

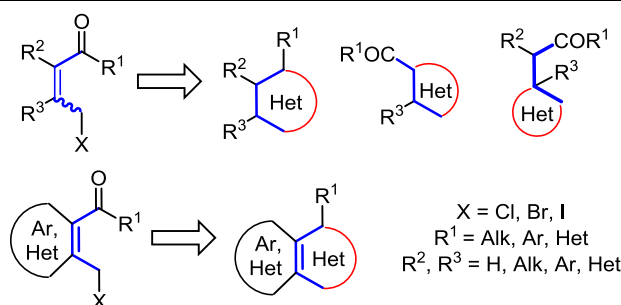
## Гетероциклизации на основе $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов

Людмила М. Потиха<sup>1\*</sup>, Владимир А. Ковтуненко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко,  
ул. Владимирская, 64, Киев 01033, Украина; e-mail: potikha.l.m@gmail.com

Поступило 22.05.2020

Принято 16.06.2020



В обзоре впервые обобщены литературные данные по использованию алифатических и (гет)ароматических  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов в синтезе гетероциклов, содержащих один или несколько гетероатомов в цикле, и их аннелированных аналогов. Методы гетероциклизации распределены в зависимости от механизма реакции. Библиография – 122 источника, охватывает литературу по 2020 г.

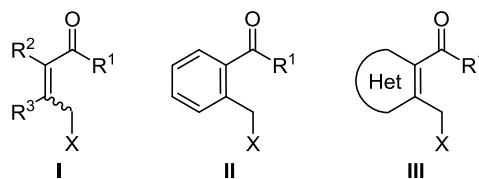
**Ключевые слова:** азепин, азин, азол, винилология,  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенный кетон, гетероциклизация, конденсированный азетероцикл.

$\gamma$ -Галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны вызывают постоянно возрастающий интерес, обусловленный возможностью построения на их основе сложных органических молекул с высокой биологической активностью. Как винилологи  $\alpha$ -галогенкетонов такие соединения характеризуются высокой реакционной способностью и часто используются в качестве алкилирующих реагентов для введения в структуру сложной молекулы енонового фрагмента. Вместе с тем в последние годы существенно возросло количество работ, в которых  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны алифатического ряда I (рис. 1) используются как 2–4-атомные строительные блоки в синтезе гетероциклов. Винилогический подход к построению циклических систем в этих случаях позволяет использовать не только уже известные схемы синтеза, но и существенно расширить их арсенал, в том числе за счет реагентов, которые могут быть в них задействованы.

Согласно критериям, сформулированным Фьюзоном,<sup>1</sup> к винилогическому ряду  $\alpha$ -галогенкетонов относятся также и соединения с кратной связью, входящей в циклическую ароматическую систему, – *орто*-(галогенметил)замещенные арилкетоны II и гетарилкетоны III

(рис. 1). Производные (гет)ароматического ряда II, III демонстрируют сравнимую с представителями алифатического ряда I высокую реакционную способность, что позволяет использовать их в сходных синтетических схемах и условиях реакций.

Типы взаимодействий, в которых могут принимать участие ненасыщенные  $\gamma$ -галогенкетоны, определяют несколько ключевых структурных фрагментов: атом галогена (Cl, Br, I), легко вступающий в реакции нуклеофильного замещения, активированная метиленовая группа в аллильном/бензильном положении, кетогруппа и активированная ею двойная связь в случае соединений алифатического ряда. Двойная связь в



X = Cl, Br, I; R<sup>1</sup> = Alk, Ar, Het; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, Alk, Ar, Het

**Рисунок 1.** Алифатические и ароматические  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны I–III.

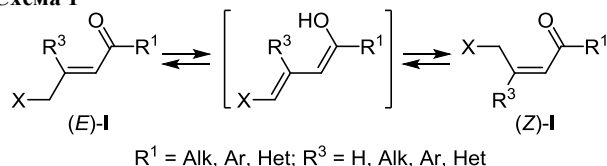
молекулах производных (гет)ароматического ряда II, III дезактивирована участием в ароматической системе, что налагает определенные ограничения на выбор синтетических схем гетероциклизаций с их участием.

Рассмотрение методов гетероциклизаций на основе  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов I–III в данном обзоре базируется на анализе общих схем построения циклических систем со сходными механизмами превращений. Из перечня объектов исключены кетоны с гетероатомными группами в  $\beta$ -положении, поскольку их превращения протекают преимущественно по механизмам и схемам, которые тяжело реализовать для других  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов.

### Реакции $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов как 1,4-дieleктрофильных реагентов с моно- и динуклеофилами

Циклизации с участием галогенметильной и карбонильной групп молекулы, в которых  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны выступают как 1,4-дieleктрофильные реагенты, – наиболее распространенный вариант гетероциклизаций, где используются разнообразные моно- и динуклеофилы. Начальной стадией, как правило, является нуклеофильное замещение атома галогена, завершающееся внутримолекулярной конденсацией по введенному фрагменту. Возможность образования циклических структур по такому пути для  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов алифатического ряда I (в отличие от ароматических соединений II, III) во многих случаях определяется их пространственным строением. Присутствие объемных заместителей (карбо(гетеро)циклов, разветвленных углеводородных радикалов) в  $\beta$ -положении способствует закреплению Z-конфигурации ненасыщенных кетонов I<sup>2</sup> с наименьшим пространственным напряжением в молекуле, тогда как для кетонов I, содержащих в  $\beta$ -положении относительно небольшой заместитель ( $R^3 = H, Me$ ), более характерна E-конфигурация<sup>3</sup> (рис. 1).  $\gamma$ -Галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны I, как винилологи  $\alpha$ -галоген-кетонов, легко подвергаются енолизации, инициируемой как кислотами, так и основаниями, в роли которых могут выступать нуклеофильные реагенты. Следствием этого является E/Z-изомеризация (схема 1), что позволяет использовать для гетероциклизаций и  $\gamma$ -галоген-кетоны I с E-конфигурацией.

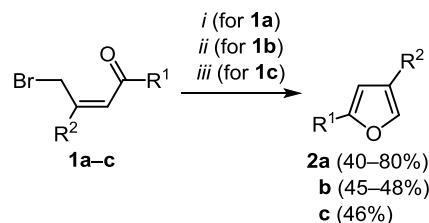
Схема 1



$\gamma$ -Галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны 1a–c с Z-конфигурацией легко образуют продукты внутримолекулярной гетероциклизации, которую формально можно отнести к реакциям с мононуклеофилами на основании общности механизмов циклизации. Результатом такого превращения при кипячении в спиртах является

образование фуранов 2a–c<sup>2c–e,4</sup> (схема 2). В присутствии оснований или кислот повышается вероятность протекания побочных реакций, инициируемых присоединением по Михаэлю нуклеофильного реагента по положению 3  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов,<sup>2e,5</sup> что снижает выходы фуранов.

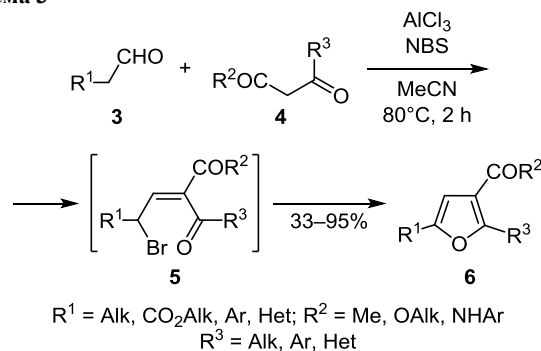
Схема 2



a  $R^1 = R^2 = \text{Ar}$ ; b  $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Ar}$ ; c  $R^1 = R^2 = t\text{-Bu}$   
i: EtOH,  $\Delta$ , 1–3 h; ii: NaOAc, MeOH,  $\Delta$ , 5 h; iii:  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\Delta$ , 3 h

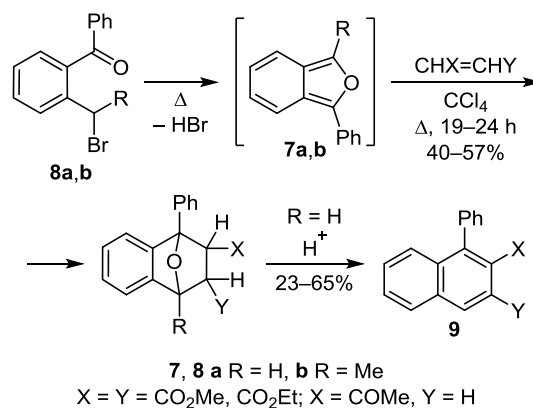
Сравнительно легко протекает циклизация бромированных продуктов конденсации Кнэвенагеля альдегидов 3 и 1,3-дикарбонильных соединений 4. В этом случае  $\gamma$ -бромкетоны 5, которые не были выделены из реакционной среды, быстро превращаются в фураны 6 с умеренными и высокими выходами<sup>6</sup> (схема 3).

Схема 3



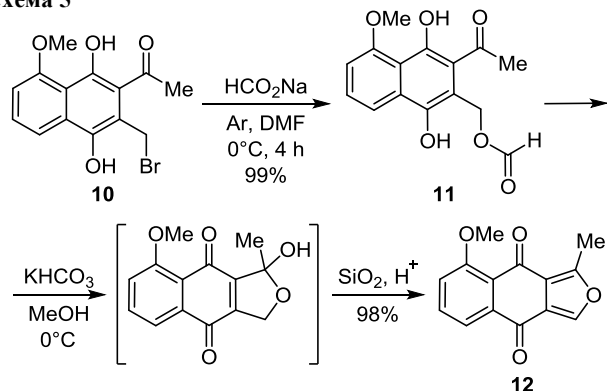
При нагревании или хранении 2-(галогенметил)-бензофеноны 8a,b превращаются в неустойчивые производные 1-фенилизобензофурана 7a,b. Такой вывод сделан на основании того факта, что при нагревании 2-(бромметил)бензофенона (8a) с диенофилами были получены нафталены 9<sup>4</sup> (схема 4).

Схема 4



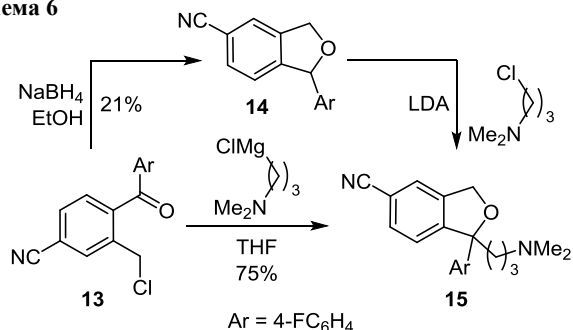
Достройка фуранового цикла к системе нафтален-1,4-диона в случае его 2-ацетил-3-(бромметил)производного **10** была осуществлена в несколько стадий, где ключевым стало получение 3-(формилоксиметил)производного **11**. Дальнейший гидролиз и замыкание фуранового цикла для получения соединения **12** удалось провести в мягких условиях<sup>7</sup> (схема 5).

Схема 5



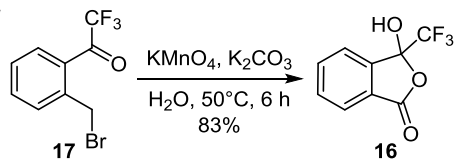
Для иницирования внутримолекулярной циклизации 4-(4-фторфенил)-3-(хлорметил)бензонитрила (**13**) в производное 1,3-дигидроизобензофурана **14** была использована реакция восстановления под действием  $\text{NaBH}_4$ . Соединение **14** является исходным для синтеза антидепрессанта циталопрам (**15**), который получали дальнейшим алкилированием 3-(диметиламино)пропилхлоридом в присутствии диизопропиламида лития как депротонирующего агента.<sup>8</sup> По сходной схеме, но уже при действии С-нуклеофила – 3-(диметиламино)пропилмагнийхлорида, можно получить циталопрам (**15**) в одну стадию с высоким выходом<sup>9</sup> (схема 6).

Схема 6



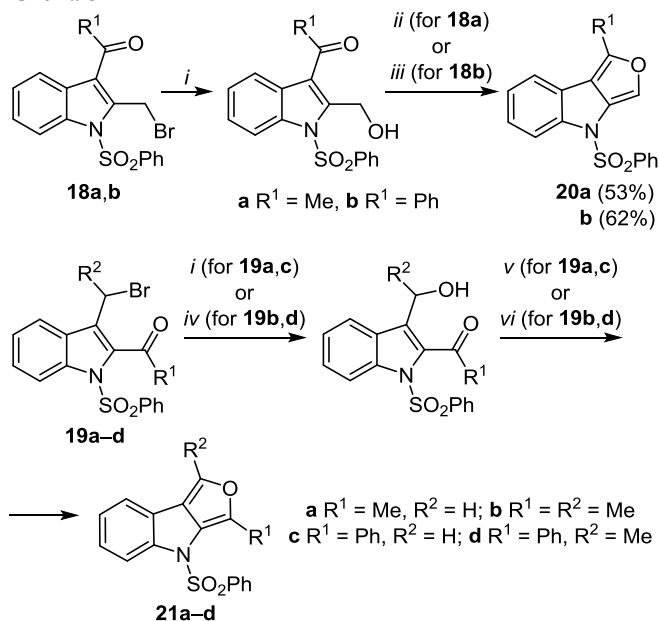
В синтезе регулятора роста растений 3-гидрокси-3-(трифторметил)изобензофуран-1(3*H*)-она (**16**) использован 1-[2-(бромметил)фенил]-2,2,2-трифторэтанон (**17**). Окисление бромметильной группы кетона **17** сопровождается внутримолекулярной циклизацией в относительно мягких условиях<sup>10</sup> (схема 7).

Схема 7



Гидролиз  $\gamma$ -галогенкетонов на основе 3(2)-ацил-индолов **18a,b** и **19a-d**, завершающийся замыканием фуранового цикла, был использован в синтезе 4*H*-фууро-[3,4-*b*]индолов **20a,b** и **21a-d** соответственно. На протекание этой реакции может оказывать влияние строение галогеналкильной группы. Было установлено, что вторичные (гетарилметил)бромиды **19b,d** могут быть гидролизованы легче и в более мягких условиях. Также легче и в отсутствие дополнительных катализаторов протекает и дальнейшая циклизация промежуточных вторичных карбинолов<sup>11</sup> (схема 8).

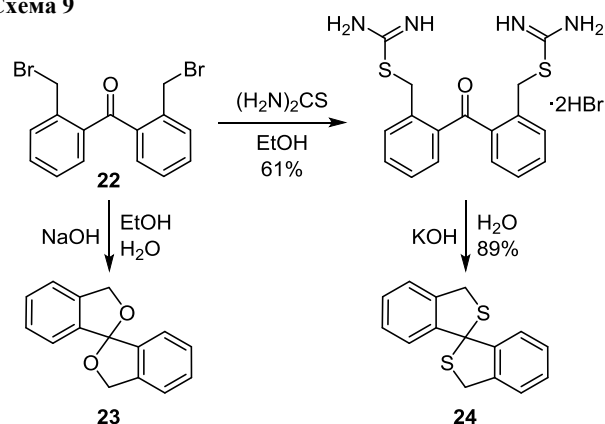
Схема 8



*i*:  $\text{HCO}_2\text{K}$ , Ar,  $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ ,  $\Delta$  (62–82%); *ii*: *p*-TsOH, PhH,  $\Delta$   
*iii*:  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , Ar,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\Delta$ ; *iv*:  $\text{NaHCO}_3$ , Ar,  $\text{H}_2\text{O-THF}$ , rt (96–97%)  
*v*:  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , THF,  $\Delta$  (51–79%); *vi*: PhH or  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\Delta$  (41–61%)

В структуре бис[2-(бромметил)фенил]метанона (**22**) содержатся две галогенметильные группы, пространственное положение которых определяет особенности их реакций с нуклеофилами. Так, при действии водно-спиртового раствора  $\text{NaOH}$  происходит спироциклизация соединения **22**, приводящая к образованию 3*H*,3*H*-1,1'-спироби[изобензофурана] (**23**) (схема 9).<sup>12</sup> При

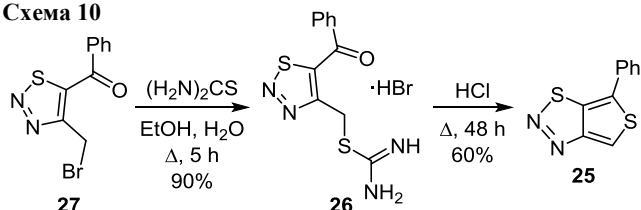
Схема 9



использовании тиомочевин в двустадийном синтезе в сходных условиях получен его тиоаналог – спиро-бисульфид **24**<sup>13</sup> (схема 9).

