

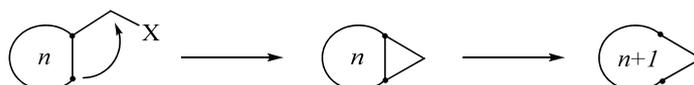
А. А. Фесенко¹, А. Д. Шуталев^{1*}

**СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ РЕАКЦИЯМИ РАСШИРЕНИЯ ЦИКЛА ЧЕРЕЗ
БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ЦИКЛОПРОПАНОВЫЕ ИНТЕРМЕДИАТЫ
(ОБЗОР)**

Обобщены работы по синтезу азотсодержащих гетероциклических соединений с использованием реакций расширения цикла, основанных на образовании аннелированного циклопропанового кольца внутримолекулярным алкилированием с последующим расщеплением нулевого мостика в полученных $[n.1.0]$ -бициклических системах.

Ключевые слова: азепины, азотсодержащие гетероциклы, бензоазепины, 1,3-диазепины, дибензоазепины, внутримолекулярное алкилирование, реакции расширения цикла, циклопропанирование.

В настоящее время реакции расширения циклов являются важнейшим, зачастую уникальным, инструментом синтеза разнообразных карбоциклических и гетероциклических соединений [1–6]. Значительное место в ряду этих реакций занимают реакции, протекающие через промежуточное образование малых циклов, в частности циклопропанов [7–13]. Среди известных синтетических стратегий, основанных на реакциях расширения цикла на один атом углерода, можно отметить реакции циклопропанирования циклических соединений с последующим расщеплением нулевого мостика в полученных $[n.1.0]$ -бициклических системах. Одним из методов создания аннелированного циклопропанового кольца является внутримолекулярная реакция алкилирования.

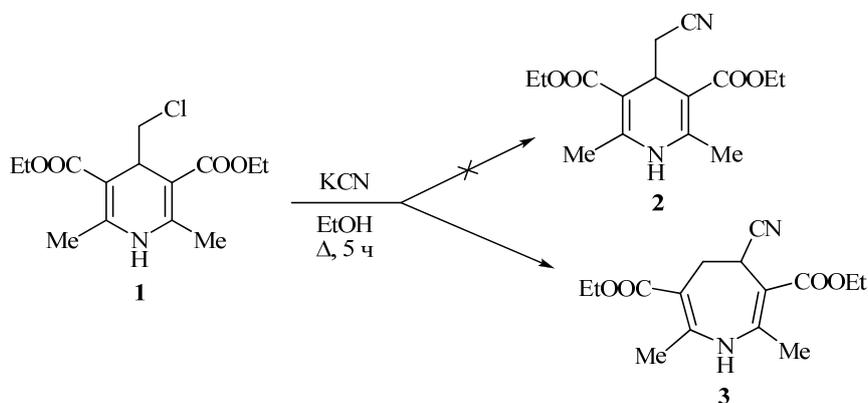


Настоящий обзор посвящён анализу литературных данных по синтезу азотсодержащих гетероциклических соединений с использованием указанной методологии.

Синтез азепинов

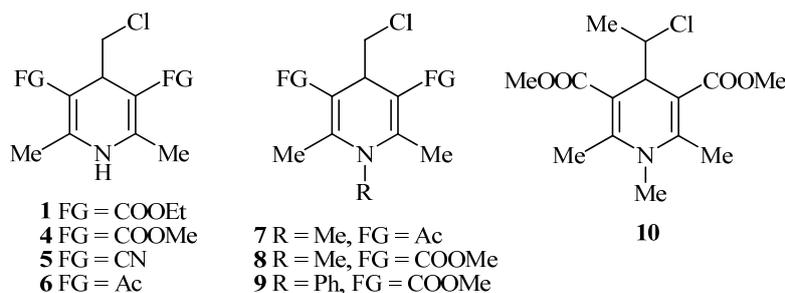
Наиболее изученными типами гетероциклических реакций циклопропанирования, которые применялись для построения $[n.1.0]$ -бициклических систем, являются реакции внутримолекулярного алкилирования енаминов и родственных соединений типа $X-(C=C)_n-C-C-LG$, где X – атом с неподелённой парой электронов (например N, N⁻, C⁻ и т. д.), а LG – уходящая группа. Типичными представителями этих соединений являются легкодоступные 1,4-дигидропиридины [14, 15], содержащие в положении 4 галогенметильный заместитель. Синтез этих соединений был описан в ряде публикаций немецкого химика Бенари около 100 лет тому назад [16–19]. Бенари изучил реакции некоторых из полученных соединений с нуклеофильными реаген-

тами и, в частности, показал, что в результате реакций с KSH и KCN образуются продукты нуклеофильного замещения атома галогена, которым он приписал структуру соответствующих 4-(меркаптометил)- и 4-(цианометил)замещённых 1,4-дигидропиридинов [17–19]. Так, например, при кипячении пиридина **1** с цианидом калия в этаноле в течение 5 ч была получена смесь двух продуктов, один из которых, с брутто-формулой C₁₅H₂₀N₂O₄, по мнению Бенари, представлял собой (цианометил)замещённый пиридин **2**.

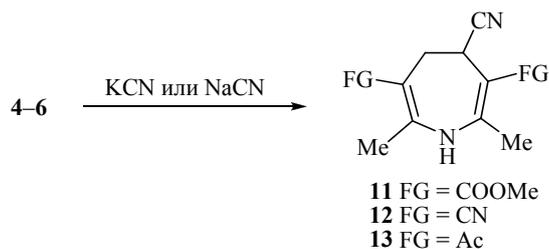


Однако тщательное изучение этой реакции английскими химиками показало [20], что полученный Бенари продукт являлся не пиридином **2**, а изомерным ему 4-циано-4,5-дигидро-1*H*-азепином **3**.

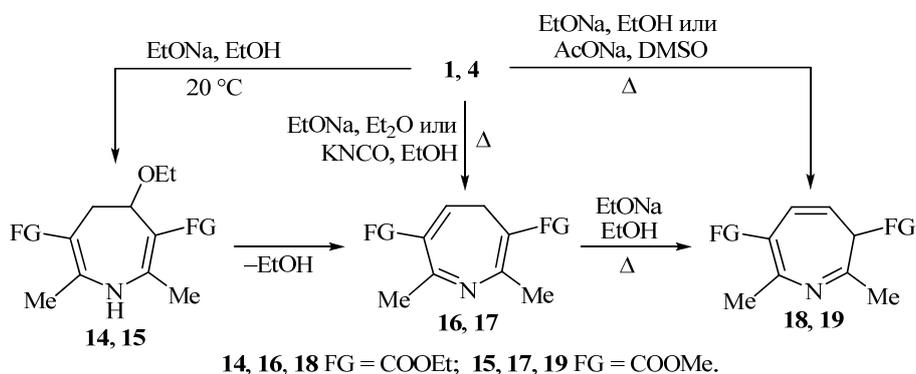
Обнаруженная реакция расширения цикла 1,4-дигидропиридинов открывала простой доступ к полифункционализированным азепинам, представляющим собой малоизученный класс гетероциклических соединений [21, 22]. Поэтому в последующие годы были предприняты интенсивные исследования синтетических возможностей этой реакции и её механизма с использованием разнообразных нуклеофильных реагентов и различных пиридиновых субстратов. В качестве последних использовались как *N*-незамещённые **1**, **4–6**, так и *N*-замещённые дигидропиридины **7–10**.



В работе [23] было продемонстрировано, что пиридин **1** превращается в азепин **3** под действием KCN в этаноле не только при кипячении, но и при комнатной температуре в течение 24 ч. В последнем случае реакция протекает селективно с образованием соединения **3** с практически количественным выходом. Эта реакция легко проходит также при обработке пиридина **1** цианидом натрия в ДМСО (20 °С, 16 ч), в результате чего образуется азепин **3** с выходом около 100% [23, 24]. Аналогичным образом, при использовании в качестве субстратов пиридинов **4–6** были синтезированы азепины **11** [25], **12** [23] и **13** [26, 27] соответственно.



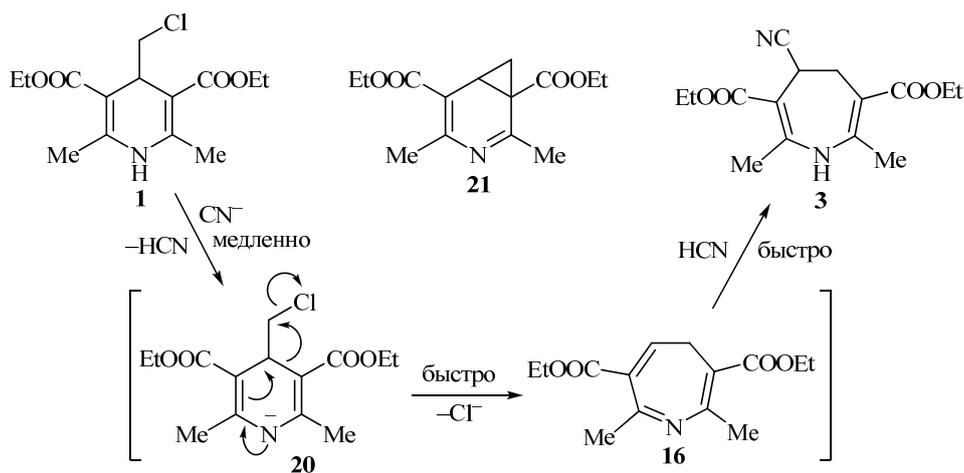
Взаимодействие пиридинов **1** и **4** с этилатом натрия в зависимости от условий может приводить к образованию трёх типов продуктов расширения пиридинового кольца [25, 28]. Так, в этанольном растворе при комнатной температуре образуются 4-этоксиди-4,5-дигидро-1*H*-азепины **14** и **15** с высокими выходами. Эти соединения были относительно нестабильными и в растворах легко теряли этанол с образованием 4*H*-азепинов **16** и **17**.



4*H*-Азепины **16** и **17** образуются также непосредственно из пиридинов **1** и **4** при их реакции с EtONa в кипящем диэтиловом эфире или с цианатом калия в кипящем этаноле с выходами 79–92%. Обработка пиридина **1** или 4*H*-азепина **16** этилатом натрия в этаноле при кипячении приводила к образованию 3*H*-азепина **18**. Соответствующий диметилвый эфир **19** был синтезирован реакцией пиридина **4** с ацетатом натрия в ДМСО при нагревании [25].

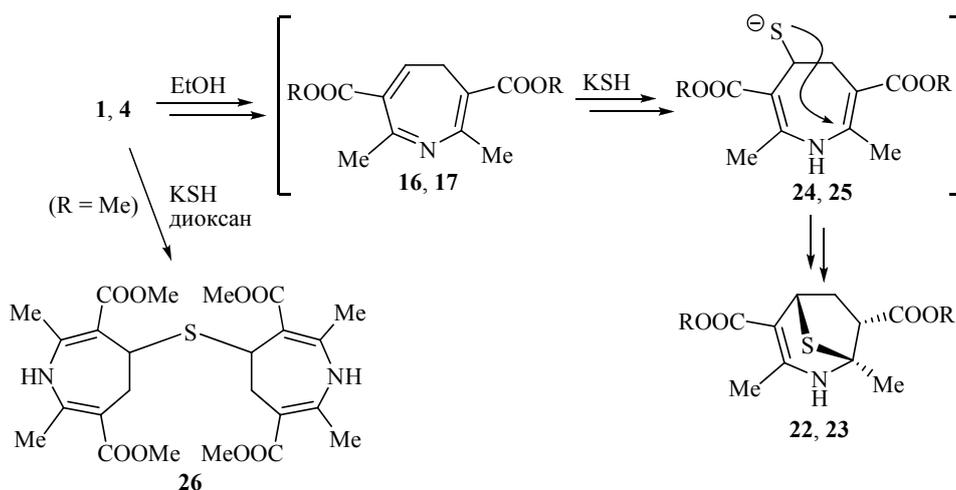
Первоначально было предположено [23], что описанные выше реакции расширения пиридинового цикла протекают по типу перегруппировки Вагнера–Меервейна через промежуточное образование соответствующих карбкатионов. Однако экспериментальные результаты показали, что расширение цикла промотируется лишь нуклеофилами с достаточно высокой основностью. С целью выяснения механизма этой реакции в работе [29] была изучена кинетика реакции пиридина **1** с KCN, а также проведены дополнительные модельные эксперименты. На основании полученных данных сделан вывод, что стадией, определяющей скорость процесса, является отрыв протона от NH-группы под действием основания с образованием аниона **20**. Последний далее быстро перегруппировывается в 4*H*-азепин **16**, который присоединяет циановодород, давая азепин **3**.

