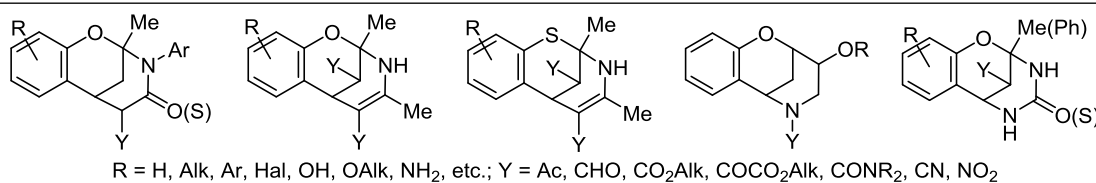


Мостиковые 1,3(1,5)-бензоксазоцины и 1,3,5-бензоксадиазоцины как продукты реакций Ганча и Биджинелли

Олег П. Шкурко^{1*}

¹ Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия
e-mail: oshk@nioch.nsc.ru

Поступило 2.12.2021
Принято после доработки 14.04.2022



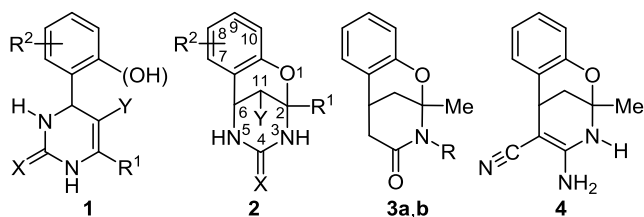
Использование в реакциях Ганча и Биджинелли в качестве исходных соединений замещенного салицилового альдегида, дикарбонильного соединения и азотистого основания приводит к образованию не только обычных продуктов реакций, но и изомерных им О-мостиковых производных. В обзоре обобщены результаты исследований таких реакций Ганча и Биджинелли, а также модифицированных вариантов этих реакций с различными по природе исходными соединениями, кислотными катализаторами и растворителями. Обсуждаются пути образования и химические превращения О-мостиковых структур, представляющих класс оксазоцинов и оксадиазоцинов с различными заместителями (H, Alk, Ar, Hal, OH, OAlk, NH₂ и др.) и функциональными группами (Ac, CHO, CO₂Alk, COCO₂Alk, CONR₂, CN, NO₂). Приведены данные по биологической активности некоторых функциональных производных.

Ключевые слова: 2,6-метано-1,3-бензоксазоцины, 2,6-метано-1,3,5-бензоксадиазоцины, 2,6-метано-1,3,5-бензоксадиазоцин-4-оны, 2,6-метано-1,3,5-бензоксадиазоцин-4-тионы, салициловые альдегиды, биологическая активность, внутримолекулярные превращения, реакция Биджинелли, реакция Ганча.

Трехкомпонентные конденсации Ганча и Биджинелли с участием ряда 1,3-дикарбонильных соединений и ароматических альдегидов в присутствии определенных азотистых оснований широко используются для получения самых разнообразных тетрагидропиридинов (ТПП) и дигидропиримидинов (ДГПМ). Обе эти гетероциклические системы роднит не только близость структур и однотипный механизм формирования гетероцикла, но и в ряде случаев биологическая активность функциональных производных.¹

В этом ряду производных выделяются 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-оны и -тионы (структура **1**, рис. 1), синтезируемые по реакции Биджинелли. К настоящему времени границы применимости этой реакции заметно расширены за счет включения в процесс циклоконденсации алифатических, гетероциклических альдегидов и различных активированных карбонильных соединений, включая нитрокетоны, производные амидов и нитрилы кислот.² Модификация условий реакции и вовлечение в реакцию разнообразных исходных компонентов привели к синтезу впечатляющего разнообразия ДГПМ, в том числе относящихся к гибридным структурам, обладающих широким спектром биологической активности.^{1,fig.3}

В ранних публикациях по изучению трехкомпонентной реакции Биджинелли было описано получение продуктов циклоконденсации ряда ароматических альдегидов, в том числе салициловых, с ацетоксусными эфирами и мочевиной.⁴ Авторы этих и ряда последующих работ бездоказательно полагали, что структуры всех полученных соединений соответствуют ожидаемым продуктам реакции Биджинелли **1** (рис. 1). Однако позднее было показано, что салициловые альдегиды часто ведут себя по-иному, приводя к образованию смеси изомерных соединений **1** и 2,3,5,6-тетрагидро-4H-2,6-метано-1,3,5-бензоксадиазоцин-4-онов **2**, либо только соединений **2** в зависимости от условий реакции и структурных особенностей исходных компонентов. Структуры **2** по топологии близки к пиридиновым аналогам, например к 2,3,5,6-тетрагидро-4H-2,6-метано-1,3-бензоксазоцин-4-онам **3**, которые образуются при циклоконденсации с участием кумарин-3-карбоновой кислоты,⁵ или соединению **4**, полученному из салицилового альдегида.⁶ Эти соединения, в свою очередь, являются аналогами известных анальгетиков бензоморфанового типа, таких как сам (+)-6,7-бензоморфан (**5**) и N-метилбензоморфанон (**6**),⁷ метазоцин



1, 2 $R^1 = \text{Alk}$; $R^2 = \text{H, Me, Et, Alk, OAlk, Hal, NH}_2, \text{NHAc, NO}_2, \text{etc.}$;
 $X = \text{O, S}$; $Y = \text{H, Alk}$; $\text{COAlk, COAr, CO}_2\text{Alk, CN, NHAc, NO}_2$
3 a $R = \text{Me}$, **b** $R = \text{Ph}$

Рисунок 1. ДГПМ и мостиковые бензоксазоцины и бензоксадиазоцины.

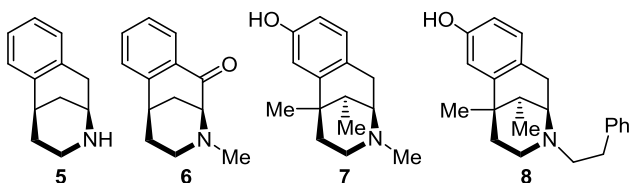


Рисунок 2. Бензоморфановые анальгетики.

(7) и феназоцин (8)⁸ (рис. 2). Модификация таких структур с целью усиления их активности и снижения наркотического эффекта в свое время стала стимулом для синтеза различных типов гидрированных гетероциклических систем, и в том числе мостиковых оксазоцинов и оксадиазоцинов.

В настоящем обзоре обобщены результаты исследований реакций Ганча и Биджинелли, а также модифицированных вариантов этих реакций с различными по природе исходными соединениями, кислотными катализаторами и растворителями, приводящих к образованию О-мостиковых оксазоцинов и оксадиазоцинов.

Схема 1

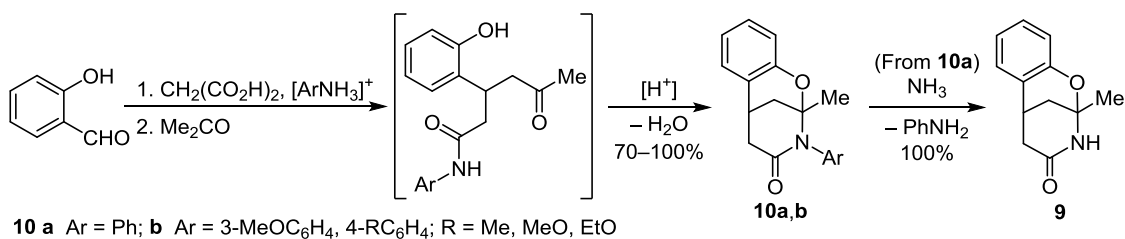
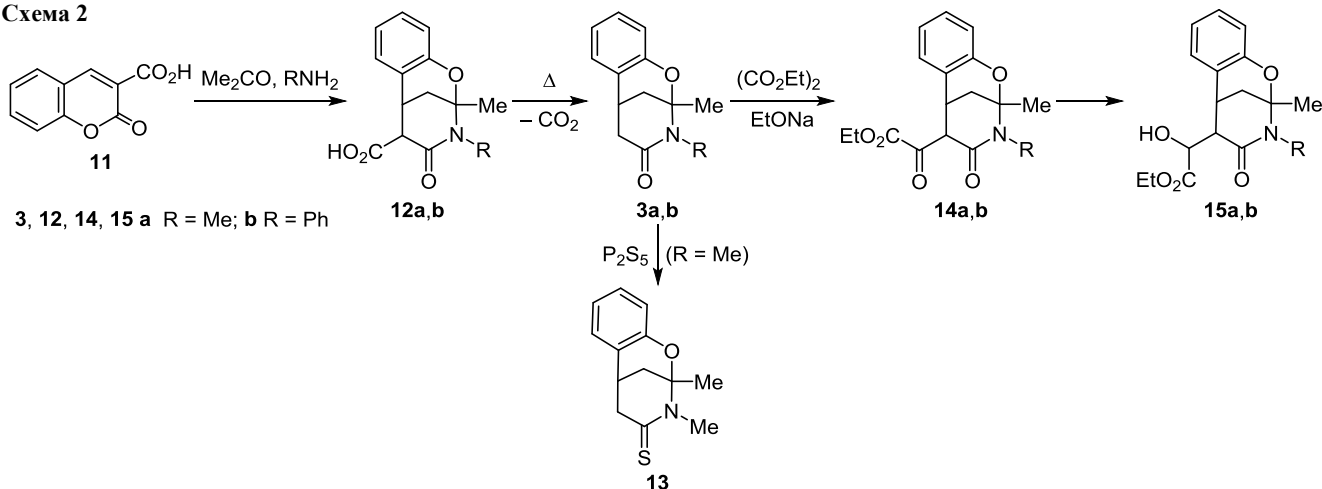


Схема 2



Обсуждаются пути образования и химические превращения указанных мостиковых структур. Приведены данные по биологической активности некоторых функциональных производных. Проанализированы публикации преимущественно последних 20 лет.

Синтез мостиковых 1,3-бензоксазоцинов

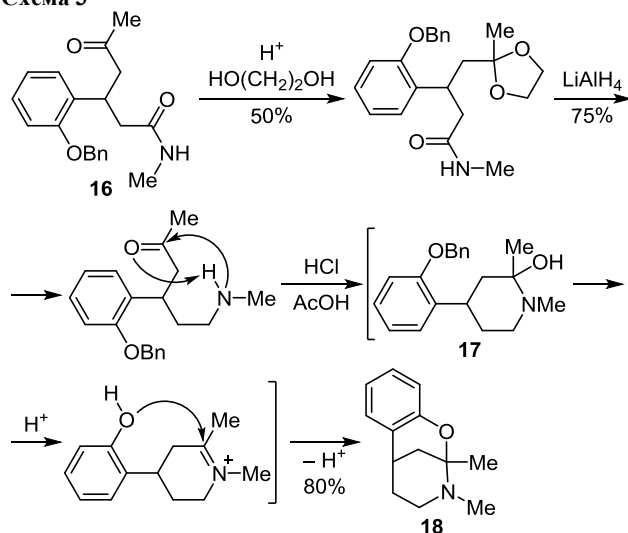
Впервые структура **9**, содержащая оксазоциновый цикл с метиленовым мостиком и сочлененным бензольным циклом, была описана⁹ как амидный аналог метилбензоморфана **6** с одинаковой топологией связанных циклов. Синтез предшественников соединения **9** – *N*-арилпроизводных **10a,b** – включал трехкомпонентную конденсацию малоновой кислоты, салицилового альдегида и анилиновых солей (схема 1). Реакция сопровождалась декарбосилированием промежуточного аддукта и присоединением амидной группы NH по кетогруппе. Процесс завершался замыканием О-мостика между ароматическим циклом и тетрагидропиридиновым фрагментом молекулы. При выдерживании *N*-фенильного производного **10a** с водным аммиаком при комнатной температуре был получен *N*-незамещенный 2,3,5,6-тетрагидро-4*H*-2,6-метано-1,3-бензоксазоцин-4-он **9**.⁹

Позже было показано, что приведенный процесс может быть упрощен, если в качестве исходного компонента использовать кумарин-3-карбоновую кислоту (**11**)⁵ или ее эфир.¹⁰ В этом варианте синтеза при выдерживании смеси кислоты **11** с ацетоном и первичным алифатическим или ароматическим амином были получены кислоты **12a,b**, которые легко декарбосилировались, образуя соответствующие 1,3-бензоксазоцины **3a,b**⁵ (схема 2).

У *N*-метилпроизводного **3a** удалось заменить амидный атом кислорода на атом серы и получить тион **13**. Кроме того, была продемонстрирована возможность усложнить приведенные на схеме 2 структуры путем последовательного *S*-ацилирования и восстановления и получить соединения **14** и **15**, а также провести дальнейшие трансформации боковой цепи этих структур. К тому же набор синтезированных соединений этого типа был расширен за счет замены ацетона в реакции циклоконденсации другими кетонами: метилэтилкетон, диэтилкетон, ацетофенон.⁵

Последовательная трансформация боковой цепи в соединении **16** привела к замыканию пиперидинового цикла (структура **17**) и после снятия бензильной защиты с фенольного гидроксила формировался кислородный мостик соединения **18** (схема 3).¹⁰

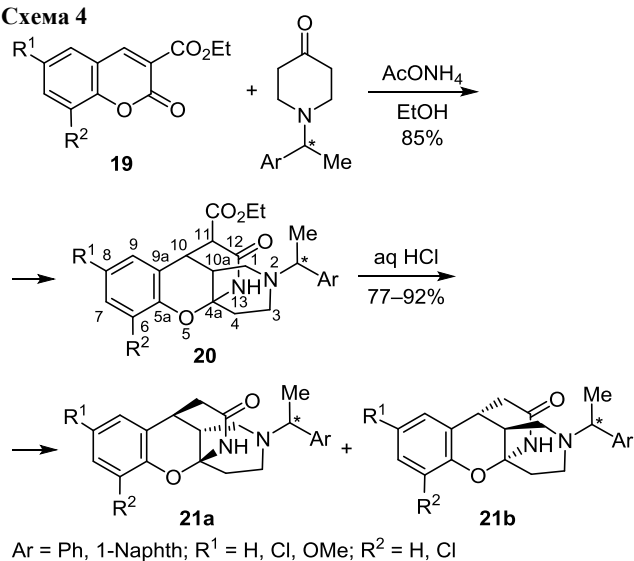
Схема 3



Ряд этиловых эфиров кумарин-3-карбоновых кислот **19** также был использован в качестве исходных соединений в конденсации с хиральными арил-4-пиперидонами (схема 4).¹¹ Интересной особенностью этой реакции явилось получение конденсированных производных мостиковых 1,3-бензоксазоцинов – 4а,10-(эпиминоэтан)хромено[3,2-с]пиридин-11-карбоксилатов **20**. Гидролиз эфиров **20** и последующее декарбоксилирование образовавшихся кислот привели в каждом случае к получению смеси двух диастереомерных структур **21a** и **21b**. Соотношение полученных изомеров **21a:21b** колебалось в интервале от 23:77 до 84:16. Рентгеноструктурный анализ кристаллов 6,8-дихлорпроизводного **20** (Ar = Ph, R¹ = R² = Cl) показал наличие обоих диастереомеров в кристаллической ячейке.¹¹

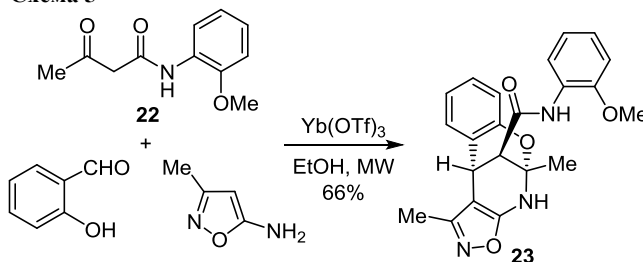
Однако в большинстве синтетических работ в качестве исходного компонента использовался сам салициловый альдегид либо его ароматические аналоги. Варьирование дикарбонильного компонента при циклоконденсации позволяет получить разнообразные мостиковые бензоксазоцины. Так, было показано, что циклоконденсация салицилового альдегида с 5-амино-

Схема 4



изоксазолом (менее основным, чем анилин) и 1,3-дикарбонильным производным **22** в стандартных условиях приводит к получению исключительно продуктов, не имеющих *O*-мостика. И только использование микроволновой активации и катализатора типа кислоты Льюиса (Sc(OTf)₃ или Yb(OTf)₃) приводит к формированию бензоксазоциновой структуры **23** с хорошим выходом¹² (схема 5).

