

УДК 547.385.1 + 547.741 + 547.861.1

ОТ АЦИЛЭТИНИЛПИРРОЛОВ К ПИРРОЛО[1,2-*a*]ПИРАЗИНАМ В ОДНУ СТАДИЮ

© 2020 г. Е. Ф. Сагитова, Л. Н. Собенина, Б. А. Трофимов*

ФБГУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», 664033, Россия, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1
*e-mail: boris_trofimov@irioch.irk.ru

Поступила в редакцию 07 августа 2019 г.

После доработки 12 декабря 2019 г.

Принята к публикации 16 декабря 2019 г.

Разработан эффективный одностадийный способ синтеза пирроло[1,2-*a*]пиразинов, включающий присоединение пропаргиламина к 2-ацилэтинилпирролам и последующую основно-катализируемую (Cs_2CO_3) внутримолекулярную циклизацию образующихся *N*-пропаргил(пирролил)аминоенонов.

Ключевые слова: 2-ацилэтинилпирролы, пропаргиламин, *N*-пропаргил(пирролил)аминоеноны, пирроло[1,2-*a*]пиразины, внутримолекулярная циклизация.

DOI: 10.31857/S0514749220020081

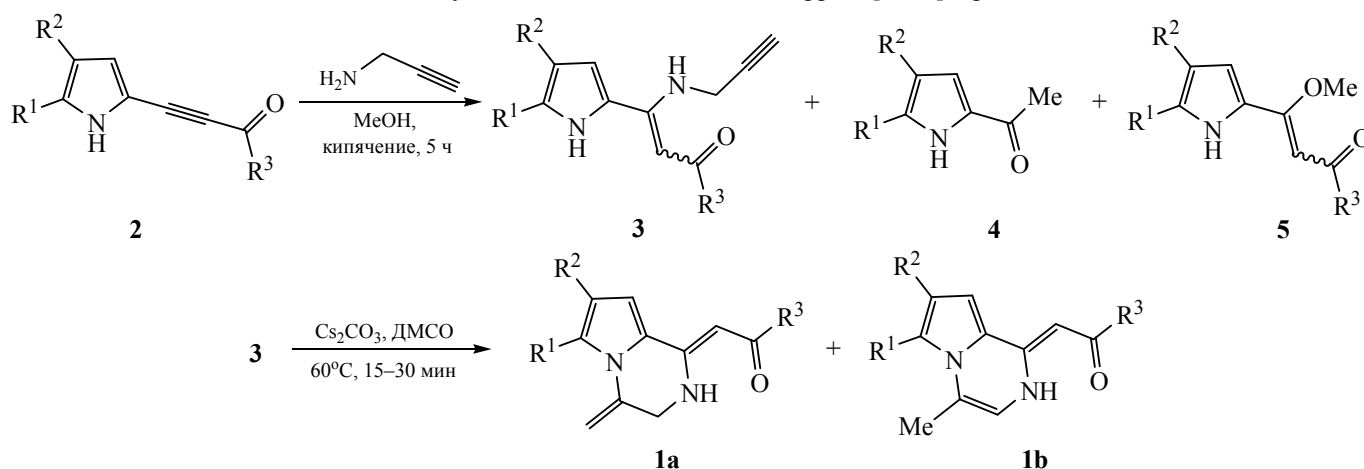
Одной из основных тенденций современной органической химии является дизайн конденсированных гетероциклических систем, каждый из фрагментов которых обладает практически полезными свойствами, часто усиливающимися и принципиально дополняющимися, благодаря взаимному влиянию частей сложной молекулы. К таким соединениям относятся, в частности, пирролопиразины, объединяющие в своей молекуле известные биологической активностью структуры пиррола [1–4] и пиразина [5].

Функционализированные пирролопиразины проявляют высокую фармакологическую, включая противораковую [6–11], туберкулостатическую [12], противовоспалительную [13, 14], антималярийную [15], антибактериальную [16, 17] и противосудорожную [18, 19] активность. Они действуют как антагонисты mGluR1 [20, 21], агонисты 5-HT₃ рецепторов [22] и модуляторы cb1 [23], ингибируют ВИЧ-1 интегразу [24], топоизомеразу II [8], вазопрессин_{1b} [25], киназу [26–28], в том числе тирозинкиназу Брутона [29], ERK2 [30], альфа-V интегрин [31] и альдозоредуктазу [32].

В связи с этим значительные усилия направлены на развитие новых эффективных подходов к их синтезу [33–38]. Однако большинство из этих методов многостадийны, требуют переходных металлов и лимитированы ограниченностью субстратов.

Ранее [39] мы предложили (схема 1) свободный от использования переходных металлов двухстадийный метод синтеза пирроло[1,2-*a*]пиразинов 1. Он включает некаталитическое хемо- и региоселективное нуклеофильное присоединение пропаргиламина к тройной связи 2-ацилэтинилпирролов 2 – легко доступных продуктов беспаладиевого кросс-сочетания пирролов с ацилбром-ацетиленами в среде твердого оксида алюминия [40, 41]. Последующая основно-катализируемая внутримолекулярная циклизация образующихся *N*-пропаргил(пирролил)аминоенонов 3 приводит к целевым пирролопиразинам.

