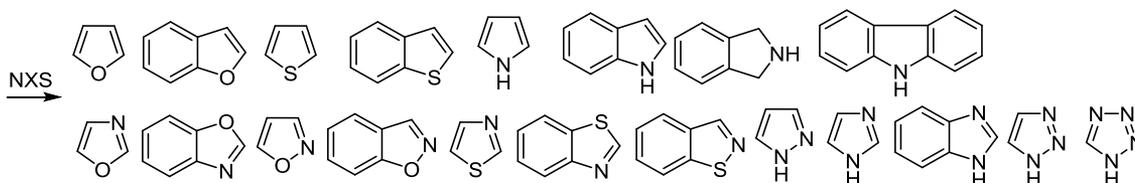


# Применение *N*-галогенсукцинимидов для циклизации с образованием пятичленных гетероциклических соединений

Татьяна В. Любчук<sup>1</sup>, Ольга В. Гордиенко<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко,  
ул. Владимирская, 64/13, Киев 01601, Украина; e-mail: ov\_hordiyenko@univ.kiev.ua

Поступило 1.08.2019  
Принято 3.10.2019



Обобщены литературные данные за 2000–2017 гг. о наиболее успешном применении *N*-галогенсукцинимидов в препаративном синтезе пятичленных гетероциклических соединений. Материал структурирован в соответствии с классификацией синтезируемых гетероциклов с одним гетероатомом (фураны, тиофены, селенофены, пирролы и их аналоги), двумя (оксазолы, изоксазолы, тиазолы, изотиазолы, пиразолы, имидазолы), тремя (оксадиазолы, триазолы) или четырьмя гетероатомами (тетразолы). Библиография обзора включает 117 ссылок на литературные источники.

**Ключевые слова:** *N*-галогенсукцинимид, галогенлактонизация, пятичленный гетероцикл, циклизация.

*N*-Галогенсукцинимиды нашли широкое применение в современном органическом синтезе.<sup>1</sup> Они используются, в частности, в качестве галогенирующих реагентов, в реакциях галогидратации, окисления, для защиты различных функциональных групп, проведения многочисленных перегруппировок и т. д. Широкий спектр применения этих соединений обусловлен их доступностью, относительной устойчивостью, способностью входящей в их состав связи N–Hal расщепляться с образованием реакционноспособных интермедиатов, высокой селективностью многих процессов с участием этих соединений, которая не всегда возможна при использовании других реагентов. Одним из направлений применения *N*-галогенсукцинимидов является их использование в синтезе гетероциклических соединений.<sup>2</sup>

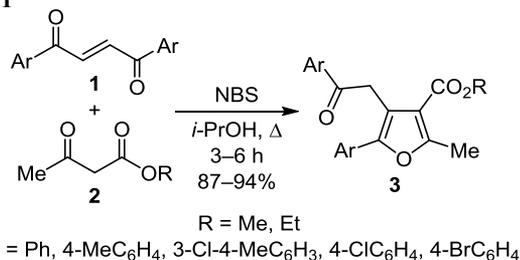
## 1. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

### 1.1. Фураны и их гидрированные аналоги

Взаимодействием бут-2-ен-1,4-дионов **1**, ацетоуксусных эфиров **2** и *N*-бромсукцинимида (NBS) в *i*-PrOH при кипячении получены тетразамещенные производные фурана **3**. Предполагается, что 1,4-диарилбут-2-ен-

1,4-дионы **1**, выступающие в качестве акцепторов Михаэля, и ацетоацетаты **2**, выступающие в качестве нуклеофилов, взаимодействуют с образованием аддукта Михаэля, который под действием NBS дает полу-кеталь, претерпевающий спонтанную дегидратацию с образованием фуранов **3**<sup>3</sup> (схема 1).

Схема 1

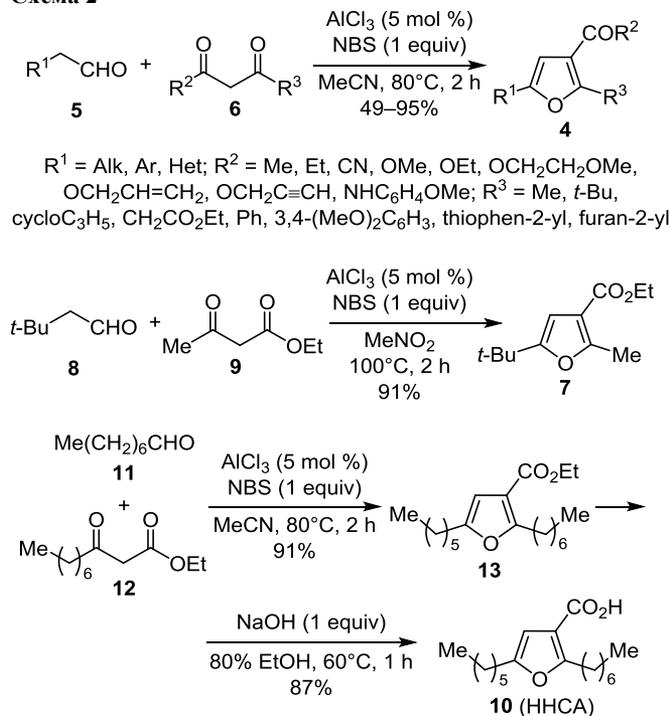


Трехзамещенные фураны **4** были получены из альдегидов **5** и 1,3-дикарбонильных соединений **6**, NBS как окислителя и катализатора AlCl<sub>3</sub> в MeCN. AlCl<sub>3</sub> промотирует стадии конденсации Кнёвенагеля двух исходных соединений и последующей внутримолекулярной оксо-реакции Михаэля и дегидробромирования. Метод использовали для получения из соединений **8** и **9** этил-5-(*трет*-бутил)-2-метилфуран-3-карбоксилата (**7**), ключевого интермедиата в синтезе антагониста глюкогона, который трудно получить другими известными спосо-

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

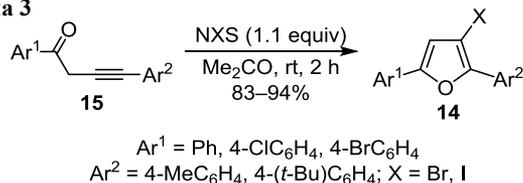
бами, а также для получения обладающей антифитопатогенной активностью 2-гептил-5-гексилфуран-3-карбоновой кислоты (ННСА) (**10**), синтез которой из альдегида **11** и эфира **12**, образующих промежуточное соединение **13**,<sup>4</sup> до этого не был разработан (схема 2).

## Схема 2



Фураны **14** образуются также в результате электрофильной 5-эндо-диг-циклизации 1,4-диарилбут-3-ин-1-онов **15** с *N*-галогенсукцинимидами (NXS, X = Br, I) в  $\text{Me}_2\text{CO}$ , причем NXС не только способствует циклизации, но и служит одновременно донором галогена<sup>5</sup> (схема 3).

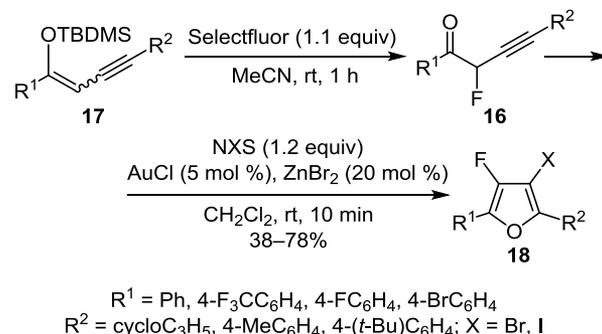
## Схема 3



5-Эндо-диг-галогенциклизация 2-фторалкинонов **16**, полученных из силильных енольных эфиров **17**, с участием NBS или *N*-иодсукцинимида (NIS) в присутствии AuCl и ZnBr<sub>2</sub> проходит с образованием 2,5-дизамещенных 3-галоген-4-фторфуранов **18** (схема 4). Сочетание AuCl (5 моль. %) и ZnBr<sub>2</sub> (20 моль. %) в присутствии NBS обеспечивает почти количественное превращение промежуточных соединений **16** с образованием продуктов **18**, причем побочного образования небромированных/неиодированных фторфуранов не наблюдается, что позволяет избежать трудоемкого отделения 3-незамещенных фуранов от галогенфуранов и повышает выходы продуктов. Метод лучше всего подходит для субстратов с арильными заместителями у

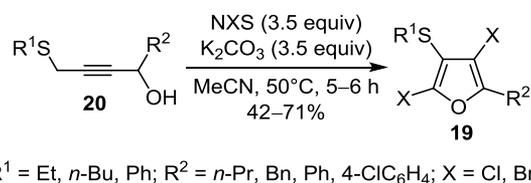
атомов С-2,5 фурана. Он позволяет региоселективно вводить фтор в одно из двух доступных β-положений и может применяться также для получения фуранов с циклоалкильными заместителями (например, с циклопропильным), чего нелегко достичь другими методами.<sup>6</sup>

## Схема 4



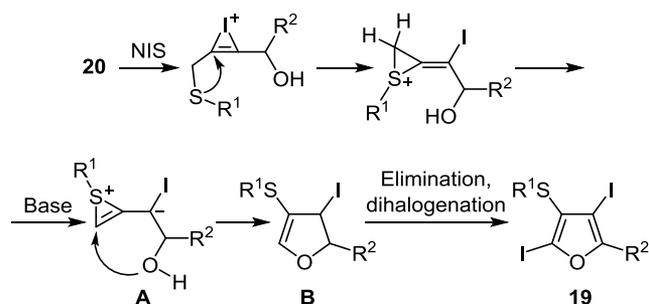
2,4-Дигалоген-3-сульфанилфураны **19** были получены в результате электрофильной циклизации и 1,2-миграции сульфанильной группы в 4-сульфанилбут-2-ин-1-олах **20** (схема 5). Примечательно, что в тех же условиях реакции 1-фенил-4-феноксипут-2-ин-1-ол дает не аналогичный продукт, а продукт окисления – 1-фенил-4-феноксипут-2-ин-1-он, что показывает участие сульфанильной группы в электрофильной циклизации.<sup>7</sup>

