

## Ди-, тетра- и пергидропирроло[1,2-*a*]имидазолы: методы синтеза и некоторые аспекты применения

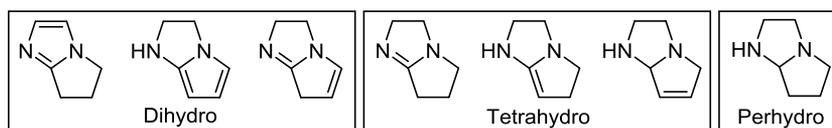
Леся М. Салиева<sup>1\*</sup>, Ирина В. Дяченко<sup>2</sup>, Иванна Ю. Данылюк<sup>3</sup>, Михайло В. Вовк<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Вольнский национальный университет им. Леси Украинки,  
пр. Воли, 13, Луцк 43025, Украина; e-mail: salieva.lesia@ynu.edu.ua

<sup>2</sup> Шербрукский институт фармакологии, Шербрукский университет,  
12-я ул. Норд, 3001, Шербрук J1H 5N4, Квебек, Канада; e-mail: irina.chemii@gmail.com

<sup>3</sup> Институт органической химии НАН Украины,  
ул. Академика Кухаря, 5, Киев 02094, Украина; e-mail: mvovk@ioch.kiev.ua

Поступило 7.07.2022  
Принято 3.08.2022



В обзоре обобщены и систематизированы литературные данные по методам синтеза и некоторым аспектам прикладного применения пирроло[1,2-*a*]имидазолов. Синтетические подходы сгруппированы по степени насыщенности пирролоимидазольного цикла в продуктах. Библиография обзора включает 110 источников за последние 15 лет.

**Ключевые слова:** гидрированные пирроло[1,2-*a*]имидазолы, циклизация, циклоконденсация, циклоприсоединение.

Частично и полностью гидрированные пирроло[1,2-*a*]имидазолы относятся к гетероциклическим системам, которые являются ценными синтетическими блоками и обладают широким спектром биологической активности. В зависимости от степени насыщенности различают дигидропирроло[1,2-*a*]имидазолы (структуры I–III, рис. 1), тетрагидропирроло[1,2-*a*]имидазолы (структуры IV–VI) и пергидропирроло[1,2-*a*]имидазолы (структура VII).

К настоящему времени наиболее изученными являются 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазолы I и полностью гидрированные пирроло[1,2-*a*]имидазолы VII, что обусловлено открытием среди них ноотропного препарата семейства рацетамов – димирацетама<sup>1</sup> (рис. 2), а также мощного частичного агониста  $\alpha_{1A}$ -адренергических рецепторов VIII с хорошей селективностью по отношению к подтипам рецепторов  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$  и  $\alpha_{2A}$ .<sup>2</sup>

Анализ литературных источников свидетельствует, что интерес к этим соединениям появился еще в 60-х гг. прошлого века,<sup>3,4</sup> а достижения по химии пирролоимидазолов впервые были обобщены в 1995 г. в обзорной статье.<sup>5</sup> Исследования последующих двух десятилетий, которые относятся к методам синтеза, химическим превращениям и биологической активности, были частично обобщены в кратких обзорных работах

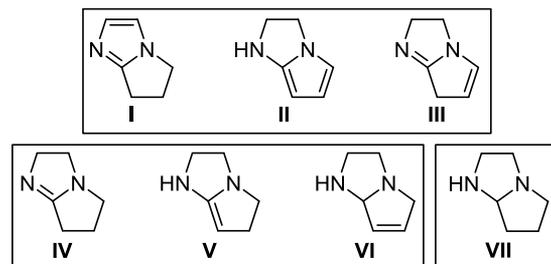


Рисунок 1. Типы структур пирроло[1,2-*a*]имидазолов I–VII.

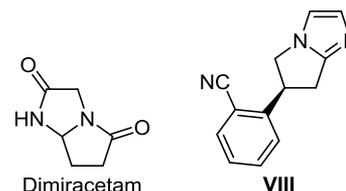


Рисунок 2. Структуры ноотропного препарата димирацетама и частичного агониста  $\alpha_{1A}$ -адренергических рецепторов VIII.

в 2008<sup>6</sup> и 2022 гг.<sup>7</sup> Несколько примеров аннелирования пирролоимидазольного скаффолда описано в опубликованном в 2016 г. микробзоре.<sup>8</sup> К сожалению, указанные публикации не дают полного представления о достижениях в химии пирролоимидазолов за последние 15 лет. Кроме этого, вне их внимания остались вопросы

практического применения пирроло[1,2-*a*]имидазолов и их мощный биологический потенциал.

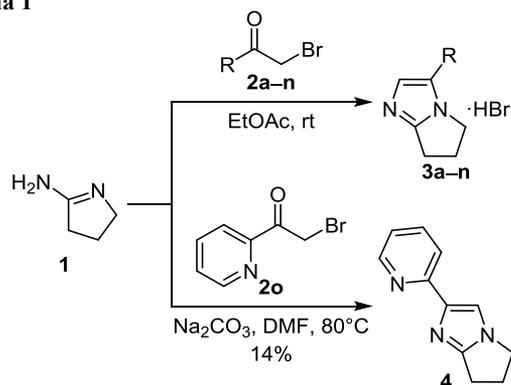
По этой причине нам представлялось обоснованным комплексно обобщить и систематизировать массив данных по методам получения, использованию в органическом синтезе и медико-биологическим исследованиям гидрированных пирроло[1,2-*a*]имидазолов.

## 1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ДИГИДРОПИРРОЛО[1,2-*a*]ИМИДАЗОЛОВ

### 1.1. Аннелирование имидазольного цикла к пиррольному

Для формирования пирроло[1,2-*a*]имидазольного скэф-фолда использовалась конденсация аминокпирролинов с галогенкарбонильными соединениями, которая, однако, не отличается высокими выходами целевых продуктов. В частности, взаимодействие 3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-амина (**1**) с 2-бромкетонами **2a–n** в EtOAc при комнатной температуре приводит к гидробромидам 3-замещенных пирроло[1,2-*a*]имидазолов **3a–n** (выходы не указаны).<sup>9</sup> В то же время в случае пиридил-бромкетона **2o** при нагревании в ДМФА в присутствии Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> образуется изомерный 2-замещенный пирроло[1,2-*a*]имидазол **4** с выходом всего-навсего 14% (схема 1).<sup>10</sup>

Схема 1

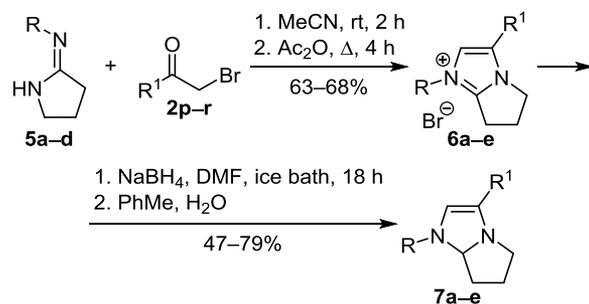


**a** R = CO<sub>2</sub>Et, **b** R = Ph, **c** R = 2-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R = 2-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**e** R = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f** R = 2-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g** R = 3-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**h** R = 3-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **i** R = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **j** R = 3-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**k** R = 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **l** R = 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **m** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**n** R = 4-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Обработка иминопирролидинов **5a–d** α-фенацил-бромиды **2p–r** в MeCN с последующим нагреванием в уксусном ангидриде приводит к образованию бромидов пирроло[1,2-*a*]имидазолия **6a–e**. Частичное восстановление последних NaBH<sub>4</sub> в ДМФА протекает легко с образованием тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазолов **7a–e** (схема 2).<sup>11</sup>

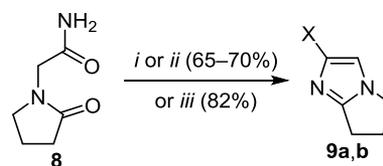
Внутримолекулярной циклизацией 2-(2-оксопирролин-1-ил)ацетамида (**8**) под действием POBr<sub>3</sub> или POCl<sub>3</sub> получены 2-галогензамещенные пирроло[1,2-*a*]имидазолы **9a,b** (схема 3).<sup>12</sup> Микроволновой вариант данного метода позволил синтезировать соединение **9a** с выходом 82%.<sup>13</sup>

Схема 2



**2 p** R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **q** R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **r** R<sup>1</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**5 a** R = Ph, **b** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**6, 7 a** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **b** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**c** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**d** R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**e** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

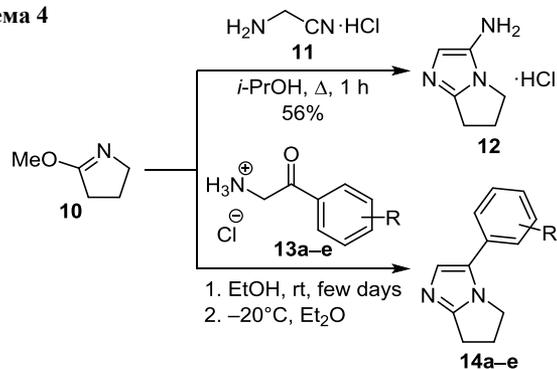
Схема 3



**9 a** X = Br, **b** X = Cl  
*i* (for **9a**): POBr<sub>3</sub>, 70°C, 1 h  
*ii* (for **9b**): POCl<sub>3</sub>, 85°C, 15 h  
*iii* (for **9a**): POBr<sub>3</sub>, MeCN, MW, 70°C, 2 h

Циклоконденсация 2-метоксипирролина **10** с гидрохлоридом аминоацетонитрила (**11**) в кипящем *i*-PrOH приводит к гидрохлориду 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-3-амина (**12**),<sup>14</sup> а циклоконденсация соединения **10** с гидрохлоридами аминокетонов **13a–e** – к 3-арилпирроло[1,2-*a*]имидазолам **14a–e** (выходы не указаны, схема 4).<sup>15</sup>

Схема 4



**a** R = 4-Me, **b** R = 4-MeO, **c** R = 4-F, **d** R = 4-Cl, **e** R = 3,4-Cl<sub>2</sub>

Взаимодействием пирролина **10** с 2,2-диметоксиэтанаминном (**15a**) в системе CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–MeOH получен аминокпирролин **16**, циклизация которого в муравьиной кислоте дает простейший 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол (**17a**) (схема 5).<sup>16,17</sup> Его 6,6-диметильный аналог **17b** получен с количественным выходом подобными превращениями из гидроиодида 3,3-диметил-5-(метилсульфанил)-3,4-дигидро-2*H*-пиррола (**18**) и амина **15a** (схема 6).<sup>16</sup>

Схема 5

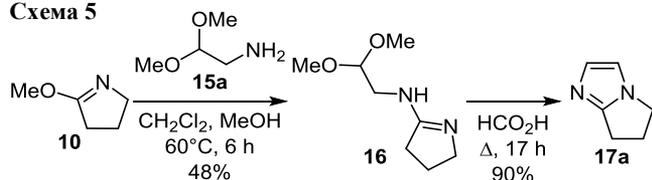
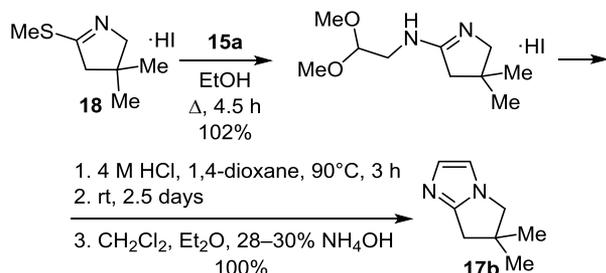
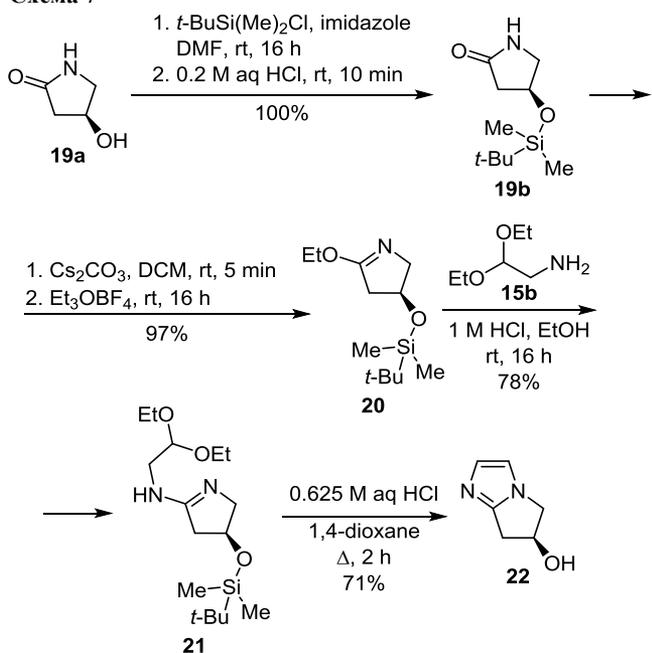


Схема 6



Разработан четырехстадийный синтез (*S*)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-6-ола (**22**) силилированием 4-гидрокси-пирролидин-2-она (**19a**), превращением полученного производного **19b** в циклический имидат **20**, его последующим аминированием аминокеталем **15b** и циклизацией образовавшегося амидина **21** (схема 7).<sup>18,19</sup>

Схема 7



6-Арил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазолы **24a–k** синтезировали из  $\gamma$ -лактамов **23a–k** предварительным *O*-метилированием реагентом Меервейна с дальнейшим амидинированием аминокеталем **15b** и циклизацией в кислых условиях (выходы не указаны, схема 8).<sup>20</sup>

В патенте<sup>21</sup> описан способ синтеза 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-2-карбоксилата (**27**) взаимодействием этил-3-(пирролидин-1-ил)акрилата (**25**) с тетрафторборатом 4-нитробензолдиазония (**26**) в MeCN при комнатной температуре с последующей циклизацией

Схема 8

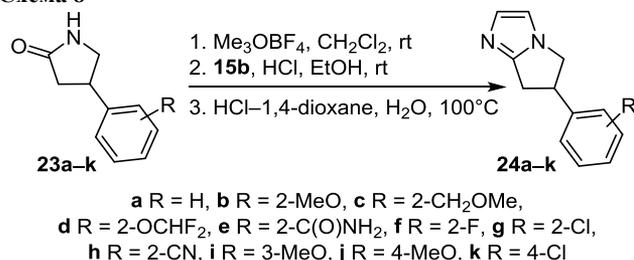
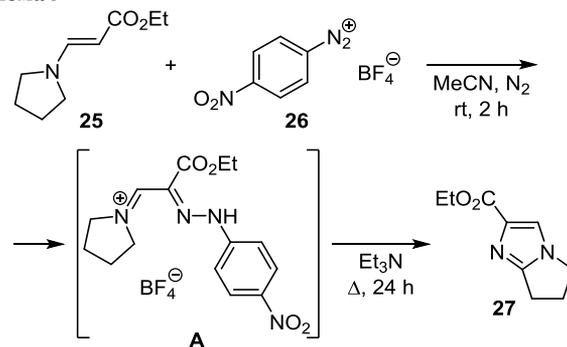


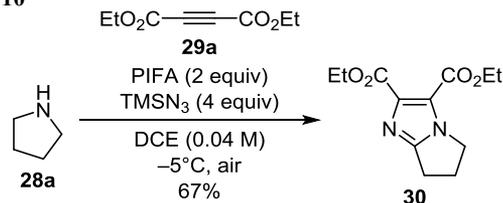
Схема 9



промежуточного гидрозона **A** в основных условиях (выход не указан, схема 9).

