

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

На правах рукописи

БУДАЕВ АРСАЛАН БАДМАЕВИЧ

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

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук
Иванов Андрей Викторович

Иркутск – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СИНТЕЗ ПИРРОЛОВ И ИНДОЛОВ, АННЕЛИРОВАННЫХ С ЦИКЛОАЛКИЛЬНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ, ИЗ ЦИКЛОАЛКИЛКЕТОНОВ (<i>Литературный обзор</i>).....	9
1.1. Циклоалканоны в синтезе пирролов и индолов, аннелированных с циклоалкильными заместителями	9
1.1.1. Синтез пирролов и индолов из циклоалкилкетонov (через кетоксимы) и ацетилена (реакция Трофимова).....	9
1.1.2. Синтез пирролов из циклогександионов (через кетоксимы) и ацетилена	21
1.1.3. Синтез пирролов и индолов из циклоалканонов и азотсодержащих соединений.....	23
1.2. Синтез тетрагидроиндолонов	28
1.2.1. Синтез тетрагидроиндолонов из циклогександионов и азотсодержащих соединений.....	28
1.2.2. Синтез тетрагидроиндолонов из циклогександионов, хлорацетальдегида и аминов.....	34
1.3. Синтез индолов, аннелированных с циклоалкильными заместителями	36
1.3.1. Синтез индолов из циклоалканонов и арилгидразинов	36
1.3.2. Синтез индолов из циклоалканонов и галогенанилинов	41
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ЦИКЛОГЕКСАНОВЫЙ ФРАГМЕНТ, АННЕЛИРОВАННЫЙ С ГЕТЕРОЦИКЛАМИ, МОСТИКОВЫЕ СТРУКТУРЫ И АЗААНАЛОГИ ЦИКЛОГЕКСАНА, ПО РЕАКЦИИ ТРОФИМОВА (<i>Обсуждение результатов</i>)	43
2.1. Синтез оксимов циклогексанона, аннелированных с гетероциклами	43
2.2. Синтез 1-аминофеназина.....	46

2.3. Многоканальное аннелирование ацетилена оксимом 3-метил-7,8-дигидроциннолин-5(6 <i>H</i>)-она в сверхосновной системе КОН/ДМСО	48
2.4. Синтез 1,2,5-оксадиазоло[3,4- <i>g</i>]индолов из оксима дигидробензоксадиазолонa и ацетилена в суперосновной системе КОН/ДМСО	51
2.5. Синтез пирроло[2,3- <i>f</i>]хиноксалинов	54
2.6. Тетрагидропирроло[3,2- <i>c</i>]пиридины.....	56
2.6.1. Синтез тетрагидропирроло[3,2- <i>c</i>]пиридинов	56
2.6.2. Синтез 2-(пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2- <i>c</i>]пиридинов из ацетилена и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она оксима	60
2.7. Кетоксим камфоры в реакции Трофимова	63
ГЛАВА 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДРОБНОСТИ (<i>Экспериментальная часть</i>). 67	
3.1. Физические методы.....	67
3.2. Исходные реагенты	68
3.3. Синтез 1-аминофеназина	68
3.2. Многоканальное аннелирование ацетилена оксимом 3-метил-7,8-дигидроциннолин-5(6 <i>H</i>)-она в сверхосновной системе КОН/ДМСО	69
3.3. Синтез 1,2,5-оксадиазоло[3,4- <i>g</i>]индолов через аннелирование оксима дигидробензоксадиазолонa с ацетиленом	72
3.3.1. Реакция (<i>Z</i>)-6,7-дигидробензо[<i>c</i>][1,2,5]оксадиазол-4(5 <i>H</i>)-он оксима и ацетилена под давлением	72
3.3.2. Ароматизация 5,8-дигидро-4 <i>H</i> -[1,2,5]оксадиазоло[3,4- <i>g</i>]индола и его винильного производного	74
3.3.3. Реакция (<i>Z</i>)-6,7-дигидробензо[<i>c</i>][1,2,5]оксадиазол-4(5 <i>H</i>)-он оксима и ацетилена при атмосферном давлении	75

3.3.4. Взаимодействие 5,8-дигидро-4 <i>H</i> -[1,2,5]оксадиазоло[3,4- <i>g</i>]индола с диоксидом азота	76
3.4. Синтез пирроло[2,3- <i>f</i>]хиноксалинов	77
3.5. Синтез 2-(пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2- <i>c</i>]пиридинов из ацетиленна и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она оксима	78
3.5.1. Синтез тетрагидропирроло[3,2- <i>c</i>]пиридинов 49a-c	78
3.5.2. Синтез 1-фенил-3-(4,4,6,6-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>c</i>]пиридин-2-ил)проп-2-ин-1-онов 51a-f (общая методика)	79
3.5.3. Реакция 1-гексил-4,4,6,6-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2- <i>c</i>]пиридина с бензоилбромацетиленом в твердом Al ₂ O ₃	82
3.5.4. Синтез 4,4,6,6-тетраметил-2-(3-арил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2- <i>c</i>]пиридинов 52a-e (общая методика)	83
3.6. Синтез производных камфоры	86
3.6.1. Синтез <i>O</i> -винилоксима (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> , <i>E</i>)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]-гептан-2-она	86
3.6.2. Синтез <i>O</i> -(1-хлорэтил)оксима (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> , <i>E</i>)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]-гептан-2-она	87
3.6.3. Синтез <i>O</i> -(1,2-дибромэтил)оксима (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> , <i>E</i>)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]-гептан-2-она	87
ВЫВОДЫ	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	91

ВВЕДЕНИЕ

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

В связи с этим химия пиррола и его производных интенсивно развивается. Разрабатываются новые методы синтеза природных соединений и их аналогов [1-7], лекарственных препаратов [8-10], флуоресцентных красителей [11-13] и полимеров [14, 15] содержащих пиррольное ядро.

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

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

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

Диссертационная работа выполнялась в соответствии с планами НИР ИрИХ СО РАН по теме: «Развитие методологии органического и элементоорганического синтеза на базе новых атом-экономных, энергосберегающих и экологических реакций ацетилена и его производных

(продуктов газо-, нефте- и углепереработки) с использованием суперосновных реагентов и катализаторов для дизайна прекурсоров лекарственных средств, высокотехнологичных материалов и инновационных продуктов малотоннажной химии» (№ государственной регистрации АААА-А16-116112510005-7). Часть исследований проводилась при финансовой поддержке Совета при Президенте РФ по грантам и государственной поддержке ведущих научных школ (грант НШ-7145.2016.3).

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

Для достижения поставленной цели предполагалось решить следующие задачи:

1. Исследовать особенности реакций циклогексаноноксимов, аннелированных с гетероциклическими соединениями (феназин, циннолин, оксадиазол) с ацетиленом в суперосновных средах.
2. Разработать методы селективного синтеза *NH*- и *N*-винил-2,2,6,6-тетраметил-тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинов из оксима 2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиридинона и ацетилена в системе КОН/ДМСО.
3. Осуществить сборку тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридин-пиразольных ансамблей на основе 2,2,6,6-тетраметил-тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинов.
4. Изучить реакцию оксима камфоры с ацетиленом в суперосновной среде КОН/ДМСО.

Научная новизна и практическая значимость работы.

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

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

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

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

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

Личный вклад автора. Включенные в диссертацию результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Соискатель самостоятельно планировал, выполнял и анализировал эксперименты,

участвовал в интерпретации спектральных данных, в подготовке и написании публикаций.

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

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 110 страницах. Первая глава (литературный обзор) посвящена обобщению и анализу существующих подходов к синтезу пиррольных систем, аннелированных циклогексановым кольцом. Результаты собственных исследований обсуждаются во второй главе; необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается работа выводами и списком цитируемой литературы (152 наименования).

ГЛАВА 1. СИНТЕЗ ПИРРОЛОВ И ИНДОЛОВ, АННЕЛИРОВАННЫХ С ЦИКЛОАЛКИЛЬНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ, ИЗ ЦИКЛОАЛКИЛКЕТОНОВ (*Литературный обзор*)

1.1. Циклоалканоны в синтезе пирролов и индолов, аннелированных с циклоалкильными заместителями

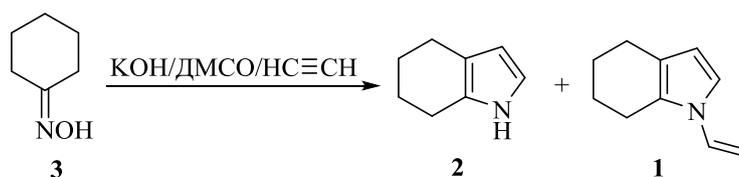
1.1.1. Синтез пирролов и индолов из циклоалкилкетоннов (через кетоксимы) и ацетилена (реакция Трофимова)

Один из наиболее распространенных и эффективных методов получения *NH*- и *N*-винилпирролов основан на реакции гетероциклизации кетоксимов с ацетиленом в суперосновных каталитических суспензиях MOH/DMCO ($\text{M}=\text{Li}, \text{Na}, \text{K}, \text{Cs}$).

Эта реакция, известная в литературе как реакция Трофимова, являясь универсальным инструментом направленного синтеза соединений пиррольного ряда от простейших до сложных функционализированных, продолжает сейчас интенсивно развиваться. Благодаря ей стал доступным обширнейший ряд 2-, 2,3-, 2,5- и 2,3,5-замещенных пирролов, а также пирролов, аннелированных с различными циклическими соединениями [16].

Важное преимущество этой реакции в том, что для синтеза как *NH*-пирролов, так и их *N*-винильных производных требуются доступные исходные вещества – кетоксимы, легко получаемые из кетонов (широко распространенного класса органических соединений), и ацетилены.

Первым представителем *N*-винилпирролов, полученным из кетоксимов и ацетилена [17-22], оказался *N*-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндол **1**. В дальнейшем были найдены условия, позволяющие останавливать реакцию и на стадии образования 4,5,6,7-тетрагидроиндола **2** [23]. Выходы *NH*- и *N*-винилтетрагидроиндолов были доведены до 81 и 93%, соответственно (схема 1).

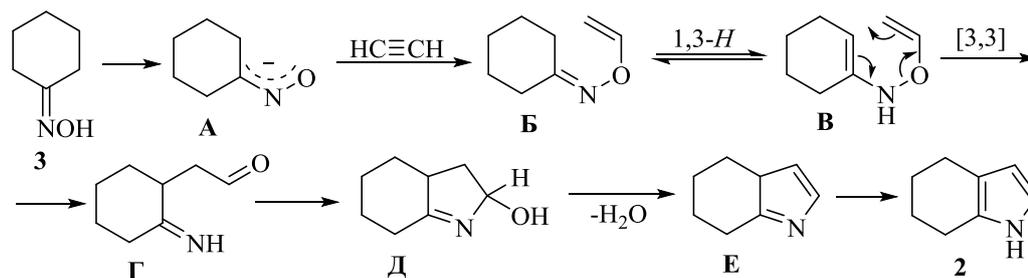


Принципиальные особенности и экспериментальные подробности этого синтеза обсуждаются в работе [24]. То, что *N*-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндол **1** образуется из 4,5,6,7-тетрагидроиндола **2**, подтверждается легким винилированием последнего в условиях данной реакции (выход не ниже 85%).

На примере реакции оксима циклогексанона **3** с ацетиленом (схема 1) исследовано [25] влияние суперосновной каталитической системы MOH/DMCO (M=Li, Na, K, Cs) на ход процесса. Выявлено, что увеличение основности среды повышает реакционную способность (нуклеофильность) оксимат-аниона **A** (схема 2) (за счет снижения его сольватации) и, следовательно, скорость его присоединения к ацетилену. В свою очередь ацетилен образует комплексы с гидроксидами щелочных металлов, за счет чего его активность по отношению к нуклеофилам возрастает.

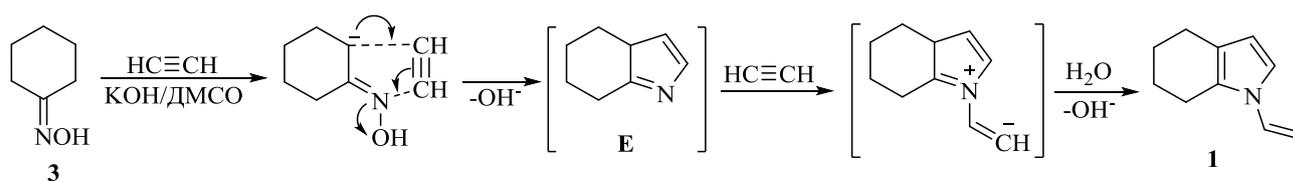
На основании полученных результатов авторами [26] предложен механизм данной реакции (схема 2). Они предполагают, что на первой стадии из оксима **3** образуется оксимат-анион **A**, который, реагируя с ацетиленом, превращается в *O*-винилоксим **B**. Далее следуют 1,3-прототропный сдвиг в *O*-винилоксиме **B**, 3,3-сигматропная перегруппировка *O*-винилалкенилгидроксиламина **B** в иминоальдегид **Г**, циклизация последнего в гидроксипирролин **Д**, отщепление воды и прототропная изомеризация интермедиата **Е** в тетрагидроиндол **2**.

Схема 2



Однако сопоставление выходов 4,5,6,7-тетрагидроиндола **2** и *N*-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндола **1** в сравнимых условиях позволило авторам [24] предположить, что при получении винильного производного в одну стадию не исключен и прямой его синтез взаимодействием ацетилена с каким-то реакционноспособным интермедиатом (поскольку выход *N*-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндола всегда заметно выше выхода 4,5,6,7-тетрагидроиндола). Таким интермедиатом может служить 3*H*-пиррол **E**, в котором азот, не будучи включенным в ароматическую систему, должен обладать повышенной нуклеофильностью и поэтому может более активно реагировать со второй молекулой ацетилена, чем "пиррольный" атом азота 4,5,6,7-тетрагидроиндола (схема 3).

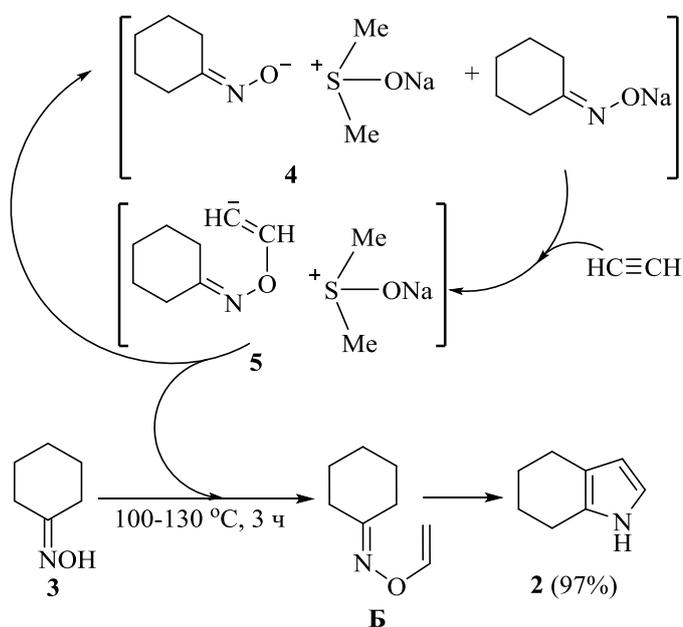
Схема 3



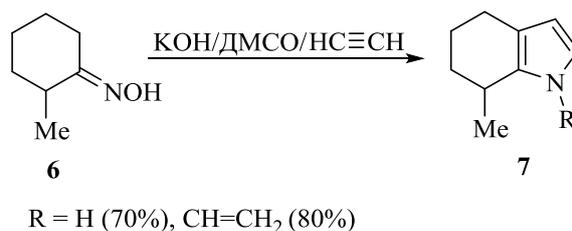
В этой реакции даже в более мягких условиях и при малых степенях превращения циклогексаноноксима не удалось обнаружить и следов *O*-винилциклогексаноноксима – ожидаемого промежуточного продукта. По-видимому, если *O*-винилоксим и является интермедиатом этого варианта реакции, то его перегруппировка в 4,5,6,7-тетрагидроиндол идет чрезвычайно быстро.

Разработана инновационная технология получения 4,5,6,7-тетрагидроиндола **2** [27] (схема 4), максимально адаптированная для промышленного производства. Использование принципиально нового катализатора **4**, состоящего из циклогексаноноксимата натрия и его комплекса с ДМСО в соотношении 1:1, позволило получить 4,5,6,7-тетрагидроиндол **2** с выходом 97%. Ключевой стадией данного процесса является внедрение молекулы ацетилена в каталитический комплекс **4** с образованием карбаниона **5**, который, принимая протон от новой молекулы **3**, дает интермедиат **Б** с последующей циклизацией в индол **2**.

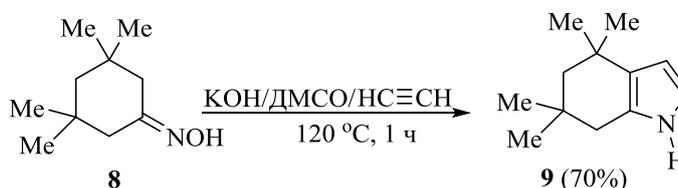
Схема 4



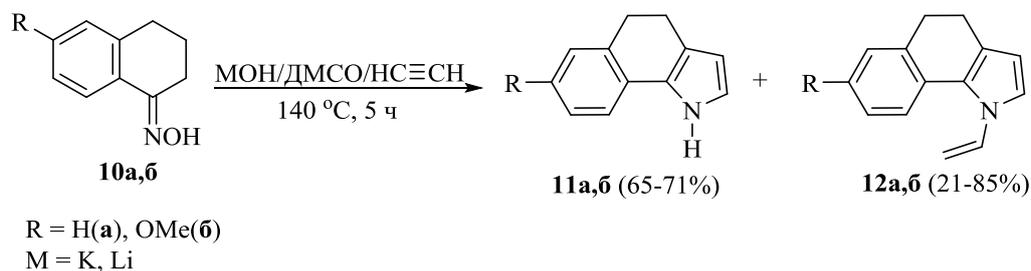
В реакцию Трофимова вовлечены также циклогексаноноксимы с заместителями в циклогексановом кольце. В результате взаимодействия оксима 2-метилциклогексанона **6** и ацетилена селективно получен как 7-метил-4,5,6,7-тетрагидроиндол **7** (выход 70%), так и его *N*-винильное производное (выход 80%) (схема 5) [16].



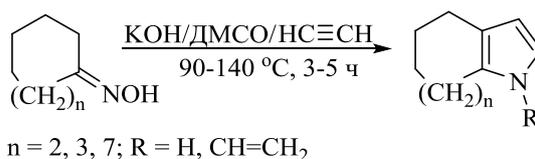
4,4,6,6-Тетраметил-4,5,6,7-тетрагидроиндол **9** синтезирован из соответствующего оксима **8** и ацетилена с выходом 70% [28] (схема 6).



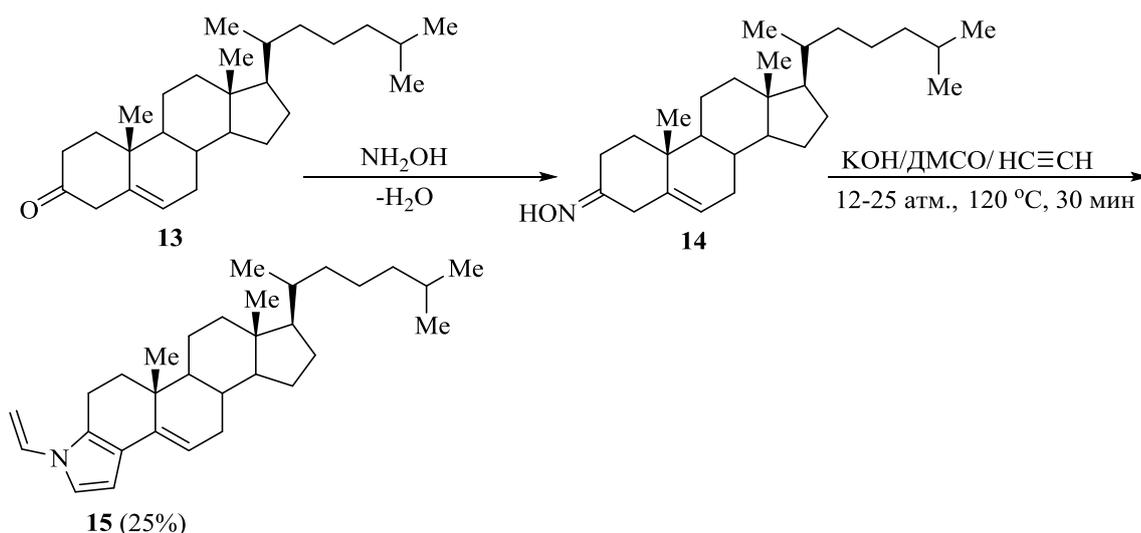
Из оксима 1-тетралона **10a** и ацетилена в системе KOH/DMCO в одну стадию получен 4,5-дигидробензо[*g*]индол **11a** [29]. Замещенный в бензольном кольце 4,5-дигидробензо[*g*]индол **11b** и его *N*-винильное производное **12b** выделены из реакции соответствующего оксима 1-тетралона **10b** с ацетиленом в системах MOH/DMCO [30] (схема 7).



Из оксимов циклогептанона [31], циклооктанона [32] и циклододеканона [32] синтезированы соответствующие пирролы и их *N*-винильные производные с высокими выходами (вплоть до количественных) (схема 8).



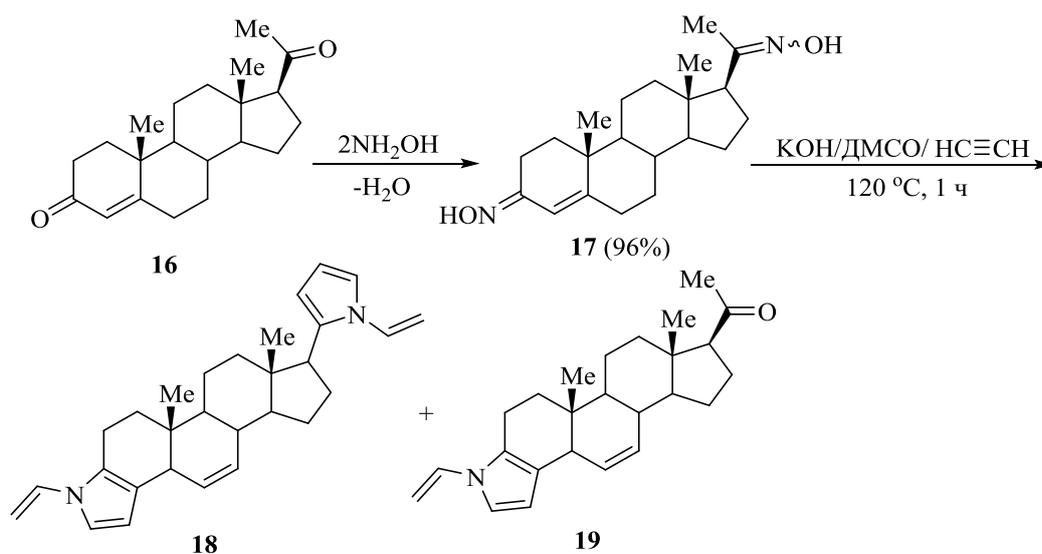
На основе реакции Трофимова впервые осуществлено взаимодействие оксима 5-холестен-3-она **14** с ацетиленом (KOH/DMCO) (схема 9) [33], приводящее к аннелированию стероидного скелета с *N*-винилпиррольным фрагментом. Реакция протекает в жестких условиях (120 °С, 30 мин) региоспецифично с образованием продукта пирролизации по метиленовой группе в положении 4 – винилпиррола **15** с выходом 25%.



По мнению авторов, резкое понижение активности оксимной функции по сравнению с таковой для циклогексаноноксима может быть обусловлено присутствием двойной углерод-углеродной связи (C5-C6) и аннелированным циклогексановым циклом, создающими, по-видимому, конформационные препятствия протеканию реакции. С другой стороны, региоспецифическая пирролизация с участием метиленовой группы в положении 4, имеющей аллильный характер, свидетельствует о большей реакционной способности последней по сравнению с метиленовой группой в положении 2 [33].

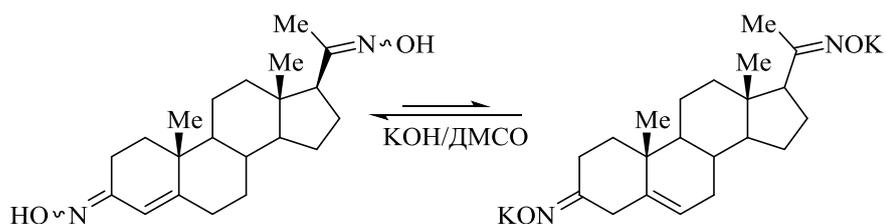
При взаимодействии диоксима прогестерона **16** с ацетиленом в системе КОН/ДМСО под давлением ацетилена (120 °С, 1 ч) [34] (схема 10) оксимная функция боковой цепи претерпевает частичное деоксимирование, а построение пиррольного кольца с участием оксимированной кетогруппы стероидного остова происходит не только региоспецифично, но и сопровождается прототропной миграцией двойной связи в Δ^5 -положение.

Схема 10



В данном случае реакции, по мнению авторов [34], по-видимому, предшествует миграция двойной связи с образованием оксима несопряженного β,γ -этиленового кетона, содержащего оксимную функцию, способную к пирролизации (схема 11). Но поскольку этот процесс термодинамически невыгоден (вследствие нарушения сопряжения), выходы пирролов **18** и **19** малы.

Схема 11

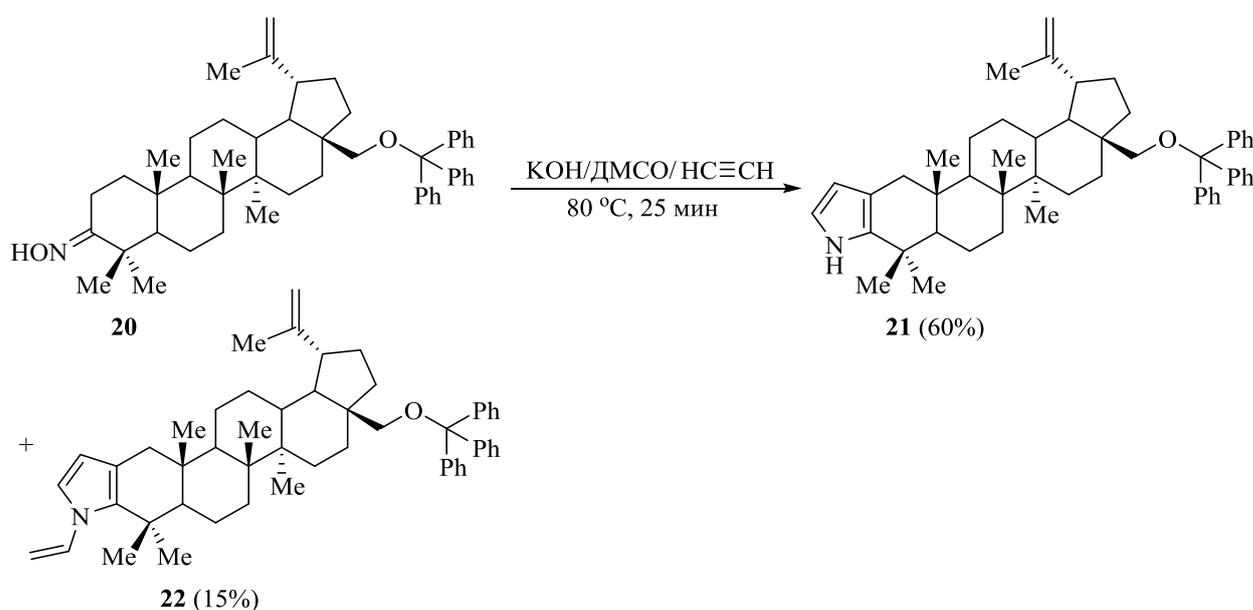


При температуре 120 °С (1 ч) суммарный выход пирролов составляет ~7%. При 140 °С за то же время происходит сильное осмоление реакционной смеси. При 100 °С диоксим прогестерона практически инертен. Даже в сравнительно мягких условиях (120 °С, 1 ч) в реакционной смеси образуется большое количество полимерных продуктов.

Чтобы избежать нежелательного деоксимирования оксима **17**, проведена реакция (120 °С, 1 ч) с его дицезиевой солью, приготовленной из дилитиевого производного и CsF [34]. В этом случае получено только дипиррольное производное прогестерона **18** (выход 8%), а продукт деоксимирования действительно не был обнаружен. Это можно объяснить более низким (следовым) содержанием в данной системе воды, необходимой для деоксимирования.

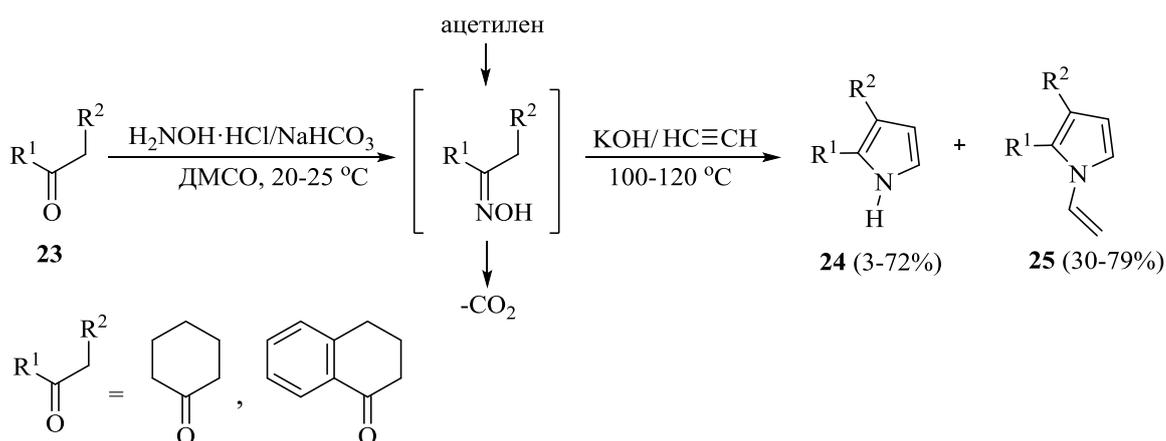
Аннелирование стероидного скелета с пиррольным ядром с использованием новой методологии успешно проиллюстрировано реакцией оксима 28-трифенилметилоксилуп-20(29)-ен-3-она **20** с ацетиленом в системе КОН/ДМСО при атмосферном давлении [35]. Пиррол **21** и *N*-винилпиррол **22**, аннелированные с тритерпеноидным фрагментом, синтезированы с выходами 60 и 15%, соответственно (схема 12).

Схема 12



Разработан вариант пиррольного синтеза, позволяющий одnoreакторно превращать кетоны в пирролы. Для этого кетоны **23** переводят в оксимы, используя эквимольное количество смеси $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaHCO}_3$ (комнатная температура, 3-4 ч). Перед добавлением в систему KOH , катализирующего в совокупности с ДМСО взаимодействие оксимов с ацетиленом, реакционную смесь нагревают до температуры реакции ($100\text{ }^\circ\text{C}$) и продувают ацетиленом для удаления из реакционной среды CO_2 . Далее через полученную смесь пропускают газообразный ацетилен при температуре $100\text{ }^\circ\text{C}$ и получают *NH*- **24** и *N*-винилпирролы **25** [36]. При проведении завершающей стадии под давлением ацетилена селективно образуются *N*-винилиндолы **25** [37] (схема 13).

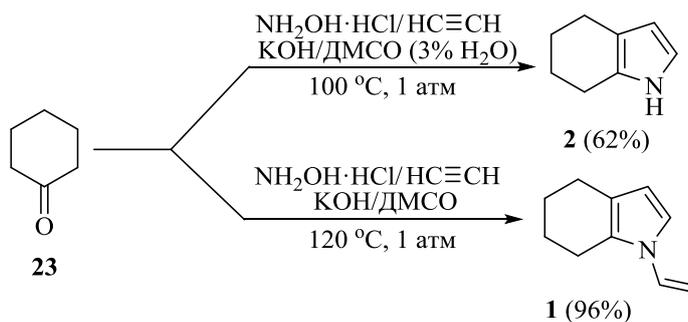
Схема 13



Позднее [38] синтез пирролов из кетонов и ацетилена осуществлен одnoreакторно в системе $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{KOH}/\text{ДМСО}$. При этом KOH использовался как для генерирования свободного гидроксилamina, так и для создания сверхосновной среды (соотношение кетон : $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$: KOH варьируется в пределах 1 : 1-1.5 : 1.5-2.5). Реализация этого синтеза при атмосферном давлении продемонстрирована на примере получения 4,5,6,7-тетрагидроиндола **2** и его *N*-винильного производного **1**, при этом авторам [38] удалось добиться селективности реакции как по отношению к *NH*-, так и по отношению к *N*-винилтетрагидроиндолу (схема 14). Синтез проводился в одном

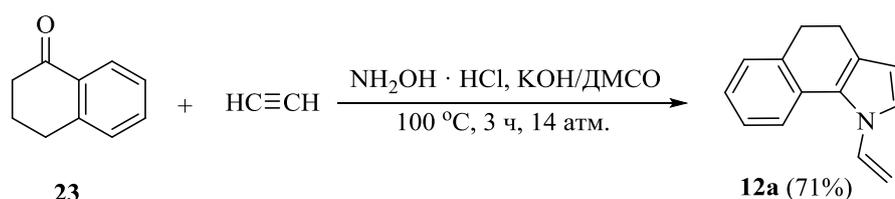
реакторе как типичный мультикомпонентный процесс, включающий ряд последовательных и параллельных реакций, в том числе: взаимодействие $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ с KOH , оксимирование кетона **23**, винилирование образующегося оксима ацетиленом, превращение *O*-винилоксима в промежуточный *NH*-тетрагидроиндол и его дальнейшее винилирование.