Первая стадия этого процесса осуществляется при кипячении реагентов в метаноле и приводит к смеси, содержащей, помимо *N*-пропаргил(пирролил)аминоенонов 3, 2-ацетилпирролы 4 (выход ~15–17%) и аддукты с метанолом 2-ацилэтинилпирролов 2 – 3-(пиррол-2-ил)-3-метоксипропеноны 5 (выход ~10%). Образование побочных продуктов является основной причиной снижения выхода целевых соединений до 42–66% и затрудняет выделение последних в чистом виде. Хотя циклизация пропаргилпирролиламиноенонов протекает значительно эффективнее (выход смеси изомерных пирролопиразинов 90–96%), чем их синтез, общий выход пирролопиразинов составляет всего лишь 40–59%.

Схема 1. Двухстадийный метод синтеза пирроло[1,2-*a*]пиразинов.


$R^1 = H$; $R^2 = H, Ph, 2-F-C_6H_4, 3-F-C_6H_4, 4-F-C_6H_4$; $R^1-R^2 = (CH_2)_4$; $R^3 = Ph, 2\text{-фурил}, 2\text{-тиенил}$.

При добавлении к раствору *N*-пропаргил(пирролил)аминоенона **3a, c, d, k, m, n** (без его выделения) в ДМСО эквимольного количества Cs_2CO_3 и дальнейшем нагревании реакционной смеси при вышеуказанной температуре в течение 30 мин образуются пирроло[1,2-*a*]пиразины либо селективно с эндоциклической двойной связью (в случае соединений **1ab, 1bb**), либо в виде смеси изомеров с экзо- (**1ca–fa**) и эндоциклической (**1cb–fb**) двойной связью с выходом 93–95% (схема 3, табл. 2).

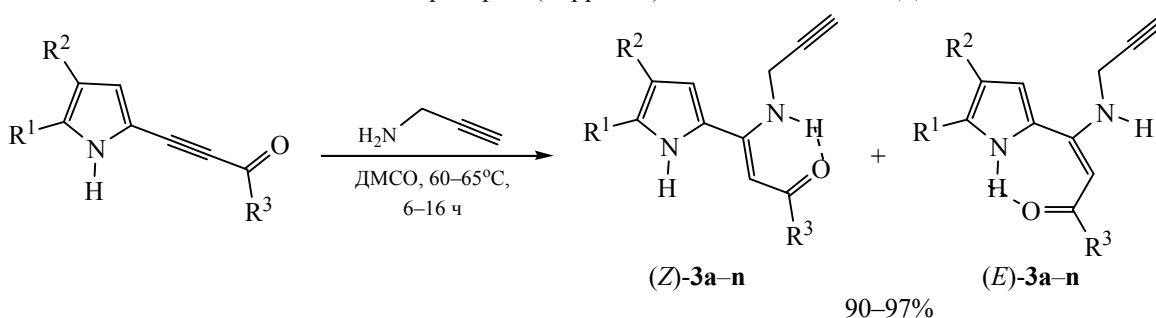
Нагревание (после добавления карбоната цезия) реакционной смеси, содержащей пропаргилпирролиламиноеноны **3d, k, m, n**, при 80°C в течение 90 мин приводит к исключительному образованию термодинамически более устойчивых изомеров пирролопиразинов с эндоциклической двойной связью **1cb–fb** (схема 4, табл. 3).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что пирролопиразины могут

быть легко получены в одну препаративную стадию из 2-ацилэтинилпирролов и пропаргил-амина. Наличие в структуре синтезированных пирролопиразинов высоко реакционноспособной еноновой группы принципиально усиливает их синтетическую значимость и расширяет границы практического применения, в том числе в качестве строительных блоков для органического синтеза и прекурсоров лекарственных препаратов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений снимали в таблетках с KBr на спектрометре Varian 3100 FT-IR (США). Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записывали на приборе Bruker DPX-400 (Германия) [400.13 (1H) и 100.6 (^{13}C) МГц]; растворитель – $CDCl_3$, внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполнен на анализаторе Flash EA 1112 Series (Италия) (для C, H, N). Содержание серы

Схема 2. Синтез *N*-пропаргил(пирролил)аминоенонов **3a–n** в ДМСО.


$R^1 = H$; $R^2 = H, Ph, 2-F-C_6H_4, 3-F-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-Cl-C_6H_4, 2\text{-тиенил}$; $R^1-R^2 = (CH_2)_4$; $R^3 = Ph, 2\text{-фурил}, 2\text{-тиенил}$.

Таблица 1. Синтез *N*-пропаргил(пирролил)аминоенонов **3a–n** в ДМСО^a.