## Схема 5



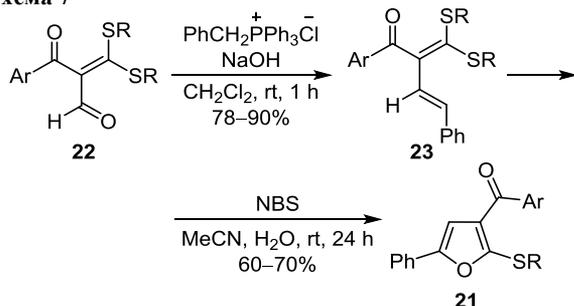
Предполагается, что ключевым интермедиатом реакции является цвиттер-ион тирана **A**, циклизация которого в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки гидроксигруппы приводит к интермедиату **B**. Конечный продукт **19** образуется из последнего вследствие элиминирования HI и дигалогенирования (схема 6). Наличие заместителя в положении 4 исходного соединения **20** препятствует внутримолекулярной нуклеофильной атаке гидроксигруппы в интермедиате **A** и образованию желаемого продукта **19**.<sup>7</sup>

## Схема 6



2,3,5-Трехзамещенные фураны **21** были получены согласно методу, включающему превращение  $\alpha$ -формилкетендисульфанилацеталей **22** в винилкетендисульфанилацетали **23** в результате реакции Виттига и последующую циклизацию полученных продуктов с помощью NBS (схема 7). Полученные трехзамещенные фураны **21** могут быть превращены в 2-аминофураны (полезные интермедиаты в синтезе многих природных продуктов) заменой сульфанилалкильной группы на алкиламиногруппу.<sup>8</sup>

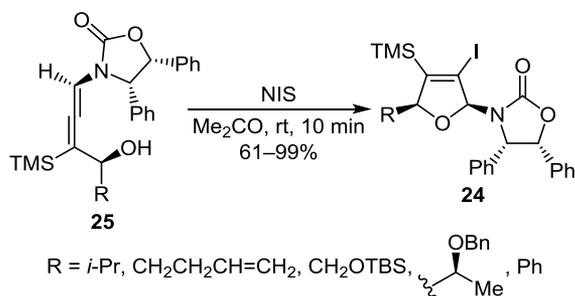
Схема 7



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

*cis*-Иоддигидрофураны **24** образуются в результате циклизации хиральных  $\gamma$ -замещенных алленов **25** при действии NIS в Me<sub>2</sub>CO, причем реакция протекает с сохранением стереохимической конфигурации (схема 8).<sup>9</sup>

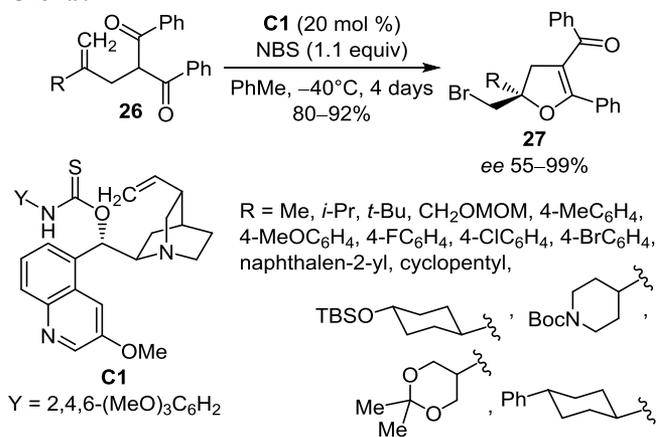
Схема 8



Еще один способ получения дигидрофуранов – энантиоселективная бромциклизация олефиновых 1,3-дикарбонильных соединений **26** в присутствии NBS и тиокарбаматного бифункционального катализатора **C1**, причем бромирование происходит хемоселективно по олефиновому фрагменту, а не по углеродному атому в  $\alpha$ -положении к карбонильным группам (схема 9). Предполагается, что хинуклидиновая часть катализатора **C1** может действовать как основание с депротонированием 1,3-дикарбонильного фрагмента, в то время как обладающий свойствами основания Льюиса атом серы тиокарбаматной группы может координироваться с бромом. Полученные циклические продукты **27** могут использоваться в дальнейших превращениях с образованием строительных блоков с различными функциями.<sup>10</sup>

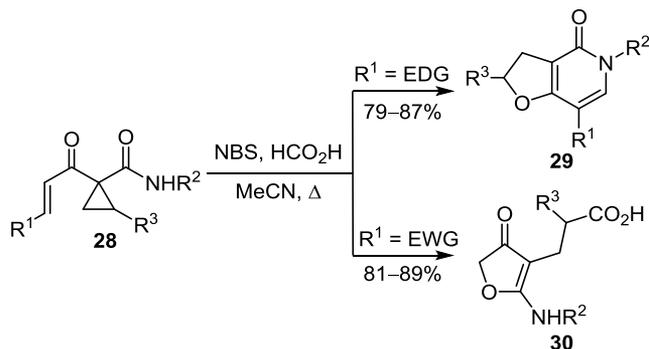
Иницируемая ионами галогения каскадная реакция 1-алкеноилциклопропан-1-карбоксамидов **28** в присутствии катализатора HCO<sub>2</sub>H при кипячении в MeCN

Схема 9



приводит к образованию биологически активных 3,5-дигидрофууро[3,2-*c*]пиридин-4(2*H*)-онов **29** или фуран-3(2*H*)-онов **30** в зависимости от природы заместителя в  $\alpha,\beta$ -ненасыщенном еноновом фрагменте. Субстраты **28**, содержащие электронодонорную группу R<sup>1</sup> и гетероарильную тиофен-2-ильную группу, образуют 3,5-дигидрофууро[3,2-*c*]пиридин-4(2*H*)-оны **29** с высокими выходами (79–87%). В то же время субстраты **28**, содержащие Ph и электрооакцепторную группу 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, образуют продукты **29** с умеренными выходами (44–50%), а из реакционной смеси в значительном количестве (41–47%) выделяют продукты **30**. При наличии сильных электрооакцепторных ароматических групп и гетероароматической пиридин-4-ильной группы с выходами 81–89% образуются только 3(2*H*)-фураноны **30**. Из субстрата **28** с алкильным заместителем R<sup>1</sup> = *t*-Bu соответствующий 3(2*H*)-фуранон **30** образуется с выходом 89% (схема 10). В реакции участвуют только субстраты на основе *N*-алкиламида, субстраты с *N*-арильным фрагментом в реакцию не вступают.<sup>11</sup>

Схема 10



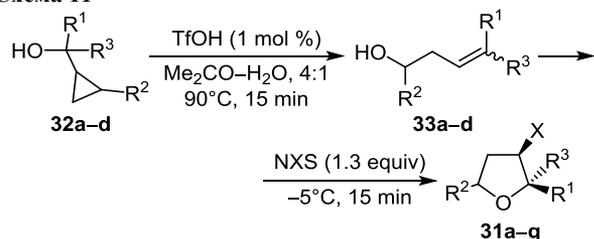
**29** R<sup>1</sup> = 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-OCH<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, thiophen-2-yl; R<sup>2</sup> = Bn, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph; 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H, Me

**30** R<sup>1</sup> = *t*-Bu, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, pyridin-4-yl; R<sup>2</sup> = Bn, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H, Me

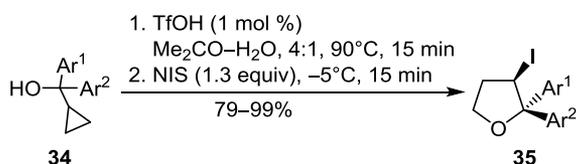
**29, 30** R<sup>1</sup> = Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = Bn, R<sup>3</sup> = H (44–50% (for **29**), 41–47% (for **30**))  
R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = H (0%)

3-Галогентетрагидрофураны **31a–g** были получены в результате катализируемого TfOH гидроксирования циклопропилметанолов **32a–d** и галогенизации бут-3-ен-1-олов **33a–d** при действии NXS (X = I, Br) и H<sub>2</sub>O, причем в большинстве случаев преобладает *цис*-диастереоселективность продуктов **31a–g**. В реакцию вступают циклопропилметанола **32a–d**, содержащие электрооакцепторные и электронодонорные функциональные группы, алкильные и арильные заместители при карбинольном атоме углерода, циклопропановый цикл, а также гетероарильную и ацетильную группы (схема 11). В то же время третичный циклопропилметанол, содержащий метильную и концевую алкильную группы, и вторичный циклопропилметанол с пентильной боковой цепью у карбинольного атома углерода не образуют целевых продуктов. Так же из циклопропилметанолов **34** были получены 2,2-диарил-3-иодтетрагидрофураны **35**<sup>12</sup> (схема 11).

Схема 11



- 31a** X = I, R<sup>1</sup> = C≡CPh, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Ph (99%, only *cis*-isomer)  
**b** X = I, R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Ph (98%, *cis:trans* = 3:2)  
**c** X = I, R<sup>1</sup> = C≡CPh, R<sup>2</sup> = thiophen-2-yl, R<sup>3</sup> = Ph (83%, *cis:trans* = 5:3)  
**d** X = Br, R<sup>1</sup> = C≡CPh, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Ph (85%)  
**e** X = Br, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (82%)  
**f** X = Cl, R<sup>1</sup> = C≡CPh, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Ph (35%)  
**g** X = Cl, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (30%)

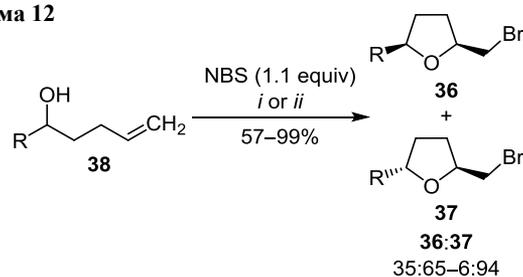


Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

β-Бромтетрагидрофураны **36** и **37** можно синтезировать внутримолекулярной 5-экзо-триг-циклизацией 5-гидроксипентена **38** в присутствии L-пролина и NBS в ТГФ при 0 °С (схема 12). В качестве катализатора в этой реакции также может использоваться водный раствор HBr, однако использование L-пролина приводит к более высоким выходам и *цис-транс*-стереоселективности β-бромтетрагидрофуранов. Алкилзамещенные 5-гидроксипентены **38** дают значительно более высокие выходы продуктов **36** и **37** при использовании L-пролина.<sup>13</sup>

