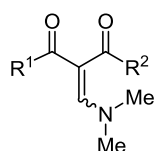


Ациклические енаминодионы в синтезе гетероциклических соединений

Дмитрий Л. Обыденнов^{1*}, Елена В. Чернышова¹,
Вячеслав Я. Сосновских¹

¹ Институт естественных наук и математики
Уральского федерального университета
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия
e-mail: dobydenov@mail.ru

Поступило 9.03.2020
Принято после доработки 8.05.2020



Heterocycles and carbocycles
Regioselectivity
Domino reactions
Natural compounds
Modern inhibitors of HIV integrase
Dolutegravir, cabotegravir, bictegravir,
ciprofloxacin, ivacaftor

В обзоре рассматриваются современные направления применения легкодоступных ациклических енаминодионов в синтезе гетероциклических структур, в том числе лекарственных и природных соединений. Енаминодионы являются скрытыми трикарбонильными соединениями, поэтому их синтетическое применение связано преимущественно с электрофильными свойствами. Кроме того, они могут выступать в роли C-нуклеофилов и участвовать в реакциях формального (4+2)-циклоприсоединения в качестве амбифильных реагентов, а также ключевых интермедиатов во внутримолекулярных циклизациях. В обзоре проанализирована литература 2012–2019 гг., в основу систематизации положена структура образующегося гетероцикла. Библиография обзора включает 97 литературных источников.

Ключевые слова: енаминодион, изоксазол, пиразол, 2-пиридон, 4-пиридон, пиримидин, 4-пирон, пиррол, 4-хинолон, хромон, амбифильность, гетероциклизация, карбоциклизация.

В последнее время в литературе все больше внимания уделяется ациклическим 2-[(диметиламино)-метиле]-1,3-дикарбонильным соединениям (в дальнейшем – енаминодионам), к которым можно отнести енаминодикетоны, енаминокетоамиды и енаминокетоэфиры, как высокоактивным строительным блокам, обладающим многогранной реакционной способностью для конструирования различных биоактивных циклических систем. Благодаря ярко выраженному пуш-пульному характеру связи C=C, который обеспечивается двумя карбонильными группами и сопряженной с ними аминогруппой, эти енамины являются более электрофильными субстратами, чем β-аминовинилкетоны (енамины). Наиболее активным электрофильным центром в енаминодионах является стерически незатрудненное β-положение связи C=C, с которого и начинается первичное взаимодействие с различными нуклеофилами, протекающее как реакция Михаэля с последующим отщеплением диметиламиногруппы.

Енаминодионы обычно используют в качестве 1,3-диэлектрофилов для получения пяти- и шести-

членных гетероциклических соединений, однако их синтетический потенциал этим не ограничивается. Так, при наличии активной метиленовой группы или другого нуклеофильного центра эти субстраты становятся нуклеофильными или амбифильными реагентами, что существенно расширяет возможности их применения в разнообразных хемо- и региоселективных циклизациях. Важно отметить, что в обзорах по енаминонам¹ химические свойства енаминодионов рассматриваются лишь фрагментарно, хотя химия этого класса соединений из-за высокого интереса к ней в последние годы заслуживает отдельного рассмотрения. Действительно, данные субстраты являются базовыми структурами для синтеза самых современных ингибиторов интегразы ВИЧ: долутегравира, биктегравира и каботегравира,² а также антибиотиков хинолонового ряда,³ что дополнительно стимулирует исследования в этой области.

Широкому использованию енаминодионов в органическом синтезе способствуют и удобные методы их получения, которые включают енаминирование

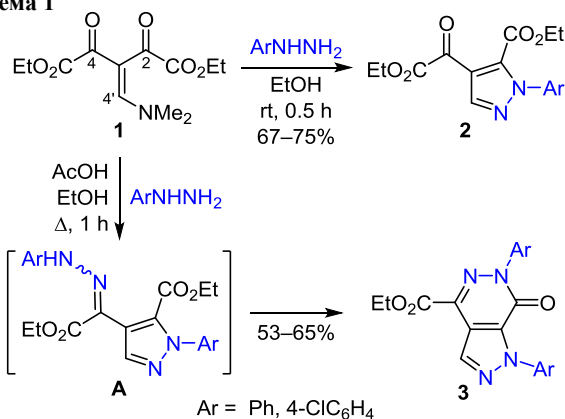
1,3-дикарбонильных соединений с помощью диметил-ацеталей амидов и *C*-ацилирование енаминонов под действием хлорангидридов или ангидридов карбоновых кислот.^{1a} Ввиду того, что рассматриваемые субстраты обычно образуются с почти количественными выходами и высокой селективностью, в ряде случаев их не выделяют в чистом виде, а сразу используют в последующих одnoreакторных трансформациях.

В данном обзоре обобщены и систематизированы последние достижения химии енаминодионов за период 2012–2019 гг. В разделах, посвященных применению енаминодионов исключительно как 1,3-би-электрофилов (синтез пиразолов и пиримидинов), обсуждаются лишь самые важные литературные источники, в которых предлагаются пути решения проблем, связанных с региоселективностью процесса. В обзоре последовательно рассматриваются синтез пяти-, шестичленных и бензоаннелированных шестичленных гетероциклов и карбоциклов.

Синтез пиразолов

Хорошо известно, что реакции енаминодионов с гидразинами приводят к получению пиразолов, многие из которых являются биоактивными молекулами и представляют большой интерес для медицинской химии.^{1,4} В последние годы активно развиваются подходы, связанные с переключаемой региоселективностью и конструированием конденсированных пиразолов.^{5,6} Показано, что взаимодействие симметричного енаминодиона **1**, содержащего пять электрофильных центров, и арилгидразинов протекает при комнатной температуре в EtOH и приводит к пиразолам **2**, которые образуются в ходе первичной атаки аминогруппы по активированной двойной связи (положение 4') с последующей циклизацией по карбонильной группе (положение 2). С избытком арилгидразина и при кипячении в EtOH с добавлением AcOH эта реакция приводит к образованию пиразоло[3,4-*d*]пиридазин-7(6*H*)-онов **3** (схема 1). Интермедиатом последнего превращения является гидразон **A**, который может быть выделен в виде двух геометрических изомеров с общим выходом 92% (*Z*:*E* = 7:16) при взаимодействии пиразола **2** (Ar = Ph) с фенилгидразином в CH₂Cl₂ в присутствии BF₃·OEt₂ при комнатной температуре.⁶

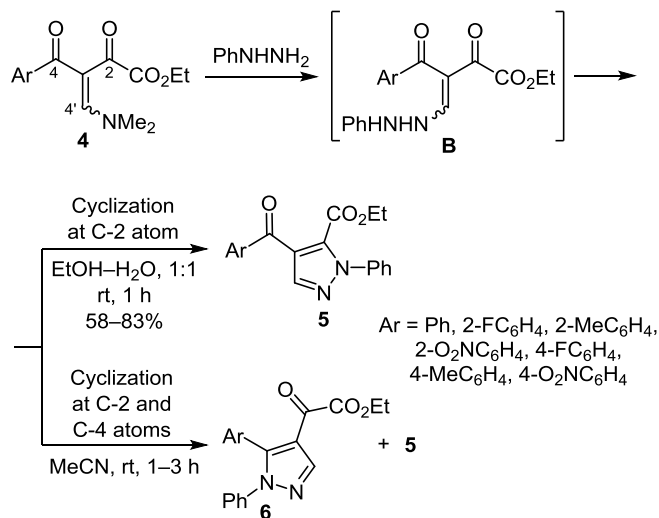
Схема 1



Дальнейшая модификация полученных структур **3** по сложноэфирной группе в разнообразные гидразиды приводит к соединениям, проявляющим противопаразитарную активность в отношении *L. amazonensis*.^{7,8}

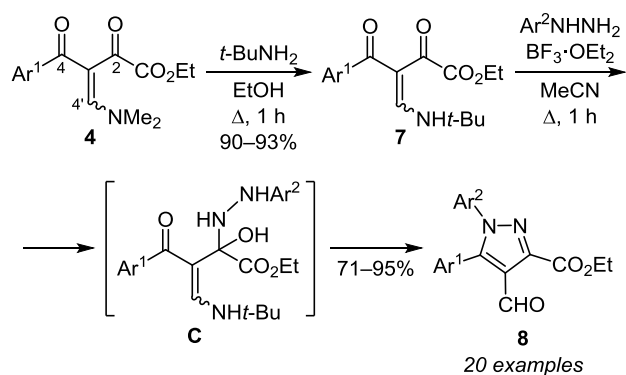
Енаминодионы **4**, содержащие четыре реакционных центра (активированную двойную связь и три неэквивалентные карбонильные группы), при взаимодействии с замещенными гидразинами могут образовывать несколько региоизомерных пиразолов. Обычно первичная атака наблюдается по атому С-4' активированной двойной связи с образованием интермедиата **B**, который далее может превращаться в пиразола **5** и **6**. Обнаружено сильное влияние природы растворителя на направление внутримолекулярной циклизации енгидразина **B**. Так, при проведении реакции в протонном растворителе (смесь EtOH–H₂O) почти исключительно образуются пиразолы **5** как результат циклизации по атому С-2; только в случае Ar = 4-O₂NC₆H₄ наблюдалось небольшое количество (8%) региоизомера **6**. Реакция в MeCN как апротонном растворителе протекала иначе, приводя к смеси пиразолов **5** и **6**, что является следствием циклизации по обеим карбонильным группам (схема 2). В случае енаминодионов **4** с *para*-замещенным фенильным заместителем (Ar = 4-RC₆H₄) при одной из карбонильных групп преимущественно образовывались продукты внутримолекулярной атаки по этой карбонильной группе – пиразолы **6** (содержание в смеси 65–79%), которые были выделены в чистом виде с выходами 50–56%. В случае *ortho*-замещенных соединений **4** (Ar = 2-RC₆H₄) пространственные затруднения при атоме С-4 увеличиваются, в результате чего содержание региоизомера **6** уменьшается до 6–10%, а основным продуктом становится пиразол **5**. Значительное влияние природы растворителя на направление реакции авторы исследования связывают с тем, что в протонных растворителях карбонильная группа в положении 2 более основная и координируется с молекулами растворителя в большей степени, чем ароильный фрагмент, что способствует увеличению ее электрофильных свойств.⁹

Схема 2



Другим важным способом управления селективностью реакции енаминодионов **4** с арилгидразинами является защита атома С-4' поляризованной двойной связи путем замещения диметиламиногруппы на фрагмент объемного *tert*-бутиламина. В образующемся при этом соединении **7** для активации карбонильной группы в положении 2 был использован $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, без которого взаимодействие с арилгидразинами не протекало.¹⁰ Возможный механизм реакции включает первичную нуклеофильную атаку арилгидразина по сложноэфирной группе С(О)OEt с последующей циклизацией интермедиата **C** по атому С-4 и образованием 1,5-диарил-4-формил-3-этоксикарбонил-1*H*-пиразолов **8** (схема 3).