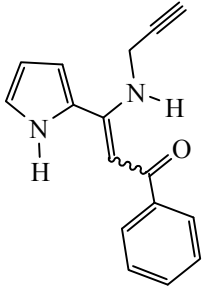
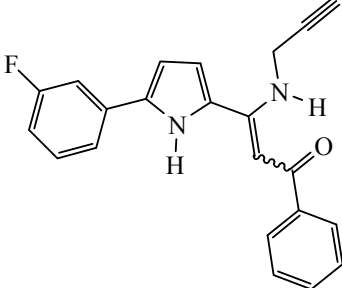
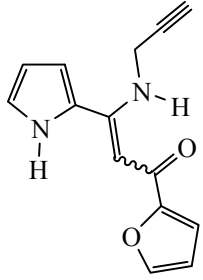
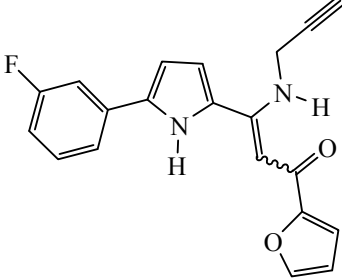
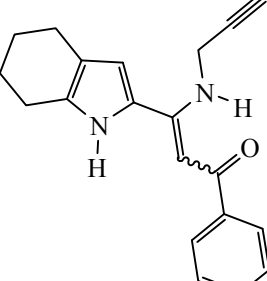
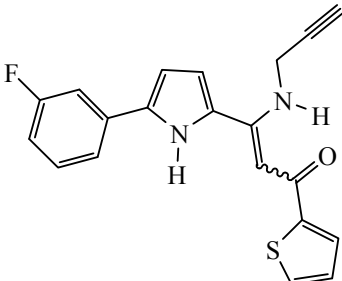
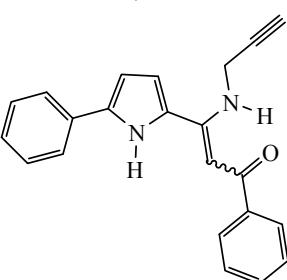
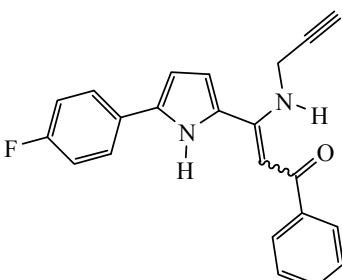
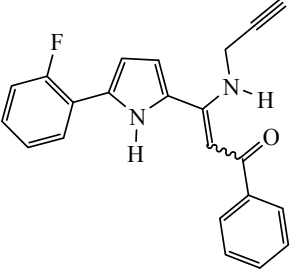
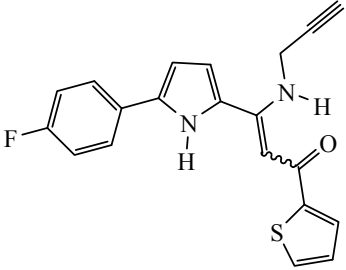
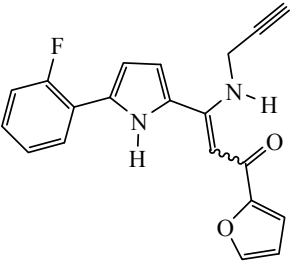
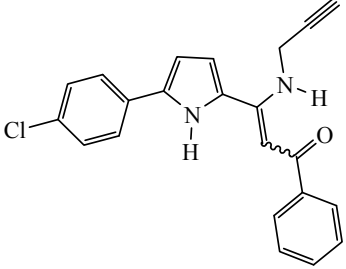
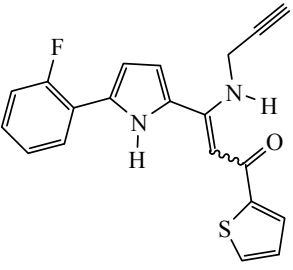
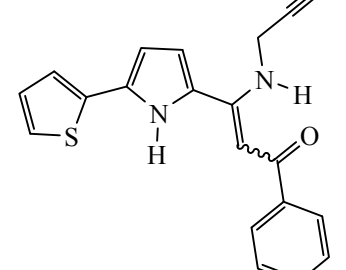
Аминоенон 3	Время реакции, ч	Выход, % ^b	Аминоенон 3	Время реакции, ч	Выход, % ^b
 <p>3a Z/E, 15:1</p>	6	95	 <p>3h Z/E, 4:1</p>	7	97 (43)
 <p>3b Z/E, 15:1</p>	6	94 (50)	 <p>3i Z/E, 4:1</p>	7	95 (44)
 <p>3c Z/E, 15:1</p>	16	96 (66)	 <p>3j Z/E, 4:1</p>	7	94 (46)
 <p>3d Z/E, 4.6:1</p>	7	97 (50)	 <p>3k Z/E, 3.7:1</p>	7	96 (46)

Таблица 1. (продолжение).

Соединение	Время реакции, ч	Выход, % ^b	Аминоенон 3	Время реакции, ч	Выход, % ^b
 3e Z/E, 10:1	7	92 (49)	 3l Z/E, 4:1	7	95 (42)
 3f Z/E, 8:1	7	90 (65)	 3m^c Z/E, 4:1	7	
 3g Z/E, 10:1	7	96 (49)	 3n^c Z/E, 5:1	7	

^a Условия: 2-ацилэтинилпирролы **2a–n** (1 ммоль), пропаргиламин (2 ммоль), ДМСО (7–10 мл), 60–65°C, 6–7 ч (для **2a, b, d–n**), 16 ч (для **2c**).