Иодциклизацию γ,δ-ненасыщенных спиртов **38** в присутствии силиленолафира **39** использовали для получения *цис*-2,5-дизамещенных тетрагидрофуранов **40** (также в небольших количествах были получены *транс*-изомеры **41**). В реакции могут участвовать

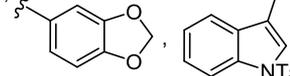
Схема 12



*i*: aq HBr (cat.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 30 min

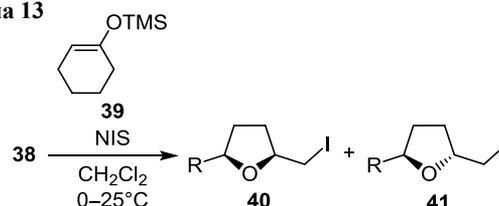
*ii*: L-proline (20 mol %), THF, 0°C, 10 min

R = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>Me, CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Me, Cy, Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, thiophen-2-yl, pyridin-3-yl, naphthalen-1-yl,



спирты с различными функциональными группами (в том числе чувствительными к действию кислот), а также спирты, содержащие двойную связь (схема 13). Реакцию применили для синтеза смежных бистетрагидрофуранов, которые являются важными компонентами анноновых ацетогенинов (annonaceous acetogenins), обладающих рядом биологических (противоопухолевых, иммунодепрессивных, антимикробных, инсектицидных) свойств.<sup>14</sup>

Схема 13

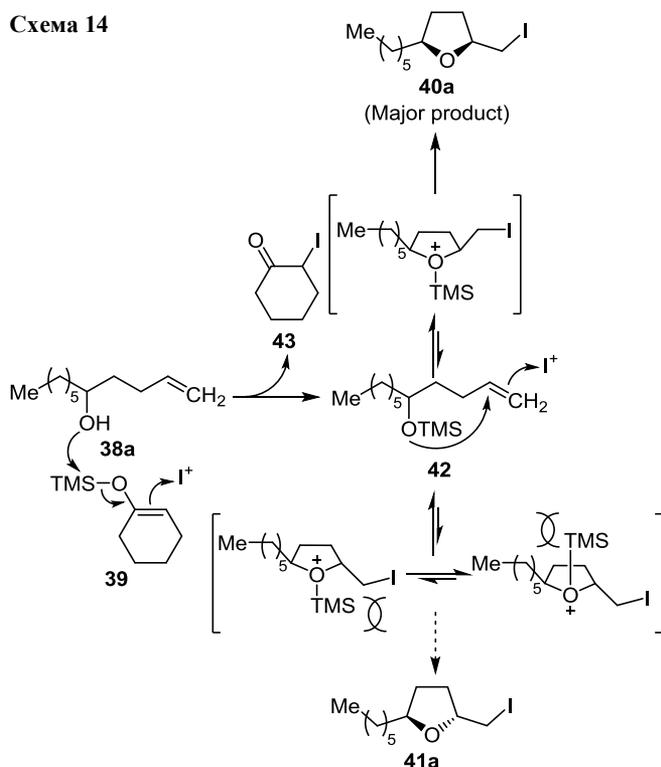


R = Me (82%, **40:41** = 6:1), (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>Me (88%, **40:41** = 11:1), *i*-Pr (85%, **40:41** = 15:1), CH=CH<sub>2</sub> (87%, **40:41** = 9:1), (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OBn (85%, **40:41** = 12:1), (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OTr (89%, **40:41** = 9:1), (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OTBS (82%, **40:41** = 11:1)

Возможный механизм реакции показан на примере субстрата **38a**. Предполагается, что первоначально силиленолафир **39** активируется NIS и взаимодействует с субстратом **38a** с образованием интермедиата **42** и побочного продукта **43**. В результате реакции преимущественно образуется *цис*-продукт **40a**. Также возможно образование незначительного количества продукта **41a** через переходные состояния с высокой энергией вследствие 1,2-стерических взаимодействий<sup>14</sup> (схема 14).

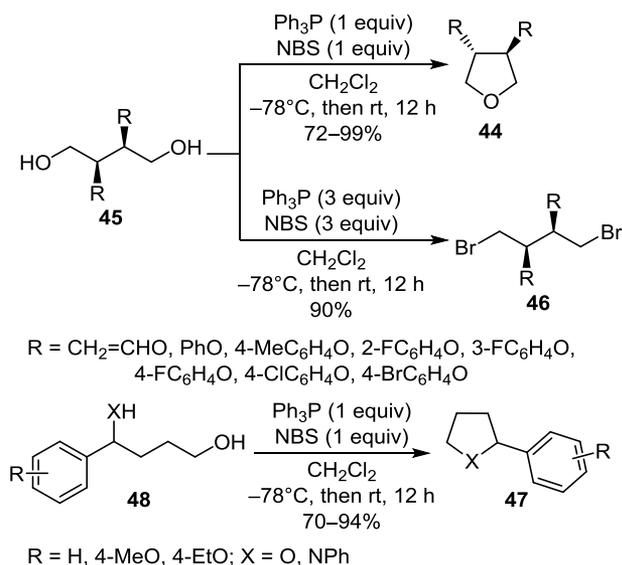
Дизамещенные тетрагидрофураны **44** синтезировали из 1,4-диолюв **45** и их производных в результате хемоселективной циклодегидратации в присутствии 1 экв. Ph<sub>3</sub>P и 1 экв. NBS. При использовании больших количеств Ph<sub>3</sub>P и NBS образуются 1,4-дибромбутаны **46**. С помощью этого метода успешно синтезировали диарилзамещенные тетрагидрофураны **44** и рацемический 1,2-дифенилпирролидин **47** из замещенных диолов **45** и δ-аминобутанола (R = H, X = NPh) **48**

Схема 14



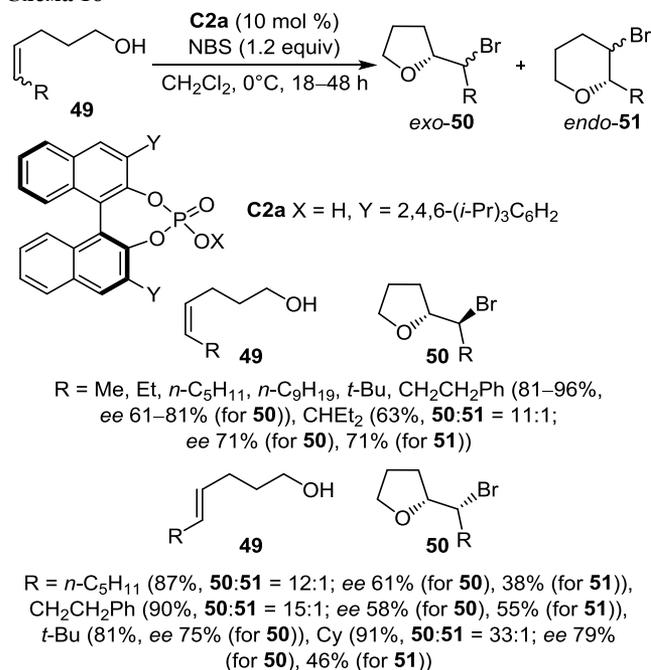
соответственно<sup>15</sup> (схема 15). Известно, что 2-арилпирролидины обладают разнообразными биологическими свойствами, однако эффективный метод их синтеза все еще не разработан.

Схема 15



Энантиоселективная бромциклизация  $\gamma$ -гидроксиалкенов 49 с целью получения оптически активных 2-замещенных тетрагидрофуранов 50 с энантиомерным избытком (*ee*) до 91% катализируется хиральной фосфорной кислотой C2a. Реакция применима для различных *цис*-, *транс*- $\gamma$ -гидроксиалкенов и трехзамещенных  $\gamma$ -гидроксиалкенов. В некоторых случаях (в частности, для *транс*-олефинов) возможно образо-

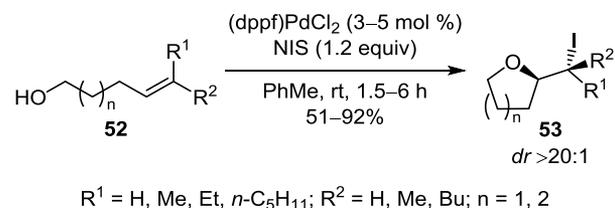
Схема 16



вание небольших количеств изомерных 6-эндо-продуктов 51 (схема 16). В случае трехзамещенных олефинов энантиоселективность значительно снижается.<sup>16</sup>

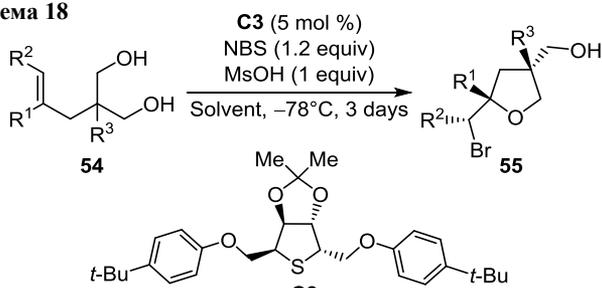
Внутримолекулярная циклизация алкенов 52 с образованием тетрагидрофуранов 53 под действием NIS катализируется комплексом палладия(II). В случае дизамещенных алкенов 52 реакция протекает с высокой диастереоселективностью. Длину цепи между спиртовым и алкеновым фрагментами можно варьировать с получением тетрагидрофуранов 53 или тетрагидропиранов (схема 17). Реакции, приводящие к тетрагидропиранам, протекают медленнее реакций образования 5-членных циклов и требуют большего количества катализатора.<sup>17</sup>

Схема 17



Энантио- и диастереоселективную циклизацию и десимметризацию олефиновых 1,3-диолюв 54 провели в присутствии C<sub>2</sub>-симметричного тетрагидроотиофенильного катализатора C3 с получением замещенных тетрагидрофуранов 55, содержащих до трех новых стереогенных центров, два из которых – тетразамещенные углероды (схема 18). Реакцию использовали для получения ключевого интермедиата в синтезе перорального противогрибкового средства посаконазола (Noxafil).<sup>18</sup>

Схема 18



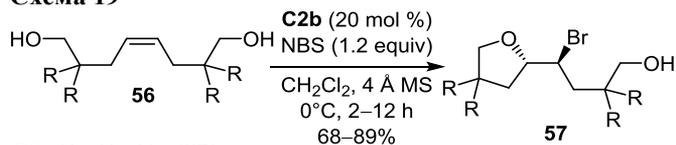
Solvent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–(CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub>, 1:1 (R<sup>3</sup> = H), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (R<sup>3</sup> = Bn)

R<sup>1</sup> = Ph, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,5-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(*i*-Pr)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F<sub>3</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = Et, Ph; R<sup>3</sup> = H  
(91–99%, *dr* >99:1, *er* 55:45–97.5:2.5)

R<sup>1</sup> = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F<sub>3</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, naphthalen-2-yl; R<sup>2</sup> = H, Ph; R<sup>3</sup> = Bn  
(86–99%, *dr* >99:1, *er* 80:20–97.5:2.5)

NBS использовали в качестве источника галогена, а натриевую соль хиральной фосфорной кислоты **C2b** как катализатор в реакции энантиоселективного образования эфиров из окт-4-ен-1,8-диолов **56** с заместителями в положениях 2 и 7 или без них. Продукты **57** были получены с невысоким энантиомерным избытком<sup>19</sup> (схема 19).