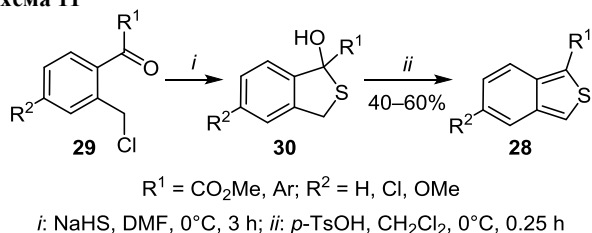
Подобный подход для достройки тиофенового цикла использован и для получения тиено[3,4-*d*][1,2,3]тиадиазола **25**, но в этом случае циклизация промежуточной тиуруниевой соли **26**, полученной из кетона **27**, осуществлена при кипячении в концентрированной HCl<sup>14</sup> (схема 10).

Схема 10



Простой и эффективный метод получения 1-арил- и 1-(метоксикарбонил)бензо[*c*]тиофенов **28** основан на реакциях 2-(хлорметил)бензофенонов **29** с NaHS. Дегидратация промежуточных карбинолов **30** происходит в присутствии каталитических количеств *p*-TsOH<sup>15</sup> (схема 11).

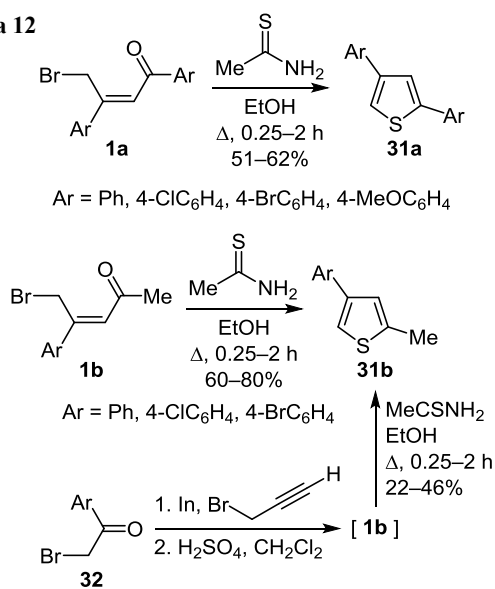
Схема 11



Известный подход к построению тиофенового и селенофенового циклов, базирующийся на использовании тиоацетамида или селенопропанамида в реакциях с 1,4-дизлектрофилами, успешно применяется также и в синтезах на основе  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов. Тиоацетамид, в отличие от тиомочевин и сульфидов, эффективно использован в синтезах на основе галогенкетонных как (гет)ароматического, так и алифатического ряда. Реакции последних изучены меньше, известны синтезы на основе производных  $\gamma$ -бромбут-2-ен-1-она **1a**<sup>2c</sup> и  $\gamma$ -бромпент-3-ен-2-она **1b**<sup>2b</sup>. Тиофены **31a,b** получены с выходами от умеренных до высоких при кипячении бромкетонных **1a,b** с тиоацетамидом в EtOH. Поскольку часть  $\gamma$ -бром- $\beta$ -арилкетонных **1b** оказались неустойчивыми соединениями, для таких случаев предложен одnoreакторный путь получения тиофенов **31b** из производных фенацилбромида **32** без выделения соответствующих  $\gamma$ -бромкетонных **1b**<sup>2b</sup> (схема 12).

При кипячении смеси гетероциклов **33–42** и тио- или селеноамидов в EtOH получен ряд гетарилконденсированных тиофенов **43–52** и селенофенов **53–61**. Выходы целевых селенофенов **53–61**, как правило, ниже, поскольку реакции селеноамина с исходными бромидами сопровождаются образованием продуктов их

Схема 12



Ar = Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
 Ar = Ph, 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, naphthalen-2-yl

восстановления. 4-Бензоилпиразолы **34** образуют тиено[3,4-*c*]пиразолы **44**<sup>16</sup> с выходами выше, чем выходы продуктов, полученных из бромкетонных ряда фурана **33a,b**,<sup>16,17</sup> бензофурана **39**, **40a,b**<sup>18</sup> и индола **41**, **42**.<sup>17</sup> Однако соответствующие селенофенопиразолы при действии селеноамина в таких же условиях получить не удалось. Самые высокие выходы тиеноконденсированных продуктов **45** и **46** и селенофеноконденсированных продуктов **54** и **55** отмечаются при использовании 4(5)-бензоил-1,2,3-тиадиазолов **35** и **36** в качестве исходных соединений.<sup>14</sup> С несколько меньшими выходами, но большими, чем выходы продуктов в реакциях производных (бензо)фурана и индола, образуются тиено- и селенофеноконденсированные 1,3-тиазолы **47** и **56**<sup>19</sup> и 1,3-селеноазолы **48**, **57**<sup>19b</sup> (схема 13).

В случае 3-бензоил-2-(бромметил)хромоны **62a** ( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ) для получения целевого тиено[3,4-*b*]хромоны **63a** потребовалось добавление NaOAc.<sup>20</sup> Более эффективно превращение соединений **62a,b** в тиено[3,4-*b*]хромоны **63a,b** протекает при нагревании в ДМФА<sup>21</sup> (схема 14).

$\gamma$ -Галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны успешно используются в одной из общих схем получения пирролов, основанной на взаимодействии первичных аминов с 1,4-дизлектрофильными реагентами.  $\gamma$ -Хлоркетоны **64a** с *E*-конфигурацией в реакциях с 2-бромэтиламино<sup>22</sup> и аминспиртами<sup>23</sup> легко образуют 1,2-дизамещенные пирролы **65** в достаточно мягких условиях (схема 15). При этом присутствие объемного заместителя ( $R^1 > \text{C}_3\text{H}_7$ ) в молекуле кетона **64a** инициирует побочную реакцию циклизации в соответствующие фураны с выходами 11–17%.<sup>22</sup>

Также получены 2-алкилпирролы **66a,b** в реакциях кетонных **64a,b** с рядом гомохиральных алкиламинов,  $\beta$ -аминоспиртов и  $\alpha$ -аминокислот<sup>24</sup> (схема 15). Пирролы **65** и **66a,b** образуются с высокими выходами преимущественно при нагревании реагентов в PhH или Et<sub>2</sub>O

Схема 13

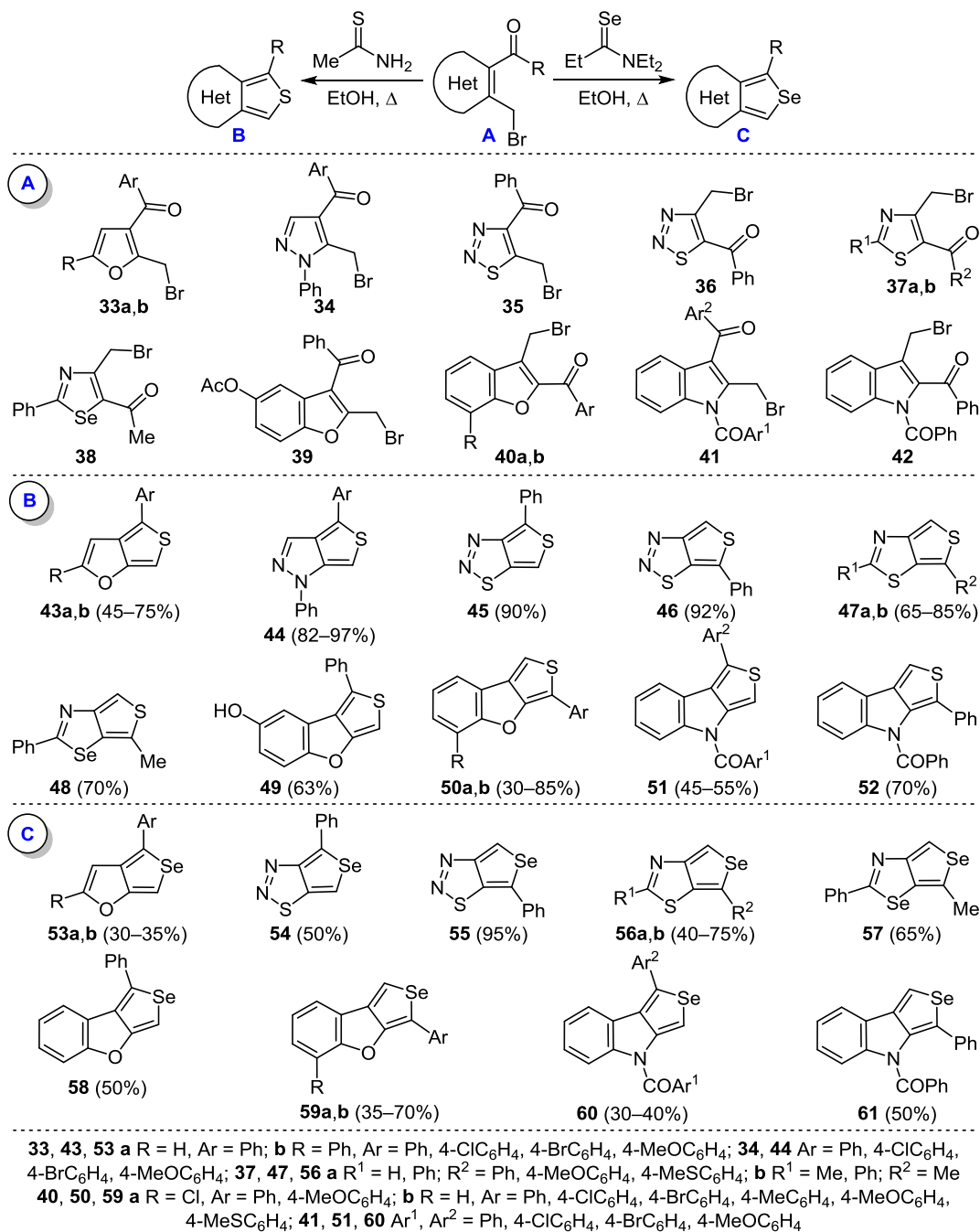


Схема 14

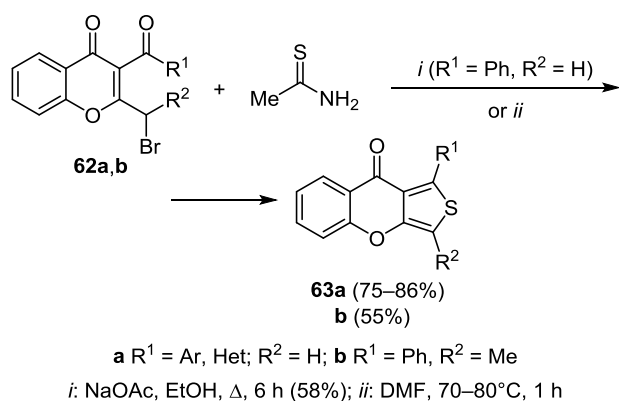
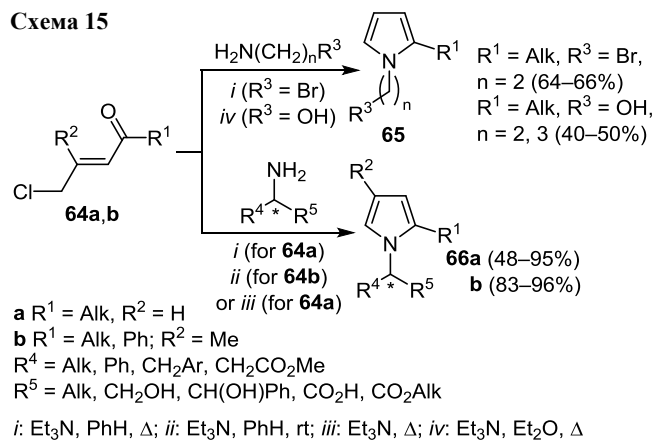


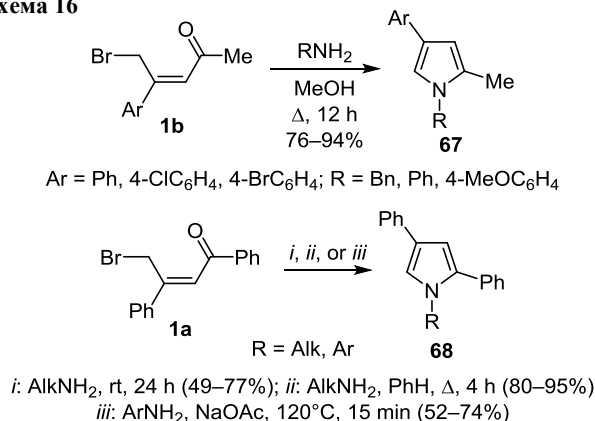
Схема 15



в присутствии Et<sub>3</sub>N, или в самом Et<sub>3</sub>N. Проведение реакций на SiO<sub>2</sub> при микроволновом облучении позволяет получить продукты высокой чистоты и с несколько бóльшими выходами за меньшее время.<sup>24c</sup> Исходные  $\gamma$ -хлоркетоны **64a,b** вводились в реакции в виде смесей с продуктами их аллильной перегруппировки, которые, по мнению авторов работы,<sup>24a</sup> также принимают участие в образовании пирролов, о чем свидетельствуют высокие выходы целевых продуктов. Научной группой А. Демира была изучена стереохимия этих реакций и установлено, что рацемизация хирального центра не происходит, как и ожидалось, а вероятный механизм образования пирролов включает стадию алкилирования амина.<sup>24c</sup>

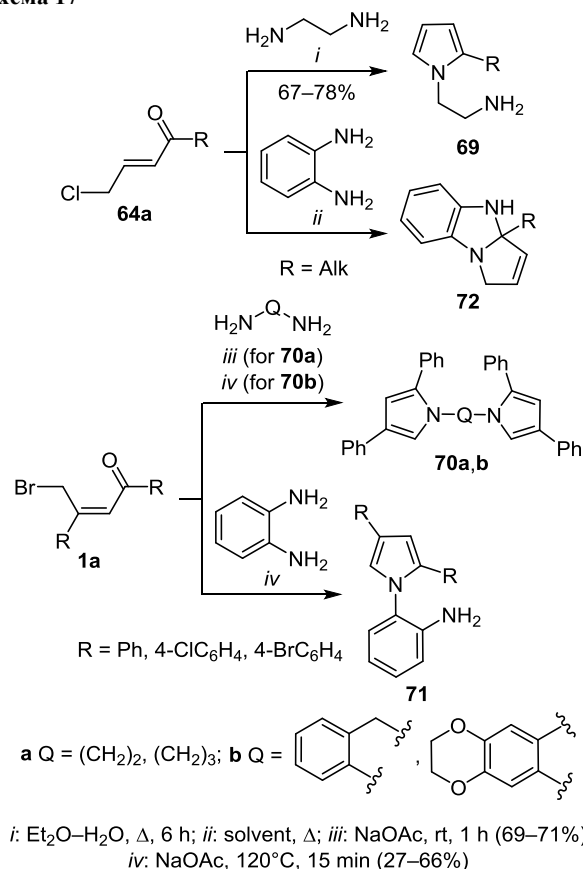
$\gamma$ -Бромзамещенные кетоны с *Z*-конфигурацией легко циклизируются в пирролы без дополнительного основного катализатора при проведении реакций в растворителях разной полярности. Так, синтезы пирролов **67** на основе  $\beta$ -арилпент-3-ен-2-онов **1b** проводили при кипячении в MeOH.<sup>2d</sup>  $\gamma$ -Бромдипнон **1a** (R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Ph) взаимодействует с алифатическими аминами уже при комнатной температуре,<sup>25</sup> однако при кипячении в PhH выходы целевых продуктов **68** выше.<sup>26</sup> Для получения *N*-арилпирролов **68** эффективным также оказалось сплавление смеси реагентов в присутствии NaOAc<sup>27</sup> (схема 16).