Схема 5



Конденсация салицилового альдегида с малонитрилом и кетонами протекает с трудом и приводит к образованию сложной смеси продуктов. В реакции с ацетоном из такой смеси удалось выделить с низким выходом 1,3-бензоксазоцин **24**. В подобной реакции с метилэтилкетон была получена смесь изомерных соединений, в которой по спектрам ЯМР ¹³C были идентифицированы 1,3-бензоксазоцины **25a,b** и **26** в соотношении 5:3:2 и с общим выходом лишь 7% (схема 6).⁶

Схема 6

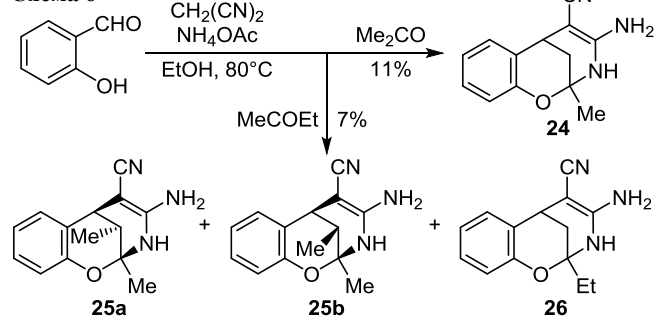
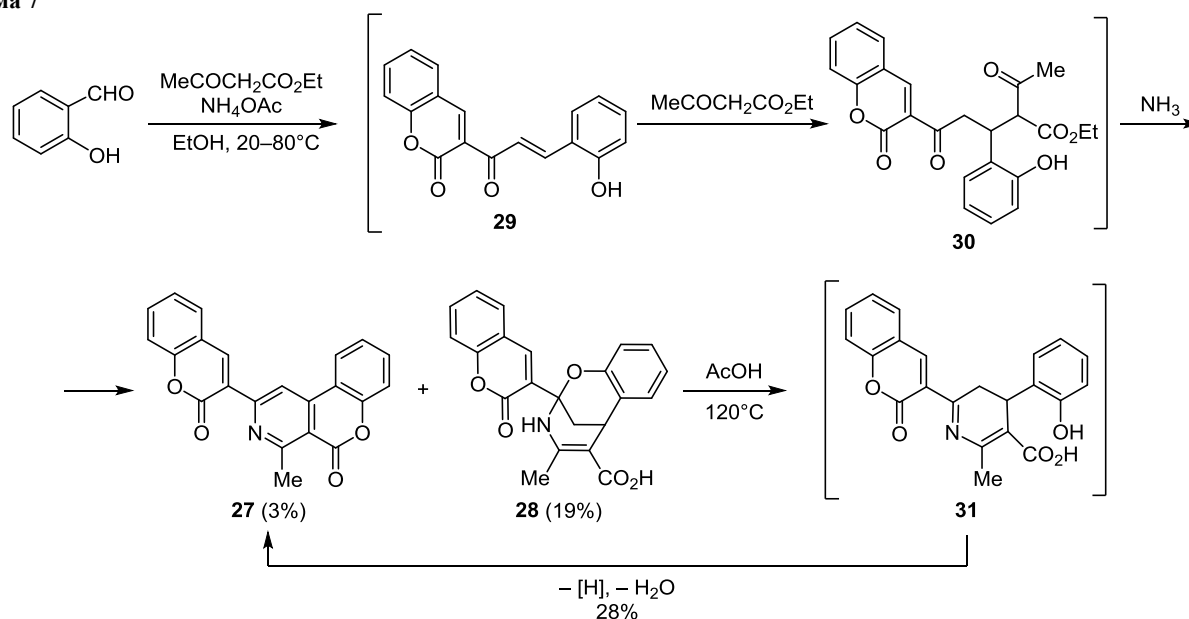


Схема 7



Реакция Ганча между салициловым альдегидом, ацетоуксусным эфиром и ацетатом аммония также приводит к образованию различных продуктов в зависимости от условий эксперимента. Тщательное изучение выявило образование двух ранее неизвестных структур – труднорастворимого лактона **27** и бензоксазона **28** (схема 7).⁶ Изучение этих соединений методами масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР позволило достоверно установить их строение. Предполагаемая схема этого процесса включает стадии образования сначала 3-ацетилхромона и далее енона **29**. При повторном присоединении молекулы ацетоуксусного эфира к енону **29** формируется 1,5-дикарбонильный фрагмент в структуре **30** – ключевом интермедиате при образовании дигидропиридинового цикла при взаимодействии с аммиаком. И только на последней стадии процесса фенольный гидроксил присоединяется по связи C=N цикла, образуя O-мостик в структуре **28**. Возможно, образование лактона **27** происходит одновременно с формированием дигидропиридинового цикла и сопровождается его ароматизацией. Подтверждением близкого родства молекул **27** и **28** может служить факт образования лактона **27** из кислоты **31**.⁶

На представленных схемах в качестве первичных продуктов на координате реакции Ганча фигурируют α,β -непредельные карбонильные соединения. С целью минимизировать протекание побочных процессов, а также повысить чистоту и выходы целевых продуктов α,β -непредельные карбонильные соединения стали

часто использовать в качестве синтонов для конденсации. Кратко сообщалось об использовании 4-(2-гидроксифенил)бут-3-ен-2-она (**32**) в тандемной реакции с 6-амино-1,3-диметилурацилом, приведшем к образованию мостиковой структуры **33**¹³ (схема 8).

Реакции синтона **32** с кислотой Мельдрума, ацетил-ацетоном, димедоном, метилацетоацетатом, аминокротонитрилом и NH_4OAc в одинаковых условиях синтеза привели к получению производного **9** и целого ряда новых мостиковых соединений **34–37** (схема 9).^{14–16} В реакции с метилцианоацетатом была выделена смесь диастереомеров **38a** и **38b**.¹⁶ Все эти соединения получены с выходами от умеренных до хороших. И только при использовании 2-гидроксиалкона **39** конечный продукт **40** по выходу уступал аналогу **35** и был выделен лактон **41** в качестве побочного продукта.¹⁵ При ужесточении условий реакции бутенона **32** с кислотой Мельдрума и мочевиной при кипячении в AcOH выход производного **9** достиг 67%.¹⁷

В реакции α,β -ненасыщенного альдегида **42** с ацетоуксусными эфирами и алифатическими аминами была получена серия эфиров бензоксазонинов **43** с хорошими выходами¹⁸ (схема 10).

Подобные мостиковые 1,3-бензоксазонины были получены при изучении внутримолекулярных превращений в ряду полифункциональных производных 1,4-дигидропиридинов (ДГП). На примере диэфира ДГП **44** показано, что при деметилировании метоксигруппы вначале образуется лактон **45**, который гидро-

Схема 8

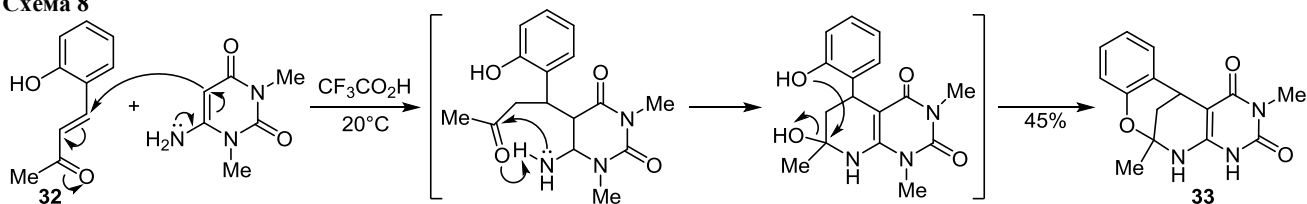


Схема 9

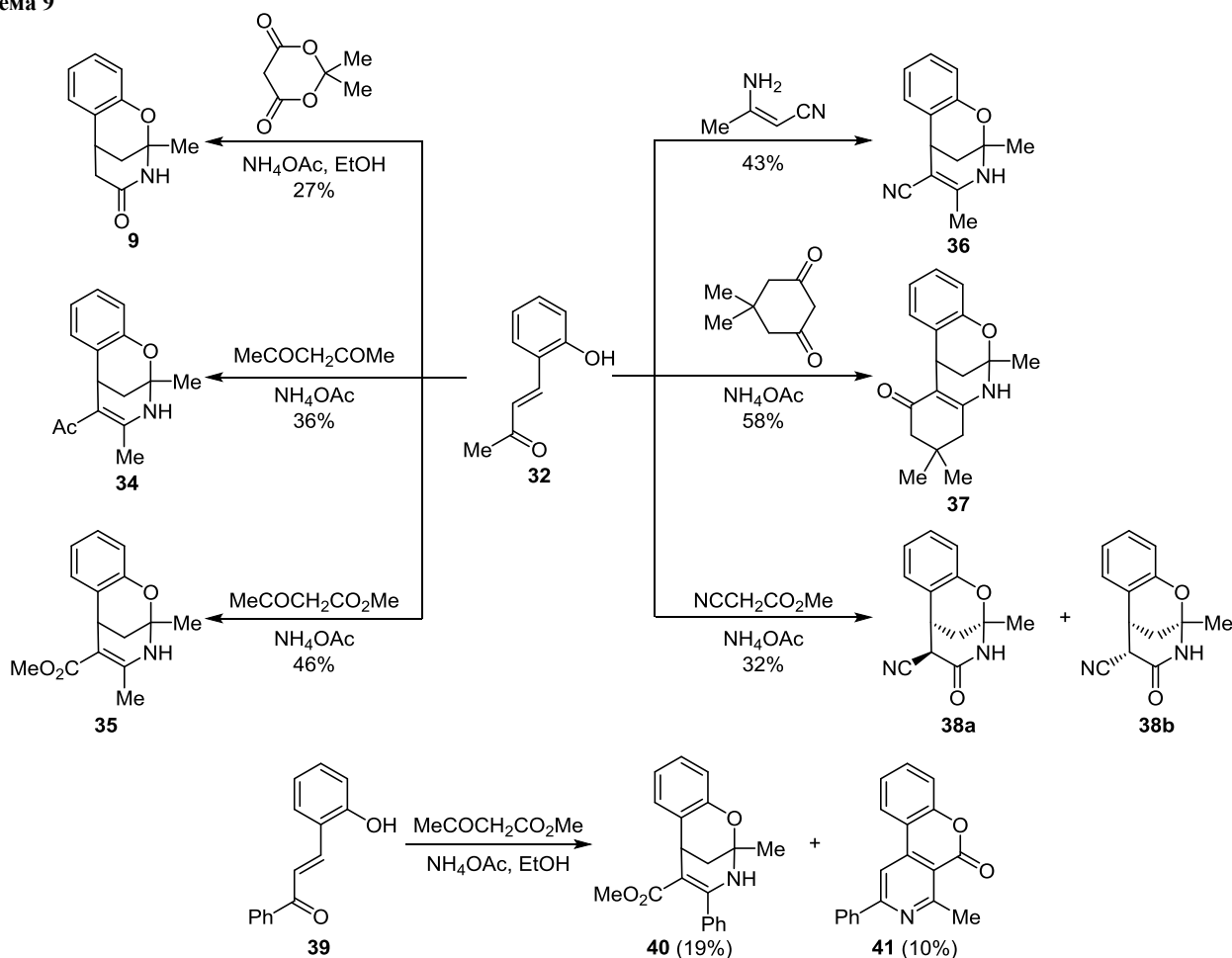
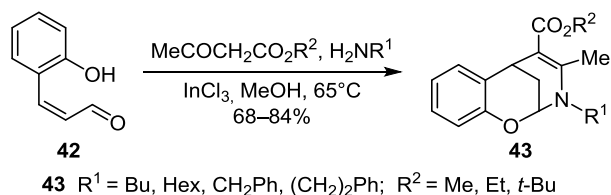
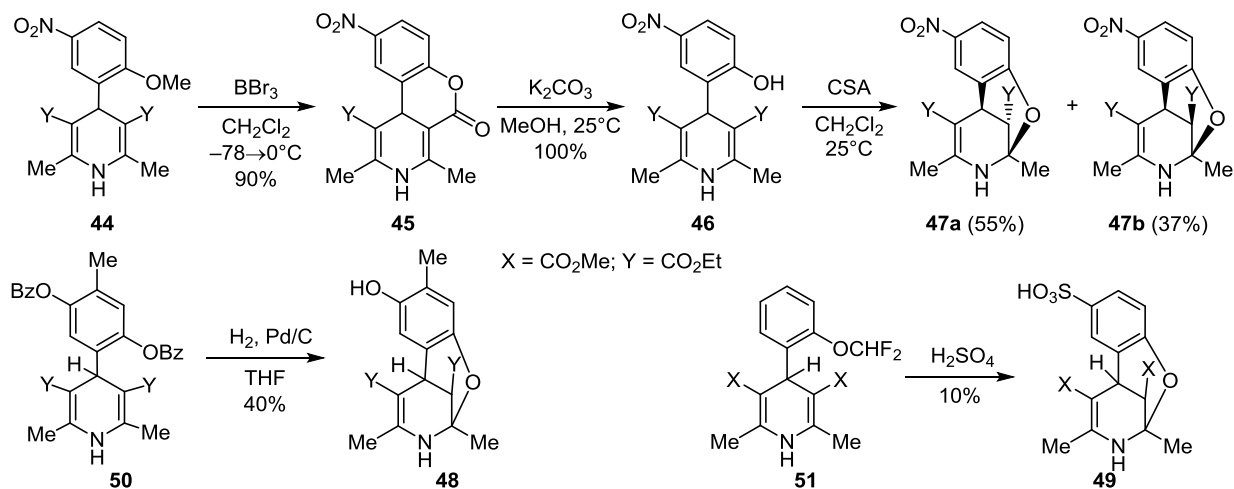


Схема 10



лизуетсся с образованием *o*-гидроксифенильного производного **46**. При воздействии на это соединение камфорсульфонокислоты (CSA) образуются два продукта присоединения фенольной группы HO к дигидропиридиновому циклу – диастереомеры **47a** и **47b**¹⁹ (схема 11). Строение этих диастереомеров установлено спектроскопией ЯМР ^1H и подтверждено данными рентгеноструктурного анализа. Примечательно, что каждый из

Схема 11



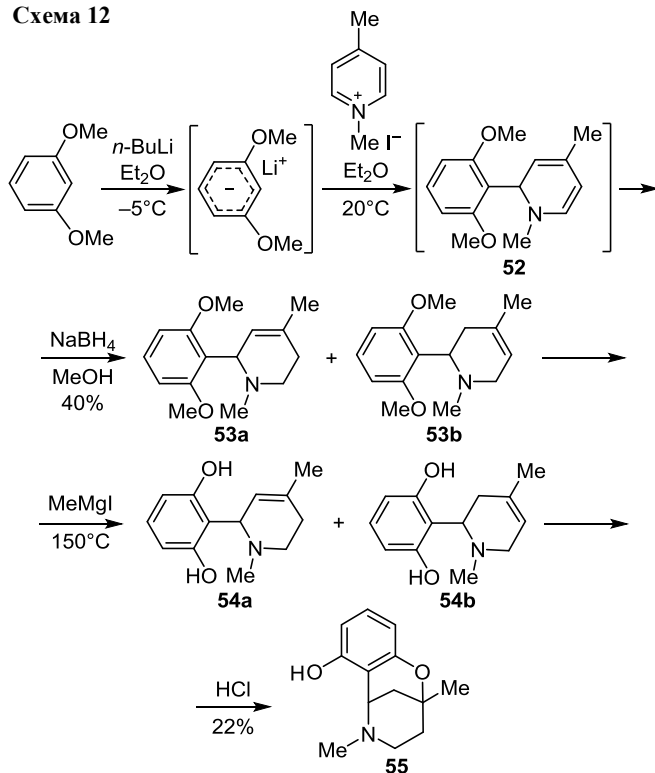
диастереомеров эпимеризуется в исходную равновесную смесь при действии кислотного катализатора.¹⁹

Образование *O*-мостиковых структур **48** и **49** также происходило при снятии защиты с фенольных групп в соединении **50** при гидрировании,²⁰ а в соединении **51** при гидролизе в серной кислоте с одновременным сульфированием бензольного цикла (схема 11).²¹

Синтез мостиковых 1,5-бензоксазинов

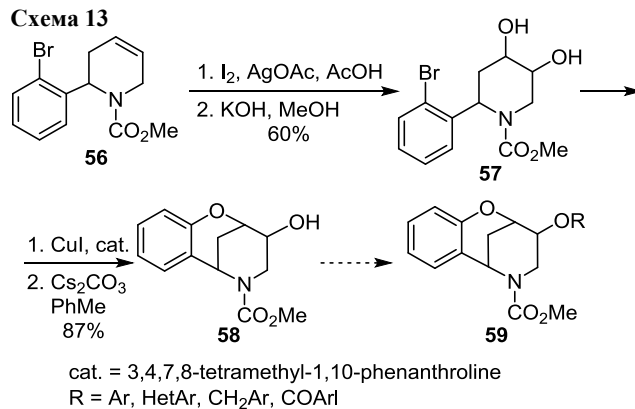
Для конструирования 1,5-бензоксазинового цикла была осуществлена реакция сочетания иодида 1,4-диметилпиперидина с литиевым производным *O,O*-диметилрезорцина (схема 12). Продукт реакции **52** был подвергнут частичному восстановлению дигидропиперидинового цикла с выделением смеси двух изомерных соединений **53a** и **53b**. Последующее расщепление метоксигрупп действием иодида метилмагния привело к образованию двух устойчивых изомеров **54a** и **54b** со свободными гидроксильными группами, которые в кислой среде присоединялись по двойным связям тетрагидропиперидинового цикла с образованием 7-гидрокси-2,5-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-2,6-метано-1,5-бензоксазина (**55**) с суммарным выходом 22% по трем стадиям.¹¹

Схема 12



Похожий подход к синтезу мостиковой структуры был реализован с использованием бромфенильного производного тетрагидропиперидина **56**. Перевод последнего в соединение **57** с двумя гидроксильными группами позволил провести внутримолекулярную циклизацию с образованием *O*-мостиковой связи между циклами в структуре **58** и на ее основе получить ряд производных **59** (схема 13).²²

Схема 13



Отдельные публикации по выделению необычных *O*-мостиковых структур стимулировали интерес к синтезу подобных соединений и установлению их строения. В последующем большая часть таких исследований сосредоточилась на синтезе производных оксадиазоцинов и оксадиазоцинтионов, изучении их строения и химических превращений. Метод ЯМР в сочетании с данными рентгеноструктурного анализа давал полную информацию о мостиковой структуре и ее пространственной конфигурации.

