МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Зелина Елена Юрьевна

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ «КИСЛОТНЫЙ ГИДРОЛИЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ФУРАНОВ – ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ РЕАКЦИЯ ПААЛЯ-КНОРРА» В СИНТЕЗЕ 1,2-АННЕЛИРОВАННЫХ ПИРРОЛОВ

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2020

Работа выполнена на кафедре фармакологии и фармации и в научно-исследовательской лаборатории органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Научный руководитель:

Учускин Максим Григорьевич
кандидат химических наук

Официальные оппоненты:

Вацадзе Сергей Зурабович
доктор химических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией супрамолекулярной химии (№2) ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук» (ИОХ РАН)

Негребецкий Вадим Витальевич
доктор химических наук, доцент, профессор РАН, заведующий кафедрой химии лечебного факультета и отделом медицинской химии и токсикологии НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Чусов Денис Александрович
кандидат химических наук, старший научный сотрудник группы эффективного катализа (ГЭК) № 117 ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук» (ИНЭОС РАН)

Защита диссертации состоится «17» февраля 2021 г. в 11:00 часов на заседании Диссертационного совета МГУ.02.01 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, МГУ, химический факультет, аудитория 446.

e-mail: tvm@org.chem.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27). Со сведениями о регистрации участия в защите в удаленном интерактивном режиме и с диссертацией в электронном виде также можно ознакомиться на сайте ИАС «ИСТИНА»: https://istina.msu.ru/dissertations/337662818/

Автореферат разослан «24» декабря 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета МГУ.02.01,
доктор химических наук, профессор Т.В. Магдесиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы. Одним из привилегированных представителей гетероциклических соединений является пиррол благодаря своей фундаментальной и прикладной значимости. Известно, что некоторые замещенные пирролы используются в производстве органических проводников, полупроводников, пластмасс, аналитических реагентов и красителей. Производные пиррола являются ключевыми фрагментами таких жизненно важных макроциклов, как гем, хлорофилл, порфириноген, витамин B_{12} и др. Для медицинской химии особый интерес представляют 1,2-аннелированные пирролы, поскольку каркасы этих гетероциклических систем являются структурными фрагментами многих физиологически активных природных и синтетических соединений, в том числе, некоторых лекарственных препаратов. Известно, что конденсированные пирролы обладают различной биологической активностью, такой как антибактериальная, противогрибковая, противомалярийная, противоопухолевая, антипсихотическая и др. В течение последних десятилетий при разработке лекарств все больше внимания уделяется созданию полигетероциклических каркасов, что связано со способностью гетероатомов эффективно связываться с различными молекулярными биомишенями. В связи с этим производные пиррола, аннелированные с другими гетероциклическими ядрами представляют высокий интерес для изучения.

Обширный фармакологический профиль 1,2-аннелированных пирролов инициировал большой интерес исследователей к разработке и созданию общих методов синтеза представителей данного класса соединений. Наиболее простым и распространенным подходом к синтезу замещенных пирролов является реакция Пааля-Кнорра, основанная на межмолекулярном взаимодействии 1,4-дикарбонильных соединений с аммиаком или первичными аминами. Известно, что в органическом синтезе однореакторные тандемные процессы имеют ряд преимуществ перед последовательными многостадийными, в частности, это связано с возможностью получения целевых продуктов без выделения и очистки промежуточных соединений, что существенно экономит время и ресурсы. Кроме этого, сокращение количества стадий может обеспечить значительное увеличение выходов целевых продуктов. Это стимулировало в последнее время изучение внутримолекулярного варианта реакции Пааля-Кнорра, при котором происходит одновременное формирование двух аннелированных гетероциклов. Труднодоступность исходных аминодикарбонильных соединений осложняет прямую реализацию этого подхода, однако известно, что производные фурана в кислых условиях могут реагировать как синтетические эквиваленты 1,4-дикетонов. Эта реакционная способность фуранового цикла может быть использована для осуществления внутримолекулярной реакции Пааля-Кнорра через образование промежуточных дикарбонильных соединений. Дополнительным преимуществом фурановых субстратов является возможность их получения из продуктов переработки биомассы, что может обеспечить низкую себестоимость синтезируемых из них азагетероциклов.

Актуальным направлением развития органического синтеза является использование замещенных фуранов для разработки общих методов получения гетероциклических соединений, в частности, перспективной областью исследования является изучение последовательности

«кислотный гидролиз замещенных фуранов – внутримолекулярная реакция Пааля-Кнорра» в синтезе 1,2-аннелированных пирролов – веществ, представляющих большой интерес для медицинской химии.

Целью работы является разработка методологии синтеза 1,2-аннелированных пирролов, основанной на кислотно-катализируемой внутримолекулярной реакции Пааля-Кнорра, с использованием легкодоступных фурановых субстратов как синтетических эквивалентов 1,4-дикарбонильных соединений.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи исследования**:

- разработка методов синтеза исходных замещенных фуранов, содержащих подходящие функциональные группы;
- изучение влияния структуры исходных субстратов и реакционных условий на протекание ключевых превращений; определение факторов, влияющих на направленность кислотно-катализируемой рециклизации фурановых аминов, поиск альтернативных путей раскрытия фуранового цикла;
- определение области применения внутримолекулярной реакции Пааля-Кнорра для получения 1,2-аннелированных пирролов:
  - разработка метода синтеза пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-онов из фурфуриламинов;
  - разработка метода синтеза пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепин-4-онов из 2-фурилэтиламинов;
  - разработка метода синтеза бенз- и гетарен-аннелированных пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепинов из 2-фурилэтиламинов;
  - разработка метода синтеза пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов из фурфуриламинов.

Объектами исследования являлись легкодоступные фурановые амины как синтетические эквиваленты 1,4-дикарбонильных соединений.

Предметом исследования была кислотно-катализируемая внутримолекулярная реакция Пааля-Кнорра в синтезе 1,2-аннелированных пирролов.

Научная новизна. Изучена возможность применения замещенных фуранов для синтеза 1,2-аннелированных пирролов с помощью последовательности «кислотный гидролиз замещенных фуранов – внутримолекулярная реакция Пааля-Кнорра». Показаны особенности протекания кислотно-катализируемой рециклизации 3-амино-*N*-(фурфурил)пропанамидов, приводящей к образованию пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-онов и выявлены ограничения постадийного превращения, начинающегося с удаления фталимидной защитной группы. Предложен альтернативный однореакторный метод синтеза пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-онов и изомерных пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепин-4-онов, основанный на использовании легкодоступных *N*-Boc-аминокислот, а также соответствующих фурфуриламинов и 2-фурилэтиламинов. Изучено влияние заместителей в исходных реагентах на протекание ключевых превращений. Показана возможность применения разработанного метода для получения оптически активных азагетероциклов при использовании в качестве исходных соединений хиральных аминокислот.

Разработана стратегия «кислотно-катализируемый гидролиз фуранов – тандемная восстановительная внутримолекулярная циклизация по Паалю-Кнорру» для получения *N*-

ацилированных бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепинов и их *NH*-аналогов из соответствующих 2-нитро-*N*-(2-фурилэтил)анилинов. Детально изучены особенности синтеза целевых гетероциклов, содержащих различные заместители в ароматическом ядре и при атоме азота, найдены границы применимости и ограничения разработанного метода. Рассмотрены предполагаемые механизмы конкурентно протекающей деструкции исходных соединений и промежуточных продуктов в условиях кислотного гидролиза, а также механизм формирования целевых соединений. Показана возможность применения разработанной последовательности для синтеза гетарен-аннелированных пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепинов.

Разработан новый подход к синтезу пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов, основанный на восстановительной циклизации нитро-1,4-дикетонов, полученных в результате кислотно-катализируемого гидролиза *N*-(фуран-2-илметил)-2-нитроанилинов. Изучены различные восстановительные системы для внутримолекулярной циклизации по Паалю-Кнорру. Обнаружена возможность конкурентного образования 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалина, рассмотрен предполагаемый механизм его формирования в условиях восстановительной циклизации. Показана возможность применения разработанной последовательности для синтеза пиридо[2,3-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиразина.

Теоретическая и практическая значимость. Изучены фундаментальные аспекты химических превращений фуранов в гетероциклические соединения. Выявлены закономерности протекающих процессов. Показано, что предложенные в работе методы синтеза, основанные на использовании легкодоступных фуранов и простых реакционных условий, позволяют эффективно получать 1,2-аннелированные пирролы.

Разработанный однореакторный метод синтеза пирроло[1,2-*x*][1,4]диазепинов, основанный на использовании последовательности «раскрытие фуранового ядра – образование пиррольного цикла» применим для широкой серии исходных фурановых субстратов, содержащих различные заместители, что, в свою очередь, позволяет получать большой ряд целевых продуктов.

Предложен простой и эффективный метод синтеза бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепинов, пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов и их гетероциклических аналогов, основанный на восстановительной циклизации 1-[*o*-нитро(гет)арил]-2,5-дикетонов, полученных в результате кислотно-катализируемого гидролиза соответствующих легкодоступных фуранов.

Синтезирована обширная библиотека новых 1,2-аннелированных пирролов, являющихся привлекательными объектами для медицинской химии и фармакологии, исследована их цитотоксическая активность. Выбраны наиболее перспективные кандидаты для дальнейших исследований биологической активности.

По результатам работы получены два патента РФ на изобретение «Способ получения производных 10-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*][1,5]бензодиазепина» и «Способ получения производных 7-алкил-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепин-4(5*H*)-она».