Авторы этой работы не исключили образования в качестве интермедиата азакарадиена **21**, однако ни это соединение, ни промежуточный 4*H*-азепин **16** не были зафиксированы. На примере реакции 4*H*-азепина **17** с KCN в водном этаноле, приводящей к образованию соединения **11** с выходом 85%, показано, что последняя стадия процесса расширения пиридинового цикла (присоединение HCN к 4*H*-азепину) протекает очень быстро.



В пользу предложенного механизма свидетельствовал факт резкого снижения скорости реакции с KCN при переходе от пиридина **1** к его *N*-метилзамещённому аналогу. Использование в реакции с пиридином **1** иодида натрия (MeCN, кипячение), являющегося очень слабым основанием, не приводило к продуктам расширения цикла, а давало лишь продукт нуклеофильного замещения атома хлора на иод [29]. Аналогичным образом (без расширения пиридинового цикла) протекала реакция соединений **1**, **4** и **6** с тиомочевинной, приводящая к образованию соответствующих солей изотиурония [30].

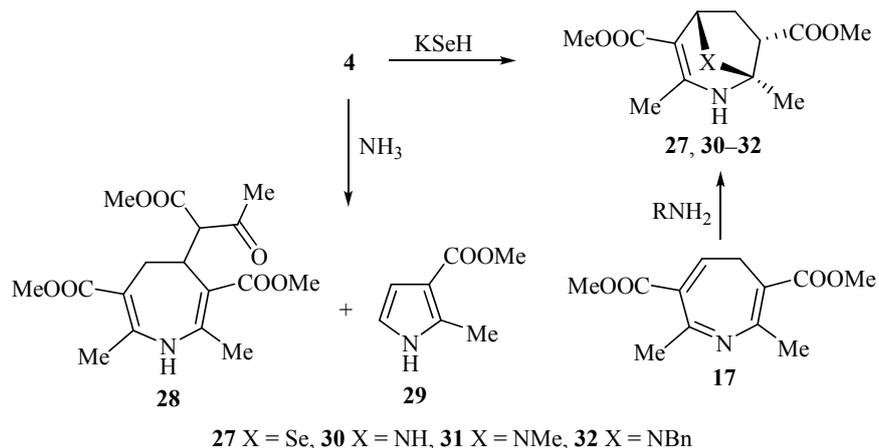
При использовании некоторых нуклеофилов в реакциях с дигидропиридинами **1**, **4–6** первоначально образующиеся азепины могут далее самопроизвольно превращаться в разнообразные бициклические продукты. Так, английскими химиками была изучена реакция пиридинов **1** и **4** с KSH в этаноле и показано, что продуктами этой реакции являются 8-тиа-2-азабицикло[3.2.1]окт-3-ены **22** и **23** [31]. Следует отметить, что эти соединения образуются полностью стереоселективно. Ранее была описана реакция соединения **1** с KSH в аналогичных условиях, но полученному продукту была ошибочно приписана структура соответствующего 4-(меркаптометил)замещённого пиридина [17].



16, **22**, **24** R = Et; **17**, **23**, **25** R = Me

Образование соединений **22**, **23** авторы работы [31] объясняют протеканием реакции через *4H*-азепины **16**, **17** с последующим 1,4-присоединением гидросульфид-аниона и дальнейшим внутримолекулярным присоединением тиолат-аниона по двойной связи в дигидроазепинах **24**, **25**. Было найдено, что результат реакции с KSH зависит от реакционной среды. Так, при реакции пиридина **4** с KSH в 1,4-диоксане при комнатной температуре образуется сульфид **26** в виде смеси диастереомеров. Предполагаемая схема реакции была подтверждена образованием соединений **23** и **26** с хорошими выходами в реакции *4H*-азепина **17** с KSH в метаноле или в 1,4-диоксане соответственно. Для отнесения сигналов протонов в спектре ЯМР ^1H соединения **23** реакцией пиридина **4** с KSD в $\text{CD}_3\text{CN}-\text{D}_2\text{O}$ был синтезирован 2,7-дидейтеро-замещённый сульфид **23** [32]. Необходимость стадии депротонирования группы NH для протекания реакции расширения цикла дигидропиридинов под действием гидросульфид-аниона была подтверждена в работе [33], в которой показано, что *N*-метилзамещённый пиридин **9** инертен в реакции с KSH.

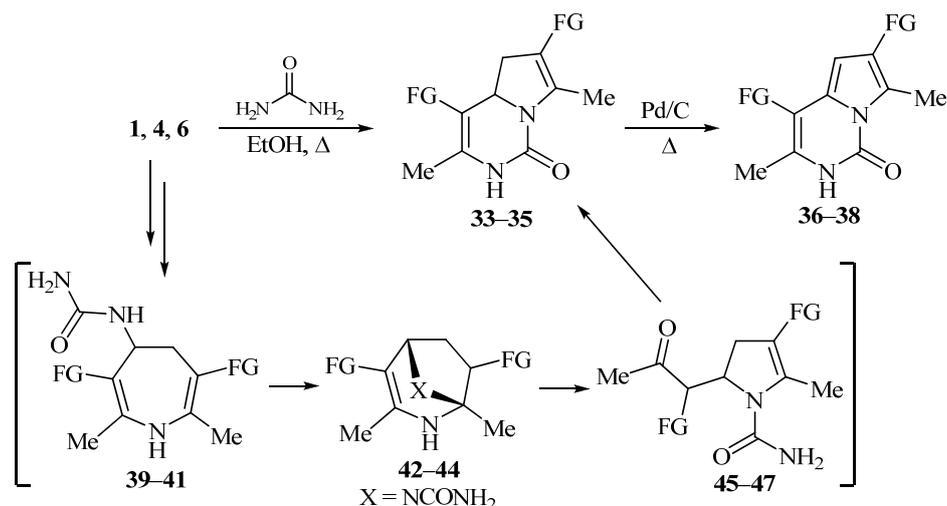
Диацетилзамещённый пиридин **6** легко реагировал с KSH в водном этаноле аналогично соединениям **1** и **4**, в результате чего был синтезирован 4,7-диацетил-1,3-диметил-2-аза-8-тиабицикло[3.2.1]окт-3-ен [33]. В этой же работе было показано, что использование гидроселенида калия в качестве нуклеофильного реагента в реакции с пиридином **4** приводит к образованию бициклического селенида **27**.



Достаточно сложно протекает реакция пиридина **4** с жидким аммиаком [33]. При этом образуются два продукта – дигидроазепин **28** и пиррол **29**. Авторы работы полагают, что реакция проходит через промежуточное образование *4H*-азепина **17**, который присоединяет аммиак по двойным связям с образованием бицикла **30**. Соединение **30** в условиях реакции расщепляется на пиррол **29** и метиловый эфир 3-аминокротоновой кислоты. Последний реагирует как C-нуклеофил с *4H*-азепином **17**, давая дигидроазепин **28** после обработки реакционной смеси. Возможность промежуточного образования бицикла **30** была косвенно подтверждена синтезом аналогичных бициклических аддуктов **31** и **32** при взаимодействии азепина **17** с метиламином и бензиламином соответственно.

Ещё одна каскадная реакция, протекающая через промежуточное образование продуктов расширения цикла, наблюдается при взаимодействии пиридинов **1**, **4** и **6** с мочевиной в кипящем этаноле [34]. Конечными

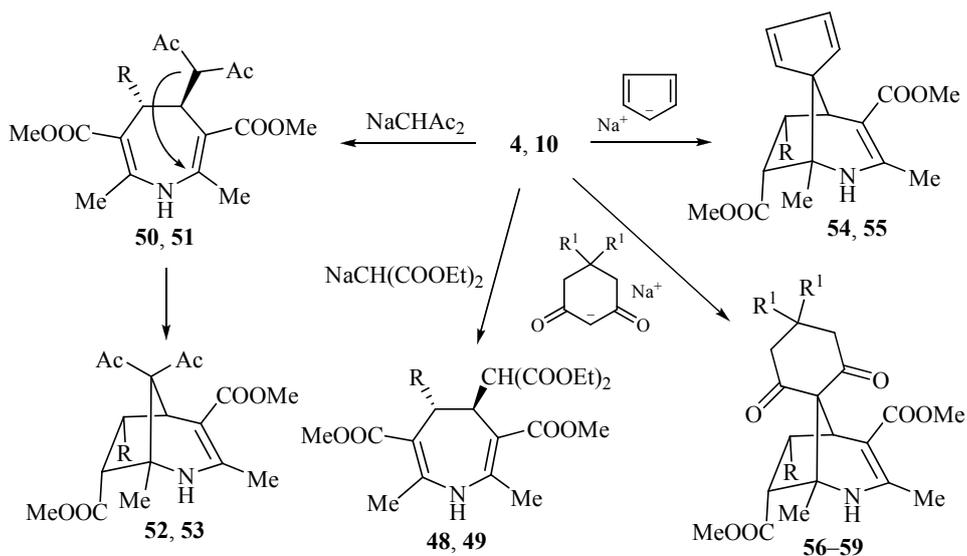
продуктами реакции являются пирроло[1,2-с]пиримидины **33–35** (выходы 41–79%), при дегидрировании которых получают соединения **36–38**. Авторы этой работы полагают, что образующиеся при расширении цикла 4-уреидодигидроазепины **39–41** последовательно превращаются в бициклы **42–44**, пирролины **45–47** и, наконец, в пирролопиримидины **33–35**. Интересно, что в реакцию с мочевиной вступает также *N*-метилзамещённый пиридин **8**, в результате чего образуется соединение **34**. Отмечается, что в отличие от мочевины аналогичная реакция пиридинов **1**, **4**, **6**, **8** с тиомочевинной приводит к образованию лишь продуктов прямого нуклеофильного замещения атома хлора. В работе [34] также показано, что реакция дицианозамещённого пиридина **5** с мочевиной не протекает.



33, **36**, **39**, **42**, **45** FG = COOEt; **34**, **37**, **40**, **43**, **46** FG = COOMe; **35**, **38**, **41**, **44**, **47** FG = Ac

Интересные превращения наблюдались при реакции пиридинов **4** и **10** с такими C-нуклеофилами, как натриймалоновый эфир, ацетилацетонат натрия, циклопентадиенилнатрий, натриевые еноляты циклогексан-1,3-диона и димедона [35, 36]. Лишь в случае реакции с натриймалоновым эфиром (ТГФ, 40 °С) единственными продуктами являлись соответствующие азепины **48** и **49** (выходы 66–76%), причём последнее соединение получалось исключительно в виде *транс*-изомера. При взаимодействии с натриевым енолятом ацетилацетона в мягких условиях с выходами 58–60% образовывались азепины **50** и **51** (*транс*-изомер), а в более жёстких условиях (при нагревании) протекала внутримолекулярная конденсация Михаэля с образованием бициклических азепинов **52** и **53** с выходами 74–85%. В случае взаимодействия пиридинов **4** и **10** с циклопентадиенилнатрием, натриевыми енолятами циклогексан-1,3-диона и димедона в качестве единственных продуктов с выходами до 90% образовывались соответствующие бициклические азепины **54–59**.