## Схема 16



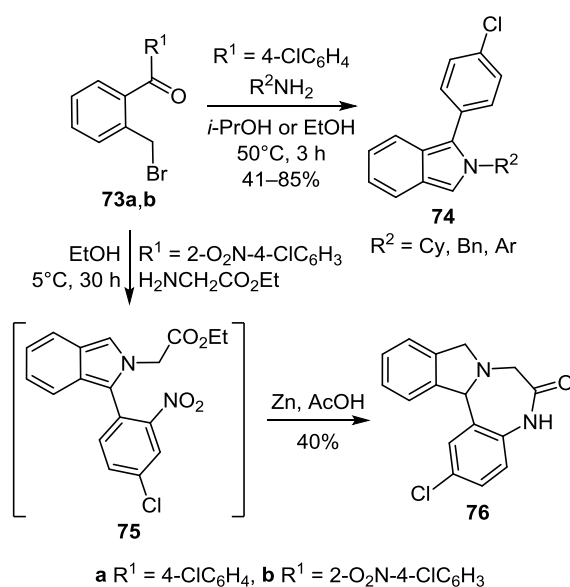
Использование этилендиамина в реакциях с (*E*)- $\gamma$ -хлоркетонами **64a** без основного катализатора приводит к замыканию пиррольного цикла только по одной аминогруппе и образованию соединений **69**.<sup>28</sup> При взаимодействии  $\gamma$ -бромкетонов **1a** с алифатическими диаминами,<sup>27</sup> 2-(аминометил)анилином или 6,7-диамино-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксином<sup>29</sup> в присутствии NaOAc циклизация происходит по обеим аминогруппам и приводит к образованию биспирролов **70a,b**. В случае *орто*-фенилендиамина одна аминогруппа остается свободной,<sup>27,29</sup> что позволило использовать 2-(пиррол-1-ил)фениламинами **71** в дальнейших гетероциклизациях. В то же время реакции кетонов **64a** с *о*-фенилендиамином,<sup>30</sup> в отличие от реакций  $\gamma$ -бромкетонов **1a**, сопровождаются каскадными превращениями и завершаются образованием 2-алкилпирролино[1,2-*a*]бензимидазолов **72** (схема 17).

## Схема 17



В отличие от  $\gamma$ -галогенкетонов алифатического ряда реакции производных 2-(бромметил)бензофенона с первичными аминами представлены немногочисленными примерами. [2-(Бромметил)фенил](4-хлорфенил)метанол (**73a**) взаимодействует с первичными алкиламинами и анилинами при нагревании в спиртах и образует 2-замещенные 1-арилизоиндолы **74** с выходами от умеренных до высоких<sup>31</sup> (схема 18).

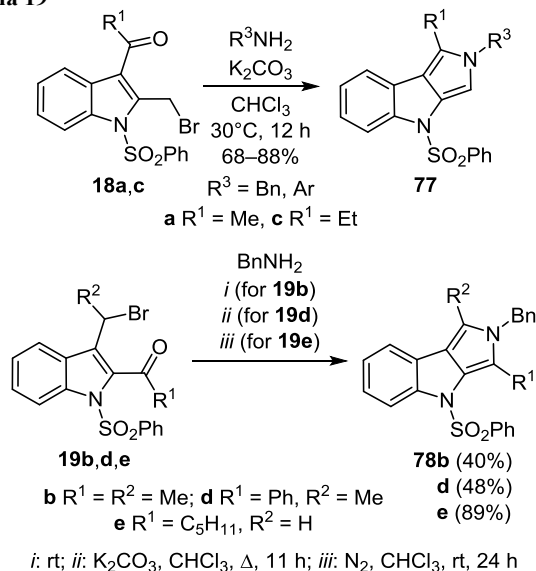
## Схема 18



Внутримолекулярной циклизацией в производное 1-арилизоиндола **75** завершается и взаимодействие 2-(бромметил)бензофенона **73b** с этиловым эфиром глицина. Продукт реакции **75** не выделяли, а сразу восстанавливали цинком в АсОН, что приводило к циклизации полученного аминопроизводного в тетрациклическую структуру изоиндоло[2,1-*d*][1,4]бензодиазепина **76**<sup>32</sup> (схема 18).

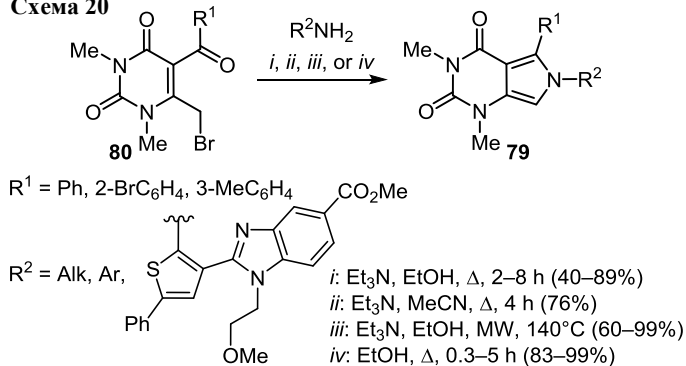
Известны реакции первичных аминов с представителями  $\gamma$ -галогенкетонов гетероциклического ряда – 3(2)-ацилиндолами **18a,c**<sup>33</sup> и **19b,d,e**.<sup>34</sup> Условия использовались различные в зависимости от строения исходного  $\gamma$ -бромкетона. В результате были получены производные пирроло[3,4-*b*]индола **77** и **78b,d,e** (схема 19).

Схема 19



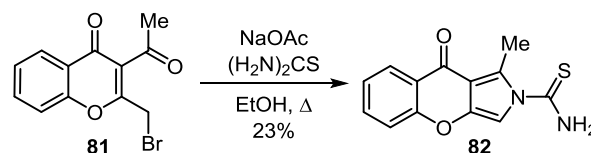
Потенциальные прекурсоры в синтезе широкого ряда биологически активных производных три- и тетрациклических систем с фрагментом пирроло[3,4-*d*]пиримидина **79** получены при взаимодействии алкиламинов и анилинов с 5-ароил-6-(бромметил)урацилами **80**.<sup>35</sup> Реакции проводили нагреванием смеси реагентов в присутствии  $Et_3N$  преимущественно в EtOH. При микроволновом облучении выходы целевых продуктов были выше. 5,6-Диарилпроизводные пирроло[3,4-*d*]пиримидина **79** также могут быть получены с высокими выходами и в отсутствие  $Et_3N$ <sup>35e,36</sup> (схема 20).

Схема 20



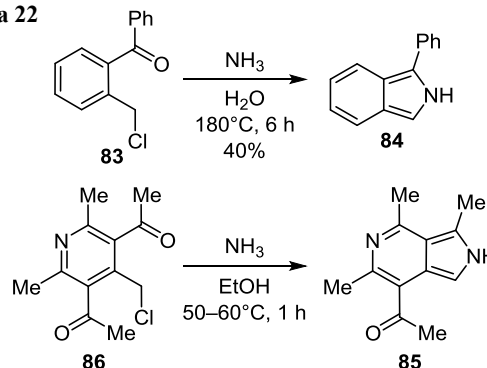
Производное 2,9-дигидробензопирано[2,3-*c*]пиррола **82** было получено с невысоким выходом при взаимодействии 3-ацетил-2-(бромметил)хромона (**81**) с тиомочевинной в присутствии  $NaOAc$ <sup>37</sup> (схема 21).

Схема 21



В простейшем способе получения незамещенных по атому азота пирролов используется  $NH_3$ . Два примера таких синтезов известны для  $\gamma$ -галогенкетонов (гет)-ароматического ряда. При нагревании в автоклаве 2-(хлорметил)бензофенона (**83**) с 25% водным раствором  $NH_3$  при 180 °С получен 1-фенилизониндол (**84**).<sup>38</sup> В работе Е. Бенари, опубликованной в 1918 г., описан синтез пирроло[3,4-*c*]пиридина **85** из 3,5-диацетил-4-(хлорметил)пиридина **86** при нагревании в спиртовом растворе  $NH_3$ <sup>39</sup> (схема 22).

Схема 22



Для достройки пиррольного цикла, незамещенного по атому азота, к индолам применялась синтетическая схема, которая базируется на реакции Штаудингера. Азидопроизводные на основе 3(2)-ацилиндолов **87a,b**,<sup>40</sup> **19a** и **88**,<sup>34a,41</sup> полученные на первом этапе превращения, далее вводили в реакцию с  $PPh_3$ , что привело к образованию соединений **89a,b** и **90a,b** с высокими выходами (схема 23). В случае  $\gamma$ -бромкетона **87b** превращение в пирроло[3,4-*b*]индол **89b** было неполным: в незначительном количестве (11%) выделен 2-(аминометил)индол.<sup>40</sup> 1,1,1,3,3,3-Гексаметилдисиалан как источник азота использовался для аннелирования пиррольного цикла к урацилу **80a** в синтезе 5-фенилпирроло[3,4-*d*]пиримидина **91**<sup>35c</sup> (схема 23).

Гидразин и его производные являются популярными 1,2-динуклеофильными реагентами в синтезе гетероциклов, однако в некоторых вариантах циклизаций могут взаимодействовать как первичные амины. В отличие от насыщенных  $\gamma$ -галогенкетонов, которые при взаимодействии с гидразином образуют производные пиридазина, в реакциях ненасыщенных (*E*)- $\gamma$ -хлоркетонов **64a,b** с избытком гидразингидрата получены 1-аминопирролы **92**<sup>42</sup> (схема 24).

Схема 23

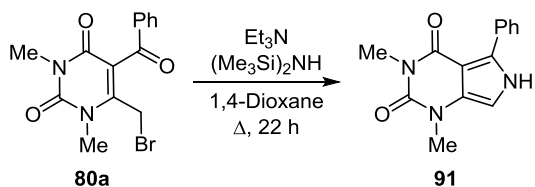
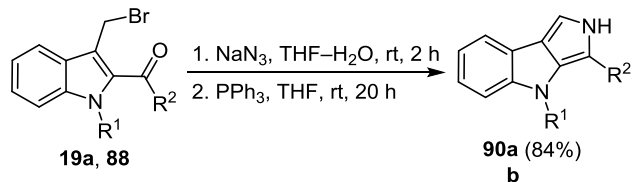
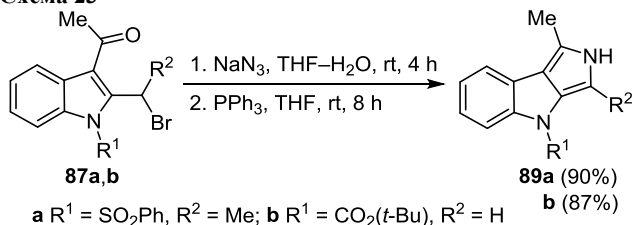
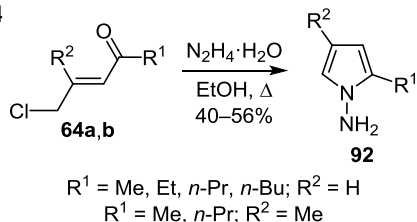
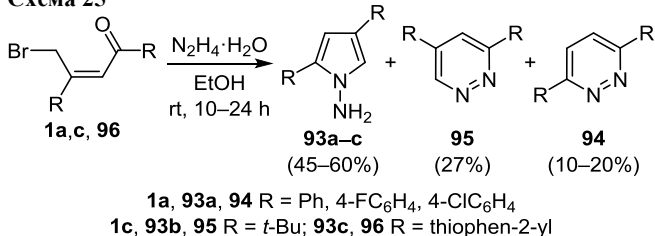


Схема 24



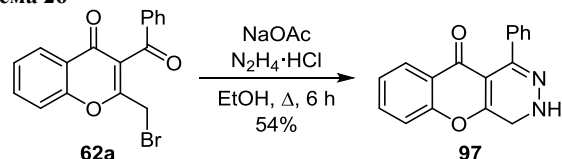
Производные  $\gamma$ -бромдипнона **1a** и 5-(бромметил)-гепт-4-ен-3-она **1c** в похожих условиях (но при комнатной температуре) образуют смеси циклических продуктов, основными компонентами которых являются 1-аминопирролы **93a,b**, а минорными – производные пиридазина **94**, доля которых в смеси возрастает с увеличением акцепторного эффекта заместителя в бензольных циклах. Преимущественное направление реакции с гидразингидратом для гепт-4-ен-3-она **1c**, вследствие пространственного эффекта заместителей, – циклизация в пиридазин **95**.<sup>43</sup> В случае 4-бром-1,3-ди-(тиофен-2-ил)бут-2-ен-1-она (**96**) в результате реакции с гидразингидратом, проведенной в тех же условиях, выделен только 1-аминопиррол **93c**, но с невысоким выходом (45%)<sup>43b</sup> (схема 25).

Схема 25



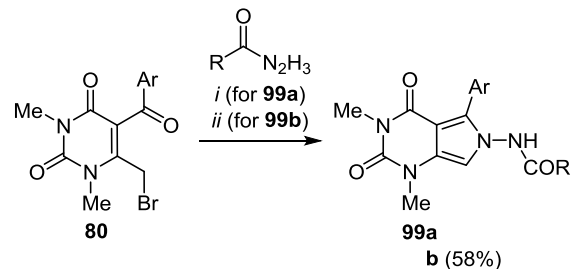
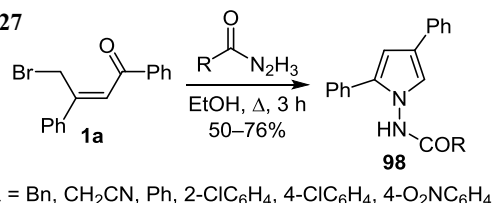
Нагревание 3-бензоил-2-(бромметил)хромона (**62a**) с гидроксидом гидразина в присутствии NaOAc приводит к образованию бензопирано[2,3-*d*]пиридазина **97**<sup>20</sup> (схема 26).

Схема 26



С гидразидами  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны взаимодействуют более однозначно – в направлении замыкания пиррольного цикла. При нагревании  $\gamma$ -бромдипнона **1a** ( $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$ ) с гидразидами карбоновых кислот в EtOH с выходами от умеренных до высоких получены *N*-(пиррол-1-ил)амиды **98**.<sup>44</sup> В рамках поиска эффективных ингибиторов регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе предложен метод получения их прекурсоров – бензилкарбаматов с пирроло[3,4-*d*]пиримидиновым фрагментом **99a**, синтез которых основан на реакциях 5-ароил-6-(бромметил)-урацилов **80** с бензилкарбаматом в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$ .<sup>36</sup> 6-Ацетиламинопроизводное **99b** получено в сходных условиях при использовании ацетилгидразина<sup>45</sup> (схема 27).

