

## Синтез и свойства 2,3-гетероаннелированных тиохромонов – гетероаналогов тиоксантона

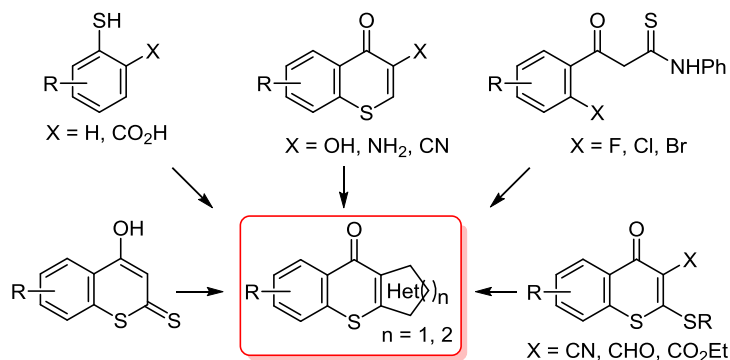
Вячеслав Я. Сосновских<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Институт естественных наук и математики

Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия; e-mail: vy.sosnovskikh@urfu.ru

Поступило 26.11.2018

Принято 17.12.2018



Обобщены и систематизированы данные по методам синтеза и некоторым свойствам 2,3-гетероаннелированных тиохромонов, которые можно рассматривать в качестве гетероаналогов тиоксантона. Основное внимание в обзоре уделено разнообразным методам получения этих соединений, классификация которых базируется на структуре исходного субстрата. Анализ литературных данных показывает, что к числу наиболее ценных субстратов, которые чаще всего используются для синтеза гетероаналогов тиоксантона, следует отнести замещенные тиофенолы, 2(3)-функциональные производные тиохромонов, а также 4-гидроксидитиокумарины и (*o*-галогенароил)тиоацетамиды. Из всех описанных в литературе 2,3-гетеротиохромонов лучше всего изучены азатиоксантоны (тиохроменопиридины). В заключительной части обзора представлены основные сведения по 2,3-карбоаннелированным тиохромонам. Библиография – 99 ссылок.

**Ключевые слова:** гетероаналоги тиоксантона, тиохромоны, тиофенолы, 4-гидроксидитиокумарины, (*o*-галогенароил)тиоацетамиды.

Настоящий обзор представляет собой заключительную часть серии обзорных статей, посвященных особенностям строения, методам получения и реакционной способности тиохромона и его производных. В первом из предыдущих двух обзоров рассматривались 2,3-незамещенные и 3-замещенные тиохромоны **I** и **II**,<sup>1</sup> во втором – 2-моно- и 2,3-дизамещенные тиохромоны **III** и **IV**, включая их функциональные производные,<sup>2</sup> а в третьей части речь пойдет о 2,3-гетероаннелированных тиохромомах **V**, являющихся по существу гетероаналогами тиоксантона **VI** (рис. 1).

По замыслу автора вместе эти три обзорные статьи должны объединить и систематизировать практически весь накопившийся к настоящему времени материал по

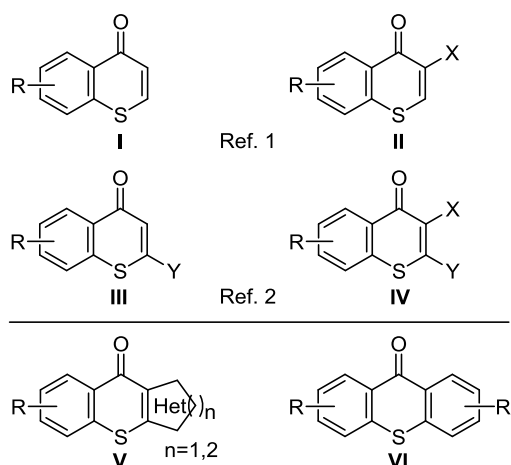


Рисунок 1. Замещенные тиохромоны и тиоксантоны.

\* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

химии тиохромонов (за исключением тиоксантонов **VI**, получение и биологические свойства которых достаточно подробно освещены ранее<sup>3,4</sup>). Сведения по 2,3-гетероаннелированным тиохромонам **V**, которые начали появляться в химической литературе с 50-х годов прошлого века, до сих пор не обобщались и даже в разрозненном виде практически отсутствуют в обзорных материалах, посвященных бензотиопиранам.<sup>4–7</sup>

В основу систематизации важнейших методов получения 2,3-гетероаннелированных тиохромонов положена структура исходных субстратов, из которых наиболее часто использовались тиофенолы и тиосалициловая кислота, функционализированные тиохромоны, а также 4-гидроксидитиокумарины и (*o*-галогенарил)тиоацетамиды. Следует отметить, что в качестве особо ценных строительных блоков для конструирования новых гетероаналогов тиоксантона проявили себя тиохромоны, содержащие в положениях 2 и 3 функциональные группы, такие как тиоловая, аминная, циановая, нитрильная, гидроксильная и формильная, или атом галогена. Основное внимание в обзоре уделено рассмотрению методов синтеза соединений **V** с указанием условий проведения реакций и выходов образующихся продуктов (за исключением тех случаев, когда они отсутствуют в первоисточнике), поскольку химические и биологические свойства 2,3-гетероаннелированных тиохромонов пока еще мало представлены в литературе.

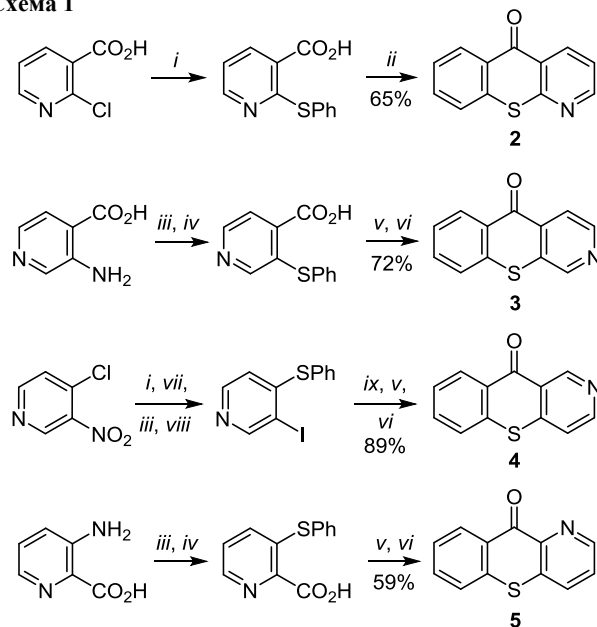
## 1. Синтез из тиофенолов и тиосалициловой кислоты

**1.1. Азинотиохромоны.** Высокая биологическая активность некоторых производных тиоксантона (дибензо- $\gamma$ -тиопирана), например 1-(2-диэтиламиноэтиламино)-тиоксантонов **1**, проявляющих антипаразитарные свойства,<sup>3</sup> стимулировала изучение соотношения структура–активность в ряду гетероаналогов дибензотиопирана. Азатиоксантоны **2–5**, в которых атом азота находится в четырех разных положениях бензольного цикла, впервые описаны в серии работ английских химиков<sup>8–10</sup> и являются наиболее изученными к настоящему времени представителями гетероаналогов тиоксантона (рис. 2, нумерация атомов в пиридиновом цикле не является номенклатурной и введена для удобства классификации и обсуждения).

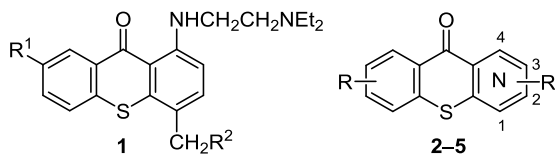
Мэн с сотр. показали,<sup>8</sup> что при нагревании 2-хлорникотиновой кислоты с тиофенолом образуется 2-(фенилтио)никотиновая кислота, которая под действием хлороксида фосфора образует 1-азатиоксантон (5*H*-тиохромено[2,3-*b*]пиридин-5-он) (**2**). Для получения 2-аза-

тиоксантона (5*H*-тиохромено[2,3-*c*]пиридин-5-она) (**3**) диазотированную 3-аминоизоникотиновую кислоту сначала конденсировали с тиофенолом в щелочном растворе, а образующуюся при этом 3-(фенилсульфанил)-изоникотиновую кислоту с помощью тионилхлорида переводили в хлорангидрид, который при нагревании в нитробензоле с AlCl<sub>3</sub> циклизовался в 2-азатиоксантон (**3**).<sup>9</sup> В этой же работе описан и 4-азатиоксантон (10*H*-тиохромено[3,2-*b*]пиридин-10-он) (**5**), полученный аналогичным образом из 3-аминопиколиновой кислоты.<sup>9</sup> Синтез 3-азатиоксантона (10*H*-тиохромено[3,2-*c*]пиридин-10-она) (**4**) начинался с 3-нитро-4-хлорпиридина, из которого путем последовательных реакций замещения, восстановления, диазотирования и иодирования получали ключевой интермедиат 3-иод-4-(фенилсульфанил)пиридин. Металлирование этого соединения бутиллитием в толуоле с последующей обработкой сухим льдом привело к образованию 4-(фенилсульфанил)никотиновой кислоты, хлорангидрид которой циклизовался под действием AlCl<sub>3</sub> в нитробензоле в целевой 3-азатиоксантон (**4**). Условия реакций указаны на схеме 1, а выходы соединений **2–5** на последней стадии составляли 59–89%.<sup>10</sup>

### Схема 1



*i*: PhSH, 185–190°C, 1 h; *ii*: POCl<sub>3</sub>, 130–140°C;  
*iii*: NaNO<sub>2</sub>, HCl, 5°C; *iv*: PhSH, NaOH; *v*: SOCl<sub>2</sub>, Δ, 1 h;  
*vi*: AlCl<sub>3</sub>, PhNO<sub>2</sub>, 100°C, 3 h; *vii*: Sn, HCl, Δ, 0.5 h;  
*viii*: KI, H<sub>2</sub>O, 75°C; *ix*: BuLi, –38°C, 5 min, CO<sub>2</sub>, PhMe



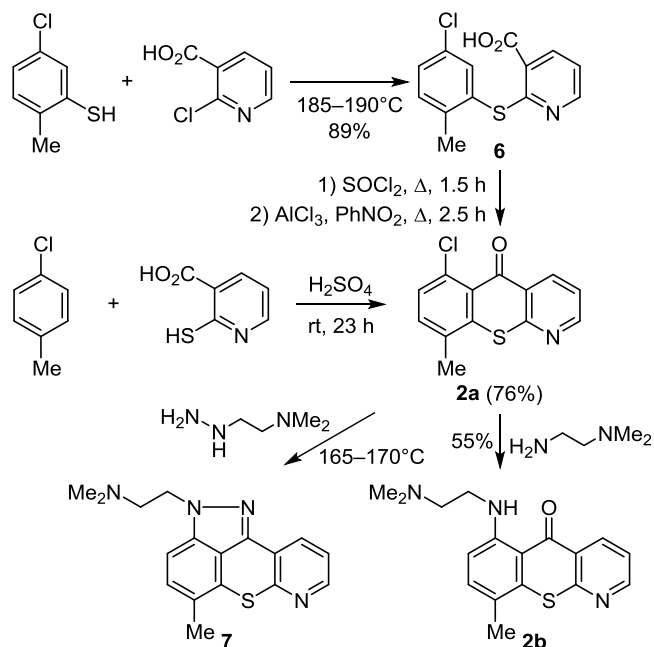
R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = H, OH;  
 R<sup>1</sup> = MeO; R<sup>2</sup> = NHAc

Рисунок 2. Тиоксантоны и азатиоксантоны.

Авторы работ по медицинской химии,<sup>11–16</sup> руководствуясь концепцией биоизостерической замены<sup>17</sup> и опираясь на результаты Мэна,<sup>8–10</sup> провели систематические исследования по поиску соединений, обладающих противоопухолевой активностью, и синтезировали замещенные производные 1-, 2-, 3- и 4-азатиоксантонов **2–5**, среди которых были обнаружены соединения с высокой цитотоксической активностью. Для получения 9-метил-6-хлор-1-азатиоксантона (**2a**) в качестве исходных соединений были использованы 2-метил-5-хлор-

тиофенол и 2-хлорникотиновая кислота, нагревание которых до 185–190 °С в течение 1 ч привело к образованию сульфида **6** с высоким выходом. Сульфид **6** при обработке сначала хлористым тионилем, а затем хлоридом алюминия в нитробензоле (около 100 °С, 2,5 ч) циклизуется по Фриделю–Крафтсу в 1-азапиоксантон **2a**, замещение атома хлора в котором на фармакофорную диметиламиноэтиламиногруппу при нагревании с (2-диметиламиноэтил)амином в течение 4 ч приводит к целевому продукту **2b** (схема 2).<sup>11</sup>

Схема 2



Крапчо и соотр.<sup>12</sup> получили 9-метил-6-хлор-1-азапиоксантон (**2a**) в виде региоизомерной смеси с 6-метил-9-хлор-1-азапиоксантоном в соотношении 1:1 при обработке 2-меркаптотииотиновой кислоты и *n*-хлортолуола концентрированной серной кислотой при комнатной температуре в течение 23 ч. Только изомер **2a** реагировал с (2-диметиламиноэтил)гидразином при 170 °С с образованием в качестве основного продукта пиридопираноиндазола **7** (схема 2).

Для синтеза 2-азапиоксантонов **3a,b** вместо 2-хлорникотиновой кислоты использовали 3-аминоизоникотиновую кислоту, которую сначала диазотировали нитритом натрия в соляной кислоте, а затем вводили в реакцию с 2-метил-5-хлортиофенолом в щелочном растворе при 95 °С и получали сульфид **8** с низким выходом (схема 3).<sup>11</sup> Реакция по Фриделю–Крафтсу сульфида **8** приводила к образованию 2-азапиоксантона **3a**, который при нагревании с (2-диметиламиноэтил)амином и (2-диметиламиноэтил)гидразином превращался соответственно в аминопроизводные **3b**<sup>11</sup> и **9**.<sup>12</sup>

Целый ряд 3-азапиоксантонов, содержащих заместители в пиридиновом цикле, был синтезирован на основе пиридона **10** (схема 4).<sup>13</sup> При кипячении этого соединения с хлороксидом фосфора в течение 1 ч образуется 4-хлорпиридон **11**, из которого реакцией с тиофенолом в кипящем этаноле получен 4-фенилсульфанилпиридон **12**. Последний циклизуется под действием полифосфорной кислоты (PPA) при 120 °С в течение 0,5 ч в 3-азапиоксантон **4a**. Далее путем стандартных превращений через стадию образования хлорпроизводного **4b** были синтезированы необходимые для биологических испытаний 4-амино-3-азапиоксантоны **4c** с выходами 56–95%.

Схема 3

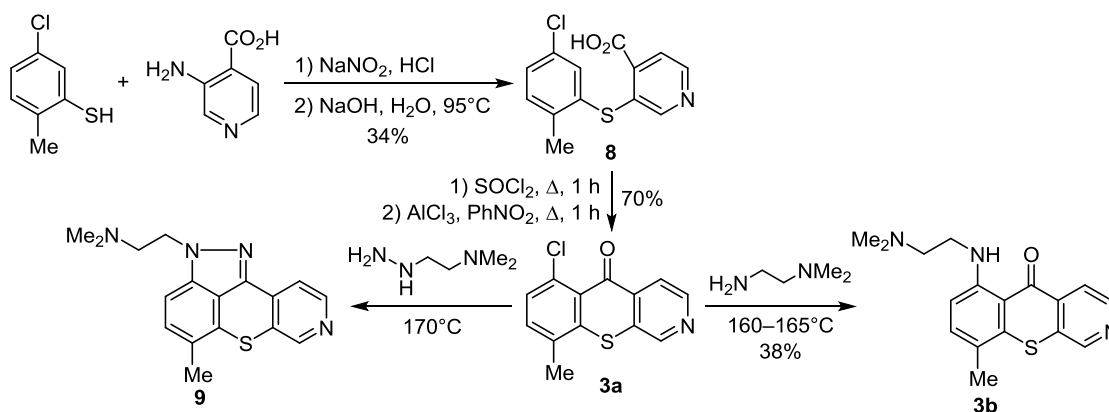


Схема 4

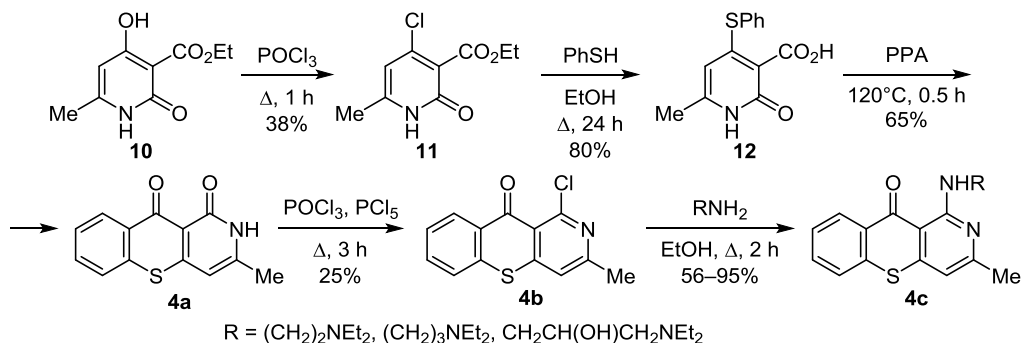


Схема 5

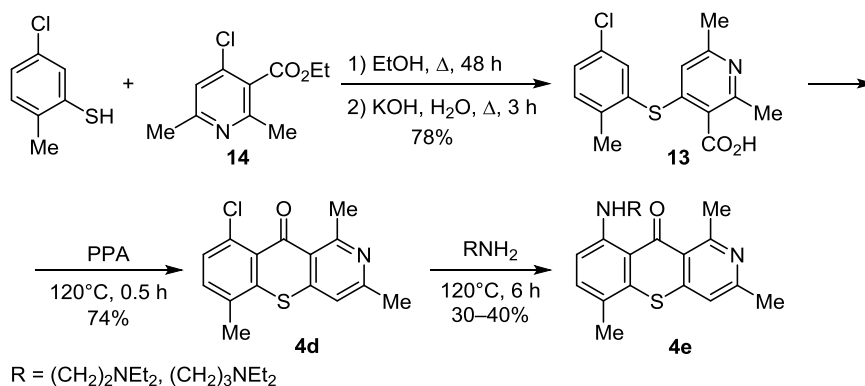
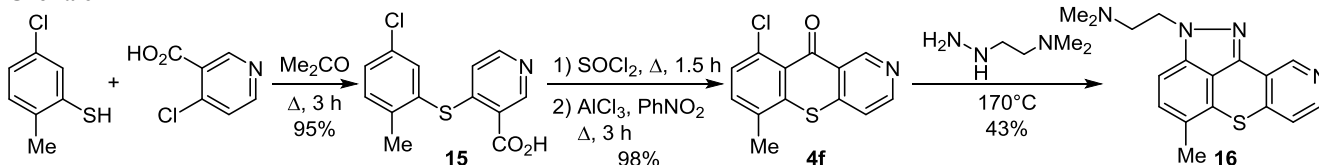


Схема 6



В вышеупомянутой работе<sup>13</sup> также описаны замещенные в обоих ароматических циклах 3-азатиоксантоны **4d,e**, полученные при циклизации в PPA сульфида **13**, который, в свою очередь, был синтезирован из 2-метил-5-хлортиофенола и пиридина **14** в условиях, указанных на схеме 5. Как и следовало ожидать, замещение атома хлора в соединении **4d** на аминогруппу протекает в более жестких условиях (120 °C, 6 ч), чем замещение атома хлора в пиридиновом цикле соединения **4b** (кипячение в этаноле в течение 2 ч, схема 4).

