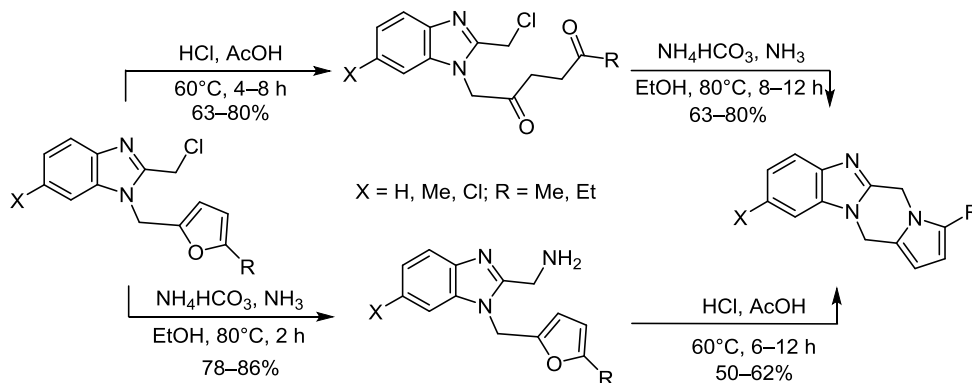


Трансформация фуранового цикла – ключевая стадия в синтезе пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-а]бензимидазолов

Татьяна А. Строганова^{1*}, Владимир К. Василин¹, Геннадий Д. Крапивин¹

¹ Кубанский государственный технологический университет,
ул. Московская, 2, Краснодар 350072, Россия; e-mail: tatka_s@mail.ru

Поступило 23.12.2017
Принято 27.02.2018



Впервые разработан метод синтеза новых конденсированных производных бензимидазола – пирроло[1',2':4,5]пиразино[1,2-а]бензимидазолов – на основе трансформации фуранового цикла в 1-[(5-алкилфуран-2-ил)метил]-2-хлорметилбензимидазолах. Представлены два пути формирования целевых структур, отличающиеся порядком стадий введения аминогруппы и раскрытия фуранового цикла, которые приводят к замыканию пирролопиразиновой системы.

Ключевые слова: пиразин, пиррол, пирролопиразинобензимидазолы, фуран, домино-реакция, протолитическое раскрытие цикла, рециклизация.

В течение многих лет бензимидазолы находятся в фокусе исследований медицинской химии. Среди них обнаружены вещества, обладающие антигистаминной¹ и антибактериальной активностью.^{1,2} Производные бензимидазола проявляют цитостатическое,¹ анестетическое, гипотензивное и противовирусное действие.³ Поэтому синтез новых производных бензимидазола, включая аннелированные полициклические системы, представляет собой важную задачу.

Очевидно, что аннелирование к бензимидазольному циклу других гетероциклических фрагментов позволит получить ряд новых полициклических систем, обладающих потенциальной биологической активностью. Среди так называемых привилегированных структур, способных обеспечить получение биологической активности, можно выделить пиразиновый и пирролопиразиновый фрагменты. Так, соединения, содержащие эти фрагменты, обладают противораковой,⁴⁻⁷ антидепрессантной,⁸ психотропной и антианксиолитической⁹ активностью. Действуют как ингибиторы HIF-1,

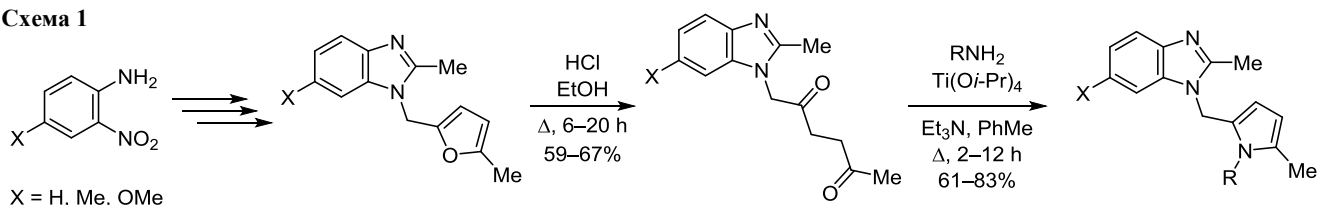
проявляя противоопухолевый эффект,¹⁰⁻¹² снижают цитотоксическое влияние вируса иммунодефицита человека.^{13,14} Среди производных бензимидазопирролопиразинов обнаружены соединения с противовоспалительным и антипролиферативным действием.¹⁵

Принимая во внимание такой широкий спектр биологической и фармакологической активности, проявляемой упомянутыми соединениями, вполне понятен интерес к разработке новых путей синтеза конденсированных систем, в состав молекул которых будут входить бензимидазольный и пирроло[1,2-а]пиразиновый фрагменты.

Для формирования пирролопиразинового каркаса в настоящее время известны несколько методик, по которым целевой каркас образуется либо за счет замыкания пиразинового цикла при пиррольном цикле,^{9,16-18} либо в результате образования пиррольного цикла при готовом пиразиновом цикле.¹⁰

В литературе имеются данные по использованию фурансодержащих субстратов для формирования аза-

Схема 1



гетероциклических фрагментов в конденсированных гетероциклических системах – пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепинах,¹⁹ пирроло[1,2-*a*][1,4]диазоцинах,²⁰ пирролопиразинах.^{21,22} Особенностью этих синтезов является одновременное образование двух циклов – пиррольного и азацикла – в результате катализируемой кислотами рециклизации фуранового цикла.

В рамках наших предыдущих исследований по использованию фурановых соединений для получения различных гетероциклических систем мы изучили синтетические возможности использования фуранового цикла 1-(5-алкилфуран-2-ил)бензимидазолов в синтезе 1-(пиррол-2-илметил)бензимидазолов.²³ Превращения фуранового цикла проводились в две стадии: раскрытие фуранового цикла с образованием 1,4-дикетона и замыкание *N*-замещенного пиррола в результате взаимодействия полученного 1,4-дикетонного фрагмента с различными первичными аминами (алифатическими или ароматическими) (схема 1).

В данной работе мы представляем оригинальный подход к синтезу производных пирроло[1',2':4,5]-пиазино[1,2-*a*]бензимидазолов, основанный на раскрытии фуранового цикла с последующим внутримолекулярным аннелированием двух гетероциклов.

В качестве исходных соединений выбраны 1-[(5-алкилфуран-2-ил)метил]-2-хлорметилбензимидазолы **1a–e**, которые получены из соответствующих *орто*-нитроанилинов (схема 2).

Синтез моноацилированных фенилендиаминов **2a–c** включает последовательно проведенные стадии ацилирования *орто*-нитроанилинов хлорацетилхлоридом и восстановления нитрогруппы железом в среде AcOH.^{24,25} Выходы аминов **2a–c** составляют 69–77%. При взаимодействии аминов **2a–c** с соответствующими 5-алкилфурфурами гладко с выходами 59–72% образуются азометины **3a–e** (схема 2), структура которых

доказана комплексом спектральных методов. Следует отметить исключительную простоту масс-спектров соединений **3a–e** – в спектрах наблюдаются два основных пика (без учета изотопных ³⁷Cl): пик молекулярного иона и пик катиона [M–CH₂Cl], причем интенсивность последнего составляет 100%.

Восстановлением азометинов **3a–e** действием NaBH₄ в ТГФ в присутствии AcOH получены *N*-фурфурил-амины **4a–e** с выходами 74–87%. В спектрах ЯМР ¹H соединений **4a–e** вместо синглета звена N=CH азометиновой группы появляются сигналы атомов водорода вторичной аминогруппы и метиленового звена в области соответственно 5.35–5.85 и 4.21–4.25 м. д. Характерной особенностью масс-спектров соединений **4a–e** является фрагментация молекулярного иона с отщеплением хлорметильного радикала (аналогичная фрагментации соединений **3a–e**) и наличие во всех спектрах характерного пика фурфурильного катиона с *m/z* 95 (для соединений **4a–c**) или 109 (для соединений **4d,e**). В ИК спектрах наблюдаются полосы поглощения, соответствующие колебаниям групп NH и C=O, в области 3250–3380 и 1622–1658 см⁻¹ соответственно.

Нагревание соединений **4a–e** в уксусной кислоте приводит к замыканию имидазольного цикла и образованию целевых 1-[(5-алкилфуран-2-ил)метил]-2-хлорметилбензимидазолов **1a–e** с выходами 81–90% (схема 2). В спектрах ЯМР ¹H этих соединений отсутствуют сигналы протонов NH аминной и амидной групп. В ИК спектрах отсутствуют полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям групп NH и C=O. В масс-спектрах, наряду с пиком молекулярного иона, присутствуют пики характеристичных [M–CH₂Cl] и фурфурильных катионов.