Синтез мостиковых 1,3,5-оксадиазоцинов

Восьмичленная гетероциклическая система 1,3,5-бензоксадиазоцинов с тремя гетероатомами по топологии остова аналогична 1,3- и 1,5-оксадиазоцинов и является их комбинацией. Поэтому методы образования этих гетеросистем во многом родственны.

Структуры дигидро-1,3,5-бензоксадиазоцинов с метиленовым мостиком были представлены в работе по гетарилрованию двух- и трехатомных фенолов действием протонированных пиримидиновых производных **60**²³ (схема 14). В случае резорцина реакция

Схема 14

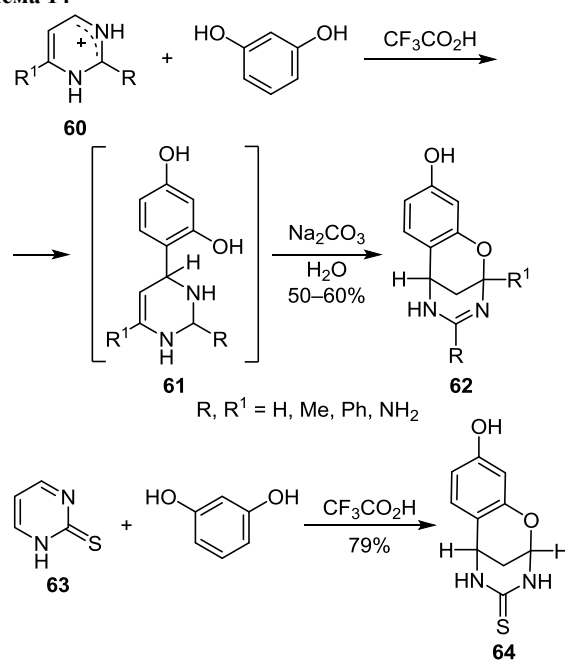
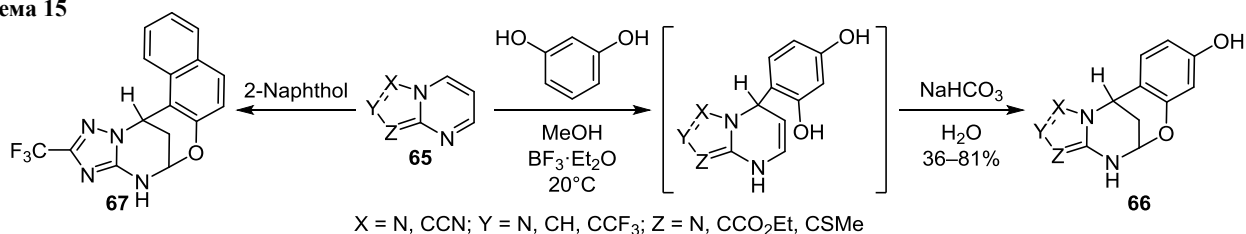


Схема 15

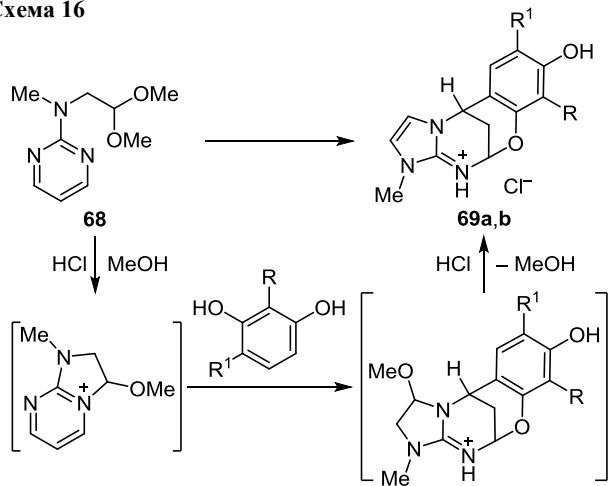


протекала с образованием (дигидроксифенил)дигидропиримидиниевых солей **61**, нейтрализация которых привела к соответствующим 9-гидрокси-5,6-дигидро-2*H*-2,6-метано-1,3,5-бензоксадиазоцинам **62** с выходами выше 50%. По той же схеме в реакции 2-меркаптопиримидина (**63**) с резорцином образуется тион **64**.²³

Аналогичным образом резорцин арилирует азолопиримидины (общая структура **65**) в присутствии протонного кислотного катализатора (HCl, HClO₄, CF₃COOH, CF₃SO₃H), который также инициирует последующее присоединение фенольного гидроксила по двойной связи пиримидинового цикла (схема 15). Однако лучшим катализатором в этой реакции является BF₃·Et₂O. В результате проведения такой реакции был получен ряд бензоксадиазоцинов, аннелированных с азольным циклом (структура **66**).²⁴ Известен также пример удачного использования 2-нафтола в этой реакции с получением соединения **67**.²⁵

В дальнейшем этот метод был модифицирован. Стадии замыкания азольного цикла в производном аминопиримидина **68** и последующее взаимодействие азолопиримидина с производными резорцина были выполнены одноступенчато. Этим методом был получен ряд имидазо[2,1-*d*][1,3,5]бензоксадиазоцинов **69a,b** (схема 16).²⁶

Схема 16

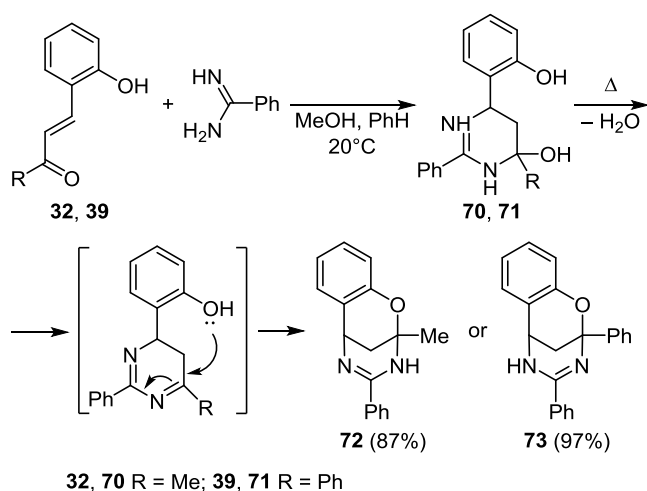


Однако, оценивая практические перспективы приведенного метода синтеза с использованием двух- и трехатомных фенолов, можно считать его достаточно специализированным. Другой путь построения конденсированных гетероциклических структур, подобных

соединениям **66** и **69**, заключается в проведении трехкомпонентной конденсации по типу реакции Биджинелли с использованием в качестве азотистого основания не только мочевины, но также амидинов, гуанидинов, в том числе их скрытых форм, входящих в гетероциклические структуры.

Первый синтез 2,6-метано-1,3,5-бензоксадиазоцинов, основанный на реакции бензамидина с α,β -непредельными карбонильными соединениями **32** и **39**, был проведен без кислотного катализатора.²⁷ Весь процесс проходил в два этапа (схема 17). Вначале смесь исходных реагентов в сухом PhH с добавкой абсолютного MeOH выдерживали при комнатной температуре, затем удаляли H₂O и MeOH методом азеотропной отгонки. Из остатка выделили с высокими выходами достаточно чистые соединения **72** и **73**. Их строение было установлено спектроскопией ЯМР и рентгеноструктурным анализом. Кроме того, при взаимодействии тех же исходных реагентов в Me₂CO при низкой температуре удалось выделить интермедиаты **70** и **71**, а затем превратить их в соответствующие O-мостиковые структуры **72** и **73**, представляющие разные таутомерные формы тетрагидропиримидинового цикла.²⁷

Схема 17



Трехкомпонентная конденсация Биджинелли салицилового альдегида, метил- или этилацетоацетата и мочевины или тиомочевины, проводимая в стандартных условиях, была повторно изучена в 1990-е гг. двумя группами авторов^{13,17,28} с целью установления истинного строения продуктов реакции, которым ранее бездоказательно приписывали структуру 4-(2-гидрокси-фенил)дигидропиримидинона (например, структура **74**,

Схема 18

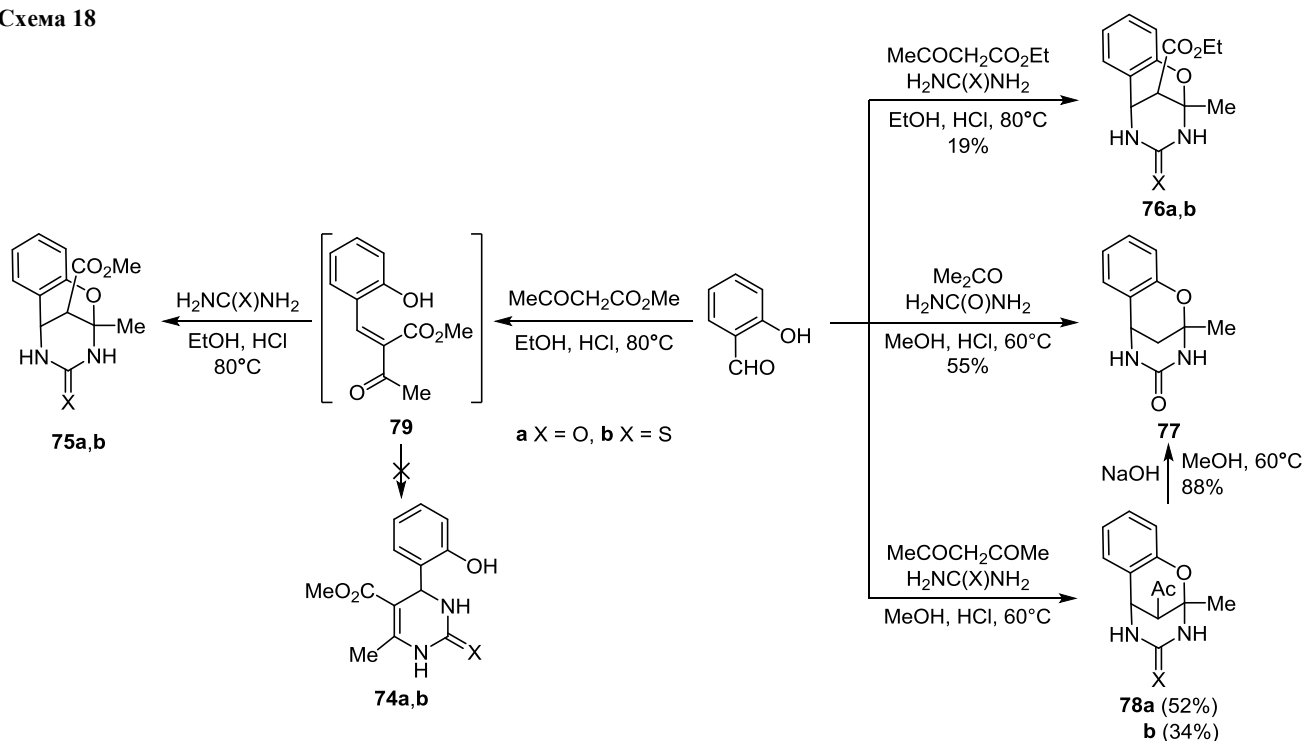


схема 18) по аналогии с известными продуктами реакции Биджинелли. Изучение спектральными методами строения выделенных продуктов показало наличие О-мостика в их структурах. Было установлено, что образование мостиковых структур носит общий характер и происходит также при взаимодействии салицилового альдегида с метиловым или этиловым ацетоксусным эфиром¹³ (продукты реакции **75** и **76 a,b**), с ацетоном²⁸ (продукт **77**) или с ацетилацетоном²⁸ (ацетилпроизводные **78a,b**) (схема 18).

В качестве промежуточного соединения в реакции Биджинелли рассматривалась структура **79** как продукт кротоновой конденсации салицилового альдегида с дикарбонильным соединением, который взаимодействует с мочевиной или тиомочевиной, образуя метанобензоксадиазоцин-4-он **75a** или соответствующий тион **75b**.

Позже было показано различие получаемых продуктов, в зависимости от условий синтеза, на примере реакции 5-бромсалицилового альдегида с этилацетатом и мочевиной (схема 19). При слабом нагревании реакционной смеси образуется этоксикарбонильное производное метанобензоксадиазоцин-4-она **80** с умеренным выходом, тогда как повышение температуры приводит к образованию дигидропиримиди-

нона **81** с более высоким выходом.²⁹ Аналогичные протоколы были использованы для получения ацетильных производных метанобензоксадиазоцин-4-она **82**³⁰ и -4-тиона **83**.²⁹

Замена в этой реакции мочевины на цианамид показала сложный характер превращений, зависящих от условий реакции. Так, при нагревании смеси бутенона **32** и цианамид с ацетатом аммония в качестве катализатора образуется 4-аминопроизводное метанобензоксадиазоцина **84** (схема 20).¹⁵ С увеличением количества вводимого в реакцию цианамид в смеси в качестве побочного продукта начинает расти количество 4-цианимидного производного **85**. Реакция без растворителя с избытком цианамид и с использованием пиперидина в качестве катализатора приводит к образованию смеси нескольких продуктов, из которой были выделены и идентифицированы как О-мостиковые структуры соединения **85**, **86** и **87**.¹⁵

Реакция в диметоксиэтаноле с двойным количеством цианамид завершается образованием в основном цианамидного производного **85**¹⁵ (схема 20). Этот вариант синтеза был использован для получения большой серии самых разнообразных замещенных бензоксадиазоцин-2-цианимидов для биотестирования в качестве нового класса инсектицидов.^{31,32}

Схема 19

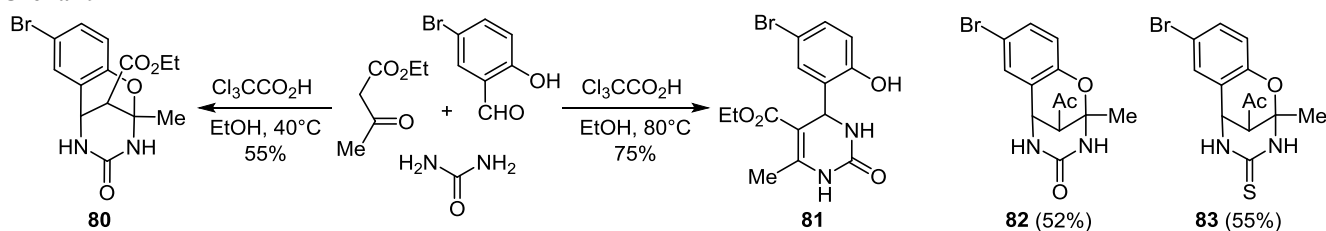
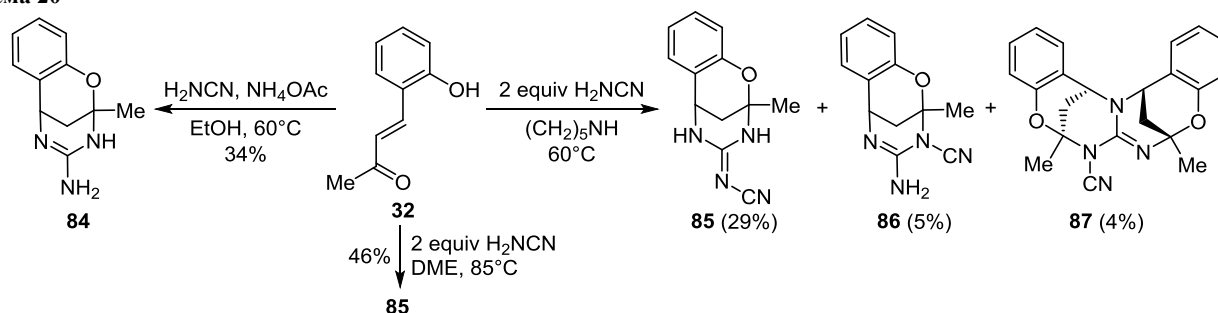
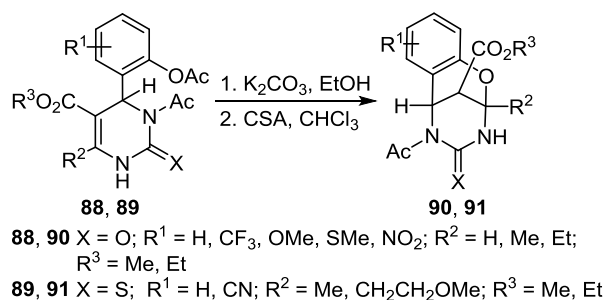


Схема 20



Изучение биологической активности различных производных ДГПМ позволило выявить среди них целый ряд перспективных соединений, что послужило толчком к разработке различных синтетических методик. Одно из таких исследований, составившее основу патента,³³ было посвящено синтезу серии мостиковых структур **90** и **91** (схема 21) из *N*-ацетилпроизводных различных замещенных 4-(2-ацетоксифенил)-1,4-дигидропиримидин-2-онов **88** и -тионов **89** в условиях кислотного катализа.