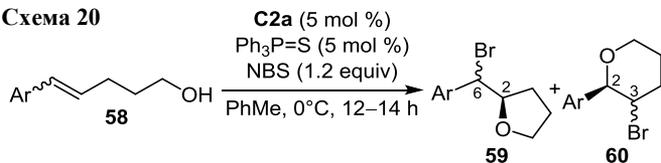
Схема 19



**C2b** X = Na, Y = SiPh<sub>3</sub>  
R = H, Me, Ph

Для энантиоселективной циклизации 5-арилпент-4-ен-1-олов **58** использовали бинарную систему катализаторов, а именно сочетание ахирального основания Льюиса Ph<sub>3</sub>P=S и хиральной кислоты Бренстеда **C2a**. Согласно этому методу, (*Z*)-5-арилпент-4-ен-1-олы **58** циклизуются с образованием с высокой *экзо*-селективностью 2-(бромметил)тетрагидрофуранов **59**, в то время как (*E*)-5-арилпент-4-ен-1-олы **58** дают смесь *экзо*- и *эндо*циклических бромэфиров **59** и **60** (схема 20). На селективность циклизации влияют электронная природа арильных заместителей и олефиновая конфи-

Схема 20



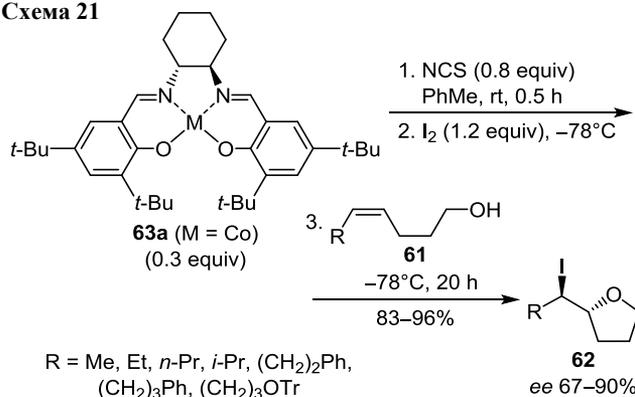
Ar = (*E*)-Ph (77%, **59:60** = 45:55; *er* 93:7 (for **59**), *er* 58:42 (for **60**)), (*E*)-4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**59:60** = 37:63; 28%, *er* 97:3 (for **59**); 67%, *er* 65:35 (for **60**)), (*E*)-4-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**59:60** = 86:14; 43%, *er* 85:15 (for **59**); 12%, *er* 65:35 (for **60**))

Ar = (*Z*)-naphthalen-2-yl (**59:60** = 95:5; 73%, *er* 92:8 (for **59**)), (*Z*)-2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**59:60** = 94:6; 86%, *er* 94:6 (for **59**); *er* 89:11 (for **60**)), (*Z*)-4-F<sub>3</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**59:60** = 98:2; 77%, *er* 84:16 (for **59**))

гурация субстратов: более электронодонорные арильные группы снижают выходы продукта 5-*экзо*-циклизации – соединения **59**, в то время как электроноакцепторные заместители благоприятствуют его образованию.<sup>20</sup>

Энантиоселективную циклизацию  $\gamma$ -гидрокси-(*Z*)-алкенов **61** с образованием 2-замещенных тетрагидрофуранов **62** (*ee* 67–90%) провели с применением I<sub>2</sub> в присутствии системы катализаторов, генерируемой из комплекса (*R,R*)-*t*-Bu-salen-Co(II) **63a** и *N*-хлорсукцинимиды (NCS)<sup>21</sup> (схема 21).

Схема 21

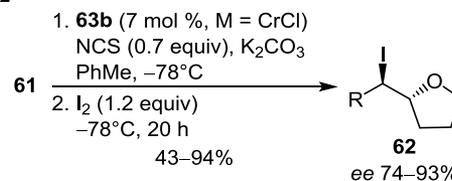


R = Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Ph, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OTf

**62**  
*ee* 67–90%

Энантиоселективная иодциклизация (*Z*)- $\gamma$ -гидроксиалкенов **61** требует 30 моль. % комплекса (*R,R*)-*t*-Bu-salen-Co(II) **63a** в качестве хирального катализатора и 0.75 экв. NCS в качестве активатора.<sup>21</sup> С целью уменьшения загрузки катализатора разработан новый способ каталитической энантиоселективной иодциклизации с использованием иода в присутствии 7 моль. % комплекса (*R,R*)-*t*-Bu-salen-Cr(III)Cl **63b**, активируемого 0.7 экв. NCS, и добавки K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, что позволило получить конечный продукт **62** с *ee* 74–93% (схема 22). Потенциальный синтетическая пригодность разработанного метода продемонстрирована на примере асимметрического синтеза индолизинового алкалоида свейнсонина (swainsonine).<sup>22</sup>

Схема 22

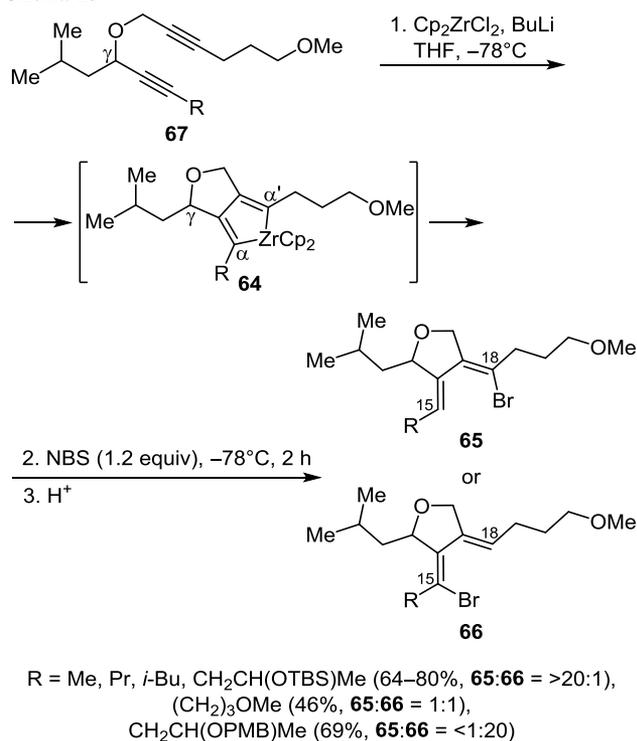


R = Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-Bu, Bn, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Ph, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OTf, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N<sub>3</sub>

Также предложено использовать энантиоселективную внутримолекулярную иодциклизацию дизамещенных  $\gamma$ -гидроксиалкенов в присутствии NIS и 0.2 экв. комплекса (*R*)-BINOL-Ti(IV) для получения тетрагидрофуранов, однако энантиоселективность реакции оказалась низкой, и в большинстве случаев энантиомерный избыток колебался в пределах 20–34%.<sup>23</sup>

Разработан метод региоселективного раскрытия алифатических цирконациклопентадиенов **64**, позволяющий синтезировать тетрагидрофурановый цикл лейпирринов (leupirgins) **65**, **66**. Процесс включает окислительную циклизацию 1,6-диенов **67** при содействии цирконацена и селективное расщепление полученных металациклов **64** с помощью NBS. Окислительное расщепление цикла под действием NBS протекает с отличной региоселективностью (**65:66** = >20:1), которая может быть полностью обращена с помощью выбора защитных групп (схема 23). Расчеты в рамках теории функционала плотности показывают, что высокая степень селективности контролируется электронодонорной функциональной группой в боковой цепи, которая взаимодействует с центром Zr(IV), что полностью соответствует экспериментальным результатам. Метод позволяет сократить число стадий в синтезе лейпирринов и может быть полезен в разработке общего синтеза этих мощных метаболитов.<sup>24</sup>

Схема 23

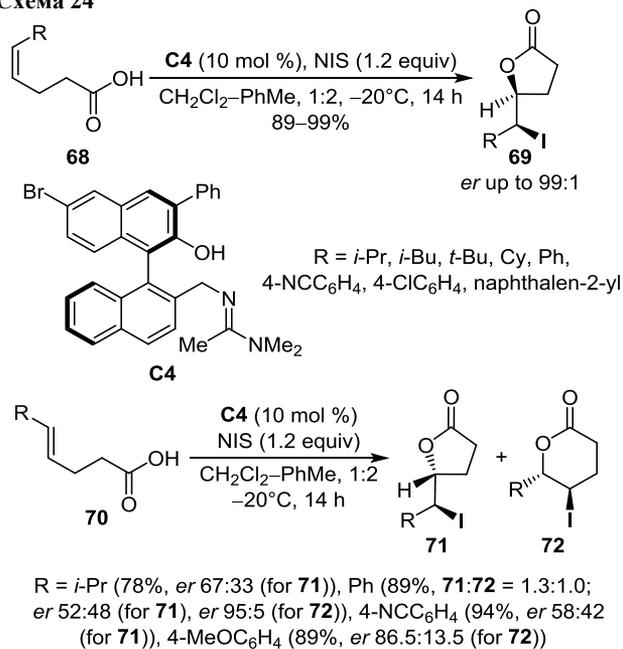


Производные дигидрофуран-2(3*H*)-онов можно получить с помощью многочисленных реакций галогенлактонизации. О применении различных *N*-галогенсодержащих соединений, в том числе и *N*-галогенсукцинимидов, в реакциях галогенлактонизации написаны два обзора.<sup>25</sup> Эта тема также освещалась в обзорах, посвященных разным методам галогенфункционализации алкенов.<sup>26</sup>