По аналогии с описанным ранее методом получения пирролодизепинов¹⁹ ключевым этапом в синтезе пирролопиазинобензимидазолов **5a–e** является обра-

Схема 2

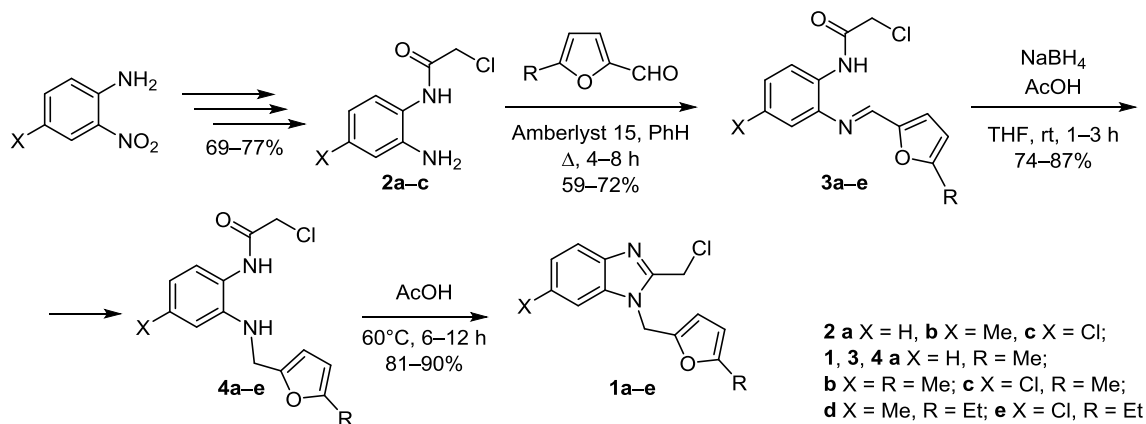
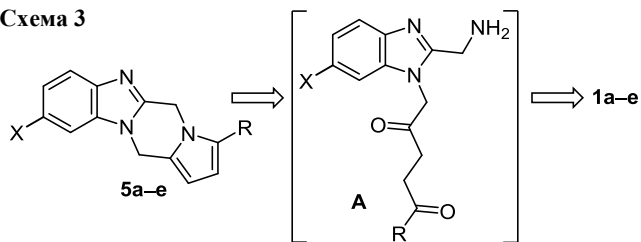


Схема 3



зование интермедиата **A** из 2-хлорметилбензимидазолов **1a-e** (схема 3).

Мы полагаем, что интермедиат **A** можно генерировать из хлорметилбензимидазолов **1a-e** двумя путями. Первый двухстадийный путь (метод I) – это протолитическое раскрытие фуранового цикла с последующим замещением галогена в дикетоне **6a-e** на аминогруппу и самопроизвольной внутримолекулярной циклизацией с формированием пиррольного и пиазинового циклов, как показано на схеме 4. Альтернативный путь (метод II) включает введение аминогруппы в молекулу с сохранением фуранового цикла и последующую катализируемую кислотами трансформацию фуранового цикла, приводящую к целевым структурам.

Мы реализовали оба варианта (схема 4). По методу I раскрытие фуранового цикла *N*-фурилметилбензимидазолов **1** происходит в среде HCl–AcOH при 60 °C в течение 4–8 ч. Соединения **6a-e** выделены в виде дикетонов, возможные енольные группы не зафиксированы ни одним из методов анализа ни в кристаллическом состоянии, ни в растворах. Выходы продуктов **6a-e** составили 63–80%.

В ИК спектрах соединений **6a-e** отмечаются интенсивные полосы поглощения валентных колебаний карбонильных групп в области 1725–1730 и 1702–1710 см⁻¹, в спектрах ЯМР ¹³C – сигналы атомов углерода двух кетонных групп в области 203.3–203.6 и 207.7–210.3 м. д. В спектрах ЯМР ¹H соединений **6a-e** наблюдается либо пара триплетов интенсивностью 2H каждая, либо уширенный синглет, либо плохо разрешенный мультиплет интенсивностью 4H в области 2.70–2.86 м. д., соответствующие сигналам атомов водорода двух метиленовых групп, расположенных между кетонными группами. Характерной особенностью фрагментации

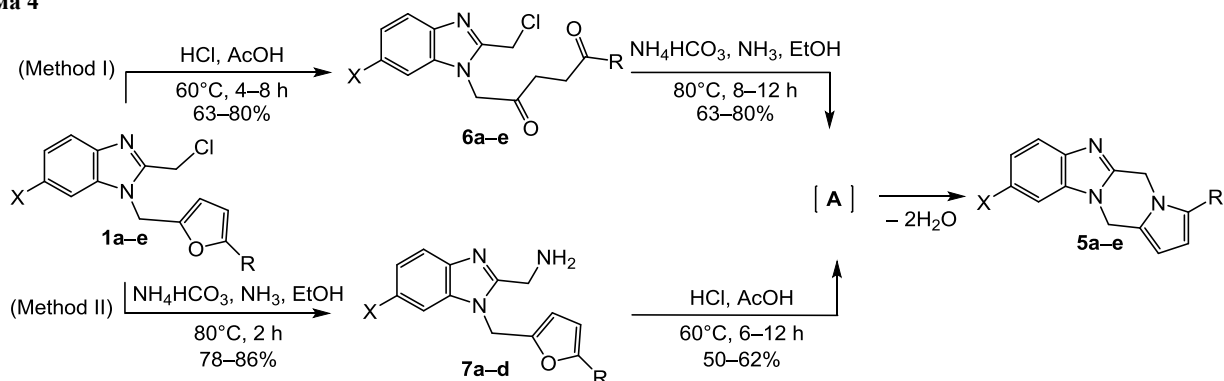
молекулярных ионов дикетонов **6a-e** является конкурентный распад с образованием катионов [M–COCH₂CH₂COR] и COCH₂CH₂COR.

Замещение галогена на аминогруппу и внутримолекулярная циклизация соединений **6a-e** в целевые соединения **5a-e** протекает как домино-процесс при нагревании первых с 5-кратным избытком NH₄HCO₃ в смеси этанола и водного раствора аммиака в течение 8–12 ч. Выходы целевых продуктов **5a-e** 63–80%. Доказательством образования пирролопиазинового системы является отсутствие в спектрах ЯМР ¹H соединений **5a-e** сигналов протонов двух метиленовых звеньев дикетонного фрагмента и наличие сигналов β-протонов пиррольного цикла в области 5.89–6.03 м. д. В спектре ЯМР ¹³C пирролопиазинов **5a-e** отсутствуют сигналы атомов углерода кетонных групп и метиленовых групп дикетонного фрагмента. В масс-спектрах соединений **5a-e** лишь по три пика (не считая изотопных от атомов ³⁷Cl) интенсивностью более 10%: пик молекулярного иона и пики катионов [M–H], [M–CH₃] или [M–CH₂CH₃].

Альтернативный путь реализован получением соединений **7a-d**, которые удалось выделить в качестве индивидуальных соединений при нагревании соответствующих хлорметилбензимидазолов **1a-d** с NH₄HCO₃ в смеси 20% водного раствора аммиака и EtOH (схема 4). В спектрах ЯМР ¹H соединений **7a-d** присутствует сигнал протонов первичной аминогруппы – синглет интенсивностью 2H в области 2.07–3.50 м. д. (в некоторых случаях сливается с сигналом воды в ДМСО-*d*₆). В масс-спектрах аминов **7a-d** у молекулярного иона высокая интенсивность, основным путем его фрагментации является перегруппировочный процесс экструзии молекулы воды. В масс-спектрах всех аминов **7a-d** имеется характерный пик фурфурильного катиона – с *m/z* 95 и 109 соответственно для метилзамещенных фуранов (соединения **7a-c**) и этилзамещенного фурана (соединение **7d**).

Превращение аминотетилбензимидазолов **7a-d** в целевые соединения **5a-d** происходит под действием смеси HCl–AcOH при 60 °C в течение 6–12 ч. Выходы продуктов **5a-d** в данном случае составляют 50–62%. Физико-химические и спектральные характеристики пирролопиазинов **5a-d**, полученных методами I и II, полностью идентичны.

Схема 4



1, 5, 6, 7 a X = H, R = Me, **b** X = R = Me, **c** X = Cl, R = Me, **d** X = Me, R = Et; **1, 5, 6 e** X = Cl, R = Et

Таким образом, нами разработаны и реализованы два альтернативных подхода к синтезу новой гетероциклической системы – производным пирроло[1',2':4,5]-пиазино[1,2-*a*]бензимидазола из 1-[(5-алкилфуран-2-ил)метил]-2-хлорметилбензимидазолов. Показано, что получение целевых продуктов возможно как в результате предварительного раскрытия фуранового цикла в молекулах 1-[(5-алкилфуран-2-ил)метил]-2-хлорметил-1*H*-бензимидазолов до соответствующих diketонов и последующего домино-процесса, включающего замещение галогена на аминогруппу и внутримолекулярное аннелирование пирролопиазинового фрагмента, так и в результате замещения галогена на аминогруппу в молекулах исходных 1-[(5-алкилфуран-2-ил)метил]-2-хлорметил-1*H*-бензимидазолов и катализируемой кислотами внутримолекулярной рециклизации фуранового фрагмента.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Perkin-Elmer Spectrum Two с использованием приставки НПВО. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Agilent 400-MR (400 и 100 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт TMS. Полное отнесение сигналов в спектрах выполнено с помощью корреляционных методик ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC и DEPT (90). Масс-спектры зарегистрированы на приборе Kratos MS-30, ионизация ЭУ (70 эВ). Элементный анализ проведен на CHN-анализаторе Flash EA 1112. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP 30 и не исправлены. Для ТСХ использованы пластины Сорбфил (ООО "Сорбполимер"), проявители – пары иода или брома. Для выделения целевых продуктов **5a–e** использована флеш-хроматографическая система Isolera Spektra One (элюент гексан–EtOAc, градиент EtOAc от 9 до 15%, колонка Biotage Snap Cartridge KP-Sil).

