

## Алкалоиды ряда пирроло[1,2-*b*]пиразола: Синтез витасомнина и его структурных аналогов

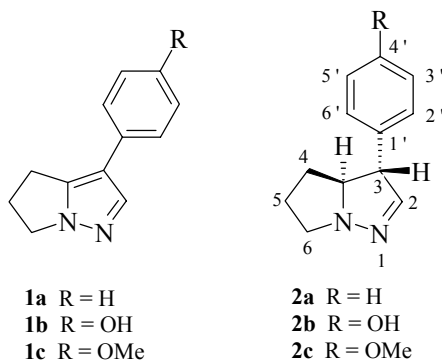
Михалёнок С.Г., Кузьменок Н.М., Звонок А.М.

Белорусский государственный технологический университет  
220050, Минск, ул. Свердлова, 13-А

### Введение

Фитохимический анализ экстрактов корней или цельных растений *Withania somnifera* Dunal, *Newbouldia laevis* и *Elytraria acaulis*, широко используемых в этномедицинской практике в Африке и Индии, позволил выделить и идентифицировать несколько алкалоидов ряда пирроло[1,2-*b*]пиразола [1–6]. Первый из них был выделен в 1911 году из корней *Withania somnifera* Dunal путем обработки аморфного основания водным раствором щелочи [1]. Позже, в 1963 году более детальное исследование веществ, извлекаемых из корней этого же растения, позволило выделить в чистом виде ряд алкалоидов, среди которых было и описанное выше соединение, строение которого долго не удавалось установить [2]. Эта задача была успешно решена лишь в 1966 году [7]. Новому алкалоиду была приписана структура 5,6-дигидро-3-фенил-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразола **1a** и дано название "витасомнин".

Более двух десятилетий витасомнин считался уникальным алкалоидом с пирроло[1,2-*b*]пиразольным скелетом. И только сравнительно недавно, еще пять алкалоидов сходного строения были выделены из растений *Newbouldia laevis* и *Elytraria acaulis* – 4'-гидроксивитасомнин **1b**, 4'-метоксивитасомнин **1c**, ньюбоулдин **2a**, 4'-гидрокси-ньюбоулдин **2b** и 4'-метокси-ньюбоулдин **2c** [3–6]:



Как показали исследования биологической активности, витасомнин и его аналоги неактивны против золотистого стафилококка и не цитотоксичны для клеток линии KB. В то же время **1** проявил себя как спазмолитик и депрессант центральной и периферической нервной системы, а также как мягкий анальгетик [8], что

проявляет традиционное лечебное действие экстрактов, содержащих данные алкалоиды (общеукрепляющее, адаптогенное, стресс-протекторное, улучшающее метаболизм мозга, иммуностимулирующее, противовоспалительное и др. действия) [8–12].

В патентной литературе имеется информация об использовании соединений со структурным фрагментом пирроло[1,2-*b*]пиразола в качестве средств защиты растений [13], при разработке новых фотоматериалов [14, 15].

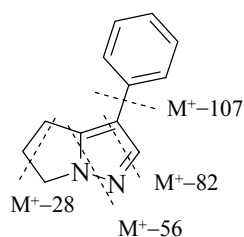
### Строение витасомнина и его аналогов, спектральные свойства

Спектральные данные витасомнина **1** и его аналогов описаны достаточно полно и послужили основанием для установления их структуры. Положение полос поглощения в УФ-спектрах соединений **1a–c** и **2a–c** ( $\lambda_{\text{макс}} = 248\text{--}253$  нм,  $\lg \varepsilon = 4.13\text{--}4.35$  и  $\lambda_{\text{макс}} = 227\text{--}240$  нм,  $\lg \varepsilon 3.60\text{--}4.02$ , соответственно), а также наблюдаемый гипсохромный сдвиг при каталитическом гидрировании гидрохлорида **1a** указывают на характер сопряжения бензольного кольца с азольными циклами [3–5, 7].

Характерной особенностью ИК-спектров арилзамещенных пирролидино-[1,2-*b*]пиразолов **1a–c** и **2a–c** является присутствие полос поглощения кратных связей C=C и C=N при  $1610\text{--}1629$   $\text{см}^{-1}$  и  $1570\text{--}1580$   $\text{см}^{-1}$  [3–5, 7].

В масс-спектрах соединений **1a–c** и **2a–c**, наряду с характеризующимися наибольшей интенсивностью пиками молекулярных ионов, имеются пики ионов  $[\text{M}-28]^+$ , образующиеся в результате экструзии этилена, что подтверждается присутствием соответствующих пиков метастабильных ионов. Основные направления распада арилзамещенных пирроло[1,2-*b*]пиразолов представлены на примере витасомнина на схеме 1 [3–5, 7]:

Схема 1



Спектральные данные  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  ЯМР алкалоидов **1a–c** и **2a–c** представлены в таблице 1 [3–5, 7]. Значения химических сдвигов C-3 и C-3a соединений **1a–c** ( $\sim 115$  м.д.) и **2a–c** ( $\sim 60$  м.д.), а также присутствие и мультиплетность сигналов протонов, связанных с указанными атомами углерода, в соединениях **2a–c** позволяют приписать соединениям **1a–c** структуру 3-арил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло-[1,2-*b*]пиразолов, а соединениям **2a–c** – 3-арил-3*a*,4,5,6-тетрагидро-3*H*-пирроло-[1,2-*b*]пиразолов. На основании данных эффекта Оверхаузера установлена транс-идная ориентация атомов водорода H-3 и H-3a в ньюбоулдине и его производных

**2a–c** [3]. Спектральные данные **1c** и **2c** сходны с данными их гидроксипаналогов **1b** и **2b**.

**Таблица.** Данные  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  ЯМР спектров алкалоидов **1a–c** и **2a–c**

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м.д., КССВ ( $J$ ), Гц											
	2	3	3a	4	5	6	1'	2', 6'	3', 5'	4'	OCH <sub>3</sub>	
<b>1a*</b>	$^{13}\text{C}$	141.0	115.4	142.7	26.5	23.9	47.6	133.5	125.1	128.9	125.7	
	$^1\text{H}$ уш. с	7.73			3.07 т (7)	2.67 м (7)	4.13 т (7)			7.13–7.43		
<b>1b**</b>	$^{13}\text{C}$	140.0	115.6	142.2	26.2	23.4	47.2	124.6	126.2	115.6	155.1	
	$^1\text{H}$ уш. с	7.67			3.03 т (7)	2.67 м (7)	4.13 т (7)		7.26д (8.5)	6.83д (8.5)		
<b>1c**</b>	$^{13}\text{C}$	141.2	115.8	142.5	26.3	23.4	47.2	124.4	126.2	115.6	156.2	57.1
	$^1\text{H}$ уш. с	7.68			3.06 м	2.68 м	4.12 м		7.35д (8.5)	6.96д (8.5)		3.88 с
<b>2a*</b>	$^{13}\text{C}$	147.0	61.1	71.4	31.4	23.9	53.6	140.5	127.3	129.0	127.4	
	$^1\text{H}$ уш. с	6.82	4.05 уш. с	3.68 м	2.00 м 1.56 м	1.70 м	3.69 м 3.17 м			7.26–7.34		
<b>2b**</b>	$^{13}\text{C}$	149.1	60.1	70.8	31.3	23.5	53.4	130.5	128.2	115.8	156.0	
	$^1\text{H}$ уш. с	6.83	3.93 уш. с	3.63 м	2.00 м 1.60 м	1.67 м	3.64 м 3.13 м		7.00д (8.5)	6.70д (8.5)		
<b>2c**</b>	$^{13}\text{C}$	149.1	60.1	70.8	31.3	23.5	53.4	130.5	128.2	115.8	158.0	56.4
	$^1\text{H}$ уш. с	6.83	3.93 уш. с	3.63 м	2.00 м 1.60 м	1.67 м	3.64 м 3.13 м		7.09д (8.5)	6.83д (8.5)		3.83 с

\*CDCl<sub>3</sub>

\*\*CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD (9 : 1)

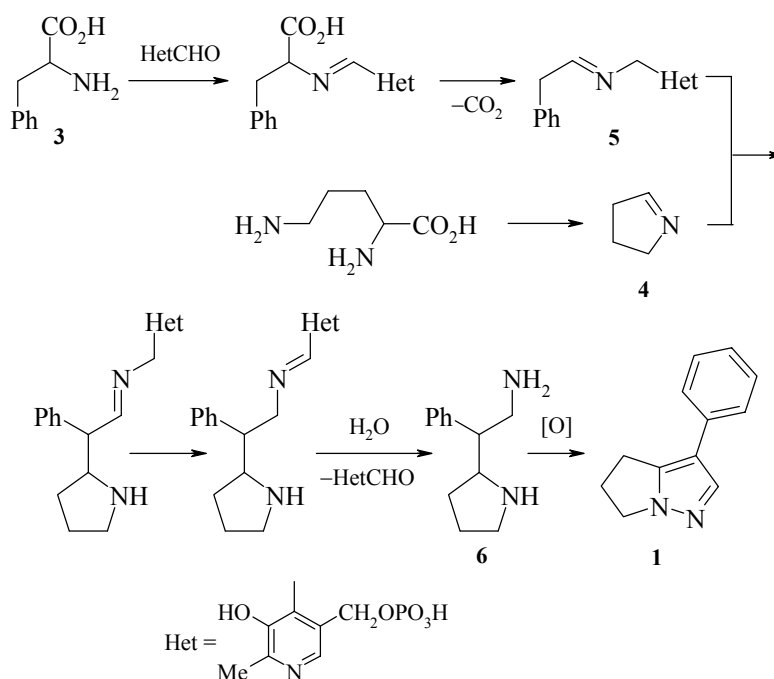
Несмотря на присутствие двух асимметрических центров в молекулах 3-арил-3a,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-*b*]пиразолов, выделенные алкалоиды **2a–c** не проявляют оптической активности, и, следовательно, в природе они находятся в виде рацемических смесей [3].