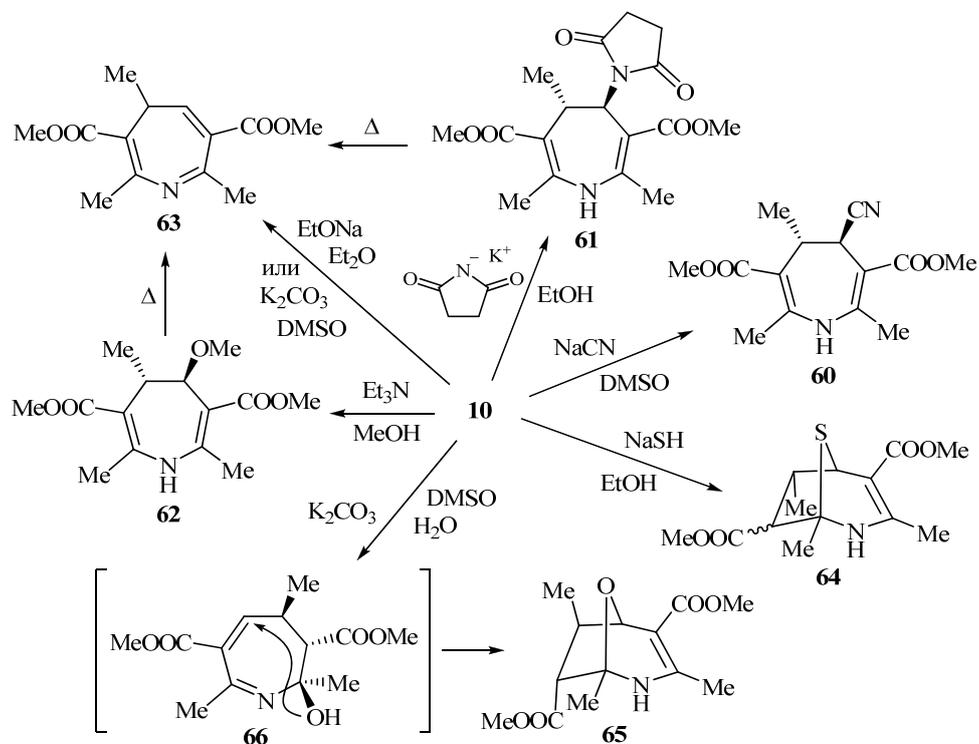
В работе [37] канадские химики описали реакции пиридина **10** с разнообразными нуклеофилами. Так, при взаимодействии с NaCN в ДМСО, с сукцинимидом калия в этаноле или с метанолом в присутствии триэтиламина с выходами 63–87% образуются соответствующие 4-замещённые тетрагидроазепины **60–62** исключительно в виде *транс*-диастереомеров. При обработке пиридина **10** основаниями (EtONa в Et_2O или K_2CO_3 в ДМСО) или при нагревании соединений **61** и **62** происходит образование 4*H*-азепина **63**



48, 50, 52, 54 R = H; 49, 51, 53, 55 R = Me

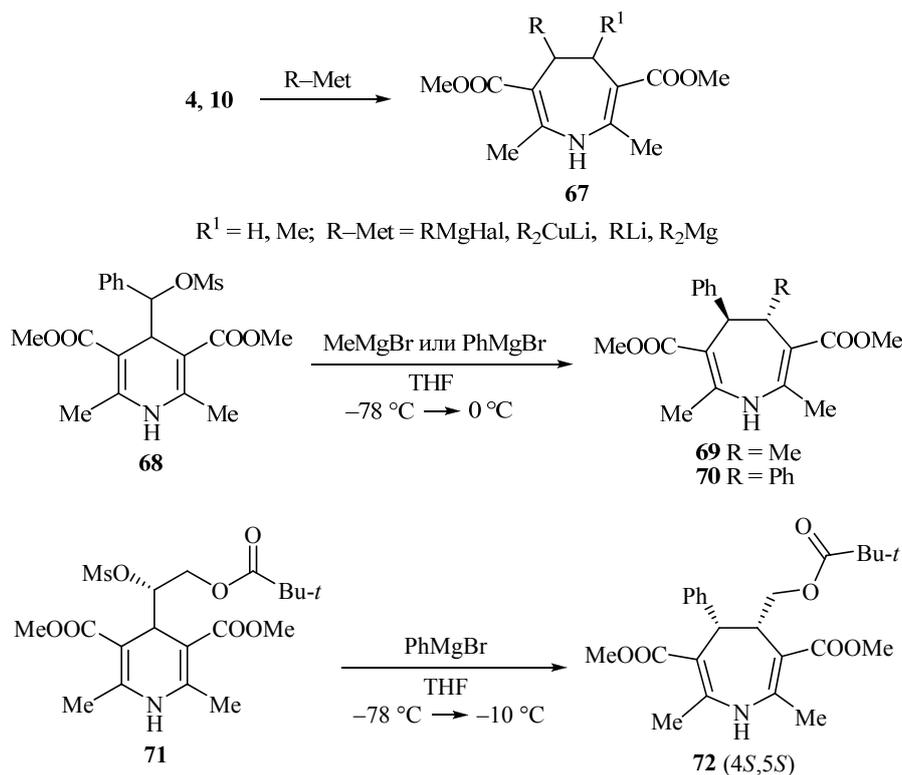
56 R = R¹ = H; 57 R = H, R¹ = Me; 58 R = Me, R¹ = H; 59 R = R¹ = Me

(выходы 73–82%). Это соединение при реакции с KCN в метаноле легко и полностью стереоселективно превращается в цианид **60** с выходом 75%. Авторами этой работы было показано, что взаимодействие пиридина **10** с NaSH в этаноле приводит к образованию бициклического азепина **64**. Это соединение образуется в виде смеси двух диастереомеров (выходы 52 и 34%), оба из которых имеют, как и ожидалось, *транс*-расположение метильной группы и сульфидного мостика. Иная стереохимия продукта наблюдалась при обработке соединения **10** карбонатом калия в водном ДМСО. В этом случае

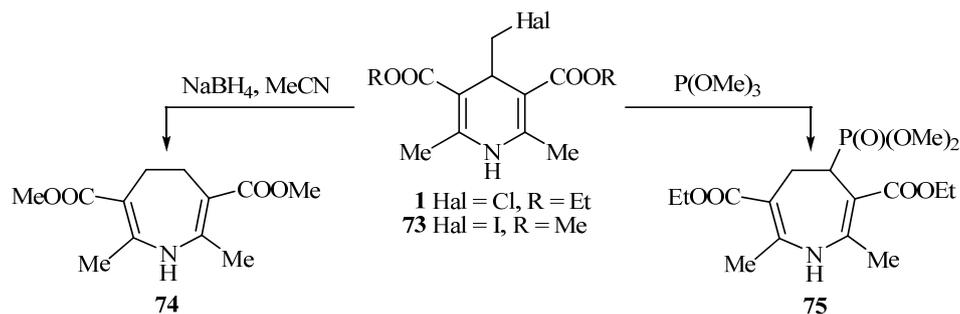


полностью стереоселективно с выходом 32% был получен бициклический азепин **65** с *цис*-расположением метильной группы и эфирного мостика. Полученный результат авторы объяснили протеканием гидратации промежуточного 4*H*-азепина **63** путём атаки гидроксильной группы по атому углерода C-2 с последующим селективным образованием эфирного мостика из азепина **66**.

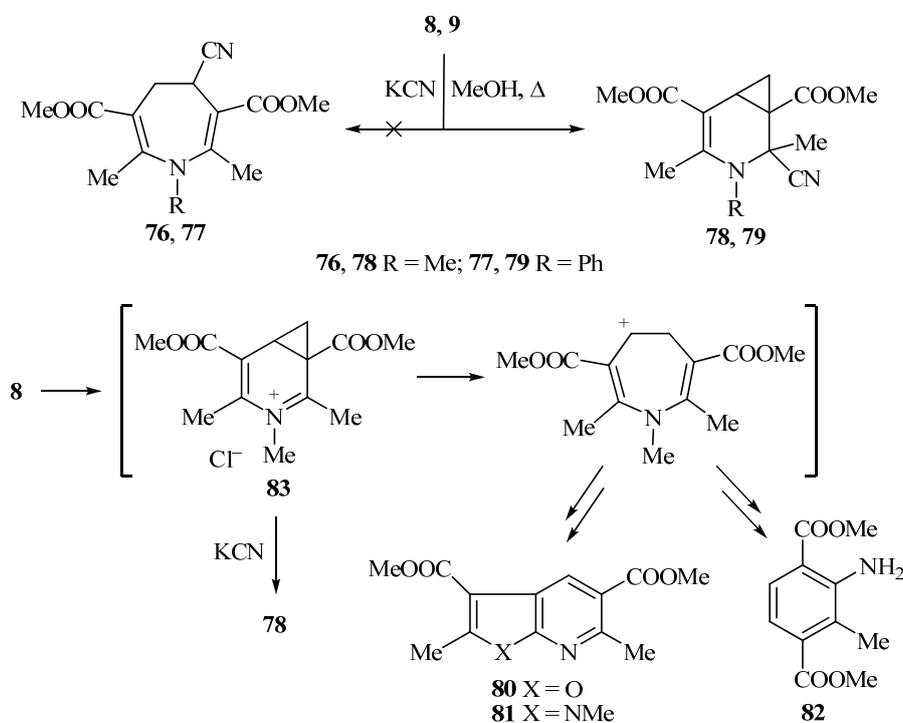
С целью синтеза новых эффективных блокаторов кальциевых каналов нифедипинового типа американскими исследователями детально изучена реакция пиридинов **4** и **10** с разнообразными металлоорганическими соединениями, приводящая к образованию азепинов **67** с выходами до 95% [38]. Было найдено, что в случае соединения **10** эти реакции протекают с высокой стереоселективностью, причём в реакции с 4-(трифторметилфенил)магнийбромидом преимущественно образуются *цис*-изомеры азепинов, а при реакции с бензилмагнийхлоридом, циклогексилмагнийхлоридом и винилмагнийбромидом – практически чистые *транс*-изомеры. Изучение реакции пиридина **68** с метилмагнийбромидом и фенилмагнийбромидом показало, что обе реакции дают исключительно *транс*-изомеры соответствующих азепинов **69** и **70** (выходы 65–70%). Экспериментальная попытка объяснить стереохимию реакций пиридинов **10** и **68** с металлоорганическими соединениями к успеху не привела. В работе [38] описана реакция расширения цикла оптически чистого мезилата **71** под действием PhMgBr, в результате чего с выходом 85% был получен азепин **72** с высокой энантиомерной чистотой (*ee* 98%).



Описаны также реакции расширения цикла 1,4-дигидропиридинов под действием H- и P-нуклеофилов. Так, реакция 4-(иодметил)пиридина **73** с NaBH₄ в MeCN при комнатной температуре приводит к образованию азепина **74** [31], а при взаимодействии пиридина **1** с триметилфосфитом образуется фосфонат **75** [39].

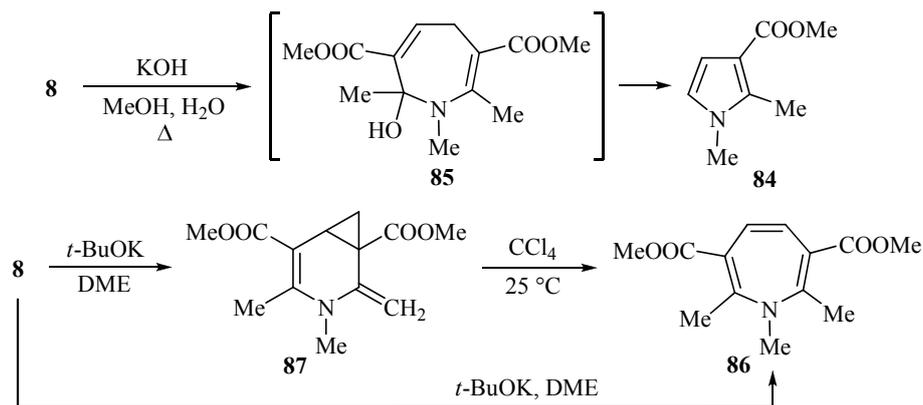


Результаты, полученные при изучении реакций расширения цикла в ряду *N*-замещённых 1,4-дигидропиридинов, в значительной степени отличаются от результатов, описанных выше для *N*-незамещённых аналогов. Прежде всего, реакции расширения цикла, которые достаточно легко протекают в случае последних, для *N*-замещённых пиридинов либо не проходят вовсе, либо их скорость очень мала. Это объясняется невозможностью реализации механизма расширения, заключающегося в первоначальном отщеплении протона от группы NH. Так, в работах [40, 41] было показано, что в отличие от пиридина **4** реакция *N*-метил- и *N*-фенилзамещённых дигидропиридинов **8**, **9** с KCN в кипящем метаноле не приводит к образованию ожидаемых 4-циано-замещённых дигидроазепинов **76** и **77**. При этом в случае пиридина **8** образуется сложная смесь, из которой с низкими выходами (до 10%) были выделены и охарактеризованы четыре продукта: бициклический пиридин **78**, фуру[2,3-*b*]пиридин **80**, пирроло[2,3-*b*]пиридин **81** и диметилтерефталат **82**. По мнению авторов, эти соединения образуются через бициклический интермедиат **83**. Взаимодействие последнего с KCN даёт пиридин **78**, а расщепление нулевого мостика приводит к карбкатиону, который далее по двум направлениям превращается в соединения **80–82**. Аналогичная реакция *N*-фенил-



дигидропиридина **9** с KCN протекает однозначно с образованием бициклического соединения **79**. Возможных продуктов, образующихся в результате расширения цикла, обнаружено не было.