Соединения **2a–c** получены в результате последовательно проведенных реакций ацилирования соответствующих *o*-нитроанилинов хлорацетилхлоридом²⁴ и восстановления нитрогруппы в полученных амидах железом в присутствии AsOH .²⁵

Получение соединений 3a–e (общая методика). К раствору 50 ммоль *o*-аминоанилида **2a–c**, 50 ммоль соответствующего 5-алкилфурфуrolа в 150 мл бензола добавляют 1 г ионообменной смолы Амберлист 15, полученную смесь кипятят с азеотропной отгонкой воды в течение 4–8 ч. После охлаждения катионит отфильтровывают, реакционную смесь упаривают досуха при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовывают из EtOH.

***N*-{2-[(5-Метилфуран-2-ил)метилен]аминофенил}-2-хлорацетамид (3a)**. Выход 8.2 г (59%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 99–100 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3282 (NH), 1651 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.36 (3H, с, CH_3); 4.44 (2H, с, CH_2Cl); 6.37 (1H, д, *J* = 2.8, H-4 Fur); 7.13 (1H, д, *J* = 2.8, H-3 Fur); 7.14 (1H, т, *J* = 8.1, H-4); 7.22 (1H, т, *J* = 8.1, H-5); 7.34 (1H, д, *J* = 8.1, H-3); 8.20 (1H, д, *J* = 8.1, H-6); 8.45 (1H, с,

$\text{CH}=\text{N}$); 9.84 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 164.7 (C=O); 157.2 (C-5 Fur); 151.2 (C-3 Fur); 147.9 (C=N); 140.1 (C-2); 132.8 (C-1); 127.2 (C-5); 125.0 (C-4); 120.1 (C-3 Fur, C-6); 117.7 (C-3); 109.9 (C-4 Fur); 43.9 (CH_2Cl); 14.1 (CH_3). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 278 [$\text{M}(^{37}\text{Cl})^+$] (27), 276 [M^+] (82), 241 (11), (10), 227 [$\text{M}-\text{CH}_2\text{Cl}$] (100), 199 (23), 156 (12), 146 (10), 145 (11), 118 (13). Найдено, %: C 60.85; H 4.77; N 10.19. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 60.77; H 4.74; N 10.12.

***N*-{4-Метил-2-[(5-метилфуран-2-ил)метилен]аминофенил}-2-хлорацетамид (3b)**. Выход 9.0 г (62%), желтые кристаллы, т. пл. 102–103 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3280 (NH), 1652 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.26 (3H, с, CH_3); 2.37 (3H, с, 4- CH_3); 4.41 (2H, с, CH_2Cl); 6.37 (1H, д, *J* = 3.3, H-4 Fur); 7.02 (1H, д, *J* = 7.7, H-6); 7.12 (1H, д, *J* = 3.3, H-3 Fur); 7.15 (1H, с, H-3); 8.05 (1H, д, *J* = 7.7, H-5); 8.44 (1H, с, $\text{CH}=\text{N}$); 9.76 (1H, с, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 164.4 (C=O); 157.1 (C-5 Fur); 151.2 (C-2 Fur); 147.6 (C=N); 140.1 (C-1); 134.3 (C-4); 130.3 (C-2); 127.6 (C-6); 120.1 (C-3 Fur); 120.0 (C-5); 118.0 (C-3); 109.9 (C-4 Fur); 43.9 (CH_2Cl); 21.4 (CH_3 Ar); 14.1 (CH_3 Fur). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): [$\text{M}(^{37}\text{Cl})^+$] (19), 290 [M^+] (48), 242 (17), 241 [$\text{M}-\text{CH}_2\text{Cl}$] (100), 213 (15), 131 (10). Найдено, %: C 62.08; H 5.28; N 9.59. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 61.97; H 5.20; N 9.64.

***N*-{2-[(5-Метилфуран-2-ил)метилен]амино-4-хлорфенил}-2-хлорацетамид (3c)**. Выход 10.8 г (70%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 141–142 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3280 (NH), 1650 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.30 (3H, с, CH_3); 4.43 (2H, с, CH_2Cl); 6.54 (1H, д, *J* = 3.1, H-4 Fur); 7.15 (1H, д, *J* = 3.1, H-3 Fur); 7.26 (1H, д, *J* = 8.1, *J* = 1.4, H-5); 7.44 (1H, д, *J* = 1.4, H-3); 8.18 (1H, д, *J* = 8.1, H-6); 8.49 (1H, с, $\text{CH}=\text{N}$); 9.44 (1H, с, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 165.0 (C=O); 160.0 (C-5 Fur); 150.9 (C-2 Fur); 149.2 (C=N); 141.6 (C-2); 131.6 (C-1); 128.9 (C-4); 126.5 (C-5); 121.9 (C-6); 121.5 (C-3 Fur); 117.8 (C-3); 110.8 (C-4 Fur); 43.7 (CH_2Cl); 14.6 (CH_3). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 312 [$\text{M}(^{37}\text{Cl})^+$] (16), 310 [M^+] (24), 263 [$\text{M}(^{37}\text{Cl})-\text{CH}_2\text{Cl}$] (29), 262 (36), 261 [$\text{M}-\text{CH}_2\text{Cl}$] (100), 233 (10). Найдено, %: C 53.95; H 3.97; N 9.09. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 54.04; H 3.89; N 9.00.

***N*-{4-Метил-2-[(5-этилфуран-2-ил)метилен]аминофенил}-2-хлорацетамид (3d)**. Выход 9.9 г (65%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 94–95 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3285 (NH), 1651 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.22 (3H, т, *J* = 7.4, CH_2CH_3); 2.29 (3H, с, CH_3); 2.72 (2H, к, *J* = 7.4, CH_2CH_3); 4.42 (2H, с, CH_2Cl); 6.39 (1H, д, *J* = 3.4, H-4 Fur); 7.03 (1H, д, *J* = 7.3, *J* = 1.2, H-6); 7.12 (1H, д, *J* = 3.4, H-3 Fur); 7.18 (1H, д, *J* = 1.2, H-3); 8.07 (1H, д, *J* = 7.3, H-5); 8.47 (1H, с, $\text{CH}=\text{N}$); 9.70 (1H, с, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 169.3 (C=O); 167.1 (C-5 Fur); 155.8 (C-2 Fur); 152.2 (C=N); 139.0 (C-1); 135.2 (C-4); 132.5 (C-2); 130.9 (C-6); 124.8 (C-3 Fur); 122.1 (C-5); 113.5 (C-3); 113.2 (C-4 Fur); 48.6 (CH_2Cl); 26.4 (4- CH_3); 26.2 (CH_2CH_3); 16.8 (CH_3CH_2). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 306 [$\text{M}(^{37}\text{Cl})^+$] (14), 304 [M^+] (30), 255 [$\text{M}-\text{CH}_2\text{Cl}$] (100), 225 (13), 131 (11). Найдено, %:

C 63.12; H 5.71; N 9.10. C₁₆H₁₇ClN₂O₂. Вычислено, %: C 63.06; H 5.62; N 9.19.

2-Хлор-N-[4-хлор-2-[(5-этилфуран-2-ил)метилден]-аминофенил]ацетамид (3e). Выход 11.7 г (72%), желтые кристаллы, т. пл. 131–132 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3290 (NH), 1648 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.20 (3H, т, *J* = 7.3, CH₂CH₃); 2.70 (2H, к, *J* = 7.3, CH₂CH₃); 4.43 (2H, с, CH₂Cl); 6.48 (1H, д, *J* = 3.5, H-4 Fur); 7.16 (1H, д, *J* = 3.5, H-3 Fur); 7.26 (1H, д, *J* = 9.0, *J* = 2.2, H-5); 7.47 (1H, д, *J* = 2.2, H-3); 8.20 (1H, д, *J* = 9.0, H-6); 8.51 (1H, с, CH=N); 9.84 (1H, с, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 164.8 (C=O); 162.9 (C-5 Fur); 150.8 (C-2 Fur); 149.1 (C=N); 141.2 (C-2); 131.7 (C-1); 128.9 (C-4); 126.6 (C-5); 121.3 (C-3 Fur); 121.2 (C-6); 117.7 (C-3); 108.7 (C-4 Fur); 43.9 (CH₂Cl); 21.6 (CH₂CH₃); 12.2 (CH₂CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 326 [M(³⁷Cl)]⁺ (34), 324 [M]⁺ (49), 277 [M(³⁷Cl)-CH₂Cl] (40), 276 (20), 275 [M-CH₂Cl] (100). Найдено, %: C 55.29; H 4.37; N 8.59. C₁₅H₁₄Cl₂N₂O₂. Вычислено, %: C 55.40; H 4.34; N 8.61.