Схема 3



$\text{Ar}^1 = \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; $\text{Ar}^2 = \text{Ph}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$

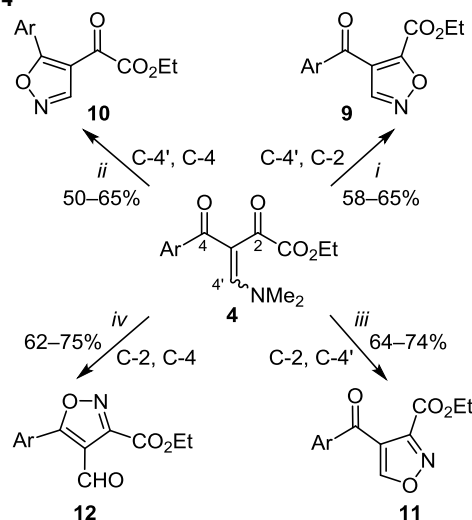
Синтез изоксазолов

По сравнению с пиразолами синтез изоксазолов на основе енаминодионов в литературе представлен весьма ограниченным количеством примеров,^{4d,1} что, по всей видимости, связано с низкой региоселективностью реакции и образованием смеси изомеров. Наибольшее внимание уделено симметричному енаминодионовому субстрату, приводящему к образованию 4-ацетил-5-метилизоксазола.¹¹

Реакция гидроксиламина с несимметричными енаминодионами **4** протекает неселективно, но путем варьирования условий возможно выделить в чистом виде четыре основных региоизомера **9–12**. Авторами исследования было установлено, что региоселективность реакции обеспечивается за счет изменения направления как первичной атаки, так и последующей циклизации, что приводит к образованию преимущественно одного из четырех зафиксированных изомеров. Основные способы управления процессом похожи на таковые в реакции с гидразинами, но есть и ряд особенностей. При взаимодействии с енаминодионами **4** в отсутствие кислот Льюиса первоначальная атака аминогруппы гидроксиламина протекает как присоединение по Михаэлю по атому С-4', а последующая циклизация зависит от использованных условий. Как и в случае с фенилгидразином, в протонных растворителях происходит циклизация по положению 2 с образованием

изоксазолов **9** (условия *i*), а в апротонных – по положению 4 с получением региоизомеров **10** (условия *ii*). Добавление кислоты Льюиса позволяет изменить направление первоначальной атаки аминогруппы, протекающей в данном случае по атому С-2. Последующая циклизация идет по положению 4' и приводит к изоксазолу **11** (условия *iii*). Введение фрагмента стерически затрудненного *tert*-бутиламина в положение 4' защищает атом С-4' от нуклеофильной атаки и способствует нуклеофильной атаке атома кислорода гидроксиламина на аромильную группу, что приводит к образованию формилизоксазолов **12** (условия *iv*)¹² (схема 4).

Схема 4



i: $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (1.2 equiv), EtOH, Δ , 1 h

ii: $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (1.2 equiv), Py (1.2 equiv), MeCN, rt, 2 h

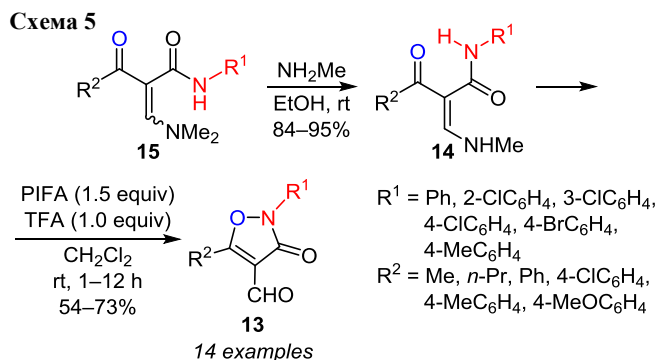
iii: $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (1.2 equiv), Py (1.4 equiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.0 equiv), MeCN, rt, 5 h

iv: 1. $t\text{-BuNH}_2$, MeCN, rt, 2 h; 2. $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (1.2 equiv), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.0 equiv), MeCN, Δ , 3 h; 3. H_2O

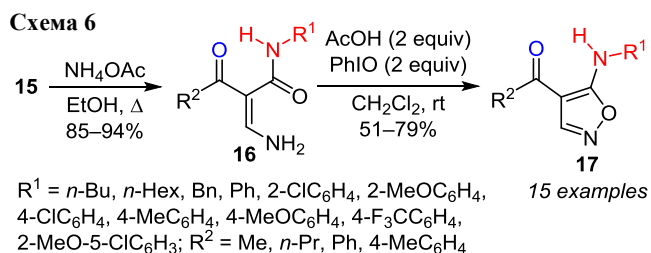
$\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$

В отличие от циклоконденсации, реакция окисления, протекающая через образование связи N–O в енаминонах, содержащих амидный фрагмент, позволяет избежать возникновения нескольких изомеров. Предложен селективный метод получения изоксазолов **13** путем окисления в присутствии [бис(трифторацетокси)иод]бензола (PIFA) амидов **14**, полученных взаимодействием енаминокетоамидов **15** с метиламином (схема 5). В результате реакции происходит образование связи между атомом азота амидного фрагмента и атомом кислорода карбонильной группы. Следует отметить, что диметиламинопроизводные **15** в это превращение не вступают, а использование субстратов с другими фрагментами аминов приводит к образованию продуктов с более низкими выходами. Данный метод позволяет синтезировать изоксазолы **13** с хорошими выходами (54–73%), но является чувствительным к природе заместителя R^1 амидного фрагмента. Так, в случае электроноакцепторных заместителей ($\text{R}^1 = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$) и алкильных групп ($\text{R}^1 = \text{Me}$) реакция не приводит к

желаемым продуктам. В случае заместителей R¹, содержащих электронодонорную группу (Me, OMe) в *орто*- или в *пара*-положении ароматического цикла, происходит гидроксильное бензольного цикла без образования изоксазола в результате окисления под действием PIFA.^{13a}



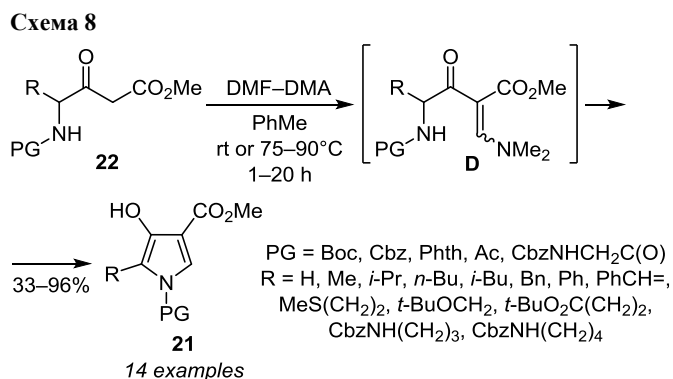
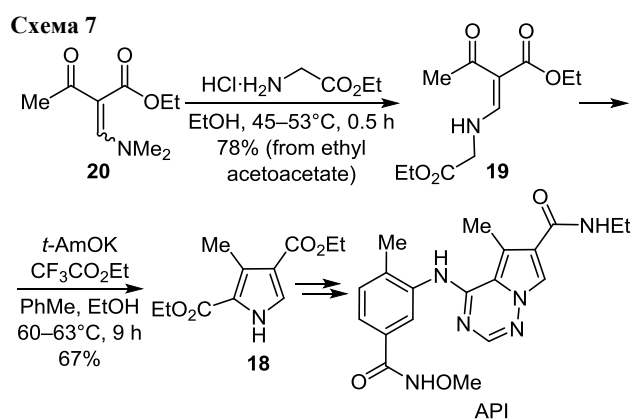
В продолжение исследований по окислительной циклизации 2-[(диметиламино)метил]кетоамидов теми же авторами было обнаружено, что 2-(аминометил)-кетоамиды **16**, полученные реакцией енамидов **15** с NH₄OAc, в присутствии иодозобензола и AcOH взаимодействуют иначе: происходит образование связи N–O между атомом кислорода амидного фрагмента и аминогруппой, что делает возможным получение изоксазолов **17** с выходами 51–79%^{13b} (схема 6).



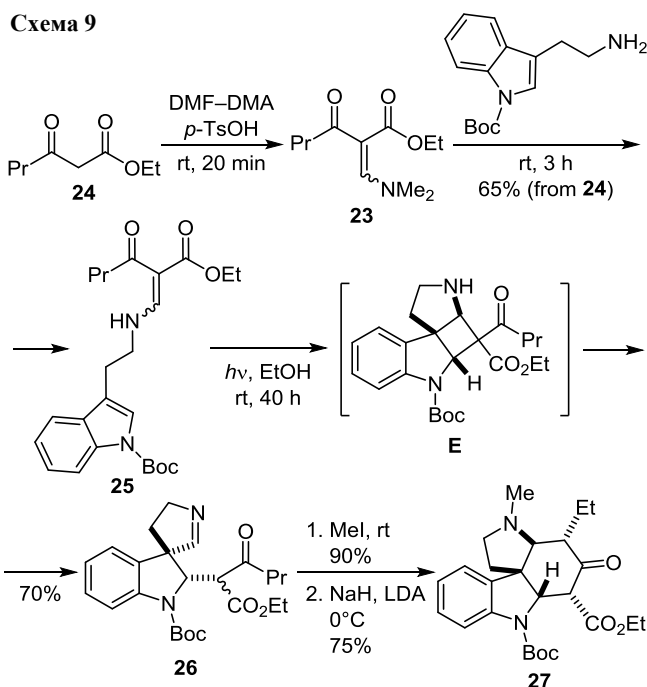
Синтез пирролов

Для получения пирролов на основе енаминокетоэфиров использована конденсация Дикмана. Так, синтез пиррола **18** включает катализируемую *t*-AmOK циклизацию соединения **19**, полученного взаимодействием енаминодиона **20** с гидроксидом этилглицината. Продукт **18** может рассматриваться как ключевой интермедиат, который через *N*-аминирование и циклизацию с формамидом может быть превращен в пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазины, в том числе в сильный ингибитор киназы p38 – соединение API¹⁴ (схема 7).