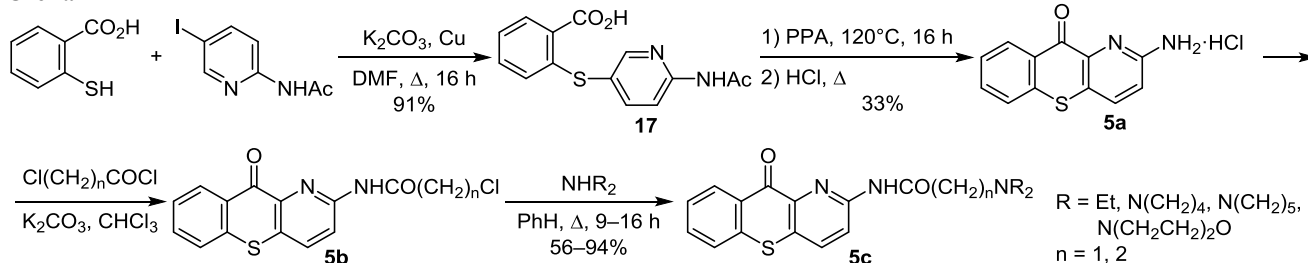
Незамещенный в пиридиновом цикле 3-азатиоксантон **4f** получен Крапчо и сотр.<sup>12</sup> из 2-метил-5-хлортиофенола и 4-хлорникотиновой кислоты, кипячение которых в ацетоне в течение 3 ч привело к образованию сульфида **15**, почти количественно циклизующегося в стандартных условиях в 3-азатиоксантон **4f** (схема 6). При нагревании этого соединения с (2-диметиламиноэтил)гидразином с умеренным выходом образуется ожидаемый тетрациклический амин **16**. В ряду пиридопираноиндазолов **7, 9** и **16**, отличающихся только положением атома азота в пиридиновом цикле, последний проявил высокую противоопухолевую активность.<sup>12</sup>

Тиоэфир **17**, исходное соединение для синтеза 3-амино- и 3-ациламино-4-азатиоксантонов **5a–c**, получен по реакции Ульмана сочетанием тиосалициловой кислоты с 2-ацетиламино-5-йодпиридином при длительном кипячении в ДМФА в присутствии поташа и меди

(схема 7). Внутримолекулярная циклизация этого тиоэфира по Фриделю–Крафтсу протекает в среде PPA при 120 °C в течение 16 ч, после чего кипячение с соляной кислотой приводит к гидрохлориду 3-амино-4-азатиоксантона (**5a**). Следует отметить, что из двух возможных региоизомеров образуется только изомер **5a**, ацилирование которого хлорангидридами хлоруксусной и 3-хлорпропионовой кислот дает промежуточные соединения **5b**, использованные в дальнейшем в реакции с аминами для получения требуемых 4-азатиоксантонов **5c**. Испытания этих соединений на цитотоксичность *in vitro* показали, что они проявляют значительную активность в отношении клеток лейкемической линии MOLT-4, а также выраженную активность по отношению к клеткам линии рака легких HOP-92.<sup>14,15</sup>

Региоизомерные соединения 2-метил-5-нитро-2*H*-пиrido[3',2':5,6]тиопирано[4,3,2-*cd*]индазол (**18**) и 1-метил-5-нитро-1*H*-пиrido[3',2':5,6]тиопирано[4,3,2-*cd*]индазол (**19**) получены на основе 1-азатиоксантона **2c**, который синтезировали из 2,4-дифторнитробензола и 2-меркаптониотиновой кислоты через стадию образования сульфида **20** (схема 8).<sup>16</sup> При обработке 1-азатиоксантона **2c** метилгидразином в ДМФА при комнатной температуре подвижный атом фтора замещается вторичным атомом азота метилгидразина и с высоким выходом образуется продукт **18**. Для получения региоизомера **19** был использован Вос-защищенный метилгидразин, в результате чего реакция останавливалась на стадии образования гидразинопроводного

Схема 7

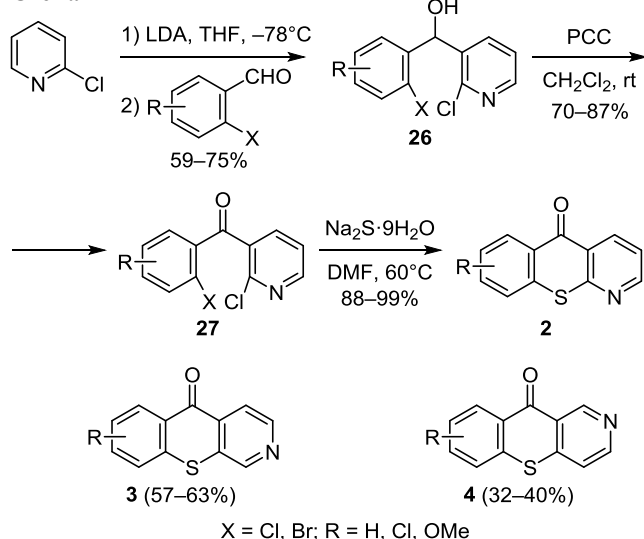




взаимодействии 7-амино-1-азахиоксанта (2i) с бензальдегидами, обладают ярко выраженной антиоксидантной и антибактериальной активностью.<sup>21</sup>

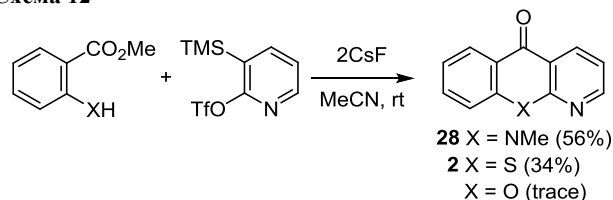
Кобаяши и сотр.<sup>22</sup> разработали эффективный метод синтеза замещенных в бензольном цикле 1-, 2- и 3-азахиоксантонов, основанный на использовании хлорпиридинов, литирированных под действием диизопропиламида лития (LDA) в ТГФ при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Так, взаимодействием 3-литий-2-хлорпиридина с *o*-галогенбензальдегидами сначала были получены карбинолы 26, которые затем окисляли хлорхроматом пиридиния (PCC) в дихлорметане при комнатной температуре до кетонов 27 (схема 11). Обработка последних сульфидом натрия в ДМФА при  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  приводила к образованию 1-азахиоксантонов 2 с отличными выходами. По аналогичной схеме из 3- и 4-хлорпиридинов были получены 2- и 3-азахиоксантоны 3 и 4 с выходами на последней стадии 57–63% и 32–40% соответственно.<sup>22</sup>

Схема 11



Интересные результаты, согласующиеся с нуклеофильностью *o*-метиламино-, *o*-меркапто- и *o*-гидроксибензоатов, получены при изучении их взаимодействия с 2,3-дегидропиридином в присутствии фторида цезия в ацетонитриле при комнатной температуре.<sup>23</sup> Показано, что выход бензоафтиридинона 28 в этой реакции составляет 56%, выход 1-азахиоксанта 2 уменьшается до 34%, а 1-азахиоксантон образуется лишь в следовых количествах (схема 12).

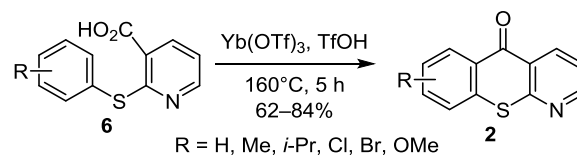
Схема 12



В работе Су и сотр.<sup>24</sup> изучена внутримолекулярная циклизация по Фриделю–Крафтсу 2-арилтионикотиновых кислот 6 и установлено, что при использовании

системы  $\text{Yb}(\text{OTf})_3\text{-TfOH}$  в соотношении 5:10 без растворителя при  $160\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 5 ч выходы 1-азахиоксантонов 2 достигают 62–84% (схема 13).

Схема 13



Паркер и сотр.<sup>25,26</sup> исследовали фотофизические свойства метилированных 1-азахиоксантонов 2l-o и использовали их 2-бром- и 2-аминометильные производные 2p,q для получения макроциклических лигандов 29, которые образуют стабильные комплексы с  $\text{Eu}^{3+}$  и  $\text{Tb}^{3+}$  в полярных средах (рис. 3). Фотофизические свойства этих комплексов показывают, что азахиоксантоновые хромофоры как сенсбилизирующие фрагменты высокоэмиссионных комплексов европия и тербия превосходят акридоновые хромофоры.

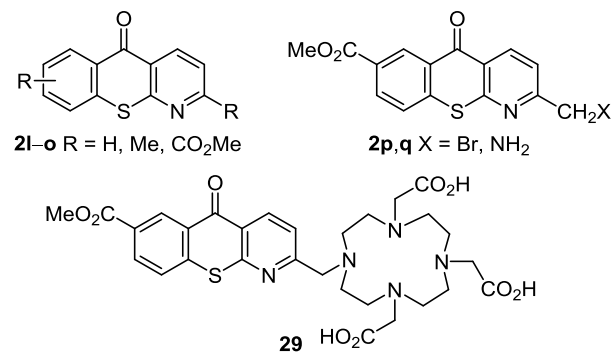
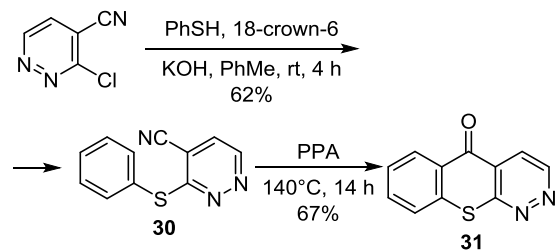


Рисунок 3. 1-Азахиоксантоны с исследованными фотофизическими свойствами.

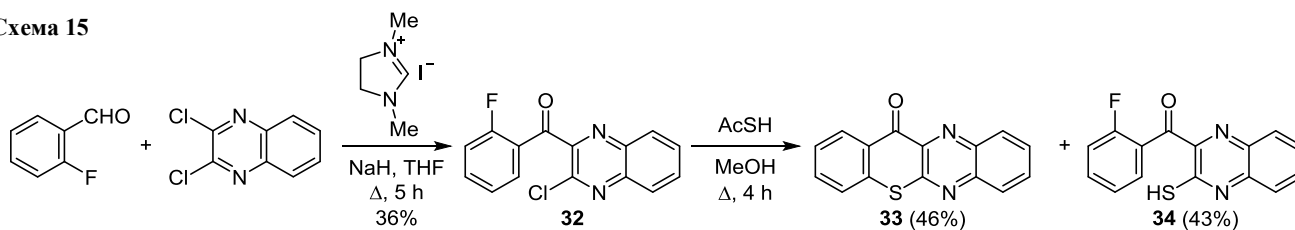
Помимо тиохромопиридинов, из 6-членных азотсодержащих производных в литературе описаны лишь пиридазино- и пиразиноконденсированные тиохромоны. Так, реакция 3-хлорпиридазин-4-карбонитрила с тиофенолом в толуоле в присутствии KOH и 18-краун-6-эфира при комнатной температуре в течение 4 ч приводит к тиоэффу 30, который при обработке PPA при  $140\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 14 ч циклизуется в 5*H*-тиохромо[2,3-*c*]пиридазин-5-он (31) (схема 14).<sup>27</sup>

Схема 14



Тиохромо[2,3-*b*]хиноксалин-12-он (33) был синтезирован из 2,3-дихлорхиноксалина и *o*-фторбензальдегида в две стадии.<sup>28</sup> Ключевой стадией являлось

Схема 15



нуклеофильное ароилирование, при котором ароильная группа из ароматического альдегида напрямую вводилась в гетероарен в присутствии 1,3-диметилимидазолидинилкарбена, полученного из иодида 1,3-диметилимидазолия и NaH, в результате чего образовывался (2-фторфенил)(3-меркаптохиноксалин-2-ил)метанон (**32**) (схема 15). Последний кипятили в метаноле с тиоуксусной кислотой в течение 4 ч и получали смесь хиноксалина **33** с нециклизованным продуктом **34**.<sup>28</sup>

Таким образом, в ряду азинотиохромонов наиболее изученными к настоящему времени являются азатиоксантоны (тиохроменопиридины), а сведения о других азинотиохромонов остаются крайне ограниченными.

**1.2. Тиено-, фуру- и пирролоттиохромоны.** Описано получение тиофеновых изостеров тиоксантона: тиено[3,2-*b*]тиохромонов **37** и тиено[2,3-*b*]тиохромона **39**.<sup>29,30</sup> Соединения **37a,b** были синтезированы с отличными выходами при циклизации кислот **36** в присутствии эфира полифосфорной кислоты (PPE) в кипящем

хлороформе (схема 16). В свою очередь, кислоты **36** получены при литиировании и карбоксилировании сульфидов **35**, образующихся при кипячении тиофенолов с 3-бромтиофеном в ДМФА в присутствии CuO и KOH.<sup>29</sup>

2-Формил- и 2-нитроттиено[2,3-*b*]тиохромоны, а также их производные синтезированы в качестве потенциальных шистосомоцидных агентов.<sup>30</sup> Сочетание тиосалициловой кислоты с 2-бромтиофен-2-карбальдегидом в ДМФА в присутствии поташа приводит к образованию соединения **38**, которое в присутствии PPE в кипящем хлороформе превращается в 2-формилтиено[2,3-*b*]тиохромон (**39**) с высоким выходом (схема 17). Реакциями альдегида **39** с анилинами и фенилгидразинами в уксусной кислоте получают имины и гидразоны **40**, а метиларилкетонами – халконы **41**.<sup>30</sup>

Аналогичный способ, но при другом наборе заместителей у тиофенола и тиофена, был использован для получения 2-нитроттиено[2,3-*b*]тиохромона **44** (схема 18).