### Биогенетическая схема синтеза витасомнина

Так как витасомнин содержит пиразольное ядро, которое ранее не встречалось в природных алкалоидах, представляло интерес выяснить, каким образом подобная уникальная молекула формируется в растениях. Этому вопросу посвящены исследования Опака, который в 1968 г. опубликовал биогенетическую гипотезу синтеза витасомнина [16]. Он предположил, что витасомнин образуется из  $\beta$ -фенилаланина **3** и  $\Delta^1$ -пирролина **4**, который в свою очередь конструируется, согласно приведенной ниже схеме **2**, из орнитина. Эта гипотеза представлялась вероятной, учитывая,

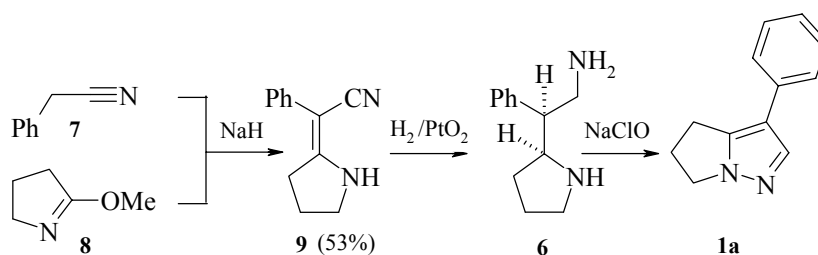
что и другие алкалоиды из корней *Withania Somnifera Dunal* также могут происходить из  $\Delta^1$ -пирролина.

Схема 2



В реальном синтезе (схема 3) в качестве лабораторного варианта биогенетического интермедиата **5** был выбран бензилцианид **7**, а интермедиата  $\Delta^1$ -пирролина **4** – *O*-метилбутиролактам **8**, который может быть легко получен из пирролидона.

Схема 3



Трехстадийная схема включала восстановление продукта конденсации **9** в ключевой диамин **6** биогенетической схемы и его окислительную циклизацию под действием гипохлорита натрия. Заключительная стадия синтеза, которая по мнению авторов, моделирует вариант биохимического окисления, привела к смеси

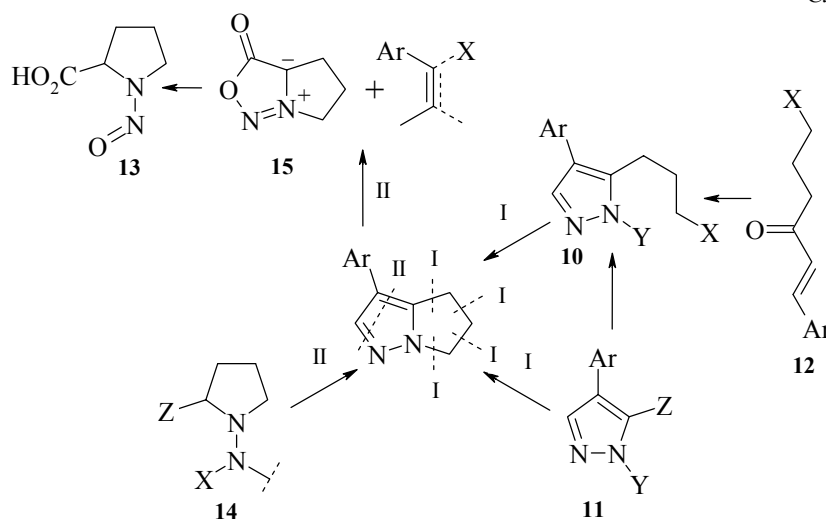
веществ, из которой с выходом 7.5% (в расчете на **9**) хроматографически был выделен витасомнин **1a**. Реализация синтетической трехстадийной схемы, составленной по схеме биогенетического типа, подтверждает реальность последней.

В 1970 г. биогенетическая гипотеза была подтверждена еще раз работой O'Donovan и Forde по изучению биосинтеза витасомнина [17]. Растения *Withania Somnifera* подпитывались через специальное фильтрующее устройство в течение 14 дней D,L-фенилаланином, содержащим  $^{14}\text{C}$ , затем растения собирали и выделяли смесь алкалоидов. Немеченный витасомнин прибавляли к смеси в качестве хроматографической метки и извлекали алкалоид с помощью препаративной тонкослойной хроматографии. В другом эксперименте подпитка производилась D,L-орнитином, также содержащим  $^{14}\text{C}$ , и далее извлекали витасомнин, как описано выше. В обоих случаях очищенный алкалоид обладал активностью.

### Методы синтеза витасомнина

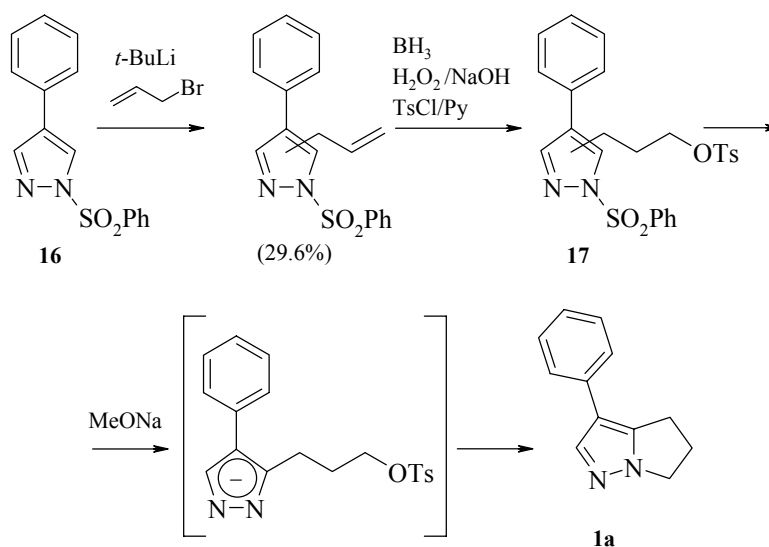
Подходы к синтезу витасомнина на основе замещенных пиразолов предполагают использование в качестве ключевых субстратов  $\gamma$ -замещенные пропилпиразолы **10**, которые, в свою очередь, получают функционализацией пиразолов **11** в положение 3 или конструированием пиразольного кольца с требуемой явной или скрытой функциональностью на базе ненасыщенных кетонов **12**. Альтернативный подход, включающий формирование пиразольного цикла, основывается на использовании N-нитрозо **13** или N-аминопираолов **14**, первый из которых трансформирует в 1,3-диполь **15** с последующим циклоприсоединением к соответствующему диполярофилу, а второй циклизуется после предварительного ацилирования или алкилирования.

Схема 4



Так, например, в работе [18] в качестве исходного субстрата используют сульфоамид 4-фенилпиразола **16**, который превращают путем аллилирования и окислительного гидроборирования-тозилирования в соответствующий 3-( $\gamma$ -тозилксирипил)-4-фенилпиразол **17**, циклизующийся в витасомнин под действием метилата натрия (схема 5):

