H), 1.28 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 150.0, 144.9, 138.9, 137.8, 129.2, 128.9, 128.2, 127.9, 124.9, 123.0, 116.1, 112.5, 109.6, 32.7, 28.8, 21.7. Найдено, %: C, 82.69; H, 7.30; N, 10.08. C₁₉H₂₀N₂. Вычислено, %: C, 82.57; H, 7.29; N, 10.14.

4,4-Диметил-1-(4-метилфенил)-3-фенил-1,4-дигидропиридазин

(386в). Выход: 103 мг (75%) по методу В; оранжевая маслянистая жидкость; R_f 0.86 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.59-7.57 (м, 2H), 7.40-7.38 (м, 3H), 7.31 (д, ³J = 8.3 Гц, 2H), 7.13 (д, ³J = 8.3 Гц, 2H), 6.77 (д, ³J = 7.3 Гц, 1H), 4.75 (д, ³J = 7.3 Гц, 1H), 2.32 (с, 3H), 1.29 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 149.6, 142.8, 137.9, 131.5, 129.6, 129.2, 128.1, 127.9, 125.1, 115.5, 109.3, 32.6, 28.9, 20.7. Найдено, %: C, 82.43; H, 7.08; N, 10.23. C₁₉H₂₀N₂. Вычислено, %: C, 82.57; H, 7.29; N, 10.14.

4,4-Диметил-1-(2,4-диметилфенил)-3-фенил-1,4-дигидропиридазин (**386**г). Выход: 109 мг (75%) по методу В; оранжевая маслянистая жидкость; R_f 0.87 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.54-7.52 (м, 2Н), 7.35-7.33 (м, 3Н), 7.30-7.27 (м, 1Н), 7.03-7.01 (м, 2Н), 6.37 (д, ³*J* = 7.2 Гц, 1Н), 4.62 (д, ³*J* = 7.2 Гц, 1Н), 2.31 (с, 6Н), 1.29 (с, 6Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 148.3, 143.2, 137.8, 135.4, 132.4, 131.7, 129.2, 129.7, 127.9, 127.8, 127.2, 124.2, 106.4, 32.1, 28.2, 20.9, 18.3. Найдено, %: С, 82.61; Н, 7.87; N, 9.44. С₂₀H₂₂N₂. Вычислено, %: С, 82.72; Н, 7.64; N, 9.64.

4,4-Диметил-1-(2-нафтил)-3-фенил-1,4-дигидропиридазин (386д). Выход: 134 мг (86%) по методу В; бежевый порошок; R_f 0.83 (гексан/эфир, 1/1); T_{пл.} 92-94 °C (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.81-7.78 (м, 4H), 7.71-7.69 (м, 1H), 7.66-7.64 (м, 2H), 7.47-7.43 (м, 4H), 7.38-7.34 (м, 1H), 6.97 (д, ³J = 7.4 Гц, 1H), 4.88 (д, ³J = 7.4 Гц, 1H), 1.35 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 150.7, 142.6, 137.8, 134.3, 129.9, 129.3, 129.3, 129.0, 128.3, 128.0, 127.7, 127.3, 126.5, 124.8, 124.0, 117.0, 110.6, 32.9, 29.0. Найдено, %: C, 84.35; H, 6.38; N, 8.81. С₂₂H₂₀N₂. Вычислено, %: C, 84.58; H, 6.45; N, 8.97.

4,4-Диметил-3-фенил-1-(4-фторфенил)-1,4-дигидропиридазин

(386е). Выход: 130 мг (93%) по методу Г; оранжевая маслянистая жидкость. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.57-7.55 (м, 2H), 7.40-7.34 (м, 5H), 7.04-7.00 (м, 2H), 6.72 (д, ³J = 7.3 Гц, 1H), 4.78 (д, ³J = 7.3 Гц, 1H), 1.29 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 158.7 (д, ¹J = 240.5 Гц), 150.2, 141.5 (д, ⁴J = 2.3 Гц), 137.7, 129.2, 128.3, 127.9, 125.1, 116.9 (д, ³J = 7.7 Гц), 115.6 (д, ²J = 22.5 Гц), 109.7, 32.6, 28.8. Найдено, %: С, 76.92; H, 5.87; F, 7.03; N, 9.74. С₁₈H₁₇FN₂. Вычислено, %: С, 77.12; H, 6.11; F, 6.78; N, 9.99.

4,4-Диметил-3-фенил-1-(4-хлорфенил)-1,4-дигидропиридазин

(386ж). Выход: 116 мг (78%) по методу В; оранжевая маслянистая жидкость; R_f 0.87 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.56-7.55 (м, 2H), 7.41-7.39 (м, 3H), 7.34 (д, ³J = 8.9 Гц, 2H), 7.27 (д, ³J = 8.9 Гц, 2H), 6.75 (д, ³J = 7.4 Гц, 1H), 4.82 (д, ³J = 7.4 Гц, 1H), 1.29 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 150.9, 143.4, 137.5, 129.2, 129.0, 128.4, 128.0, 127.0, 124.4, 116.4, 110.5, 32.8, 28.8. Найдено, %: C, 73.01; H, 5.89; Cl, 11.78; N, 9.23. C₁₈H₁₇ClN₂. Вычислено, %: C, 72.84; H, 5.77; Cl, 11.95; N, 9.44.

1-(3-Бромфенил)-4,4-диметил-3-фенил-1,4-дигидропиридазин (38бз). Выход: 132 мг (77%) по методу В; оранжевая маслянистая жидкость; R_f 0.86 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.61-7.59 (м, 1Н), 7.56-7.54 (м, 2H), 7.41-7.40 (м, 3H), 7.31-7.29 (м, 1Н), 7.19-7.15 (м, 1Н), 7.12-7.10 (м, 1Н), 6.76 (д, ³*J* = 7.4 Гц, 1Н), 4.84 (д, ³*J* = 7.4 Гц, 1Н), 1.29 (с, 6Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 151.4, 145.9, 137.4, 130.3, 129.2, 128.4, 128.0, 124.7, 124.1, 123.1, 118.2, 113.5, 110.9, 32.8, 28.8. Найдено, %: С, 63.12; Н, 5.14; Br, 23.68; N, 8.20. С₁₈H₁₇BrN₂. Вычислено, %: С, 63.35; Н, 5.02; Br, 23.42; N, 8.21.

4,4-Диметил-3-фенил-1-(4-цианофенил)-1,4-дигидропиридазин

(**386и**). Выход: 119 мг (83%) по методу В; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.63 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.58$ (д, ³J = 9.0 Гц, 2H), 7.55-7.53 (м, 2H), 7.45 (д, ³J = 9.0 Гц, 2H), 7.42-7.41 (м, 3H), 6.82 (д, ³J = 7.5 Гц, 1H), 4.97 (д, ³J = 7.5 Гц, 1H), 1.31 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 153.5$, 147.2, 137.0, 133.3, 129.0, 128.7, 128.0, 122.8, 119.6, 114.4, 113.0, 103.9, 33.0, 28.8. Найдено, %: C, 79.51; H, 5.67; N, 14.92. С₁₉H₁₇N₃. Вычислено, %: C, 79.41; H, 5.96; N, 14.63.

4,4-Диметил-1-(4-нитрофенил)-3-фенил-1,4-дигидропиридазин

(386к). Выход: 112 мг (73%) по методу В; желтый порошок; R_f 0.68 (гексан/эфир, 1/1); $T_{пл.}$ 121-123 °С (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 8.20 (д, ³J = 9.3 Гц, 2H), 7.56-7.54 (м, 2H), 7.45 (д, ³J = 9.3 Гц, 2H), 7.45-7.43 (м, 3H), 6.88 (д, ³J = 7.5 Гц, 1H), 5.04 (д, ³J = 7.5 Гц, 1H), 1.32 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 154.7, 148.7, 141.6, 136.9, 129.0, 128.9, 128.1, 125.6, 122.6, 114.0, 113.6, 33.2, 28.8. Найдено, %: C, 70.53; H, 5.49; N, 13.39. C₁₈H₁₇N₃O₂. Вычислено, %: C, 70.34; H, 5.58; N, 13.67.

Монокристалл соединения **386**к получен испарением раствора в ацетонитриле. Параметры кристаллической решетки а = 10.9718(6) Å, b = 13.2389(7) Å, c = 11.8805(6) Å, β = 117.279(2)°, V = 1533.77(14) Å³, пространственная группа P2₁/c, Z = 4, C₁₈H₁₇N₃O₂. Дополнительные кристаллографические данные могут быть найдены в Кембриджской кристаллографической базе данных (www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif; CCDC 1542500).

4,4-Диметил-1-(пиридил-2)-3-фенил-1,4-дигидропиридазин (386м). Выход: 104 мг (79%) по методу В; светло-желтый порошок; R_f 0.78 (гексан/эфир, 1/1); T_{пл.} 61-63 °C (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 8.27-8.24 (м, 1Н), 7.73 (д, ${}^{3}J$ = 7.7 Гц, 1Н), 7.59-7.56 (м, 4Н), 7.41-7.39 (м, 3Н), 6.88-6.84 (м, 1Н), 4.89 (д, ${}^{3}J$ = 7.7 Гц, 1Н), 1.32 (с, 6Н). ЯМР 13 С (CDCl₃, м.д.): δ = 154.8, 152.3, 147.2, 137.8, 137.8, 129.1, 128.3, 127.9, 121.4, 117.0, 110.7, 109.4, 32.9, 29.3. Найдено, %: C, 77.52; H, 6.36; N, 15.91. С₁₇Н₁₇N₃. Вычислено, %: C, 77.54; H, 6.50; N, 15.96.

4,4-Диметил-3-фенил-1-этил-1,4-дигидропиридазин (386н). Не выделен в чистом виде вследствие нестабильности при очистке методом колоночной хроматографии и хранении. ЯМР ¹Н (CD₃CN, м.д.): δ = 7.45-7.43 (м, 2H), 7.36-7.33 (м, 3H), 6.32 (д, ³J = 7.2 Гц, 1H), 4.50 (д, ³J = 7.2 Гц, 1H), 3.47 (кв, ³J = 7.1 Гц, 2H), 1.20 (тр, ³J = 7.1 Гц, 3H), 1.13 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CD₃CN, м.д.): δ = 148.1, 139.4, 130.3, 130.0, 128.7, 106.8, 51.5, 32.4, 28.3, 14.3.

1-Бензил-4,4-диметил-3-фенил-1,4-дигидропиридазин (3860). Выход: 109 мг (79%) по методу В; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.85 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.49-7.46 (м, 2H), 7.37-7.29 (м, 8H), 6.25 (д, ³*J* = 7.3 Гц, 1H), 4.72 (с, 2H), 4.50 (д, ³*J* = 7.3 Гц, 1H), 1.21 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 147.9, 138.7, 138.1, 129.3, 129.2, 128.5, 127.9, 127.9, 127.8, 127.3, 106.5, 60.1, 32.0, 28.3. Найдено, %: C, 82.68; H, 7.31; N, 10.38. С₁₉Н₂₀N₂. Вычислено, %: C, 82.57; H, 7.29; N, 10.14.

4,4-Диметил-3-фенил-1,4-дигидропиридазинкарбоксамид-1 (38бр). Выход: 95 мг (83%) по методу В; белый порошок; R_f 0.16 (гексан/эфир, 1/1); $T_{пл.}$ 179-181 °C (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.47-7.45 (м, 2H), 7.41-7.39 (м, 3H), 7.24 (д, ³J = 7.9 Гц, 1H), 6.52 (уш с, 1H), 4.90 (уш с, 1H), 4.84 (д, ³J = 7.9 Гц, 1H), 1.26 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 154.8, 154.7, 137.0, 128.8, 128.8, 128.0, 119.8, 111.6, 32.8, 29.4. Найдено, %: C, 68.25; H, 6.44; N, 18.37. C₁₃H₁₅N₃O. Вычислено, %: C, 68.10; H, 6.59; N, 18.33.

4,4-Диметил-*N***,3-дифенил-1,4-дигидропиридазинкарбоксамид-1** (**386с**). Выход: 134 мг (88%) по методу В; бесцветная маслянистая жидкость. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 8.68 (уш с, 1H), 7.54-7.52 (м, 4H), 7.47-7.43 (м, 3H), 7.38 (д, ³J = 7.9 Гц, 1H), 7.34-7.30 (м, 2H), 7.09-7.06 (м, 1H), 4.91 (д, ³J = 7.9 Гц, 1H), 1.31 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 155.0, 150.5, 137.9, 136.8, 128.9, 128.9, 128.8, 128.1, 123.5, 119.8, 119.6, 111.8, 33.1, 29.3. Найдено, %: С, 74.78; Н, 6.15; N, 13.58. С₁₉Н₁₉N₃O. Вычислено, %: С, 74.73; Н, 6.27; N, 13.76.

1-Бензоил-4,4-диметил-3-фенил-1,4-дигидропиридазин (386ф). Выход: 107 мг (74%) по методу Е; белый порошок; $T_{пл.}$ 96-98 °С (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.83-7.80 (м, 2H), 7.55 (д, ³J = 7.9 Гц, 1H), 7.48-7.46 (м, 2H), 7.40-7.32 (м, 6H), 5.13 (д, ³J = 7.9 Гц, 1H), 1.35 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 167.9, 156.1, 136.7, 133.9, 130.8, 130.2, 128.7, 128.7, 127.9, 127.4, 120.1, 116.2, 33.2, 29.3. МС (*m*/*z*): 291.1499; Вычислено для [C₁₉H₁₈N₂O+H]⁺: 291.1497.

4,4-Диметил-1-(4-нитробензоил)-3-фенил-1,4-дигидропиридазин (**386x**). Выход: 73 мг (44%) по методу Е; желтый порошок; Т_{пл.} 100-102 °С (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 8.17$ (д, ³J = 8.8 Гц, 2H), 7.89 (д, ³J = 8.8 Гц, 2H), 7.50 (д, ³J = 8.1 Гц, 1H), 7.40-7.33 (м, 5H), 5.20 (д, ³J = 8.1 Гц, 1H), 1.34 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 166.0$, 157.6, 148.8, 140.1, 136.3, 131.0, 129.1, 128.5, 128.2, 122.7, 119.3, 117.4, 33.5, 29.4. МС (*m*/*z*): 336.1349; Вычислено для [C₁₉H₁₇N₃O₃+H]⁺: 336.1348.

4,4-Диметил-1-(4-метилбензоил)-3-фенил-1,4-дигидропиридазин (**386ч**). Выход: 105 мг (69%) по методу Е; бежевый порошок; Т_{пл.} 111-113 °С (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.73 (д, ³J = 7.8 Гц, 2Н), 7.52 (д, ³J = 8.0 Гц, 1Н), 7.47-7.45 (м, 2Н), 7.37-7.32 (м, 3Н), 7.14 (д, ³J = 7.8 Гц, 2Н), 5.11 (д, ³J = 8.0 Гц, 1Н), 2.34 (с, 3Н), 1.33 (с, 6Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 167.8, 156.0, 141.3, 136.9, 130.9, 130.6, 128.8, 128.7, 128.2, 128.0, 120.3, 116.0, 33.2, 29.4, 21.6. МС (*m/z*): 305.1654; Вычислено для [C₂₀H₂₀N₂O+H]⁺: 305.1654.

1-Ацетил-4,4-диметил-3-фенил-1,4-дигидропиридазин (386ш). Выход: 62 мг (54%) по методу Е; светло-желтый порошок; Т_{пл.} 42-44 °С (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.51-7.48 (м, 2H), 7.41-7.38 (м, 3H), 7.34 (д, ³J = 8.1 Гц, 1H), 4.97 (д, ³J = 8.1 Гц, 1H), 2.36 (с, 3H), 1.28 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 170.4, 156.0, 137.1, 128.7, 128.7, 128.0, 118.8, 114.9, 33.0, 29.5, 21.2. МС (*m*/*z*): 229.1340; Вычислено для [C₁₄H₁₆N₂O+H]⁺: 229.1341.

4,4-Диметил-3-(4-метилфенил)-1-фенил-1,4-дигидропиридазин

(38иа). Выход: 108 мг (78%) по методу В; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.89 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.48$ (д, ³J = 7.8 Гц, 2H), 7.43-7.41 (м, 2H), 7.34-7.30 (м, 2H), 7.20 (д, ³J = 7.8 Гц, 2H), 7.02-6.98 (м, 1H), 6.80 (д, ³J = 7.2 Гц, 1H), 4.77 (д, ³J = 7.2 Гц, 1H), 2.40 (с, 3H), 1.29 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 150.1$, 144.9, 138.1, 134.9, 129.1, 129.1, 128.6, 124.7, 122.0, 115.2, 109.9, 32.7, 28.9, 21.3. Найдено, %: C, 82.73; H, 7.16; N, 9.93. С₁₉H₂₀N₂. Вычислено, %: C, 82.57; H, 7.29; N, 10.14.

4,4-Диметил-3-(4-метилфенил)-1,4-дигидропиридазинкарбоксамид-1 (38ир). Выход: 88 мг (72%) по методу В; бежевый порошок; $T_{пл.}$ 109-111 °С (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.37$ (д, ³J = 7.9 Гц, 2H), 7.23 (д, ³J = 7.9 Гц, 1H), 7.20 (д, ³J = 7.9 Гц, 2H), 6.53 (уш с, 1H), 4.88 (уш с, 1H), 4.83 (д, ³J = 7.9 Гц, 1H), 2.40 (с, 3H), 1.26 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 154.8$, 154.8, 138.8, 134.1, 128.7, 128.7, 119.8, 111.6, 32.8, 29.4, 21.3. Найдено, %: С, 69.37; H, 6.92; N, 17.10. С₁₄H₁₇N₃O. Вычислено, %: С, 69.11; H, 7.04; N, 17.27.

4,4-Диметил-3-(4-метилфенил)-*N***-фенил-1,4-дигидропиридазин**карбоксамид-1 (**38ис**). Выход: 119 мг (75%) по методу В; светло-желтая маслянистая жидкость. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 8.70$ (уш с, 1H), 7.54-7.52 (м, 2H), 7.43 (д, ³*J* = 7.8 Гц, 2H), 7.36 (д, ³*J* = 7.9 Гц, 1H), 7.34-7.30 (м, 2H), 7.26 (д, ³*J* = 7.8 Гц, 2H), 7.09-7.06 (м, 1H), 4.90 (д, ³*J* = 7.9 Гц, 1H), 2.44 (с, 3H), 1.30 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 155.0$, 150.5, 138.9, 137.9, 134.0, 128.9, 128.8, 128.7, 123.4, 119.7, 119.5, 111.8, 33.1, 29.3, 21.3. Найдено, %: С, 75.03; H, 6.42; N, 13.07. С₂₀H₂₁N₃O. Вычислено, %: С, 75.21; H, 6.63; N, 13.16.

1-Бензоил-4,4-диметил-3-(4-метилфенил)-1,4-дигидропиридазин (38иф). Выход: 78 мг (51%) по методу Е; белый порошок; Т_{пл.} 129-131 °С (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.81 (д, ³J = 8.1 Гц, 2Н), 7.53 (д, ³J = 8.0 Гц, 1Н), 7.42-7.33 (м, 5Н), 7.14 (д, ³J = 7.8 Гц, 2Н), 5.12 (д, ³J = 8.0 Гц, 1Н), 2.35 (с, 3Н), 1.35 (с, 6Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 167.9, 156.0, 138.7, 134.0, 133.9, 130.8, 130.3, 128.7, 128.6, 127.4, 120.0, 116.4, 33.2, 29.4, 21.2. МС (*m*/*z*): 305.1654; Вычислено для [C₂₀H₂₀N₂O+H]⁺: 305.1654.

4,4-Диметил-3-(2,5-диметилфенил)-1,4-дигидропиридазинкарбокс-

амид-1 (38кр). Выход: 23 мг (18%) по методу В; белый порошок; Т_{пл.} 178-180 °С (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.26$ (д, ³J = 7.9 Гц, 1Н), 7.15 (д, ³J = 7.8 Гц, 1Н), 7.11 (д, ³J = 7.8 Гц, 1Н), 7.06 (с, 1Н), 6.45 (уш с, 1Н), 5.02 (уш с, 1Н), 4.86 (д, ³J = 7.9 Гц, 1Н), 2.35 (с, 3Н), 2.25 (с, 3Н), 1.15 (с, 6Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 154.9$, 154.8, 135.9, 134.6, 133.5, 130.5, 129.5, 129.2, 120.2, 111.0, 33.7, 28.6, 21.1, 19.9. Найдено, %: С, 69.77; Н, 7.26; N, 16.04. С₁₅Н₁₉N₃O. Вычислено, %: С, 70.01; Н, 7.44; N, 16.33.

4,4-Диметил-3-(фурил-2)-1,4-дигидропиридазинкарбоксамид-1 (**38мр**). Выход: 48 мг (44%) по методу В; бежевый порошок; Т_{пл.} 108-110 °С (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.46 (д, ³J = 1.7 Гц, 1Н), 7.16 (д, ³J = 8.2 Гц, 1Н), 6.76 (д, ³J = 3.3 Гц, 1Н), 6.51 (уш с, 1Н), 6.44 (дд, ³J = 1.7 Гц, ³J = 3.3 Гц, 1Н), 5.49 (уш с, 1Н), 4.77 (д, ³J = 8.2 Гц, 1Н), 1.41 (с, 6Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 154.3, 151.6, 144.3, 143.0, 118.1, 112.5, 111.2, 111.0, 31.7, 29.8. Найдено, %: C, 60.51; H, 6.07; N, 18.98. С₁₁Н₁₃N₃O₂. Вычислено, %: C, 60.26; H, 5.98; N, 19.17.

4,4-Диметил-3-(фурил-2)-*N***-фенил-1,4-дигидропиридазинкарбокс**амид-1 (**38мс**). Выход: 88 мг (60%) по методу В; белый порошок; Т_{пл.} 94-96 °C (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 8.72$ (уш с, 1H), 7.55-7.53 (м, 3H), 7.36-7.32 (м, 2H), 7.28 (д, ³*J* = 8.2 Гц, 1H), 7.11-7.09 (м, 1H), 6.84 (д, ³*J* = 3.3 Гц, 1H), 6.50 (дд, ³*J* = 1.7 Гц, ³*J* = 3.3 Гц, 1H), 4.85 (д, ³*J* = 8.2 Гц, 1H), 1.46 (с, 6H). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 151.3$, 150.0, 144.2, 143.2, 137.8, 129.0, 123.5, 119.5, 118.0, 112.7, 111.3, 111.3, 32.0, 29.8. Найдено, %: C, 69.28; H, 5.93; N, 14.56. C₁₇H₁₇N₃O₂. Вычислено, %: C, 69.14; H, 5.80; N, 14.23.

1-Бензоил-4,4-диметил-3-(фурил-2)-1,4-дигидропиридазин (38мф). Выход: 28 мг (20%) по методу Е; желтая маслянистая жидкость. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.82-7.80 (м, 2Н), 7.47-7.39 (м, 5Н), 6.60 (д, ³J = 3.4 Гц, 1Н), 6.39 (дд, ³J = 1.7 Гц, ³J = 3.4 Гц, 1Н), 5.08 (д, ³J = 8.4 Гц, 1Н), 1.49 (с, 6Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 167.5, 152.1, 145.8, 142.9, 133.8, 130.9, 130.4, 127.4, 118.3, 117.1, 111.5, 111.2, 32.0, 29.7. МС (*m/z*): 281.1291; Вычислено для [C₁₇H₁₆N₂O₂+H]⁺: 281.1290.

1,3-Дифенил-2,3-диазаспиро[5.5]ундекадиен-1,4 (38на). Выход: 124 мг (82%) по методу В; бежевый порошок; R_f 0.89 (гексан/эфир, 1/1); T_{пл.} 78-80 °C (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.48-7.46 (м, 2H), 7.44-7.39 (м, 5H), 7.34-7.30 (м, 2H), 7.03-6.99 (м, 1H), 6.87 (д, ³J = 7.3 Гц, 1H), 5.19 (д, ³J = 7.3 Гц, 1H), 1.71-1.52 (м, 9H), 1.20-1.17 (м, 1H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 151.1, 145.0, 137.7, 129.5, 129.1, 128.0, 127.8, 125.6, 122.1, 115.4, 105.5, 37.9, 34.8, 25.9, 21.1. Найдено, %: C, 83.64; H, 7.31; N, 9.03. C₂₁H₂₂N₂. Вычислено, %: C, 83.40; H, 7.33; N, 9.27.

1-Фенил-3-(4-метилфенил)-2,3-диазаспиро[5.5]ундекадиен-1,4 (38нв). Выход: 150 мг (95%) по методу Г; светло-желтый порошок; Т_{пл.} 102-104 °С (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.48-7.47 (м, 2H), 7.40-7.39 (м, 3H), 7.32 (д, ³J = 8.4 Гц, 2H), 7.13 (д, ³J = 8.4 Гц, 2H), 6.83 (д, ³J = 7.3 Гц, 1H), 5.14 (д, ³J = 7.3 Гц, 1H), 2.32 (с, 3H), 1.70-1.51 (м, 9H), 1.20-1.17 (м, 1H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 150.4, 142.9, 137.7, 131.4, 129.5, 129.5, 127.9, 127.8, 125.8, 115.4, 104.7, 37.7, 34.7, 25.9, 21.1, 20.6. Найдено, %: C, 83.30; H, 7.76; N, 8.63. C₂₂H₂₄N₂. Вычислено, %: C, 83.50; H, 7.65; N, 8.85.

3-(2-Нафтил)-1-фенил-2,3-диазаспиро[5.5]ундекадиен-1,4 (**38нд**). Выход: 155 мг (88%) по методу В; светло-розовый порошок; R_f 0.84 (гексан/эфир, 1/1); T_{пл.} 99-101 °С (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.80-7.75 (м, 4H),7.69-7.67 (м, 1H), 7.51-7.50 (м, 2H), 7.43-7.41 (м, 4H), 7.35-7.31 (м, 1H), 7.00 (д, ³J = 7.3 Гц, 1H), 5.26 (д, ³J = 7.3 Гц, 1H), 1.73-1.53 (м, 9H), 1.24-1.15 (м, 1H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 151.4, 142.6, 137.6, 134.3, 129.8, 129.5, 128.9, 128.1, 127.9, 127.7, 127.3, 126.4, 125.7, 123.9, 116.9, 110.5, 106.0, 38.0, 34.8, 25.9, 21.1. Найдено, %: C, 85.41; H, 6.93; N, 7.73. C₂₅H₂₄N₂. Вычислено, %: C, 85.19; H, 6.86; N, 7.95.

1-Фенил-3-(4-фторфенил)-2,3-диазаспиро[5.5]ундекадиен-1,4 (38не). Выход: 146 мг (91%) по методу Г; бежевый порошок; Т_{пл.} 67-69 °С (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.47-7.44 (м, 2Н), 7.40-7.34 (м, 5Н), 7.03-6.99 (м, 2H), 6.78 (д, ${}^{3}J$ = 7.3 Гц, 1H), 5.16 (д, ${}^{3}J$ = 7.3 Гц, 1H), 1.67-1.52 (м, 9H), 1.22-1.16 (м, 1H). ЯМР 13 С (CDCl₃, м.д.): δ = 158.6 (д, ${}^{1}J$ = 240.4 Гц), 151.0, 141.6 (д, ${}^{4}J$ = 2.3 Гц), 137.5, 129.4, 128.0, 127.8, 125.9, 116.8 (д, ${}^{3}J$ = 7.7 Гц), 115.6 (д, ${}^{2}J$ = 22.5 Гц), 105.3, 37.8, 34.6, 25.9, 21.1. Найдено, %: С, 78.50; H, 6.61; F, 6.00; N, 8.71. С₂₁H₂₁FN₂. Вычислено, %: С, 78.72; H, 6.61; F, 5.93; N, 8.74.

1-Фенил-3-(4-хлорфенил)-2,3-диазаспиро[5.5]ундекадиен-1,4 (38нж). Выход: 160 мг (95%) по методу Г; светло-желтый порошок; Т_{пл.} 108-110 °С (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.46-7.44 (м, 2H), 7.40-7.39 (м, 3H), 7.34 (д, ³*J* = 9.0 Гц, 2H), 7.26 (д, ³*J* = 9.0 Гц, 2H), 6.80 (д, ³*J* = 7.3 Гц, 1H), 5.21 (д, ³*J* = 7.3 Гц, 1H), 1.71-1.52 (м, 9H), 1.22-1.16 (м, 1H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 151.6, 143.4, 137.2, 129.2, 128.8, 127.9, 127.7, 126.8, 125.0, 116.2, 105.9, 37.7, 34.5, 25.7, 20.9. Найдено, %: С, 74.86; H, 6.45; Cl, 10.58; N, 8.52. С₂₁H₂₁ClN₂. Вычислено, %: С, 74.88; H, 6.28; Cl, 10.52; N, 8.32.

1-Фенил-3-(4-цианофенил)-2,3-диазаспиро[5.5]ундекадиен-1,4 (**38ни**). Выход: 150 мг (92%) по методу Г; светло-желтый порошок; Т_{пл.} 128-130 °С (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.57 (д, ³*J* = 8.9 Гц, 2Н), 7.44 (д, ³*J* = 8.9 Гц, 2Н), 7.43-7.38 (м, 5Н), 6.87 (д, ³*J* = 7.4 Гц, 1Н), 5.38 (д, ³*J* = 7.4 Гц, 1Н), 1.72-1.57 (м, 9Н), 1.23-1.12 (м, 1Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 154.4, 147.2, 136.8, 133.3, 129.1, 128.3, 127.9, 123.7, 119.7, 114.4, 108.7, 103.8, 38.2, 34.7, 25.6, 21.0. Найдено, %: С, 80.47; Н, 6.41; N, 12.54. С₂₂Н₂₁N₃. Вычислено, %: С, 80.70; Н, 6.47; N, 12.83.

3-(4-Нитрофенил)-1-фенил-2,3-диазаспиро[5.5]ундекадиен-1,4 (**38нк**). Выход: 121 мг (70%) по методу В; желтый порошок; R_f 0.66 (гексан/эфир, 1/1); T_{пл}. 146-148 °C (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 8.19 (д,

³J = 9.3 Гц, 2H), 7.45 (д, ³J = 9.3 Гц, 2H), 7.44-7.40 (м, 5H), 6.93 (д, ³J = 7.4 Гц, 1H), 5.45 (д, ³J = 7.4 Гц, 1H), 1.73-1.56 (м, 9H), 1.24-1.12 (м, 1H). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 155.6, 148.7, 141.5, 136.6, 129.1, 128.5, 128.0, 125.5, 123.5, 113.6, 109.9, 38.4, 34.8, 25.6, 21.0. Найдено, %: C, 72.38; H, 6.26; N, 11.98. С₂₁H₂₁N₃O₂. Вычислено, %: C, 72.60; H, 6.09; N, 12.10.