Получение соединений 4а–е (общая методика). К раствору 5 ммоль соединения 3а–е в 30 мл ТГФ добавляют 2.6 мл (45 ммоль) АсОН, а затем порциями вносят 0.57 г (15 ммоль) NaBH₄. Реакционную смесь перемешивают в течение 1–3 ч до полного исчезновения исходного соединения (контроль ТСХ, EtOAc – петролейный эфир, 5:3). Охлажденную реакционную смесь выливают в 100 мл ледяной воды и перемешивают до кристаллизации осадка. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизуют из смеси EtOAc – петролейный эфир.

N-{2-[(5-Метилфуран-2-ил)метил]аминофенил}-2-хлорацетамид (4a). Выход 1.03 г (74%), белый порошок, т. пл. >130 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3365 (NH), 3258 (NH), 1658 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.22 (3H, с, CH₃); 4.22 (2H, уш. с, CH₂NH); 4.28 (2H, с, CH₂Cl); 5.36 (1H, уш. с, CH₂NH); 5.96 (1H, д, *J* = 2.6, H-4 Fur); 6.16 (1H, д, *J* = 2.6, H-3 Fur); 6.60 (1H, т, *J* = 7.7, H-4); 6.73 (1H, д, *J* = 7.7, H-3); 7.03 (1H, т, *J* = 7.7, H-5); 7.14 (1H, д, *J* = 7.7, H-6); 9.46 (1H, с, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 165.7 (CON); 151.6 (C-2 Fur); 151.0 (C-5 Fur); 142.8 (C-2); 127.3 (C-4); 126.7 (C-6); 123.2 (C-1); 116.5 (C-5); 111.8 (C-3); 108.3 (C-3 Fur); 106.8 (C-4 Fur); 43.8 (CH₂Cl); 40.5 (CH₂N); 13.7 (CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 280 [M(³⁷Cl)]⁺ (2), 262 [M(³⁷Cl)-18]⁺ (13), 260 [M-18]⁺ (58), 229 [M-CH₂Cl] (6), 183 [M-95]⁺ (12), 95 [(5-CH₃Fur)CH₂]⁺ (100). Найдено, %: C 60.27; H 5.38; N 10.12. C₁₄H₁₅ClN₂O₂. Вычислено, %: C 60.33; H 5.42; N 10.05.

N-{4-Метил-2-[(5-метилфуран-2-ил)метил]аминофенил}-2-хлорацетамид (4b). Выход 1.10 г (75%), бежевые кристаллы, т. пл. >125 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3370 (NH), 3255 (NH), 1650 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.21 (3H, с, 4-CH₃); 2.23 (3H, с, 5-CH₃ Fur); 4.21 (2H, с, CH₂NH); 4.26 (2H, с, CH₂Cl); 5.35 (1H, уш. с, NHCH₂); 5.98 (1H, д, *J* = 2.9, H-4 Fur); 6.21 (1H, д, *J* = 2.9, H-3 Fur); 6.38 (1H, д, *J* = 7.7, *J* = 1.0, H-5); 6.55 (1H, д, *J* = 1.0, H-3); 6.95 (1H, д, *J* = 7.7, H-6); 9.41 (1H, с, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 165.5 (CON);

156.5 (C-5 Fur); 151.6 (C-2 Fur); 142.5 (C-2); 136.6 (C-4); 126.7 (C-6); 121.2 (C-1); 118.2 (C-5); 112.6 (C-3); 108.0 (C-3 Fur); 105.3 (C-4 Fur); 43.7 (CH₂Cl); 40.6 (CH₂N); 21.3 (4-CH₃); 13.3 (5-CH₃ Fur). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 294 [M(³⁷Cl)]⁺ (7), 292 [M]⁺ (12), 290 [M-2]⁺ (42), 243 [M-CH₂Cl] (10), 199 [M(³⁷Cl)-95] (12), 197 [M-95]⁺ (22), 95 [(5-CH₃Fur)CH₂]⁺ (100). Найдено, %: C 61.61; H 5.78; N 9.44. C₁₅H₁₇ClN₂O₂. Вычислено, %: C 61.54; H 5.85; N 9.57.

N-{2-[(5-Метилфуран-2-ил)метил]амино-4-хлорфенил}-2-хлорацетамид (4c). Выход 1.36 г (87%), порошок кремового цвета, т. пл. 127–128 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3380 (NH), 3258 (NH), 1655 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.23 (3H, с, CH₃); 4.23 (2H, д, *J* = 5.6, CH₂NH); 4.27 (2H, с, CH₂Cl); 5.85 (1H, т, *J* = 5.6, NHCH₂); 5.97 (1H, д, *J* = 2.7, H-4 Fur); 6.17 (1H, д, *J* = 2.7, H-3 Fur); 6.58 (1H, д, *J* = 8.4, *J* = 2.0, H-5); 6.71 (1H, д, *J* = 2.0, H-3); 7.10 (1H, д, *J* = 8.4, H-6); 9.46 (1H, с, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 165.9 (CON); 151.2 (C-5 Fur); 151.1 (C-2 Fur); 144.4 (C-2); 131.7 (C-4); 128.2 (C-6); 121.8 (C-1); 115.6 (C-5); 110.9 (C-3); 108.5 (C-3 Fur); 106.8 (C-4 Fur); 43.8 (CH₂Cl); 40.1 (CH₂N); 13.8 (CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 314 [M(³⁷Cl)]⁺ (19), 312 [M]⁺ (28), 276 [M-HCl]⁺ (11), 217 [M-95] (10), 95 [(5-CH₃Fur)CH₂]⁺ (100). Найдено, %: C 53.80; H 4.62; N 9.01. C₁₄H₁₄Cl₂N₂O₂. Вычислено, %: C 53.69; H 4.51; N 8.95.

N-{4-Метил-2-[(5-этилфуран-2-ил)метил]аминофенил}-2-хлорацетамид (4d). Выход 1.22 г (80%), палево-желтые кристаллы, т. пл. 107–108 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3371 (NH), 3250 (NH), 1662 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.16 (3H, т, *J* = 7.3, CH₂CH₃); 2.21 (3H, с, CH₃); 2.58 (2H, к, *J* = 7.3, CH₂CH₃); 4.22 (2H, с, CH₂NH); 4.25 (2H, с, CH₂Cl); 5.35 (1H, уш. с, NHCH₂); 5.97 (1H, д, *J* = 2.7, H-4 Fur); 6.18 (1H, д, *J* = 2.7, H-3 Fur); 6.41 (1H, д, *J* = 7.6, *J* = 0.9, H-5); 6.57 (1H, д, *J* = 0.9, H-3); 6.98 (1H, д, *J* = 7.6, H-6); 9.36 (1H, с, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 165.7 (CON); 156.5 (C-5 Fur); 151.5 (C-2 Fur); 142.7 (C-2); 136.5 (C-4); 126.7 (C-6); 120.7 (C-1); 117.2 (C-5); 112.4 (C-3); 108.0 (C-3 Fur); 105.2 (C-4 Fur); 43.8 (CH₂Cl); 40.5 (CH₂N); 21.7 (CH₂CH₃); 21.3 (CH₃); 12.5 (CH₂CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 306 [M]⁺ (4), 304 [M-2]⁺ (6), 269 [M-2-Cl] (54), 257 [M-CH₂Cl] (3), 254 (51), 223 (29), 197 [M-109] (10), 109 [(5-C₂H₅Fur)CH₂]⁺ (100). Найдено, %: C 62.73; H 6.18; N 9.07. C₁₆H₁₉ClN₂O₂. Вычислено, %: C 62.64; H 6.24; N 9.13.

2-Хлор-N-[4-хлор-2-[(5-этилфуран-2-ил)метил]аминофенил]ацетамид (4e). Выход 1.37 г (84%), кристаллы кремового цвета, т. пл. 127–128 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3376 (NH), 3253 (NH), 1653 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.15 (3H, т, *J* = 7.8, CH₂CH₃); 2.58 (2H, кв, *J* = 7.8, CH₂CH₃); 4.25 (2H, д, *J* = 5.8, CH₂NH); 4.28 (2H, с, CH₂Cl); 5.35 (1H, т, *J* = 5.8, NHCH₂); 5.98 (1H, д, *J* = 2.9, H-4 Fur); 6.19 (1H, д, *J* = 2.9, H-3 Fur); 6.60 (1H, д, *J* = 8.3, *J* = 2.2, H-5); 6.74 (1H, д, *J* = 2.2, H-3); 7.12 (1H, д, *J* = 8.3, H-6); 9.48 (1H, с, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 165.9 (CON); 156.7 (C-5 Fur); 150.9 (C-2 Fur); 144.4 (C-2); 131.8 (C-4); 128.2 (C-6); 121.9 (C-1); 115.7 (C-5);

111.0 (C-3); 108.3 (C-3 Fur); 105.2 (C-4 Fur); 43.7 (CH₂Cl); 40.2 (CH₂N); 21.3 (CH₂CH₃); 12.4 (CH₂CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 328 [M(³⁷Cl)]⁺ (15), 327 (5), 326 [M]⁺ (25), 290 [M–HCl]⁺ (11), 109 [(5-C₂H₅Fur)CH₂]⁺ (100), 77 (16). Найдено, %: С 55.13; Н 4.87; N 8.64. C₁₅H₁₆Cl₂N₂O₂. Вычислено, %: С 55.06; Н 4.93; N 8.56.