Схема 21

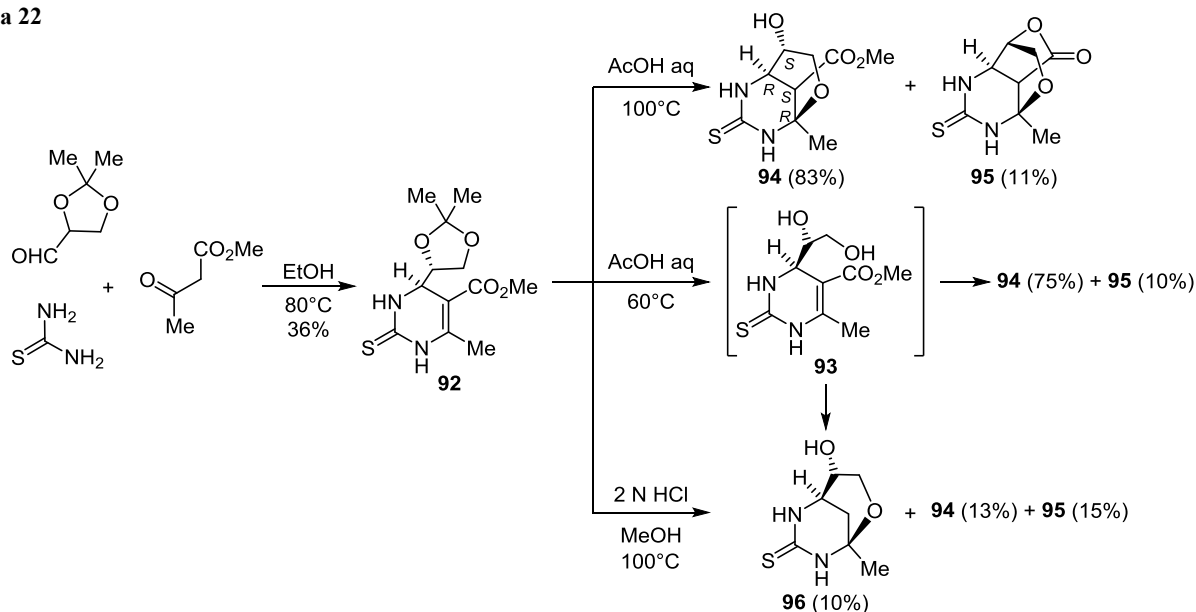


Одновременно с работами по циклизации с участием *o*-гидроксифенильной группы появилось сообщение о возможности внутримолекулярного присоединения

алифатической гидроксильной группы боковой цепи 1,4-дигидропиримидин-2-тиона по связи $\text{C}(5)=\text{C}(6)$ 1,4-дигидропиримидин-2-тиона³⁴ и получения оксадиазоцинов, не содержащих аннелированного ароматического цикла³⁵ (схема 22). Получаемый по реакции Биджинелли дигидропиримидин-2-тион **92**, содержащий фрагмент диметилдиоксолана, при осторожном кислотном гидролизе претерпевает раскрытие диоксоланового цикла с промежуточным образованием *виц*-диола **93**. Последний в ходе циклизации образует два продукта с мостиковой структурой **94** и **95**. В обоих продуктах первичная гидроксильная группа присоединяется по двойной связи $\text{C}(5)=\text{C}(6)$, формируя кислородный мостик. При этом сложноэфирная и вторичная гидроксильная группы в соединении **94** остаются незатронутыми, а в случае их взаимодействия образуется циклический лактон **95**. В более жестких условиях кислотной среды происходит гидролиз и декарбоксилирование сложноэфирной группы с образованием соединения **96** в смеси с упомянутыми соединениями **94** и **95** (схема 22). Предполагаемый интермедиат **93** не удалось выделить из реакционных смесей, хотя его обнаруживали в отдельных опытах с использованием спектральных методов.³⁴

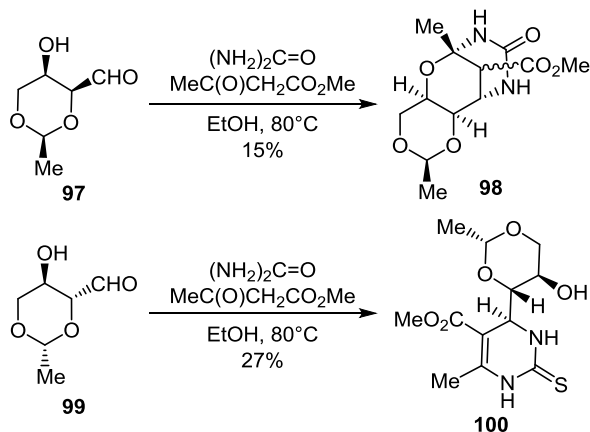
Было также показано, что циклизация 2,4-*O,O*-этилиден-*D*-треозы (**97**), метилацетоацетата и мочевины проте-

Схема 22



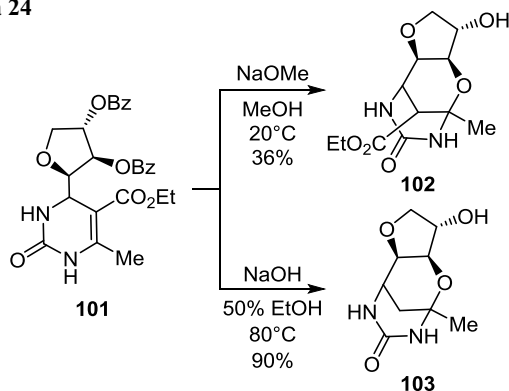
кает с образованием смеси нескольких соединений, из которой удалось выделить только один продукт с O-мостиковой структурой **98**³⁵ (схема 23). В то же время в реакции 2,4-этилиден-D-эритрозы (**99**) с ацетатом и тиомочевинной образующийся дигидропиримидинтион **100** не является O-мостиковой структурой из-за конформационной удаленности гидроксигруппы от пиримидинового цикла.

Схема 23



В качестве другого примера предшественника гидроксилалкилпроизводного ДГПМ можно привести С-нуклеозид **101** с защищенными гидроксильными группами в β -трео-фуранозильном фрагменте³⁶ (схема 24). Попытки снять бензоильную защиту при мягком действии метилата натрия привели к образованию O-мостика в производном **102** с сохранением сложноэфирной группы в апикальном положении молекулы. При кипячении щелочных растворов оба соединения **101** и **102** претерпевали декарбоксилирование с образованием производного **103**.³⁶

Схема 24

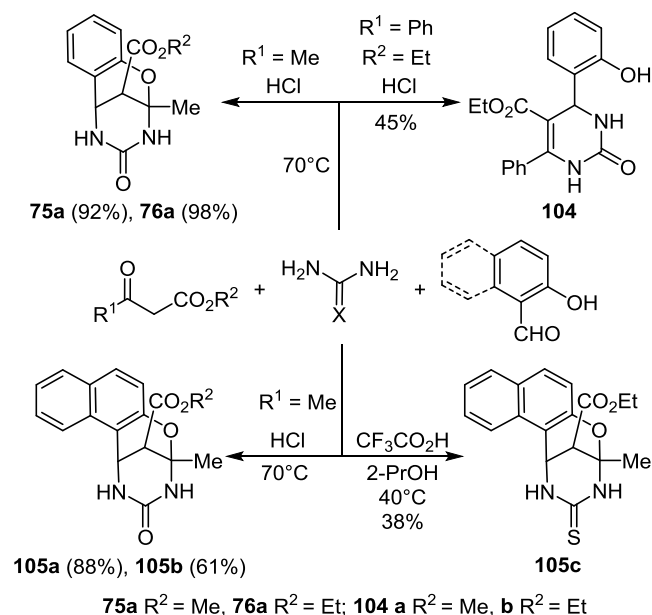


Тем не менее наибольший интерес представляли продукты реакции Биджинелли, получаемые на основе функционально замещенных ароматических альдегидов, в том числе салициловых альдегидов^{37–40} и их аналогов, например 2-гидрокси-нафталяльдегида.^{41–43} Можно заключить, что многие циклоконденсации с аналогами салицилового альдегида также приведут к получению O-мостиковых структур (условно назовем их "закры-

тыми" формами) либо их смесей с (*орто*-гидрокси-арил)дигидропиримидинами ("открытые" формы) с заметным преобладанием первых в зависимости от условий проведения реакции.⁴²

Присоединению гидроксильной группы по двойной связи дигидропиримидинового цикла и образованию O-мостика могут препятствовать стерические и электронные характеристики заместителей как в бензольном, так и в дигидропиримидиновом цикле.³⁷ Было сопоставлено протекание реакций салицилового альдегида и 2-гидрокси-нафталяльдегида с мочевиной и эфирами двух кислот в одинаковых условиях⁴² (схема 25). Оказалось, что умеренное нагревание при 70°C без растворителя обоих альдегидов с метиловым или этиловым эфиром ацетоксусной кислоты приводит к соответствующим эфирам 2-метилпроизводных бензоксадиазоцинона **75a**, **76a** и **105a,b**, тогда как в реакции с этиловым эфиром бензоилуксусной кислоты образуется только 4-(*о*-гидроксифенил)-3,4-дигидропиримидин-2-он **104**. При взаимодействии обоих эфиров ацетоксусной кислоты с 2-гидрокси-нафталяльдегидом также легко образуются соответствующие мостиковые производные нафтосадиазоцинона **105a,b**.⁴² Подобный результат достигнут в реакции 2-гидрокси-нафталяльдегида с этилацетатом и тиомочевинной с получением этоксикарбонильного производного нафтосадиазоцинон-4-тиона – тиоаналога нафтосадиазоцинон-4-она **105c**.⁴³

Схема 25



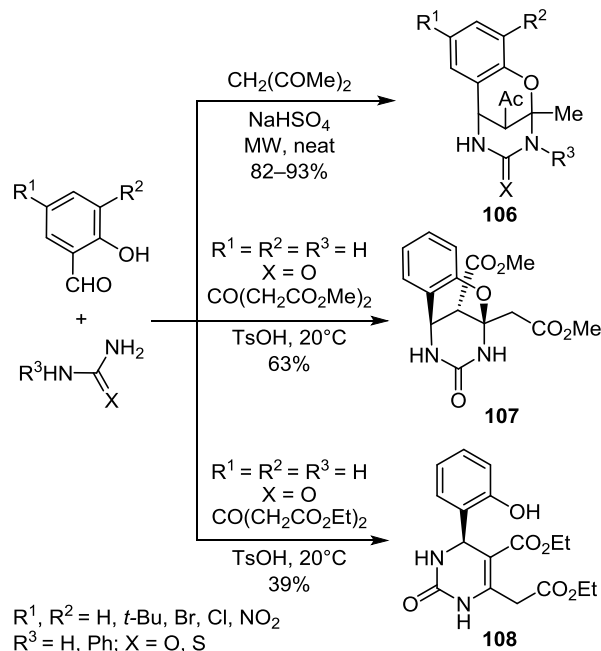
75a R² = Me, **76a** R² = Et; **104 a** R² = Me, **b** R² = Et

Использование наночастиц магнетита на комплексе желатин–каррагинан позволило провести энантио-селективный синтез ряда 4-арил-3,4-дигидропиримидинов с энантиомерным избытком 65–90%.⁴⁴ Среди таких соединений также упоминаются этилкарбоксилат бензоксадиазоцинона **76a** и его 8-бромпроизводное **80**.

В реакциях салицилового альдегида и его замещенных производных с ацетилацетоном и мочевиной или

тиомочевинной формируется только мостиковая структура с ацетильной группой в апикальном положении и компактными группами в пиримидиновом цикле, независимо от использования разного типа кислотных катализаторов или ионной жидкости бисульфата 3-карбоксиметил-1-метилимидазолия.⁴⁵ Серия производных **106** получена с высокими выходами при микроволновой активации реакции без растворителя⁴⁰ (схема 26). Аналогичный результат был достигнут при нагревании исходных компонентов с MgBr_2 ⁴⁶ и Et_3BnNCl ⁴⁷ без растворителя.

Схема 26



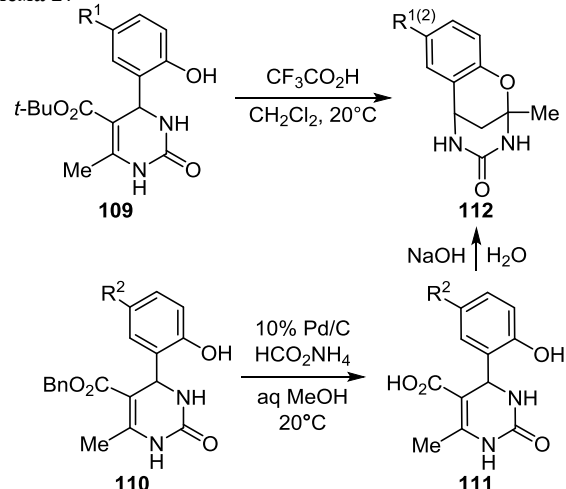
Однако на другом примере было показано, что циклоконденсация салицилового альдегида с диметил- и диэтилацетондикарбоксилатами в одинаковых условиях приводит к различным продуктам. Если в первом случае образуется O-мостиковая структура **107** с метоксикарбонильными группами, то при наличии в исходном соединении двух более объемных этокси-карбонильных групп образование O-мостика в структуре **108** затруднено⁴⁸ (схема 26).

Также было показано, что *трет*-бутиловые эфиры **109** и бензиловые эфиры **110** существуют в "открытой" форме дигидропимидинона, и только гидролиз и последующее декарбоксилирование кислот **111** приводят к образованию O-мостика в структуре **112**³⁸ (схема 27).

Аббас с сотр. проследили за влиянием функциональных групп в бензольном цикле салицилового альдегида на формирование мостиковой структуры в конечных соединениях. Было установлено, что электроноакцепторные заместители, такие как NO_2 , CHO , COOH , в соседнем положении к фенольному гидроксилу образуют хелаты, что затрудняет образование O-мостиковых структур.³⁷

Накоплен экспериментальный материал по синтезу метанобензоксадиазоцинов, часть из которых содержит

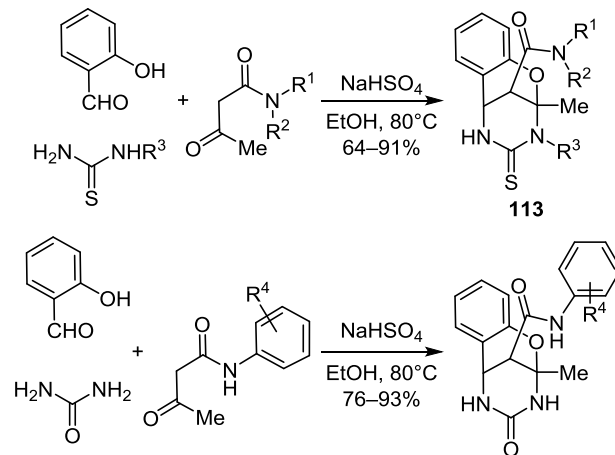
Схема 27



109, 112 $\text{R}^1 = \text{Br}, \text{Cl}, \text{NO}_2$; **110, 111** $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Br}, \text{Cl}, \text{NO}_2$

свободную апикальную группу CH_2 ^{23–28,31,34,36,38,47,49,50} либо эта группа входит в состав (цикло)алкильной цепи.^{43,47} Основной же массив соединений с функционально замещенной апикальной группой составляют кетоны^{28–31,40,41,43,45,46,51–53} и эфиры кислот.^{33,37–39,41–43,45,48,52} В последние годы этот ряд был расширен за счет синтеза карбамоильных производных метанобензоксадиазоциновой мостиковой структуры **113** и **114**^{54–57} (схема 28).