Реакции иодлактонизации (*Z*)-5-алкил- и (*Z*)-5-арилпент-4-еновых кислот **68**, промотируемые бифункциональным катализатором **C4** на основе BINOL, приводят к образованию с высокими выходами и энантиомерным соотношением (*er*) >97:3 соответствующих  $\gamma$ -лактонов **69**, содержащих стереогенные центры, которые участ-

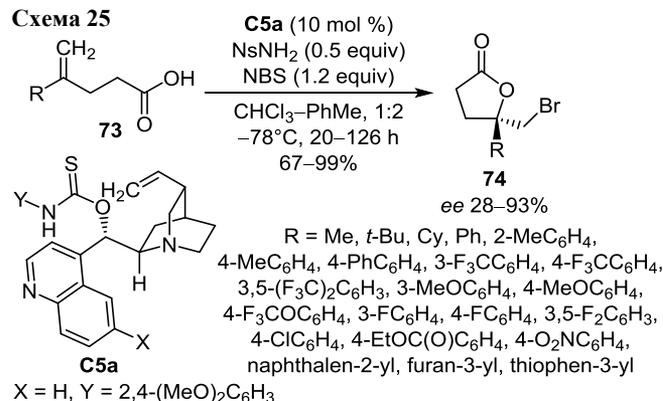
вуют в образовании связи C–I. В то же время иодлактонизация (*E*)-5-алкилпент-4-еновых кислот **70** проходит менее энантиоселективно и может приводить к образованию смесей  $\gamma$ - и  $\delta$ -лактонов **71** и **72** (схема 24). В этом случае на ее региоселективность существенно влияет электронная природа заместителей в ароматическом цикле. Наличие электроноакцепторной группы способствует замыканию цикла по пути *экзо*-иодлактонизации с невысокой энантиоселективностью.<sup>27</sup>

Схема 24



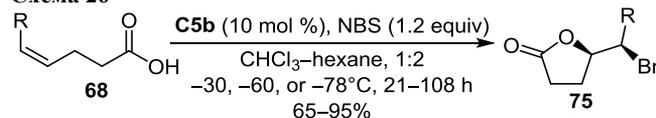
Для бромлактонизации различных ненасыщенных карбоновых кислот **73** с образованием  $\gamma$ -лактонов **74** было предложено использовать тиокарбаматные катализаторы, включая соединение **C5a**.<sup>28</sup> В случае субстратов с ароматическими заместителями на значения *ee* влияют электронная природа заместителя (как правило, электронодонорные арильные заместители дают более низкую энантиоселективность) и наличие пространственных затруднений (схема 25). Полученный таким способом (5*R*)-5-(бромметил)-5-фенилдигидрофуран-2(3*H*)-он **74** (R = Ph) был превращен в ключевой интермедиат при синтезе антагонистов интегрин VLA-4.<sup>28a</sup>

Схема 25



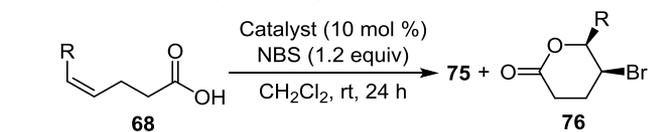
Тиокарбаматы **C5b** и **C6a** использовались также для катализа бромлактонизации (*Z*)-5-алкил- и (*Z*)-5-арилпент-4-еновых кислот **68**. Региоселективность бромлактонизации в присутствии катализатора **C5b** благоприятствует почти исключительно 5-экзо-циклизации и образованию лактонов **75**. Только в случае заместителя 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> выделен исключительно продукт 6-эндо-циклизации – δ-лактон **76** – с выходом 49% и *ee* 30%. Однако, в зависимости от катализатора для субстратов, содержащих заместитель 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, были получены значительные количества 6-эндо-лактона **76** (схема 26). Таким образом, тиокарбаматный катализатор может в какой-то мере контролировать региоселективность бромлактонизации.<sup>28b</sup>

Схема 26



**C5b** X = *i*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>O, Y = 2,6-(EtO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

R = *i*-Pr, Cy, Ph, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F<sub>3</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, naphthalen-2-yl

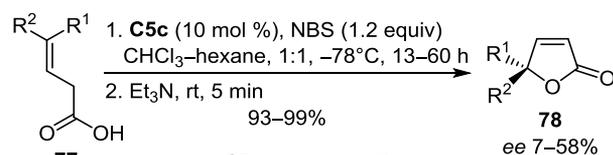


R	Catalyst	Yield, %	75:76
2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph <sub>3</sub> PS	47	3:1
2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>C5b–C6a</b> , 1:1	85	16:1
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>C5b</b>	49	only 76

**C6a** X = *i*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>O, Y = 2,6-(EtO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

Асимметрической циклизацией 4,4-дизамещенных бут-3-еновых кислот **77** в присутствии тиокарбаматного катализатора и NBS в качестве источника галогена были получены γ-бутанолиды, превращенные затем в соответствующие γ-бутенулиды **78**, однако с довольно низкими или умеренными значениями *ee* (7–58%)<sup>28c</sup> (схема 27).

Схема 27



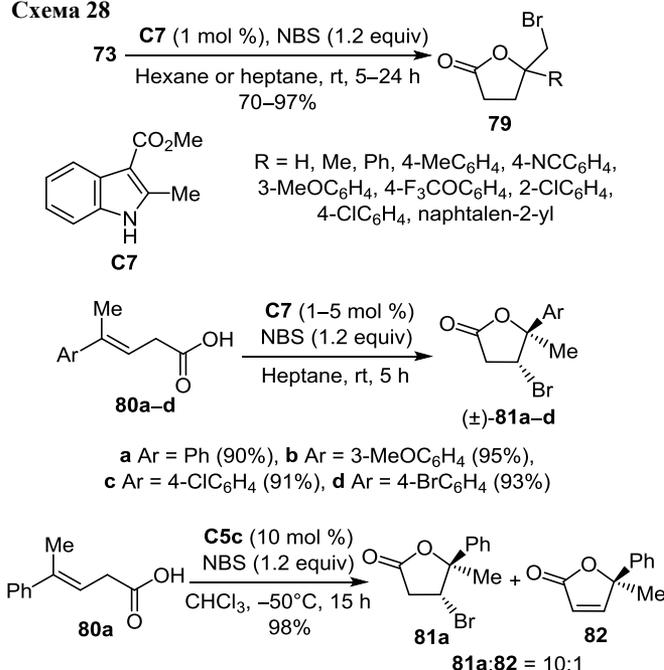
**C5c** X = H, Y = Ph

R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = Ph, 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, naphthalen-2-yl, benzofuran-2-yl

Для проведения бромлактонизации олефиновых кислот **73** также был предложен индолный катализатор **C7**. Реакция может проходить в липофильном растворителе по механизму межфазного переноса твердое тело – жидкость. Описанный метод применим

для синтеза чувствительных к действию оснований бромлактонов **79**. Примечательно, что применение индолного катализатора **C7** в бромлактонизации ненасыщенной кислоты **80a** позволяет получить исключительно продукт **81a** с выходом 90%, в то время как в присутствии тиокарбаматного катализатора **C5c** образуется смесь соединений **81a** и **82**<sup>28c,29</sup> (схема 28).

Схема 28



R = H, Me, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F<sub>3</sub>COC<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>, naphthalen-2-yl

**C7** (1–5 mol %)  
NBS (1.2 equiv)  
Heptane, rt, 5 h  
(±)-**81a–d**

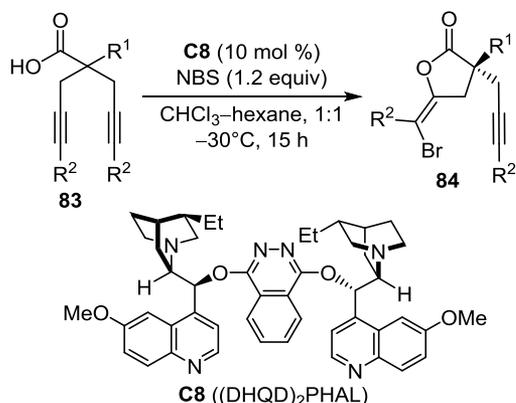
**a** Ar = Ph (90%), **b** Ar = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (95%),  
**c** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (91%), **d** Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (93%)

**C5c** (10 mol %)  
NBS (1.2 equiv)  
CHCl<sub>3</sub>, –50°C, 15 h  
98%  
**81a** + **82**  
**81a:82** = 10:1

Для катализа галогенлактонизаций различных ненасыщенных карбоновых кислот использовались также хиральные скварамиды,<sup>30</sup> (±)-*изо*-амарин,<sup>31</sup> хиральный комплекс (*R,R*)-salen–Co(II)<sup>32</sup> и различные основания Льюиса.<sup>33</sup> Исследование влияния оснований Льюиса на скорость и селективность бром- и иодлактонизации показало, что для ненасыщенных кислот и спиртов в присутствии NBS и NIS реакции значительно ускоряются при использовании оснований Льюиса, содержащих донорные атомы серы, селена и фосфора. Способ *экзо*- или *эндо*-циклизации прежде всего контролируется структурой субстрата. Так, сопряженные (*E*)-алкены претерпевают *эндо*-селективную циклизацию, тогда как сопряженные (*Z*)-алкены и алкены с любой геометрией, содержащие алифатические заместители, претерпевают *экзо*-селективную циклизацию.<sup>33</sup>