Методология диссертационного исследования. Методическая часть исследования заключалась в разработке методологии синтеза 1,2-аннелированных пирролов, основанной на кислотно-катализируемой внутримолекулярной реакции Пааля-Кнорра, с применением

легкодоступных фурановых субстратов как синтетических эквивалентов 1,4-дикарбонильных соединений. В ходе проведения исследования были использованы разнообразные синтетические и инструментальные методы. Очистка всех синтезированных соединений проводилась методами колоночной хроматографии, перегонки, перекристаллизации. Строение и чистота полученных соединений определялись комплексом современных методов физико-химического анализа (ИК-, ЯМР ^{1}H, ^{13}C-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного и элементного анализа).

Положения, выносимые на защиту.

- Кислотный гидролиз 3-амино-*N*-(фурфурил)пропионамидов и 2-амино-*N*-(фурилэтил)-ацетамидов и последующая внутримолекулярная реакция Пааля-Кнорра приводят к производным пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-она и пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепин-4-она.
- Кислотный гидролиз 2-нитро-*N*-(2-фурилэтил)анилинов и их гетероциклических аналогов и последующая тандемная восстановительная внутримолекулярная циклизация по Паалю-Кнорру приводят к бенз- и гетарен-аннелированным пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепинам.
- Кислотный гидролиз замещенных *N*-фурфурил-2-нитроанилинов и *N*-фурфурил-3-нитропиридин-2-амина и последующая тандемная восстановительная внутримолекулярная циклизация по Паалю-Кнорру приводят к пирроло[1,2-*a*]хиноксалинам и 5,6-дигидропиридо[2,3-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиразину.

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 18 печатных работ: 3 статьи в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus), рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 02.00.03 – «Органическая химия», 2 патента Российской Федерации и тезисы 13 докладов на российских и международных научных конференциях.

Степень достоверности и апробация результатов. Строение и чистота синтезированных соединений подтверждены данными ИК-, ЯМР ^{1}H, ^{13}C-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного и элементного анализа.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на научных конференциях различного уровня: Третьей Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014); Уральском научном форуме «Современные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2014); IV Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2014); Международном конгрессе по гетероциклической химии «KOST-2015» (Москва, 2015); Первой Всероссийской молодежной школе-конференции: «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016); Домбайском Кластере конференций по органической химии (Домбай, 2016); V Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2016); Всероссийской юбилейной конференции с международным участием, посвященной 100-летию Пермского университета (Пермь, 2016); V Всероссийской конференции с международным участием «Енамины в органическом синтезе» (Пермь, 2017); V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии (Владикавказ, 2018); V Международной конференции «Успехи

синтеза и комплексообразования» (Москва, 2019); Всероссийской научной конференции с международным участием «Поликарбонильные соединения» (Пермь, 2019); Открытом конкурсе-конференции научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров «ИНЭОС OPEN CUP» (Москва, 2019).

Личный вклад автора состоит в подборе и анализе литературных данных по теме исследования, планировании и проведении эксперимента, постановке промежуточных задач. Автор осуществил синтез, выделение и очистку целевых и промежуточных соединений, полученных в работе, проводил подготовку соединений к изучению их физико-химических свойств, запись спектров ядерного магнитного резонанса, анализ полученных результатов, принимал непосредственное участие в подготовке материалов к публикации в научных журналах и их представлении на научных конференциях.

Объем и структура диссертационной работы. Диссертационная работа состоит из 7 разделов: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы, приложения. Работа изложена на 153 страницах машинописного текста, содержит 108 схем, 5 рисунков и 3 таблицы. Список цитируемой литературы включает 228 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Предметом изучения диссертационной работы стала разработка методологии синтеза 1,2-аннелированных пирролов. Согласно поставленной **цели работы** в основу методологии синтеза 1,2-аннелированных пирролов нами положены **два подхода**:

а. кислотный гидролиз замещенных фурановых аминов – внутримолекулярная реакция Пааля-Кнорра (подход *а*, схема 1);

б. кислотно-катализируемый гидролиз фуранов – тандемная восстановительная внутримолекулярная циклизация по Паалю-Кнорру (подход *б*, схема 1).

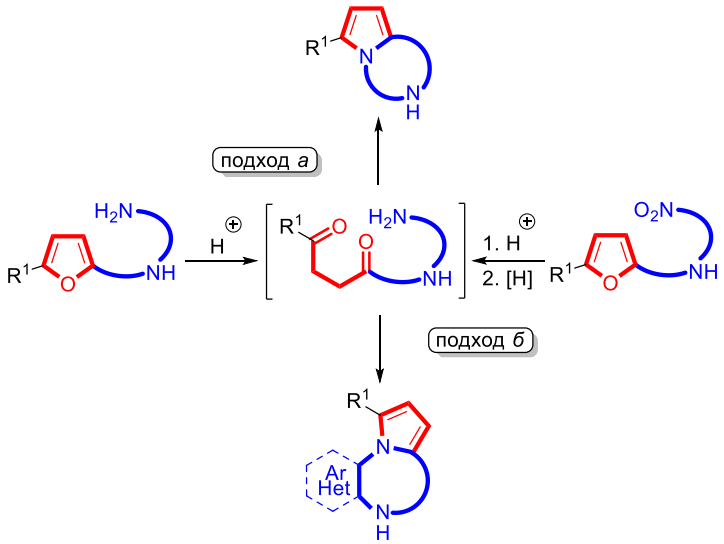


Схема 1.

1 Синтез производных пирроло[1,2-*x*][1,4]диазепина

1.1 Однореакторный метод синтеза производных пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-она

В 2010 году исследовательской группой Бутина был описан синтез 7-метил-1,2,4,5-тетрагидро-3*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-она из 5-метилфурфуриламина, который ацилировали 3-(фталимидо)пропионилхлоридом с образованием амида. Снятием фталимидной группы и введением *трет*-бутоксикарбонильной группы был получен Boc-защищенный фурфуриламин, который с умеренным выходом превратили в целевой продукт, используя последовательность превращений «кислотно-катализируемое раскрытие фуранового цикла – замыкание диазепинового кольца – замыкание пиррольного цикла» (схема 2).

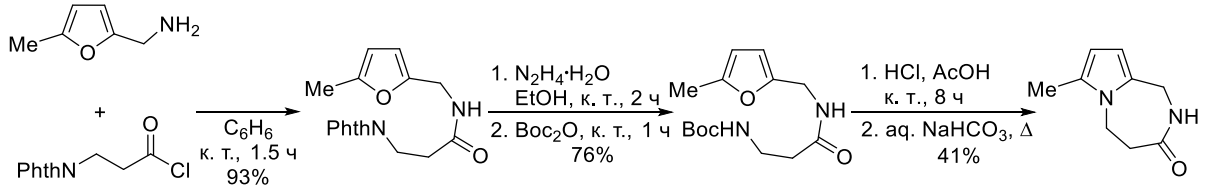


Схема 2.

Мы упростили синтетическую процедуру, исключив этап получения Boc-защищенного фурфуриламина. Для этого модельный субстрат **1a** подвергали гидразинолизу в стандартных условиях, что приводило к образованию аминоамида **2a**, который без дополнительной очистки обрабатывали при комнатной температуре в течение 24 часов смесью HCl/AcOH. В этих условиях в результате кислотного гидролиза **2a** образуется 1,4-дикетон **3a**, который после добавления воды и $NaHCO_3$ циклизуется в течение суток при комнатной температуре в пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-он **4a** с выходом 33%. (схема 3).

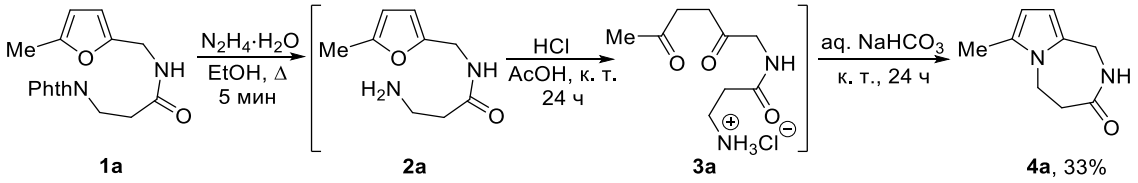


Схема 3.

С целью повышения выхода пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-она **4a** мы протестировали условия раскрытия фуранового цикла (HCl/AcOH или HCl/EtOH); оптимальным оказалось проведение реакции в уксусной кислоте в присутствии концентрированной соляной кислоты при комнатной температуре в течение 24 часов, а последующее двухминутное кипячение реакционной смеси в присутствии $NaHCO_3$ позволило получить целевой продукт с 38% выходом. Мы также протестировали другие исходные *N*-(фурфурил)амиды **1**, которые получили ацилированием легкодоступных фурфуриламинов **5** 3-(фталимидо)пропионилхлоридом **6a** в бензоле при комнатной температуре (схема 4).

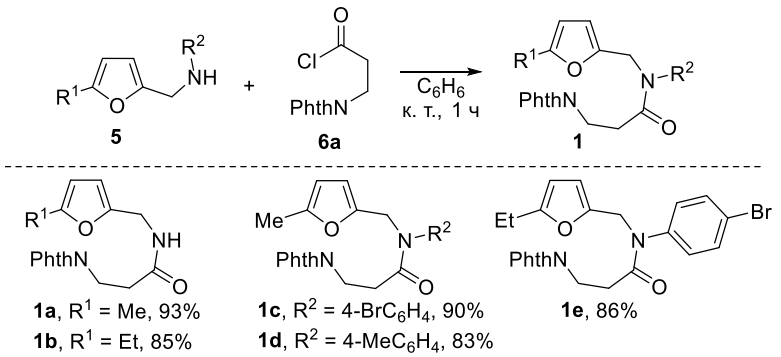


Схема 4.