Синтез дигидропирроло[1,2-*a*]имидазол-2,3-дикарбоксилата **30** основан на реакции пирролидина **28a** с ацетилендикарбоксилатом **29a** и включает однореакторное построение четырех связей C–N, которое реализуется через стадии гидроаминирования/азидирования/циклизации (схема 10).<sup>22</sup>

Схема 10

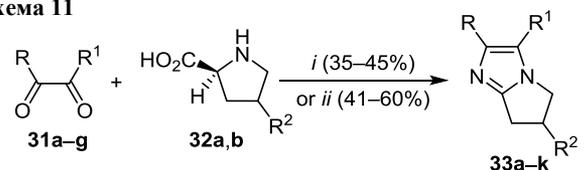


Для получения 2,3-дизамещенных пирроло[1,2-*a*]имидазолов **33a–g** использована однореакторная трехкомпонентная конденсация арил-1,2-дикетонных **31a–g**, L-пролина (**32a**) и NH<sub>4</sub>OAc в соотношении 1:1:1. Микроволновой вариант этого метода оказался толерантным для 3-гидрокси-L-пролина (**32b**) и позволил осуществить синтез пирроло[1,2-*a*]имидазол-6-олов **33h–k** (схема 11).<sup>23</sup>

Однореакторный синтез 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазолов **35a–f** разработан на основе каскада реакций [3+2]-циклоприсоединения и окислительной ароматизации. Взаимодействие фенацилазидов **34a–f** с L-пролином (**32a**) в кипящем PhMe приводит к целевым продуктам **35a–f** с высокими выходами (схема 12).<sup>24</sup>

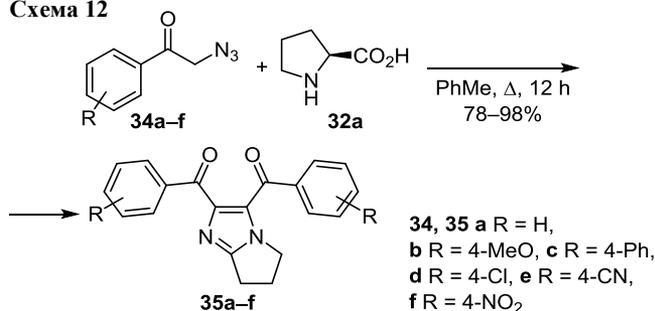
Эффективным способом конструирования пирроло[1,2-*a*]имидазолов **37a–r** оказалось фотокаталитическое аннелирование с декарбоксилированием L-пролина (**32a**) с  $\alpha$ -азидохалконами **36a–r** в присутствии поливинилпиридинового комплекса рутения(III) (Ru(III)-P4VP).

Схема 11



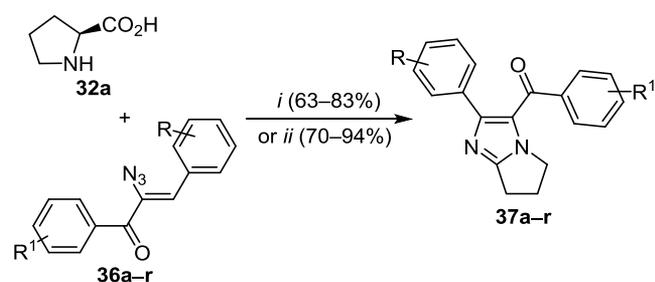
31 a R = R<sup>1</sup> = Ph; b R = R<sup>1</sup> = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
 c R = R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; d R = R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
 e R = R<sup>1</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; f R = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
 g R = R<sup>1</sup> = furan-2-yl  
 32 a R<sup>2</sup> = H, b R<sup>2</sup> = OH  
 33 a R = R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H; b R = R<sup>1</sup> = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H;  
 c R = R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H; d R = R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H;  
 e R = R<sup>1</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H;  
 f R = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H;  
 g R = R<sup>1</sup> = furan-2-yl, R<sup>2</sup> = H; h R = R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = OH;  
 i R = R<sup>1</sup> = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = OH;  
 j R = R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = OH; k R = R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = OH  
 i (for 33a–g): NH<sub>4</sub>OAc, 120°C, 7 h  
 ii (for 33h–k): NH<sub>4</sub>OAc, MW, 15 min

Схема 12



Новый экологически безопасный и эффективный вариант данного метода, разработанный для непрерывного потока в полидиметилсилоксановом (PDMS) микро-реакторе с иммобилизованным комплексом Ru(III)-P4VP под действием видимого света, обеспечивает превосходные выходы целевых продуктов 37a–r за достаточно короткое время (схема 13).<sup>25</sup>

Схема 13

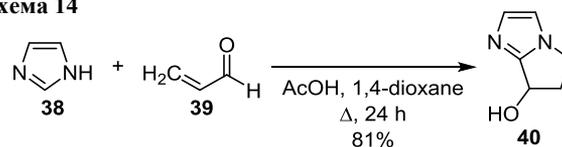


36, 37 a R = H, R<sup>1</sup> = 4-MeO; b R = 2-Br, R<sup>1</sup> = 4-MeO;  
 c R = 2-NO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeO; d R = 4-Cl, R<sup>1</sup> = H;  
 e R = 4-Br, R<sup>1</sup> = H; f R = 4-NO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = H;  
 g R = 4-Me, R<sup>1</sup> = 4-MeO; h R = 4-Cl, R<sup>1</sup> = 4-MeO;  
 i R = 4-Br, R<sup>1</sup> = 4-MeO; j R = 4-CN, R<sup>1</sup> = 4-MeO;  
 k R = 4-NO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeO; l R = 3,5-(MeO)<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeO;  
 m R = 4-Me, R<sup>1</sup> = 4-Cl; n R = 4-Cl, R<sup>1</sup> = 4-Cl;  
 o R = 4-CN, R<sup>1</sup> = 4-Cl; p R = 4-NO<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = 4-Cl;  
 q R = 3,5-(MeO)<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = 4-Cl; r R = 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4-Cl  
 i: Ru(III)-P4VP, batch, DABCO, DMSO, hv, rt, 16 h  
 ii: Ru(III)-P4VP immobilized in PDMS microreactor, DABCO, DMSO, hv, flow, rt, 2 min

## 1.2. Аннелирование пиррольного цикла к имидазольному

Конденсация 1*H*-имидазола (38) с акролеином (39) представляет собой простой и удобный метод получения 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-7-ола (40),<sup>26–29</sup> который нашел применение в качестве бесфосфорного катализатора в реакции Морита–Бейлиса–Хиллмана,<sup>27</sup> а также является субстратом в синтезе ионных жидкостей (схема 14).<sup>30</sup>

Схема 14



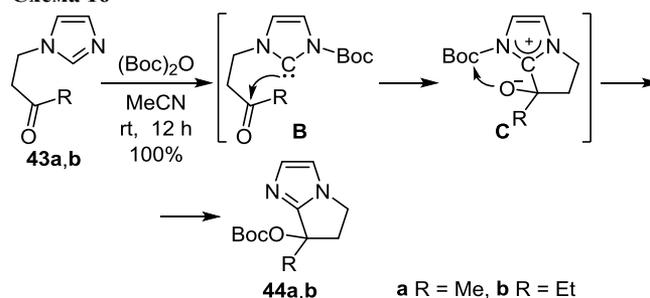
Разработана катализируемая биметаллической системой Ni–Al энантиоселективная внутримолекулярная циклизация *N*-алкенилзамещенных имидазолов 41a,b для синтеза пирроло[1,2-*a*]имидазолов 42a,b с β-стереоцентром. Важно отметить решающую роль для стереоконтроля процесса хирального фосфорсодержащего лиганда SPO (схема 15).<sup>31</sup>

Схема 15



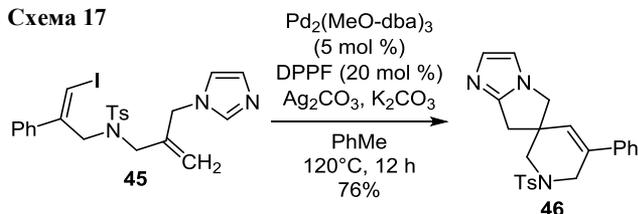
Простой метод синтеза пирроло[1,2-*a*]имидазолов 44a,b основан на внутримолекулярной циклизации кетонов 43a,b под действием (Boc)<sub>2</sub>O в MeCN при комнатной температуре. Важной особенностью этого превращения является участие карбена *N*-ацилимидазолия **B** и перенос группы Boc от атома азота к кислородному нуклеофильному центру интермедиата **C** (схема 16).<sup>32</sup>

Схема 16



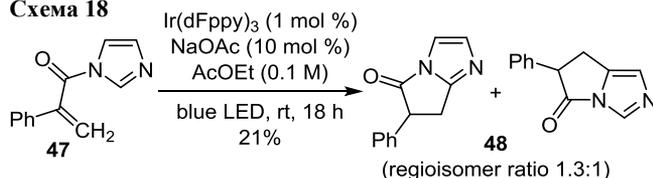
Описана катализируемая палладием каскадная реакция имидазолил-1,6-диена 45, которая протекает через карбопалладирование по типу реакции Хека с последующей C–H-активацией присоединенного *N*-гетероцикла и приводит к образованию 1*H*-спиро[пиридин-3,6'-пирроло[1,2-*a*]имидазола] 46 (схема 17).<sup>33</sup>

Схема 17



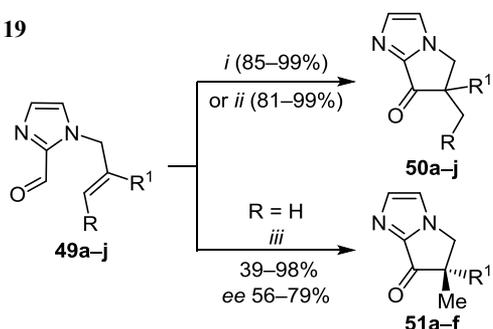
Внутримолекулярная [2+2]-фотоциклизация 1-(1*H*-имидазол-1-ил)-2-фенилпроп-2-ен-1-она (**47**), инициированная синим диалезом видимого света, в присутствии комплекса иридия(III) приводит к пирролоимидазолону **48** в виде смеси региоизомеров с общим выходом 21% (схема 18).<sup>34</sup>

Схема 18



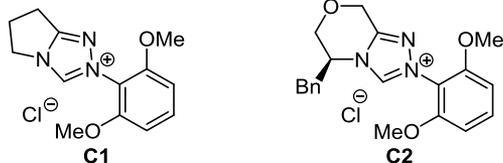
Для получения 5,6-дигидро-7*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-7-онов **50a–j** было использовано катализируемое *N*-гетероциклическим карбеновым катализатором (NHC) **C1** внутримолекулярное гидроацилирование *N*-аллил-имидазол-2-карбоксальдегидов **49a–j**. В свою очередь, энантиоселективное гидроацилирование *N*-аллилимидазол-2-карбоксальдегидов **49e,g–j**, катализируемое хиральным NHC **C2**, протекает с образованием производных **51a,c–f** с высокими выходами (81–98%) при умеренной энантиоселективности (*ee* 67–79%), хотя при гидроацилировании альдегида **49f** целевой продукт **51b** образуется с выходом лишь 39% и *ee* 56% (схема 19).<sup>35</sup>

Схема 19



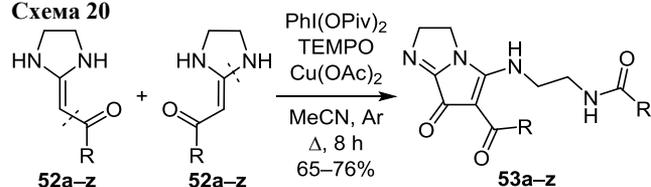
**49, 50 a** R = R<sup>1</sup> = H; **b** R = Ph, R<sup>1</sup> = H; **c** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H; **d** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H; **e** R = H, R<sup>1</sup> = Ph; **f** R = H, R<sup>1</sup> = 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **g** R = H, R<sup>1</sup> = 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **h** R = H, R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **i** R = H, R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **j** R = H, R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**51 a** R<sup>1</sup> = Ph, **b** R<sup>1</sup> = 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** R<sup>1</sup> = 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f** R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

*i* (for **50a–j**): **C1** (10 mol %), DBU (20 mol %), 1,4-dioxane, 60°C, 12 h  
*ii* (for **50a,i,j**): **C1** (10 mol %), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (20 mol %), 1,4-dioxane, 60°C, 12 h  
*iii*: **C2** (10 mol %), DBU (20 mol %), 1,4-dioxane, 60°C, 12 h

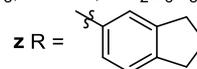


Новый эффективный способ построения функционализированных 2*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-7-онов **53a–z** реализован посредством каскадной реакции, включающей окислительную димеризацию, раскрытие цикла, замещение, присоединение и аллильное окисление, при кипячении смеси кетенаминалей **52a–z** с TEMPO, PhI(OPiv)<sub>2</sub> и Cu(OAc)<sub>2</sub> в MeCN (схема 20).<sup>36</sup>

Схема 20



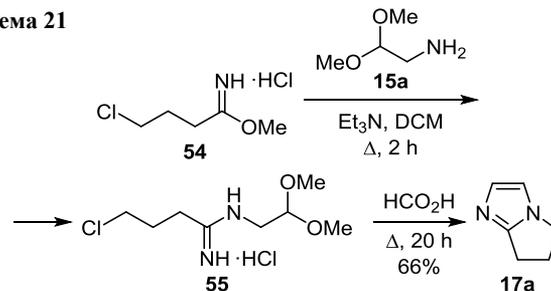
**a** R = Me, **b** R = Ph, **c** R = 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** R = 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**e** R = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f** R = 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g** R = 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**h** R = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **i** R = 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **j** R = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **k** R = 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**l** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **m** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **n** R = 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**o** R = 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **p** R = 4-Me(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **q** R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**r** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **s** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **t** R = 3-Me-4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,  
**u** R = 3,4-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **v** R = 3-F-4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,  
**w** R = 3-F-4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **x** R = 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **y** R = thiophen-2-yl,



### 1.3. Другие методы

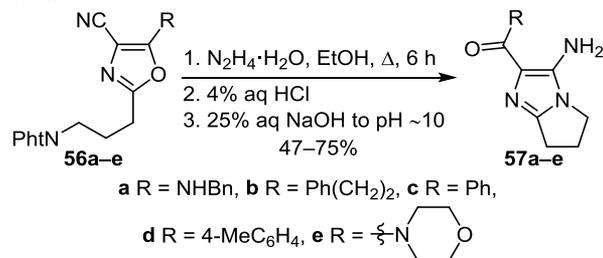
Взаимодействие гидрохлорида метил-4-хлорбутан-имидата (**54**) с 2,2-диметоксиэтанаминном (**15a**) приводит к гидрохлориду 4-хлор-*N*-(2,2-диметоксиэтил)бутан-имидата (**55**), который в кислой среде подвергается тандемной внутримолекулярной циклизации с образованием 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазола (**17a**) (схема 21).<sup>37,38</sup>

Схема 21



Удобным методом синтеза 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-3-аминов **57a–e** – перспективных субстратов для процессов гетероциклизаций – является рециклизация 1,3-оксазол-4-карбонитрилов **56a–e** под действием гидразингидрата (схема 22).<sup>39–41</sup>

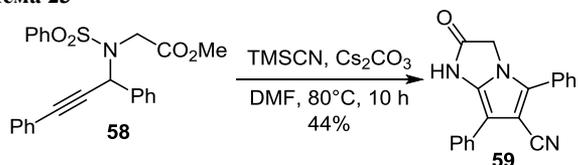
Схема 22



**a** R = NHBn, **b** R = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, **c** R = Ph,  
**d** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** R =

Однореакторный вариант синтеза, который промотируется основанием и заключается в каскадных реакциях присоединения и циклизации пропаргил-амида **58** с триметилсилилцианидом, был удачно применен для получения 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]-имидазол-6-карбонитрила **59** (схема 23).<sup>42</sup>

Схема 23



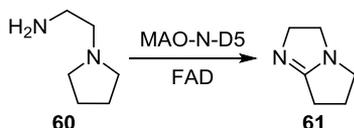
## 2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА

### ТЕТРАГИДРОПИРРОЛО[1,2-*a*]ИМИДАЗОЛОВ

#### 2.1. Аннелирование имидазольного цикла к пиррольному

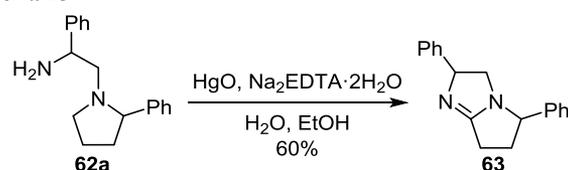
Реакция опосредованного окисления 2-(пирролидин-1-ил)этиламина (**60**) моноаминоксидазой (MAO-N-D5) в присутствии флавинадениндуклеотида (FAD) была использована для получения 2,5,6,7-тетрагидро-3*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазола (**61**) (выход не указан, схема 24).<sup>43</sup>

Схема 24



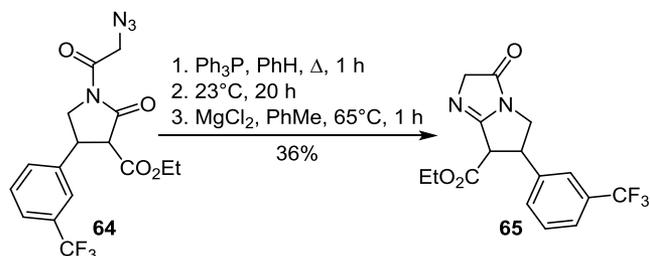
Дегидрирование 1-фенил-2-(2-фенилпирролидин-1-ил)этиламина (**62a**) с помощью системы Hg(II)–ЭДТА оказалось приемлемым для образования 2,5-дифенил-2,5,6,7-тетрагидро-3*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазола (**63**) (схема 25).<sup>44</sup> Введение в эту реакцию хирального аминоэтилпирролидина позволило получить оптически чистый аналог соединения **63** с выходом 45%.