3-(Пиридил-2)-1-фенил-2,3-диазаспиро[5.5]ундекадиен-1,4 (**38нм**). Выход: 127 мг (84%) по методу В; светло-желтый порошок; R_f 0.76 (гексан/эфир, 1/1); T_{пл.} 135-137 °С (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 8.28-8.26 (м, 1Н), 7.74 (д, ³*J* = 7.6 Гц, 1Н), 7.58-7.56 (м, 2Н), 7.48-7.44 (м, 2Н), 7.41-7.39 (м, 3Н), 6.89-6.84 (м, 1Н), 5.33 (д, ³*J* = 7.6 Гц, 1Н), 1.72-1.50 (м, 9Н), 1.20-1.11 (м, 1Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 155.0, 153.4, 147.3, 137.7, 137.5, 129.3, 128.0, 127.8, 122.6, 117.0, 109.5, 106.0, 37.8, 35.0, 25.7, 20.8. Найдено, %: С, 79.45; H, 6.95; N, 13.72. С₂₀Н₂₁N₃. Вычислено, %: С, 79.17; H, 6.98; N, 13.85.

1-Фенил-2,3-диазаспиро[5.5]ундекадиен-1,4-карбоксамид-3 (38нр). Выход: 98 мг (73%) по методу В; белый порошок; $T_{пл.}$ 145-147 °С (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.41-7.38 (м, 5H), 7.30 (д, ³J = 7.9 Гц, 1H), 6.51 (уш с, 1H), 5.32 (д, ³J = 7.9 Гц, 1H), 4.79 (уш с, 1H), 1.69-1.50 (м, 9H), 1.16-1.08 (м, 1H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 155.7, 155.1, 136.7, 129.0, 128.4, 127.9, 121.0, 106.8, 37.4, 35.1, 25.5, 20.5. Найдено, %: С, 71.13; H, 6.99; N, 15.44. С₁₆H₁₉N₃O. Вычислено, %: С, 71.35; H, 7.11; N, 15.60.

N,1-Фенил-2,3-диазаспиро[5.5]ундекадиен-1,4-карбоксамид-3 (38нс). Выход: 133 мг (77%) по методу В; белый порошок; Т_{пл.} 122-124 °С (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 8.65 (уш с, 1H), 7.52-7.50 (м, 2H), 7.46-7.42 (м, 5H), 7.41 (д, ³J = 7.9 Гц, 1H), 7.32-7.28 (м, 2H), 7.08-7.04 (м, 1H), 5.37 (д, ³J = 7.9 Гц, 1H), 1.71-1.66 (м, 3H), 1.61-1.53 (м, 6H), 1.19-1.10 (м, 1H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 155.8, 150.8, 137.8, 136.6, 129.0, 128.9, 128.6, 128.0, 123.4, 120.9, 119.5, 107.0, 37.7, 35.0, 25.5, 20.5. Найдено, %: С, 76.70; H, 6.57; N, 12.03. С₂₂H₂₃N₃O. Вычислено, %: С, 76.49; H, 6.71; N, 12.16.

3-Бензоил-1-Фенил-2,3-диазаспиро[5.5]ундекадиен-1,4 (**38нф**). Выход: 83 мг (50%) по методу Е; белый порошок; Т_{пл.} 143-145 °С (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.80 (д, ³J = 7.6 Гц, 2H), 7.61 (д, ³J = 7.9 Гц, 1H), 7.40-7.32 (м, 8H), 5.63 (д, ³J = 7.9 Гц, 1H), 1.74-1.56 (м, 9H), 1.17-1.14 (м, 1H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 168.2, 157.9, 136.5, 133.9, 130.9, 130.3, 128.9, 128.4, 127.9, 127.5, 121.5, 111.6, 38.2, 35.1, 25.5, 20.7. МС (*m*/*z*): 331.1810; Вычислено для [C₂₂H₂₂N₂O+H]⁺: 331.1810.

1-(4-Метилфенил)-3-фенил-2,3-диазаспиро[5.5]ундекадиен-1,4

(380а). Выход: 155 мг (98%) по методу Г; бежевый порошок; Т_{пл.} 109-111 °С (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.42$ (д, ³J = 8.4 Гц, 2H), 7.37 (д, ³J = 8.4 Гц, 2H), 7.33-7.29 (м, 2H), 7.21-7.19 (м, 2H), 7.01-6.99 (м, 1H), 6.86 (д, ³J = 7.3 Гц, 1H), 5.17 (д, ³J = 7.3 Гц, 1H), 2.40 (с, 3H), 1.71-1.52 (м, 9H), 1.24-1.14 (м, 1H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 151.1$, 145.0, 137.8, 134.8, 129.4, 129.1, 128.5, 125.5, 122.0, 115.3, 105.4, 37.9, 34.8, 25.9, 21.3, 21.2. Найдено, %: C, 83.71; H, 7.44; N, 8.62. С₂₂H₂₄N₂. Вычислено, %: C, 83.50; H, 7.65; N, 8.85.

Монокристалл соединения **380а** получен испарением раствора в ацетонитриле. Параметры кристаллической решетки а = 10.847(2) Å, b = 18.668(4) Å, c = 9.247(2) Å, β = 111.221(5)°, V = 1745.5(7) Å³, пространственная группа P2₁/c, Z = 4, C₂₂H₂₄N₂. Дополнительные кристаллографические данные могут быть найдены в Кембриджской кристаллографической базе данных (www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif; CCDC 1542502).

1-(4-Метилфенил)-2,3-диазаспиро[5.5]ундекадиен-1,4-карбоксамид-3 (38ор). Выход: 122 мг (86%) по методу В; белый порошок; Т_{пл.} 156-157 °С (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.30-7.28 (м, 3H), 7.21 (д, ³*J* = 7.8 Гц, 2H), 6.52 (уш с, 1H), 5.31 (д, ³*J* = 7.9 Гц, 1H), 4.92 (уш с, 1H), 2.40 (с, 3H), 1.69-1.51 (м, 9H), 1.19-1.06 (м, 1H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 155.7, 155.1, 138.4, 133.8, 128.9, 128.6, 120.9, 106.8, 37.4, 35.1, 25.5, 21.2, 20.5. Найдено, %: С, 72.17; Н, 7.54; N, 14.98. С₁₇H₂₁N₃O. Вычислено, %: С, 72.06; H, 7.47; N, 14.83.

3-Бензоил-1-(4-метилфенил)-2,3-диазаспиро[5.5]ундекадиен-1,4 (**38оф).** Выход: 65 мг (38%) по методу Е; бежевый порошок; Т_{пл.} 150-152 °С (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.79-7.77 (м, 2H), 7.59 (д, ³*J* = 7.9 Гц, 1H), 7.41-7.31 (м, 3H), 7.24 (д, ³*J* = 7.9 Гц, 2H), 7.14 (д, ³*J* = 7.9 Гц, 2H), 5.61 (д, ³*J* = 7.9 Гц, 1H), 2.35 (с, 3H), 1.72-1.55 (м, 9H), 1.21-1.10 (м, 1H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 168.2, 157.9, 138.3, 134.0, 133.6, 130.9, 130.3, 128.9, 128.6, 127.5, 121.5, 111.6, 38.2, 35.1, 25.5, 21.3, 20.8. МС (*m*/*z*): 345.1968; Вычислено для [C₂₃H₂₄N₂O+H]⁺: 345.1967.

1-(2,5-Диметилфенил)-3-фенил-2,3-диазаспиро[5.5]ундекадиен-1,4

(38па). Выход: 119 мг (72%) по методу В; оранжевая маслянистая жидкость; R_f 0.89 (гексан/эфир, 1/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.42-7.38 (м, 2H), 7.33-7.29 (м, 2H), 7.17-7.09 (м, 3H), 7.01-6.98 (м, 1H), 6.86 (д, ³J = 7.2 Гц, 1H), 5.16 (д, ³J = 7.2 Гц, 1H), 2.37 (с, 3H), 2.24 (с, 3H), 1.68-1.48 (м, 7H), 1.39-1.33 (м, 2H), 1.19-1.10 (м, 1H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 150.8, 145.2, 136.8, 134.5, 133.6, 130.2, 130.1, 129.1, 128.6, 126.0, 121.9, 115.3, 105.0, 38.7, 34.0, 25.9, 21.2, 21.1, 20.3. Найдено, %: C, 83.71; H, 7.68; N, 8.28. C₂₃H₂₆N₂. Вычислено, %: C, 83.59; H, 7.93; N, 8.48.

1-(2,5-Диметилфенил)-2,3-диазаспиро[5.5]ундекадиен-1,4карбоксамид-3 (38пр). Выход: 30 мг (20%) по методу В; белый порошок; Т_{пл.} 173-175 °C (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.32 (д, ³*J* = 7.9 Гц, 1Н), 7.15 (д, ³*J* = 7.8 Гц, 1Н), 7.11 (д, ³*J* = 7.8 Гц, 1Н), 7.05 (с, 1Н), 6.48 (уш с, 1Н), 5.30 (д, ³*J* = 7.9 Гц, 1Н), 5.10 (уш с, 1Н), 2.37 (с, 3Н), 2.20 (с, 3Н), 1.67-1.36 (м, 9Н), 1.15-1.03 (м, 1Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 155.7, 155.1, 135.9, 134.7, 133.4, 130.4, 129.6, 129.1, 121.4, 106.7, 38.4, 34.4, 25.5, 21.1, 20.6, 19.9. Найдено, %: С, 72.92; Н, 7.67; N, 14.03. С₁₈Н₂₃N₃O. Вычислено, %: С, 72.70; Н, 7.80; N, 14.13.

(1*E*,4*Z*)-Бис(2,4-динитрофенилгидразон) 3,3-диметил-4-оксо-4фенилбутаналя (39бл). Выход: 87 мг (63%), синтезирован по методу В и выделен фильтрованием реакционной смеси; ярко-желтый порошок; Т_{пл}. 115-117 °C (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 11.11 (уш с, 1H), 10.62 (уш с, 1H), 9.12 (д, ⁴*J* = 2.6 Гц, 1H), 9.02 (д, ⁴*J* = 2.6 Гц, 1H), 8.31 (дд, ³*J* = 9.5 Гц, ⁴*J* = 2.6 Гц, 1H), 8.27 (дд, ³*J* = 9.5 Гц, ⁴*J* = 2.6 Гц, 1H), 7.96 (д, ³*J* = 9.5 Гц, 1H), 7.96 (д, ³*J* = 9.5 Гц, 1H), 7.70 (тр, ³*J* = 5.8 Гц, 1H), 7.62-7.64 (м, 3H), 7.20-7.22 (м, 2H), 2.84 (д, ³*J* = 5.8 Гц, 2H), 1.40 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 164.3, 149.8, 145.0, 144.7, 138.1, 137.9, 131.8, 130.3, 130.1, 130.0, 130.0, 129.4, 129.1, 127.5, 123.5, 123.4, 116.5, 116.2, 42.8, 42.2, 26.7. Найдено, %: С, 52.64; H, 3.87; N, 20.26. С₂₄H₂₂N₈O₈. Вычислено, %: С, 52.37; H, 4.03; N, 20.36. *N*'-(2-Бензоил-5,5-диметил-6-фенил-2,3,4,5-тетрагидропиридазинил-3)бензогидразид (406ф). Выход: 199 мг (93%) по методу Д; белый порошок; $T_{пл.}$ 162-164 °C (гексан). ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 10.02$ (д, ³J = 5.8 Гц, 1H), 7.80 (д, ³J = 7.5 Гц, 2H), 7.55-7.52 (м, 3H), 7.47-7.45 (м, 2H), 7.35-7.31 (м, 8H), 5.97-5.95 (м, 1H), 5.86 (дд, ³J = 4.5 Гц, ³J = 6.2 Гц, 1H), 2.29 (дд, ²J = 14.4Гц, ³J = 4.5 Гц, 1H), 2.08 (дд, ²J = 14.4 Гц, ³J = 6.2 Гц, 1H), 1.43 (с, 3H), 1.16 (с, 3H). ЯМР ¹³С (СDСl₃, м.д.): $\delta = 172.0$, 166.5, 158.4, 137.1, 134.9, 132.7, 131.8, 130.5, 130.0, 128.7, 128.4, 128.1, 128.0, 127.4, 127.1, 66.9, 39.1, 32.0, 28.3, 27.6. МС (*m*/*z*): 427.2137; Вычислено для [C₂₆H₂₆N₄O₂+H]⁺: 427.2134.

N'-(5,5-Диметил-2-(4-нитробензоил)-6-фенил-2,3,4,5-тетрагидропиридазинил-3)-4-нитробензогидразид (40бх). Выход: 222 мг (86%) по методу Д; белый порошок; Т_{пл.} 201-203 °С (гексан). ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 10.44$ (д, ${}^{3}J = 5.7$ Гц, 1Н), 8.32 (д, ${}^{3}J = 8.8$ Гц, 2Н), 8.20 (д, ${}^{3}J = 8.6$ Гц, 2Н), 8.06 (д, ${}^{3}J = 8.8$ Гц, 2Н), 7.80 (д, ${}^{3}J = 8.6$ Гц, 2Н), 7.33-7.29 (м, 5Н), 6.07-6.06 (м, 1Н), 5.95 (дд, ${}^{3}J = 3.8$ Гц, ${}^{3}J = 5.2$ Гц, 1Н), 2.32 (дд, ${}^{2}J = 14.3$ Гц, ${}^{3}J = 3.8$ Гц, 1Н), 2.12 (дд, ${}^{2}J = 14.3$ Гц, ${}^{3}J = 5.2$ Гц, 1Н), 1.47 (с, 3Н), 1.13 (с, 3Н). ЯМР 13 С (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 168.6$, 165.0, 159.6, 149.0, 147.6, 142.5, 139.1, 137.1, 129.9, 128.8, 128.2, 128.0, 127.9, 123.5, 122.5, 62.8, 36.7, 31.5, 28.2, 27.6. МС (m/z): 517.1835; Вычислено для [С ${}_{26}$ Н $_{24}$ N $_{6}$ O $_{6}$ +H]⁺: 517.1836.

N'-(5,5-Диметил-2-(пиридил-4)-6-фенил-2,3,4,5-тетрагидропиридазинил-3)гидразид пиридинкарбоновой-4 кислоты (406ц). Выход: 128 мг (60%) по методу Д; белый порошок; Т_{пл.} 154-156 °C (гексан). ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 10.38$ (д, ${}^3J = 4.6$ Гц, 1Н), 8.73 (д, ${}^3J = 5.6$ Гц, 2Н), 8.58 (д, ${}^3J = 5.1$ Гц, 2Н), 7.73 (д, ${}^3J = 5.6$ Гц, 2Н), 7.46 (д, ${}^3J = 5.1$ Гц, 2Н), 7.33-7.31 (м, 5Н), 6.03-6.02 (м, 1Н), 5.91 (дд, ${}^3J = 3.6$ Гц, ${}^3J = 5.2$ Гц, 1Н), 2.29 (дд, ${}^2J =$ 14.3 Гц, ${}^3J = 3.6$ Гц, 1Н), 2.08 (дд, ${}^2J = 14.3$ Гц, ${}^3J = 5.2$ Гц, 1Н), 1.47 (с, 3Н), 1.11 (с, 3Н). ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 168.5$, 165.0, 159.4, 150.1, 149.0, 143.8, 140.5, 137.1, 128.3, 127.9, 127.9, 122.5, 121.4, 62.6, 36.7, 31.4, 28.3, 27.7. МС (m/z): 429.2041; Вычислено для [C₂₄H₂₄N₆O₂+H]⁺: 429.2039.

N'-(2-Бензоил-5,5-диметил-6-(4-метилфенил)-2,3,4,5-тетрагидро-

пиридазинил-3)бензогидразид (40иф). Выход: 127 мг (58%) по методу Д; бежевый порошок; Т_{пл.} 134-136 °С (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 8.55 (д, ³J = 5.9 Гц, 1Н), 7.82 (д, ³J = 7.6 Гц, 2Н), 7.72 (д, ³J = 8.0 Гц, 2Н), 7.52-7.48 (м, 1Н), 7.44-7.41 (м, 2Н), 7.39-7.36 (м, 1Н), 7.33-7.30 (м, 2Н), 7.26 (д, ³J = 7.8 Гц, 2Н), 7.10 (д, ³J = 7.8 Гц, 2Н), 5.60 (тр, ³J = 5.8 Гц, 1Н), 2.33 (с, 3Н), 2.24-2.22 (м, 2Н), 1.48 (с, 3Н), 1.28 (с, 3Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 172.0, 166.5, 158.5, 138.3, 135.0, 134.3, 132.8, 131.7, 130.5, 130.0, 128.7, 128.7, 128.1, 127.4, 127.1, 66.9, 39.2, 32.0, 28.3, 27.6, 21.2. МС (*m*/*z*): 441.2291; Вычислено для [C₂₇H₂₈N₄O₂+H]⁺: 441.2291.

N'-(3-Бензоил-1-фенил-2,3-диазаспиро[5.5]ундецен-1-ил-4)

бензогидразид (40нф). Выход: 132 мг (57%) по методу Д; бежевый порошок; T_{пл.} 177-178 °C (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 8.42 (уш с, 1Н), 7.81 (д, ³J = 7.5 Гц, 2Н), 7.71 (д, ³J = 7.5 Гц, 2Н), 7.51-7.49 (м, 1Н), 7.45-7.41 (м, 2Н), 7.32-7.27 (м, 8Н), 5.69 (уш с, 1Н), 5.60 (тр, ³J = 6.3 Гц, 1Н), 2.47-2.45 (м, 2Н), 1.86-1.82 (м, 1Н), 1.73-1.59 (м, 8Н), 1.21-1.16 (м, 1Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 171.4, 166.5, 161.2, 136.9, 134.7, 132.7, 131.6, 130.4, 129.9, 128.5, 128.5, 128.1, 127.7, 127.2, 127.1, 66.6, 36.0, 33.6, 33.4, 31.1, 25.4, 21.0, 20.5. МС (*m*/*z*): 467.2452; Вычислено для [C₂₉H₃₀N₄O₂+H]⁺: 467.2447.

3,3-Диметил-2-фенил-4,4а-дигидро-3*H***,10***H***-бензо[***e***]пиридазино[6,1***b***][1,3]оксазинон-10 (41бщ). Выход: 81 мг (53%) по методу Е; бежевый порошок; Т_{пл.} 110-112 °С (гексан). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 8.07 (д, ³***J* **= 7.7 Гц, 1H), 7.49-7.45 (м, 1H), 7.42-7.39 (м, 2H), 7.33-7.31 (м, 3H), 7.16-7.13 (м, 1H), 6.99 (д, ³***J* **= 8.2 Гц, 1H), 5.68 (дд, ³***J* **= 8.2 Гц, ³***J* **= 6.8 Гц, 1H), 2.25-2.23 (м, 2H), 1.39 (с, 3H), 1.19 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 160.8, 158.8, 157.0, 136.4, 134.5, 129.3, 128.7, 128.4, 128.0, 123.2, 118.9, 116.3, 82.1, 39.5, 34.2, 27.6, 27.0. МС (***m***/***z***): 307.1446; Вычислено для [C₁₉H₁₈N₂O₂+H]⁺: 307.1447.**

3,3-Диметил-2-фенил-3,4,4а,5-тетрагидро-10*Н*-пиридазино[6,1*b*]хиназолинон-10 (41бэ). Выход: 43 мг (28%) по методу Е; бежевый порошок; Т_{пл.} 242-244 °C (гексан). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 8.04$ (д, ³J = 7.9 Гц, 1Н), 7.42-7.39 (м, 2Н), 7.33-7.28 (м, 4Н), 6.94-6.90 (м, 1Н), 6.72 (д, ³J = 8.1 Гц, 1Н), 5.16 (дд, ³J = 4.1 Гц, ³J = 11.0 Гц, 1Н), 4.73 (уш с, 1Н), 2.13-1.99 (м, 2Н), 1.38 (с, 3Н), 1.12 (с, 3Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 160.5$, 159.1, 146.8, 137.1, 133.7, 129.8, 128.7, 128.4, 128.0, 120.2, 117.4, 114.9, 63.6, 40.9, 33.2, 28.2, 28.0. МС (*m*/*z*): 306.1607; Вычислено для [C₁₉H₁₉N₃O+H]⁺: 306.1606.

4.4. Реакции 5-замещенных пирролинов и ЗН-пирролов с электрофилами

Метод А. Общая методика синтеза пирроло[2,1-*b*]оксазолов 47 и 48. Смесь пирролина 8,31,33,36,50 или 3*H*-пиррола 9 (0.5 ммоль) и ацетиленового спирта 46а-е (0.5 ммоль) с добавкой CH_2Cl_2 (0.2 мл) или без растворителя перемешивали при комнатной температуре или при нагревании (60 °C) в течение соответствующего времени (Схемы 3.29-3.32). Остаток после окончания реакции хроматографировали на колонке (силикагель, элюент – гексан/эфир), выделяя пирроло[2,1-*b*]оксазолы 47 и 48.

Метод Б. Общая методика синтеза пирроло[2,1-*а*]изохинолиниевых солей 56 и 59. К смеси пирролина 8,31,33,36,57 (0.2 ммоль) или 3*H*-пиррола 9 (0.2 или 0.3 ммоль) и ацетилена 52 (0.2 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0.4 мл) добавляли Cu(OAc)₂·H₂O (40 мг, 0.2 ммоль), AgBF₄ (39 мг, 0.2 ммоль) и [Cp*RhCl₂]₂ (2.5 мг, 4 мкмоль, 2 мольн. %). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре или при нагревании (60 °C) в течение 4-5 ч (Схемы 3.35-3.39). После окончания реакции реакционную смесь переносили на колонку и хроматографировали (силикагель, элюент – CHCl₃/MeOH, 49/1), выделяя пирроло[2,1-*a*]изохинолиниевые соли 56 и 59.

(Z)-2-(2,2,7,7-Тетраметил-7а-фенил-7,7а-дигидропирроло[2,1-

b]оксазол-3(2*H*)-илиден)ацетонитрил (47ба). Выход: 111 мг (79%) по методу А; белый порошок; Т_{пл.} 152-155 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.32-

7.25 (м, 5H), 7.04 (д, ${}^{3}J$ = 4.2 Гц, 1H), 5.22 (д, ${}^{3}J$ = 4.2 Гц, 1H), 3.91 (с, 1H), 1.48 (с, 3H), 1.14 (с, 3H), 0.97 (с, 3H), 0.63 (с, 3H). ЯМР 13 С (CDCl₃, м.д.): δ = 165.8, 141.3, 127.8 (уш с, Ph), 127.0, 126.0, 119.3, 108.4, 90.7, 58.4, 49.0, 27.8, 27.5, 25.3, 23.8. ЯМР 15 N (CDCl₃, м.д.): δ = -241.3, -123.2. MC (*m*/*z*): 281.1671; Вычислено для [C₁₈H₂₀N₂O+H]⁺: 281.1654.

Монокристалл соединения **476a** получен испарением раствора в гексане. Параметры кристаллической решетки a = 8.531(5) Å, b = 9.360(4) Å, c = 9.839(5) Å, V = 766.0(6) Å³, пространственная группа P2₁/c, Z = 2, C₁₈H₂₀N₂O. Дополнительные кристаллографические данные могут быть найдены в Кембриджской кристаллографической базе данных (www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif; CCDC 1873669).

(Z)-2-(2,7,7-Триметил-7а-фенил-2-этил-7,7а-дигидропирроло[2,1b]оксазол-3(2H)-илиден)ацетонитрил (47бб). Выход: 113 мг (77%, dr 1:1) по методу A; белый порошок; $T_{пл.}$ 99-104 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): диастереомер 1, δ = 7.39-7.28 (м, 5H), 7.06 (д, ³J = 4.3 Гц, 1H), 5.22 (д, ³J = 4.3 Гц, 1H), 3.87 (с, 1H), 1.42 (с, 3H), 1.12-1.26 (м, 2H), 1.12 (с, 3H), 0.71 (тр, ³J = 7.5 Гц, 3H), 0.62 (с, 3H); диастереомер 2, δ = 7.38-7.25 (м, 5H), 6.98 (д, ³J = 4.4 Гц, 1H), 5.17 (д, ³J = 4.4 Гц, 1H), 3.91 (с, 1H), 1.81-1.63 (м, 2H), 1.19 (с, 3H), 1.00 (тр, ³J = 7.5 Гц, 3H), 0.87 (с, 3H), 0.62 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): диастереомер 1, δ = 166.0, 141.5, 127.8, 127.3, 126.1, 125.1, 125.0, 119.3, 108.6, 93.8, 58.8, 49.4, 32.4, 25.4, 23.7, 23.6, 8.3; диастереомер 2, δ = 165.6, 141.7, 127.8, 126.5, 126.4, 126.1, 125.9, 119.1, 107.9, 92.3, 60.0, 49.1, 33.5, 25.8, 24.9, 24.8, 7.8. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): диастереомер 1, δ = -242.1, -123.2; диастереомер 1, δ = -240.6, -123.2. Найдено, %: C, 77.30; H, 7.67; N, 9.36. C₁₉H₂₂N₂O. Вычислено, %: C, 77.52; H, 7.53; N, 9.52.

(Z)-2-(7',7'-Диметил-7а'-фенил-7',7а'-дигидро-3'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-пирроло[2,1-*b*]оксазол]-3'-илиден)ацетонитрил (47бг). Выход: 119 мг (74%) по методу А; белый порошок; Т_{пл.} 153-154 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.49 (уш с, 1Н), 7.28 (уш с, 4Н), 7.02 (д, ³J = 4.2 Гц, 1Н), 5.19 (д, ³J = 4.2 Гц, 1Н), 3.90 (с, 1Н), 1.90-1.80 (м, 1Н), 1.75-1.66 (м, 3Н), 1.54-1.39 (м, 2Н),
1.32-1.14 (м, 3H), 1.14 (с, 3H), 0.98-0.94 (м, 1H), 0.63 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 165.8, 141.8, 127.8, 127.5, 126.7, 126.2, 124.9, 119.5, 108.5, 92.2, 58.9, 49.0, 36.4, 35.0, 25.3, 24.8, 23.0, 21.9, 21.4. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = −241.3, −123.2. МС (*m*/*z*): 321.1989; Вычислено для [C₂₁H₂₄N₂O+H]⁺: 321.1967.

(Z)-2-(2,2,7,7-Тетраметил-7а-(4-метилфенил)-7,7а-дигидропирроло-[2,1-*b*]оксазол-3(2*H*)-илиден)ацетонитрил (47иа). Выход: 109 мг (74%) по методу А; белый порошок; $T_{пл.}$ 169-171 °С. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.20 (уш с, 2H), 7.10 (уш с, 2H), 7.03 (д, ³*J* = 4.2 Гц, 1H), 5.22 (д, ³*J* = 4.2 Гц, 1H), 3.89 (с, 1H), 2.32 (с, 3H), 1.47 (с, 3H), 1.12 (с, 3H), 1.00 (с, 3H), 0.63 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 165.8, 138.3, 137.5, 128.4, 128.4, 127.1, 125.9, 119.4, 108.4, 90.7, 58.1, 49.0, 27.8, 27.5, 25.3, 23.7, 21.1. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -241.3, -123.2. МС (*m*/*z*): 295.1806; Вычислено для [C₁₉H₂₂N₂O+H]⁺: 295.1810.

Монокристалл соединения **47иа** получен испарением раствора в гексане. Параметры кристаллической решетки a = 8.2258(14) Å, b = 11.814(2) Å, c = 17.506(3) Å, $\beta = 90.665(5)^{\circ}$, V = 1701.0(5) Å³, пространственная группа P2₁/c, Z = 4, C₁₉H₂₂N₂O. Дополнительные кристаллографические данные могут быть найдены в Кембриджской кристаллографической базе данных (www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif; CCDC 1873670).

(Z)-2-(7',7'-Диметил-7а'-(4-метилфенил)-7',7а'-дигидро-3'*H*спиро[циклогексан-1,2'-пирроло[2,1-*b*]оксазол]-3'-илиден)ацетонитрил (47иг). Выход: 104 мг (62%) по методу А; белый порошок; Т_{пл.} 167-169 °C. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.36 (уш с, 1H), 7.15 (уш с, 1H), 7.09 (уш с, 2H), 7.02 (д, ³J = 4.2 Гц, 1H), 5.17 (д, ³J = 4.2 Гц, 1H), 3.88 (с, 1H), 2.32 (с, 3H), 1.89-1.85 (м, 1H), 1.75-1.65 (м, 3H), 1.58-1.38 (м, 2H), 1.33-1.24 (м, 2H), 1.20-1.12 (м, 1H), 1.12 (с, 3H), 1.00-0.97 (м, 1H), 0.63 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 165.8, 138.8, 137.4, 128.3, 126.8, 126.1, 124.8, 119.6, 108.6, 92.2, 58.6, 48.9, 36.3, 34.9, 25.2, 24.8, 23.9, 21.8, 21.4, 21.1. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -241.0, -123.3. МС (*m*/*z*): 335.2119; Вычислено для [C₂₂H₂₆N₂O+H]⁺: 335.2123.

(Z)-2-(2,2,7,7-Тетраметил-7а-(фурил-2)-7,7а-дигидропирроло[2,1b]оксазол-3(2H)-илиден)ацетонитрил (47ма). Выход: 95 мг (70%) по методу А; светло-желтый порошок; $T_{пл.}$ 96-98 °С. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.40-7.39 (уш с, 1Н), 6.90 (д, ³*J* = 4.2 Гц, 1Н), 6.31-6.28 (м, 2Н), 5.21 (д, ³*J* = 4.2 Гц, 1Н), 3.95 (с, 1Н), 1.47 (с, 3Н), 1.17 (с, 3Н), 1.11 (с, 3Н), 0.83 (с, 3Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 165.3, 153.5, 142.5, 126.5, 125.5, 118.9, 109.9, 107.4, 104.9, 91.4, 59.4, 49.6, 27.7, 27.3, 24.4, 22.3. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -241.2, -123.2. Найдено, %: C, 70.98; H, 6.92; N, 10.23. C₁₆H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36.

(Z)-2-(2',2'-Диметил-7а'-фенил-7а'*H*-спиро[циклогексан-1,7'пирроло[2,1-*b*]оксазол]-3'(2'*H*)-илиден)ацетонитрил (47на). Выход: 120 мг (75%) по методу А; белый порошок; Т_{пл.} 164-165 °C. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.42 (м, 1H), 7.33-7.28 (м, 4H), 7.16 (д, ³J = 4.2 Гц, 1H), 5.69 (д, ³J = 4.2 Гц, 1H), 3.90 (с, 1H), 1.71-1.47 (м, 5H), 1.48 (с, 3H), 1.39-1.12 (м, 3H), 1.01-0.97 (м, 1H), 0.98 (с, 3H), 0.75-0.72 (м, 1H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 165.2, 140.9, 127.8, 127.7, 127.3, 126.7, 125.3, 126.4, 123.4, 119.3, 109.1, 90.7, 57.7, 52.2, 34.7, 32.2, 27.9, 27.4, 25.5, 23.7, 22.5. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -241.1, -123.2. МС (*m*/*z*): 321.1981; Вычислено для [C₂₁H₂₄N₂O+H]⁺: 321.1967.