Предложен еще один метод синтеза замещенных пирролов **21**, в котором использована внутримолекулярная реакция Михаэля. Енаминирование *N*-защищенных аминокетоэфиров **22** с помощью димилацетала *N,N*-диметилформамида (ДМА–ДМФА) в среде сухого PhMe первоначально приводит к енаминодиону **D** (схема 8), который обычно образуется *in situ*, но в ряде случаев (PG = Boc, R = H; PG = Boc, R = Bu; PG = Phth, R = Bn) может быть выделен в чистом виде и подвергнут циклизации в соответствующий пиррол **21**.¹⁵



В 2014 г. Вайт и Ли продемонстрировали возможность использования енаминодионов во внутримолекулярной фотоиндуцированной реакции [2+2]-циклоприсоединения, приводящей к образованию спироочлененных дигидропирролов. На первой стадии енамино-кетоэфир **23**, полученный из β-кетоэфира **24**, взаимодействует с *N*-Boc-защищенным триптамином с образованием соединения **25** с выходом 65% по двум стадиям (схема 9). При облучении через стекло Согех в



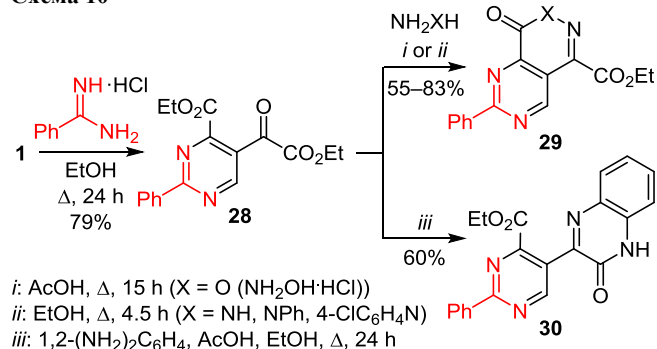
результате внутримолекулярной реакции [2+2]-циклоприсоединения между двойными связями индольного и енаминодионного фрагментов образуется циклобутановый интермедиат **E**, который далее перегруппировывается в спироиндол **26**. Соединение **26** оказалось удобным субстратом для синтеза структурного каркаса винкаалкалоидов (тетрацикла **27**) через метилирование и внутримолекулярную реакцию Манниха в присутствии сильных оснований¹⁶ (схема 9).

Синтез пиридинов

Взаимодействие енаминодионов с 1,3-*N,N*-бинуклеофилами (амидинами^{17a,b,d-i} и аминокзагетероциклами^{4i,15,17c}) позволяет осуществить конструирование пиридинового цикла и введение его в различные биоактивные молекулы.^{1,17} В этом контексте особый интерес представляют направления, связанные с получением конденсированных и гетарилзамещенных пиридинов, а также поиск новых енаминодионов как строительных блоков для их синтеза.^{4i,15,18}

В работе бразильских исследователей найдено, что в реакции поликарбонильного енаминодиона **1** с гидроксидом бензамидина при длительном кипячении в EtOH образуется функционализированный пиридин **28** с выходом 79%. Соединение **28**, содержащее этоксалильный фрагмент, может быть использовано для получения конденсированных и хиноксалинилзамещенных пиридинов **29** и **30** путем взаимодействия с бинуклеофилами¹⁸ (схема 10).

Схема 10



Реакция енаминодионов **31**, содержащих трихлорметильный заместитель при карбонильной группе, при кипячении в MeCN с α-аминозагетероциклами (циклическими амидинами) протекает как первичная атака аминогруппы по реакции Михаэля с последующим элиминированием молекулы диметиламина и расщеплением CHCl₃ под действием атома азота гетероциклической системы, что приводит к получению аннелированных пиридинов **32** с выходами 56–86%¹⁹ (схема 11).

Изучено взаимодействие енаминодионов **33**, содержащих трифторметильную группу, с аминотриазолами **34** при длительном кипячении в MeCN и осуществлен региоселективный синтез 5-трифторметил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинов **35**²⁰ (схема 12). В отличие от продуктов реакции трихлорметилированных соедине-

Схема 11

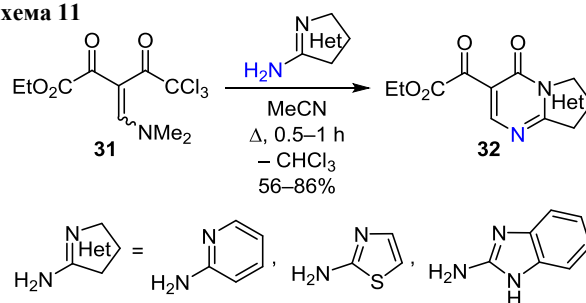
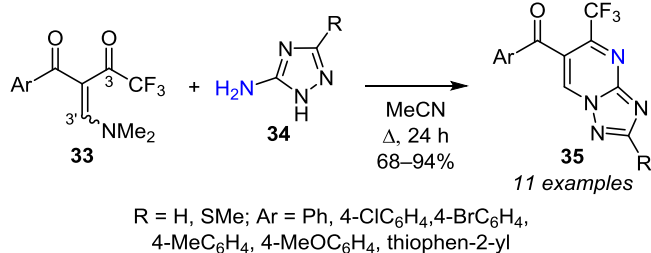


Схема 12

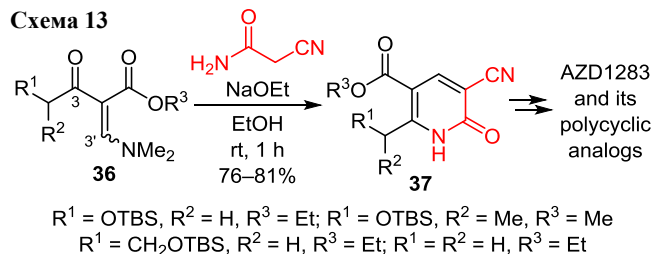


ний **31** с α-аминозагетероциклами, трифторметильная группа в продуктах **35** сохраняется. В реакции енаминодионов **33** с аминотриазолами **34** аминогруппа атакует не трифторацетильный заместитель, а атом N-1 триазольного цикла – положение 3' активированной двойной связи.

Синтез 2-пиридонов

Взаимодействие енаминокетоэфиров **36**, полученных из ацетоуксусного эфира и его замещенных производных, с цианацетамидом, действующим как 1,3-*C,N*-бинуклеофил, протекает в присутствии NaOEt в EtOH и приводит к образованию 6-замещенных 5-(алкоксикарбонил)-3-циано-2-пиридонов **37** (схема 13). Реакция начинается с атаки метиленовой группы цианацетамида по атому C-3' двойной связи енаминокетоэфира **36** с последующей циклизацией по карбонильной группе кетонного фрагмента. 2-Пиридоны **37** были использованы для синтеза антагонистов рецептора P2Y₁₂ – соединения AZD1283 и его полициклических аналогов, обладающих антиагрегантной активностью.²¹ Подобным образом енаминодионы взаимодействуют с тиоацетамидом, что может быть использовано для одnoreакторного конструирования тиено[2,3-*b*]пиридинов.²²

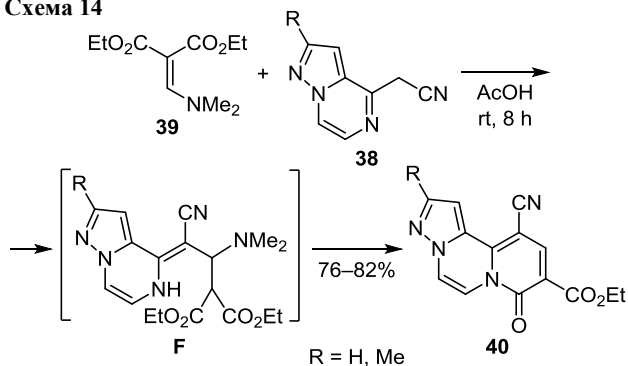
Схема 13



Такие 1,3-*C,N*-бинуклеофилы, как гетарилацетонитрилы **38**, взаимодействуют с 2-[(диметиламино)метил]малонатом **39** аналогичным образом. Реакция

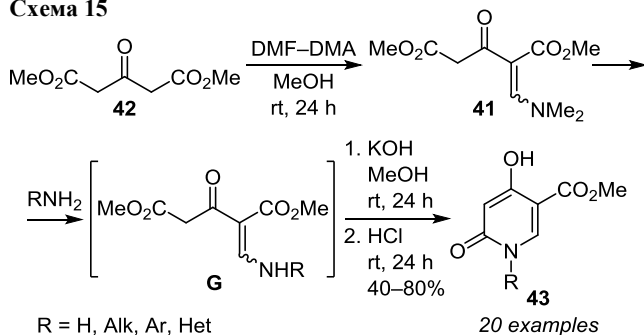
протекает в AcOH при комнатной температуре и приводит к образованию трициклических 2-пиридонов **40** с высокими выходами. Как и в случае с циан-ацетамидом, метиленактивный компонент присоединяется к енаминодиону по реакции Михаэля (интермедиат **F**) с последующим отщеплением диметиламина и циклизацией с участием этоксикарбонильной группы²³ (схема 14).

Схема 14



Другой подход к синтезу 2-пиридонов представлен примером, в котором енаминокетозфир **41**, полученный *in situ* моноенаминированием эфира ацетондикарбоновой кислоты **42** с помощью ДМА–ДМФА в MeOH, используется как 1,5-бизэлектрофил в одnoreакторной реакции с аминами. Обработка соединения **41** первичными аминами приводит к образованию интермедиатов **G**, которые без выделения в присутствии щелочи подвергаются циклизации в 2-пиридоны **43** с выходами 40–80%²⁴ (схема 15).

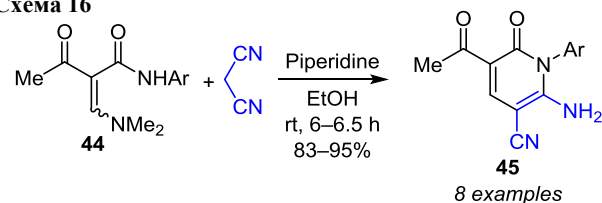
Схема 15



Еще один способ синтеза 2-пиридонов базируется на реакциях формального (4+2)-циклоприсоединения енаминонов, содержащих амидный фрагмент, с метиленактивными соединениями. Описано взаимодействие енаминированных *N*-арилацетоацетамидов **44** с малонитрилом в присутствии пиперидина в EtOH, в результате чего образуются 6-амино-3-ацетил-5-циано-2-пиридоны **45** с выходами 83–95%²⁵ (схема 16).