Схема 25



Внутримолекулярная аза-циклизация Виттига этил-1-(2-азидоацетил)-2-оксопирролидин-3-карбоксилата **64** позволила получить 2,5,6,7-тетрагидро-3*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол **65** с выходом 36% (схема 26).<sup>45</sup>

Схема 26

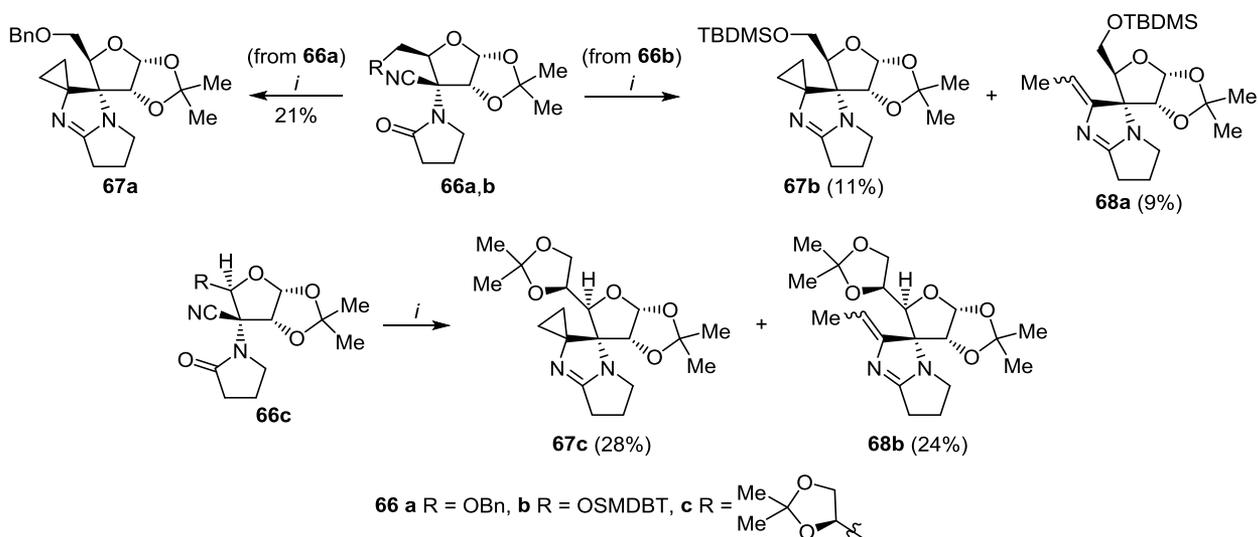


Циклопропанирование нитрильной группы циан-замещенного фууролактама **66a** системой Ti(Oi-Pr)<sub>3</sub>Me–EtMgBr–BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> было использовано для получения спиропроизводного пирроло[1,2-*a*]имидазола **67a** с выходом 21%. Аналогичная реакция соединений **66b,c** приводила к образованию целевых продуктов **67b,c** и производных 2'-этилиденпирроло[1,2-*a*]имидазола **68a,b** в качестве побочных продуктов (схема 27).<sup>46</sup>

В свою очередь, при использовании в подобной реакции нитрила **66d**, содержащего сукцинимидный фрагмент, не наблюдается циклопропанирования, а происходит только аннелирование имидазольного цикла, что приводит к выделению с невысоким выходом 2'-этилиденпирроло[1,2-*a*]имидазола **68c** (схема 28).<sup>46</sup>

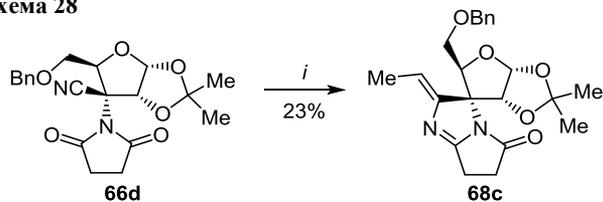
Синтетический потенциал пирролиниминофосфазенов **69a–e** как N,N-бинуклеофилов был удачно при-

Схема 27



*i*: 1. Ti(Oi-Pr)<sub>3</sub>Me, EtMgBr, THF, rt, 1 h; 2. BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, rt, 1 h; 3. 1 M HCl; 4. 3 M NaOH

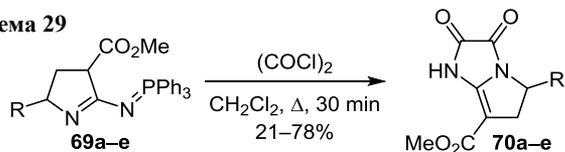
Схема 28



*i*: 1.  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_3\text{Me}$ ,  $\text{EtMgBr}$ , THF, rt, 1 h; 2.  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , rt, 1 h; 3. 1 M HCl; 4. 3 M NaOH

менен в реакции с оксалилхлоридом для получения метил-2,3-диоксо-2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]-имидазол-7-карбоксилатов **70a–e** (схема 29).<sup>47</sup>

Схема 29

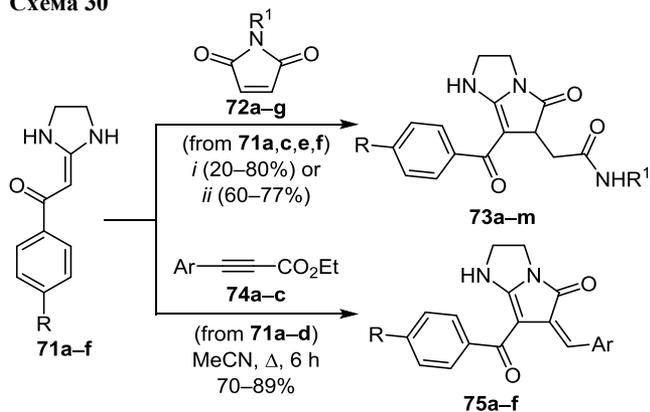


**a** R = CH=CHPh, **b** R = Ph, **c** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**d** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

## 2.2. Аннелирование пиррольного цикла к имидазольному

Некаталитической каскадной реакцией гетероциклических кетенаминалей **71a,c,e,f** с *N*-замещенными малеинимидами **72a–g** в EtOH при комнатной температуре<sup>48</sup> или при кипячении в MeCN<sup>49</sup> синтезирован ряд функционально замещенных гидрированных пирроло[1,2-*a*]имидазолов **73a–m**. Подобные продукты **75a–f** получены циклоконденсацией кетенаминалей **71a–d** с арилпропиолатами **74a–c** (схема 30).<sup>50</sup>

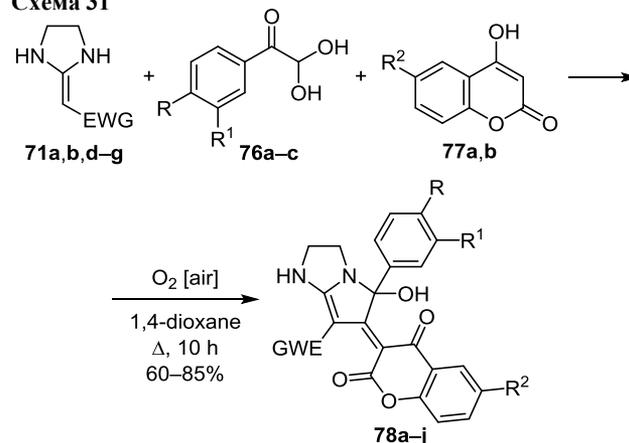
Схема 30



**71 a** R = H, **b** R = Me, **c** R = MeO, **d** R = F, **e** R = Cl, **f** R = Br  
**72 a** R<sup>1</sup> = Et, **b** R<sup>1</sup> = Bn, **c** R<sup>1</sup> = Ph, **d** R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**e** R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f** R<sup>1</sup> = 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g** R<sup>1</sup> = 4-Br-2-EtC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>  
**73 a** R = H, R<sup>1</sup> = Et; **b** R = H, R<sup>1</sup> = Ph; **c** R = H, R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**d** R = H, R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e** R = H, R<sup>1</sup> = 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**f** R = H, R<sup>1</sup> = 4-Br-2-EtC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **g** R = Me, R<sup>1</sup> = Ph;  
**h** R = MeO, R<sup>1</sup> = Et; **i** R = MeO, R<sup>1</sup> = Bn; **j** R = MeO, R<sup>1</sup> = Ph;  
**k** R = Cl, R<sup>1</sup> = Et; **l** R = Cl, R<sup>1</sup> = Ph; **m** R = Br, R<sup>1</sup> = Ph  
**74 a** Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **b** Ar = 4-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**75 a** R = H, Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **b** R = Me, Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**c** R = MeO, Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d** R = MeO, Ar = 4-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**e** R = MeO, Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **f** R = F, Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
*i* (for **73a–d,h–k**): EtOH, rt, 30–60 min  
*ii* (for **73e–g,l,m**): MeCN, Δ, 1.5 h

Для синтеза высокофункционализированных тетрагидропирроло[1,2-*a*]имидазолов **78a–j** удачной оказалась трехкомпонентная каскадная реакция аэробного окисления, осуществленная взаимодействием арилглиокселей **76a–c**, 2-(имидазолидин-2-илиден)-1-этанон **71a,b,d–g** и 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-онов **77a,b** при кипячении в диоксане (схема 31).<sup>51</sup>

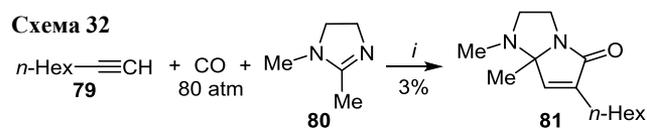
Схема 31



**71 a** EWG = PhCO, **b** EWG = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO, **d** EWG = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO,  
**e** EWG = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO, **f** EWG = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO, **g** EWG = MeCO  
**76 a** R = R<sup>1</sup> = H; **b** R = Me, R<sup>1</sup> = H; **c** R = R<sup>1</sup> = F  
**77 a** R<sup>2</sup> = H, **b** R<sup>2</sup> = Cl  
**78 a** R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = MeCO;  
**b** R = R<sup>1</sup> = H, EWG = PhCO, R<sup>2</sup> = Cl;  
**c** R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO;  
**d** R = R<sup>1</sup> = H, EWG = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO, R<sup>2</sup> = Cl;  
**e** R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO;  
**f** R = R<sup>1</sup> = H, EWG = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO, R<sup>2</sup> = Cl;  
**g** R = Me, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = PhCO;  
**h** R = Me, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO;  
**i** R = R<sup>1</sup> = F, R<sup>2</sup> = H, EWG = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO;  
**j** R = R<sup>1</sup> = F, R<sup>2</sup> = H, EWG = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO

Попытка синтеза тетрагидропирроло[1,2-*a*]имидазол-5-она **81** реакцией [2+2+1]-циклоприсоединения гексил-ацетилен (**79**), дигидроимидазола **80** и CO в условиях радикального инициирования оказалась не совсем успешной, поскольку привела к целевому продукту с выходом всего-навсего 3% (схема 32).<sup>52</sup>

Схема 32

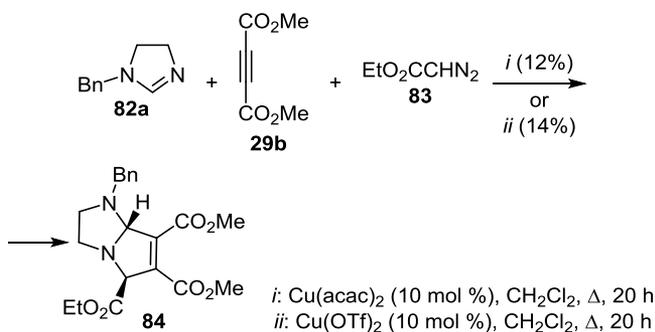


*i*: AIBN, Bu<sub>3</sub>SnH, PhH, 80°C, 6 h

Для диастереоселективного построения трикарбоксилат-замещенного пирроло[1,2-*a*]имидазола **84** была использована катализируемая органическими солями меди(II) трехкомпонентная реакция дигидроимидазола **82a**, ацетилендикарбоксилата **29b** и этилдиазоацетата (**83**), в которой, однако, выход целевого продукта не превышал 14% (схема 33).<sup>53</sup>

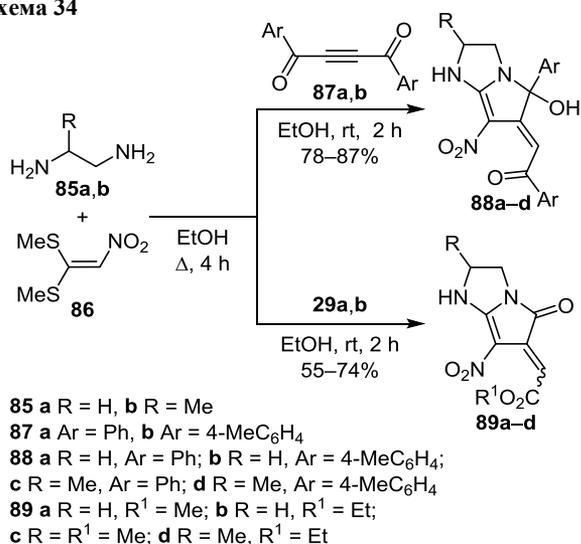
Однореакторная трехкомпонентная реакция диамин **85a,b** и дитиоацетала нитрокетена (**86**) в присутствии диариолацетиленов **87a,b** приводит к образо-

Схема 33



ванию 2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазолов **88a–d**.<sup>54</sup> Аналогичной реакцией с участием диалкилацетилендикарбоксилатов **29a,b** получены производные **89a–d** (схема 34).<sup>55</sup>

Схема 34

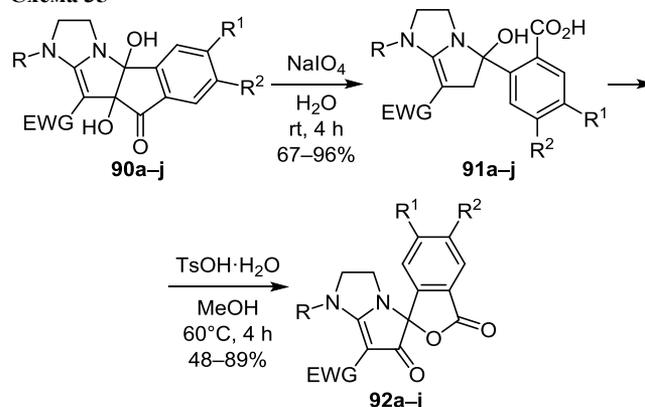


Удобный двустадийный метод синтеза спиро[[2]-бензофуран-1,5'-пирроло[1,2-*a*]имидазол]дионов **92a–j** осуществлен окислением *цис*-инденопирроло[1,2-*a*]имидазолов **90a–j** под действием NaIO<sub>4</sub> в (пирроло[1,2-*a*]имидазол-5-ил)бензойные кислоты **91a–j**, которые претерпевают катализируемую *n*-толуолсульфокислотой последующую внутримолекулярную циклоконденсацию в целевые дионы **92a–j** (схема 35).<sup>56</sup>

Изомерные соединения **92** спиро[[2]бензофуран-1,6'-пирроло[1,2-*a*]имидазол]-3,5'(1'*H*)-дионы **94a–k** получены посредством окислительной реакции *цис*-индено[1',2':4,5]пирроло[1,2-*a*]имидазол-5(1'*H*)-онов **93a–k**, промотированной Pb(OAc)<sub>4</sub> (схема 36).<sup>56</sup>

Для конструирования борсодержащего тетрагидропирроло[1,2-*a*]имидазола **97** разработан метод радикального борилирования – циклизации *N*-аллилцианамиды **95**. Реакция инициируется хемо- и региоселективным присоединением ННС-борильного радикала, сгенерированного из цвиттер-иона **96**, к арилзамещенному алкеновому фрагменту соединения **95** с последующей циклизацией по цианамидной группе (схема 37).<sup>57</sup>