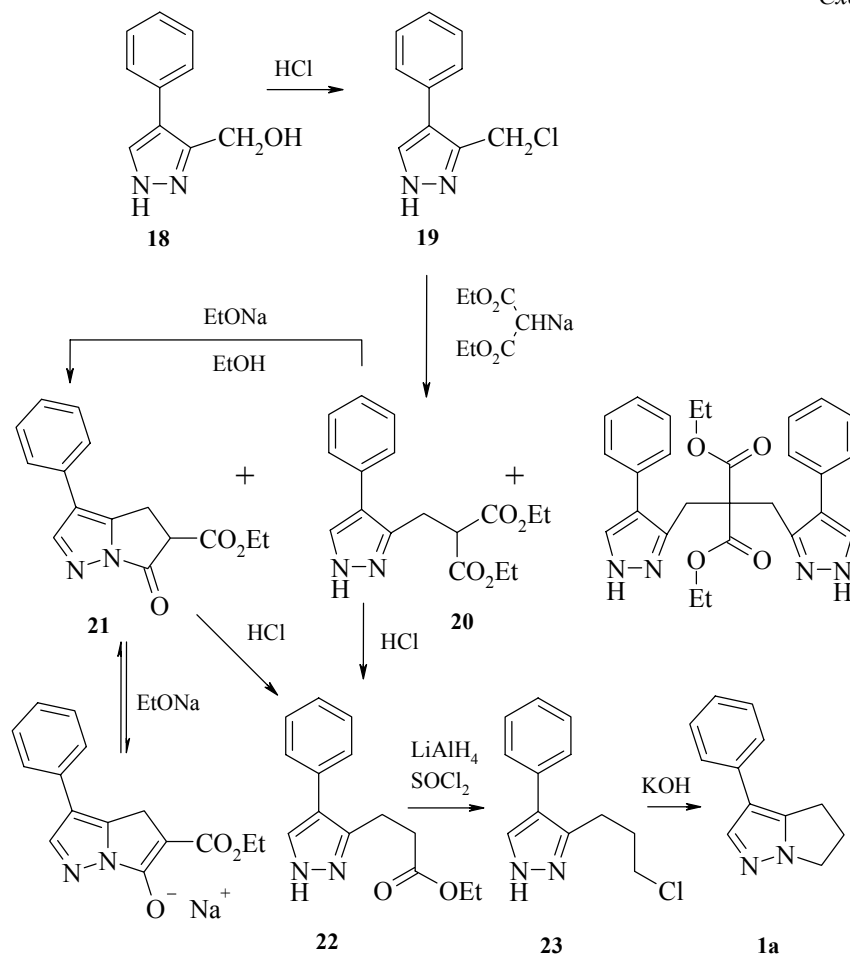
Схема 5



В работе [19] предложены две схемы синтеза витасомнина с использованием в качестве исходных субстратов замещенных в положении 3 4-фенилпиразолов (схемы 6–8). По первому пути исходный 3-гидрокси-4-фенилпиразол **18** после превращения в 3-хлорметилпроизводное **19** вводили в реакцию с натрий-малоновым эфиром. Из трех образовавшихся эфиров основной – диэтил(4-фенилпиразолил-3)метилмалонат **20** – под действием метилата натрия может превращаться в лактамовый эфир **21**, гидролиз и декарбоксилирование которого привели к  $\beta$ -пиразолилзамещенной пропионовой кислоте **22**. Последующее ее восстановление алюмогидридом лития до соответствующего карбинола, обмен гидроксила на галоид и внутримолекулярная циклизация  $\gamma$ -хлорпропилзамещенного пиразола **23** позволили получить вещество, которое по всем свойствам идентично природному витасомнину **1a**.

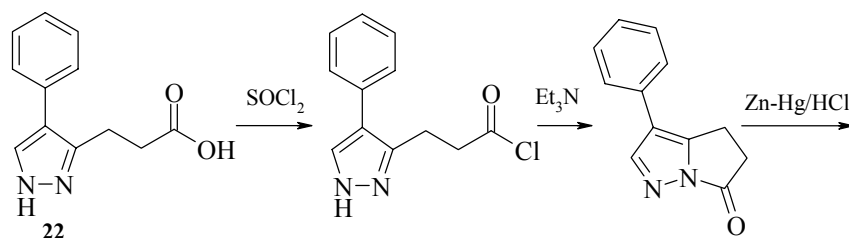
Непосредственный переход от лактамового эфира **21** к витасомнину путем восстановления карбонильной группы и декарбоксилирования, как показано авторами работы [19], невозможен из-за разрыва амидной связи. Указанный путь синтеза витасомнина приведен ниже на схеме 6:

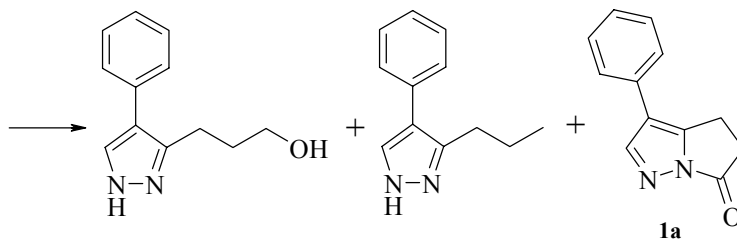
Схема 6



Еще один вариант трансформации  $\beta$ -(4-фенилпиразолил-3)пропионовой кислоты **22** путем восстановления соответствующего лактама по Клемменсену приводит к раскрытию пирролидинового цикла с образованием смеси замещенных пиразолов, из которой витасомнин **1a** был выделен в качестве побочного продукта (схема 7):

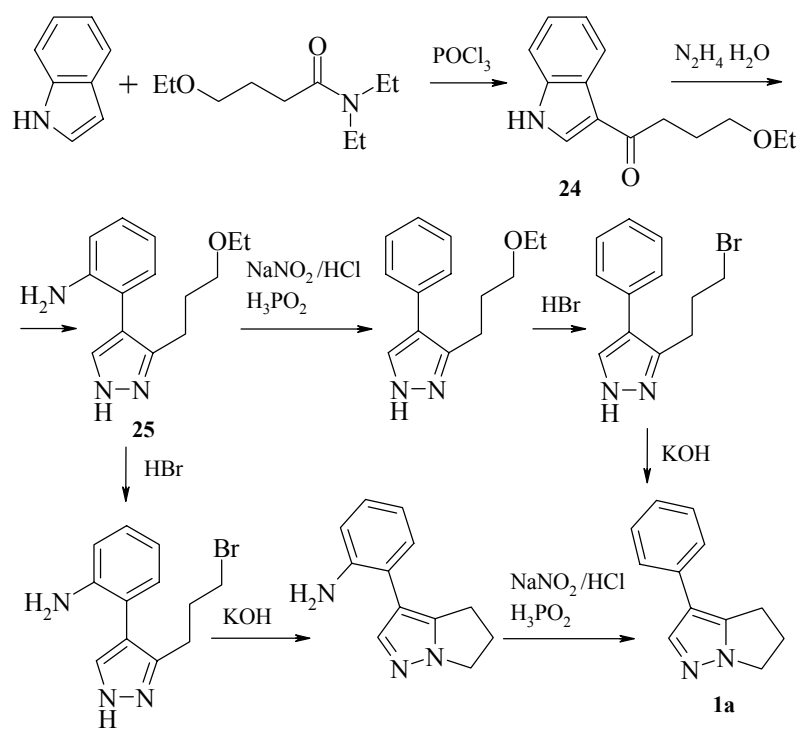
Схема 7





В этой же работе предложен еще один метод синтеза витасомнина на основе индола (схема 8).

Схема 8



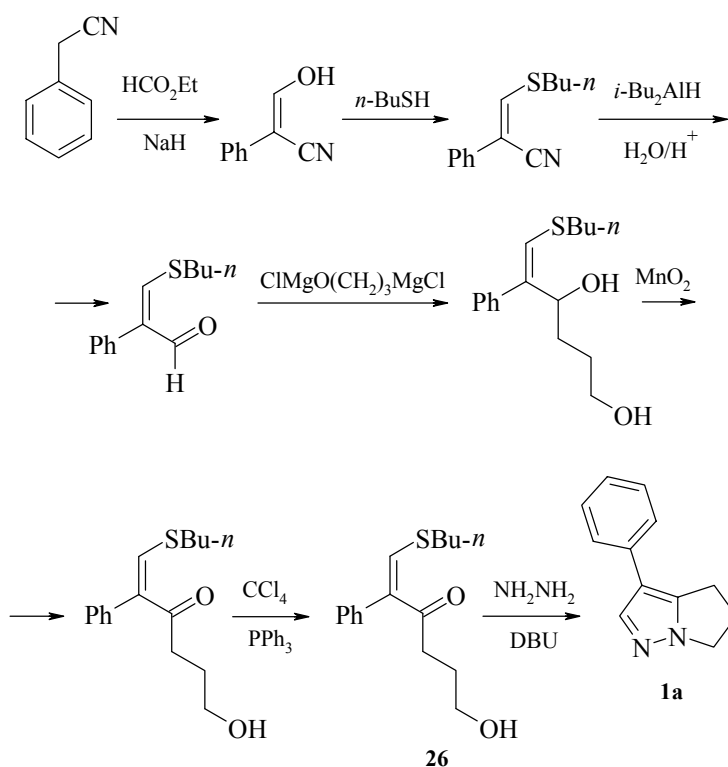
На стадии превращения 3-(4-этоксипропил)индола **24** в 3-(этоксипропил)-4-(2'-аминофенил)пиразол **25** была использована открытая Альберти реакция трансформации 3-ацилиндолов в 4-(2'-аминофенил)пиразолы под действием гидразингидрата. Из полученного пиразола **25** конечный продукт можно синтезировать различными путями: либо диазонируемую соль путем восстановительного дезаминирования под действием  $\text{H}_3\text{PO}_2$  перевести в 3-(этоксипропил)-4-фенилпиразол, который затем ввести в реакцию с 47%-ной  $\text{HBr}$  и циклизовать под действием основания, либо эти операции произвести в обратном порядке, как показано



на схеме 8. В работе [19] не приведены выходы продуктов на отдельных стадиях и в методиках в целом, что не позволяет судить о преимуществах этих схем.