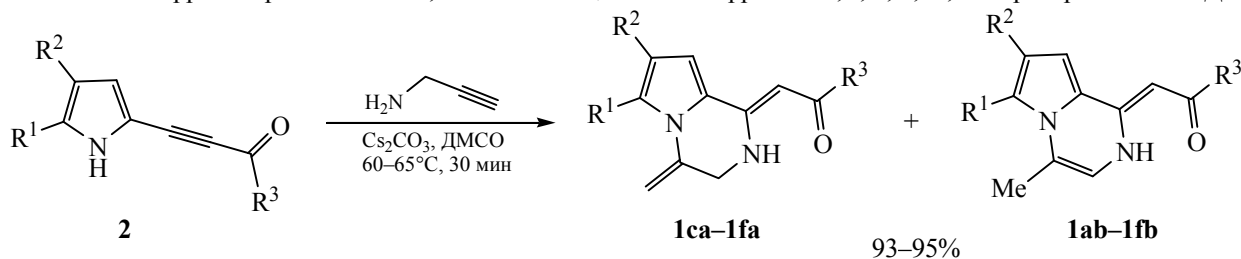
^b В скобках приведен выход в метаноле [39].

^c Использован для синтеза пирролопиазинов **1eb, 1fb** без выделения.

определяли комплексометрическим титрованием с хлорарсеназо III, хлора – меркуриметрическим титрованием. Температуру плавления синтезированных соединений определяли на приборе PolyTherm A (Китай). В качестве носителя для колоночной хроматографии использовался Al₂O₃ (нейтральный, коммерческий продукт «Merck») с размером частиц 230–400 меш. Использованные в работе пропаргиламин (99%), Cs₂CO₃ (99%), ДМСО (хч) – коммерческие продукты химических компаний (Sigma Aldrich, Вектон).

Соединения 1ab–fb (общая методика). Раствор 2-ацилэтинилпиррола **2a–n** (1 ммоль) и пропаргиламина (2 ммоль) в ДМСО (7–10 мл) нагревали при 65°C в течение 6–16 ч до исчезновения сигналов 2-ацилэтинилпиррола **2a–n** (6–7 ч для **2a, b, d–n**, 16 ч для **2c**). В случае 2-ацилэтинилпирролов **2b, e–j, l** реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaCl (1:10), образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой (7×25 мл), сушили. После очистки флеш-хроматографией (Al₂O₃, *n*-гексан–диэтиловый эфир, 2:1) получали

Схема 3. Синтез пирролопиазинов **1ca–fa**, **1ab–fb** из 2-ацилэтинилпирролов **2a**, **c**, **d**, **k**, **m**, **n** и пропаргиламина в ДМСО.^a



$R^1 = H$; $R^2 = H, Ph, 4-F-C_6H_4, 4-Cl-C_6H_4, 2$ -тиенил; $R^1-R^2 = (CH_2)_4$; $R^3 = Ph$.

Таблица 2. Синтез пирролопиазинов **1ca–fa**, **1ab–fb** из 2-ацилэтинилпирролов **2a**, **c**, **d**, **k**, **m**, **n** и пропаргиламина в ДМСО^a.

Пирролопиазин	Выход, %	Пирролопиазин	Выход, %
 1ab	95	 1da:1db , 9:1 ^b	95
 1bb	93	 1ea:1eb , 9:1 ^b	95
 1ca:1cb , 4:1 ^b	95	 1fa:1fb , 9:1 ^b	94

^a Условия: 1. 2-ацилэтинилпирролы **2a**, **c**, **d**, **k**, **m**, **n** (1 ммоль), пропаргиламин (2 ммоль), ДМСО (7–10 мл), 60–65°C, 6–7 ч (для **2a**, **d**, **k**, **m**, **n**), 16 ч (для **2c**); 2. Cs₂CO₃ (1 ммоль), 60–65°C, 30 мин.

^b Соотношение пирроло[1,2-*a*]пиазинов.

Схема 4. Синтез пирролопиазинов **1cb–fb** из 2-ацилэтинилпирролов **2d, k, m, n** и пропаргиламина в ДМСО.