(Z)-2-(2'-Метил-7а'-фенил-2'-этил-7а'*H*-спиро[пиклогексан-1,7'пирроло[2,1-*b*]оксазол]-3'(2'*H*)-илиден)ацетонитрил (47нб). Выход: 137 мг (82%, *dr* 1:0.9) по методу А; белый порошок; $T_{пл.}$ 129-130 °С. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): мажорный диастереомер, $\delta = 7.31$ -7.26 (м, 5H), 7.08 (д, ³*J* = 4.3 Гц, 1H), 5.62 (д, ³*J* = 4.3 Гц, 1H), 3.85 (с, 1H), 1.77-1.66 (м, 4H), 1.62-1.45 (м, 3H), 1.36-1.10 (м, 3H), 1.02 (тр, ³*J* = 7.5 Гц, 3H), 0.98-0.94 (м, 1H), 0.88 (с, 3H), 0.76-0.70 (м, 1H); минорный диастереомер, $\delta = 7.42$ -7.40 (м, 2H), 7.31-7.26 (м, 3H, Ph), 7.13 (д, ³*J* = 4.4 Гц, 1H), 5.67 (д, ³*J* = 4.4 Гц, 1H), 3.84 (с, 1H), 1.77-1.66 (м, 2H), 1.62-1.45 (м, 3H), 1.41 (с, 3H), 1.36-1.10 (м, 3H), 1.06-1.02 (м, 3H), 0.72 (тр, ³*J* = 7.5 Гц, 3H), 0.70-0.64 (м, 1H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): мажорный диастереомер, $\delta = 165.4$, 141.3, 127.8, 127.3, 126.4, 125.2, 122.5, 119.5, 108.8, 92.6, 58.8, 52.6, 34.2, 33.4, 33.0, 25.7, 25.6, 22.8, 23.6, 8.4; минорный диастереомер, $\delta = 164.7$, 141.1, 127.8, 127.3, 126.6, 126.6, 123.6, 119.4, 109.3, 93.8, 58.2, 52.3, 34.9, 32.6, 32.2, 25.6, 23.5, 23.5, 22.5, 7.8. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): мажорный диастереомер, *δ* = −241.8, −123.7; минорный диастереомер, *δ* = −240.5, −122.8. МС (*m*/*z*): 335.2117; Вычислено для [C₂₂H₂₆N₂O+H]⁺: 335.2123.

(Z)-2-((5S*,7aS*)-5-Гидрокси-2,2,7,7-тетраметил-7а-фенилтетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-3(2*H*)-илиден)ацетонитрил (48а). Выход: 113 мг (76%) по методу А; белый порошок; Т_{пл.} 145-147 °C. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.98-7.44 (м, 2H), 7.37-7.27 (м, 3H), 5.70-5.65 (м, 1H), 4.13 (д, ³J = 3.9 Гц, 1H), 3.80 (с, 1H), 2.22 (дд, ²J = 13.6 Гц, ³J = 6.5 Гц, 1H), 2.07 (дд, ²J = 13.6 Гц, ³J = 7.8 Гц, 1H), 1.43 (с, 3H), 0.99 (с, 3H), 0.97 (с, 3H), 0.64 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 170.0, 141.8, 127.7, 127.6, 126.8, 122.4, 107.6, 89.5, 82.3, 54.6, 47.2, 45.1, 28.2, 26.5, 24.2, 23.7. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -237.6, -127.7. МС (*m*/*z*): 299.1753; Вычислено для [C₁₈H₂₂N₂O₂+H]⁺: 299.1760.

(Z)-2-(2,2,7,7-Тетраметил-7а-фенил-5-(фениламино)тетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-3(2*H*)-илиден)ацетонитрил (486). Выход: 116 мг (62%, *dr* 90:10) по методу А; белый порошок; Т_{пл.} 213-215 °C. MC (*m/z*): 374.2228; Вычислено для [C₂₄H₂₇N₃O+H]⁺: 374.2232.

Спектральные характеристики мажорного (**5***R**,**7**a*S**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.45-7.43 (м, 2H), 7.38-7.29 (м, 3H), 7.25-7.23 (м, 2H), 6.87-6.83 (м, 1H), 6.79-6.77 (м, 2H), 5.03-4.97 (м, 1H), 4.11 (с, 1H), 4.06 (д, ³*J* = 7.4 Гц, 1H), 2.38 (дд, ²*J* = 13.4 Гц, ³*J* = 6.3 Гц, 1H), 1.92 (дд, ²*J* = 13.4 Гц, ³*J* = 9.1 Гц, 1H), 1.77 (с, 3H), 1.09 (с, 3H),1.08 (с, 3H), 0.65 (с, 3H). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 170.2, 145.0, 142.6, 129.7, 127.9, 127.8, 127.8, 126.5, 119.7, 114.7, 105.6, 89.8, 71.7, 59.6, 49.2, 44.6, 26.6, 26.3, 24.0, 23.9. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -300.2, -246.6, -124.2.

(*E*)-2-(2,2,7,7-Тетраметил-5-морфолинил-7а-фенилтетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-3(2*H*)-илиден)ацетонитрил (48в). Выход: 51 мг (25%, чистота 90%, *dr* 90:10) по методу А; светло-желтый порошок; Т_{пл.} 183-186 °C. MC (*m/z*): 368.2349; Вычислено для [C₂₂H₂₉N₃O₂+H]⁺: 368.2338.

Спектральные характеристики мажорного (**5***S**,**7a***S**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): *δ* = 7.84-7.82 (м, 2H), 7.34-7.28 (м, 3H), 4.28 (с, 1H), 3.80-3.73 (м,

5H), 2.63-2.55 (м, 4H), 2.13 (дд, ${}^{2}J$ = 12.9 Гц, ${}^{3}J$ = 6.5 Гц, 1H), 1.99-1.92 (м, 1H), 1.80 (с, 3H), 1.15 (с, 3H), 0.96 (с, 3H), 0.62 (с, 3H). ЯМР 13 С (CDCl₃, м.д.): δ = 170.9, 142.3, 127.5, 127.4, 127.1, 118.7, 107.2, 89.2, 78.8, 66.9, 58.2, 51.4, 50.8, 46.3, 45.4, 27.2, 25.9, 24.7, 23.9. ЯМР 15 N (CDCl₃, м.д.): δ = -318.6, -248.2, -124.7.

(Z)-2-(5-(н-Бутокси)-2,2,7,7-Тетраметил-7а-фенилтетрагидро-

пирроло[2,1-*b*]оксазол-3(2*H*)-илиден)ацетонитрил (48г). Выход: 142 мг (80%, *dr* 95:5) по методу А; белый порошок; Т_{пл.} 116-118 °C. MC (*m/z*): 355.2380; Вычислено для [C₂₂H₃₀N₂O₂+H]⁺: 355.2386.

Спектральные характеристики мажорного (**5***S**,**7***aS**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.31-7.28 (м, 5H), 5.32 (д, ³*J* = 4.9 Гц, 1H), 3.94 (с, 1H), 3.79 (дд, ²*J* = 14.5 Гц, ³*J* = 6.2 Гц, 1H), 3.39 (дд, ²*J* = 14.5 Гц, ³*J* = 6.7 Гц, 1H), 2.04 (дд, ²*J* = 13.9 Гц, ³*J* = 4.9 Гц, 1H), 1.94 (д, ²*J* = 13.9 Гц, 1H), 1.70-1.54 (м, 2H), 1.49-1.35 (м, 2H), 1.44 (с, 3H), 1.25 (с, 3H), 0.93 (тр, ³*J* = 7.3 Гц, 3H), 0.91 (с, 3H), 0.60 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 164.3, 143.0, 127.6 (уш с), 119.7, 108.0, 90.4, 85.8, 66.2, 60.8, 45.5, 41.4, 31.9, 27.9, 25.3, 24.5, 19.4, 13.9. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -247.4, -130.8.

2-(5'-Бензилокси-7',7'-диметил-7а'-фенилтетрагидро-3'*H***-спиро-**[**циклогексан-1,2'-пирроло**[**2,1-***b*]оксазол]-**3'-илиден**)ацетонитрил (**48**д). Выход: 146 мг (68%, *dr* 80:20) по методу А; белый порошок; Т_{пл.} 163-165 °С. МС (*m*/*z*): 429.2536; Вычислено для [C₂₈H₃₂N₂O₂+H]⁺: 429.2542.

Спектральные характеристики мажорного (**Z**)-(**5**'*S**,**7**a'*S**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.40-7.24$ (м, 10H), 5.51 (д, ³*J* = 4.7 Гц, 1H), 4.94 (д, ²*J* = 11.1 Гц, 1H), 4.49 (д, ²*J* = 11.1 Гц, 1H), 3.96 (с, 1H), 2.07-2.03 (м, 1H), 1.91 (д, ²*J* = 14.1 Гц, 1H), 1.93-1.88 (м, 1H), 1.70-1.24 (м, 6H), 1.27 (с, 3H), 1.15-1.09 (м, 2H), 0.93 (м, 1H), 0.59 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 164.4$, 143.5, 139.2, 128.2, 127.8, 127.6, 127.6, 127.6, 127.4, 120.0, 108.1, 92.0, 86.3, 68.9, 61.7, 45.7, 41.4, 36.5, 35.4, 25.3, 24.8, 24.6, 21.8, 21.6. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): $\delta = -248.9, -128.3$.

(Z)-2-(2,2,7,7-Тетраметил-7а-фенил-5-(циклогексилокси)тетра-

гидропирроло[2,1-*b***]оксазол-3(2***H***)-илиден)ацетонитрил (48е). Выход: 133 мг (70%,** *dr* **95:5) по методу А; белый порошок; Т_{пл.} 119-120 °C. MC (***m/z***): 381.2536; Вычислено для [C₂₄H₃₂N₂O₂+H]⁺: 381.2542.**

Спектральные характеристики мажорного (**5***S**,**7a***S**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.31-7.25 (м, 5H), 5.44 (д, ³*J* = 5.0 Гц, 1H), 3.98 (с, 1H), 3.94-3.88 (м, 1H), 2.14 (дд, ²*J* = 13.7 Гц, ³*J* = 5.0 Гц, 1H), 1.96 (д, ²*J* = 13.7 Гц, 1H), 1.90-1.60 (м, 4H), 1.50-1.24 (м, 6H), 1.43 (с, 3H), 1.29 (с, 3H), 0.91 (с, 3H), 0.58 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 165.4, 143.2, 127.6, 127.6, 127.6, 119.6, 108.0, 90.2, 86.6, 75.8, 61.6, 48.4, 41.5, 33.1, 32.4, 28.0, 27.9, 25.8, 25.5, 24.7, 23.6, 23.4. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -245.9, -128.6.

(Z)-2-(2,2,7,7-Тетраметил-5-(*н*-пропилтио)-7а-фенилтетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-3(2*H*)-илиден)ацетонитрил (48ж). Выход: 112 мг (63%, *dr* 95:5) по методу А; белый порошок; Т_{пл.} 122-124 °C. MC (*m/z*): 357.2001; Вычислено для [C₂₁H₂₈N₂OS+H]⁺: 357.2001.

Спектральные характеристики мажорного (**5***S**,**7a***S**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.32-7.20 (м, 5H), 4.92 (д, ³*J* = 7.2 Гц, 1H), 4.10 (с, 1H), 2.97-2.91 (м, 1H), 2.79-2.72 (м, 1H), 2.66 (дд, ²*J* = 13.7 Гц, ³*J* = 7.2 Гц, 1H), 2.33 (д, ²*J* = 13.7 Гц, 1H), 1.71-1.61 (м, 2H), 1.41 (с, 3H), 1.27 (с, 3H), 1.02 (тр, ³*J* = 7.3 Гц, 3H), 0.89 (с, 3H), 0.64 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 163.8, 142.9, 127.9, 127.9, 127.9, 119.7,108.4, 90.5, 63.7, 63.1, 51.1, 41.8, 35.7, 28.2, 27.9, 25.2, 24.2, 23.7, 13.5. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -251.9, -131.5.

2-(2,2,7,7-Тетраметил-7а-фенил-5-(фенилтио)тетрагидропирроло-[**2,1-***b*]оксазол-3(2*H*)-илиден)ацетонитрил (**48**з). Выход: 133 мг (68%, *dr* 60:40) по методу А; белый порошок. МС (*m*/*z*): 391.1845; Вычислено для [C₂₄H₂₆N₂OS+H]⁺: 391.1839.

Спектральные характеристики (Z)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.74-7.70 (м, 2H), 7.39-7.27 (м, 8H), 5.38 (д, ³J = 6.7 Гц, 1H), 4.16 (с, 1H), 2.50 (дд, ²J = 14.0 Гц, ³J = 6.7 Гц, 1H), 2.39 (д, ²J = 14.0 Гц, 1H), 1.50 (с, 3H), 1.41 (с, 3H), 0.93 (с, 3H), 0.62 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 163.7, 142.8,

134.6, 134.2, 133.8, 129.1, 128.4, 127.5, 126.9, 119.6, 108.8, 90.5, 65.5, 64.4, 48.7, 41.8, 28.5, 27.8, 25.8, 24.8. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): *δ* = -255.4, -128.7.

Спектральные характеристики (*E*)-изомера. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.74-7.70 (м, 4H), 7.39-7.24 (м, 6H), 5.22 (дд, ³*J* = 6.9 Гц, ³*J* = 7.1 Гц, 1H), 3.96 (с, 1H), 2.41-2.35 (м, 1H), 2.22 (дд, ²*J* = 13.5 Гц, ³*J* = 6.9 Гц, 1H), 1.42 (с, 3H), 0.96 (с, 3H), 0.92 (с, 3H), 0.63 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 166.6, 141.6, 134.6, 134.2, 132.1, 129.1, 128.4, 127.7, 126.9, 118.8, 108.3, 89.8, 65.8, 58.0, 50.8, 45.0, 28.0, 26.8, 23.9, 23.5. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -251.8, -123.4.

2-(2',2'-Диметил-7а'-фенил-5'-(*н***-пропилтио**)дигидро-7а'*H*-спиро-[циклогексан-1,7'-пирроло[2,1-*b*]оксазол]-3'-илиден)ацетонитрил (48и). Выход: 133 мг (67%, *dr* 50:50) по методу А; белое воскообразное масло. МС (*m/z*): 397.2307; Вычислено для [C₂₄H₃₂N₂OS+H]⁺: 397.2314.

Спектральные характеристики (Z)-изомера. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.50-7.48 (м, 2H), 7.31-7.25 (м, 3H), 4.92 (д, ³J = 7.3 Гц, 1H), 4.07 (с, 1H), 2.99-2.93 (м, 1H), 2.83-2.73 (м, 2H), 2.39 (дд, ²J = 13.6 Гц, ³J = 7.3 Гц, 1H), 1.82-1.56 (м, 6H), 1.49-1.45 (м, 2H), 1.40 (с, 3H), 1.19-1.10 (м, 3H), 1.04 (тр, ³J = 7.2 Гц, 3H), 0.90 (с, 3H), 0.51-0.49 (м, 1H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 163.6, 142.7, 127.8, 127.6, 127.5, 119.8, 108.9, 90.2, 63.8, 62.8, 45.1, 44.5, 35.6, 35.2, 29.7, 28.1, 27.9, 25.7, 23.6, 23.4, 22.5, 13.5. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): δ = -252.9, -132.2.

Спектральные характеристики (*E*)-изомера. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.39-7.37$ (м, 1Н), 7.31-7.25 (м, 3Н), 7.08-7.06 (м, 1Н), 4.41 (с, 1Н), 4.40 (дд, ³*J* = 6.6 Гц, ³*J* = 9.9 Гц, 1Н), 2.80-2.67 (м, 1Н), 2.69 (тр, ³*J* = 7.3 Гц, 2Н), 1.98 (дд, ²*J* = 13.2 Гц, ³*J* = 9.9 Гц, 1Н), 1.82-1.56 (м, 6Н), 1.73 (с, 3Н), 1.42-1.33 (м, 1Н), 1.19-1.10 (м, 4Н), 1.10 (с, 3Н), 1.05 (тр, ³*J* = 7.2 Гц, 3Н), 0.57-0.55 (м, 1Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 169.0$, 142.0, 127.8, 127.6, 127.5, 118.7, 107.3, 89.9, 64.6, 58.5, 47.8, 44.5, 34.0, 33.7, 29.3, 26.7, 26.2, 25.9, 23.8, 23.6, 22.5, 13.5. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): $\delta = -252.2, -124.2$.

(Z)-2-(2,2,7а-Триметилтетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-3(2*H*)илиден)ацетонитрил (48к). Выход: 89 мг (93%) по методу А; белый порошок; $T_{пл.}$ 108-110 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 3.71$ (с, 1Н), 3.70-3.64 (м, 1Н), 3.63-3.54 (м, 1Н), 2.19-2.10 (м, 1Н), 2.08-1.99 (м, 1Н), 1.94-1.89 (м, 1Н), 1.67-1.57 (м, 1Н), 1.44 (с, 3Н), 1.44 (с, 3Н), 1.36 (с, 3Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 170.5$, 119.9, 105.0, 89.0, 55.5, 48.3, 38.0, 29.7, 29.4, 27.0, 25.3. ЯМР ¹⁵N (CDCl₃, м.д.): $\delta = -257.9$, -128.3. МС (m/z): 193.1342; Вычислено для [C₁₁H₁₆N₂O+H]⁺: 193.1341.

(2'Z)-Бис[3-(2'-цианометилен)-2,2,7,7-тетраметил-7а-фенилтетрагидропирроло[2,1-*b*]оксазолил-5] эфир (49). Выделен в смеси с продуктом 48а. Выход: 9 мг (6%, чистота 90%) по методу А; белый порошок. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.54-7.52 (м, 4H), 7.34-7.27 (м, 6H), 5.13(дд, ³J = 6.4 Гц, ³J = 7.7 Гц, 2H), 4.33 (с, 2H), 2.21 (дд, ²J = 13.5 Гц, ³J = 6.4 Гц, 2H), 1.94(дд, ²J = 13.5 Гц, ³J = 7.7 Гц, 2H), 1.75 (с, 6H), 1.10 (с, 6H), 0.97 (с, 6H), 0.63 (с, 6H). MC (*m*/*z*): 579.3335; Вычислено для [C₃₆H₄₂N₄O₃+H]⁺: 579.3335.

3-(*н*-Бутокси)-**1**,**1**-диметил-**5**,**6**-дифенил-**2**,**3**-дигидро-1*Н*-пирроло-[**2**,**1**-*а*]изохинолиния-**4** тетрафторборат (**5**6а). Выход: 95 мг (93%) по методу Б; светло-желтый порошок; R_f 0.50 (CHCl₃/MeOH, 5/1); T_{пл.} 210-212 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 8.70$ (дд, ³J = 6.2 Гц, ⁴J = 3.5 Гц, 1Н), 7.94-7.92 (м, 3H), 7.72-7.70 (м, 1H), 7.41-7.38 (м, 1H), 7.34-7.18 (м, 7H), 7.08 (д, ³J = 7.6 Гц, 1H), 6.00 (д, ³J = 5.0 Гц, 1H), 3.06 (дд, ²J = 14.3 Гц, ³J = 6.8 Гц, 1H), 2.90 (д, ²J = 13.5 Гц, 1H), 2.45 (дд, ²J = 14.3 Гц, ³J = 6.4 Гц, 1H), 2.21 (д, ²J = 13.5 Гц, 1H), 2.00 (с, 3H), 1.94 (с, 3H), 1.33-1.09 (м, 4H), 0.78 (тр, ³J = 6.8 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 166.6$, 141.8, 140.0, 138.7, 136.3, 133.5, 131.2, 131.2, 131.1, 130.7, 130.4, 130.0, 129.7, 128.9, 128.8, 128.5, 128.2, 127.9, 127.9, 127.6, 123.8, 96.7, 69.6, 48.5, 42.7, 31.4, 30.3, 28.8, 19.1, 13.7. MC (*m*/*z*): 422.2486; Вычислено для [M-BF₄, C₃₀H₃₂NO]⁺: 422.2484.

1,1-Диметил-3-метокси-5,6-дифенил-2,3-дигидро-1*Н*-пирроло-[2,1*а*]изохинолиния-4 тетрафторборат (56б). Выход: 90 мг (96%) по методу Б; светло-желтый порошок; R_f 0.68 (CHCl₃/MeOH, 5/1); T_{пл.} 262-264 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 8.70 (дд, ³*J* = 6.2 Гц, ⁴*J* = 3.5 Гц, 1Н), 7.95-7.89 (м, 3Н), 7.71-7.69 (м, 1Н), 7.40-7.36 (м, 1Н), 7.33-7.19 (м, 7Н), 7.10 (д, ³*J* = 7.6 Гц, 1Н), 5.88 (д, ${}^{3}J = 5.7$ Гц, 1Н), 2.86 (дд, ${}^{2}J = 13.6$ Гц, ${}^{3}J = 5.7$ Гц, 1Н), 2.77 (с, 3Н), 2.25 (д, ${}^{2}J = 13.6$ Гц, 1Н), 2.00 (с, 3Н), 1.92 (с, 3Н). ЯМР 13 С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 166.6$, 141.9, 140.0, 138.7, 136.4, 133.5, 131.2, 131.0, 130.7, 130.5, 130.0, 129.7, 128.9, 128.8, 128.6, 128.2, 128.0, 127.9, 127.6, 123.7, 97.9, 76.9, 56.8, 48.5, 42.1, 30.3, 28.8. МС (*m*/*z*): 380.2016; Вычислено для [M-BF₄, C₂₇H₂₆NO]⁺: 380.2014.

Монокристалл соединения **566** получен испарением раствора в метаноле. Параметры кристаллической решетки a = 15.980(9) Å, b = 9.676(5) Å, c = 16.072(9) Å, $\beta = 100.262(18)^\circ$, V = 2445(2) Å³, пространственная группа P2₁/n, Z = 4, C₂₇H₂₆BF₄NO. Дополнительные кристаллографические данные могут быть найдены в Кембриджской кристаллографической базе данных (www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif; CCDC 2128736).

3-Гидрокси-1,1-диметил-5,6-дифенил-2,3-дигидро-1*H***-пирроло-[2,1***а***]изохинолиния-4 тетрафторборат (56в).** Выход: 87 мг (96%) по методу Б; светло-желтый порошок; R_f 0.30 (CHCl₃/MeOH, 5/1); T_{ил.} 132-134 °C. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 8.69$ (дд, ³J = 6.2 Гц, ⁴J = 3.5 Гц, 1H), 7.94-7.90 (м, 2H), 7.71-7.69 (м, 1H), 7.44-7.42 (м, 2H), 7.32-7.23 (м, 6H), 7.19-7.16 (м, 2H), 6.46 (уш с, 1H), 4.50 (уш с, 1H), 2.54 (с, 2H), 1.96 (с, 6H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta =$ 165.9, 141.8, 139.7, 138.7, 135.9, 133.5, 131.0, 130.6, 130.5, 130.3, 129.8, 128.5, 128.5, 128.4, 128.2, 127.7, 123.8, 77.4, 48.0, 45.9, 29.6. МС (*m*/*z*): 366.1857; Вычислено для [M-BF₄, C₂₆H₂₄NO]⁺: 366.1858.

3-Бензилокси-1,1-диметил-5,6-дифенил-2,3-дигидро-1*Н*-пирроло-[**2,1-***а*]изохинолиния-4 тетрафторборат (56г). Выход: 91 мг (84%) по методу Б; светло-желтый порошок; R_f 0.33 (CHCl₃/MeOH, 5/1); T_{пл.} 232-234 °C. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 8.72-8.70 (м, 1H), 8.01-7.99 (м, 1H), 7.96-7.91 (м, 2H), 7.71-7.69 (м, 1H), 7.47-7.44 (м, 1H), 7.36-7.26 (м, 6H), 7.21-7.18 (м, 4H), 7.08-7.03 (м, 3H), 6.21 (д, ³*J* = 6.1 Гц, 1H), 3.97 (д, ²*J* = 10.8 Гц, 1H), 3.64 (д, ²*J* = 10.8 Гц, 1H), 2.89 (дд, ²*J* = 13.9 Гц, ³*J* = 6.1 Гц, 1H), 2.22 (д, ²*J* = 13.9 Гц, 1H), 1.99 (с, 3H), 1.95 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 166.8, 141.7, 139.9, 138.7, 136.4, 135.7, 133.4, 131.4, 131.2, 131.0, 130.7, 130.5, 130.0, 129.8, 129.0, 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 128.1, 127.9, 127.9, 127.8, 123.7, 96.7, 72.1, 48.5, 42.7, 30.2, 28.7. МС (*m/z*): 456.2333; Вычислено для [M-BF₄, C₃₃H₃₀NO]⁺: 456.2327.

1,1-Диметил-5,6-дифенил-3-циклогексилокси-2,3-дигидро-1Н-

пирроло[2,1-*а*]изохинолиния-4 тетрафторборат (56д). Выход: 102 мг (95%) по методу Б; светло-желтый порошок; R_f 0.44 (CHCl₃/MeOH, 5/1); T_{пл.} 205-207 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 8.71-8.69 (м, 1Н), 8.01 (д, ³*J* = 7.7 Гц, 1Н), 7.94-7.88 (м, 2Н), 7.71-7.68 (м, 1Н), 7.44-7.40 (м, 1Н), 7.37-7.33 (м, 1Н), 7.30-7.22 (м, 3Н), 7.17-7.09 (м, 3Н), 7.02-7.00 (м, 1Н), 6.28 (д, ³*J* = 6.2 Гц, 1Н), 2.96 (дд, ²*J* = 13.6 Гц, ³*J* = 6.2 Гц, 1Н), 2.18 (д, ²*J* = 13.6 Гц, 1Н), 2.19-2.16 (м, 1Н), 1.97 (с, 3Н), 1.95 (с, 3Н), 1.60-1.52 (м, 2Н), 1.44-1.41 (м, 1Н), 1.36-1.33 (м, 1Н), 1.25-1.22 (м, 1Н), 1.15-1.08 (м, 1Н), 1.03-0.95 (м, 2Н), 0.89-0.75 (м, 2Н). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 166.7, 141.6, 139.8, 138.6, 136.2, 133.5, 131.5 131.4, 130.9, 130.5, 130.4, 130.2, 129.6, 129.0, 128.8, 128.5, 128.1, 127.9, 127.9, 127.7, 123.7, 96.0, 79.2, 48.4, 44.4, 32.7, 31.7, 30.2, 28.7, 25.1, 23.6, 23.6. MC (*m*/*z*): 448.2639; Вычислено для [M-BF₄, C₃₂H₃₄NO]⁺: 448.2640.

1,1-Диметил-3-(*н*-пропилтио)-5,6-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-пирроло-[2,1-*а*]изохинолиния-4 тетрафторборат (56ж). Выход: 33 мг (32%) по методу Б; светло-желтый порошок; R_f 0.40 (CHCl₃/MeOH, 5/1); T_{пл.} 195-197 °C. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 8.66 (дд, ³*J* = 6.4 Гц, ⁴*J* = 3.2 Гц, 1H), 8.09 (д, ³*J* = 7.5 Гц, 1H), 7.92-7.90 (м, 2H), 7.72-7.69 (м, 1H), 7.49-7.45 (м, 1H), 7.39-7.24 (м, 4H), 7.18-7.13 (м, 2H), 7.08-7.06 (м, 2H), 5.97 (д, ³*J* = 8.4 Гц, 1H), 2.96 (дд, ²*J* = 12.8 Гц, ³*J* = 8.4 Гц, 1H), 2.48 (д, ²*J* = 12.8 Гц, 1H), 2.02 (с, 3H), 2.01 (с, 3H), 1.73-1.60 (м, 2H), 1.25-1.16 (м, 2H), 0.70 (тр, ³*J* = 7.3 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 165.8, 142.0, 139.5, 139.4, 136.0, 133.6, 132.4, 131.6, 131.0, 130.6, 130.5, 130.2, 129.7, 129.3, 129.0, 128.5, 128.3, 127.8, 127.8, 127.5, 123.8, 74.2, 48.9, 47.2, 36.2, 29.8, 29.4, 22.9, 13.1. MC (*m*/*z*): 424.2099; Вычислено для [M-BF₄, C₂₉H₃₀NS]⁺: 424.2099.

3-(н-Бутокси)-1,1,8-триметил-5,6-дифенил-2,3-дигидро-1*H***-пирроло-**[**2,1-а]изохинолиния-4 тетрафторборат (563).** Выход: 100 мг (96%) по методу Б; светло-желтый порошок; R_f 0.45 (CHCl₃/MeOH, 5/1); T_{пл.} 209-211 °С. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 8.60$ (д, ³J = 8.7 Гц, 1Н), 7.86 (д, ³J = 7.6 Гц, 1Н), 7.76 (д, ³J = 8.7 Гц, 1Н), 7.43 (с, 1Н), 7.38-7.31 (м, 2Н), 7.28-7.17 (м, 6Н), 7.06 (д, ³J = 7.6 Гц, 1Н), 5.94 (д, ³J = 6.0 Гц, 1Н), 3.05 (дд, ²J = 14.8 Гц, ³J = 6.9 Гц, 1Н), 2.84 (дд, ²J = 13.7 Гц, ³J = 6.0 Гц, 1Н), 2.48 (с, 3Н), 2.44 (дд, ²J = 14.8 Гц, ³J = 7.6 Гц, 1Н), 2.20 (д, ²J = 13.7 Гц, 1Н), 1.98 (с, 3Н), 1.91 (с, 3Н), 1.31-1.08 (м, 4Н), 0.76 (тр, ³J = 7.2 Гц, 3Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 166.0$, 148.5, 141.7, 140.2, 137.7, 133.6, 132.6, 131.2, 131.2, 130.9, 130.6, 130.1, 129.5, 128.8, 128.7, 128.4, 128.0, 127.6, 127.5, 127.1, 121.9, 96.3, 69.5, 48.2, 42.7, 31.4, 30.2, 28.7, 22.8, 19.0, 13.7. МС (m/z): 436.2641; Вычислено для [M-BF₄, C₃₁H₃₄NO]⁺: 436.2640.

7-(*н*-Бутокси)-9,9-диметил-4,5-дифенил-8,9-дигидро-7*H*-фуро[3,2*g*]индолизиния-6 тетрафторборат (56и). Выход: 88 мг (88%) по методу Б; светло-желтый порошок; R_f 0.63 (CHCl₃/MeOH, 5/1); T_{пл.} 112-114 °C. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 8.27$ (д, ³*J* = 1.6 Гц, 1H), 7.97 (д, ³*J* = 7.5 Гц, 1H), 7.47-7.43 (м, 1H), 7.36-7.32 (м, 1H), 7.23-7.19 (м, 6H), 7.02 (д, ³*J* = 7.6 Гц, 1H), 6.85 (д, ³*J* = 1.6 Гц, 1H), 6.07 (д, ³*J* = 5.7 Гц, 1H), 3.03 (дд, ²*J* = 14.3 Гц, ³*J* = 6.7 Гц, 1H), 2.84 (дд, ²*J* = 13.5 Гц, ³*J* = 5.7 Гц, 1H), 2.47 (дд, ²*J* = 14.3 Гц, ³*J* = 6.4 Гц, 1H), 2.18 (д, ²*J* = 13.5 Гц, 1H), 1.87 (с, 3H), 1.75 (с, 3H), 1.28-1.08 (м, 4H), 0.76 (тр, ³*J* = 7.1 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 156.3, 149.5, 146.0, 144.3, 143.3, 133.4, 133.0, 131.1, 130.7 130.7, 130.0, 129.9, 129.9, 129.1, 128.8, 128.6, 128.6, 127.9, 108.4, 98.3, 69.9, 45.4, 42.0, 31.4, 29.0, 26.0, 19.0, 13.7. МС (*m*/*z*): 412.2277; Вычислено для [M-BF₄, C₂₈H₃₀NO₂]⁺: 412.2277.