Аналогичный подход к синтезу витасомнина реализован в работах [20, 21], однако здесь ключевыми интермедиатами являются  $\gamma'$ -замещенные  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны. Ниже представлена схема семистадийного синтеза, включающая построение такого  $\gamma'$ -хлорзамещенного ненасыщенного кетона **26**, еноновая система которого используется для генерирования пиразольного кольца реакцией с гидразином, и последующей циклизацией под действием основания с выходом витасомнина **1a** 11.3% в расчете на исходный фенилацетонитрил [20] (схема 9):

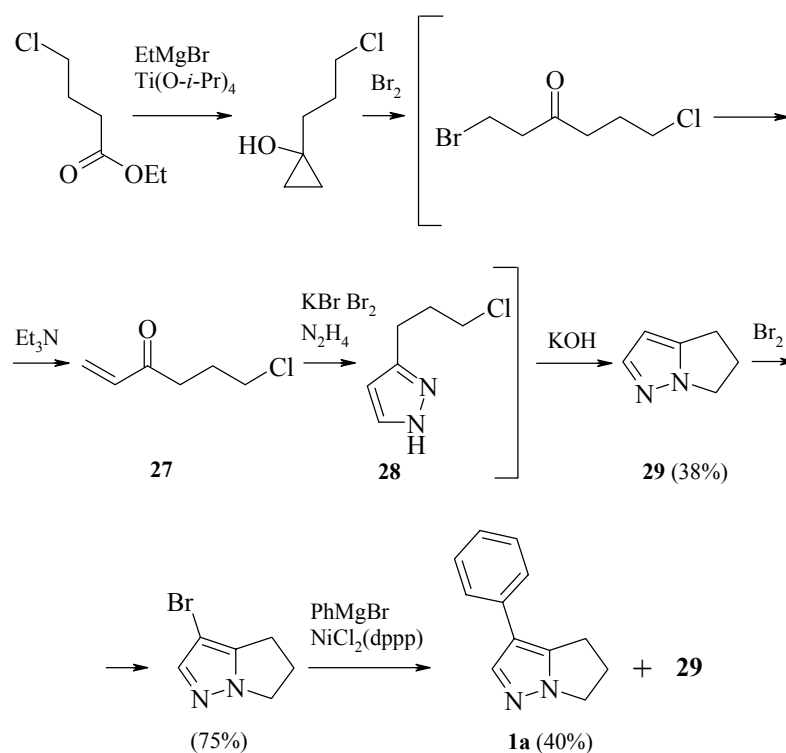
Схема 9



Синтетическая стратегия, демонстрирующая превращение функционализованных циклопропанолов в пиразолы и последующие превращения их в 4*H*-пироло[1,2-*b*]пиразолы как ключевые соединения в синтезе витасомнина, описана в работе [21]. Предложенная схема также включает образование в качестве интер-

медиата  $\gamma$ -хлорзамещенный ненасыщенный кетон **27** с последующим переводом его в 3- $\gamma$ -пропилзамещенный пиразол **28**, который циклизуется с образованием 4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразола **29**. Необходимость введения фенильного заместителя в пиразольное кольцо **29** с использованием металлоорганического синтеза на заключительных стадиях процесса существенно снижает выход целевого продукта (схема 10):

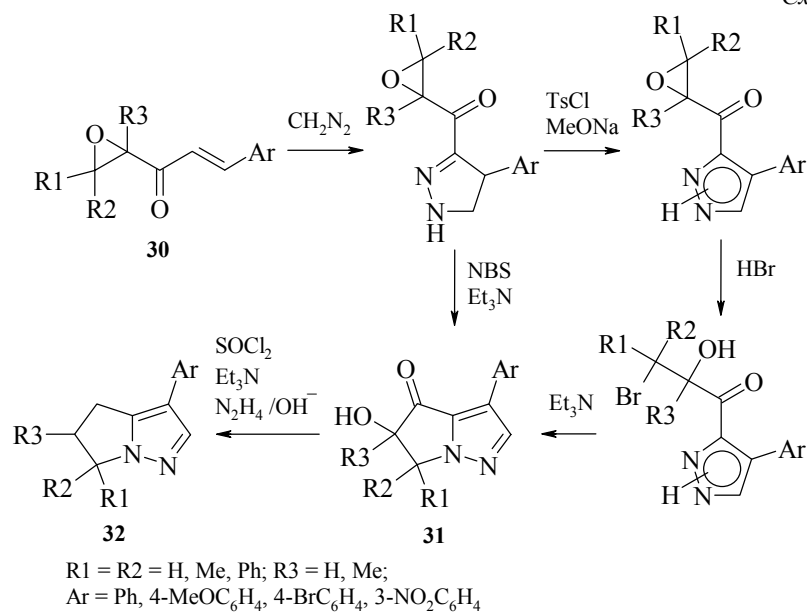
Схема 10



Использование кратной связи  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных эпоксикетонов **30** для построения азольного цикла путем 1,3-диполярного циклоприсоединения и чувствительность оксиранового кольца к последующей внутримолекулярной нуклеофильной атаке позволили разработать удобный подход к синтезу оксигенированных производных витасомнина **31** [22–25], успешно восстановленных далее в витасомнин и его алкилзамещенные аналоги **32** [26, 27].

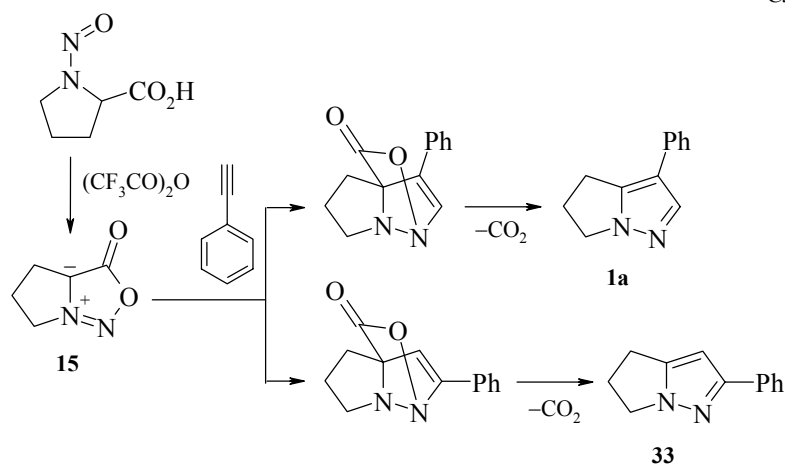
Формирование пиразольного кольца путем использования 1,3-диполярного циклоприсоединения мезоинного синтона **15** открывает прямой путь к 4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразолам (схема 4 путь II).

Схема 11



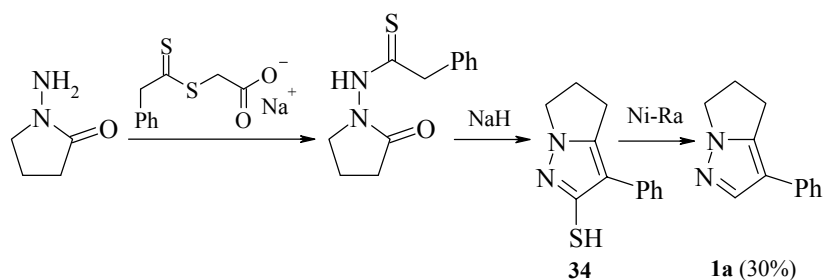
Применение циклического мезоионного синтона **15**, полученного при взаимодействии N-нитрозопролина с ангидридом трифторуксусной кислоты, для конструирования пиразольного кольца путем 1,3-диполярного циклоприсоединения к фенилацетилену, позволило осуществить прямой синтез витасомнина. Циклоприсоединение синтона **15** к фенилацетилену протекает нерегиоселективно и, в зависимости от соотношения 1,3-диполя и диполярофила, выход витасомнина составляет 7–18%, а его региоизомера "изовитасомнина" **33** – 23–51%. Наилучший выход **1a** был достигнут при четырехкратном мольном избытке фенилацетилена, но и в этих условиях **1a** оказался минорным продуктом [28].

Схема 12



N-Аминопирролидон после тиацилирования бензилдитиокарбонил-ацетатом вовлекался во внутримолекулярную конденсацию под действием гидрида натрия с образованием 2-меркаптозамещенного производного витасомнина **34**, восстанавливаемого далее до целевого алкалоида с суммарным выходом 30% [29].

Схема 13



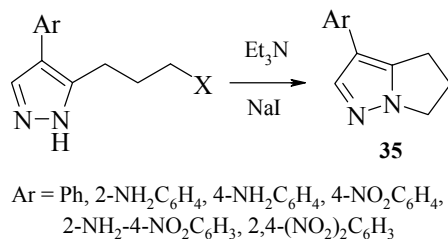
Представленные выше подходы к синтезу витасомнина были использованы впоследствии для получения разнообразных функционально замещенных пирроло-[1,2-*b*]пиразолов, многие из которых обладают полезными свойствами, что будет проиллюстрировано в следующем разделе.

### Синтез функционально замещенных пирроло[1,2-*b*]пиразолов

Методы синтеза структурных аналогов алкалоида витасомнина на базе замещенных пиразолов включают не только циклизацию  $\gamma$ -замещенных пропилпиразолов и эпоксипропионилпиразолов с образованием связи C–N, но и ряд конденсаций с формированием C–C связей пиррольного кольца.