Вторичные процессы, проходящие после расширения пиридинового цикла, наблюдались также при взаимодействии соединения **8** с KOH в водном метаноле при нагревании [41]. Основным продуктом этой реакции являлся пиррол **84**. Авторы полагают, что этот пиррол образуется через стадию расширения цикла с промежуточным образованием азепина **85**, который подвергается рециклизации в соответствующий пирролин с последующей ароматизацией.

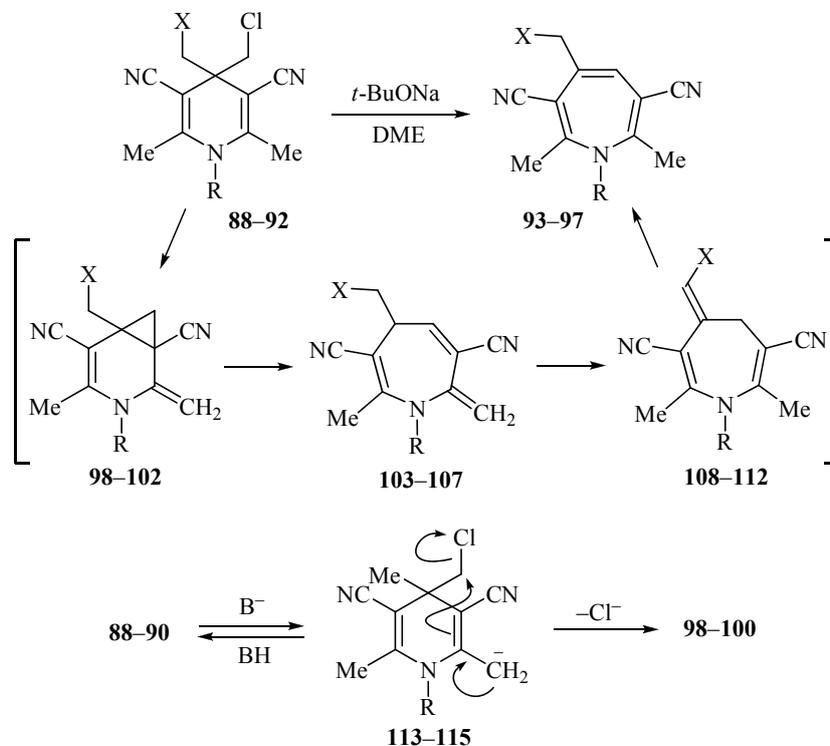


Интересные результаты были получены в работах [40, 41] при изучении реакции пиридина **8** с *tert*-бутилатом калия в диметоксиэтаноле при комнатной температуре. В зависимости от концентрации реагента продуктом реакции являлся 1*H*-азепин **86** (выход 30%) или его изомер (выход 30%), которому в этих работах была приписана неверная структура. Однако последующее изучение показало, что этот изомер представляет собой пиридин **87**, аннелированный с циклопропановым кольцом [42]. В работах [40, 41] было показано, что соединение **87** в растворах является неустойчивым и легко перегруппировывается путём расщепления нулевого мостика в азепин **86** с выходом 70%.

Дальнейшим развитием синтеза азепинов из *N*-замещённых дигидропиридинов явилась работа [43], в которой была детально изучена, включая кинетические исследования, реакция 1,4-дизамещённых 4-хлорметил-3,5-дициано-1,4-дигидропиридинов **88–92** с *tert*-бутилатом натрия в различных условиях. Во всех случаях конечными продуктами этого превращения являлись соответствующие 1*H*-азепины **93–97**. Было показано, что первичная реакция заключалась в трансформации пиридинов **88–92** в лабильные бициклические циклопропановые интермедиаты **98–102**. Последние далее превращались вначале в 2-метилендигидроазепины **103–107**, затем в 4-метилендигидроазепины **108–112** и, наконец, в конечные продукты.

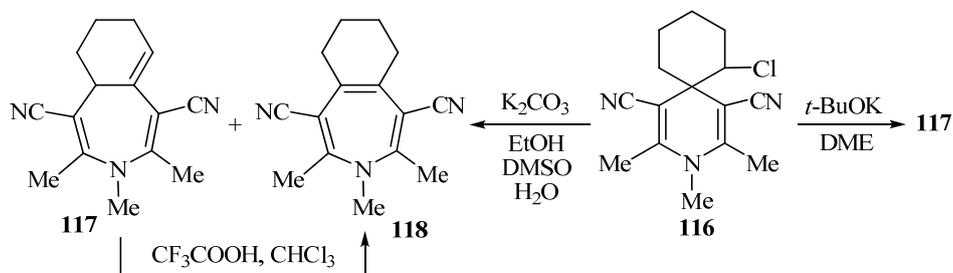
На основании изучения скорости конверсии пиридинов **88–90**, а также их *N*-(3-метоксифенил)- и *N*-(4-метилфенил)замещённых аналогов (X = H) под действием оснований с различной основностью (OH⁻, *t*-BuO⁻, PhO⁻) были предложены два возможных пути превращения исходных соединений в циклопропановые интермедиаты. Один из них показан на схеме и включает депротонирование метильной группы в положении 2 с последующим внутримолекулярным нуклеофильным замещением атома хлора в образовавшихся

анионах **113–115**. В пользу этого механизма, в частности, свидетельствует факт быстрого обмена на дейтерий протонов метильных групп в положениях 2 и 6 2,4,4,6-тетраметил-1-фенил-3,5-дициано-1,4-дигидропиридина, взятого в качестве модельного соединения, при его обработке раствором NaOD в CD₃OD или в ДМСО-d₆.

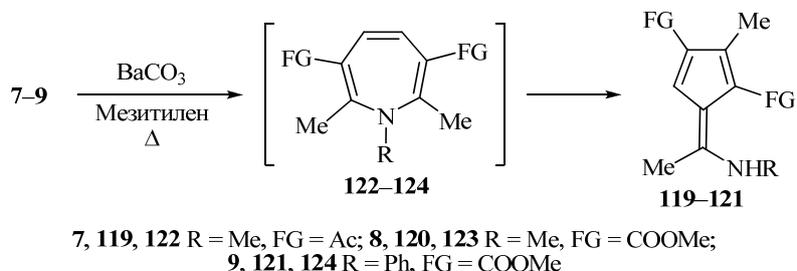


88, 93, 98, 103, 108 X = H, R = Me; **89, 94, 99, 104, 109** X = H, R = Ph;
90, 95, 100, 105, 110 X = H, R = 4-MeOC₆H₄; **91, 96, 101, 106, 111** X = Cl, R = Me;
92, 97, 102, 107, 112 X = Cl, R = Ph

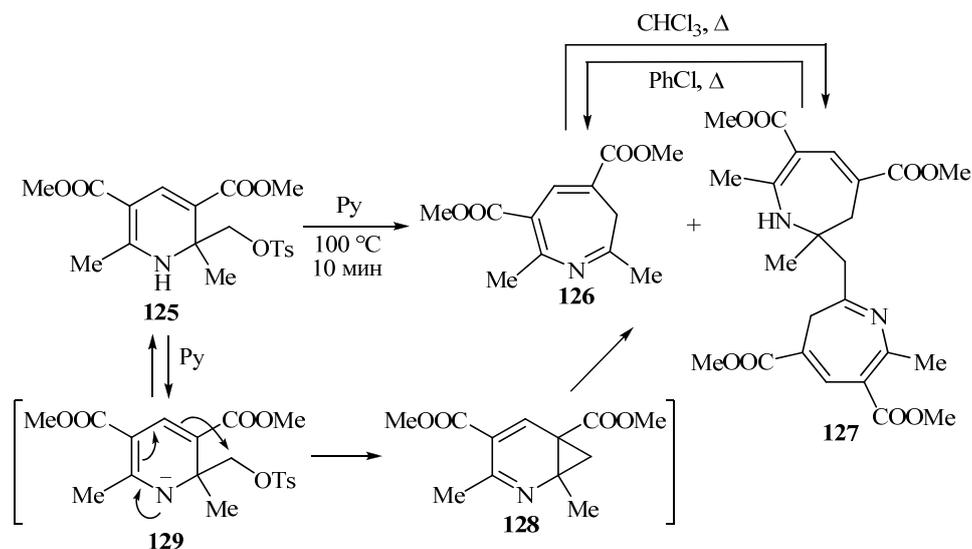
Аналогичные превращения спироциклического пиридина **116** в производные азепина под действием оснований были описаны в статье [42]. Обработка соединения **116** карбонатом калия в смеси EtOH–ДМСО–H₂O приводит к образованию смеси азепинов **117** и **118** с преобладанием последнего, который был выделен в чистом виде с выходом 70%. В то же время реакция пиридина **116** с *tert*-бутилатом калия в диметоксиэтаноле даёт исключительно азепин **117** (выход 51%). Было показано, что этот азепин легко изомеризуется в соединение **118** с выходом 71% при обработке его раствора в хлороформе трифторуксусной кислотой.



Интересное термическое превращение *N*-замещённых дигидропиридинов **7–9** в соответствующие аминфульвены **119–121** с выходами до 50%, протекающее при кипячении в мезитиле в присутствии карбоната бария, обнаружено английскими химиками [44]. Было показано, что эта реакция проходит через стадию расширения цикла пиридинов **7–9** с образованием *1H*-азепинов **122–124** с последующей трансформацией последних в аминфульвены **119–121**.



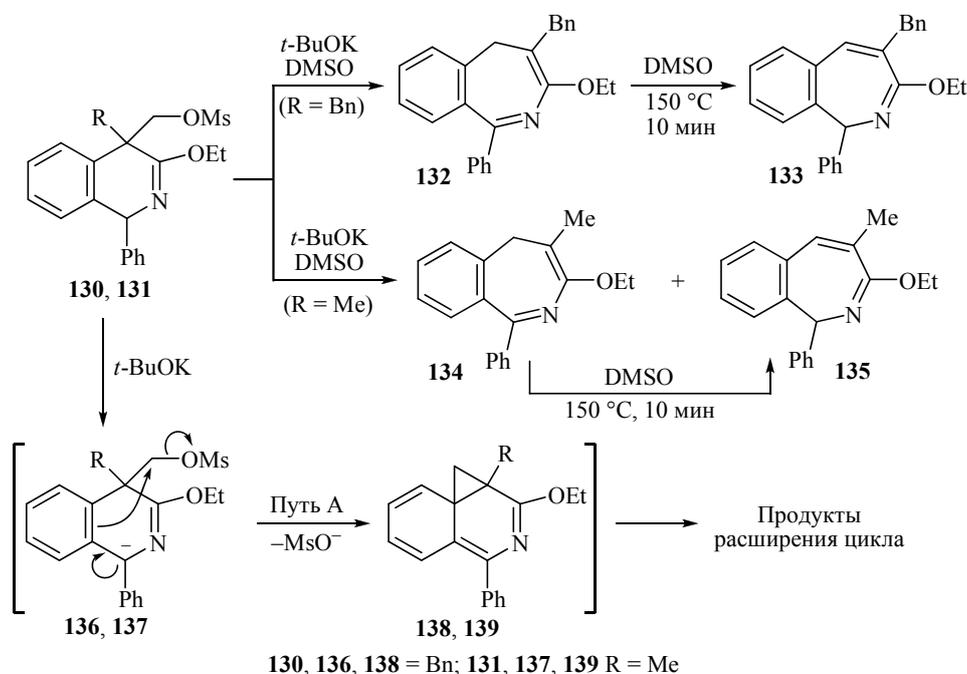
Реакции расширения пиридинового цикла, промотируемые основными нуклеофилами и приводящие к образованию производных азепина, могут протекать не только в ряду 1,4-дигидропиридинов, но и в ряду 1,2-дигидропиридинов. Так, в работе [45] было показано, что кратковременное нагревание соединения **125** в пиридине приводит к образованию смеси азепина **126** и его димера **127**, которые были выделены из реакционной смеси с выходами 41 и 18% соответственно.