Схема 16

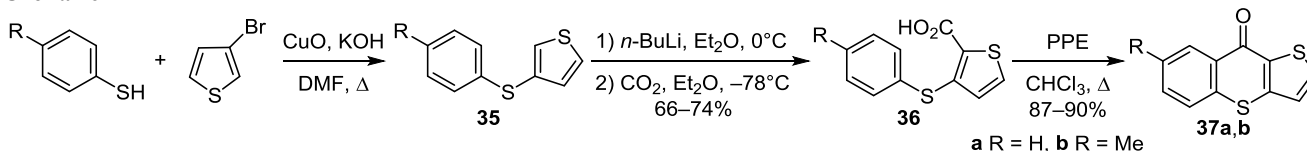


Схема 17

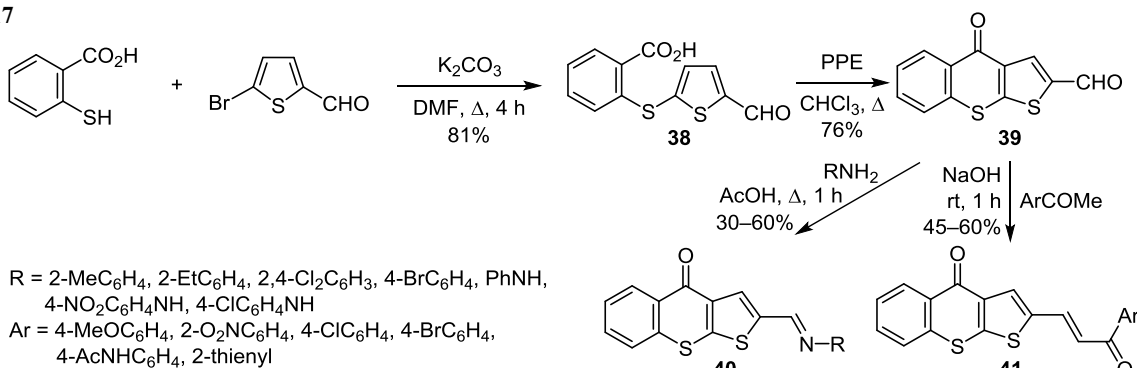
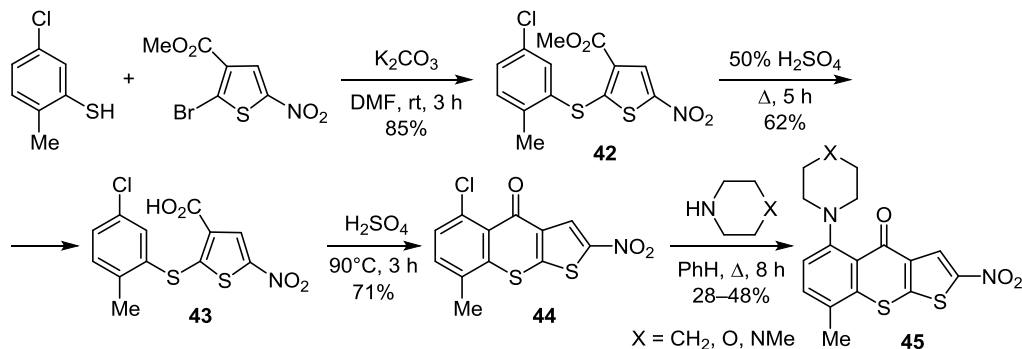


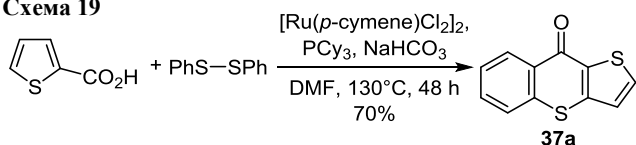
Схема 18



В этом случае из 2-метил-5-хлортиофенола и этилового эфира 2-бром-5-нитротииофен-3-карбоновой кислоты получили в описанных выше условиях эфир **42**, который затем гидролизовали до кислоты **43**. 2-Нитротиио[2,3-*b*]тиохромон **44**, полученный с высоким выходом из кислоты **43** под действием 98% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и нагревании до 90 °С, при обработке вторичными аминами в кипящем бензоле в течение 8 ч образовывал продукты замещения атома хлора – соединения **45** – с выходами от низких до умеренных.<sup>30</sup>

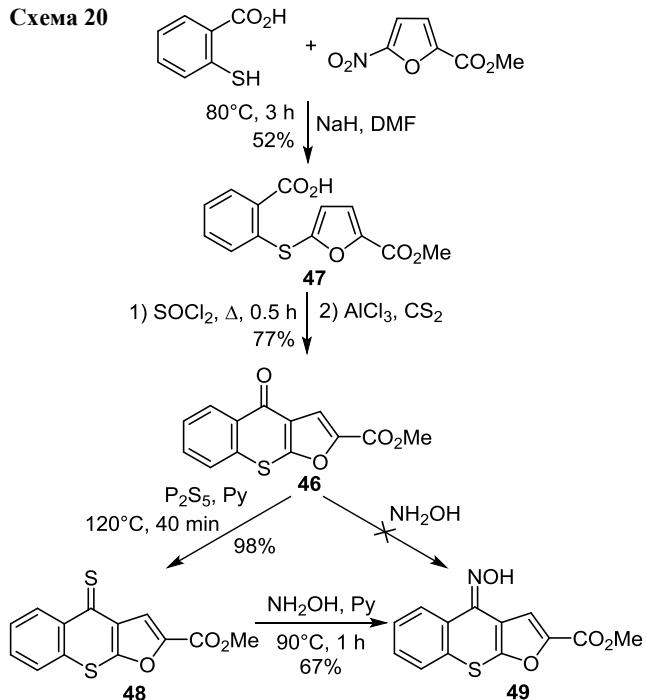
Недавно был предложен общий метод катализируемого Ru прямого халькогенирования инертной связи С–Н в (гетеро)ароматических кислотах.<sup>31</sup> Используя этот подход, из тиофен-2-карбоновой кислоты и дифенилдисульфида был синтезирован тиено[3,2-*b*]тиохромон **37a** с высоким выходом. Реакция проводилась в присутствии 4 моль. % димера дихлор(*n*-цимол)рутения(II), 8 моль. % трициклогексилфосфина (PCy<sub>3</sub>) и 1 экв. NaHCO<sub>3</sub> в ДМФА при 130 °С в течение 2 сут (схема 19).

Схема 19



Метилловый эфир 4-оксо-4*H*-тиохромено[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты (**46**) синтезирован путем нуклеофильного замещения нитрогруппы в метил-5-нитрофуран-2-карбоксилате под действием динатриевой соли тиосалициловой кислоты с последующей внутримолекулярной циклизацией по Фриделю–Крафтсу кислоты **47** в стандартных условиях (схема 20). Фурутиохромон **46** не взаимодействует напрямую с гидроксилмином,

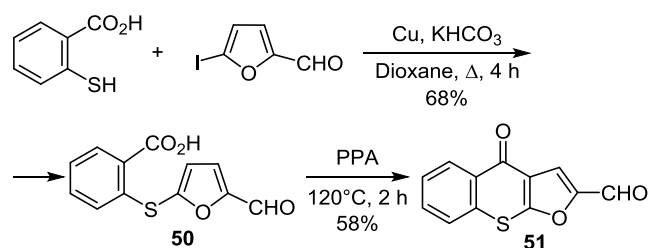
Схема 20



однако тиюхромонтион **48**, полученный из него и P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> в пиридине при 120 °С, легко реагировал с гидроксилмином в пиридине при 90 °С в течение 1 ч, образуя требуемый для дальнейших синтезов оксим **49**.<sup>32</sup>

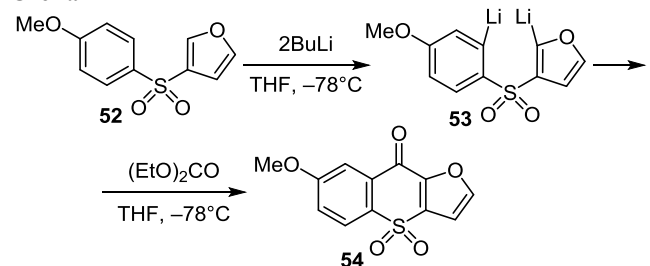
По аналогичной схеме, но в других условиях получен 4-оксо-4*H*-тиохромено[2,3-*b*]фуран-2-карбальдегид (**51**). В этом случае исходными соединениями служили 5-иодфурурол и тиосалициловая кислота, которые в условиях реакции Ульмана образовали сульфид **50**.<sup>33</sup> Циклизацию последнего в фурутиохромон **51** проводили под действием PPA при 120 °С в течение 2 ч (схема 21). Отметим, что на основе альдегида **51** был получен соответствующий оксим, а из него – нитрил и амид (не указаны на схеме).

Схема 21



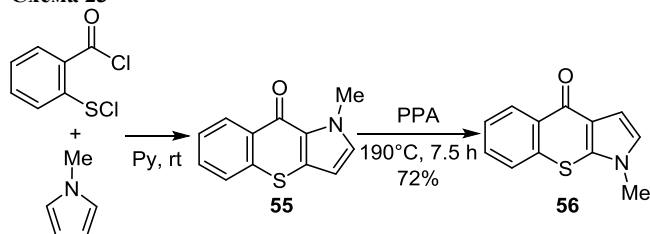
Обработка 3-(4-метоксифенилсульфонил)фурана (**52**) 2 экв. бутиллития в ТГФ при –78 °С приводит к образованию дилитиевой соли **53**, которая при взаимодействии с диэтилкарбонатом превращается в 4,4-диоксид 7-метокси-9*H*-тиохромено[3,2-*b*]фуран-9-она (**54**) (схема 22).<sup>34</sup>

Схема 22



1-Метилтиохромено[3,2-*b*]пиррол-9(1*H*)-он (**55**), полученный из 2-(хлоркарбонил)бензолсульфенилхлорида и *N*-метилпиррола в пиридине при комнатной температуре, при нагревании в PPA при 190 °С в течение 7.5 ч образует равновесную смесь с изомерным ему 1-метилтиохромено[2,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-оном (**56**) в соотношении 1:6 (выход соединения **56** составил 72%, схема 23).<sup>35</sup> Эта перегруппировка аналогична

Схема 23

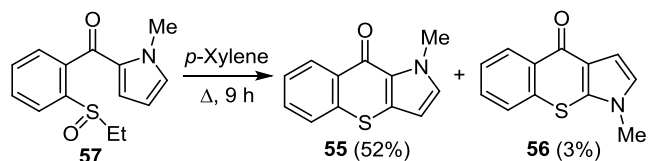




известному ранее катализируемому кислотой превращению *N*-замещенных 2-ацилпирролов в соответствующие 3-ацилированные изомеры.<sup>36</sup>

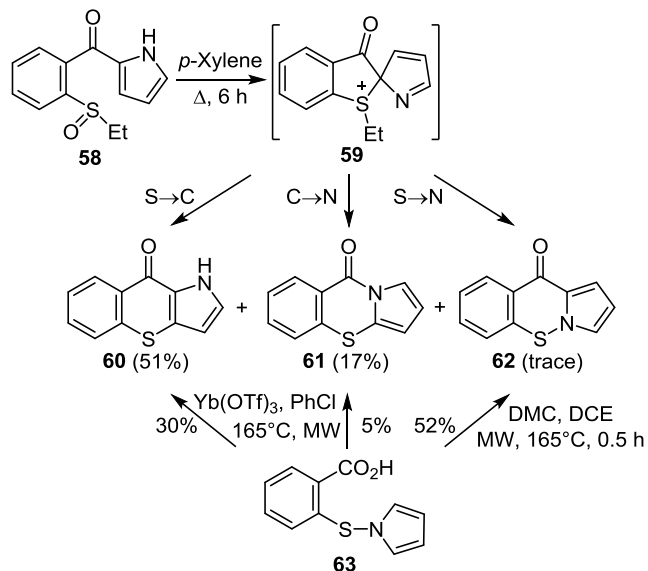
Кипячение сульфоксида **57**, содержащего *N*-метилпиррольный заместитель, в *n*-ксилоле в течение 9 ч также приводит к смеси пирролотиюхромонов **55** и **56**, из которой эти соединения были выделены хроматографически с выходами 52 и 3% соответственно (схема 24). Минорный 3-кетопиррол **56** представляет собой продукт перегруппировки первоначально образующегося 2-кетопиррола **55**, который, в свою очередь, является результатом электрофильной атаки по незамещенному положению 3 пиррольного фрагмента сульфоксида **57**.<sup>37</sup>

Схема 24



В аналогичных условиях сульфоксид **58** с *N*-незамещенным пиррольным фрагментом образует смесь из тиохромено[3,2-*b*]пиррол-9-она (**60**) (выход 51%) и продуктов перегруппировки – бензо[*e*]пирроло[2,1-*b*]-[1,3]тиазин-9-оном (**61**) (выход 17%) и следовым количеством бензо[*e*]пирроло[1,2-*b*][1,2]тиазин-10-она (**62**) (схема 25).<sup>37</sup> Образование соединений **61** и **62** можно объяснить миграцией в спироинтерmediate **59** либо атома углерода ацильной группы, либо атома серы к атому азота (C→N для соединения **61**, S→N для соединения **62**). Очевидно, что в таком случае ожидаемый 2-ацилпиррол **60** является результатом миграции атома серы к атому углерода пиррольного цикла.

Схема 25

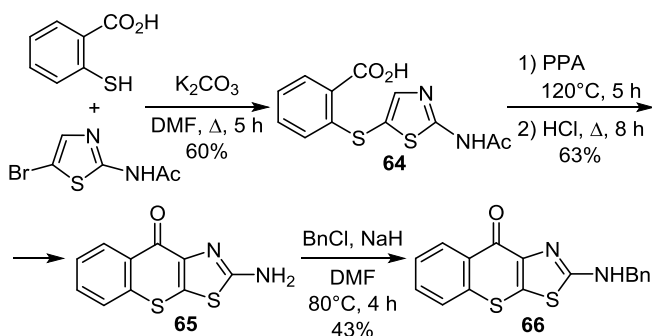


Недавно соединения **60–62** были получены из *o*-(*N*-пирролилтио)бензойной кислоты (**63**).<sup>38</sup> Показано, что при нагревании кислоты **63** до 165 °C при микро-

волновом излучении (MW) в хлорбензоле в присутствии каталитического количества Yb(OTf)<sub>3</sub> как кислоты Льюиса основными продуктами являются пирролы **60** и **61**, а соединение **62** вообще не образуется. Однако, когда эта реакция проводилась в 1,2-дихлорэтане (DCE) в присутствии хлорида 2-хлор-1,3-диметилимидазолия (DMC), пиррол **62** удалось синтезировать с выходом 52% (схема 25).<sup>38</sup>

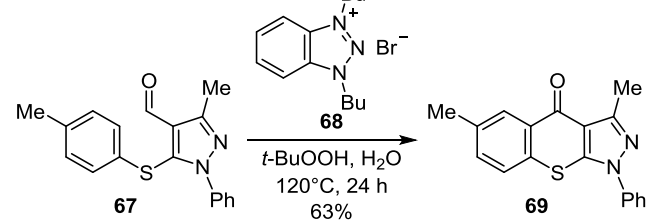
**1.3. Азолотиохромоны.** К настоящему времени из соединений ряда азолотиохромонов в литературе описаны только тиазоло-, пиазоло- и триазолопроизводные. Взаимодействием 2-ацетиамидо-5-бромтиазола с тиосалициловой кислотой в присутствии поташа в ДМФА синтезирована кислота **64**, обработка которой PPA при 120 °C с последующим кислотным гидролизом привела к образованию 2-амино-9*H*-тиохромено[3,2-*d*]тиазол-9-она (**65**) с хорошим выходом (схема 26). При алкилировании натриевой соли этого гетероцикла бензилхлоридом в ДМФА при 80 °C в течение 4 ч был получен продукт **66**.<sup>39</sup>

Схема 26



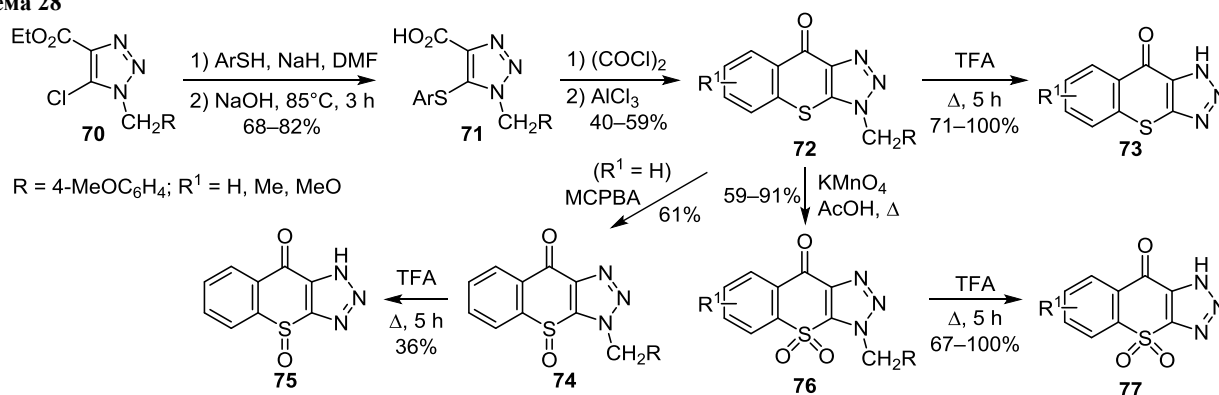
Недавно описан новый метод синтеза хромено[2,3-*c*]пиазол-4(1*H*)-онов путем внутримолекулярного аннелирования 5-(арилокси)-1*H*-пиазол-4-карбальдегидов через окислительное кросс-сочетание в ионной жидкости. Использование в этой реакции пиазола **67** с тиофенольным заместителем в среде бромиды 1,3-дибутил-1*H*-1,2,3-бензотриазолия (**68**) в 70% водном растворе *tert*-бутилгидропероксида позволило получить 3,6-диметил-1-фенилтиохромено[2,3-*c*]пиазол-4(1*H*)-он (**69**) с хорошим выходом (схема 27).<sup>40</sup>

Схема 27



Для получения бензотиопирано[2,3-*d*][1,2,3]триазолов **72** в качестве исходного субстрата был использован этил-5-хлор-1-(4-метоксибензил)-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (**70**), в котором подвижный атом хлора легко замещается на арилтиольную группу в присут-