Гидразинолиз соединений **1** и последующая рециклизация *N*-(фурфурил)амидов **2**, в свою очередь, приводят к образованию желаемых 4,5-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3(2*H*)-онов **4** с умеренными выходами (схема 5).

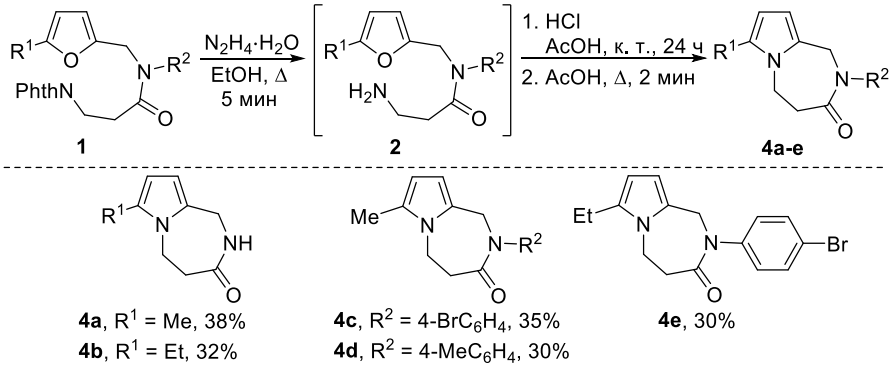


Схема 5.

Методика оказалась неприменима для *N*-(фурфурил)амида **7a**, содержащего бензоильный фрагмент при атоме азота амидной группы. В данном случае на стадии гидразинолиза происходит образование сложной смеси, при разделении которой удалось выделить в чистом виде только *N*-(фурфурил)бензамид **8a** (схема 6).

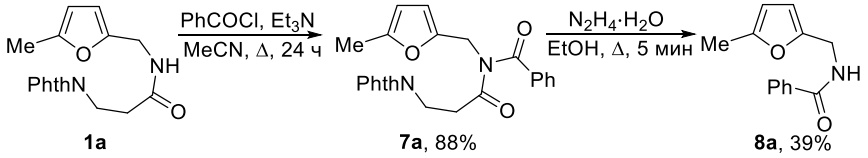


Схема 6.

Поскольку сложность выделения промежуточных продуктов и многостадийность процесса создают трудности для наработки целевых продуктов, мы разработали альтернативный подход к целевым структурам **4**, основанный на использовании Boc-защищенных аналогов 3-амино-*N*-(фурфурил)пропанамидов в последовательных превращениях: ацилирование/снятие защитной группы/раскрытие фуранового кольца/циклизация по Паалю-Кнорру.

Мы начали исследования с синтеза модельного пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-она **4a** (схема 7). Для этого Boc-защищенный β-аланин **9a** вводили в реакцию с 5-метилфурфуриламином (**5a**) в присутствии *N*-метилморфолина (NMM) и 1-этил-3-[3-(диметиламино)-пропил]карбодиимида (EDC) в 1,2-дихлорэтане. Дальнейшая обработка амида **10a** концентрированной HCl в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре в течение 8 часов с

последующей нейтрализацией соляной кислоты Na_2CO_3 и десятиминутным нагреванием реакционной смеси при 120 °C привели к образованию пирролодиазепинона **4a** в результате циклизации по Паалю-Кнорру. Поскольку пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-он **4a** хорошо растворим в воде, мы исключили обработку реакционной смеси водой на последней стадии процесса, чтобы избежать потери продукта при его выделении. Максимальный выход целевого продукта **4a** (86%) был получен при кипячении реакционной смеси в уксусной кислоте в течение 10 минут.

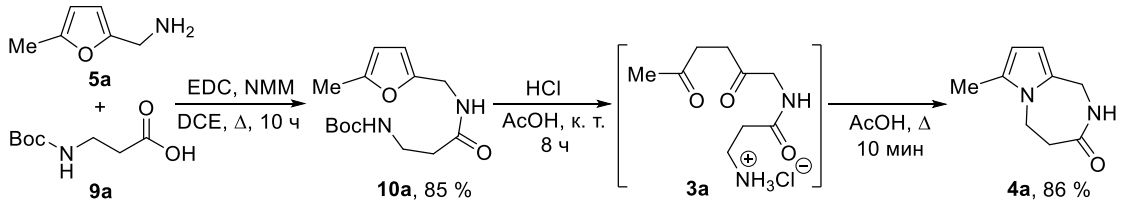
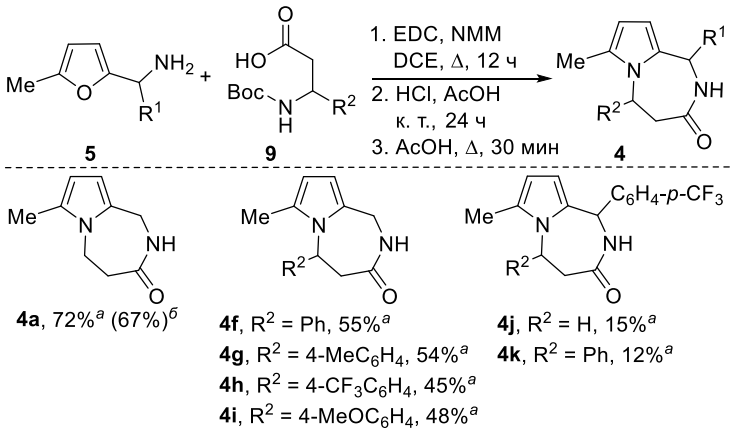


Схема 7.

Изучив каждую стадию этой цепочки по отдельности, мы предположили, что синтетическую процедуру можно существенно упростить, проводя все стадии процесса в однореакторном режиме. Для этого после завершения реакции ацилирования смесь упаривали досуха, а последующий катализируемый кислотой гидролиз фуранового ядра и внутримолекулярную реакцию Пааля-Кнорра осуществляли по процедуре, аналогичной описанной выше, что позволило получить продукт **4a** с выходом 72%. Воодушевлённые успехом *one-pot* метода, мы изучили сферу его применимости для синтеза серии замещенных пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-онов **4** (схема 8).



[а] Масштаб реакций: 3 ммоль *N*-Boc-аминоксилоты;
[б] Масштаб реакции: 9 ммоль *N*-Boc-аминоксилоты

Схема 8.

Мы нашли, что целевые продукты **4f-i** образуются с несколько более низкими выходами, чем модельный продукт **4a**. Вероятно, это вызвано создаваемыми ароматическим заместителем в аминокислотном остатке стерическими затруднениями для осуществления внутримолекулярной реакции Пааля-Кнорра. Еще сильнее на эффективность реакции влияет наличие заместителя при метиленовом звене исходного фурфуриламина. Когда мы использовали фурфуриламин **5j**, содержащий в α-положении арильную группу, целевые пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-оны **4j**,**k** были получены с низкими выходами. Видимо, это связано с конкуренцией протонирования α-атома углерода фуранового цикла в интермедиатах типа **10**, приводящего к образованию

дикетонов **3** (путь *а*, схема 9), с протонированием амидной группы, ведущим к расщеплению *C*-*N* связи с образованием стабильного α-замещенного фурфурильного катиона **C** (путь *б*, схема 9).

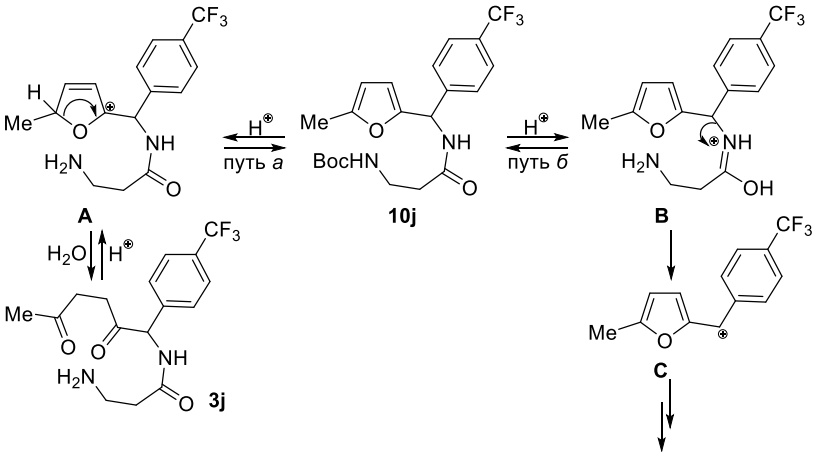


Схема 9.

Поскольку методом, основанным на использовании 3-(фталимидо)пропионилхлорида, *N*-замещенные пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-оны **4c-e** удалось получить лишь с невысокими выходами, мы применили разработанный *one-pot* метод для синтеза пирролодиазепинов из *N*-замещенных фурфуриламинов **5**, но для таких субстратов он оказался неэффективным ввиду сложности их вовлечения в реакцию ацилирования. Однако мы нашли, что алкилзамещенные пирролодиазепиноны можно легко получить реакцией алкилирования соответствующих *NH*-производных. В частности, последовательная обработка пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-она **4a** гидридом натрия и алкилгалогенидом в абсолютном тетрагидрофуране при комнатной температуре приводит к *N*-замещенным диазепинам **4l**,**m** с высокими выходами (схема 10).