Схема 14

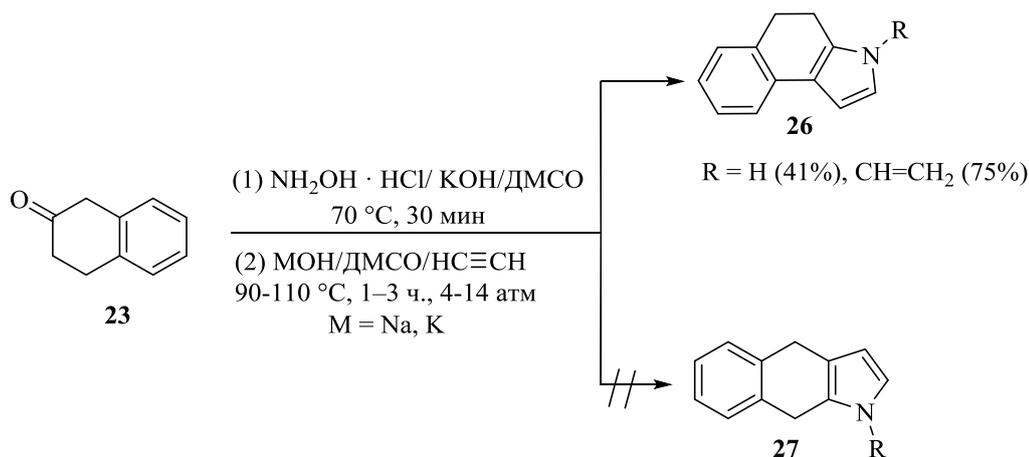


Аналогично, из α -тетралона **23** и ацетилена в системе $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{KOH}/\text{DMF}$ (мольное соотношение тетралон : $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$: KOH = 1 : 1 : 2.5) осуществлен синтез *N*-винил-4,5-дигидробензо[*g*]индола **12a** [38]. (схема 15). Выход хроматографически чистого *N*-винил-4,5-дигидробензо[*g*]индола составил более 70%.

Схема 15

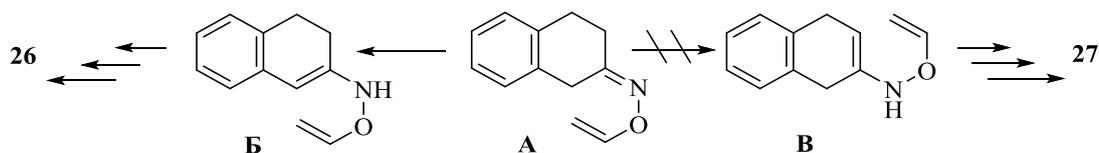


В аналогичных условиях из β -тетралона **23** вместо ожидаемых *f*-изомеров **27** образуются *e*-изомеры **26** (схема 16) [39].



Селективное образование *e*-изомера объясняется [39] большей устойчивостью интермедиата **Б** по сравнению с менее устойчивым, вследствие отсутствия сопряжения, интермедиата **В** (схема 17).

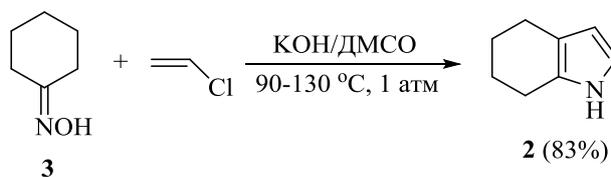
Схема 17



С целью замены газообразного ацетилен на более безопасный реагент, был разработан метод синтеза пиррола, в котором в качестве синтетических эквивалентов ацетилен использовали хлористый винил и 1,2-дигалогенэтаны [40, 41].

Так, из циклогексаноноксима **3** и хлористого винила в присутствии КОН в среде ДМСО при 90-130 °C и атмосферном давлении получен 4,5,6,7-тетрагидроиндол **2** (выход 83%, конверсия оксима до 75%) [42] (схема 18).

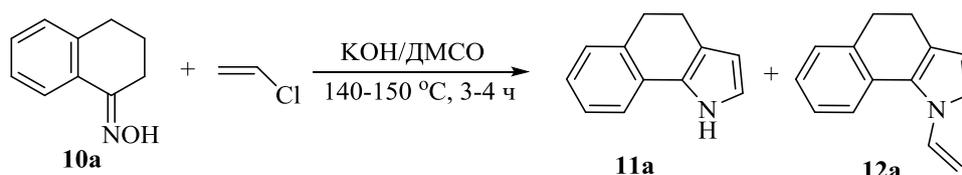
Схема 18



Этот способ получения 4,5,6,7-тетрагидроиндола реализован в простейшем аппарате с мешалкой и при этом достаточно прост, технологичен, безопасен и основан на использовании дешевого и доступного сырья.

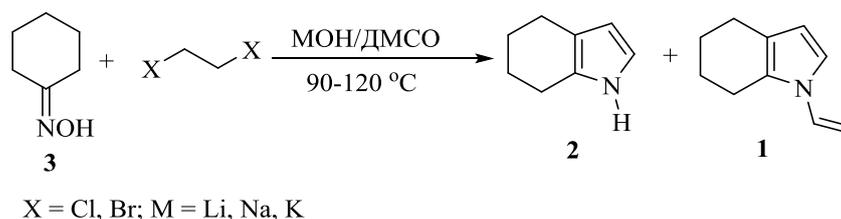
Аналогично, из оксима α -тетралона **10a**, синтезированы (KOH/DMCO, 140-150 °C, 3-4 ч) 4,5-дигидробензо[g]индол **11a** и его *N*-винильное производное **12a** (общий выход 50%) [43] (схема 19).

Схема 19



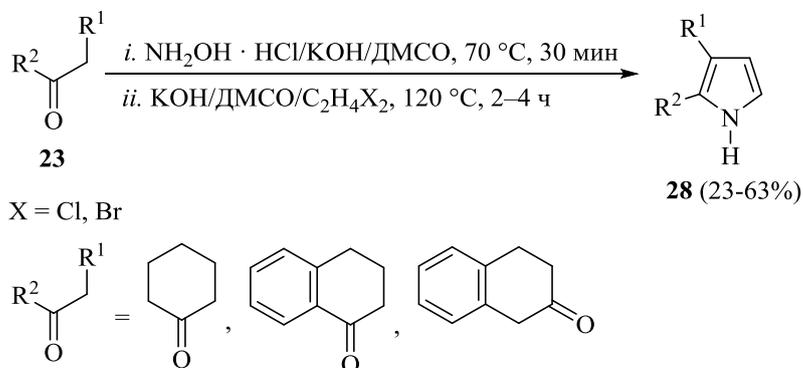
Описан синтез 4,5,6,7-тетрагидроиндолов **1,2** из оксима циклогексанона **3** и 1,2-дигалогенэтанов [44] (схема 20). Лучшие суммарные выходы *NH*- и *N*-винил-4,5,6,7-тетрагидроиндолов **1,2** (52-61%) получены при мольном соотношении циклогексаноксим : дихлорэтан : KOH : DMCO 1 : 1-2 : 7 : 10 (115 °C, 3-7 ч). Для успешного синтеза 4,5,6,7-тетрагидроиндолов щелочь и дигалогенэтан дробно прибавляли к раствору кетоксима в ДМСО. Ценой снижения выхода до ~30% авторы добились 94-95%-ной селективности по главному продукту – 4,5,6,7-тетрагидроиндолу. Как и в реакции со свободным ацетиленом, это достигнуто в основном небольшими добавками воды (10-20%) в реакционную смесь. В данном случае воду подавали, растворяя в ней щелочь, что одновременно облегчало и дозировку обоих компонентов. С 1,2-дибромэтаном в сравнимых условиях получались несколько худшие результаты [44].

Схема 20



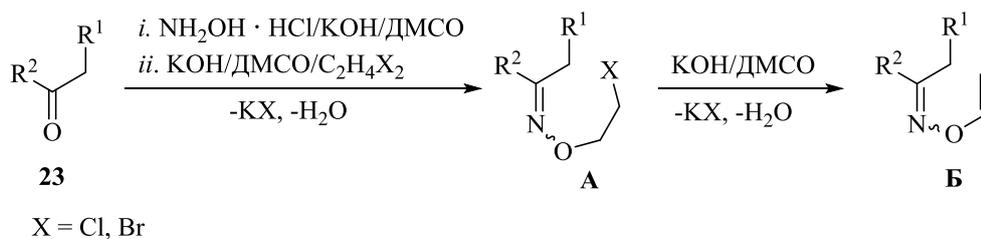
Позднее [40, 41] для синтеза тетрагидроиндолов **28** использовалась трехкомпонентная конденсация кетонов **23** с гидроксиламином солянокислым и 1,2-дигалогенэтаном в системе KOH/DMCO (схема 21).

Схема 21



Реакция (схема 22), по мнению авторов, предположительно начинается с образования оксима, который в присутствии 1,2-дигалогенэтана превращается в имин **A**, последующие отщепление галогена в виде калиевой соли KX дает *O*-винилоксим **B**, дальнейшие стадии превращения которого описаны ранее (схема 2).

Схема 22



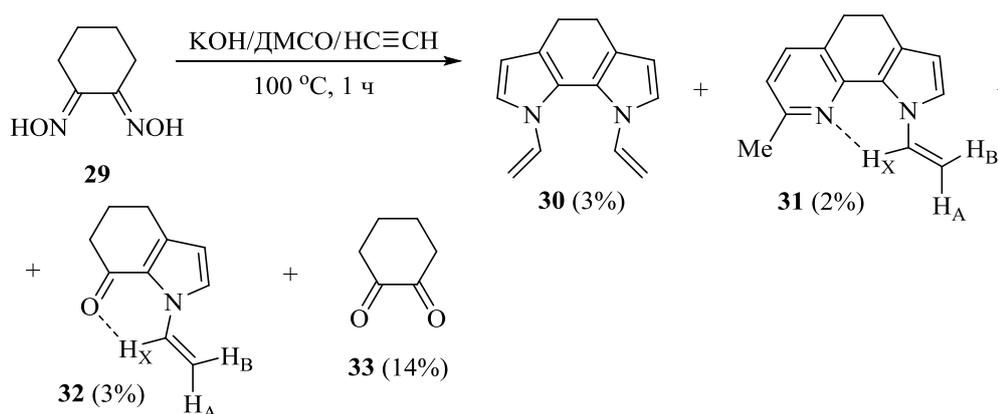
1.1.2. Синтез пирролов из циклогександионов (через кетоксимы) и ацетилен

Несмотря на известную более высокую по сравнению с ациклическими кетоксимами реакционную способность циклогексаноноксима в реакции Трофимова, шестичленная циклическая система, содержащая две сопряженные

оксимные функции, в большей степени склонна к побочным процессам образования пиридинового кольца и деоксимирования [26].

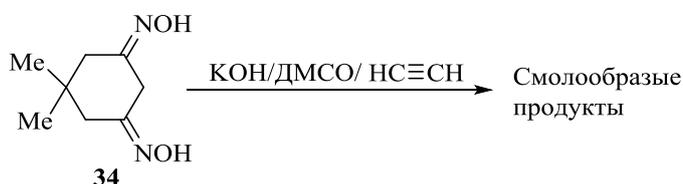
Так, диоксим 1,2-циклогександиона **29** в условиях реакции Трофимова превращается наряду с тетрагидроиндолоном **32** в дипиррол **30**, пирролохинолин **31** и продукт полного деоксимирования исходного диоксима циклогександиона **29** – циклогександион **33** [45] (схема 23).

Схема 23



Взаимодействие диоксима димедона **34** с ацетиленом в системе KOH/DMF (схема 24) вообще не приводит к образованию дипирролов. Авторы [46] объясняют низкую реакционную способность данного диоксима **34** *Z,Z*-конфигурацией, приводящей к пространственному взаимодействию оксимных функций.

Схема 24

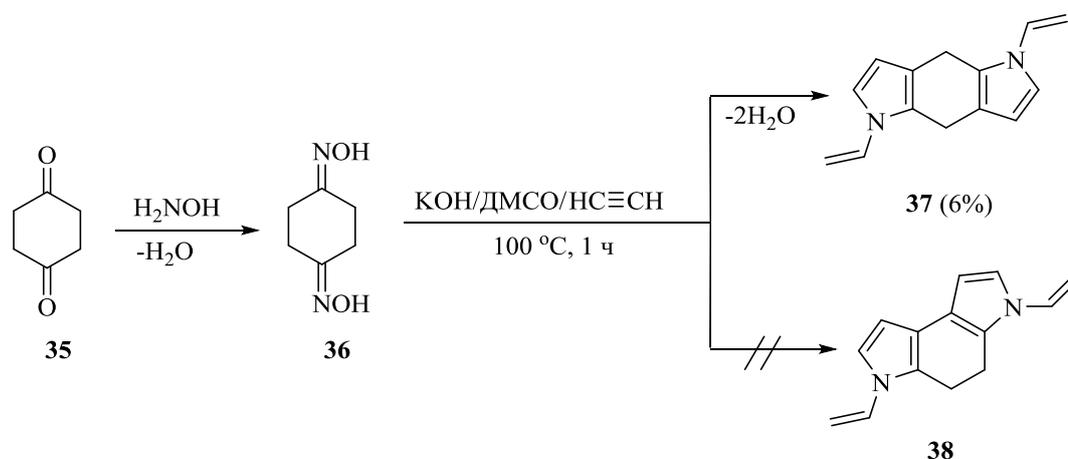


Диоксим циклогексан-1,4-диона **36**, синтезированный из diketone **35**, реагируя с ацетиленом в условиях реакции Трофимова (схема 25), образует вместо ожидаемой сопряженной 3,3'-дипиррольной системы **38** несопряженный дипиррол циклофанового типа **37** [47]. Согласно проведенным

квантовохимическим расчетам стабильности двух возможных структур, наиболее стабилен изомер **37**.

По мнению авторов, возможной причиной меньшей термодинамической стабильности структуры **38** по сравнению со структурой **37** может быть отталкивание атомов водорода в двух смежных метиленовых группах циклогексанового кольца, искажающего плоскость всего трициклического скелета и, таким образом, уменьшающего сопряжения пиррольных колец.

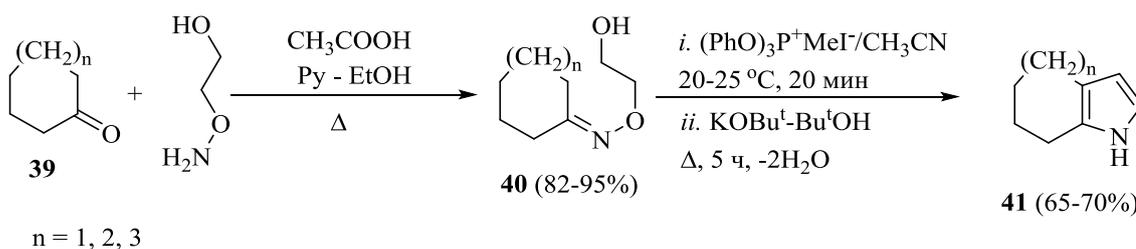
Схема 25



1.1.3. Синтез пирролов и индолов из циклоалканонов и азотсодержащих соединений

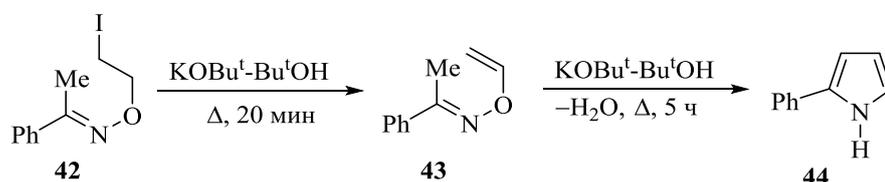
Реакция циклоалканонов **39** с *O*-(гидроксиэтил)гидроксиламином, обмен OH-группы в образующихся оксимах **40** на йод при обработке йодидом метилтрифенилфосфония и последующая циклизация с трет-бутоксидом калия в трет-бутаноле приводит к циклоалкилпирролам **41** с удовлетворительным общим выходом [48] (схема 26).

Схема 26



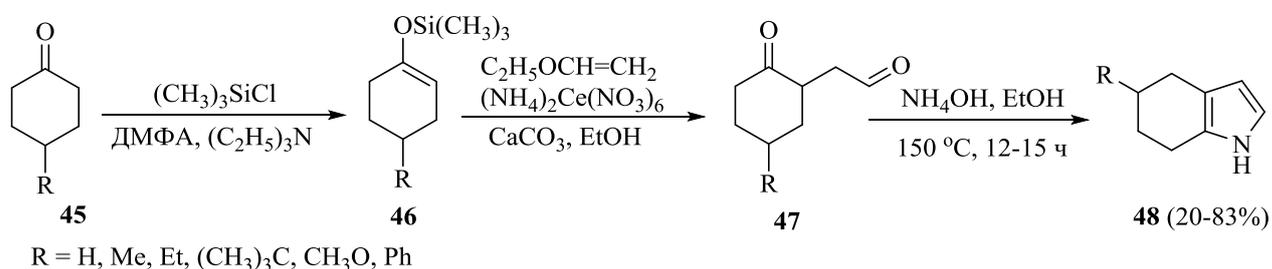
Как показали исследования [48], реакция протекает через *O*-винилоксимы (схема 27). Последние (в случае ацетофеноноксима) после кипячения *O*-(2-йодоэтил)кетоксима **42** с 5 эквивалентами 0.4М раствора трет-бутоксид калия в трет-бутаноле (20 мин) приводит к *O*-винилоксиму **43**, а при более длительном (5 ч) нагревании в тех же самых условиях превращается в пиррол **44**. К недостаткам данного метода можно отнести труднодоступность *O*-(гидроксиэтил)гидроксиламина и невозможность получения циклоалкилпирролов с заместителями в 2 и 3 положениях пиррольного кольца.

Схема 27



Тетрагидроиндолы **48** получены по реакции Пааля-Кнорра (выход 20-83%) из 1,4-дикарбонильных соединений **47** и гидроксида аммония [49] (схема 28) в довольно жестких условиях – под давлением, при нагревании в этаноле при 150 °С в течение 12-15 ч. Прекурсорами дикарбонильных соединений **47** служили триметилсилиловые эфиры циклогексенола **46**, образующиеся при обработке циклогексанонов **45** триметилхлорсиланом.

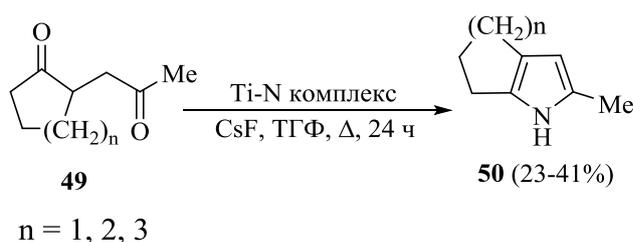
Схема 28



В качестве аминной компоненты реакции Пааля-Кнорра для синтеза циклоалкилпирролов **50** авторами [50] использован молекулярный азот, фиксация которого осуществлялась комплексами на основе титана (схема 29).

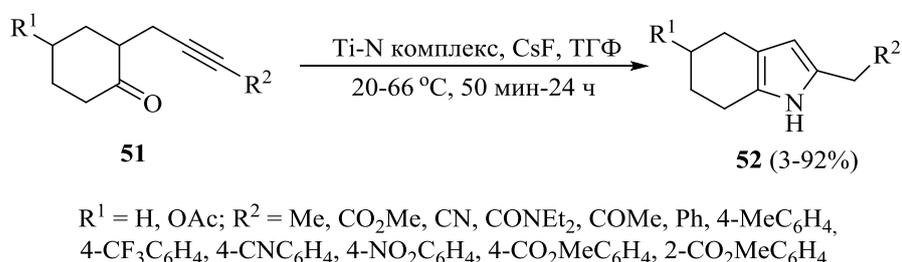
Процедура синтеза проста, хотя и длительна: раствор TiCl_4 или $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ (1 экв.), Li (10 экв.) и триметилхлорсилана (10 экв.) в тетрагидрофуране перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Далее к раствору комплекса добавляли циклоалканон **49** и кипятили 24 ч. В результате циклоалкилпирролы **50** выделены с выходом 23-41%. Структура комплекса не определена.

Схема 29



Широкий ряд тетрагидроиндолов **52** с заместителями в положении 2 пиррольного кольца получен при обработке этим комплексом (комнатная температура) циклогексанонов **51**, имеющим в *орто*-положении к карбонильной группе активированную тройную связь [50] (схема 30). Интересно, что в этих условиях сложноэфирная группа остается незатронутой. Если вместо сильной акцепторной группы у тройной связи находится метильный или арильный заместители, тетрагидроиндолы **52** образуются только при длительном кипячении реагентов в ТГФ.

Схема 30

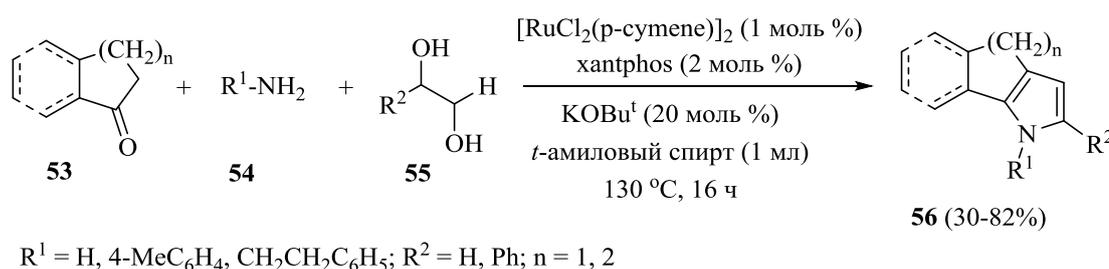


Циклоалкилпирролы **56** получены [51] (схема 31) на основе трехкомпонентной реакции циклоалканонов **53** с аминами **54** и диолами **55**.

Реакция осуществляется в присутствии коммерчески доступного рутениевого катализатора и каталитических количеств основания (20 моль% *трет*-бутилата калия) в *трет*-амиловом спирте (130 °С, 16 ч), приводя к целевым продуктам с выходом 30-82%.

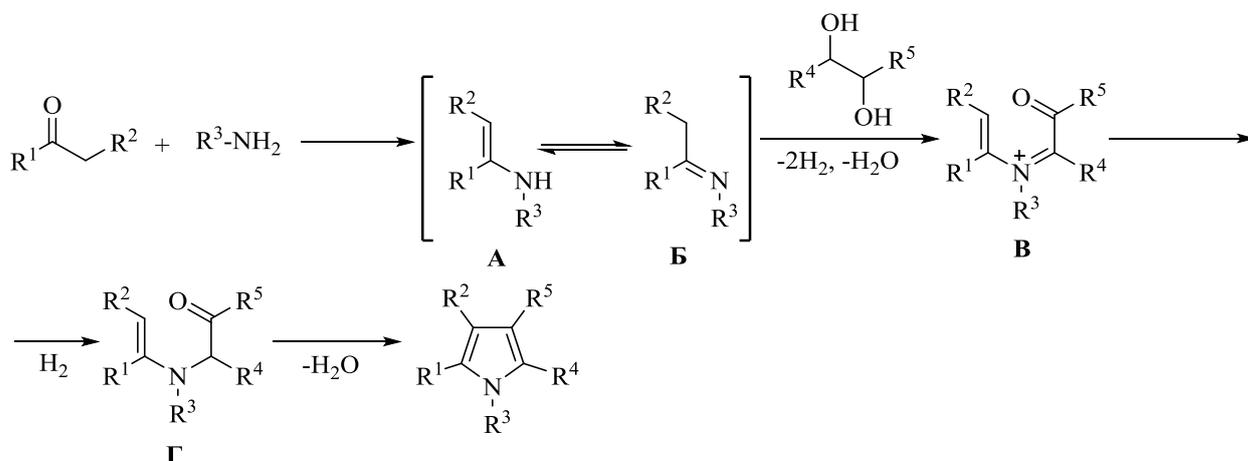
При использовании в качестве аминной компоненты аммиака с выходом 73% образуется *N*-незамещенный циклоалкилпиррол.

Схема 31



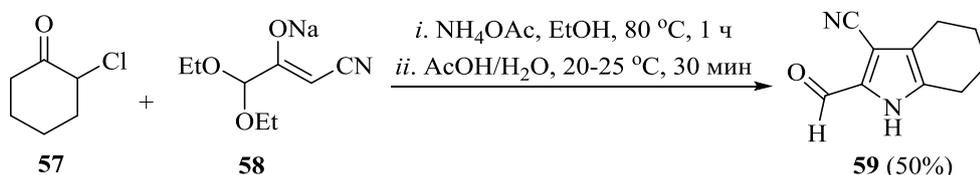
По мнению авторов [51] один из возможных маршрутов построения пиррольного кольца включает генерирование (в результате конденсации кетона с амином) енамина **A** (или его таутомера имина **B**) (схема 32), реакцию последнего с карбонильной группой продукта дегидрогенирования диола, гидрирование иминиевой группы интермедиата **B** и дегидратацию интермедиата **Г** с последующей внутримолекулярной циклизацией.

Схема 32



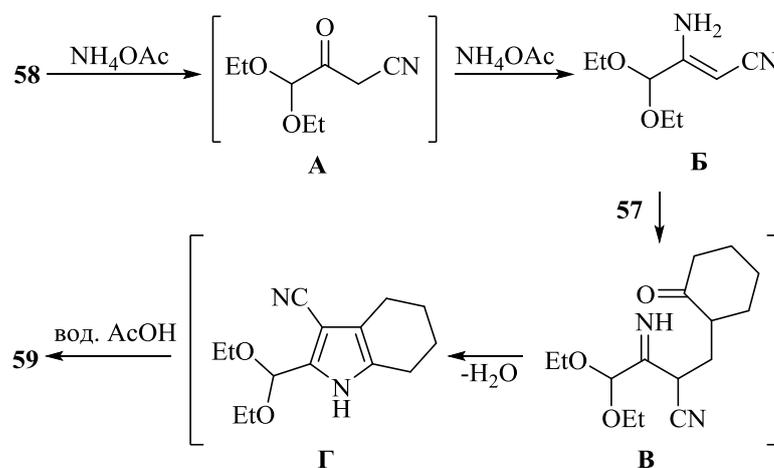
Функционализированный циано- и альдегидными заместителями 4,5,6,7-тетрагидроиндол **59** получен трехкомпонентной реакцией хлорциклогексанона **57**, енолята **58** и ацетата аммония [52] (схема 33).

Схема 33



Реакционная последовательность включает образование из исходного енолята **58** енаминонитрила **Б**, его взаимодействие с галогенциклогексаноном **57**, последующую циклизацию интермедиата **В** в тетрагидроиндол с ацетальным заместителем **Г** и деацетализацию последнего под действием разбавленной уксусной кислоты (схема 34).

Схема 34

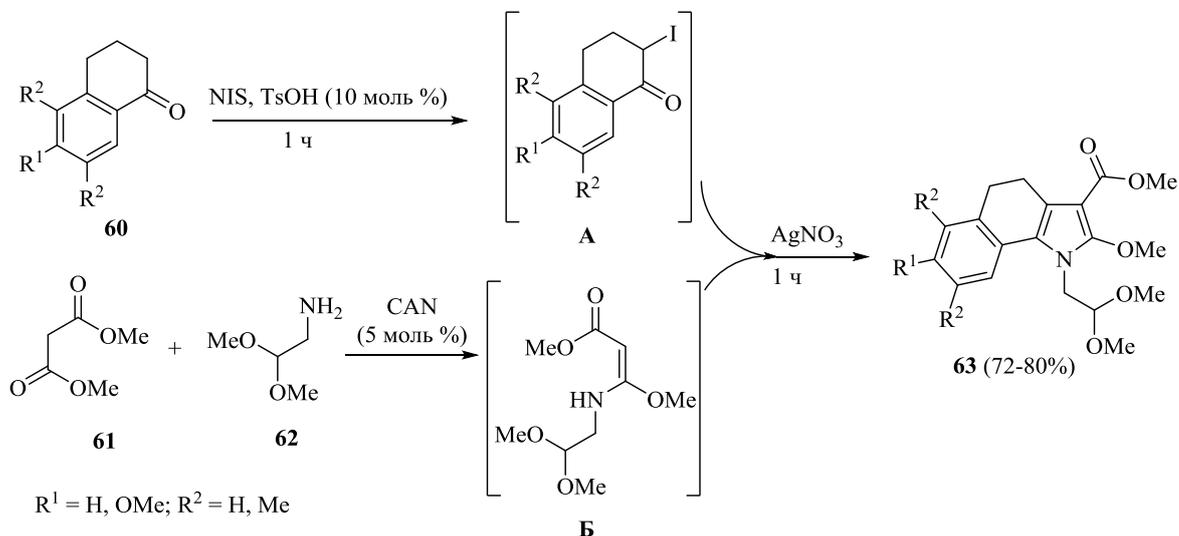


Циклогексилпирролы **63** получены (схема 35) трехкомпонентной механохимической реакцией между замещённым α -тетралоном **60**, диметилмалонатом и диметилацеталем аминоацетальдегида [53].

Реакция начинается с образования *in situ* из кетона **60**, *N*-иодсукцинимида (NIS) и толуолсульфокислоты α -иодокетона **А**. Далее последний в присутствии нитрата серебра реагирует с енамином **Б** – продуктом взаимодействия

диметилмалоната **61** с амином **62** в присутствии Се(IV) аммиачной селитры (CAN), давая *N*-замещенные индолы **63**. Все стадии реакции осуществляются в высокоскоростной шаровой мельнице без растворителя.

Схема 35

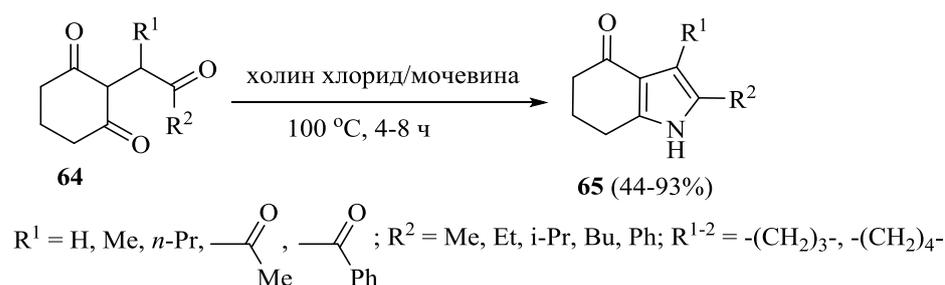


1.2. Синтез тетрагидроиндолонов

1.2.1. Синтез тетрагидроиндолонов из циклогександионов и азотсодержащих соединений

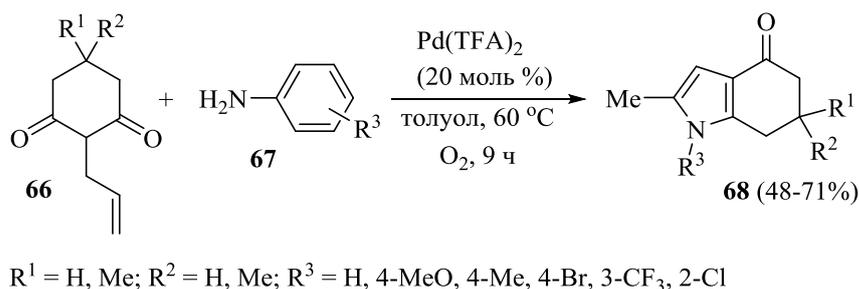
Для синтеза производных тетрагидроиндолонов, как правило, применяют реакцию азотсодержащих соединений с одной из карбонильных групп циклогександионов. В качестве аминной компоненты синтеза используются аммиак, первичные амины, оксимы, аминспирты, тозилметилизотиоцианид, 2-азидо-1,1-диэтоксиэтан, а также молекулярный азот.

Так, реакция объемных карбонильных соединений **64** с аммиаком (схема 36), образующимся при разложении мочевины холин хлоридом (100 °С, 4-8 ч) приводит к замещенным тетрагидроиндолонам **65** с выходом 44-93% [54].