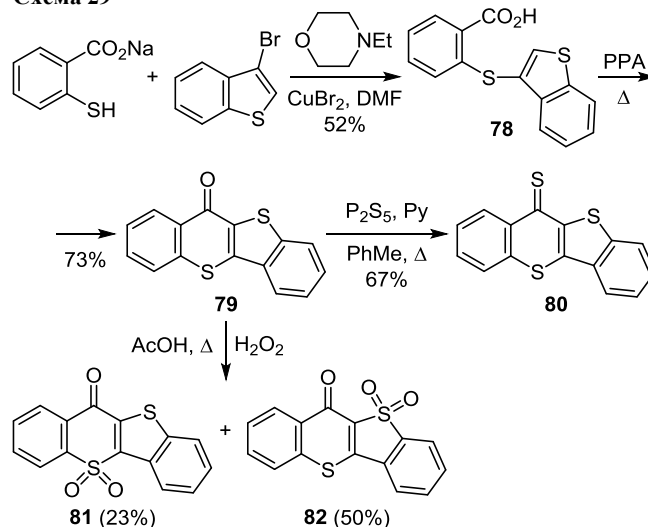
Схема 28



ствии гидрида натрия в ДМФА (схема 28).<sup>41</sup> Образующиеся при этом сульфиды гидролизуют щелочью и получают кислоты **71**, которые переводят в хлорангидриды действием оксалилхлорида в дихлорметане и в присутствии AlCl<sub>3</sub> циклизуют в целевые бензотиопирано[2,3-*d*][1,2,3]триазолы **72** с умеренными выходами. Обработка этих соединений трифторуксусной кислотой при нагревании в течение 5 ч привела к удалению 4-метоксибензильной группы с образованием *N*-незамещенных триазолов **73** с высокими выходами. При окислении триазола **72** (R<sup>1</sup> = H) *m*-хлорпероксибензойной кислотой (MCPBA) получена смесь сульфоксида **74** (61%) и сульфона **76** (34%), в то время как окисление замещенных триазолов **72** действием KMnO<sub>4</sub> в уксусной кислоте протекало более селективно и привело к образованию только сульфонов **76**. При снятии бензильной защиты в трифторуксусной кислоте из соединений **74** и **76** были синтезированы сульфоксид **75** и сульфоны **77** соответственно. Некоторые из описанных соединений проявили высокую антиаллергическую активность.<sup>41</sup>

**1.4. Бензотиено-, кумароно- и индолтиохромы.**  
[1]Бензотиено[3,2-*b*]тиохромен-11-он (**79**) получен кросс-сочетанием тиосалицилата натрия с 3-бромбензотиофеном в ДМФА, катализируемым бромидом меди(II) и *N*-этилморфолином. Эта реакция приводит сначала к сульфиду **78**, который в стандартных условиях (PPA, 150 °C) превращается в тиохромен **79** (схема 29). Обработка последнего P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> в кипящем толуоле в присутствии пиридина дает тион **80**, а окисление под действием H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в уксусной кислоте протекает как по тиопирановому атому серы, приводя к диоксиду **81**, так и по тиофеновому – с получением диоксида **82**, причем, судя по выходам продуктов, последнее направление преобладает.<sup>42</sup>

Схема 29



Впервые бензотиено[3,2-*b*]тиохромы **79** и **80** были описаны Истоном и сотр. в 1968 г. при изучении взаимодействия перхлората 3-метилсульфанил-1,2-бензодиитолия (**83**) с 2,3-дигидро-1-бензотиофен-3-оном в этаноле в присутствии триэтиламина (схема 30). Помимо ожидаемого мероцианина **84**, в этой реакции в качестве побочных продуктов образуются еще тиохромен **79** и тиохроментийон **80**, из которых последний образуется из мероцианина **84** в результате восстановительного расщепления связи S–S и последующей внутримолекулярной атаки тиофенольной группы по карбонильному углеродному атому. Взаимопревращения соединений **79**, **80** и **84**, указанные на схеме 33, подтверждают их строение.<sup>43</sup>

Фурановые аналоги соединений **79–81**, а именно тиохромено[3,2-*b*][1]бензофуран-11-он (**87**), его сульфон **88**

Схема 30

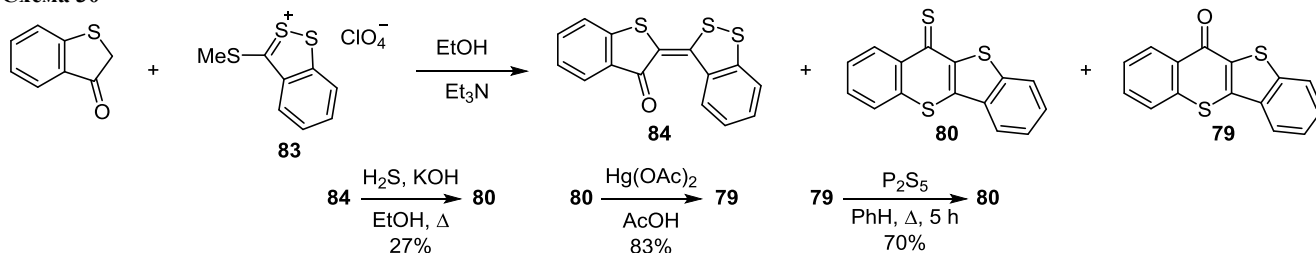


Схема 31

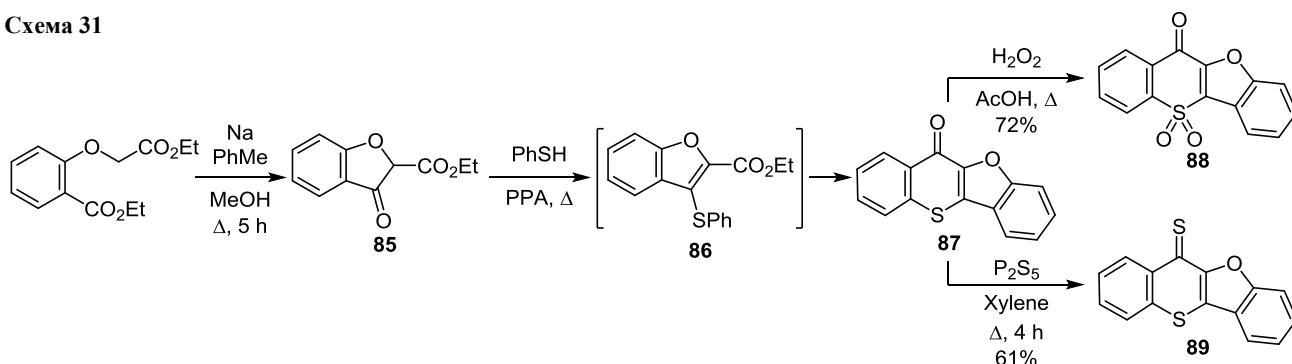
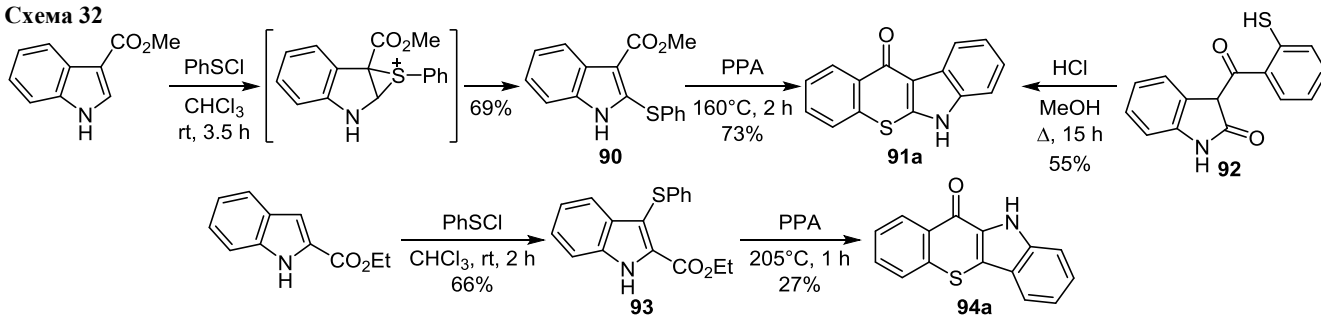


Схема 32

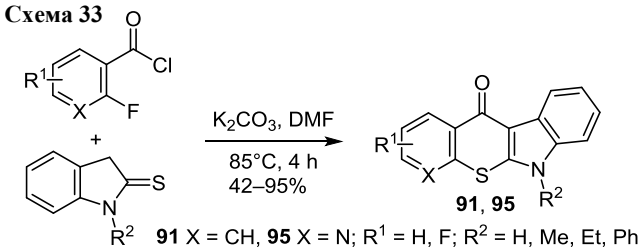


и тион **89**, также описаны.<sup>44,45</sup> Взаимодействие тиофенола с кумараноном **85** в PPA при 90–100 °C протекает по карбонильной группе и ведет к промежуточному тиоэфиру **86**, который циклизуется при более высокой температуре (110–120 °C) в бензофуран **87**. Окислением последнего перекисью водорода в уксусной кислоте и реакцией с P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> в кипящем ксилоле получают производные **88** и **89** (схема 31).<sup>44,45</sup>

В 2003 г. Бергман и сотр.<sup>46</sup> описали синтез изомерных *N*-незамещенных тиохромено[2,3-*b*]индол-11(6*H*)-она (**91a**) и тиохромено[3,2-*b*]индол-11(10*H*)-она (**94a**) из соответственно метилового эфира индол-3-карбоновой кислоты и этилового эфира индол-2-карбоновой кислоты при взаимодействии их с фенилсульфенилхлоридом (схема 32), который получали *in situ* реакцией сульфурилхлорида с дифенилдисульфидом в хлороформе при комнатной температуре в течение 2–3.5 ч. Образующиеся при этом замещенные индолы **90** и **93** при нагревании в PPA до 160–205 °C в течение 1–2 ч превращаются в индолотиохромоны **91a** и **94a**. Первый из них был также получен по методу Эйдена из соединения **92**<sup>47</sup> с выходом 55%.

Недавно Лангер и Ярошенко<sup>48</sup> синтезировали широкий ряд тиохромено[2,3-*b*]индол-11(6*H*)-онов **91** и пиридо[3',2':5,6]тиопирано[2,3-*b*]индол-5(10*H*)-онов **95** из индол-2(3*H*)-тиона и 2-фторбензоилхлорида или 2-хлорникотиноилхлорида (схема 33). Реакция протекала в присут-

Схема 33



ствии двойного избытка поташа в ДМФА при комнатной температуре или нагревании с выходами от умеренных до высоких. Продукты реакции – соединения **91** и **95** – являются изомерами тетрациклических индольных алкалоидов.

При кипячении сульфоксида **96** в *n*-ксилоле в течение 16 ч была получена смесь региоизомерных *N*-метилированных индолотиохромонов **91b** и **94b**, выделенных в чистом виде с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с выходами 15 и 19% соответственно (схема 34).<sup>49</sup> Показано, что изомер **91b** в этих условиях частично превращается в соединение **94b**, однако обратного процесса не происходит. Предложен возможный механизм изомеризации **91b**→**94b**, который включает на первой стадии протонирование по атому С-3

Схема 34

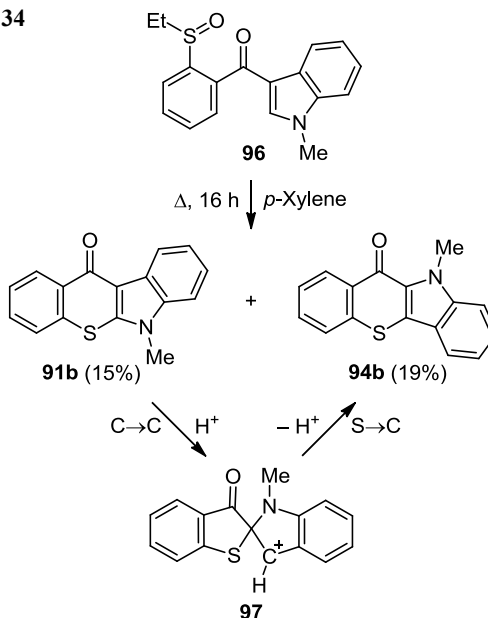


Схема 35

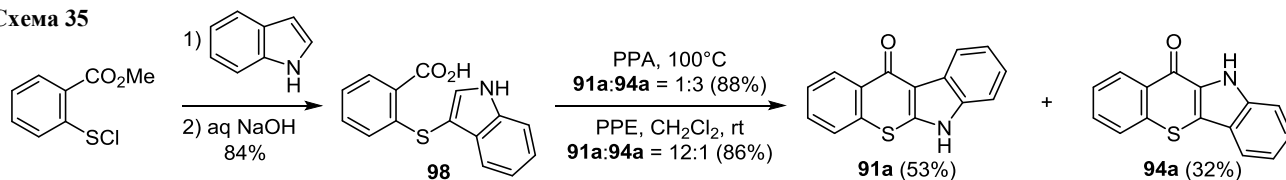
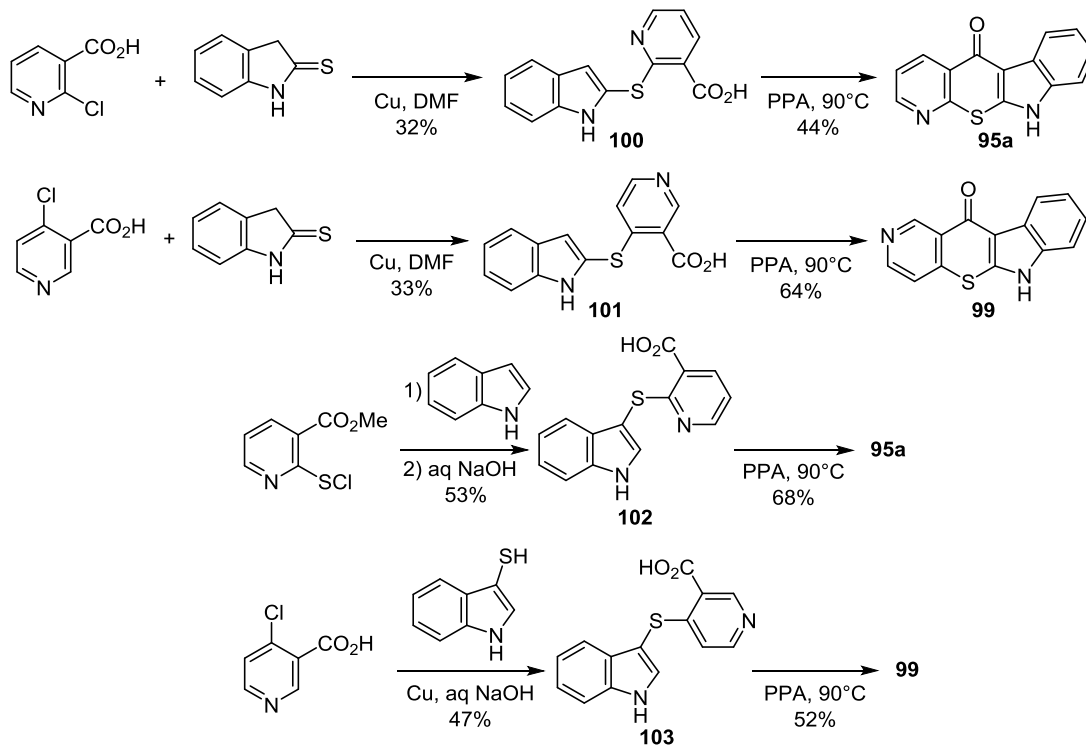


Схема 36



индола, миграцию ацильного атома углерода к атому С-2 (С→С) и образование спироинтермедиата **97**. Последний раскрывается в индол **94b** в результате миграции атома S к атому С-3 (S→С) с элиминированием протона (схема 34).

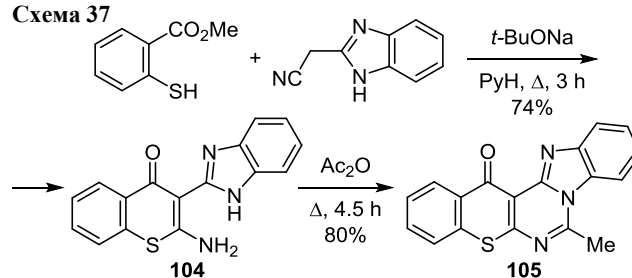
Сульфенилирование индола с помощью метил-2-(хлорсульфанил)бензоата с последующим щелочным гидролизом приводит к получению с общим выходом 84% сульфида **98**, который в зависимости от условий образует смеси с разным содержанием индолотиохромонов **91a** и **94a** и общими выходами 86–88% (схема 35). Соединения **91a** и **94a** удалось выделить из этих смесей с выходами 53 и 32% соответственно, а их взаимной изомеризации не наблюдалось.<sup>50</sup>

Получены также соединения **95a** и **99**, являющиеся азааналогами индолотиохромона **91a**.<sup>50</sup> Никотиновые кислоты **100** и **101**, содержащие в положениях 2 и 4 индол-2-тиольный фрагмент, были синтезированы из индолин-2-тиона и 2- или 4-хлорникотиновых кислот в ДМФА в присутствии меди. Изомерные им никотиновые кислоты **102** и **103**, содержащие в положениях 2 и 4 индол-3-тиольный фрагмент, получены сульфенилированием индола 3-карбметоксипиридин-2-сульфенилхлоридом с последующим гидролизом до кислоты **102** с общим выходом 53% и катализируемой медью реакцией 3-меркаптоиндола с 4-хлорникотиновой кислотой

в водном растворе NaOH, в результате которой образовывался индол **103** с выходом 47% (схема 36). Интересно, что в обычных условиях циклизации (PPA, 90 °С) 2-замещенные индолы **100** и **101**, как и их 3-замещенные производные **102** и **103**, образуют одни и те же индолоазатиохромоны **95a** и **99** с выходами от умеренных до хороших (44–68%). Очевидно, что в последнем случае еще до наступления стадии электрофильного замещения по положению 3 индола происходит изомеризация кислот **102** и **103** в кислоты **100** и **101** соответственно.<sup>50,51</sup>

**1.5. Другие гетероциклы.** Украинские химики синтезировали 2-амино-3-(бензимидазол-2-ил)тиохромон (**104**) конденсацией метилсалицилата с 2-цианометилбензимидазолом в присутствии *трет*-бутилата натрия при нагревании в пиридине в течение 3 ч (схема 37).