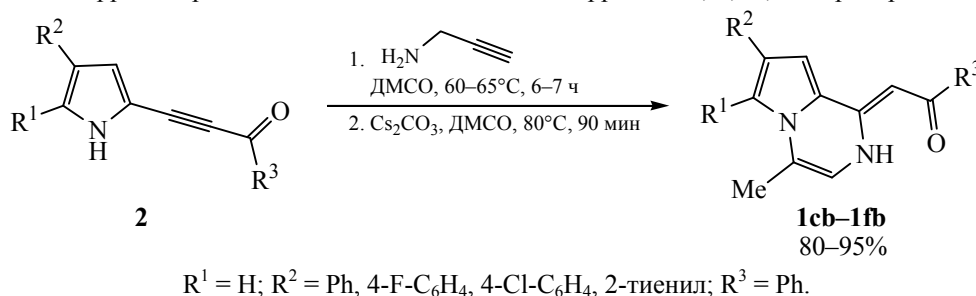
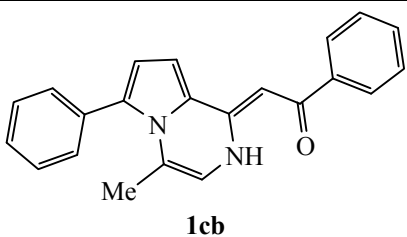
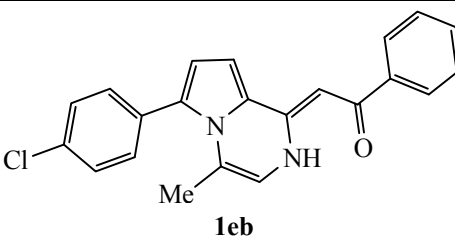
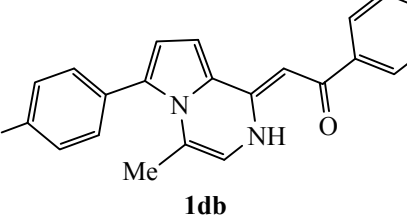
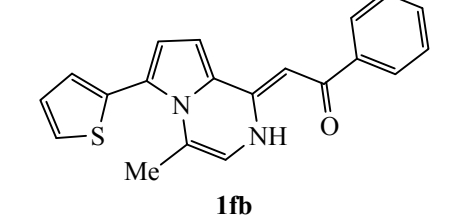


Таблица 3. Синтез пирролопиазинов **1cb–fb** из 2-ацилэтинилпирролов **2d, k, m, n** и пропаргиламина в ДМСО.

Пирролопиазин	Выход, %	Пирролопиазин	Выход, %
	95		88
	86		80

N-пропаргил(пирролил)аминоеноны **3b, e–j, l**. В случае 2-ацилэтинилпирролов **2a, c, d, k, m, n** к реакционной смеси (после исчезновения сигналов 2-ацилэтинилпиррола) добавляли Cs_2CO_3 (1 ммоль) и смесь нагревали при 80°C ещё 30–90 мин (30 мин для **1ab, 1bb**, 90 мин для **1cb–fb**). После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaCl (1:10), образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой (5×15 мл), сушили. После очистки флеш-хроматографией (Al_2O_3 , *n*-гексан – диэтиловый эфир, 5:1) получали пирроло[1,2-*a*]пиазины **1ab–fb**.

(Z)-2-{4-Метилпирроло[1,2-*a*]пиазин-1(2*H*)-илиден}-1-фенилэтан-1-он (1ab**)**. Выход 0.238 г (95%), жёлтые кристаллы, т.пл. $131\text{--}133^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3452, 1577, 1527, 1268, 1224, 1169, 1100, 1062, 853, 744, 701, 632. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.39 с (3H, Me), 6.34 с (1H, =CH), 6.58 с (1H, HC–NH), 6.80 д.д (1H, $\text{H}_{\text{пиррол}}^4$, J 2.8, 3.9 Гц), 7.09 д.д (1H, $\text{H}_{\text{пиррол}}^3$, J 1.0, 3.9 Гц), 7.28 д.д (1H, $\text{H}_{\text{пиррол}}^2$, J

1.0, 2.8 Гц), 7.45–7.73 м (3H, $\text{H}^{\text{m,n}}\text{COPh}$), 7.96–7.98 м (2H, $\text{H}^{\text{o}}\text{COPh}$), 14.88 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.5 (Me), 84.2 (C=CH), 107.6 ($\text{C}_{\text{пиррол}}^3$), 111.6 (=CH–NH), 113.7 ($\text{C}_{\text{пиррол}}^4$), 116.2 ($\text{C}_{\text{пиррол}}^2$), 119.1 (C–Me), 123.4 ($\text{C}_{\text{пиррол}}^5$), 126.8 ($\text{C}^{\text{o}}\text{COPh}$), 128.3 ($\text{C}^{\text{m}}\text{COPh}$), 130.3 ($\text{C}^{\text{n}}\text{COPh}$), 140.5 ($\text{C}^{\text{u}}\text{COPh}$), 147.7 (C=CH), 184.8 (C=O). Найдено, %: C 76.49; H 5.45; N 10.87. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 76.78; H 5.64; N 11.19.

(Z)-2-(4-Метил-6,7,8,9-тетрагидропиазино[1,2-*a*]индол-1(2*H*)-илиден)-1-фенилэтан-1-он (1bb**)**. Выход 0.283 г (93%), жёлтые кристаллы, т.пл. $221\text{--}223^\circ\text{C}$. Спектральные характеристики пиррола **1bb** согласуются с литературными данными [39].