3'-(*н***-Бутокси)-5',6'-дифенил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'пирроло[2,1-***а***]изохинолиния-4'] тетрафторборат (56к). Выход: 102 мг (93%) по методу Б; светло-желтый порошок; R_f 0.32 (CHCl₃/MeOH, 5/1); T_{пл.} 196-197 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): \delta = 8.90 (д, ³J = 8.2 Гц, 1Н), 7.94-7.87 (м, 3H), 7.70-7.68 (м, 1Н), 7.40-7.36 (м, 1Н), 7.33-7.17 (м, 7Н), 7.05 (д, ³J = 7.6 Гц, 1Н), 6.04 (д, ³J = 6.0 Гц, 1Н), 3.05 (дд, ²J = 15.0 Гц, ³J = 6.8 Гц, 1Н), 2.70-2.53 (м, 3Н), 2.49-2.41 (м, 2Н), 2.30-2.26 (м, 1Н), 2.20-2.17 (м, 1Н), 1.98-1.94 (м, 1Н), 1.92-1.82 (м, 2Н), 1.69-1.42 (м, 3Н), 1.31-1.05 (м, 4Н), 0.77 (д, ³J = 7.2 Гц,** 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 166.0, 141.9, 140.1, 138.7, 136.0, 133.5, 131.2, 131.1, 130.9, 130.6, 130.1, 130.1, 129.6, 128.8, 128.7, 128.5, 128.2, 128.0, 127.9, 127.5, 123.9, 96.9, 69.3, 54.0, 37.1, 36.7, 35.8, 31.3, 25.0, 23.1, 22.6, 18.9, 13.6. МС (*m/z*): 462.2800; Вычислено для [M-BF₄, C₃₃H₃₆NO]⁺: 462.2797.

3'-(*н*-Бутокси)-8'-метил-5',6'-дифенил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-пирроло[2,1-*а*]изохинолиния-4'] тетрафторборат (56л). Выход: 87 мг (77%) по методу Б; светло-желтый порошок; R_f 0.47 (CHCl₃/MeOH, 5/1); T_{пл.} 141-143 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 8.79$ (д, ³J = 8.7 Гц, 1H), 7.89 (д, ³J = 7.6 Гц, 1H), 7.76 (д, ³J = 8.7 Гц, 1H), 7.44 (с, 1H), 7.39-7.16 (м, 8H), 7.05 (д, ³J = 7.5 Гц, 1H), 6.00 (д, ³J = 5.9 Гц, 1H), 3.04 (дд, ²J = 14.9 Гц, ³J = 6.8 Гц, 1H), 2.67-2.41 (м, 5H), 2.48 (с, 3H), 2.28-2.24 (м, 1H), 2.19-2.16 (м, 1H), 1.97-1.87 (м, 3H), 1.68-1.42 (м, 3H), 1.31-1.07 (м, 4H), 0.77 (тр, ³J = 7.1 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 165.4$, 148.2, 141.9, 140.4, 137.8, 133.6, 132.3, 131.3, 131.2, 130.9, 130.5, 130.1, 129.5, 128.8, 128.7, 128.4, 127.9, 127.8, 127.5, 127.2, 122.1, 96.6, 69.3, 53.8, 37.8, 36.8, 35.8, 31.3, 25.1, 23.0, 22.7, 22.6, 18.9, 13.6. МС (*m*/*z*): 476.2954; Вычислено для [M-BF₄, C₃₄H₃₈NO]⁺: 476.2953.

5,6-Дифенил-2,3-дигидро-1*Н*-пирроло[2,1-*а*]изохинолиния-4

тетрафторборат (56м). Выход: 64 мг (78%) по методу Б; светло-желтый порошок; $R_f 0.32$ (CHCl₃/MeOH, 5/1); $T_{пл.} 277-279$ °C. ЯМР ¹H (MeCN- d_3 , м.д.): $\delta = 8.49$ (д, ${}^{3}J = 8.0$ Гц, 1H), 8.10-8.02 (м, 2H), 7.68 (д, ${}^{3}J = 8.0$ Гц, 1H), 7.48-7.34 (м, 8H), 7.30-7.21 (м, 2H), 4.50 (тр, ${}^{3}J = 7.5$ Гц, 2H), 4.10 (тр, ${}^{3}J = 7.8$ Гц, 2H), 2.58-2.51 (м, 2H). ЯМР ¹³С (MeCN- d_3 , м.д.): $\delta = 163.5$, 142.6, 138.9, 138.0, 137.5, 134.5, 132.8, 131.8, 131.5, 130.9, 130.9, 129.7, 129.6, 129.6, 129.4, 127.9, 125.3, 61.4, 33.5, 21.0. МС (m/z): 322.1594; Вычислено для [M-BF₄, C₂₄H₂₀N]⁺: 322.1596.

2,5,6-Трифенил-2,3-дигидро-1*Н*-пирроло[**2,1-***а*]изохинолиния-4 **тетрафторборат (56н).** Выход: 70 мг (72%) по методу Б; светло-желтый порошок; R_f 0.49 (CHCl₃/MeOH, 5/1); T_{пл.} 264-266 °C. ЯМР ¹Н (MeCN-*d*₃, м.д.): δ = 8.51 (д, ³*J* = 8.0 Гц, 1Н), 8.12-8.03 (м, 2Н), 7.71 (д, ³*J* = 8.5 Гц, 1Н), 7.44-7.33 (м, 14Н), 7.25-7.23 (м, 1Н), 4.86-4.81 (м, 1Н), 4.66-4.58 (м, 2Н), 4.334.24 (м, 1H), 4.20-4.13 (м, 1H). ЯМР ¹³С (MeCN-*d*₃, м.д.): δ = 162.3, 142.4, 140.0, 139.1, 138.3, 137.7, 134.5, 132.6, 131.9, 131.5, 131.4, 130.9, 130.9, 130.8, 130.0, 129.7, 129.6, 129.6, 129.6, 129.4, 129.3, 128.7, 128.3, 127.9, 125.1, 66.4, 40.8, 40.8. MC (*m/z*): 398.1907; Вычислено для [M-BF₄, C₃₀H₂₄N]⁺: 398.1909.

4,5-Дифенил-8,9-дигидро-7*H***-фуро[3,2-***g***]индолизиния-6 тетрафторборат (560). Выход: 40 мг (50%) по методу Б; светло-желтый порошок; R_f 0.21 (CHCl₃/MeOH, 5/1); T_{пл.} 283-285 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): \delta = 8.44 (д, ³***J* **=1.6 Гц, 1Н), 7.50-7.42 (м, 3Н), 7.38-7.34 (м, 5Н), 7.25-7.23 (м, 2Н), 6.98 (д, ³***J* **=1.6 Гц, 1Н), 4.44 (тр, ³***J* **= 7.5 Гц, 2Н), 3.82 (тр, ³***J* **= 7.8 Гц, 2Н), 2.55-2.48 (м, 2Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): \delta = 157.5, 148.0, 145.2, 144.5, 141.9, 134.2, 133.2, 132.5, 131.2, 130.9, 130.8, 129.8, 129.8, 129.5, 108.8, 60.6, 30.5, 22.2. МС (***m***/***z***): 312.1386; Вычислено для [M-BF₄, C₂₂H₁₈NO]⁺: 312.1388.**

5,6-Бис(4-бромфенил)-3-(*н*-бутокси)-**1,1-**диметил-**2,3-**дигидро-**1***H***пирроло[2,1-***а***]изохинолиния-4 тетрафторборат (56п).** Выход: 113 мг (85%) по методу Б; светло-желтый порошок; R_f 0.59 (CHCl₃/MeOH, 5/1); T_{пл.} 281-283 °C. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 8.70$ (д, ³*J* = 7.5 Гц, 1H), 7.98-7.92 (м, 2H), 7.89 (д, ³*J* = 8.3 Гц, 1H), 7.65 (д, ³*J* = 7.4 Гц, 1H), 7.56 (д, ³*J* = 8.3 Гц, 1H), 7.48 (д, ³*J* = 8.1 Гц, 1H), 7.42-7.38 (м, 2H), 7.18 (д, ³*J* = 8.2 Гц, 1H), 7.08 (д, ³*J* = 8.1 Гц, 1H), 6.98 (д, ³*J* = 8.2 Гц, 1H), 5.90 (д, ³*J* = 5.9 Гц, 1H), 3.14 (дд, ²*J* = 15.1 Гц, ³*J* = 6.7 Гц, 1H), 2.87 (дд, ²*J* = 13.7 Гц, ³*J* = 5.9 Гц, 1H), 2.66 (дд, ²*J* = 15.1 Гц, ³*J* = 6.2 Гц, 1H), 2.23 (д, ²*J* = 13.7 Гц, 1H), 2.00 (с, 3H), 1.93 (с, 3H), 1.35-1.15 (м, 4H), 0.81 (тр, ³*J* = 7.2 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 167.4, 140.6, 139.8, 137.7, 136.6, 132.9, 132.7, 132.4, 132.4, 132.3, 131.5, 131.4, 131.0, 130.7, 129.8, 128.0, 128.0, 124.7, 123.9, 123.4, 96.6, 69.6, 48.6, 42.4, 31.5, 30.3, 28.7, 19.1, 13.8. МС (*m*/*z*): 578.0693; Вычислено для [M-BF₄, C₃₀H₃₀Br₂NO]⁺: 578.0694.

3-(н-Бутокси)-1,1-диметил-5,6-бис(4-метоксифенил)-2,3-дигидро-1*Н***-пирроло[2,1-***а***]изохинолиния-4 тетрафторборат (56р).** Выход: 99 мг (87%) по методу Б; светло-желтый порошок; R_f 0.45 (CHCl₃/MeOH, 5/1); T_{пл.} 99-101 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 8.67$ (д, ³J = 8.9 Гц, 1Н), 7.93-7.87 (м, 2H), 7.82 (д, ${}^{3}J = 8.2$ Гц, 1H), 7.74 (д, ${}^{3}J = 8.6$ Гц, 1H), 7.12 (д, ${}^{3}J = 8.5$ Гц, 1H), 7.08 (д, ${}^{3}J = 8.5$ Гц, 1H), 6.98 (д, ${}^{3}J = 8.4$ Гц, 1H), 6.93-6.91 (м, 1H), 6.85 (д, ${}^{3}J = 8.4$ Гц, 1H), 6.75-6.72 (м, 2H), 6.00 (д, ${}^{3}J = 5.4$ Гц, 1H), 3.76 (с, 3H), 3.75 (с, 3H), 3.10 (дд, ${}^{2}J = 14.7$ Гц, ${}^{3}J = 6.7$ Гц, 1H), 2.87 (дд, ${}^{2}J = 13.6$ Гц, ${}^{3}J = 5.4$ Гц, 1H), 2.57 (дд, ${}^{2}J = 14.7$ Гц, ${}^{3}J = 6.0$ Гц, 1H), 2.21 (д, ${}^{2}J = 13.6$ Гц, 1H), 1.98 (с, 3H), 1.92 (с, 3H), 1.33-1.11 (м, 4H), 0.78 (гр, ${}^{3}J = 7.2$ Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 166.2$, 160.3, 159.5, 142.1, 140.4, 138.9, 136.1, 132.5, 132.4, 132.2, 131.3, 130.2, 128.3, 127.7, 125.7, 123.7, 123.5, 114.2, 113.9, 113.7, 113.6, 96.7, 69.7, 55.3, 55.3, 48.5, 42.7, 31.5, 30.2, 28.8, 19.1, 13.7. MC (*m*/*z*): 482.2701; Вычислено для [M-BF₄, C₃₂H₃₆NO₃]⁺: 482.2695.

5,6-Бис(4-ацетилфенил)-3-(*н*-бутокси)-1,1-диметил-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-*а*]изохинолиния-4 тетрафторборат (56с). Выход: 90 мг (76%) по методу Б; светло-желтый порошок; R_f 0.51 (CHCl₃/MeOH, 5/1); T_{пл.} 207-209 °С. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 8.74 (д, ³*J* = 8.9 Гц, 1H), 8.14 (д, ³*J* = 7.9 Гц, 1H), 7.98-7.96 (м, 3H), 7.92 (д, ³*J* = 7.9 Гц, 1H), 7.83-7.80 (м, 2H), 7.62 (д, ³*J* = 8.5 Гц, 1H), 7.42 (д, ³*J* = 7.9 Гц, 1H), 7.34 (д, ³*J* = 7.9 Гц, 1H), 7.24 (д, ³*J* = 8.1 Гц, 1H), 5.91 (д, ³*J* = 5.6 Гц, 1H), 3.09 (дд, ²*J* = 14.1 Гц, ³*J* = 7.0 Гц, 1H), 2.89 (дд, ²*J* = 13.5 Гц, ³*J* = 5.6 Гц, 1H), 2.56 (с, 6H), 2.47 (дд, ²*J* = 14.1 Гц, ³*J* = 6.8 Гц, 1H), 2.24 (д, ²*J* = 13.5 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 197.5, 197.3, 167.6, 140.5, 139.5, 138.0, 137.8, 137.7, 137.2, 136.7, 135.3, 131.6, 131.6, 131.5, 130.8, 130.3, 129.2, 129.0, 128.1, 127.9, 127.9, 127.0, 124.0, 96.6, 69.5, 48.6, 42.5, 31.4, 30.4, 28.7, 26.8, 26.7, 19.1, 13.7. МС (*m*/*z*): 506.2692; Вычислено для [M-BF4, C₃₄H₃₆NO₃]⁺: 506.2695.

3-(*н*-Бутокси)-1,1-диметил-5,6-бис(4-нитрофенил)-2,3-дигидро-1*H*пирроло[2,1-*а*]изохинолиния-4 тетрафторборат (56т). Выход: 52 мг (43%) по методу Б; светло-желтый порошок; R_f 0.47 (CHCl₃/MeOH, 5/1); T_{пл.} 296-298 °C. ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 9.10 (д, ³*J* = 8.6 Гц, 1Н), 8.36 (дд, ³*J* = 8.4 Гц, ⁴*J* = 2.4 Гц, 1Н), 8.31-8.16 (м, 5Н), 7.99 (д, ³*J* = 8.5 Гц, 1Н), 7.92 (д, ³*J* = 8.5 Гц, 1Н), 7.71 (д, ³*J* = 8.5 Гц, 1Н), 7.65 (д, ³*J* = 8.5 Гц, 1Н), 7.40 (д, ³*J* = 8.5 Гц, 1H), 5.99 (д, ³*J* = 5.7 Гц, 1H), 3.20 (дд, ²*J* = 15.6 Гц, ³*J* = 6.6 Гц, 1H), 2.61-2.55 (м, 2H), 2.50-2.47 (м, 1H), 1.98 (с, 3H), 1.94 (с, 3H), 1.32-1.21 (с, 2H), 1.18-1.09 (м, 2H), 0.75 (тр, ³*J* = 7.3 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 167.6, 148.2, 147.6, 139.7, 138.5, 138.3, 137.9, 136.7, 136.1, 133.2, 132.4, 131.6, 131.6, 131.4, 128.8, 127.3, 123.7, 123.5, 123.5, 123.0, 123.0, 96.1, 68.5, 47.9, 42.3, 30.6, 29.1, 28.3, 18.4, 13.4. МС (*m*/*z*): 512.2186; Вычислено для [M-BF₄, C₃₀H₃₀N₃O₅]⁺: 512.2186.

3-(*н*-Бутокси)-1,1-диметил-5,6-бис(тиенил-2)-2,3-дигидро-1*H*пирроло[2,1-*а*]изохинолиния-4 тетрафторборат (56у). Выход: 75 мг (72%) по методу Б; темно-зеленый порошок; R_f 0.46 (CHCl₃/MeOH, 5/1); T_{пл.} 224-226 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 8.70 (д, ³*J* = 8.0 Гц, 1Н), 8.04-7.95 (м, 3Н), 7.71-7.60 (уш с, 1Н), 7.45-7.42 (м, 2Н), 7.08-7.00 (м, 3Н), 6.25 (д, ³*J* = 5.5 Гц, 1Н), 3.19 (дд, ²*J* = 14.9 Гц, ³*J* = 6.9 Гц, 1Н), 2.90 (дд, ²*J* = 13.6 Гц, ³*J* = 5.5 Гц, 1Н), 2.78 (дд, ²*J* = 14.9 Гц, ³*J* = 6.1 Гц, 1Н), 2.25 (д, ²*J* = 13.6 Гц, 1Н), 1.98 (с, 3Н), 1.93 (с, 3Н), 1.43-1.13 (м, 4Н), 0.81 (тр, ³*J* = 7.3 Гц, 3Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 168.1, 140.3, 136.8, 136.8, 134.6, 133.6, 132.7, 131.9, 131.1, 130.1, 130.1, 128.7, 128.4, 128.0, 127.3, 127.2, 123.8, 97.4, 69.9, 48.9, 42.6, 31.6, 30.2,

28.8, 19.1, 13.7. МС (*m/z*): 434.1607; Вычислено для [M-BF₄, C₂₆H₂₈NOS₂]⁺:

434.1612. **3**-(*н*-Бутокси)-1,1-диметил-5,6-диэтил-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[2,1 *а*]изохинолиния-4 тетрафторборат (56ф). Выход: 73 мг (88%) по методу Б; светло-желтый порошок; R_f 0.42 (CHCl₃/MeOH, 5/1); T_{пл.} 130-132 °C. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 8.58$ (д, ³J = 8.6 Гц, 1H), 8.24 (д, ³J = 8.7 Гц, 1H), 8.12-8.08 (м, 1H), 7.90-7.86 (м, 1H), 6.52 (д, ³J = 5.8 Гц, 1H), 3.80-3.69 (м, 2H), 3.21-3.12 (м, 4H), 2.76 (дд, ²J = 14.1 Гц, ³J = 5.8 Гц, 1H), 2.42 (д, ²J = 14.1 Гц, 1H), 1.87 (с, 3H), 1.85 (с, 3H), 1.61-1.54 (м, 2H), 1.45 (тр, ³J = 7.6 Гц, 3H), 1.38-1.30 (м, 2H), 1.36 (тр, ³J = 7.6 Гц, 3H), 0.88 (тр, ³J = 7.4 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 165.6, 144.4, 139.2, 137.5, 136.5, 129.8, 128.2, 125.3, 123.1, 95.8, 69.1, 47.7,$ 42.1, 31.6, 30.0, 29.3, 23.0, 21.3, 19.3, 14.7, 13.8, 13.8. MC (*m*/*z*): 326.2482;

Вычислено для [M-BF₄, C₂₂H₃₂NO]⁺: 326.2484.

3-(н-Бутокси)-1,1,6-триметил-5-фенил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,1-

а]изохинолиния-4 тетрафторборат (56х, мажорный изомер) и 3-(*н*-бутокси)-1,1,5-триметил-6-фенил-2,3-дигидро-1*Н*-пирроло[2,1-

а]изохинолиния-4 тетрафторборат (56х', минорный изомер). Общий выход: 81 мг (91%) по методу Б, соотношение 56х/56х' = 85/15; светложелтый порошок; R_f 0.42 (CHCl₃/MeOH, 5/1). MC (*m/z*): 360.2329; Вычислено для [M-BF₄, C₂₅H₃₀NO]⁺: 360.2327.

Спектральные характеристики мажорного изомера **56**х. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 8.66$ (д, ³J = 8.5 Гц, 1H), 8.27 (д, ³J = 8.5 Гц, 1H), 8.15-8.11 (м, 1H), 7.96-7.93 (м, 2H), 7.66-7.62 (м, 1H), 7.58-7.51 (м, 2H), 7.31 (д, ³J = 7.7 Гц, 1H), 5.91 (д, ³J = 6.0 Гц, 1H), 3.06 (дд, ²J = 15.1 Гц, ³J = 7.0 Гц, 1H), 2.87 (дд, ²J = 13.8 Гц, ³J = 6.0 Гц, 1H), 2.49-2.45 (м, 1H), 2.45 (с, 3H), 2.16 (д, ²J = 13.8 Гц, 1H), 1.96 (с, 3H), 1.86 (с, 3H), 1.34-1.11 (м, 4H), 0.79 (тр, ³J = 7.2 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 165.4$, 141.6, 139.8, 136.5, 133.1, 131.5, 130.7, 130.4, 130.3, 130.3, 129.9, 128.4, 128.4, 126.1, 123.4, 96.7, 69.5, 48.3, 42.6, 31.5, 30.3, 28.8, 19.1, 16.0, 13.8.

Спектральные характеристики минорного изомера **56х'**. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 8.60$ (д, ³J = 7.4 Гц, 1H), 7.90-7.85 (м, 2H), 7.63-7.51 (м, 4H), 7.43-7.41 (м, 1H), 7.29-7.27 (м, 1H), 6.46 (д, ³J = 6.0 Гц, 1H), 3.73-3.70 (м, 2H), 2.84-2.79 (м, 1H), 2.61 (с, 3H), 2.48-2.44 (м, 1H), 1.93 (с, 3H), 1.91 (с, 3H), 1.62-1.55 (м, 2H), 1.38-1.11 (м, 2H), 0.89 (тр, ³J = 7.4 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 166.7$, 140.6, 140.1, 137.6, 136.2, 134.2, 130.6, 130.2, 129.7, 129.5, 129.4, 129.1, 127.7, 127.5, 122.8, 96.2, 69.4, 48.0, 42.3, 31.7, 30.2, 29.1, 19.4, 16.8, 13.8.

3-(*н*-Бутокси)-1,1-диметил-6-(метоксикарбонил)-5-фенил-2,3дигидро-1*Н*-пирроло[2,1-*а*]изохинолиния-4 тетрафторборат (56ц). Выход: 23 мг (23%) по методу Б; оранжевый порошок; R_f 0.57 (CHCl₃/MeOH, 5/1); T_{пл.} 150-152 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 8.74 (д, ³*J* = 8.7 Гц, 1Н), 8.17-8.11 (м, 3Н), 8.02-7.97 (м, 1Н), 7.67-7.63 (м, 1Н), 7.59-7.55 (м, 1Н), 7.51-7.47 (м, 1Н), 7.39-7.37 (м, 1Н), 6.17 (д, ³*J* = 6.0 Гц, 1Н), 3.60 (с, 3Н), 3.11-3.04 (м, 2Н), 2.51 (дд, ${}^{2}J$ = 14.3 Гц, ${}^{3}J$ = 6.0 Гц, 1H), 2.20 (д, ${}^{2}J$ = 14.3 Гц, 1H), 2.05 (с, 3H), 1.87 (с, 3H), 1.28-1.10 (м, 4H), 0.78 (тр, ${}^{3}J$ = 7.2 Гц, 3H). ЯМР 13 С (CDCl₃, м.д.): δ = 169.4, 165.0, 142.0, 137.5, 136.7, 131.2, 131.1, 131.0, 130.6, 130.1, 130.1, 129.7, 128.4, 128.1, 126.8, 123.9, 97.0, 70.0, 53.3, 49.1, 42.6, 31.5, 30.7, 28.7, 19.1, 13.8. МС (*m*/*z*): 404.2225; Вычислено для [M-BF₄, C₂₆H₃₀NO₃]⁺: 404.2226.

2-(Карбоксиметил)-3',3'-диметил-3-фенил-3',4'-дигидроспиро-[инден-1,2'-пиррол] (58). Выход: 26 мг (39%) по методу Б; желтая маслянистая жидкость; R_f 0.89 (CHCl₃/MeOH, 5/1). ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 8.11 (c, 1H), 7.47-7.36 (м, 5H), 7.27-7.21 (м, 3H), 7.16-7.14 (м, 1H), 3.50 (c, 3H), 3.03 (д, ²J = 17.3 Гц, 1H), 2.74 (д, ²J = 17.3 Гц, 1H), 1.17 (c, 3H), 0.99 (c, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 171.2, 166.2, 153.9, 147.0, 142.5, 136.1, 134.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.2, 127.7, 124.9, 123.0, 93.2, 53.6, 51.2, 44.7, 29.1, 26.5. МС (*m/z*): 332.1653; Вычислено для [C₂₂H₂₁NO₂+H]⁺: 332.1651.

1,1-Диметил-5,6-дифенил-1*Н*-пирроло-[2,1-*а*]изохинолиния-4 **тетрафторборат (59а).** Выход: 78 мг (90%) по методу Б; белый порошок; R_f 0.35 (CHCl₃/MeOH, 5/1); разлагается выше 270 °C. ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 8.96 (д, ³*J* = 8.2 Гц, 1H), 8.22-8.14 (м, 2H), 7.72 (д, ³*J* = 8.2 Гц, 1H), 7.51-7.38 (м, 8H), 7.30-7.28 (м, 2H), 7.18 (д, ³*J* = 3.8 Гц, 1H), 7.15 (д, ³*J* = 3.8 Гц, 1H), 1.89 (с, 6H). ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 163.7, 140.4, 139.0, 136.7, 136.6, 135.8, 133.5, 130.9, 130.8, 130.4, 130.2, 130.0, 129.4, 128.6, 128.5, 128.4, 127.2, 127.2, 122.8, 54.4, 22.6. МС (*m*/*z*): 348.1755; Вычислено для [M-BF₄, C₂₆H₂₂N]⁺: 348.1752.

Монокристалл соединения **59а** получен испарением раствора в метаноле. Параметры кристаллической решетки a = 8.4908(2) Å, b = 20.6966(4) Å, c = 12.8782(3) Å, $\beta = 100.058(2)^{\circ}$, V = 2228.31(9) Å³, пространственная группа P2₁/c, Z = 4, C₂₆H₂₂BF₄N. Дополнительные кристаллографические данные могут быть найдены в Кембриджской кристаллографической базе данных (www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif; CCDC 2250205).

1,1,8-Триметил-5,6-дифенил-1*Н*-пирроло-[2,1-а]изохинолиния-4

тетрафторборат (596). Выход: 85 мг (94%) по методу Б; белый порошок; R_f 0.32 (CHCl₃/MeOH, 4/1); T_{пл.} 281-283 °C (с разл.). ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 8.87 (д, ³*J* = 8.7 Гц, 1Н), 8.00 (д, ³*J* = 8.7 Гц, 1Н), 7.47-7.37 (м, 9Н), 7.29-7.27 (м, 2Н), 7.13 (д, ³*J* = 3.7 Гц, 1Н), 7.09 (д, ³*J* = 3.7 Гц, 1Н), 2.56 (с, 3Н), 1.87 (с, 6Н). ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 163.2, 147.3, 139.7, 139.0, 136.9, 135.8, 133.5, 132.9, 130.9, 130.4, 130.2, 129.9, 129.2, 128.5, 128.5, 128.4, 127.0, 125.9, 121.1, 54.1, 22.7, 22.3. МС (*m*/*z*): 362.1909; Вычислено для [M-BF₄, C₂₇H₂₄N]⁺: 362.1909.

1,1-Диметил-8-метокси-5,6-дифенил-1*Н***-пирроло-[2,1-***а***]изохинолиния-4 тетрафторборат (59в). Выход: 88 мг (95%) по методу Б; бежевый порошок; R_f 0.49 (CHCl₃/MeOH, 4/1); T_{пл.} 263-265 °C (с разл.). ЯМР ¹Н (ДМСО-***d***₆, м.д.): \delta = 8.91 (д, ³***J* **= 9.4 Гц, 1Н), 7.77 (дд, ³***J* **= 9.4 Гц, ⁴***J* **= 2.1 Гц, 1H), 7.50-7.49 (м, 2H), 7.45-7.37 (м, 6H), 7.31-7.30 (м, 2H), 7.09 (д, ³***J* **= 3.9 Гц, 1H), 7.01 (д, ³***J* **= 3.9 Гц, 1H), 6.92 (д, ⁴***J* **= 2.1 Гц, 1H), 3.83 (с, 3H), 1.86 (с, 6H). ЯМР ¹³С (ДМСО-***d***₆, м.д.): \delta = 164.3, 162.5, 139.5, 139.1, 138.5, 134.7, 133.5, 130.9, 130.3, 130.1, 129.9, 129.6, 128.9, 128.5, 128.4, 128.4, 122.5, 118.1, 106.3, 56.0, 53.8, 22.9. МС (***m***/***z***): 378.1857; Вычислено для [M-BF₄, C₂₇H₂₄NO]⁺: 378.1858.**

9,9-Диметил-4,5-дифенил-9Н-фуро[3,2-g]индолизиния-6

тетрафторборат (59г). Выход: 72 мг (85%) по методу Б; бежевый порошок; R_f 0.27 (CHCl₃/MeOH, 4/1); T_{пл.} 265-267 °C (с разл.). ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 8.97$ (д, ${}^{3}J = 1.7$ Гц, 1Н), 7.51-7.49 (м, 5Н), 7.39-7.38 (м, 3Н), 7.27-7.25 (м, 3H), 7.19 (д, ${}^{3}J = 3.9$ Гц, 1Н), 6.99 (д, ${}^{3}J = 3.9$ Гц, 1Н), 1.76 (с, 6Н). ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 157.6$, 146.9, 145.5, 141.0, 139.5, 136.9, 132.9, 131.4, 130.5, 130.3, 130.1, 130.1, 129.6, 128.8, 128.7, 128.5, 107.9, 51.3, 21.7. МС (m/z): 338.1548; Вычислено для [M-BF₄, C₂₄H₂₀NO]⁺: 338.1545. Найдено, %: С, 67.62; H, 4.88; N, 2.92. C₂₄H₂₀BF₄NO. Вычислено, %: С, 67.79; H, 4.74; N, 3.29.

9,9-Диметил-4,5-дифенил-9*Н*-тиено[3,2-*g*]индолизиния-6 тетрафторборат (59д). Выход: 80 мг (91%) по методу Б; бежевый порошок; R_f 0.45 (CHCl₃/MeOH, 4/1); T_{пл.} 272-274 °C (с разл.). ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 8.85 (д, ³*J* = 5.3 Гц, 1Н), 7.55-7.47 (м, 5Н), 7.45 (д, ³*J* = 5.3 Гц, 1Н), 7.42-7.37 (м, 3Н), 7.32-7.28 (м, 2Н), 7.23 (д, ³*J* = 3.9 Гц, 1Н), 7.10 (д, ³*J* = 3.9 Гц, 1Н), 1.74 (с, 6Н). ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 157.2, 148.5, 143.4, 140.7, 137.6, 133.8, 132.9, 130.4, 130.2, 130.2, 129.9, 129.8, 129.7, 128.7, 128.6, 128.5, 124.4, 52.3, 22.1. МС (*m*/*z*): 354.1316; Вычислено для [M-BF₄, C₂₄H₂₀NS]⁺: 354.1317.