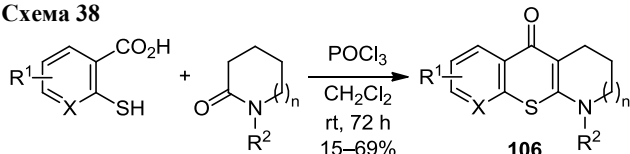
Схема 37



Кипячение соединения **104** в уксусном ангидриде приводит к ангулярному пентациклу **105** с выходом 80%.<sup>52</sup>

Тиосалициловая кислота, ее хлорзамещенные производные и 2-меркаптотииохроновая кислота реагируют с *N*-алкилированными лактамами в присутствии хлорокси фосфора в дихлорметане (~20 °С, 72 ч), образуя в случае *N*-алкил-2-пиперидонов (*n* = 1) ряд 1-алкил-1,2,3,4-тетрагидротиохромено[2,3-*b*]пиридин-5-онов **106** с выходами 21–69%, в то время как в реакции с *N*-алкилкапролактамами (*n* = 2) выходы азициклогептановых продуктов были ниже и составляли всего 15–28% (схема 38).<sup>53</sup>

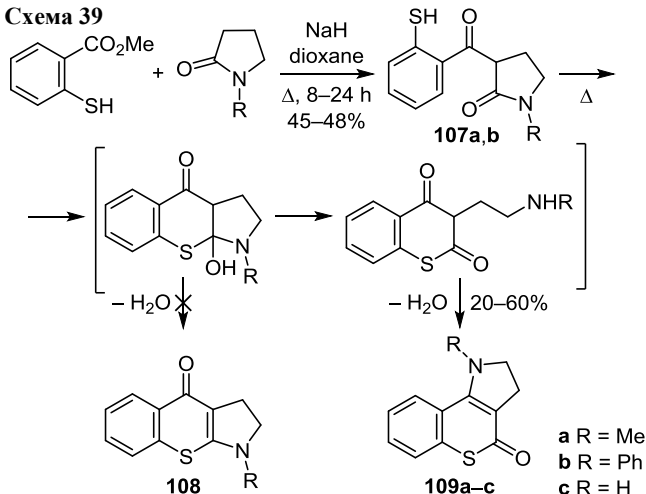
Схема 38



R<sup>1</sup> = H, Cl; R<sup>2</sup> = Me, Et, Pr, Bn, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>;  
X = CH, N; *n* = 1, 2

Авторы вышеупомянутой работы<sup>53</sup> указывают, что при использовании в этой реакции *N*-алкил-2-пирролидонов соответствующие трициклические продукты выделить не удалось. При этом они не ссылаются на более раннюю работу,<sup>54</sup> в которой изучалась конденсация метилтиосалицилата с *N*-метил- и *N*-фенил-2-пирролидонами в присутствии гидрида натрия и были получены 3-тиосалицилоил-2-пирролидоны **107a,b** с умеренными выходами. В расплаве эти соединения претерпевают термическую циклизацию, однако вместо ожидаемых 2,3-дигидротиохромено[2,3-*b*]пиррол-4-онов **108** образуются 1-метил- и 1-фенил-2,3-дигидротиохромено[4,3-*b*]пиррол-4-оны **109a,b** с выходами 20 и 48% соответственно (схема 39). При сплавлении

Схема 39



*N*-метилпирролидона **107a** с гидрохлоридом пиридина с выходом 60% образуется незамещенный 2,3-дигидротиохромено[4,3-*b*]пиррол-4-он (**109c**). Механизм образования тиокумаринов **109** приведен на схеме 39 и включает ожидаемое на первой стадии нуклеофильное присоединение меркаптогруппы по амидному карбонилу с последующим неожиданным расщеплением связи C–N вместо обычной дегидратации.<sup>54</sup>

## 2. Синтез из 2-меркаптотииохромонов

Впервые в практику органического синтеза 2-меркаптотииохромоны были введены Рудорфом в 1978 г.<sup>55</sup> Для их получения была использована реакция *o*-хлорбензоил-ацетонитрила с сероуглеродом в присутствии гидрида натрия в ДМСО, в которой образуется динатриевая соль ацилкетендитиоацетала **110**, самопроизвольно циклизующаяся в промежуточную натриевую соль 2-меркапто-3-цианотиохромена **111** (схема 40). При последующем добавлении к интермедиату **111** алкилгалогенидов или α-галогенкетонов были синтезированы 2-алкилсульфанил-3-цианотиохромоны **112** с хорошими выходами. В случае α-галогенкетонов образуются соединения с активной метиленовой группой, способные при нагревании в ДМФА превращаться в 3-амино-2-ацил-4*H*-тиено[2,3-*b*]тиохромен-4-оны **113**.<sup>55</sup>

Ряд 3-аминотиохромено[2,3-*c*]пиразол-4(2*H*)-онов **114** и 4-амино-5*H*-тиохромено[2,3-*d*]пиримидин-5-онов **115** синтезирован при взаимодействии 2-метилсульфанил-3-цианотиохромена (**112a**) с гидразинами и гуанидинами (схема 41) и испытан на антималярийную активность.<sup>56,57</sup> Пиразол **114a** показал *in vitro* значительную антималярийную активность в отношении *Plasmodium falciparum*.<sup>57</sup>

При взаимодействии натриевых солей *o*-хлорароил-ацетальдегидов с сероуглеродом в присутствии NaH в

Схема 41

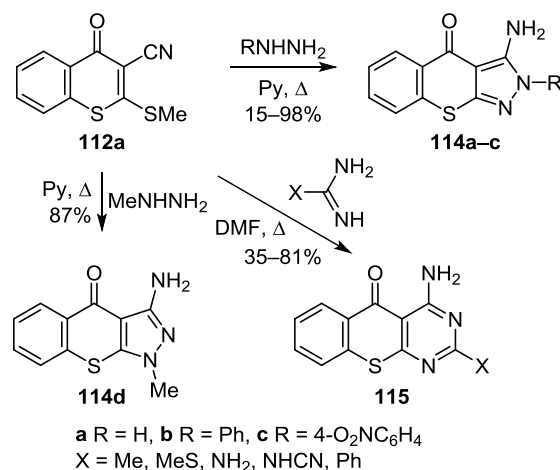
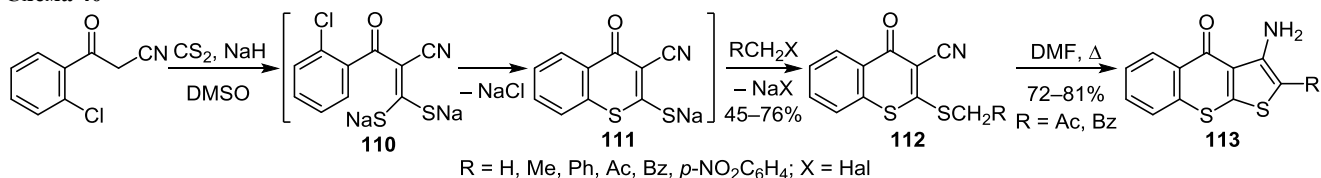


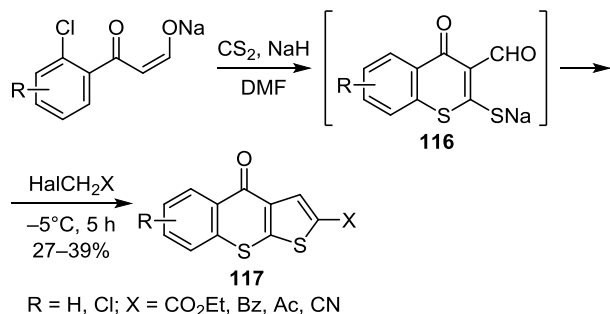
Схема 40



R = H, Me, Ph, Ac, Bz, *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; X = Hal

ДМФА образующиеся на первой стадии ацилкетендителиоацетали циклизуются в тиолаты **116**, алкилирование которых метиленактивными галогенсодержащими соединениями в течении 5 ч при температуре  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  сопровождается внутримолекулярной конденсацией между формильной и метиленовой группами (схема 42). В результате этого превращения были получены 4*H*-тиено[2,3-*b*]тиохромон-4-оны **117** с низкими выходами.<sup>58</sup>

Схема 42



2-Метилсульфанил-3-формилтиохромоны **118** вступают в реакцию с цианотиоацетамидом в присутствии поташа в ДМСО, образуя бензотиопирано[3,2-*c*]пиридин-4-карбонитрилы **119** с хорошими выходами (схема 43). Алкилирование пиридинтионов **119** хлор-ацетонитрилом или  $\omega$ -бромацетофеноном при кипячении в этаноле в присутствии триэтиламина сразу приводит к тиохромону[2,3-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридин-

Схема 43

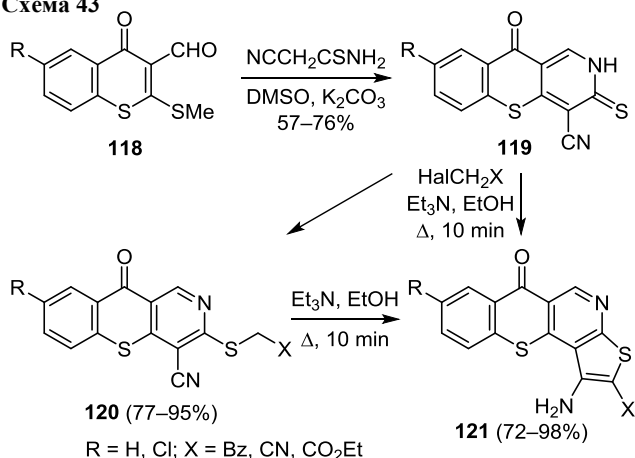
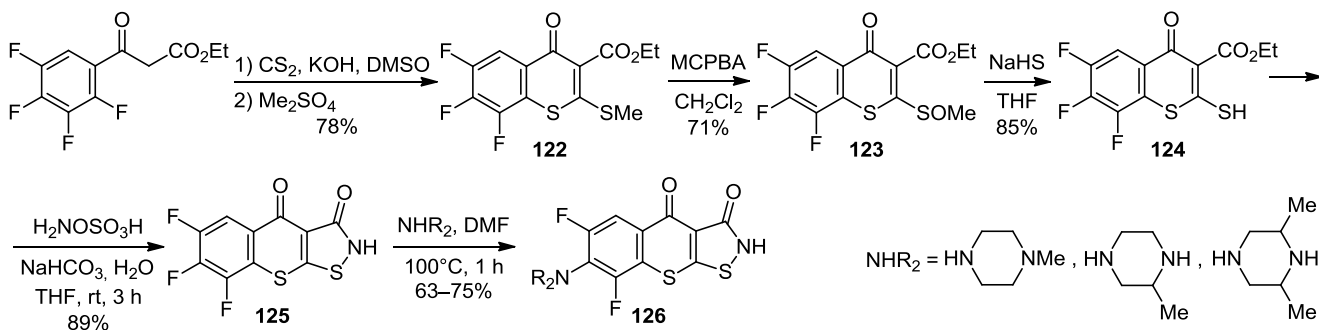


Схема 44

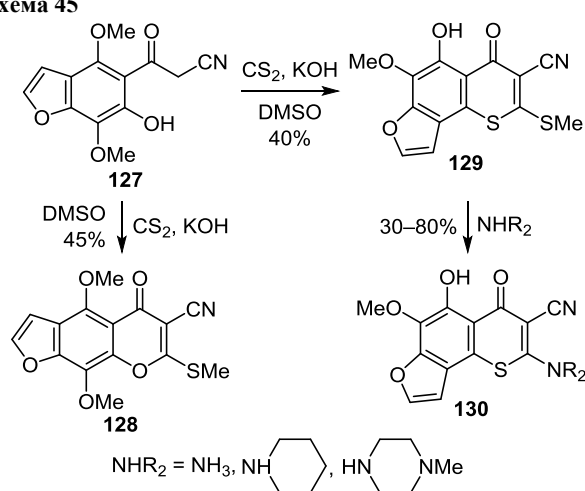


6-онам **121**, в то время как с этилбромацетатом реакция останавливается на стадии образования соединений **120**, которые уже затем циклизуются в тетрациклы **121**.<sup>59</sup>

Для аннелирования изотиазольного цикла к тиохромонной системе 2-метилсульфанилтиохромон-3-карбоксилат **122** был использован в качестве ключевого интермедиата. Это соединение было получено из тетрафторбензоилуксусного эфира и сероуглерода в присутствии КОН с последующей обработкой диметилсульфатом. Сульфоксид **123**, полученный окислением тиохромона **122** *m*-хлорпероксибензойной кислотой, был подвергнут региоспецифическому замещению суфинильной группы при обработке NaHS в тетрагидрофуране с образованием 2-меркаптотиохромона **124**. Взаимодействие последнего с гидросиламин-*O*-сульфоновой кислотой в условиях, указанных на схеме 44, приводит к образованию 6,7,8-трифтор-4*H*-тиохромону[3,2-*d*]изотиазол-3,4(2*H*)-диона (**125**), из которого при обработке 1-метил-, 2-метил- или 2,6-диметилпиперазином, были синтезированы целевые соединения **126**, исследованные на антибактериальную активность.<sup>60</sup>

Отметим также, что ацилкетендителиоацетальная методика была применена и для получения 7-метилсульфанилноркеллин-6-карбонитрила (**128**) и фурутиохромона **129**, которые образуются из цианокеллинона **127** в системе  $\text{CS}_2$ -КОН-ДМСО (схема 45). При обработке тиохромона **129** аминами синтезирован ряд аминокарбонитрилов **130** с выходами от низких до высоких.<sup>61</sup>

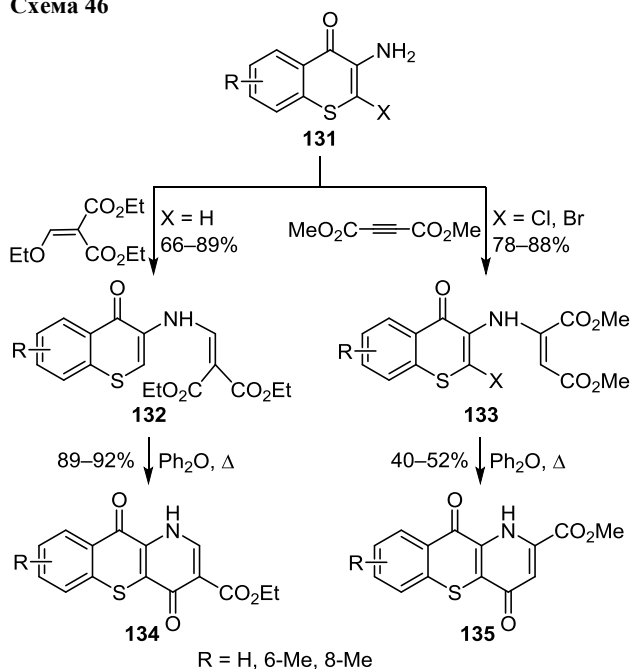
Схема 45



### 3. Синтез из 2(3)-амино- и 3-гидрокситиохромонов

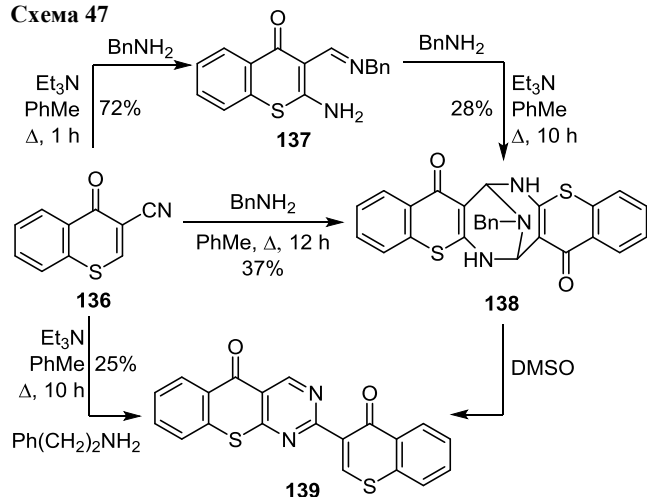
Японскими исследователями показано, что 3-аминотиохромоны **131** ( $X = H$ ) при нагревании с диэтилэтоксиметилиденмалонатом образуют продукты замещения этоксигруппы **132**, а 2-хлор- и 2-бром-3-аминотиохромоны **131** ( $X = Cl, Br$ ) в реакциях с диметилацетилендикарбоксилатом при комнатной температуре в течение 24 ч образуют продукты присоединения аминогруппы по тройной связи **133** (схема 46). Циклизация соединений **132** и **133** в кипящем дифениловом эфире приводит к получению тиохромено[3,2-*b*]пиридинов **134** и **135** соответственно.<sup>62</sup>

Схема 46



Взаимодействие 3-цианотиохронона (**136**) с бензиламином при кипячении в толуоле в присутствии триэтиламина в течение 1 ч приводит к образованию 2-амино-3-(бензилиминометил)тиохронона (**137**) с высоким выходом (схема 47).<sup>63,64</sup> Последний при дальней-