Схема 28



113 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Et}; \text{R}^2 = \text{Et}, \text{Ph}, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{Me}_2\text{C}_6\text{H}_3; \text{R}^3 = \text{H}, \text{Ph}$
114 $\text{R}^4 = \text{H}, 2\text{-Me}, 2\text{-MeO}, 2\text{-Cl}, 2,4\text{-Me}_2$

Небольшой круг функциональных производных мостиковых структур составляют соединения с нитро-группой в апикальном положении молекулы.^{58–60} Показано, что в стандартных условиях реакции Биджинелли циклоконденсация незамещенных и 5-бром- или 5-метилзамещенных салициловых альдегидов, нитроацетона и мочевины протекает диастереоселективно с образованием 8-замещенных 2-метил-11-нитро-2,6-метанобензоксадиазоцинов (**115***–**115a–c**) (схема 29). Содержание в выделенных продуктах **115a–c** диастереомеров

Схема 29

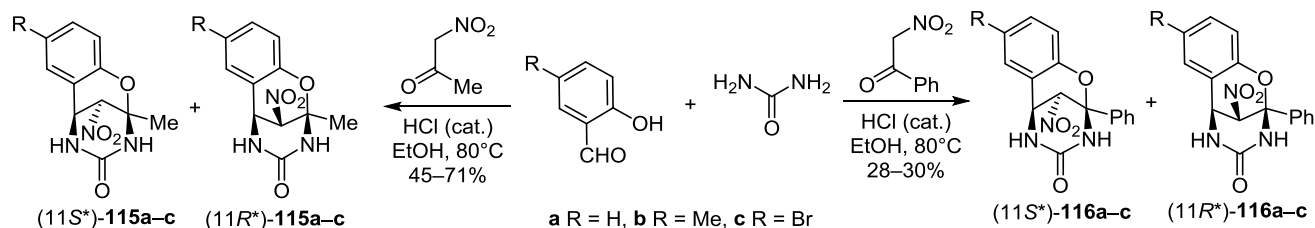
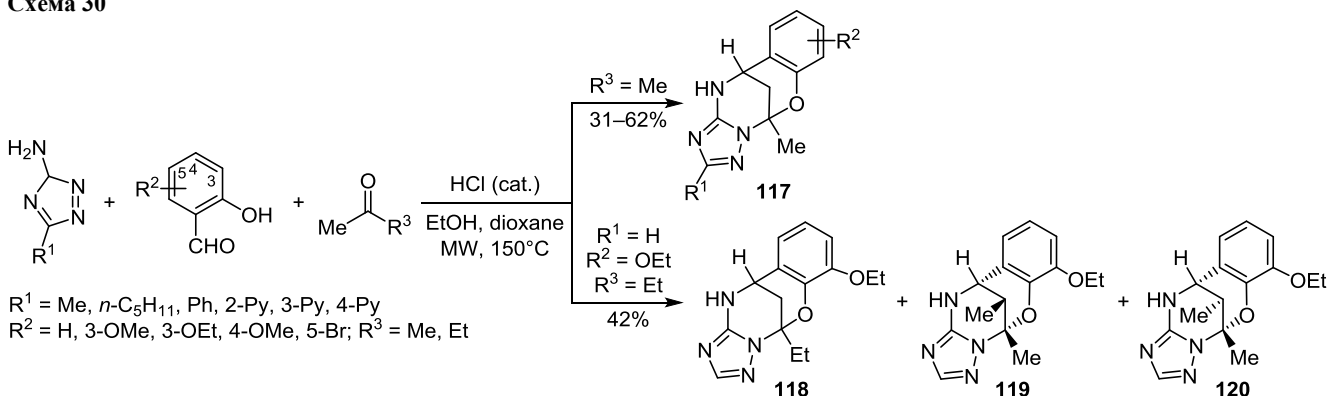


Схема 30



с конфигурацией стереогенных центров 2*R*^{*},6*S*^{*},11*S*^{*} составляет 99, 96 и 94% соответственно. Вторые диастереомеры (11*R*^{*})-**115a–c** образуются в незначительном количестве и зафиксированы только методом спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C.^{58,59}

Несколько иначе протекает взаимодействие 5-замещенных салициловых альдегидов с α-нитроацетофеноном и мочевиной.⁶⁰ (схема 29). В каждом случае образуются 8-замещенные 11-нитро-2-фенилпроизводные **116a–c** и примесью диастереомеров **116a–c** с конфигурацией 11*R*^{*} и общий выход выделенных соединений не превышает 30%. Отмечено, что состав продуктов реакции зависит от концентрации катализатора HCl в среде. Если при использовании минимального количества HCl содержание основных диастереомеров (11*S*^{*})-**116a–c** в смесях достигает 91–98%, то 7-кратное увеличение количества катализатора приводит к повышению содержания минорных диастереомеров (11*R*^{*})-**116a–c** до 17–66% и соответственному уменьшению содержания основных диастереомеров (11*S*^{*})-**116a–c**.⁶⁰

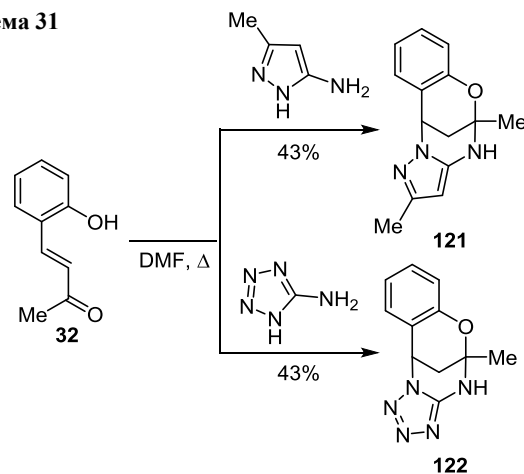
Полученные нитропроизводные занимают особое место в общем ряду 11-замещенных производных бензоксадиазоцинов. Диастереомеры (11*S*^{*})-**115** и (11*S*^{*})-**116** показали устойчивость в твердом состоянии и в растворе EtOH, но в ДМФА и ДМСО претерпевают медленное раскрытие оксадиазоцинового цикла с образованием изомерных (2-гидроксифенил)дигидропиримидинонов, а также появлением соответствующих минорных диастереомеров. Этот процесс завершается установлением тройного равновесия для каждой системы.^{59,60}

Для синтеза конденсированных систем, подобных приведенным выше структурам **66** и **69**, используется та же методика циклоконденсации – реакция Биджинелли. При этом в качестве азотистого компонента

используют гуанидин или аминоазол. Этот подход был реализован в работах Десенко и сотр.^{61,62} При использовании в реакции Me₂CO и набора 5-алкил-(арил)-3-амино-1,2,4-триазолов O-мостиковые продукты **117** образовывались с трудом и только при микроволновой активации и высокой температуре.⁶¹ В случае использования метилэтилкетона вместо ацетона получена смесь, из которой были выделены три изомерные соединения **118**, **119** и **120** в соотношении 3:3:1 (общий выход 42%).⁶² Первое из них (соединение **118**) является региоизомером, а два других (соединения **119** и **120**) оказались диастереомерами с различной конфигурацией апикального центра с метильной группой (схема 30).

В то же время Светлик и сотр.⁶³ показали, что использование в двухкомпонентной реакции α,β-непредельного карбонильного производного **32** и 5-аминопиразола или аминотетразола позволяет получить соответствующие O-мостиковые структуры **121** и **122** при проведении реакции в кипящем ДМФА (схема 31).

Схема 31



Механизмы формирования и строение мостиковых структур 1,3(1,5)-бензоксазинов и 1,3,5-бензоксадиазинов

Формирование мостиковых структур является завершающим этапом в общей схеме поэтапного протекания многокомпонентных реакций Ганча и Биджинелли. При этом основные процессы сопровождаются побочными превращениями исходных компонентов, приводящими к получению сложных смесей различного состава. В некоторых случаях для протекания менее сложного процесса реакцию проводят поэтапно, и тогда в реакцию вводят предварительно сформированные блоки взаимодействующих соединений. При этом изменение последовательности этапов может приводить к интермедиатам с различной реакционной способностью.

Трехкомпонентная реакция Ганча носит очень разветвленный характер и до сих пор является объектом научных дискуссий. В настоящее время рассматривают пять путей образования производных 1,4-ДГП.^{64,65} Наличие парных реакционных центров в формирующихся интермедиатах может давать неоднозначный результат для *орто*-гидроксифенильных производных. Поэтому использование непосредственно салицилового альдегида в реакции Ганча становится проблематичным, и тогда реакцию проводят поэтапно, как сказано в начале обзора (схема 7).

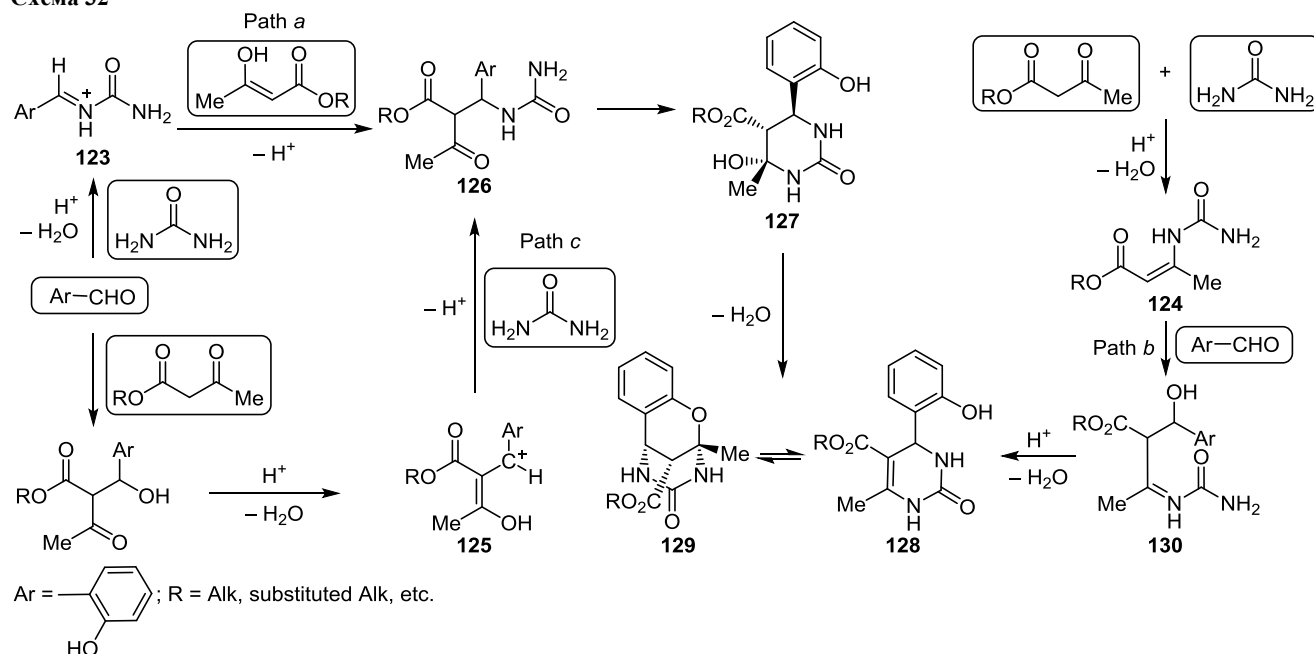
Для циклоконденсации Биджинелли обсуждают три основных пути протекания кислотно-катализируемой реакции, начинающиеся с образования первичного ключевого интермедиата, по названию которого и назван механизм.^{66–69} На схеме 32 приведены в общем виде основные предполагаемые интермедиаты с привязкой к исходным *орто*-гидроксипроизводным ароматических альдегидов. Путь *a* включает образование

иминиевого катиона **123** при взаимодействии альдегида с мочевиной в присутствии кислотного катализатора (иминиевый механизм). В соответствии с путем *b* первоначально образуется енамин **124** при взаимодействии 1,3-дикарбонильного соединения с мочевиной (енаминовый механизм). Путь *c* предполагает образование продукта конденсации 1,3-дикарбонильного соединения с альдегидом, который и приводит к реакционноспособному катиону **125** (механизм Кнэвенгеля).

К настоящему времени наиболее универсальным и убедительно доказанным представляется механизм *a* и менее вероятным по реализуемости в эксперименте считается механизм *c*.^{68–70} Формально оба механизма включают один и тот же интермедиат **126** и гидроксипроизводное тетрагидропиримидинона **127**. Как показывают расчеты в рамках теории функционала плотности, образование ключевых интермедиатов **124** (механизм *b*) и **125** (механизм *c*) энергетически не выгодно.⁶⁶ Поэтому последующее образование прекурсоров **130** и **126** при кислотном катализе хуже реализуемо в отличие от пути *a*. Образовавшееся гидроксипроизводное **127** стабилизируется двумя путями: либо выбросом молекулы H₂O с формированием двойной связи в гетероцикле **128**, либо внутримолекулярным синхронным замещением гидроксильной группы на феноксильную с формированием O-мостиковой структуры **129**.

Трансформация "открытой" формы **128** в "мостиковую" форму **129** происходит путем присоединения *орто*-фенольной группы к двойной связи дигидропиримидинового цикла. Этому способствует конформация "полукресло" молекулы с диэкваториальным расположением функциональной группы и свободной для вращения гидроксифенильной группой.⁷¹ Эти факторы обеспечивают сближение двух взаимодей-

Схема 32

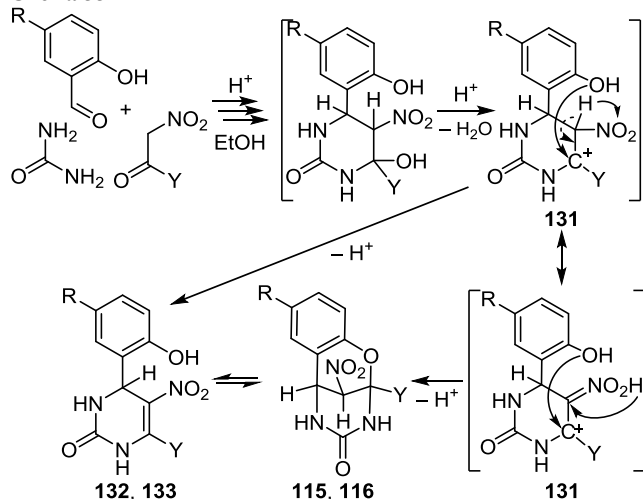


ствующих центров и образование О-мостиковой структуры.²⁴

Такое очевидное заключение относится к тому случаю, когда первоначально уже сформирована классическая "открытая" структура продукта реакции Биджинелли.^{46,54} В ином случае имеющиеся экспериментальные наблюдения позволяют рассматривать образование О-мостиковой связи в самом процессе циклоконденсации при формировании реакционно-способных промежуточных соединений. Формально образование этих соединений может происходить параллельно и давать их смесь в различном соотношении или только одно соединение, в зависимости от свойств исходных реагентов, используемого катализатора и условий реакции. На нескольких примерах экспериментально было показано, что в мягких условиях проведения реакции образуются преимущественно или в единственном виде метанобензоксадиазоциноны.^{29,30,58–60} Последнее наблюдение свидетельствует о сниженном барьере на координате реакции при атаке О-нуклеофила на латентный карбонильный центр С(6), связанный с весьма подвижным нуклеофугом – группой H_2O^+ . В более жестких термодинамически контролируемых условиях образуются смеси обеих изомерных форм – "открытой" и "закрытой" О-мостиковой. Такие примеры приведены выше.

В кислотно-катализируемой реакции Биджинелли с участием нитрокарбонильных соединений основным путем их превращения является путь *a* с образованием резонирующего карбокатиона **131** (схема 33). Гашение катиона происходит путем нуклеофильной атаки стерически доступной группы НО и образования бензоксадиазоцинонов **115**, **116**. При этом не исключен альтернативный процесс стабилизации катиона путем выброса соседнего протона и образования дигидропиримидинонов **132** или **133**. В мягких условиях реакции такой процесс не является основным и его роль возрастает лишь при увеличении кислотности среды.⁶⁰

Схема 33

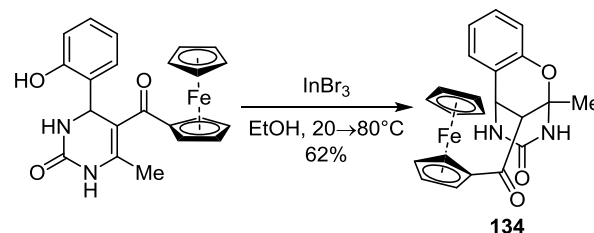


Это заключение подтверждается данными о взаимодействии двух ацетоуксусных эфиров с салициловым альдегидом и мочевиной в условиях кислотного катализа. Как было сказано выше, реакция в отсутствие растворителя при 70°C приводит к образованию с высокими выходами только О-мостиковых соединений **75a** и **76a** (схема 25), которые при кипячении в EtOH с добавкой HCl размыкают кислородный мостик и образуют *o*-(гидроксифенил)дигидропиримидиноны.⁴²

Также отмечено, что в реакции 2-гидрокси-1-нафталальдегида с ацетоуксусными эфирами образуются только устойчивые О-мостиковые соединения **105a,b** (схема 25), которые не превращаются в дигидропиримидиноны даже при кипячении. И наоборот: при использовании этилового эфира бензоилуксусной кислоты выделено только гидроксифенильное производное **104**, что авторы объясняют стерическим и электронным эффектом фенильной группы.⁴²

При проведении конденсаций в качестве катализаторов вначале использовали только HCl, а позже стали успешно применять такие кислоты, как H_2SO_4 ,^{20,41} TsOH,⁴¹ HClO_4 ,²³ HCO_2H ,²³ $\text{F}_3\text{CSO}_3\text{H}$,²³ CSA,^{19,33} AcOH,^{37,41,51} $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}$,^{23,43,72} $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$,²⁹ ацетилглицин,⁷³ а также соли кислот: NaHSO_4 ,^{39,40} FeCl_3 ,⁴¹ MgBr_2 ,^{46,53} Me_3SiOTf ,⁷⁴ BnEt_3NCl ,^{47,75} InBr_3 ,^{76,77} InCl_3 ,^{18,77} $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$,⁷⁸ NH_4OAc .^{6,15} Так, с использованием InBr_3 было получено ферроценоильное производное **134** (схема 34).⁷⁷

Схема 34

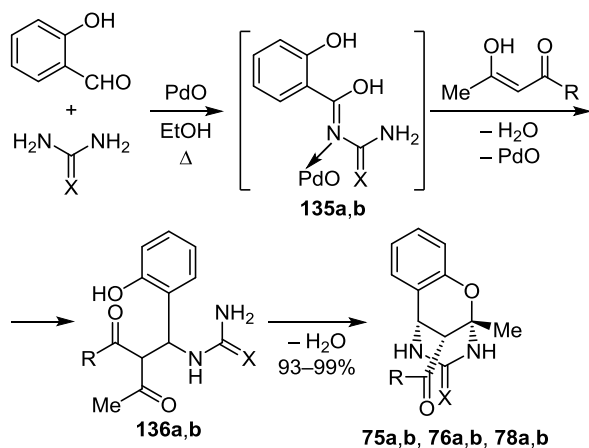


Были приведены примеры проведения циклизаций с использованием ионной жидкости,⁸ пекарских дрожжей,⁷⁹ а также нагреванием смесей реагентов без растворителей.⁷⁸ Недавно на основе теоретического моделирования структур на координате реакции Биджинелли и расчетов в рамках теории функционала плотности был показан катализирующий эффект мочевины, что объясняет протекание трехкомпонентной циклоконденсации без растворителей и в нейтральной среде.⁸⁰

Изучение механизма реакции Биджинелли при взаимодействии дикарбонильного соединения с мочевиной в условиях основного катализа показало образование промежуточных структур, приводящих к енамину **124** и указывающих на протекание процесса по пути *b*⁸¹ (схема 32).

Применение катализатора PdO также дает превосходный результат, который авторы приписали формированию активированного палладиевого комплекса **135** для образования ключевой структуры **136**^{41a} (схема 35).