Продемонстрирована возможность получения сульфаниламидных 2-пиридонов **46** на основе взаимодействия 2-[(диметиламино)метилен]кетоамидов **15** с илидами серы **H**, генерируемыми *in situ* из бромидов цианометиленсульфония **47**. Реакция включает присоединение по Михаэлю с образованием интер-

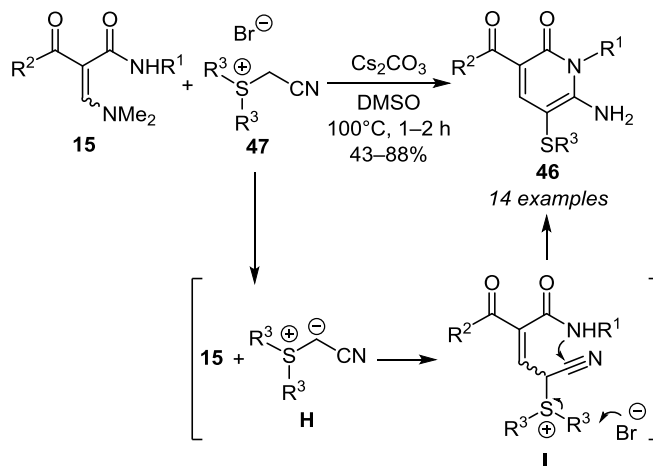
Схема 16



Ar = Ph, 2-ClC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2,4-Me₂C₆H₃

медиата **I**, последующую циклизацию с участием амидного фрагмента и цианогруппы, а также нуклеофильное деалкилирование серы, что приводит к продуктам **46** с выходами 43–88%²⁶ (схема 17).

Схема 17



R¹ = Bn, Ph, 2-ClC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2,4-Me₂C₆H₃
R² = Me, Ph, PhNH, OEt; R³ = Me, Et

Синтез 4-пиридонов

4-Пиридоны – это важнейший класс биоактивных гетероциклических соединений, к которым относятся такие современные ингибиторы интегразы ВИЧ, как долутегравир, биктегравир и каботегравир² (рис. 1).

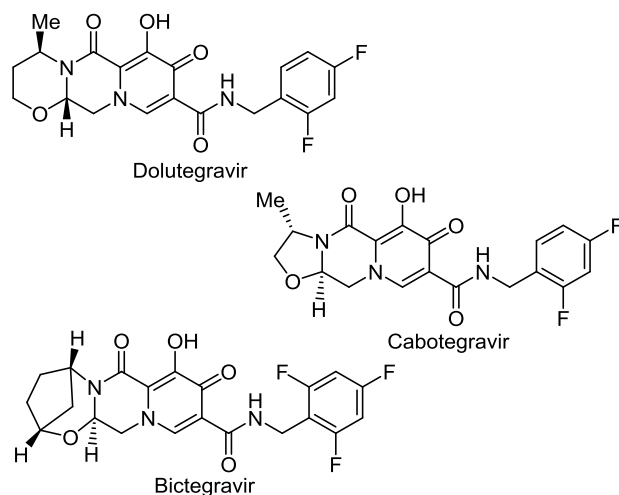
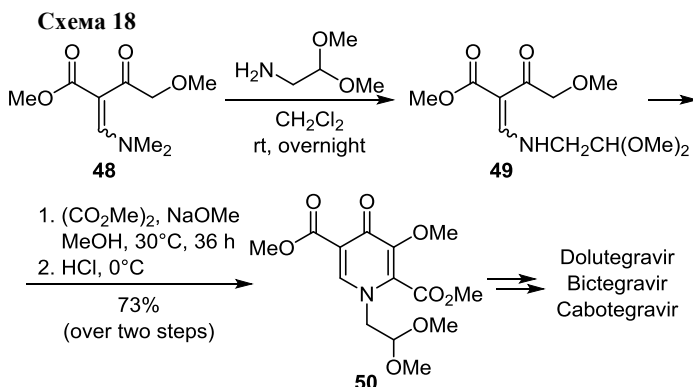


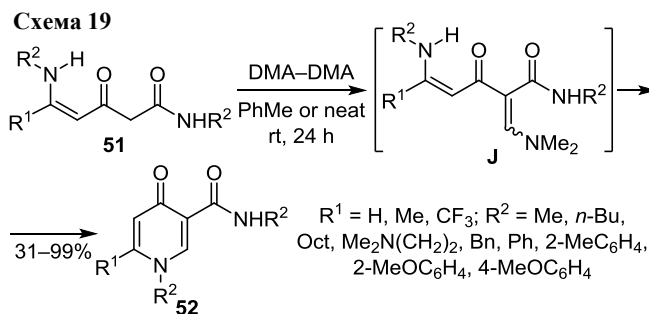
Рисунок 1. Ингибиторы интегразы ВИЧ, содержащие 4-пиридоновый фрагмент.

Одним из наиболее важных методов синтеза 4-пиридонов, который широко используется в медицинской химии для поиска новых биоактивных молекул, является взаимодействие 4-пиронов с аминами.² Реже встречаются реакции различных ациклических 1,5-бизлектрофилов, таких как бисенаминопроизводные эфиров ацетондикарбоновой кислоты или 1,3,5-трикетоноров, с аминами.^{1d} В последнее время все чаще применяется последовательность, основанная на прямой конденсации Кляйзена с участием енаминодионов.²⁷ Так, взаимодействие 2-[(диметиламино)метилен]кетозэфира **48** с диметилацеталем 2-аминоацетальдегида с последующим ацилированием полученного промежуточного продукта **49** с помощью метилового эфира шавелевой кислоты в присутствии NaOMe в MeOH приводит к образованию соединения **50**. Соединение **50** является ключевым интермедиатом в синтезе полициклических карбамоилированных 4-пиридонов, таких как долутегавир, биктегавир и каботегавир^{27a} (схема 18). Для получения долутегавира данный подход был оптимизирован для проточного реактора, что позволило осуществить синтез этого лекарственного соединения в семь стадий из метил-4-метоксиацетата с выходом от 24 до 37%.²⁸

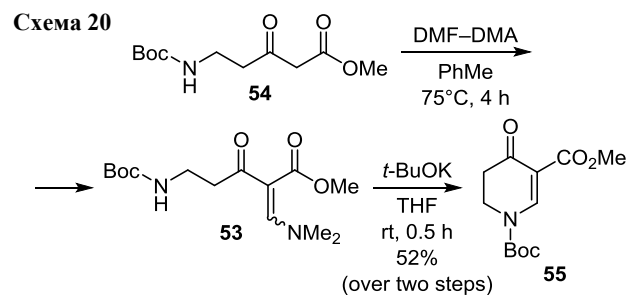


Для синтеза 4-пиридонов также может быть использован метод генерации енаминодиона как активного интермедиата, который далее подвергается внутримолекулярной циклизации под действием внутреннего нуклеофила. При взаимодействии карбамоилированных енаминонов **51**, которые могут быть получены из лактона триацетовой кислоты²⁹ или реакцией 2-циано-4-пиронов с аминами,³⁰ с диметилацеталем *N,N*-диметилацетамида в PhMe или без растворителя происходит енаминирование активной метиленовой группы с образованием интермедиата **J**. Последующая внутримолекулярная циклизация протекает с участием аминогруппы енаминового фрагмента и приводит к образованию биологически важных 4-пиридон-3-карбоксамидов **52** (схема 19). Промежуточный енаминокетонамид **J** в случае $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{R}^2 = n\text{-Bu}$ может быть непосредственно выделен из реакционной смеси с выходом 56% и подвергнут дальнейшей циклизации в соответствующий 4-пиридон **52**.^{30a}

Продемонстрирован еще один пример внутримолекулярной циклизации в синтезе 4-пиридонов. 2-[(Диметил-



амино)метилен]кетозэфира **53**, полученный из *N*-Восзащитенного 5-амино-3-кетопентаноата **54**, циклизуется в присутствии *t*-BuOK в 2,3-дигидро-4-пиридон **55** с выходом 52%¹⁵ (схема 20).



В патентной литературе сообщалось о методе синтеза полициклических 4-пиридон-3-карбоновых кислот **56**, обладающих активностью против вируса герпеса за счет ингибирования белка HBsAg. Первая стадия получения включает взаимодействие енаминокетозэфира **20** как 1,4-амбифила с циклическими имидами, например с 3,4-дигидроизохинолинами **57**, при микроволновом нагревании в ДМСО с добавлением HCl или без катализатора в EtOH, *t*-BuOH или ДМФА, в результате чего образуются дигидропиридоны **58**. Последующее окисление соединений **58** под действием хлоранила и омыление с использованием LiOH приводит к образованию 4-пиридонов **56** (схема 21). В случае диметоксипроизводных дигидроизохинолинов **57** ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{OMe}$) трансформация может быть осуществлена в одnoreакторном режиме.^{31a} Расширение ряда полициклических

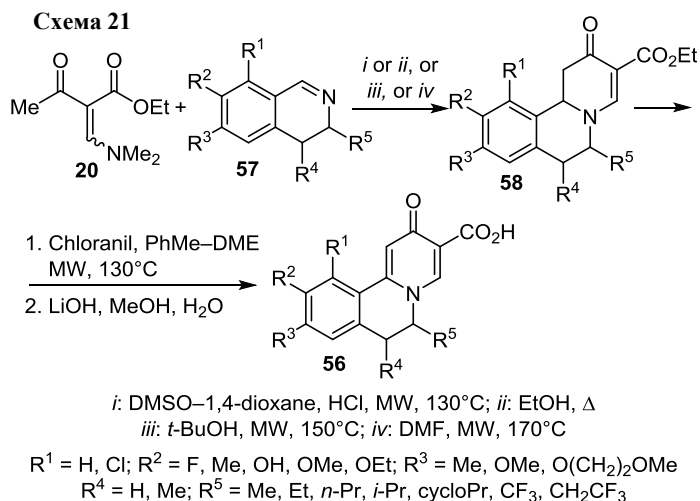
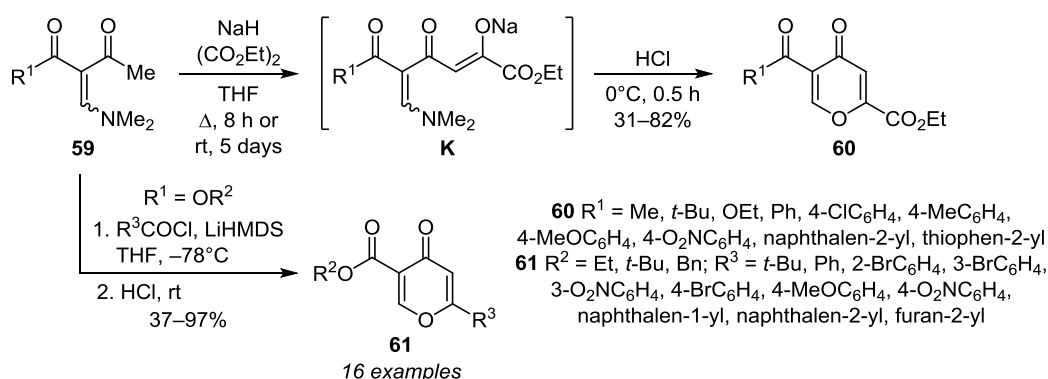