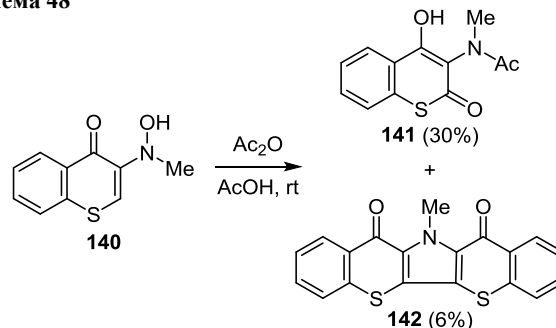
Схема 47



шем нагревании с бензиламином димеризуется в 2,6,9-триазабицикло[3.3.1]нонан **138** с выходом 28%. Это же соединение может быть получено с выходом 37% путем нагревания самого тиохронона **136** с бензиламином в толуоле в течение 12 ч. Интересно, что аналогичная реакция с фенэтиламином приводит к димерному 2-(тиохромон-3-ил)-5*H*-тиохромено[2,3-*d*]пиримидин-5-ону (**139**). При выдерживании образца соединения **138** в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> в спектре ЯМР <sup>1</sup>H появляются сигналы второго соединения, которое оказалось идентичным димеру **139**. Предложен возможный механизм описанных превращений.<sup>64,65</sup>

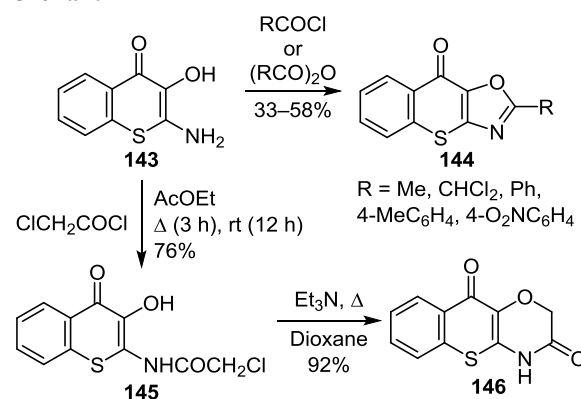
3-[Гидрокси(метил)амино]тиохромон (**140**) в смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты при комнатной температуре превращается в тиокумарин **141** (основной продукт) и 12-метил-11*H*-дитиохромено[3,2-*b*:2',3'-*d*]пиррол-11,13(12*H*)-дион (**142**) (побочный продукт, схема 48).<sup>66</sup>

Схема 48



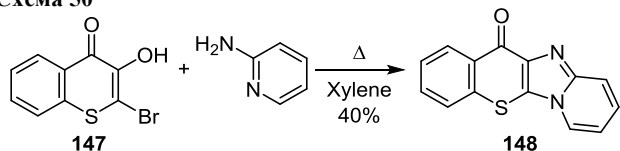
3-Гидрокситиохромоны, содержащие в положении 2 аминогруппу или атом брома, оказались весьма ценными исходными соединениями для синтеза различных 2,3-гетероаннелированных тиохромонов. Так, взаимодействие 2-амино-3-гидрокситиохронона (**143**) с хлорангидридами или ангидридами карбоновых кислот при 120–150 °С в течение 2–5 ч приводит к получению 2-замещенных бензотиопирано[2,3-*d*]оксазол-9-онов **144** с умеренными выходами (схема 49). Хлорацетилирование тиохронона **143** протекает по аминогруппе и дает соединение **145**, которое при нагревании в диоксане в присутствии триэтиламина циклизуется в тиохромено[3,2-*b*][1,4]оксазин-3,10(2*H*,4*H*)-дион (**146**).<sup>67</sup>

Схема 49



Примечательна также реакция 2-бром-3-гидрокситиохромена (**147**), который при кипячении в ксилоле с 2-аминопиридином реагирует как  $\alpha$ -бромкетон, образуя тиохромено[3',2':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин-12-он (**148**) (схема 50).<sup>67</sup>

Схема 50



Нагревание 2-(диметиламино)метил-3-гидрокситиохромена (**149**), полученного из 3-гидрокситиохромена, формальдегида и диметиламина по реакции Манниха, в смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты (2:1) до 100 °С в течение 1 ч приводит к образованию 2-метилидентитиохромен-3,4-диона (**150**), легко димеризующегося в спиросоединение **151** (схема 51). При нагревании тиохромена **149** в диоксане промежуточный ендийон **150** реагирует с енаминами, и вместо ожидаемых полуаминалей образуются только соответ-

Схема 51

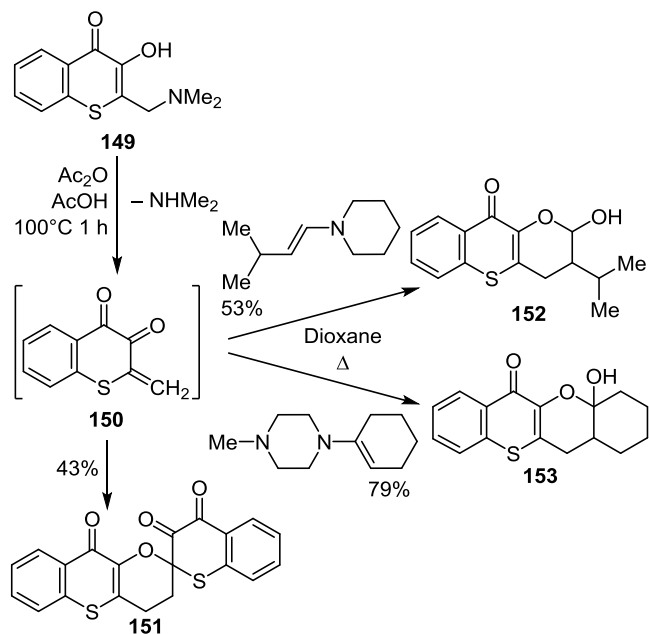
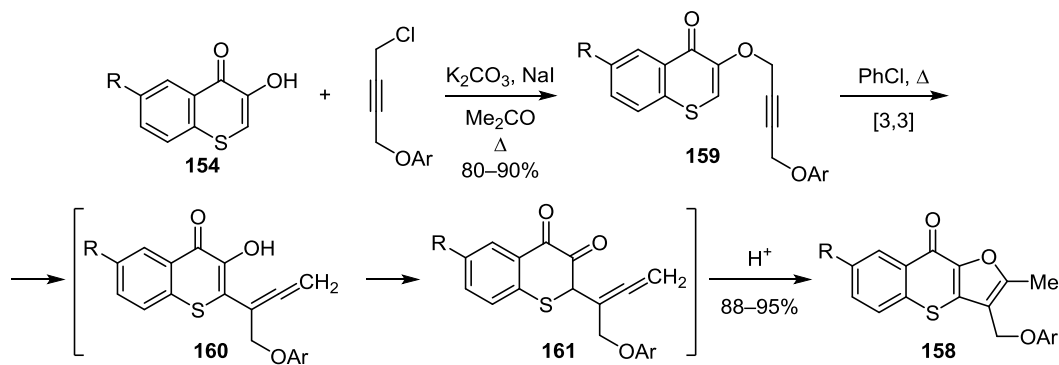


Схема 53

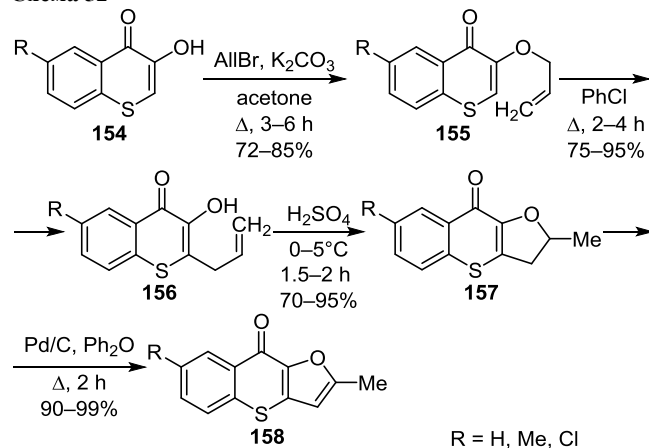


R = Me, Cl; Ar = Ph, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

ствующие полуацетали пиранотиохромонового ряда **152** и **153** с хорошими выходами.<sup>68</sup>

3-Гидрокситиохромены **154** вступают в реакцию с различными аллилгалогенидами в присутствии безводного карбоната калия в ацетоне, образуя соответствующие простые эфиры **155** с высокими выходами. При нагревании в хлорбензоле эти эфиры подвергаются перегруппировке Кляйзена в 2-аллил-3-гидрокситиохромоны **156**, которые затем циклизуются под действием серной кислоты в соединения **157** (схема 52). Последние почти количественно дегидрируются при кипячении в дифениловом эфире с Pd/C с образованием 2-метил-9*H*-тиохромено[3,2-*b*]фуран-9-онов **158**. В некоторых случаях было возможно и прямое превращение 2-аллил-3-гидрокситиохромонов **156** в тиохроменофураны **158** при нагревании с концентрированной серной кислотой или в присутствии KOH в этаноле.<sup>69</sup>

Схема 52

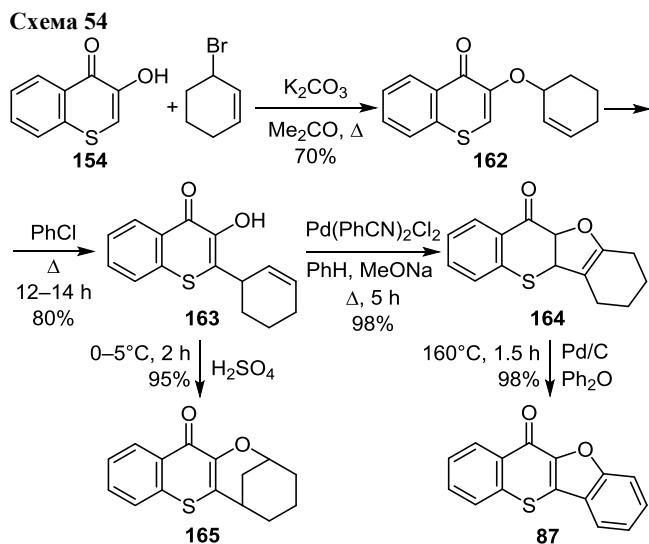


R = H, Me, Cl

В других работах тех же авторов приводится аналогичная реакция 3-гидрокситиохромонов **154** с пропаргилгалогенидами.<sup>70,71</sup> Образующиеся на первой стадии пропаргильные эфиры **159** затем подвергаются термической перегруппировке в хлорбензоле с образованием соответствующих тиохроменофуранов **158** с арилоксиметильным заместителем в положении 3 (схема 53). Возможный механизм перегруппировки предполагает образование неустойчивых алленовых интермедиатов **160** и **161** в результате термической [3,3]-сигматропной перегруппировки.<sup>70</sup>

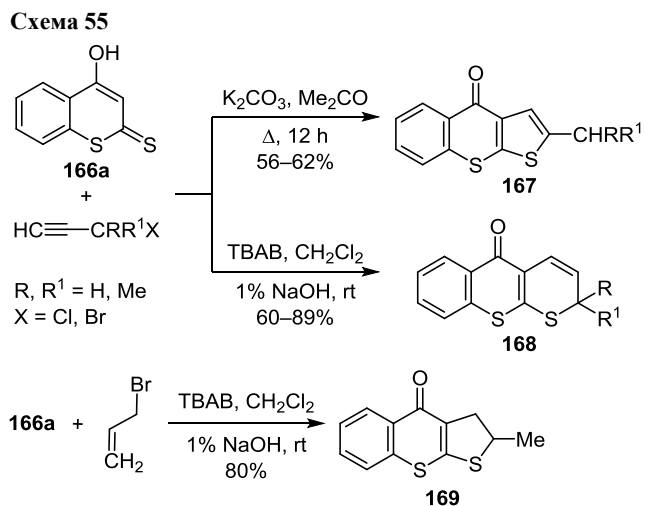
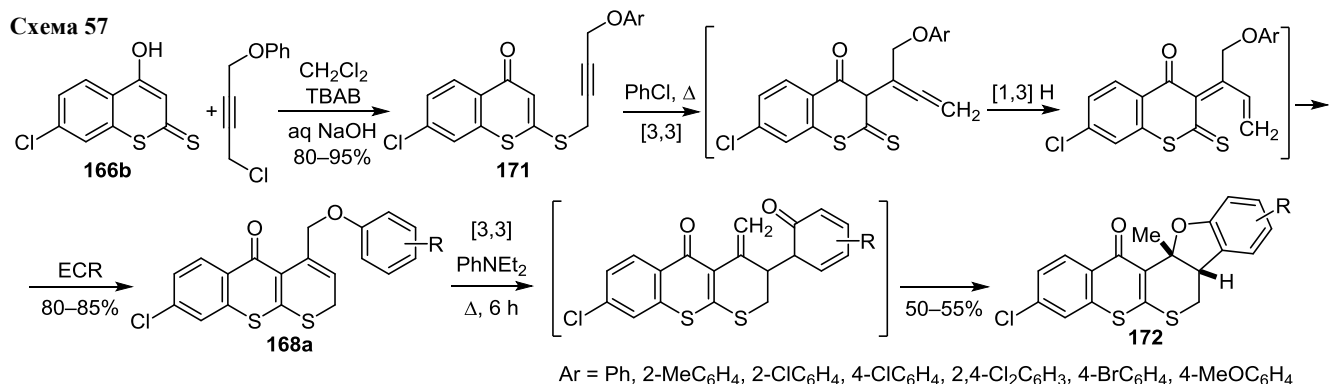


2-Циклогексенил-3-гидрокситиохромон **163** был синтезирован путем [3,3]-сигматропной перегруппировки из 3-циклогексенилокситиохромена **162**, полученного из 3-гидрокситиохромена (**154**) и 3-бромциклогекс-1-ена (схема 54). Обработка соединения **163** хлоридом (бисбензонитрил)палладия в кипящем бензоле дает линейарный гетероцикл **164**, который при дегидрировании с Pd/C превращается в хромено[3,2-*b*][1]бензофуран-11-он (**87**). При обработке тиохромена **163** концентрированной серной кислотой при охлаждении в течение 2 ч образуется продукт **165**. Важно отметить, что описанные реакции протекают с почти количественными выходами.<sup>72</sup>

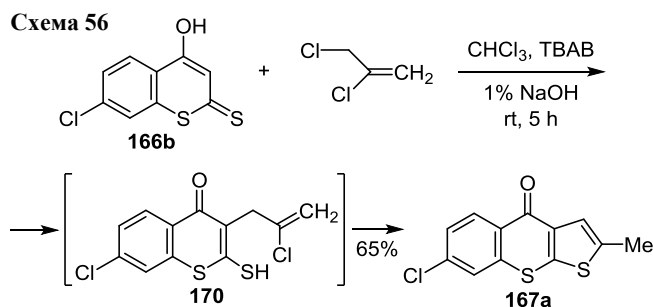


#### 4. Синтез из 4-гидроксидитиокумаринов

Важная роль 4-гидроксидитиокумарина (**166a**) в синтезе тиохромонов, аннелированных с пяти- и шестичленными серосодержащими гетероциклами, продемонстрирована в серии работ Мажумдара и сотр.<sup>73–78</sup> При обработке пропаргилгалогенидами этот кумарин превращается в 4*H*-тиено[2,3-*b*]тиохромен-4-оны **167** в классических условиях алкилирования (ацетон, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) и 2*H*,5*H*-тиопирано[2,3-*b*]тиохромен-5-оны **168** в условиях межфазного катализа (дихлорметан, 1% NaOH, бромид тетрабуиламмония (ТВАВ), схема 55). В реакции с аллилбромидом в условиях межфазного катализа 4-гидроксидитиокумарин (**166a**) образует 2-метил-2,3-дигидро-4*H*-тиено[2,3-*b*]тиохромен-4-он (**169**).<sup>73</sup>



В реакции с 2,3-дихлорпропеном в условиях межфазного катализа (хлороформ, 1% раствор NaOH, ТВАВ, ~20 °С, 5 ч) 4-гидрокси-7-хлордитиокумарин (**166b**) реагирует как С-нуклеофил и через интермедиат **170** в качестве единственного продукта образует 2-метил-7-хлор-4*H*-тиено[2,3-*b*]тиохромен-4-он (**167a**) (схема 56).<sup>74</sup>

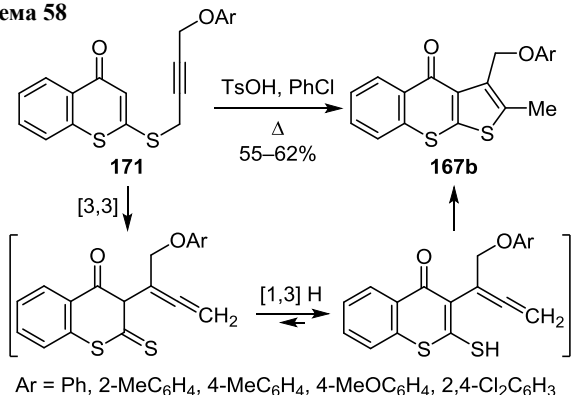


Как и 3-гидрокситиохромоны **154**, 4-гидроксидитиокумарины **166** реагируют с 1-арилокси-4-хлорбут-2-инами, однако в этом случае реакция идет по другому пути. Алкилирование дитиокумарина **166b** в условиях межфазного катализа в присутствии ТВАВ протекает по атому серы и с высокими выходами приводит к соединениям **171**, которые при нагревании в хлорбензоле трансформируются в тиопирано[2,3-*b*]тиохромен-5-оны **168a** (схема 57). Механизм реакции включает [3,3]-сигматропную перегруппировку, [1,3]-водородный сдвиг и электроциклическую реакцию. Кипячение соединений

**168a** в *N,N*-диэтиланилине в течение 6 ч с умеренными выходами приводит к пентациклам **172**, образующимся в результате перегруппировки Кляйзена и внутримолекулярной циклизации.<sup>75,76</sup>