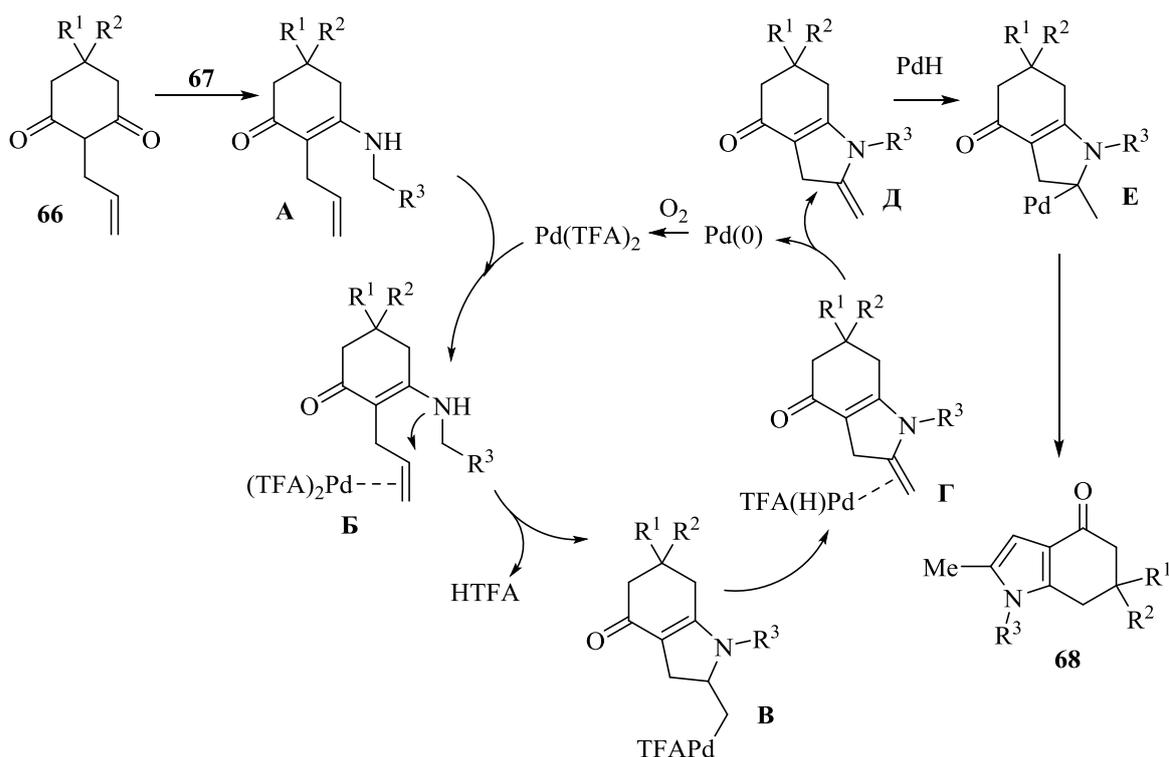


Следует отметить, что с мочевиной, без холин хлорида, соединения **64** при кипячении в растворителях, таких как хлористый метилен, дихлорэтан, толуол, ДМСО, не реагируют.

Палладий-катализируемое [4+1]-аннелирование дикетонов **66** с анилинами **67** приводит к индононам **68** [55] (схема 37).

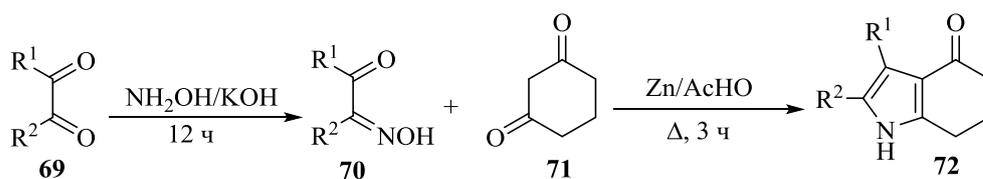


На основании исследования реакции с использованием изотопно-меченых соединений авторами предложен следующий механизм (схема 38). На первой стадии из соответствующего дикетона **66** и амина **67** образуется енамин **A**, далее следует внутримолекулярное присоединение аминогруппы к активированной трифторацетатом палладия двойной связи с образованием интермедиата **B**, элиминирование Pd-H с образованием интермедиата **D**. Затем повторное присоединение и отщепление Pd-H приводит к тетрагидроиндолону **68**. Регенерация Pd(II) происходит в результате окисления Pd(0) кислородом.



Тетрагидроиндолоны **72** получены реакцией 1,3-циклогександиона **71** с оксимами **70** – продуктами монооксимирования дикетонов **69** [56] (схема 39). Реакция осуществляется при кипячении реагентов в среде Zn/AcOH в течение 3 ч. Выходы авторы не приводят.

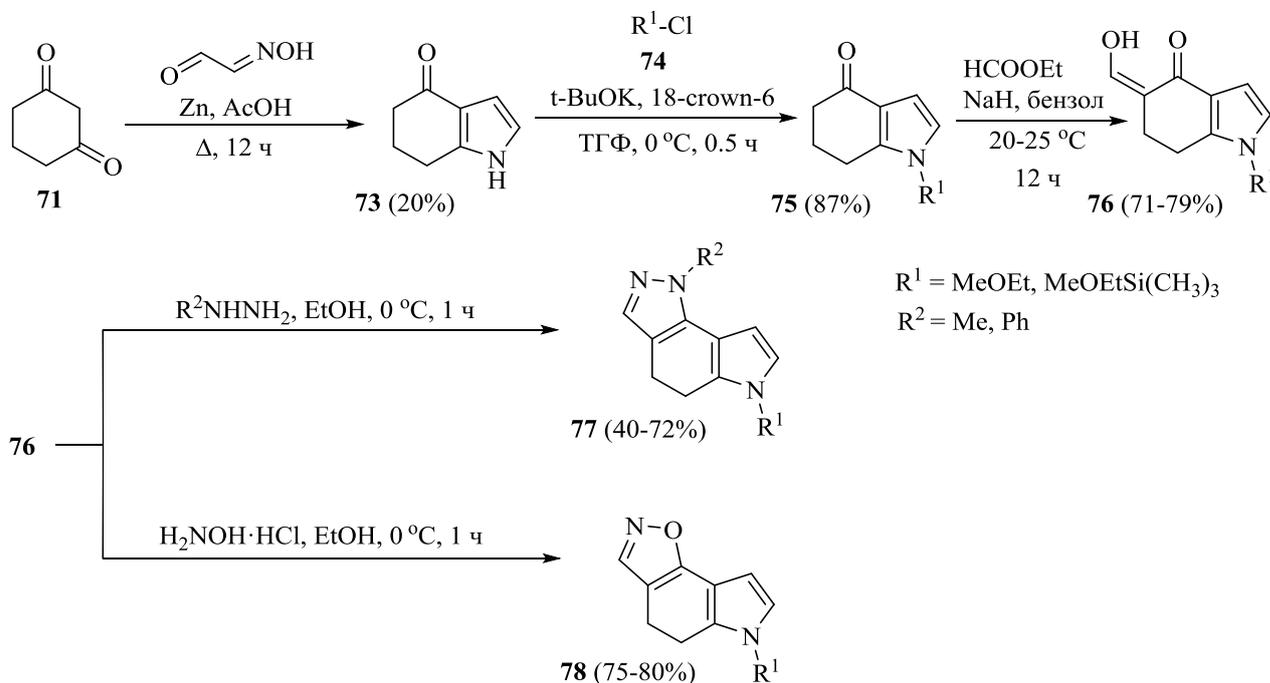
Схема 39



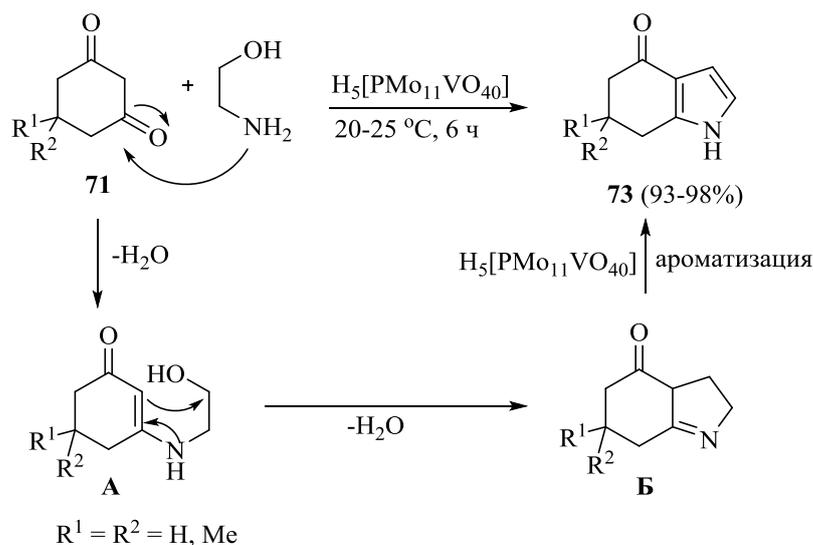
Реакцией 1,3-циклогександиона **71** с монооксимом глиоксаля (при кипячении в уксусной кислоте в присутствии порошкового цинка) получен с выходом 20% тетрагидроиндолон **73** [57] (схема 40). На его основе (после алкилирования по атому азота, введения гидроксиметиленовой группы и обработки соединения **76** гидразингидратом или гидроксиламином)

синтезированы трициклические производные **77** и **78**, способные ингибировать гуанилатциклазу.

Схема 40

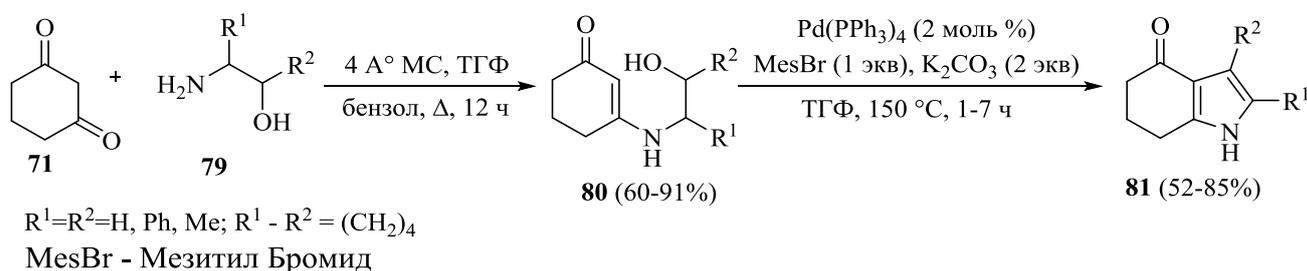


Конденсация циклогександионов **71** с моноэтаноламином с последующими внутримолекулярной циклизацией и спонтанной ароматизацией в присутствии каталитических количеств гетерополикислоты типа Кеггина $\text{H}_5[\text{PMo}_{11}\text{VO}_{40}]$ в мягких (комнатная температура, 6 ч) условиях приводит к тетрагидроиндолонам **73** с высоким выходом [58] (схема 41).

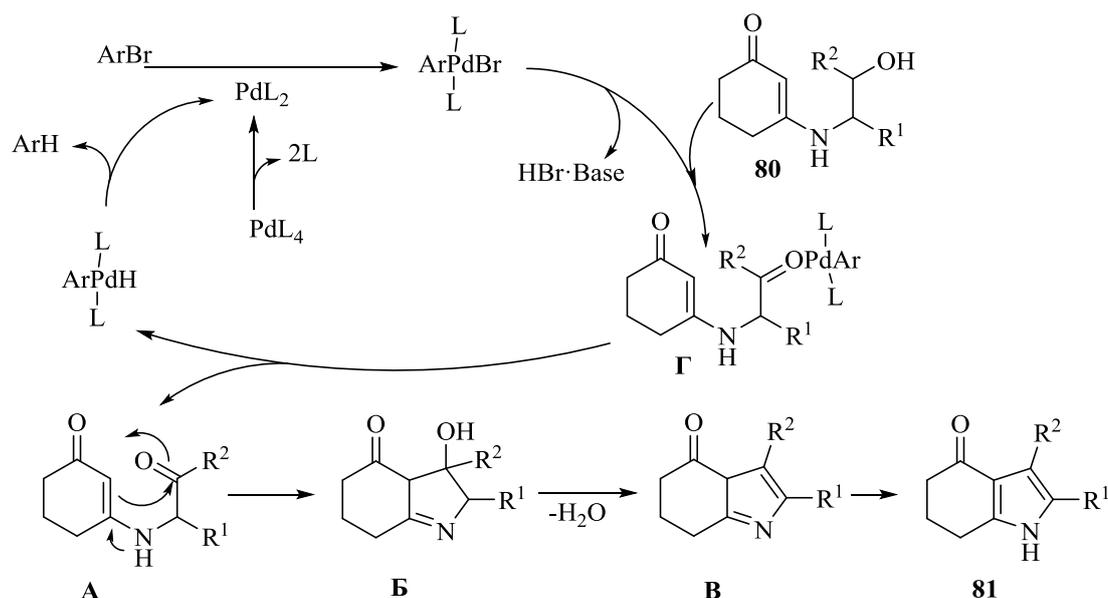


Палладий-катализируемая циклизация β -гидроксиенаминов **80**, образующихся из циклогександиона **71** и аминоспиртов **79**, приводит к тетрагидроиндолонам **81** (схема 42) [59].

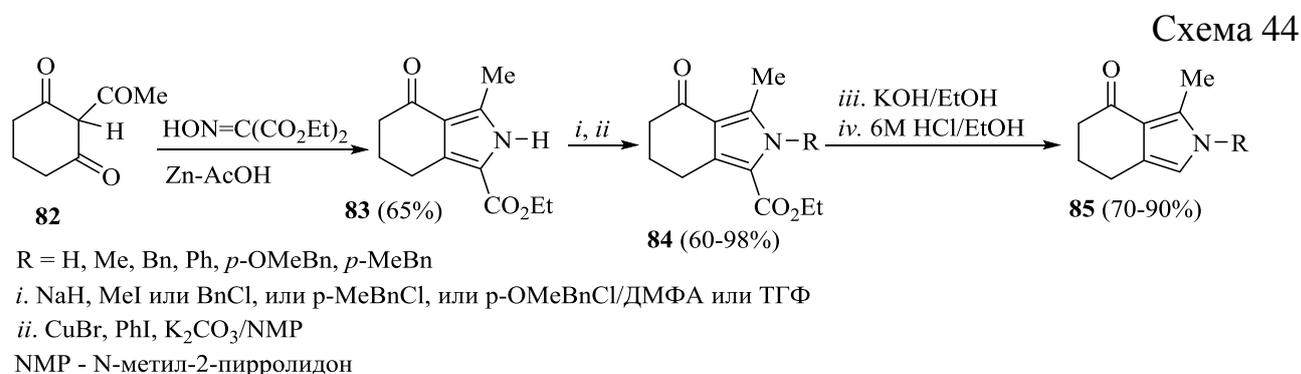
Схема 42



Реакция, по мнению авторов, начинается с взаимодействия катализатора Pd(0) с арилбромидом, далее образующийся Pd(II) с β -гидроксиенамином **80** дает алкоксипалладий (II) **Г** (схема 43). Последующие β -элиминирование палладиевого катализатора, внутримолекулярная циклизация карбонильного соединения **А**, дегидратация и изомеризация приводит к тетрагидроиндолонам **81**.

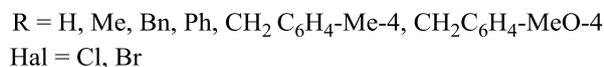
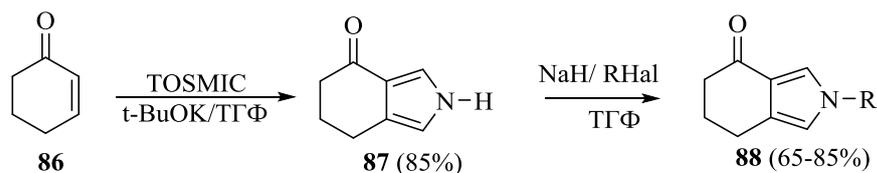


Пирролы **85**, аннелированные с циклогексановым кольцом по положениям 3,4, получены восстановительной конденсацией типа Кнорра 2-ацетилциклогексан-1,3-диона **82** со свежеприготовленным диэтилгидроксиимномалонатом [60] (схема 44).

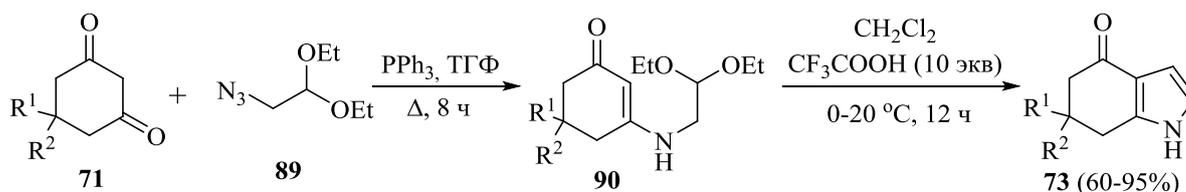


Соединения **83** после алкилирования и декарбоксилирования превращены в изоиндолоны **84** – интермедиаты в синтезе гетероаналогов ангелицина.

Изоиндолоны **87** и **88** без сложноэфирной группы получены из 2-циклогексен-1-она **86** и TOSMIC (*n*-толуолсульфонилметилизотиоцианид) [60] (схема 45).



Конденсация 1,3-циклогександионов **71** с азидодиэтоксиэтаном **89** в присутствии PPh₃ приводит после катализируемой трифторуксусной кислотой (0-20 °С, 12 ч) циклизации промежуточных енаминов **90** к тетрагидроиндолонам **73** [61,62] (схема 46).

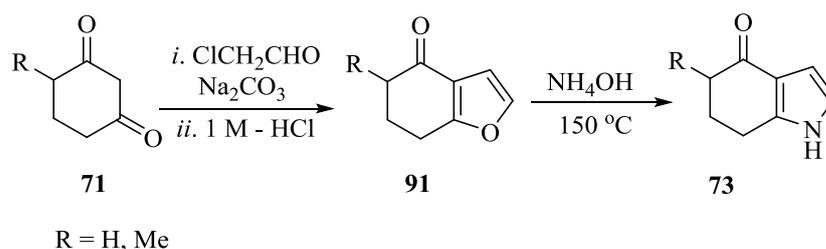


Тетрагидроиндолон **73** без заместителей в циклогексановом кольце образуется также при нагревании (150 °С, 24 ч) енамина **90** в ДМСО.

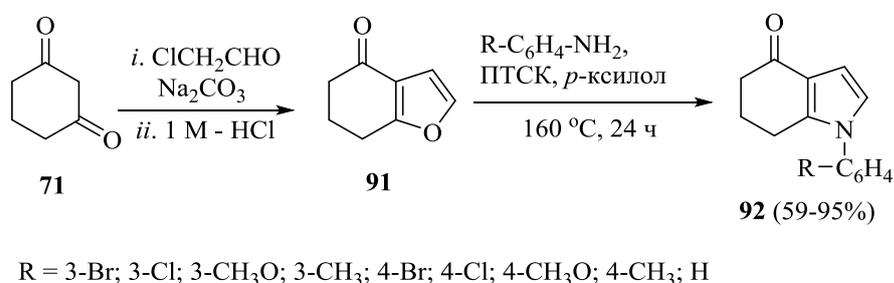
1.2.2. Синтез тетрагидроиндолонов из циклогександионов, хлорацетальдегида и аминов

В некоторых случаях для синтеза тетрагидроиндолонов используют реакцию циклогександионов с хлорацетальдегидом с последующей обработкой образующихся тетрагидробензофуранонов аминами.

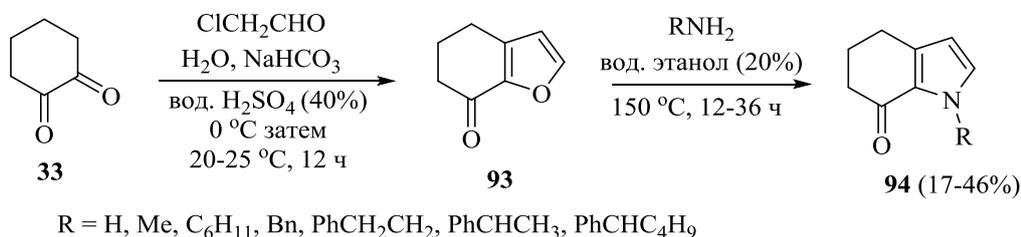
Так, реакцией тетрагидробензофуранонов **91**, полученных из дикетонов **71** и хлорацетальдегида, с водным аммиаком получены тетрагидроиндолоны **73** [49] (схема 47). Выходы авторы не приводят.



При использовании в качестве аминной компоненты анилинов реакцию проводят в ксилоле в присутствии каталитических количеств *пара*-толуолсульфокислоты с выходом до 95% [63] (схема 48).



В то же время реакция изомерных 7-оксотетрагидробензофуранов **93**, полученных из 1,2-циклогександиона **33**, как с аммиаком, так и с различными аминами, протекает менее эффективно и приводит к соответствующим 7-оксотетрагидроиндолам **94** с выходом 17-46% [64] (схема 49).



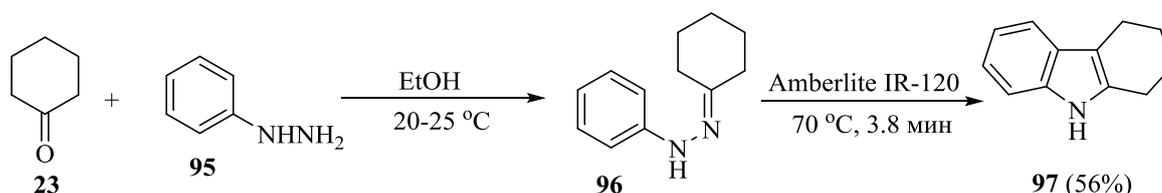
1.3. Синтез индолов, аннелированных с циклоалкильными заместителями

1.3.1. Синтез индолов из циклоалканонов и арилгидразинов

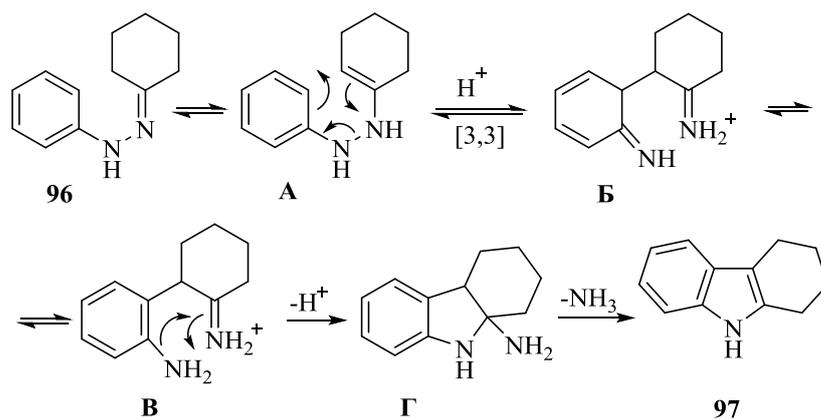
Пирролы, аннелированные с одной стороны с циклогексановым, а с другой стороны с бензольным кольцом, получены на основе реакции циклогексанонов с арилгидразинами (реакция Фишера) [65].

Так, из циклогексанона **23** и фенилгидразина **95** получен индол **97** [66] (схема 50). Реакция осуществляется в трубчатом микрореакторе, в котором реагенты непрерывно движутся под давлением в этаноле и подаются по отдельным каналам в общую систему, в которой расположен гетерогенный катализатор и нагревательный элемент. Преимуществом данной технологии является непрерывный процесс подачи реагентов и выгрузки продуктов, что увеличивает интерес к ее использованию в промышленных масштабах.

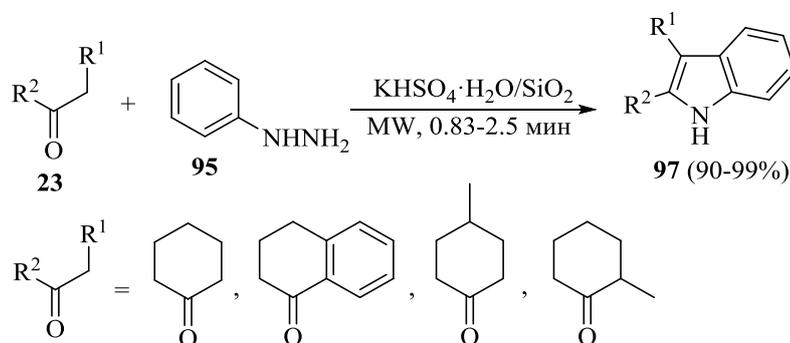
Схема 50



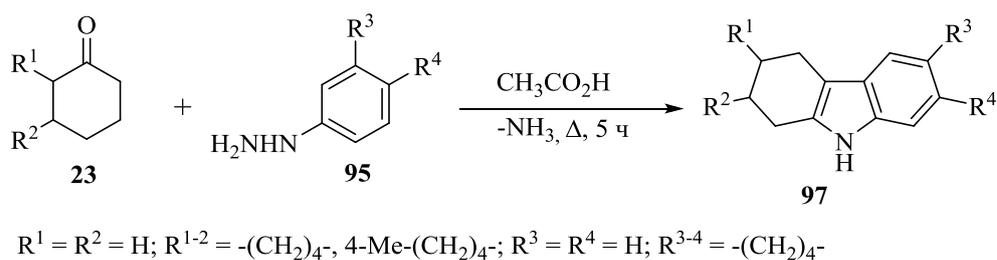
Реакция начинается с образования гидразона **96**, последующая циклизация которого приводит к целевому продукту **97**. Процесс циклизации включает таутомеризацию гидразона **96** в енамин **А** с последующим [3,3]-сигматропным сдвигом и образованием диимина **Б**, который после циклизации и отщепления протона превращается в аминокеталь **Г**. Элиминирование аммиака из молекулы последнего завершает процесс (схема 51).



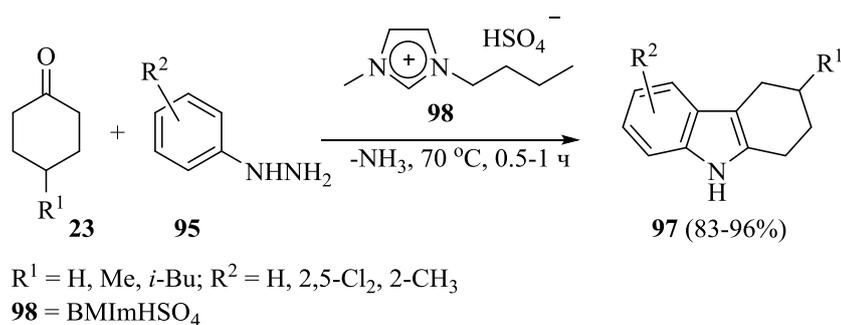
Авторам [67] удалось получить индолы **97** из циклоалкикетонов **23** и фенилгидразина **95**, используя микроволновое облучение (схема 52). Данная реакция протекает без растворителя в среде $KHSO_4 \cdot H_2O/SiO_2$ практически количественно, а время реакции составляет менее трех минут, что является несомненным преимуществом.



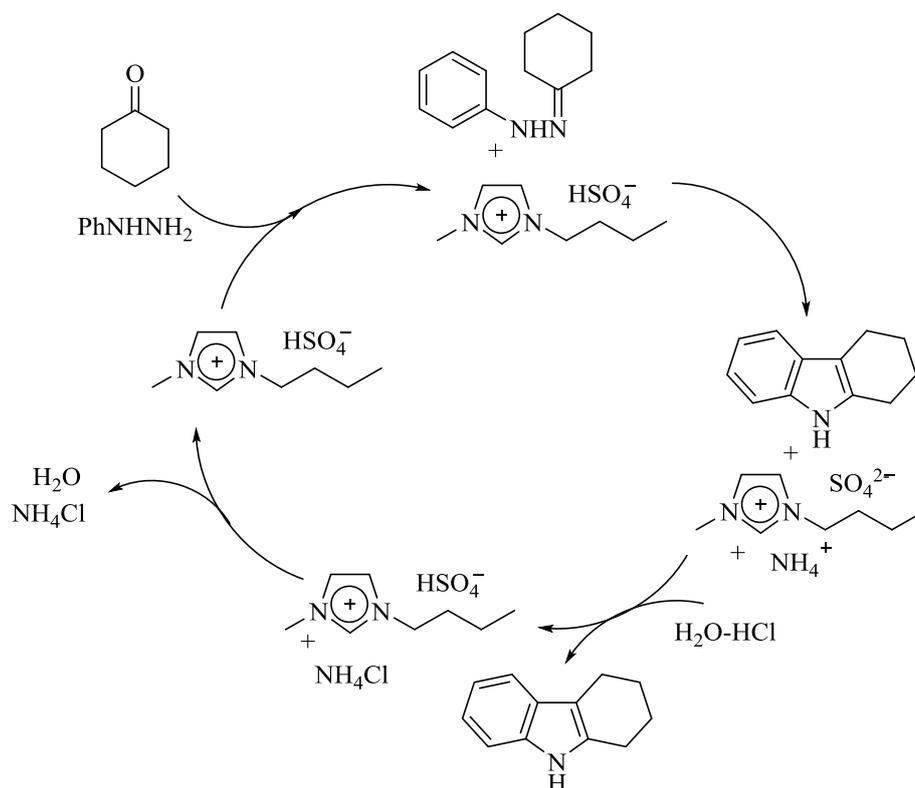
Тетрагидроиндолы **97** – интермедиаты в синтезе двухфотонных флуорофоров – синтезированы [68] по классической реакции Фишера из производных циклогексанона **23** и арилгидразинов **95** в уксусной кислоте (схема 53). Выходы полученных соединений авторы не приводят.



В последнее время для реакции Фишера применяются ионные жидкости. Так, например, индолы **97** получены из циклогексанонов **23** и фенилгидразинов **95** с использованием кислотной ионной жидкости **98**. Последняя одновременно является катализатором и растворителем [69] (схема 54).

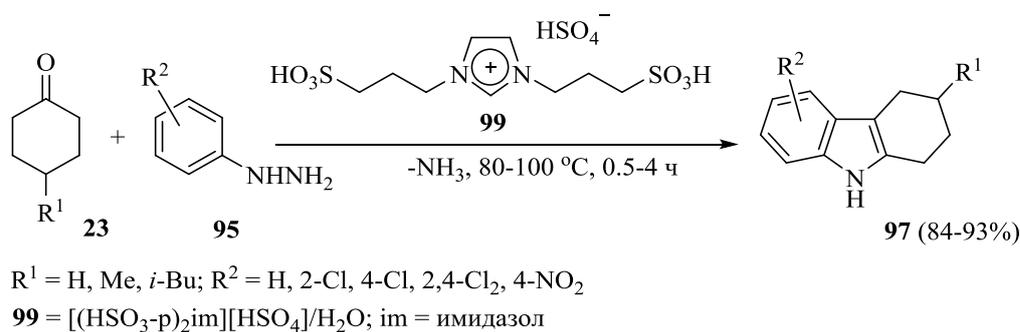


Катализатор **98** экологически безопасен и способен к рециркуляции, что позволяет использовать его многократно практически без потери эффективности (схема 55).

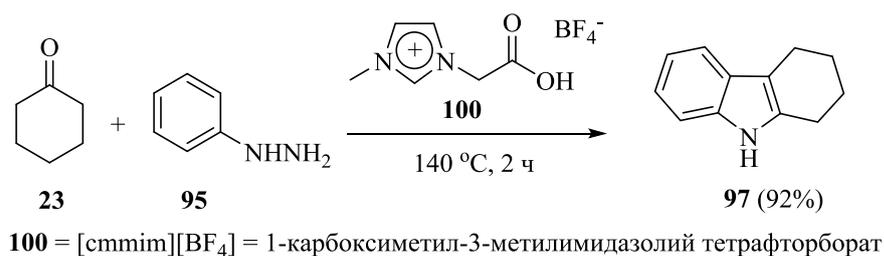


Позднее этими же авторами [70] в синтезе производных индола **97** из циклогексанонов **23** и фенилгидразинов **95** использована модифицированная ионная жидкость $[(\text{HSO}_3\text{-p})_2\text{im}][\text{HSO}_4]/\text{H}_2\text{O}$ **99**, которая содержит два фрагмента алкилсульфоновой кислоты в катионе имидазолия (схема 56).

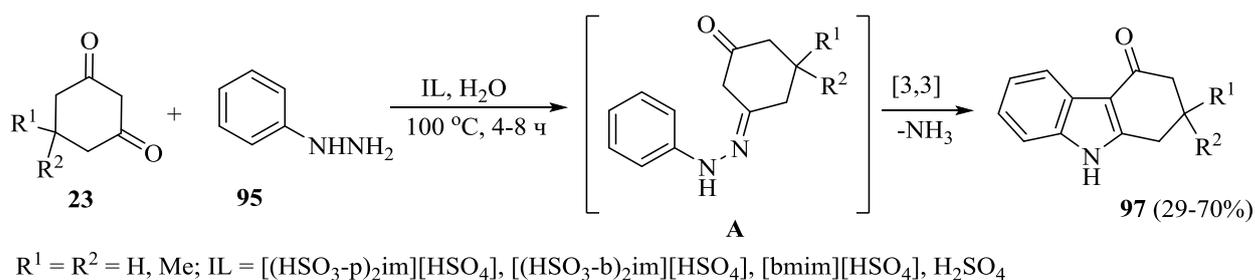
Схема 56



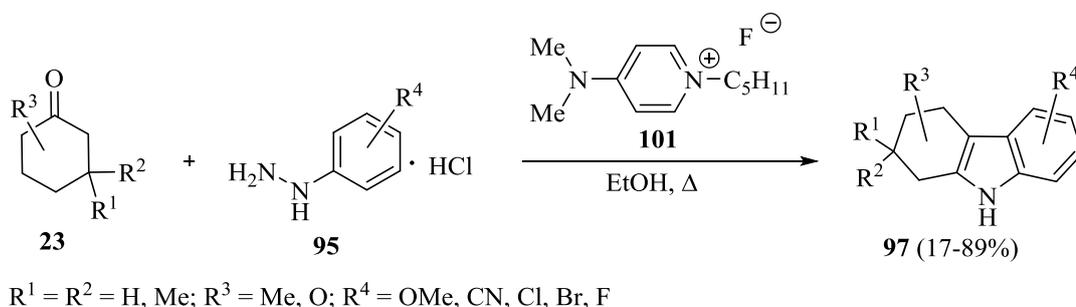
Другая ионная жидкость - $[\text{cmim}][\text{BF}_4]$ **100** (50 моль %) - применена для синтеза индола **97** из фенилгидразина **95** и циклогексанона **23** ($140\text{ }^\circ\text{C}$, 2 ч) [71] (схема 57).