Замещенные по бензольному кольцу аналоги витасомнина **35**, обладающие седативным, мочегонным и противоязвенным действиями, были получены по предложенной ранее схеме на основе 4-арил-3-(3-хлор-пропилпиразолов), циклизующихся под действием основания [30].

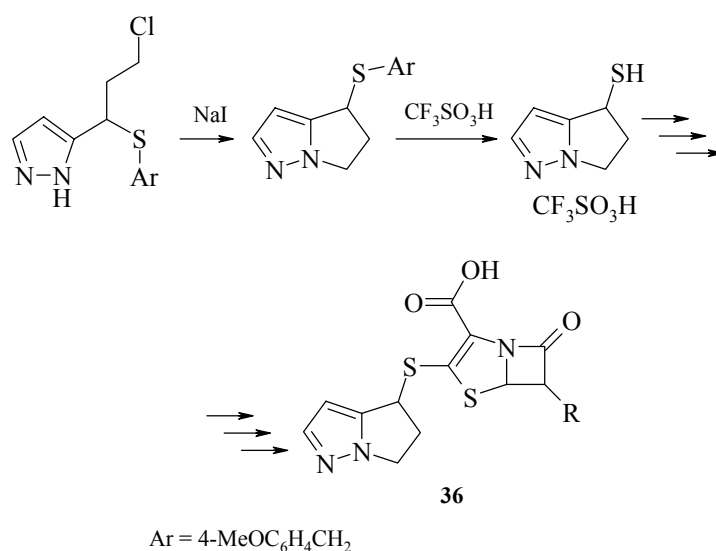
Схема 14



Направленная модификация  $\beta$ -лактамных антибиотиков сочетанием с дигидропирроло[1,2-*b*]пиразолом, описанная в ряде патентов, позволила получить

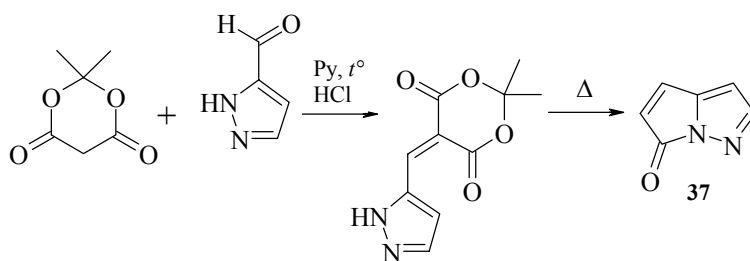
новые антибиотики **36** с чрезвычайно широким спектром антибактериальной активности [12, 31].

Схема 15



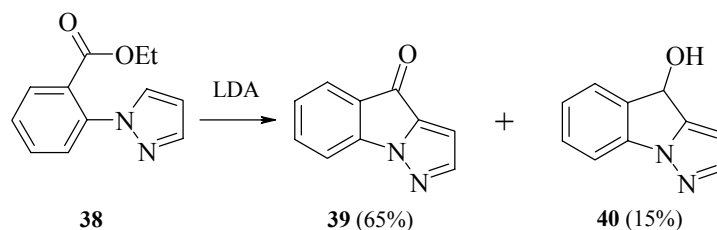
6-Оксозамещенный пирроло[1,2-*b*]пирозол **37** образуется с выходом 18% при термической циклизации и декарбоксилировании пирозолилилидена, полученного при конденсации пиразол-3-карбальдегида с кислотой Мелдрума [32, 33].

Схема 16



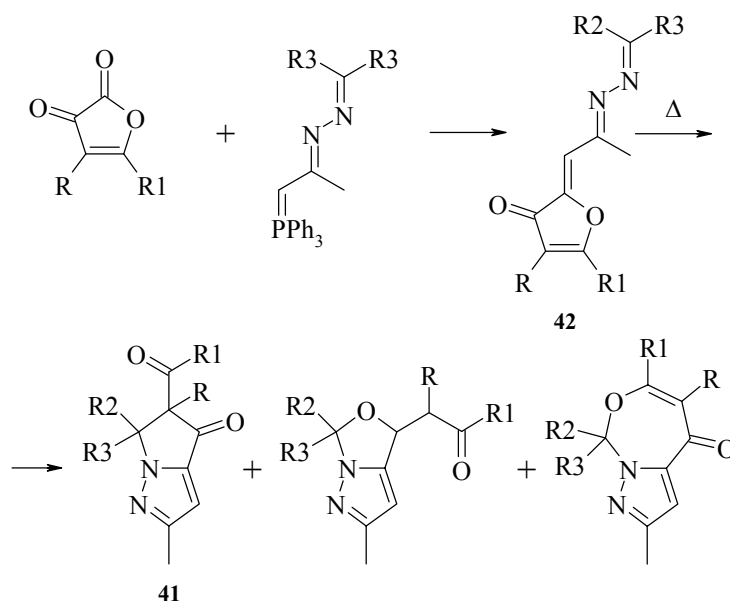
Формирование С–С связи пирролидинового цикла с участием  $\alpha$ -углеродного атома N-фенилзамещенного пиразола **38**, содержащего сложноэфирную группу в *орто*-положении бензольного кольца, которая под действием сильных оснований подвергается нуклеофильной атаке с образованием конденсированного пирроло-[1,2-*b*]пиразол-4-она, представлено в работе [34]. Наряду с кетоном **39** был выделен также и продукт его восстановления **40** под действием диизопропиламида лития.

Схема 17



Оксигенированные в положении 4 пирроло[1,2-*b*]пиразолы **41** в смеси с другими бициклическими пиразолами были получены при пиролизе азинов винильных аналогов лактонов **42**. В работе [35] показано, что реакция Виттига фурандионов с фосфоранами, протекающая исключительно по карбонильной группе лактона, приводит к азимам **42** с выходом 78–90%. Последние, при наличии дифенилметинного фрагмента у азота, циклизуются при кипячении в толуоле с образованием смеси бициклических пиразолов, содержащей от 8% до 50% 4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразол-4-онов **41**, которые не удалось выделить в индивидуальном виде (схема 18).

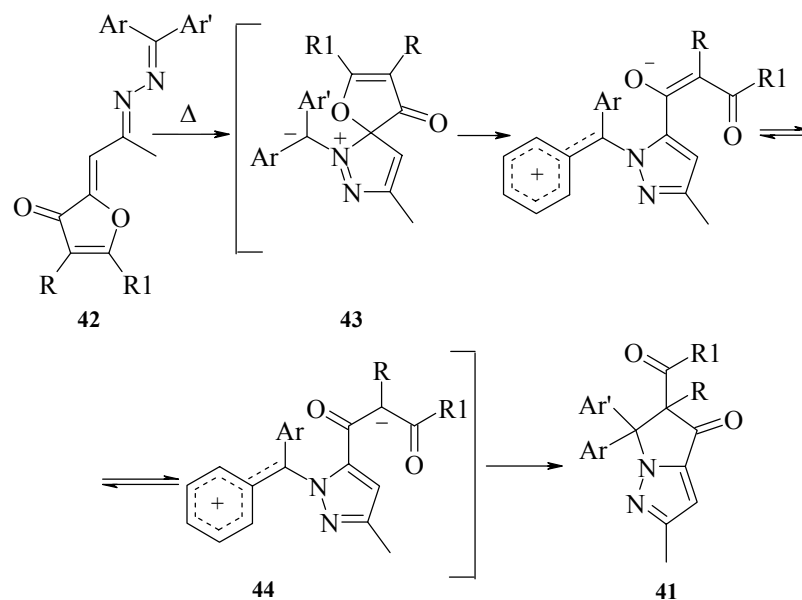
Схема 18



R = Alk; R1, R2 = Ar; R3 = Alk, Ar

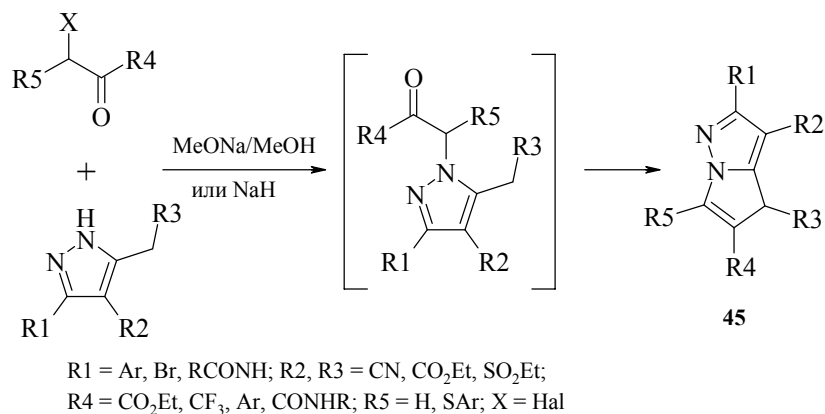
Механизм образования пирролидино[1,2-*b*]пиразолов **41** включает, по мнению авторов [35], азотино-иминный интермедиат **43**, который путем раскрытия фуранового кольца трансформируется в цвиттер-ион **44**, один из путей циклизации которого (5-экзо-триг-процесс, согласно правилу Болдуина) изображен на схеме 19.