Авторы предложили два альтернативных механизма расширения цикла, каждый из которых предполагает промежуточное получение циклопропанового интермедиата **128**. Один из механизмов включает предварительное депротонирование группы NH под действием пиридина с образованием аниона **129**, а другой – без такого депротонирования. Полученные соединения **126** и **127** могут быть легко превращены друг в друга: азепин **126** димеризуется в соединение **127** при кипячении в хлороформе или метаноле в течение нескольких часов, а димер **127** превращается в азепин **126** при кипячении в хлорбензоле в течение 15 мин.

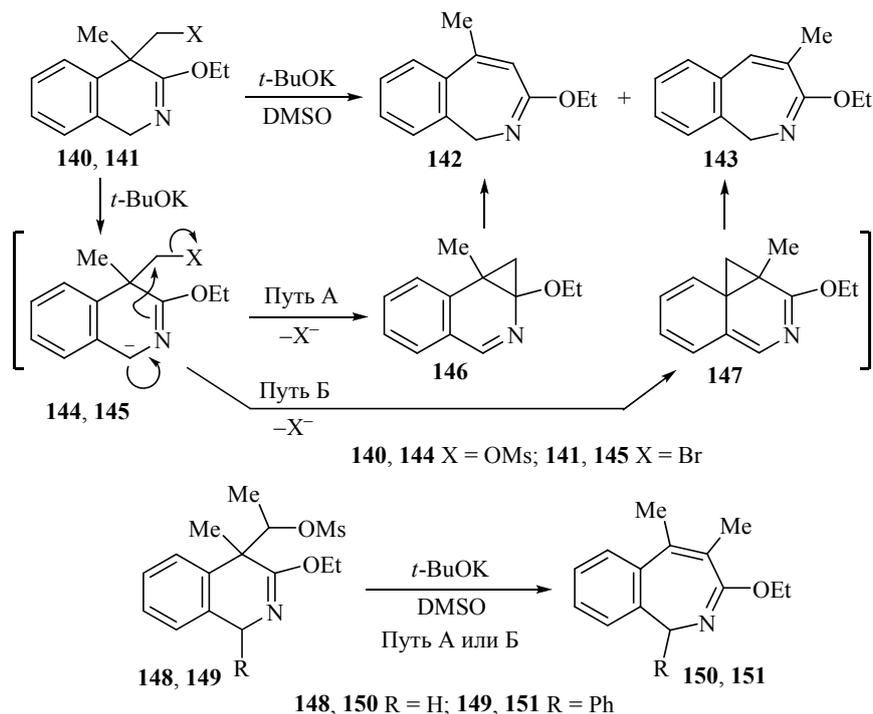
Синтез бензоазепинов

Синтез бензоазепинов, основанный на реакции расширения пиридинового цикла в 1,4-дигидроизохинолинах, описан в работе [46]. Было найдено, что в зависимости от строения субстрата могут реализовываться два альтернативных механизма расширения цикла, промотируемого *tert*-бутилатом калия. Так, соединение **130** под действием *t*-BuOK в ДМСО превращается с выходом 74% в *5H*-бензоазепин **132**, который при кратковременном нагревании в ДМСО даёт *1H*-бензоазепин **133** (выход 87%). В аналогичных условиях из изохинолина **131** образуется смесь бензоазепинов **134** и **135** в соотношении 82:18, которую разделяют на компоненты флеш-хроматографией (выходы 69 и 15% соответственно). Нагревание *5H*-бензоазепина **134** в ДМСО приводит к образованию *1H*-бензоазепина **135** с выходом 92%. Авторы работы полагают, что в случае соединений **130** и **131** реакции расширения цикла начинаются с образования соответствующих анионов **136** и **137**, которые далее селективно превращаются по пути А в циклопропановые интермедиаты **138** и **139**, расщепление нулевого мостика которых и даёт конечные продукты.

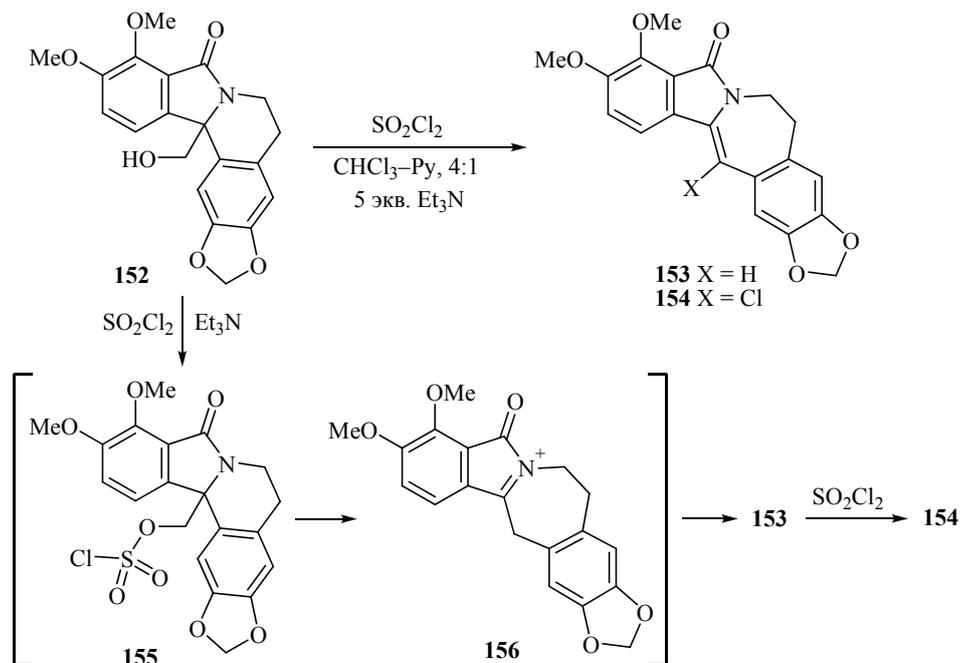


Напротив, обработка 1-незамещённых изохинолинов **140** и **141** *tert*-бутилатом калия приводит к образованию смеси двух региоизомерных *1H*-бензоазепинов **142** и **143** в соотношении примерно 3:1. Эти соединения были выделены с выходами 67–71 и 21–23% соответственно с использованием флеш-хроматографии. Полученные результаты авторы работы объясняют протеканием процесса через анионы **144** и **145**, которые далее превращаются по двум направлениям с образованием циклопропановых интермедиатов **146** (путь А, основное направление) и **147** (путь Б). Эти интермедиаты дают соответственно бензоазепины **142** и **143**. Соединения **148** и **149** при реакции с *t*-BuOK в ДМСО также образуют продукты расширения цикла, бензоазепины **150** и **151** (выходы 51–63%), однако полученные экспериментальные данные

не позволили авторам сделать вывод о том, какой из путей реакции (А или Б) реализуется в этом случае.



На ключевой стадии синтеза двух алкалоидов ряда изоиндолбензоазепина японские химики применили реакцию расширения цикла в изохинолиновом фрагменте соединения **152** [47]. Реакция проходила при действии на это соединение тионилхлорида в присутствии пятикратного избытка триэтиламина. В зависимости от условий реакции образовывался либо бензоазепин **153** (выход 75%), либо его хлорзамещённый аналог **154** (выход 76%).

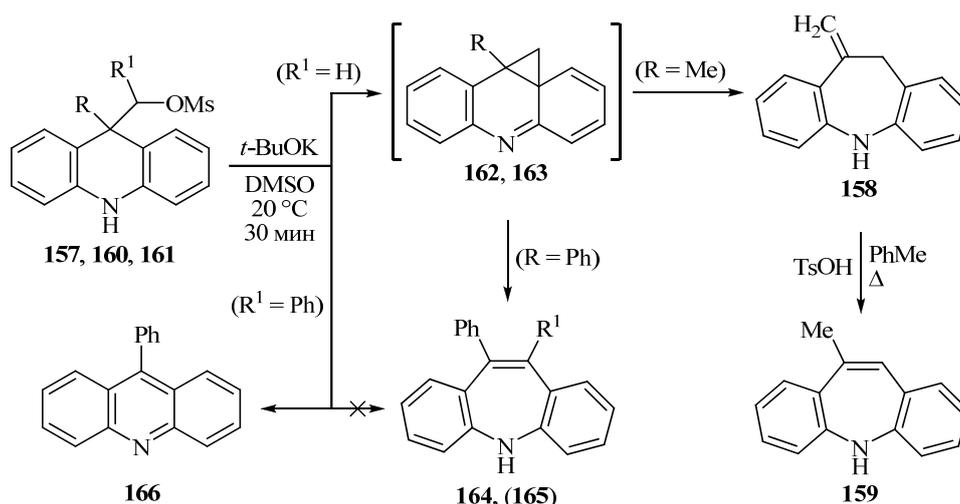


Было предположено, что реакция протекает через промежуточное образование соединения **155**, содержащего хорошо уходящую хлорсульфатную группу. Расширение пиридинового цикла проходит путём миграции более электронодонорной 3,4-метилendioксифенильной группы с образованием ацилиминиевого катиона **156**, который далее превращается в конечные соединения. Авторы этой работы не объяснили, каким именно образом протекает миграция указанной группы, но можно полагать, что она проходит через циклопропановый интермедиат.

Синтез дибензоазепинов

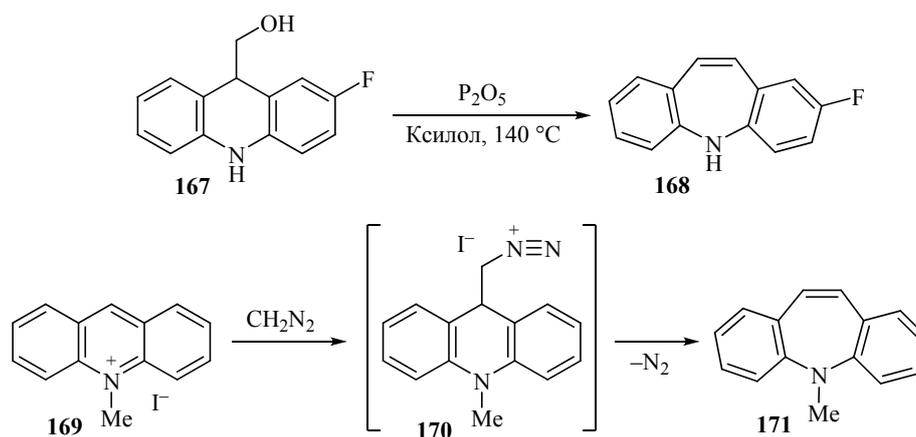
Важным классом гетероциклических соединений, для синтеза которых широко используются реакции расширения цикла, является дибензо[*b,f*]азепины (см. обзор [48]). Интерес к этим соединениям обусловлен, в частности, их разносторонней биологической активностью [49]. Исходными соединениями для получения дибензоазепинов указанным методом служат 9-алкилзамещённые 9,10-дигидроакридины, содержащие в α -положении алкильного заместителя уходящую группу.

Немецкие химики показали, что акридин **157** под действием *t*-BuOK в ДМСО легко превращается с выходом 63% в метилендибензоазепин **158**, который при кипячении в толуоле в присутствии TsOH в течение 30 мин переходит в соединение **159** (выход 92%) [50]. При обработке акридина **160** *tert*-бутилатом калия в ДМСО образуется дибензоазепин **164** с выходом 65%. Полученные результаты объясняются депротонированием группы NH соединений **157** и **160** с последующим превращением образовавшихся анионов в циклопропановые интермедиаты **162** и **163**. Дальнейшее расщепление нулевого мостика в последних и сигматропный сдвиг атома водорода дают конечные продукты. Следует отметить, что при реакции акридина **161** с *t*-BuOK в ДМСО дибензоазепин **165** не образуется, а наблюдается фрагментация исходного соединения с образованием 9-фенилакридина (**166**) с выходом 40%.