Схема 22



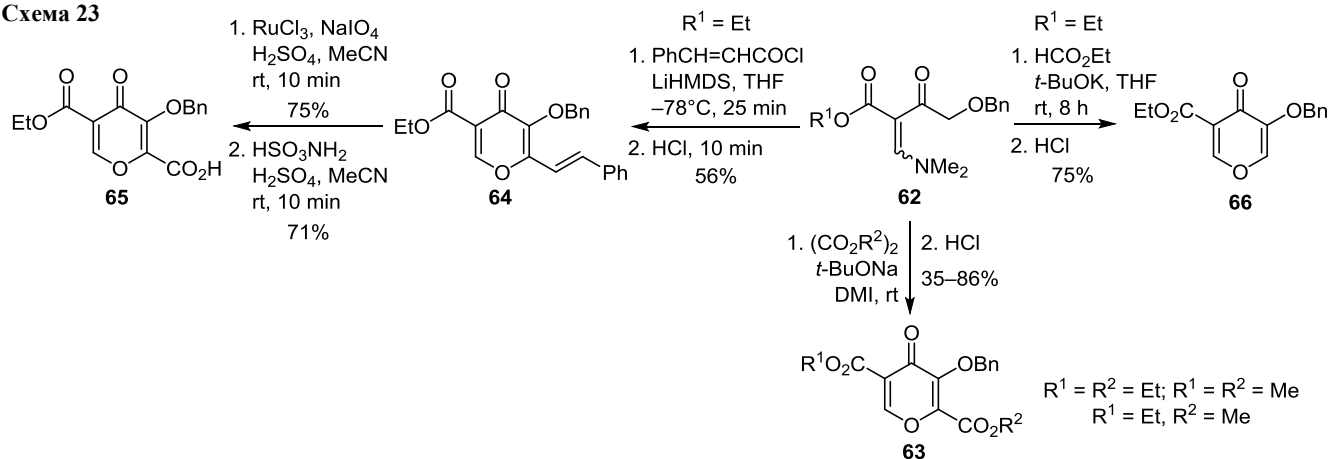
4-пиродонов было достигнуто за счет использования в данной реакции бензазепинов как семичленных циклических иминов.^{31b}

Синтез 4-пиронов

3-Ацил-4-пироны открывают доступ к широкому кругу биологически важных гетероциклических структур, однако получение этих соединений является довольно сложной синтетической задачей из-за их высокой реакционной способности. Нами описан метод ацилирования енаминодикетонов **59**, синтезированных из соответствующих 1,3-дикетонов, под действием диэтилоксалата в присутствии NaH в ТГФ, в результате чего были получены эфиры 5-арил-4-пирон-2-карбоновых кислот **60**. Интермедиатом в этой реакции выступает хелатный комплекс **K**, который при обработке HCl подвергается внутримолекулярной циклизации (схема 22). В случае енаминокетозифера **59**, полученного из ацетоуксусного эфира, этот интермедиат может быть выделен в чистом виде и использован для синтеза диэтилизохелидоната **60** ($\text{R}^1 = \text{OEt}$).³² Описано ацилирование соединений **59**, где $\text{R}^1 = \text{OEt, } Ot\text{-Bu, OBn}$, под действием разнообразных хлорангидридов карбоновых кислот в присутствии $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ (LiHMDS), что открывает путь к ряду эфиров 6-замещенных 4-пирон-3-карбоновых кислот **61**³³ (схема 22). Данный подход был применен в многостадийном синтезе природных соединений пиридинового ряда – пенипиридонов В, D–F и берkeleyамида С, выделенных из *P. funiculosum*.³⁴

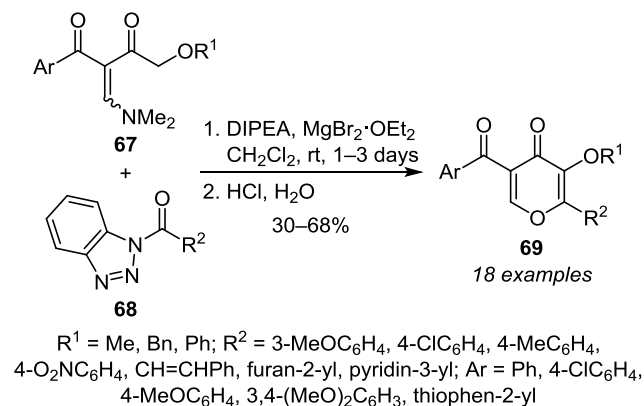
Особо важное значение имеют 3-алкокси-5-карбоксамещенные 4-пироны, так как они используются непосредственно для синтеза современных полициклических ингибиторов интегразы ВИЧ,² а также являются ключевыми структурами при разработке новых биоактивных молекул за счет присутствия в их составе фармакофорного фрагмента дикетобутановой кислоты, определяющего способность ингибировать металлоэнзимы.³⁵ Однако наличие алкоксизаместителя у метиленового компонента енаминодиона приводит к уменьшению эффективности протекания конденсации Кляйзена, а поэтому ряд таких пиронов ограничивается всего лишь несколькими примерами. Большой интерес представляют также 4-пироны, содержащие в положении 2 карбоксылную группу, позволяющую осуществлять конструирование полициклических пиридонов. Установлено, что конденсация бензилоксизамещенных енаминокетозиферов **62** с эфирами щавелевой кислоты наиболее эффективно протекает в 1,3-диметил-2-имидазолидиноне (DMI) в присутствии $t\text{-BuONa}$, приводя к образованию эфиров 3-бензилокси-4-пирон-2,5-дикарбоновых кислот **63**.³⁶ Другой подход основан на ацилировании енаминокетозиферов **62** циннамоилхлоридом в присутствии LiHMDS, в результате чего образуется 2-стирил-4-пирон **64** (выход 56%), который при последующем окислении превращается в 4-пирон-2-карбоновую кислоту **65**.³⁷ В литературе также описано взаимодействие енаминокетозифера **62** ($\text{R}^1 = \text{Et}$) с этилформиатом, приводящее к получению 4-пирона **66** с выходом 75%^{27b,38} (схема 23).

Схема 23



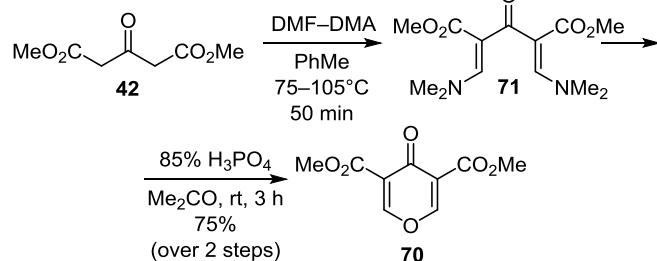
Недавно нами было обнаружено, что фенокси- и алкоксиенамидокетоны **67** могут быть подвергнуты ацилированию с помощью 1-ацилбензотриазолов **68** в условиях "мягкой" енолизации в присутствии DIPEA и $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, что открывает доступ к 3-алкил(арил)-5-ацилокси-4-пиронам **69**³⁹ (схема 24). Важными преимуществами данного метода являются удобная методика проведения синтеза, выделение продукта без использования хроматографии, возможность масштабирования, а также широкий набор заместителей. Следует отметить, что условия "жесткой" енолизации в присутствии алкоглятов не дают положительного результата.

Схема 24



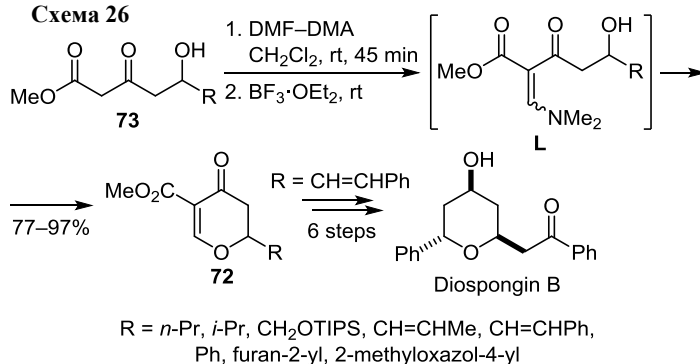
Ху с сотр. предложили двустадийный метод синтеза метилового эфира 4-пирон-3,5-дикарбоновой кислоты (**70**) из диметилового эфира ацетондикарбоновой кислоты (**42**). Бисенаминопроизводное **71**, полученное с помощью енаминирования избытком ДМА–ДМФА в PhMe, было подвергнуто циклизации в присутствии H_3PO_4 . Данная реакция легко масштабируется и позволяет получать 4-пирон **70** с общим выходом 75%⁴⁰ (схема 25).

Схема 25



Описан синтез 2,3-дигидро-4-пиронов **72** путем обработки δ -гидрокси- β -кетозэфиров **73** ДМА–ДМФА с последующей циклизацией в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Хотя енаминодионовые интермедиаты **L** не выделялись, можно предположить, что реакция протекает через их образование. Полученный этим методом дигидропирон **72** ($\text{R} = \text{CH}=\text{CHPh}$) был применен в многостадийном синтезе природного диоспонгина Б (схема 26), выделяемого из корневищ *D. spongiosa* и являющегося ингибитором костной резорбции, вызванной гормоном паразитовидной железы.⁴¹ Данный

Схема 26



подход к конструированию 4-пиронов может быть использован для синтеза 3-ацил-4-пиронов на основе взаимодействия дибензоилацетона с ДМА–ДМФА или ДМА–ДМА.^{1d}

Синтез хромонов и 4-хинолонов

Енаминодикетоны выступают в роли ключевого интермедиата в синтезе высокоактивных 3-ацилхромонов **74**. Ацилирование 2-гидроксибензилзамещенных енаминонов **75** осуществляют действием ангидридов карбоновых кислот или этоксалилхлорида⁴² и через стадию образования енаминодионного интермедиата **M** получают хромоны **74**, содержащие в положении 3 электроноакцепторный ацильный заместитель. Для синтеза 3-ароилхромонов **74** ($\text{R}^2 = \text{Ar}$) используется другая стратегия – енаминирование дикетонов **76** с помощью ДМА–ДМФА.⁴³ Образующиеся *in situ* енаминодионы **M** подвергаются самопроизвольной циклизации за счет фенольной гидроксильной группы и превращаются в 3-ацилхромоны **74** (схема 27), которые, благодаря доступности и повышенной электрофильности атома С-2, обладают высокой реакционной