Схема 19



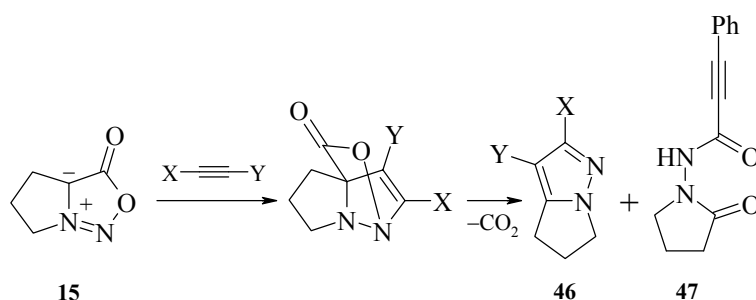
N-Замещенные пиразолы, содержащие метиленовую компоненту в положении 5 пиразольного кольца и карбонильную группу в  $\beta$ -положении N-алкильного заместителя, способны подвергаться внутримолекулярной конденсации с замыканием  $C_4-C_5$  связи бициклической азольной системы. Это продемонстрировано в ряде патентов, когда этот подход был положен в основу синтеза ряда функционально замещенных 6H-пирроло[1,2-b]пиразолов **45**, используемых в материалах для цветной фотографии [14, 15].

Схема 20



Циклоприсоединение 1,3-диполей, включенных во фрагмент циклической пиррольной системы или в ациклическую часть исходного субстрата (последнее предполагает формирование обоих азольных циклов одновременно), часто привлекается как синтетический инструмент для получения веществ со структурным фрагментом пирроло[1,2-*b*]пиразола (схема 4 путь II). Так, мезоионный синтон **15** при взаимодействии с моно- и дизамещенными ацетиленами способен образовывать продукты 1,3-диполярного циклоприсоединения **46** с выходом 5–92% [36, 37].

Схема 21

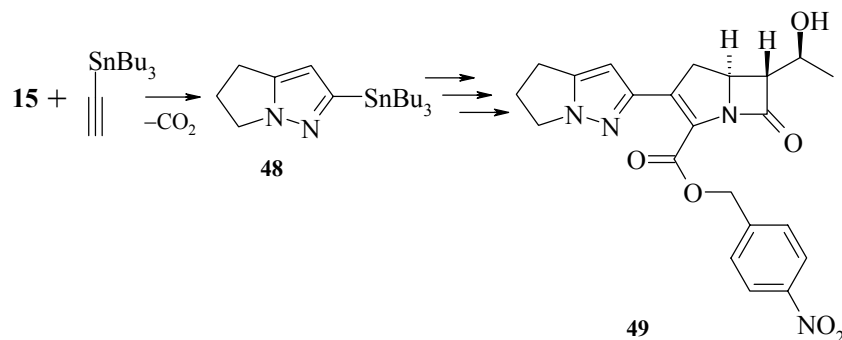


**46** X, Y (выход, %): Ph, Ph (45);  $\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{CO}_2\text{Me}$  (80); H,  $\text{CO}_2\text{Et}$  (37);  $\text{CO}_2\text{Et}$ , H (54);  $\text{CO}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CO}_2\text{Ph}$  (92);  $\text{CO}_2\text{H}$ , Ph (7); Ph,  $\text{CO}_2\text{H}$  (5)

Интересно отметить, что карбоксилированный в положение 2 аналог витасомнина **46** ( $X = \text{CO}_2\text{H}$ ,  $Y = \text{Ph}$ ) и его региоизомер ( $X = \text{Ph}$ ,  $Y = \text{CO}_2\text{H}$ ), являются минорными продуктами в реакции синтона **15** с фенилпропиоловой кислотой, а основным продуктом (выход 86%) оказался 4-фенилпропиолиламино-2-пирролидон **47**, полученный в результате внутримолекулярной редокс-перегруппировки.

Введение в реакцию с **15** в качестве диполярофила трибутилстаннилацетилена позволило использовать полученный аддукт **48** для конструирования нового антибиотика на основе конденсированных  $\beta$ -лактамов **49** [38].

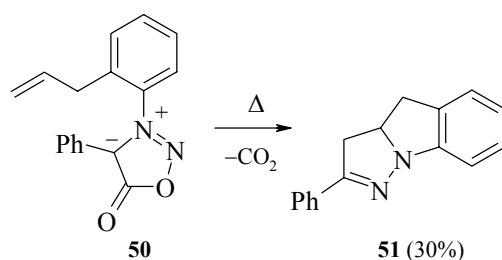
Схема 22





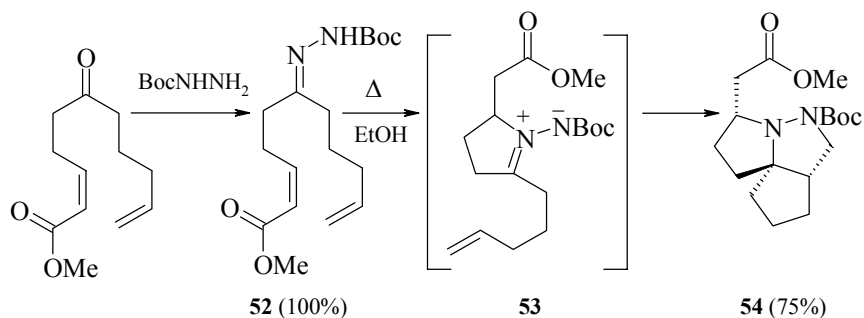
Присоединение циклических мезоионных диполей **50** может осуществляться внутримолекулярно и при этом, как показано в работе [39], последующая экструзия CO<sub>2</sub> сопровождается перегруппировкой с образованием частично гидрированного бензопирроло[1,2-*b*]пиразола **51**.

Схема 23



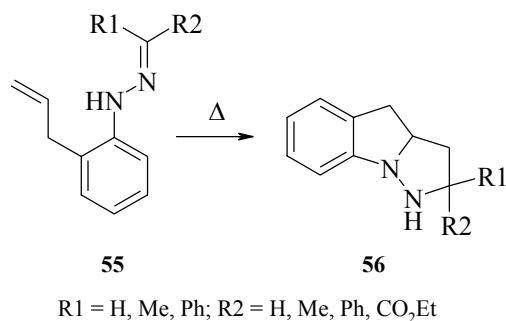
Циклические азотинимины **53**, образующиеся из гидразонов неопределенных кетонов **52**, как фрагмент пиррольного цикла реагируют по кратной связи с формированием [1,2-*b*] сочлененного пиразольного кольца, причем, если эта атака осуществляется внутримолекулярно, то образуются трициклические азолы **54** [40].

Схема 24



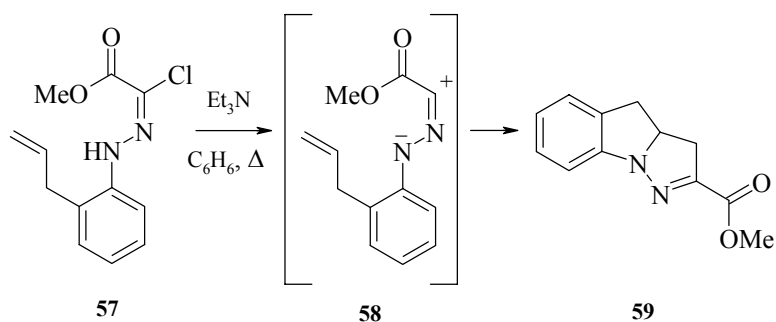
Внутримолекулярное циклоприсоединение азотиниминов, генерированных *in situ* из *o*-аллилфенилгидразонов **55** в кислой среде, по терминальной кратной связи приводит с выходом 20–80% к циклической системе, в основе которой лежит гидрированный пирроло[1,2-*b*]пиразольный скелет **56** [41].

Схема 25



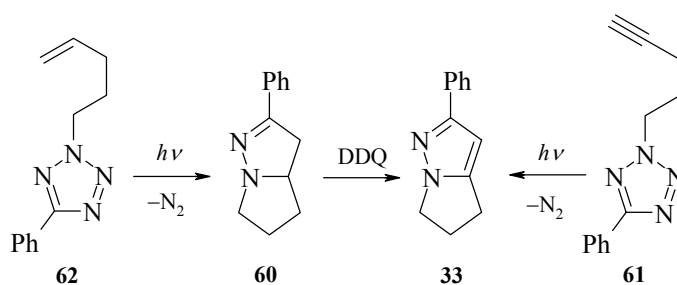
При использовании по той же схеме сопряженного нитрилимина **58**, полученного на основе гидразоноилхлорида **57**, выделяется соединение **59** с требуемым сочленением азольных циклов [42].

Схема 26



"Изовитасомнин" **33** и "изоньюбулдин" **60** были получены также при внутримолекулярной циклизации нитрилиминов, фотохимически генерируемых из  $\delta,\epsilon$ -ненасыщенных амилтетразолов **61**, **62** [43].