(Z)-2-(4-Метил-6-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазин-1(2*H*)-илиден)-1-фенилэтан-1-он (1cb**)**. Выход 0.310 г (95%), жёлтые кристаллы, т.пл. $171\text{--}172^\circ\text{C}$. Спектральные характеристики пиррола **1cb** согласуются с литературными данными [39].

(Z)-2-(6-(4-Фторфенил)-4-метилпирроло[1,2-a]-пиазин-1(2H)-илиден)-1-фенилэтан-1-он (1db). Выход 0.296 г (86%), жёлтые кристаллы, т.пл. 175–177°C. Спектральные характеристики пиррола **1db** согласуются с литературными данными [39].

(Z)-2-(6-(4-Хлорфенил)-4-метилпирроло[1,2-a]-пиазин-1(2H)-илиден)-1-фенилэтан-1-он (1eb). Выход 0.318 г (88%), жёлтые кристаллы, т.пл. 171–172°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3433, 1660, 1576, 1376, 1261, 1163, 1087, 924, 830, 738, 640. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.92 с (3H, Me), 6.38 с (1H, =CH), 6.44 с (1H, HC–NH), 6.63 д (1H, $\text{H}_{\text{пиррол}}^4$, J 4.0 Гц), 7.11 д (1H, $\text{H}_{\text{пиррол}}^3$, J 4.0 Гц), 7.35–7.41 м (4H, $\text{H}^{\text{о,м}}\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.44–7.46 м (3H, $\text{H}^{\text{м,н}}\text{COPh}$), 7.96–7.99 м (2H, $\text{H}^{\text{о}}\text{COPh}$), 14.87 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.4 (Me), 84.1 (C=C–H), 107.3 ($\text{C}_{\text{пиррол}}^3$), 113.4 (=CH–NH), 116.6 ($\text{C}_{\text{пиррол}}^4$), 120.4 (C–Me), 124.8 ($\text{C}_{\text{пиррол}}^2$), 126.7 ($\text{C}^{\text{о}}\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 127.9 ($\text{C}^{\text{о}}\text{COPh}$), 128.3 ($\text{C}^{\text{м}}\text{COPh}$), 130.3 ($\text{C}_{\text{пиррол}}^5$), 131.9 ($\text{C}^{\text{н}}\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 132.2 ($\text{C}^{\text{м}}\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 132.3 ($\text{C}^{\text{н}}\text{COPh}$), 134.9 ($\text{C}^{\text{н}}\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 140.4 ($\text{C}^{\text{н}}\text{COPh}$), 148.1 (C=C–H), 184.6 (C=O). Найдено, %: C 72.91; H 4.48; Cl 9.64; N 7.41. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 73.23; H 4.75; Cl 9.82; N 7.76.