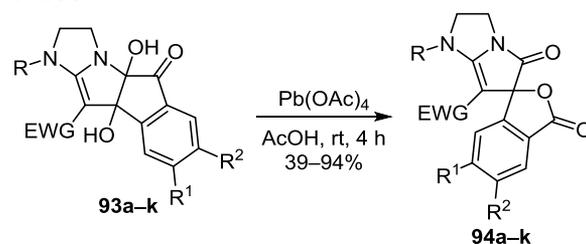
Схема 35



**a** R = H, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = NO<sub>2</sub>;  
**b** R = Me, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = NO<sub>2</sub>;  
**c** R = Et, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = NO<sub>2</sub>;  
**d** R = Bn, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = NO<sub>2</sub>;  
**e** R = Ph, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = NO<sub>2</sub>;

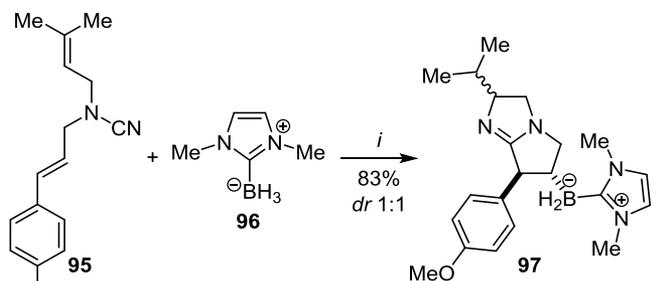
**f** R = , R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = NO<sub>2</sub>;  
**g** R = , R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = NO<sub>2</sub>;  
**h** R = , R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = NO<sub>2</sub>;  
**i** R = , R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = MeO, EWG = NO<sub>2</sub>;  
**j** R = H, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = CO<sub>2</sub>Et

Схема 36



**a** R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = NO<sub>2</sub>;  
**b** R = Me, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = NO<sub>2</sub>;  
**c** R = Et, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = NO<sub>2</sub>;  
**d** R = Bn, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = NO<sub>2</sub>;  
**e** R = Ph, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = NO<sub>2</sub>;  
**f** R = , R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = NO<sub>2</sub>;  
**g** R = , R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = NO<sub>2</sub>;  
**h** R = , R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = NO<sub>2</sub>;  
**i** R = , R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = MeO, EWG = NO<sub>2</sub>;  
**j** R = H, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = CO<sub>2</sub>Et;  
**k** R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, EWG = CN

Схема 37

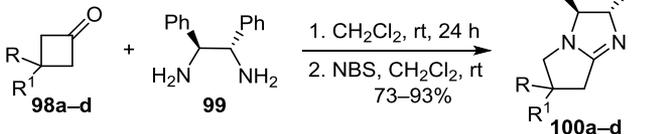


*i*: AIBN (20 mol %), C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>C(Me)<sub>2</sub>SH (20 mol %), MeCN, 80°C, 14 h

### 2.3. Другие методы

Окислительная перегруппировка (спиро)циклобутановых аминалей оказалась эффективным инструментом построения пирроло[1,2-*a*]имидазольного каркаса. Так, в результате конденсации циклобутанов 98а–д с (1*S*,2*S*)-1,2-дифенилэтан-1,2-диамином (99) с последующей окислительной перегруппировкой под действием NBS, образуются производные (спиро)пирроло[1,2-*a*]имидазолов 100а–д (схема 38).<sup>58</sup>

Схема 38



**a** R = R<sup>1</sup> = H; **b** R = Ph, R<sup>1</sup> = H;

**c** R = R<sup>1</sup> = Ph; **d** R + R<sup>1</sup> =

## 3. МЕТОДЫ СИНТЕЗА

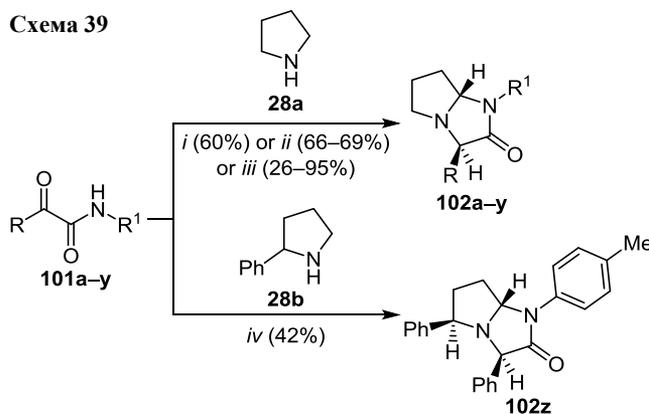
### ПЕРГИДРОПИРРОЛО[1,2-*a*]ИМИДАЗОЛОВ

#### 3.1. Аннелирование имидазольного цикла к пиррольному

Реакция окислительно-восстановительного аннелирования пирролидинов и α-кетоамидов оказалась эффективной для создания комбинаторных библиотек пергидрированных пирроло[1,2-*a*]имидазолов 102а–z. Установлено, что *N*-алкил-α-кетоамиды 101а–с взаимодействуют с пирролидином 28а при кипячении в PhMe в присутствии каталитических количеств АсОН, а их *N*-арильные и *N*-гетарильные аналоги 101д–у взаимодействуют с пирролидином 28а в отсутствие кислоты. В случае 2-фенилпирролидина 28b пирроло[1,2-*a*]имидазол 102z был получен при кипячении в ксилоле с добавлением 20 моль. % АсОН (схема 39).<sup>59</sup>

Для синтеза 1,3-дифенилтетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-2(3*H*)-она 102d в качестве катализатора была использована бензойная кислота, что позволило значительно сократить время реакции и получить целевой продукт с практически количественным выходом (схема 40).<sup>60</sup> Для указанного соединения также разработан новый двустадийный однореакторный подход, основанный на взаимодействии фенилглиоксиловой кислоты (103), фенилизотиоцианата и пирролидина 28а (схема 40).<sup>61</sup>

Схема 39



**101**, **102 a** R = Ph, R<sup>1</sup> = *n*-Bu; **b** R = Ph, R<sup>1</sup> = Bn;

**c** R = Ph, R<sup>1</sup> = *c*-Hex; **d** R = R<sup>1</sup> = Ph;

**e** R = Ph, R<sup>1</sup> = 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **f** R = Ph, R<sup>1</sup> = 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

**g** R = Ph, R<sup>1</sup> = 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **h** R = Ph, R<sup>1</sup> = 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

**i** R = Ph, R<sup>1</sup> = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **j** R = Ph, R<sup>1</sup> = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

**k** R = Ph, R<sup>1</sup> = 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **l** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

**m** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **n** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-*t*-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

**o** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **p** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

**q** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **r** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-(MeHNCO)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

**s** R = 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **t** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

**u** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

**v** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

**w** R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

**x** R = naphthalen-1-yl, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

**y** R = thiophen-2-yl, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

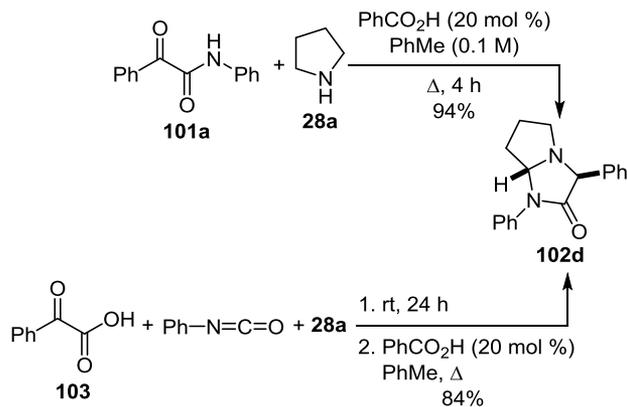
*i* (for **102a**): PhMe, AcOH (20 mol %), **101a**:**28a**, 1:2, Ar, 130°C, 10 h

*ii* (for **102b,c**): PhMe, AcOH (20 mol %), Ar, 130°C, 10 h

*iii* (for **102d–y**): PhMe, Ar, 130°C, 10 h

*iv* (for **102z**): Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, AcOH (20 mol %), Ar, 150°C, 10 h

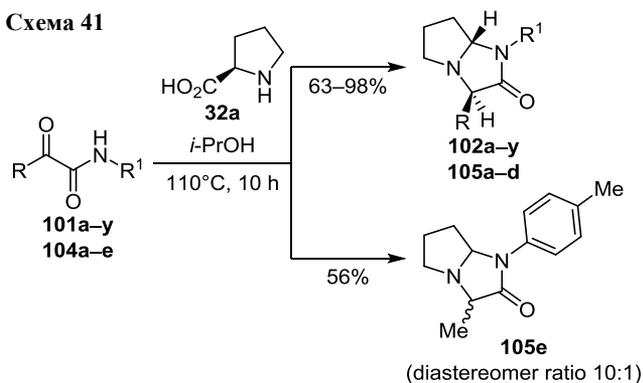
Схема 40



В реакции циклизации с декарбосилированием с различными α-кетоамидами также был изучен L-пролин (32а), который гладко и диастереоселективно взаимодействовал с *N*-алкил(арил,гетарил)-α-кетоамидами 101а–у, 104а–е с образованием соответствующих тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-2(3*H*)-онов 102а–у, 105а–д в форме *транс*-изомеров. При использовании 2-оксо-*N*-(*n*-толил)пропанамида 104е целевой продукт 105е был выделен в виде смеси диастереомеров в соотношении 10:1 с выходом 56% (схема 41).<sup>62</sup>

Аналогичному превращению также могут подвергаться α-силилоксиакриламиды 106а,б, которые при взаимодействии с L-пролином (32а) в кипящем *i*-PrOH

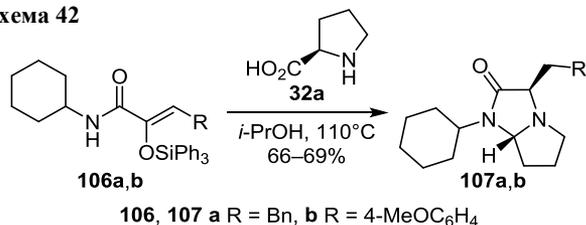
Схема 41



**104, 105 a** R = Ph, R<sup>1</sup> = H; **b** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**c** R = Ph, R<sup>1</sup> = 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **d** R = Ph, R<sup>1</sup> = naphthalen-1-yl;  
**e** R = Me, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

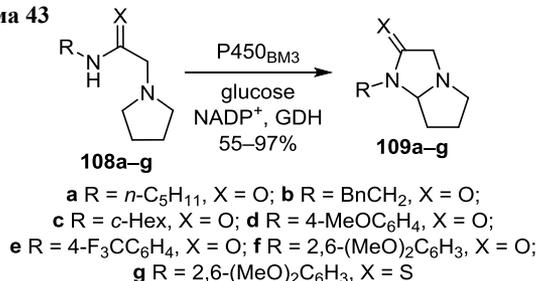
стереоселективно превращаются в тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-2-оны **107a,b** (схема 42).<sup>63</sup>

Схема 42



Предложен новый биокаталитический путь синтеза тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-2(3*H*)-(ти)онов **109a–g**, который заключается в ферментативном внутримолекулярном C–N-аминировании *N*-замещенных 2-(пирролидин-1-ил)ацетамидов **108a–g** под действием мутантных ферментов цитохрома P450<sub>BM3</sub> (CYP102A1) и приводит к целевым продуктам с выходами 55–97% (схема 43).<sup>64</sup>

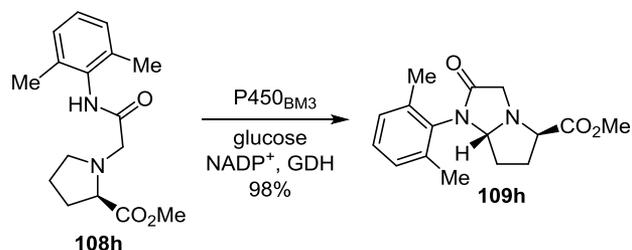
Схема 43



Указанные исследования продемонстрировали толерантность мутантов P450<sub>BM3</sub> к функциональным группам как в амидном, так и в пирролидиновом фрагменте субстратов, а также высокую хемоселективность аминирования связи C–N. В частности, производное метил-L-пролината **108h** подвергалось циклизации исключительно в продукт **109h** с выходом 98% (схема 44).<sup>64</sup>

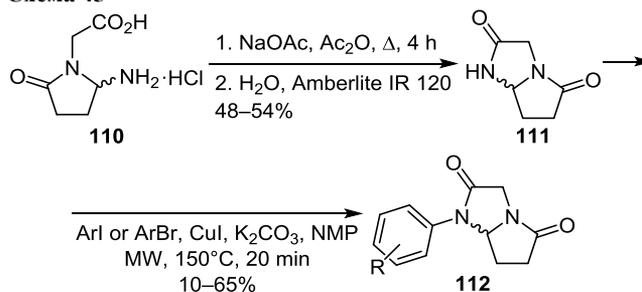
Эффективным методом аннелирования пергидропирроло[1,2-*a*]имидазольного цикла является внутримолекулярная циклизация гидрохлорида 2-(2-амино-5-оксопирролидин-1-ил)уксусной кислоты (**110**), приводящая к димирацетаму (**111**). Его модификацией получали 1-арилпирроло[1,2-*a*]имидазолдионы **112**,

Схема 44



обладающие антигипералгезивным эффектом по отношению к невропатической боли, вызванной как хроническим констрикционным повреждением седалищного нерва, так и стрептозотоцином (схема 45).<sup>65</sup>

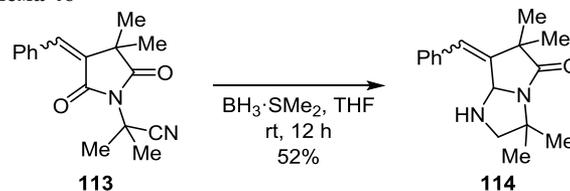
Схема 45



R = H, 2-Me, 2-CN, 2-CF<sub>3</sub>, 3-Me, 3-MeO, 3-*i*-Pr, 3-OH, 3-F, 3-Cl, 3-CN, 3-CF<sub>3</sub>, 4-Me, 4-Et, 4-MeO, 4-*i*-Pr, 4-CH<sub>2</sub>OH, 4-SO<sub>2</sub>Me, 4-F, 4-Cl, 4-CN, 4-CF<sub>3</sub>, 4-CO<sub>2</sub>H, 4-CO<sub>2</sub>Et, 2-Me-3-F, 2-Me-3-Cl, 2-Me-4-F, 2-Me-4-Cl, 2-Me-5-F, 2-F-5-Me, 3,4-Me<sub>2</sub>, 3-Me-4-F, 3-Me-4-Cl, 3,5-Me<sub>2</sub>, 3-Me-5-F, 3,5-F<sub>2</sub>

Нитрильная группа полизамещенного сукцинимида **113** была использована для его одностадийного превращения в пергидропирроло[1,2-*a*]имидазол **114** (схема 46).<sup>66</sup>

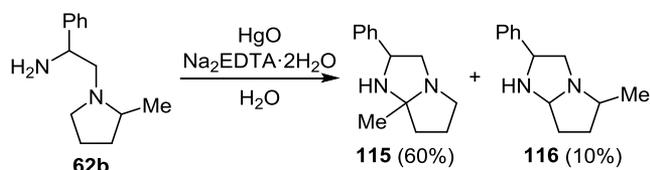
Схема 46



Внутримолекулярная циклизация 1-аминоэтилпирролидина **62b** под действием HgO в присутствии динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (Na<sub>2</sub>EDTA·2H<sub>2</sub>O) приводит к преимущественному образованию пирроло[1,2-*a*]имидазола **115** вследствие дегидрирования связи C–N в положении 2 пирролидинового цикла. Изомерный продукт **116** является результатом дегидрирования по положению 5 цикла (схема 47).<sup>44</sup>

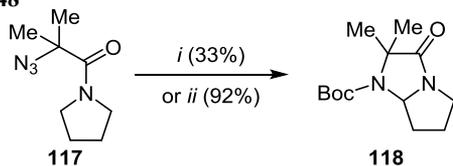
Простой подход к синтезу полностью гидрированных пирроло[1,2-*a*]имидазолонов разработан на основе реакции внутримолекулярного аминирования связи C–N пирролидина под действием простой каталитической системы, состоящей из FeCl<sub>2</sub> и β-дикетимината **L1** как лиганда. Показано, что нагревание α-азидоацилпирро-

Схема 47

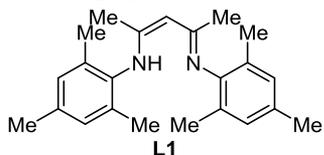


лидина **117** в MeCN с добавкой Voc<sub>2</sub>O для активации циклизации приводит к 3-оксогексагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазолу **118** с выходом 33%.<sup>67</sup> Использование комплекса Fe(II)–1,2-бис(дифенилфосфино)бензол ([Fe(dppbz)]Cl<sub>2</sub>) в качестве катализатора в отсутствие лиганда позволило повысить выход целевого продукта до 92% (схема 48).