157 R = Me, R¹ = H; **160** R = Ph, R¹ = H; **161** R = R¹ = Ph;
162 R = Me, **163** R = Ph; **164** R¹ = H, **165** R¹ = Ph

Большое количество публикаций по синтезу дибензо[*b,f*]азепинов реакциями расширения цикла посвящено использованию в качестве исходных соединений 9,10-дигидроакридинов, содержащих гидроксиметильный фрагмент в положении 9 [49, 51–56]. Эти реакции протекают при нагревании субстратов в высококипящих растворителях (как правило, в ксилоле) в присутствии кислотных реагентов (как правило, пентоксида фосфора или полифосфорной кислоты). Типичным примером является превращение 9-(гидроксиметил)акридина **167** в дибензоазепин **168** с выходом 58% при нагревании в ксилоле в присутствии P₂O₅ [49].



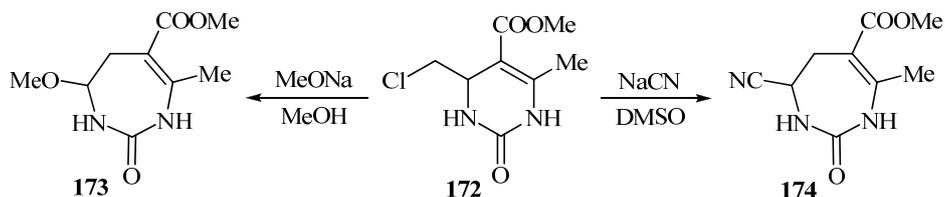
Традиционно считают, что кислотно-катализируемое превращение 9-(гидроксиметил)акридинов в дибензоазепины протекает по типу перегруппировки Вагнера–Меервейна через промежуточное образование карбокатионов. На наш взгляд, более вероятным является прохождение процесса с участием атома азота через образование циклопропановых интермедиатов аналогичных соединениям **162–163**. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Достаточно близкая реакция была обнаружена Уитлоком, который при взаимодействии иодида **169** с диазометаном получил соединение **171** с выходом 10% [57]. Основным продуктом этой реакции (выход 50%) являлся 9-иодометил-10-метил-9,10-дигидроакридин. Автор этой работы полагает, что реакция протекает через промежуточное образование соли диазония **170**, которая после выделения азота превращается в конечные продукты.

Синтез 1,3-дiazепинов

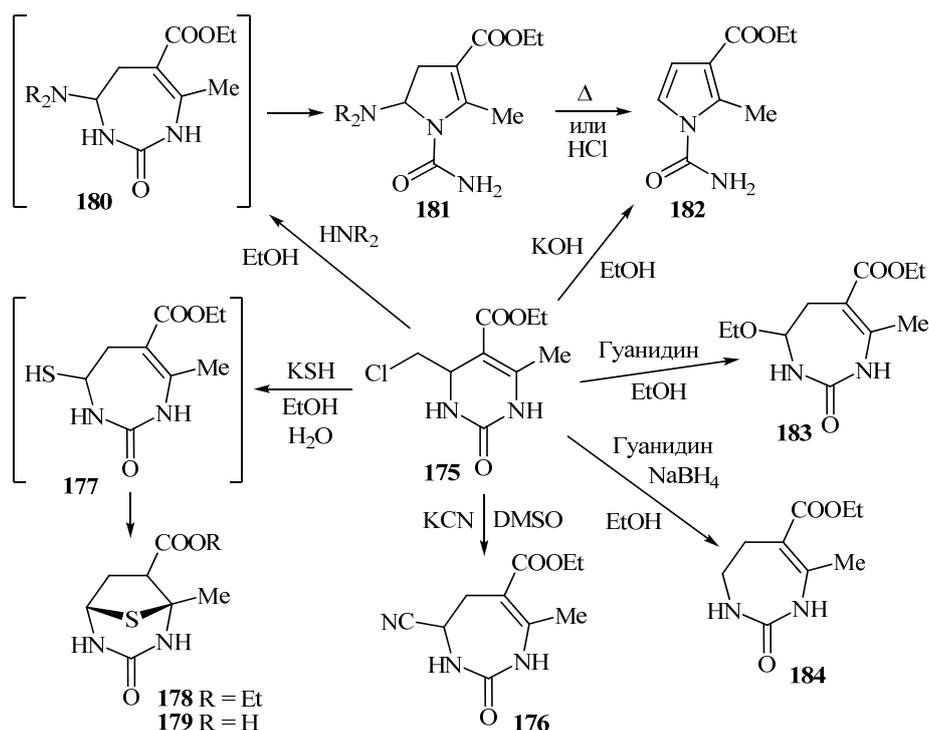
До недавнего времени 1,3-дiazепины, особенно моноциклические, являлись одной из малоизученных областей химии гетероциклических соединений (см. обзоры [58, 59]). Однако после того как в их ряду были обнаружены соединения с высокой биологической активностью (блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ВИЧ-протеазы и т. д.), интерес к этим соединениям резко возрос. Одним из подходов к синтезу функционализированных тетрагидро-1,3-дiazепин-2-онов является метод, основанный на реакции расширения пиримидинового цикла подходящим образом замещённых тетрагидропиримидин-2-онов. Впервые этот метод был описан канадскими химиками в 1972 году [60]. Они показали, что при обработке 4-хлорметилзамещённого 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-она **172** метилатом натрия в метаноле или цианидом натрия в ДМСО образуются 7-метокси- и 7-циано-

замещённые метилтетрагидро-2-оксо-1*H*-1,3-дiazепин-5-карбоксилаты **173** и **174** соответственно.



Значительное развитие этот метод синтеза 1,3-дiazепинов получил в работах английских химиков [61, 62], которые использовали в качестве субстрата пиримидин **175**, а в качестве нуклеофильных реагентов – некоторые С-, О-, S- и N-нуклеофилы.

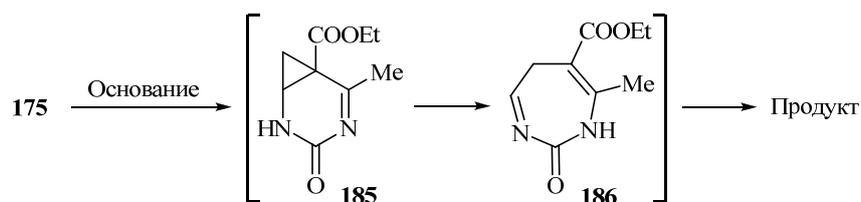
Так, реакция соединения **175** с KCN легко протекает в ДМСО при комнатной температуре с образованием цианодiazепина **176** с выходом 88%. При кратковременном кипячении раствора пиримидина **175** в водном этаноле с KSH образуется бициклический diaзепин **178** (выход 90%) – продукт внутримолекулярной реакции Михаэля меркаптоdiazепина **177**. Длительное кипячение приводит к гидролизу соединения **178** и образованию калиевой соли кислоты **179**, которая была превращена в соответствующую кислоту с выходом 69%.



На примере реакции соединения **175** с аминами в этаноле показано, что протекание реакции расширения пиримидинового цикла зависит от основности используемого нуклеофила. Так, реакция с высокоосновными аминами с $pK_a > 10$ (диэтиламин, пиперидин, пирролидин) даёт продукты расширения цикла, diaзепины **180**, которые самопроизвольно превращаются в карбамоилпирролины **181** с выходами до 79%. В аналогичных условиях реакции

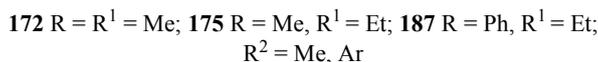
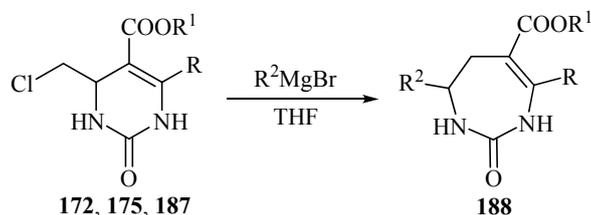
с менее основными аминами (морфолин, *N*-метилгидроксиламин, *N*-замещённые пиперазины) не протекают. Однако если эти реакции проводить в присутствии высокоосновного и малонуклеофильного гуанидина, то они проходят с образованием в конечном счёте пирролинов **181** (через диазепины **180**) с выходами до 70% [62]. Также через промежуточное расширение цикла протекает реакция пириимидина **175** с КОН в этаноле, приводящая к образованию пиррола **182** (выход 61%). Диазепины **183** и **184** были синтезированы с выходами 75 и 60% соответственно обработкой соединения **175** этанолом в присутствии гуанидина или этанольным раствором NaBH₄ в присутствии гуанидина.

Авторы работ [61, 62] полагают, что все изученные ими реакции расширения пириимидинового цикла соединения **175** начинаются с депротонирования группы 1-NH под действием основания с последующим внутримолекулярным нуклеофильным замещением атома хлора, приводящим к образованию бициклического интермедиата **185**. Расщепление нулевого мостика в последнем даёт дигидродиазепин **186**, который далее реагирует с нуклеофильными реагентами с образованием 7-замещённых тетрагидродиазепинов. Одним из доказательств необходимости депротонирования группы 1-NH является факт инертности 1-метилзамещённого аналога пириимидина **175** в реакциях с цианидом калия или с пиперидином.



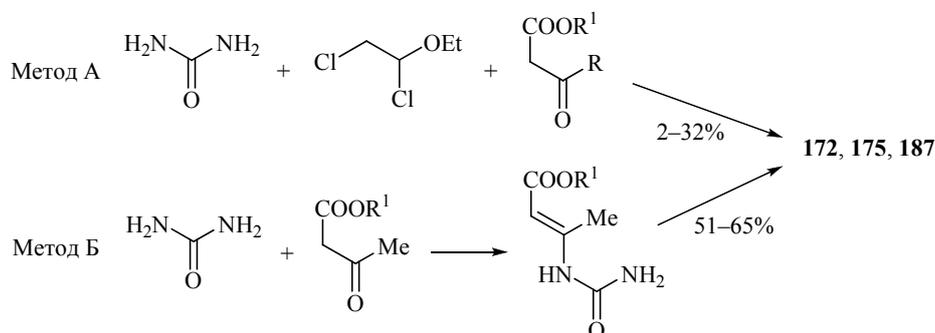
Реакции расширения цикла пириимидинов **172** и **175**, промотируемые действием нуклеофильных реагентов, были описаны также в работе [63]. В частности, в качестве нуклеофилов использовались сукцинимид калия и натриймалоновый эфир. При этом были получены соответствующие 7-замещённые 1,3-дiazепины с высокими выходами. Предложенный механизм реакций расширения цикла пириимидинов **172** и **175** в целом соответствовал механизму, описанному ранее в работе [62].

Использование в реакциях с пириимидинами **172**, **175** и **187** реактивов Гриньяра (арилмагнийбромиды и метилмагнийбромид) в качестве нуклеофильных реагентов описано в работах [64, 65]. Продуктами этих реакций были соответствующие 1,3-дiazепины **188** (выходы до 91%).