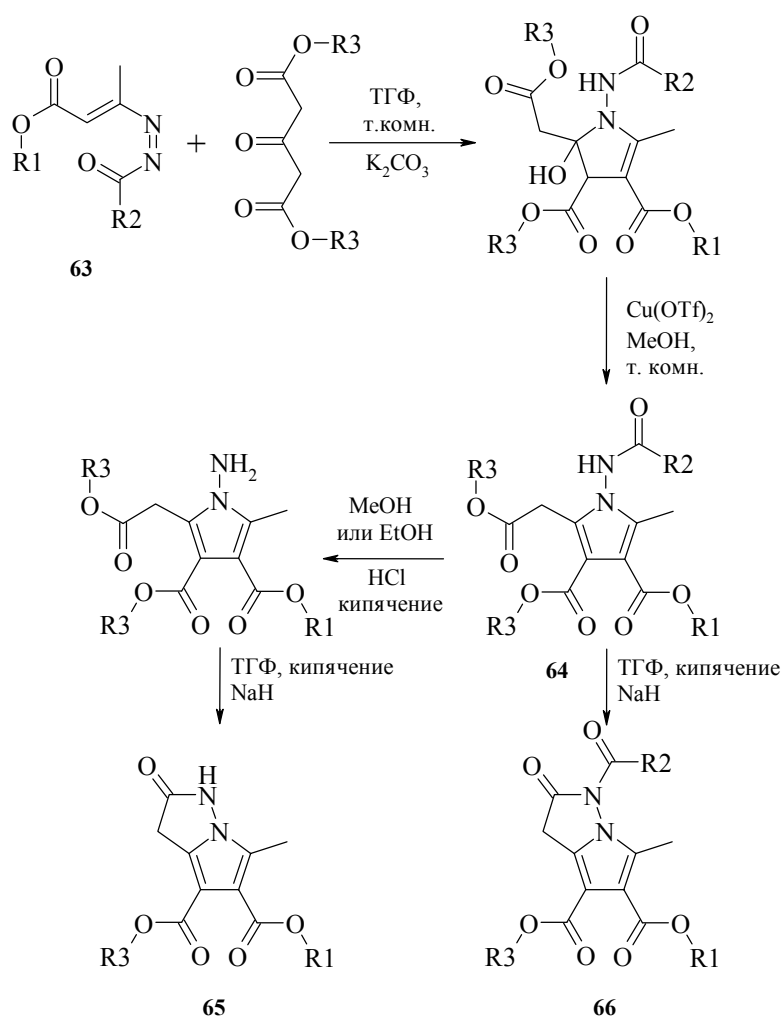
Схема 27



Согласно анализу общих подходов к синтезу пирроло[1,2-*b*]пиразолов, N-аминопирролы способны вовлекаться во внутримолекулярную циклизацию по функционализованному заместителю в  $\alpha$ -положении боковой цепи.

Так, в работе [44] на базе 1,2-диаза-1,3-бутадиенов **63** и 1,3-ацетондикарбоксилатов осуществлен синтез эфиров N-амино- $\alpha$ -карбоксиялкилзамещенных пирролов **64**, которые под действием сильного основания конденсируются в 2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразолы **65**, **66** с выходами 48–94%.

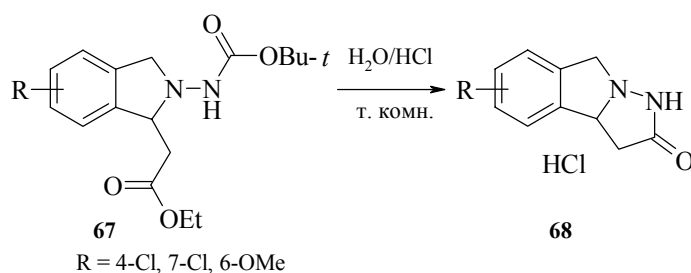
Схема 28



R1 = Me, Et; R2 = NH<sub>2</sub>, O*Bu-t*; R3 = Me, Et

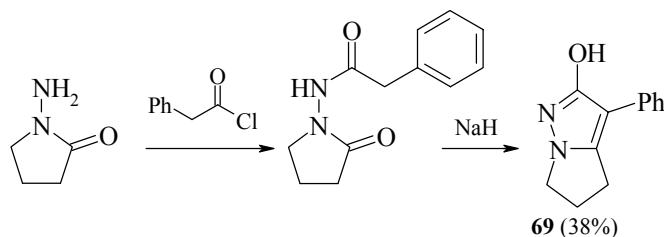
По этой же схеме, циклизацией соединений **67** в условиях кислотного катализа получены конденсированные с бензольным кольцом 2-оксопирроло[1,2-*b*]-пиразолы **68**, обладающие пролонгированным гипертензивным действием [45].

Схема 29



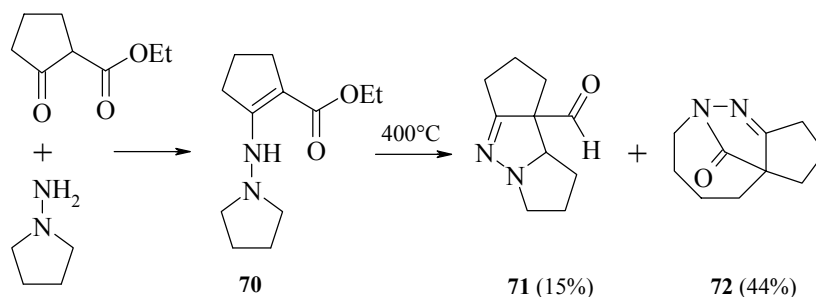
Образование C–N связи пиразольного цикла в таких подходах может предшествовать его замыканию. Примером реализации такой стратегии может служить синтез 2-тио-, 2-метилтио- и 2-гидроксизамещенных аналогов витасомнина **34**, **69** на основе N-аминопирролидона, который после ацилирования циклизуется в условиях основного катализа [29] (схемы 13 и 30).

Схема 30



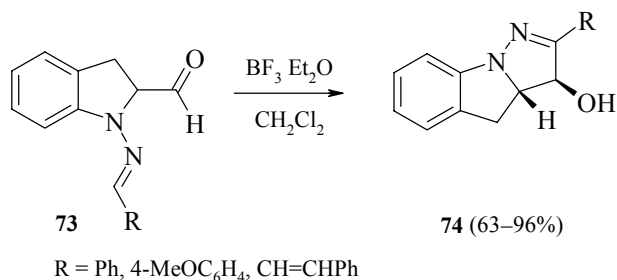
В работе [46] описана термическая циклизация продукта конденсации N-аминопирролидина с  $\alpha$ -карбэтоксициклопентаном **70**, приводящая к смеси трициклических азолов **71**, **72**, один из которых содержит структурный фрагмент пирроло[1,2-*b*]пиразола.

Схема 31



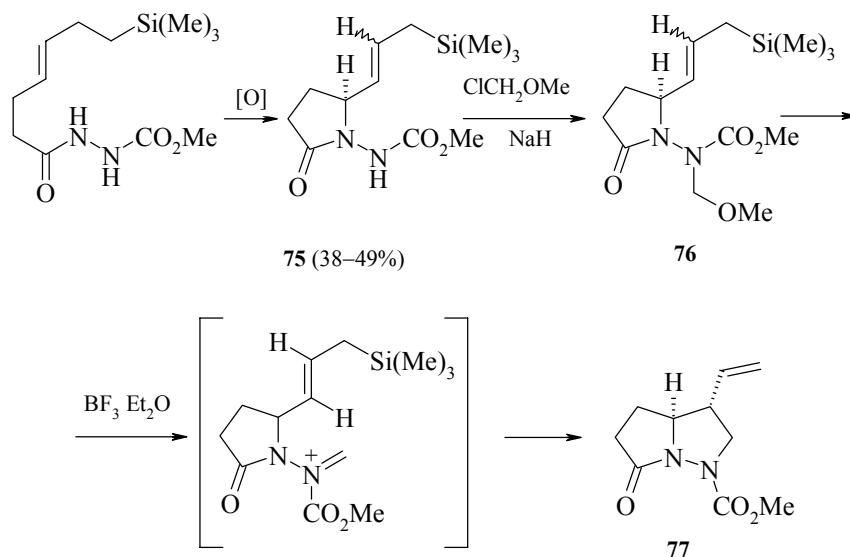
Конденсированный с бензольным кольцом пирроло[1,2-*b*]пиазол **74** был получен при внутримолекулярной циклизации в присутствии кислот Льюиса Шиффовых оснований  $\alpha$ -формил-1-аминодигидроиндола **73** [47].