Схема 48



*i*: FeCl<sub>2</sub> (20 mol %), **L1** (20 mol %), Voc<sub>2</sub>O (2 equiv), MeCN, Ar, 100°C, 12 h  
*ii*: [Fe(dppbz)]Cl<sub>2</sub> (5 mol %), Voc<sub>2</sub>O (1.2 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Ar, 80°C, 24 h

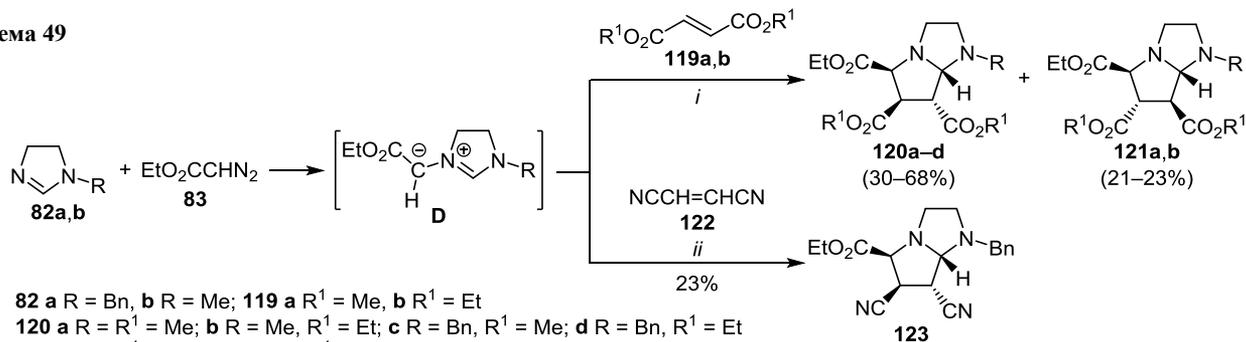


### 3.2. Аннелирование пиррольного цикла к имидазолному

Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения полученных взаимодействием дигидроимидазола **82a,b** с этил-2-диазоацетатом **83** илидов 4,5-дигидроимидазолия **D** с эфирами fumarовой кислоты **119a,b** не отличается высокой стереоселективностью и приводит к диастереомерной смеси производных **120a–d** и **121a,b**. В случае fumarодинитрила **122** удалось выделить с невысоким выходом пирроло[1,2-*a*]имидазол **123** (схема 49).<sup>53</sup>

Для аннелирования пиррольного цикла и получения функционально замещенных пергидропирроло[1,2-*a*]-

Схема 49



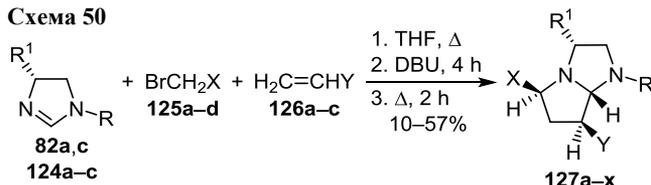
**82 a** R = Bn, **b** R = Me; **119 a** R<sup>1</sup> = Me, **b** R<sup>1</sup> = Et  
**120 a** R = R<sup>1</sup> = Me; **b** R = Me, R<sup>1</sup> = Et; **c** R = Bn, R<sup>1</sup> = Me; **d** R = Bn, R<sup>1</sup> = Et  
**121 a** R = R<sup>1</sup> = Me, **b** R = Me, R<sup>1</sup> = Et

*i*: 1. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 37°C, 2 h; 2. Cu(OTf)<sub>2</sub> (10 mol %), Yb(OTf)<sub>2</sub> (10 mol %), 4 Å MS, Δ, 20 h

*ii*: 1. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 37°C, 2 h; 2. Cu(OTf)<sub>2</sub> (10 mol %), 4 Å MS, Δ, 20 h

имидазолов **127a–l** успешно использована трехкомпонентная реакция дигидроимидазолов **82a,c**, эфиров или нитрила бромуксусной кислоты **125a–d** и активированных этиленов **126a,b** (схема 50).<sup>69</sup> Аналогичные условия реакции оказались приемлемыми для синтеза (3*R*)-фенилпирроло[1,2-*a*]имидазолов **127m–x** при использовании хиральных дигидроимидазолов **124a–c**, эфиров бромуксусной кислоты **125a–c** и винилсульфонов **126b,c**.<sup>69</sup>

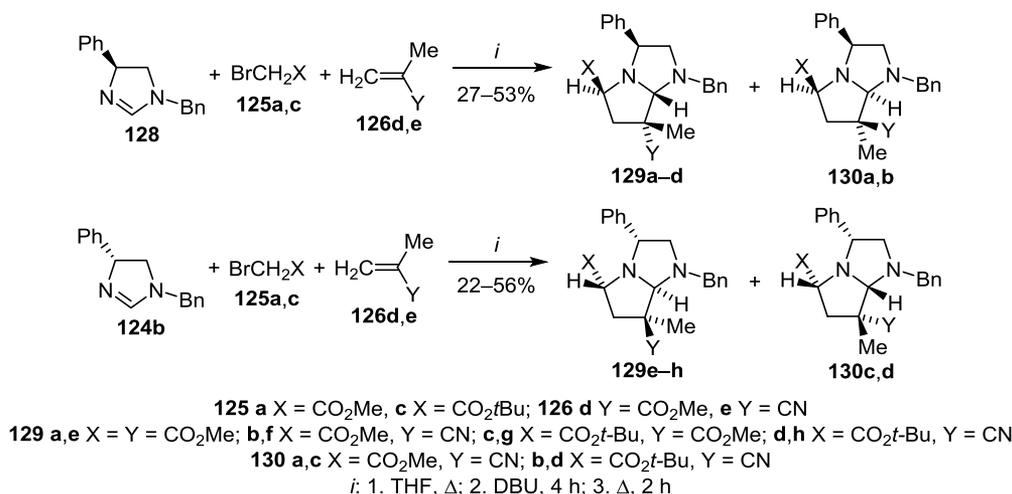
Схема 50



**82 a** R = Bn, R<sup>1</sup> = H; **c** R = Ph, R<sup>1</sup> = H  
**124 a** R = Me, R<sup>1</sup> = Ph; **b** R = Bn, R<sup>1</sup> = Ph; **c** R = Ph, R<sup>1</sup> = Ph  
**125 a** X = CO<sub>2</sub>Me, **b** X = CO<sub>2</sub>Et, **c** X = CO<sub>2</sub>*t*-Bu, **d** X = CN  
**126 a** Y = SPh, **b** Y = SO<sub>2</sub>Me, **c** Y = SO<sub>2</sub>Ph  
**127 a** R = Bn, R<sup>1</sup> = H, X = CO<sub>2</sub>*t*-Bu, Y = SPh;  
**b** R = Bn, R<sup>1</sup> = H, X = CO<sub>2</sub>Me, Y = SO<sub>2</sub>Me;  
**c** R = Bn, R<sup>1</sup> = H, X = CO<sub>2</sub>*t*-Bu, Y = SO<sub>2</sub>Me;  
**d** R = Bn, R<sup>1</sup> = H, X = CO<sub>2</sub>Me, Y = SO<sub>2</sub>Ph;  
**e** R = Bn, R<sup>1</sup> = H, X = CO<sub>2</sub>Et, Y = SO<sub>2</sub>Ph;  
**f** R = Bn, R<sup>1</sup> = H, X = CO<sub>2</sub>*t*-Bu, Y = SO<sub>2</sub>Ph;  
**g** R = Bn, R<sup>1</sup> = H, X = CN, Y = SO<sub>2</sub>Ph;  
**h** R = Ph, R<sup>1</sup> = H, X = CO<sub>2</sub>*t*-Bu, Y = SPh;  
**i** R = Ph, R<sup>1</sup> = H, X = CO<sub>2</sub>*t*-Bu, Y = SO<sub>2</sub>Me;  
**j** R = Ph, R<sup>1</sup> = H, X = CO<sub>2</sub>Me, Y = SO<sub>2</sub>Ph;  
**k** R = Ph, R<sup>1</sup> = H, X = CO<sub>2</sub>Et, Y = SO<sub>2</sub>Ph;  
**l** R = Ph, R<sup>1</sup> = H, X = CO<sub>2</sub>*t*-Bu, Y = SO<sub>2</sub>Ph;  
**m** R = Me, R<sup>1</sup> = Ph, X = CO<sub>2</sub>Me, Y = SO<sub>2</sub>Me;  
**n** R = Me, R<sup>1</sup> = Ph, X = CO<sub>2</sub>*t*-Bu, Y = SO<sub>2</sub>Me;  
**o** R = Me, R<sup>1</sup> = Ph, X = CO<sub>2</sub>Me, Y = SO<sub>2</sub>Ph;  
**p** R = Me, R<sup>1</sup> = Ph, X = CO<sub>2</sub>Et, Y = SO<sub>2</sub>Ph;  
**q** R = Me, R<sup>1</sup> = Ph, X = CO<sub>2</sub>*t*-Bu, Y = SO<sub>2</sub>Ph;  
**r** R = Bn, R<sup>1</sup> = Ph, X = CO<sub>2</sub>Me, Y = SO<sub>2</sub>Me;  
**s** R = Bn, R<sup>1</sup> = Ph, X = CO<sub>2</sub>*t*-Bu, Y = SO<sub>2</sub>Me;  
**t** R = Bn, R<sup>1</sup> = Ph, X = CO<sub>2</sub>Me, Y = SO<sub>2</sub>Ph;  
**u** R = Bn, R<sup>1</sup> = Ph, X = CO<sub>2</sub>Et, Y = SO<sub>2</sub>Ph;  
**v** R = Bn, R<sup>1</sup> = Ph, X = CO<sub>2</sub>*t*-Bu, Y = SO<sub>2</sub>Ph;  
**w** R = R<sup>1</sup> = Ph, X = CO<sub>2</sub>Me, Y = SO<sub>2</sub>Ph;  
**x** R = R<sup>1</sup> = Ph, X = CO<sub>2</sub>*t*-Bu, Y = SO<sub>2</sub>Ph

При расширении ряда активированных алкенов как диполярофилов интересные результаты были получены в случае производных метакриловой кислоты. Так, при взаимодействии (3*S*)-фенилдигидроимидазола **128**, эфиров

Схема 51



бромуксусной кислоты **125a,c** и метилметакрилата (**126d**) происходило диастероселективное образование только продуктов *эндо*-присоединения **129a,c**. В аналогичном превращении с участием метакрилонитрила (**126e**) нитрилы **129b,d** были выделены вместе с небольшим количеством соединений **130a,b** соответственно (*эндо:экзо* = 8:1, схема 51).

Реакция энантиомерного (3*R*)-фенилдигидроимидазола **124b**, эфиров бромуксусной кислоты **125a,c** и метилметакрилата (**126d**) также проходила диастереоселективно с образованием продуктов *эндо*-присоединения **129e,g**. При использовании метакрилонитрила (**126e**) целевой нитрил **129f** получен с небольшой добавкой продукта **130c** (*эндо:экзо* = 11:1), аддукт **129h** – вместе с небольшим количеством продукта *экзо*-присоединения **130d** (*эндо:экзо* = 8:1, схема 51).<sup>70</sup>

Разработан способ синтеза гексагидропирроло[1,2-*a*]-имидазолов, в котором илиды 4,5-дигидроимидазолия получали сопряженным присоединением с переносом протона из дигидроимидазолов и дифункционализированных электронно-дефицитных алкенов. Таким образом, взаимодействием 1-бензил-4,5-дигидро-1*H*-имидазола (**82a**) с эфирами fumarовой кислоты **119a,b**, были синтезированы стереоизомерные продукты **131** и **132**. Модификация этой реакции путем дополнительного введения в нее *N*-метилмалеинимида **72h** была успешно применена для синтеза диастереомерных спиро[пирролидин-3,5'-пирроло[1,2-*a*]имидазолов] **133a** и **134**. Примечательно, что в случае *N*-фенилмалеинимида **72c** превращение протекало диастереоселективно и приводило к образованию лишь продукта **133b** (схема 52).<sup>71</sup>

Соли имидазолия **135a,b** при действии 1 экв. *n*-BuLi склонны к циклизации в спиропроизводные пирроло[1,2-*a*]имидазолов **136a,b**, взаимодействие которых с синергическими смесями из *n*-BuLi или PhLi и LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> использовали для синтеза насыщенных комплексов *N*-гетероциклических карбенов, в частности гомобиметаллических комплексов лития, натрия и калия (схема 53).<sup>72,73</sup>

Каталитическая окислительно-восстановительная реакция *N*-алкилизамещенных солей имидазолия **137a-e**

Схема 52

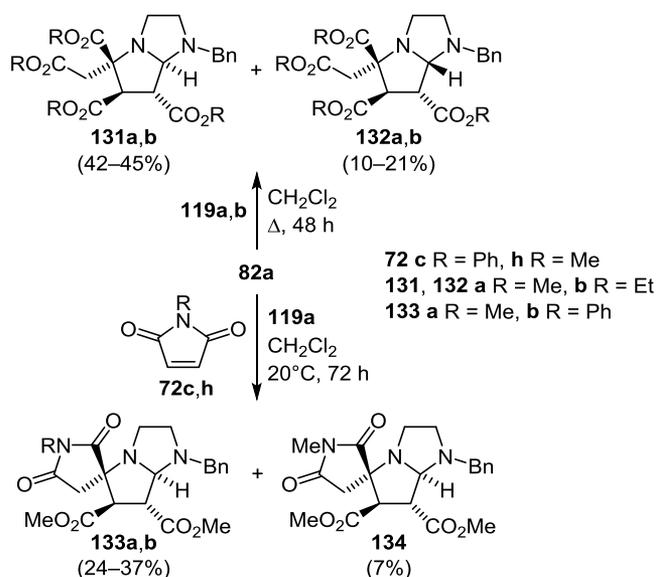
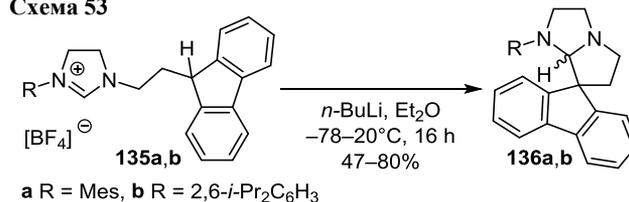
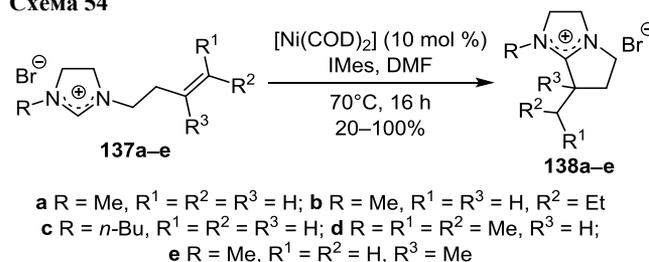


Схема 53



при участии редокс-системы Ni(0)/Ni(II) оказалась эффективной для получения в мягких условиях пирроло[1,2-*a*]имидазолиевых солей **138a-e** (схема 54).<sup>74</sup>

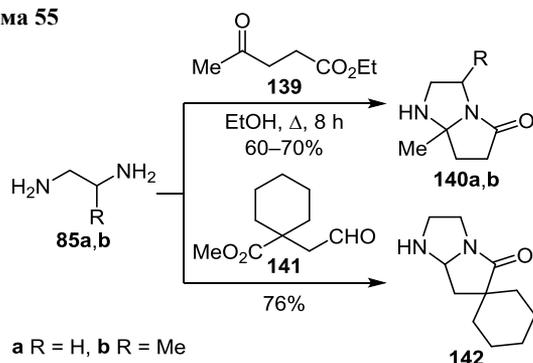
Схема 54



## 3.3. Другие методы

В своем большинстве к другим методам следует отнести превращения, в которых из двух, как правило, ациклических реагентов формируется целевая пергидрированная бициклическая системы. Наглядным примером такого подхода является циклоконденсация этилендиамина **85a,b** с этиллевулином (**139**) в EtOH, приводящая к образованию пирроло[1,2-*a*]имидазолов **140a,b**.<sup>75–77</sup> В свою очередь, реакцией этилендиамина **85a** с метил-1-(2-оксоэтил)циклогексанкарбоксилатом (**141**) получено спиропроизводное пирроло[1,2-*a*]имидазола **142** (схема 55).<sup>78</sup>