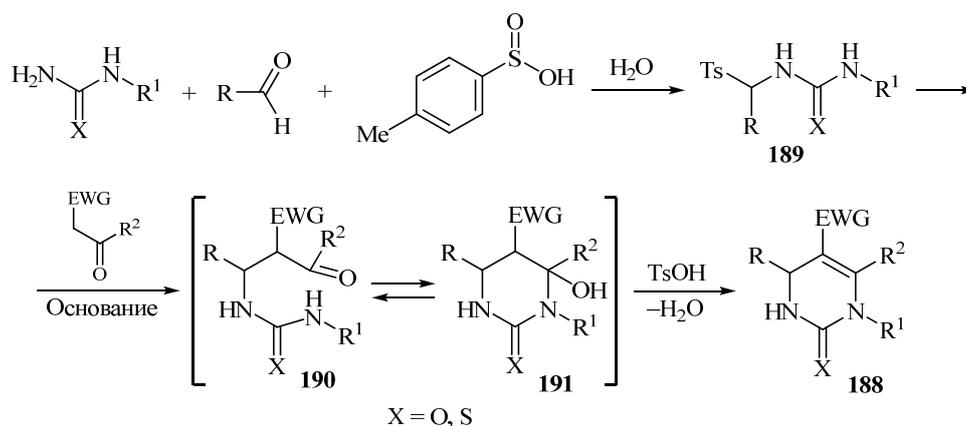


Основным недостатком описанного выше синтеза 1,3-дiazепинов является труднодоступность исходных пириимидиновых субстратов. Было получено

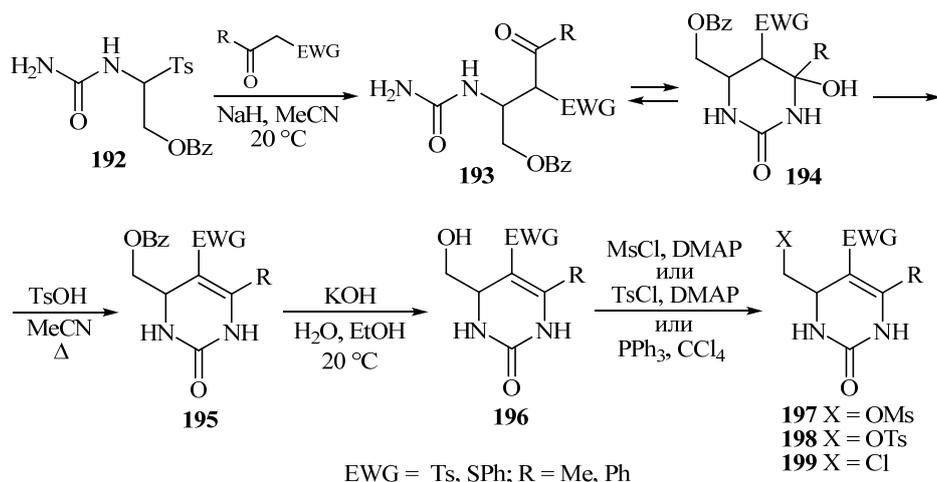
только три соединения этого типа (пиримидины **172**, **175** и **187**) согласно методу А [62] и методу Б [63], представленным на схеме, с максимальными выходами 51, 65 и 2% соответственно.



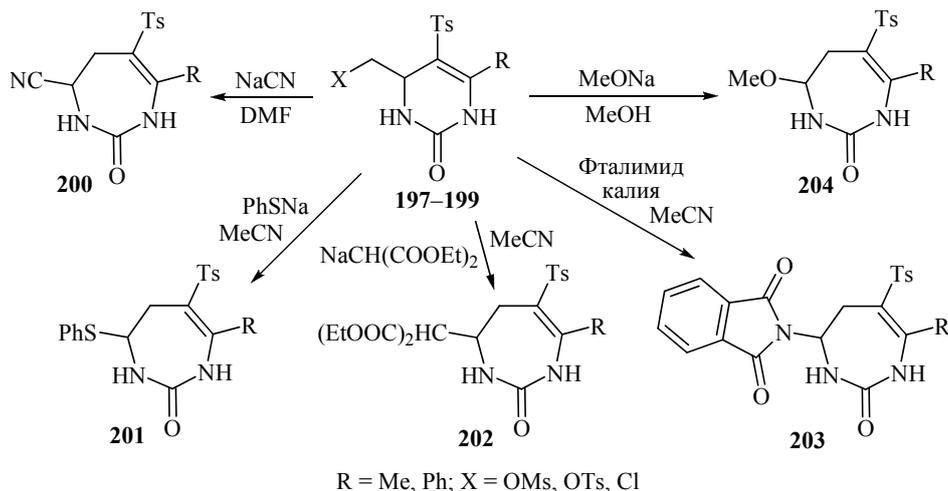
В работах [66–70] предложен общий метод синтеза 5-функционализованных 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-онов(тионов) **188**, основанный на уреидоалкилировании енолятов α -замещённых альдегидов и кетонов с использованием легкодоступных α -тозилзамещённых *N*-алкил(тио)мочевин **189**. Образующиеся продукты замещения тозилльной группы, соединения **190** и/или **191**, далее легко превращаются в пиримидины **188**. Метод очень гибок и даёт возможность получать пиримидины, содержащие разнообразные заместители в различных положениях пиримидинового цикла.



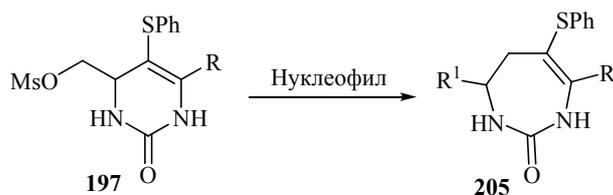
Описанная методология получения тетрагидропиримидинов была использована в синтезе предшественников 1,3-дiazепинов реакцией расширения цикла [71–73]. Таким образом, реакцией сульфена **192**, полученного с выходом 97% при взаимодействии мочевины, бензоилоксиэтанала и *n*-толуолсульфиновой кислоты с енолятами α -тозил- и α -фенилтиокетонов были синтезированы оксоалкилмочевинны **193**. Дегидратация таутомерных гидроксипиримидинов **194** при кипячении в MeCN в присутствии TsOH привела к образованию тетрагидропиримидинов **195**. Гидролиз соединений **195** проводился в водно-этанольном растворе KOH и дал 4-гидроксиметильные производные **196**. Реакция пиримидинов **196** с MsCl или TsCl в присутствии 4-диметиламинопиридина привела к образованию соединений **197** и **198**, а обработка пиримидинов **196** трифенилфосфином в присутствии тетрахлорметана дала 4-хлорметилпиримидины **199**.



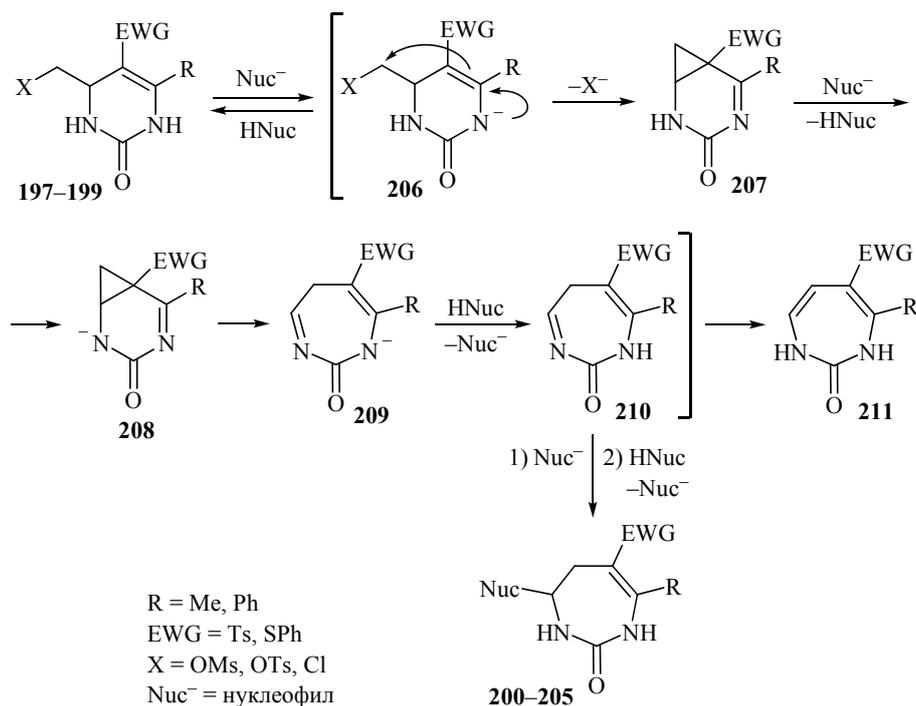
В работах [71, 72] показано, что полученные 5-тозилзамещённые тетрагидропиримидины **197–199** (EWG = Ts) в мягких условиях реагируют с такими нуклеофилами, как NaCN, PhSNa, натриймалоновый эфир и фталимид калия, в результате чего с высокими выходами образуются продукты расширения пиримидинового цикла – соответствующие тетрагидро-1,3-дiazепин-2-оны **200–203**. Легко протекает реакция пиримидинов **197** и **199** с раствором MeONa в метаноле с образованием метоксидазепинов **204** [73].



Использование 5-фенилтиозамещённых тетрагидропиримидинов **197** (EWG = SPh) в синтезе разнообразных diaзепинов описано в работе [73]. В качестве нуклеофильных реагентов использовались NaCN, натриймалоновый эфир, PhSNa, фталимид калия, сукцинимид натрия, MeONa и NaBH₄. Целевые продукты **205** получались, как правило, с высокими выходами.



Закономерности, обнаруженные при изучении реакций расширения пиримидинового цикла соединений **197–199** под действием нуклеофильных реагентов, а также данные квантово-химических расчётов методом DFT (B3LYP/6-31+G(d,p)) позволили предложить уточнённый механизм этих реакций [73]. Реакции начинаются с отщепления протона от более кислой группы 1-NH под действием нуклеофила с образованием анионов **206**, превращающихся далее в циклопропановые интермедиаты **207**. Последующее депротонирование группы NH даёт бициклические анионы **208**, нулевой мостик которых расщепляется с образованием анионов дигидродиазепинов **209**. При протонировании последних образуются 1,5-дигидро-2*H*-1,3-дiazепин-2-оны **210**. Заключительной стадией реакции является нуклеофильное присоединение по связи C=N диазепинов **210** с образованием соединений **200–205**.

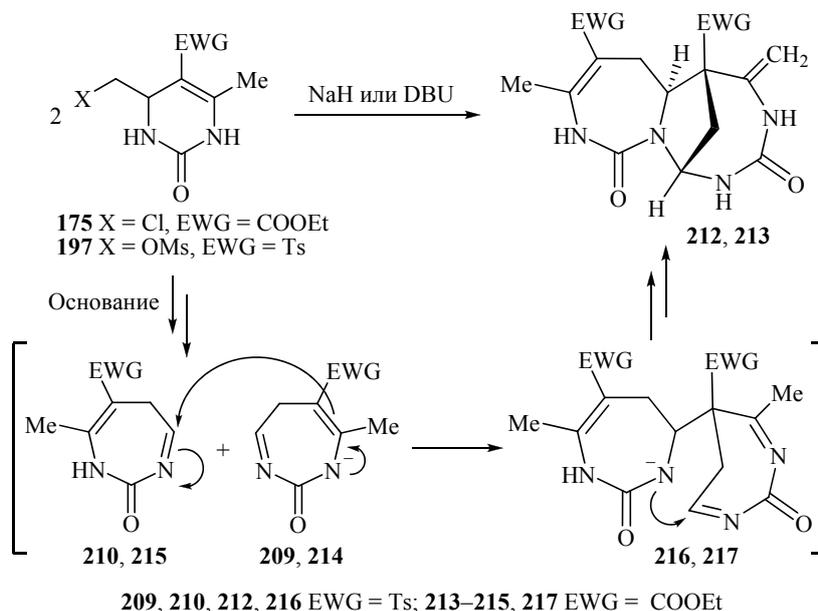


В работах [71, 73] методом спектроскопии ЯМР ^1H сделана попытка обнаружить возможные интермедиаты реакций некоторых пиримидинов **197**, **198** с NaCN и фталимидом калия в ДМСО- d_6 . Однако мониторинг реакционных смесей показал наличие в них лишь исходных соединений и продуктов реакции. Интермедиатов зафиксировано не было, что свидетельствовало об их коротком существовании в условиях реакций.

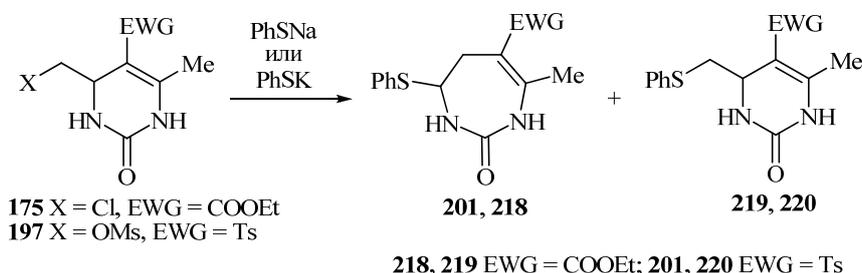
Важной особенностью стадии расширения пиримидинового цикла при образовании диазепинов **200–205** является то, что ключевую роль в ней играет основность нуклеофила, а не его нуклеофильность. Действительно, мониторинг реакций соединений **197** (EWG = SPh, R = Me, Ph) с избытком ДБУ, являющегося сильным ненуклеофильным основанием, в ДМСО- d_6 показал (спектроскопия ЯМР ^1H) образование 2,3-дигидро-1*H*-1,3-дiazепин-2-онов **211** и их сопряжённых оснований [73]. Кроме этого, в реакционных смесях было зафиксировано также наличие небольших количеств циклопропановых интермедиатов **207** (EWG = SPh, R = Me, Ph). Конечными продуктами указанных реакций в обоих случаях были дигидродиазепины **211**.