Каталитическая активность ряда ионных жидкостей в сравнении с серной кислотой исследована на примере образования индолонов **97** из 1,3-циклогексанонов **23** и фенилгидразина **95** [70] (схема 58). Лучший результат получен при проведении реакции (100 °С, 4 ч) в [(HSO₃-p)₂im][HSO₄].

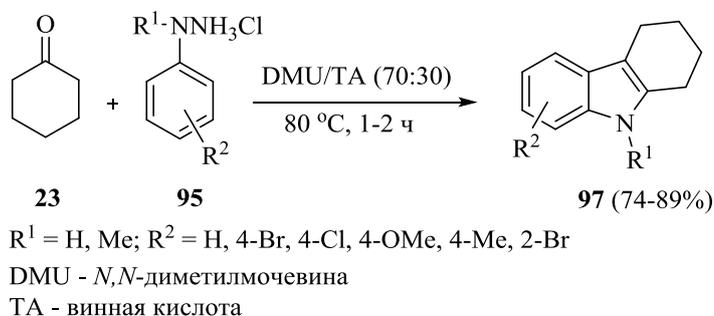


Замещенные циклогексаноны **23** реагируют с гидрохлоридами фенилгидразинов **95** в этаноле в присутствии катализатора **101** на основе ионной жидкости, полученной из *N,N*-диметилпиридин-4-амина, с образованием индолов **97** [72] (схема 59).



Реакция циклогексанона **23** и гидрохлоридов фенилгидразинов **95**, протекающая в смеси винной кислоты и *N,N*-диметилмочевины, приводит к образованию индолов **97** [73, 74] (схема 60).

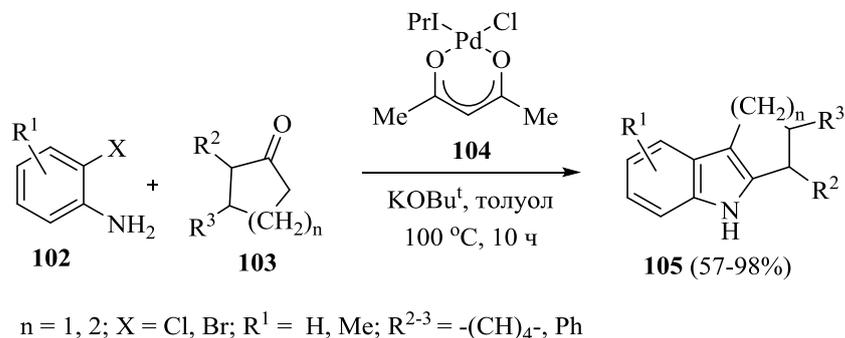
Схема 60



1.3.2. Синтез индолов из циклоалканонов и галогенанилинов

Палладий-катализируемая (5 моль%) реакция между циклоалкилкетонами **103** и *o*-галогенанилинами **102** в присутствии основания приводит к образованию индолов **105**, аннелированных с циклогексановым кольцом (схема 61) [75]. KO^tBu в данной реакции осуществляет активацию катализатора **104**, превращая NHC-Pd (*N*-heterocyclic carbene–Pd complexes) в активную форму $[\text{NHC-Pd}^0]$, и депротонирует кетон **103**.

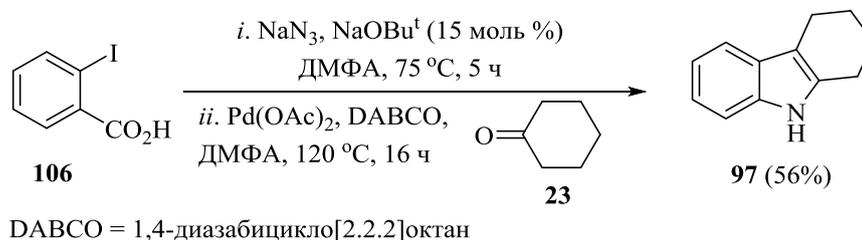
Схема 61



К недостаткам этого синтеза следует отнести высокую стоимость катализатора.

Разработан способ синтеза 2,3,4,9-тетрагидрокарбазола **97** с выходом 56% в одну препаративную стадию из циклогексанона **23**, 2-иодбензойной кислоты **106** и азидата натрия [76] (схема 62).

Схема 62



В данном случае на первой стадии реакции получают (ДМФА, 75 °С, 5 ч) иоданилин (в результате перегруппировки Курциуса первоначально образующегося из иодбензойной кислоты и азидата натрия иодбензоилазида). Затем к реакционной смеси добавляют циклогексанон, DABCO и палладиевый катализатор, поднимают температуру до 120 °С и продолжают нагревание в течение 16 ч.

Заключение

Таким образом, приведенный в обзоре материал свидетельствует о многообразии методов синтеза пирролов и индолов, аннелированных с циклоалкильными заместителями, однако некоторые из них подразумевают использование специфических и труднодоступных катализаторов, специальных реакторов, многостадийны и зачастую протекают с невысокими выходами целевых соединений.

Стоит отметить, что реакция Трофимова, описанная в данном разделе, является предпочтительнее в синтезе пиррола, поскольку не требует дорогих реагентов и катализаторов, а разнообразие возможных пиррольных структур полученных с помощью данной реакции практически безгранично. Синтезу таких пиррольных структур с использованием реакций кетоксимов и ацетиленов в суперосновных средах посвящена настоящая диссертация.

ГЛАВА 2. СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ЦИКЛОГЕКСАНОВЫЙ ФРАГМЕНТ, АННЕЛИРОВАННЫЙ С ГЕТЕРОЦИКЛАМИ, МОСТИКОВЫЕ СТРУКТУРЫ И АЗААНАЛОГИ ЦИКЛОГЕКСАНА, ПО РЕАКЦИИ ТРОФИМОВА

(Обсуждение результатов)

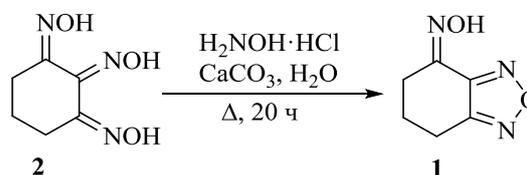
2.1. Синтез оксимов циклогексанона, аннелированных с гетероциклами

В данном разделе описаны синтезы циклогексаноноксимов, аннелированных с гетероциклическими соединениями, которые были получены коллегами из Новосибирского института органической химии и любезно предоставлены нам для дальнейших исследований.

Некоторые гетероциклические соединения, аннелированные с циклогексаноноксимом, представленные в данном разделе, входят в состав природных продуктов и выполняют важную роль в биохимических процессах, протекающих в живых организмах [77-79]. Другие являются прекрасными «строительными блоками» для энергоемких соединений [80-82], а третьи проявляют биологическую активность, являясь потенциальными лекарственными препаратами [83].

Оксим фуразана **1** впервые синтезирован в 1975 году из триоксима **2** и $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ с выходом 39% [84] (схема 1).

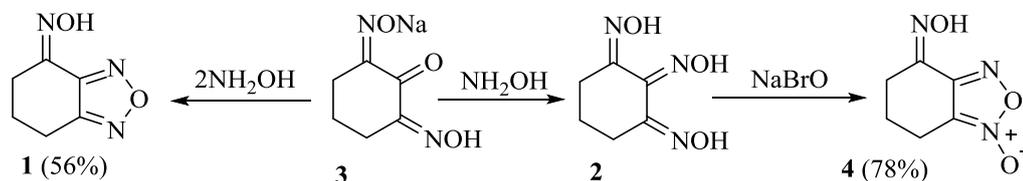
Схема 1



Позднее оксимы фуразанов **1** и фуроксанов **4** синтезированы (схема 2) из моноватриевой соли 2,6-бис(гидроксиимино)циклогексан-1-она **3** – продукта нитрозирования циклогексанона. Так, обработка соли **3** избытком гидроксилamina при нагревании приводит к образованию смеси (1:8) двух

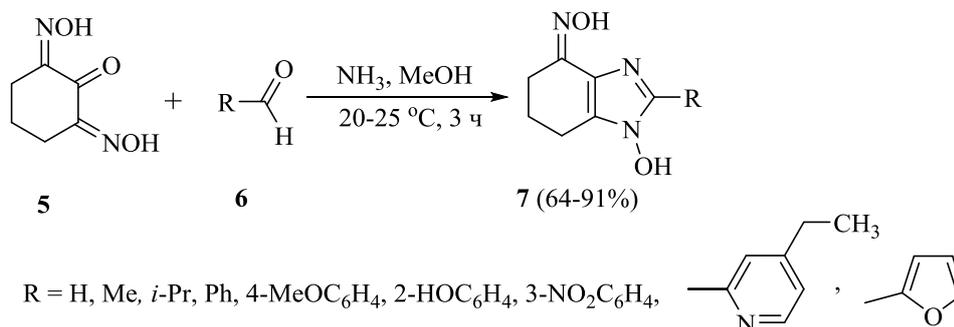
изомерных (*син*- и *анти*-) фуразанов **1**, различающихся конфигурацией оксимных групп. Фуроксан **4** получен окислением триоксима **2** гипобромитом натрия [85].

Схема 2



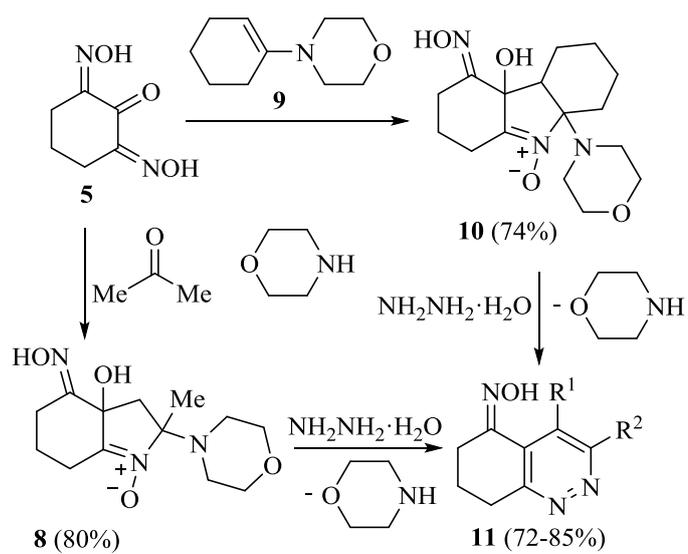
Реакция 2,6-бис(гидроксиимино)циклогексан-1-она **5** с альдегидами **6** в присутствии аммиака или ацетата аммония приводит к замещенным в положении 2 оксимами 1-гидрокси-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-бензимидазол-4-она **7** (схема 3) [86].

Схема 3



Диоксим циклогексанона **5** реагирует с енамином **9** с образованием оксима **10** (схема 4) в виде одного диастереомера. А в случае реакции с ацетоном и морфолином образуется оксим **8**, который на основании спектральных данных является смесью диастереомеров.

Полученные оксимы **8**, **10** ведут себя как 1,4-дикарбонильные соединения, которые реагируя с различными аминами, легко образуют производные циннолина, пиридазина и пиррола [87].



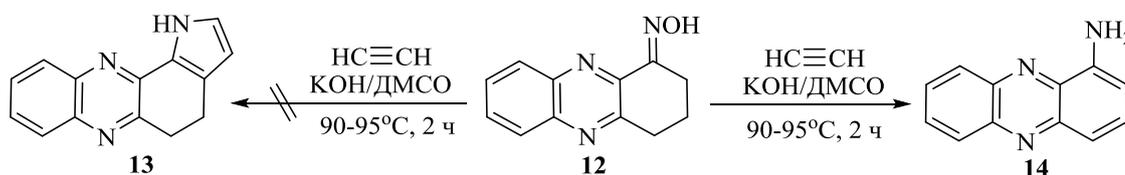
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}; \text{R}^{1-2} = -(\text{CH}_2)_4-$

2.2. Синтез 1-аминофеназина

Согласно данным, приведенным выше, оксим циклогексанона легко образует 4,5,6,7-тетрагидроиндол [22, 25-27, 88], реагируя с ацетиленом в системе КОН/ДМСО. Аналогично ведут себя и более сложные соединения, содержащие фрагмент оксима шестичленного циклического кетона, например, замещенные циклогексаноны [26, 28, 88], тетралоны [26, 29, 88], пиперидиноны [26, 88, 144, 146], циклогександионы [26, 45, 47, 88], кетоны стероидного ряда [26, 33, 35, 88]. Во всех этих случаях без исключения оксимный фрагмент трансформируется в пиррольный цикл (реакция Трофимова) [89-91].

В свете этих данных можно было ожидать, что взаимодействие оксима 3,4-дигидрофеназин-1(2*H*)-она **12** с ацетиленом при атмосферном давлении в тех же условиях приведет к феназину **13**, конденсированному с пиррольным кольцом. Однако оказалось, что вместо пирролофеназина **13** образуется 1-аминофеназин **14** с выходом 32% [92] (схема 5). Ожидаемый пирролофеназин не идентифицируется в реакционной смеси даже в следовых количествах.

Схема 5

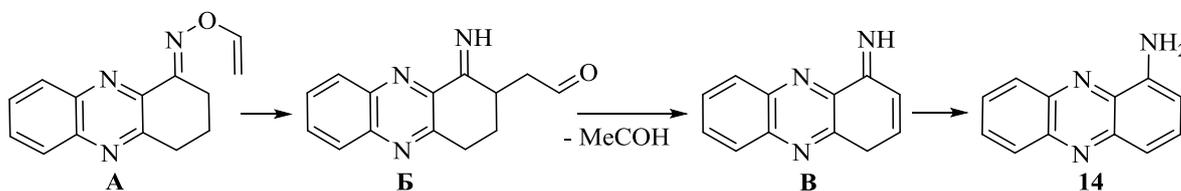


Далее выяснилось, что амин **14** образуется (хотя и с заметно меньшей скоростью) в системе КОН/ДМСО в тех же условиях и без ацетилена: конверсия оксима **12** составила ~ 50% (ЯМР ¹H).

Согласно механизму реакции Трофимова (глава 1, схема 2), одним из интермедиатов каскадной сборки пиррольного кольца из оксимов и ацетилена является иминоальдегид – продукт 3,3-сигматропной перегруппировки соответствующего *O*-винилоксима [26, 88, 93]. В данном случае ожидаемый *O*-винилоксим **A**, по-видимому, превращается в иминоальдегид **B**. Отщепление от

него ацетальдегида приводит к имину **В**, который далее прототропно изомеризуется в амин **14** (схема 6).

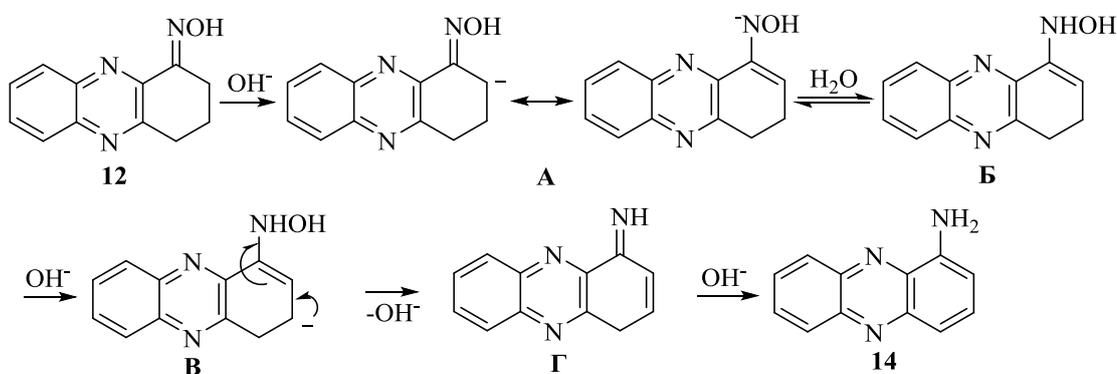
Схема 6



Движущей силой элиминирования ацетальдегида из иминоальдегида **Б** может быть образование более устойчивой, полностью ароматической, системы амина **14**. Кроме того, этому должна способствовать термодинамическая устойчивость отщепляющегося ацетальдегида как «хорошей» уходящей группы.

Наблюдаемая редокс-ароматизация оксима **12** в отсутствие ацетилена, по-видимому, начинается с отщепления протона (под действием сверхосновной системы КОН/ДМСО) из α -положения к оксимной функции (схема 7). Анион **A** (находящийся в равновесии с соответствующей моноионной гидроксильной формой) превращается в энгидроксиламин **Б**, в котором отрыв протона из третьего положения циклогексенового кольца приводит к образованию аниона **В**. Отщепление от аниона **В** гидроксид аниона с последующей ароматизацией имиона **Г** дает амин **14**.

Схема 7

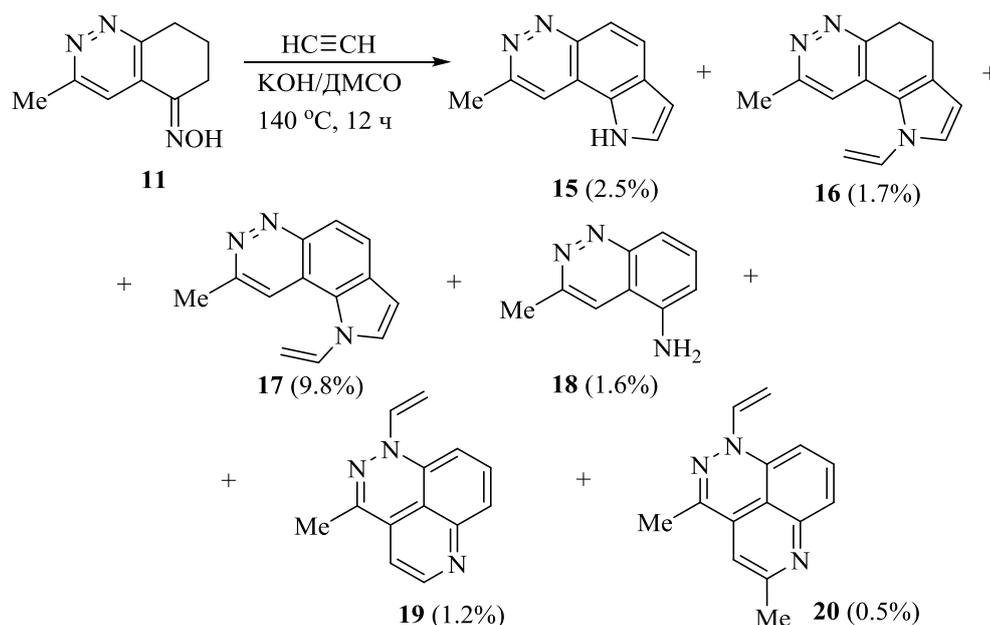


Ранее амин **14** был получен из оксима **12** по двухстадийной схеме под действием уксусного ангидрида с последующим гидролизом образующегося амида [94].

2.3. Многоканальное аннелирование ацетилен оксимом 3-метил-7,8-дигидроциннолин-5(6*H*)-она в сверхосновной системе КОН/ДМСО

Далее объектом наших исследований стал оксим 3-метил-7,8-дигидроциннолин-5(6*H*)-она **11**. Последний был выбран не случайно: согласно данным, приведенным в обзоре [95], производные циннолина проявляют важные фармацевтические свойства, в частности они обладают противоопухолевым, гипотензивным, противовоспалительным, бактериостатическим, анальгетическим, антиастматическим и седативным действием.

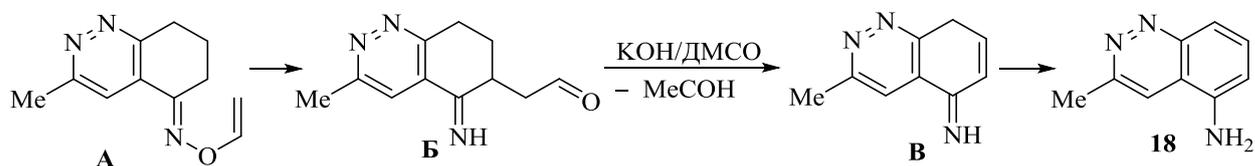
Эксперименты показали, что вместо ожидаемой гладкой и селективной пирролизации имеют место и другие превращения: наряду с синтезом пиррола **15** и *N*-винилпирролов **16**, **17**, происходит восстановление оксимной функции до аминной (амин **18**) и образование *N*-винильных трициклических соединений с пиридиновым кольцом **19**, **20** [96]. Все продукты **15-20** выделены в индивидуальном виде (схема 8) (хотя и с небольшими препаративными выходами) и охарактеризованы. Исключением является пиррол **16**, который выделен в виде смеси с пирролом **17** (1:1). Низкие выходы продуктов объясняются, в частности, их фракционированием с помощью колоночной хроматографии (задействовано три последовательных колонки с Al₂O₃). Реакцию проводили при 140 °С при атмосферном давлении в течение 12 часов до исчезновения сигналов оксима **11** [11.95 (ОН) и 2.59 (Me) м.д.] из спектров ЯМР ¹H сырого продукта.



Образование пирролов из кетоксимов и ацетилена в суперосновной системе осуществляется в соответствии со схемами, приведенными выше (глава 1, схема 2 и 3), маршруты реакций, приводящих к другим продуктам, представлены на схемах 9 и 10.

Образование амина в условиях реакции Трофимова описано в предыдущем разделе. Аналогично, через *O*-винилоксим **A**, его последующую [3,3]-сигматропную перегруппировку в иминоальдегид **B**, отщепление ацетальдегида и прототропный сдвиг в имине **B**, образуется амин **18** (схема 9).

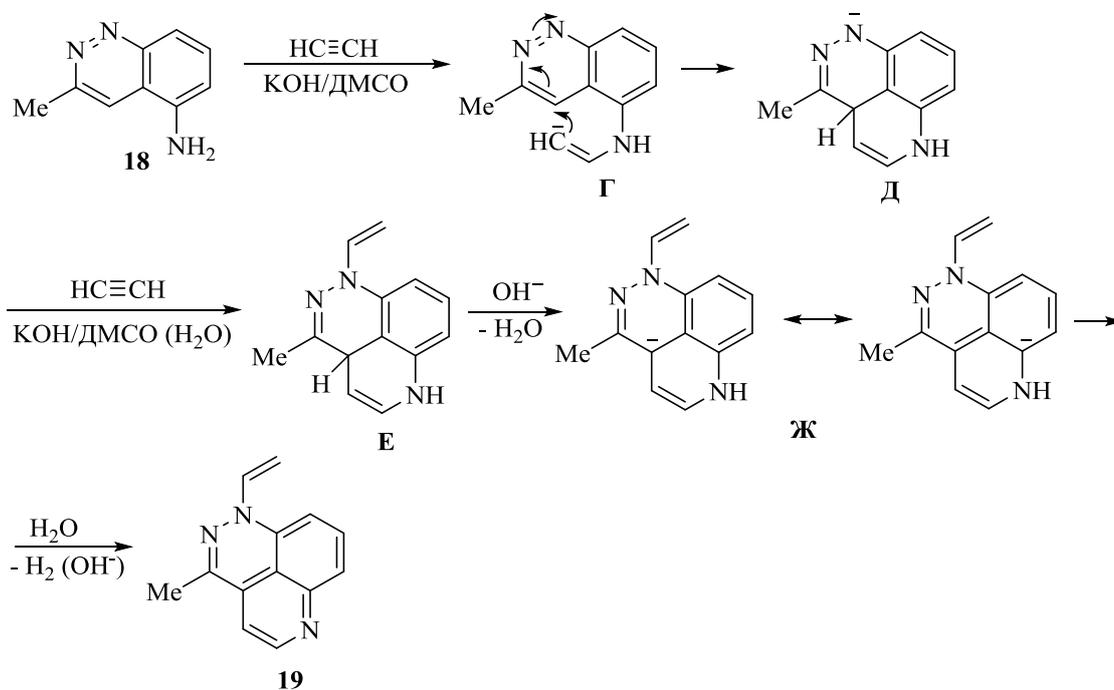
Схема 9



Нуклеофильное присоединение амина **18** к ацетилену приводит к промежуточному аниону **Г**, который внутримолекулярно атакует соседний атом гетероцикла с переносом заряда на атом азота, приводя к аниону **Д**. Далее, анион **Д** реагирует со второй молекулой ацетилена с образованием интермедиата **Е**. Отщепление протона из интермедиата **Е** приводит к аниону **Ж**,

из которого при электрофильном содействии воды элиминируется гидрид-ион и образуется продукт **19** (схема 10).

Схема 10



Трициклическое соединение **20** с метилированным пиридиновым фрагментом, вероятно, является результатом метилирования пиридина **19** ДМСО, метилирующая способность которого, особенно в суперосновных средах, хорошо известна [97].

Таким образом, в результате проведенных исследований из доступных исходных материалов в одну стадию получены труднодоступные аннелированные (конденсированные) гетероциклические системы, которые могут обладать важными фармакологическими свойствами. Вероятно, выход каждого соединения может быть улучшен направленной оптимизацией синтеза конкретного продукта. Следует также отметить, что получение таких структур **15-20** и аналогичных им предполагает многостадийные протоколы, основанные на использовании специальных реактивов и катализаторов, и, следовательно, общий выход их также будет невысок.

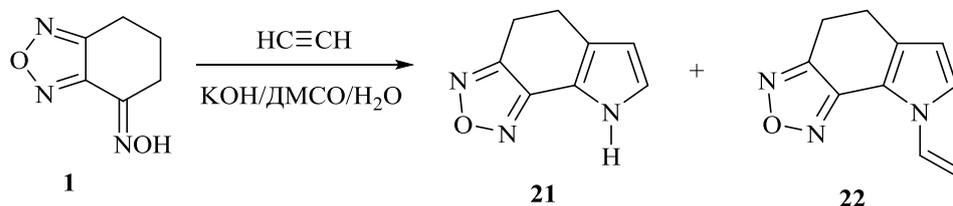
2.4. Синтез 1,2,5-оксадиазоло[3,4-*g*]индолов из оксима дигидробензоксадиазолонна и ацетилен в суперосновной системе КОН/ДМСО

1,2,5-Оксадиазолы и их производные привлекают все большее внимание в качестве компонентов высокоэнергетических композиций [98, 99] и фармацевтически важных соединений, обладающих антибактериальной [100], цитотоксической [101-106] и антипаразитарной активностью [107]. Они также являются эффективными лекарственными средствами против глаукомы, ингибиторами α -карбоновой ангидразы [108], модуляторами активности тирозинкиназы [109], антагонистами рецепторов NK3 [110], соединениями, предотвращающими сердечную аритмию [111].

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

Насколько нам известно, до наших исследований не существовало подходов к синтезу 1,2,5-оксадиазоло[3,4-*g*]индолов. Путем к этим соединениям стала реакция 6,7-дигидро-2,1,3-бензоксадиазол-4(5*H*)-он оксима **1** с ацетиленом в системе КОН/ДМСО [112] (схема 11).

Схема 11

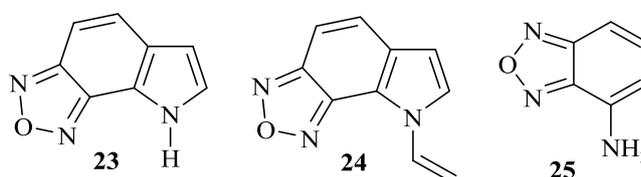


После серии экспериментов нам удалось подобрать условия для синтеза оксадиазолодигидроиндолов **21** и **22** на основе этой реакции (таблица 1). Для синтеза с преобладанием *NH*-индола **21** (препаративный выход 29%) реакцию

проводили под давлением ацетилена (начальное давление ацетилена 15 атм, при нагревании достигает 20 атм) в системе КОН/ДМСО/Н₂O (количество воды 40% от объема ДМСО) при 110 °С в течение 4 часов (таблица 1, опыт 7). Для синтеза с преобладанием *N*-винил-5,8-дигидро-4*H*-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*g*]индола **22** с препаративным выходом 68% содержание воды в реакционной смеси было снижено до 20% и время реакции продлено до 5 ч (таблица 1, опыт б), при этом другие условия не изменялись (схема 11).

При проведении реакции в ДМСО без воды образовывалась смесь продуктов, содержащих дигидроиндолы **21** и **22**, а также их полностью ароматизированные производные **23** и **24** и бензодиазол-4-амин **25** (схема 12). Соотношение продуктов зависит от условий реакции (таблица 1, опыты 1, 2). При атмосферном давлении (без добавления воды) реакция протекает только с образованием смеси продуктов **21-25**. Выход последних даже в более жестких условиях (140 °С, 13 ч), несмотря на полную конверсию оксима **1**, составляет всего лишь 21%.

Схема 12



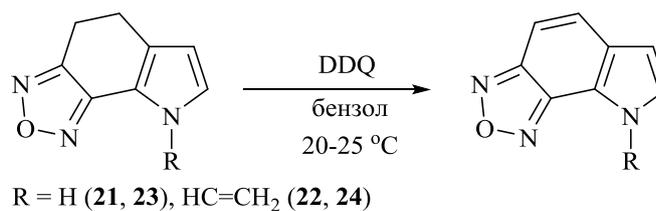
Низкие выходы продуктов реакции, вероятно, объясняются раскрытием оксадиазольного кольца под действием суперосновной среды с образованием водорастворимых цианооксимов [113].

Влияние условий реакции оксима **1** с ацетиленом в автоклаве на состав смеси продуктов ^a

№	Т, °С	Время реакции, ч	Н ₂ О, %	Конверсия оксима, %	Состав смеси продуктов (¹ Н ЯМР), %				
					21	22	23	24	25
1	90	3	-	84	24	30	-	5	4
2	100	3	-	86	15	36	4	10	4
3	100	4	10	86	29	33	-	-	-
4	100	4	20	71	25	4	-	-	-
5	110	4	20	93	9	53	-	-	-
6	110	5	20	97	8	76	-	-	-
7	110	4	40	77	39	4	-	-	-

^a Условия реакции: **1** (30 ммоль), КОН (30 ммоль), ДМСО (150 мл), начальное давление ацетилена 15 атм.

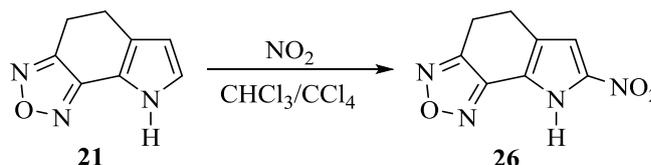
Стоит обратить внимание на эффект добавок воды на общий результат реакции. Действительно, индол **21** может быть получен с высокой селективностью только в присутствии 40% Н₂О (60 мл) в реакционной смеси (таблица 1, опыт 7). Даже для синтеза с преобладанием *N*-винильного производного **22** требуется до 20% Н₂О (30 мл). Это наблюдение выявляет новый аспект реакции Трофимова, которая обычно требует минимального содержания воды в ДМСО для поддержания суперосновных условий [114]. Водные добавки, помимо промотирования аннелирования оксима **1** с ацетиленом, предотвращают ароматизацию дигидропроизводных **21**, **22**, таким образом, улучшая селективность реакции. Дигидропроизводные **21**, **22** легко ароматизируются окислением DDQ при комнатной температуре с выходом до 86% (схема 13).



Образование амина **25**, вероятно, протекает по механизму, который был описан ранее (см. разделы 2.2 и 2.3).

Новое энергоемкое соединение нитродигидроиндол **26** получен (выход 9%) из дигидроиндола **21** и диоксида азота (схема 14). Низкий выход этого соединения, вероятно, объясняется протеканием параллельных окислительных процессов, обусловленных наличием нитрогруппы в пиррольном кольце.

Схема 14



Таким образом, аннелирование оксима дигидробензоксадиазолонa с ацетиленом в системе КОН/ДМСО/Н₂О по реакции Трофимова открывает короткий путь к новому семейству оксадиазолоиндолов. Среди них особый синтетический интерес как новый перспективный мономер и строительный блок, ориентированный на медицинскую химию и материаловедение, представляет *N*-винилоксазолоиндол **22**, выделенный с выходом 68%.

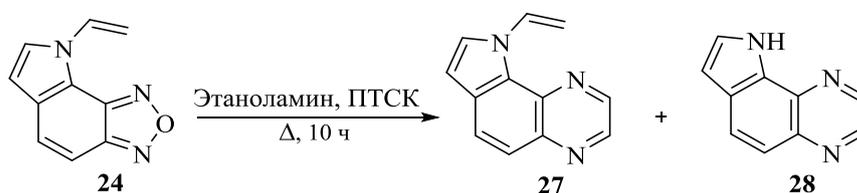
2.5. Синтез пирроло[2,3-*f*]хиноксалинов

Пирролы, конденсированные с хиноксалиновыми структурами, остаются малоизвестными и труднодоступными соединениями, хотя, учитывая высокую и разнообразную биологическую активность хиноксалинов (недавние обзоры

[115, 116]), синтез пирролохиноксалинов, объединяющих в одной молекуле две фармакологически важных структуры, может существенно расширить базу для поиска новых высокоэффективных лекарств.