Схема 27



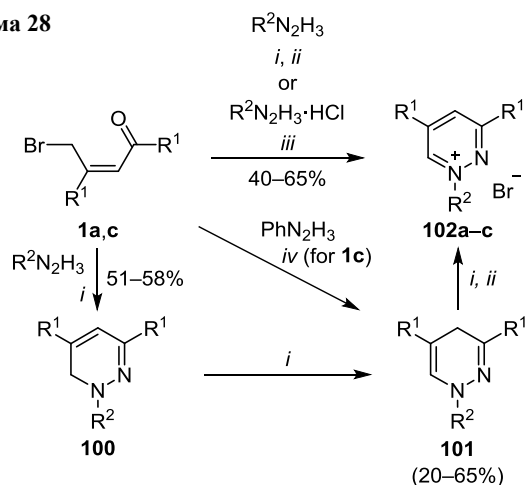
**a**  $\text{Ar} = \text{Ph}, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ;  $\text{R} = \text{OBn}$ ; **b**  $\text{Ar} = \text{Ph}, \text{R} = \text{Me}$   
*i*:  $\text{Et}_3\text{N}, \text{EtOH}, \Delta, 0.25 \text{ h}$ ; *ii*:  $\text{Et}_3\text{N}, \text{EtOH}, \Delta, 2 \text{ h}$

Взаимодействие  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов с алкил- и арилгидразами приводит к замыканию пиридазинового цикла. Строение продукта зависит от условий реакций и структуры реагентов. Так, при взаимодействии производных  $\gamma$ -бромдипнона **1a** с арилгидразами могут быть получены продукты трех типов **100–102**. Природа заместителей в 1,6-дигидропиридазине **100**, образуемом на начальном этапе цепи превращений, является решающим фактором, влияющим на вероятность выделения продуктов **101** и **102**. В реакциях кетона **1a** ( $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ) с метилгидразином и гептенона **1c** с фенилгидразином получены только соли пиридазиния **102b,c**<sup>43,46</sup> (схема 28).

Производные 2-(бромметил)бензофенона **73a** и **103** эффективно взаимодействуют с замещенными гидразидами при комнатной температуре, но в присутствии основного катализатора.<sup>47</sup> Образующиеся при этом



Схема 28

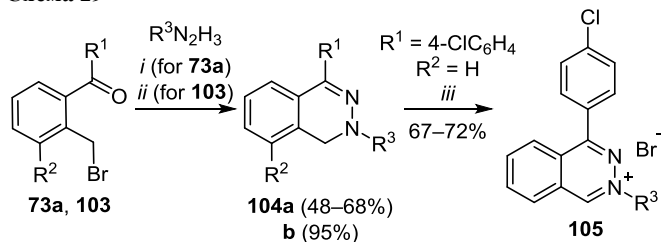


**1 a**  $\text{R}^1 = \text{Ph}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ; **c**  $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$ ; **100, 101**  $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Ar}$   
**102 a**  $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Ar}$ ; **b**  $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{Me}$ ; **c**  $\text{R}^1 = t\text{-Bu}, \text{R}^2 = \text{Ph}$

*i*: EtOH,  $\Delta$ , 0.25–3 h; *ii*: EtOH–AcOH, rt, 10 h; *iii*: NaHCO<sub>3</sub>, EtOH,  $\Delta$ , 0.6 h; *iv*: NaOAc, 140°C, 1 h

дигидрофталазины **104a,b** более устойчивы к окислению, чем их неконденсированные аналоги **100** и **101**. Для ароматизации соединений **104a** в соли фталазиния **105** требуется выдерживание их растворов в AcOH в присутствии HBr<sup>47c</sup> (схема 29).

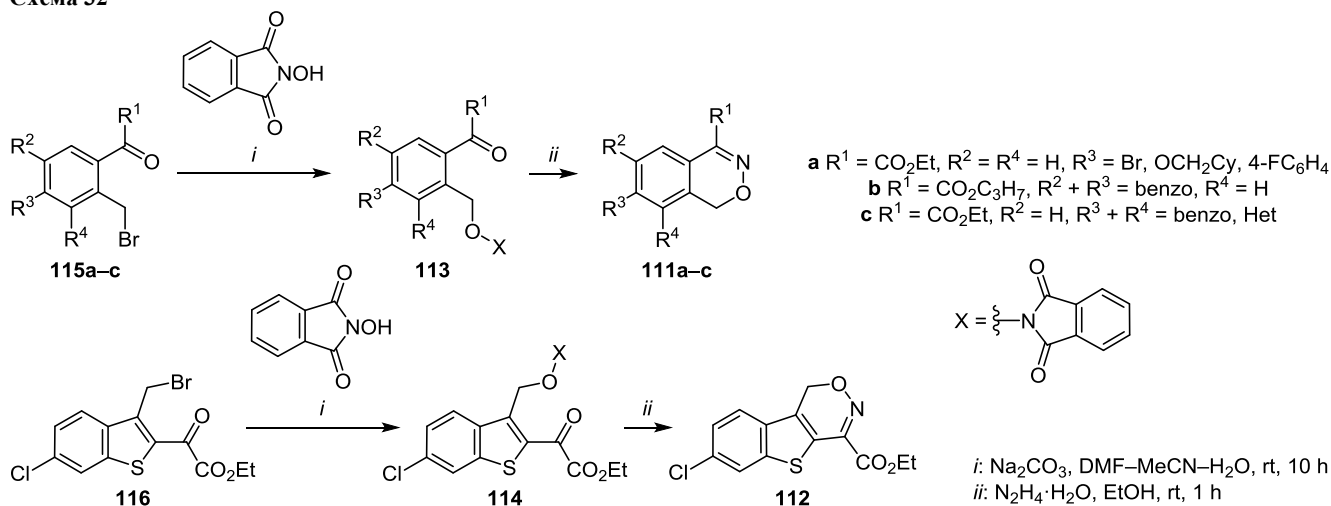
Схема 29



**73a**  $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}$ ; **103**  $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{F}$   
**104 a**  $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{CH}_2\text{Ar}, \text{Ar}$ ; **b**  $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{F}, \text{R}^3 = \text{Me}$ ; **105**  $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{Ar}, \text{Ar}$

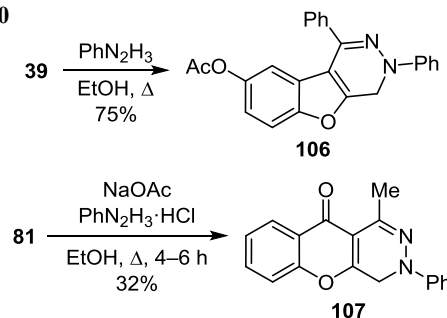
*i*: NaOAc, Ar, EtOH, rt, 24 h  
*iii*: Et<sub>3</sub>N, CHCl<sub>3</sub>, rt, 1 h; *iii*: AcOH, HBr, rt, 48 h

Схема 32



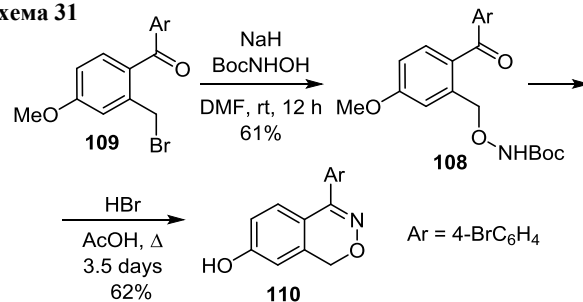
Синтез производных бензофуоро[2,3-*d*]пиридазина **106**<sup>48</sup> и бензопирано[2,3-*d*]пиридазина **107**<sup>37</sup> проводили в более жестких условиях – при кипячении в EtOH (схема 30).

Схема 30



Достаточно эффективный подход к достройке 1,2-оксаинового цикла основан на использовании производных гидросиламина с защищенной аминогруппой. Продукт *O*-алкилирования **108**, полученный в реакции  $\gamma$ -бромкетона **109** с *трет*-бутилгидроксикарбаматом в присутствии NaH, легко циклизуется при кипячении в кислой среде в производное 1*H*-2,3-бензоксазина **110**<sup>49</sup> (схема 31).

Схема 31

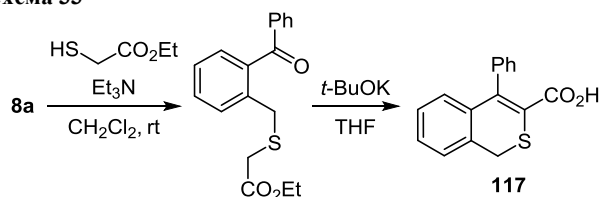


Подобный подход использован в синтезе производных 1*H*-2,3-бензоксазин-4-карбоновой кислоты **111a**, ее конденсированных арилпроизводных **111b,c** и гетероаналога **112** (схема 32). Циклизация *O*-бензилпроизводных 2-гидроксиизоиндолин-1,3-дионов **113** и

**114**, полученных при использовании ряда 2-[2-(бромметил)арил]-2-оксоацетатов **115a–c** и [3-(бромметил)бензо[*b*]тиофен-2-ил]-2-оксоацетата **116**, осуществлена действием гидразингидрата<sup>50</sup> (схема 32).

$\alpha$ -Гидрокси-,  $\alpha$ -сульфанил- и  $\alpha$ -аминопроизводные карбонильных соединений часто используются как 1,2-динуклеофильные реагенты в гетероциклизациях на основе 1,4-дизлектрофильных соединений. Среди реакций  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов имеется один пример реализации таких превращений. Японскими химиками запатентован удобный метод получения труднодоступной 4-фенил-1*H*-изохиохромен-3-карбоновой кислоты (**117**) из бензофенона **8a**, основанный на циклизации продукта алкилирования эфира 2-сульфанилуксусной кислоты под действием оснований (*t*-BuOK или KOH в ТГФ), сопровождающейся гидролизом сложнэфирной группы<sup>51</sup> (схема 33).

Схема 33

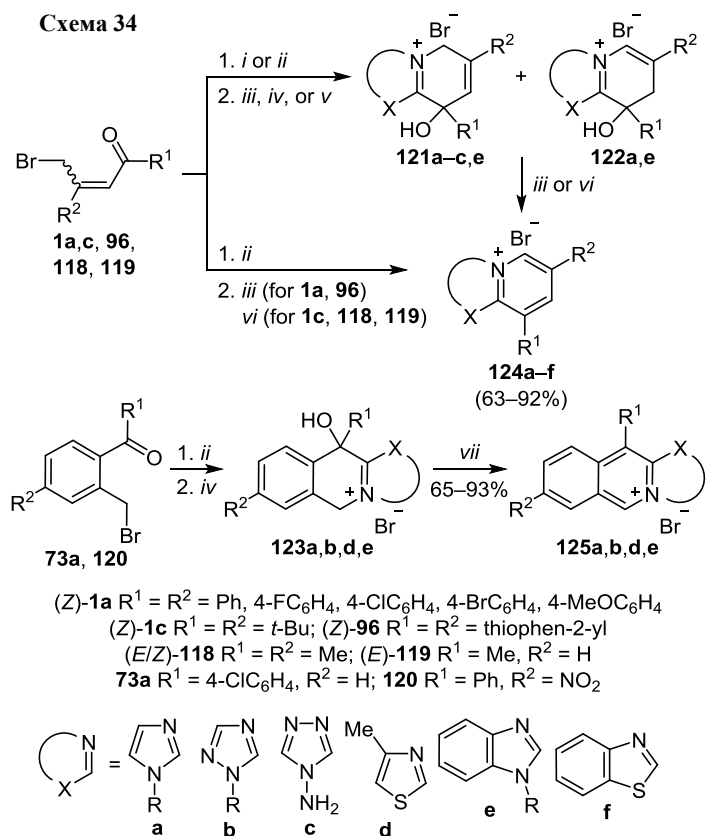


В последние годы повышенный интерес вызывает поиск эффективных методов аннелирования карбо(гетеро)циклов к 1,3-дiazолам, основанных на реакциях незамещенных по положению 2 1,3-дiazолов с электрофильными реагентами. Использование  $\gamma$ -бром- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов (производных дипнона **1a** и его аналога **96**, гептена **1c**, пентенонов **118**, **119** и бензофенонов **73a**, **120**) при таком подходе позволило предложить ряд удобных методик достройки пиридинового<sup>52</sup> или изохинолинового<sup>53</sup> цикла к diaзолам, тиазолам и триазолам. Получаемые на первой стадии четвертичные азольевые соли легко циклизуются под действием оснований. Структуры продуктов зависят от строения исходных реагентов и условий реакций, варьируя которые можно получать как частично гидрированные азоло[*a*]пиридины **121** и **122** и азоло[*b*]изохинолины **123**, так и их ароматические производные **124** и **125** (схема 34). Механизм циклизации азольевых солей позволяет использовать в этом методе  $\gamma$ -бромкетоны с *E*-конфигурацией, что является следствием *E,Z*-изомеризации фрагмента  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного кетона.<sup>52e</sup>

Неожиданный метод достройки изохинолинового цикла к пиридину и пиазину был найден при изучении реакций 2-(бромметил)бензофенона **73a** с 3-амино- и 3-гидроксипиридинами, а также 2-аминопиазином. Кипячение растворов продуктов их алкилирования бромкетонем **73a** в кислой среде провоцирует внутримолекулярную конденсацию по механизму ароматического электрофильного замещения, что приводит к образованию солей пиридо[1,2-*b*]изохинолина **126** и пиазино[1,2-*b*]изохинолина **127**<sup>54</sup> (схема 35).