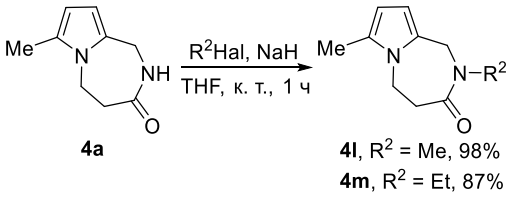


Схема 10.

1.2 Однореакторный метод синтеза производных пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепин-4-она

Ранее был описан синтез пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепин-4-она, основанный на использовании исходного субстрата с фталимидной защитной группой (схема 11). К сожалению, этот метод характеризуется низким выходом целевого продукта, а также осложняется необходимостью проведения дополнительных стадий синтеза, связанных с введением и снятием защитной группы, выделением промежуточных продуктов.

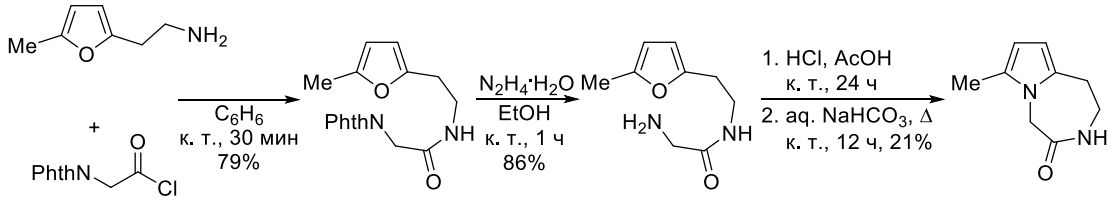


Схема 11.

Поэтому мы применили разработанный на предыдущем этапе *one-pot* метод для синтеза пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепин-4-онов. По известным методикам мы синтезировали серию замещённых 2-(фуран-2-ил)этиламинов **11** и ввели их в реакцию с разнообразными *N*-Boc-защищёнными α-аминокислотами **12** (аланин, валин, норлейцин, фенилаланин, метионин, триптофан). В результате мы получили широкую серию 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепин-4(5*H*)-онов **13** с выходами 54–70% на три стадии, выполненных в однореакторном режиме, что соответствует среднему выходу на каждой стадии ~85% (схема 12). Исключение составляет соединение **13d**, которое получено с выходом только 42%, что, вероятно, является результатом стерических препятствий на ключевой стадии циклизации аминодикетонов по Паалю-Кнорру, вызванных объемным *трет*-бутильным заместителем при атоме C(5) исходного фурфуриламина **11d**. Заместители в других положениях исходных субстратов не оказывают существенного влияния на эффективность процесса.

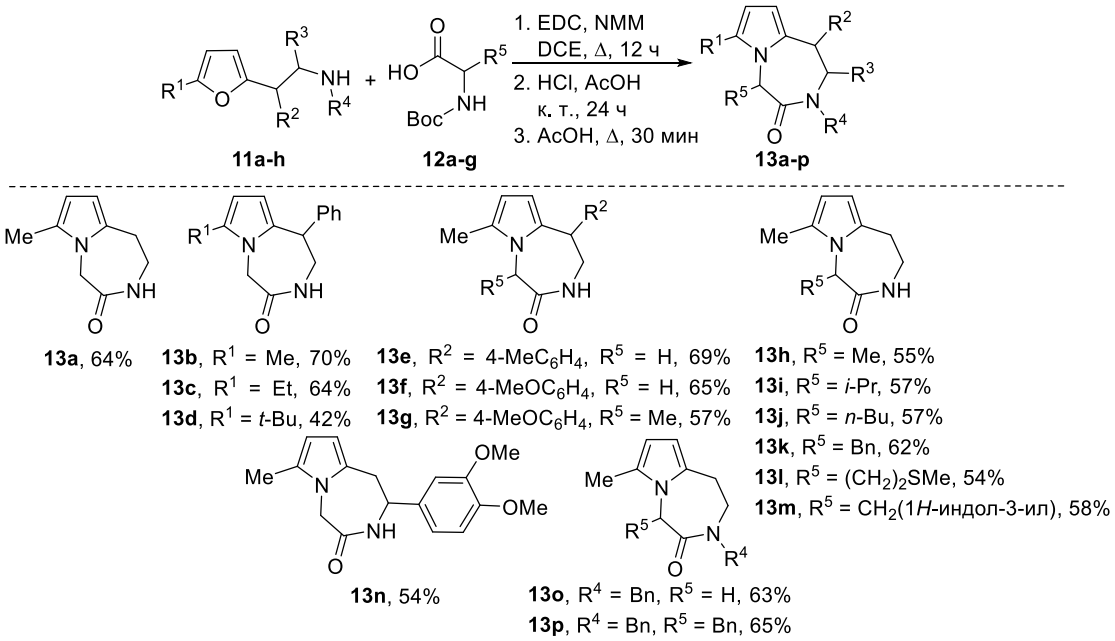


Схема 12.

На следующем этапе исследований мы проверили возможность получения оптически активных пирролодиазепинов из соответствующих аминокислот. С этой целью из оптически чистых *N*-Boc-аминокислот, таких как D-аланин **12b** и L-валин **12c** и 2-фурилэтиламина **11a** мы синтезировали 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепин-4(5*H*)-оны **13q**,**r** (схема 13). Мы нашли, что целевые пирролодиазепины образуются без потери оптической чистоты.

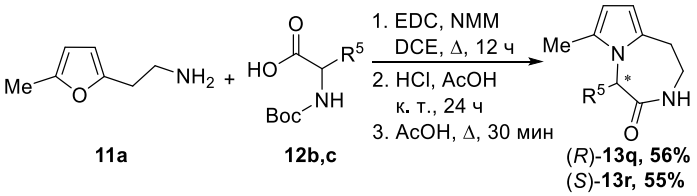


Схема 13.

В ходе изучения последовательности «раскрытие фуранового ядра – образование пиррольного цикла» мы разработали два подхода к синтезу функционализированных пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-онов и изомерных пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепин-4-онов. Синтезированные

пирроло[1,2-*x*][1,4]диазепины были исследованы *in vitro* на цитотоксическую активность с использованием стандартного МТТ-теста на четырех клеточных линиях. В результате исследований обнаружено, что пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепин-4-оны **13b-g**,**m-p** демонстрируют цитотоксичность от низкой до умеренной, в то время как большинство пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-онов **4** не обладают выраженной цитотоксичной активностью.

2 Синтез бензаннелированных пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепинов и их гетероциклических аналогов

Продолжая исследования в области рециклизации фурановых субстратов, изменив природу линкера, связывающего фурановый цикл и аминогруппу, в группе Бутина на двух примерах была показана возможность осуществления двухстадийного метода синтеза ближайших структурных аналогов – бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепинов (схема 14).

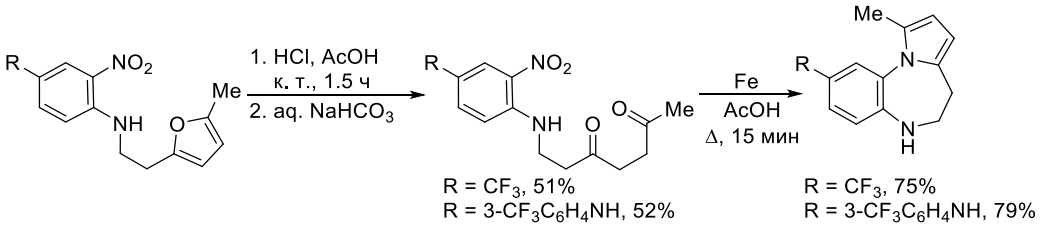


Схема 14.

Поскольку метод имеет большой синтетический потенциал, мы решили детально изучить последовательность «раскрытие фуранового ядра – восстановительная циклизация в условиях реакции Пааля-Кнорра» для синтеза бензаннелированных пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепинов и их гетероциклических аналогов.

2.1 Синтез бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепинов

Исходные замещенные *N*-[2-(фуран-2-ил)этил]-2-нитроанилины **15a-k** были синтезированы реакцией ароматического нуклеофильного замещения при взаимодействии 1-галоген-2-нитробензолов **14** и 2-(5-метилфурил)этиламинов **11** (схема 15). Для осуществления превращения мы протестировали несколько условий проведения реакции. Оказалось, что наибольшие выходы субстратов **15a-k** достигаются при использовании следующих условий: а) кипячение реакционной смеси в ацетонитриле в присутствии избытка K_2CO_3 для **15a**,**c-f**,**h**; б) нагревание 1-фтор-4-метил-2-нитробензола (**14b**) и 2-(5-метилфуран-2-ил)этанамина (**11a**) при 125 °C без растворителя в присутствии избытка K_2CO_3 для **15b**; в) нагревание исходных компонентов при 100 °C в ДМСО в присутствии диизопропилэтиламина для **15g**; г) кипячение реакционной смеси в толуоле в присутствии избытка K_2CO_3 для **15i-k**.