Получение соединений 1а–е (общая методика). Раствор 5 ммоль соединения 4а–е в 15 мл АсОН выдерживают при 60 °С в течение 6–12 ч до полного исчезновения исходного амина (контроль ТСХ, EtOAc – петролейный эфир, 5:3). Охлажденную смесь выливают в 70 мл холодной воды и нейтрализуют добавлением NaHCO₃ до pH 6–7. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из смеси EtOAc – петролейный эфир.

1-[(5-Метилфуран-2-ил)метил]-2-хлорметил-1H-бензимидазол (1а). Выход 1.09 г (84%), белый порошок, т. пл. 115–117 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.16 (3H, с, CH₃); 5.11 (2H, с, CH₂Cl); 5.51 (2H, с, CH₂N); 6.00 (1H, д, *J* = 2.8, H-4 Fur); 6.42 (1H, д, *J* = 2.8, H-3 Fur); 7.22 (1H, т, *J* = 7.7, H-5); 7.28 (1H, т, *J* = 7.7, H-6); 7.63 (1H, д, *J* = 7.7, H-4); 7.65 (1H, д, *J* = 7.7, H-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 152.4 (C-5 Fur); 149.7 (C-2); 147.8 (C-2 Fur); 142.3 (C-3a); 135.5 (C-7a); 123.7 (C-6); 122.8 (C-5); 119.9 (C-4); 111.5 (C-7); 110.5 (C-3 Fur); 107.3 (C-4 Fur); 40.6 (CH₂N); 37.3 (CH₂Cl); 13.7 (CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 262 [M(³⁷Cl)]⁺ (35), 260 [M]⁺ (100), 225 (21), 129 (10), 95 (80). Найдено, %: С 64.41; Н 5.09; N 10.81. C₁₄H₁₃ClN₂O. Вычислено, %: С 64.50; Н 5.03; N 10.74.

6-Метил-1-[(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-хлорметил-1H-бензимидазол (1б). Выход 1.10 г (81%), белый порошок, т. пл. 81–83 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.16 (3H, с, CH₃ Fur); 2.43 (3H, с, 6-CH₃); 5.08 (2H, с, CH₂Cl); 5.47 (2H, с, CH₂N); 5.99 (1H, д, *J* = 2.8, H-4 Fur); 6.39 (1H, д, *J* = 2.8, H-3 Fur); 7.04 (1H, д, *J* = 8.2, H-5); 7.43 (1H, с, H-7); 7.49 (1H, д, *J* = 8.2, H-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 152.4 (C-5 Fur); 149.1 (C-2); 147.9 (C-2 Fur); 140.3 (C-3a); 135.7 (C-7a); 133.2 (C-6); 124.4 (C-5); 119.5 (C-4); 111.1 (C-7); 110.4 (C-3 Fur); 107.4 (C-4 Fur); 40.5 (CH₂N); 37.3 (CH₂Cl); 21.9 (6-CH₃); 13.7 (CH₃ Fur). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 276 [M(³⁷Cl)]⁺ (18), 274 [M]⁺ (53), 239 (13), 95 (100). Найдено, %: С 65.69; Н 5.37; N 10.28. C₁₅H₁₅ClN₂O. Вычислено, %: С 65.57; Н 5.50; N 10.20.

1-[(5-Метилфуран-2-ил)метил]-6-хлор-2-хлорметил-1H-бензимидазол (1с). Выход 1.29 г (88%), белый порошок, т. пл. 99–101 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.15 (3H, с, CH₃ Fur); 5.11 (2H, с, CH₂Cl); 5.52 (2H, с, CH₂N); 6.00 (1H, д, *J* = 2.9, H-4 Fur); 6.45 (1H, д, *J* = 2.9, H-3 Fur); 7.24 (1H, д, *J* = 8.7, *J* = 1.7, H-5); 7.63 (1H, д, *J* = 8.7, H-4); 7.79 (1H, д, *J* = 1.7, H-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 152.6 (C-5 Fur); 151.0 (C-2); 147.5 (C-2 Fur); 141.0 (C-3a); 136.1 (C-7a); 128.3 (C-6); 123.2 (C-5); 121.2 (C-4); 111.6 (C-7); 110.8 (C-3 Fur); 107.1 (C-4 Fur); 40.7 (CH₂N); 37.0 (CH₂Cl); 13.7 (CH₃ Fur). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 296 [M(³⁷Cl)]⁺ (13), 294 [M]⁺ (19), 163 (10), 124 (10), 95 [(5-CH₃Fur)CH₂]⁺ (100). Найдено, %: С 57.10; Н 4.18; N 9.39. C₁₄H₁₂Cl₂N₂O. Вычислено, %: С 56.97; Н 4.10; N 9.49.

6-Метил-2-хлорметил-1-[(5-этилфуран-2-ил)метил]-1H-бензимидазол (1d). Выход 1.21 г (84%), белый порошок, т. пл. 84–86 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.06 (3H, т, *J* = 7.2, CH₂CH₃); 2.41 (3H, с, CH₃); 2.50 (2H, к, *J* = 7.2, CH₂CH₃); 5.10 (2H, с, CH₂Cl); 5.47 (2H, с, CH₂N); 5.99 (1H, д, *J* = 2.8, H-4 Fur); 6.40 (1H, д, *J* = 2.8, H-3 Fur); 7.04 (1H, д, *J* = 8.3, *J* = 0.9, H-5); 7.44 (1H, д, *J* = 0.9, H-7); 7.50 (1H, д, *J* = 8.3, H-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 157.8 (C-5 Fur); 149.1 (C-2); 147.8 (C-2 Fur); 140.4 (C-3a); 135.7 (C-7a); 133.2 (C-6); 124.2 (C-5); 119.5 (C-4); 111.2 (C-7); 110.2 (C-3 Fur); 105.6 (C-4 Fur); 40.5 (CH₂N); 37.4 (CH₂Cl); 21.9 (CH₃); 21.2 (CH₂CH₃); 12.2 (CH₂CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 290 [M(³⁷Cl)]⁺ (31), 288 [M]⁺ (93), 253 (24), 143 (11), 110 (10), 109 [(5-C₂H₅Fur)CH₂]⁺ (100). Найдено, %: С 66.43; Н 5.86; N 9.76. C₁₆H₁₇ClN₂O. Вычислено, %: С 66.55; Н 5.93; N 9.70.

6-Хлор-2-хлорметил-1-[(5-этилфуран-2-ил)метил]-1H-бензимидазол (1е). Выход 1.39 г (90%), белый порошок, т. пл. 113–115 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.05 (3H, т, *J* = 7.6, CH₂CH₃); 2.50 (2H, к, *J* = 7.6, CH₂CH₃); 5.11 (2H, с, CH₂Cl); 5.54 (2H, с, CH₂N); 5.99 (1H, д, *J* = 3.1, H-4 Fur); 6.45 (1H, д, *J* = 3.1, H-3 Fur); 7.23 (1H, д, *J* = 8.6, *J* = 1.8, H-5); 7.63 (1H, д, *J* = 8.6, H-4); 7.78 (1H, д, *J* = 1.8, H-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 157.9 (C-5 Fur); 150.9 (C-2); 147.4 (C-2 Fur); 140.0 (C-3a); 136.1 (C-7a); 128.3 (C-6); 123.2 (C-5); 121.2 (C-4); 111.6 (C-7); 110.5 (C-3 Fur); 105.6 (C-4 Fur); 40.8 (CH₂N); 37.0 (CH₂Cl); 21.1 (CH₂CH₃); 12.2 (CH₂CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 310 [M(³⁷Cl)]⁺ (64), 309 [M+1] (17), 308 [M]⁺ (100), 273 (21), 163 (10), 109 [(5-CH₃Fur)CH₂]⁺ (83), 94 (10). Найдено, %: С 58.38; Н 4.70; N 9.11. C₁₅H₁₄Cl₂N₂O. Вычислено, %: С 58.27; Н 4.56; N 9.06.

Получение соединений 6а–е (общая методика). Раствор 5 ммоль соединения 1а–е в смеси 20 мл АсОН и 4 мл конц. HCl перемешивают при 60 °С в течение 4–8 ч до исчезновения исходного соединения (ТСХ, EtOAc – петролейный эфир, 5:3). После охлаждения реакционную смесь выливают в 100 мл холодной воды и нейтрализуют добавлением NaHCO₃ до pH 6–7. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из смеси EtOAc–гексан.