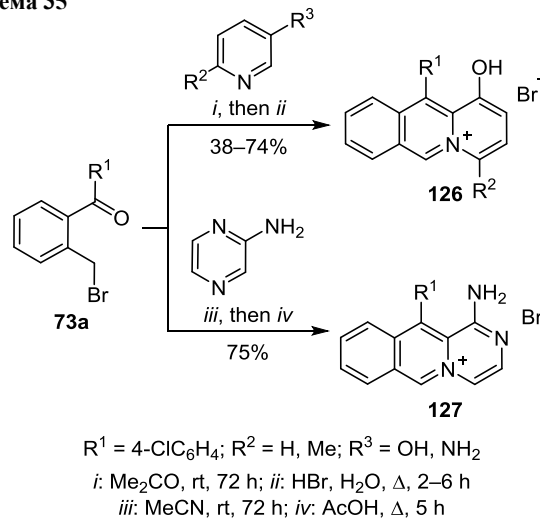
$\alpha$ -Алkil-,  $\alpha$ -аминозамещенные азины и азолы являются популярными реагентами при построении

Схема 34



*i*: azole, PhH, 50–60°C, 0.6 h; *ii*: azole, PhH (or MeCN), rt, 1–48 h; *iii*: morpholine, EtOH (or Me<sub>2</sub>CO),  $\Delta$ , 1–2 h  
*iv*: Et<sub>3</sub>N, Me<sub>2</sub>CO (or MeCN),  $\Delta$ , 2–3 h; *v*: Ac<sub>2</sub>O,  $\Delta$ , 2 h  
*vi*: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH,  $\Delta$ , 2 h; *vii*: HBr,  $\Delta$ , 4 h

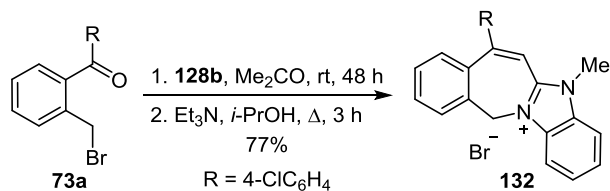
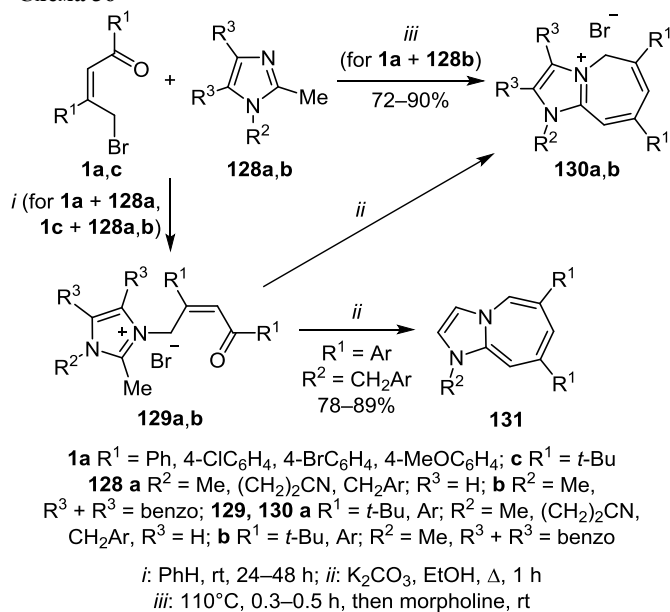
Схема 35



разнообразных гетеросистем с узловым атомом азота, в которых они используются как 1,3-динуклеофильные субстраты в реакциях с дизлектрофилами. В случае  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов алифатического ряда данный подход реализован на примере синтеза имидазо[1,2-*a*]азепинов на основе производных  $\gamma$ -бромдипнона **1a** и гептена **1c**. На первом этапе этой синтетической последовательности в мягких условиях из кетонов **1a, c** и азолов **128a, b** были получены соли

1,3-диазолия **129a,b**, а дальнейшая их внутримолекулярная конденсация осуществлена кипячением в EtOH в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. В зависимости от строения исходных реагентов продукты получены в виде солей **130a,b** или свободных оснований **131**.<sup>55</sup> При использовании 1,2-диметилбензимидазола (**128b**) синтез целевых солей азепино[2,1-*b*]бензимидазолия **130b** осуществлен в однократном режиме, путем сплавления смеси реагентов **1a** и **128b** с последующей обработкой сплава морфолином.<sup>55a,56</sup> В случае [2-(бромметил)фенил]-(4-хлорфенил)метанона (**73a**) в этой реакции промежуточная четвертичная соль бензимидазолия была выделена, а ее циклизация в производное **132** инициирована действием Et<sub>3</sub>N<sup>57</sup> (схема 36).

Схема 36



Производные 2-(бромметил)бензофенона **73a** и **120** также были успешно использованы для достройки бензазепинового цикла к пиридинам. Четвертичные соли пиколина **133** при кипячении с Et<sub>3</sub>N образуют недегидратированные продукты внутримолекулярной конденсации **134**, легко теряющие молекулу H<sub>2</sub>O при действии HBr в кипящем EtOH и образующие соединения **135**<sup>58</sup> (схема 37).

В двустадийных синтезах пиридо- и азоло[*b*][2,4]-бензодиазепинов **136a,b**<sup>59</sup> и **137, 138**,<sup>57</sup> основанных на реакциях 2-(бромметил)бензофенонов **73a** и **120** с α-аминоазолами и α-аминопиридинами, циклизацию продуктов алкилирования осуществляли кипячением в AcOH (схема 38).

2-(Бромметил)бензофенон (**8a**) в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> уже при комнатной температуре образует *N*-бензил-

Схема 37

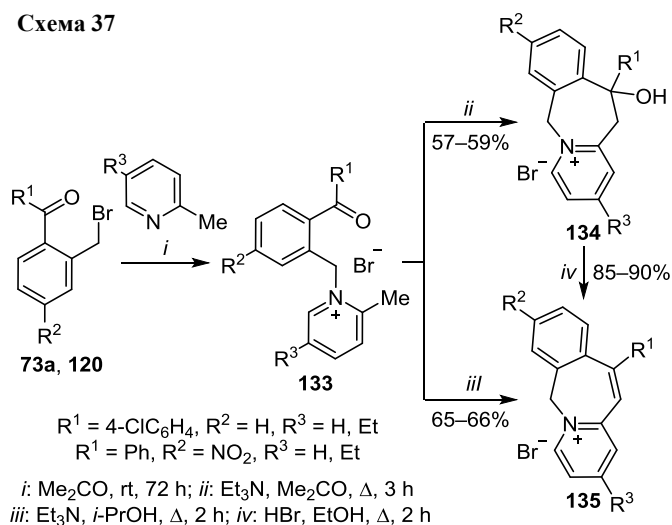
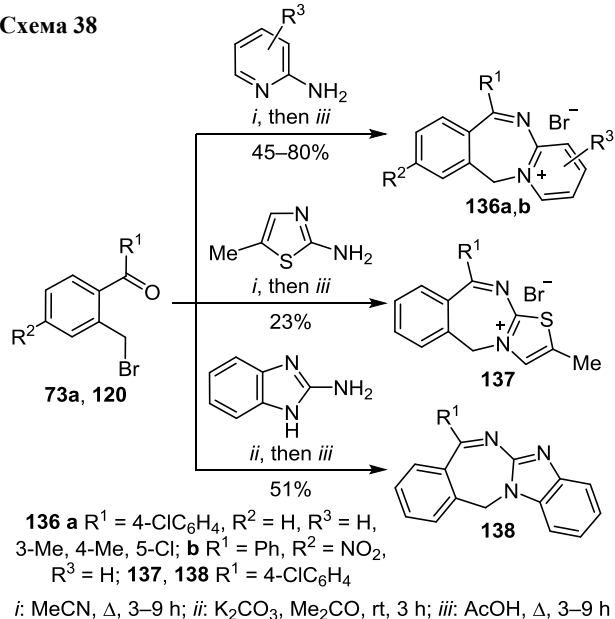
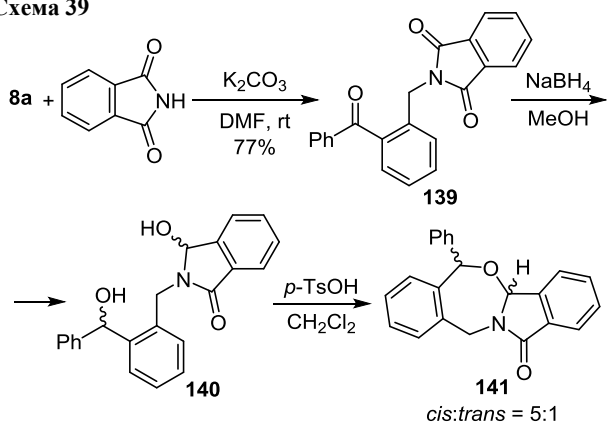


Схема 38



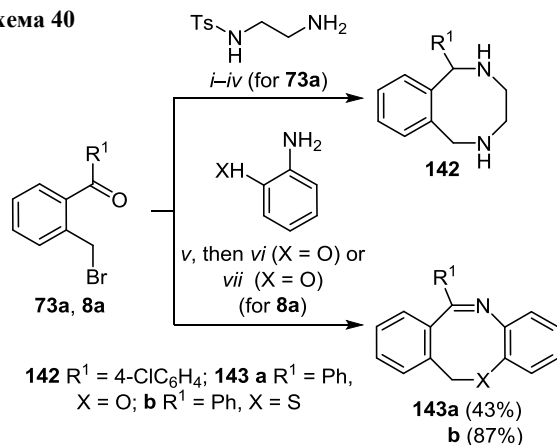
фталимид **139**. Дальнейшее диастереоселективное восстановление соединения **139** действием NaBH<sub>4</sub> приводит к образованию смеси диолов **140**. Формирование системы изоиндоло[1,2-*c*][2,4]бензоксазепина **141** было осуществлено в присутствии *p*-TsOH, а смесь диастереомеров разделена<sup>60</sup> (схема 39).

Схема 39



Реакции достройки азотинового цикла при использовании  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов представлены несколькими примерами. Синтез 1,2,3,4,5,6-гексагидро-2,5-бензодиазопина **142**, проявляющего высокую антиаритмическую активность, основан на реакции [2-(Бромметил)фенил](4-хлорфенил)метанола (**73a**) с *N*-тозилэтилендиамином. Циклизация была проведена путем катализируемого платиной восстановления продукта алкилирования.<sup>61</sup> В присутствии NaOMe бромкетон **8a** селективно алкилирует 2-аминофенол и 2-аминофенол по атомам кислорода или серы. Дальнейшее нагревание продуктов алкилирования в присутствии или в отсутствие катализатора приводит к образованию циклических продуктов – производных 6*H*-дibenzo[*b,f*][1,4]окс(ти)азопина **143a,b**<sup>62</sup> (схема 40).

Схема 40



*i*: KOH, EtOH; *ii*: Py, HCl; *iii*: H<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>; *iv*: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; *v*: NaOMe, THF, 40°C, 0.8 h; *vi*: 180°C, 60 h; *vii*: BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, PhMe,  $\Delta$ , 24 h

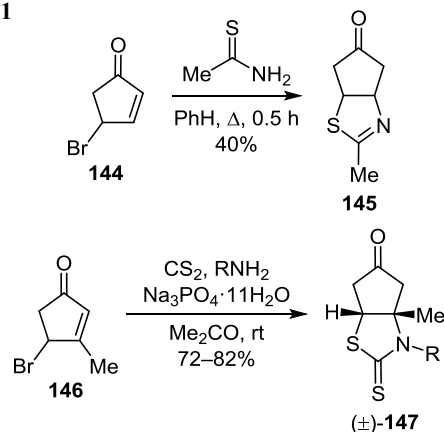
#### Синтезы, основанные на реакциях нуклеофильных реагентов по двойной связи $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов алифатического ряда

Выбор реакционных схем гетероциклизаций для  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов алифатического ряда расширяется за счет реакций с участием атомов двойной связи, активность которой сравнима с реакционной способностью галогенметильной и карбонильной групп, в отличие от (гет)ароматических соединений, где этот фрагмент дезактивирован участием в ароматической системе. Ключевая стадия большинства таких реакций – присоединение нуклеофилов по Михаэлю, которое, как правило, является стадией завершающей циклизацию.

Такая схема достройки гетероцикла в реакциях с динуклеофилами в некоторых случаях является предпочтительной, вследствие особенностей структуры  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов, например для циклических кетонов с закрепленной конфигурацией карбонильной и галогеналкильной групп. Так, присоединением по Михаэлю завершается взаимодействие 4-бромциклопент-2-ен-1-она (**144**) с тиоацетамидом, что позволило в одну стадию получить производное цикlopenta[*d*][1,3]тиазола **145**, выделенное в виде пер-

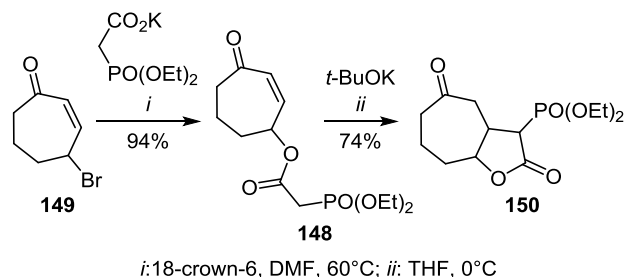
хлората.<sup>63</sup> По такому же пути в диастереоселективной реакции бромкетона **146** с CS<sub>2</sub> и первичными аминами образуются 3-замещенные 2-тиоксопроизводные **147**<sup>64</sup> (схема 41).

Схема 41



Внутримолекулярное алкилирование в 2-(диэтоксифосфорил)ацетате **148**, полученном из 4-бромциклопент-2-ен-1-она (**149**), инициируется действием *t*-BuOK и приводит к образованию производного цикlopenta[*b*]фурана **150** – ключевого интермедиата в синтезе серии бициклических лактонов, запатентованных в качестве средств для лечения желудочно-кишечных расстройств<sup>65</sup> (схема 42).

Схема 42

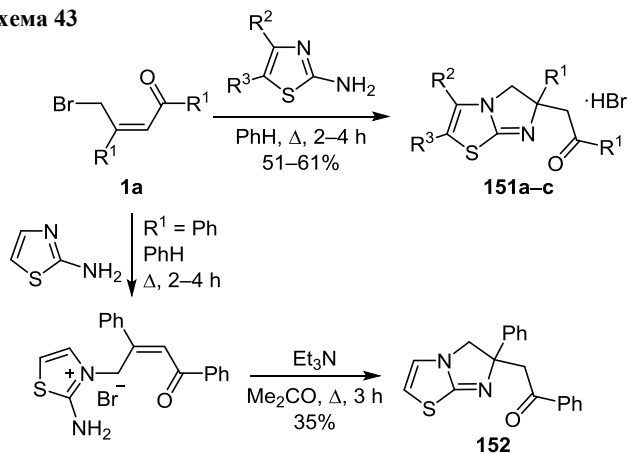


Четвертичные соли 2-амино(бенз)тиазолия на основе производных  $\gamma$ -бромдипнона **1a** уже в условиях их получения (кипячение в PhH) легко образуют циклические продукты – гидробромиды 5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3](бенз)тиазолов **151a–c**.<sup>66</sup> Результат реакции зависит от природы заместителей в исходном кетоне **1a**: в случае незамещенного в бензольном цикле  $\gamma$ -бромдипнона **1a** (R<sup>1</sup> = Ph) была выделена промежуточная четвертичная соль, из которой под действием Et<sub>3</sub>N с удовлетворительным выходом получено свободное основание **152**<sup>66a</sup> (схема 43).

Присоединение по Михаэлю является преобладающим направлением циклизаций при взаимодействиях  $\gamma$ -бромдипнона **1a** (R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Ph) с 2-аминопиридинами и 2-аминопиримидином, которые приводят к образованию производных имидазо[1,2-*a*]пиридина **153a** и имидазо[1,2-*a*]пиримидина **153b**<sup>66b</sup> (схема 44).

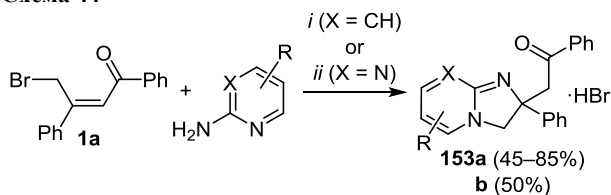
Аналогичные превращения реализуются и в случае реакций  $\gamma$ -бромдипнона **1a** (R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Ph) с

Схема 43



**151 a**  $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ;  $R^2 = R^3 = \text{H}$ ; **b**  $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ;  $R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me}$ ; **c**  $R^1 = \text{Ph}, R^2 + R^3 = \text{benzo}$

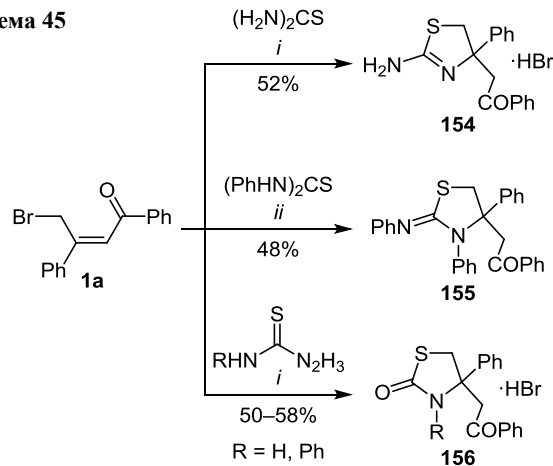
Схема 44



**153 a**  $X = \text{CH}, R = \text{H}, 6\text{-Cl}, 7\text{-Me}, 8\text{-NH}_2$ ; **b**  $X = \text{N}, R = \text{H}$   
*i*: PhH, rt, 72 h; *ii*: PhH, Δ, 4 h

тиомочевинами. При кипячении смеси реагентов в EtOH получены производные 4,5-дигидро-1,3-тиазолидина **154** и **155**. Взаимодействие с тиосемикарбазидами в тех же условиях сопровождалось гидролизом и образованием производных 1,3-тиазолидин-2-она **156**<sup>67</sup> (схема 45).