Схема 35



a X = O, **b** X = S

75a,b R = OMe; **76a,b** R = OEt; **78a,b** R = Me

Весьма экзотичным представляется использование в той же реакции (схема 35) в качестве катализатора комплекса пикрата иттербия с производным бисбинола.^{41b} При этом с высокими выходами образуются ожидаемые этиловые эфиры **76a,b**. Если же вместо салицилового альдегида в реакцию ввести ароматические альдегиды, не содержащие *o*-гидроксигруппу, то образуются немостиговые 4-арилдигидропиримидиноны(тионы) в виде двух региоизомеров с противоположным расположением групп Me и EtO₂C в пиримидиновом цикле. Появление региоизомеров авторы цитированной статьи объяснили протеканием реакции по механизму [4+2]-циклосоотвращения.^{41b}

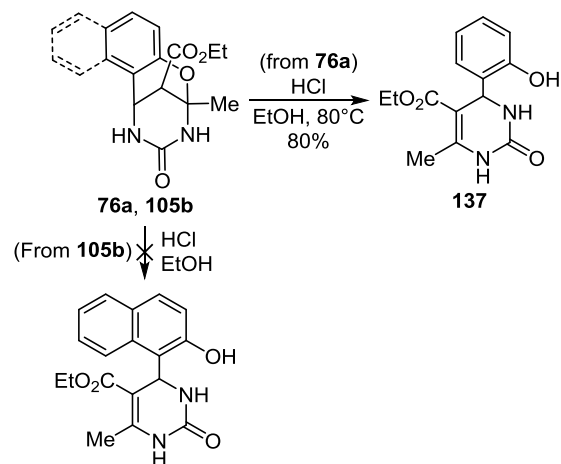
Однотипность строения центрального остова молекулы, независимо от природы 5-функциональной группы (CO₂R, C(O)R, CONR₂, NO₂) и других заместителей в структуре, авторы подтвердили спектральными методами и рентгеноструктурным анализом для ряда соединений, таких как метанобензоксазоциноны **9**,⁸² **20**,¹⁰ и **21a**,¹⁰ метанобензоксадиазоциноны **69a,b**,²⁶ **72**,²⁷ **73**,²⁷ **75a**,⁴² **75b**,^{83,84} **76a**,^{41,73} **76b**,^{41b,73,76} и его 8-бромзамещенное,⁸⁸ **78b**,⁸⁵ **83**,^{29,86} **113**,^{54,55,57} **114**,⁵⁶ **115**,^{58,59} метанонафто[1,3,5]оксадиазоцин-2-он **105b**,^{41a} и аналогичный 2-тион **105c**,⁸⁷ а также для производных с сочлененными азольными фрагментами.^{26,43,62,87–91} Без описания синтеза приведена структура *N*⁵-ацетильного производного метилового эфира метанобензоксадиазоцинона **75a**.⁹² Из приведенных данных следует, что структуры 11-карбонилпроизводных оксазоцинонов и оксадиазоцинонов имеют одну и ту же конфигурацию стереогенных центров 2*R*,6*R*,11*S* или обращенную конфигурацию 2*S*,6*S*,11*R* в энантиомерах. При замене карбонильной группы в молекуле на группу NO₂ пространственная конфигурация 11-нитрозамещенных оксадиазоцинонов сохраняется, но изменяется порядок старшинства ключевых атомов при атоме C(6) молекулы и та же стереоконфигурация формально обозначается как 2*R**,6*S**,11*S**. Для соединения **76a**⁷³ и дихлорзамещенного **20**¹¹ удалось зафиксировать структуры обоих энантиомеров, упакованных в каждом случае в одной кристаллической ячейке.

Химические трансформации производных 1,3(1,5)-бензоксазоцинонов и 1,3,5-бензоксадиазоцинонов

Представленные методы синтеза бензоксазоцинонов и бензоксадиазоцинонов свидетельствуют о заметной термодинамической стабильности *O*-мостиговых структур. Тем не менее уже в процессе их синтеза наблюдаются некоторые химические превращения, включая разрыв самого *O*-мостика при действии химических агентов, температуры и кислотности среды. При этом не последнюю роль играют нагруженность центрального остова, в том числе электронные и стерические характеристики заместителей и функциональных групп.

Примером влияния стерического фактора может служить пониженная устойчивость мостиговой структуры при гидролизе эфира **76a** с одним бензольным циклом (превращение в ДГПМ **137**) по сравнению с *O*-мостиком в эфире **105b**, содержащем аннелированный нафталиновый цикл⁴² (схема 36).

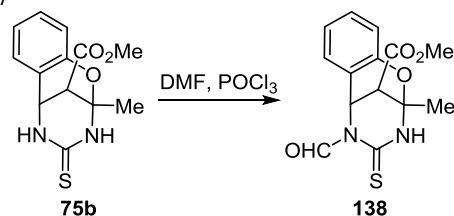
Схема 36



Рециклизация с разрывом *O*-мостика в производном кислоты **28** происходит при кипячении в AcOH.⁶ Вначале образуется *орто*-гидроксибензильное производное кислоты **31** и затем лактон **27** (схема 7).

Формилирование бензоксадиазоцинона **75b** комплексом ДМФА–POCl₃ идет только по атому N(5) с образованием *N*-формилпроизводного **138** (схема 37). При этом сложноэфирная группа сохраняется в целом продукте.¹³

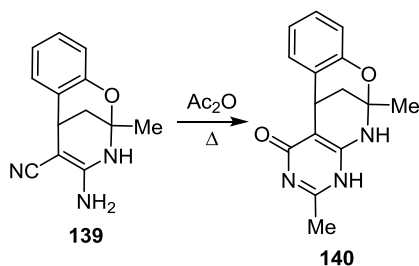
Схема 37



Процесс ацилирования 4-амино-5-цианопроизводного **139** уксусным ангидридом не останавливается на стадии образования 4-ацетамидного производного, а

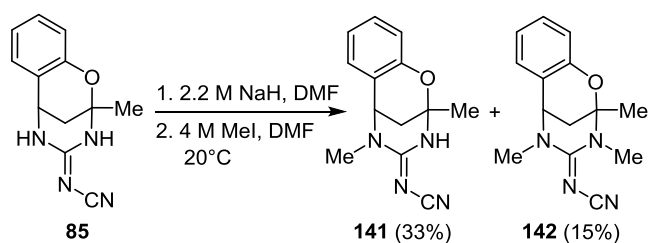
сопровождается взаимодействием цианогруппы и ацетамидной группы, что приводит к аннелированию пиримидинового цикла в структуре **140** (схема 38).¹³

Схема 38



Реакция алкилирования. Цианимидные производные бензоксадиазоцинов обладают заметной NH-кислотностью и образуют соответствующие N-анионы, которые легко взаимодействуют с электрофильными реагентами. Показано, что такие реакции с N-анионами приводят к преимущественному образованию *N*⁵-замещенных производных. При использовании избыточных количеств электрофильных реагентов образуются продукты со значительной примесью *N*³,*N*⁵-диметилзамещенных производных. На схеме 39 приводится пример такого процесса метилирования цианимида **85** с получением продуктов *N*⁵-мометилирования (соединения **141**) и *N*³,*N*⁵-диметилирования (соединения **142**).³¹

Схема 39



Двухступенчатые реакции алкилирования и ацилирования. На схеме 40 показаны примеры *N*- и *S*-алкилирования и ацилирования трех мостиковых тионов. При действии дибромалкана на тион **75b** происходит циклическое *N,S*-диалкилирование с потерей сложноэфирной группы и образованием структуры **143**.¹³ Описано превращение тиона **144** при действии хлорацетамида в продукт тандемного *S*-алкилирования/*N*-ацилирования. Реакция завершается формированием системы тиазоло[2,3-*d*][1,3,5]бензоксадиазоцинона **145**.⁸⁸ Подобное превращение было осуществлено действием хлорацетамида на тион **146** с образованием тиазол-оксадиазоцинона **147**⁴³ (схема 40).

Процесс **деацетилирования** наблюдался при кипячении 11-ацетилпроизводного **78a** в щелочном растворе,²⁸ а также этого производного и бромсодержащих аналогов **82** и **83** при проведении реакции Биджинелли в присутствии HCl.^{30,50} При этом O-мостик сохранялся в бензоксадиазоциноне **77**, 8-бромпроизводном **148a** и в аналогичном тионе **148b** (схема 41).

Декарбоксилирование кислот. Попытки получить кислоту при щелочном гидролизе этилкарбоксилата

Схема 40

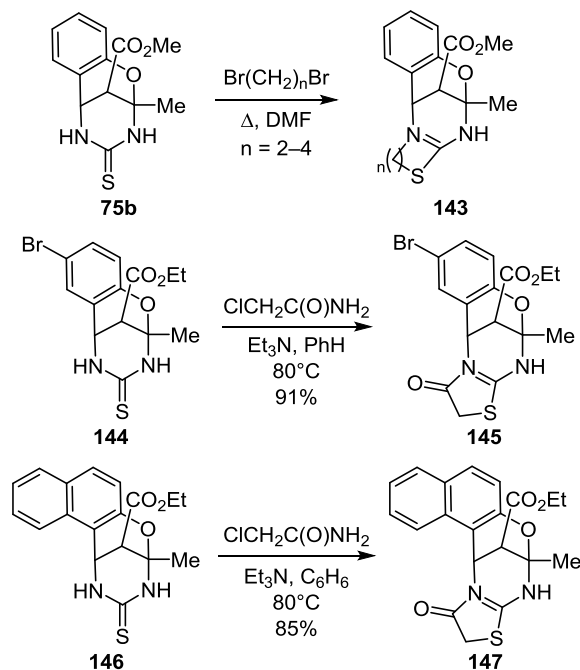
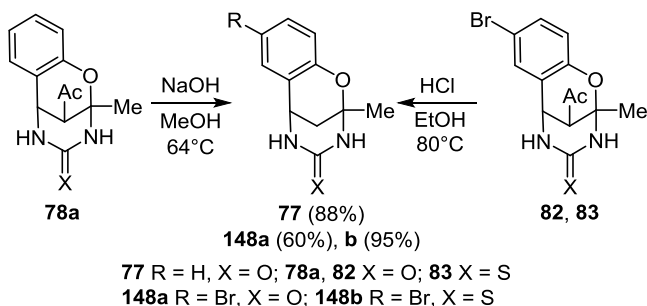


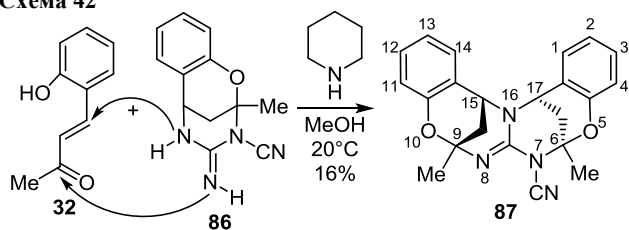
Схема 41



102 привели к выделению только продукта декарбосилирования **103**³⁶ (схема 24). Тот же результат был получен при попытках выделить кислоту после гидролиза *tert*-бутилового эфира **109** и бензилового эфира **110** даже после осторожного подкисления реакционной смеси³⁸ (схема 27).

Присоединение эндоциклической группы NH к двойной связи. Выше на схеме 20 была приведена реакция конденсации *ortho*-гидроксибензобутиленона **32** с избытком цианмида, приводящая к образованию двух изомерных цианимидных производных бензоксадиазоцинона **85**, **86** и примеси тетрациклической симметричной структуры **87** с двумя кислородными мостиками.¹⁵ Образование продукта **87** авторы объясняют последовательным взаимодействием производного **86** с исходным бутиеноном **32**. Ключевая роль в этом превращении отводится присоединению эндоциклической группы NH пиримидинового цикла к активированной двойной связи бутиенона (схема 42). Анализ данных одномерных и двумерных спектров ЯМР ¹H и ¹³C с привлечением расчетов РМЗ и ММ2 для четырех теоретически возможных симметричных структур позволил отдать предпочтение *цис-анти-*

Схема 42



структуре карбонитрила **87** с конфигурацией стереогенных центров $6R^*$, $9R^*$, $15R^*$, $17R^*$.⁹³

Галогенирование обеих форм 5-этоксикарбонильных производных **76a** и **137** посредством Br_2 или 2,4,4,6-тетрабромциклогекса-2,5-диенона (ТВСО), а также хлорида иода в качестве иодирующего агента происходит по апикальному центру молекулы, связанному со сложноэфирной группой (соединения **149** и **150** соответственно). При бромировании действием Br_2 или ТВСО также образуется дибромопроизводное **151**. Избыток бромирующего агента увеличивает количество дибромопроизводного **151** в смеси, выход которого может варьироваться в интервале 10–95%, в зависи-

Схема 43

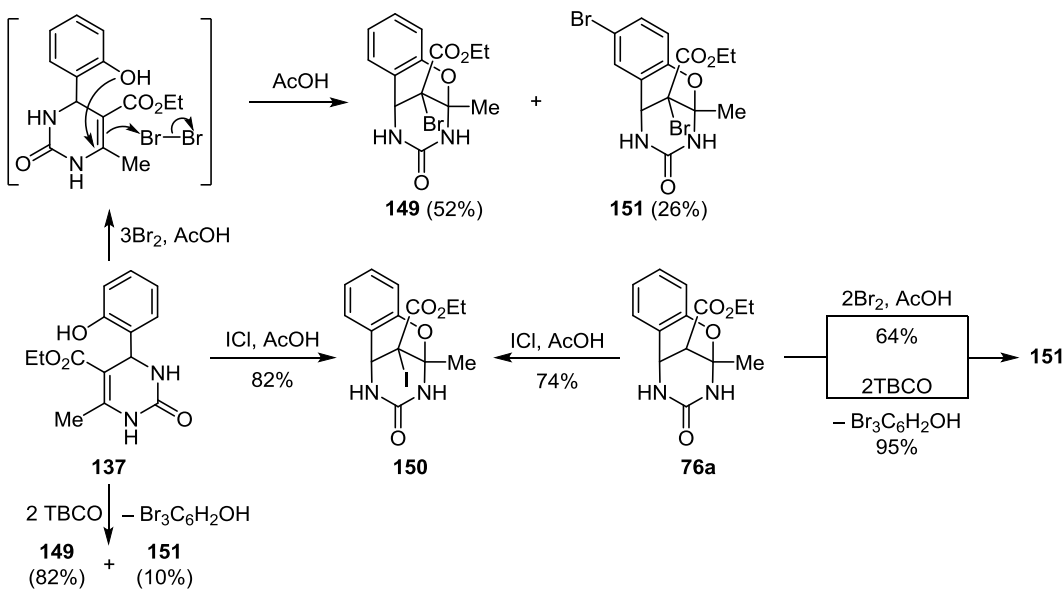
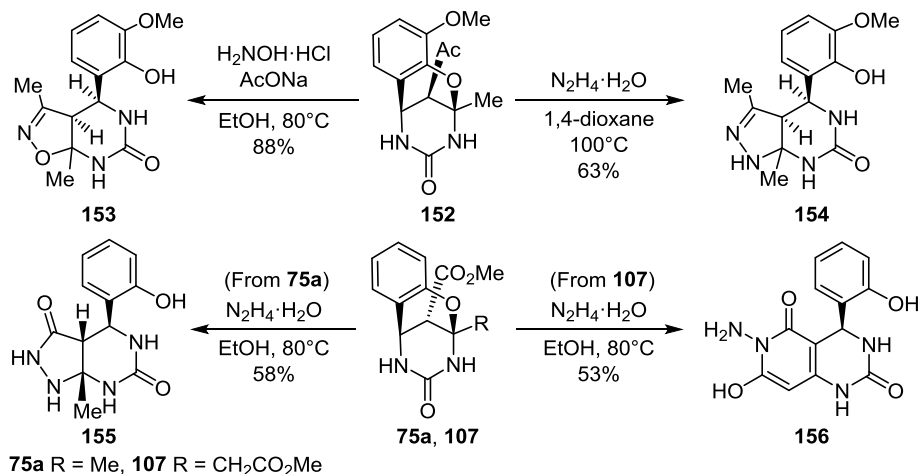


Схема 44



мости от количества "открытой" формы **137** или мостиковой формы **76a** в исходном субстрате (схема 43).⁹⁴

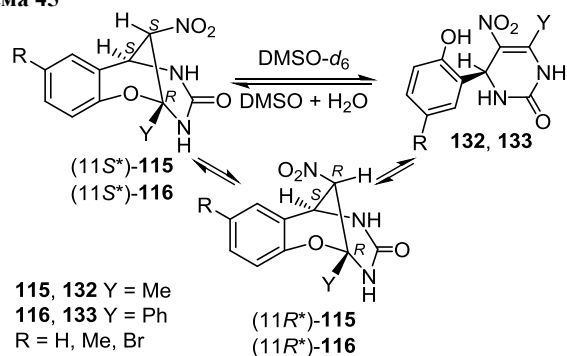
Рециклизация мостиковой структуры (схема 44) наблюдалась при взаимодействии ацетильного производного **152** с гидроксиламином и гидразином.⁵¹ Обе реакции не останавливались на стадии оксима или гидразона, а происходило размыкание O-мостика с формированием изоксазольного цикла в соединении **153** или пиразольного цикла в соединении **154**. В случае эфира **75a** реакция с гидразином завершалась образованием аннелированного пиразолонового цикла в соединении **155**, а в реакции диэфира **107** с гидразином был получен пиридо[4,3-d]пиримидин **156**.⁹⁵