5',6'-Дифенилспиро[циклогексан-1,1'-пирроло[2,1-*а***]изохинолиния-4'] тетрафторборат (59е).** Выход: 91 мг (96%) по методу Б; бежевый порошок; R_f 0.82 (CHCl₃/MeOH, 4/1); разлагается выше 250 °C. ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 9.12 (д, ³J = 8.2 Гц, 1Н), 8.22-8.14 (м, 2Н), 7.75 (д, ³J = 4.2 Гц, 1Н), 7.73 (д, ³J = 8.8 Гц, 1Н), 7.51-7.38 (м, 8Н), 7.30-7.28 (м, 2Н), 7.27 (д, ³J = 4.2 Гц, 1Н), 2.68-2.63 (м, 2Н), 1.99-1.93 (м, 3Н), 1.88-1.74 (м, 5Н). ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 162.9, 139.0, 137.0, 136.7, 136.6, 135.7, 133.5, 130.8, 130.7, 130.4, 130.2, 130.2, 130.0, 128.6, 128.5, 128.4, 127.3, 127.1, 122.9, 60.1, 32.8, 24.3, 23.1. МС (*m/z*): 388.2067; Вычислено для [М-ВF₄, C₂₉H₂₆N]⁺: 388.2065. Найдено, %: C, 73.51; H, 5.63; N, 2.72. C₂₉H₂₆BF₄N. Вычислено, %: C, 73.28; H, 5.51; N, 2.95.

8'-Метил-5',6'-Дифенилспиро[циклогексан-1,1'-пирроло[2,1а]изохинолиния-4'] тетрафторборат (59ж). Выход: 95 мг (97%) по методу Б; белый порошок; R_f 0.46 (CHCl₃/MeOH, 4/1); T_{пл.} 301-303 °C (с разл.). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 9.02 (д, ³J = 8.7 Гц, 1H), 8.01 (д, ³J = 8.7 Гц, 1H), 7.70 (д, ³J = 3.9 Гц, 1H), 7.53-7.37 (м, 9H), 7.33-7.25 (м, 2H), 7.22 (д, ³J = 3.9 Гц, 1H), 2.66-2.57 (м, 2H), 2.57 (с, 3H), 2.05-1.91 (м, 3H), 1.87-1.73 (м, 5H). ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 162.5, 147.1, 139.0, 136.9, 136.3, 135.8, 133.5, 132.7, 130.9, 130.3, 130.2, 130.1, 129.9, 128.5, 128.4, 128.3, 126.9, 126.0, 121.2, 59.8, 32.8, 24.3, 23.1, 22.2. МС (*m*/*z*): 402.2223; Вычислено для [M-BF₄, C₃₀H₂₈N]⁺: 402.2222.

1,1-Диметил-5,6-бис(4-метоксифенил)-1*Н*-пирроло-[2,1*а*]изохинолиния-4 тетрафторборат (59з). Выход: 71 мг (72%) по методу Б; светло-желтый порошок; $R_f 0.41$ (CHCl₃/MeOH, 4/1); $T_{пп.} 211-212 \ ^{\circ}C$ (с разл.). ЯМР ¹H (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 8.93$ (д, ³ $J = 8.2 \ \Gamma$ ц, 1H), 8.20-8.11 (м, 2H), 7.75 (д, ³ $J = 8.3 \ \Gamma$ ц, 1H), 7.41 (д, ³ $J = 8.4 \ \Gamma$ ц, 2H), 7.22-7.19 (м, 3H), 7.12 (д, ³ $J = 3.6 \ \Gamma$ ц, 1H), 7.03-6.98 (м, 4H), 3.78 (с, 3H), 3.77 (с, 3H), 1.87 (с, 6H). ЯМР ¹³C (ДМСО- d_6 , м.д.): $\delta = 163.3$, 160.0, 159.0, 140.1, 139.3, 137.0, 136.8, 135.6, 131.9, 131.5, 130.7, 129.5, 127.3, 127.1, 125.5, 123.0, 122.6, 114.1, 113.9, 55.2, 55.1, 54.4, 22.6. МС (m/z): 408.1962; Вычислено для [M-BF₄, C₂₈H₂₆NO₂]⁺: 408.1964.

5,6-Бис(4-ацетилфенил)-1,1-диметил-1Н-пирроло-[2,1-

а]изохинолиния-4 тетрафторборат (59и). Выход: 85 мг (82%) по методу Б; бежевый порошок; R_f 0.19 (CHCl₃/MeOH, 4/1); T_{пл.} 240-242 °C (с разл.). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 9.00 (д, ³*J* = 7.8 Гц, 1H), 8.24-8.16 (м, 2H), 8.03 (д, ³*J* = 8.3 Гц, 2H), 8.00 (д, ³*J* = 8.3 Гц, 2H), 7.69-7.65 (м, 3H), 7.47 (д, ³*J* = 8.3 Гц, 2H), 7.22 (д, ³*J* = 4.0 Гц, 1H), 7.17 (д, ³*J* = 4.0 Гц, 1H), 2.58 (с, 6H), 1.89 (с, 6H). ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 197.5, 197.5, 164.3, 140.6, 137.9, 137.8, 137.6, 136.6, 136.2, 136.1, 135.7, 134.9, 131.2, 130.9, 130.7, 129.5, 128.4, 128.3, 127.4, 127.1, 122.8, 54.5, 26.8, 26.7, 22.5. МС (*m*/*z*): 432.1966; Вычислено для [M-BF₄, C₃₀H₂₆NO₂]⁺: 432.1964.

1,1-Диметил-5,6-бис(4-нитрофенил)-1Н-пирроло-[2,1-

а]изохинолиния-4 тетрафторборат (59к). Выход: 78 мг (74%) по методу Б; бежевый порошок; R_f 0.44 (CHCl₃/MeOH, 4/1); T_{пл}. 305-307 °C (с разл.). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 9.03 (д, ³J = 8.2 Гц, 1H), 8.34 (д, ³J = 8.6 Гц, 2H), 8.30 (д, ³J = 8.6 Гц, 2H), 8.26-8.19 (м, 2H), 7.81 (д, ³J = 8.6 Гц, 2H), 7.70 (д, ³J = 7.8 Гц, 1H), 7.59 (д, ³J = 8.6 Гц, 2H), 7.36 (д, ³J = 3.9 Гц, 1H), 7.21 (д, ³J = 3.9 Гц, 1H), 1.89 (с, 6H). ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 164.8, 148.4, 147.6, 140.7, 139.8, 136.8, 136.6, 136.4, 135.8, 134.9, 132.2, 131.9, 131.5, 129.5, 127.5, 127.0, 124.0, 123.7, 122.9, 54.5, 22.5. МС (*m*/*z*): 438.1457; Вычислено для [M-BF₄, C₂₆H₂₀N₃O₄]⁺: 438.1454.

1,1-Диметил-5,6-диэтил-1*Н***-пирроло-[2,1-***а***]изохинолиния-4 тетрафторборат (59л).** Выход: 50 мг (74%) по методу Б; бежевый порошок;

R_f 0.30 (CHCl₃/MeOH, 4/1); T_{пл.} 169-171 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 8.54 (д, ³J = 8.5 Гц, 1Н), 8.33 (д, ³J = 8.7 Гц, 1Н), 8.16-8.12 (м, 1Н), 8.03-7.99 (м, 1Н), 7.97 (д, ³J = 3.9 Гц, 1Н), 7.09 (д, ³J = 3.9 Гц, 1Н), 3.38 (кв, ³J = 7.6 Гц, 2Н), 3.26 (кв, ³J = 7.6 Гц, 2Н), 1.82 (с, 6Н), 1.44 (тр, ³J = 7.6 Гц, 3Н), 1.40 (тр, ³J = 7.6 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 162.9, 141.7, 141.2, 137.0, 136.7, 135.9, 130.6, 128.8, 127.2, 125.5, 122.8, 54.3, 23.8, 22.8, 21.7, 14.9, 13.3. МС (*m/z*): 252.1756; Вычислено для [M-BF₄, C₁₈H₂₂N]⁺: 252.1752.

1,1,6-Триметил-5-фенил-1*Н*-пирроло-[2,1-*а*]изохинолиния-4 **тетрафторборат (59м).** Выход: 44 мг (59%) по методу Б; бежевый порошок; $R_f 0.37$ (CHCl₃/MeOH, 4/1); $T_{пл.}$ 248-250 °C (с разл.). ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆, м.д.): $\delta = 8.89$ (д, ³*J* = 8.5 Гц, 1Н), 8.56 (д, ³*J* = 8.6 Гц, 1Н), 8.35-8.31 (м, 1Н), 8.18-8.15 (м, 1Н), 7.74-7.73 (м, 3Н), 7.66-7.65 (м, 2Н), 7.09 (д, ³*J* = 3.7 Гц, 1Н), 7.07 (д, ³*J* = 3.7 Гц, 1Н), 2.56 (с, 3Н), 1.82 (с, 6Н). ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆, м.д.): $\delta =$ 162.4, 140.0, 138.6, 136.4, 135.6, 131.6, 131.1, 130.8, 130.6, 130.0, 129.5, 129.4, 127.5, 126.1, 122.4, 54.2, 22.5, 15.5. МС (*m*/*z*): 286.1594; Вычислено для [М-BF₄, C₂₁H₂₀N]⁺: 286.1596.

4.5. Реакции циклоприсоединения с участием 5-замещенных пирролинов и *3Н*-пирролов

Метод А. Общая методика димеризации *3Н*-пирролов 9. Смесь *3Н*-пиррола 9 (0.5 ммоль) и *трет*-бутанола **32в** (74 мг, 1.0 ммоль) нагревали в закрытой колбе при 140 °C в течение 8 ч. Остаток после окончания реакции хроматографировали на колонке (силикагель, элюент – гексан/эфир, 1/1), выделяя димеры **61**.

Метод Б. Общая методика синтеза пирроло[1,2-*d*]оксадиазолов 64 и 67, пирролинона 65. К охлажденной (ледяная баня) смеси 5-замещенного пирролина 8,31,33,36 или 3*H*-пиррола 9 (0.5 ммоль) и альдоксима 62 (0.75 ммоль) в CH₂Cl₂ (2.3 мл) добавляли по каплям 3 масс. % водный раствор NaClO (1.0 ммоль, 2.3 мл) в течение 10 минут. Полученную реакционную перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. смесь Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×5 мл), органические фракции объединяли, промывали водой (5 мл) и сушили над CaCl₂. После удаления осушителя и растворителя остаток ЯМР $^{1}\mathrm{H}$ анализировали методом для определения соотношения диастереомеров, после чего хроматографировали на колонке (силикагель, элюент – гексан/эфир), выделяя пирроло[1,2-d]оксадиазолы 64 и 67, пирролинон 65. Продукты 64ж и 64у выделяли из остатка после удаления осушителя и растворителя путем экстракции гексаном и смесью гексан/эфир (1/1) с последующим выпариванием маточного раствора.

3,3,8,8-Тетраметил-2,7-дифенил-3а,4,7,7а-тетрагидро-3H-4,7-

метиленпирроло[2,3-с]пиридин (61а). Выход: 51 мг (60%) по методу А; бежевый порошок; T_{пл.} 170-172 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 8.31 (с, 1Н), 7.75-7.73 (м, 2Н), 7.58-7.55 (м, 2Н), 7.43-7.39 (м, 2Н), 7.34-7.26 (м, 4Н), 5.67 (д, ³J = 6.4 Гц, 1Н), 2.93-2.89 (м, 2Н), 1.41 (с, 3Н), 1.27 (с, 3Н), 1.13 (с, 3Н), 0.70 (с, 3Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 179.5, 171.6, 137.7, 134.5, 129.3, 128.4, 128.0, 127.9, 127.5, 127.0, 84.8, 79.8, 63.8, 60.8, 55.6, 49.7, 31.8, 22.0, 20.0, 19.7. МС (*m*/*z*): 343.2192; Вычислено для [C₂₄H₂₆N₂+H]⁺: 343.2174.

Монокристалл соединения **61a** получен испарением раствора в гексане. Параметры кристаллической решетки a = 6.4435(5) Å, b = 12.3197(8) Å, c = 11.6305(8) Å, $\beta = 98.622$ (3)°, V = 912.82(11) Å³, пространственная группа $P2_1/n$, Z = 2, $C_{24}H_{26}N_2$. Дополнительные кристаллографические данные могут быть найдены в Кембриджской кристаллографической базе данных (www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif; CCDC 1936041).

3,3,8,8-Тетраметил-2,7-бис(4-метилфенил)-3а,4,7,7а-тетрагидро-3*H*-**4,7-метиленпирроло[2,3-с]пиридин (61б).** Выход: 45 мг (49%) по методу А; бежевый порошок; Т_{пл.} 130-132 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 8.26 (с, 1Н), 7.63 (д, ³*J* = 8.1 Гц, 2Н), 7.50 (д, ³*J* = 8.1 Гц, 2Н), 7.22 (д, ³*J* = 8.1 Гц, 2Н), 7.08 (д, ${}^{3}J = 8.1$ Гц, 2H), 5.62 (д, ${}^{3}J = 6.5$ Гц, 1H), 2.90-2.86 (м, 2H), 2.37 (с, 3H), 2.31 (с, 3H), 1.41 (с, 3H), 1.27 (с, 3H), 1.11 (с, 3H), 0.70 (с, 3H). ЯМР 13 С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 179.1$, 171.5, 139.3, 136.4, 134.8, 131.5, 128.7, 128.6, 128.5, 127.4, 84.5, 79.7, 63.6, 60.7, 55.7, 49.6, 31.9, 22.1, 21.3, 21.1, 20.0, 19.8. МС (*m*/*z*): 371.2478; Вычислено для [C₂₆H₃₀N₂+H]⁺: 371.2487.

3,3,8,8-Тетраметил-2,7-бис(фурил-2)-3а,4,7,7а-тетрагидро-3*H***-4,7метиленпирроло[2,3-с]пиридин (61в).** Выход: 18 мг (22%) по методу А; маслянистая коричневая жидкость. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 8.22 (c, 1H), 7.43 (д, ³*J* = 1.6 Гц, 1H), 7.41 (д, ³*J* = 1.6 Гц, 1H), 6.85 (д, ³*J* = 3.4 Гц, 1H), 6.60 (д, ³*J* = 3.1 Гц, 1H), 6.41 (дд, ³*J* = 1.6 Гц, ³*J* = 3.4 Гц, 1H), 6.37 (дд, ³*J* = 1.6 Гц, ³*J* = 3.1 Гц, 1H), 5.55 (д, ³*J* = 7.3 Гц, 1H), 2.84-2.82 (м, 2H), 1.37 (c, 3H), 1.34 (c, 3H), 1.16 (c, 3H), 0.82 (c, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 172.6, 170.1, 153.0, 149.1, 143.7, 142.0, 113.0, 111.3, 110.4, 108.5, 81.2, 80.4, 64.1, 59.6, 54.8, 49.0, 31.4, 22.1, 20.2, 20.1. МС (*m*/*z*): 323.1764; Вычислено для [C₂₀H₂₂N₂O₂+H]⁺: 323.1759.

2',7'-Дифенил-За',4',7',7а'-тетрагидродиспиро[циклогексан-1,3'-[4,7]метиленпирроло[2,3-с]пиридин-8',1''-циклогексан] (61г). Выход: 54 мг (51%) по методу А; бежевый порошок; Т_{пл.} 126-128 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 8.41 (c, 1H), 7.70-7.68 (м, 2H), 7.40-7.36 (м, 4H), 7.30-7.26 (м, 4H), 5.72 (д, ³J = 6.8 Гц, 1H), 3.46 (д, ³J = 3.6 Гц, 1H), 3.10 (дд, ³J = 3.6 Гц, ³J = 6.8 Гц, 1H), 2.16-2.13 (м, 1H), 1.81-1.53 (м, 11H), 1.45-1.34 (м, 2H), 1.31-1.11 (м, 1H), 1.08-0.98 (м, 4H), 0.66-0.60 (м, 1H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 180.9, 171.4, 137.3, 135.7, 128.7, 128.5, 127.9, 127.9, 127.8, 127.0, 85.6, 79.9, 69.2, 55.5, 54.3, 49.1, 36.6, 31.1, 29.0, 28.1, 26.4, 25.8, 24.1, 23.9, 23.2, 22.8. МС (*m/z*): 423.2811; Вычислено для [С₃₀Н₃₄N₂+H]⁺: 423.2800.

2',7'-Бис(4-метилфенил)-3a',4',7',7a'-тетрагидродиспиро-[циклогексан-1,3'-[4,7]метиленпирроло[2,3-*c*]пиридин-8',1''-циклогексан] (61д). Выход: 55 мг (49%) по методу А; бежевый порошок; Т_{пл.} 115-117 °С. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 8.37 (c, 1H), 7.57 (д, ³J = 8.0 Гц, 2H), 7.31 (д, ³J = 8.0 Гц, 2H), 7.19 (д, ³J = 8.0 Гц, 2H), 7.07 (д, ³J = 8.0 Гц, 2H), 5.68 (д, ³J = 6.7 Гц, 1H), 3.43 (д, ³J = 3.6 Гц, 1H), 3.07 (дд, ³J = 3.6 Гц, ³J = 6.7 Гц, 1H), 2.35 (с, 3H),
2.30 (с, 3H), 2.15-2.11 (м, 1H), 1.85-1.52 (м, 11H), 1.45-1.33 (м, 2H), 1.30-1.10 (м, 1H), 1.09-0.99 (м, 4H), 0.68-0.61 (м, 1H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 180.4,
171.3, 138.6, 136.4, 134.4, 132.7, 128.6, 128.5, 128.4, 127.8, 85.5, 79.8, 69.0,
55.3, 54.2, 49.2, 36.7, 31.1, 29.0, 28.0, 26.4, 25.8, 24.1, 23.9, 23.2, 22.9, 21.3,
21.1. МС (*m*/*z*): 451.3108; Вычислено для [C₃₂H₃₈N₂+H]⁺: 451.3113.

(5*R**,7а*S**)-5-Гидрокси-7,7-диметил-7а-фенил-3-(4-хлорфенил)-5,6,7,7а-тетрагидропирроло[1,2-*d*][1,2,4]оксадиазол (64а). Выход: 140 мг (82%) по методу Б; белый порошок; R_f 0.20 (гексан/эфир, 2/1); T_{пл.} 169-171 °C. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.83 (д, ³*J* = 8.6 Гц, 2H), 7.72-7.70 (м, 2H), 7.41-7.26 (м, 5H), 5.07 (д, ³*J* = 6.2 Гц, 1H), 2.44 (уш с, 1H), 2.29 (дд, ²*J* = 13.3 Гц, ³*J* = 6.2 Гц, 1H), 1.96 (д, ²*J* = 13.3 Гц, 1H), 1.30 (с, 3H), 0.94 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 157.4, 139.5, 137.2, 129.4, 129.2, 128.5, 127.8, 126.2, 125.1, 112.4, 86.9, 48.1, 46.3, 27.9, 23.3. МС (*m*/*z*): 343.1215; Вычислено для [C₁₉H₁₉ClN₂O₂+H]⁺: 343.1213.

Монокристалл соединения **64a** получен испарением раствора в гексане. Параметры кристаллической решетки a = 9.286(6) Å, b = 21.161(16) Å, c = 18.146(13) Å, V = 3566(4) Å³, пространственная группа P2₁/c, Z = 4, C₁₉H₁₉ClN₂O₂. Дополнительные кристаллографические данные могут быть найдены в Кембриджской кристаллографической базе данных (www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif; CCDC 2220955).

5-Гидрокси-7,7-диметил-3,7а-дифенил-5,6,7,7а-тетрагидропирроло-**[1,2-***d***][1,2,4]оксадиазол (646).** Соотношение диастереомеров *dr* 67:33. Выход мажорного (**5***R**,**7a***S**)-изомера: 79 мг (51%) по методу Б; белый порошок; R_f 0.15 (гексан/эфир, 2/1); T_{пл.} 145-147 °C. ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆, м.д.): *δ* = 7.89-7.91 (м, 2H), 7.66-7.64 (м, 2H), 7.52-7.45 (м, 3H), 7.40-7.30 (м, 3H), 6.23-6.21 (м, 1H), 5.03-5.00 (м, 1H), 2.05 (дд, ²*J* = 12.8 Гц, ³*J* = 5.7 Гц, 1H), 1.83 (д, ²*J* = 12.8 Гц, 1H), 1.19 (с, 3H), 0.84 (с, 3H). ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆, м.д.): *δ* = 157.1, 140.6, 130.9, 128.9, 127.9, 127.5, 127.5, 126.0, 125.8, 111.0, 85.4, 47.8, 45.8, 27.3, 23.2. МС (*m*/*z*): 309.1598; Вычислено для [С₁₉H₂₀N₂O₂+H]⁺: 309.1603. Выход минорного (5*S**,7*aS**)-изомера: 35 мг (23%) по методу Б, в смеси с исходным бензальдоксимом 626. Характеристичные сигналы ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 5.56$ (д, ³*J* = 6.2 Гц, 1H), 2.38 (дд, ²*J* = 13.5 Гц, ³*J* = 6.2 Гц, 1H), 2.19 (д, ²*J* = 13.5 Гц, 1H), 1.38 (с, 3H), 0.96 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 157.9$, 139.9, 131.0, 129.0, 128.5, 127.7, 127.4, 126.3, 126.2, 112.0, 95.6, 45.9, 45.6, 27.6, 23.4.

(5*R**,7а*S**)-5-Гидрокси-7,7-диметил-3-(4-метилфенил)-7а-фенил-5,6,7,7а-тетрагидропирроло[1,2-*d*][1,2,4]оксадиазол (64в). Выход: 139 мг (86%) по методу Б; светло-желтый порошок; R_f 0.20 (гексан/эфир, 2/1); T_{пл.} 189-191 °C. ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 7.79 (д, ³*J* = 7.8 Гц, 2Н), 7.66 (д, ³*J* = 7.5 Гц, 2Н), 7.40-7.28 (м, 5Н), 6.20 (д, ³*J* = 3.6 Гц, 1Н), 5.00-4.98 (м, 1Н), 2.35 (с, 3Н), 2.03 (дд, ²*J* = 12.9 Гц, ³*J* = 5.2 Гц, 1Н), 1.81 (д, ²*J* = 12.9 Гц, 1Н), 1.18 (с, 3Н), 0.83 (с, 3Н). ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 157.1, 140.7, 140.7, 129.4, 127.9, 127.5, 127.4, 125.8, 123.2, 111.8, 85.4, 47.8, 45.8, 27.3, 23.2, 21.0. МС (*m*/*z*): 323.1761; Вычислено для [С₂₀Н₂₂N₂O₂+H]⁺: 323.1760.

(5*R**,7а*S**)-5-Гидрокси-7,7-диметил-7а-фенил-3-(4-фторфенил)-5,6,7,7а-тетрагидропирроло[1,2-*d*][1,2,4]оксадиазол (64г). Выход: 129 мг (79%) по методу Б; белый порошок; R_f 0.21 (гексан/эфир, 2/1); T_{пл.} 150-152 °C. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.91-7.87 (м, 2H), 7.72 (д, ³*J* = 6.4 Гц, 2H), 7.37-7.26 (м, 3H), 7.14-7.10 (м, 2H), 5.08 (тр, ³*J* = 6.1 Гц, 1H), 2.43 (уш с, 1H), 2.29 (дд, ²*J* = 13.3 Гц, ³*J* = 6.1 Гц, 1H), 1.95 (д, ²*J* = 13.3 Гц, 1H), 1.30 (с, 3H), 0.94 (с, 3H). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 164.4 (д, ¹*J* = 251.8 Гц), 157.4, 139.7, 130.1 (д, ³*J* = 8.7 Гц), 128.4, 127.8, 126.2, 122.7 (д, ⁴*J* = 3.2 Гц), 116.2 (д, ²*J* = 22.1 Гц), 112.1, 86.7, 48.2, 46.3, 27.8, 23.3. МС (*m*/*z*): 327.1510; Вычислено для [С₁₉H₁₉FN₂O₂+H]⁺: 327.1509.

(5*R**,7а*S**)-3-(4-Бромфенил)-5-гидрокси-7,7-диметил-7а-фенил-5,6,7,7а-тетрагидропирроло[1,2-*d*][1,2,4]оксадиазол (64д). Выход: 174 мг (90%) по методу Б; белый порошок; R_f 0.20 (гексан/эфир, 2/1); T_{пл.} 176-178 °C. ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 7.83 (д, ³J = 8.6 Гц, 2Н), 7.70-7.64 (м, 4Н), 7.40-7.32 (м, 3Н), 6.27 (уш с, 1Н), 5.01 (тр, ³J = 5.0 Гц, 1Н), 2.04 (дд, ²J = 12.9 Гц, ${}^{3}J = 5.0$ Гц, 1H), 1.83 (д, ${}^{2}J = 12.9$ Гц, 1H), 1.18 (с, 3H), 0.82 (с, 3H). ЯМР 13 С (ДМСО- d_{6} , м.д.): $\delta = 156.5$, 140.4, 131.9, 129.4, 128.0, 127.5, 125.8, 125.3, 124.3, 111.4, 85.4, 47.7, 45.8, 27.2, 23.2. МС (m/z): 387.0711; Вычислено для [С₁₉H₁₉BrN₂O₂+H]⁺: 387.0708.

(5*R**,7а*S**)-5-Гидрокси-7,7-диметил-3-(4-метоксифенил)-7а-фенил-5,6,7,7а-тетрагидропирроло[1,2-*d*][1,2,4]оксадиазол (64е). Выход: 154 мг (91%) по методу Б; бежевый порошок; R_f 0.10 (гексан/эфир, 2/1); T_{пл.} 166-168 °C. ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 7.84 (д, ³*J* = 8.7 Гц, 2H), 7.66 (д, ³*J* = 7.0 Гц, 2H), 7.39-7.30 (м, 3H), 7.02 (д, ³*J* = 8.7 Гц, 2H), 6.16 (д, ³*J* = 3.7 Гц, 1H), 4.99 (тр, ³*J* = 5.2 Гц, 1H), 3.81 (с, 3H), 2.04 (дд, ²*J* = 12.9 Гц, ³*J* = 5.2 Гц, 1H), 1.81 (д, ²*J* = 12.9 Гц, 1H), 1.18 (с, 3H), 0.83 (с, 3H). ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 161.2, 156.9, 140.8, 129.2, 127.9, 127.4, 125.9, 118.3, 114.3, 110.5, 85.4, 55.3, 47.8, 45.7, 27.3, 23.2. МС (*m*/*z*): 339.1710; Вычислено для [C₂₀H₂₂N₂O₃+H]⁺: 339.1709.

(5*R**,7а*S**)-5-Гидрокси-7,7-диметил-3-(4-нитрофенил)-7а-фенил-5,6,7,7а-тетрагидропирроло[1,2-*d*][1,2,4]оксадиазол (64ж). Выход: 129 мг (73%) по методу Б; светло-желтый порошок; R_f 0.10 (гексан/эфир, 2/1); Т_{пл.} 201-203 °С. ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 8.32 (д, ³*J* = 8.8 Гц, 2H), 8.16 (д, ³*J* = 8.8 Гц, 2H), 7.66 (д, ³*J* = 7.0 Гц, 2H), 7.42-7.32 (м, 3H), 6.42 (д, ³*J* = 3.6 Гц, 1H), 5.06 (дд, ³*J* = 3.6 Гц, ³*J* = 5.6 Гц, 1H), 2.06 (дд, ²*J* = 12.8 Гц, ³*J* = 5.6 Гц, 1H), 1.85 (д, ²*J* = 12.8 Гц, 1H), 1.20 (с, 3H), 0.84 (с, 3H). ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 156.1, 148.6, 140.1, 132.1, 128.7, 128.2, 127.6, 125.8, 124.1, 112.4, 85.6, 47.7, 46.0, 27.2, 23.2. МС (*m*/*z*): 354.1455; Вычислено для [С₁₉Н₁₉N₃O₄+H]⁺: 354.1454.

(5*R**,7a*S**)-5-Гидрокси-7,7-диметил-3-(пиридил-2)-7а-фенил-

5,6,7,7а-тетрагидропирроло[1,2-*d***][1,2,4]оксадиазол (643).** Выход: 66 мг (43%) по методу Б; белый порошок; R_f 0.10 (гексан/эфир, 2/1); T_{пл.} 155-157 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 8.62 (д, ³J = 6.9 Гц, 1Н), 8.05 (д, ³J = 6.9 Гц, 1Н), 7.77-7.75 (м, 1Н), 7.70 (д, ³J = 7.2 Гц, 2Н), 7.39-7.35 (м, 3Н), 7.30-7.28 (м, 1Н), 5.93 (д, ³J = 2.6 Гц, 1Н), 5.65-5.61 (м, 1Н), 2.14 (дд, ²J = 13.1 Гц, ³J = 6.2 Гц,

1H), 2.06 (дд, ²*J* = 13.1 Гц, ³*J* = 7.4 Гц, 1H), 1.21 (с, 3H), 0.77 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 155.8, 148.9, 146.5, 142.1, 137.3, 128.0, 127.9, 126.3, 125.0, 123.2, 112.5, 85.2, 48.0, 46.5, 25.3, 24.0. МС (*m*/*z*): 310.1557; Вычислено для [C₁₈H₁₉N₃O₂+H]⁺: 310.1556.

(5*R**,7a*S**)-5-Гидрокси-7,7-диметил-3-(4-((триметилсилил)этинил)фенил)-7а-фенил-5,6,7,7а-тетрагидропирроло[1,2-*d*][1,2,4]оксадиазол

(64и). Получен по аналогии с известной методикой [210]. Смесь триметилэтинилсилана (66, 29 мг, 0.3 ммоль), продукта 64д (77 мг, 0.2 ммоль), PPh₃ (8 мг, 0.03 ммоль), PdCl₂ (1 мг, 6 мкмоль), Cu(OAc)₂ (1 мг, 6 мкмоль) и Et₃N (1.0 мл) нагревали при 100 °C в течение 1.5 ч в закрытой ампуле в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли эфиром (20 мл), промывали 10 масс. % соляной кислотой (10 мл) и водой (2×10 мл), сушили над CaCl₂. Остаток после удаления осушителя и растворителя хроматографировали на колонке (силикагель, элюент – гексан/эфир, 9/1), выделяя пирроло[1,2-*d*]оксадиазол 64и. Выход: 39 мг (48%); белый порошок; R_f 0.22 (гексан/эфир, 3/1); Т_{пл.} 181-183 °С. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.82 (д, ³J = 8.4 Гц, 2Н), 7.71 (д, ³J = 6.2 Гц, 2H), 7.48 (π , ${}^{3}J$ = 8.4 $\Gamma\mu$, 2H), 7.37-7.26 (M, 3H), 5.07-5.04 (M, 1H), 2.71-2.68 (M, 1H), 2.25 (дд, ²J = 13.4 Гц, ³J = 6.1 Гц, 1H), 1.94 (д, ²J = 13.4 Гц, 1H), 1.29 (с, 3H), 0.94 (c, 3H), 0.26 (c, 9H). SIMP ¹³C (CDCl₃, M.g.): $\delta = 157.7, 139.6, 132.5, \delta = 157.7, 139.6, 132.5, \delta = 157.7, 139.6, 132.5, \delta = 157.7, \delta = 1$ 128.4, 127.8, 127.7, 126.4, 126.3, 125.9, 112.4, 104.3, 97.1, 86.9, 48.1, 46.3, 27.8, 23.4, 0.01. МС (*m/z*): 405.1997; Вычислено для [C₂₄H₂₈N₂O₂Si+H]⁺: 405.1998.