Для асимметрической бромлактонизации алкинов **83** с помощью NBS были использованы производные алкалоида хинного дерева (DHQD)<sub>2</sub>PHAL (катализатор **C8**) и (DHQ)<sub>2</sub>PHAL. Метод позволяет провести быстрый и стереоселективный синтез лактонов **84** с тетразамещенной алкеновой группой и четвертичным стереоцентром, связанным только с атомами углерода (схема 29), и может применяться для проведения циклизации в граммовых масштабах. Соединения **84** представляют интерес не только в качестве ценных строительных блоков для синтетической химии, но и для медицинской химии. Так, галогененоллактоны являются кова-

Схема 29

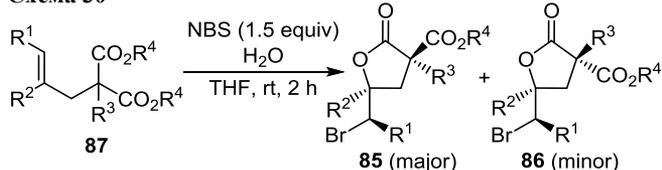


$R^1 = \text{H}, 4\text{-BrBzOCH}_2, \text{CO}_2\text{Me}, \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ;  $R^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, \text{Ph}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$  (79–98%, *er* 85:15–98:2, catalyst **C8**)  
 $R^1 = \text{CO}_2\text{Me}, R^2 = \text{Me}$  (86%, *er* 5:95, catalyst (DHQ)<sub>2</sub>PHAL)  
 $R^1 = \text{Ph}, R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$  (76%, *er* 6:94, catalyst (DHQ)<sub>2</sub>PHAL)

лентными ингибиторами сериновых протеаз, таких как химотрипсин.<sup>34</sup>

Ряд  $\alpha$ -эфирных лактонов **85** и **86** получали из производных малонового эфира **87** и NBS в ТГФ в присутствии H<sub>2</sub>O. В реакции может использоваться широкий спектр субстратов. Значение диастереомерного соотношения (*dr*) продуктов *син*-**85** и *анти*-**86** составляет до 20:1 (схема 30). При замене заместителя R<sup>2</sup> или R<sup>3</sup> на неароматический *син*-селективность реакции существенно падает. В случае R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph и R<sup>4</sup> = Me был получен только бромгидриновый аддукт без малейших следов циклического продукта.<sup>35</sup>

Схема 30

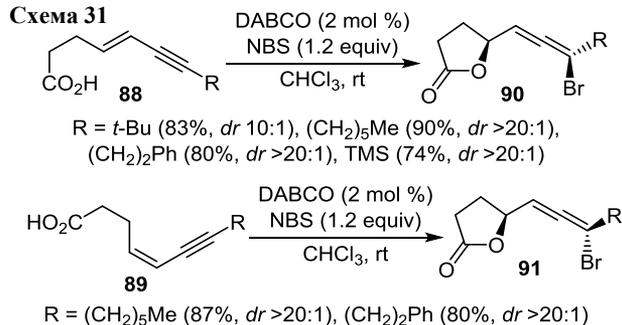


$R^1 = \text{H}, R^3 = \text{Bn}, R^4 = \text{Me}, R^2 = \text{Ph}$  (95%, *dr* 10:1), 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (91%, *dr* 10:1), 4-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (84%, *dr* >20:1), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (72%, *dr* 10:1), 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (88%, *dr* >20:1), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (81%, *dr* >20:1), 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (65%, *dr* >20:1)  
 $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Ph}, R^3 = \text{CH}_2\text{C}(\text{Br})=\text{CH}_2, R^4 = \text{Me}$  (97%, *dr* 5:1)  
 $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Ph}, R^3 = \text{Bn}, R^4 = \text{Et}$  (82%, *dr* >20:1)

Описана регио- и стереоселективная *син*-1,4-бромлактонизация сопряженных енинов **88** и **89** в присутствии NBS и 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (DABCO). Для большинства енинов 1,4-присоединение селективно преобладает над 1,2-присоединением. Оно может приводить к появлению в продукте реакции стереоцентра и аксиально хирального аллена одновременно. Енины (*E*)-**88** и (*Z*)-**89** образуют соответствующие продукты **90** и **91** с комплементарными стереохимиями у новосозданного аксиально хирального аллена<sup>36</sup> (схема 31).

Иодлактонизацией алкилиденциклопропиловых эфиров с помощью I<sub>2</sub> или NIS в смеси MeCN–H<sub>2</sub>O, 2:1 получены 4,5-*транс*-1,5-*цис*-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-оны.<sup>37</sup>

Схема 31



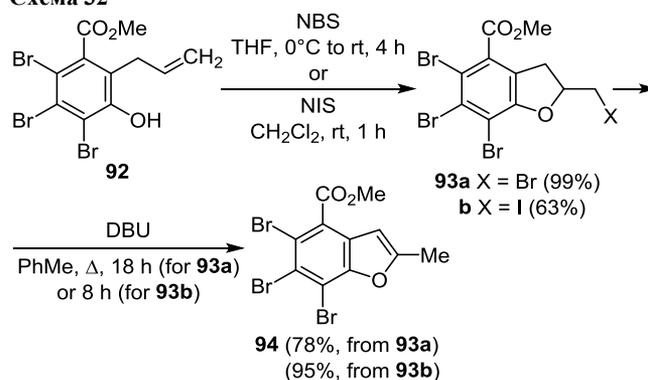
$R = t\text{-Bu}$  (83%, *dr* 10:1), (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>Me (90%, *dr* >20:1), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph (80%, *dr* >20:1), TMS (74%, *dr* >20:1)

$R = (\text{CH}_2)_5\text{Me}$  (87%, *dr* >20:1), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph (80%, *dr* >20:1)

## 1.2. Бензофураны

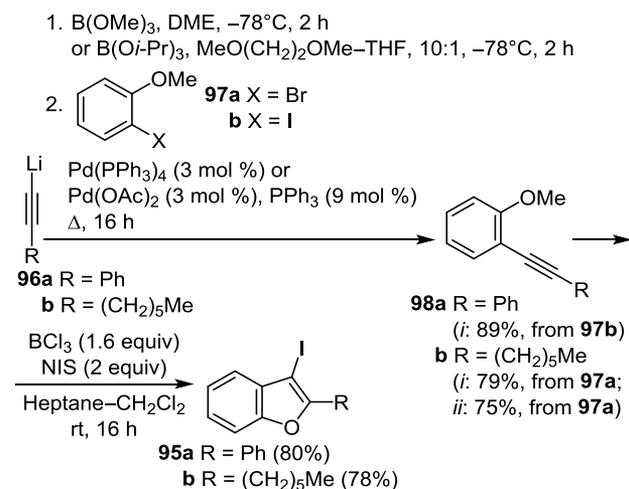
Циклизацией метил-2-аллил-4,5,6-трибром-3-гидроксибензоата (**92**) с участием NBS или NIS и последующей обработкой промежуточных соединений **93a,b** NaOMe или 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-еном (DBU) было получено производное 2-метилбензо[*b*]фурана **94**<sup>38</sup> (схема 32).

Схема 32



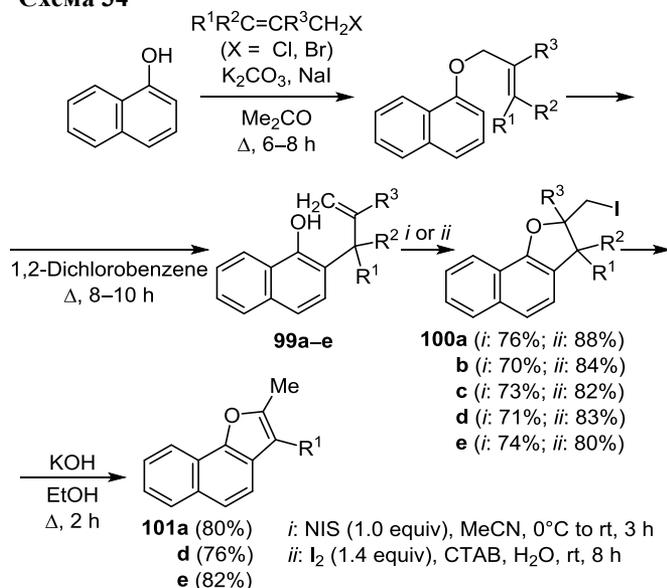
2-Замещенные 3-иодбензо[*b*]фураны **95a,b** были синтезированы в результате последовательности реакций: 1) катализируемой палладием реакции Сузуки алкинил-бороновых эфиров, генерируемых *in situ* из ацетиленов **96a,b** и арилбромидов **97a,b**, пиридилбромидов или винилбромидов; 2) 5-*эндо-диг*-иодциклизации с участием NIS в присутствии BCl<sub>3</sub> 2-алкинилизолов **98a,b**, полученных в предыдущей реакции.<sup>39</sup> (схема 33).

Схема 33



В результате региоселективной 5-экзо-триг-циклизации ряда 2-аллилнафталин-1-олов **99a–e** с участием NIS в MeCN при 0 °C в атмосфере N<sub>2</sub> получены производные 2-(иодметил)-2,3-дигидронафто[1,2-*b*]фураны **100a–e**, которые можно превратить в нафто[1,2-*b*]фураны **101a,d,e**. Аналогичные продукты **100a–e** получены также при гетероциклизации с участием I<sub>2</sub> в присутствии бромиды цетилтриметиламмония (СТАВ) в водной среде, однако выходы продуктов в этом случае выше, чем при использовании NIS<sup>40</sup> (схема 34).