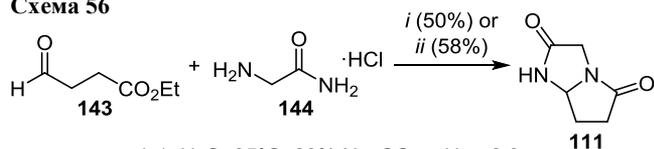
Схема 55



a R = H, b R = Me

Конденсация этил-4-оксобутаноата (**143**) с гидроксидом глицинамида (**144**) лежит в основе одно-реакторного промышленного способа получения тетрагидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-2,5(3*H*)-диона (димирацетама) (**111**) (схема 56).<sup>79,80</sup>

Схема 56



*i*: 1. H<sub>2</sub>O, 95°C, 20% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, pH to 6.6;  
2. 95°C, 1.5 h; 3. *i*-PrOH, 60°C, rt, 2 h

*ii*: 1. *n*-PrOH, Δ; 2. 15% *t*-BuONa, *n*-PrOH, pH to 5.5, Δ, 1.5 h;  
3. 7.5% NH<sub>3</sub>, *n*-PrOH, 65°C, 18 h; 4. 0°C, 2 h

Для синтеза 1-гидрокситетрагидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-2,5(3*H*)-дионов **147a–e** подходящей является циклоконденсация *L*-α-аминогидроксамовых кислот **145a–e** с 4-оксопентановой кислотой (**146**). Отмечается, что в случае кислот **145a–c** реакцию целесообразно проводить при нагревании в PhMe, а для их ароматических аналогов **145d,e** оптимальным оказалось последовательное нагревание в *i*-PrOH и PhMe, приводящее

Схема 59

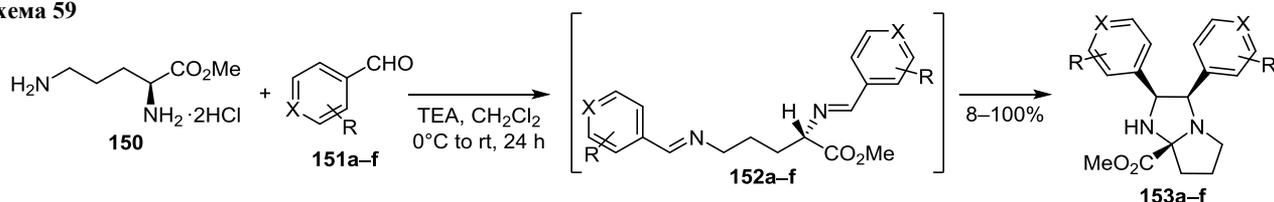
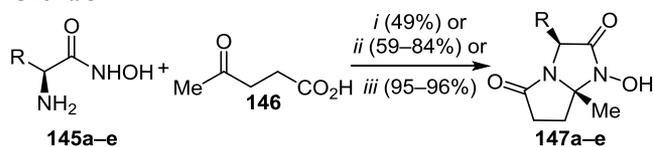
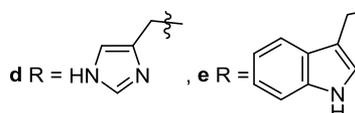
a X = CH, R = 2-Cl; b X = CH, R = 2-NO<sub>2</sub>; c X = CH, R = 3-NO<sub>2</sub>; d X = CH, R = 4-NO<sub>2</sub>; e X = CH, R = 2,3-Cl<sub>2</sub>; f X = N, R = H

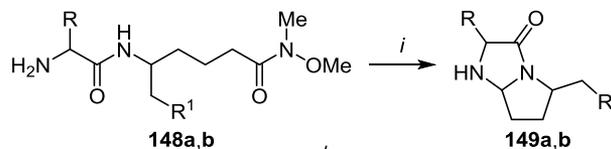
Схема 57

145, 147 a R = Me, b R = *i*-Pr, c R = Bn,*i* (for **147a**): PhMe, 80°C, 5 h*ii* (for **147b,c**): PhMe, Δ, 2–4 h*iii* (for **147d,e**): 1. *i*-PrOH, Δ, 2 h; 2. PhMe, Δ, 7 h

к целевым продуктам **147d,e** с практически количественными выходами (схема 57).<sup>81</sup>

*N*-Замещенные амиды аланина **148a** или валина **148b** запатентованы в качестве эффективных субстратов в восстановительной циклизации, которая приводит к образованию 3-оксопирроло[1,2-*a*]имидазолов **149a,b** (выходы не указаны), склонных к конкурентному ингибированию меланокортиновых рецепторов (схема 58).<sup>82</sup>

Схема 58

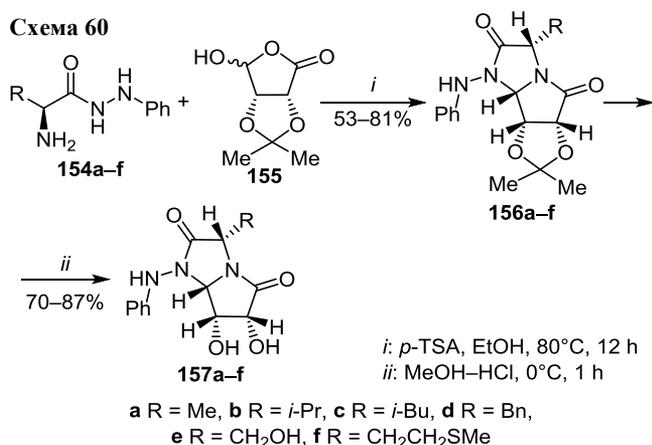
a R = Me, R<sup>1</sup> = 2-pyridyl; b R = *i*-Pr, R<sup>1</sup> = PhO

*i*: 1. THF, LiAlH<sub>4</sub>, 0°C, 30 min; 2. TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Δ, 5 h;  
3. Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH, rt, 24 h

Новый подход к диастереоселективному синтезу гексагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазолов **153a–f** основан на реакции дигидрохлорида метилового эфира *L*-орнитина (**150**) с ароматическими альдегидами **151a–f** и реализуется через стадию образования бис-оснований Шиффа **152a–f** с последующим внутримолекулярным 1,3-дипольным циклоприсоединением (схема 59).<sup>83</sup>

Циклоконденсация фенолгидразидов *L*-α-аминокислот **154a–f** с 2,3-*O*-изопропилиден-*L*-эритруронолактоном (**155**) в присутствии каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты (*p*-TSA) дает диастеремерно чистые 3-замещенные 6,7-[пропан-2,2-диилбис(окси)]-1-(фениламино)тетрагидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-2,5(3*H*)-дионы **156a–f**, кислотным гидроли-

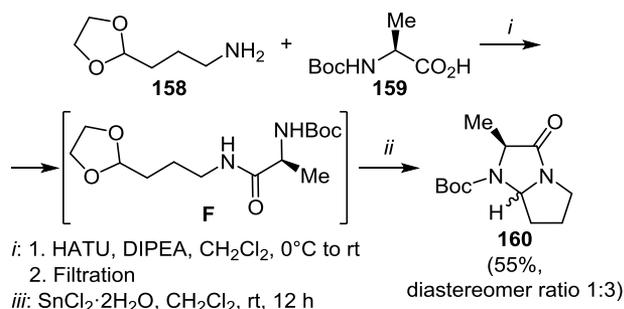
Схема 60



зом которых получены их 6,7-дигидроксианалоги **157a-f** (схема 60).<sup>84</sup>

Продукт конденсации *N*-Вос-*L*-аланина (**159**) с 3-(1,3-диоксолан-2-ил)пропанамидом (**158**) – генерированный *in situ* амид **F** – при обработке SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O последовательно подвергался процессам деацетализации/бициклизации, следствием которых стало образование диастереомерной смеси 3-оксопирроло[1,2-*a*]имидазола **160** (схема 61).<sup>85</sup>

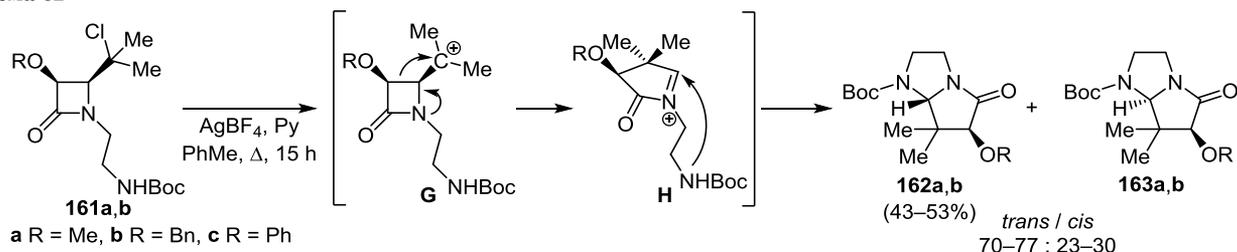
Схема 61



Интересный пример синтеза диастереомеров 5-оксогексагидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазолов **162**, **163 a,b** включает расширение цикла моноциклических β-лактамов. Например, *cis*-азетидин-2-оны **161a,b** при обработке AgBF<sub>4</sub> и пиридином в PhMe диастереоселективно превращены в целевые продукты за счет перегруппировки карбкатиона **G** и внутримолекулярной циклизации *N*-ацилиминиевых интермедиатов **H** (схема 62).<sup>86</sup>

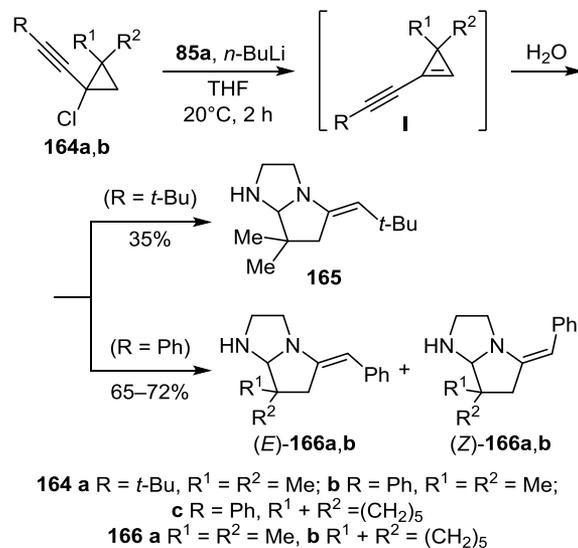
Оригинальный подход к получению 5-метиленгексагидропирроло[1,2-*a*]имидазолов **166a,b** основан на взаимодействии алкинилциклопропанов **164a,b** с 2-аминоэтиламидом лития, генерированным из этилен-

Схема 62



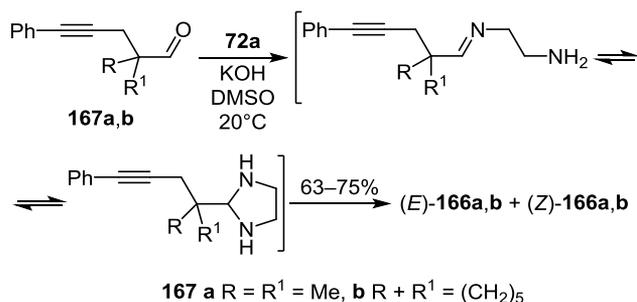
диамина **85a** и *n*-BuLi. Реакция протекает через промежуточное образование сопряженного алкинилциклопропена **I** с характерным сочетанием двух высокореакционноспособных фрагментов, тройной связи и ненасыщенного трехчленного цикла. Его последующий гидролиз в случае объемного *tert*-бутильного заместителя протекает региоселективно с образованием целевого продукта **165** исключительно в виде *E*-изомера. В то же время его 5-бензилиденовые аналоги **166a,b** выделены в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 4:1 и 4.2:1 соответственно (схема 63).<sup>87,88</sup>

Схема 63



Синтез 5-бензилиденпирроло[1,2-*a*]имидазолов **166a,b** в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 5:1 и 4.5:1 соответственно также был осуществлен циклизацией ацетиленальдегидов **167a,b** с этилендиамидом **72a** в суперосновной среде ДМСО–KOH (схема 64).<sup>89,90</sup>

Схема 64



#### 4. АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПИРРОЛО[1,2-*a*]ИМИДАЗОЛОВ

##### 4.1. Использование пирроло[1,2-*a*]имидазолов в качестве органокатализаторов

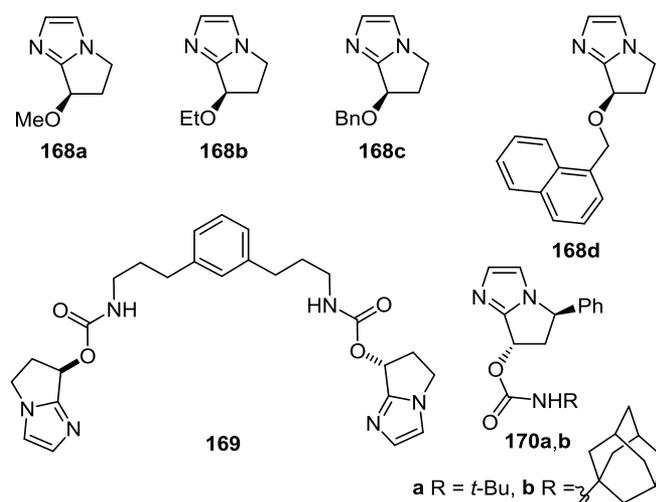
Производные пирроло[1,2-*a*]имидазола как селективные органокатализаторы нашли широкое применение в различных областях органического синтеза. Так, успешно использовались 7-алкоксизамещенные хиральные 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазолы **168a–d** в асимметрической перегруппировке Стеглица.<sup>26</sup> Кроме этого, производные **168a–c** впервые были применены для каталитического асимметричного синтеза хиральных фосфорамидных соединений (рис. 3).<sup>91</sup>

На основе хирального 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазольного скаффолда сконструирован оригинальный низкомолекулярный катализатор **169** (рис. 3), который способствует установке *P*-стереогенных фосфорамидатов в структуры нуклеозидов посредством динамического стереоселективного процесса.<sup>92</sup>

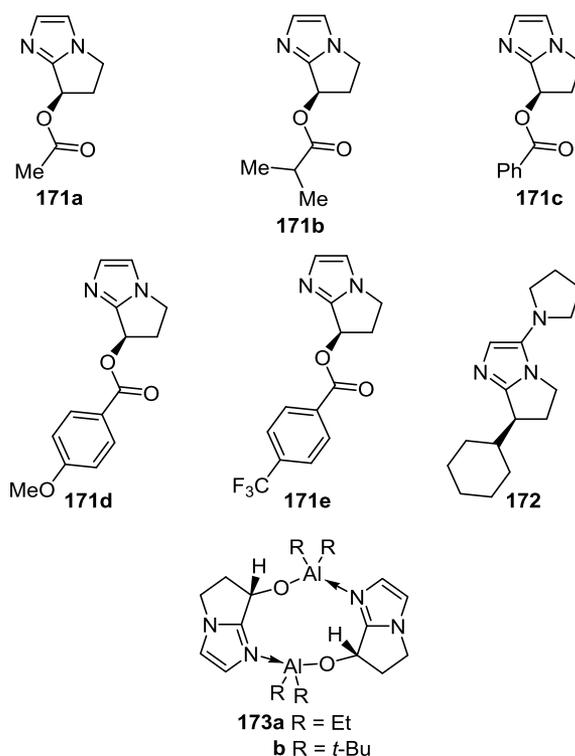
Совсем недавно появились сообщения о применении (пирроло[1,2-*a*]имидазол-7-ил)карбаматов **170a,b** для органокаталитического асимметричного фосфорамидирования одного из промежуточных продуктов синтеза препарата ремдесивир, который используется для лечения COVID-19 (рис. 3).<sup>93,94</sup>

Хиральные сложные эфиры на основе пирроло[1,2-*a*]имидазолов **171a–e** оказались эффективными катализаторами энантиоселективной перегруппировки Блэка (рис. 4).<sup>28</sup> Кроме этого, ((*R*)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-7-ил)ацетат (**171a**) нашел применение в прямом каталитическом энантиоселективном *C*-ацилировании для конструирования четвертичного стереоцентра 3-замещенных бензофуран-2(3*H*)-онов.<sup>95</sup>

(*S*)-3-(Пирролидин-1-ил)-7-циклогексил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол (**172**) был успешно использован для кинетического разделения арил- и гетарилалкилкарбинолов с высокой энантиоселективностью (рис. 4).<sup>96</sup>



**Рисунок 3.** Катализаторы асимметрических процессов **168a–d** и стереоселективного фосфорамидирования **169**, а также катализаторы **170a,b** для синтеза препарата ремдесивир.