Очевидно, в отсутствие нуклеофилов эти соединения образовывались из промежуточных диазепинов **210** в результате имин-енаминного таутомерного сдвига.

Интересная каскадная реакция, подтверждающая описанный выше механизм, была обнаружена при изучении взаимодействия пиримидинов **175** и **197** (EWG = Ts, R = Me) с сильными ненуклеофильными основаниями (NaH, DBU) в отсутствие внешних нуклеофилов [74]. При этом с высокими выходами и полностью стереоселективно были получены трициклические соединения **212** и **213**. Образование этих соединений объясняется промотируемым основаниями расширением пиримидинового цикла в соединениях **175** и **197** с последующим межмолекулярным взаимодействием промежуточно образующихся 2,3-дигидро-1*H*-1,3-дiazepин-2-онов **210**, **215** и их сопряжённых оснований **209**, **214**. Продукты этой реакции, соединения **216** и **217**, далее превращаются в бисдиазепиноны **212**, **213**.



Существенное значение основности реакционной среды для протекания реакции расширения пиримидинового цикла было продемонстрировано в работе [75] на примере реакции пиримидинов **175** и **197** (EWG = Ts, R = Me) с PhSNa или PhSK, являющихся сильными нуклеофилами и относительно слабыми основаниями.



Было показано, что в зависимости от условий реакции её продуктами могут быть как соответствующие диазепиноны **218** и **201**, так и 4-(фенилтио-метил)пиримидины **219** и **220**, а также смеси диазепинов и пиримидинов. Так, при проведении реакции в апротонных растворителях (MeCN или ТГФ)

образуются практически чистые диазепины **201** и **218**. Добавление в реакционную среду PhSH, являющегося сопряжённой кислотой используемых нуклеофилов, приводит к образованию помимо диазепинов **218**, **201** также пиримидинов **219**, **220**, доля которых возрастает с увеличением количества добавленного PhSH. При этом параллельно происходит значительное уменьшение скорости всего процесса. При использовании более двух эквивалентов PhSH образование диазепинов **218** и **201** практически полностью ингибируется. Полученные данные о влиянии добавки тиофенола объясняются подавлением этой добавкой стадии депротонирования группы 1-NH, которая и инициирует расширение цикла. В этом случае пиримидины **175** и **197** реагируют с тиофенолят-анионом путём прямого замещения уходящей группы по механизму S_N2 .

В заключение хотелось бы отметить, что описанная в обзоре методология до настоящего времени использовалась лишь для расширения шестичленных азотсодержащих гетероциклических систем до семичленных систем. Очевидно, что синтетические возможности этого подхода в значительной степени остались нераскрытыми. Хотелось бы выразить надежду, что данный обзор будет стимулировать дальнейшие работы в этом направлении.

Авторы выражают благодарность за финансовую поддержку Российскому фонду фундаментальных исследований (грант 12-03-31853 мол_а) и Совету по грантам Президента РФ (грант МК-2956.2013.3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Hesse, *Ring Enlargement in Organic Chemistry*, VCH, Weinheim, 1991, 235 p.
2. C. D. Gutsche, D. Redmore, *Carbocyclic Ring Expansion Reactions*, Academic Press, New York, 1968, 243 p.
3. E. J. Kantrowski, M. J. Kurth, *Tetrahedron*, **56**, 4317 (2000).
4. C. J. Roxburgh, *Tetrahedron*, **49**, 10749 (1993).
5. P. Dowd, W. Zhang, *Chem. Rev.*, **93**, 2091 (1993).
6. H. Stach, M. Hesse, *Tetrahedron*, **44**, 1573 (1988).
7. Л. А. Яновская, В. А. Домбровский, А. Х. Хусид, *Циклопропаны с функциональными группами*, Наука, Москва, 1980, с. 175.
8. H.-U. Reissig, in *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, Z. Rappoport (Ed.), John Wiley & Sons, New York, 1987, vol. 1, p. 375.
9. H. N. C. Wong, M.-Y. Hon, C.-W. Tse, Y.-C. Yip, J. T. Tanko, T. Hudlicky, *Chem. Rev.*, **89**, 165 (1989).
10. F. de Simone, J. Waser, *Synthesis*, 3353 (2009).
11. M. Ya. Mel'nikov, E. M. Budykina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov, *Mendeleev Commun.*, **21**, 293 (2011).
12. P. Tang, Y. Qin, *Synthesis*, **44**, 2969 (2012).
13. D. J. Mack, J. T. Njardarson, *ACS Catal.*, **3**, 272 (2013).
14. U. Eisner, J. Kuthan, *Chem. Rev.*, **72**, 1 (1972).
15. D. M. Stout, A. I. Meyers, *Chem. Rev.*, **82**, 223 (1982).
16. E. Benary, *Chem. Ber.*, **44**, 489 (1911).
17. E. Benary, *Chem. Ber.*, **51**, 567 (1918).
18. E. Benary, *Chem. Ber.*, **53**, 2218 (1920).
19. E. Benary, G. Löwenthal, *Chem. Ber.*, **55**, 3429 (1922).
20. E. Bullock, B. Gregory, A. W. Johnson, P. J. Brignell, U. Eisner, H. Williams, *Proc. Chem. Soc.*, 122 (1962).

21. G. R. Proctor, J. Redpath, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Monocyclic Azepines*, R. Taylor (Ed.), John Wiley & Sons, Chichester, 1996, vol. 56, 619 p.
22. J. B. Bremner, S. Samosorn, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III: Azepines and their Fused-ring Derivatives*, A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. Scriven, R. Taylor (Eds.), Elsevier, Amsterdam, 2008, vol. 13, p. 1–42.
23. P. J. Brignell, E. Bullock, U. Eisner, B. Gregory, A. W. Johnson, H. Williams, *J. Chem. Soc.*, 4819 (1963).
24. E. Bullock, B. Gregory, A. W. Johnson, *J. Chem. Soc.*, 1632 (1964).
25. M. Anderson, A. W. Johnson, *J. Chem. Soc.*, 2411 (1965).
26. R. C. Allgrove, U. Eisner, *Tetrahedron Lett.*, **8**, 499 (1967).
27. R. C. Allgrove, L. A. Cort, J. A. Elvidge, *J. Chem. Soc. C*, 434 (1971).
28. M. Anderson, A. W. Johnson, *Proc. Chem. Soc.*, 263 (1964).
29. P. J. Brignell, U. Eisner, H. Williams, *J. Chem. Soc.*, 4226 (1965).
30. M. E. M. Baggs, B. Gregory, *Can. J. Chem.*, **58**, 794 (1980).
31. J. Ashby, U. Eisner, *J. Chem. Soc. C*, 1706 (1967).
32. U. Eisner, M. Z. Haq, J. Flippen, I. Karle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 357 (1972).
33. J. Ashby, L. A. Cort, J. A. Elvidge, U. Eisner, *J. Chem. Soc. C*, 2311 (1968).
34. E. Bullock, B. Gregory, M. T. Thomas, *Can. J. Chem.*, **55**, 693 (1977).
35. B. Gregory, E. Bullock, T.-S. Chen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1070 (1979).
36. B. Gregory, E. Bullock, T.-S. Chen, *Can. J. Chem.*, **63**, 843 (1985).
37. B. Gregory, E. Bullock, T.-S. Chen, *Can. J. Chem.*, **57**, 44 (1979).
38. D. A. Claremon, D. E. McClure, J. P. Springer, J. J. Baldwin, *J. Org. Chem.*, **49**, 3871 (1984).
39. M. M. Cid, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6033 (1996).
40. R. F. Childs, A. W. Johnson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 95 (1965).
41. R. F. Childs, A. W. Johnson, *J. Chem. Soc. C*, 1950 (1966).
42. M. Mahendran, A. W. Johnson, *J. Chem. Soc. C*, 1237 (1971).
43. G. B. Gill, D. J. Harper, A. W. Johnson, *J. Chem. Soc. C*, 1675 (1968).
44. R. F. Childs, R. Grigg, A. W. Johnson, *J. Chem. Soc. C*, 201 (1967).
45. T. J. van Bergern, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.*, **36**, 978 (1971).
46. U. Groth, L. Richter, U. Schöllkopf, J. Zindel, *Liebigs Ann. Chem.*, 1179 (1992).
47. Y. Koseki, S. Katsura, S. Kusano, H. Sakata, H. Sato, Y. Monzene, T. Nagasaka, *Heterocycles*, **59**, 527 (2003).
48. L. J. Kricka, A. Ledwith, *Chem. Rev.*, **74**, 101 (1974).
49. E. C. Elliott, E. R. Bowkett, J. L. Maggs, J. Bacsá, B. K. Park, S. L. Regan, P. M. O'Neill, A. V. Stachulski, *Org. Lett.*, **13**, 5592 (2011).
50. U. Groth, L. Richter, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.*, 199 (1992).
51. E. D. Bergmann, M. Rabinovitz, *J. Org. Chem.*, **25**, 827 (1960).
52. P. N. Craig, B. M. Lester, A. J. Saggiomo, C. Kaiser, C. L. Zirkle, *J. Org. Chem.*, **26**, 135 (1961).
53. E. D. Bergmann, M. Rabinovitz, A. Bromberg, *Tetrahedron*, **24**, 1289 (1968).
54. R. S. Varma, L. K. Whisenant, D. W. Boykin, *J. Med. Chem.*, **12**, 913 (1969).
55. J. R. Patton, K. H. Dudley, *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 257 (1979).
56. F. F. Molock, D. W. Boykin, *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 109 (1983).
57. H. W. Whitlok, *Tetrahedron Lett.*, **2**, 593 (1961).
58. W. M. De Borggraeve, A. M. Van den Bogaert, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III: 1,3-Diazepines*, A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor (Eds.), Elsevier, Oxford, 2008, vol. 13, p. 161–181.
59. G. V. Boyd, in *Houben-Weyl: Methods of Organic Chemistry*, E. Schumann (Ed.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1997, vol. E9d, p. 299–508.
60. E. Bullock, R. A. Garter, B. Gregory, D. C. Shields, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 97 (1972).
61. J. Ashby, D. J. Griffiths, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 607 (1974).
62. J. Ashby, D. J. Griffiths, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 657 (1975).

63. E. Bullock, R. A. Garter, R. Cochrane, B. Gregory, D. C. Shields, *Can. J. Chem.*, **55**, 895 (1977).
64. D. A. Claremon, S. A. Rosenthal, *Synthesis*, 664 (1986).
65. J. J. Baldwin, D. E. McClure, D. A. Claremon, US Pat. Appl. 4677102.
66. А. Д. Шуталев, В. А. Кукса, *XTC*, 97 (1995). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **31**, 86 (1995).]
67. А. Д. Шуталев, В. А. Кукса, *XTC*, 105 (1997). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **33**, 91 (1997).]
68. A. D. Shutalev, E. A. Kishko, N. V. Sivova, A. Yu. Kuznetsov, *Molecules*, **3**, 100 (1998).
69. A. A. Fesenko, A. D. Shutalev, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 8420 (2007).
70. A. A. Fesenko, D. A. Cheshkov, A. D. Shutalev, *Mendeleev Commun.*, **18**, 51 (2008).
71. A. A. Fesenko, M. L. Tullberg, A. D. Shutalev, *Tetrahedron*, **65**, 2344 (2009).
72. A. A. Fesenko, A. D. Shutalev, *Tetrahedron*, **67**, 6876 (2011).
73. A. A. Fesenko, A. A. Trafimova, A. D. Shutalev, *Org. Biomol. Chem.*, **10**, 447 (2012).
74. A. D. Shutalev, A. A. Fesenko, D. A. Cheshkov, D. V. Goliguzov, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4099 (2008).
75. A. A. Fesenko, L. A. Trafimova, D. A. Cheshkov, A. D. Shutalev, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 5056 (2010).

¹ *Московский университет
тонких химических технологий
им. М. В. Ломоносова,
пр. Вернадского, 86, Москва 119571, Россия
e-mail: shutalev@orc.ru*

Поступило 8.04.2013