Схема 27

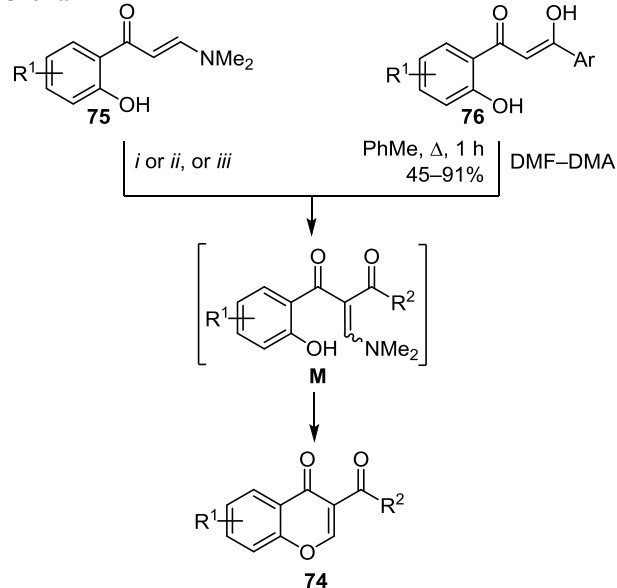
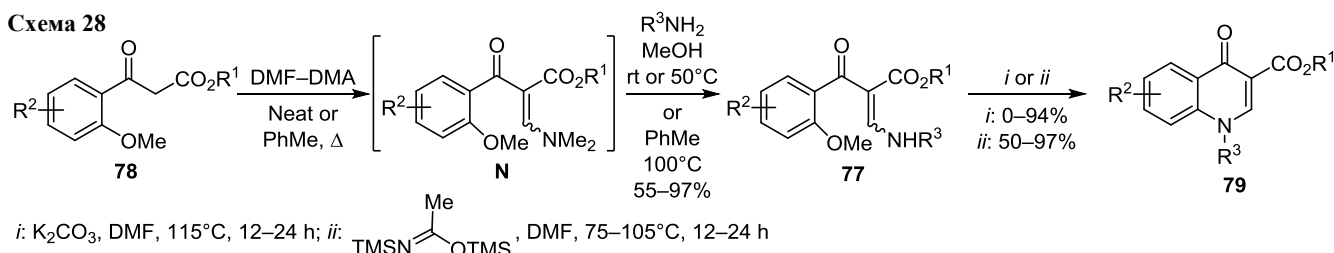


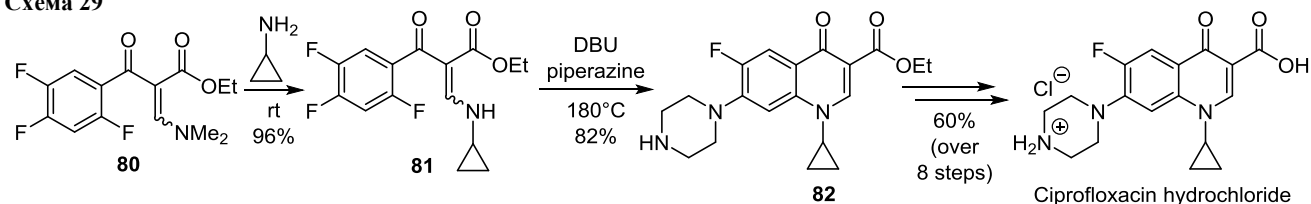
Схема 28



R^1 = Me, Et; R^2 = 5-MeO, 6-Cl, 6-MeO, 7-MeO, 7-MeO-8-Me

R^3 = Et, cycloPr, *t*-Bu, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-F₃CC₆H₄, 4-BnOC₆H₄, 2-Cl-3-MeC₆H₃, 2-Br-4-MeC₆H₃

Схема 29



способностью по отношению к нуклеофилам и активно применяются в синтезе более сложных молекул с полезными свойствами.⁴⁴

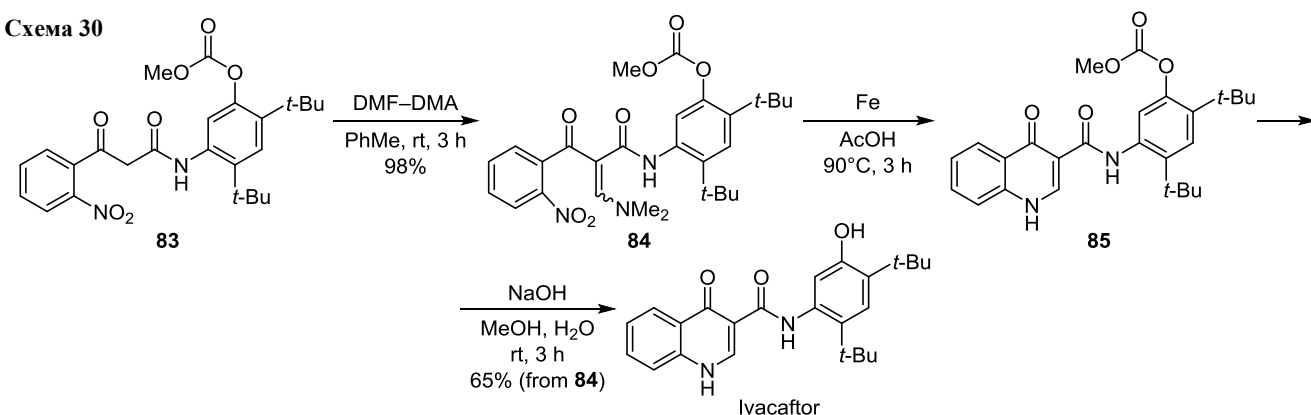
Енаминодионы используют и для построения 4-хинолоновой системы, родственной хрономам. Ключевой стадией в этом случае является реакция нуклеофильного замещения метоксигруппы или атома галогена в ароматическом цикле. Внутримолекулярная циклизация *o*-метоксизамещенных соединений **77**, полученных енаминированием кетоэфиров **78** с помощью ДМА–ДМФА (интермедиат **N**) и последующей обработкой аминами, протекает в присутствии основных катализаторов при нагревании в ДМФА (схема 28). *N,O*-Бис-(триметилсилил)ацетамид является весьма эффективным катализатором, обеспечивающим более широкие границы применения данного превращения по сравнению с K_2CO_3 , что может быть связано с разными механизмами дезароматизации бензольного цикла и образования 4-хинолонов **79**.⁴⁵ Эта стратегия была успешно реализована в семистадийном синтезе ингибитора интегразы ВИЧ, элвитегравира, из 2,4-диметоксибензофенона с общим выходом 29%.⁴⁶

Использование галогензамещенных енаминокетоэфиров позволяет в более мягких условиях осуществлять внутримолекулярную циклизацию через нуклеофильное замещение атома галогена (фтора⁴⁷ или

хлора⁴⁸) в ароматическом цикле и открывает доступ к ряду 4-хинолонов, которые нашли очень широкое применение в качестве лекарственных препаратов, в том числе проявляющих антибактериальную^{47c,e,48f} и противовирусную активность.^{47a,48c–e} Данный подход был оптимизирован для проточного реактора и позволил получить гидрохлорид ципрофлоксацина в 8 стадий с общим выходом 60%. Взаимодействие енаминокетоэфира **80** с циклопропиламином приводит к образованию соединения **81**, которое при нагревании в присутствии DBU и пиперазина подвергается внутримолекулярной циклизации с получением фторхинолона **82** с выходом 82%³ (схема 29).

Описан синтез 4-хинолонов, основанный на внутримолекулярной реакции Михаэля с участием *o*-аминогруппы арильного заместителя енаминодиона с последующим отщеплением молекулы диметиламина. Данный метод был применен для синтеза ивакафтора, используемого при лечении муковисцидоза, из коммерчески доступного 2-нитробензоилхлорида в 6 стадий с общим выходом 39%. Енаминирование амида **83** с помощью ДМА–ДМФА позволяет получить енаминокетоамид **84**, который при восстановлении железом в AcOH подвергается внутримолекулярной циклизации в 4-хинолон **85**. Последующее омыление эфира **85** приводит к получению ивакафтора⁴⁹ (схема 30).

Схема 30



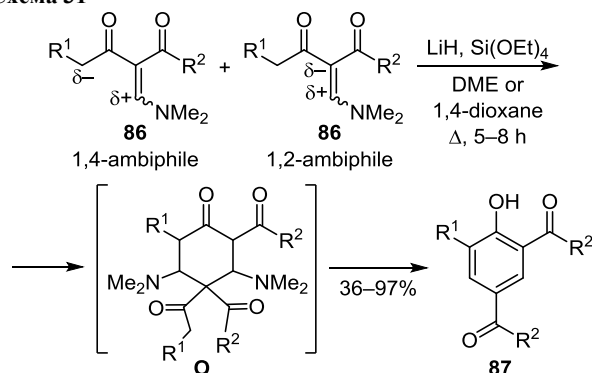
Синтез карбоциклических систем

Амбифильный характер енаминодионов проявляется в синтезе карбоциклических соединений при взаимодействии с высокоактивированными пуш-пульными алкенами. Недавно в нашей группе было обнаружено, что енаминодикетоны **86** вступают в реакцию самоконденсации при кипячении в глицерине или в 1,4-диоксане в присутствии LiH и тетраэтоксисилана с селективным образованием ацилзамещенных фенолов и пирокатехинов **87**, труднодоступных другими методами. Это превращение можно трактовать как двойное присоединение по Михаэлю, приводящее к образованию циклогексанового интермедиата **O** (схема 31), который далее подвергается реакции элиминирования и ретро-реакции Кляйзена. С формальной точки зрения, реакция выглядит как (4+2)-циклоприсоединение между 1,4- и 1,2-амбифилами, роль которых выполняют две молекулы енаминодиона **86**.⁵⁰ Следует отметить, что замещенные бензолы **87** ранее наблюдались в качестве побочных продуктов при синтезе 4-пионов в реакции ацилирования 2-енаминоацетатов в присутствии сильных оснований, таких как алколюляты, гидриды³⁶ или амиды.^{33b}

Продемонстрировано использование эфира **59** ($R^1 = t\text{-BuO}$) для получения трициклической молекулы **88**, которая в дальнейшем служила в качестве ключевого интермедиата в многостадийном синтезе изоцианотерпеноида калихинола С. Особенностью этого превращения является участие в циклизации сразу четырех реакционных центров енаминокетоэфира **59** ($R^1 = t\text{-BuO}$). Первая стадия включает получение бис-*O*-силильного производного **89**, которое затем вступает с геранилфосфонатом **90** в каскадную реакцию Михаэля–Дильса–Альдера через интермедиат **P** с образованием продукта **88** (общий выход для трех стадий 70%; *dr* 5:1 связано с различной конфигурацией при связи C–P)⁵¹ (схема 32).