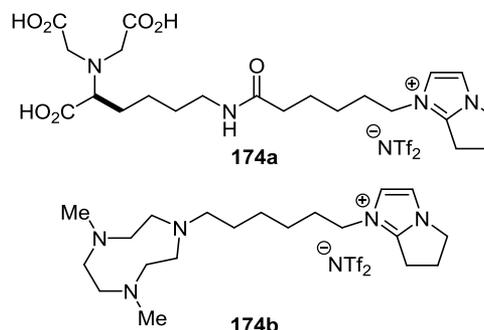


**Рисунок 4.** Катализаторы энантиоселективных процессов **171a–e**, кинетического разделения арил- и гетарилалкилкарбинолов **172** и пирроло[1,2-*a*]имидазолы **173a,b** – инициаторы полимеризации.

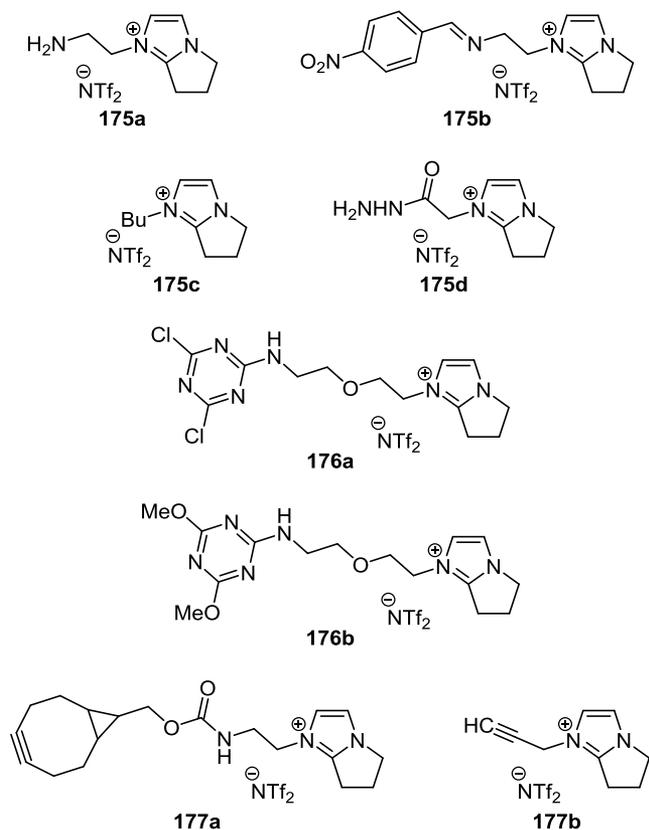
Хиральные диалкилалюминиевые комплексы 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-7-олов **173a,b** испытаны в качестве эффективных инициаторов для раскрытия цикла  $\epsilon$ -капролактона в процессе полимеризации (рис. 4).<sup>97</sup>

##### 4.2. Применение пирроло[1,2-*a*]имидазолов в качестве ионных жидкостей

Другим направлением практического применения функционализированных пирроло[1,2-*a*]имидазолов являются ионные жидкости. Аффинные ионные жидкости пирроло[1,2-*a*]имидазолия **174a,b** способны связываться с пептидами и белками, что нашло применение для жидкостно-жидкостной экстракции и очистки меченных гексагистином (His-tagged) белков (рис. 5).<sup>37,98</sup>



**Рисунок 5.** Аффинные ионные жидкости **174a,b**, способные связываться с биомолекулами.



**Рисунок 6.** Ионные жидкости **175a–d** (для эффективного обнаружения газов и разделения изотопов), **176a,b** (для определения газообразных аминов и спиртов) и **177a,b** (для определения органических азидов).

Чипы кварцевых микровесов (QCM) с тонким покрытием чувствительными ионными жидкостями **175a–d** оказались эффективными для хемоселективного обнаружения альдегидов, кетонов и аминов в газах.<sup>99,100</sup> Заслуживает также внимания применение (трифторметансульфонил)имида 1-бутилпирроло[1,2-*a*]-имидазолия (**175c**) для разделения изотопов Th-227 и Ac-225 путем экстракции *N,N,N,N'*-тетраоктилдигликоль-амидом (рис. 6).<sup>38</sup>

В свою очередь, 1,3,5-триазинсодержащие ионные жидкости **176a,b** на чипах QCM представляются

весьма перспективными для хемоселективного обнаружения газообразных аминов и спиртов (рис. 6).<sup>101</sup>

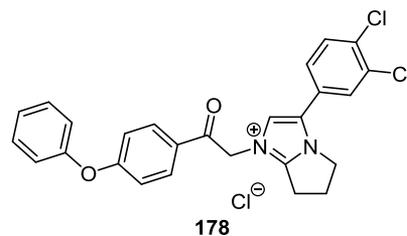
Не менее важной является разработка специализированных ионных жидкостей **177a,b** на чипах QCM для оперативного и хемоселективного детектирования органических азидов в режиме реального времени (рис. 6).<sup>102</sup>

#### 4.3. Медико-биологический потенциал пирроло[1,2-*a*]имидазолов

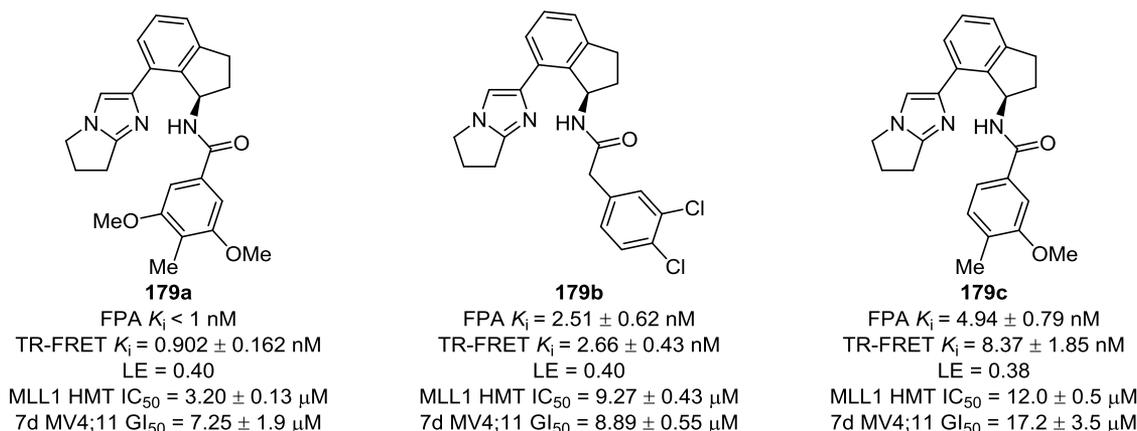
Гетероциклические соединения на основе пирроло[1,2-*a*]имидазольного цикла представляют собой привлекательные объекты для биомедицинских исследований. Так, хлорид 3-(3,4-дихлорфенил)-1-[(4-феноксифенилкарбамоил)метил]-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-ия (**178**) обладает широким спектром противомикробной активности по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Cryptococcus neoformans*. Примечательно, что соединение **178** характеризуется высокой гемолитической активностью по отношению к эритроцитам человека и цитотоксичностью в отношении клеточной линии HEK-293, но обладает низкой токсичностью *in vivo* для мышей ( $LD_{50} > 2000$  мг/кг) (рис. 7).<sup>15</sup>

Среди 2-арил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазолов выявлены эффективные ингибиторы участка WIN каркасного белка WDR5, регулирующего хроматин и сверхэкспрессируемого при различных видах рака. Производные **179a–c** характеризуются константами диссоциации  $< 10$  нМ и микромолярной клеточной активностью против острого миелоидного лейкоза (рис. 8).<sup>12</sup>

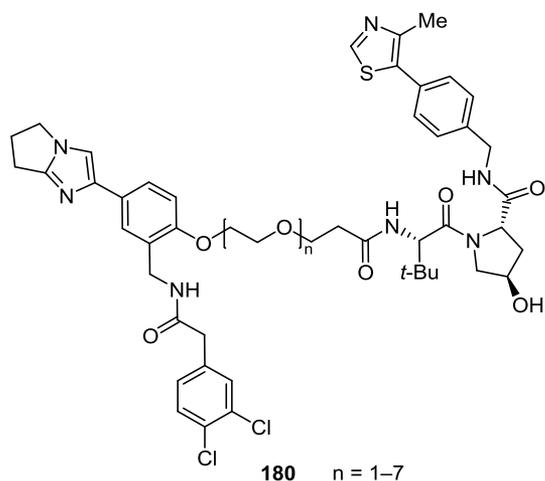
Модифицированные пирроло[1,2-*a*]имидазолы **180** были оценены как деструкторы белка WDR5, но,



**Рисунок 7.** Четвертичная соль пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-ия **178** с антимикробной активностью.



**Рисунок 8.** Селективные ингибиторы участка WIN каркасного белка WDR5 **179a–c**.

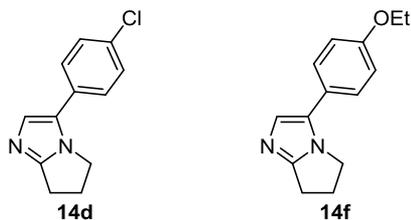


**Рисунок 9.** Пирроло[1,2-*a*]имидазолы **180** – деструкторы белка WDR5.

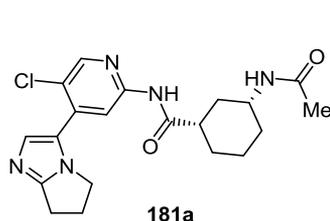
несмотря на то, что они ингибируют только часть взаимодействий белка WDR5, химически индуцированная протеасомная деградация белка WDR5 может представлять собой элегантный способ воздействовать на все онкогенные процессы (рис. 9).<sup>13</sup>

3-Арилзамещенные 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазолы **14d,f** могут найти применение при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Установлено, что эти молекулы блокируют ядерную локализацию андрогенных рецепторов при раке предстательной железы (рис. 10).<sup>9,103</sup>

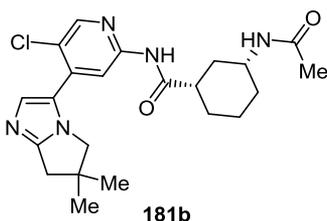
(1*S*,3*R*)-3-Ацетамидо-*N*-[4-(6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил]циклогексанкарбоксамиды **181a-c** ингибируют циклинзависимую киназу



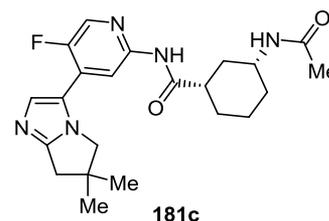
**Рисунок 10.** Пирроло[1,2-*a*]имидазолы **14d,f** с противораковой активностью.



CDK9, ATP conc. at Km  
IC<sub>50</sub> = 0.005 μM  
CDK9, high ATP conc.  
IC<sub>50</sub> = 0.35 μM  
p-Ser 2 RNAP II  
IC<sub>50</sub> = 0.83 μM  
MV4-11 caspase activity  
IC<sub>50</sub> = 0.701 μM

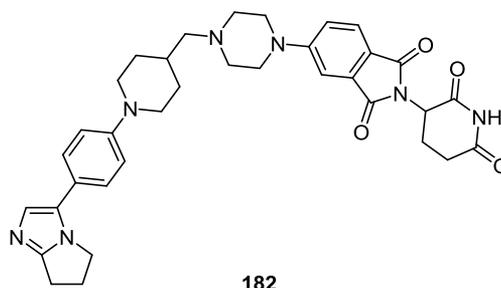


CDK9, ATP conc. at Km  
IC<sub>50</sub> < 0.003 μM  
CDK9, high ATP conc.  
IC<sub>50</sub> = 0.011 μM  
p-Ser 2 RNAP II  
IC<sub>50</sub> = 0.36 μM  
MV4-11 caspase activity  
IC<sub>50</sub> = 0.054 μM



CDK9, ATP conc. at Km  
IC<sub>50</sub> < 0.003 μM  
CDK9, high ATP conc.  
IC<sub>50</sub> = 0.005 μM  
p-Ser 2 RNAP II  
IC<sub>50</sub> = 0.019 μM  
MV4-11 caspase activity  
IC<sub>50</sub> = 0.026 μM

**Рисунок 11.** Ингибиторы циклинзависимой киназы CDK9 **181a-c**.



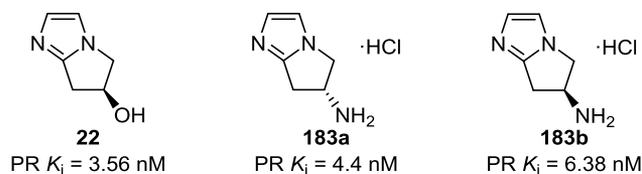
**Рисунок 12.** Ингибитор рецептора андрогена **182**.

CDK9 и могут быть полезны для лечения гиперпролиферативных заболеваний. Не менее важным представляется влияние соединений **181** на фосфорилирование остатка Ser2 РНК-полимеразы II в клеточной линии рака молочной железы (MCF7) и на клетки MV4-11 бифенотипического В-миеломоноцитарного лейкоза (рис. 11).<sup>16</sup>

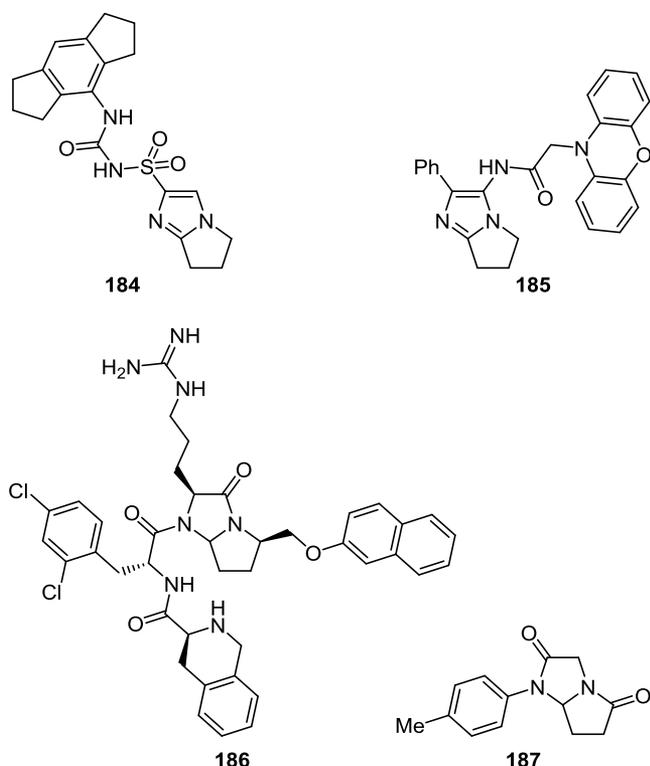
Структурная модификация пирроло[1,2-*a*]имидазольного цикла была использована для конструирования производного **182**, содержащего цереблонувый лиганд, который связывается с убиквитин-лигазой E3, а также фрагмент, способный связываться с рецептором андрогена для осуществления его ингибирования (рис. 12).<sup>17</sup>

Оптически чистые пирроло[1,2-*a*]имидазолы **22**, **183a,b** представляют собой антагонисты рецептора прогестерона (PR) и предпочтительно применимы для лечения эндометриоза, миомы матки и родственных состояний, а также для лечения рака груди, яичников или эндометрия (рис. 13).<sup>18</sup>

6,7-Дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-2-сульфонамид **184** обладает способностью ингибировать активацию инфламмосомы NLRP3 и может быть полезным при лечении широкого спектра болезней, в которых инфламмосома NLRP3 считается ключевым регули-



**Рисунок 13.** Антагонисты рецептора прогестерона **22**, **183a,b**.



**Рисунок 14.** Биологически активные пирроло[1,2-*a*]имидазолы **184–187**.

рующим воспалением фактором.<sup>41</sup> В свою очередь, *N*-(пирроло[1,2-*a*]имидазол-3-ил)ацетамид **185** протестирован как ингибитор тропомиозин-рецепторной киназы А человека (hTrkA) (рис. 14).<sup>104</sup>

Среди пергидропирроло[1,2-*a*]имидазолов найдено соединение **186**, которое является селективным антагонистом рецептора меланокортина-4 ( $pA_2 = 8.086$  М), а также ослабляет связывание агониста, включая  $\alpha$ -меланоцитстимулирующий гормон, и обратного агониста, включая белок, родственный рецептору меланокортина (рис. 14).<sup>105–108</sup> 1-(*n*-Толил)тетрагидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-2,5(3*H*)-дион (**187**) может быть перспективным для лечения и профилактики периферической нейротоксичности, вызванной химиотерапией (рис. 14).<sup>109,110</sup>

Таким образом, анализ литературных источников свидетельствует, что для конструирования разнообразных пирролоимидазольных систем в большинстве случаев используют аннелирование имидазольного цикла к пиррольному или аннелирование пиррольного цикла к имидазольному. Однако значительный интерес среди методов синтеза пирроло[1,2-*a*]имидазолов представляют реакции расширения цикла, перегруппировки, рециклизации, каскадные и многокомпонентные реакции, а также однореакторные методы образования пирролоимидазольного остова. Практическая значимость частично и полностью гидрированных пирроло[1,2-*a*]имидазолов обусловлена их использованием в органическом синтезе в качестве селективных катализаторов, ионных жидкостей в аналитических сенсорах и для создания фармакологически активных веществ.