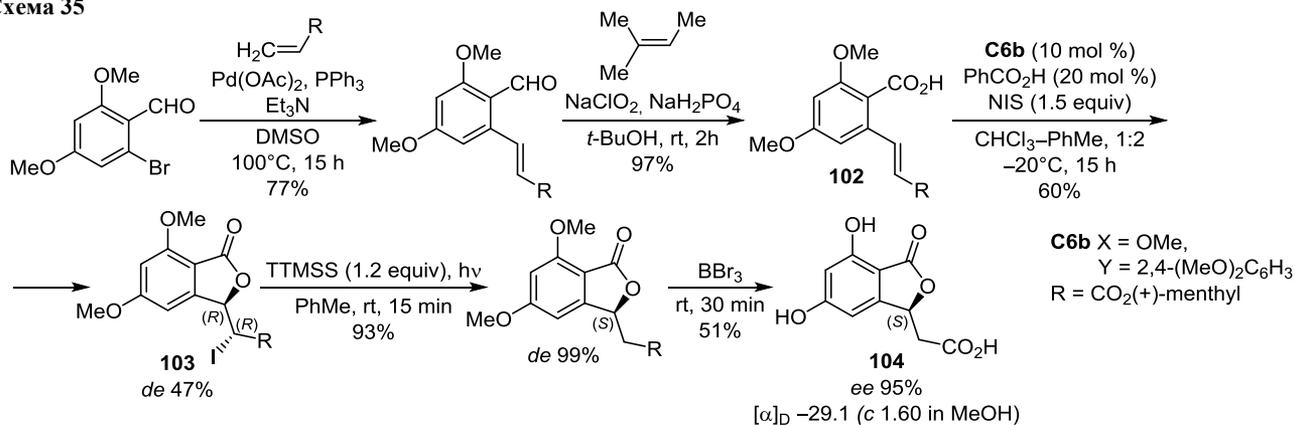
Схема 34



**a** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H; **b** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me; **c** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = H;  
**d** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H; **e** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H

Асимметрическую иодлактонизацию производного бензойной кислоты **102** в бензо[*b*]фуран-1(3*H*)-он **103** в присутствии каталитического количества бензойной кислоты и бифункционального катализатора **C6b** на основе тиокарбамата хинидина использовали в качестве ключевой стадии в многостадийном синтезе грибкового метаболита (–)-гербаровой кислоты **104** ((–)-herbaric acid) (схема 35). Использование менее реакционно-способного NIS вместо NBS позволило избежать образования нежелательных побочных продуктов, обуслов-

Схема 35

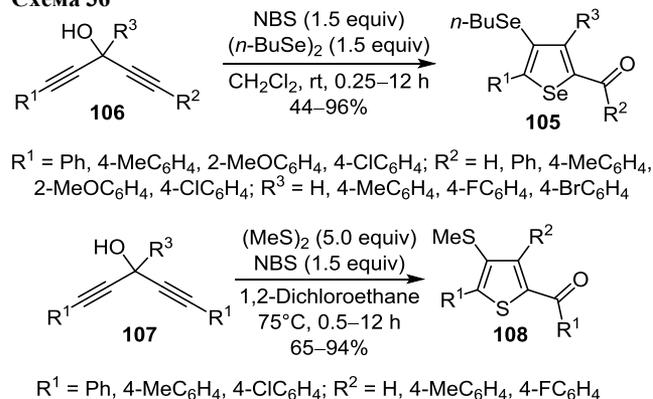


ленного конкурентным бромированием электроно-донорного арильного фрагмента.<sup>41</sup>

### 1.3. Тиофены и селенофены

4-(Бутилселанил)селенофены **105** были получены в результате циклизации динолов **106** с участием NBS и (*n*-BuSe)<sub>2</sub>. Реакция динолов **107** с избытком (MeS)<sub>2</sub> в присутствии NBS приводит к образованию 4-(метилсульфанил)тиофенов **108** в качестве единственных продуктов<sup>42</sup> (схема 36).

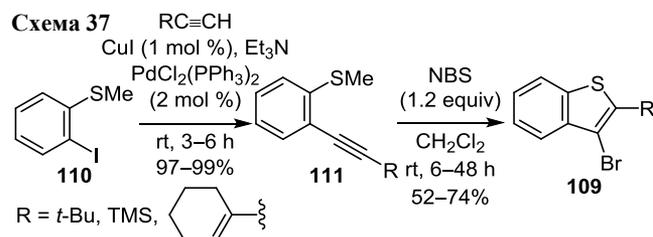
Схема 36



### 1.4. Бензотиофены

2,3-Дизамещенные бензо[*b*]тиофены **109** синтезированы в результате катализируемого палладием и медью перекрестного сочетания 2-иодсульфаниланизола **110** и терминальных алкинов и последующей электрофильной циклизации с помощью NBS (схема 37). Например, алкин **111** с циклогексенильным заместителем взаимодействует с 1.2 экв. NBS с образованием целевого 3-бромбензо[*b*]тиофена **109** с выходом 74%, а та же реакция с применением молекулярного Br<sub>2</sub> вообще не происходит.<sup>43</sup>

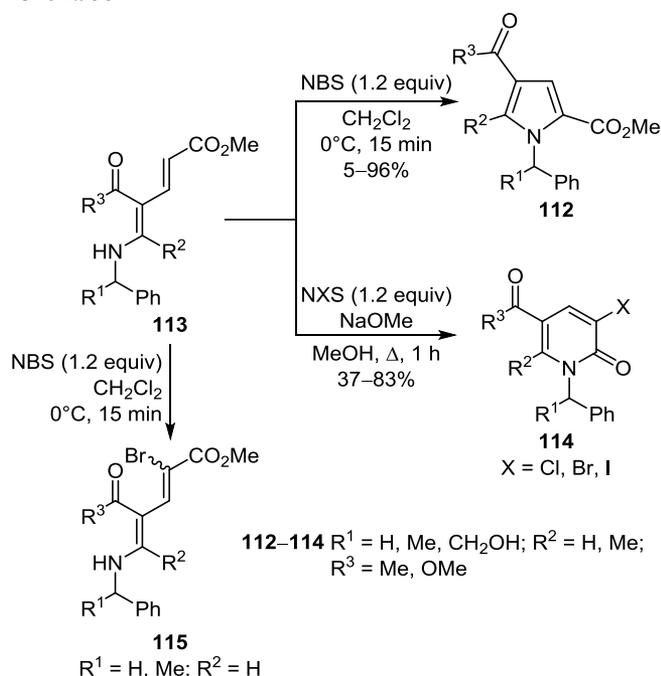
Схема 37



### 1.5. Пирролы и их гидрированные аналоги

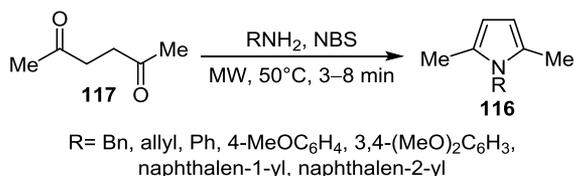
1,2,3,5-Тетразамещенные пирролы **112** образуются при обработке NBS  $\delta$ -энаминоэфиров **113** в нейтральных условиях,<sup>44</sup> в то время как в основных условиях при обработке NXS образуются соответствующие 3-галогенпиррид-2(1*H*)-оны **114**.<sup>45</sup> Следует отметить, что в нейтральной среде в случае  $R^1 = R^2 = H$  наблюдается также образование бромированных  $\delta$ -энаминоэфиров **115** (схема 38), при  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = H$  соединение **115** становится основным продуктом реакции, а соответствующий пиррол обнаруживается в следовых количествах (5%).<sup>44</sup> Аналогичные бромпроизводные **115** были обнаружены в качестве побочных продуктов в реакции NBS со всеми изученными субстратами **113**, однако они медленно (в течение 3–24 ч) превращались в пирролы **112**.

Схема 38



*N*-Замещенные пирролы **116** получены в результате реакции гексан-2,5-диона (**117**) и первичных аминов в присутствии NBS в микроволновой (MW) печи (50 °C, 300 Вт) без растворителя<sup>46</sup> (схема 39).

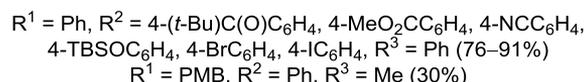
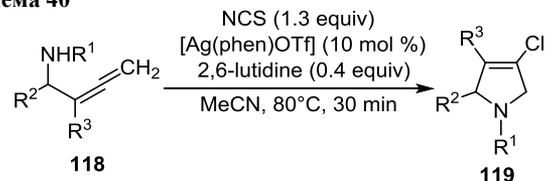
Схема 39



Внутримолекулярным хлораминированием NCS алленов **118** в присутствии основания 2,6-лутидина и катализатора [Ag(phen)OTf] получены замещенные пирролины **119**. Проведение реакции возможно в

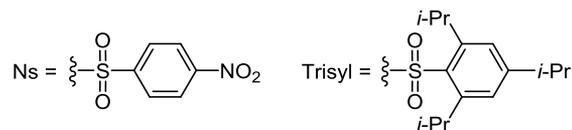
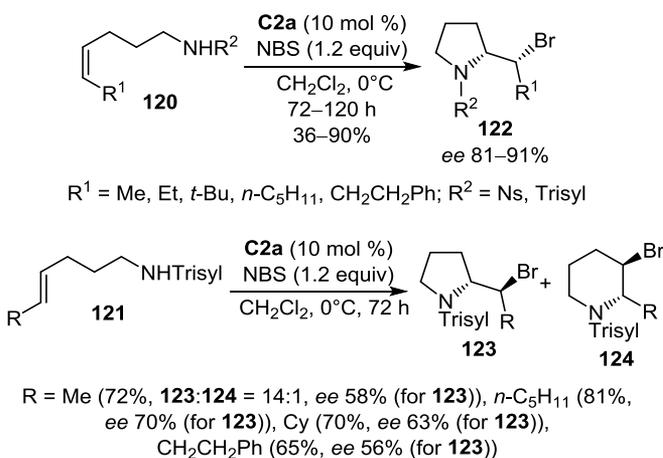
присутствии различных функциональных групп (эфирных, кето-, цианогрупп и других групп, чувствительных к действию кислот), которые устойчивы в данных условиях (схема 40). Применение NCS вместо NBS позволяет подавить образование нежелательного побочного продукта гидроаминирования.<sup>47</sup>

Схема 40



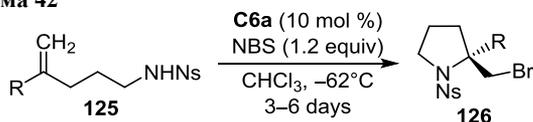
Бромциклизация олефинов **120** и **121** в присутствии NBS и хиральной фосфорной кислоты **C2a** приводит к энантиоселективному образованию 2-замещенных тетрагидропирролов **122** и **123**. В реакции могут участвовать различные, в том числе сульфонилзащитенные,  $\gamma$ -аминоалкены. В некоторых случаях в качестве побочных продуктов образуются производные пиперидина **124**<sup>16</sup> (схема 41).