Мы разработали [117] простой одностадийный переход от *N*-винил-1,2,5-оксадиазоло[3,4-*g*]индола **24** к пирроло[2,3-*f*]хиноксалинам **27**, **28**. Так, *N*-винил-1,2,5-оксадиазоло[3,4-*g*]индол **24** под действием этаноламина (170 °С, 10 ч) в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (10 моль %) превращается в пирроло[2,3-*f*]хиноксалины **27**, **28** с выходом 20 и 23%, соответственно (схема 15).

Схема 15



Рециклизация оксадиазолов в хиноксалины под действием этаноламина, катализируемая *n*-толуолсульфокислотой, описана в работе, в которой предложен механизм этой реакции, включающий виниламин в качестве ключевого интермедиата [118].

Несмотря на известную чувствительность пиррольного кольца и *N*-винильной группы к кислотам, особенно при нагревании [26], в данном случае наблюдается сохранение обоих этих фрагментов, хотя частичная потеря *N*-винильной группы все-таки происходит. Некоторая деструкция пиррольной системы, по-видимому, все-таки протекает, чем можно объяснить невысокий выход продуктов **27**, **28**. Повышенная устойчивость *N*-винилпиррольной части молекулы **24** при высокой температуре в присутствии сильной кислоты, хотя отчасти и нейтрализованной этаноламином, вероятно, обусловлена значительным включением электронной плотности пиррольного кольца в развитые системы сопряжения структур **24**, **27**, **28**, что должно понижать протофильность пиррольного кольца.

Интересно, что оксадиазольное кольцо *N*-винил-5,8-дигидро-4*H*-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*g*]индола – неароматизированного предшественника индола **23** (схема 11), не подвергается рециклизации с образованием хиноксалинового фрагмента под действием этаноламина в указанных выше условиях. По-видимому, неполная ароматичность исходной конденсированной системы является причиной меньшей электрофильности оксадиазольного фрагмента и, следовательно, его меньшей чувствительности к нуклеофильной атаке этаноламином или *N*-виниламинным интермедиатом [118].

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

2.6. Тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридины

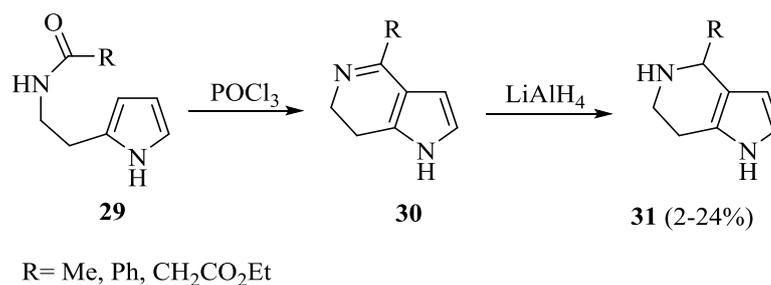
2.6.1. Синтез тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинов

Ароматические *N*-гетероциклы являются важными составляющими природных соединений, лекарств и современных органических материалов [119-123]. К таким типам соединений относятся пирролопиридины. Из-за своего структурного сходства с пуриновым кольцом аденозинтрифосфата некоторые из пирролопиридинов являются ингибиторами киназы. В качестве примера – производного пирролопиридина – можно привести успешно продаваемый лекарственный препарат – Вемурафениб, который является селективным ингибитором мутированной *B*-RAF-киназы V600E, и использующийся для лечения меланомы [124]. Среди пирролопиридинов также встречаются соединения, обладающие противораковыми, противовирусными свойствами, соединения, находящие применение в качестве мускариновых антагонистов, при лечении болезни Паркинсона [124].

С точки зрения медицинской химии, соединения, богатые sp^3 -орбиталями, более перспективны при разработке лекарственных средств [125], поскольку наличие sp^3 -центров в молекулах обеспечивает вероятность создания дополнительной хиральности в соединениях. К таким соединениям относят насыщенные гетероциклы. Следовательно, можно ожидать, что гидрированные аналоги пирролопиридинов будут проявлять перспективную фармацевтическую активность. Действительно, некоторые из них уже исследованы и установлена их активность в качестве ингибиторов МК2 [126], PLK1 [127], CDC7 киназы [128], антагонистов рецептора СВ-1 [129] и рецептора GnRH [130]. Они рассматриваются как потенциальные лекарства для лечения различных расстройств, таких как ревматоидный артрит, воспалительные процессы, рак, ожирение, диабет, болезнь Альцгеймера, расстройства нервной системы [131]. Гидрированные пирролопиридины также проявляют гипотензивную, спазмолитическую и психотропную [132], антимикробную [133], противовирусную [134], антихолинергическую [135] и антиагрегационную активность [136], подавляют аппетит и вызывают потерю веса [137]. Подобные структуры предлагается применять для лечения психических и неврологических расстройств [138].

Наиболее изученными представителями гидрированных пирролопиридинов являются тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридины.

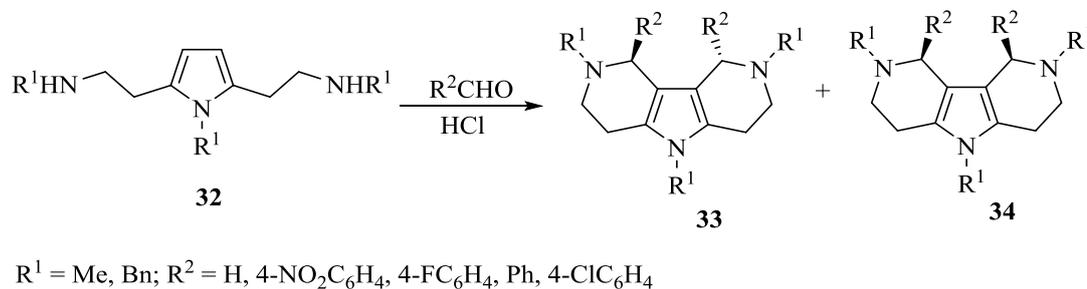
Получают их, в частности, циклизацией 2-(β -амидоэтил)пирролов **29** в присутствии $POCl_3$. Первоначально эту реакцию применяли для синтеза 4-метил- и 4-фенилпирролопиридинов **30** [139], которые в дальнейшем восстанавливали с помощью $LiAlH_4$ до целевых тетрагидропирролопиридинов **31** (схема 16).



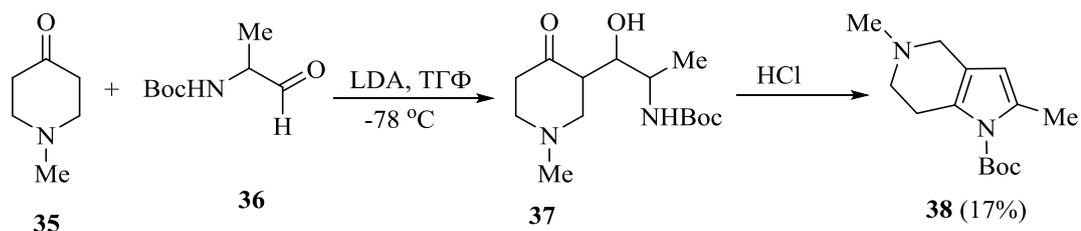
Превращение 2-(β-этилмалониламидоэтил)пиррола (R = CH₂CO₂Et) в тех же условиях приводит к соответствующему пирролу с выходом всего лишь 2% [140].

Октагидродипиридопирролы **33** и **34** синтезированы путем конденсации Пикте-Шпенглера бис-аминоэтилпирролов **32** с формальдегидом или ароматическими альдегидами в изопропанол в присутствии концентрированной HCl [141] (схема 17).

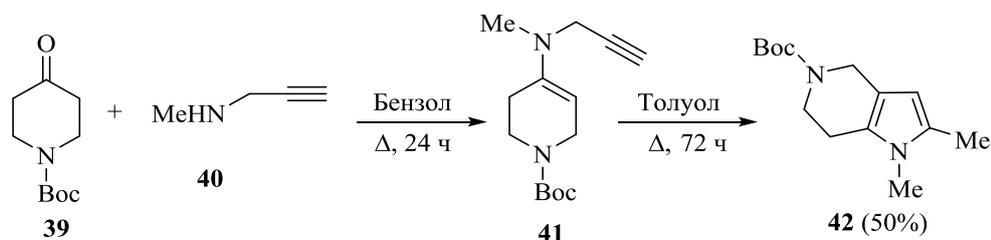
Схема 17



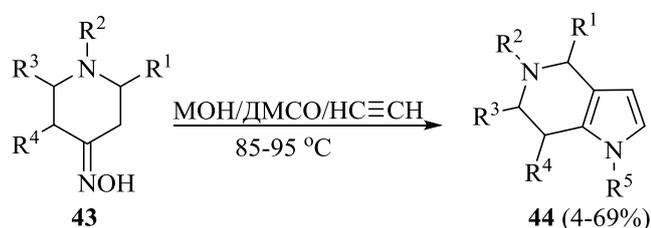
В качестве прекурсоров тетрагидропирролопиридинов используют также пиперидин-4-оны. Один из методов, основанных на использовании пиперидин-4-она **35**, начинается с его алкилирования защищенным аминoproпаналем **36** с последующей кислотнo-индуцированной циклизацией промежуточного альдоля **37** в тетрагидропирролопиридин **38** [142] (схема 18).



Термолиз *N*-метил-*N*-пропаргилзамещенного енамина **41**, полученного из пиперидин-4-она **39**, приводит к тетрагидропирролопиридину **42** с выходом 50%. Образование последнего, вероятно, включает предшествующую циклизации перегруппировку аза-Кляйзена [143] (схема 19).



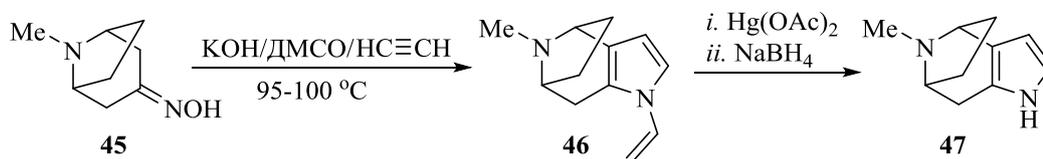
Оксимы пиперидин-4-онов **43** реагируют с ацетиленом (при атмосферном давлении) в суперосновной системе MOH/DMCO, образуя замещенные пирролопиперидины и их *N*-винильные производные **44** с выходами до 69% [144] (схема 20).



$R^1 = \text{Me, Ph, 2-фурил}$; $R^2 = \text{H, Me}$; $R^3 = \text{H, Me}$; $R^4 = \text{Me, Ph}$;
 $R^{3-4} = -(\text{CH}_2)_4-$; $R^5 = \text{H, CH=CH}_2$; $M = \text{Li, Na, K}$

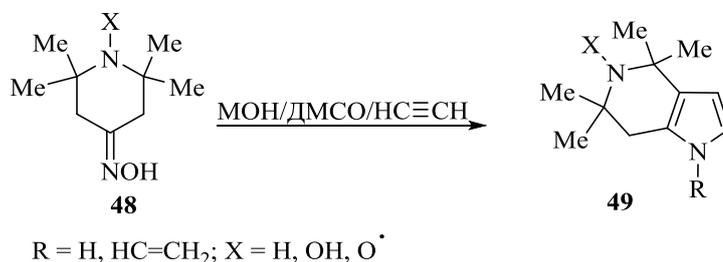
В аналогичных условиях А. В. Варламов с сотр. получили *N*-винилпиррол **46** с выходом 49%. При обработке последнего ацетатом ртути и боргидридом натрия образуется пиррол **47** с выходом 41% [145] (схема 21).

Схема 21



Из оксима с нитроксильным центром – 2,2,6,6-тетраметил-1-нитроксил-4-гидроксииминопиперидина ($X = O$), а также оксима 2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидона ($X = H$) и его 1-гидроксипроизводного ($X = OH$) получены (атмосферное давление ацетилена) соответствующие 4,4,6,6-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидро-5-азаиндол ($X = H, R = H$) и его *N*-винильное производное ($X = H, R = CH=CH_2$) с выходами 24-90% [146] (схема 22).

Схема 22



2.6.2. Синтез 2-(пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинов из ацетилена и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она оксима

Таким образом, из вышеизложенного следует, что гидрированные пирролопиридины привлекают широкое внимание как химиков синтетиков, так и фармацевтов. Однако, функционализированные тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридины и их ансамбли с другими гетероциклическими системами остаются гораздо менее изученными. Для решения данной проблемы мы разработали стратегию синтеза 2-(пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинов

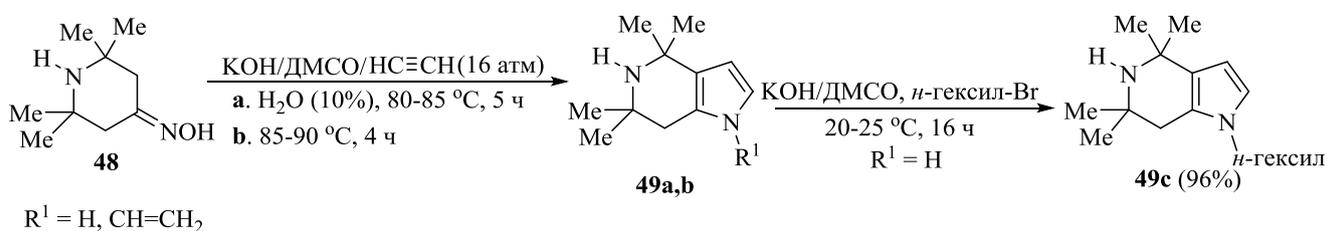
на основе доступных оксима 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она, ацетилена и ацилбромацетиленов [147].

На первом этапе были синтезированы тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридины **49a,b** из оксима 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она **48** и ацетилена в системе КОН/ДМСО.

Были найдены следующие оптимальные условия (по сравнению с [146]) селективного получения *NH*-пиррола **49a** с выходом 67%: КОН (эквимольное количество относительно оксима 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она **48**), ДМСО, H₂O (10% от объема ДМСО), 80-85 °С, 5 ч, ацетилен под давлением (начальное давление ~ 16 атм). Селективное образование *N*-винилпиррола **49b** с выходом 79% достигается в условиях: КОН (эквимольное количество относительно оксима 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она **48**), ДМСО, 85-90 °С, 4 ч - ацетилен под давлением (начальное давление ~ 16 атм) (схема 23).

N-Гексилпиррол **49c** получен алкилированием *NH*-пиррола **49a** бромистым гексилем с хорошим выходом (схема 23).

Схема 23



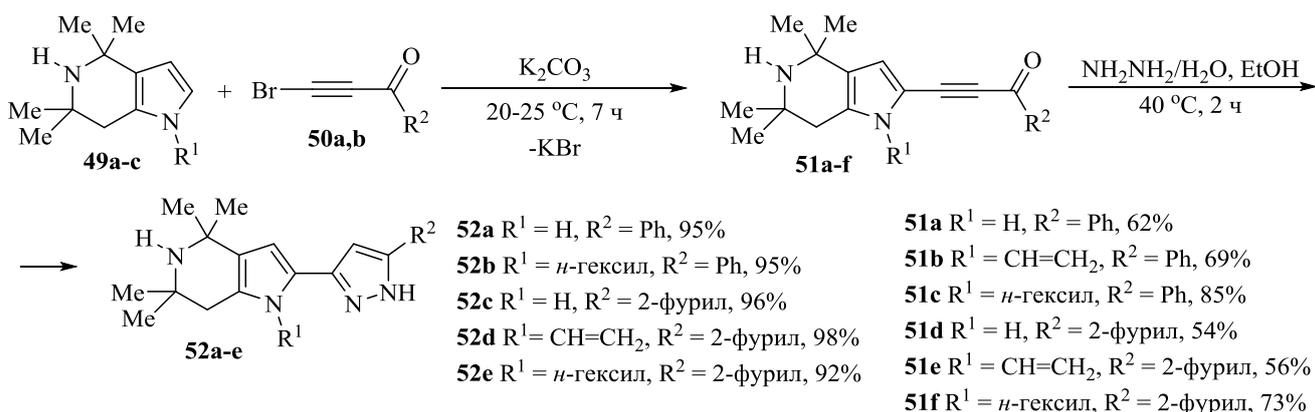
На втором этапе проведено кросс-сочетание синтезированных пирролопиридинов **49a-c** с ацилбромацетиленами **50a,b** в среде твердого K₂CO₃.

Учитывая наличие дополнительной *NH*-функции в молекулах пирролопиридинов **49a-c**, возникает вопрос хемо- и региоселективности. Среди возможных реакций между пирролопиридинами **49a-c** с ацилбромацетиленами **50a,b**, помимо ожидаемого этилирования в положении 2 пиррольного кольца, возможно нуклеофильное присоединение обеих *NH*-функций к тройной связи

50a,b, кросс-сочетание по положению 5 и расщепление тетрагидропиридинового кольца.

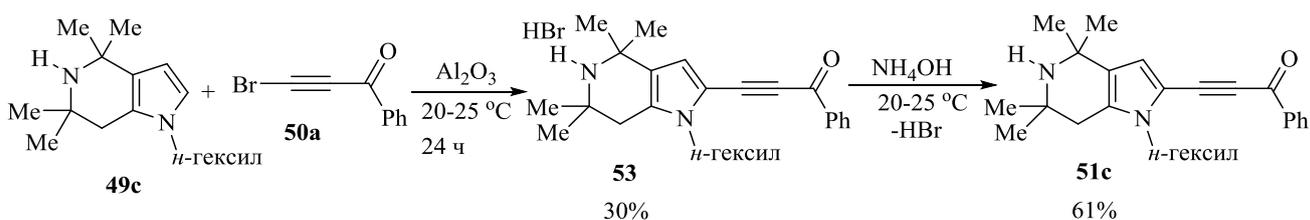
К счастью, изученная реакция оказалась строго хемо- и региоселективной: единственными продуктами кросс-сочетания были продукты этилирования по положению 2 пиррольного кольца – пирролопиридинпропиноны **51a-f** (схема 24).

Схема 24



Выбор K₂CO₃ в качестве твердой среды в данном случае обусловлен его способностью связывать выделяющийся в ходе реакции HBr, который может вступать во взаимодействие с NH-функцией тетрагидропиридинового фрагмента и давать соответствующие соли. Действительно, когда вместо K₂CO₃ в качестве твердой среды использовали Al₂O₃, реакция пиррола **49c** с бензоилбромацетиленом **50a** протекала с образованием пирролопиридинпропинон гидробромида **53** с выходом 30% (схема 25). После обработки водного раствора соли **53** NH₄OH пирролопиридинпропинон **51c** был получен с выходом 61%.

Схема 25



Третий этап включает в себя образование пиразольного кольца нуклеофильным присоединением гидразина к активированной тройной связи пирролопиридинпропинонов **51a-f** с последующей циклизацией (EtOH, 40 °C, 2 часа) в 2-(пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридины **52a-e** с выходами 92–98% (схема 24).

Таким образом, разработана эффективная стратегия синтеза функционализированных производных тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинов. Эти соединения, помимо перспективности для фармакологии, являются потенциальными сенсорами вредных ионов в окружающей среде.

2.7. Кетоксим камфоры в реакции Трофимова

Камфора входит в состав многих эфирных масел и, следовательно, довольно широко распространена в природе. Особенно богаты камфорой древесина и листья камфорного дерева, когда-то весьма распространённого в Японии и Китае, богаты камфорой также эфирные масла некоторых полыней и южноафриканского кустарника камфорного базилика [148].

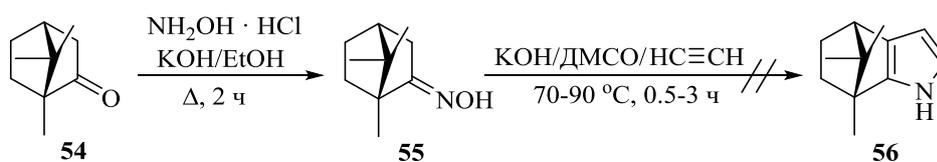
Легкость выделения камфоры из камфорного дерева и лечебные свойства сделали ее известной в Китае и Японии уже в древности.

Первоначально камфора применялась в медицине и в быту как средство для борьбы с молью. Во второй половине XIX века было установлено, что она растворяет нитроклетчатку, причем образующийся твердый раствор обладает термопластическими свойствами, хорошо подвергается механической обработке и окрашивается. Полученный продукт нашел широкое применение в изготовлении всевозможных изделий, а с развитием кинематографа – и для получения пленки [148].

На сегодняшний день интерес к химии камфоры не ослабевает. Получают различные производные, которые проявляют широкий спектр биологической активности [149].

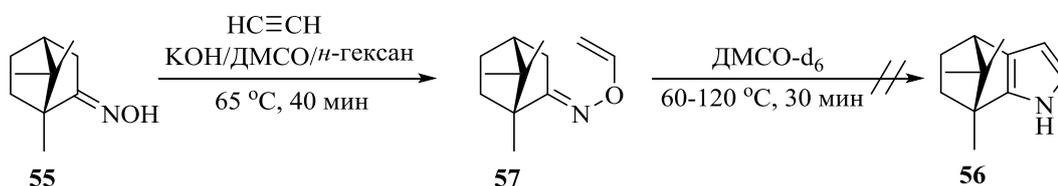
Для создания пиррола аннелированного с камфорным остовом, был синтезирован кетоксим камфоры **55**, который далее вовлекли в реакцию с ацетиленом (90 °С, 3 ч) (схема 26). Однако данная реакция не привела к ожидаемому пирролу **56** даже в следовых количествах. Тем не менее, в спектрах ЯМР ^1H кроме продуктов осмоления наблюдались пики промежуточного соединения *O*-винилоксима **57**.

Схема 26

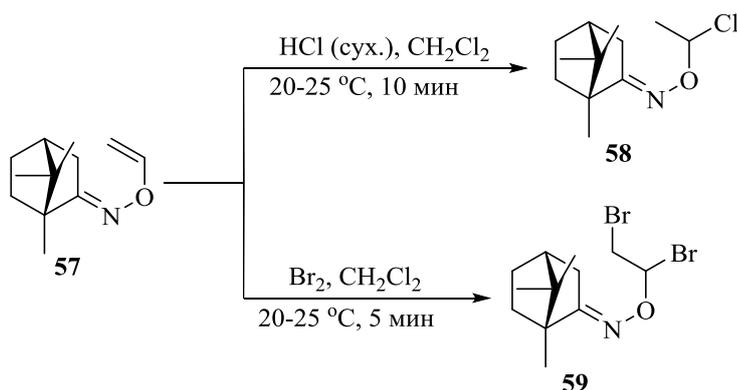


Далее для синтеза пиррола, аннелированного с камфорой была опробована двухстадийная методика, включающая синтез *O*-винилоксима камфоры **57** и его циклизацию. *O*-Винилоксим **57** получен по методике [150], которая была разработана ранее в нашем институте в лаборатории неопределенных гетероатомных соединений, из кетоксима **55** и ацетилена в системе KOH/ДМСО/*n*-гексан с выходом 85% (схема 27). Однако, его дальнейшая циклизация в пиррол **56**, проводимая в ампуле ЯМР-спектрометра в ДМСО- d_6 , также не привела к успеху – образуется смесь не идентифицированных продуктов.

Схема 27

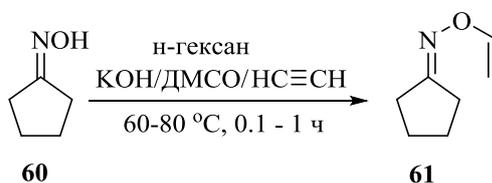


В целях создания новых производных камфоры проведена реакция *O*-винилоксима камфоры **57** с бромом и хлороводородом (схема 28). Винильная группа практически количественно вступает в реакцию электрофильного присоединения, образуя ожидаемые соединения **58**, **59**.



Поскольку камфора является бициклическим соединением, состоящим из двух аннелированных циклопентанонов, мы решили провести реакцию с кетоксимом циклопентанона **60**. Стоит отметить, что ранее в лаборатории непредельных гетероатомных соединений были предприняты неудачные попытки получить пиррол, аннелированный с циклопентаном. Учитывая вышесказанное, мы намеревались синтезировать *O*-винилоксим циклопентанона **61** (схема 29) с целью дальнейшей циклизации его в пиррол. Однако *O*-винилоксим **61** был выделен в смеси с неидентифицированными продуктами. По-видимому, наряду с образованием продукта протекает осмоление реакционной смеси.

Схема 29



Таким образом, нами показана способность кетоксимов камфоры и циклопентанона образовывать *O*-винилоксимы – интермедиаты каскадной сборки пиррольного ядра. Продемонстрирована реакционная способность *O*-винилоксима камфоры на примере брома и хлороводорода, тем самым

получены новые производные камфоры, которые могут обладать биологической активностью.

ГЛАВА 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДРОБНОСТИ

(Экспериментальная часть)

3.1. Физические методы

ИК спектры полученных соединений сняты на приборе Bruker IFS-25 и Varian 3100 FT-IR в таблетках с KBr или в пленке (интервал 400-4000 см⁻¹). Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁵N записывали на спектрометрах Bruker DPX-400 и AV-400 [рабочая частота 400.13 МГц (¹H), 100.6 МГц (¹³C), 40.55 МГц (¹⁵N)]; используемые растворители: CDCl₃, ацетон-d₆ и ДМСО-d₆, внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан (¹H, ¹³C) и нитрометан (¹⁵N). Строение соединений установлено на основании данных ЯМР ¹H и ¹³C, полученных с использованием 2D методов спектроскопии ЯМР. Для записи 2D спектров COSY и NOESY использовали стандартные методики. Отнесение резонансов ¹³C проведено с применением 2D гетероядерных корреляционных методов HSQC и HMBC. Для записи 2D спектров HMBC в импульсной последовательности использовались задержки, оптимизированные на значения прямой константы ¹J(H,C) = 145 Гц и дальней KCCB ⁿJ(H,C) = 5 Гц. Элементный анализ выполнен на анализаторе Flash EA 1112 CHNS-O/MAS (для C, H, N). Хлор и бром определяли меркуриметрическим титрованием, содержание фтора определяли на спектрофотометре SPECOL 11 (Carl Zeiss Jena, Германия). Температуру плавления синтезированных соединений определяли на приборе SMP3 (Stuart Scientific).

Для проведения ТСХ использовали пластины Silufol («Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄»). В качестве носителей для колоночной хроматографии использовали Al₂O₃ (нейтральный) и SiO₂ (коммерческие продукты «Merck») с размером частиц 230-400 меш.

3.2. Исходные реагенты

Кетоксимы **1**, **11**, **12** предоставлены коллегами к.х.н. Самсоновым Владимиром Анатольевичем и д.х.н. Тихоновым Алексеем Яковлевичем (НИОХ СО РАН). Ацилбромацетилены **50a,b** синтезированы методом, представляющим собой комбинацию нового варианта реакции Фаворского с мягким и экологически чистым окислением получаемых гетарилэтинилкарбинолов кислородом в присутствии каталитической системы 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-илоксил (ТЕМПО)/Fe(NO₃)₃*9H₂O/NaCl, с последующим бромированием *N*-бромсукцинимидом. Кетоксим камфоры **55** был синтезирован из соответствующего кетона и гидроксилamina. Все остальные реагенты, катализаторы и растворители являются коммерческими и были использованы без предварительной очистки.

3.3. Синтез 1-аминофеназина

Метод **А**. Через перемешиваемую смесь (*E*)-3,4-дигидрофеназин-1(2*H*)-он оксима **12** (0.426 г, 2.0 ммоль) и КОН·0.5H₂O (0.130 г, 2.0 ммоль) в ДМСО (5 мл) в течение 2 ч пропускали ацетилен при 90-95 °С. После охлаждения реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида натрия, добавляли хлористый аммоний (0.112 г, 2.1 ммоль) и экстрагировали диэтиловым эфиром (8 × 7 мл). Эфирные экстракты промывали водой (3 × 5 мл), сушили K₂CO₃. После удаления эфира получили 0.078 г (20%) 1-аминофеназина **14**. Водный слой дополнительно обрабатывали хлористым метиленом (5 × 7 мл), экстракты промывали водой (3 × 5 мл), сушили над K₂CO₃. После удаления хлористого метилена получили 0.047 г (12%) амина **14**. Общий выход 0.125 г (32%).

Метод **Б**. Смесь (0.043 г, 0.2 ммоль) (*E*)-3,4-дигидрофеназин-1(2*H*)-он оксима **12** и (0.013 г, 0.2 ммоль) КОН·0.5H₂O в ДМСО (0.5 мл) перемешивали 2

ч при 90-95 °С. После охлаждения смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия (4-4.5 мл), добавляли хлористый аммоний (0.011 г, 0.2 ммоль) и экстрагировали диэтиловым эфиром (7 × 2 мл), экстракты промывали водой (2 × 3 мл) и сушили над K₂CO₃. После удаления растворителя получили 0.009 г смеси исходного (*E*)-3,4-дигидрофеназин-1(2*H*)-он оксима **12** и 1-аминафеназина **14** ~1:1 (ЯМР ¹H, CDCl₃) в виде темно-красного порошка (выход 11%).

1-аминофеназин (14). Темно-красный порошок. Т пл = 176-177°C (из метанола). Спектральные характеристики совпадают с литературными данными [151].

3.2. Многоканальное аннелирование ацетилена оксимом 3-метил-7,8-дигидроциннолин-5(6*H*)-она в сверхосновной системе КОН/ДМСО

Через перемешиваемую смесь 3-метил-7,8-дигидроциннолин-5(6*H*)-он оксима (в виде моногидрата) **11** (1.125 г, 5.8 ммоль) и КОН·0.5H₂O (0.410 г, 6.3 ммоль) в ДМСО (16 мл) при 140 °С в течение 12 ч пропускали ацетилен. За ходом реакции следили по ¹H ЯМР-спектрам проб реакционной смеси [исчезновение сигнала оксима при 11.95 (ОН) м.д. и 2.59 (Me) м.д.]. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия (80 мл) и добавляли хлористый аммоний (0.337 г, 6.3 ммоль). Полученный раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (8 × 40 мл), эфирные экстракты промывали водой (4 × 40 мл) и сушили над K₂CO₃. Остаток после удаления диэтилового эфира (0.344 г, темно-красное масло) разбавляли метанолом (2 мл) и выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывали и сушили с получением пиррола **15** (0.019 г, 1.8%). Затем водный слой экстрагировали хлористым метиленом (6 × 40 мл), экстракты промывали водой (3 × 50 мл) и сушили над K₂CO₃. Остаток после удаления растворителя (0.274 г, коричневое масло) разбавляли метанолом (1.5 мл) и выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывали и сушили с получением

второй порции пиррола **15** (0.007 г, 0.7%); общий выход 2.5%. После отделения пиррола **15**, соединения **16-20** выделяли с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3): **16,17** (элюент н-гексан), **18** (элюент н-гексан/ CH_2Cl_2 5:1), **19,20** (элюент н-гексан/ CH_2Cl_2 3:1, 1:1 и CH_2Cl_2). Пиррол **16** выделили в виде смеси с пирролом **17** (1:1) (^1H ЯМР).

8-Метил-1*H*-пирроло[2,3-*f*]циннолин (15). Выход 0.027 г (2.5%). Светло-красные кристаллы. Т. пл. выше 284 °С (MeOH). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3438, 3142, 3074, 2979, 2888, 2807, 1612, 1568, 1492, 1446, 1395, 1373, 1191, 1147, 1112, 1035, 920, 883, 812, 799, 744, 701. ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , м.д.): δ = 2.86 (с, 3H, Me), 6.72 (м, 1H, H-3), 7.67 (м, 1H, H-2), 7.88 (м, 1H, H-4), 8.00 (м, 1H, H-5), 8.31 (м, 1H, H-9), 12.57 (уш. с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6 , м.д.): δ = 21.9 (Me), 103.9 (C-3), 114.6 (C-9), 116.6 (C-3a), 119.9 (C-2), 125.2 (C-5), 125.8 (C-9b), 126.4 (C-9a), 126.8 (C-4), 147.1 (C-5a), 152.8 (C-8). Найдено, %: C, 72.37; H, 4.67; N, 22.75. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3$ (183.21). Вычислено, %: C, 72.11; H, 4.95; N, 22.94.

8-Метил-1-винил-4,5-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*f*]циннолин (16). Выход 0.021 г (1.7%) из смеси (1:1, 0.042 г) с пирролом **18**. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3092, 3036, 2990, 2921, 2863, 1633, 1611, 1544, 1492, 1446, 1419, 1377, 1323, 1223, 1032, 957, 887, 865, 832, 737, 706. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): δ = 2.61 (с, 3H, Me), 2.80 (м, 2H, CH_2 -4), 3.19 (м, 2H, CH_2 -5), 5.00 (д, J = 8.5 Гц, 1H, H_A), 5.32 (д, J = 15.4 Гц, 1H, H_B), 6.15 (д, J = 2.5 Гц, 1H, H-3), 7.03 (м, 2H, H-2, H-9), 7.11 (дд, J = 8.5, 15.4 Гц, 1H, H_X). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): δ = 21.5 (CH_2 -4), 22.5 (Me), 30.2 (CH_2 -5), 103.8 (C_β), 109.3 (C-3), 115.6 (C-9), 124.0 (C-9b), 124.8 (C-2), 127.2 (C-3a), 129.0 (C-9a), 132.1 (C_α), 155.9 (C-5a), 158.2 (C-8). ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , м.д.): δ = -214.0 (N-1), -10.6 (N-7), -1.0 (N-6).