(Z)-2-(4-Метил-6-(тиофен-2-ил)пирроло[1,2-a]-пиазин-1(2H)-илиден)-1-фенилэтан-1-он (1fb). Выход 0.266 г (80%), тёмно-жёлтые кристаллы, т.пл. 170–172°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3420, 3093, 2925, 1571, 1391, 1263, 1166, 1063, 899, 841, 752, 703. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.06 с (3H, Me), 6.38 с (1H, =CH), 6.45 с (1H, HC–NH), 6.63 д (1H, $\text{H}_{\text{пиррол}}^4$, J 4.0 Гц), 7.07–7.09 м (2H, $\text{H}_{\text{тиофен}}^4$, $\text{H}_{\text{пиррол}}^3$), 7.22 д.д (1H, $\text{H}_{\text{тиофен}}^3$, J 0.8, 3.2 Гц), 7.44–7.46 м (4H, $\text{H}^{\text{м,н}}\text{COPh}$, $\text{H}_{\text{тиофен}}^5$), 7.96–7.98 м (2H, $\text{H}^{\text{о}}\text{COPh}$), 14.92 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.9 (Me), 84.1 (C=C–H), 106.9 ($\text{C}_{\text{пиррол}}^3$), 113.6 (=CH–NH), 118.7 ($\text{C}_{\text{пиррол}}^4$), 121.1 (C–Me), 124.5 ($\text{C}_{\text{пиррол}}^5$), 125.4 ($\text{C}_{\text{пиррол}}^2$), 126.5 ($\text{C}_{\text{тиофен}}^4$), 126.8 ($\text{C}^{\text{о}}\text{COPh}$), 127.7 ($\text{C}_{\text{тиофен}}^5$), 128.3 ($\text{C}^{\text{м}}\text{COPh}$), 130.3 ($\text{C}^{\text{н}}\text{COPh}$), 131.5 ($\text{C}_{\text{тиофен}}^3$), 133.7 ($\text{C}_{\text{тиофен}}^2$), 140.4 ($\text{C}^{\text{н}}\text{COPh}$), 148.1 (C=C–H), 184.3 (C=O). Найдено, %: C 72.09, H 4.64, N 8.21, S 9.55. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: 72.26, H 4.85, N 8.43, S 9.64.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bhardwaj V., Gumber D., Abbot V., Dhiman S., Sharma P. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15233–15266. doi 10.1039/C4RA15710A
- Gholap S.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *110*, 13–31. doi 10.1016/j.ejmech.2015.12.017
- Kaur R., Rani V., Abbot V., Kapoor Y., Konar D., Kumar K. *J. Pharm. Chem. Chem. Sci.* **2017**, *1*, 17–32.
- Tzankova D., Vladimirova S., Peikova L., Georgieva M. *J. Chem. Tech. Metall.* **2018**, *53*, 451–464.
- Mathew B.V., Arikatt S.D., Sindhu T.J., Chanran M., Bhat A.R., Krishnakumar K.A. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* **2014**, *3*, 1124.
- Rochais C., Lisowski V., Dallemagne P., Rault S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8162–8175. doi 10.1016/j.bmc.2006.09.022
- Lalitha P., Veena V., Vidhyapriya P., Lakshmi P., Krishna R., Sakthivel N. *Apoptosis.* **2016**, *21*, 566–577. doi 10.1007/s10495-016-1221-x
- Li P.-H., Zeng P., Chen S.-B., Yao P.-F., Mai Y.-W., Tan J.-H., Ou T.-M., Huang S.-L., Li D., Gu L.-Q., Huang Z.-S. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 238–252. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b01284
- Wang Y.-Q., Wang P.-Y., Wang Y.-T., Yang G.-F., Zhang A., Miao Z.-H. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 9575–9598. doi 10.1021/acs.jmedchem.6b00055
- Youssif B.G.M., Abdelrahman M.H., Abdelazeem A.H., Abdelgawad M.A., Ibrahim H.M., Salem O.I.A., Mohamed M.F.A., Treambleau L., Bukhari S.N.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *146*, 260–273. doi 10.1016/j.ejmech.2018.01.042
- Kim J., Park M., Choi J., Singh D.K., Kwon H.J., Kim S.H., Kim I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 1350–1356. doi 10.1016/j.bmcl.2019.03.044
- Garzan A., Willby M.J., Ngo H.X., Gajadeera C.S., Green K.D., Holbrook S.Y.L., Hou C., Posey J.E., Tsodikov O.V., Garneau-Tsodikova S. *ACS Infect. Dis.* **2017**, *3*, 302–309. doi 10.1021/acsinfecdis.6b00193
- Kumar S., Kumar N., Roy P., Sondhi S.M. *Molec. Divers.* **2013**, *17*, 753–766. doi 10.1007/s11030-013-9472-8
- Zhou Y.M., Wei Y., Yang J., Li H.H., Liu M.D., Huang N.Y. *Adv. Mater. Res.* **2014**, *830*, 115–118. doi 10.4028/www.scientific.net/AMR.830.115
- Reker D., Seet M., Pillong M., Koch C.P., Schneider P., Witschel M.C., Rottmann M., Freymond C., Brun R., Schweizer B., Illarionov B., Bacher A., Fischer M.,