1-(2-Хлорметил-1H-бензимидазол-1-ил)гексан-2,5-дион (6а). Выход 2.14 г (65%), белый порошок, т. пл. 123–124 °С. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1728(C=O), 1702 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.09 (3H, с, CH₃); 2.72 (4H, уш. с, 3,4-CH₂); 4.93 (2H, с, CH₂Cl); 5.41 (2H, с, NCH₂); 7.21 (1H, т, *J* = 7.9, H-5); 7.25 (1H, т, *J* = 7.9, H-6); 7.43 (1H, д, *J* = 7.9, H-7); 7.63 (1H, д, *J* = 7.9, H-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 207.7 (2-CO); 203.4 (5-CO); 150.1 (C-2); 142.1 (C-3a); 136.2 (C-7a); 123.6 (C-6); 122.6 (C-5); 119.8 (C-4); 111.1 (C-7); 52.6 (NCH₂); 37.3 (CH₂Cl); 37.2 (4-CH₂); 33.5 (3-CH₂); 29.9 (CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 280 [M(³⁷Cl)]⁺ (36), 279 [M+1] (17), 278 [M]⁺ (100), 243 [M–Cl] (32), 182 (21), 181 [M(³⁷Cl)–99] (23), 180 [(M+1)–99] (60), 179 [M–99] (49), 145 (13), 144 (24), 143 (25), 99 [CO(CH₂)₂COCH₃] (23). Найдено, %: С 60.41; Н 5.50; N 9.93. C₁₄H₁₅ClN₂O₂. Вычислено, %: С 60.33; Н 5.42; N 10.05.

1-(6-Метил-2-хлорметил-1H-бензимидазол-1-ил)-гексан-2,5-дион (6b). Выход 0.92 г (63%), белый порошок, т. пл. 97–98 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1725 (C=O), 1703 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.09 (3H, с, CH_3CO); 2.39 (3H, с, 6- CH_3); 2.70–2.86 (4H, м, 3,4- CH_2); 4.89 (2H, с, CH_2Cl); 5.34 (2H, с, NCH_2); 7.03 (1H, д, $J = 8.3$, H-4); 7.23 (1H, с, H-7); 7.49 (1H, д, $J = 8.3$, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 207.7 (2-CO); 203.5 (5-CO); 149.5 (C-2); 140.2 (C-3a); 136.4 (C-7a); 133.0 (C-6); 124.2 (C-4); 119.4 (C-5); 110.8 (C-7); 52.5 (NCH_2); 37.3 (CH_2Cl); 37.2 (4- CH_2); 33.5 (3- CH_2); 29.8 (CH_3CO); 21.9 (6- CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 294 [M^{37}Cl] $^+$ (35), 292 [M] $^+$ (100), 273 (16), 257 [$\text{M}-\text{Cl}$] (30), 199 (12), 196 (20), 195 [$\text{M}^{37}\text{Cl}-99$] (27), 194 (60), 193 [$\text{M}-99$] (64), 159 (18), 158 (35), 157 (39), 99 [$\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_3$] (20). Найдено, %: C 61.63; H 5.73; N 9.62. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 61.54; H 5.85; N 9.57.

1-(6-Хлор-2-хлорметил-1H-бензимидазол-1-ил)-гексан-2,5-дион (6c). Выход 1.20 г (77%), бесцветные кристаллы, т. пл. 115–117 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1725 (C=O), 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.10 (3H, с, CH_3); 2.76 (4H, уш. с, 3,4- CH_2); 4.90 (2H, с, CH_2Cl); 5.36 (2H, с, NCH_2); 7.03 (1H, д, $J = 8.3$, $J = 1.1$, H-5); 7.23 (1H, д, $J = 1.1$, H-7); 7.49 (1H, д, $J = 8.3$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 207.7 (2-CO); 203.5 (5-CO); 149.5 (C-2); 140.2 (C-3a); 136.4 (C-7a); 133.1 (C-6); 124.2 (C-4); 119.4 (C-5); 110.8 (C-7); 52.5 (NCH_2); 37.3 (CH_2Cl); 37.2 (4- CH_2); 33.5 (3- CH_2); 29.9 (CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 316 [M^{37}Cl_2] $^+$ (11), 314 [M^{37}Cl] $^+$ (25), 312 [M] $^+$ (36), 277 [$\text{M}-\text{Cl}$] (16), 216 (26), 215 [$\text{M}+2-99$] (21), 214 (31), 213 [$\text{M}-99$] (27), 180 (15), 179 (19), 178 (25), 177 (30), 152 (11), 99 [$\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_3$] (100). Найдено, %: C 53.63; H 4.58; N 8.99. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 53.69; H 4.51; N 8.95.

1-(6-Метил-2-хлорметил-1H-бензимидазол-1-ил)-гептан-2,5-дион (6d). Выход 1.10 г (72%), белый порошок, т. пл. 104–105 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1730 (C=O), 1708 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.96 (3H, т, $J = 7.3$, CH_2CH_3); 2.40 (3H, с, 6- CH_3); 2.44 (2H, к, $J = 7.3$, CH_2CH_3); 2.74 (2H, т, $J = 6.3$, 4- CH_2); 2.79 (2H, т, $J = 6.3$, 3- CH_2); 4.91 (2H, с, CH_2Cl); 5.37 (2H, с, NCH_2); 7.04 (1H, д, $J = 8.1$, $J = 0.9$, H-5); 7.24 (1H, д, $J = 0.9$, H-7); 7.50 (1H, д, $J = 8.1$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 210.2 (2-CO); 203.6 (5-CO); 149.5 (C-2); 140.3 (C-3a); 136.5 (C-7a); 133.1 (C-6); 124.2 (C-5); 119.4 (C-4); 110.8 (C-7); 52.5 (NCH_2); 37.4 (CH_2Cl); 36.1 (4- CH_2); 35.2 (CH_2CH_3); 33.6 (3- CH_2); 21.9 (6- CH_3); 8.1 (CH_2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 308 [M^{37}Cl] $^+$ (33), 306 [M] $^+$ (100), 271 [$\text{M}-\text{Cl}$] (31), 249 (10), 196 (23), 195 [$\text{M}^{37}\text{Cl}-113$] (25), 194 (66), 193 [$\text{M}-113$] (55), 159 (18), 158 (36), 157 (39), 113 [$\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_3$] (31). Найдено, %: C 62.72; H 6.15; N 9.16. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 62.64; H 6.24; N 9.13.

1-(6-Хлор-2-хлорметил-1H-бензимидазол-1-ил)-гептан-2,5-дион (6e). Выход 1.31 г (80%), белый порошок, т. пл. 88–89 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1730 (C=O), 1710 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.96 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3), 2.44 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3), 2.74 (2H, т, $J = 6.2$, 4- CH_2), 2.80 (2H, т, $J = 6.2$, 3- CH_2), 4.92 (2H, с,

CH_2Cl), 5.42 (2H, с, NCH_2), 7.23 (1H, д, $J = 9.0$, $J = 1.9$, H-5), 7.43 (1H, д, $J = 1.9$, H-7), 7.44 (1H, д, $J = 9.0$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 210.3 (2-CO), 203.3 (5-CO), 151.4 (C-2), 140.9 (C-3a), 137.0 (C-7a), 128.2 (C-6), 123.0 (C-5), 121.1 (C-4), 111.4 (C-7), 52.8 (NCH_2), 36.9 (CH_2Cl), 36.1 (4- CH_2), 35.2 (CH_2CH_3), 33.5 (3- CH_2), 8.1 (CH_2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 328 [M^{37}Cl] $^+$ (72), 326 [M] $^+$ (100), 293 [$\text{M}^{37}\text{Cl}-\text{Cl}$] (11), 291 [$\text{M}-\text{Cl}$] (26), 219 (12), 216 (30), 215 [$\text{M}^{37}\text{Cl}-113$] (30), 214 (45), 213 [$\text{M}-113$] (37), 179 (19), 178 (28), 177 (25), 113 [$\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$] (50). Найдено, %: C 55.14; H 4.85; N 8.68. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 55.06; H 4.93; N 8.56.

Получение соединений 7a–d (общая методика). При 55 °С 5 г NH_4HCO_3 перемешивают в 25 мл 10% водного раствора NH_3 до полного растворения, добавляют 10 мл EtOH , затем в течение 10 мин прикапывают раствор 3 ммоль хлорметилбензимидазола **1a–d** в 20 мл EtOH . Реакционную смесь выдерживают в течение 2 ч при 65 °С, затем нагревают до 80 °С и перемешивают до исчезновения исходного соединения (контроль ТСХ, Me_2CO – петролейный эфир, 2:1). После охлаждения реакционную смесь выливают в 150 мл холодной воды. Образовавшийся светлый осадок отфильтровывают, промывают 20 мл воды, сушат и перекристаллизовывают из смеси EtOAc –гексан.