(5*R**,7а*S**)-5-Гидрокси-7,7-диметил-7а-(4-метилфенил)-3-(4хлорфенил)-5,6,7,7а-тетрагидропирроло[1,2-*d*][1,2,4]оксадиазол (64к). Выход: 121 мг (68%) по методу Б; коричневый порошок; R_f 0.25 (гексан/эфир, 2/1); Т_{пл.} 149-151 °С. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.82 (д, ³*J* = 8.6 Гц, 2Н), 7.59 (д, ³*J* = 7.8 Гц, 2Н),7.39 (д, ³*J* = 8.6 Гц, 2Н), 7.16 (д, ³*J* = 7.8 Гц, 2Н), 5.05 (д, ³*J* = 6.0 Гц, 1Н), 2.78 (уш с, 1Н), 2.34 (с, 3Н), 2.25 (дд, ²*J* = 13.3 Гц, ³*J* = 6.0 Гц, 1Н), 1.93 (д, ²*J* = 13.3 Гц, 1Н), 1.28 (с, 3Н), 0.95 (с, 3Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 157.4, 138.1, 137.0, 136.6, 129.2, 129.2, 128.4, 126.1, 125.0, 112.4, 86.6, 48.2, 46.2, 27.7, 23.3, 21.2. МС (*m*/*z*): 357.1373; Вычислено для [C₂₀H₂₁ClN₂O₂+H]⁺: 357.1370.

5-Гидрокси-7,7-диметил-7а-(2,5-диметилфенил)-3-(4-хлорфенил)-5,6,7,7а-тетрагидропирроло[1,2-*d***][1,2,4]оксадиазол (64л). Выход: 149 мг (80%,** *dr* **95:5) по методу Б; бежевый порошок; R_f 0.33 (гексан/эфир, 2/1); T_{пл.} 139-141 °C. MC (***m/z***): 371.1525; Вычислено для [C₂₁H₂₃ClN₂O₂+H]⁺: 371.1526.**

Спектральные характеристики мажорного (**5***R**,**7a***S**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.82$ (д, ³*J* = 8.5 Гц, 2H), 7.63 (с, 1H), 7.35 (д, ³*J* = 8.5 Гц, 2H), 7.06-7.00 (м, 2H), 5.17 (дд, ³*J* = 3.7 Гц, ³*J* = 6.0 Гц, 1H), 2.82 (уш с, 1H), 2.59 (с, 3H), 2.36 (с, 3H), 2.17 (дд, ²*J* = 13.2 Гц, ³*J* = 6.0 Гц, 1H), 1.89 (дд, ²*J* = 13.2 Гц, ³*J* = 3.7 Гц, 1H), 1.27 (с, 3H), 0.95 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 156.9$, 137.8, 136.9, 134.3, 133.4, 131.9, 129.4, 129.2, 128.8, 128.2, 124.7, 114.4, 85.8, 48.8, 47.8, 25.8, 24.5, 22.2, 21.3.

Характеристичные сигналы минорного (5*S**,7a*S**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.71 (д, ³*J* = 8.3 Гц, 2H), 5.53 (уш с, 1H), 2.54 (с, 3H), 2.33 (с, 3H), 1.99 (д, ²*J* = 13.2 Гц, 1H), 1.49 (с, 3H), 0.80 (с, 3H).

(5'*R**,7a'*S**)-5'-Гидрокси-7a'-фенил-3'-(4-хлорфенил)-5',6'-дигидро-7a'*H*-спиро[циклогексан-1,7'-пирроло[1,2-*d*][1,2,4]оксадиазол] (64м). Выход: 137 мг (72%) по методу Б; светло-желтый порошок; R_f 0.25 (гексан/эфир, 2/1); Т_{пл.} 190-192 °С. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.82 (д, ³*J* = 8.3 Гц, 2H), 7.69 (д, ³*J* = 6.3 Гц, 2H), 7.39-7.32 (м, 5H), 5.09 (д, ³*J* = 6.1 Гц, 1H), 2.35-2.32 (уш с, 1H), 2.34 (д, ²*J* = 13.6 Гц, 1H), 2.12 (дд, ²*J* = 13.6 Гц, ³*J* = 6.1 Гц, 1H), 1.86-1.82 (м, 1H), 1.74-1.51 (м, 5H), 1.42-1.23 (м, 2H), 1.06-0.97 (м, 1H), 0.70-0.62 (м, 1H). ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 156.3, 140.6, 135.5, 129.2, 129.0, 127.9, 127.4, 126.1, 124.9, 112.1, 85.5, 49.9, 41.5, 33.6, 31.5, 25.3, 22.6, 22.2. МС (*m*/*z*): 383.1528; Вычислено для [C₂₂H₂₃ClN₂O₂+H]⁺: 383.1526.

(5'*R**,7a'*S**)-5'-Гидрокси-3'-(4-метоксифенил)-7a'-фенил-5',6'дигидро-7a'*H*-спиро[циклогексан-1,7'-пирроло[1,2-*d*][1,2,4]оксадиазол] (64н). Выход: 142 мг (75%) по методу Б; бежевый порошок; R_f 0.08 (гексан/эфир, 2/1); T_{пл.} 174-176 °C. ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆, м.д.): δ = 7.82 (д, ³J =

8.6 Гц, 2Н), 7.65 (д, ${}^{3}J$ = 7.5 Гц, 2Н), 7.39-7.29 (м, 3Н), 7.02 (д, ${}^{3}J$ = 8.6 Гц, 2Н), 6.10 (д, ${}^{3}J$ = 3.6 Гц, 1Н), 5.02-5.00 (м, 1Н), 3.80 (с, 3Н), 2.17 (д, ${}^{2}J$ =13.2 Гц, 1Н), 1.87 (дд, ${}^{2}J$ =13.2 Гц, ${}^{3}J$ = 5.8 Гц, 1Н), 1.70-1.62 (м, 3Н), 1.53-1.07 (м, 6Н), 0.46-0.40 (м, 1Н). ЯМР 13 С (ДМСО- d_{6} , м.д.): δ = 161.2, 156.8, 140.9, 129.2, 127.8, 127.3, 126.2, 118.3, 114.3, 111.3, 85.5, 55.3, 49.8, 41.6, 33.6, 31.5, 25.4, 22.7, 22.2. МС (m/z): 379.2023; Вычислено для [C₂₃H₂₆N₂O₃+H]⁺: 379.2022.

5-(н-Бутокси)-7,7-диметил-7а-фенил-3-(4-хлорфенил)-5,6,7,7атетрагидропирроло[1,2-d][1,2,4]оксадиазол (64о). Выход: 151 мг (76%, *dr* 95:5) по методу Б; бесцветная маслянистая жидкость; R_f 0.63 (гексан/эфир, 2/1). МС (*m/z*): 399.1841; Вычислено для [C₂₃H₂₇ClN₂O₂+H]⁺: 399.1839.

Спектральные характеристики мажорного (**5***R**,**7**a*S**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.84$ (д, ³*J* = 8.5 Гц, 2H), 7.70 (д, ³*J* = 6.9 Гц, 2H), 7.39-7.30 (м, 5H), 4.60 (д, ³*J* = 5.7 Гц, 1H), 3.62-3.57 (м, 1H), 3.34-3.30 (м, 1H), 2.12 (дд, ²*J* = 13.1 Гц, ³*J* = 5.7 Гц, 1H), 1.98 (д, ²*J* = 13.1 Гц, 1H), 1.63-1.59 (м, 2H), 1.50-1.43 (м, 2H), 1.28 (с, 3H), 0.97 (тр, ³*J* = 7.5 Гц, 3H), 0.89 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 157.4$, 140.0, 137.0, 129.6, 129.1, 128.3, 127.7, 126.4, 125.3, 112.1, 97.0, 67.8, 46.3, 45.5, 32.0, 27.4, 23.4, 19.7, 14.0.

Характеристичные сигналы минорного (5*S**,7а*S**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.58 (д, ³*J* = 7.3 Гц, 2H), 5.05 (д, ³*J* = 4.4 Гц, 1H), 3.03-2.99 (м, 1H), 1.37 (с, 3H), 0.71 (тр, ³*J* = 7.3 Гц, 3H).

5-(н-Бутокси)-7,7-диметил-7а-(4-метилфенил)-3-(4-хлорфенил)-5,6,7,7а-тетрагидропирроло[1,2-d][1,2,4]оксадиазол (64п). Выход: 147 мг (71%, *dr* 93:7) по методу Б; бесцветная маслянистая жидкость; R_f 0.70 (гексан/эфир, 2/1). МС (*m/z*): 413.1997; Вычислено для [C₂₄H₂₉ClN₂O₂+H]⁺: 413.1996.

Спектральные характеристики мажорного (**5***R**,**7a***S**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.83 (д, ³*J* = 8.6 Гц, 2H), 7.59 (д, ³*J* = 8.1 Гц, 2H), 7.38 (д, ³*J* = 8.6 Гц, 2H), 7.16 (д, ³*J* = 8.1 Гц, 2H), 4.58 (д, ³*J* = 5.7 Гц, 1H), 3.61-3.57 (м, 1H), 3.32-3.28 (м, 1H), 2.34 (с, 3H), 2.12 (дд, ²*J* = 13.1 Гц, ³*J* = 5.7 Гц, 1H), 1.98 (д, ²*J* = 13.1 Гц, 1H), 1.64-1.57 (м, 2H), 1.50-1.43 (м, 2H), 1.27 (с, 3H), 0.97 (тр, ³*J* =

7.3 Гц, 3H), 0.90 (c, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): *δ* = 157.3, 137.9, 137.0, 136.9, 129.5, 129.0, 128.4, 126.3, 125.4, 112.2, 92.9, 67.7, 46.1, 45.4, 32.0, 27.4, 23.3, 21.3, 19.7, 14.0.

Характеристичные сигналы минорного (5*S**,7а*S**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.72$ (д, ³*J* = 8.6 Гц, 2H), 7.47 (д, ³*J* = 8.1 Гц, 2H), 7.39-7.33 (м, 2H), 5.04 (тр, ³*J* = 4.4 Гц, 1H), 3.33-3.28 (м, 1H), 3.02-2.98 (м, 1H), 2.33 (с, 3H), 1.36 (с, 3H), 0.72-0.68 (м, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 128.6$, 128.5, 125.9, 93.1, 69.6, 48.0, 43.6, 31.6, 27.2, 24.2, 18.9, 13.7.

5-(н-Бутокси)-7,7-диметил-7а-(2,5-диметилфенил)-3-(4-хлорфенил)-5,6,7,7а-тетрагидропирроло[1,2-d][1,2,4]оксадиазол (64р). Выход: 166 мг (78%, *dr* 98:2) по методу Б; бесцветная маслянистая жидкость; R_f 0.78 (гексан/эфир, 2/1). МС (*m/z*): 427.2156; Вычислено для [C₂₅H₃₁ClN₂O₂+H]⁺: 427.2152.

Спектральные характеристики мажорного (**5***R**,**7***aS**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.86$ (д, ³*J* = 8.6 Гц, 2H), 7.67 (с, 1H), 7.38 (д, ³*J* = 8.6 Гц, 2H), 7.04-6.98 (м, 2H), 4.70 (дд, ³*J* = 2.9 Гц, ³*J* = 5.9 Гц, 1H), 3.49-3.45 (м, 1H), 3.34-3.30 (м, 1H), 2.59 (с, 3H), 2.34 (с, 3H), 2.09 (дд, ²*J* = 13.1 Гц, ³*J* = 5.9 Гц, 1H), 1.92 (дд, ²*J* = 13.1 Гц, ³*J* = 2.9 Гц, 1H), 1.66-1.59 (м, 2H), 1.54-1.45 (м, 2H), 1.27 (с, 3H), 0.98 (тр, ³*J* = 7.2 Гц, 3H), 0.93 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 156.7$, 136.8, 134.1, 133.5, 131.9, 129.6, 129.0, 128.7, 128.7, 125.1, 114.1, 92.2, 67.2, 48.0, 46.1, 32.0, 25.9, 24.6, 22.1, 21.3, 19.7, 14.0.

Характеристичные сигналы минорного (5*S**,7а*S**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 4.98$ (д, ³*J* = 4.3 Гц, 1H), 2.53 (с, 3H), 2.32 (с, 3H), 0.77 (с, 3H), 0.70 (тр, ³*J* = 7.3 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 149.1$, 138.0, 128.3, 48.6, 31.6, 19.1, 13.7.

5'-(н-Бутокси)-7а'-фенил-3'-(4-хлорфенил)-5',6'-дигидро-7а'Нспиро[циклогексан-1,7'-пирроло[1,2-d][1,2,4]оксадиазол] (64с). Выход: 176 мг (80%, *dr* 94:6) по методу Б; белый порошок; R_f 0.75 (гексан/эфир, 2/1); Т_{пл.} 94-96 °C. MC (*m/z*): 439.2154; Вычислено для [C₂₆H₃₁ClN₂O₂+H]⁺: 439.2152. Спектральные характеристики мажорного (**5***R**,**7***aS**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.84 (д, ³*J* = 8.7 Гц, 2H), 7.70 (д, ³*J* = 6.6 Гц, 2H), 7.39-7.29 (м, 5H), 4.63 (д, ³*J* = 5.8 Гц, 1H), 3.59-3.55 (м, 1H), 3.35-3.31 (м, 1H), 2.41 (д, ³*J* = 13.3 Гц, 1H), 1.92-1.85 (м, 2H), 1.88-1.70 (м, 3H), 1.65-1.57 (м, 4H), 1.53-1.43 (м, 3H), 1.35-1.26 (м, 2H), 0.97 (тр, ³*J* = 7.3 Гц, 3H), 0.57-0.50 (м, 1H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 157.1, 140.2, 136.9, 129.5, 129.0, 128.2, 127.5, 126.6, 125.3, 112.7, 93.0, 67.6, 50.3, 38.8, 33.7, 31.9, 31.8, 25.7, 23.3, 22.9, 19.6, 13.9.

Характеристичные сигналы минорного (5*S**,7а*S**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.58$ (д, ³*J* = 8.4 Гц, 2H), 5.03 (дд, ³*J* = 2.9 Гц, ³*J* = 4.8 Гц, 1H), 3.02-2.98 (м, 1H), 2.29 (дд, ²*J* = 13.3 Гц, ³*J* = 2.9 Гц, 1H), 2.14 (дд, ²*J* = 13.3 Гц, ³*J* = 4.8 Гц, 1H), 0.71 (тр, ³*J* = 7.3 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 141.9$, 135.9, 128.7, 128.4, 128.0, 126.2, 92.7, 69.2, 47.6, 41.7, 35.7, 31.6, 23.5, 23.1, 18.9, 13.7.

5-Бензилокси-7,7-диметил-7а-фенил-3-(4-хлорфенил)-5,6,7,7атетрагидропирроло[1,2-d][1,2,4]оксадиазол (64т). Выход: 95 мг (44%, *dr* 88:12) по методу Б; бесцветная маслянистая жидкость; R_f 0.55 (гексан/эфир, 2/1). MC (*m/z*): 433.1686; Вычислено для [C₂₆H₂₅ClN₂O₂+H]⁺: 433.1683.

Спектральные характеристики мажорного (**5***R**,**7**a*S**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.82$ (д, ³*J* = 8.6 Гц, 2H), 7.74 (д, ³*J* = 6.6 Гц, 2H), 7.38-7.26 (м, 10H), 4.74 (д, ³*J* = 5.7 Гц, 1H), 4.70 (д, ²*J* = 11.5 Гц, 1H), 4.43 (д, ²*J* = 11.5 Гц, 1H), 2.18 (дд, ²*J* = 13.2 Гц, ³*J* = 5.7 Гц, 1H), 2.08 (д, ²*J* = 13.2 Гц, 1H), 1.30 (с, 3H), 0.95 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 157.3$, 139.8, 137.7, 137.1, 129.6, 129.1, 128.6, 128.4, 128.3, 128.0, 127.7, 126.4, 125.2, 112.2, 92.7, 70.1, 46.2, 45.5, 27.56, 23.3.

Характеристичные сигналы минорного (**5***S**,**7***aS**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.59$ (д, ³*J* = 6.8 Гц, 2H), 7.52 (д, ³*J* = 8.5 Гц, 2H), 5.18 (тр, ³*J* = 4.2 Гц, 1H), 4.30 (д, ²*J* = 11.9 Гц, 1H), 4.15 (д, ²*J* = 11.9 Гц, 1H), 1.41 (с, 3H), 0.71 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 155.6$, 149.2, 141.6, 136.2, 135.9, 130.9, 128.9, 127.4, 126.9, 125.9, 111.7, 92.3, 71.6, 48.0, 43.8, 27.3, 24.5.

7,7-Диметил-5-морфолинил-7а-фенил-3-(4-хлорфенил)-5,6,7,7атетрагидропирроло[1,2-*d***][1,2,4]оксадиазол (64у). Выход: 120 мг (58%,** *dr* **90:10) по методу Б; бежевый порошок; R_f 0.25 (гексан/эфир, 2/1); Тпл. 185-187 °C. MC (***m/z***): 412.1795; Вычислено для [C₂₃H₂₆ClN₃O₂+H]⁺: 412.1792.**

Спектральные характеристики мажорного (5*S**,7*aS**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.70-7.64 (м, 4H), 7.38-7.27 (м, 4H), 3.80 (дд, ³*J* = 2.5 Гц, ³*J* = 6.7 Гц, 1H), 3.79-3.73 (м, 5H), 2.73-2.69 (м, 2H), 2.53-2.47 (м, 2H), 2.11 (дд, ²*J* = 13.3 Гц, ³*J* = 2.5 Гц, 1H), 1.97 (дд, ²*J* = 13.3 Гц, ³*J* = 6.7 Гц, 1H), 1.29 (с, 3H), 0.91 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 158.9, 140.8, 136.8, 130.4, 128.6, 128.1, 127.6, 126.2, 125.7, 112.3, 83.4, 66.9, 50.0, 45.9, 40.8, 27.4, 24.4.

Характеристичные сигналы минорного (**5***R**,**7**a*S**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.84-7.75 (м, 4H), 4.67-4.63 (м, 1H), 2.34-2.30 (м, 1H), 1.73 (дд, ²*J* = 11.6 Гц, ³*J* = 5.5 Гц, 1H), 1.33 (с, 3H), 0.78 (с, 3H).

7,7-Диметил-5-(*н*-пропилтио)-7а-фенил-3-(4-хлорфенил)-5,6,7,7а**тетрагидропирроло**[1,2-*d*][1,2,4]оксадиазол (64ф). Выход: 152 мг (76%, *dr* 92:8) по методу Б; бежевый порошок; R_f 0.83 (гексан/эфир, 2/1); T_{пл.} 79-81 °C. MC (*m/z*): 401.1456; Вычислено для [C₂₂H₂₅ClN₂OS+H]⁺: 401.1454.

Спектральные характеристики мажорного (**5***R**,**7***aS**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 7.98 (д, ³*J* = 8.6 Гц, 2H), 7.75-7.65 (м, 2H), 7.40-7.28 (м, 5H), 4.51 (дд, ³*J* = 1.6 Гц, ³*J* = 7.9 Гц, 1H), 2.58 (дд, ²*J* = 13.1 Гц, ³*J* = 7.9 Гц, 1H), 2.49-2.40 (м, 2H), 2.12 (дд, ²*J* = 13.1 Гц, ³*J* = 1.6 Гц, 1H), 1.58-1.48 (м, 2H), 1.30 (с, 3H), 1.00 (с, 3H), 0.95 (тр, ³*J* = 7.3 Гц, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 158.9, 139.4, 137.1, 129.7, 129.0, 128.4, 127.7, 126.3, 124.9, 112.5, 68.7, 48.0, 46.7, 34.6, 27.3, 23.6, 23.0, 13.5.

Характеристичные сигналы минорного (5*S**,7а*S**)-изомера. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 4.82-4.78 (м, 1H), 0.80 (с, 3H), 0.75 (тр, ³*J* = 7.3 Гц, 3H). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 159.5, 149.0, 136.0, 133.5, 129.2, 129.16, 128.6, 128.2, 128.0, 127.6, 126.3, 112.8, 67.6, 49.4, 43.7, 35.5, 29.8, 25.5, 22.7, 22.3, 13.3.

4,4-Диметил-5-фенил-1-пирролинон-2 (65). Выход: 47 мг (50%) по методу Б в отсутствие альдоксима; бесцветная маслянистая жидкость; R_f 0.25

(гексан/эфир, 2/1). ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 7.75$ (д, ³J = 7.3 Гц, 2Н), 7.55-7.51 (м, 1Н), 7.46-7.42 (м, 2Н), 2.71 (с, 2Н), 1.58 (с, 6Н). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): $\delta = 204.6$, 136.6, 132.1, 128.6, 128.3, 118.4, 46.6, 29.2, 25.5. МС (*m*/*z*): 188.1076; Вычислено для [C₁₂H₁₃NO+H]⁺: 188.1075.

7,7-Диметил-7а-фенил-3-(4-хлорфенил)-7,7а-дигидропирроло[1,2d][1,2,4]оксадиазол (67). Выход: 99 мг (61%) по методу Б; белый порошок; R_f 0.65 (гексан/эфир, 2/1); T_{пп}. 118-120 °C. ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): δ = 7.84 (д, ³J = 8.6 Гц, 2H), 7.65 (д, ³J = 7.0 Гц, 2H), 7.41 (д, ³J = 8.6 Гц, 2H), 7.37-7.29 (м, 3H), 6.03 (д, ³J = 4.1 Гц, 1H), 5.09 (д, ³J = 4.1 Гц, 1H), 1.42 (с, 3H), 0.77 (с, 3H). ЯМР ¹³С (CDCl₃, м.д.): δ = 156.1, 139.0, 137.2, 129.3, 129.0, 128.9, 128.5, 127.9, 126.0, 124.6, 121.6, 111.3, 50.9, 28.3, 21.8. МС (*m*/*z*): 325.1107; Вычислено для [C₁₉H₁₇ClN₂O+H]⁺: 325.1108.

О-(3,3-Диметил-2-фенил-1-пирролинил-5)оксим 4-хлорбензальдегида (70). Характеристичные сигналы ЯМР ¹Н (CDCl₃, м.д.): $\delta = 8.15$ (с, 1H), 7.84-7.82 (м, 2H), 7.57 (д, ³J = 8.5 Гц, 2H), 7.46-7.40 (м, 3H), 7.32 (д, ³J = 8.5 Гц, 2H), 6.24 (дд, ³J = 6.5 Гц, ³J = 6.6 Гц, 1H), 2.38 (дд, ²J = 13.2 Гц, ³J = 6.6 Гц, 1H), 2.09 (дд, ²J = 13.2 Гц, ³J = 6.5 Гц, 1H), 1.47 (с, 3H), 1.45 (с, 3H).

выводы

1. Впервые систематически изучена реакционная способность *втор*-алкилкетоксимов в реакции Трофимова.

1.1. Ha основе полученных фундаментальных закономерностей разработаны селективные методы получения ключевых интермедиатов 5-гидроксипирролинов пиррольного синтеза И 3H-пирролов, труднодоступных малоизученных представителей неароматических И азагетероциклов. В зависимости от возможностей и оснащения лаборатории, синтез можно проводить с ацетиленом под давлением, в токе или генерируемым *in situ* из карбида кальция. Показано, что выходы целевых продуктов являются хорошо воспроизводимыми и практически не зависят от способа введения ацетилена в реакцию.

Впервые показано, что винилирование промежуточных
 5-гидроксипирролинов является необходимой завершающей стадией каскадной сборки 3*H*-пирролов.

1.3. Обнаружены новые минорные превращения *втор*-алкилкетоксимов
 с ацетиленом в присутствии суперосновных каталитических сред [образование пирролидонов, (этинилазиридинил)пирролина и этинилпирролинов].

2. Проведена оценка синтетического потенциала реакции избранных гетероциклов (5-гидроксипирролинов и 3*H*-пирролов) с нуклеофилами в синтезе потенциальных кандидатов для поиска новых лекарственных препаратов и инновационных материалов.

2.1. Разработан эффективный и экологичный метод получения широкого ряда синтетических аналогов пирролиновых алкалоидов на основе реакции 5-гидроксипирролинов с различными азот-, кислород- и серацентрированными нуклеофилами, не требующий катализаторов на основе

213

переходных металлов и сопровождающийся образованием воды как единственного побочного продукта.

2.2. Открыта и систематически исследована кислотно-каталитическая рециклизация 5-гидроксипирролинов под действием гидразина и его производных. На примере различных производных гидразина [алкил- и (гет)арилгидразины, семикарбазид и его аналоги, гидразиды карбоновых кислот] изучен диапазон нуклеофильности реагентов и определены условия однореакторной сборки функционализированных 1,4-дигидропиридазинов. Показано, что снижение нуклеофильности интернального атома азота открывает оригинальные пути к производным тетрагидропиридазина, в том числе, к экзотическим трициклическим системам.

2.3. Впервые изучена реакционная способность неароматических 3*H*-пирролов, не содержащих заместителей со специфическими электронными или стерическими эффектами, в реакции с кислород-, азот- и сера-центрированными нуклеофилами. Вопреки сложившимся воззрениям в химии этого класса гетероциклов, полученные экспериментальные данные и их анализ с привлечением методов квантовой химии впервые показали, что наличие атома азота в 3*H*-пирролах не оказывает существенного влияния на электрофильный характер 1,3-диеновой системы.

3. Сформулирована и проверена на отдельных примерах идея о возможности использования структурных особенностей синтезированных 5-замещённых пирролинов и 3*H*-пирролов (пиридинового атома азота и кратных связей) как инструмента в построении разнообразных конденсированных систем.

3.1. На основе реакции 5-замещённых пирролинов и 3*H*-пирролов с третичными цианоацетиленовыми спиртами разработан хемо-, регио- и стереоселективный метод синтеза частично гидрированных пирроло[2,1-*b*]оксазолов, структурно близких к природным алкалоидам.

214

3.2. Избранные азагетероциклические системы вовлечены в родийкатализируемую реакцию С-Н функционализации/*N*-аннелирования с участием ацетиленов. Как результат, разработан эффективный метод синтеза широкого ряда ранее неизвестных пирроло[2,1-*a*]изохинолиниевых солей – синтетических аналогов алкалоида криспина В и строительных блоков для создания голубых органических светоизлучающих диодов.

3.3. Осуществлен регио- и диастереоселективный синтез уникальных мостиковых диазатрициклических систем на основе димеризации ЗН-пирролов по типу реакции Дильса-Альдера в присутствии *трет*-бутанола в качестве катализатора. С фундаментальной точки зрения этот частный пример демонстрирует принципиальную возможность применения органокатализаторов в химии 3*H*-пирролов для интенсификации реакций Дильса-Альдера.

3.4. На основе реакции различно 5-замещённых пирролинов с генерируемыми *in situ* нитрилоксидами разработан регио- и диастереоселективный метод синтеза тетрагидропирроло[1,2-*d*]оксадиазолов. Реакция циклоприсоединения проста в исполнении и применима к широкому ряду циклических иминов, в том числе, имеющих чувствительные к окислению функциональные группы (5-гидроксипирролины) и конкурентные реакционные сайты (3*H*-пирролы).

 Трофимов, Б. А. Реакции ацетиленов в суперосновных средах – итоги последних лет / Б. А. Трофимов, Е. Ю. Шмидт // Усп. хим. – 2014. – Т. 83, № 7. – С. 600 – 619.

2. Trofimov, B. A. Acetylenes in the superbase-promoted assembly of carbocycles and heterocycles / B. A. Trofimov, E. Yu. Schmidt // Acc. Chem. Res. -2018. - V. 51, No 5. - P. 1117 - 1130.

Шмидт, Е. Ю. Ацетилен в органическом синтезе. От хаоса малых молекул к высокоорганизованным структурам / Е. Ю. Шмидт, Б. А. Трофимов // Докл. АН. Химия, науки о материалах. – 2022. – Т. 505, № 1. – С. 5 – 24.

4. Schobert, H. Production of acetylene and acetylene-based chemicals from coal / H. Schobert // Chem. Rev. -2014. - V. 114, No 3. - P. 1743 - 1760.

5. Trotus, I.-T. Catalytic reactions of acetylene: a feedstock for the chemical industry revisited / I.-T. Trotus, T. Zimmermann, F. Schuth // Chem. Rev. – 2014. – V. 114, № 3. – P. 1761 – 1782.

6. Трофимов, Б. А. *N*-Винилпирролы / Б. А. Трофимов, А. И. Михалева.
– Новосибирск: Наука, 1984. – 264 с.

7. Трофимов, Б. А. Химия пиррола. Новые страницы / Б. А. Трофимов,
А. И. Михалева, Е. Ю. Шмидт, Л. Н. Собенина. – Новосибирск: Наука, 2012.
– 383 с.

Трофимов, Б. А. 4*H*-2-Окси-2,3-дигидропирролы – интермедиаты при образовании пирролов из кетоксимов и ацетилена в системе КОН-ДМСО / Б.
 А. Трофимов, С. Е. Коростова, А. И. Михалева, Л. Н. Собенина, В. В. Щербаков, М. В. Сигалов // ХГС. – 1983. – Т. 19, № 2. – С. 276 – 277.

 Коростова, С. Е. Конденсация кетоксимов с фенилацетиленом / С. Е.
 Коростова, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов, С. Г. Шевченко, М. В. Сигалов // ХГС. – 1992. – Т. 28, № 4. – С. 485 – 488.
10. Dannhardt, G. 1-Pyrrolines (3,4-dihydro-2*H*-pyrroles) as a template for new drugs / G. Dannhardt, W. Kiefer // Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. – 2001. – V. 334, N_{2} 6. – P. 183 – 188.

11. Snider, B. B. Syntheses of ficuseptine, juliprosine, and juliprosopine by biomimetic intramolecular Chichibabin pyridine syntheses / B. B. Snider, B. J. Neubert // Org. Lett. -2005. - V. 7, No 13. - P. 2715 - 2718.

12. Alibés, R. Asymmetric synthesis of the azabicyclic core of the stemona alkaloids / R. Alibés, P. Blanco, E. Casas, M. Closa, P. de March, M. Figueredo, J. Font, E. Sanfeliu, Á. Álvarez-Larena // J. Org. Chem. – 2005. – V. 70, № 8. – P. 3157 – 3167.

13. Lygo, B. Stereocontrolled synthesis of lepadiformine A / B. Lygo, E. H.
M. Kirton, C. Lumley // Org. Biomol. Chem. – 2008. – V. 6, № 17. – P. 3085 – 3090.

14. Iska, V. B. R. Mild and efficient desymmetrization of diynes via hydroamination: application to the synthesis of (\pm)-monomorine I / V. B. R. Iska, V. Verdolino, O. Wiest, P. Helquist // J. Org. Chem. – 2010. – V. 75, No 4. – P. 1325 – 1328.