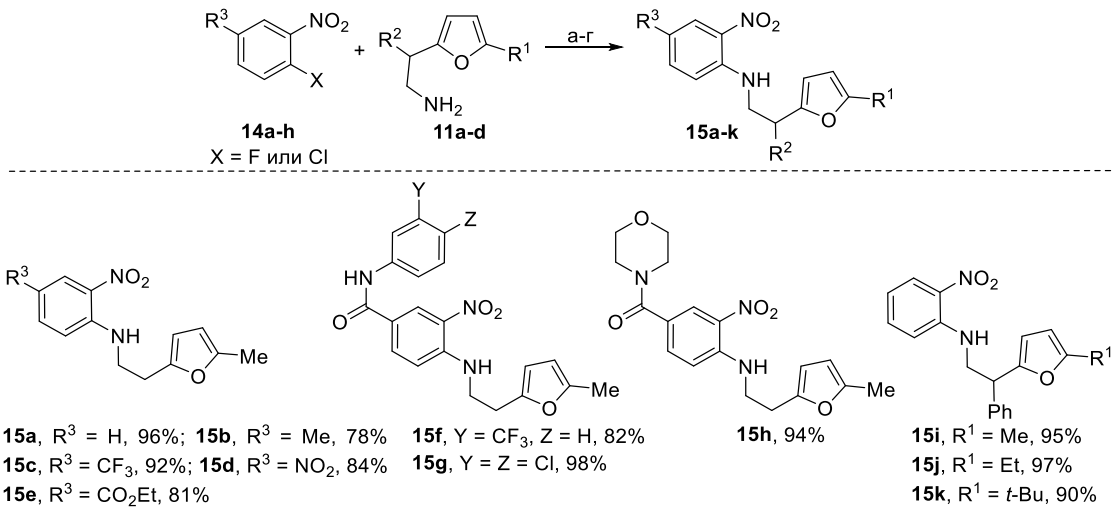


Схема 15.

Далее на модельном субстрате **15a** мы изучили возможность получения 7-[(2-нитрофенил)амино]гептан-2,5-диона (**16a**) в условиях кислотно-катализируемого гидролиза. Мы обнаружили, что при обработке смесью HCl/AcOH при комнатной температуре основным продуктом реакции является 2-нитроанилин (**17a**), тогда как желаемый нитро-1,4-дикетон **16a** образуется лишь в следовых количествах (схема 16).

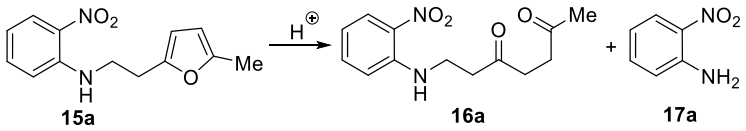


Схема 16.

Образование смеси 1,4-дикетона **16a** и 2-нитроанилина (**17a**), вероятно, связано с наличием двух центров протонирования в исходном соединении. Протонирование фуранового ядра приводит к гидролизу и образованию 1,4-дикетона **16a**, в то время как протонирование аминогруппы приводит к разрыву связи *C–N* и образованию побочного 2-нитроанилина (**17a**) и 2-винилфурана, который в этих условиях подвергается полимеризации.

Для того, чтобы улучшить выходы 1,4-дикетонов **16**, мы протестировали несколько кислотно-каталитических систем, оценили влияние температуры, времени и соотношения реагентов на ход реакции. Таким образом, были выбраны две реакционные системы для осуществления превращения: 12 M HCl, AcOH, к. т. (метод А); 2 M HCl, MeCN, кипячение (метод Б). Мы обнаружили, что при наличии дополнительных электроноакцепторных групп (CF_3, NO_2, CO_2Et и т.д.) в ароматическом заместителе исходных фуранов **15** выходы желаемых продуктов значительно повышались, поскольку эти группы подавляли протонирование анилинового атома азота, что обеспечивало преимущественное протонирование фуранового ядра. Напротив, при использовании фурана **15i**, содержащего фенильную группу в метиленовом фрагменте, желаемый дикетон **16i** не получается вовсе, а образуется исключительно 2-нитроанилин (**17a**) (схема 17).

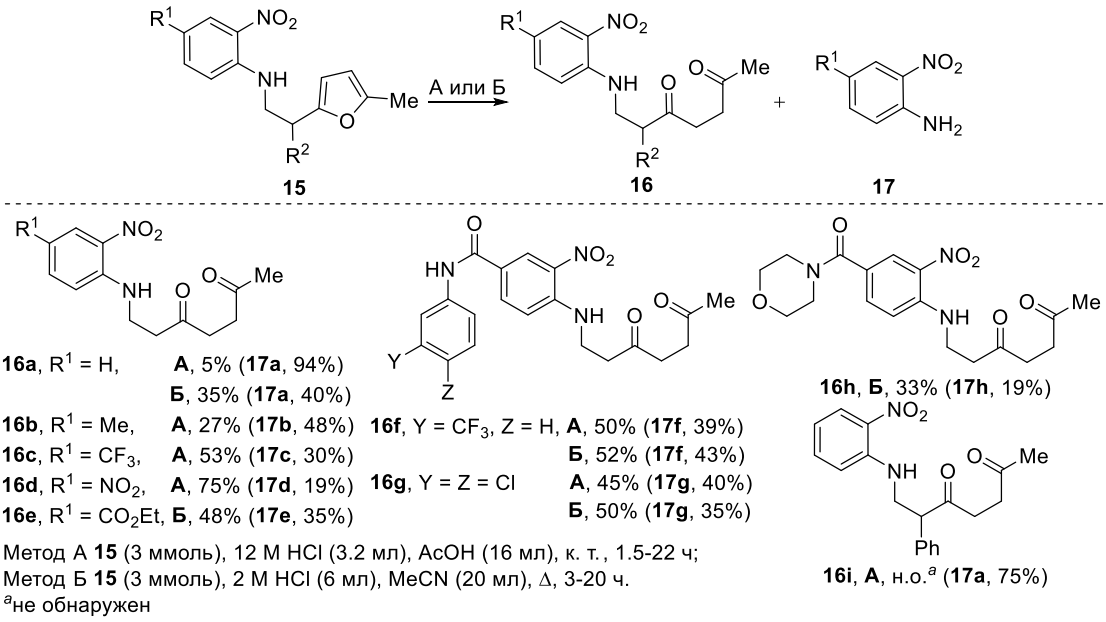


Схема 17.

Несмотря на обнадеживающие результаты, синтез 1,4-дикетонов **16** оказался довольно трудоемким из-за низкой хемоселективности кислотного гидролиза. С целью подавить протонирование атома азота и тем самым минимизировать образование нитроанилинов **17** мы ввели защитную группу при атоме азота реакцией ацилирования фурфуриламинов **15** различными хлорангидридами. Дальнейший гидролиз амидов **18** приводил к соответствующим 1,4-дикетонам **19** с хорошими и превосходными выходами, при этом образование побочных продуктов не наблюдалось (схема 18).

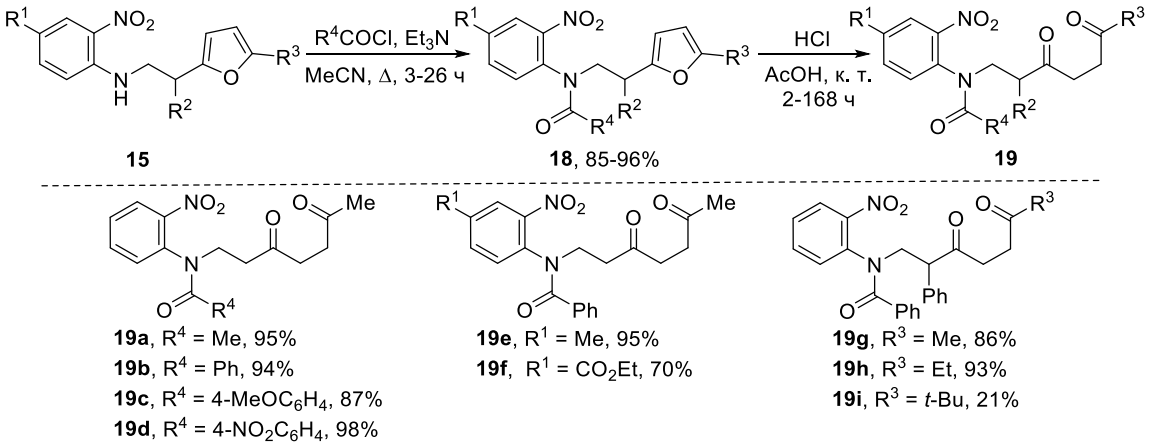


Схема 18.

Немного сниженный выход 4-[(3,6-диоксогептил)амино]-3-нитробензоата (**19f**), вероятно, связан с частичным гидролизом сложноэфирной группы. Кроме этого, мы нашли, что 1,4-дикетон **19i** образуется с выходом 21% из-за низкой конверсии (25%) исходного фурана **18i** в стандартных условиях реакции. В результате выход в пересчете на израсходованный исходный фуран **18i** составляет 84%.

Далее мы изучили применимость домино-последовательности, включающей восстановление нитрогруппы и внутримолекулярную реакцию Пааля-Кнорра для синтеза бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепинов (схема 19).

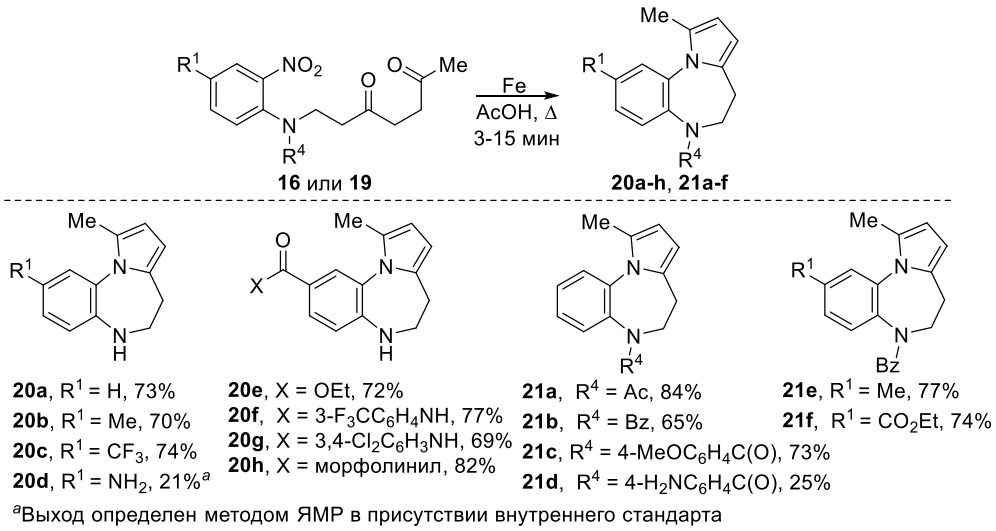


Схема 19.