8-Метил-1-винил-1*H*-пирроло[2,3-*f*]циннолин (17). Выход 0.098 г (8.1%) и 0.021 г (1.7%) из смеси (1:1, 0.042 г) с пирролом **16**, общий выход 0.119 г (9.8%). Темно-красные кристаллы. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3088, 3037, 2992, 2923, 2858, 1636, 1604, 1557, 1492, 1446, 1419, 1376, 1319, 1227, 1037, 963, 891, 878, 823, 740, 702. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): δ = 2.92 (с, 3H, Me), 5.26 (д, J = 8.3 Гц, 1H,

H_A), 5.51 (д, $J = 15.3$ Гц, 1H, H_B), 6.72 (д, $J = 3.1$ Гц, 1H, H-3), 7.44 (д, $J = 3.1$ Гц, 1H, H-2), 7.59 (дд, $J = 8.3, 15.3$ Гц, 1H, H_X), 7.87 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H-4), 7.95 (с, 1H, H-9), 8.08 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H-5). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 22.6$ (Me), 105.9 (C-3), 106.9 (C_β), 115.1 (C-9), 117.6 (C-3a), 123.0 (C-5), 125.2 (C-9b), 125.0 (C-4), 128.5 (C-2), 128.7 (C-9a), 133.1 (C_α), 148.3 (C-5a), 153.2 (C-8). ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = -217.8$ (N-1), 18.5 (N-7), 31.6 (N-6).

3-Метилциннолин-5-амин (18). Выход 0.015 г (1.6%). Желтые кристаллы. Т. пл. 188-190 °С (*n*-гексан). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3444, 3309, 3140, 1648, 1579, 1453, 1384, 1328, 1304, 1170, 1102, 881, 816, 766. ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 2.92$ (с, 3H, Me), 4.32 (уш. с, 2H, NH_2), 6.89 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, H-6), 7.53 (м, 1H, H-7), 7.62 (с, 1H, H-4), 7.92 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, H-8). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 22.3$ (Me), 112.5 (C-6), 115.7 (C-4), 117.9 (C-4a), 119.9 (C-8), 130.1 (C-7), 140.9 (C-5), 150.0 (C-8a), 152.7 (C-3). Найдено, %: C, 68.12; H, 5.57; N, 26.31. $C_9H_9N_3$ (159.19). Вычислено, %: C, 67.90; H, 5.70; N, 26.40.

3-Метил-1-винил-1H-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин (19). Выход 0.014 г (1.2%). Светло-коричневые кристаллы. Т. пл. 120-122 °С (*n*-гексан). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3091, 3055, 2953, 2920, 2853, 1623, 1580, 1505, 1463, 13486, 1324, 1248, 1176, 1059, 956, 900, 856, 821, 752, 682. ЯМР 1H ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 2.31$ (с, 3H, Me), 4.80 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, H_A), 5.56 (д, $J = 14.9$ Гц, 1H, H_B), 6.70 (д, $J = 4.7$ Гц, 1H, H-4), 6.75 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-9), 7.04 (дд, $J = 8.6, 14.9$ Гц, 1H, H_X), 7.46 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, H-7), 7.58 (дд, $J = 8.0, 8.5$ Гц, 1H, H-8), 8.70 (д, $J = 4.7$ Гц, 1H, H-5). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = 18.7$ (Me), 99.5 (C_β), 100.9 (C-9), 107.6 (C-4), 118.4 (C-7), 120.3 (C-9b), 130.9 (C-8), 131.80 (C-3), 131.83 (C_α), 135.9 (C-9a), 142.9 (C-3a), 149.2 (C-6a), 152.9 (C-5). ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$, м.д.): $\delta = -209.8$ (N-1), -83.9 (N-6), -64.2 (N-2). Найдено, %: C, 74.83; H, 5.08; N, 20.09. $C_{13}H_{11}N_3$ (209.1). Вычислено, %: C, 74.62; H, 5.30; N, 20.08.

3,5-Диметил-1-винил-1H-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин (20). Выход 0.006 г (0.5%). Коричневые кристаллы. Т. пл. 112-114 °С (*n*-гексан), ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 2923, 2855, 1738, 1702, 1623, 1595, 1518, 1463, 1361, 1331, 1284, 1255, 1176, 833,

756. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 2.30$ (с, 3H, 3-Me), 2.61 (с, 3H, 5-Me), 4.77 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H_A), 5.54 (д, $J = 14.8$ Гц, 1H, H_B), 6.57 (с, 1H, H-4), 6.68 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, H-9), 7.05 (дд, $J = 8.7, 14.8$ Гц, 1H, H_X), 7.34 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, H-7), 7.51 (дд, $J = 8.3, 8.4$ Гц, 1H, H-8). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 18.7$ (3-Me), 25.7 (5-Me), 99.1 (C_β), 100.5 (C-9), 108.1 (C-4), 117.8 (C-7), 118.9 (C-9b), 131.0 (C-8), 131.9 (C_α), 132.0 (C-3a), 135.8 (C-9a), 142.8 (C-3), 148.9 (C-6a), 161.5 (C-5). ЯМР ^{15}N (CDCl_3 , м.д.): $\delta = -211.2$ (N-1), -90.5 (N-6), -64.9 (N-2). Найдено, %: C, 75.55; H, 5.54; N, 18.43. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3$ (223.3). Вычислено, %: C, 75.31; H, 5.87; N, 18.82.

3.3. Синтез 1,2,5-оксадиазоло[3,4-*g*]индолов через аннелирование оксима дигидробензоксадиазолона с ацетиленом

3.3.1. Реакция (*Z*)-6,7-дигидробензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-4(5*H*)-он оксима и ацетилена под давлением

А) Смесь (*Z*)-6,7-дигидробензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-4(5*H*)-он оксима **1** (4.59 г, 30 ммоль), $\text{KOH} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (1.95 г, 30 ммоль), ДМСО (150 мл) и воду (60 мл, 40% от объема ДМСО) помещали в стальной автоклав (1 л). Смесь насыщали ацетиленом (начальное давление 15 атм), нагревали до 110 °С и перемешивали в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия (250 мл), добавляли хлористый аммоний (1.98 г, 37 ммоль) и выпавший из раствора осадок отфильтровывали. Водные слои экстрагировали хлороформом (8 × 50 мл), объединенные экстракты промывали водой (5 × 50 мл) и сушили над хлористым кальцием. После удаления растворителя остаток растворяли в хлороформе (15 мл) и раствор промывали 20% водным раствором KOH (для удаления непрореагировавшего оксима **1**) (5 × 10 мл), промывали водой (2 × 20 мл). После удаления растворителя, перекристаллизацией остатка из *n*-гексана, был выделен индол **21**.

5,8-Дигидро-4*H*-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*g*]индол (21) Выход 1.40 г (29%). Светло-желтые кристаллы. Т. пл. 90-92 °С. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3268, 2925, 2858,

1717, 1628, 1560, 1526, 1489, 1412, 1359, 1308, 1254, 1213, 1105, 1071, 1035, 986, 904, 850, 756, 698, 649, 690, 514, 441. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 3.00$ (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_2 -4), 3.16 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_2 -5), 6.22 (дд, $J = 2.2, 2.8$ Гц, 1H, H-6), 7.04 (дд, $J = 2.5, 2.8$ Гц, 1H, H-7), 9.51 (уш. с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 19.6$ (C-4), 21.1 (C-5), 108.9 (C-6), 115.5 (C-5a), 123.4 (C-8a), 126.6 (C-7), 144.7 (C-8b), 152.7 (C-3a). Найдено, %: C, 59.66; H, 4.07; N, 25.81. $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ (161.16). Вычислено, %: C, 59.62; H, 4.38; N, 26.07.

Б) Смесь (Z)-6,7-дигидробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4(5H)-он оксима **1** (4.59 г, 30 ммоль), $\text{KOH} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (1.95 г, 30 ммоль), ДМСО (150 мл) и воду (30 мл, 20% от объема ДМСО) помещали в стальной автоклав (1 л). Смесь насыщали ацетиленом (начальное давление 15 атм), нагревали до 110 °С и перемешивали в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия (250 мл), добавляли хлористый аммоний (1.98 г, 37 ммоль) и выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (170 мл) и сушили. Затем осадок растворяли в хлороформе (200 мл) и не растворенную часть отфильтровывали. Растворитель упаривали и индол **22** (3.65 г, 65%) выделяли с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , элюент – *n*-гексан градиент *n*-гексан/диэтиловый эфир от 2:1 до 0:1).

Водные слои экстрагировали хлороформом (8 × 50 мл), объединенные экстракты промывали водой (5 × 50 мл) и сушили над CaCl_2 . С помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , элюент – *n*-гексан/диэтиловый эфир, градиент 1:0-0:1, этанол/диэтиловый эфир 1:5, 1:1, 1:0), выделяли индол **21** (0.29 г, 6%), индол **22** (0.17 г, 3%) и оксим **1** (0.15 г, конверсия 97%). Общий выход соединения **22** составил 68%.

8-Винил-5,8-дигидро-4H-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-g]индол (22). Желтые кристаллы. Т. пл. 57-59 °С (*n*-гексан). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3134, 2919, 2851, 1646, 1614, 1551, 1529, 1480, 1446, 1412, 1376, 1292, 1227, 1162, 1080, 975, 910, 854, 736. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 2.96$ (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, CH_2 -4), 3.13 (т, $J = 7.2$ Гц,

2H, CH₂-5), 4.86 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H_A), 5.28 (д, $J = 15.6$ Гц, 1H, H_B), 6.23 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H, H-6), 7.25 (д, $J = 2.8$ Гц, 1H, H-7), 7.56 (дд, $J = 8.8, 15.6$ Гц, 1H, H_X). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 19.7$ (C-4), 21.2 (C-5), 99.6 (C _{β}), 110.4 (C-6), 117.4 (C-8a), 121.3 (C-7), 127.2 (C-5a), 131.5 (C _{α}), 144.8 (C-8b), 152.5 (C-3a). Найдено, %: C, 63.98; H, 4.82; N, 22.44. C₁₀H₉N₃O (187.20). Вычислено, %: C, 64.16; H, 4.85; N, 22.45.

3.3.2. Ароматизация 5,8-дигидро-4H-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-g]индола и его винильного производного

К раствору 5,8-дигидро-4H-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-g]индолу **21** (0.1 г, 0.62 ммоль) в бензоле (15 мл) добавляли DDQ (0.282 г, 1.24 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 дней. Полученный осадок отфильтровывали и промывали бензолом (2 мл). Растворитель упаривали, остаток фракционировали колоночной хроматографией (Al₂O₃, элюент - хлороформ) с выделением индола **23**.

8H-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-g]индол (23). Выход 0.085 г (86%). Желтые кристаллы. Т. пл. 142 °С (*n*-гексан). ИК (KBr, ν , см⁻¹): 3274, 3030, 2927, 2849, 1635, 1558, 1531, 1522, 1448, 1425, 1395, 1381, 1299, 1205, 1251, 1205, 1098, 1073, 994, 900, 883, 842, 789, 779, 737, 705, 677. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 6.69$ (дд, $J = 2.3, 2.8$ Гц, 1H, H-6), 7.34 (дд, $J = 2.6, 2.8$ Гц, 1H, H-7), 7.42 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H, H-4), 7.68 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H, H-5), 9.76 (уш. с, 1H, NH). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): $\delta = 106.8$ (C-4), 107.7 (C-6), 117.1 (C-5a), 124.5 (C-8a), 126.2 (C-5), 129.2 (C-7), 141.0 (C-8b), 149.4 (C-3a). Найдено, %: C, 60.01; H, 3.05; N, 26.12. C₈H₅N₃O (159.15). Вычислено, %: C, 60.38; H, 3.17; N, 26.40.

К раствору 8-винил-5,8-дигидро-4H-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-g]индола **22** (0.2 г, 1.10 ммоль) в бензоле (30 мл) добавили раствор DDQ (0.243 г, 1.10 ммоль) в бензоле (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Затем растворитель удаляли из реакционной смеси при пониженном давлении и температуре 50 °С. Остаток выдерживали при

комнатной температуре в течение 24 ч и пропускали через слой Al_2O_3 (2-3 см, элюент - CH_2Cl_2). Было получено соединение **24** (0.110 г, 55%)

8-винил-8H-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-g]индол (24). Выход 0.110 г (55%). Светло-желтые кристаллы. Т. пл. 87°C (*n*-гексан). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3138, 2953, 2852, 1646, 1621, 1553, 1526, 1461, 1379, 1360, 1311, 1239, 1205, 1084, 1058, 1033, 984, 965, 872, 795, 727, 695, 656. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 5.07$ (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H_A), 5.50 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H, H_B), 6.72 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H, H-6), 7.43 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H, H-4), 7.57 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H, H-7), 7.64 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H, H-5), 7.94 (дд, $J = 8.9, 15.8$ Гц, 1H, H_X). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 101.1$ (C_β), 108.3 (C-4), 108.5 (C-6), 118.2 (C-8a), 122.6 (C-7), 126.5 (C-5a), 128.9 (C-5), 131.6 (C_α), 141.4 (C-8b), 149.7 (C-3a). Найдено, %: C, 64.91; H, 3.89; N, 22.81. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ (185.19). Вычислено, %: C, 64.86; H, 3.81; N, 22.69.

3.3.3. Реакция (*Z*)-6,7-дигидробензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-4(5H)-он оксима и ацетилен при атмосферном давлении

Смесь оксима **1** (1.531 г, 10 ммоль) и $\text{KOH} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (0.651 г, 10 ммоль) в ДМСО (25 мл) нагревали до 140°C и начинали пропускать ацетилен при перемешивании в течение 13 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия (130 мл) и добавляли хлористый аммоний (0.64 г, 12 ммоль), полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (160 мл) и сушили. Осадок растворяли в хлороформе (300 мл) и раствор отфильтровывали. Растворитель упаривали и остаток фракционировали на колонке (Al_2O_3 , элюент - *n*-гексан, *n*-гексан/диэтиловый эфир, градиент 2:1-1:2). Выделено 0.046 г (2.5%) индола **22**, 0.020 г (1.3%) индола **23**, 0.204 г (11 %) индола **24** и 0.003 г (0.3%) амина **25**.

Водные слои экстрагировали хлороформом (8×40 мл), объединенные экстракты промывали водой (5×40 мл) и сушили над кальцием хлористым.

После удаления растворителя, остаток фракционировали колоночной хроматографией (Al_2O_3 , элюент - *n*-гексан, *n*-гексан/диэтиловый эфир 5:1). Было выделено 0.009 г (0.5%) индола **22**, 0.027 г (1.7%) индола **23**, 0.019 г (1%) индола **24** и 0.036 г (2.7%) амина **25**. Общие выходы соединений: **22** - 3%, **23** - 3%, **24** - 12% и **25** - 3%.

2,1,3-бензоксадиазол-4-амин (25). Кристаллы светло-желтого цвета. Т. пл. 107-108 °С (лит. 108-109 °С [114]). Спектральные характеристики совпадают с литературными [114]. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 4.64$ (уш. с, 2H, NH_2), 6.33 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-5), 7.10 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-6), 7.18 (м, 1H, H-7).

3.3.4. Взаимодействие 5,8-дигидро-4H-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-g]индола с диоксидом азота

К раствору (0.1 г, 0.621 ммоль) *NH*-пиррола **21** в хлороформе (3 мл) прибавили при перемешивании и охлаждении ледяной водой по каплям раствор диоксида азота (0.85 мл) [152] в четыреххлористом углероде (содержит примерно 0.057 г (1.24 ммоль) диоксида азота). Смесь перешивали 3 ч при 0-5 °С. Реакционную смесь разбавляли хлороформом (10 мл), промывали поочередно водой (2×10 мл), водным раствором гидрокарбоната натрия (10 мл), водой (2×10 мл) и сушили над MgSO_4 . Раствор упаривали, остаток обработали эфиром, осадок отфильтровали, промыли эфиром, получили нитросоединение **26**.

7-Нитро-5,8-дигидро-4H-[1,2,5]-оксадиазоло[3,4-g]индол (26). Выход 0.011 г (9%). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3120, 2924, 1628, 1512, 1446, 1408, 1373, 1333, 1298, 1275, 1163, 1105, 1047, 995, 879, 874, 748. ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , м.д.): $\delta = 2.94$ (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, CH_2 -4), 3.17 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, CH_2 -5), 7.19 (с, 1H, H-7), 14.38 (уш. с., 1H, NH). Найдено, %: C, 46.36; H, 2.61; N, 27.37. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3$ (206.16). Вычислено, %: C, 46.61; H, 2.93; N, 27.18.

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

К смеси 0.141 г (0.76 ммоль) *N*-винилпиррола **24** и моноэтаноламина (3 мл) при перемешивании добавляли 0.013 г (0.076 ммоль, 10 %) *p*-толуолсульфокислоты и кипятили (170 °С) в течение 10 ч. После охлаждения смесь разбавляли водным насыщенным раствором NaCl (10 мл) и экстрагировали Et₂O (4 × 5 мл), экстракты промывали водой (3 × 5 мл), сушили над K₂CO₃. После удаления растворителя из остатка колоночной хроматографией (Al₂O₃, элюент гексан – Et₂O, градиент 1:0-0:1) выделяли соединения **27** и **28**.

9-Винил-9,9b-дигидро-4aH-пиррол[2,3-*f*]хиноксалин (27). Выход 0.030 г (20%). Светло-бежевые кристаллы. Т. пл. 104-108 °С. ИК (KBr, ν , см⁻¹): 3100, 1639, 1507, 1462, 1422, 1352, 1265, 865, 793, 691. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 4.86 (д, J = 8.9 Гц, 1H, H_A), 5.27 (д, J = 15.9 Гц, 1H, H_B), 6.70 (д, J = 3.2 Гц, 1H, H-7), 7.64 (д, J = 3.2 Гц, 1H, H-8), 7.68 (д, J = 8.8 Гц, 1H, H-5), 7.88 (д, J = 8.8 Гц, 1H, H-6), 8.67 (д, J = 1.8 Гц, 1H, H-3), 8.69 (д, J = 1.8 Гц, 1H, H-2), 8.94 (дд, J = 8.9, 15.9 Гц, 1H, H_X). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 98.6, 106.0, 122.1, 124.2, 125.3, 127.2, 127.3, 128.6, 130.8, 134.1, 135.1, 141.8. Найдено, %: С, 73.45; Н, 4.78; N, 21.76. C₁₂H₉N₃ (195.23). Вычислено, %: С, 73.83; Н, 4.65; N, 21.52.

9,9b-Дигидро-4aH-пиррол[2,3-*f*]хиноксалин (28). Выход 0.030 г (23%). Светло-желтые кристаллы. Т. пл. 155-157 °С. ИК (KBr, ν , см⁻¹): 3211, 3101, 1518, 1501, 1377, 858, 797, 698. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 6.75 (т, J = 2.6 Гц, 1H, H-7), 7.41 (т, J = 2.6 Гц 1H, H-8), 7.75 (д, J = 8.8 Гц, 1H, H-5), 8.00 (д, J = 8.8 Гц, 1H, H-6), 8.72 (д, J = 1.8 Гц, 1H, H-2), 8.81 (д, J = 1.8 Гц, 1H, H-3), 10.64 (уш. с., 1H, NH). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 104.7, 121.1, 125.2, 125.7, 127.1, 129.8, 133.3, 141.3, 142.0, 142.3. Найдено, %: С, 70.63; Н, 4.30; N, 25.07. C₁₀H₇N₃ (169.19). Вычислено, %: С, 70.99; Н, 4.17; N, 24.84.

3.5. Синтез 2-(пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинов из ацетилена и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она оксима

3.5.1. Синтез тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинов **49a-c**

4,4,6,6-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин (49a**).**

Смесь оксима 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она **48** (17.03 г, 100 ммоль), $\text{KOH}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (12.04 г, 185 ммоль), ДМСО (200 мл) и воды (20 мл) помещали в стальной автоклав (1 л), смесь насыщали ацетиленом (начальное давление ~ 16 атм), нагревали (80-85 °С) и перемешивали в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (8 × 50 мл). Затем реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaCl (250 мл) и снова экстрагировали диэтиловым эфиром (8 × 50 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (4×40 мл) и сушили над K_2CO_3 . После удаления растворителя остаток очищали колоночной хроматографией (Al_2O_3 , гексан-диэтиловый эфир, 3:1), получая 11.94 г (67%) целевого пиррола **49a** в виде кремневых кристаллов, т. пл. 128-129 °С. Спектральные характеристики пиррола **49a** согласуются с литературными данными [146].

4,4,6,6-тетраметил-1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин (49b**).**

Смесь оксима 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-она **48** (6.81 г, 40 ммоль), $\text{KOH}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (4.82 г, 74 ммоль) и ДМСО (115 мл) помещали в стальной автоклав (0.5 л), насыщали ацетиленом (начальное давление ~ 16 атм), нагревали (85-90 °С) и перемешивании в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaCl (300 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (8 × 30 мл). Экстракты промывали водой (3 × 50 мл) и сушили над K_2CO_3 . После удаления растворителя остаток очищали колоночной хроматографией (Al_2O_3 , гексан-диэтиловый эфир) с получением 6.46 г (79%) целевого пиррола **49b** в виде

желтого масла. Спектральные характеристики пиррола **49b** приведены в работе [146].

1-Гексил-4,4,6,6-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (49с).

Смесь 4,4,6,6-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридина **49a** (5.35 г, 30 ммоль), KOH·0.5H₂O (3.91 г, 60 ммоль) и ДМСО (60 мл) перемешивали при комнатной температуре 30 мин, далее в течении 1 часа добавляли раствор 1-бромгексана (6.44 г, 39 ммоль) в ДМСО (15 мл). Реакционную смесь перемешивали 16 часов, затем разбавляли насыщенным водным раствором NaCl (80 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (5 × 40 мл). Экстракты промывали H₂O (3 × 30 мл) и сушили над K₂CO₃.

1-Гексил-4,4,6,6-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин (49с). Выход 7.56 г (96%). Масло желтого цвета. ИК (KBr, ν, см⁻¹): 3315, 3095, 2954, 2864, 1693, 1457, 1369, 1241, 1118, 1014, 712. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 0.87 (м, 3H, Me-Hex), 1.22 (с, 6H, 2Me-6), 1.28 (м, 6H, 3CH₂), 1.36 (с, 6H, 2Me-4), 1.42 (уш. с, 1H, NH), 1.65 (м, 2H, CH₂-Hex), 2.37 (с, 2H, CH₂-7), 3.70 (м, 2H, CH₂-Hex), 5.95 (д, J = 2,7 Гц, 1H, H-2, пиррол), 6.54 (д, J = 2,7 Гц, 1H, H-3, пиррол). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 13.9 (Me-Hex), 22.5 (CH₂-Hex), 26.4 (CH₂-Hex), 30.5 (CH₂-Hex), 31.4 (2Me), 31.5 (CH₂-7), 33.2 (2Me), 35.5 (CH₂-Hex), 46.1 (CH₂-Hex), 50.9 (C-6), 51.2 (C-4), 103.0 (C-3), 119.0 (C-2), 123.6 (C-3a), 124.5 (C-7a). Найдено, %: C, 78.02; H, 11.90; N, 10.33. C₁₇H₃₀N₂ (262.44). Вычислено, %: C, 77.80; H, 11.52; N, 10.67.

3.5.2. Синтез 1-фенил-3-(4,4,6,6-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)проп-2-ин-1-онов 51a-f (общая методика)

4,4,6,6-Тетраметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин **49a-с** (0.262 г, 1 ммоль) и бензоилбромацетилен **50a,b** (0.251 г, 1.2 ммоль) тщательно растирали в фарфоровой ступке с K₂CO₃ (10-кратный избыток к суммарной массе **49** и **50**) при комнатной температуре в течение 5 мин. Реакционную смесь

оставляли на 7 часов. Затем смесь очищали колоночной хроматографией (Al_2O_3 , элюент - гексан, гексан / диэтиловый эфир 9:1).

1-Фенил-3-(4,4,6,6-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-2-ил)проп-2-ин-1-он (51a). Выход 0.190 г (62%), желтые кристаллы, т.пл. 173-175 °С. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3439, 3121, 3054, 2960, 2159, 1618, 1476, 1343, 1228, 1086, 1040, 972, 835, 788, 699, 655. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 1.23$ (с, 6H, 2Me-6), 1.40 (с, 6H, 2Me-4), 2.50 (с, 2H, CH_2 -7), 6.72 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H, H-3, пиррол), 7.50 (м, 2H, H-3,5, Ph), 7.60 (м, 1H, H-4, Ph), 8.16 (м, 2H, H-2,6, Ph), 8.38 (уш. с., 1H, NH), 8.65 (уш. с., 1H, NH). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 30.3$ (2Me), 33.3 (2Me), 37.0 (C-7), 51.0 (C-4,6), 90.9 ($\text{C}\equiv$), 93.6 ($\equiv\text{C}$), 108.3 (C-2), 117.5 (C-3), 126.7 (C-3a), 128.6 (C-3,5, Ph), 129.3 (C-2,6, Ph), 132.1 (C-7a), 133.7 (C-4, Ph), 137.1 (C-1, Ph), 177.6 (C=O). Найдено, %: C, 78.32; H, 7.15; N, 8.97. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (306.41). Вычислено, %: C, 78.40; H, 7.24; N, 9.14.

1-Фенил-3-(4,4,6,6-тетраметил-1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-2-ил)проп-2-ин-1-он (51b). Выход 0.229 г (69%). Желтые кристаллы. Т.пл. 116-117 °С. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3466, 3063, 2960, 2158, 1617, 1569, 1478, 1386, 1268, 1224, 876, 701, 631. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 1.23$ (с, 6H, 2Me-6), 1.40 (с, 6H, 2Me-4), 1.42 (уш. с, 1H, NH), 2.56 (с, 2H, CH_2 -7), 5.11 (дд, $J = 9.0, 0.7$ Гц, 1H, H_A), 5.44 (дд, $J = 16.0, 0.7$ Гц, 1H, H_B), 6.79 (с, 1H, H-3, пиррол), 7.04 (дд, $J = 16.0, 9.0$ Гц, 1H, H_X), 7.50 (м, 2H, H-3,5, Ph), 7.60 (м, 1H, H-4, Ph), 8.16 (м, 2H, H-2,6, Ph). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 30.5$ (2Me), 33.2 (2Me), 37.8 (C-7), 50.7 (C-6), 50.9 (C-4), 88.5 ($\text{C}\equiv$), 95.9 ($\equiv\text{C}$), 105.9 ($=\text{CH}_2$), 111.2 (C-2), 119.2 (C-3), 128.0 (C-3a), 128.6 (C-3,5, Ph), 129.3 (C-2,6, Ph), 129.8 ($\text{HC}=\text{C}$), 132.2 (C-7a), 133.7 (C-4, Ph), 137.3 (C-1, Ph), 177.3 (C=O). Найдено, %: C, 79.12; H, 7.44; N, 8.07. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ (332.45). Вычислено, %: C, 79.48; H, 7.28; N, 8.43.

1-Фенил-3-(1-*n*-гексил-4,4,6,6-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло [3,2-*c*]пиридин-2-ил)-1-фенилпроп-2-ин-1-он (51c). Выход 0.332 г (85%). Желтый порошок. Т. пл. 47-49 °С. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3326, 3062, 2959, 2862, 2156, 1625, 1459, 1374, 1261, 1012, 698, 648. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta =$

0.86 (м, 3H, Me-Hex), 1.20 (м, 2H, CH₂-Hex), 1.24 (с, 6H, 2Me-6), 1.31 (м, 4H, 2CH₂-Hex), 1.38 (с, 6H, 2Me-4), 1.50 (уш. с, 1H, NH), 1.75 (м, 2H, CH₂-Hex), 2.44 (с, 2H, CH₂-7), 4.01 (м, 2H, CH₂-Hex), 6.70 (с, 1H, H-3, пиррол), 7.50 (м, 2H, H-3,5, Ph), 7.60 (м, 1H, H-4, Ph), 8.16 (м, 2H, H-2,6, Ph). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 14.0 (Me-Hex), 22.6 (CH₂-Hex), 26.5 (CH₂-Hex), 30.5 (2Me), 31.3 (CH₂-Hex), 31.5 (CH₂-Hex), 33.5 (2Me), 36.5 (C-7), 45.1 (CH₂-Hex), 50.9 (C-4,6), 89.7 (C≡), 96.4 (≡C), 111.0 (C-2), 117.1 (C-3), 126.5 (C-3a), 128.5 (C-3,5, Ph), 129.1 (C-2,6, Ph), 132.7 (C-7a), 133.4 (C-4, Ph), 137.5 (C-1, Ph), 177.1 (C=O). Найдено, %: C, 80.12; H, 8.81; N, 7.31. C₂₆H₃₄N₂O (390.57). Вычислено, %: C, 79.96; H, 8.77; N, 7.17.

1-(Фуран-2-ил)-3-(4,4,6,6-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)проп-2-ин-1-он (51d). Выход 0.160 г (54%). Желтые кристаллы. Т. пл. 212 °С. ИК (KBr, ν, см⁻¹): 3400, 2969, 2160, 1607, 1454, 1388, 1336, 1196, 1050, 825, 776, 597. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 1.22 (с, 6H, 2Me-6), 1.39 (с, 6H, 2Me-4), 1.42 (уш. с, 1H, NH), 2.49 (с, 2H, CH₂-7), 6.57 (дд, J = 3.2, 1.2 Гц, 1H, H-4, фуран), 6.68 (д, J = 1.9 Гц, 1H, H-3, пиррол), 7.32 (м, 1H, H-3, фуран), 7.64 (м, 1H, H-5, фуран), 8.57 (уш. с, 1H, NH). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 30.3 (2Me), 33.2 (2Me), 37.0 (C-7), 51.1 (C-4,6), 89.6 (C≡), 92.6 (≡C), 108.2 (C-2), 112.6 (C-4, фуран), 117.5 (C-3), 119.5 (C-3, фуран), 126.6 (C-3a), 132.0 (C-7a), 147.4 (C-5, фуран), 153.3 (C-2, фуран), 164.8 (C=O). Найдено, %: C, 72.82; H, 6.73; N, 9.31. C₁₈H₂₀N₂O₂ (296.37). Вычислено, %: C, 72.95; H, 6.80; N, 9.45.

1-(Фуран-2-ил)-3-(4,4,6,6-тетраметил-1-винил-4,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-с]пиридин-2-ил)проп-2-ин-1-он (51e). Выход 0.181 г (56%). Желтое масло. ИК (пленка, ν, см⁻¹): 3320, 3126, 2967, 2167, 1618, 1565, 1463, 1384, 1285, 1211, 1086, 1038, 965, 910, 766, 678. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 1.22 (с, 6H, 2Me-6), 1.38 (с, 6H, 2Me-4), 1.45 (уш. с, 1H, NH), 2.55 (с, 2H, CH₂-7), 5.10 (дд, J = 9.2, 1.2 Гц, 1H, H_A), 5.47 (дд, J = 16.0, 1.2 Гц, 1H, H_B), 6.58 (дд, J = 3.6, 1.6 Гц, 1H, H-4, фуран), 6.76 (с, 1H, H-3, пиррол), 7.02 (дд, J = 16.0, 9.2 Гц, 1H, H_X), 7.31 (дд, J = 3.6, 0.8 Гц, 1H, H-3, фуран), 7.66 (дд, J = 1.6, 0.8 Гц, 1H, H-

5, фуран). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 30.4$ (2Me), 33.1 (2Me), 37.7 (C-7), 50.7 (C-6), 50.9 (C-4), 87.5 (C \equiv), 95.0 ($\equiv\text{C}$), 105.6 ($=\text{CH}_2$), 110.9 (C-2), 112.5 (C-4, фуран), 119.2 (C-3), 119.2 (C-3, фуран), 127.9 (C-3a), 129.7 (HC=), 132.2 (C-7a), 147.4 (C-5, фуран), 153.3 (C-2, фуран), 164.4 (C=O). Найдено, %: C, 74.48; H, 6.64; N, 8.71. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (322.41). Вычислено, %: C, 74.51; H, 6.88; N, 8.69.

1-(Фуран-2-ил)-3-(1-*n*-гексил-4,4,6,6-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридин-2-ил)проп-2-ин-1-он (51f). Выход 0.278 г (73%). Желтые кристаллы. Т. пл. 212 °C. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3324, 3126, 2961, 2928, 2863, 2160, 1617, 1463, 1385, 1286, 1166, 1041, 912, 733, 601. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 0.87$ (м, 5H, CH_2 -Hex, Me-Hex), 1.23 (с, 6H, 2Me-6), 1.29 (м, 4H, 2 CH_2 -Hex), 1.37 (с, 6H, 2Me-4), 1.42 (уш. с, 1H, NH), 1.72 (м, 2H, CH_2 -Hex), 2.43 (с, 2H, CH_2 -7), 4.00 (м, 2H, CH_2 -Hex), 6.58 (дд, $J = 3.6, 1.6$ Гц, 1H, H-4, фуран), 6.66 (с, 1H, H-3, пиррол), 7.29 (м, 1H, H-3, фуран), 7.63 (м, 1H, H-5, фуран). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 13.9$ (Me-Hex), 22.5 (CH_2 -Hex), 26.4 (CH_2 -Hex), 30.4 (2Me), 31.2 (CH_2 -Hex), 31.4 (CH_2 -Hex), 33.4 (2Me), 36.4 (C-7), 45.0 (CH_2 -Hex), 50.8 (C-6), 50.9 (C-4), 89.0 (C \equiv), 95.5 ($\equiv\text{C}$), 110.8 (C-2), 112.4 (C-4, фуран), 117.0 (C-3), 118.4 (C-3, фуран), 126.4 (C-3a), 132.8 (C-7a), 147.0 (C-5, фуран), 153.5 (C-2, фуран), 164.5 (C=O). Найдено, %: C, 72.82; H, 6.73; N, 9.31. $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ (380.53). Вычислено, %: C, 75.75; H, 8.48; N, 7.36.