15. Davis, F. A. Asymmetric total synthesis of (*S*)-(+)-cocaine and the first synthesis of cocaine C-1 analogs from *N*-sulfinyl β-amino ester ketals / F. A. Davis, N. Theddu, R. Edupuganti // Org. Lett. – 2010. – V. 12, N_{2} 18. – P. 4118 – 4121.

16. Sampedro, D. Design and photochemical characterization of a biomimetic light-driven Z/E switcher / D. Sampedro, A. Migani, A. Pepi, E. Busi, R. Basosi, L. Latterini, F. Elisei, S. Fusi, F. Ponticelli, V. Zanirato, M. Olivucci // J. Am. Chem. Soc. – 2004. – V. 126, № 30. – P. 9349 – 9359.

17. Cardona, F. Δ^1 -Pyrroline based boranyls: synthesis, crystal structures and luminescent properties / F. Cardona, J. Rocha, A. M. S. Silva, S. Guieu // Dyes Pigments. – 2014. – V. 111. – P. 16 – 20.

18. Chiu, P.-K. Novel synthesis of 3*H*-pyrroles, and novel intermediates in the Paal-Knorr 1*H*-pyrrole synthesis: 2-hydroxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrroles from

1,4-diketones and liquid ammonia / P.-K. Chiu, K.-H. Lui, P. N. Maini, M. P. Sammes // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1987. – P. 109 – 110.

19. Chiu, P.-K. The synthesis and chemistry of azolenines. Part 122. Isolation of intermediate 2-hydroxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrroles in the Paal-Knorr 1*H*-pyrrole synthesis / P.-K. Chiu, M. P. Sammes // Tetrahedron. – 1988. – V. 44, $N_{\rm P}$ 12. – P. 3531 – 3538.

20. Lui, K.-H. Synthesis and chemistry of Azolenines. Part 16. Preparation of both 3*H* and 2*H*-Pyrroles from 2,2-Disubstituted 1,4-Diketones via the Paal-Knorr reaction, and isolation of intermediate 2-hydroxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrroles / K.-H. Lui, M. P. Sammes // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1990. – P. 457 – 468.

21. Christoffers, J. Cerium-catalyzed oxidative C-C bond forming reactions /
J. Christoffers, T. Werner, M. Rössle // Catal. Today. – 2007. – V. 121, № 1-2. – P.
22 – 26.

22. Pflantz, R. Eight-membered-ring lactams – new scaffolds for combinatorial chemistry prepared by ring-expansion of 1,4-diketones with primary amines / R. Pflantz, P. Tielmann, M. Rössle, C. Hoenke, J. Christoffers // Eur. J. Org. Chem. – 2007. – V. 2007, No 19. – P. 3227 – 3238.

23. Zhang, L. Copper-catalyzed benzylic C-H oxygenation under an oxygen atmosphere via N-H imines as an intramolecular directing group / L. Zhang, G. Y. Ang, S. Chiba // Org. Lett. – 2011. – V. 13, № 7. – P. 1622 – 1625.

24. Rostovskii, N. V. Cu(I)-NHC-Catalyzed (2 + 3)-annulation of tetramic acids with 2*H*-azirines: stereoselective synthesis of functionalized hexahydropyrrolo[3,4-*b*]pyrroles / N. V. Rostovskii, P. A. Sakharov, M. S. Novikov, A. F. Khlebnikov, G. L. Starova // Org. Lett. – 2015. – V. 17, No 17. – P. 4148 – 4151.

25. Sakharov, P. A. Annulation of five-membered cyclic enols with 3-aryl-2*H*-azirines: catalytic versus non-catalytic cycloaddition / P. A. Sakharov, N. V. Rostovskii, A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov // Tetrahedron. – 2017. – V. 73, № 31. – P. 4663 – 4670. 26. Sakharov, P. A. Copper (II)-catalyzed (3 + 2) cycloaddition of 2*H*-azirines to six-membered cyclic enols as a route to pyrrolo[3,2-*c*]quinolone, chromeno[3,4-*b*]pyrrole, and naphtho[1,8-*ef*]indole scaffolds / P. A. Sakharov, N. V. Rostovskii, A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov // Molecules. – 2022. – V. 27, No 17. – P. 5681.

27. Alizadeh, A. N,N'-Bis(arylmethylidene)arylmethanediamines: suitable precursors for the synthesis of 1-pyrroline derivatives / A. Alizadeh, L. Moafi // Helv. Chim. Acta. – 2016. – V. 99, N_{2} 4. – P. 306 – 309.

28. Трофимов, Б. А. Новый путь к 3*H*-пирролам / Б. А. Трофимов, С. Г. Шевченко, С. Е. Коростова, А. И. Михалева, В. В. Щербаков // ХГС. – 1985. – Т. 21, № 11. – С. 1573 – 1574.

29. Коростова, С. Е. Новый синтез 3*H*-пирролов / С. Е. Коростова, С. Г. Шевченко, М. В. Сигалов // ХГС. – 1991. – Т. 27, № 10. – С. 1371 – 1374.

30. Sammes, M. P. The 2*H*- and 3*H*-pyrroles / M. P. Sammes, A. R. Katritzky // Adv. Heterocycl. Chem. – 1982. – V. 32. – P. 233 – 284.

31. Sammes, M. P. Physical and theoretical aspects, synthesis, and chemical reactivity of 2*H*-and 3*H*-pyrroles // Chem. Heterocycl. Compd.: Pyrroles, Part I: The synthesis and the physical and chemical aspects of the pyrrole ring, V. 48. – 1990. - P.549 - 728.

32. Shabalin, D. A. Advances and challenges in the synthesis of pyrrole systems of a limited access / D. A. Shabalin, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // Targets Heterocycl. Systems. -2017. - V. 21. - P. 54 - 81.

33. Cirrincione, G. 3-Diazopyrroles. Part 5 (1). Antibacterial activity of 3diazo-2-phenylpyrroles / G. Cirrincione, A. M. Almerico, G. Dattolo, E. Aiello, S. Grimaudo, P. Diana, F. Misuraca // Farmaco. – 1992. – V. 47, № 12. – P. 1555 – 1562.

34. Padmavathi, V. Synthesis and biological activity of a new class of sulfone-linked pyrrolylpyrazoles and pyrrolylisoxazoles from methyl-3-aryl-2-(*E*-arylethenesulfonyl) acrylate / V. Padmavathi, T. R. Lakshmi, K. Mahesh, A. Padmaja // Chem. Pharm. Bull. -2009. - V. 57, No 11. -P. 1200 - 1205.

35. Cirrincione, G. 3-Diazopyrroles. Part 6. Mutagenic activity of 3diazopyrroles in Streptomyces coelicolor A3(2) during various phases of growth / G. Cirrincione, A. M. Almerico, S. Grimaudo, P. Diana, F. Mingoia, P. Barraja, F. Misuraca // Farmaco. – 1996. – V. 51, № 1. – P. 49 – 52.

36. Коростова, С. Е. Образование 3-этилпирролов в синтезе 3*H*пирролов из изопропилкетоксимов по Трофимову / С. Е. Коростова, С. Г. Шевченко, М. В. Сигалов, Л. Н. Собенина // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1990. –Т. 39, № 11. – С. 2659.

37. Коростова, С. Е. Образование 2-фенил-3,3-диметил-1-пирролина из изопропилфенилкетоксима и ацетилена в среде КОН-ДМСО / С. Е. Коростова, С. Г. Шевченко, В. В. Щербаков // ЖОрХ. – 1993. – Т. 29, № 8. – С. 1639.

38. Борисова, Т. Н. Пирроло[3,2-*с*]пиперидины / Т. Н. Борисова, А. В. Варламов, Н. Д. Сергеева, А. Т. Солдатенков, О. В. Зволинский, А. А. Астахов, Н. С. Простаков // ХГС. – 1987. – Т. 23, № 7. – С. 973 – 977.

39. Простаков, Н. С. Образование тетрагидропирроло[1,2с]пиримидинов в реакции ацетилена с оксимами пиперидин-4-онов / Н. С. Простаков, А. В. Варламов, Т. Н. Борисова, Н. Д. Сергеева // ХГС. – 1987. – Т. 23, № 9. – С. 1286 – 1287.

40. Борисова, Т. Н. Формилирование 1,2,3,4-тетрагидро-2,4,5триметилпирроло[1,2-*c*]пиримидина. Превращения его 7-формильного производного с раскрытием тетрагидропиримидинового цикла / Т. Н. Борисова, А. Э. Алиев, Е. А. Сорокина, А. А. Синицына, А. В. Варламов // ХГС. – 1995. – Т. 31, № 4. – С. 534–539.

41. Воскресенский, Л. Г. Гетероциклизация оксимов 3,5-диметил(1,3,5-триметил)-2,6-дифенилпиперидин-4-онов и *N*-бензилпирролидин-3-онов с ацетиленом в суперосновной среде / Л. Г. Воскресенский, Т. Н. Борисова, А. В. Варламов // ХГС. – 2004. – Т. 40, № 3. – С. 401 – 409.

42. Алиев, А. Э. Синтез, строение и таутомерия 3*a*,7-диметил-4,6дифенил-2-этинил-7*a*-оксипергидропирроло[3,2-*c*]пиридина / А. Э. Алиев, Т. Н. Борисова, И. А. Стажарова, А. А. Синицына, А. И. Микая, Н. С.
Простаков, А. В. Варламов // ХГС. – 1992. – Т. 28, № 7. – С. 903 – 914.

43. Shabalin, D. A. Reaction of het(aryl) cyclohexyl ketoximes with acetylene in the two-phase KOH/DMSO/*n*-hexane system: en route to spirocyclic 3*H*-pyrroles / D. A. Shabalin, M. Yu. Dvorko, E. Yu. Schmidt, N. I. Protsuk, I. A. Ushakov, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Mendeleev Commun. – 2015. – V. 25, No 2. – P. 129 – 130.

44. Shabalin, D. A. 3*H*-Pyrroles from ketoximes and acetylene: synthesis, stability and quantum-chemical insight / D. A. Shabalin, M. Yu. Dvorko, E. Yu. Schmidt, I. A. Ushakov, N. I. Protsuk, V. B. Kobychev, D. Yu. Soshnikov, A. B. Trofimov, N. M. Vitkovskaya, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Tetrahedron. – 2015. - V.71, No 21. – P. 3273 – 3281.

45. Schmidt, E. Yu. A selective synthesis of 2-([2,2]paracyclophan-5yl)pyrrole from 5-acetyl[2,2]paracyclophane *via* the Trofimov reaction / E. Yu. Schmidt, N. V. Zorina, A. B. Zaitsev, A. I. Mikhaleva, A. M. Vasil'tsov, P. Audebert, G. Clavier, R. Méallet-Renault, R. B. Pansu // Tetrahedron Lett. – 2004. – V. 45, № 28. – P. 5489 – 5491.

46. Schmidt, E. Yu. A general synthetic strategy for the design of new BODIPY fluorophores based on pyrroles with polycondensed aromatic and metallocene substituents / E. Yu. Schmidt, N. V. Zorina, M. Yu. Dvorko, N. I. Protsuk, K. V. Belyaeva, G. Clavier, R. Méallet-Renault, T. T. Vu, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Chem. Eur. J. – 2011. – V. 17, № 11. – P. 3069 – 3073.

47. Galangau, O. *N*-Vinyl ferrocenophane pyrrole: synthesis and physical and chemical properties / O. Galangau, C. Dumas-Verdes, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov, G. Clavier // Organometallics. – 2011. – V. 30, № 23. – P. 6476 – 6481.

48. Trofimov, B. A. One-pot synthesis of divinyloxy propenes by reaction of glycerol with acetylene / B. A. Trofimov, S. F. Malysheva, M. V. Sigalov, E. P. Vyalykh, G. A. Kalabin // Tetrahedron Lett. – 1984. – V. 25, № 38. – P. 4257 – 4258.

49. Трофимов, Б. А. Образование винилоксиэтена из 1,2дивинилоксиэтана в системе КОН – ДМСО / Б. А. Трофимов, Л. А. Опарина, Л. Н. Паршина, В. В. Винс, В. И. Лавров // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1989. – № 12. – С. 2873 – 2874.

50. Трофимов, Б. А. Сверхосновная каталитическая система CsF – LiOH – ДМСО в синтезе 1,2-дивинилоксипропенов из глицерина и ацетилена / Б. А. Трофимов, С. Ф. Малышева, Н. К. Гусарова, А. А. Татаринова, Й. Хенкельманн // ЖОрХ. – 2003. – Т. 39, № 9. – С. 1428 – 1429.

51. Nedolya, N. A. A one-pot synthesis and mild cleavage of 2-[2- or 5- (alkylsulfanyl)pyrrol-1-yl] ethyl vinyl ethers by *t*-BuOK/DMSO: a novel and facile approach to *N*-vinylpyrroles / N. A. Nedolya, O. A. Tarasova, A. I. Albanov, B. A. Trofimov // Tetrahedron Lett. -2010. - V. 51, No 40. - P. 5316 - 5318.

52. Trofimov, B. A. Synthesis and thermal stability of *O*-vinylketoximes / B.
A. Trofimov, A. I. Mikhaleva, A. M. Vasil'tsov, E. Yu. Schmidt, O. A. Tarasova,
L. V. Morozova, L. N. Sobenina, T. Preiss, J. Henkelmann // Synthesis. – 2000. –
№ 8. – P. 1125 – 1132.

53. Trofimov, B. A. A short-cut from 1-acetyl adamantane to 2-(1-adamantyl)pyrroles / B. A. Trofimov, E. Yu. Schmidt, N. V. Zorina, E. Yu. Senotrusova, N. I. Protsuk, I. A. Ushakov, A. I. Mikhaleva, R. Méallet-Renault, G. Clavier // Tetrahedron Lett. -2008. - V. 49, No 28. - P. 4362 - 4365.

54. Schmidt, E. Yu. A general synthetic strategy for the design of new BODIPY fluorophores based on pyrroles with polycondensed aromatic and metallocene substituents / E. Yu. Schmidt, N. V. Zorina, M. Y. Dvorko, N. I. Protsuk, K. V. Belyaeva, G. Clavier, R. Méallet-Renault, T. T. Vu, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Chem. Eur. J. – 2011. – V. 17, № 11. – P. 3069 – 3073.

55. Shabalin, D. A. Synthesis of 5-hydroxy-Δ¹-pyrrolines from *sec*-alkyl aryl ketoximes and acetylene / D. A. Shabalin, M. Yu. Dvorko, E. Yu. Schmidt, I. A. Ushakov, B. A. Trofimov // Tetrahedron. – 2016. – V. 72, № 42. – P. 6661 – 6667.

56. Trofimov, B. A. Toward accessible 3*H*-pyrroles / B. A. Trofimov, M. Yu. Dvorko, D. A. Shabalin, E. Yu. Schmidt // Arkivoc. – 2016. – V. iv. – P. 161 – 171.

57. Shabalin, D. A. Synthesis of 5-hydroxy- Δ^1 -pyrrolines from aryl isoalkyl ketoximes and acetylene in a tuned superbase medium / D. A. Shabalin, M. Yu. Dvorko, E. Yu. Schmidt, N. I. Protsuk, B. A. Trofimov // Tetrahedron Lett. – 2016. – V. 57, № 29. – P. 3156 – 3159.

58. Rodygin, K. S. Calcium carbide: a unique reagent for organic synthesis and nanotechnology / K. S. Rodygin, G. Werner, F. A. Kucherov, V. P. Ananikov // Chem. Asian J. – 2016. – V. 11, № 7. – P. 965 – 976.

59. Voronin, V. V. Acetylene in organic synthesis: recent progress and new uses / V. V. Voronin, M. S. Ledovskaya, A. S. Bogachenkov, K. S. Rodygin, V. P. Ananikov // Molecules. – 2018. – V. 23, № 10. – P. 2442.

60. Rodygin, K. S. Calcium-based sustainable chemical technologies for total carbon recycling / K. S. Rodygin, Y. A. Vikenteva, V. P. Ananikov // ChemSusChem. – 2019. – V. 12, № 8. – P. 1483 – 1516.

61. Rodygin, K. S. Calcium carbide: versatile synthetic applications, green methodology and sustainability / K. S. Rodygin, M. S. Ledovskaya, V. V. Voronin, K. A. Lotsman, V. P. Ananikov // Eur. J. Org. Chem. – 2021. – V. 2021, № 1. – P. 43 – 52.

62. Shabalin, D. A. Calcium carbide as acetylene source in cascade assemblies of hydroxypyrrolines and 3*H*-pyrroles from ketoximes / D. A. Shabalin,
A. Yu. Dubovtsev, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // ChemistrySelect. – 2020. – V. 5, № 11. – P. 3434 – 3437.

63. Ledovskaya, M. S. Direct synthesis of deuterium-labeled *O*-, *S*-, *N*-vinyl derivatives from calcium carbide / M. S. Ledovskaya, V. V. Voronin, K. S. Rodygin, A. V. Posvyatenko, K. S. Egorova, V. P. Ananikov // Synthesis. – 2019. – V. 51, № 15. – P. 3001 – 3013.

64. Hosseini, A. Fluoride-assisted activation of calcium carbide: a simple method for the ethynylation of aldehydes and ketones / A. Hosseini, D. Seidel, A. Miska, P. R. Schreiner // Org. Lett. – 2015. – V. 17, № 11. – P. 2808 – 2811.

65. Hosseini, A. Calcium carbide catalytically activated with tetra-*n*-butyl ammonium fluoride for Sonogashira cross coupling reactions / A. Hosseini, A. Pilevar, E. Hogan, B. Mogwitz, A. S. Schulze, P. R. Schreiner // Org. Biomol. Chem. -2017. - V. 15, No 32. - P. 6800 - 6807.

66. Werner, G. A solid acetylene reagent with enhanced reactivity: fluoridemediated functionalization of alcohols and phenols / G. Werner, K. S. Rodygin, A. A. Kostin, E. G. Gordeev, A. S. Kashin, V. P. Ananikov // Green Chem. – 2017. – V. 19, № 13. – P. 3032 – 3041.

67. Петрова, О. В. Образование *N*-бензилбензамида из оксима бензилфенилкетона в системе C₂H₂ – КОН – ДМСО. Ключевая роль ацетилена / О. В. Петрова, И. А. Ушаков, Л. Н. Собенина, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. – 2010. – Т. 46, № 9. – С. 1412 – 1413.

68. Campbell, K. N. The action of Grignard reagents on oximes. I. The action of phenylmagnesium bromide on mixed ketoximes / K. N. Campbell, J. F. McKenna // J. Org. Chem. – 1939. – V. 4, No 2. – P. 198 – 205.

69. Bobkov, A. S. Cascade assembly of 4,5,6,7-tetrahydroindole from cyclohexanone oxime and acetylene in the KOH/DMSO superbase medium: a quantum chemical study / A. S. Bobkov, N. M. Vitkovskaya, B. A. Trofimov // J. Org. Chem. – 2020. – V. 85, N_{2} 10. – P. 6463 – 6470.

70. Шмидт, Е. Ю. Неожиданное поведение диоксима 4,4'диацетилдифенила в реакции с ацетиленом в системах МОН – ДМСО / Е. Ю. Шмидт, А. И. Михалева, Н. В. Зорина, О. Н. Кажева, Г. В. Шилов, О. А. Дьяченко, Б. А. Трофимов // Докл. АН. – 2008. – Т. 421, № 6. – С. 779 – 782.

71. Kuzmin, A. V. Superbase-catalyzed domino 3*H*-pyrroles synthesis from ketoximes and acetylene: DFT study *vs* experiment / A. V. Kuzmin, D. A. Shabalin // J. Phys. Org. Chem. -2018. - V. 31, No 6. - p. e3829.

72. Shabalin, D. A. Synthesis of 3,3-dimethyl-2-phenyl-3*H*-pyrrole from isopropyl phenyl ketoxime and acetylene: a side formation of 4,4-dimethyl-5-phenyl-1-vinyl-2-pyrrolidinone as clue to the reaction mechanism / D. A. Shabalin, T. E. Glotova, E. Yu. Schmidt, I. A. Ushakov, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Mendeleev Commun. – 2014. – V. 24, № 2. – P. 100 – 101.

73. Shabalin, D. A. 2-(2-Ethynyl-1-aziranyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrrole: a onepot assembly from isopropyl phenyl ketoxime and acetylene during the synthesis of 3*H*-pyrrole / D. A. Shabalin, T. E. Glotova, I. A. Ushakov, M. Yu. Dvorko, A. V. Vashchenko, V. I. Smirnov, E. Yu. Schmidt, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Mendeleev Commun. – 2014. – V. 24, № 6. – P. 368 – 369.

74. Шабалин, Д. А. Образование этинилпирролинов в синтезе 3*H*пирролов из кетоксимов и ацетилена в системе КОН-ДМСО-гексан / Д. А. Шабалин, Е. Ю. Шмидт, М. Ю. Дворко, Н. И. Процук, И. А. Ушаков, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. – 2015. – Т. 51, № 9. – С. 1372 – 1374.

75. Bidusenko, I. A. Transition-metal-free addition of acetylenes to ketimines: the first base-catalyzed ethynylation of the C=N bond / I. A. Bidusenko,
E. Yu. Schmidt, I. A. Ushakov, B. A. Trofimov // Eur. J. Org. Chem. – 2018. – V. 2018, № 35. – P. 4845 – 4849.

76. Schmidt, E. Yu. Superbase-promoted addition of acetylene gas to the C=N bond / E. Yu. Schmidt, I. A. Bidusenko, N. I. Protsuk, Y. V. Demyanov, I. A. Ushakov, B. A. Trofimov // Eur. J. Org. Chem. – 2019. – V. 2019, № 34. – P. 5875 – 5881.

77. Schmidt, E. Yu. Transition-metal-free superbase-catalyzed C-H vinylation of aldimines with acetylenes to 1-azadienes / E. Yu. Schmidt, I. A. Bidusenko, N. I. Protsuk, Y. V. Demyanov, I. A. Ushakov, A. V. Vashchenko, B. A. Trofimov // J. Org. Chem. – 2020. – V. 85, N_{2} 5. – P. 3417 – 3425.

78. Bidusenko, I. A. KOBu^t/DMSO-Mediated α -C-H vinylation of *N*-benzyl ketimines with acetylene gas: stereoselective synthesis of (*E*,*Z*)-2-azadienes / I. A. Bidusenko, E. Yu. Schmidt, N. I. Protsuk, I. A. Ushakov, A. V. Vashchenko, A. V. Afonin, B. A. Trofimov // Org. Lett. – 2020. – V. 22, No 7. – P. 2611 – 2614.

79. Bidusenko, I. A. Semistabilized diazatrienyl anions from pyridine imines and acetylenes: an access to (*Z*)-stilbene/imidazopyridine ensembles, benzyl imidazopyridines, and beyond / I. A. Bidusenko, E. Yu. Schmidt, I. A. Ushakov, A. V. Vashchenko, N. I. Protsuk, V. B. Orel, N. M. Vitkovskaya, B. A. Trofimov // J. Org. Chem. – 2022. – V. 87, № 18. – P. 12225 – 12239.

80. Constable, D. J. C. Key green chemistry research areas – a perspective from pharmaceutical manufacturers / D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Leazer, Jr., R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaks, T. Y. Zhang // Green Chem. – 2007. – V. 9, № 5. – P. 411 – 420.

81. Dvorko, M. Yu. Synthesis of uniquely functionalized pyrrolines from hydroxypyrrolines / M. Yu. Dvorko, D. A. Shabalin, E. Yu. Schmidt, I. A. Ushakov, B. A. Trofimov // Eur. J. Org. Chem. – 2017. – V. 2017, № 31. – P. 4609 – 4616.

82. Shabalin, D. A. Metal-free selective synthesis of 1,4-dihydropyridazines from hydroxypyrrolines and hydrazines / D. A. Shabalin, M. Yu. Dvorko, E. E. Zolotareva, I. A. Ushakov, A. V. Vashchenko, E.Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // Eur. J. Org. Chem. – 2017. – V. 2017, № 27. – P. 4004 – 4010.

83. Патент № 4348395 США (1982) 1,4-Dihydropyridazine compounds /
G. Franckowiak, H. Meyer, F. Bosset, A. Heise, S. Kazda, K. Stoepel, R. Toward,
E. Wehinger; заявитель Bayer AG.

84. Патент № 4435395 США (1984) *N*-Substituted 1,4-dihydropyridazines and pharmaceutical compositions / B. Loev, H. Jones, J.R. Shroff; заявитель USV Pharmaceutical Corp.

85. Патент № 4491581 США (1985) 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4dihydropyridazine derivatives, their production and pharmaceutical compositions / A. Vogel; заявитель Fidelity Union Bank.

86. Chiou, G. C. Y. Prevention of ocular inflammation induced by lens protein, endotoxin, and interleukin-1 with synthetic interleukin-1 blockers / G. C.

Y. Chiou, Q. S. Yao, T. Okawara // J. Ocul. Pharm. – 1994. – V. 10, № 3. – P. 577 – 586.

87. Vázquez, A. Mechanism-based fluorogenic *trans*-cyclooctene-tetrazine cycloaddition / A. Vázquez, R. Dzijak, M. Dračínský, R. Rampmaier, S.J. Siegl, M. Vrabel // Angew. Chem. Int. Ed. – 2017. – V. 56, № 5. – P. 1334 – 1337.

88. Koçak, R. Dihydropyridazine-appended dibenzosuberenones as a new class of fluorophores: application to fluoride sensing / R. Koçak, D. Yıldız, U. Bozkaya, A. Daştan, Ö.A. Bozdemir // Tetrahedron Lett. – 2017. – V. 58, № 30. – P. 2981 – 2985.

89. Abdelmoniem, A. M. Synthetic routes to spirocyclic pyridazines, partially-saturated pyridazines and their condensed derivatives / A. M. Abdelmoniem, I. A. Abdelhamid // Curr. Org. Chem. – 2016. – V. 20. – P. 1512 – 1546.

90. Buonora, P. T. Synthesis of chiral 4,4-disubstituted-dihydropyridazines /
P. T. Buonora, Q. Zhang, J. Sawko, L. J. Westrum // Tetrahedron: Asymmetry. –
2008. – V. 19, № 1. – P. 27 – 30.

91. Penning, M. Dihydropyridazine derivatives with cyclopenta-, benzo-, furo-, thiopyrano- and pyrido-annulation / M. Penning, J. Christoffers // Eur. J. Org. Chem. -2013. -V. 2013, No 2. -P. 389 -400.

92. Chan, C.-K. One-pot synthesis of 2-cyano-1,4-diketones: applications to synthesis of cyanosubstituted furans, pyrroles, and dihydropyridazines / C.-K. Chan, Y.-L. Chan, Y.-L. Tsai, M.-Y. Chang // J. Org. Chem. – 2016. – V. 81, N_{2} 17. – P. 8112 – 8120.

93. Attanasi, O. A. Novel and convenient synthesis of 1,4dihydropyridazines and pyridazines from aminocarbonylazoalkenes / O. A. Attanasi, P. Filippone, C. Fiorucci, F. Mantellini // Synlett. – 1997. – V. 12, N_{2} 12. – P. 1361 – 1362.

94. Attanasi, O. A. Reaction of some 1,2-diaza-1,3-butadienes with activated methine compounds. A straightforward entry to 1,4-dihydropyridazine, pyridazine, and 4,5(*4H*, *5H*)-cyclopropylpyrazole derivatives / O. A. Attanasi, P. Filippone, C.

Fiorucci, E. Foresti, F. Mantellini // J. Org. Chem. – 1998. – V. 63, № 26. – P. 9880 – 9887.

95. Pitacco, G. Organocatalyzed synthesis of chiral non-racemic 1,4dihydropyridazines / G. Pitacco, O. A. Attanasi, L. De Crescentini, G. Favi, F. Felluga, C. Forzato, F. Mantellini, P. Nitti, E. Valentin, E. Zangrando // Tetrahedron: Asymmetry. – 2010. – V. 21, N_{2} 5. – P. 617 – 622.

96. Ковалев, Е. Г. Циклоприсоединение к *симм*-тетразинам (реакция Карбони-Линдсея) / Е. Г. Ковалев, И. Я. Постовский, Г. Л. Русинов, И. Л. Шегал // ХГС. – 1981. – Т. 17, № 11. – С. 1462 – 1478.

97. Прохоров, А. М. Реакции триазинов и тетразинов с диенофилами (обзор) / А. М. Прохоров, Д. Н. Кожевников // ХГС. – 2012. – Т. 48, № 8. – С. 1237 – 1261.

98. Ghozlan, S. A. S. Studies with enamines and azaenamines: a novel efficient route to 6-amino-1,4-dihydropyridazines and their condensed derivatives / S. A. S. Ghozlan, I. A. Abdelhamid, H. M. Hassaneen, M. H. Elnagdi // J. Heterocycl. Chem. – 2007. – V. 44, No 105. – P. 105 – 108.

99. Ghozlan, S. A. S. Chitosan as a green catalyst for synthesis of pyridazines and fused pyridazines *via* [3 + 3] atom combination with arylhydrazones as 3 atom components / S. A. S. Ghozlan, M. H. Mohamed, A. M. Abdelmoniem, I. A. Abdelhamid // Arkivoc. – 2009. – V. 2009, No 10. – P. 302 – 311.

100. Xie, H. Synthesis of 3-trifluoromethyl-1,4-dihydropyridazines by the PTSA-catalyzed reaction of α,β -unsaturated aldehydes with (*E*)-1-phenyl-2-(2,2,2-trifluoroethylidene) / H. Xie, J. Zhu, Z. Chen, S. Li, Y. Wu // Synlett. – 2012. – V. 23, No 06. – P. 935 – 937.

101. Das, A. Asymmetric ion pair catalysis of 6π electrocyclizations: Brønsted acid catalyzed enantioselective synthesis of optically active 1,4dihydropyridazines / A. Das, C. M. R. Volla, I. Atodiresei, W. Bettray, M. Rueping // Angew. Chem. Int. Ed. – 2013. – V. 52, No 31. – P. 8008 – 8011. 102. Wu, W. Catalytic asymmetric construction of chiral hydropyridazines *via* conjugate addition of *N*-monosubstituted hydrazones to enones / W. Wu, X. Yuan, J. Hu, X. Wu, Y. Wei, Z. Liu, J. Lu, J. Ye // Org. Lett. – 2013. – V. 15, \mathbb{N}° 17. – P. 4524 – 4527.

103. Siddiqui, I. R. Molecular iodine catalysed domino cyclization in aqueous medium: a simple and efficient synthetic route to 1,4-dihydropyridazines / I. R. Siddiqui, R. Rahila, P. Rai, H. Sagir, M. A. Waseem // RSC Adv. – 2015. – V. 5, № 65. – P. 52355 – 52360.

104. Ding, Z.-C. Synthesis of 1,4-dihydropyridazines from propargylic alcohols and hydrazones *via* a Cs_2CO_3 -mediated process / Z.-C. Ding, Y. Yang, S.-N. Cai, J.-J. Wen, Z.-P. Zhan // Chem. Lett. – 2016. – V. 45, No 8. – P. 925 – 927.