Мы установили, что восстановительная циклизация замещенных 1,4-дикетонов **16a-h** и **19a-f** приводит к целевым продуктам **20a-n**, **21a-f** с высокими выходами. Исключением являются 1,4-дикетоны **16d** и **19d**, содержащие дополнительную нитрогруппу. В этих случаях выходы желаемых диазепинов **20d**, **21d** не превышают 25%. Это является результатом побочных процессов олигомеризации вследствие присутствия дополнительной реакционноспособной аминогруппы, образующейся в условиях реакции.

Интересные результаты были получены при восстановлении замещенных по метиленовому фрагменту 1,4-дикетонов **19g-i**. Наряду с ожидаемыми пирролодиазепинами **21g-i** мы обнаружили формирование бензимидазолов **22a-c**, что, вероятно, связано со стерическими препятствиями, вызванными наличием фенильной группы, при атаке аминогруппой атома углерода ближайшей карбонильной группы. Для субстрата, содержащего объемный *трет*-бутильный заместитель при дистальной карбонильной группе бензимидазол **22c** был основным продуктом, а целевой диазепин **21i** образовывался с низким выходом (схема 20).

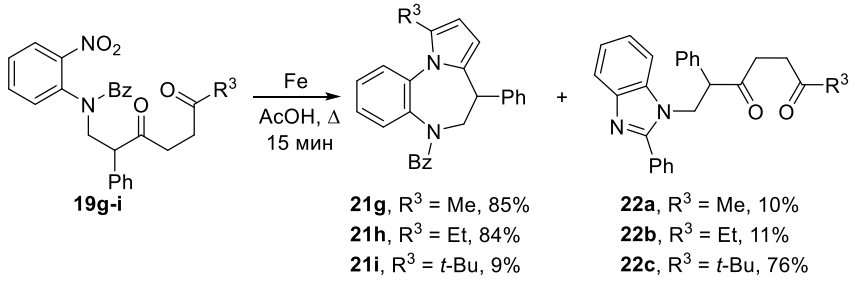


Схема 20.

Мы также проверили, насколько легко может быть удалена ацильная защитная группа в синтезированном (10-метил-6,7-дигидро-5*H*-бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепин-5-ил)(фенил)-метаноне **21b**. Так, в результате кипячения в метанольном растворе NaOH с количественным выходом образуется привлекательный для медицинской химии *NH*-диазепин **20a** (схема 21).

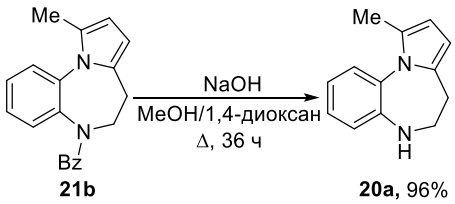


Схема 21.

2.2 Синтез гетарен-аннелированных пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепинов

На следующем этапе работы мы применили разработанный метод синтеза для получения пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепинов, аннелированных с гетероциклическим ядром. В результате ароматического нуклеофильного замещения атома хлора в коммерчески доступном 2-хлор-3-нитропиридине (**23a**) при действии 2-(фуран-2-ил)этанамина (**11a**) получен *N*-[2-(5-метилфуран-2-ил)этил]-3-нитропиридин-2-амин (**24a**), который при ацилировании бензоилхлоридом был превращен в соответствующий *N*-защищенный амин **25a** (схема 22).

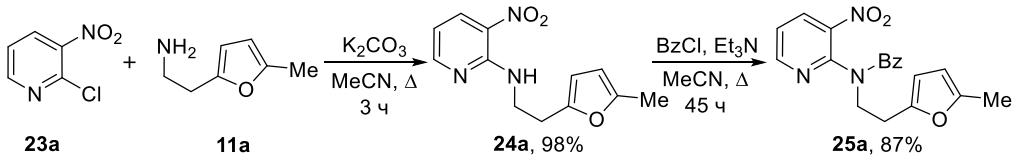
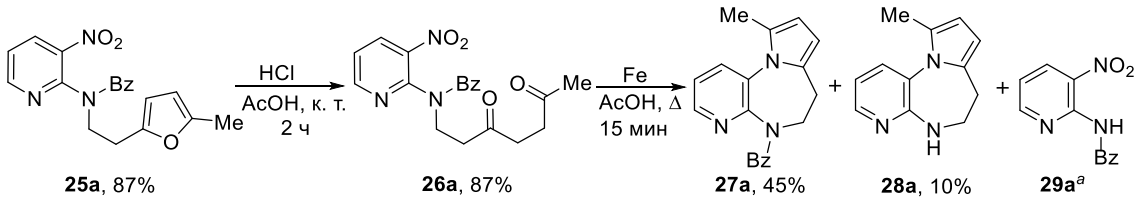


Схема 22.

Гидролиз амина **25a** при обработке смесью HCl/AcOH привёл с высоким выходом к 1,4-дикетону **26a**. Восстановительная циклизация в условиях, использованных для синтеза соединений **20**, **21**, дала целевой пиридо[2,3-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепин **27a** с выходом 45%. Умеренный выход продукта объясняется побочным образованием *NH*-диазепина **28a** и *N*-(3-нитропиридин-2-ил)бензамида (**29a**) (схема 23).



[a]Определен методом ГХ с масс-селективным детектором

Схема 23.

Мы предположили, что благодаря электронодефицитному характеру пиридинового цикла кислотный гидролиз фурана можно провести без использования защитной группы в амидном фрагменте. Действительно, раскрытие фуранового цикла в соединениях **24** и формирование пирролодиазепинового каркаса из дикетонов **30** протекали с очень хорошими выходами; образование побочных продуктов в этих реакциях не наблюдалось (схема 24).

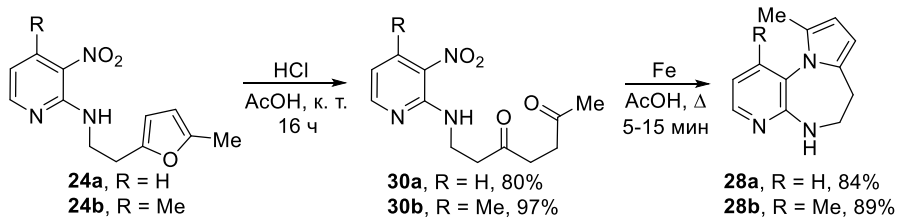


Схема 24.

На следующем этапе исследований мы применили аналогичную последовательность превращений для синтеза пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепинов, аннелированных с тиофеновым циклом. Промежуточные продукты и целевой пирроло[1,2-*d*]тиено[2,3-*b*][1,4]диазепин **34a** выделены с высокими выходами (схема 25).

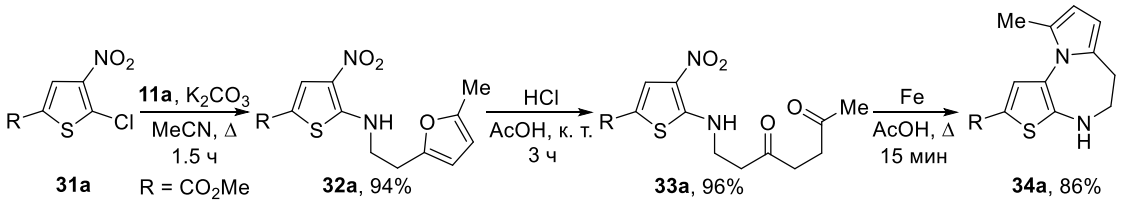


Схема 25.

Наконец, мы показали, что проблема умеренного выхода *N*-бензоилированного диазепина **27a** может быть решена путем изменения последовательности стадий его синтеза (схема 26). Установлено, что в результате обработки *NH*-диазепинов **28a** и **34a** бензоилхлоридом и триэтиламином количественно образуются соединения **27a** и **36a** соответственно. Кроме того, *N*-метилированные производные **35a** и **37a** могут быть эффективно получены из тех же субстратов последовательной обработкой NaH и MeI.

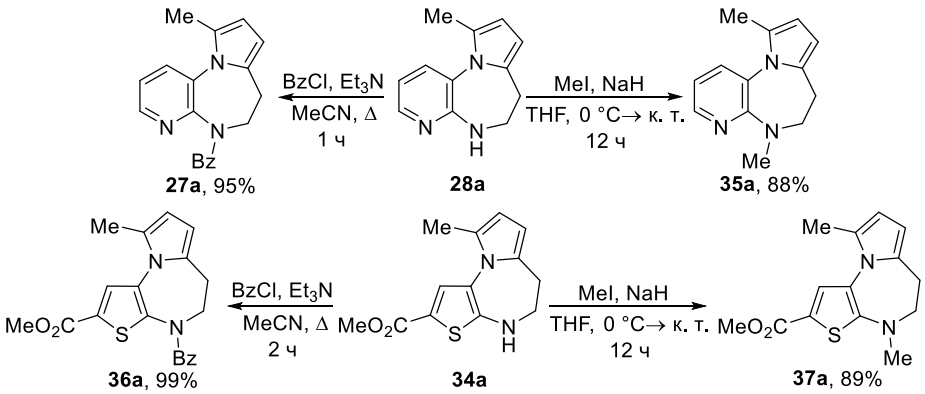


Схема 26.