1-{1-[(5-Метилфуран-2-ил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил}метанами́н (7a). Выход 0.56 г (78%), палевые кристаллы, т. пл. 61–62 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3343 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.15 (3H, с, CH_3); 3.50 (2H, уш. с, NH_2); 4.05 (2H, с, CH_2NH_2); 5.45 (2H, с, CH_2N); 5.98 (1H, д, $J = 2.8$, H-4 Fur); 6.30 (1H, д, $J = 2.8$, H-3 Fur); 7.14 (1H, т, $J = 7.1$, H-5); 7.19 (1H, т, $J = 7.1$, H-6); 7.55 (1H, д, $J = 7.1$, H-4); 7.58 (1H, д, $J = 7.1$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 156.1 (C-5 Fur); 152.3 (C-2); 148.5 (C-2 Fur); 142.4 (C-3a); 135.7 (C-7a); 122.4 (C-6); 121.9 (C-5); 119.1 (C-4); 110.7 (C-7); 110.1 (C-3 Fur); 107.4 (C-4 Fur); 39.9 (CH_2N); 39.0 (CH_2NH_2); 13.42 (CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 241 [M] $^+$ (14), 239 (10), 224 (12), 146 [$\text{M}-95$] (17), 95 [(5- CH_3Fur) CH_2] $^+$ (100). Найдено, %: C 69.75; H 6.33; N 17.32. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 69.69; H 6.27; N 17.41.

1-{6-Метил-1-[(5-метилфуран-2-ил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил}метанами́н (7b). Выход 0.61 г (80%), белый порошок, т. пл. 66–68 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3356 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.18 (3H, с, CH_3 Fur); 2.41 (3H, с, 6- CH_3); 4.01 (2H, с, CH_2NH_2); 5.55 (2H, с, CH_2N); 5.58 (1H, д, $J = 3.1$, H-4 Fur); 5.76 (1H, д, $J = 3.1$, H-3 Fur); 6.92 (1H, д, $J = 8.0$, $J = 1.5$, H-5); 7.27 (1H, д, $J = 1.5$, H-7); 7.41 (1H, д, $J = 8.0$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 156.4 (C-5 Fur); 155.8 (C-2); 147.5 (C-2 Fur); 140.5 (C-3a); 135.3 (C-7a); 133.6 (C-6); 122.8 (C-5); 118.6 (C-4); 112.4 (C-7); 111.2 (C-3 Fur); 109.5 (C-4 Fur); 41.9 (CH_2N); 39.1 (CH_2NH_2); 21.4 (6- CH_3); 13.0 (CH_3 Fur). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 255 [M] $^+$ (10), 242 (19), 241 (95), 238 (10), 237 (21), 226 (19), 224 (35), 209 (25), 160 [$\text{M}-95$] (8), 146 (30), 95 [(5- CH_3Fur) CH_2] $^+$ (100). Найдено, %: C 70.49; H 6.63; N 16.53. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 70.56; H 6.71; N 16.46.

1-{1-[(5-Метилфуран-2-ил)метил]-6-хлор-1H-бенз-имидазол-2-ил}метанамин (7c). Выход 0.71 г (86%), кристаллы кремового цвета, т. пл. 79–81 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3359 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.07 (2H, уш. с, NH_2); 2.19 (3H, с, CH_3); 4.21 (2H, с, CH_2NH_2); 5.21 (2H, с, CH_2N); 5.87 (1H, д, $J = 3.0$, H-4 Fur); 6.17 (1H, д, $J = 3.0$, H-3 Fur); 7.18 (1H, д, д, $J = 8.4$, $J = 1.8$, H-5); 7.38 (1H, д, $J = 1.8$, H-7); 7.59 (1H, д, $J = 8.4$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 155.8 (C-5 Fur); 153.0 (C-2); 146.5 (C-2 Fur); 140.9 (C-3a); 136.0 (C-7a); 128.4 (C-6); 122.8 (C-5); 120.2 (C-4); 109.8 (C-7); 109.7 (C-3 Fur); 106.5 (C-4 Fur); 40.5 (CH_2N); 39.2 (CH_2NH_2); 13.5 (CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 277 [$\text{M}^{(37)\text{Cl}}$] $^+$ (10), 275 [M] $^+$ (28), 258 (25), 257 (14), 256 (15), 243 (10), 180 [$\text{M}-95$] (14), 95 [(5- CH_3Fur) CH_2] $^+$ (100). Найдено, %: С 61.06; Н 5.06; N 12.94. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 60.98; Н 5.12; N 12.86.

1-{1-[6-Метил-(5-этил-2-фуран-2-ил)метил]-1H-бенз-имидазол-2-ил}метанамин (7d). Выход 0.64 г (79%), бежевый порошок, т. пл. 98–99 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3354 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.08 (3H, т, $J = 7.3$, CH_2CH_3); 2.40 (3H, с, 6- CH_3); 2.50 (2H, к, $J = 7.3$, CH_2CH_3); 4.03 (2H, с, CH_2NH_2); 5.43 (2H, с, CH_2N); 5.98 (1H, д, $J = 3.1$, H-4 Fur); 6.36 (1H, д, $J = 3.1$, H-3 Fur); 6.96 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 1.0$, H-5); 7.37 (1H, д, $J = 1.0$, H-7); 7.41 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); сигнал аминогруппы сливается с сигналом воды в ДМСО. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 157.6 (C-5 Fur); 155.6 (C-2); 148.5 (C-2 Fur); 140.4 (C-3a); 135.9 (C-7a); 131.6 (C-6); 123.3 (C-5); 118.6 (C-4); 110.5 (C-7); 109.7 (C-3 Fur); 105.5 (C-4 Fur); 39.9 (CH_2N); 39.0 (CH_2NH_2), 21.9 (6- CH_3); 21.1 (CH_2CH_3); 12.2 (CH_2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 269 [M] $^+$ (13), 267 (10), 254 [$\text{M}-\text{CH}_3$] $^+$ (33), 253 (17), 252 (14), 251 (10), 240 (17), 223 (12), 145 [$\text{M}-\text{CH}_3-109$] (14), 109 [(5- $\text{C}_2\text{H}_5\text{Fur}$) CH_2] $^+$ (100). Найдено, %: С 71.42; Н 7.19; N 15.70. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 71.35; Н 7.11; N 15.60.

Получение соединений 5a–e (общая методика). Метод I. При 55 °С 5 г NH_4HCO_3 перемешивают в 25 мл водного раствора NH_3 до полного растворения, добавляют 10 мл EtOH , затем в течение 10 мин прикапывают раствор 3 ммоль дикетона **6a–e** в 20 мл EtOH . Реакционную смесь выдерживают в течение 2 ч при 65 °С, а затем нагревают до 80 °С и перемешивают до исчезновения исходного соединения (контроль ТСХ, EtOAc – петролейный эфир, 5:3). После охлаждения реакционную смесь выливают в 150 мл холодной воды. Образовавшийся светлый осадок отфильтровывают, промывают 20 мл воды, сушат и перекристаллизовывают из смеси EtOAc –гексан.

Метод II. Раствор 3 ммоль соединения **7a–d** в смеси 20 мл AcOH и 4 мл конц. HCl перемешивают при 60 °С в течение 6–12 ч до исчезновения исходного соединения (контроль ТСХ, EtOAc – петролейный эфир, 5:3). После охлаждения реакционную смесь выливают в 100 мл холодной воды и нейтрализуют добавлением NaHCO_3 до pH 6–7. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из смеси EtOAc –гексан.

3-Метил-5H,12H-пирроло[1',2':4,5]пиазино[1,2-a]-бензимидазол (5a). Выход 0.42 г (63%, метод I), 0.33 г

(50%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 217–219 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.28 (3H, с, CH_3); 5.30 (2H, с, 5- CH_2); 5.37 (2H, с, 12- CH_2); 5.90 (1H, д, $J = 1.3$, H-2); 5.99 (1H, д, $J = 1.3$, H-1); 7.24 (1H, т, $J = 7.0$, H-8); 7.27 (1H, т, $J = 7.0$, H-9); 7.61 (1H, д, $J = 7.0$, H-10); 7.64 (1H, д, $J = 7.0$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 147.5 (C-5a); 143.4 (C-6a); 134.1 (C-10a); 127.5 (C-3); 122.6 (C-8); 122.3 (C-9); 120.8 (C-12a); 119.2 (C-7); 110.5 (C-10); 107.1 (C-2); 103.4 (C-1); 41.9 (C-5); 40.8 (C-12); 11.8 (CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 223 [M] $^+$ (100), 222 [$\text{M}-\text{H}$] $^+$ (10), 208 [$\text{M}-\text{CH}_3$] (36), 181 (10). Найдено, %: С 75.39; Н 5.82; N 18.73. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 75.31; Н 5.87; N 18.82.

3,9-Диметил-5H,12H-пирроло[1',2':4,5]пиазино[1,2-a]бензимидазол (5b). Выход 0.51 г (71%, метод I), 0.39 г (56%, метод II), белый порошок, т. пл. >195 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.26 (3H, с, 3- CH_3); 2.94 (3H, с, 9- CH_3); 5.27 (2H, с, 5- CH_2); 5.32 (2H, с, 12- CH_2); 5.89 (1H, д, $J = 3.0$, H-2); 5.98 (1H, д, $J = 3.0$, H-1); 7.05 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 7.40 (1H, д, $J = 8.4$, H-7); 7.90 (1H, с, H-10). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 146.9 (C-5a); 141.5 (C-6a); 134.3 (C-10a); 131.6 (C-9); 127.5 (C-3); 124.0 (C-8); 120.0 (C-12a); 118.7 (C-7); 110.3 (C-10); 107.1 (C-2); 103.3 (C-1); 41.9 (C-5); 40.7 (C-12); 21.8 (9- CH_3); 11.8 (3- CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 237 [M] $^+$ (86), 236 [$\text{M}-\text{H}$] $^+$ (100), 222 [$\text{M}-\text{CH}_3$] (21), 145 (10). Найдено, %: С 76.03; Н 6.26; N 17.79. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 75.92; Н 6.37; N 17.71.