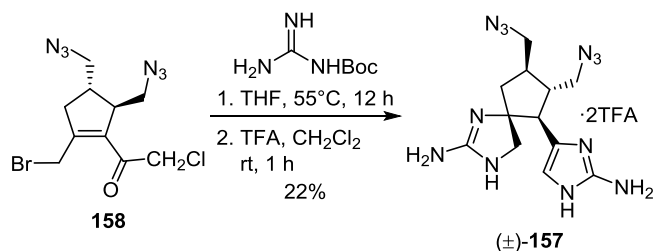
Схема 45



*i*: EtOH, Δ, 40 min; *ii*: EtOH, Δ, 1 h, then morpholine

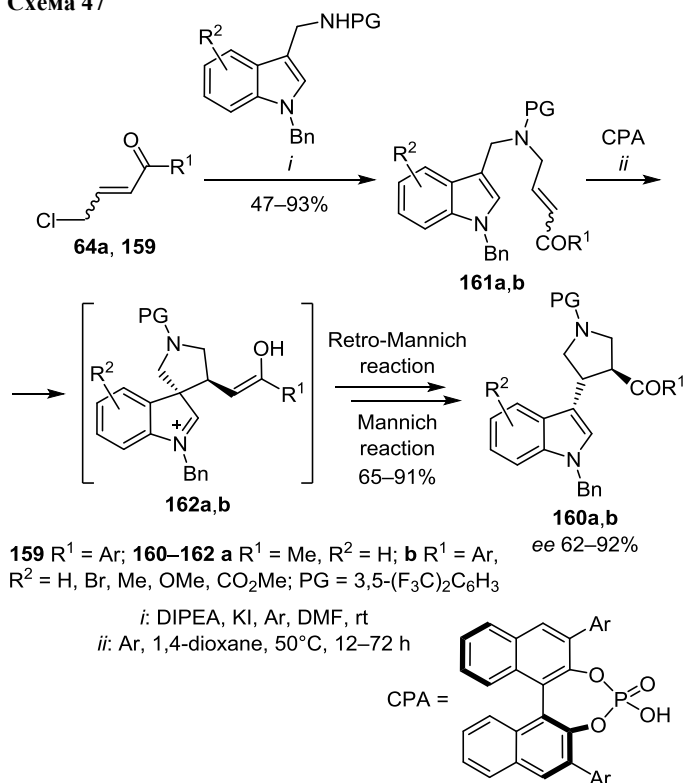
В ходе поиска путей получения природных алкалоидов ряда конденсированных пирролоимидазолов был разработан метод синтеза производного спиро[имидазолциклопентана] **157**, базирующийся на взаимодействии  $\gamma$ -бромкетона **158** с гуанидином (схема 46). Циклизация по механизму реакции Михаэля сопровождалась одновременной циклизацией по  $\alpha$ -(хлорметил)карбонильному фрагменту.<sup>68</sup>

Схема 46



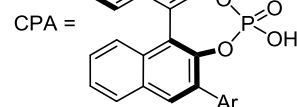
Продукты аминирования  $\gamma$ -хлорбут-2-ен-1-онов **64a** и **159** (индол-3-илметил)аминами были использованы для получения 3-(индол-3-ил)пирролидинов **160a,b**. Внутримолекулярная циклизация индолилпроизводных **161a,b** при катализе хиральной фосфорной кислотой протекает диастереоселективно по механизму присоединения по Михаэлю. Образующиеся спиропродукты **162a,b** в условиях реакции претерпевают дальнейшие последовательные превращения по механизмам *retro*-реакции и реакции Манниха, что приводит к образованию целевых продуктов **160a,b** с высокими выходами и превосходной стереоселективностью<sup>69</sup> (схема 47).

Схема 47



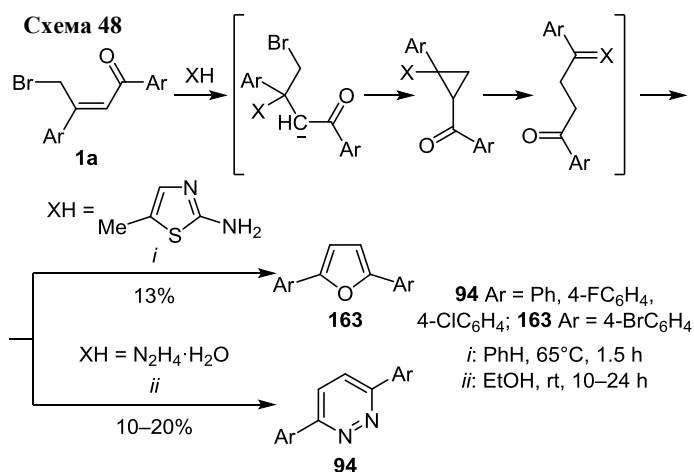
**159**  $R^1 = \text{Ar}$ ; **160–162 a**  $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}$ ; **b**  $R^1 = \text{Ar}, R^2 = \text{H}, \text{Br}, \text{Me}, \text{OMe}, \text{CO}_2\text{Me}$ ; PG = 3,5-(F<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

*i*: DIPEA, KI, Ar, DMF, rt  
*ii*: Ar, 1,4-dioxane, 50°C, 12–72 h

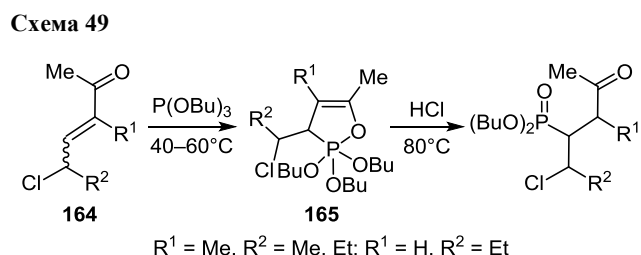


Присоединение нуклеофилов по связи C=C  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов алифатического ряда может происходить и на начальном этапе реакции при взаимодействии с сильными основаниями или при наличии пространственных препятствий нуклеофильному замещению атома галогена со стороны других  $\gamma$ -заместителей. Дальнейшие превращения могут протекать по различным механизмам в зависимости от строения присоединившейся группы. Один из вариант-

ов – внутримолекулярное алкилирование при участии галогенметильной группы. Так, в реакции *n*-бромфенилзамещенного  $\gamma$ -бромдипнона **1a** с 2-амино-5-метилтиазолом, наряду с целевым имидазотиазолом **151b** (см. схему 43), в результате перегруппировки исходного кетона **1a**, которая включает стадию образования производного циклопропана и его дальнейшее превращение в производное 1,4-дикетона, получен 2,5-дизамещенный фуран **163**.<sup>66a</sup> Подобная цепь превращений с перегруппировкой исходных  $\gamma$ -бромдипнонов **1a** может инициироваться и гидразингидратом. Вероятность реализации такой последовательности превращений, завершающейся гетероциклизацией в производные 3,6-диарилпиридазина **94** (схема 48), возрастает с увеличением электроноакцепторного эффекта заместителя в  $\beta$ -положении кетона **1a**<sup>43b</sup> (см. также схему 25).

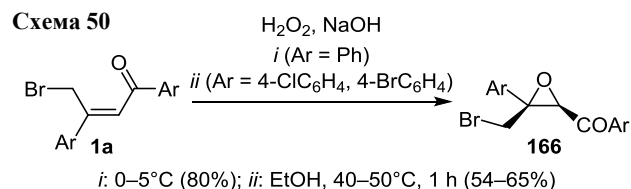


В отличие от предыдущих примеров присоединение по Михаэлю трибутилфосфита к 5-алкил-5-хлоркетонам **164** на начальном этапе реакции завершается внутримолекулярной циклизацией при участии карбонильной группы кетона. Производные 2,2,2-трибутоксид-2,3-дигидро-1,2 $\lambda^5$ -оксофосфола **165** образуются при незначительном повышении температуры реакционной смеси. Соединения **165** оказались неустойчивыми, а вывод об их образовании сделан на основании структуры продуктов (нециклических производных дибутилфосфоната), выделенных из реакционной смеси при нагревании с HCl<sup>70</sup> (схема 49).



Еще один вариант синтеза, основанного на реакции присоединения по Михаэлю, – эпоксицирование  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов под действием щелочного

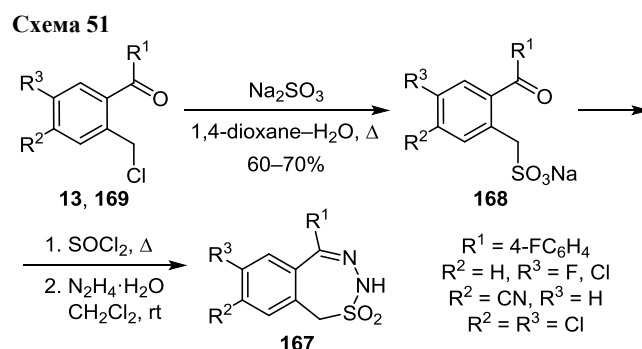
раствора  $\text{H}_2\text{O}_2$ , описан для производных  $\gamma$ -бромдипнона **1a**. Конфигурация продукта реакции – оксирана **166** – отвечает *транс*-изомеру, что было использовано для подтверждения *Z*-конфигурации исходного кетона **1a**<sup>2c,71</sup> (схема 50).



### Синтезы, включающие достройку динуклеофильного фрагмента

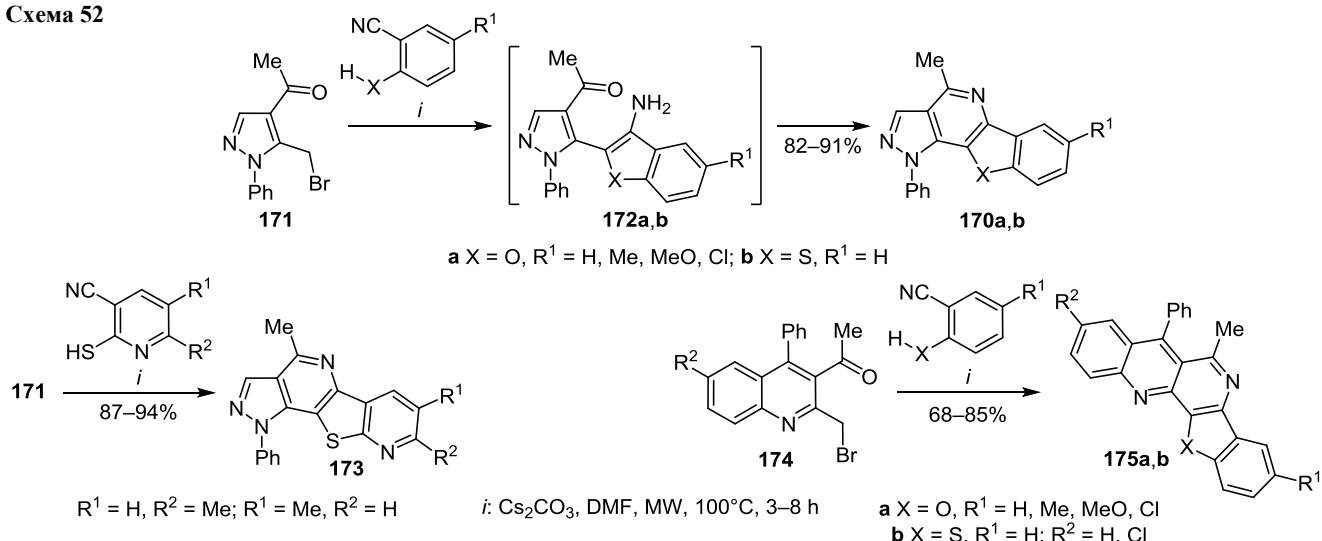
Отдельную группу синтезов на основе  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов составляют методы, базирующиеся на их реакциях с мононуклеофильными реагентами и включающие дальнейшую достройку динуклеофильного фрагмента в процессе замыкания циклической системы. Примеры формирования гетероциклической системы в этих случаях в контексте рассмотренных выше механизмов реакций можно формально рассматривать как реакции с динуклеофилами.

Ключевыми интермедиатами в синтезе бензотиадиазепин-2,2-диоксидов **167**, предложенных для лечения заболеваний ЦНС, стали сульфонаты **168**, полученные кипячением водно-диоксановых растворов 2-(хлорметил)бензофенонов **13** и **169** с  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Последующее превращение соединений **168** в хлорсульфонаты и взаимодействие последних с гидразингидратом завершается замыканием тиадизепинового цикла<sup>72</sup> (схема 51).



Однореакторный синтез бензофуоро[3,2-*b*]пиразоло[3,4-*d*]пиридинов **170a** основан на взаимодействии 4-ацетил-5-(бромметил)пиразола **171** с салицилонитрилами. Предложенный механизм реакций включает стадию образования промежуточных (3-аминобензофуран-2-ил)производных **172a** в результате тандемного процесса, состоящего из реакции по механизму  $\text{S}_{\text{N}}2$  и реакции Торпа–Циглера. Соединения **172a** легко циклизуются в условиях реакции вследствие внутримолекулярной конденсации при участии ацетильной группы исходного кетона и аминогруппы достроенного бензофуранового фрагмента.<sup>73</sup> По аналогичной схеме были

Схема 52



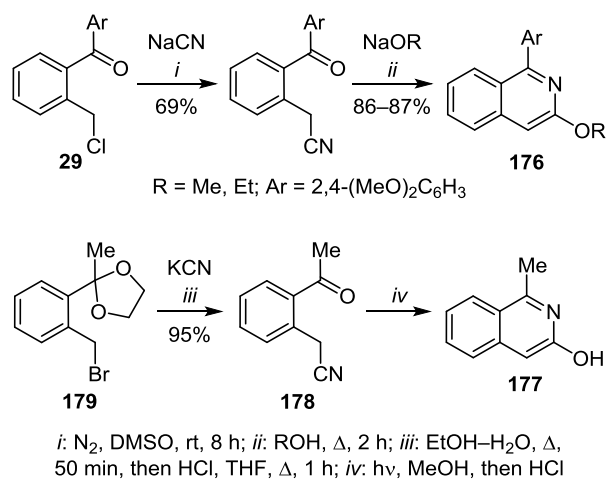
получены бензотиено- и тиено[2,3-*b*]пиридоконденсированные аналоги **170b** и **173**. Использование 3-ацетил-2-(бромметил)хинолинов **174** приводит к образованию бензо[*b*]бензофуоро[3,2-*h*][1,6]нафтиридинов и их тиоаналогов **175a,b**<sup>74</sup> (схема 52).

Нуклеофильное замещение атома галогена на цианогруппу в 2-(галогенметил)бензофенонах с последующим замыканием пиридинового цикла в реакциях с нуклеофильными реагентами – пример реализации одного из основных подходов к синтезу производных изохинолина. Такая двустадийная синтетическая схема применялась для получения 3-алкоксипроизводных изохинолина **176**<sup>75</sup> – аналогов 3-гидрокси-1-метилизохинолина (**177**).<sup>76</sup> Для синтеза ключевого 2-(цианометил)ацетофенона (**178**) было использовано бромпроизводное **179** с защищенной карбонильной группой<sup>77</sup> (схема 53).

Предложенный недавно способ получения 3-замещенных производных хромана **180** базируется на многостадийном синтезе, начальной стадией которого является алкилирование салициловых альдегидов тиофенил- и фенилбромкетонами **181**. Дальнейшее восстановление альдегидов **182** и превращение их в реагенты Виттига завершается циклизацией по механизму реакции Михаэля в промежуточных структурах **183**<sup>78</sup> (схема 54).