Таким образом, мы изучили внутримолекулярную восстановительную циклизацию по методу Пааля-Кнорра, основанную на использовании в качестве исходных субстратов замещенных фуранов – синтетических предшественников 1,4-дикетонов, содержащих нитрогруппу как эквивалент аминофункции. Разработанный подход включает кислотно-катализируемое раскрытие фуранового ядра в легкодоступных *N*-(2-фурилэтил)-2-нитроанилинах или их гетероциклических аналогах, и последующую восстановительную циклизацию образованных нитро-1,4-дикетонов в перспективные для фармакологии (гет)арено[*x*,*y*-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепины с высокими выходами. Синтезированные бенз-, гетарен-аннелированные пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепины были исследованы *in vitro* на цитотоксическую активность с использованием

стандартного МТТ-теста на четырех клеточных линиях. В результате обнаружено, что соединения **20b**,**e**,**f**, **21b**,**c**,**e-h**, **28b**, **35a**, **34a**, **36a**, **37a** демонстрируют цитотоксичность от низкой до умеренной.

3 Синтез производных пирроло[1,2-*a*]хиноксалина

Продолжая исследования в области кислотно-катализируемой рециклизации фурановых аминов в разнообразные азагетероциклы, мы применили разработанную стратегию «кислотный гидролиз фурана – восстановительная циклизация нитро-1,4-дикетонов по методу Пааля-Кнорра» для синтеза пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов.

Исходные *N*-замещенные *N*-фурфурил-2-нитроанилины **38** получены по известной методике кипячением смеси 1-фтор-2-нитробензола (**14a**) и фурфуриламинов **5a**,**b** в абсолютном MeCN (схема 27).

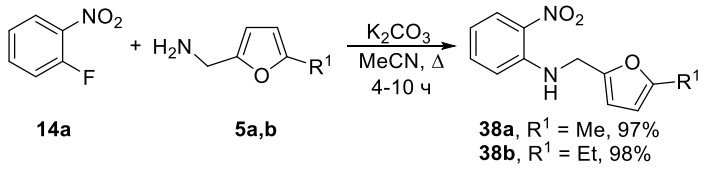


Схема 27.

Используя в качестве модельного соединения фуран **38a**, мы исследовали кислотно-катализируемый гидролиз фуранового цикла. Мы нашли, что обработка *N*-фурфурил-2-нитроанилина **38a** различными кислотами Бренстеда приводит к образованию с количественным выходом продукта деструкции – 2-нитроанилина (**17a**) (схема 28).

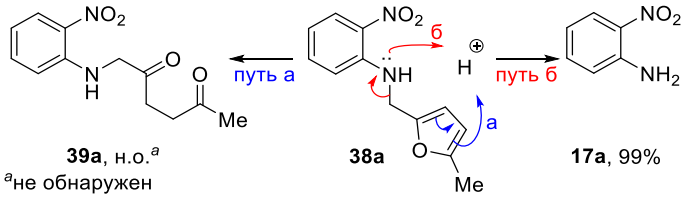


Схема 28.

Для того, чтобы подавить нежелательное расщепление *C*–*N*-связи, приводящее к образованию побочного 2-нитроанилина (**17a**), мы дезактивировали атом азота обработкой исходных аминов **38a**,**b** различными ацилхлоридами (схема 29). Дальнейший кислотный гидролиз *N*-защищенных фурфуриламинов **40a**,**b** приводит к образованию дикетонов **41** с высокими выходами за исключением 1,4-дикетона **41c**, наряду с которым был выделен побочный 4-метокси-*N*-(2-нитрофенил)бензамид. Такой результат, вероятно, связан с более легким протонированием амидной функции в исходном фурфуриламине **40c** из-за эффективной стабилизации образующегося катиона электронодонорной *пара*-метоксигруппой.

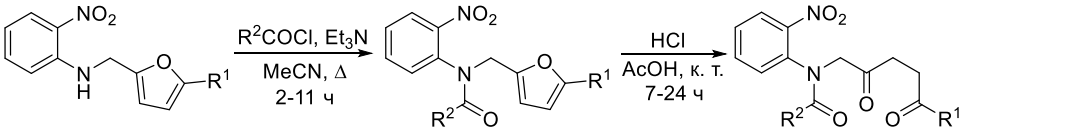
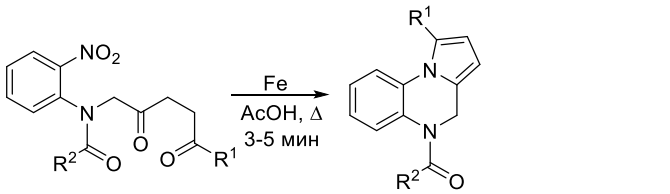


Схема 29.

На следующем этапе исследований мы показали, что кипячение 5-(2-нитроанилин)-1,4-дикетонов **41** с избытком порошка железа в уксусной кислоте приводит к восстановлению нитрогруппы с последующей реакцией Пааля-Кнорра с образованием пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов **42** (схема 30).



42a, $R^1 = R^2 = Me$, 36%
42b, $R^1 = Me$, $R^2 = Ph$, 25%
42c, $R^1 = Me$, $R^2 = 4\text{-}MeOC_6H_4$, 20%
42d, $R^1 = Et$, $R^2 = Ph$, 30%

Схема 30.

Умеренные выходы продуктов **42**, предположительно, обусловлены конкурентно протекающими процессами деструкции. С целью увеличения выходов желаемых пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов **42**, мы изучили возможность применения альтернативных условий для восстановления 1,4-дикетона **41a**: а) $Na_2S_2O_4$, K_2CO_3, $EtOH/H_2O$, к. т.; б) Zn, NH_4HCO_2, MeOH, к. т.; в) $SnCl_2{\cdot}2H_2O$, EtOH, кипячение; г) H_2, Pd/C (10%), MeOH к. т. К сожалению, в системах (а-в) нам не удалось идентифицировать индивидуальные продукты, в то время как каталитическое гидрирование водородом в присутствии Pd/C (условия г) привело к преимущественному образованию *N*-ацетил-2-этил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалина (**43a**) с хорошим выходом (схема 31).

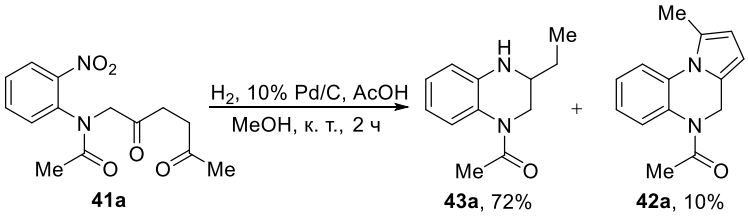


Схема 31.

На следующем этапе исследований разработанный подход был применен для синтеза гетероциклического аналога пирроло[1,2-*a*]хиноксалина. Реакцией нуклеофильного ароматического замещения из 2-хлор-3-нитропиридина **23a** и фурфуриламина **5a** мы получили соответствующий *N*-фурфурил-3-нитропиридин-2-амин **44a**, атом азота которого был защищен обработкой бензоилхлоридом при кипячении в абсолютном ацетонитриле в присутствии TEA (схема 32).

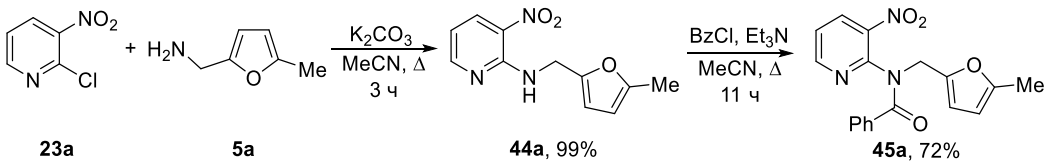


Схема 32.

Гидролиз полученного фурана **45a** приводит к сильному осмолению реакционной смеси и образованию *N*-(3-нитропиридин-2-ил)бензамида (**29a**) вместо желаемого нитро-1,4-дикетона (схема 33). В данном случае разрыв связи *C–N* облегчается преимущественным протонированием

пиридинового ядра с образованием катиона амидинового типа **D**.

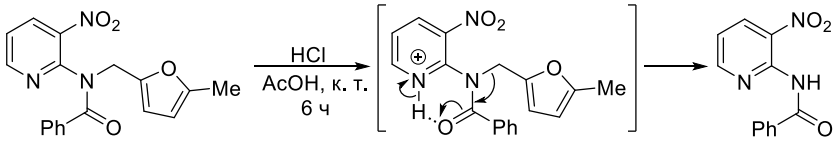
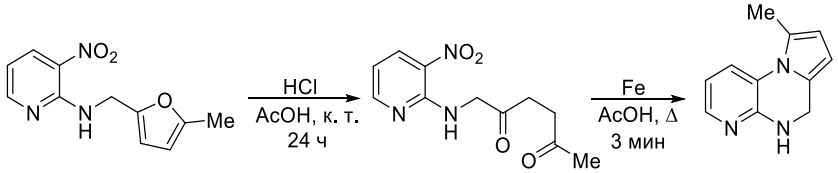


Схема 33.