3.5.3. Реакция 1-гексил-4,4,6,6-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридина с бензоилбромацетиленом в твердом Al_2O_3 .

1-*n*-Гексил-4,4,6,6-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридин **49c** (0.262 г, 1 ммоль) и бензоилбромацетилен **50a** (0.251 г, 1.2 ммоль) тщательно растирали в фарфоровой ступке с Al_2O_3 (10-кратный избыток к суммарной массе **49** и **50**) при комнатной температуре в течение 5 мин. Реакционную смесь оставляли на 24 часа. Далее смесь фракционировали на колонке (Al_2O_3 , элюент - гексан, гексан / диэтиловый эфир 4: 1) с выделением

тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридина **49с**, затем пирроло[3,2-*c*]пиридина-пропион гидробромид **53**.

Для получения пирроло[3,2-*c*]пиридин-пропиона **51с** 0.1 г его соль растворяли в 5 мл горячей воды, по каплям добавляли водный раствор аммиака до помутнения. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 5 мл), объединенные органические растворы промывали водой (3 × 5 мл) и сушили над K₂CO₃.

Гидробромид 3-(1-гексил-4,4,6,6-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-*c*]пиридин-2-ил)-1-фенилпроп-2-ин-1-она (53). Выход 0.141 г (30%). Желтый порошок. Т. пл. 125-126 °С. ИК (KBr, ν, см⁻¹): 3438, 3100, 2954, 2802, 2736, 2457, 2167, 1693, 1630, 1573, 1469, 1375, 1244, 1170, 1015, 753, 699. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 0.86 (м, 3H, Me-Hex), 1.31 (м, 6H, 3CH₂-Hex), 1.75 (м, 2H, CH₂-Hex), 1.80 (с, 6H, 2Me-6), 1.94 (с, 6H, 2Me-4), 2.97 (с, 2H, CH₂-7), 4.00 (м, 2H, CH₂-Hex), 6.65 (с, 1H, H-3, пиррол), 7.51 (м, 2H, H-3,5, Ph), 7.62 (м, 1H, H-4, Ph), 8.15 (м, 2H, H-2,6, Ph), 9.22 (уш. с, 2H, NH, HBr). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 14.0 (Me-Hex), 22.6 (CH₂-Hex), 26.6 (CH₂-Hex), 27.1 (CH₂-Hex), 30.6 (2Me), 31.3 (CH₂-Hex), 31.4 (2Me), 33.6 (C-7), 45.7 (CH₂-Hex), 58.2 (CH₂-Hex), 59.1 (C-4), 86.7 (C≡), 95.2 (≡C), 113.3 (C-2), 115.4 (C-3), 121.4 (C-3a), 127.6 (C-7a), 128.7 (C-3,5, Ph), 129.2 (C-2,6, Ph), 133.9 (C-4, Ph), 137.1 (C-1, Ph), 177.2 (C=O). Найдено, %: С, 66.02; Н, 7.64; Вг, 17.10; N, 5.58. C₂₆H₃₅BrN₂O (471.48). Вычислено, %: С, 66.23; Н, 7.48; Вг, 16.95; N, 5.94.

3.5.4. Синтез 4,4,6,6-тетраметил-2-(3-арил-1H-пирозол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинов 52а-е (общая методика)

Избыток гидразингидрата (~ 4 мл) добавляли к раствору соединения **51** (1 ммоль) в EtOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 ° С в течение 2 ч и разбавляли водой (60 мл), остаток отфильтровывали, получая соединение **52**.

4,4,6,6-Тетраметил-2-(3-фенил-1*H*-пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин (52a). Выход 0.304 г (95%). Светло-желтые кристаллы. Т. пл. 215-217 °С. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3394, 3280, 2964, 2221, 1629, 1571, 1457, 1374, 1169, 1072, 962, 808, 762, 728, 689. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): δ = 1.25 (с, 6H, 2Me-6), 1.43 (с, 6H, 2Me-4), 1.62 (уш. с, 1H, NH), 2.49 (с, 2H, CH_2 -7), 6.32 (с, 1H, H-4, пиразол), 6.63 (с, 1H, H-3, пиррол), 7.36 (м, 1H, H-4, Ph), 7.43 (м, 2H, H-3, 5, Ph), 7.63 (м, 2H, H-2, 6, Ph), 8.51 (уш. с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6 , м.д.): δ = 30.8 (2Me), 33.8 (2Me), 37.2 (C-7), 51.3 (C-6), 51.4 (C-4), 97.9 (C-2), 103.1 (C-4, пиразол), 103.2 (C-3), 123.0 (C-3, пиразол), 125.3 (C-3a), 126.1 (C-3, 5, Ph), 126.5 (C-7a), 128.4 (C-4, Ph), 129.5 (C-2, 6, Ph), 133.5 (C-1, Ph), 143.1 (C-5, пиразол). Найдено, %: C, 74.62; H, 7.33; N, 17.38. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4$ (320.44). Вычислено, %: C, 74.97; H, 7.55; N, 17.48.

1-*n*-Гексил-4,4,6,6-тетраметил-2-(3-фенил-1*H*-пиразол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридин (52b). Выход 0.384 г (95%). Светло-желтый порошок. Т. пл. 133–135 °С. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3440, 3260, 2959, 2923, 2858, 1608, 1562, 1458, 1371, 1183, 1072, 960, 765, 691. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): δ = 0.86 (м, 3H, Me-Hex), 1.26 (м, 12H, 2Me-6, 3 CH_2 -Hex), 1.40 (м, 7H, 2Me-4, NH), 1.63 (м, 2H, CH_2 -Hex), 2.46 (с, 2H, CH_2 -7), 3.98 (м, 2H, CH_2 -Hex), 6.22 (с, 1H, H-4, пиразол), 6.61 (с, 1H, H-3, пиррол), 7.35 (м, 1H, H-4, Ph), 7.44 (м, 2H, H-3,5, Ph), 7.76 (м, 2H, H-2,6, Ph). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): δ = 14.0 (Me-Hex), 22.6 (CH_2 -Hex), 26.5 (CH_2 -Hex), 30.6 (2Me), 31.4 (CH_2 -Hex), 31.5 (CH_2 -Hex), 33.3 (2Me), 36.1 (C-7), 44.3 (CH_2 -Hex), 51.0 (C-6), 51.1 (C-4), 100.9 (C-2,4, пиразол), 105.0 (C-3), 122.4 (C-3, пиразол), 124.3 (C-3a), 125.6 (C-3, 5, Ph), 127.5 (C-7a), 128.0 (C-4, Ph), 128.8 (C-2,6, Ph), 132.3 (C-1, Ph), 140.7 (C-5, пиразол). Найдено, %: C, 77.13; H, 8.84; N, 13.55. $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_4$ (404.60). Вычислено, %: C, 77.18; H, 8.97; N, 13.85.

2-[3-(Фуран-2-ил)-1*H*-пиразол-5-ил]-4,4,6,6-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин (52c). Выход 0.298 г (96%). Белый порошок. Т. пл. 228–230 °С. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3299, 2966, 1628, 1568, 1455,

1371, 1169, 1014, 891, 801, 729, 594. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 1.24$ (с, 6H, 2Me-6), 1.41 (с, 6H, 2Me-4), 1.42 (уш. с, 1H, NH), 2.47 (с, 2H, CH_2 -7), 6.31 (с, 1H, H-4, пиразол), 6.49 (дд, $J = 3.2, 1.6$ Гц, 1H, H-4, фуран), 6.55 (с, 1H, H-3, пиррол), 6.62 (м, 1H, H-3, фуран), 7.46 (м, 1H, H-5, фуран), 8.59 (уш. с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 30.9$ (2Me), 33.9 (2Me), 37.2 (C-7), 51.3 (C-6), 51.4 (C-4), 97.5 (C-2,4, пиразол), 103.4 (C-4, фуран), 106.2 (C-3), 112.2 (C-3, фуран), 122.7 (C-3, пиразол), 125.4 (C-3a), 126.7 (C-7a), 141.6 (C-5, пиразол), 142.7 (C-5, фуран), 149.1 (C-2, фуран). Найдено, %: C, 69.35; H, 7.07; N, 17.86. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ (310.40). Вычислено, %: C, 69.65; H, 7.14; N, 18.05.

2-[3-(Фуран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-4,4,6,6-тетраметил-1-винил-4,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-с]пиридин (52d). Выход 0.330 г (98%). Желтое порош. Т. пл. 98–100 °С. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3137, 2967, 2241, 1641, 1563, 1428, 1379, 1272, 1219, 1077, 1012, 969, 906, 802, 733, 594. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 1.24$ (с, 6H, 2Me-6), 1.41 (с, 6H, 2Me-4), 1.56 (уш. с, 1H, NH), 2.58 (с, 2H, CH_2 -7), 5.03 (м, 2H, H_B, H_A), 6.31 (с, 1H, H-4, пиразол), 6.48 (дд, $J = 3.2, 1.6$ Гц, 1H, H-4, фуран), 6.56 (с, 1H, H-3, пиррол), 6.67 (м, 1H, H-3, фуран), 7.01 (дд, $J = 16.0, 9.2$ Гц, 1H, H_X), 7.46 (м, 1H, H-5, фуран). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 30.3$ (2Me), 32.8 (2Me), 37.9 (C-7), 51.1 (C-6), 51.2 (C-4), 101.3 (C-2,4, пиразол), 105.9 (C-4, фуран), 106.2 ($=\text{CH}_2$), 106.9 (C-3), 111.4 (C-3, фуран), 122.9 (C-3, пиразол), 126.2 (C-3a), 127.1 (C-7a), 131.2 (HC=), 139.8 (C-5, пиразол), 141.9 (C-5, фуран), 147.5 (C-2, фуран). Найдено, %: C, 71.25; H, 7.12; N, 16.71. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$ (336.44). Вычислено, %: C, 71.40; H, 7.19; N, 16.65.

2-[3-(Фуран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1-*n*-гексил-4,4,6,6-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-с]пиридин (52e). Выход 0.363 г (92%). Светло-желтые кристаллы. Т. пл. 151–153 °С. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3237, 2962, 2924, 2858, 2360, 1607, 1557, 1459, 1372, 1268, 1181, 1064, 1010, 972, 891, 787, 731, 677. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): $\delta = 0.85$ (м, 3H, Me-Hex), 1.26 (м, 12H, 2Me-6, 3 CH_2 -Hex), 1.39 (с, 6H, 2Me-4), 1.42 (уш. с, 1H, NH), 1.61 (м, 2H, CH_2 -Hex), 2.45 (с, 2H, CH_2 -7), 3.98 (м, 2H, CH_2 -Hex), 6.22 (с, 1H, H-4, пиразол), 6.49 (дд, $J = 3.2, 1.6$ Гц, 1H,

H-4, фуран), 6.53 (с, 1H, H-3, пиррол), 6.66 (м, 1H, H-3, фуран), 7.46 (м, 1H, H-5, фуран). ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6 , м.д.): $\delta = 14.2$ (Me-Hex), 23.3 (CH₂-Hex), 27.0 (CH₂-Hex), 31.0 (2Me), 32.0 (CH₂-Hex), 32.2 (CH₂-Hex), 34.0 (2Me), 36.5 (C-7), 44.8 (CH₂-Hex), 51.4 (C-6), 51.5 (C-4), 100.4 (C-2,4, пиразол), 105.8 (C-4, фуран), 106.4 (C-3), 112.3 (C-3, фуран), 123.8 (C-3, пиразол), 125.0 (C-3a), 128.2 (C-7a), 142.9 (C-5, фуран, C-5, пиразол), 148.6 (C-2, фуран). Найдено, %: C, 73.31; H, 8.79; N, 14.18. C₂₄H₃₄N₄O (394.56). Вычислено, %: C, 73.06; H, 8.69; N, 14.20.

3.6. Синтез производных камфоры

3.6.1. Синтез *O*-винилоксима (1*R*,4*R*,*E*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]-гептан-2-она

Смесь оксима (1*R*,4*R*,*E*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]-гептан-2-она **55** (4.18 г, 25 ммоль), KOH·0.5H₂O (1.63 г, 25 ммоль), ДМСО (50 мл) и *n*-гексана (40 мл) помещали в стальной автоклав (0.25 л). Смесь насыщали ацетиленом (начальное давление 15 атм), нагревали до 65 °С и перемешивали в течение 40 мин. После охлаждения до комнатной температуры отделяли гексановый слой от ДМСО. Реакционную смесь экстрагировали *n*-гексаном (6 × 40 мл). Гексановые слои объединяли и промывали водой (3 × 50 мл), сушили над K₂CO₃. После удаления растворителя остаток фракционировали на колонке (Al₂O₃, элюент *n*-гексан).

***O*-винилоксим (1*R*,4*R*,*E*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]-гептан-2-она (57)**. Выход 4.11 г (85%). Бесцветное масло. ИК (пленка, ν , см⁻¹): 3118, 3048, 2961, 2876, 1672, 1625, 1472, 1449, 1427, 1391, 1378, 1371, 1329, 1306, 1279, 1254, 1225, 1195, 1185, 1154, 1105, 1093, 1075, 979, 951, 876, 862, 844, 829, 784, 693, 667, 617, 565, 504. ЯМР ^1H (CDCl₃, м.д.): $\delta = 0.80$ (с, 3H, CH₃-9), 0.91 (с, 3H, CH₃-10), 1.02 (с, 3H, CH₃-8), 1.19 (м, 1H, H-4), 1.43 (м, 1H, H-5), 1.68 (м, 1H, H-5), 1.80 (м, 1H, H-4), 1.88 (м, 1H, H-3), 2.07 (д, $J = 18$ Гц, 1H, H-2), 2.51 (м, 1H, H-2), 4.01 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H, H_A), 4.5 (д, $J = 14.2$ Гц, 1H, H_B), 6.85 (дд, $J = 6.5, 14$

Гц, 1H, H_X). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 11.1, 18.5, 19.5, 27.3, 32.8, 34.2, 43.8, 48.3, 52.2, 86.6, 153.0, 172.2. Найдено, %: С, 74.38; Н, 9.81; N, 7.31. C₁₂H₁₉NO (193.29). Вычислено, %: С, 74.57; Н, 9.91; N, 7.25.

3.6.2. Синтез *O*-(1-хлорэтил)оксима (1*R*,4*R*,*E*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]-гептан-2-она

Через перемешиваемую смесь *O*-винилоксима (1*R*,4*R*,*E*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]-гептан-2-она **57** (0.251 г, 1.3 ммоль) и сухого хлористого метилена (3 мл) пропускали в течение 10 минут при комнатной температуре сухой хлороводород, полученный реакцией взаимодействия серной кислоты и хлорида натрия. После окончания растворитель отгоняли в вакууме.

***O*-(1-хлорэтил)оксим (1*R*,4*R*,*E*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]-гептан-2-она (58)**. Выход 0.266 г (89%). Светло-коричневое масло. ИК (пленка, ν, см⁻¹): 3282, 3139, 2959, 2880, 2734, 2493, 2075, 1868, 1742, 1667, 1447, 1382, 1330, 1301, 1265, 1142, 1017, 936, 879, 838, 779, 737, 706, 620, 560, 497, 450. ЯМР ¹H (CDCl₃, м.д.): δ = 0.79 (д, *J* = 10.7, 3H, CH₃-9), 0.90 (с, 3H, CH₃-10), 1.02 (с, 3H, CH₃-8), 1.17 (м, 1H, H-4), 1.37 (м, 2H, H-5), 1.67 (м, 1H, H-4), 1.79 (д, *J* = 5.7 Гц, 3H, CH₃-12), 1.85 (м, 1H, H-3), 1.98 (м, 1H, H-2), 2.46 (м, 1H, H-2), 6.21 (м, 1H, H-11). ЯМР ¹³C (CDCl₃, м.д.): δ = 11.0, 18.5, 19.5, 25.0, 27.2, 32.4, 34.5, 43.6, 48.2, 52.4, 95.6, 174.1. Найдено, %: С, 62.81; Н, 8.56; Cl, 15.31; N, 6.19. C₁₂H₂₀ClNO (229.12). Вычислено, %: С, 62.73; Н, 8.77; Cl, 15.43; N, 6.10.

3.6.3. Синтез *O*-(1,2-дибромэтил)оксима (1*R*,4*R*,*E*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]-гептан-2-она

К перемешиваемому раствору *O*-винилоксима (1*R*,4*R*,*E*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]-гептан-2-она **57** (0.116 г, 0.6 ммоль) в сухом хлористом метиле (1 мл) добавили раствор жидкого брома в сухом хлористом метиле

(1 мл) при комнатной температуре. Через 5 минут после смешения реагентов растворитель удаляли при пониженном давлении.

***O*-(1,2-дибромэтил)оксим (1*R*,4*R*,*E*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]-гептан-2-она (59).** Выход 0.197 г (93%). Коричневое масло. ИК (пленка, ν , cm^{-1}): 3295, 3040, 2959, 2879, 2731, 2255, 2129, 1732, 1669, 1551, 1448, 1425, 1383, 1305, 1252, 1216, 1123, 1099, 1016, 988, 902, 823, 784, 737, 667, 584, 505. ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д.): δ = 0.85 (с, 3H, CH_3 -9), 0.94 (с, 3H, CH_3 -10), 1.05 (с, 3H, CH_3 -8), 1.28 (м, 1H, H-4), 1.55 (м, 1H, H-5), 1.72 (м, 1H, H-5), 1.83 (м, 1H, H-4), 1.89 (с, 1H, H-3), 2.04 (д, J = 18 Гц, 1H, H-2), 2.53 (т, J = 15.7, 1H, H-2), 3.83 (д, J = 11 Гц, 1H, H-12), 3.83 (м, 1H, H-12), 6.44 (т, J = 10.7 Гц, 1H, H-11). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , м.д.): δ = 10.9, 18.4, 19.4, 27.1, 32.3, 32.9, 34.5, 43.5, 48.3, 52.7, 89.5, 175.7. Найдено, %: C, 40.59; H, 5.56; Br, 45.15; N, 3.85. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{NO}$ (353.10). Вычислено, %: C, 40.82; H, 5.42; Br, 45.26; N, 3.97.

ВЫВОДЫ

1. Систематически изучена реакция циклогексаноноксимов, аннелированных с азагетероциклами, с ацетиленом, протекающая в суперосновной среде КОН/ДМСО и открывающая простой одnoreакторный путь к труднодоступным или ранее неизвестным семействам гетероциклических соединений:
 - а) Показано, что оксим 3,4-дигидрофеназин-1(2*H*)-она в системе ацетилен/КОН/ДМСО вместо ожидаемого пирролофеназина превращается в 1-аминофеназин. Последний, хотя и с заметно меньшей скоростью, образуется также и в отсутствие ацетилена.
 - б) Установлено, что оксим 3-метил-7,8-дигидроциннолинона реагирует с ацетиленом при атмосферном давлении в системе КОН/ДМСО по нескольким направлениям: наряду с образованием соответствующих аннелированных пирролов наблюдаются также восстановление оксимной функции в аминогруппу и реакции дигидроциннолинамина с ацетиленом, приводящие к трициклическим соединениям с пиридиновой структурой.
 - в) Найдено, что оксим 6,7-дигидробензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-4(5*H*)-она аннелируется с ацетиленом под давлением в системе КОН/ДМСО/Н₂О, селективно превращаясь либо в *NH*- (выход 29%), либо в *N*-винил-5,8-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*g*]индолы (выход 68%). Последние легко ароматизируются (комнатная температура) DDQ в соответствующие индольные производные. *N*-Винил-1,2,5-оксадиазоло[3,4-*g*]индол под действием этаноламина в присутствии *n*-толуолсульфокислоты превращается в пирроло[2,3-*f*]хиноксалины с *N*-винильной и *NH*-функциями.
 - г) Найдены условия селективного синтеза *NH*- и *N*-винил-2,2,6,6-тетраметилтетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинов из оксима 2,2,6,6-тетраметилтетрагидропиридинона и ацетилена в системе КОН/ДМСО.

2. На основе синтезированных тетраметилтетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинов разработана стратегия синтеза фармацевтически перспективных тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридин-пиразольных ансамблей. Стратегия включает их кросс-сочетание с ацилбромацетиленами в среде твердого K_2CO_3 , с последующей реакцией тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридин-пропинонов с гидразин гидратом.
3. Показано, что оксим камфоры в условиях реакции Трофимова не способен к превращению в пиррол. Реакция так же, как и в случае циклопентаноноксима, останавливается на стадии образования соответствующего *O*-винилоксима.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hasse, K. Modular Total Syntheses of Lamellarin G Trimethyl Ether and Lamellarin S / K. Hasse, A. C. Willis, M. G. Banwell // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – P. 88 – 99.
2. Imbri, D. A High-Yielding Modular Access to the Lamellarins: Synthesis of Lamellarin, G Trimethyl Ether, Lamellarin η and Dihydrolamellarin η / D. Imbri., J. Tauber, T. Opatz // *Chem. Eur. J.* – 2013. – V. 19. – P. 15080 – 15083.
3. Iwao, M. Short and flexible route to 3,4-diarylpyrrole marine alkaloids: syntheses of permethyl storniamide A, ningalin B, and lamellarin G trimethyl ether / M. Iwao, T. Takeuchi, N. Fujikawa, T. Fukuda, F. Ishibashi // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V. 44, № 24 – P. 4443 – 4446.
4. Komatsubara, M. Modular Synthesis of Lamellarins via Regioselective Assembly of 3,4,5-Differentially Arylated Pyrrole-2 carboxylates / M. Komatsubara, T. Umeki, T. Fukuda, M. Iwao // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – P. 529 – 537.
5. Liermann, J. C. Synthesis of Lamellarin U and Lamellarin G Trimethyl Ether by Alkylation of a Deprotonated α -Aminonitrile / J. C. Liermann and T. Opatz // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73. – P. 4526 – 4531.
6. Ueda, K. β -Selective C–H Arylation of Pyrroles Leading to Concise Syntheses of Lamellarins C and I / K. Ueda, K. Amaike, R. M. Maceiczky, K. Itami, J. Yamaguchi // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – V. 136, № 38. – P. 13226 – 13232.
7. Yadav, J. S. Modular Total Synthesis of Lamellarin G Trimethyl Ether / J. S. Yadav, K. U. Gayathri, B. V. Subba Reddy, A. R. Prasad // *J. Synlett* – 2009. - № 1. – P. 43 – 46.
8. Joshi, S. D. Synthesis and antimicrobial evaluation of some new pyrrolyl naphtho[2,1-b]furan derivatives / S. D. Joshi, A. Joshi, H. M. Vagdevi, V. P. Vaidya // *Indian J. Pharm. Educ. Res.* – 2010. – V. 44. – P. 148 – 155.

-
9. Wiegard, A. Pyrrole alkanolic acid derivatives as nuisance inhibitors of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 / A. Wiegard, W. Hanekamp, K. Griessbach, J. Fabian, M. Lehr // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 48. – P. 153 – 163.
 10. He, X.-Y. Design, synthesis and biological evaluation of 3-substituted 2,5-dimethyl-*N*-(3-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl)pyrroles as novel potential HIV-1 gp41 inhibitors / X.-Y. He, P. Zou, J. Qiu, L. Hou, S. Jiang, S. Liu, L. Xie // *Bioorg. Med. Chem.* - 2011. - V. 19. - P. 6726-6734.
 11. Kim, S. Tailoring the Solid-State Fluorescence Emission of BODIPY Dyes by *meso* Substitution / S. Kim, J. Bouffard, Y. Kim // *Chem. Eur. J.* – 2015. – V. 21. – P. 17459 – 17465.
 12. Sobenina, L. N. General Route to Symmetric and Asymmetric *meso*-CF₃-3(5)-Aryl(hetaryl)- and 3,5-Diaryl(dihetaryl)-BODIPY Dyes / L. N. Sobenina, A. M. Vasil'tsov, O. V. Petrova, K. B. Petrushenko, I. A. Ushakov, G. Clavier, R. Meallet-Renault, A. I. Mikhaleva, and B. A. Trofimov // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13, № 10. – P. 2524 – 2527.
 13. Li, L. Functionalization of the 4,4-difluoro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indacene (BODIPY) core / L. Li, B. Nguyen, K. Burgess // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – V. 18. – P. 3112 – 3116.
 14. Tatarinova, I. V. Copolymerization of *N*-Vinylpyrrole-2-Carbaldehydes with Styrene, *N*-Vinylpyrrolidone, and Ethylene Glycol Vinyl Glycidyl Ether / I. V. Tatarinova, L. V. Morozova, M. V. Markova, A. M. Vasil'tsov, A. V. Ivanov, G. F. Myachina, S. S. Khutsishvili, A. I. Mikhaleva, and B. A. Trofimov // *Polymer Science.* – 2011. – V.53, № 3. – P. 125 – 131.
 15. Percec, S. Hybrid assemblies by pyrrole polymerization on nano graphene oxide platelets / S. Percec, L. Howe, K. Ferguson, B. Wood, J. Li // *Polymer.* – 2015. – V. 70. – P. 139 – 148.
 16. Трофимов, Б. А. *N* – Винилпирролы / Б. А. Трофимов, А. И. Михалева. – Новосибирск: Наука, 1984. – 281 с.

-
17. Трофимов, Б. А. Синтез 1-винил- и 1-винил-7-метил-4,5,6,7-тетрагидроиндолов, и их спектральные свойства и превращения: тез. докл. IV Всесоюз. коллоквиума по химии и фармакологии индольных соединений / Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, Г. А. Калабин и др. – Кишинев: Штиинца, 1975. – С. 24-25.
 18. Trofimov, B. A. An Indole Derivative / B. A. Trofimov, A. S. Atavin, A. I. Mikhaleva et al.: пат. Великобритании № 1463228 // С. А. – 1977. – V. 87. – 53074.
 19. Trofimov, B. A. 1-Vinyl-4,5,6,7-tetrahydroindol und Verfahren zu dessen Herstellung / B. A. Trofimov, A. S. Atavin, A. I. Mikhaleva et al.: пат. ФРГ № 2543850 // Изобрет. за рубежом. – 1977. – № 7, вып. 24. – С. 155.
 20. Trofimov, B. A. 1-Vinyl-4,5,6,7-tetrahydroindole and Preparation thereof / B. A. Trofimov, A. S. Atavin, A. I. Mikhaleva et al.: пат. США № 4077975 // Изобрет. за рубежом. – 1978. – № 24, вып. 55. – С. 165.
 21. Trofimov, B. A. 1-Vinyl-4,5,6,7-tetrahydroindole and Preparation thereof / B. A. Trofimov, A. S. Atavin, A. I. Mikhaleva et al.: пат. Японии № 1090993 // Изобрет. в СССР и за рубежом. – 1982. – № 1. – С. 25.
 22. Трофимов, Б. А. Конденсация оксима циклогексанона с ацетиленом / Б. А. Трофимов, А. С. Атавин, А. И. Михалева, Г. А. Калабин, Е. Г. Чеботарева // ЖОрХ. – 1973. – Т. 9, №10. – С. 2205 – 2206.
 23. Трофимов, Б. А. Способ получения 4,5,6,7-тетрагидроиндола / Б. А. Трофимов, С. Е. Коростова, А. И. Михалева и др.: а. с. СССР № 620486 // 1978. – Бюл. № 31.
 24. Михалева, А. И. Пирролы из кетоксимов и ацетилена / А. И. Михалева, Б. А. Трофимов, А. Н. Васильев // ХГС. – 1979. – № 2. – С. 197 – 199.
 25. Михалева, А. И. Влияние катионов щелочных металлов на синтез 4,5,6,7-тетрагидроиндола и его винильного производного из циклогексаноноксида и ацетилена в системах МОН-ДМСО / А. И. Михалева, Е. Ю. Шмидт, Н. И.

-
- Процук, Н. В. Зорина, Б. А. Трофимов // ДАН. – 2008. – Т. 423, № 1. – С. 66 – 68.
26. Трофимов, Б. А. Химия пиррола. Новые страницы / Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, Е. Ю. Шмидт, Л. Н. Собенина. – Новосибирск: Наука, 2012. – 383 с.
27. Трофимов, Б. А. Новая технология синтеза 4,5,6,7-тетрагидроиндола / Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, Е. Ю. Шмидт, А. М. Васильцов, А. В. Иванов, Н. И. Процук, О. А. Ряполов // ДАН. – 2010. – Т. 435, № 1. – С. 60 – 63.
28. Gonzalez, F. Synthetic Studies on Asperparaline A. Synthesis of the Spirosuccinimide Ring Rystem / F. Gonzalez, J. F. Sanz-Cervera, R. M. Williams // Tetrahedron Lett. – 1999. – V. 40. – P. 4519-4522.
29. Трофимов, Б. А. 4,5-дигидробензо[*g*]индол из оксима α -тетралона и ацетилену / Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, Р. Н. Нестеренко // ЖОрХ. – 1978. – Т. 14, № 5. – С. 220.
30. Chen, J. 4,4-Difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY) Dyes Modified for Extended Conjugation and Restricted Bond Rotations / J. Chen, A. Burghart, A. Derecskei-Kovacs, K. Burges // J. Org. Chem. – 2000. – V. 65, № 10. – P. 2900-2906.
31. Трофимов, Б. А. Способ получения пирролов / Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, А. С. Атавин и др.: а. с. СССР № 518493 // 1976. – Бюл. № 23.
32. Васильцов, А. М. Циклоалка[*b*]пирролы из кетоксимов и ацетилену: Синтез и кинетическое исследование / А. М. Васильцов, Е. А. Полубенцев, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов // Изв. АН СССР. – Сер. хим. – 1990. – № 4. – С. 864 – 867.
33. Васильцов, А. М. Аннелирование пиррольного цикла к стероидному остову по реакции Трофимова / А. М. Васильцов, А. Б. Зайцев, А. И. Михалева, Е. Ю. Шмидт, А. В. Афонин // ХГС. – 2002. – № 1. – С. 66 – 70.

-
34. Зайцев, А. Б. Оксимы кетостероидов в реакции Трофимова: стероидо-пиррольные структуры / А. Б. Зайцев, А. М. Васильцов, Е. Ю. Шмидт, А. И. Михалева, А. В. Афонин, Л. Н. Ильичева // ЖОрХ. – 2003. – Т. 39, № 10. – С. 1479 – 1483.
35. Orlov, A. V. Trofimov Synthesis of Betulin Derivatives with 2,3-Annulated Pyrrole / A. V. Orlov, G. R. Khazipova, N. G. Komissarova // Chem. of Nat. Comp. – 2011. – V. 46, № 6. – P. 906 – 909.
36. Schmidt, E. Yu. A straightforward synthesis of pyrroles from ketones and acetylene: a one-pot version of the Trofimov reaction / E. Yu. Schmidt, A. I. Mikhaleva, A. M. Vasil'tsov, A. V. Zaitsev, N.V. Zorina // ARCVIOC J. – 2005. – V. vii. – P. 11 – 17.
37. Михалева, А. И. Селективный синтез 1-винилпирролов непосредственно из кетонов и ацетилена: модификация реакции Трофимова / А. И. Михалева, Е. Ю. Шмидт, А. В. Иванов, А. М. Васильцов, Е. Ю. Сенотрусова, Н. И. Процук // ЖОрХ. – 2007. – Т. 43, № 2. – С. 236 – 238.
38. Трофимов, Б. А. Однореакторный селективный синтез *N*-винил-4,5-дигидробензо[*g*]индола из 1-тетралона и ацетилена в системе $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ - KOH -ДМСО / Б. А. Трофимов, А. В. Иванов, Е. Ю. Шмидт, А. И. Михалева // ХГС. – 2010. – № 6. – С. 941 – 943.
39. Vasil'tsov, A. M. A three-component domino reaction of 2-tetralone, hydroxylamine and acetylene: a one-pot, highly regioselective synthesis of 4,5-dihydrobenz[*e*]indoles / A. M. Vasil'tsov, A. V. Ivanov, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov // Tetrahedron Lett. – 2010. – V. 51, № 13. – P. 1690 – 1692.
40. Иванов, А. В. Однореакторный синтез пирролов из кетонов, гидроксилamina и 1,2-дибромэтана в системе KOH -ДМСО / А. В. Иванов, В. С. Щербакова, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. – 2014. – Т. 50, № 12. – С. 1775 – 1778.