Ключевыми интермедиатами в синтезе циклогексанконденсированных пирролидинов являются производ-

Схема 53



ные 4-аминоциклогексенона **184**, которые получали действием первичных аминов на иодкетон **185**. Циклизация полученных на их основе амидов **186** при взаимодействии с бис(триметилсилил)амидом калия протекает по механизму реакции Михаэля и приводит к образованию промежуточных производных тетрагидро-1*H*-индол-2,5(3*H*,4*H*)-диона **187a,b**. В случае алкинилпроизводных **187b** превращение сопровождается дальнейшей карбоциклизацией при участии тройной связи<sup>79</sup> (схема 55).

Схема 54

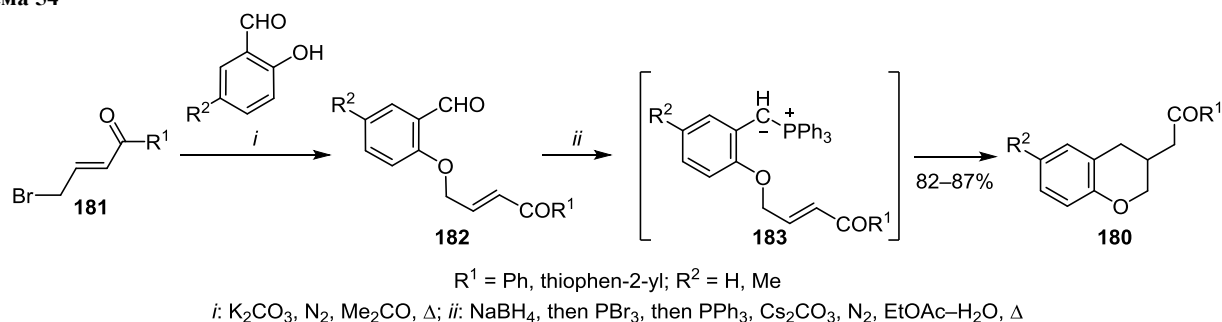
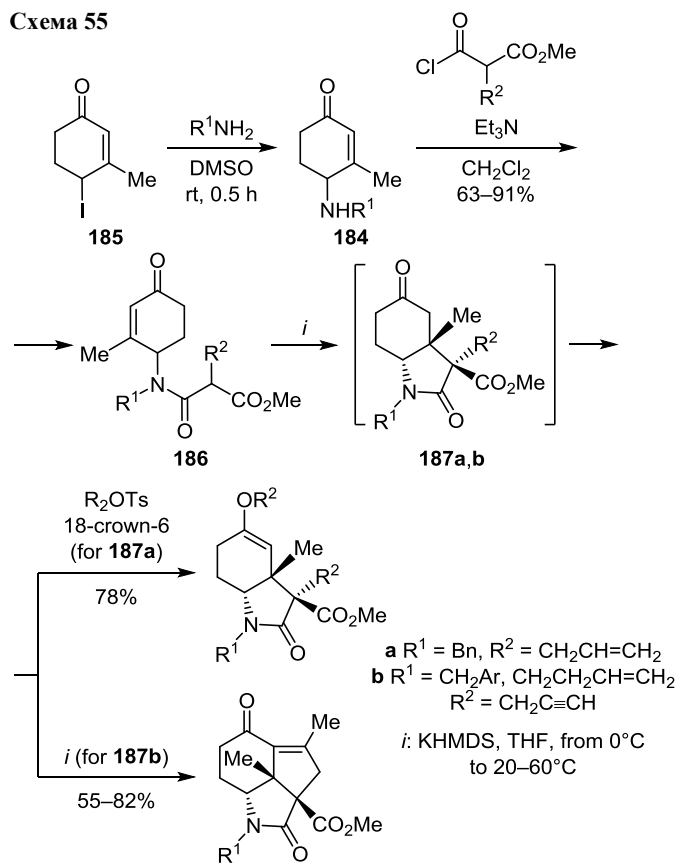


Схема 55



### Другие типы реакций γ-галоген-α,β-ненасыщенных кетонов

Депротонирование четвертичных солей азолия и азиния на основе γ-галоген-α,β-ненасыщенных кетонов алифатического ряда под действием оснований приводит к образованию промежуточных илидов. Такие структуры являются ключевыми в циклизации солей пиридина **188**, незамещенных по α-положению, на основе γ-бромдипнона **1a**<sup>55b,68</sup> и γ-бромгептенона **1c**<sup>55b</sup>. Замыкание пиррольного цикла происходит по механизму 1,5-электроциклизации. На выходы производных индолизина **189a,b** существенно влияет природа заместителей в пиридиновом цикле. По аналогичной схеме осуществлен синтез и 1-бензоил-2-фенилпирроло[2,1-*a*]изохинолина **190** (схема 56). Интересно, что циклизация солей 2-пиколина также протекает по α-положению пиридина, а не по метильной группе в положении 2.<sup>68</sup>

При взаимодействии солей бензимидазолия на основе γ-бромдипнона **191** с NaOMe при охлаждении также реализуется механизм 1,5-электроциклизации. Реакция не останавливается на стадии образования пирроло[1,2-*a*]бензимидазолов **192**, а сопровождается расщеплением имидазольного цикла и приводит к производным *N*-арил-3-бензоилпиррола **193**<sup>80</sup> (схема 57).

Алкилирование проп-2-ен-1-ола 4-бромциклопент-2-ен-1-оном (**144**) при нагревании в присутствии Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> приводит к аллильному эфиру. При облучении его раствора в пентане происходит внутримолекулярное циклоприсоединение с образованием 4-оксациклобута[*cd*]пенталена **194** (схема 58).<sup>81</sup> Иницированная

Схема 56

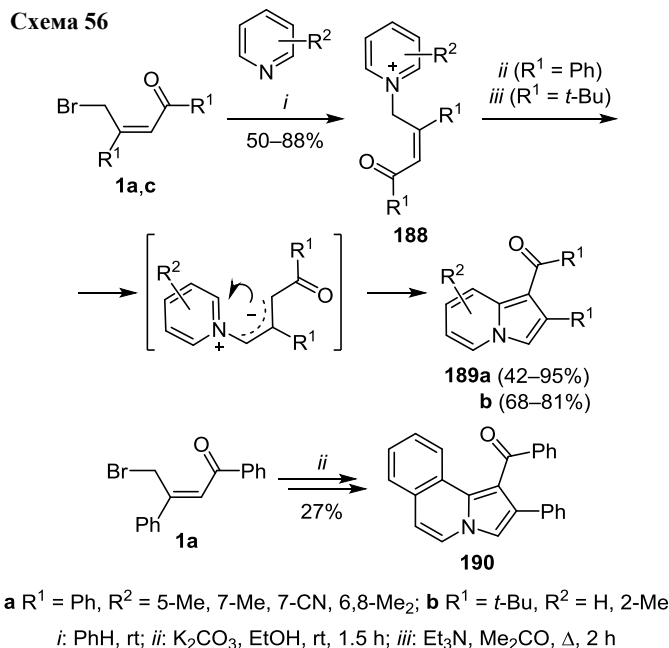


Схема 57

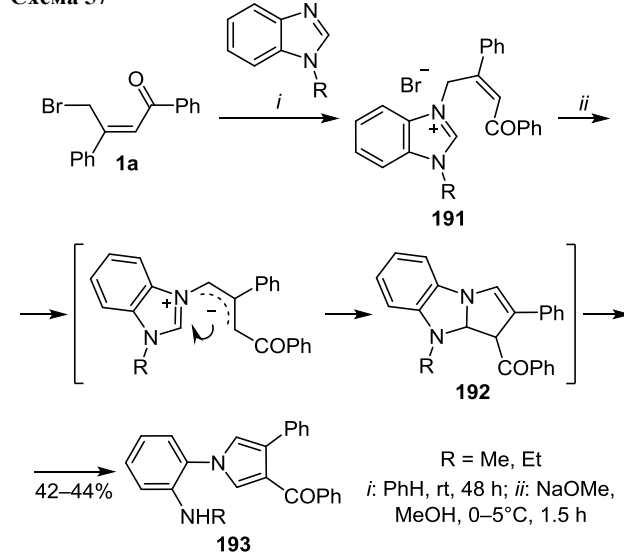
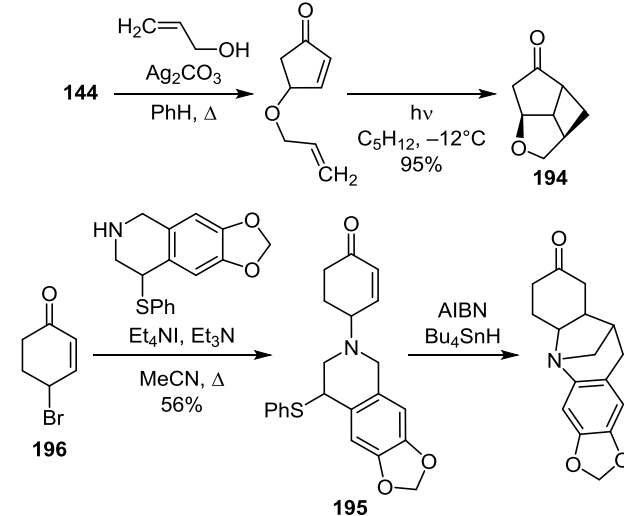


Схема 58

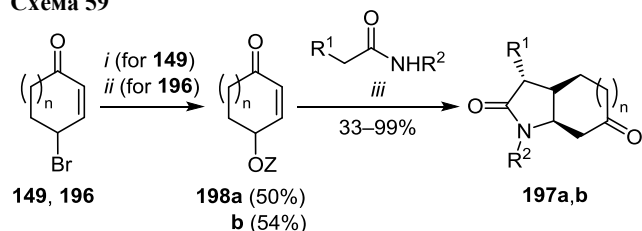




радикалами циклизация 4-аминоциклогекс-2-ен-1-она **195**, полученного из 4-бромциклогекс-2-ен-1-она (**196**), использована в синтезе аналогов природных алкалоидов<sup>82</sup> (схема 58).

Синтетическая схема получения циклогексил- и циклопептилконденсированных пирролидонов **197a,b** основана на  $\gamma$ -ацилоксипроизводных **198a,b**, полученных из соответствующих  $\gamma$ -бромкетонов **149** и **196**. Процесс аннелирования пирролидинового цикла включает межмолекулярную последовательность аллилирования Цуджи–Троста и внутримолекулярного сочетания с участием атома азота в присутствии палладиевого катализатора, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена и DBU<sup>83</sup> (схема 59).

Схема 59



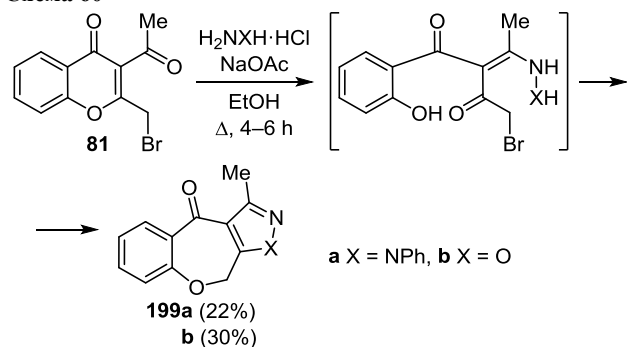
**149** n = 2; **196** n = 1; **198 a** n = 2, Z = Ac; **b** n = 1, Z = Bz

**197 a** n = 2, R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Alk, R<sup>2</sup> = Bn, Boc, Ts; **b** n = 1, R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Alk, COPh, SO<sub>2</sub>Ph; R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ar, Boc, Ar

i: KOAc, aliquat 336, CCl<sub>4</sub>–H<sub>2</sub>O, rt, 10 h; ii: NaOBz, 15-crown-5,  $\Delta$ , 12 h  
iii: [Pd( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub>, dppf, DBU, Ar, THF, rt or 60°C, 2–4 h

Реакции  $\gamma$ -галогенкетонов с гидразинами протекают по многостадийному механизму. В случае производных хромона природа заместителя в 3-ацильном фрагменте является фактором, определяющим направление превращений. При взаимодействии 3-ацетилхромона **81** с фенилгидразином, вследствие расщепления пиранового цикла, инициирующего перециклизацию, получено производное бензоксепино[3,4-с]-пиразола **199a**. Аналогичная последовательность превращений в случае реакции с гидроксиламином в тех же условиях приводит к образованию бензоксепино[4,3-d]изоксазола **199b**<sup>37</sup> (схема 60).

Схема 60



a X = NPh, b X = O

$\gamma$ -Галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны – класс органических соединений с высоким, зачастую уникальным синтетическим потенциалом. Их высокая реакционная способность является следствием совместного дей-

ствия нескольких функциональных групп, объединенных сопряжением в единую систему. Присутствие в молекулах активной кетогруппы, метиленовой группы, расположенной винилогично к карбонильной, виниленовой группы и атома галогена, способного к нуклеофильному замещению, делает их удобными реагентами для построения сложных органических молекул, в частности – биологически активных гетероциклических систем. Однако, несмотря на разработанный синтетический базис, не все возможные синтетические схемы описаны в литературе даже для доступных на сегодня  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов алифатического и (гет)ароматического рядов. Так, например, нами не было обнаружено примеров построения гетероциклических молекул на основе реакций Дильса–Альдера и 1,3-диполярного присоединения к двойной связи, с успехом применяемых в синтезах на основе производных кротоновой кислоты.<sup>84</sup>

Надеемся, что наш обзор вдохновит специалистов, работающих в области органической химии и химии биологически активных соединений, на дальнейшее изучение  $\gamma$ -галоген- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов и поможет в решении актуальных синтетических задач. При этом эффективным инструментом для разработки и реализации методов построения гетеросистем может стать винилогический подход, позволяющий восполнить "пробелы" за счет расширения круга субстратов и арсенала возможных реакционных схем.

### Список литературы

1. Fuson, R. C. *Chem. Rev.* **1935**, *16*, 1.
2. (a) Wasserman, H. H.; Aubrey, N. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 590. (b) Stevens, C. L.; Church, R. J.; Traynelis, V. J. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 522. (c) Tamelen, E. E.; Whitesides, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6129. (d) Lin, M.-H.; Huang, Y.-C.; Kuo, C.-K.; Tsai, C.-H.; Li, Y.-S.; Hu, T.-C.; Chuang, T.-H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2751. (e) Potikha, L. M.; Turelik, A. R.; Kovtunenkov, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 1184. [*Химия гетероцикл. соединений* **2009**, 1478.]
3. (a) Ибрагимов, И. И.; Мамедов, С. И.; Исмаилов, А. Т.; Алиев, А. Г.; Мехтиева, Ш. З.; Джафаров, В. Г.; Беляева, В. И. *Журн. орган. химии* **1990**, *26*, 1648. (b) Demir, A. S.; Cigdem Igdır, A.; Batuhan Gunay, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3170. (c) Awang, D. V. C.; Vincent, A. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2625.
4. Faragher, R.; Gilchrist, T. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 336.
5. (a) Lutz, R. E.; Slade, L. T.; Zoretic, P. A. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1358. (b) Kulinkovich, O. G.; Tischenko, I. G.; Sorokin, V. L. *Synthesis* **1985**, 1058. (c) Кулинкович, О. Г.; Тищенко, И. Г.; Сорокин, В. Л. *Журн. орган. химии* **1985**, *21*, 1658. (d) Mekhtieva, T. S.; Abbasova, Sh. F.; Gadzhily, R. A. *Kim. Probl. J.* **2004**, *99*; *Chem. Abstr.* **2005**, *143*, 346876. (e) Наджафова, Р. А. *Азерб. хим. журн.* **2002**, *99*; *Chem. Abstr.* **2003**, *138*, 287272.
6. Huang, W.; Liu, C.; Gu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1811.
7. Piggott, M. J.; Wege, D. *Aust. J. Chem.* **2003**, *56*, 691.
8. Hilden, L.; Rummakko, P.; Grumann, A.; Pietikainen P. WO Patent 2004011450.
9. Hilden, L.; Huuhtanen, T.; Rummakko, P.; Grumann, A.; Pietikainen P. WO Patent 2002060886.
10. Shaw, D. A.; Tuominen, T. C. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 1291.