3-Метил-9-хлор-5H,12H-пирроло[1',2':4,5]пиазино[1,2-a]бензимидазол (5c). Выход 0.61 г (79%, метод I), 0.47 г (62%, метод II), кристаллы кремового цвета, т. пл. 239–241 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.28 (3H, с, CH_3); 5.30 (2H, с, 5- CH_2); 5.36 (2H, с, 12- CH_2); 5.90 (1H, д, $J = 2.8$, H-2); 5.97 (1H, д, $J = 2.8$, H-1); 7.24 (1H, д, д, $J = 8.2$, $J = 1.3$, H-8); 7.63 (1H, д, $J = 8.2$, H-7); 7.77 (1H, д, $J = 1.3$, H-10). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 148.2 (C-5a); 142.1 (C-6a); 134.8 (C-10a); 127.6 (C-9); 126.9 (C-3); 122.9 (C-8); 120.6 (C-12a); 120.1 (C-7); 110.9 (C-10); 107.2 (C-2); 103.4 (C-1); 41.9 (C-5); 41.0 (C-12); 11.8 (CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 259 [$\text{M}^{(37)\text{Cl}}$] $^+$ (31), 257 [M] $^+$ (95), 256 [$\text{M}-\text{H}$] $^+$ (100), 242 [$\text{M}-\text{CH}_3$] (34), 165 (10), 93 (12). Найдено, %: С 65.18; Н 4.62; N 16.34. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$. Вычислено, %: С 65.25; Н 4.69; N 16.30.

9-Метил-3-этил-5H,12H-пирроло[1',2':4,5]пиазино[1,2-a]бензимидазол (5d). Выход 0.56 г (74%, метод I), 0.43 г (57%, метод II), белый порошок, т. пл. 229–231 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.23 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 2.48 (3H, с, CH_3); 2.58 (2H, кв, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 5.25 (2H, с, 5- CH_2); 5.31 (2H, с, 12- CH_2); 5.92 (1H, д, $J = 3.2$, H-2); 6.03 (1H, д, $J = 3.2$, H-1); 7.08 (1H, д, $J = 7.0$, H-8); 7.38 (1H, с, H-10); 7.49 (1H, д, $J = 7.0$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 146.9 (C-5a); 141.7 (C-6a); 134.5 (C-10a); 133.9 (C-3); 131.7 (C-9); 124.0 (C-8); 121.1 (C-12a); 118.8 (C-7); 110.1 (C-10); 105.6 (C-2); 103.6 (C-1); 41.9 (C-5); 40.7 (C-12); 21.7 (CH_3); 18.9 (CH_2CH_3); 13.3 (CH_2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 251 [M] $^+$ (100), 250 [$\text{M}-\text{H}$] $^+$ (65), 237 (12), 236 (71), 235 (13), 234 (18), 222 [$\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5$] (34), 146 (10). Найдено, %: С 76.55; Н 6.72; N 16.63. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 76.46; Н 6.82; N 16.72.

9-Хлор-3-этил-5*H*,12*H*-пирроло[1',2':4,5]пиразино-[1,2-*a*]бензимидазол (5e). Выход 0.65 г (80%, метод I), палевые кристаллы, т. пл. 235–236 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.22 (3H, т, *J* = 7.8, CH₂CH₃); 2.67 (2H, к, *J* = 7.8, CH₂CH₃); 5.29 (2H, с, 5-CH₂); 5.36 (2H, с, 12-CH₂); 5.92 (1H, д, *J* = 3.4, Н-2); 6.02 (1H, д, *J* = 3.4, Н-1); 7.24 (1H, д, д, *J* = 8.4, *J* = 1.9, Н-8); 7.61 (1H, д, *J* = 8.4, Н-7); 7.73 (1H, д, *J* = 1.9, Н-10). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 148.8 (С-5a); 142.3 (С-6a); 135.0 (С-10a); 134.1 (С-3); 127.1 (С-9); 122.9 (С-8); 120.8 (С-12a); 120.4 (С-7); 110.7 (С-10); 105.7 (С-2); 103.6 (С-1); 41.9 (С-5); 41.0 (С-12); 19.0 (CH₂CH₃); 13.4 (CH₂CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 273 [M(³⁷Cl)]⁺ (32), 271 [M]⁺ (100), 270 [M-H]⁺ (46), 258 (27), 257 (16), 256 (81), 255 (13), 254 (15), 242 [M-C₂H₅] (33). Найдено, %: С 66.25; Н 5.03; N 15.57. C₁₅H₁₄ClN₃. Вычислено, %: С 66.30; Н 5.19; N 15.46.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (соглашение 4.6087.2017/БЧ).

Список литературы

- Spasov, A. A.; Yozhitsa, I. N.; Bugaeva, L. I.; Anisimova, V. A. *Pharm. Chem. J.* **1999**, 33, 232.
- Podunavac-Kuzmanovic, S. O.; Cvetkovic, D. M. *J. Serb. Chem. Soc.* **2007**, 72, 459.
- Pandey, V. K.; Upadhyay, M.; Upadhyay, M.; Gupta, V. D.; Tandon, M. *Acta Pharm.* **2005**, 55, 47.
- Demirayak, S.; Yurttas, L. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2014**, 29, 811.
- Jadav, S.; Sharma, P. K. *Acta Chim. Pharm. Indica* **2016**, 6, 62.
- Demirayak, S.; Kayagil, I.; Yurttas, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 411.
- Demirayak, S.; Abu Mohsen, U.; Cağrı Karaburun, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 255.
- Jirkovsky, I. L. US Patent 4188389.
- Merla, B.; Christoph, T.; Oberboersch, S.; Schiene, K.; Bahrenberg, G.; Frank, R.; Kuehnert, S.; Schroeder, W. US Patent 7879858.
- Lee, Y. H.; Lee, J. M.; Kim, S. G.; Lee, Y. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 2843.
- Mohamed, A. A. B.; Badria, F. A.; Maarouf, A. R.; Abdel-Aziza, N. I.; ElSenduny, F.; Abdel-Aziz, A. M.; Bayomi, S. M. *J. App. Pharm. Sci.* **2017**, 7, 206.
- Asif, M. *Curr. Med. Chem.* **2012**, 19, 2984.
- Kim, J. T.; Hamilton, A. D.; Bailey, C. M.; Domoal, R. A.; Wang, L.; Anderson, K. S.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15372.
- Fisher, T. E.; Kim, B.; Staas, D. D.; Lyle, T. A.; Young, S. D.; Vacca, J. P.; Zrada, M. M.; Hazuda, D. J.; Felock, P. J.; Schleif, W. A.; Gabryelski, L. J.; Anari, M. R.; Kochansky, C. J.; Wai, J. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6511.
- Kumar, S.; Kumar, N.; Roy, P.; Sondhi, Sh. M. *Mol. Diversity* **2013**, 17, 753.
- Nelli, M. R.; Scheerer, J. R. *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 1189.
- Jirkovsky, I. L.; Baudy, R. *Synthesis* **1981**, 481.
- Sobenina, L. N.; Sagitova, E. F.; Ushakov, I. A.; Trofimov, B. A. *Synthesis* **2017**, 4065.
- Stroganova, T. A.; Butin, A. V.; Vasilin, V. K.; Nevolina, T. A.; Krapivin, G. D. *Synlett* **2007**, 1106.
- Stroganova, T. A.; Vasilin, V. K.; Krapivin, G. D. *Synlett* **2016**, 1569.
- Bhowmik, S.; Kumar, A. K. S.; Batra, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2251.
- Nevolina, T. A.; Shcherbinin, V. A.; Shpuntov, P. M.; Butin, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 828. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 888.]
- Stroganova, T. A.; Red'kin, V. M.; Kovalenko, G. A.; Vasilin, V. K.; Krapivin, G. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49, 1264. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 1356.]
- (a) Kosulina, D. Yu.; Vasilin, V. K.; Stroganova, T. A.; Sbitneva, E. A.; Butin, A. V.; Krapivin, G. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 1105. [Химия гетероцикл. соединений **2009**, 1380.] (b) Титце, Л.; Айхер, Т. *Препаративная органическая химия: реакции и синтезы в практикуме по органической химии и научно-исследовательской лаборатории*; Алексеев, Ю. Е., Ред.; Мир: Москва, 1999, с. 175.
- Chen, H.; Nilsen, C. N.; Choudhury, A.; Sorgi, K. L. *ARKIVOC* **2008**, (xiv), 1.