-
41. Trofimov, B. A. Expedient one-pot synthesis of pyrroles from ketones, hydroxylamine and 1,2-dichloroethane / B. A. Trofimov, A. I. Mikhaleva, A. V. Ivanov, V. S. Shcherbakova, I. A. Ushakov // *Tetrahedron*. – 2015. – V. 71, № 1. – P. 124 – 128.
42. Трофимов, Б. А. Способ получения 4,5,6,7-тетрагидроиндола / Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, А. Н. Васильев и др.: а. с. СССР № 840038 // 1981. – Бюл. № 23.
43. Михалева, А. И. Одностадийный синтез 4,5-дигидробензо[*g*]индола и его 1-винильного производного из оксима α -тетралона и винилхлорида // А. И. Михалева, И. А. Алиев, Р. Н. Нестеренко, Г. А. Калабин // *ЖОрХ*. – 1982. – Т. 18, вып. 10. – С. 2229 – 2230.
44. Михалева, А. И. Пирролы из кетоксимов и ацетилена. XXI. Дигалогенэтаны вместо ацетилена в реакции с оксимом циклогексанона / А. И. Михалева, Б. А. Трофимов, А. Н. Васильев и др. // *ХГС*. – 1982. – № 9. – С. 1202 – 1204.
45. Зайцев А. Б. 1,2-диоксимы в реакции Трофимова / А. Б. Зайцев, Е. Ю. Шмидт, А. М. Васильцов, А. И. Михалева, О. В. Петрова, А. В. Афонин, Н. В. Зорина // *ХГС*. – 2006. - № 1. – С. 39 – 46.
46. Зайцев А. Б. Диоксимы 1,3-дикетонов в реакции Трофимова: новые 3-замещенные пирролы / А. Б. Зайцев, Е. Ю. Шмидт, А. М. Васильцов, А. И. Михалева, А. В. Афонин, И. А. Ушаков // *ХГС*. – 2005. - № 6. – С. 839 – 847.
47. Trofimov, B. A. From 1,4-diketones to *N*-vinyl derivatives of 3,3'-bipyrroles and 4,8-dihydropyrrolo[2,3-*f*]indole in just two preparative steps / B. A. Trofimov, A. B. Zaitsev, E. Yu. Schmidt, A. M. Vasil'tsov, A. I. Mikhaleva, I. A. Ushakov, A. V. Vashchenko, N. V. Zorina // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V. 45, № 19 – P. 3789 – 3791.
48. Dhanak, D. A Synthesis of Pyrrole Derivatives from *O*-(2-Hydroxyethyl)-ketoximes / D. Dhanak, C. B. Reese, S. Romana, G. Zappia // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1986. – V. 12. – P. 903 – 904.

-
49. Lee, C. K. Synthesis of 5-substituted 4,5,6,7-tetrahydroindoles from cyclohexanones / C. K. Lee, I.-S. H. Lee, W. E. Noland // *Heterocycles*. – 2007. – V. 71, № 2. – P. 419 – 428.
50. Mori, M. Nitrogen fixation: synthesis of heterocycles using molecular nitrogen as a nitrogen source / M. Mori, M. Akashi, M. Hori, K. Hori, M. Nishida, Y. Sato // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2004. – V. 77. – P. 1655 – 1670.
51. Zhang, M. General and regioselective synthesis of pyrroles via ruthenium-catalyzed multicomponent reactions / M. Zhang, X. Fang, H. Neumann, M. Beller // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – P. 11384 – 11388.
52. Moss T. A. Synthesis of 2,3-dicarbonylated pyrroles and furans via the three-component Hantzsch reaction / T. A. Moss, T. Nowak // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53, № 24 – P. 3056 – 3060.
53. Leonardi, M. Mild and general synthesis of pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines and related polyheterocyclic frameworks from pyrrole precursors derived from a mechanochemical multicomponent reaction / M. Leonardi, M. Villacampa, J. C. Menéndez // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 85, № 5. – P. 2570 – 2578.
54. Hu, L. Urea decomposition: efficient synthesis of pyrroles using the deep eutectic solvent choline chloride/urea / L. Hu, J. Luo, D. Lu, Q. Tang // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – V. 59, № 18. – P. 1698 – 1701.
55. Yu, Y. Practical Pd(TFA)₂-Catalyzed Aerobic [4+1] Annulation for the Synthesis of Pyrroles via “One-Pot” Cascade Reactions / Y. Yu, Z. Mang, W. Yang, H. Li, W. Wang // *Catalysts*. – 2016. – V. 6, № 12. – P. 169 – 180.
56. Wu, S. Discovery and synthesis of tetrahydroindolone derived semicarbazones as selective Kv1.5 blockers / S. Wu, A. Fluxe, J. M. Janusz, J. B. Sheffer, G. Browning, B. Blass, K. Cobum, R. Hedges, M. Murawsky, B. Fang, G. M. Fadayel, M. Hare, L. Djandjighian // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – V. 16, № 22 – P. 5859 – 5863.

-
57. Spyridonidou, K. Tricyclic indole and dihydroindole derivatives as new inhibitors of soluble guanylate cyclase // K. Spyridonidou, M. Fousteris, M. Antonia, A. Chatzianastasiou, A. Papapetropoulos, S. Nikolaropoulos // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19, № 16. – P. 4810 – 4813.
58. Hekmatshoar, R. New and general nitrogen heterocycle synthesis: use of heteropoly acids as a heterogeneous recyclable catalyst / R. Hekmatshoar, S. Sadjadi, S. Sadjadi, M. M. Heravi, Y. S. Beheshtiha, F. F. Bamoharram // *Synthetic Comm.* – 2010. – V. 40. – P. 1708 – 1716.
59. Aoyagi, Y. Efficient synthesis of pyrroles and 4,5,6,7-tetrahydroindoles via palladium-catalyzed oxidation of hydroxyl-enamines / Y. Aoyagi, T. Mizusaki, M. Shishikura, T. Komine, T. Yoshinaga, H. Inaba, A. Ohta, K. Takeya // *Tetrahedron.* – 2006. – V. 62, № 36. – P. 8533 – 8538.
60. Barraja, P. Pyrano[2,3-*e*]isoindol-2-ones, new angelicin heteroanalogues / P. Barraja, V. Spanò, D. Patrizia, A. Carbone, G. Cirrincione, D. Vedaldi, A. Salvador, G. Viola, F. Dall'Acqua // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19, № 6. – P. 1711 – 1714.
61. Bellur, E. Synthesis of functionalized pyrroles and 6,7-dihydro-1*H*-indol-4(5*H*)-ones by reaction of 1,3-dicarbonyl compounds with 2-azido-1,1-diethoxyethane / E. Bellur, P. Langer // *Tetrahedron.* – 2006. – V. 47, № 13. – P. 2151 – 2154.
62. Bellur, E. Synthesis of 3-acylpyrroles, 3-(alkoxycarbonyl)pyrroles, 1,5,6,7-tetrahydro-4*H*-indol-4-ones and 3-benzoylpyridines based on Staudinger–Aza-Wittig Reactions of 1,3-dicarbonyl compounds with 2- and 3-azido-1,1-dialkoxyalkanes / E. Bellur, M. A. Yawer, I. Hussain, A. Riachi, O. Fatunsin, C. Fischer, P. Langer // *Synthesis.* – 2009. – № 9. – P. 227 – 242.
63. Lee, I.-S. H. Synthesis of *N*-Aryl-4,5,6,7-tetrahydroindoles / I.-S. H. Lee, M. J. Kwon, C. K. Lee // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2012. – V. 33, № 1. – P. 341 – 343.

-
64. Montalban, A. G. Formation of *N*-substituted 4- and 7-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles revisited: a mechanistic interpretation and conversion into 4- and 7-oxoindoles / A. G. Montalban, S. M. Baum, J. Cowell, A. McKillop // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53, № 33 – P. 4276 – 4279.
65. Robinson, B. *The Fischer Indole Synthesis* / B. Robinson // Wiley, New York. – 1982. – 923 pp.
66. Wahab, B. Synthesis of substituted indoles using continuous flow micro reactors / B. Wahab, G. Ellames, S. Passey, P. Watts // *Tetrahedron.* – 2010. – V. 66, № 21. – P. 3861 – 3865.
67. Kapoor, K. K. $\text{KHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{SiO}_2$ -Catalyzed, One-Pot, Solvent-Free Synthesis of Pyrazolines, Tetrahydrocarbozoles and Indoles using Microwave Irradiation / K. K. Kapoor, B. A. Ganai, S. Kumar, C. S. Andotra // *Synthetic Comm.* – 2006. – № 36. – P. 2727 – 2735.
68. Chen, H. Development of a Unique Class of Spiro-Type Two-Photon Functional Fluorescent Dyes and Their Applications for Sensing and Bioimaging // H. Chen, H. Shang, Y. Liu, R. Guo, W. Lin // *Adv. Funct. Mater.* – 2016. – V. 26, № 44. – P. 1 – 9.
69. Xu, D.-Q. Fischer Indole Synthesis in Brønsted Acidic Ionic Liquids: A Green, Mild, and Regiospecific Reaction System / D.-Q. Xu, W.-L. Yang, S.-P. Luo, B.-T. Wang, J. Wu, Z.-Y. Xu // *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – № 6. – P. 1007 – 1012.
70. Xu, D.-Q. Fischer indole synthesis catalyzed by novel SO_3H -functionalized ionic liquids in water / D.-Q. Xu, J. Wu, S.-P. Luo, J.-X. Zhang, J.-Y. Wu, X.-H. Du, Z.-Y. Xu // *Green Chem.* – 2009. V. 11. – P. 1239 – 1246.
71. Yi, F. P. Synthesis of Fisher indole derivatives using carboxyl-functionalized ionic liquid as an efficient and recyclable catalyst / F. P. Yi, H. Y. Sun, X. H. Pan, Y. Xu, J. Z. Li // *Chinese Chem. Lett.* – 2009. – V. 20. – P. 275 – 278.
72. Ghumro, S. A. *N,N*-Dimethylpyridin-4-amine (DMAP) based ionic liquids: evaluation of physical properties via molecular dynamics simulations and

-
- application as a catalyst for Fischer indole and 1H-tetrazole synthesis / S. A. Ghumro, S. Saleem, M. al-Rashida, N. Iqbal, R. D. Alharthy, S. Ahmed, S. T. Moin, A. Hameed // *RSC Adv.* – 2017. – V. 7. – P. 34197 – 34207.
73. Kotha, S. A diversity-oriented approach to indolocarbazoles via Fischer indolization and olefin metathesis: total synthesis of tjipanazole D and I / S. Kotha, M. Saifuddin, V. R. Aswar // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V. 14, № 41. – P. 9868 – 9873.
74. Kotha, S. Synthesis of tricyclic units of indole alkaloids: Application of Fischer indolization and olefin metathesis / S. Kotha, V. R. Aswar, G. Singhal // *Tetrahedron.* – 2017. – V. 73, № 45. – P. 6436 – 6442.
75. Jin, Z. Well-defined NHC–Pd complex-mediated intermolecular direct annulations for synthesis of functionalized indoles (NHC = *N*-heterocyclic carbene) / Z. Jin, S.-X. Guo, L.-L. Qiu, G.-P. Wu, J.-X. Fang // *Appl. Organometal. Chem.* – 2011. – V. 25. – P. 502 – 507.
76. Leogane, O. One-pot multicomponent synthesis of indoles from 2-iodobenzoic acid / O. Leogane, H. Lebel // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – V. 47. – P. 350 – 352.
77. Gaba, M. Development of drugs based on imidazole and benzimidazole bioactive heterocycles: recent advances and future directions / M. Gaba, C. Mohan // *Med. Chem. Res.* – V. 25. – P. 173 – 210.
78. Zhang, L. Comprehensive review in current developments of imidazole-based medicinal chemistry / X.-M. Peng, G. L. V. Damu, R.-X. Geng, C.-H. Zhou // *Med. Res. Rev.* – 2014. – V. 34. – P. 340 – 437.
79. Ajani, O. O. Functionalized Benzimidazole Scaffolds: Privileged Heterocycle for Drug Design in Therapeutic Medicine / O. O. Ajani, D. V. Aderohunmu, C. O. Ikpo, A. E. Adedapo, I. O. Olanrewaju // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2016. – V. 349. – P. 475 – 506.

-
80. Махова, Н. Н. Амино- и нитрофуроксаны: синтез и реакционная способность / Н. Н. Махова, Т. И. Годовикова // Росс. Хим. Журн. – 1997. – Т. 41, № 2. – С. 54 – 72.
81. Spear, R. J. In: organic energy compounds / R. J. Spear, I. J. Dagley // Nova Science Publishers inc. – 1996. – P. 47.
82. Bottaro, J. C. Recent advances in explosives and solid propellant / J. C. Bottaro // Chem. Ind. – 1996. - № 7. – P. 249 – 252.
83. Seth, K. Synchronous double C-N bond formation via C-H activation as a novel synthetic route to phenazine / K. Seth, S. R. Roy, A. K. Chakraborti // J. Chem. Soc. Commun. – 2016. – V. 52. - № 5. – P. 922 – 925.
84. Lewis, J. J. 4-Hydroxyimino-4,5,6,7-tetrahydrobenzofurazan: a convenient synthesis and a literature correction / J. J. Lewis // J. Heterocycl. Chem. – 1975. – V. 12. – P. 601.
85. Самсонов, В. А. Синтез 4,5'-дигидропроизводных бензодифуразана, бензодифуроксана и бензофуразанофуроксана / В. А. Самсонов, Л. Б. Володарский // ХГС. – 1991. – № 10. – С. 1408 – 1413.
86. Самсонов, В. А. Синтез производных 1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-бензимидазол-4-она на основе 2,6-бис(гидроксиимино)циклогексан-1-она / В. А. Самсонов // ЖОрХ. – 2017. – Т. 53, № 1. – С. 71 – 77.
87. Самсонов, В. А. Образование пирролин-N-оксидного цикла при взаимодействии изонитрозокетонов с енаминами и некоторые превращения полученных пирролин-N-оксидов / В. А. Самсонов, Л. Б. Володарский, И. Ю. Багрянская, Ю. В. Гатилов // ХГС. – 1996. – № 8. – С. 1055 – 1061.
88. Trofimov, V. A. Chemistry of Pyrroles / V. A. Trofimov, A. I. Mikhaleva, E. Y. Schmidt, L. N. Sobenina // CRC Press Inc.: Boca-Raton, 2014. – P. 398.
89. Tedeschi R. J. Acetylene, in Encyclopedia of Physical Science and Technology. Ed. R. A. Meyers. 3rd Edition. San Diego: Acad. Press. Inc. – 2001. – V. 1. – P. 55.

-
90. Wang, Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. London: Wiley. – 2009. – Part 3. – P. 2793.
91. Li, J. J. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II*. J. J. Li, E. J. Corey. Wiley and Sons, Inc., Publication. – 2011. – P. 72.
92. Петрова, О. В. Образование 1-аминофеназина из оксима 3,4-дигидрофеназин-1(2H)-она в системе ацтилен/КОН/ДМСО // О. В. Петрова, Л. Н. Собенина, А. Б. Будаев, А. В. Иванов, В. А. Самсонов, А. Я. Тихонов, Б. А. Трофимов // *ЖОрХ*. – 2017. – Т. 35, вып. 1. – С. 151 – 153.
93. 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. – № 2. – С. 276.
94. Cookson, G. H. 1-Acetamidophenazine, 5 : 8 : 13 : 14-Tetra-azapentaphene, and 5 : 6 : 8 : 13 : 14-Penta-azapentaphene / G. H. Cookson // *J. Chem. Soc.* – 1953. – P. 1328.
95. Lewgowd, W. *Connoline Derivatives with Biological Activity* / W. Lewgowd, A. Stanczak // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2007. – V. 340. – P. 65 – 80.
96. Petrova, O. V. Multi-channel annulation of acetylene with 3-methyl-7,8-dihydrocinnolin-5(6*H*)-one oxime in the KOH/DMSO superbasic system / O. V. Petrova, L. N. Sobenina, I. A. Ushakov, A. B. Budaev, A. V. Ivanov, V. A. Samsonov, A. Ya. Tikhonov and B. A. Trofimov // *Mendeleev Commun.* – 2017. – V. 27, № 4. – P. 344 – 345.
97. Трофимов, Б. А. Необычное присоединение гидроксил-аниона к ацетилену / Б. А. Трофимов, С. В. Амосова, О. А. Тарасова, В. В. Кейко, В. К. Воронов // *ЖОрХ*. – 1974. – Т. 10, № 1. – С. 127 – 128.
98. Шереметев, А. Б. Химия фуразанов, конденсированных с шести- и семичленными гетероциклами с одним гетероатомом / А. Б. Шереметев // *Усп. Хим.* – 1999. – Т. 68, № 2. – С. 154 – 166.

-
99. Ферштат, Л. Л. Новые подходы к синтезу неаннелированных полиядерных гетероциклических систем, включающих 1,2,5-оксадиазольный цикл / Л. Л. Ферштат, Н. Н. Махова // Усп. Хим. – 2016. – Т. 85, № 10. – С. 1097 – 1145.
100. Christoff, R. M. Synthesis of novel 1,2,5-oxadiazoles and evaluation of action against *Acinetobacter baumannii* / R. M. Christoff, G. L. Murray, X. P. Kostoulias, A. Y. Peleg, B. M. Abbott // Bioorg. Med. Chem. – 2017. – V. 25, № 24. – P. 6267 – 6272.
101. Lai, Y. Synthesis and biological evaluation of furoxan-based nitric oxide-releasing derivatives of glycyrrhetic acid as anti-hepatocellular carcinoma agents / Y. Lai, L. Shen, Z. Zhang, W. Liu, Y. Zhang, H. Ji, J. Tian // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – V. 20, № 22. – P. 6416 – 6420.
102. Chegaev, K. Nitric Oxide Donor Doxorubicins Accumulate into Doxorubicin-Resistant Human Colon Cancer Cells Inducing Cytotoxicity / K. Chegaev, C. Riganti, L. Lazzarato, B. Rolando, S. Guglielmo, I. Campia, R. Fruttero, A. Bosia and A. Gasco // ACS Med. Chem. Lett. – 2011. – V. 2. – P. 494 – 497.
103. Zhao, J. Antitumor Platinum(II) Complexes Containing Platinum-Based Moieties of Present Platinum Drugs and Furoxan Groups as Nitric Oxide Donors: Synthesis, DNA Interaction, and Cytotoxicity / J. Zhao, S. Gou, Y. Sun, L. Fang and Z. Wang // Inorg. Chem. – 2012. – V. 51. – P. 10317 – 10324.
104. Stepanov, A. I. A facile synthesis and microtubule-destabilizing properties of 4-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-furazan-3-amines / A. I. Stepanov, A. A. Astrat'ev, A. B. Sheremetev, N. K. Lagutina, N. V. Palysaeva, A. Yu. Tyurin, N. S. Aleksandrova, N. P. Sadchikova, K. Yu. Suponitsky, O. P. Atamanenko, L. D. Konyushkin, R. V. Semenov, S. I. Firgang, A. S. Kiselyov, M. N. Semenova and V. V. Semenov // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – V. 94. – P. 237 – 251.
105. Li, X. Synthesis and biological evaluation of nitric oxidereleasing hybrids from gemcitabine and phenylsulfonyl furoxans as anti-tumor agents / X. Li, X. Wang,

-
- C. Xu, J. Huang, C. Wang, X. Wang, L. He and Y. Ling // *Med. Chem. Commun.* – 2015. – V. 6. – P. 1130 – 1136.
106. Duan, W. Design, Synthesis, and Antitumor Evaluation of Novel Histone Deacetylase Inhibitors Equipped with a Phenylsulfonylfuroxan Module as a Nitric Oxide Donor / W. Duan, J. Li, E. S. Inks, C. J. Chou, Y. Jia, X. Chu, X. Li, W. Xu and Y. Zhang // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – P. 4325 – 4338.
107. Rai, G. Synthesis of oxadiazole-2-oxide analogues as potential antischistosomal agents / G. Rai, C. J. Thomas, W. Leister, D. J. Maloney // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50, № 15. – P. 1710 – 1713.
108. Chegaev, K. Furazan and furoxan sulfonamides are strong α -carbonic anhydrase inhibitors and potential antiglaucoma agents / K. Chegaev, L. Lazzarato, Y. Tamboli, D. Boschi, M. Blangetti, A. Scozzafava, F. Carta, E. Masini, R. Fruttero, C. T. Supuran, A. Gasco // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22, № 15. – P. 3913 – 3921.
109. Anikin, A. V. Heterocyclic compounds as tyrosine kinase modulators / A. V. Anikin, V. R. Gantla, V. E. Gregor, L. Jiang, Y. Liu, D. P. C. Mcgee, C. C. Mikel, J. C. Pickens, T. Rebb, Y. Zheng, T. Zhu, A. Kadushkin, S. Zozulya, A. Chucholowski, D. E. Mcgrath, S. Sviridov // WO 2007056155. – 2007. – Chem. Abstr. – 2007. – 146. – 521800.
110. Dirat, O. Substituted cyclohexyl derivatives as NK-3 receptor antagonists / O. Dirat, J. M. Elliott, A. P. Owens, D. E. Shaw, F. Sternfeld, B. J. Williams // WO 2007003965. – 2007. - Chem. Abstr. – 2007. – 146. – 142372.
111. Trotter, W. B. Potassium channel inhibitors / W. B. Trotter, K. K. Nanda, S. Wolkenberg, B. M. Nolt, P. Manley, N. R. Kett, M. T. Bilodeau / WO 2007050348. – 2007. – Chem. Abstr. – 2007. – 146. – 481931.
112. Budaev, A. B. 1,2,5-Oxadiazolo[3,4-*g*]indoles via annelation of 6,7-dihydrobenzo[*c*][1,2,5]oxadiazol-4(5*H*)-one oxime with acetylene / A. B. Budaev, A. V. Ivanov, O. V. Petrova, V. A. Samsonov, I. A. Ushakov, A. Ya.

-
- Tikhonov, L. N. Sobenina, B. A. Trofimov // *Mend. Comm.* – 2019. – V. 29, № 1. – P. 53 – 54.
113. Giorgis, M. 1,2,5-Oxadiazole analogues of leflunomide and related compounds / M. Giorgis, M. L. Lolli, B. Rolando, A. Rao, P. Tosco, S. Chaurasi, D. Marabello, R. Fruttero, A. Gasco // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46, № 1. – P. 383 – 392.
114. Uchiyama, S. Semi-empirical PM3 calculations predict the fluorescence quantum yields (Φ) of 4-monosubstituted benzofurazan compounds / S. Uchiyama, T. Santa, N. Okiyama, K. Azuma, K. Imai // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 2000. – P. 1199 – 1207.
115. Pereira, J. A. Quinoxaline, its derivatives and applications: A State of the Art review / J. A. Pereira, A. M. Pessoa, M. N. Cordeiro, R. Fernandes, C. Prudencio, J. P. Noronha, M. Vieira // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V.97. – P. 664 – 672.
116. Tariq, S. Quinoxaline: An insight into the recent pharmacological advances / S. Tariq, K. Somakala, M. Amir // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V.143. – P. 542 – 557.
117. Будаев, А. Б. От 1,2,5-оксадиазоло[3,4-g]индолов к пирроло[2,5-f]хиноксалинам в одну препаративную стадию / А. Б. Будаев, А. В. Иванов, О. В. Петрова, А. Я. Тихонов, В. А. Самсонов, Л. Н. Собенина, Б. А. Трофимов // *ЖОрХ.* – 2019. – Т. 55, № 2. – С. 311 – 313.
118. Самсонов, В. А. Раскрытие фуразанового цикла в бензофуразанах при действии этаноламина с образованием хиноксалинов / В. А. Самсонов // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2007. – № 12. – С. 2424 – 2425.
119. Yang, X. Functionalization of phosphorescent emitters and their host materials by main-group elements for phosphorescent organic light-emitting devices / X. Yang, G. Zhou, W.-Y. Wong // *Chem. Soc. Rev.* – 2015. – V. 44. – P. 8484 – 8575.

-
120. Gholap, S. S. Pyrrole: An emerging scaffold for construction of valuable therapeutic agents / S. S. Gholap // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 110. – P. 13 – 31.
121. Gouda, A. M. Pyrrolizines: Design, synthesis, anticancer evaluation and investigation of the potential mechanism of action / A. M. Gouda, A. H. Abdelazeem, H. A. Omar, A. N. Abdalla, M. A. S. Abourehab, H. I. Ali // *Bioorg. Med. Chem.* – 2017. – V. 25, № 20. – P. 5637 – 5651.
122. Pathania S. Pyrrolopyrimidines: An update on recent advancements in their medicinal attributes / S. Pathania, R. K. Rawal // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 157. – P.503 – 526.
123. Singh, D. K. Electrophilic acetylation and formylation of pyrrolo[1,2-a]pyrazines: substituent effects on regioselectivity / D. K. Singh, and I. Kim // *ARKIVOC.* – 2019. – V. 3. – P. 8 – 21.
124. El-Gamal, M. I. Recent advances of pyrrolopyridines derivatives: a patent and literature review / M. I. El-Gamal and H. S. Anbar // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2017. – V. 27. – P. 591 – 606.
125. Kingwell, K. Exploring the third dimension / K. Kingwell // *Nat. Rev. Drug Discovery.* – 2009. – V. 8. – P. 931.
126. Kaptein, A. Discovery of selective and orally available spiro-3-piperidylATP-competitive MK2 inhibitors / A. Kaptein, A. Oubrie, E. de Zwart, N. Hoogenboom, J. de Wit, B. van de Kar, M. van Hoek, G. Vogel, V. de Kimpe, C. Schultz-Fademrecht, J. Borsboom, M. van Zeeland, J. Versteegh, B. Kazemier, J. de Ross, F. Wijnands, J. Dulos, M. Jaeger, P. Laendro-Garcia and T. Barf // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21. – P. 3823 – 3827.
127. Caruso, M. 5-(2-Amino-pyrimidin-4-yl)-1H-pyrrole and 2-(2-amino-pyrimidin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-one derivatives as new classes of selective and orally available Polo-like kinase 1 inhibitors / M. Caruso, B. Valsasina, D. Ballinari, J. Bertrand, M. G. Brasca, M. Caldarelli, P. Cappella, F.

-
- Fiorentini, L. M. Gianellini, A. Scolaro and I. Beria // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22. – P. 96 – 101.
128. Vanotti, E. Cdc7 Kinase Inhibitors: Pyrrolopyridinones as Potential Antitumor Agents. 1. Synthesis and Structure–Activity Relationships / E. Vanotti, R. Amici, A. Bargiotti, J. Berthelsen, R. Bosotti, A. Ciavolella, A. Cirila, C. Cristiani, R. D’Alessio, B. Forte, A. Isacchi, K. Martina, M. Menichincheri, A. Molinari, A. Montagnoli, P. Orsini, A. Pillan, F. Roletto, A. Scolaro, M. Tibolla, B. Valsasina, M. Varasi, D. Volpi and C. Santocanale // *J. Med. Chem.* – 2008.- V. 51. – P. 487 – 501.
129. Smith, R. A. Constrained analogs of CB-1 antagonists: 1,5,6,7-Tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-4-one derivatives / R. A. Smith, Z. Fathi, S. E. Brown, S. Choi, J. Fan, S. Jenkins, H. C. E. Kluender, A. Konkar, R. Lavoie, R. Mays, J. Natoli, S. J. O’Connor, A. A. Ortiz, B. Podlogar, C. Taing, S. Tomlinson, T. Tritto and Z. Zhang // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – V. 17. – P. 673 – 678.
130. Chen, M. Identification of 2-(4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-3-yl)-ethylamine derivatives as novel GnRH receptor antagonists / M. Chen, Z. Guo, M. C. Lanier, L. Zhao, S. F. Betz, C. Q. Huang, C. J. Loweth, N. J. Ashweek, X. - J. Liu, R. S. Struthers, M. J. Bradbury, J. W. Behan, J. Wen, Z. O’Brien, J. Saunders, and Y. -F. Zhu // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – V. 17. – P. 3845 – 3850.
131. Masood, M. M. Efficient multistep synthesis and spectral characterization of dihydropyrrolo[3, 2-*c*]pyridine-4-one derivatives / M. M. Masood, B. Aneja, A. Azam, and M. Abid // *Rasayan J. Chem.* – 2016. – V. 9. – № 2. – P. 234 – 242.
132. Archibald, J. L. Tetrahydro-Pyrrolo[3,2-*c*]Pyridine Derivatives / J. L. Archibald, H. Kenneth: US Patent 3992544. – 1977. – Chem. Abstr. – 1977. - № 86.
133. Altomare, C. Synthesis and structure-antimicrobial activity relationships of quaternary ammonium derivatives of perhydropyrrolo-[3,4-*c*]pyridine / C.

-
- Altomare, A. Carotti, G. Casini, S. Cellmare, M. Ferappi, C. Vitali // *Arzneim.-Forsch.* – 1992. – V. 42. № 2 – P. 152 – 155.
134. Kim, W. Preparation of diazabicycloalkene compounds as antiviral intermediates / W. Kim, M. H. Park, J. H. Oh: *Eur. Pat. Appl. EP 424,852.* – 1991. – *Chem. Abstr.* – 1991, 115, 114487n.
135. Altomare, C. Synthesis and pharmacological evaluation of perhydropyrrolo [3,4-*c*]pyridine derivatives / C. Altomare, A. Carotti, G. Casini, S. Cellmare, M. Ferappi // *Farmaco.* – 1990. – V. 45. – P. 489.
136. Altomare, C. Pyrrolo[3,2-*c*]pyridine derivatives as inhibitors of platelet aggregation / C. Altomare, L. Summo, S. Cellmare, A. V. Varlamov, L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, A. Carotti // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2000. – P. 581.
137. Smith, R. A. Preparation and use of 1,5,6,7-tetrahydropyrrolo[3,2-*c*]pyridine derivatives for treatment of obesity / R. A. Smith, W. C. Wong, S. J. O'Connor, S. Choi, H. C. E. Kluender, Z. Zhang, R. C. Lavoie, J. Fan and B. L. Podlogar // *US Patent, WO2003027114.* – 2003.
138. Cheng, L. Therapeutic agents / L. Cheng // *US Patent, 7576095.* – 2007.
139. Herz, N. Pyrrolo[3,2-*c*]pyridines / N. Herz, S. Tocker // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. – V. 70. – P. 6353 – 6354.
140. Matoba, K. Synthesis in the Diazasteroid Group. XVIII. Syntheses of the 9,17-Diazasteroid System / K. Matoba, A. Fukushinma, H. Takahata // *Chem. Pharm. Bull.* – 1982. – V. 30. – P. 1300 – 1306.
- 141 Багуцкий, В. В. Синтез замещенных 5*H*-1,2,3,4,6,7,8,9-октагидродипиридо[4,3-*b*; 3',4'-*d*]пирролов конденсацией Пикте-Шпенглера / В. В. Багуцкий, О. Г. Куликович // *ХГС.* – 2000. – № 5. – С. 617 – 622.
142. Nagafugi, P. A General Synthesis of Pyrroles and Fused Pyrrole Systems from Ketones and Amino Acids / P. Nagafugi, M. Cushman // *J. Org. Chem.* – 1996. – V. 61. – P. 4999 – 5003.

-
143. Cossy, G. The Thermal Rearrangement of *N*-Alkyl-*N*-Vinylpropargylamines into 2-Methylpyrroles. A New Synthesis of Annulated[*b*]Pyrroles / G. Cossy, C. Poitevin, L. Salle, P. D. Gomez // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – V. 37. – P. 6709 – 6710.
144. Трофимов, Б. А. Стереохимические аспекты образования пирролов из замещенных пиперидин-4-оноксимов и ацетилена / Б. А. Трофимов, А. М. Васильцов, А. И. Михалева, Г. А. Калабин, В. В. Щербаков // *ХГС.* – 1991. – № 10. – С. 1365 – 1370.
145. Варламов, А. В. Гетероциклизация оксимов тропинона и 3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она с ацетиленом в суперосновной среде / А. В. Варламов, Л. Г. Воскресенский, Т. Н. Борисова // *ХГС.* – 1999. – № 5. – С. 683 – 687.
146. Трофимов, Б. А. Пирролы из кетоксимов и ацетилена. XXXVI. Синтез 4,4,6,6-тетраметил-4,5,6,7-тетрагидро-5-азаиндола, его нитроксильного, винильного производных и спин-меченого сополимера / Б. А. Трофимов, А. Б. Шапиро, Р. Н. Нестеренко, А. И. Михалева, Г. А. Калабин, Н. И. Голованова, И. В. Яковлева, С. Е. Коростова // *ХГС.* – 1988. – № 3. – С. 350 – 355.
147. Sagitova, E. F. Acetylene based short route from 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-one oxime to 2-(pyrazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrrolo[3,2-*c*]pyridines / E. F. Sagitova, D. N. Tomilin, O. V. Petrova, A. B. Budaev, L. N. Sobenina, B. A. Trofimov, G. Q. Yang and R. Hu // *Mend. Comm.* – 2019. – V. 29. – P. 658 – 660.
148. Рудаков, Г. А. Химия и технология камфоры / Г. А. Рудаков // Изд. «Лесная промышленность». – 1976. – С. 208.
149. Sokolova, A. S. Discovery of a new class of antiviral compounds: Camphor imine derivatives / A. S. Sokolova, O. I. Yarovaya, A. V. Shernyukov, Y. V. Gatilov, Y. V. Razumova, V. V. Zarubaev, T. S. Tretiak, A. G. Pokrovsky, O. I.

-
- Kiselev, N. F. Salakhutdinov // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 105. – P. 263 – 273.
150. 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.
151. Borrero, N.V. Phenazine antibiotic inspired discovery of potent bromophenazine antibacterial agents against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* / N. V. Borrero, F. Bai, C. Perez, B. Q. Duong, J. R. Rocca, S. Jin, R. W. Huigens III // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – V. 12. – P. 881 – 886.
152. Рудаков, Д. А. Способ синтеза оксида азота(IV) / Д. А. Рудаков // Евразийская заявка № 201700017. Бюллетень ЕАПВ. – 2018. – №4. – С. 52.