Эпимеризация нитропроизводных. Приведенные выше результаты циклоконденсации салициловых альдегидов и мочевины с участием нитроацетона или α -нитроацетофенона свидетельствуют о первичном образовании в кинетически контролируемых условиях только диастереомеров одного и того же типа ($11S^*$)-**115** и ($11S^*$)-**116** (схема 29). Появление вторых диастереомеров ($11R^*$)-**115** и ($11R^*$)-**116** в реакционной среде, по-видимому, является результатом последую-

щей эпимеризации. Разная скорость такого превращения может объясняться электронным и стерическим влиянием соседних групп в молекуле. Этот эффект усиливается при повышении кислотности реакционной среды, что приводит к количественному росту в смесях диастереомеров $11R^*$ и появлению следов соответствующих соединений с разомкнутым O-мостиком – 2-гидроксибензильных производных ДГПМ **132** и **133** (схема 33).^{59,60}

Диастереомеры ($11S^*$)-**115** и ($11S^*$)-**116** показали устойчивость в твердом состоянии и в растворе EtOH, но в растворах ДМФА и ДМСО претерпевали медленное раскрытие оксадиазоцинового цикла с образованием примесей соответствующих изомерных (гидроксибензил)дигидропиримидинов **132** и **133**. Но самым необычным оказалось появление в растворах вторых диастереомеров ($11R^*$)-**115** и ($11R^*$)-**116**. Эти обе трансформации оксадиазоциновой структуры связаны между собой и приводят со временем к образованию в каждом случае смеси трех изомерных соединений (схема 45). Так, для серии 2-метилзамещенных производных **115**, **132** тройное равновесие ($11S^*$)-**115** \leftrightarrow ($11R^*$)-**115** \leftrightarrow **132** показывает соотношение компонентов 16:10:74 при R = H, 7:6:87 при R = Me и 2:2:96 при R = Br. Для серии 2-фенилзамещенных производных **116**, **133** равновесие ($11S^*$)-**116** \leftrightarrow ($11R^*$)-**116** \leftrightarrow **133** показывает похожие соотношения.^{59,60}

Схема 45



Эти превращения протекают самопроизвольно при комнатной температуре в среде высокополярного нейтрального растворителя (ДМСО, ДМФА). Определяющая роль специфических сольватационных эффектов дипольных растворителей в протекании изомеризации показана в опытах по разбавлению H₂O растворов ДМСО. В таких разбавленных растворах наблюдается частичное превращение дигидропиримидин-2-онов **132** и **133** обратно в O-циклические соединения **115** и **116** до состояния равновесия.^{59,60}

Процесс эпимеризации мостиковых структур присущ только 11-нитрозамещенным производным. Наличие сильной электроакцепторной нитрогруппы в апикальном центре мостиковой структуры создает условия для эпимеризации. Повышенная кислотность протона в фрагменте >CH–NO₂ может приводить к образованию промежуточного нитронат-аниона, находящегося в равновесии с исходной нитроформой. Соотношение

двух диастереомеров в состоянии равновесия определяется термодинамическими факторами.^{59,60}

Гетероаналоги O-мостиковых структур

Легкость образования и относительная стабильность O-мостиковых структур наводит на мысль о возможности существования других мостиковых гетероаналогов. Попытки синтезировать такие аналоги привели к получению S-мостиковых структур, но только в ряду дигидропиридина. Удалось синтезировать ряд метано-1,3-бензотиазоцинов, в которых кислородный мостик заменен на серный мостик (диастереомеры **157–160 a,b**, схема 46).^{19,72} Приведен пример деструкции S-мостика в 8-трифторметильном аналоге **161** посредством восстановительной десульфуризации (схема 47).^{19b}

Схема 46

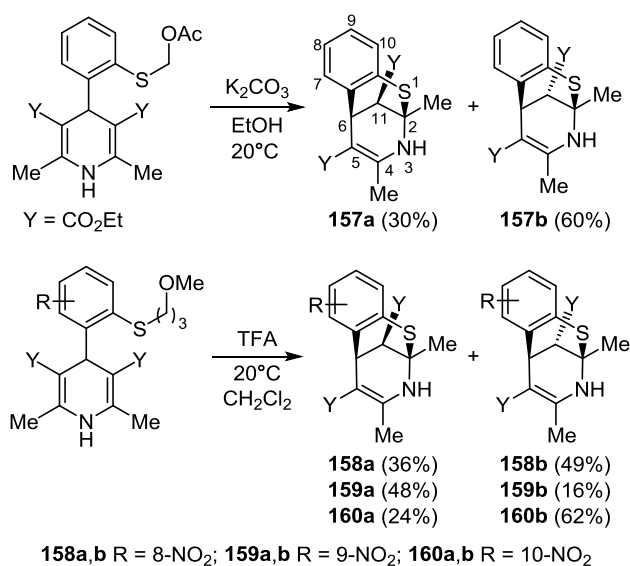
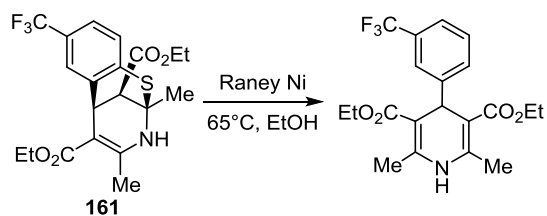


Схема 47



Описано только одно единственное N-мостиковое соединение.⁹⁶ При кипячении 4-(2-аминофенил)дигидропиридина **162** в пиридине был получен 2,6-метано-1,3-бензодиазоцин **163** с умеренным выходом. В EtOH, насыщенном HCl, происходила рециклизация соединения **163** в производное хинолина, выделенное с количественным выходом в виде гидрохлорида **164·HCl** (схема 48).

Получение аналогичных N-мостиковых соединений в ряду дигидропиримидинов оказалось непростой задачей. Тем не менее описано превращение орто-аминофенилпроизводного дигидропиримидина **165**, приведшее к образованию производного хинолина **164**,

Схема 48

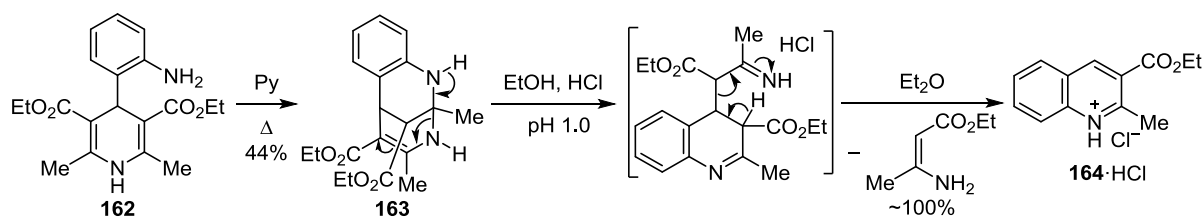


Схема 49

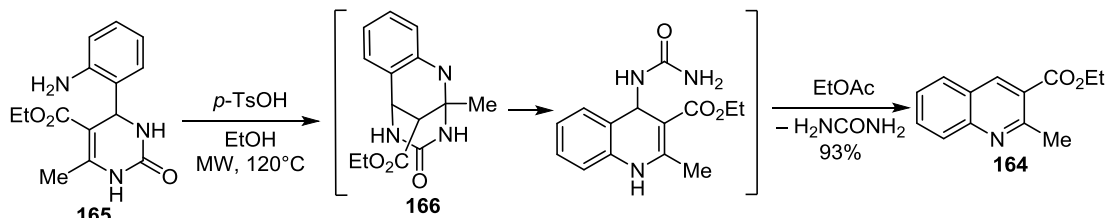


Схема 50

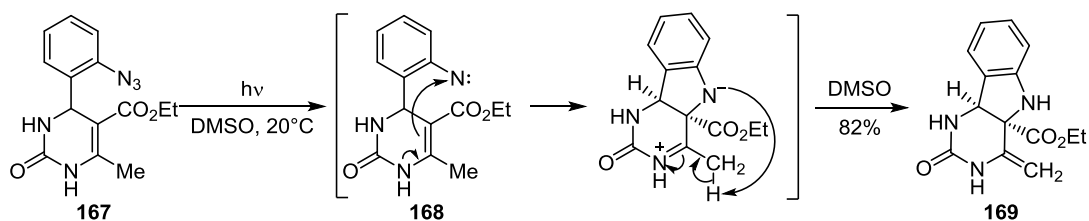
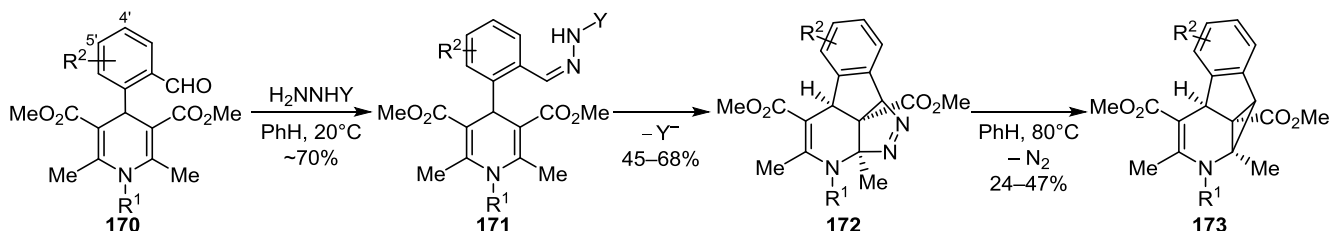


Схема 51



170–173 R¹ = H, CO₂Me; R² = H, 4'-OMe, 5'-NO₂; Y = SO₂C₆H₄Me-*p*

что может свидетельствовать об образовании промежуточного неустойчивого 1,3,5-триазоцина **166**, который претерпевает раскрытие пиримидинового цикла.⁹⁷ При этом промежуточно образующееся уреидопроизводное хинолина ароматизуется с выбросом молекулы мочевины (схема 49).

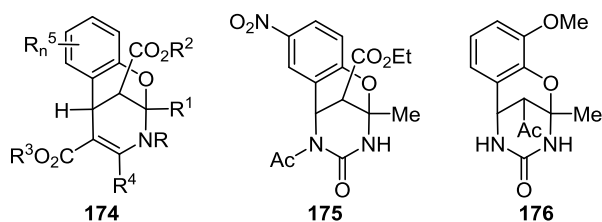
Было показано, что если в структуре **165** аминогруппу заменить на азидогруппу, то в таком соединении **167** при фотолизе в ДМСО (или при нагревании в ДМФА) образующийся нитрен **168** атакует связь С=С дигидропиримидинового цикла только по положению 5, приводя к 4-метиленпроизводному пиримидино-[5,4-*b*]индол-2-она **169**⁹⁸ (схема 50).

Своеобразно протекает внутримолекулярная реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения группы –СН=N–NH– по двойной связи в ряду тозилгидразонов **171**, являющихся производными альдегидов **170**.⁹⁹ Реакция идет легко при комнатной температуре с замыканием пиразолинового цикла в структуре **172**. Эти соединения достаточно лабильны и в кипящем бензоле происходит выброс молекулы азота с образованием циклопропанового фрагмента в каркасной структуре **173** (схема 51).

Биологическая активность мостиковых 1,3(1,5)-бензоксазоцинов и 1,3,5-бензоксадиазоцинов

Как упоминалось выше, многие функциональные замещенные ДГП и ДГПМ обладают широким спектром биологической активности. Гидроксиарилпроизводные в ряду ДГП и ДГПМ, а также изомерные им мостиковые бензоксазоцины и бензоксадиазоцины не были обойдены вниманием исследователей при поиске биологически активных соединений.^{19,22,100,101}

Впервые серия различных замещенных дигидрометанобензоксазоцинов (общая структура **174**, рис. 3) была заявлена в качестве потенциальных блокаторов кальциевых каналов, однако данные испытаний не были приведены.^{100,101} Их аналоги с S-мостиком, такие как 5,11-диэтоксикарбонил-2,6-метано-1,3-бензотиазацин **157** и его 9- и 10-нитропроизводные **159** и **160** (схема 46), показали *in vitro* лишь небольшое ингибирующее влияние при действии Ca⁺² на сокращение образца аорты крысы. Однако эффект 8-нитропроизводного **158** оказался вполне сопоставим с действием таких блокаторов кальциевых каналов, как нифедипин и нитрендипин.⁷²



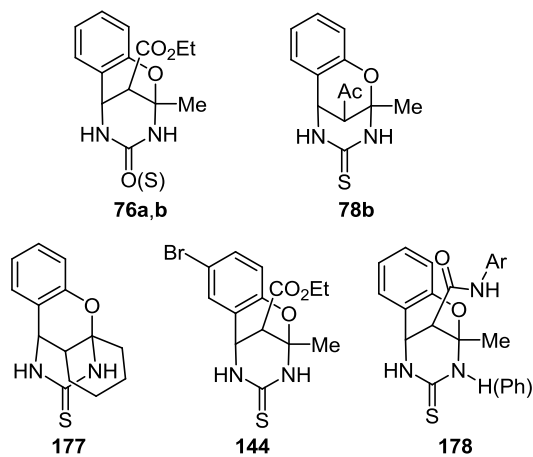
174 R = Me, Alk, PhCH₂; R¹, R⁴ = Alk;
R², R³ = Me, Et, Alk; R⁵ = H, OAlk, NH₂, CN, CONHAlk, etc.

Рисунок 3. Биоактивные бензокса(ди)азоцины.

Биотестированию в качестве блокаторов кальциевых каналов подверглись также серии 11-алкоксикарбонильных производных *N*⁵-ацетил-2,6-метано-1,3,5-бензоксадиазоцин-4-онов **90** и -4-тионов **91**³³ (схема 21). Среди исследованных соединений наиболее значимую антигипертензивную активность проявило нитропроизводное **175** (рис. 3), которое было предложено в качестве действующего компонента для приготовления экспериментального лечебного препарата.³³ Также антигипертензивную активность на уровне нифедипина показало метоксипроизводное 11-ацетильного аналога бензоксадиазоцинона **176**.⁵¹

Было обнаружено свойство некоторых из упомянутых этиловых эфиров ингибировать α-глюкозидазу, что является важным для лечения сахарного диабета 2-го типа. Оказалось, что этиловый эфир бензоксадиазоцин-4-она **76a** обладает активностью ингибировать α-глюкозидазу, превосходящей в несколько раз такую 4-тиоаналога **76b**, действующего в микромолярной концентрации на уровне препарата сравнения акарбозы⁷³ (рис. 4). Антидиабетическими свойствами также обладает 2,6-метанобензоксадиазоцин-4-тион **177**, показывая заметное снижение уровня глюкозы в крови мыши при внутривенном введении соединения.⁹⁰

Эфиры **76a,b** как близкие структурные аналоги противопухолевого препарата монастрола могут представлять интерес для изучения их в качестве ингибиторов кинезина Eg5.^{73,75} Проведено изучение *in silico* возможности мостиковых структур **76a,b** связываться с



178 Ar = 2,4-Me₂C₆H₃, 2-RC₆H₄, R = Me, MeO, Cl

Рисунок 4. Биоактивные бензоксадиазоцинтионы.

определенными сайтами биотина и ингибировать коэнзим-А-карбоксилазу, необходимую для деятельности туберкулезных микобактерий.¹⁰² Сделан вывод о более высоком антимикробном потенциале бензоксадиазоцинонов по сравнению с аналогичными тионами. Ряд 11-незамещенных бензоксадиазоцинонов и тионов исследовался на наличие антимикробных свойств.⁴⁹

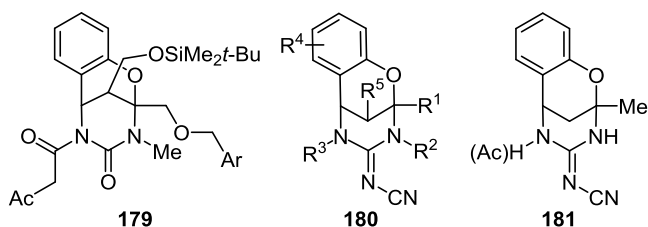
Изучение антирадикальной активности ряда бензоксадиазоцинтионов выявило неплохую их активность в отношении скорости гашения стандартного катион-радикала ABTS^{•+}. Так, лучший эффект показали этиловый эфир **76b** (62% от стандарта) и ацетильное производное **78b** (75%) по сравнению с тролоксом – полусинтетическим аналогом витамина Е. А бромпроизводное этилового эфира **144** превзошло по активности тролокс в 1.27 раза.⁸⁸

Ряд малотоксичных 11-(*N*-арилкарбоксамидо)производных оксадиазоцинтионов **178** (рис. 4) обладает анальгетической активностью на уровне препарата метамизола.⁵⁷

Изучение самых разнообразных химических структур в качестве ингибиторов Wnt/β-катенина, являющегося одним из внутриклеточных регуляторов дифференцировки клеток и развития злокачественных опухолей, позволило отобрать ряд перспективных соединений. В их числе в заявке на патент приводится тетразамещенный бензоксадиазоцинон **179**¹⁰³ (рис. 5).