Схема 32



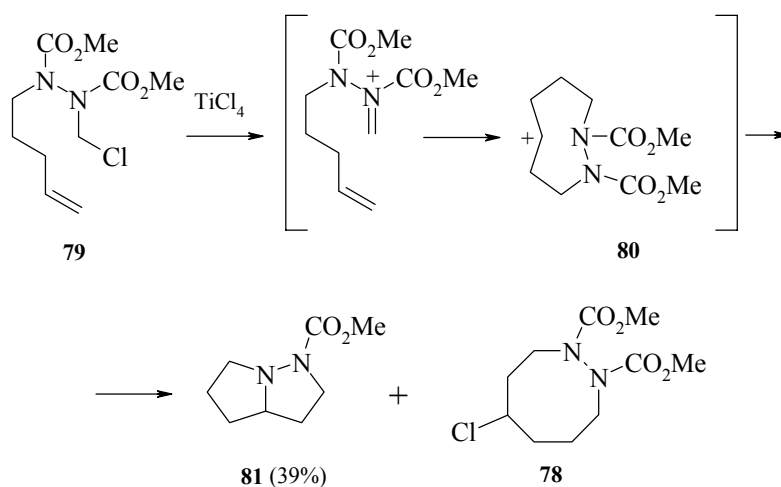
Синтетические возможности пятичленных гетероциклических аллилсиланов **75**, полученных с использованием азасовой реакции, в синтезе бициклических 1,2-диазолов проиллюстрированы в работе [48] превращением циклического гидразида **76**, содержащего пропенилсилановую группу как скрытую форму концевой двойной связи, в функционально замещенный гидрированный 6-оксопирроло-[1,2-*b*]пиазол **77**. Высокая стереоселективность циклизации **76** объясняется авторами синклиальной конформацией N-ацилгидразониевого интермедиата, которая по стерическим причинам является предпочтительной.

Схема 33



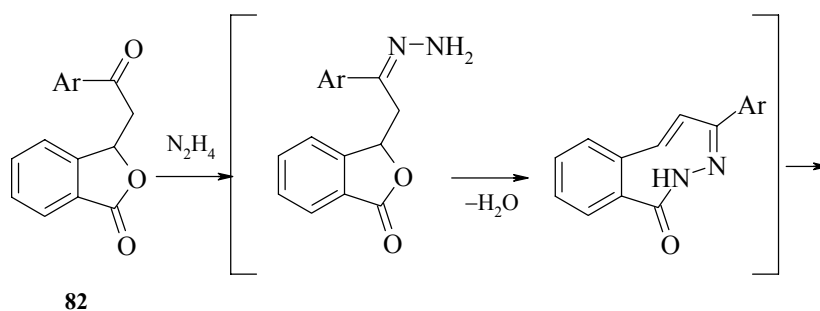
При разработке метода синтеза циклических 1,2-дiazосоединений **78** на основе N,N-ди(метоксикарбонил)гидразиниевых интермедиатов было установлено, что восьмичленная система **80**, образующаяся из реакционноспособных хлорзамещенных предшественников **79**, за счет трансаннулярной нуклеофильной атаки циклизуется в 1-карбметоксипергидропирроло[1,2-*b*]пиразол **81** с выходом 39%. В этой реакции формирование обоих колец гетероциклической системы происходит одновременно [49].

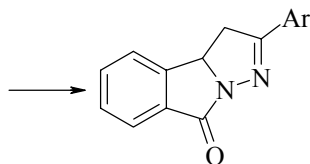
Схема 34



Обработка гидразином полученных конденсацией Кляйзена 3-фенилфталидов **82**, также ведет через первоначальные гидразоны к восьмичленным интермедиатам, выделить которые не удалось. Последние спонтанно циклируются в оксигенированные бензопирроло[1,2-*b*]пиразолы **83** [50].

Схема 35





**83** (38–95%)

Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
2,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4,6-Me<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>

Суммируя сказанное выше, можно утверждать, что разработка подходов к синтезу даже такой простой, с точки зрения химика, молекулы, как алкалоид витасомнин, позволяет не только иллюстрировать уровень развития современной синтетической органической химии, но и возможности ее дальнейшего совершенствования. Открытие и изучение уникальных пиразольных алкалоидов группы витасомнина углубляет и расширяет наши представления о веществах живой природы.

## Литература

1. Power F.B., Salway A.H., *J. Chem. Soc.* **1911** 99 496.
2. Schwarting A.E., Bobbit J.M., Rother A., *et al.*, *Lloydia* **1963** 26 258.
3. Adesanya S.A., Nia R., Fontaine C., Pals M., *Phytochemistry* **1994** 34 (4) 1053.
4. Houghton P., Pandey R., Hawkes J., *Phytochemistry* **1994** 35 (6) 1602.
5. Aladesanmi A.J., Nia R., Nahrstedt A., *Planta Med.* **1998** 64 (1) 90.
6. Ravikanth V., Ramesh P.V., Venkateswarlu Y., *Biochem. Syst. Ecol.* **2001** 29 (7) 753.
7. Schroeter H.B., Neumann D., Katritzky A.R., Swinbourne F.J., *Tetrahedron* **1966** 22 (8) 2895.
8. Hueller H., Peters R., Scheler W., *et al.*, *Pharmazie* **1971** 26 (6) 361.
9. Sharma K., Dandia P.C., *Indian Drugs* **1992** 29 (6) 247.
10. Patwardhan B., US Patent 5 494 668.
11. Morimoto A., Takasugi T., Jpn. Patent 718 998; *Chem. Abstr.* **1971** 75 49073p.
12. Takemura M., Nishi T., Susaki H., *et al.*, EP 368 259; *Chem. Abstr.* **1990** 113 191057h.
13. Ishida Y., Ohta K., Nakahama T., Yoshikawa H., EP 238 070; *Chem. Abstr.* **1988** 108 204632r.
14. Shimada Y., Matsuoka K., Suzuki M., *et al.*, EP 107 518; *Chem. Abstr.* **1992** 117 17150.
15. Yoshioka Y., Hirano S., Suzuki M., Jpn. Patent 05 232 651; *Chem. Abstr.* **1994** 120 178105x.
16. Onaka T., *Tetrahedron Lett.* **1968** 54 5711.
17. O'Donovan D.J., Forde T.J., *Tetrahedron Lett.* **1970** 42 3637.
18. Takano S., Imanura J., Ogasawara K., *Heterocycles* **1982** 19 (7) 1223.
19. Morimoto A., Noda K., Matanade T., Takasugi H., *Tetrahedron Lett.* **1968** 54 5707.
20. Guzman-Perez A., Maldonado L.A., *Synth. Commun.* **1991** 21 (15, 16) 1667.

21. Kulinkovich O., Masalov N., Tyvorskii V., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1996** 37 (7) 1095.
22. Звонок А.М., Кузьменок Н.М., Станишевский Л.С., *XTC* **1989** (10) 1391.
23. Звонок А.М., Окаев Е.Б., Кузьменок Н.М., *Вестн АН БССР, Сер. хим.* **1990** (4) 60.
24. Звонок А.М., Кузьменок Н.М., Скаковский Е.Д., А. с. СССР 1 397 448, *Бюлл. изобрет.* **1988** (19) 98.
25. Звонок А.М., Кузьменок Н.М., А. с. СССР 1 310 396, *Бюлл. изобрет.* **1987** (18) 97.
26. Звонок А.М., Кузьменок Н.М., *XTC* **1993** (10) 1345.
27. Звонок А.М., Кузьменок Н.М., *XTC* **1994** (1) 49.
28. Ranganathan D., Bamezai S., *Synth. Commun.* **1985** 15 (3) 259.
29. Zubek A., *Pharmazie* **1969** 24 (7) 382.
30. Morimoto A., Noda K., Jpn. Patent 71 2658; *Chem. Abstr.* **1971** 75 5895d.
31. Sato M., Takemura M., Higashi K., *et al.*, EP 210 883; *Chem. Abstr.* **1987** 106 213640c.
32. McNab H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987** 3 653.
33. McNab H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987** 3 657.
34. Katayama H., Sakurada M., Herath W.H.H., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1992** 40 (9) 2267.
35. Schweizer E.E., Hayes J.E., Lee K.J., Rheingold A.L., *J. Org. Chem.* **1987** 52 (7) 1324.
36. Ranganathan D., Bamezai S., Saini S., *Indian J. Chem.* **1991** 30B (2) 169.
37. Ranganathan D., Bamezai S., *Tetrahedron Lett.* **1983** 24 (10) 1067.
38. Coulton S., Hinks J.D., Hunt E., WO 9 511 905; *Chem. Abstr.* **1995** 123 111752z.
39. Meier H., Heimgartner H., *Helv. Chim. Acta* **1986** 69 (4) 927.
40. Dolle R.E., Barden M.C., Brennan P.E., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1999** 40 (15) 2907.
41. Katayama H., Takatsu N., Kitano H., Shimaya Y., *Chem. Pharm. Bull.* **1990** 38 (5) 1129.
42. Padwa A., Nahm S., *J. Org. Chem.* **1981** 46 (7) 1402.
43. Padwa A., Nahm S., Sato E., *J. Org. Chem.* **1978** 43 (9) 1664.
44. Attanasi O.A., De Crescentini L., Filippone P., Mantellini F., *Synlett* **2000** (7) 955.
45. Cohnen E., Armah B., DE 3 314 843; *Chem. Abstr.* **1985** 102 78874g.
46. Coqueret X., Bourelle-Warginer F., Chucho J., Toupet L., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987** (2) 365.
47. Shen J.-K., Katayama H., *Chem. Lett.* **1992** 3 451.
48. Sarkar T.K., Gangopadhyay P., Satapathi T.K., *Tetrahedron Lett.* **1999** 40 (2) 395.
49. Rutjes F.P.J.T., Hiemstra H., Mooiweer H.H., Speckamp W.N., *Tetrahedron Lett.* **1988** 29 (52) 6975.
50. Bousquet E.W., Moran M.D., Harmon J., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1975** 40 (15) 2208.