## Список литературы

1. Pinza, M.; Farina, C.; Cerri, A.; Pfeiffer, U.; Riccaboni, M. T.; Banfi, S.; Biagetti, R.; Pozzi, O.; Magnani, M.; Dorigotti, L. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4214.
2. Roberts, L. R.; Fish, P. V.; Storer, R. I.; Whitlock, G. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3113.
3. Kochergin, P. M.; Druzhinina, A. A.; Palei, R. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1966**, *2*, 108.
4. De Benneville, P. L.; Niederhauwer, W. D. US Patent 3267082.
5. Chimirri, A.; Grasso, S.; Monforte, A. M.; Monforte, P.; Zappala, M. *Farmaco* **1995**, *50*, 401.
6. Suffert, J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Cossy, J., Ed.; 2008, vol. 11, p. 41.
7. Suffert, J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*; 2022, vol. 11, p. 38.
8. Grinev, V. S.; Egorova, A. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 785.
9. Wang, Z.; Nelson, J. B.; Nguyen, M. M. B.; Lazo, J. S.; Johnston, P. A.; Wipf, P. WO Patent 2013055793.
10. Stevens, M. Y.; Rozycka-Sokolowska, E.; Andersson, G.; Odell, L. R.; Marciniak, B.; Joule, J. A. *ARKIVOC* **2015**, (v), 219.
11. Shvydenko, T.; Nazarenko, K.; Shvydenko, K.; Boron, S.; Gutov, O.; Tolmachev, A.; Kostyuk, A. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 6942.
12. Wang, F.; Jeon, K. O.; Salovich, J. M.; Macdonald, J. D.; Alvarado, J.; Gogliotti, R. D.; Phan, J.; Olejniczak, E. T.; Sun, Q.; Wang, S.; Camper, D.; Yuh, J. P.; Shaw, J. G.; Sai, J.; Rossanese, O. W.; Tansey, W. P.; Stauffer, S. R.; Fesik, S. W. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5623.
13. Dölle, A.; Adhikari, B.; Krämer, A.; Weckesser, J.; Berner, N.; Berger, L.-M.; Diebold, M.; Szewczyk, M.; Baryte-Lovejoy, D.; Arrowsmith, C.; Gebel, J.; Löhr, F.; Dötsch, V.; Eilers, M.; Heinzlmeir, S.; Kuster, B.; Sottriffer, C.; Wolf, E.; Knapp, S. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 10682.
14. Shvydenko, T.; Nazarenko, K.; Shvydenko, K.; Rusanov, E.; Tolmachev, A.; Kostyuk, A. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 8450.
15. Demchenko, S.; Lesyk, R.; Yadlovskiy, O.; Zuegg, J.; Elliott, A. G.; Drapak, I.; Fedchenkova, Yu.; Suvorova, Z.; Demchenko, A. *Molecules* **2021**, *26*, 4253.
16. Barlaam, B.; De Savi, C.; Hawkins, J.; Hird, A.; Lamb, M.; Pike, K.; Vasbinder, M. US Patent 20160376287.
17. Crew, A. P.; Hornberger, K. R.; Snyder, L. B.; Zimmermann, K.; Wang, J.; Berlin, M.; Crews, C. M.; Dong, H. US Patent 20180099940.
18. Gibson, K. R.; Green, M. P.; Underwood, T. J.; Wakenhut, F. WO Patent 2010032200.
19. Estrada, A. A.; Feng, J. A.; Lyssikatos, J. P.; Sweeney, Z. K.; De Vicente Fidalgo, J. WO Patent 2017087905.
20. Whitlock, G. A.; Brennan, P. E.; Roberts, L. R.; Stobie, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3118.
21. Holladay, M. W.; Liu, G. WO Patent 2017019804.
22. Arepally, S.; Babu, V. N.; Bakthadoss, M.; Sharada, D. S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5014.
23. Maity, S.; Pathak, S.; Pramanik, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2528.
24. Reddy, C. N.; Sathish, M.; Adhikary, S.; Nanubolu, J. B.; Alarifi, A.; Murya, R. A.; Kamal, A. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2730.
25. Adiyala, P. R.; Jang, S.; Vishwakarma, N. K.; Hwang, Y.-H.; Kim, D.-P. *Green Chem.* **2020**, *22*, 1565.
26. Zhang, Z.; Xie, F.; Jia, J.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15939.
27. Gomes, J. C.; Rodrigues, M. T., Jr.; Moyano, A.; Coelho, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6861.

28. Wang, M.; Zhang, Z.; Liu, S.; Xie, F.; Zhang, W. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1227.
29. Patel, S.; Hamilton, G.; Zhao, G.; Chen, H.; Daniels, B.; Stivala, C. WO Patent 2019012063.
30. De Miranda, A. S.; Gomes, J. C.; Rodrigues, M. T.; Costa, I. C. R.; Almeida, W. P.; Lopes, R. de O.; Miranda, L. S. M.; Coelho, F.; de Souza, R. O. M. A. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2013**, 91, 77.
31. Wang, Y.-X.; Qi, S.-L.; Luan, Y.-X.; Han, X.-W.; Wang, S.; Chen, H.; Ye, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 5360.
32. Joshi, M. S.; Lansakara, A. I.; Pigge, F. C. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 3204.
33. Hou, L.; Wang, Y.; Tong, X. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 1804.
34. Popescu, M. V.; Mekereeya, A.; Alegre-Requena, J. V.; Paton, R. S.; Smith, M. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 23020.
35. Walker, J. A.; Stanley, L. M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 9981.
36. Li, K.; Huang, R.; Chen, L.; Lv, Y.; Yan, S.-J. *Org. Lett.* **2020**, 22, 8210.
37. Tseng, M.-C.; Tseng, M.-J.; Chu, Y.-H. *Chem. Commun.* **2009**, 7503.
38. Luo, H. M.; Boll, R. A.; Bell, J. R.; Dai, S. *Radiochim. Acta* **2012**, 100, 771.
39. Chumachenko, S. A.; Shablykin, O. V.; Vasilenko, A. N.; Brovarets, V. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 47, 1020.
40. Chumachenko, S. A.; Shablykin, O. V.; Brovarets, V. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49, 1832.
41. O'Neill, L.; Coll, R.; Cooper, M.; Robertson, A.; Schroder, K. WO Patent 2016131098.
42. Ye, C.; Jiao, Y.; Chiou, M.-F.; Li, Y.; Bao, H. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 9162.
43. Rios-Solis, L.; Moothia, B.; Yi, S.; Zhou, Y.; Micheletti, M.; Lye, G. J. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2015**, 120, 100.
44. Möhrle, H.; Berlitz, J. *Pharmazie* **2009**, 64, 565.
45. Campbell, M. J.; Stevenson, T. M.; Satterfield, A. D. WO Patent 2016182780.
46. Declerck, D.; Josse, S.; Nguyen Van Nhien, A.; Szymoniak, J.; Bertus, P.; Postel, D. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1145.
47. Tukhtaev, H. B.; Ivanov, K.; Bezzubov, S.; Cheshkov, D.; Melnikov, M.; Budynina, E. *Org. Lett.* **2019**, 21, 1087.
48. Liu, J.; Zhang, H.-R.; Lin, X.-R.; Yan, S.-J.; Lin, J. *RSC Adv.* **2014**, 4, 27582.
49. Orlov, V. D.; Kharchenko, Yu. V.; Gella, I. M.; Omel'chenko, I. V.; Shishkin, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 1204.
50. Fan, J.; Yang, Q.-Y.; He, G.-J.; Xie, X.-G.; Zhu, H.-Y.; Jin, Y.; Lin, J. *RSC Adv.* **2014**, 4, 28852.
51. Zi, Q.-X.; Yang, C.-L.; Li, K.; Luo, Q.; Lin, J.; Yan, S.-J. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 327.
52. Fukuyama, T.; Nakashima, N.; Okada, T.; Ryu, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 1006.
53. Jones, R. C. F.; Iley, J. N.; Sanchis-Amat, M.; Zhang, X.; Elsegood, M. R. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3577.
54. Alizadeh, A.; Rezvani, A.; Deng, Y. *Tetrahedron* **2010**, 66, 9933.
55. Alizadeh, A.; Mikaeili, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 527.
56. Fan, Y.; Liu, S.; Chen, N.; Shao, X.; Xu, X.; Li, Z. *Synlett* **2015**, 393.
57. Jin, J.-K.; Zhang, F.-L.; Zhao, Q.; Lu, J.-A.; Wang, Y.-F. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7558.
58. Murai, K.; Komatsu, H.; Nagao, R.; Fujioka, H. *Org. Lett.* **2012**, 14, 772.
59. Liu, Y.; Wu, J.; Jin, Z.; Jiang, H. *Synlett* **2018**, 1061.
60. Zhu, Z.; Lv, X.; Anesini, J. E.; Seidel, D. *Org. Lett.* **2017**, 19, 6424.
61. Huang, J.; Liang, B.; Chen, X.; Liu, Y.; Li, Y.; Liang, J.; Zhu, W.; Tang, X.; Li, Y.; Zhu, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 4783.
62. Wu, J.; Jiang, H.; Yang, J.; Jin, Z.; Chen, D. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 546.
63. Ibba, F.; Capurro, P.; Garbarino, S.; Anselmo, M.; Moni, L.; Basso, A. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1098.
64. Ren, X.; O'Hanlon, J. A.; Morris, M.; Robertson, J.; Wong, L. L. *ACS Catal.* **2016**, 6, 6833.
65. Farina, C.; Gagliardi, S.; Ghelardini, C.; Martinelli, M.; Norcini, M.; Parini, C.; Petrillo, P.; Ronzoni, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 3224.
66. Xie, Y.; Guo, S.; Wu, L.; Xia, C.; Huang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 5900.
67. Zhao, X.; Liang, S.; Fan, X.; Yang, T.; Yu, W. *Org. Lett.* **2019**, 21, 1559.
68. Liang, S.; Zhao, X.; Yang, T.; Yu, W. *Org. Lett.* **2020**, 22, 1961.
69. Jones, R. C. F.; Rafiq, S.; Elsegood, M. R. J.; McKee, V.; Slater, M. J. *Chem.-Asian J.* **2010**, 5, 461.
70. Jones, R. C. F.; Howard, K. J.; Snaith, J. S.; Blake, A. J.; Li, W.-S.; Steel, P. J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 297.
71. Jones, R. C. F.; Iley, J. N.; Sanchis-Amat, M.; Zhang, X.; McKee, V.; Coles, S. J.; Gelbrich, T. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7965.
72. Evans, K. J.; Campbell, C. L.; Haddow, M. F.; Luz, C.; Morton, P. A.; Mansell, S. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 4894.
73. Evans, K. J.; Mansell, S. M. *Chem.-Eur. J.* **2019**, 25, 3766.
74. Normand, A. T.; Yen, S. K.; Huynh, H. V.; Hor, T. S. A.; Cavell, K. J. *Organometallics* **2008**, 27, 3153.
75. Ye, F.; Li, G.-Y.; Ding, L.; Fu, Y.; Xing, Z.-Y. *Heterocycl. Commun.* **2013**, 19, 75.
76. Fu, Y.; Xu, Z.-Z.; Ye, F. *Asian J. Chem.* **2014**, 26, 2896.
77. Ye, F.; Wang, C.; Ma, P.; Zhao, L.-X.; Gao, S.; Fu, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 335.
78. Murata, Y.; Nishikata, T. *Chem.-Eur. J.* **2018**, 24, 6354.
79. Farina, C.; Roletto, J.; Gobbato, S. US Patent 8476453.
80. Farina, C.; Roletto, J.; Gobbato, S. WO Patent 2012013640.
81. Hoshino, Y.; Oyaizu, M.; Koyanagi, Y.; Honda, K. *Synth. Commun.* **2013**, 43, 2484.
82. Sharma, S. D. US Patent 7550602.
83. Kalyanam, N.; Rapole, K. R.; Rajendran, R.; Majeed, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5155.
84. Kacem, Y.; Hassine, B. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 252.
85. Cayley, A.; Gallagher, K.; Ménard-Moyon, C.; Schmidt, J.; Diorazio, L.; Taylor, R. *Synthesis* **2008**, 3846.
86. Dekeukeleire, S.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1644.
87. Shavrin, K. N.; Gvozdev, V. D.; Nefedov, O. M. *Mendeleev Commun.* **2008**, 18, 300.
88. Shavrin, K. N.; Gvozdev, V. D.; Nefedov, O. M. *Russ. Chem. Bull.* **2010**, 59, 1451.
89. Shavrin, K. N.; Gvozdev, V. D.; Nefedov, O. M. *Mendeleev Commun.* **2013**, 23, 140.
90. Gvozdev, V. D.; Shavrin, K. N.; Nefedov, O. M. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, 62, 2430.
91. Liu, S.; Zhang, Z.; Xie, F.; Butt, N. A.; Sun, L.; Zhang, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 329.
92. DiRocco, D. A.; Ji, Y.; Sherer, E. C.; Klapars, A.; Reibarkh, M.; Dropinski, J.; Mathew, R.; Maligres, P.; Hyde, A. M.; Limanto, J.; Brunskill, A.; Ruck, R. T.; Campeau, L.-C.; Davies, I. W. *Science* **2017**, 356, 426.
93. Gannedi, V.; Villuri, B. K.; Reddy, S. N.; Ku, C.-C.; Wong, C.-H.; Hung, S.-C. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 4977.

94. Wang, M.; Zhang, L.; Huo, X.; Zhang, Z.; Yuan, Q.; Li, P.; Chen, J.; Zou, Y.; Wu, Z.; Zhang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 20814.
95. Wang, M.; Zhang, X.; Ling, Z.; Zhang, Z.; Zhang, W. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 1381.
96. Zhang, Z.; Wang, M.; Xie, F.; Sun, H.; Zhang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3164.
97. Basiak, D.; Wojciechowski, T.; Plichta, A.; Ochal, Z.; Socha, P.; Rzepiński, P.; Dobrzycki, L.; Ziemkowska, W. *J. Organomet. Chem.* **2017**, 848, 302.
98. Ren, G.; Gong, X.; Wang, B.; Chen, Y.; Huang, J. *Sep. Purif. Technol.* **2015**, 146, 114.
99. Tseng, M.-C.; Chu, Y.-H. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2983.
100. Liu, Y.-L.; Tseng, M.-C.; Chu, Y.-H. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 2560.
101. Li, H.-Y.; Chu, Y.-H. *Molecules* **2020**, 25, 104.
102. Tseng, M.-C.; Chu, Y.-H. *Anal. Chem.* **2014**, 86, 1949.
103. Masoodi, K. Z.; Xu, Y.; Dar, J. A.; Eisermann, K.; Pascal, L. E.; Parrinello, E.; Ai, J.; Johnston, P. A.; Nelson, J. B.; Wipf, P.; Wang, Z. *Mol. Cancer Ther.* **2017**, 16, 2120.
104. Subramanian, G.; Johnson, P. D.; Zachary, T.; Roush, N.; Zhu, Y.; Bowen, S. J.; Janssen, A.; Duclos, B. A.; Williams, T.; Javens, C.; Shalaly, N. D.; Molina, D. M.; Wittwer, A. J.; Hirsch, J. L. *ACS Chem. Biol.* **2019**, 14, 1205.
105. Sharma, S. D.; Burris, K. D.; Rajpurohit, R. US Patent 20090076029.
106. Burris, K. D.; Sharma, S. D. US Patent 20090081197.
107. Sharma, S. D.; Burris, K. D.; Rajpurohit, R. WO Patent 2009144432.
108. Sharma, S. D.; Burris, K. D. WO Patent 2009144433.
109. Farina, C.; Ghelardini, C.; Petrillo, P. WO Patent 2008058988.
110. Farina, C.; Ghelardini, C.; Petrillo, P. US Patent 7973066.