4-Цианимидопроизводные **180** (рис. 5) были заявлены как артроподициды для борьбы с членистоногими вредителями растений³² и как инсектициды против летающих вредителей зерновых культур и картофеля.³¹ Из большой серии тестированных соединений самыми активными инсектицидами оказались *N*³,*N*⁵-незамещенное и *N*⁵-ацетилпроизводное **181**. При этом было установлено, что эти соединения ингибируют ацетилхолинэстеразу на уровне фосфорорганических инсектицидов, но, в отличие от них, обратимо связывают ацетилхолинэстеразу.³¹

Приходится отметить небольшой набор мостиковых бензоксадиазоцинонов и бензоксадиазоцинонов, исследованных на биологическую активность, особенно в сопоставлении с данными для "открытых" форм *o*-гидроксиарильных производных. Очевидно, что их потенциальные возможности в этом плане еще далеко не выявлены. Можно лишь предполагать, что мостиковые производные могут выступать в качестве целевых



179 Ar = 4-MeOC₆H₄

180 R¹ = H, Me, CF₃, Ph; R² = H, Me;

R³ = H, Ar, COCF₃, CO₂Alk, SO₂Me;

R⁴ = H, Br, Cl, F, OMe, NO₂, etc.; R⁵ = H, Me, Et

Рисунок 5. Биоактивные 4-цианимидные производные.

препаратов с пролонгированным действием, учитывая возможность раскрытия О-мостиковой связи и превращения в биологически активные формы ДГП и ДГПМ.

В заключение следует отметить, что уже накопленные сведения по синтезу и свойствам большого массива производных бензозоцинов и бензодиазоцинов позволяют судить о своеобразии химических свойств и устойчивости этих 8-членных гетероциклических систем. Для мостиковых бензоксазоцинов взаимные превращения "открытых" и циклических форм хорошо известны, но соотношения их трудно прогнозируемы в каждом конкретном случае, поскольку это зависит от нескольких структурных факторов. Другая необычная особенность бензоксадиазоцинов связана с процессом эпимеризации диастереомерных 11-нитропроизводных. В развитии синтетического направления представляют интерес работы по дальнейшей разработке методов получения индивидуальных диастереомеров и энантиомеров бензозоцинов и бензодиазоцинов, а также исследования по конструированию на их основе полифункциональных и гибридных структур.

Список литературы

- (a) Lavilla, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1141. (b) Saini, A.; Kumar, S.; Sandhu, J. S. *J. Sci. Industr. Res.* **2008**, *67*, 95. (c) Wan, J.-P.; Liu, Y. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 9763. (d) Triggle, D. K.; Lings, D. A.; Janis, R. A. *Med. Res. Rev.* **1989**, *9*, 123. (e) Singh, K.; Singh, K. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2012**, *105*, 223. (f) Suresh; Sandhu, J. S. *ARKIVOC* **2012**, (i), 66. (g) Sepehri, S.; Perez Sanchez, H.; Fassih, A. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2015**, *18*, 1.
- (a) Kappe, C. O. *QSAR Comb. Sci.* **2003**, *22*, 630. (b) Vdovina, S. V.; Mamedov, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **2008**, *77*, 1017. (c) Heravi, M. M.; Asadi, S.; Lashkariani, B. M. *Mol. Diversity* **2013**, *7*, 389. (d) Heravi, M. M.; Moradi, R.; Mohammadkhani, L.; Moradi, B. *Mol. Diversity* **2018**, *22*, 751. (e) Gharui, Ch.; Pan, S. Ch. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5190. (f) Chopda, L.; Dave, P. *ChemSelect* **2020**, *5*, 5552.
- (a) Aron, Z. D.; Overman, L. E. *Chem. Commun.* **2004**, 253. (b) Shkurko, O. P.; Tolstikova, T. G.; Sedova, V. F. *Russ. Chem. Rev.* **2016**, *85*, 1056. (c) Kaur, R.; Chaudhary, S.; Kumar, K.; Gupta, M. K.; Rawal, R. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *132*, 108. (d) Naikoo, R. A.; Mir, M. A.; Bhat, S.; Tomar, R.; Bhat, R. A.; Malla, M. A. *Curr. Bioact. Compd.* **2016**, *12*, 236. (e) Santana Matos, L. H.; Teixeira Masson, F.; Simeoni, L. A.; Homem-de-Mello, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1779.
- (a) Folkers, K.; Harwood, H. J.; Johnson, T. B. *J. Amer. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 3751. (b) Ehsan, A.; Karimullah *Pakistan J. Sci. Ind. Res.* **1967**, *10*, 83; *Chem. Abstr.* **1968**, *68*, 78231.
- Koelsch, C. F.; Freerks, M. C. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1538.
- Světlik, J.; Tureček, F.; Hanuš, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 563.
- Kanematsu, K.; Parfitt, R. T.; Jacobson, A. E.; Ager, J. H.; May, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1064.
- Murphy, J. G.; Ager, J. H.; May, E. L. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1386.
- Boehm, Th.; Themnitz, R. *Arch. Pharm.* **1934**, *272*, 406.
- Razdan, R. K.; Pars, G.; Zitko, B. A.; Kane, V. V.; Tompson, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1623.
- Biala, J.; Czarnocki, Z.; Maurin, J. K. *Tetrahedron Asymm.* **2002**, *13*, 1021.
- Tkachenko, V. V.; Muravyova, E. A.; Desenko, S. M.; Shishkin, O. V.; Shishkina, S. V.; Sysoiev, D. O.; Müller, T. J. J.; Chebanov, V. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 3019.
- Světlik, J.; Hanuš, V.; Bella, J. *J. Chem. Res., Synop.* **1991**, 4.
- Světlik, J.; Tureček, F.; Hanuš, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2053.
- Světlik, J.; Hamuš, V.; Bella, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 91.
- Světlik, J.; Goljer, I.; Tureček, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1315.
- Světlik, J.; Veizerová, L. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 199.
- Vachan, B. S.; Karuppasamy, M.; Jan, G.; Bhuvanesh, N.; Maheswari, C. U.; Sridharan, V. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 8062.
- (a) Claremon, D. A.; Hirshfield, J.; Lumma, P. K.; McClure, D. E.; Springer, J. P. *Synthesis* **1986**, 144. (b) Claremon, D. A.; Young, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5417.
- Kuckländer, U.; Ulmer, P.; Zerta, G. *Arch. Pharm.* **1989**, *322*, 437.
- Liepin'sh, É. É.; Skrastin'sh, I. P.; Kastron, V. V.; Dubur, G. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 1316.
- Sahn, J. J.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6855.
- Girke, W. P. K. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 1.
- Bartashevich, E. V.; Plekhanov, P. V.; Rusinov, G. L.; Potemkin, V. A.; Belik, A. V.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Bull.* **1999**, *48*, 1553.
- Плеханов, В. П. Автореф. дис. канд. хим. наук; Екатеринбург, 2005.
- Gazizov, A. S.; Kharitonova, N. I.; Syakaev, V. V.; Dobrynin, A. B.; Burirov, A. R.; Pudovik, M. A. *Monatsh. Chem.* **2016**, *147*, 2113.
- Weis, A. L.; Frolov, F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3635.
- Rehani, R.; Shah, A. C.; Arya, V. P. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1994**, *33B*, 775.
- Kurbanova, M. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 599.
- Sedova, V. F.; Krivopalov, V. P.; Shkurko, O. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1163.
- Finkelstein, B. L.; Benner, E. A.; Hendrixson, M. C.; Kranis, K. T.; Rauh, J. J.; Sethuraman, M. R.; McCann, S. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 599.
- McCann, S. F.; Finkelstein, B. L. WO Patent 9946266; *Chem. Abstr.* **1999**, *131*, 214308.
- Baldwin, J. J.; Claremon, D. A.; McClure, D. E. US Patent 4609494, 1986; *Chem. Abstr.* **1987**, *106*, 18636.
- Velpuesta Fernandez, M.; Lopez Herrera, F. J.; Lupión Cobos, T. *Heterocycles* **1986**, *24*, 679.
- Velpuesta Fernandez, M.; Lopez Herrera, F. J.; Lupión Cobos, T. *Heterocycles* **1988**, *27*, 2133.
- Lopez Aparicio, F. J.; Lopez Sastre, J. A.; Molina Molina, J. *Carbohydr. Res.* **1981**, *95*, 113.
- Abbas, E. M. H.; Abdallah, S. M.; Abdoh, M. H.; Tawfik, H. A.; El-Hamouly, W. S. *Turk. J. Chem.* **2008**, *32*, 297.
- Matache, M.; Dobrota, C.; Bogdan, N. D.; Dumitru, I.; Ruta, L. L.; Paraschivescu, C. C.; Farcasanu, I. C.; Baci, I.; Funeriu, D. P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5949.
- Cheng, Q.; Wang, Q.; Xu, X.; Ruan, M.; Yao, H.; Yang, X. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 624.
- Cheng, Q.; Wang, Q.; Tan, T.; Chen, N.; Shuai, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 1352.
- (a) Jing, X.; Li, Zh.; Pan, X.; Wang, Q.; Yan, Ch.; Zhu, H. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3796. (b) Zhu, J.; Zhang, M.; Liu, B.; Li, X. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 56.
- Liu, Q.; Xu, J.; Teng, F.; Chen, A.; Pan, N.; Zhang, W. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 741.
- Kulakov, I. V.; Ogurtsova, D. N.; Seilkhanov, T. M.; Gatilov, Yu. V.; Fisyuk, A. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 923.
- Jafari-Chermahini, M. T.; Tavakol, H. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 1895.

45. Zheng, R.; Wang, X.; Xu, H.; Du, J. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 1503.
46. Salehi, H.; Guo, Q.-X. *Chin. J. Chem.* **2005**, 23, 91.
47. Mobinikhaledi, A.; Foroughifar, N.; Mosleh, T.; Jabbarpour, M. *Chem. Sci. Trans.* **2015**, 4, 1066.
48. Světlík, J.; Veizerová, L.; Kettmann, V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3520.
49. Mobinikhaledi, A.; Foroughifar, N.; Mosleh, T.; Hamta, A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2012**, 187, 728.
50. Kharaneko, O. I.; Pekhtereva, T. M.; Kharaneko, A. O. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 1674.
51. El-Hamouly, W. S.; El-Khamry, A.-M. A.; Abbas, E. M. H. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2006**, 45B, 2091.
52. El-Hamouly, W. S.; Tawfik, H. A.; Abbas, E. M. H. *Green Chem. Lett. Rev.* **2009**, 2, 213.
53. Salehi, H.; Li, Q.-R.; Guo, Q.-X. *Chin. J. Chem. Phys.* **2006**, 19, 84.
54. Zamaraeva, T. M.; Gein, V. L.; Buzmakova, N. A.; Dmitriev, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 1022.
55. Gein, V. L.; Zamaraeva, T. M.; Buzmakova, N. A.; Dmitriev, M. V.; Nasakin, O. E.; Kazantseva, M. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 86.
56. Gein, V. L.; Zamaraeva, T. M.; Dmitriev, M. V.; Nasakin, O. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 869.
57. Gein, V. L.; Zamaraeva, T. M.; Buzmakova, N. A.; Rudakova, I. P.; Dmitriev, M. V. *Pharm. Chem. J.* **2018**, 52, 515.
58. Sedova, V. F.; Krivopalov, V. P.; Gatilov, Yu. V.; Shkurko O. P. *Mendeleev Commun.* **2013**, 23, 176.
59. Sedova, V. F.; Krivopalov, V. P.; Gatilov, Yu. V.; Shkurko, O. P. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, 63, 1378.
60. Sedova, V. F.; Krivopalov, V. P.; Shkurko, O. P. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, 65, 215.
61. Gümüş, M. K.; Gorobets, N. Yu.; Sedash, Yu. V.; Chebanov, V. A.; Desenko, S. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 1261.
62. Gorobets, N. Yu.; Sedash, Yu. V.; Ostras, K. S.; Zaremba, O. V.; Shishkina, S. V.; Baumer, V. N.; Shishkin, O. V.; Kovalenko, S. M.; Desenko, S. M.; Van der Eycken, E. V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2095.
63. Svetlik, J.; Veizerová, L.; Mayer, T. U.; Catarinella, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 4073.
64. Alvim, H. G. O.; Da Silva Júnior, E. N.; Neto, B. A. D. *RSC Adv.* **2014**, 4, 54282.
65. Shen, L.; Cao, S.; Wu, J.; Zhang, J.; Li, H.; Liu, N.; Qian, X. *Green Chem.* **2009**, 11, 1414.
66. De Sousa, R. O. M. A.; da Penha, E. T.; Milagre, H. M. S.; Garden, S. J.; Esteves, P. M.; Eberlin, M. N.; Antunes, O. A. C. *Chem.–Eur. J.* **2009**, 15, 9799.
67. Nagarajiah, H.; Mukhopadhyay, A.; Moorthy, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 5135.
68. Kolosov, M. A.; Orlov, V. D.; Beloborodov, D. A.; Dotsenko, V. V. *Mol. Diversity* **2009**, 13, 5.
69. Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7201.
70. Ma, J. G.; Zhang, J. M.; Jiang, H. H.; Ma, W. Y.; Zhou, J. H. *Chin. Chem. Lett.* **2008**, 19, 375.
71. Kappe, C. O.; Fabian, W. M. F.; Semones, M. A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 2803.
72. Baldwin, J. J.; Claremon, D. A.; Lumma, P. K.; Mc Clure, D. E.; Rosenthal, S. A.; Winquist, R. J.; Faison, E. P.; Kaczorowski, G. J.; Trumble, M. J.; Smith, G. M. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 690.
73. Yar, M.; Bajda, M.; Shahzadi, L.; Shahzad, S. A.; Ahmed, M.; Ashraf, M.; Alam, U.; Khan, I. U.; Khan, A. F. *Bioorg. Chem.* **2014**, 54, 96.
74. Bose, D. S.; Kumar, R. K.; Fatima, L. *Synlett* **2004**, 279.
75. Bose, D. S.; Sudharshan, M.; Chavhan, S. W. *ARKIVOC* **2005**, (iii), 228.
76. Fu, N.-Y.; Yuan, Y.-F.; Cao, Zh.; Wang, Sh.-W.; Wang, J.-T.; Peppe, C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 4801.
77. Fu, N.-Y.; Yuan, Y.-F.; Pang, M.-L.; Wang, J.-T.; Peppe, C. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 672, 52.
78. Boumoud, T.; Boumoud, B.; Rhouati, S.; Belfaitah, A.; Debache, A.; Mosset, P. *Acta Chim. Slov.* **2008**, 55, 617.
79. Kumar, A.; Maurya, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4569.
80. Puripat, M.; Ramozzi, R.; Hatanaka, M.; Parasuk, W.; Parasuk, V.; Morokuma, K. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 6959.
81. Raj, M. K.; Rao, H. S. P.; Manjunatha, S. G.; Sridharan, R.; Nambiar, S.; Keshwan, J.; Rappai, J.; Bhagat, S.; Shwetha, B. S.; Hegde, D.; Santhosh, U. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3605.
82. Kettmann, V.; Světlík, J.; Veizerová, L. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2010**, E66, o1402.
83. Kettmann, V.; Světlík, J. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1996**, C52, 1496.
84. Cheng, Q.; Xu, X.; Zhang, H.; Ruan, M.; Lin, Q.; Yang, X. *Acta Chim. Sinica.* **2009**, 67, 996.
85. Kurbanova, M. M.; Magerramov, A. M.; Novruzova, A. B.; Kurbanov, A. V.; Weng Ng, S. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2011**, E67, o1156.
86. Kurbanova, M. M.; Kurbanov, A. V.; Novruzova, A. B.; Khrustalev, V. N.; Magerramov, A. M. *J. Struct. Chem.* **2010**, 51, 998.
87. Kurbanova, M. M.; Kurbanov, A. V.; Askerov, R. K.; Allakhverdiev, M. A.; Khrustalev, V. N.; Magerramov, A. M. *J. Struct. Chem.* **2009**, 50, 505.
88. Kulakov, I. V.; Talipov, S. A.; Shulgau, Z. T.; Seilkhanov, T. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 1477.
89. Kettmann, V.; Světlík, J.; Veizerová, L. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2009**, E65, o2967.
90. Kulakov, I. V.; Ogurtsova, D. N.; Shulgau, Z. T.; Seilkhanov, T. M.; Gatilov, Yu. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 331.
91. Kettmann, V.; Svetlik, J. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2000**, C56, 1115.
92. Kettmann, V.; Svetlik, J. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1997**, C53, 1493.
93. Světlík, J.; Liptaj, T.; Tureček, F. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 209.
94. Patra, G. C.; Bhunia, S. C.; Roy, M. K.; Pal, S. C. *Synth. Commun.* **2013**, 43, 1646.
95. Svetlik J.; Veizerova, L.; Liptaj, T.; Kubista, J. *ARKIVOC* **2009**, (x), 79.
96. Kim, D. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 1471.
97. Stiasni, N.; Kappe, C. O. *ARKIVOC* **2002**, (viii), 71.
98. Ren, Yu.-W.; Wang, X.; Wang, W.; Li, B.; Shi, Z.-J.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 192.
99. Remy, D. C.; King, S. W.; Cochran, D.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4120.
100. (a) Claremon, D. A. US Patent 4552881; *Chem. Abstr.* **1986**, 104, 186312. (b) Claremon, D. A. EU Patent 163238; *Chem. Abstr.* **1986**, 104, 168500.
101. Svetlik, J.; Veverka, M. CZ Patent CS 272723; *Chem. Abstr.* **1992**, 117, 212516.
102. Sallum, L. O.; Custodio, J. M. F.; Rodrigues, A. C. C.; Ribeiro, J. F. R.; Bezerra, B. P.; Ayala, A. P.; Ramos, L. M.; Camargo, A. J.; Napolitano, H. B. *Z. Kristallogr.* **2019**, 234, 657.
103. Moon, R. T.; Bichele, T. L.; Camp, N. D.; Haggarty, S.; Fass, D. WO Patent 2010075282; *Chem. Abstr.* **2010**, 153, 135836.