105. Bandlish, B. K. Synthesis and structure of a trimer of 4,5dihydropyridazine / B. K. Bandlish, J. N. Brown, J. W. Timberlake, L. M. Trefonas // J. Org. Chem. -1973. - V. 38, No 6. - P. 1102 - 1105.

106. Dodge, J. 4,5-Dihydropyridazines: X-ray structure of a dimer / J. Dodge, W. Hedges, J. W. Timberlake, L. M. Trefonas, R. J. Majeste // J. Org. Chem . -1978. - V. 43, No 18. - P. 3615 - 3617.

107. Laatsch, H. Marine bakterien, I. Synthese von pentabrompseudilin, einem cytotoxischen phenylpyrrol aus alteromonas luteo-violaceus / H. Laatsch, H. Pudleiner // Liebigs Ann. Chem. – 1989. – N_{2} 9. – P. 863 – 881.

108. Sauer, J. 1,2,4,5-Tetrazine: synthesis and reactivity in [4 + 2] cycloadditions / J. Sauer, D. K. Heldmann, J. Hetzenegger, J. Krauthan, H. Sichert, J. Schuster // Eur. J. Org. Chem. – 1998. – No 12. – P. 2885 – 2896.

109. Shabalin, D. A. Synthesis of 1-carboxamide-1,4-dihydropyridazines *via* recyclization of hydroxypyrrolines with semicarbazides / D. A. Shabalin, E. E. Ivanova, A. V. Kuzmin, M. Yu. Dvorko, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // Synthesis. – 2018. – V. 50, № 24. – P. 4982 – 4988.

110. Zabicky, J. The Chemistry of Amides / J. Zabicky. – London: Interscience, 1970.

111. Pace, V. Increasing the reactivity of amides towards organometallic

reagents: an overview / V. Pace, W. Holzer, B. Olofsson // Adv. Synth. Catal. – 2014. – V. 356, № 18. – P. 3697 – 3736.

112. Ghose, A. K. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases / A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski // J. Comb. Chem. – 1999. – V. 1, $N_{\rm P}$ 1. – P. 55 – 68.

113. Shabalin, D. A. Hydrazides in the reaction with hydroxypyrrolines: less nucleophilicity – more diversity / D. A. Shabalin, E. E. Ivanova, I. A. Ushakov, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // Beilstein J. Org. Chem. – 2021. – V. 17. – P. 319 – 324.

114. Narang, R. A review on biological activities and chemical synthesis of hydrazide derivatives / R. Narang, B. Narasimhan, S. Sharma // Curr. Med. Chem. -2012. - V. 19, No 4. - P. 569 - 612.

115. Verma, G. A review exploring biological activities of hydrazones / G. Verma, A. Marella, M. Shaquiquzzaman, M. Akhtar, M. R. Ali, M. M. Alam // J. Pharm. BioAllied Sci. -2014. - V. 6(2) - P. 69 - 80.

116. Popiołek, Ł. Hydrazide-hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010 / Ł. Popiołek // Med. Chem. Res. – 2017. – V.
26. – P. 287 – 301.

117. Wahbeh, J. The use of hydrazones for biomedical applications / J. Wahbeh, S. Milkovski // SLAS Technol. -2019. - V. 24, No 2. - P. 1 - 8.

118. Depature, M. 3*H*-Pyrroles, Alkylidene-Pyrrolines and Functionalized Pyrrolidines by Radical Cyclization of β -Allenyliminyl Radicals / M. Depature, J. Grimaldi, J. Hatem // Eur. J. Org. Chem. – 2001. – V. 2001, No 5. – P. 941 – 946.

119. Foucaud, A. Action du phosphite de methyle sur les α -bromo $\alpha\beta$ -dicyanopropanoates d'ethyle substitues / A. Foucaud, R. Leblanc // Tetrahedron Lett. – 1969. – V. 10, No 7. – P. 509 – 512.

120. Leblanc, R. Reactions des derives du phosphore trivalent avec les composes a halogene positif – I : Phosphites d'alcoyle et α -cyano α -halonitriles / R.

Leblanc, E. Corre, A. Foucaud // Tetrahedron. – 1972. – V. 28, № 14. – P. 4039 – 4047.

121. Eicher, T. Zur reaktion von cyclopropenonen mit azomethinen V reaktionen von diphenylcyclopropenon mit N.N.N'.N'-tetraalkylguanidinen unb benzamidinen / T. Eicher, F. Abdesaken, G. Frankeand, J. L. Weber // Tetrahedron Lett. – 1975. – V. 16, No 45. – P. 3915 – 3918.

122. Closs, F. 2,5-Diazapentalenes / F. Closs, R. Gompper // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 1987. – V. 26, № 6. – P. 552 – 554.

123. Hashem, A. I. Conversion of some $\Delta^{\beta,\gamma}$ -butenolides and 5-oxo-2pyrrolines into thiono derivatives / A. I. Hashem, S. M. El-Kousy, A. El-Torgoman, G. M. Salama // Indian J. Chem. Sect. B. – 1985. – V. 24B, No 8. – P. 875–876.

124. Kok, G. P. Y. Divergent, enantioselective synthesis of pyrroles, 3*H*-pyrroles and bicyclic imidazolines by Ag- or P-catalyzed [3 + 2] cycloaddition of allenoates with activated isocyanides / G. P. Y. Kok, P. L. Shao, J. Y. Liao, S. N. F. Bte Sheikh Ismail, W. Yao, Y. Lu, Y. Zhao // Chem. Eur. J. – 2018. – V. 24, $N_{\rm P}$ 41. – P. 10513 – 10520.

125. Shabalin, D. A. Non-aromatic 3*H*-pyrroles in the reaction with nucleophiles: is high reactivity a myth? / D. A. Shabalin, A. V. Kuzmin, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // Eur. J. Org. Chem. – 2019. – V. 2019, No 12. – P. 2305 – 2312.

126. Trofimov, B. A. Zwitterionic adducts of *N*-heterocycles to electrophilic acetylenes as a master key to diversity and complexity of fundamental nitrogen heterocycles / B. A. Trofimov, K. V. Belyaeva // Tetrahedron Lett. – 2020. – V. 61, N_{2} 24. – P. 151991.

127. Trofimov, B. A. Organic superbases in annulation with propargylic alcohols: straightforward synthesis of the functionalized oxazolopyrrolohexahydropyrimidine and oxazolohexahydropyrimidoazepine scaffolds / B. A. Trofimov, O. A. Shemyakina, A. G. Mal'kina, A. V. Stepanov, O.

G. Volostnykh, I. A. Ushakov, A. V. Vashchenko // Eur. J. Org. Chem. – 2016. – V. 2016, № 33. – P. 5465 – 5469.

128. Shemyakina, O. A. DBU as a scaffold for the synthesis of [1,3]oxazolo[2',3':2,3]pyrimido-[1,2-a]azepines: annulation with aromatic cyanopropargylic alcohols / O. A. Shemyakina, O. G. Volostnykh, A. V. Stepanov, A. G. Mal'kina, I. A. Ushakov, K. A. Apartsin, V. V. Kireeva, B. A. Trofimov // Mendeleev Commun. – 2018. – V. 28, No 2. – P. 128 – 130.

129. Petchnaree, P. X-Ray crystal and molecular structure of nirurine, a novel alkaloid related to the securinega alkaloid skeleton, from Phyllanthus niruri(Euphorbiaceae) / P. Petchnaree, N. Bunyapraphatsara, G. A. Cordell, H. J. Cowe, P. J. Cox, R. A. Howie, S. L. Patt // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1986. – P. 1551 – 1556.

130. Radford, P. Pyrrolidinoöxazolidine alkaloids from two species of ladybird beetles / P. Radford, A. B. Attygalle, J. Meinwald, S. R. Smedley, T. Eisner // J. Nat. Prod. – 1997. – V. 60, No 8. – P. 755 – 759.

131. Meyers, A. I. Asymmetric synthesis of quaternary carbon centers / A. I. Meyers, M. Harre, R. Garland // J. Am. Chem. Soc. – 1984. – V. 106, № 4. – P. 1146 – 1148.

132. Meyers, A. I. A facile synthesis of chiral bicyclic lactams utilized in the formation of chiral quaternary carbon compounds / A. I. Meyers, B. A. Lefker, T. J. Sowin, L. J. Westrum // J. Org. Chem. – 1989. – V. 54, № 17. – P. 4243 – 4246.

133. Higashiyama, K. Diastereoselective addition of chiral imines and 1,3oxazolidines with Grignard reagents; Asymmetric synthesis of (*R*)-2-aryl- and (*R*,*R*)-2,5-bis(aryl)pyrrolidines / K. Higashiyama, H. Inoue, H. Takahashi // Tetrahedron. – 1994. – V. 50, $N_{\rm P}$ 4. – P. 1083 – 1092.

134. Husson, H.-P. Chiral non-racemic *N*-cyanomethyloxazolidines: the pivotal system of the CN(R,S) method / H.-P. Husson, J. Royer // Chem. Soc. Rev. – 1999. – V. 28, No 6. – P. 383 – 394.

135. Katritzky, A. R. Asymmetric syntheses of 2-substituted and 2,5disubstituted pyrrolidines from (3*S*,5*R*,7a*R*)-5-(benzotriazol-1-yl)-3-phenyl[2,1*b*]oxazolopyrrolidine / A. R. Katritzky, X.-L. Cui, B. Yang, P. J. Steel // J. Org. Chem. – 1999. – V. 64, № 6. – P. 1979 – 1985.

136. Alladoum, J. Short enantioselective syntheses of *trans*-5-alkylprolines from new functionalized amino alcohols / J. Alladoum, S. Roland, E. Vrancken, P. Mangeney, C. Kadouri-Puchot // J. Org. Chem. – 2008. – V. 73, № 24. – P. 9771 – 9774.

137. Rahman, M. Functionalization of an sp³ C-H bond *via* a redox-neutral domino reaction: diastereoselective synthesis of hexahydropyrrolo[2,1-b]oxazoles / M. Rahman, A. K. Bagdi, S. Mishra, A. Hajra // Chem. Commun. – 2014. – V. 50, № 22. – P. 2951 – 2953.

138. Lubin, H. Synthesis of enantiopure *trans*-2,5-disubstituted trifluoromethylpyrrolidines and (2S,5R)-5-trifluoromethylproline / H. Lubin, J. Pytkowicz, G. Chaume, G. Sizun-Thomé, T. Brigaud // J. Org. Chem. – 2015. – V. 80, No 5. – P. 2700 – 2708.

139. Опарина, Л. А. Некаталитическое аннелирование 3,3-диметил-2фенил-3*H*-пиррола с 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрилом: стереоселективный синтез (*Z*)-2-(2,2,7,7-тетраметил-7а-фенил-7,7адигидропирроло[2,1-*b*]оксазол-3(2*H*)-илиден)ацетонитрила / Л. А. Опарина, Д. А. Шабалин, Н. А. Колыванов, И. А. Ушаков, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. – 2018. – Т. 54, № 12. – С. 1833 – 1835.

140. Oparina, L. A. 3*H*-Pyrroles as a platform for the catalyst-free construction of dihydropyrrolo[2,1-*b*]oxazoles: [4 + 2]-cycloaddition *vs* [2 + 3]-annulation with 1-cyano-3-hydroxyalkynes / L. A. Oparina, D. A. Shabalin, N. A. Kolyvanov, I. A. Ushakov, A. G. Mal'kina, A. V. Vashchenko, B. A. Trofimov // Tetrahedron Lett. – 2019. – V. 60, No 4. – P. 344 – 347.

141. Oparina, L. A. Functionalized hexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazoles from catalyst-free annulation of Δ^1 -pyrrolines with electron-deficient propargylic alcohols / L. A. Oparina, D. A. Shabalin, A. G. Mal'kina, N. A. Kolyvanov, L. A. Grishchenko, I. A. Ushakov, A. V. Vashchenko, B. A. Trofimov // Eur. J. Org. Chem. – 2020. – V. 2020, No 27. – P. 4181 – 4192.

142. Goller, A. Torsional barriers in biphenyl, 2,2'-bipyridine and 2-phenylpyridine / A. Goller, U.-W. Grummt // Chem. Phys. Lett. -2000. - V. 321, No 5-6. -P. 399 - 405.

143. Schmidt, A. Heterocyclic mesomeric betaines and analogs in natural product chemistry. Betainic alkaloids and nucleobases / A. Schmidt // Adv. Heterocycl. Chem. -2003. - V. 85. - P. 67 - 174.

144. Madaan, P. Quaternary pyridinium salts: a review / P. Madaan, V. K. Tyagi // J. Oleo Sci. -2008. - V. 57, No 4. - P. 197 - 215.

145. Bhadra, K. Therapeutic potential of nucleic acid-binding isoquinoline alkaloids: binding aspects and implications for drug design / K. Bhadra, G. S. Kumar // Med. Res. Rev. -2011. - V. 31, No 6. -P. 821 - 862.

146. Kratky, M. Antimycobacterial activity of quaternary pyridinium salts and pyridinium *N*-oxides-review / M. Kratky, J. Vinsova // Curr. Pharm. Des. – 2013. – V. 19, No 7. – P. 1343 – 1355.

147. Zubris, D. L. Polymeric quaternary ammonium compounds: versatile antimicrobial materials / D. L. Zubris, K. P. C. Minbiole, W. M. Wuest // Curr. Top. Med. Chem. -2017. - V. 17, No 3. - P. 305 - 318.

148. Utreja, D. Synthesis and biological activity of quaternary quinolinium salts: a review / D. Utreja, S. Sharma, A. Goyal, K. Kaur, S. Kaushal // Curr. Org. Chem. – 2019. – V. 23, № 21. – P. 2271 – 2294.

149. Jayakumar, J. One-pot synthesis of isoquinolinium salts by rhodiumcatalyzed C-H bond activation: application to the total synthesis of oxychelerythrine / J. Jayakumar, K. Parthasarathy, C. Cheng // Angew. Chem. Int. Ed. -2012. - V. 51, No 1. - P. 197 - 200.

150. Jayakumar, J. Recent advances in the synthesis of quaternary ammonium salts *via* transition-metal-catalyzed C-H bond activation / J. Jayakumar, C.-H. Cheng // J. Chin. Chem. Soc. -2018. - V. 65, No 1. - P. 11 - 23.

151. Santhoshkumar, R. Reaching green: heterocycle synthesis by transition metal-catalyzed C-H functionalization in sustainable medium / R. Santhoshkumar, C.-H. Cheng // Chem. Eur. J. – 2019. – V. 25, № 40. – P. 9366 – 9384.

152. Karak, P. Cationic π -extended heteroaromatics *via* a catalytic C-H activation annulative alkyne-insertion sequence / P. Karak, S. S. Rana, J. Choudhury // Chem. Commun. – 2022. – V. 58, No 2. – P. 133 – 154.

153. Zhang, Q. Novel bioactive isoquinoline alkaloids from *Carduus crispus*/ Q. Zhang, G. Tu, Y. Zhao, T. Cheng // Tetrahedron. – 2002. – V. 58, № 34. – P.
6795 – 6798.

154. Xie, W. D. A new flavone glycoside and other constituents from *Carduus crispus* / W. D. Xie, P. L. Li, Z. J. Jia // Pharmazie Int. J. Pharm. Sci. – 2005. – V. 60, No 3. – P. 233 – 236.

155. Yasuhara, T. First total synthesis of crispine B by nitro aldol and the Bischler-Napieralski reaction / T. Yasuhara, N. Zaima, S. Hashimoto, M. Yamazaki, O. Muraoka // Heterocycles. – 2009. – V. 77. – P. 1397 – 1402.

156. Huang, H. A Hofmann rearrangement-ring expansion cascade for the synthesis of 1-pyrrolines: application to the synthesis of 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolinium salts / H. Huang, Q. Yang, Q. Zhang, J. Wu, Y. Liu, C. Song, J. Chang // Adv. Synth. Catal. – 2016. – V. 358, N_{2} 7. – P. 1130 – 1135.

157. Shabalin, D. A. Synthesis of pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolinium salts from 1-pyrrolines and alkynes *via* rhodium-catalyzed C-H functionalization/*N*annulation tandem reaction / D. A. Shabalin, M. K. Kazak, I. A. Ushakov, A. V. Vashchenko, E. Yu. Schmidt // J. Org. Chem. – 2022. – V. 87, No 10 – P. 6860 – 6869.

158. Shabalin, D. A. Unveiling the *N*-nucleophilicity of non-aromatic pyrroles through rhodium catalysis: a case of synthesis and luminescence studies of pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolinium salts / D. A. Shabalin, L. E. Zelenkov // ChemistrySelect. -2023. -V. 8, No 22 -e202301840.

159. Boger, D. L. Diels-Alder reactions of azadienes / D. L. Boger // Tetrahedron. – 1983. – V. 39, № 18. – P. 2869 – 2939.

160. Lui, K.-H. The synthesis and chemistry of azolenines. Part 14. The combination of 3*H*- and 2*H*-pyrroles with *N*-phenylmaleimide: Diels-Alder

reactions and Michael additions / K.-H. Lui, T.-F. Lai, M.P. Sammes // J. Chem. Res., Synop. – 1989. – V. 8. – P. 244 – 245.

161. Perrin, S. Diels-Alder reactions of 2-(isoquinolin-1-yl)-5-phenyl-3*H*-pyrrole-3-carboxylic esters with *N*-methyl- and *N*-phenyl-maleimides / S. Perrin,
K. Monnier, B. Laude // J. Chem. Res., Synop. – 1997. – V. 16. – P. 104 – 105.

162. Cox, J. B. Synthetic studies toward longeracemine: The intramolecular
[4 + 2] cycloaddition of 3*H*-pyrroles / J. B. Cox, J. L. Wood // Tetrahedron. –
2018. – V. 74, № 35. – P. 4539 – 4549.

163. Eddaïf, A. Reaction de Diels-Alder intramoleculaire de 3*H*-pyrroles /
A. Eddaïf, A. Laurent, P. Mison, N. Pellissier // Tetrahedron Lett. – 1984. – V. 25,
№ 26. – P. 2779 – 2782.

164. Eddaif, A. Intramolecular Diels-Alder reactions of 3*H*-pyrroles resulting from thermal rearrangements of 2*H*-pyrroles / A. Eddaif, A. Laurent, P. Mison, N. Pellissier, P. A. Carrupt, P. Vogel // J. Org. Chem. – 1987. – V. 52, N 25. – P. 5548 – 5560.

165. Gladstone, C. M. Azadiene chemistry. 3. Polycyclic amines from 2,3,4,5,5-pentachloro-1-azacyclopentadiene in Diels-Alder reaction / C. M. Gladstone, P. H. Daniels, J. L. Wong // J. Org. Chem. – 1977. – V. 42, N_{2} 8. – P. 1375 – 1379.

166. Marsh, P. 1,3,4,5-*endo*,7,7-Hexachloro-2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ene: a Diels-Alder adduct of vinyl chloride and 2,3,4,5,5-pentachloro-1azacyclopentadiene / P. Marsh, D. E. Williams // Acta Cryst. – 1979. – V. B35. – P. 2241 – 2242.

167. Daniels, P. H. Unreactive 1-azadiene and reactive 2-azadiene in Diels-Alder reaction of pentachloroazacyclopentadienes / P. H. Daniels, J. L. Wong, J. L. Atwood, L. G. Canada, R. D. Rogers // J. Org. Chem. – 1980. – V. 45, N_{2} 3. – P. 435 – 440.

168. Jung, M. E. Synthesis and structure determination of 2-azabicyclo
[2.2.1] hept-2-enes and their derivatives. W effect on chemical shifts / M. E. Jung,
J. J. Shapiro // J. Am. Chem. Soc. – 1980. – V. 102, № 27. – P. 7862 – 7866.

169. Rammash, B. K. Azadiene chemistry. 6. Competitive diene and dienophilic character of 2,3,4,5,5-pentachloro-1-azacyclopentadiene in Diels-Alder reaction with conjugated dienes / B. K. Rammash, C. M. Gladstone, J. L. Wong // J. Org. Chem. – 1981. – V. 46, No 15. – P. 3036 – 3040.

170. Shabalin, D. A. Site- and stereoselective synthesis of bridgehead tetrahydropyrrolo[2,3-*c*]pyridines from ketoximes and acetylene gas in two synthetic operations / D. A. Shabalin, I. A. Ushakov, A. V. Kuzmin, A. V. Vashchenko, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // Tetrahedron Lett. – 2020. – V. 61, N_{2} 9. – P. 151533

171. Трофимов, Б. А. Диеновая автоконденсация 3,3-диметил-2-фенили 3,3-диметил-2-(2-тиенил)-3*H*-пирролов / Б. А. Трофимов, С. Г. Шевченко, С. Е. Коростова, А. И. Михалева, М. В. Сигалов, Л. Б. Кривдин // ХГС. – 1989. – Т. 25, № 11. – С. 1566 – 1567.

172. Padwa, A. 1,3-Dipolar cycloaddition chemistry. Volume 1 / A. Padwa.
New York: John Wiley & Sons, 1984. – 817 p.

173. Easton, C. J. Cycloaddition reactions of nitrile oxides with alkenes / C.
J. Easton, C. M. M. Hughes, G. P. Savage, G. W. Simpson // Adv. Heterocycl.
Chem. – 1994. – V. 60. – P. 261 – 327.

174. Feuer, H. Nitrile oxides, nitrones and nitronates in organic synthesis /H. Feuer. – New Jersey: John Wiley & Sons, 2008. – 753 p.

175. Патент № 202316 Израиль (2009) Gamma secretase modulators / Z. Zhu, W. J. Greenlee, Z.-Y. Sun, G. Gallo, R. Xu, X. Huang, X. Zhu; заявитель Schering Corp.

176. Патент № 20230271952 США (2023) Compound having kdm5 inhibitory activity and pharmaceutical use thereof / A. Kakuuchi, S. Umemura, M. Asada, A. Ruvinsky, Y. Zhang, H. Takahashi, G. Krilov, D. Inoyama, K. Konze, M. Svensson; заявитель Ono Pharmaceutical Co Ltd, Schroedinger Inc.

177. Altuğ, C. Tandem nitrosation/cycloaddition of heterocyclic enamines using nitrolic acids / C. Altuğ, Y. Dürüst, M. C. Elliott, B. M. Kariuki // Tetrahedron Lett. – 2009. – V. 50, № 34. – P. 4919 – 4921. 178. Altuğ, C. Reaction of heterocyclic enamines with nitrile oxide and nitrilimine precursors / C. Altuğ, Y. Dürüst, M. C. Elliott, B. M. Kariuki, T. Rorstad, M. Zaal // Org. Biomol. Chem. – 2010. – V. 8, № 21. – P. 4978 – 4986.

179. Soni, V. K. Organocatalytic oxidative cyclization of amidoximes for the synthesis of 1,2,4-oxadiazolines / V. K. Soni, J. Kim, E. J. Cho // Adv. Synth. Catal. $-2018. - V. 360, N_{2} 14. - P. 2626 - 2631.$

180. Dannhardt, G. 1,2,4-Oxadiazolines by addition of nitrile oxides to cycloimines / G. Dannhardt, K. K. Mayer, I. Sommer // Sci. Pharm. – 1984. – V. 52. – P. 280 – 290.

181. Wang, L. Ni-Catalyzed 1,2-iminoacylation of alkenes *via* a reductive strategy / L. Wang, C. Wang // Org. Chem. Front. – 2018. – V. 5, № 23. – P. 3476 – 3482.

182. Chen, C. Silver-promoted cascade radical cyclization of γ , δ -unsaturated oxime esters with P(O)H compounds: synthesis of phosphorylated pyrrolines / C. Chen, Y. Bao, J. Zhao, B. Zhu // Chem. Commun. – 2019. – V. 55, No 97. – P. 14697 – 14700.

183. Zhang, Y. Iron-catalyzed carbonylative cyclization of γ , δ -unsaturated aromatic oxime esters to functionalized pyrrolines / Y. Zhang, Z. Yin, H. Wang, X.-F. Wu // Chem. Commun. – 2020. – V. 56, No 51. – P. 7045 – 7048.

184. Zhang, Y. Iron-catalyzed carbonylative cyclization of γ , δ -unsaturated aromatic oxime esters with amines / Y. Zhang, X.-F. Wu // Chem. Commun. – 2020. – V. 56, No 93. – P. 14605 – 14608.

185. Qi, Z. Nitrogen-radical-triggered trifunctionalizing *ipso*spirocyclization of unactivated alkenes with vinyl azides: a modular access to spiroaminal frameworks / Z. Qi, Z. Zhang, L. Yang, D. Zhang, J. Lu, J. Wei, S. Wei, Q. Fu, X. Du, D. Yi // Adv. Synth. Catal. – 2021. – V. 363, № 15. – P. 3762 – 3768.

186. Ivanova, E. E. Diastereoselective synthesis of tetrahydropyrrolo[1,2-*d*]oxadiazoles from functionalized Δ^1 -pyrrolines and *in situ* generated nitrile oxides / E. E. Ivanova, D. A. Shabalin, I. A. Ushakov, A. V.

Vashchenko, E. Yu. Schmidt, B. A. Trofimov // Org. Biomol. Chem. – 2023. – V. 21, № 8. – P. 1725 – 1736.

187. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // Acta Crystallogr. – 2008. – A64. – P. 112 – 122.

188. Dolomanov, O. V. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann // J. Appl. Cryst. – 2009. – V. 42. – P. 339 – 341.

189. Sheldrick, G. M. SHELXT - Integrated space-group and crystalstructure determination / G. M. Sheldrick // Acta Crystallogr. – 2015. – A71. – P. 3 – 8.

190. Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL / G. M. Sheldrick // Acta Crystallogr. -2015. - C71. - P. 3 - 8.

191. Frisch, M. J. Gaussian 09, Revision C.01 / M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox. – Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2010.

192. Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A. D. Becke // J. Chem. Phys. – 1993. – V. 98. – P. 5648 – 5652.

193. Stephens, P. J. *Ab initio* calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields / P. J. Stephens, F.

J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch // J. Phys. Chem. – 1994. – V. 98, № 45. – P. 11623 – 11627.

194. Fukui, K. The path of chemical reactions - the IRC approach / K. Fukui // Acc. Chem. Res. – 1981. – V. 14, № 12. – P. 363 - 368.

195. Blatt, A. Organic syntheses. Collect. vol. 2. / A. Blatt. – New York: Wiley, 1943. – P. 313.

196. Гинзбург, О. Ф. Лабораторные работы по органической химии: Учеб. пособие для химико-технологических специальностей вузов / О. Ф. Гинзбург, А. А. Петров. – М.: Высш. школа, 1982. – С. 181 – 182.

197. Landor, S. R. Copper (I) complexes from 1-bromopropyn-3-ols, dimethylformamide and copper (I) cyanide and their conversion to hydroxyacetylenic nitriles and hexadiynediols / S. R. Landor, B. Demetriou, R. Grzeskowiak, D. Pavey // J. Organomet. Chem. – 1975. – V. 93, No 1. – P. 129 – 137.

198. Трофимов, Б. А. Эфиры ацетиленовых оксикислот из ацетиленовых спиртов и окиси углерода / Б. А. Трофимов, Ю. М. Скворцов, А. Г. Малькина, А. И. Грица // ЖОрХ. – 1985. – Т. 21, № 9. – С. 2020.

199. Трофимов, Б. А. Метоксикарбонилирование ацетиленовых соединений / Б. А. Трофимов, А. Г. Малькина, А. И. Грица, Ю. М. Скворцов, В. К. Станкевич, Л. В. Соколянская // ЖОХ. – 1996. – Т. 66, № 1. – С. 106 – 109.

200. Chowdhury, C. Studies on copper (I) catalysed cross-coupling reactions: a convenient and facile method for the synthesis of diversely substituted α , β -acetylenic ketones / C. Chowdhury, N. G. Kundu // Tetrahedron. – 1999. – V. 55, No 22. – P. 7011 – 7016.

201. Trofimov, B. A. Reaction of 3-(1-hydroxycyclohexyl)-2-propynenitrile with tris[2-(4-pyridyl)ethyl]phosphine oxide / B. A. Trofimov, L. V. Andriyankova, S. I. Shaikhudinova, T. I. Kazantseva, A. G. Mal'kina, S. A. Zhivet'ev, A. V. Afonin // Synthesis. $-2002. - N_{\odot} 7. - P. 853 - 855.$

202. Newman-Evans, R. H. The influence of intramolecular dynamics on branching ratios in thermal rearrangements / R. H. Newman-Evans, R. J. Simon, B. K. Carpenter // J. Org. Chem. – 1990. – V. 55, № 2. – P. 695 – 711.

203. Vasilevsky, S. F. Efficient preparative-scale procedures for the Pdcatalyzed methoxycarbonylation of acetylenes / S. F. Vasilevsky, B. A. Trofimov, A. G. Mal'kina, L. Brandsma // Synth. Commun. – 1994. – V. 24, № 1. – P. 85 – 88.

204. Mio, M. J. One-pot synthesis of symmetrical and unsymmetrical bisarylethynes by a modification of the Sonogashira coupling reaction / M. J. Mio, L. C. Kopel, J. B. Braun, T. L. Gadzikwa, K. L. Hull, R. G. Brisbois, C. J. Markworth, P. A. Grieco // Org. Lett. -2002. - V. 4, No 19. - P. 3199 - 3202.

205. Stotani, S. A versatile strategy for the synthesis of 4,5-dihydroxy-2,3pentanedione (DPD) and related compounds as potential modulators of bacterial quorum sensing / S. Stotani, V. Gatta, F. Medda, M. Padmanaban, A. Karawajczyk, P. Tammela, F. Giordanetto, D. Tzalis, S. Collina // Molecules. – 2018. - V. 23, No 10. - P. 2545.

206. White, C. (η 5-Pentamethylcyclopentadienyl)rhodium and -iridium compounds / C. White, A. Yates, P. M. Maitlis // Inorg. Synth. – 1992. – V. 29. – P. 228 – 234.

207. Afonin, A. V. Pronounced stereospecificity of 1H, 13C, 15N and 77Se shielding constants in the selenophenyl oximes as shown by NMR spectroscopy and GIAO calculations / A. V. Afonin, D. V. Pavlov, I. A. Ushakov, E. Yu. Schmidt, A. I. Mikhaleva // Magn. Reson. Chem. – 2009. – V. 47, $N_{\rm P}$ 10. – P. 879 – 884.

208. 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. V. Ivanov, A. I. Mikhaleva // Magn. Reson. Chem. -2010. - V. 48, No 9. - P. 685 - 692.

209. Du, Y. Visible-light-promoted Mn-catalyzed C(sp3)-H amidation with dioxazolones / Y. Du, X. Yu, J.-J. Tang, Y. Li, J. Fan, F. Li, M. Bao // J. Org. Chem. – 2023. – V. 88, № 14. – P. 9783 – 9790.

210. Chen, H. Aldol sensor-inspired fluorescent probes for measuring protein citrullination / H. Chen, H. Zhao, L. Xiang, H. Wu, Y. Liang, X.-A. Huang, J. Zhang // Org. Biomol. Chem. – 2020. – V. 18, № 27. – P. 5120 – 5124.