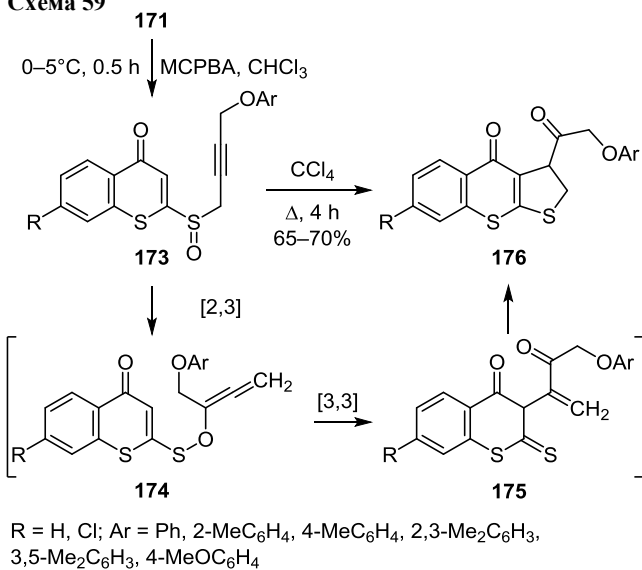
При кипячении в хлорбензоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты термическая перегруппировка тиохромонов **171** меняет направление и приводит к образованию тиено[2,3-*b*]тиохром-4-онов **167b** с умеренными выходами (схема 58).<sup>77</sup>

Схема 58



Следует отметить и тот факт, что при окислении соединений **171** *m*-хлорпероксибензойной кислотой в хлороформе при охлаждении до 0–5 °С образуются сульфоксиды **173**, которые при кипячении в CCl<sub>4</sub> в течение 4 ч претерпевают последовательно [2,3]- и [3,3]-сигматропные перегруппировки и через стадии образования интермедиатов **174** и **175** приводят к 3-арилоксиацетил-2,3-дигидротиено[2,3-*b*]тиохромонам **176** с хорошими выходами (схема 59).<sup>78</sup>

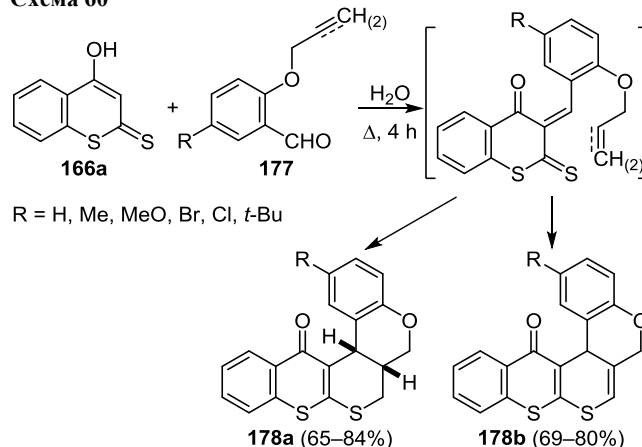
Схема 59



Новые ангулярные пентациклические системы **178a,b** синтезированы из 4-гидроксидитиокумарина (**166a**) и *O*-аллил(пропаргил)салициловых альдегидов **177** при кипячении в воде в течение 4 ч без применения каких-либо катализаторов.<sup>79,80</sup> Продукты **178a,b** образуются с

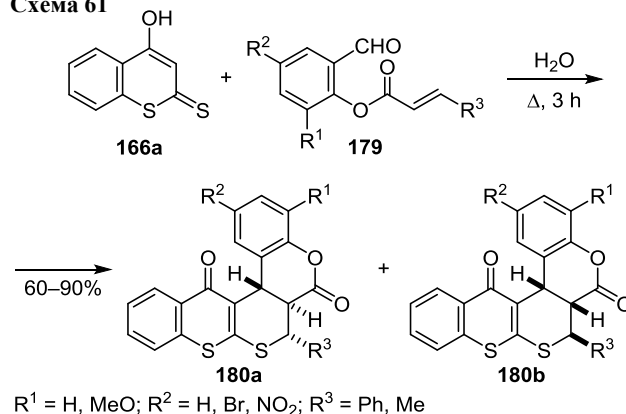
высокими выходами в результате домино-процесса, состоящего из конденсации Кнёвенагеля и внутримолекулярной гетеро-реакции Дильса–Альдера<sup>81</sup> (схема 60).

Схема 60



Аналогичным образом и в тех же условиях, используя вместо *O*-аллилсалициловых альдегидов **177** циннаматы и акрилаты **179**, с выходами 60–90% были получены смеси диастереомеров **180a,b** с неожиданной диастереоселективностью. Так, в смеси продуктов реакции с циннаматами (R<sup>3</sup> = Ph) преобладали *trans*-соединения **180a**, а среди продуктов реакции с акрилатами (R<sup>3</sup> = Me) – *cis*-соединения **180b** (схема 61).<sup>82</sup>

Схема 61



## 5. Синтез из (*o*-галогенаронил)тиоацетамидов

В последние годы китайские химики разработали новый метод синтеза тиохромено[2,3-*b*]пиридинов, основанный на трехкомпонентной реакции  $\alpha$ -(2-галогенаронил)тиоацетанилидов с метиленактивными соединениями и ароматическими альдегидами.<sup>83–87</sup> Первоначально реакция изучалась в двухкомпонентном варианте при нагревании  $\alpha$ -(2-галогенаронил)тиоацетанилидов **181** с 4-арилиден-2-фенилоксазол-5(4*H*)-онами в ТГФ в присутствии триэтиламина и при микроволновом излучении, которое значительно уменьшало время реакции (от нескольких часов до получаса) и увеличивало выходы тиохромено[2,3-*b*]пиридинов **182** примерно на 20% (схема 62).<sup>83</sup> В аналогичных условиях

Схема 62

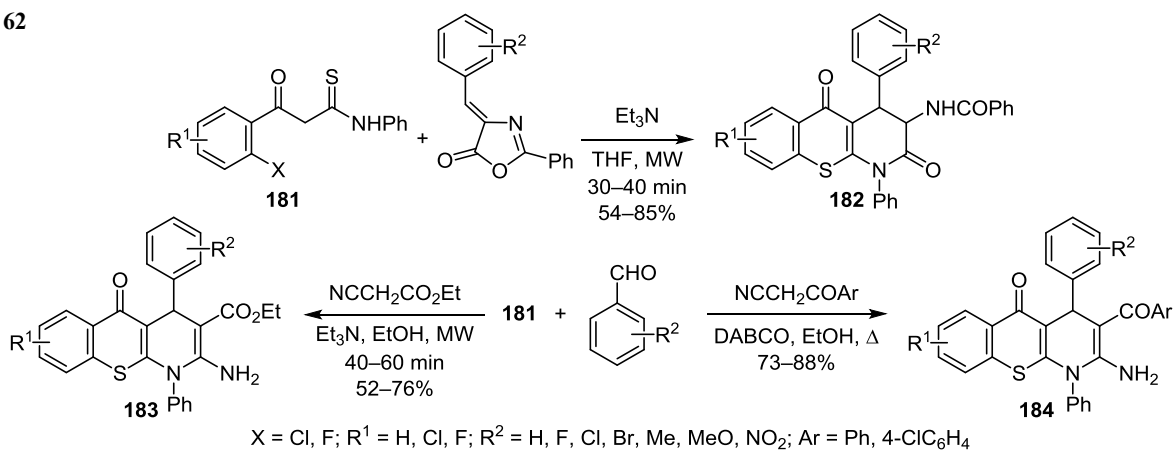
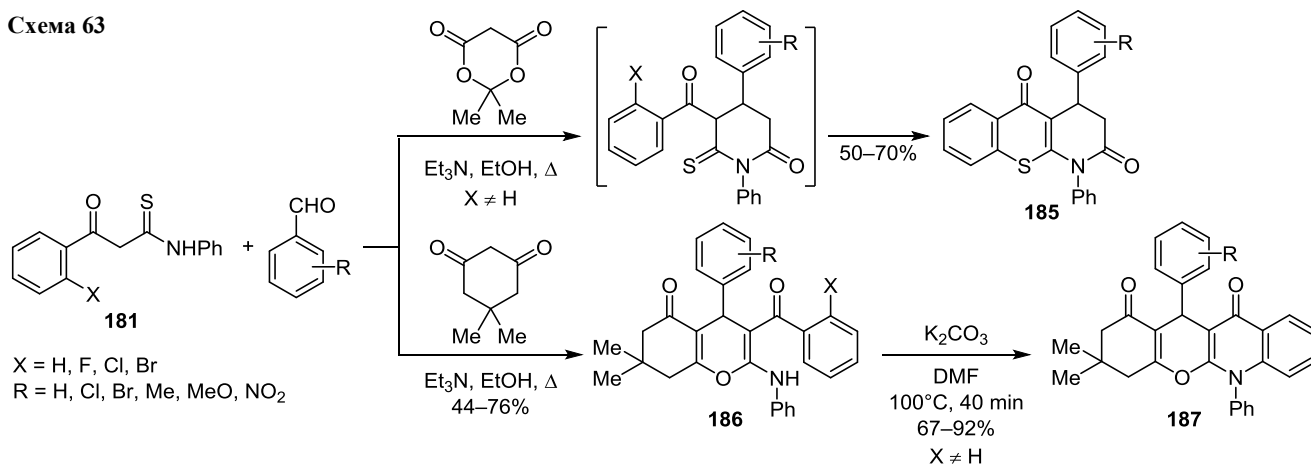


Схема 63

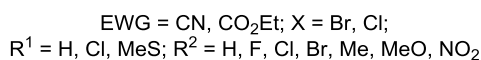
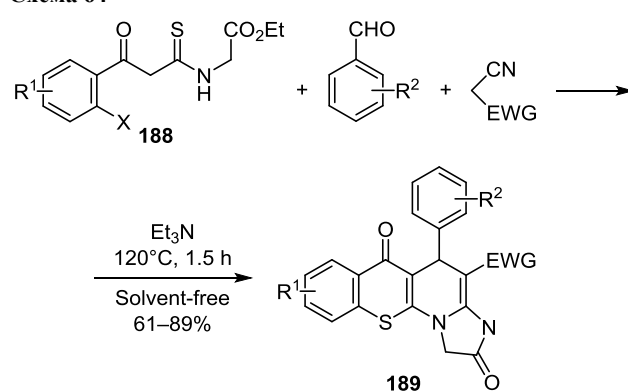


трехкомпонентная реакция тиоамидов **181** с этилцианоацетатом и бензальдегидами приводит к тиохромено[2,3-*b*]пиридинам **183** с другим набором заместителей.<sup>83</sup> При замене этилцианоацетата на ароилацетонитрилы, а триэтиламина на DABCO были синтезированы ароильные производные **184**. Выходы тиохромено[2,3-*b*]пиридинов **182–184** во всех случаях были хорошими – от 52 до 88%.<sup>84</sup>

При использовании в качестве активного метиленового компонента кислоты Мельдрума были синтезированы соединения **185** как результат домино-реакции, включающей конденсацию Кнёвенагеля, присоединение по Михаэлю, циклоконденсацию, декарбоксилирование, перегруппировку и внутримолекулярное замещение S<sub>N</sub>Ar (схема 63).<sup>85</sup> Следует отметить, что замена кислоты Мельдрума на 5,5-диметилциклогексан-1,3-дион приводит к гидрированным хроменам **186**, образующимся в результате замещения серы енолятным атомом кислорода. Галогензамещенные соединения **186** циклизуются в хромено[2,3-*b*]хинолины **187** в присутствии поташа в ДМФА.<sup>86</sup>

Каскадная трехкомпонентная реакция тиоамида **188**, бензальдегидов и малонитрила или этилцианоацетата в присутствии триэтиламина без растворителя при 120 °C приводит к широкому ряду имидазо[1,2-*a*]тиохромено[3,2-*e*]пиридинов **189** с высокими выходами. В работе обсуждается возможный механизм этой одnoreакторной, но многостадийной реакции (схема 64).<sup>87</sup>

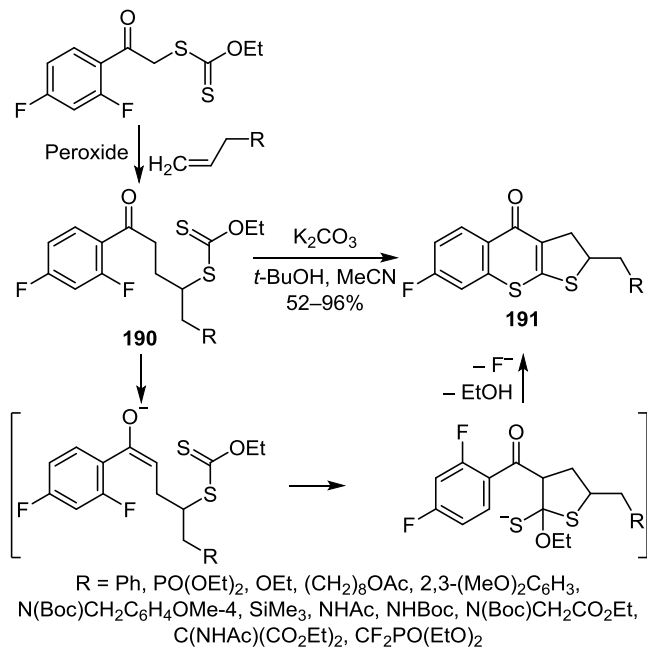
Схема 64



## 6. Другие методы

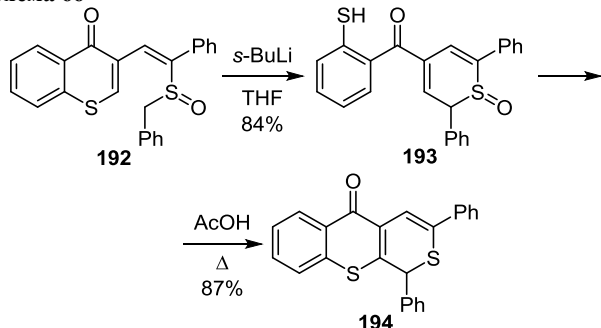
В работах французских химиков<sup>88,89</sup> предложен интересный синтез 7-фтор-2,3-дигидротиено[2,3-*b*]тиохромен-4-онов **191** с высокими выходами, который заключается в радикальном присоединении *S*-(2,4-дифторфенил)ксантогената к неактивированным алкенам с последующей внутримолекулярной домино-циклизацией интермедиатов **190**, инициируемой карбонатом калия в системе *t*-BuOH–MeCN, 1:9. Возможный механизм трансформации представлен на схеме 65.

Схема 65



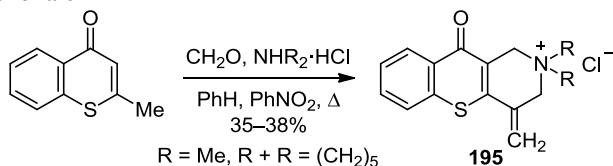
Обработка сульфоксида **192** *втор*-бутиллитием в ТГФ при комнатной температуре приводит к внутримолекулярной рециклизации и получению малорастворимого продукта, которому была приписана структура **193** (схема 66). При нагревании 1-оксидотиопирана **193** в уксусной кислоте образуется 1,3-дифенилтиопирано-[3,4-*b*]тиохромен-5(1*H*)-он (**194**) как продукт внутримолекулярной реакции Михаэля с последующей дегидратацией по Пуммереру.<sup>90</sup>

Схема 66



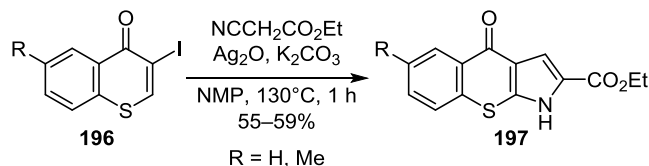
Аминотетрагидро-2-метилтиохромена, осуществляемое под действием гидрохлорида диалкиламина и параформальдегида при кипячении в смеси бензола и нитробензола с отгонкой воды, приводит к образованию хлоридов 4-метилен-10-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-3,2-*c*]пиридиния **195** с низкими выходами (схема 67).<sup>91</sup>

Схема 67



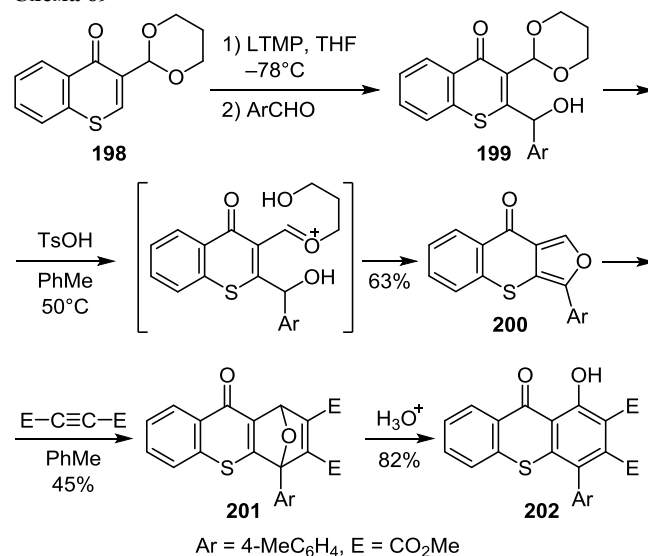
Катализируемая Ag<sub>2</sub>O каскадная циклизация между 3-идотиохрономом **196** и этилизоцианоацетатом в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в *N*-метил-2-пирролидоне (NMP) при 130 °C в течение 1 ч приводит к получению хромено[2,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-онов **197** со средними выходами (схема 68). Механизм реакции включает раскрытие тиопиранового цикла с последующим внутримолекулярным образованием связи C–S.<sup>92</sup>