- Diederich F., Schneider G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7079–7084. doi 10.1002/anie.201311162
16. Tiwari R.K., Singh D., Singh J., Yadav V., Pathak A.K., Dabur R., Chhillar A.K., Singh R., Sharma G.L., Chandra R., Verma A.K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 413–416. doi 10.1016/j.bmcl.2005.09.066
17. Kiran G.S., Priyadharsini S., Sajayan A., Ravindran A., Selvin J. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 17837–17846. doi 10.1039/C8RA00820E
18. Dawidowski M., Wilczek M., Kubica K., Skolmowski M., Turlo J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6106–6110. doi 10.1016/j.bmcl.2013.09.022
19. Dawidowski M., Chońska J., Mika W., Turlo J. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 5410–5427. doi 10.1016/j.bmc.2014.07.042
20. Micheli F., Cavanni P., Di Fabio R., Marchioro C., Donati D., Faedo S., Maffei S., Sabbatini F.B., Tranquillini M.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1342–1345. doi 10.1016/j.bmcl.2005.11.049
21. Micheli F., Bertani B., Bozzoli A., Crippa L., Cavanni P., Di Fabio R., Donati D., Marzorati P., Merlo G., Paio A., Perugini L., Zarantonello P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1804–1809. doi 10.1016/j.bmcl.2008.02.024
22. Prunier H., Rault S., Lancelot J.-C., Robba M., Renard P., Delagrangé P., Pfeiffer B., Caignard D.-H., Misslin R., Hamon M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1808–1819. doi 10.1021/jm960501o
23. Cheng L. Пат. WO 2005051953 (2005). *C.A.* **2005**, *143*, 43904.
24. Fisher T.E., Kim B., Staas D.D., Lyle T.A., Young S.D., Vacca J.P., Zrada M.M., Hazuda D.J., Felock P.J., Schleif W.A., Gabryelski L.J., Anari M.R., Kochansky C.J., Wai J.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6511–6515. doi 10.1016/j.bmcl.2007.09.086
25. Arban R., Bianchi F., Buson A., Cremonesi S., Di Fabio R., Gentile G., Micheli F., Pasquarello A., Pozzan A., Tarsi L., Terreni S., Tonelli F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5044–5049. doi 10.1016/j.bmcl.2010.07.037
26. Soth M., Hermann J.C., Yee C., Alam M., Barnett J.W., Berry P., Browner M.F., Frank K., Frauchiger S., Harris S., He Y., Hekmat-Nejad M., Hendricks T., Henningsen R., Hilgenkamp R., Ho H., Hoffman A., Hsu P.-Y., Hu D.-Q., Itano A., Jaime-Figueroa S., Jahangir A., Jin S., Kuglstatler A., Kutach A.K., Liao C., Lynch S., Menke J., Niu L., Patel V., Railkar A., Roy D., Shao A., Shaw D., Steiner S., Sun Y., Tan S.-L., Wang S., Vu M.D. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 345–356. doi 10.1021/jm301646k
27. Bamberg J.T., Du Bois D.J., Elworthy T.J., Hendricks R.T., Hermann J.C., Jahangir A., Kondru R.K., Lemoine R., Lou Y., Owens T.D., Park J., Smith D.B., Soth M., Yang H. Пат. WO 2009106441 (2009). *C.A.* **2009**, *151*, 313587.
28. Padilla F., Bhagirath N., Chen S., Chiao E., Goldstein D.M., Hermann J.C., Hsu J., Kennedy-Smith J.J., Kuglstatler A., Liao C., Liu W., Lowrie Jr. L.E., Luk K.C., Lynch S.M., Menke J., Niu L., Owens T.D., O-Yang C., Railkar A., Schoenfeld R.C., Slade M., Steiner S., Tan Y.-C., Villaseñor A.G., Wang C., Wanner J., Xie W., Xu D., Zhang X., Zhou M., Lucas M.C. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1677–1692. doi 10.1021/jm301720p
29. Crawford J.J., Johnson A.R., Misner D.L., Belmont L.D., Castaneda G.M., Choy R., Coraggio M., Dong L., Eigenbrot C., Erickson R., Ghilardi N., Hau J., Katewa A., Kohli P.B., Lee W., Lubach J.W., McKenzie B.S., Ortwine D.F., Schutt L., Tay S., Wei B., Reif K., Liu L., Wong H., Young W.B. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 2227–2245. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01712
30. Burdick D.J., Wang S., Heise C., Pan B., Drummond J., Yin J., Goeser L., Magnuson S., Blaney J., Moffat J., Wang W., Chen H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 4728–4732. doi 10.1016/j.bmcl.2015.08.048
31. Zhao Guohua Z., Mignone J. Пат. WO 2019094319 (2019). *C.A.* **2019**, *170*, 618085
32. Negoro T., Murata M., Ueda S., Fujitani B., Ono Y., Kuromiya A., Komiya M., Suzuki K., Matsumoto J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4118–4129. doi 10.1021/jm9802968
33. Beccalli E.M., Broggin G., Martinelli M., Paladino G. *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 1077–1082. doi 10.1016/j.tet.2004.11.066
34. Alfonsi M., Dell'Acqua M., Facchetti D., Arcadi A., Abbiati G., Rossi E. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 2852–2862. doi 10.1002/ejoc.200900014
35. Chen W., Hu M., Wu J., Zou H., Yu Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3863–3865. doi 10.1021/ol101538x
36. Nayak M., Pandey G., Batra S. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 7563–7569.
37. Basceken S., Balci M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3806–3814. doi 10.1021/acs.joc.5b00034
38. Zhou Y.M., Wei Y., Yang J., Li H.H., Liu M.D., Huang N.Y. *Adv. Mater. Res.* **2014**, *830*, 115–118. doi 10.4028/www.scientific.net/AMR.830.115
39. Sobenina L.N., Sagitova E.F., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *Synthesis.* **2017**, *49*, 4065–4081. doi 10.1055/s-0036-1588454
40. Trofimov B.A., Stepanova Z.V., Sobenina L.N., Mikhaleva A.I., Ushakov I.A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6513–6516. doi 10.1016/j.tetlet.2004.06.114.
41. Trofimov B.A., Sobenina L.N. *Targets in Heterocyclic Systems*. Eds. Attanasi O.A., Spinelli D. Cambridge: RSC Publishing, **2009**, *13*, 92.

From Acylethynylpyrroles to Pyrrolo[1,2-*a*]pyrazines in One Step

E. F. Sagitova, L. N. Sobenina, and B. A. Trofimov*

Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS, 664033, Russia, Irkutsk, ul. Favorskogo 1

**e-mail: boris_trofimov@irioc.irk.ru*

Received August 7, 2019; revised December 12, 2019; accepted December 16, 2019

An efficient one-step method for the synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]pyrazines has been developed. The method comprises the addition of propargyl amine to 2-acyl-ethynylpyrroles followed by base-catalyzed (Cs_2CO_3) intramolecular cyclization of the formed *N*-propargyl(pyrrolyl)aminoenones.

Keywords: 2-acylethynylpyrroles, propargyl amine, *N*-propargyl(pyrrolyl)aminoenones, pyrrolo[1,2-*a*]pyrazines, intramolecular cyclization