Мы предположили, что аналогично результатам, полученным ранее, возможно ожидать образование 1,4-дикетона без использования защитной группы в амидном фрагменте благодаря акцепторной природе пиридинового кольца. Действительно, мы обнаружили, что фурфуриламин **44a** превращается в соответствующий 1,4-дикетон **46a** с хорошим выходом (схема 34). Наконец, внутримолекулярная восстановительная циклизация полученного 1,4-дикетона **46a** приводит к желаемому пиридо[2,3-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиразину **47a** с выходом 13%.



[a]выход 3-нитропиридин-2-амина 17%

Схема 34.

Мы показали, что стратегия «кислотно-катализируемый гидролиз фурана – тандемная восстановительная внутримолекулярная циклизация» применима для синтеза функционализированных пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов. Таким образом, нами был разработан принципиально новый подход к синтезу пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов из замещенных фуранов, при котором формирование хиноксалинового и пиррольного циклов осуществляется одновременно в результате внутримолекулярной циклизации. При изучении биологической активности пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов **42c**,**d** мы обнаружили, что цитотоксичность (CC_{50}) **42d** оказалась в низких микромолярных концентрациях, тогда как CC_{50} **42c** находилась в диапазоне наномолярных концентраций. Это свидетельствует о том, что синтезированные соединения являются перспективными объектами для дальнейшего изучения биологической активности.

Совокупные результаты исследований в области разработки эффективной и экспериментально привлекательной методологии синтеза 1,2-аннелированных пирролов и анализа биологической активности синтезированных соединений несомненно заслуживают повышенного внимания и дальнейшего изучения перспективных кандидатов в области медицинской химии.

Выводы

1. Разработан метод синтеза производных пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-она на основе кислотного гидролиза 3-амино-*N*-(фурфурил)пропионамидов и внутримолекулярной реакции Пааля-Кнорра; изучены границы применимости метода. Разработан альтернативный подход к синтезу пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-онов и изомерных пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепин-4-онов,

выполненный в однореакторном режиме с использованием *N*-Boc-аминокислот, фурфурил-аминов или 2-фурилэтиламинов. *One-pot* метод применим для получения пирролодиазепинов, содержащих широкий набор заместителей.

2. Разработан простой и эффективный метод синтеза бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепинов, в основу которого положена последовательность «кислотно-катализируемый гидролиз 2-нитро-*N*-(2-фурилэтил)анилинов – тандемная восстановительная внутримолекулярная циклизация по Паалю-Кнорру». Разработанный метод применим для синтеза гетарен-аннелированных пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепинов из соответствующих *N*-[2-(фуран-2-ил)этил]-3-нитропиридин-2-аминов и 2-{[2-(5-метилфуран-2-ил)этил]амино}-3-нитротиофена.

3. Разработан принципиально новый подход к синтезу пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов, при котором формирование хиноксалинового и пиррольного циклов осуществляется в результате восстановительной внутримолекулярной циклизации по Паалю-Кнорру нитро-1,4-дикетонов, образующихся в результате кислотного гидролиза соответствующих *N*-фурфурил-2-нитро-анилинов.

Основные результаты работы изложены в публикациях:

Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ:

1 Zelina, E. Y. A general synthetic route to isomeric pyrrolo[1,2-*x*][1,4]diazepinones / E. Y. Zelina, T. A. Nevolina, L. N. Sorotskaja, D. A. Skvortsov, I. V. Trushkov, M. G. Uchuskin // J. Org. Chem. – 2018. – V. 83, № 19. – P. 11747–11757. Impact factor 4.745.

2 Zelina, E. Y. A Route to (het)arene-annulated pyrrolo[1,2-*d*][1,4]diazepines via the expanded intramolecular Paal–Knorr reaction: nitro group and furan ring as equivalents of amino group and 1,4-diketone / E. Y. Zelina, T. A. Nevolina, D. A. Skvortsov, I. V. Trushkov, M. G. Uchuskin // J. Org. Chem. – 2019. – V. 84, № 21. – P. 13707−13720. Impact factor 4.745.

3 Zelina, E. Y. Route to pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines via a furan ring opening-pyrrole ring closure sequence / E. Y. Zelina, T. A. Nevolina, L. N. Sorotskaja, D. A. Skvortsov, I. V. Trushkov, M. G. Uchuskin // Tetrahedron Lett. – 2020. – V. 61, № 9 – P. 151532. Impact factor 2.259.

Другие публикации:

4 Зелина, Е. Ю. Способ получения производных 7-алкил-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепин-4(5*H*)-она / Е. Ю. Зелина, Т. А. Неволина, М. Г. Учускин, Л. Н. Сороцкая, И. В. Трушков // Патент РФ № 2659390, 03.11.2017, опубл. 02.07.2018 бюл. №19.

5 Зелина, Е. Ю. Способ получения производных 10-метил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*][1,5]бензодиазепина / Е. Ю. Зелина, Т. А. Неволина, М. Г. Учускин, Л. Н. Сороцкая, А. В. Бутин // Патент РФ № 2603344, 02.11.2015, опубл. 27.11.2016 бюл. №33.

6 Зелина Е. Ю., Неволина Т. А., Попова И. С., Бутин А. В. Фурановые амины в синтезе пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-онов // Третья всероссийская научная конференция (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования». Сборник тезисов докладов.

Москва. – 21-25 апреля, 2014. – С. 171.
7 Зелина Е. Ю., Неволина Т. А., Захарова А. В., Бутин А. В. Радикальное алкилирование – новый путь к функционализированным фуранам // Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии». Сборник тезисов докладов. Екатеринбург. – 8-12 июня, 2014. – С. 149.
8 Зелина Е. Ю., Тотьмянина А. В., Сороцкая Л. Н., Неволина Т. А. Новый путь к пирроло[1,2-*a*][1,5]диазепинам // IV Международная конференция «Техническая химия. От теории к практике». Сборник тезисов докладов. Пермь. – 20-24 октября, 2014. – С. 109.
9 Zelina E. Y., Nevolina T. A., Sorotskaya L. N., Butin A. V. 2-Nitro-*N*-(2-furylethyl)anilines as starting materials in the synthesis of pyrrolo[1,2-*a*][1,5]benzodiazepines // International Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015». Book of abstracts. Moscow. –18-23 October, 2015. – P. 374.
10 Попова И. С., Зелина Е. Ю., Неволина Т. А., Сороцкая Л. Н., Учускин М. Г. *One-pot* синтез производных пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-3-онов // Первая Всероссийская молодежная школа-конференция «Успехи синтеза и комплексообразования». Сборник тезисов докладов. Москва. – 25-28 апреля, 2016. – С. 170.
11 Zelina E. Y., Nevolina T. A., Sorotskaya L. N., Uchuskin M. G. Furyl-tethered amines as intermediates in synthesis of 1,2-annulated pyrroles // Dombay organic conference cluster DOCC-2016. Book of abstracts. Dombay. – 29th May-04th June, 2016. – P. 138.
12 Зелина Е. Ю., Неволина Т. А., Сороцкая Л. Н., Учускин М. Г. Рециклизации фуранов в синтезе производных пирроло[1,2-*d*][1,4]диазепин-4-онов // V Международная конференция «Техническая химия. От теории к практике». Сборник тезисов докладов. Пермь. – 19-23 сентября, 2016. – С. 85.
13 Зелина Е. Ю., Неволина Т. А., Сороцкая Л. Н., Учускин М. Г. Эффективный метод синтеза фармакологически значимых пирролодиазепинов из фурановых субстратов // Всероссийская юбилейная конференция с международным участием «Современные достижения химических наук». Сборник тезисов докладов. Пермь. – 19-21 октября, 2016. – С. 100.
14 Зелина Е. Ю., Неволина Т. А., Сороцкая Л. Н., Учускин М. Г. Амины фуранового ряда в синтезе 1,2-аннелированных пирролов // V Всероссийская конференция с международным участием «Енамины в органическом синтезе». Сборник тезисов докладов. Пермь. – 23-26 октября, 2017. – С. 43.
15 Зелина Е. Ю., Неволина Т. А., Сороцкая Л. Н., Учускин М. Г. Кислотный гидролиз замещенных фуранов – внутримолекулярная реакция Пааля-Кнорра в синтезе азагетероциклов // V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии. Сборник тезисов докладов. Владикавказ, Республика Северная Осетия – Алания. – 10-14 сентября, 2018. – С. 189.
16 Zelina E. Y., Nevolina T. A., Sorotskaja L. N., Uchuskin M. G. A general synthetic route to isomeric pyrrolo[1,2-*x*][1,4]diazepinones // The Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing». Book of abstracts. Moscow. – 22-26 April 2019. – P. 285.
17 Зелина Е. Ю., Неволина Т. А., Сороцкая Л. Н., Учускин М. Г. Фурановые амины в синтезе

фармакологически значимых 1,2-аннелированных пирролов // Всероссийская научная конференция с международным участием «Поликарбонильные соединения». Сборник тезисов докладов. Пермь. – 15-16 мая, 2019. – С. 33.
18. Зелина Е. Ю. Внутримолекулярная реакция Пааля-Кнорра в синтезе 1,2-аннелированных пирролов // Открытый конкурс-конференция научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров «ИНЭОС OPEN CUP». Сборник тезисов докладов. Москва. – 16-19 декабря, 2019. – С. 126.

Автор выражает глубокую признательность наставникам и коллегам: д.х.н., проф. А. В. Бутину, к.х.н. М. Г. Учускину, д.х.н. И. В. Трушкову, к.х.н. Т. А. Неволиной, к.х.н., доц. А. Е. Рубцову, к.х.н. Д. А. Скворцову, к.х.н. А. А. Меркушеву, к.х.н. А. С. Макарову, И. С. Поповой за оказанную поддержку.