11. (a) Gribble, G. W.; Keavy, D. J.; Davis, D. A.; Saulnier, M. G.; Pelcman, B.; Barden, T. C.; Sibi, M. P.; Olson, E. R.; BelBruno, J. J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5878. (b) Gribble, G. W.; Saulnier, M. G.; Sibi, M. P.; Obaza-Nutaitis, J. A. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4518.
12. Verhage, M.; Hoogwater, D. A.; Reedijk, J.; Van Bekkum, H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 1267.
13. (a) Cava, M. P.; Kuczkowski, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5800. (b) Chafeev, M.; Chakka, N.; Cadieux, J.-J.; Fu, J.; Kamboj, R.; Kodumuru, V.; Langille, J.; Liu, S.; Sun, J.; Sviridov, S.; Zhang, Z. WO Patent 2008115999.
14. Shafiee, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, 15, 473.
15. Kobayashi, K.; Honda, Y.; Shigemura, Y. *Heterocycles* **2017**, 94, 1707.
16. Shafiee, A.; Ebrahimzadeh, M. A.; Shahbazi, J.; Hamedpanah, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 71.
17. Shafiee, A.; Sattari, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 227.
18. (a) Prewysz-Kwinto, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1988**, 24, 1282. [Химия гетероцикл. соединений **1988**, 1544.] (b) Shafiee, A.; Behnam, E. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, 15, 589.
19. (a) Shafiee, A.; Mazloui, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, 15, 1455. (b) Shafiee, A.; Shafaati, A.; Habibi-Khameneh, B. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 709.
20. Ghosh, C. K.; Karak, S. K.; Chakravarty, A. K. *Indian J. Chem., Sect. B* **2004**, 43B, 2401.
21. Krayushkin, M. M.; Levchenko, K. S.; Yarovenko, V. N.; Christoforova, L. V.; Barachevsky, V. A.; Puanokov, Yu. A.; Valova, T. M.; Kobeleva, O. I.; Lyssenko, K. *New J. Chem.* **2009**, 33, 2267.
22. Gadzhily, R. A.; Fedoseev, V. M.; Nadzhafova, R. A.; Dzhafarov, V. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1990**, 26, 874. [Химия гетероцикл. соединений **1990**, 1047.]
23. Alberti, M. N.; Vougioukalakis, G. C.; Orfanopoulos, M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7274.
24. (a) Demir, A. S.; Akhmedov, I. M.; Şeşenoğlu, O.; Alptürk, O.; Araydin, S.; Gerçek, Z.; İbrahimzade, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1162. (b) Demir, A. S.; Aydogan, F.; Akhmedov, I. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 601. (c) Aydogan, F.; Demir, A. S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 3019. (d) Aydogan, F.; Demir, A. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 259. (e) Demir, A. S.; Cigdem Imdir, A.; Batuhan Guenay, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 3170.
25. Rodebaugh, R. M.; Cromwell, N. H. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 2859.
26. Padwa, A.; Gruber, R.; Pashayan, D. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 454.
27. Potikha, L. M.; Kovtunenکو, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, 42, 741. [Химия гетероцикл. соединений **2006**, 848.]
28. Nadzhafova, R. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 858. [Журн. орган. химии **2002**, 38, 901.]
29. Potikha, L. M.; Kovtunenکو, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 1396. [Химия гетероцикл. соединений **2009**, 1734.]
30. Наджафова, Р. А.; Ибрагимов, Г. Г.; Гаджилы, Р. А.; Зейналова, С. К.; Халилов, Х. С. *Азерб. хим. журн.* **2001**, 32; *Chem. Abstr.* **2002**, 137, 185452.
31. (a) Voitenko, Z. V.; Sypchenko, V. V.; Levkov, I. V.; Potikha, L. M.; Kovtunenکو, V. A.; Shishkin, O. V.; Shishkina, S. V. *J. Chem. Res.* **2011**, 35, 615. (b) Sypchenko, V. V.; Potikha, L. M.; Kovtunenکو, V. A.; Baumer, V. N.; Shishkin, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 1033. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 1113.]
32. (a) Hardtmann, G. E.; Ott, H. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2244. (b) Ott, H.; Hardtmann, G. E.; Denzer, M.; Frey, A. J.; Gogerty, J. H.; Leslie, G. H.; Trapold, J. H. *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 777.
33. Jeevanandam, A.; Srinivasan, P. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2663.
34. (a) Pelkey, E. T.; Jiang, J.; Gribble, G. W. *J. Indian Chem. Soc.* **2013**, 90, 1525. (b) Gribble, G. W.; Pelkey, E. T.; Simon, W. M.; Trujillo, H. A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 10133. (c) Gribble, G. W.; Pelkey, E. T.; Switzer, F. L. *Synlett* **1998**, 1061.
35. (a) Shevchenko, M. A.; Tkachenko, Y. N.; Astakhov, A. V.; Khazipov, O. V.; Tyurin, R. V.; Pasyukov, D. V.; Tafeenko, V. A.; Kravchenko, O. A.; Chernyshev, V. M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2018**, 67, 1684. [Изв. АН, Сер. хим. **2018**, 1684.] (b) Lee, C.-H.; Wu, W.-C.; Dangate, P. S.; Shen, L.-C.; Chung, W.-S.; Sun, C.-M. *ACS Comb. Sci.* **2015**, 17, 623. (c) Ahmed, M.; Ashall-Kelly, A.; Bloomfield, G. C.; Gueritz, L.; McKenna, J.; McKenna, J.; Mutton, S.; Parmar, R.; Shepherd, J.; Wright, P. US Patent 20140171412. (d) Chen, L.-H.; Chuang, Y.-S.; Narhe, B. D.; Sun, C.-M. *RSC Adv.* **2013**, 3, 13934. (e) Snyder, D. S.; Tradtrantip, L.; Yao, C.; Kurth, M. J.; Verkman, A. S. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 5468.
36. Ahmed, M.; Ashall-Kelly, A.; Gueritz, L.; McKenna, J.; McKenna, J.; Mutton, S.; Parmar, R.; Shepherd, J.; Wright, P. US Patent 20140171417.
37. Ghosh, C. K.; Ghosh, C.; Karak, S. K.; Chakravarty, A. K. *J. Chem. Res.* **2004**, 84.
38. Ivanov, C.; Draganov, A. *Monatsh. Chem.* **1968**, 99, 1990.
39. Benary, E. *Chem. Ber.* **1918**, 51, 567.
40. Sha, C.-K.; Yang, J.-F. *Tetrahedron* **1992**, 48, 10645.
41. Pelkey, E. T.; Chang, L.; Gribble, G. W. *Chem. Commun.* **1996**, 1909.
42. Gadzhily, R. A.; Fedoseev, V. M.; Netkacheva, N. A.; Akhmedov, Ch. N.; Sultanova, M. Sh. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, 25, 837. [Химия гетероцикл. соединений **1989**, 998.]
43. (a) Potikha, L. M.; Kovtunenکو, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, 43, 523. [Химия гетероцикл. соединений **2007**, 626.] (b) Potikha, L. M. *Fr.-Ukr. J. Chem.* **2018**, 6, 56.
44. Potikha, L. M.; Kovtunenکو, V. A.; Turov, A. V.; Palamarchuk, G. V.; Zubatyuk, R. I.; Shishkin, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 327. [Химия гетероцикл. соединений **2009**, 404.]
45. Tsupak, E. B.; Shevchenko, M. A.; Pozharskii, A. F.; Tkachenko, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, 39, 953. [Химия гетероцикл. соединений **2003**, 1096.]
46. Potikha, L. M.; Kovtunenکو, V. A.; Turov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 815. [Химия гетероцикл. соединений **2009**, 1031.]
47. (a) Johnson, R. E.; Schlegel, D. C. EP Patent 475527. (b) Johnson, R. E.; Schlegel, D. C.; Ezrin, A. M. EP Patent 597540. (c) Potikha, L. M.; Sypchenko, V. V.; Kovtunenکو, V. O.; Zubatyuk, R. I.; Shishkin, O. V. *Fr.-Ukr. J. Chem.* **2013**, 1, 43.
48. Grinev, A. N.; Zotova, S. A.; Anisimova, O. S.; Golobobova, T. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, 19, 144. [Химия гетероцикл. соединений **1983**, 178.]
49. Dehmlow, H.; Aebi, J. D.; Jolidon, S.; Ji, Y.-H.; von der Mark, E. M.; Himber, J.; Morandi, O. H. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3354.
50. Wang, B. WO Patent 2016145153.
51. Natsugari, H.; Tawada, H.; Ikeda, H. EP Patent 481383.
52. (a) Potikha, L.; Kovtunenکو, V.; Turelyk, A.; Turov, A.; Tolmachev, A. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 2061. (b) Potikha, L. M.; Turelyk, A. R.; Kovtunenکو, V. A.; Turov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, 46, 82. [Химия гетероцикл. соединений **2009**, 95.] (c) Potikha, L. M.; Turelyk, A. R.; Kovtunenکو, V. A.; Turov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.*

- 2010**, 46, 223. [*Химия гетероцикл. соединений* **2010**, 275.] (d) Potikha, L. M.; Turelyk, A. R.; Kovtunenکو, V. A.; Turov, A. V.; Palamarchuk, G. V.; Zubatyuk, R. I.; Shishkin, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, 46, 742. [*Химия гетероцикл. соединений* **2010**, 919.] (e) Potikha, L. M.; Turelyk, A. R.; Kovtunenکو, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 47, 1436. [*Химия гетероцикл. соединений* **2011**, 1725.] (f) Potikha, L. M.; Turelyk, A. R.; Shelepyuk, A. V.; Kovtunenکو, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 343. [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, 364.] (g) Kovtunenکو, V. A.; Potikha, L. M.; Shelepyuk, A. V.; Tarasiuk, T. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 367. [*Химия гетероцикл. соединений* **2019**, 55, 367.]
53. Potikha, L. M.; Sypchenko, V. V.; Kovtunenکو, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, 46, 1096. [*Химия гетероцикл. соединений* **2010**, 1360.]
54. Potikha, L. M.; Sypchenko, V. V.; Kovtunenکو, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49, 294. [*Химия гетероцикл. соединений* **2013**, 318.]
55. (a) Potikha, L. M.; Turelyk, A. R.; Kovtunenکو, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 47, 745. [*Химия гетероцикл. соединений* **2011**, 901.] (b) Potikha, L. M.; Turelyk, A. R.; Kovtunenکو, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 334. [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, 355.]
56. Kovtunenکو, V. A.; Potikha, L. M.; Turelyk, A. R.; Turov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 632. [*Химия гетероцикл. соединений* **2008**, 791.]
57. Potikha, L.; Sypchenko, V.; Davydov, V. *Fr.–Ukr. J. Chem.* **2019**, 7, 96.
58. Potikha, L. M.; Sypchenko, V. V.; Kovtunenکو, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 1454. [*Химия гетероцикл. соединений* **2020**, 56, 1454.]
59. Kovtunenکو, V. A.; Potikha, L. M.; Sypchenko, V. V.; Zubatyuk, R. I.; Shishkin, O. V. *J. Chem. Res.* **2012**, 36, 312.
60. (a) Lokaj, J.; Kettmann, V.; Marchalin, S.; Sikoraiova, J. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2001**, C57, 735. (b) Pigeon, P.; Sikoraiova, J.; Marchalin, S.; Decroix, B. *Heterocycles* **2002**, 56, 129.
61. Kim, D. H.; Santilli, A. A.; Sulkowski, T. S.; Childress, S. J. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3720.
62. Jorgensen, M. R.; McClelland, C. W.; Taljaard, B. *J. Chem. Res., Synop.* **1997**, (10), 356.
63. Dingwall, J. G.; Reid, D. H.; Salmond, W. G. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4271.
64. Wang, X.-J.; Xu, H.-W.; Guo, L.-L.; Zhang, E.; Chen, G.-W.; Guo, X.; Liu, H.-M. *Heterocycles* **2011**, 83, 1005.
65. (a) Woon, K. K.; Dong, Y. H. KR Patent 101621739. (b) Woon, K. K.; Dong, Y. H. KR Patent 101621742.
66. (a) Potikha, L. M.; Brovarec, V. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 1073. [*Химия гетероцикл. соединений* **2020**, 56, 1073.] (b) Kovtunenکو, V.; Potikha, L.; Turov, A. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 3609.
67. (a) Potikha, L. M.; Kovtunenکو, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, 43, 521. [*Химия гетероцикл. соединений* **2007**, 625.] (b) Potikha, L. M.; Turov, A. V.; Kovtunenکو, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 86. [*Химия гетероцикл. соединений* **2008**, 103.]
68. Seiple, I. B.; Su, S.; Young, I. S.; Nakamura, A.; Yamaguchi, J.; Jørgensen, L.; Rodriguez, R. A.; O'Malley, D. P.; Gaich, T.; Köck, M.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14710.
69. Xia, Z.-L.; Zheng, C.; Liang, X.-W.; Cai, Y.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 1158.
70. (a) Мукменева, Н. А.; Черезова, Е. Н.; Ямалиева, Л. Н.; Колесов, С. В.; Минскер, С. В.; Кирпичников, П. А. *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1985**, 1106. (b) Мукменева, Н. А.; Минскер, С. В.; Колесов, С. В.; Кирпичников, П. А. *Докл. АН СССР* **1984**, 279, 1393.
71. Wasserman, H. H.; Aubrey, N. E.; Zimmerman, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 96.
72. Fetter, J.; Bertha, F.; Molnar, B.; Simig, G.; Barkoczy, J.; Volk, B.; Levay, G.; Gacsalyi, I.; Gígler, G.; Kompagne, H.; Marko, B.; Nagy, K.; Kiricsi, P.; Harsing, L.; Laszlo, G.; Szenasi, G. WO Patent 2011039554.
73. Zhou, T.; Wang, D.-L.; Xu, J.; Yan, L.; Ma, W. *Heterocycles* **2017**, 94, 1958.
74. Wang, D.-L.; Zhou, T.; Xing, J.-J.; Qiang, J.-H.; Liu, L. *Heterocycles* **2016**, 92, 733.
75. Davies, J. S.; Davies, V. H.; Hassall, C. H. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1873.
76. Lu, Q.; Bovonsombat, P.; Agosta, W. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8941.
77. Wessig, P.; Glombitza, C.; Müller, G.; Teubner, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7582.
78. Zhu, J.-B.; Wang, P.; Liao, S.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4570.
79. (a) Sladojevich, F.; Michaelides, I. N.; Darses, B.; Ward, J. W.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5132. (b) Kourra, C.; Klotter, F.; Sladojevich, F.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1016.
80. Potikha, L. M.; Turelyk, A. R.; Kovtunenکو, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 47, 452. [*Химия гетероцикл. соединений* **2011**, 552.]
81. Gariboldi, P.; Jommi, G.; Sisti, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1986**, 116, 291.
82. Ishizaki, M.; Kurihara, K.-I.; Tanazawa, E.; Hoshino, O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 101.
83. Liu, Y.; Mao, Z.; Pradal, A.; Huang, P.-Q.; Oble, J.; Poli, G. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4057.
84. Artemov, V. A.; Ivanov, V. L.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, 36, 367. [*Химия гетероцикл. соединений* **2000**, 435.]