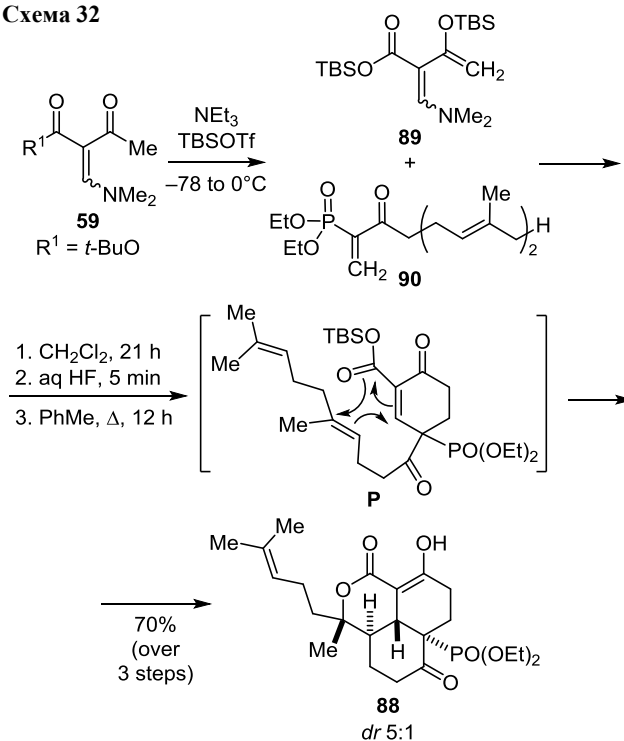
Таким образом, описанные в обзоре енаминодионы, благодаря своей доступности, многофункциональности и высокой химической активности, являются ценными строительными блоками для конструирования различных карбо- и гетероциклических систем. Наличие в этих поликарбонильных молекулах как минимум трех неэквивалентных электрофильных центров позволяет управлять процессами их гетероциклизации под действием динуклеофилов путем изменения условий реакции и природы заместителей. Амбифильный характер енаминодионов делает возможным получение шестичленных гетеро- и карбоциклов через формальное (4+2)-циклоприсоединение, приводящее к образованию новых связей C–C. Благодаря легкой генерации путем взаимодействия 1,3-дикетонов с ДМА–ДМФА, эти структуры могут служить базовыми интермедиатами в домино-реакциях и внутримолекулярных циклизациях. Высокая реакционная способность и широкие синтетические возможности обуславливают использование енаминодионов в синтезе природных и лекар-

Схема 31



$R^1 = \text{H, Me, OMe, OBn, OPh}; R^2 = \text{OEt, Ph, 2-MeOC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, \text{naphthalen-1-yl, naphthalen-2-yl, thiophen-2-yl}$

Схема 32



ственных соединений, что уже нашло свое отражение в ряде работ последних лет. Мы надеемся, что данный обзор послужит дополнительным стимулом для исследований енаминодионов в органическом синтезе и медицинской химии.

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 18-73-00186).

Список литературы

- (a) Stanovnik, B.; Svete, J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2433. (b) Abu-Shanab, F. A.; Sherif, S. M.; Mousa, S. A. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 801. (c) Shawali, A. S. *ARKIVOC* **2012**, (i), 383. (d) Stanovnik, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5120. (e) Граник, В. Г. *Препаративная химия ацеталей амидов и лактамов*; Вузовская книга: Москва, 2011.
- (a) Hughes, D. L. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 716. (b) Schreiner, E.; Richter, F.; Nerdinger, S. In *Topics in*

- Heterocyclic Chemistry*; Maes, B.; Cossy, J.; Polanc, S., Eds.; Springer, 2016, vol. 44, p. 187. (c) Yasukata, T.; Aoyama, Y. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2020**, *78*, 2.
- Lin, H.; Dai, C.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 8870.
 - (a) Toda, N.; Hao, X.; Ogawa, Y.; Oda, K.; Yu, M.; Fu, Z.; Chen, Y.; Kim, Y.; Lizarzaburu, M.; Lively, S.; Lawlis, S.; Murakoshi, M.; Nara, F.; Watanabe, N.; Reagan, J. D.; Tian, H.; Fu, A.; Motani, A.; Liu, Q.; Lin, Y.-J.; Zhuang, R.; Xiong, Y.; Fan, P.; Medina, J.; Li, L.; Izumi, M.; Okuyama, R.; Shibuya, S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 790. (b) Scott, J. S.; deSchoolmeester, J.; Kilgour, E.; Mayers, R. M.; Packer, M. J.; Hargreaves, D.; Gerhardt, S.; Ogg, D. J.; Rees, A.; Selmi, N.; Stocker, A.; Swales, J. G.; Whittamore, P. R. O. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10136. (c) Raepfel, F.; Raepfel, S. L.; Therrien, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 3810. (d) Hanan, E. J.; van Abbema, A.; Barrett, K.; Blair, W. S.; Blaney, J.; Chang, C.; Eigenbrot, C.; Flynn, S.; Gibbons, P.; Hurley, C. A.; Kenny, J. R.; Kulagowski, J.; Lee, L.; Magnuson, S. R.; Morris, C.; Murray, J.; Pastor, R. M.; Rawson, T.; Siu, M.; Ultsch, M.; Zhou, A.; Sampath, D.; Lyssikatos, J. P. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10090. (e) Jia, H.; Bai, F.; Liu, N.; Liang, X.; Zhan, P.; Ma, C.; Jiang, X.; Liu, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 202. (f) Pendri, A.; Dodd, D. S.; Chen, J.; Cvijic, M. E.; Kang, L.; Baska, R. A.; Carlson, K. E.; Burford, N. T.; Sun, C.; Ewing, W. R.; Gerritz, S. W. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 197. (g) Yang, W.; Li, Y.; Ai, Y.; Obianom, O. N.; Guo, D.; Yang, H.; Sakamuru, S.; Xia, M.; Shu, Y.; Xue, F. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 11151. (h) Vekariya, M. K.; Vekariya, R. H.; Brahmshatriya, P. S.; Shah, N. K. *Chem. Biol. Drug Des.* **2018**, *92*, 1683. (i) Ali, K. A.; Elsayed, M. A.; Farag, A. M. *Heterocycles* **2012**, *85*, 1913.
 - (a) Grošelj, U.; Pušavec, E.; Golobič, A.; Dahmann, G.; Stanovnik, B.; Svete, J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 109. (b) Francis, S.; Croft, D.; Schüttelkopf, A. W.; Parry, C.; Pugliese, A.; Cameron, K.; Claydon, S.; Drysdale, M.; Gardner, C.; Gohlke, A.; Goodwin, G.; Gray, C. H.; Konczal, J.; McDonald, L.; Mezna, M.; Pannifer, A.; Paul, N. R.; Machesky, L.; McKinnon, H.; Bower, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 1023.
 - Silva, M. J. V.; Silva, R. G. M.; Melo, U. Z.; Gonçalves, D. S.; Back, D. F.; Moura, S.; Pontes, R. M.; Basso, E. A.; Gauze, G. F.; Rosa, F. A. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 290.
 - Jacomini, A. P.; Silva, M. J. V.; Silva, R. G. M.; Gonçalves, D. S.; Volpato, H.; Basso, E. A.; Paula, F. R.; Nakamura, C. V.; Sarragiotto, M. H.; Rosa, F. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 340.
 - Jacomini, A. P.; Silva, M. J. V.; Poletto, J.; Ribeiro, G. M.; Yokoyama, J. T. C.; Bidóia, D. L.; Paula, F. R.; Nakamura, C. V.; Sarragiotto, M. H.; Rosa, F. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2018**, *29*, 2657.
 - Souza, T. F.; Silva, M. J. V.; Silva, R. G. M.; Gonçalves, D. S.; Simon, P. A.; Jacomini, A. P.; Basso, E. A.; Moura, S.; Martins, M. A. P.; Back, D. F.; Rosa, F. A. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *6*, 627.
 - Silva, M. J. V.; Poletto, J.; Jacomini, A. P.; Pianowski, K. E.; Gonçalves, D. S.; Ribeiro, G. M.; Melo, S. M. S.; Back, D. F.; Moura, S.; Rosa, F. A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12590.
 - van der Zouwen, A. J.; Lohse, J.; Wieske, L. H. E.; Hohmann, K. F.; van der Vlag, R.; Witte, M. D. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2050.
 - Silva, R. G. M.; Silva, M. J. V.; Jacomini, A. P.; Moura, S.; Back, D. F.; Basso, E. A.; Rosa, F. A. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 4773.
 - (a) Yuan, J.; Rao, C. B.; Zhang, Q.; Zhang, R.; Liang, Y.; Zhang, N.; Dong, D. *Synthesis* **2018**, 1875. (b) Li, C.; Yuan, J.; Zhang, Q.; Rao, C. B.; Zhang, R.; Zhao, Y.; Deng, B.; Dong, D. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14999.
 - Shi, Z.; Kiau, S.; Lobben, P.; Hynes, J., Jr.; Wu, H.; Parlanti, L.; Discordia, R.; Doubleday, W. W.; Leftheris, K.; Dyckman, A. J.; Wroblewski, S. T.; Dambalas, K.; Tummala, S.; Leung, S.; Lo, E. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1618.
 - Grošelj, U.; Žorž, M.; Golobič, A.; Stanovnik, B.; Svete, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 11092.
 - White, J. D.; Li, Y. *Heterocycles* **2014**, *88*, 899.
 - (a) Schmitt, E.; Commare, B.; Panossian, A.; Vors, J.-P.; Pazenok, S.; Leroux, F. R. *Chem.–Eur. J.* **2018**, *24*, 1311. (b) Kaping, S.; Kalita, U.; Sunn, M.; Singha, L. I.; Vishwakarma, J. N. *Monatsh. Chem.* **2016**, *147*, 1257. (c) Castillo, J.-C.; Rosero, H.-A.; Portilla, J. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 28483. (d) Črček, B.; Baškovč, J.; Grošelj, U.; Kočar, D.; Dahmann, G.; Stanovnik, B.; Svete, J. *Molecules* **2012**, *17*, 5363. (e) Abdelrazek, F. M.; Elkholi, Y. M.; Salah, A. M.; Abdelazeem, N. M.; Metz, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 824. (f) Scott, J. S.; Gill, A. L.; Godfrey, L.; Groombridge, S. D.; Rees, A.; Revill, J.; Schofield, P.; Sörme, P.; Stocker, A.; Swales, J. G.; Whittamore, P. R. O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6756. (g) Lopes, A. B.; Miguez, E.; Kümmerle, A. E.; Rumjanek, V. M.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Molecules* **2013**, *18*, 11683. (h) Islam, S.; Firestine, S. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 1043. (i) Debenham, J. S.; Madsen-Duggan, C.; Clements, M. J.; Walsh, T. F.; Kuethe, J. T.; Reibarkh, M.; Salowe, S. P.; Sonatore, L. M.; Hajdu, R.; Milligan, J. A.; Visco, D. M.; Zhou, D.; Lingham, R. B.; Stickens, D.; DeMartino, J. A.; Tong, X.; Wolff, M.; Pang, J.; Miller, R. R.; Sherer, E. C.; Hale, J. J. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 11039.
 - Gonçalves, D. S.; Silva, M. J. V.; Souza, T. F.; Jacomini, A. P.; Back, D. F.; Basso, E. A.; Moura, S.; Rosa, F. A. *Synthesis* **2016**, 3042.
 - Campos, P. T.; Rodrigues, L. V.; Belladonna, A. L.; Bender, C. R.; Bitencurt, J. S.; Rosa, F. A.; Back, D. F.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 257.
 - Andrade, V. P.; Mittersteiner, M.; Bonacorso, H. G.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Synthesis* **2019**, 2311.
 - (a) Kong, D.; Xue, T.; Guo, B.; Cheng, J.; Liu, S.; Wei, J.; Lu, Z.; Liu, H.; Gong, G.; Lan, T.; Hu, W.; Yang, Y. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 3088. (b) Andersen, S. M.; Aurell, C.-J.; Zetterberg, F.; Bollmark, M.; Ehrl, R.; Schuisky, P.; Witt, A. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1543.
 - Gao, B.; Dong, D.; Zhang, J.; Ding, C.; Dong, C.; Liang, Y.; Zhang, R. *Synthesis* **2012**, 201.
 - Tsizorik, N. M.; Hrynyshyn, Y. V.; Musiychuk, A. R.; Bol'but, A. V.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 893. [Химия гетероцикл. соединений 2019, 55, 893.]
 - Baškovč, J.; Dahmann, G.; Golobič, A.; Grošelj, U.; Kočar, D.; Stanovnik, B.; Svete, J. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 513.
 - Gao, B.-C.; Sun, Y.-F.; Wang, J.; Zu, L.-W.; Zhang, X.; Liu, W.-B. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 2732.
 - Zhang, Q.; Liu, X.; Xin, X.; Zhang, R.; Liang, Y.; Dong, D. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15378.
 - (a) Wang, H.; Kowalski, M. D.; Lakdawala, A. S.; Vogt, F. G.; Wu, L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 564. (b) Miyagawa, M.; Akiyama, T.; Mikamiyama-Iwata, M.; Hattori, K.; Kurihara, N.; Taoda, Y.; Takahashi-Kageyama, C.; Kurose, N.; Mikamiyama, H.; Suzuki, N.; Takaya, K.; Tomita, K.; Matsuo, K.; Morimoto, K.; Yoshida, R.; Shishido, T.; Yoshinaga, T.; Sato, A.; Kawai, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4739.
 - Ziegler, R. E.; Desai, B. K.; Jee, J.-A.; Gupton, B. F.; Roper, T. D.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 7181.
 - Obydenov, D. L.; El-Tantawy, A. I.; Sosnovskikh, V. Ya. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 8943.