Схема 68



Легкодоступный из 3-формилтиохромена ацеталь **198** литируется под действием 2,2,6,6-тетраметилпиперидида лития (LTMP) в ТГФ при –78 °C по положению 2, а образующееся при этом литиевое производное реагирует с *m*-толуиловым альдегидом, образуя карбинол **199** (схема 69). Последний в присутствии каталитического количества *m*-толуолсульфокислоты в толуоле при 50 °C превращается в фуорбензотиопиран **200**. Реакция Дильса–Альдера соединения **200** с диметилвым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в толуоле приводит к образованию аддукта **201**, который в кислой среде ароматизуется в тиоксантон **202** с высоким выходом.<sup>93</sup>

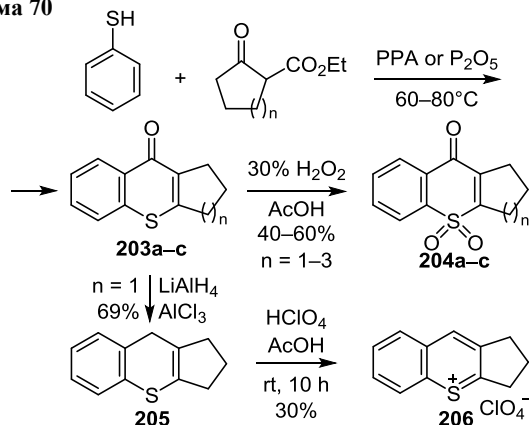
Схема 69



Сведения о 2,3-карбоаннелированных тioxрономах, кроме тиоксантонов, весьма ограничены. Так, 2,3-циклоалкенотиохрономы **203a–c** были впервые получены из 1-карбэтоксид-2-циклоалканолов и тиофенола при нагревании в полифосфорной кислоте или в присутствии P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (схема 70).<sup>94–97</sup> Соединения **203a–c** были окислены с помощью перекиси водорода до сульфонов **204a–c**,<sup>96</sup> а также восстановлены алюмогидридом лития

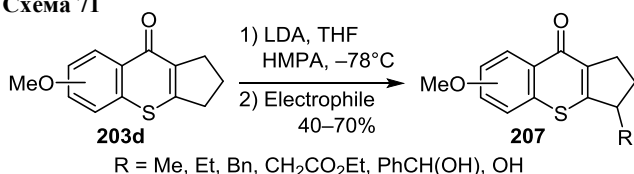
до 2,3-бензо-5,6-циклопентено-4*H*-тиопирана **205**, который при обработке хлорной кислотой при комнатной температуре образует перхлорат тиохромилия **206**.<sup>94</sup>

Схема 70



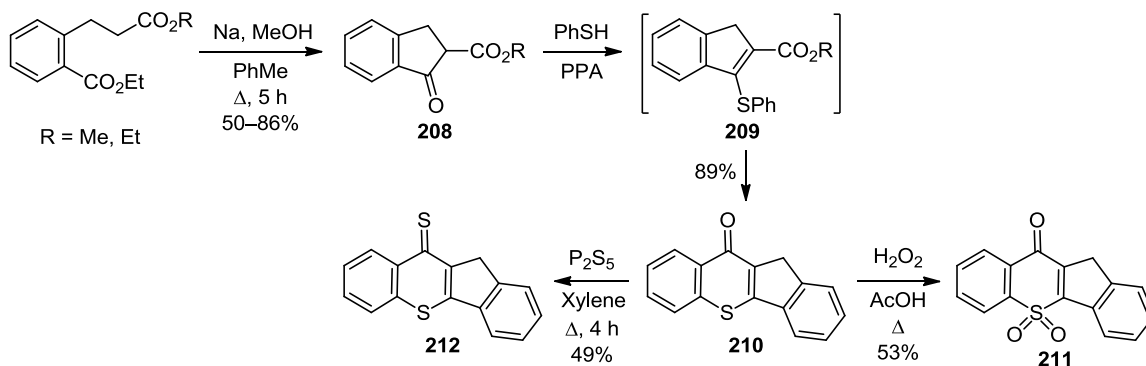
Реакция 2,3-циклопентенотиохромена **203d** с диизопрпиламидом лития в ТГФ с последующим добавлением алкилгалогенидов или бензальдегида приводит к 3-замещенным 2,3-дигидроциклопента[*b*]тиохромен-9(1*H*)-онам **207** (схема 71), которые проявили анальгетическую и противовоспалительную активность.<sup>98</sup> 3-Гидроксипроизводные были получены с выходами 15–17% путем обработки литиевых производных газообразным кислородом при 0 °С с последующим восстановлением промежуточных пероксидов сульфитом натрия.

Схема 71



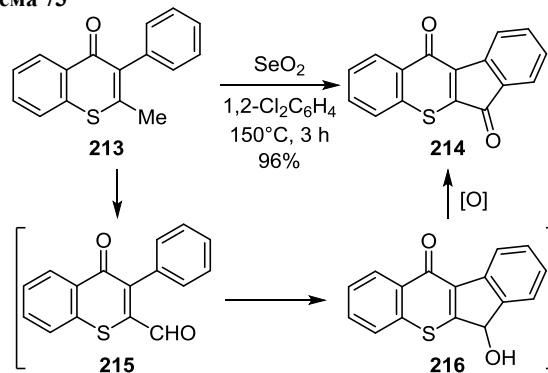
Взаимодействие тиофенола с инданонами **208** в PPA при 90–100 °С приводит к промежуточному индену **209**, который при более высоких температурах (около 120 °С) циклизуется в индено[1,2-*b*]тиохромен-10(11*H*)-он (**210**). Окислением последнего перекисью водорода в уксусной кислоте и реакцией с  $\text{P}_2\text{S}_5$  в кипящем ксилоле получены производные **211** и **212** соответственно (схема 72).<sup>45</sup>

Схема 72



Неожиданное превращение 2-метил-3-фенилтиохромена (**213**) в индено[2,1-*b*]тиохромен-6,11-дион (**214**) описано в работе японских авторов<sup>99</sup> (схема 73). Реакция протекает через образование 2-формил-3-фенилтиохромена (**215**), который под действием селенистой кислоты циклизуется по Фриделю–Крафтсу в интермедиат **216**, окисляющийся в конечный продукт **214**.

Схема 73



Анализ литературных данных показывает, что 2,3-гетероаннелированным тиохроменам уделяется достаточно большое внимание, поскольку они являются биоизостерами тиоксанта, многие производные которого обладают ценными фармакологическими свойствами. Хотя наибольшее развитие получила химия азатиоксантонов, особенно 1-азатиоксантонов, в последние годы и к таким гетероаналогам тиоксанта, как тиено-, фуру- и индолотиохромены, был проявлен достаточно высокий интерес. Все это привело к появлению целого ряда новых методов их получения и сделало данные гетероциклы доступными для дальнейших исследований. Тем не менее, несмотря на значительный прогресс в синтезе 2,3-гетероаннелированных тиохроменов, сведения по азококденсированным производным носят пока единичный характер. Кроме того, имеющиеся в литературе данные касаются главным образом гетероароматических систем, в то время как их гидрированные аналоги до сих пор относятся к числу малоизученных и труднодоступных соединений. Высокая биологическая активность некоторых гетероаналогов тиоксанта стимулирует дальнейшие исследования в этой области.

Обзор подготовлен при финансовой поддержке  
Российского фонда фундаментальных исследований  
(грант № 17-03-00340).

### Список литературы

- Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 427. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 427.]
- Sosnovskikh, V. Ya. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, 87, 49. [Успехи химии **2018**, 87, 49.]
- Raiva, A. M.; Pinto, M. M.; Sousa, E. *Curr. Med. Chem.* **2013**, 20, 2438.
- Hepworth, J. D.; Heron, B. M. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2008, vol. 7, p 727.
- Ingall, A. H. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, 1996, vol. 5., p. 501.
- Ingall, A. H. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1984, vol. 3, Part 2B, p. 885.
- Schneller, S. W. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Boulton, A. J., Eds.; Academic Press: London, 1975, vol. 18, p. 59.
- Mann, F. G.; Reid, J. A. *J. Chem. Soc.* **1952**, 2057.
- Kruger, S.; Mann, F. G. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3905.
- Kruger, S.; Mann, F. G. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2755.
- Blanz, E. J., Jr.; French, F. A. *J. Med. Chem.* **1963**, 6, 185.
- Krapcho, A. P.; Haydar, S. N.; Truong-Chiott, S.; Hacker, M. P.; Menta, E.; Beggiolin, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 305.
- Croisy-Delcey, M.; Bisagni, E. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 1329.
- Varvaressou, A.; Tsotinis, A.; Papadaki-Valiraki, A.; Siatra-Papastaikoudi, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 861.
- Varvaressou, A.; Tsotinis, A.; Papadaki-Valiraki, A.; Siatra-Papastaikoudi, T. *Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 917.
- Oliva, A.; Ellis, M.; Flocchi, L.; Menta, E.; Krapcho, A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 47.
- Зефирова, О. Н.; Зефилов, Н. С. *Вестн. МГУ, Сер. 2. Химия* **2002**, 43, 251.
- Fujiwara, H.; Okabayashi, I. *Heterocycles* **1993**, 36, 1105.
- Fujiwara, H.; Kitagawa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 1380.
- Fujiwara, H. *Heterocycles* **1997**, 45, 119.
- Khan, M. N.; Khan, M. A.; Munawar, M. A. *Lat. Am. J. Pharm.* **2011**, 30, 980.
- Kobayashi, K.; Komatsu, T.; Nakagawa, K.; Hara, E.; Yuba, S. *Heterocycles* **2013**, 87, 2577.
- Fang, Y.; Larock, R. C. *Tetrahedron* **2012**, 68, 2819.
- Li, J.; Jin, C.; Su, W. *Heterocycles* **2010**, 81, 2555.
- Atkinson, P.; Findlay, K. S.; Kielar, F.; Pal, R.; Parker, D.; Poole, R. A.; Puschmann, H.; Richardson, S. L.; Stenson, P. A.; Thompson, A. L.; Yu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1707.
- Pålsson, L.-O.; Pal, R.; Murray, B. S.; Parker, D.; Beeby, A. *Dalton Trans.* **2007**, 5726.
- Heinisch, G.; Laßnigg, D. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, 320, 1222.
- Suzuki, Y.; Toyota, T.; Miyashita, A.; Sato, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54, 1653.
- Watthey, J. W. H.; Desai, M. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1755.
- El-Kerdawy, M. M.; El-Emam, A. A.; El-Subbagh, H. I.; Abushanab, E. *Monatsh. Chem.* **1990**, 121, 45.
- Mandal, A.; Dana, S.; Sahoo, H.; Grandhi, G. S.; Baidya, M. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2430.
- Yamamoto, K.; Koynagi, J.; Horie, I.; Ogawa, M.; Sakuma, K.; Tanaka, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 2064.
- Rasanur, N.; Maior, O. *Rev. Roum. Chim.* **1974**, 19, 255.
- Hartman, G. D.; Halczenko, W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3241.
- DeSales, J.; Greenhouse, R.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3668.
- Carson, J. R.; Davis, N. M. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 839.
- Bates, D. K.; Tafel, K. A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8076.
- Masuda, K.; Kato, D.; Tanaka, S.; Ando, W.; Sakai, N.; Shimizu, M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2017**, 192, 235.
- El-Kerdawy, M. M.; El-Emam, A. A.; El-Subbagh, H. I.; Abushanab, E. *Monatsh. Chem.* **1989**, 120, 991.
- Li, H.; Liu, C.; Zhang, Y.; Sun, Y.; Wang, B.; Liu, W. *Org. Lett.* **2015**, 17, 932.
- Buckle, D. R.; Rockell, C. J. M.; Smith, H.; Spicer, B. A. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 223.
- Görlitzer, K.; Hölscher, D. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1982**, 315, 193.
- Easton, D. B. J.; Leaver, D.; McKinnon, D. M. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 642.
- Bossert, F. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 4375.
- Görlitzer, K. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1975**, 308, 272.
- Engqvist, R.; Bergman, J. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9649.
- Eiden, F.; Dobinsky, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1981.
- Kiamehr, M.; Moghaddam, F. M.; Semeniuchenko, V.; Villinger, A.; Langer, P.; Iaroshenko, V. O. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5018.
- Bates, D. K.; Habib, O. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 1477.
- Hamel, P.; Girard, M.; Tsou, N. N. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 643.
- Hamel, P.; Girard, Y.; Atkinson, J. G. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2694.
- Литенко, В. А.; Воловенко, Ю. М.; Бабичев, Ф. С. *Укр. хим. журн.* **1983**, 49, 1202.
- Liera, A. J.; Nguyen, O.; Saubern, S. *Aust. J. Chem.* **2005**, 58, 864.
- Eiden, F.; Baumann, E. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1983**, 316, 897.
- Rudorf, W.-D. *Tetrahedron* **1978**, 34, 725.
- Rudorf, W.-D.; Augustin, M. *J. Prakt. Chem.* **1981**, 323, 55.
- Charris, J.; Domínguez, J.; Lobo, G.; Riggione, F. *Pharm. Pharmacol. Commun.* **1999**, 5, 107.
- Rudorf, W.-D.; Köditz, J. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, 69, 257.
- Köditz, J.; Rudorf, W.-D.; Hartung, H.; Heinemann, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1003.
- Cecchetti, V.; Fravolini, A.; Fringuelli, R.; Schiaffella, F.; Lorenzini, M. C.; Tabarrini, O. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 1143.
- Eiden, F.; Schünemann, J. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1985**, 318, 1096.
- Nakazumi, H.; Endo, T.; Nakaue, T.; Kitao, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 89.
- Sosnovskikh, V. Ya.; Sevenard, D. V.; Moshkin, V. S.; Iaroshenko, V. O.; Langer, P. *Tetrahedron* **2010**, 66, 7322.
- Sosnovskikh, V. Ya.; Sevenard, D. V.; Moshkin, V. S.; El'tsov, O. S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, 59, 2155. [Изв. АН, Сер. хим. **2010**, 2101.]
- Sosnovskikh, V. Ya.; Moshkin, V. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 139. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 144.]
- Eistert, B.; Holzer, G. *Chem. Ber.* **1976**, 109, 3462.
- Eiden, F.; Felbermeir, G.; Buchborn, H. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1983**, 316, 921.

68. Eiden, F.; Felbermeir, G. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1983**, 316, 1034.
69. Majumdar, K. C.; Roy, B.; Biswas, P. *Monatsh. Chem.* **2001**, 132, 739.
70. Majumdar, K. C.; Roy, B. *J. Chem. Res. (S)* **2001**, 538.
71. Majumdar, K. C.; Roy, B. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 2985.
72. Majumdar, K. C.; Roy, B. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 133.
73. Majumdar, K. C.; Saha, S.; Khan, A. T. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1994**, 33B, 216.
74. Majumdar, K. C.; Bandyopadhyay, A. *Monatsh. Chem.* **2004**, 135, 581.
75. Majumdar, K. C.; Khan, A. T.; Saha, S. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 901.
76. Majumdar, K. C.; Bandyopadhyay, A.; Biswas, A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5289.
77. Majumdar, K. C.; Ghosh, S. K. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1271.
78. Majumdar, K. C.; Bandyopadhyay, A.; Ghosh, S. K. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 2159.
79. Majumdar, K. C.; Taher, A.; Ponra, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2297.
80. Majumdar, K. C.; Taher, A.; Ponra, S. *Synthesis* **2010**, 4043.
81. Majumdar, K. C.; Taher, A.; Nandi, R. K. *Tetrahedron* **2012**, 68, 5693.
82. Moghaddam, F. M.; Kiamehr, M.; Khodabakhshi, M. R.; Mirjafary, Z.; Fathi, S.; Saeidian, H. *Tetrahedron* **2010**, 66, 8615.
83. Wen, L.-R.; Sun, J.-H.; Li, M.; Sun, E.-T.; Zhang, S.-S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1852.
84. Wen, L.-R.; Shi, Y.-J.; Liu, G.-Y.; Li, M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4252.
85. Wen, L.-R.; Ji, C.; Li, M.; Xie, H.-Y. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1287.
86. Li, M.; Hou, Y.-L.; Wen, L.-R.; Gong, F.-M. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8522.
87. Li, M.; Cao, H.; Wang, Y.; Lv, X.-L.; Wen, L.-R. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3470.
88. Boivin, J.; Boutillier, P.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2529.
89. Boutillier, P.; Quiclet-Sire, B.; Zafar, S. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 1649.
90. Chen, C. H.; Kelts, L. W.; Luss, H. R.; Fox, J. L. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 5143.
91. Eiden, F.; Rehse, U. *Chem. Ber.* **1974**, 107, 1057.
92. Qi, X.; Xiang, H.; Yang, C. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5590.
93. Daia, G. E.; Gabbutt, C. D.; Hepworth, J. D.; Heron, B. M.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4507.
94. Franke, J.; Mayer, R. *J. Prakt. Chem.* **1963**, 21, 75.
95. Bossert, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1964**, 680, 40.
96. Bakre, K. M.; Merchant, J. R. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1981**, 20B, 346.
97. Boyd, G. V.; Hewson, D.; Newberry, R. A. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 935.
98. Hirao, I.; Yamaguchi, M.; Terada, T.; Hasebe, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 2203.
99. Zhang, Y.; Tanimoto, H.; Nishiyama, Y.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Heterocycles* **2011**, 83, 2337.