30. (a) Obydenov, D. L.; Sidorova, E. S.; Usachev, B. I.; Sosnovskikh, V. Ya. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3085. (b) Obydenov, D. L.; Suslova, A. I.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 173. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, 56, 173.]
31. (a) Han, X.; Javanbakht, H.; Jiang, M.; Liang, C.; Wang, J.; Wang, Y.; Wang, Z.; Weikert, R. J.; Yang, S.; Zhou, C. WO Patent 2015/113990. (b) Cheng, Z.; Han, X.; Liang, C.; Yang, S. WO Patent 2017/13046.
32. (a) Obydenov, D. L.; Röschenhaler, G.-V.; Sosnovskikh, V. Ya. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6545. (b) Obydenov, D. L.; Röschenhaler, G.-V.; Sosnovskikh, V. Ya. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 472. (c) Obydenov, D. L.; Goncharov, A. O.; Sosnovskikh, V. Ya. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2016**, 65, 2233. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2016**, 2233.]
33. (a) Gerlach, E. M.; Korkmaz, M. A.; Pavlinov, I.; Gao, Q.; Aldrich, L. N. *ACS Chem. Biol.* **2019**, 14, 1536. (b) Shu, L.; Gu, C.; Dong, Y.; Brinkman, R. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16, 1940. (c) El Bakali, J.; Gilleron, P.; Body-Malapel, M.; Mansouri, R.; Muccioli, G. G.; Djouina, M.; Barczyk, A.; Klupsch, F.; Andrzejak, V.; Lipka, E.; Furman, C.; Lambert, D. M.; Chavatte, P.; Desreumaux, P.; Millet, R. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 8948.
34. Zhou, H.; Li, L.; Wu, C.; Kurtán, T.; Mándi, A.; Liu, Y.; Gu, Q.; Gu, T.; Guo, P.; Li, D. *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 1783.
35. (a) Agrawal, A.; DeSoto, J.; Fullagar, J. L.; Maddali, K.; Rostami, S.; Richman, D. D.; Pommier, Y.; Cohen, S. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2012**, 109, 2251. (b) Hare, S.; Vos, A. M.; Clayton, R. F.; Thuring, J. W.; Cummings, M. D.; Cherepanov, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, 107, 20057. (c) Wang, L.; Sarafianos, S. G.; Wang, Z. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 218.
36. Yasukata, T.; Masui, M.; Ikarashi, F.; Okamoto, K.; Kurita, T.; Nagai, M.; Sugata, Y.; Miyake, N.; Hara, S.; Adachi, Y.; Sumino, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, 23, 565.
37. Miyagawa, M.; Akiyama, T.; Taoda, Y.; Takaya, K.; Takahashi-Kageyama, C.; Tomita, K.; Yasuo, K.; Hattori, K.; Shano, S.; Yoshida, R.; Shishido, T.; Yoshinaga, T.; Sato, A.; Kawai, M. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 8101.
38. (a) Kankanala, J.; Wang, Y.; Geraghty, R. J.; Wang, Z. *ChemMedChem* **2018**, 13, 1658. (b) Kankanala, J.; Kirby, K. A.; Liu, F.; Miller, L.; Nagy, E.; Wilson, D. J.; Parniak, M. A.; Sarafianos, S. G.; Wang, Z. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 5051.
39. Obydenov, D. L.; Viktorova, V. V.; Chernyshova, E. V.; Shirinkin, A. S.; Usachev, S. A.; Sosnovskikh, V. Ya. *Synthesis* **2020**, 2267.
40. Hu, X.; Ding, A.; Sun, N.; Hu, B.; Shen, Z.; Jin, L. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, 23, 2439.
41. Clarke, P. A.; Nasir, N. M.; Sellars, P. B.; Peter, A. M.; Lawson, C. A.; Burroughs, J. L. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 6840.
42. (a) You, Z.-H.; Chen, Y.-H.; Tang, Y.; Liu, Y.-K. *Org. Lett.* **2019**, 21, 8358. (b) Bornadiego, A.; Díaz, J.; Marcos, C. F. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 1410.
43. Sambaiah, M.; Raghavulu, K.; Kumar, K. S.; Yennam, S.; Behera, M. *New J. Chem.* **2017**, 41, 10020.
44. (a) Iaroshenko, V. O.; Savych, I.; Villinger, A.; Sosnovskikh, V. Ya.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 9344. (b) Bornadiego, A.; Díaz, J.; Marcos, C. F. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 718.
45. Piša, O.; Rádl, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2336.
46. Rádl, S.; Stach, J.; Piša, O.; Cimbulk, J.; Havlíček, J.; Zajícová, M.; Pekárek, T. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, 53, 1738.
47. (a) Mao, T.-Q.; He, Q.-Q.; Wan, Z.-Y.; Chen, W.-X.; Chen, F.-E.; Tang, G.-F.; De Clercq, E.; Daelemans, D.; Pannecouque, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 3860. (b) Zhi, Y.; Gao, L.-X.; Jin, Y.; Tang, C.-L.; Li, J.-Y.; Li, J.; Long, Y.-Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 3670. (c) Komoriya, S.; Odagiri, T.; Inagaki, H.; Nagamochi, M.; Miyuchi, R.; Yoshida, K.; Kitamura, T.; Takahashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2019**, 67, 47. (d) Li, S.; Jiang, R.; Qin, M.; Liu, H.; Zhang, G.; Gong, P. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2013**, 346, 521. (e) Zheng, H.; Liu, J.; Zhang, P. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 53.
48. (a) Dembélé, O.; Montoir, D.; Yvorra, T.; Sérillon, D.; Tonnerre, A.; Duflos, M.; Robert, J.-M.; Bazin, M.-A. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 3519. (b) Bunce, R. A.; Nammalwar, B. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, 49, 658. (c) Donalizio, M.; Massari, S.; Argenziano, M.; Manfroni, G.; Cagno, V.; Civra, A.; Sabatini, S.; Cecchetti, V.; Loregian, A.; Cavalli, R.; Lembo, D.; Tabarrini, O. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5649. (d) Massari, S.; Mercorelli, B.; Sancineto, L.; Sabatini, S.; Cecchetti, V.; Gribaudo, G.; Palù, G.; Pannecouque, C.; Loregian, A.; Tabarrini, O. *ChemMedChem* **2013**, 8, 1403. (e) Manfroni, G.; Cannalire, R.; Barreca, M. L.; Kaushik-Basu, N.; Leyssen, P.; Winkvist, J.; Iraci, N.; Manvar, D.; Paeshuyse, J.; Guhamazumder, R.; Basu, A.; Sabatini, S.; Tabarrini, O.; Danielson, U. H.; Neyts, J.; Cecchetti, V. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 1952. (f) Al-Qawasmeh, R. A.; Abadleh, M. M.; Zahra, J. A.; El-Abadelah, M. M.; Albashiti, R.; Zani, F.; Incerti, M.; Vicini, P. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2014**, 29, 777.
49. He, Y.; Xu, Q.; Ma, W.; Zhang, J.; Sun, H.; Shen, J. *Heterocycles* **2014**, 89, 1035.
50. Obydenov, D. L.; Chernyshova, E. V.; Sosnovskikh, V. Ya. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 6491.
51. Reiher, C. A.; Shenvi, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 3647.