Схема 41

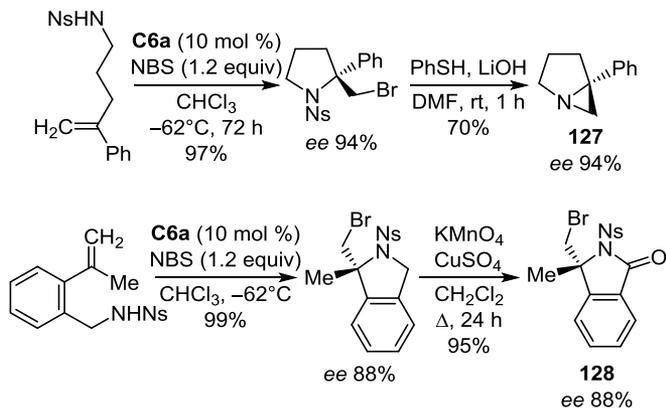


Энантиоселективная бромациклизация ненасыщенных сульфонамидов **125** с применением NBS и тиокарбаматного катализатора **C6a** позволила получить энантиобогащенные 2-(бромметил)пирролидины **126**, которые могут использоваться в синтезе различных фармацевтических средств. На выходы продуктов и энантиоселективность влияют электронная природа и размеры заместителей в субстратах. По этому методу были получены бициклический азиридин **127** и изоиндолин-1-он **128**<sup>48</sup> (схема 42).

Схема 42



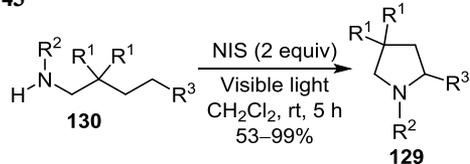
R = H, Me, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, naphthalen-2-yl (61–99%, ee 19–99%), *t*-Bu (0%), Cy (96%, ee 10%)



Галогенирование *N*-тозилзащищенных аминоклинов с NBS в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при комнатной температуре были синтезированы производные пирролидина с высокими выходами и диастереоселективностью с преобладанием *E*-изомеров.<sup>49</sup>

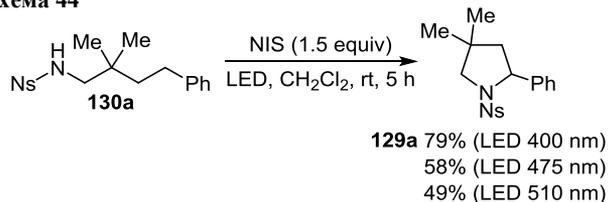
Было предложено проводить синтез пирролидинов **129** из сульфонамидов **130** инициируемой видимым светом реакцией Гофмана–Лёфлера в присутствии промотора NIS (схема 43). В случаях, когда обработка видимым светом приводит к невысоким выходам продуктов, реакционную смесь обрабатывают LED-светом<sup>50</sup> (схема 44).

Схема 43



R<sup>1</sup> = H, Me, Ph; R<sup>2</sup> = Ms, Ts; R<sup>3</sup> = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-PhC≡CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

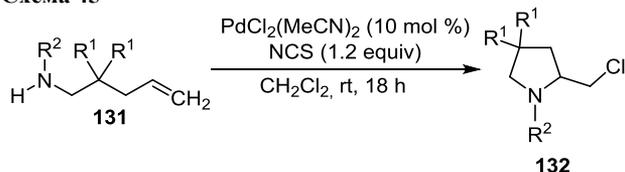
Схема 44



В результате использования палладиевого катализатора PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> для внутримолекулярного хлорирования неактивированных алкенов **131** при комнатной температуре образуются производные пирролидина **132**, а также шестичленные азотистые циклы, как правило, с высокой *экзо*-селективностью. Реакция не затрагивает чувствительных к действию

кислот функциональных групп, в ней могут участвовать субстраты, содержащие различные заместители у атома азота, – амиды и карбаматы, в том числе и синтетически полезные *Woc*- и *Cbz*-защищенные производные. В то же время соединения, содержащие толуолсульфонильный заместитель у атома азота, не образуют циклические продукты **132**<sup>51</sup> (схема 45).

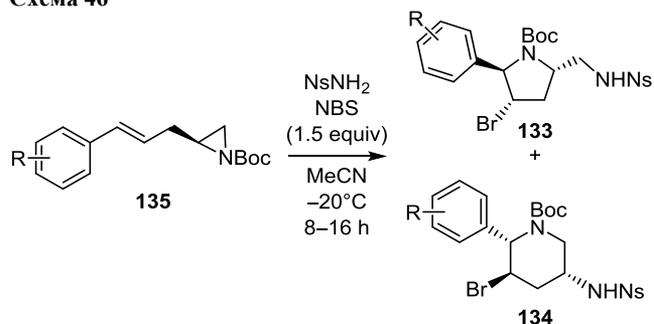
Схема 45



R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ac, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(O), *Boc*, *Cbz*, CONHBn, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHC(O) (67–94%); R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Ts (0%); R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(O) (93%)

Еще один способ получения функционализированных пирролидинов **133** наряду с пиперидинами **134** – каскадное расширение цикла циннамилазиридина **135** в присутствии промотора NBS (схема 46). Бромирования по ароматическому циклу не наблюдается даже в случае субстратов с электронодонорными заместителями. Электронный эффект не оказывает существенного влияния на выходы продуктов реакции. Как правило, субстраты с электронодонорными заместителями проявляют лучшую региоселективность. Данный метод позволяет получать пирролидины, являющиеся фрагментами многих полезных молекул.<sup>52</sup>

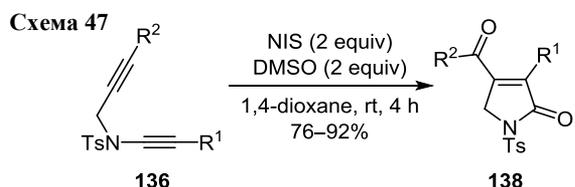
Схема 46



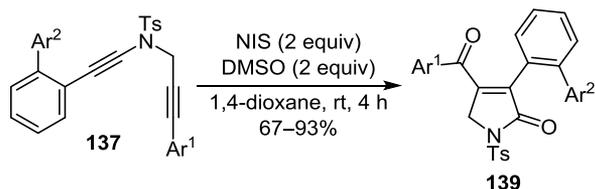
R = H (82%, **133:134** = 3.2:1.0), 2-Me (72%, **133:134** = 3.8:1.0), 4-*t*-Bu (80%, **133:134** = 4.0:1.0), 4-MeO (80%, **133:134** = 2.1:1.0), 3-F (82%, **133:134** = 2.7:1.0), 4-Br (83%, **133:134** = 3.0:1.0), 4-MeO<sub>2</sub>C (74%, **133:134** = 2.3:1.0), 3-O<sub>2</sub>N (67%, **133:134** = 1.1:1.0)

Окислительная 5-*экзо-диг*-циклизация дианамидов **136** и **137** при содействии NIS и DMSO при комнатной температуре открывает доступ к функционализированным соединениям с 1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-оновым циклом **138** и **139**<sup>53</sup> (схема 47).

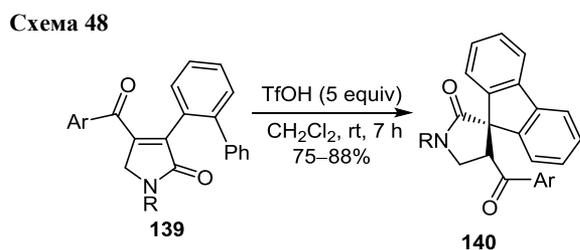
Полученные пиррол-2-оны **139**, содержащие 1,1'-бифенильный заместитель в положении 3, при действии TfOH претерпевают внутримолекулярную электрофильную циклизацию бифенильного фрагмента с ненасыщенным кетонным фрагментом с образованием необычных спироциклических соединений **140**<sup>53</sup> (схема 48).



$R^1 = \text{cycloC}_3\text{H}_5, n\text{-Bu, Ph, 4-MeC(O)C}_6\text{H}_4, 2\text{-BrC}_6\text{H}_4, \text{thiophen-2-yl};$   
 $R^2 = \text{H, Et, Ph, 2-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3\text{-CH(O)C}_6\text{H}_4, 3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$

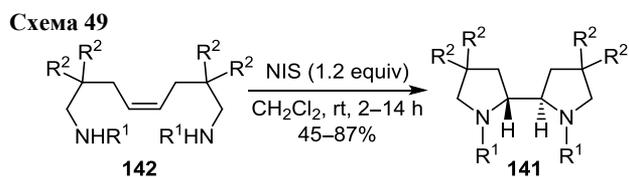


$Ar^1 = \text{Ph, 3,4-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, 3\text{-HC(O)C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC(O)C}_6\text{H}_4,$   
 $4\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-BrC}_6\text{H}_4, \text{naphthalen-2-yl, thiophen-2-yl, pyridin-3-yl};$   
 $Ar^2 = \text{Ph, 3-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC(O)C}_6\text{H}_4, \text{naphthalen-2-yl}$

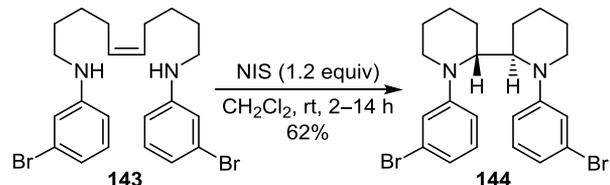


$R = \text{H, Ts}; Ar = \text{Ph, 3-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_4$

Хиральные 2,2'-бипирролидины **141** были синтезированы в результате внутримолекулярного *анти*-селективного диаминирования алкенов **142** в присутствии NIS. Реакция диаминирования не ограничивается циклизациями незамещенных 1,8-диаминоокт-4-енов. Так, диамин **142** с  $R^2 = \text{Me}$  циклизуется с образованием хирального 2,2'-бипирролидина **141**, а в результате 6-экзо-циклизации деп-5-ен-1,10-диамина **143** образуется 1,1'-бис(3-бромфенил)-2,2'-биперидин (**144**) (схема 49).

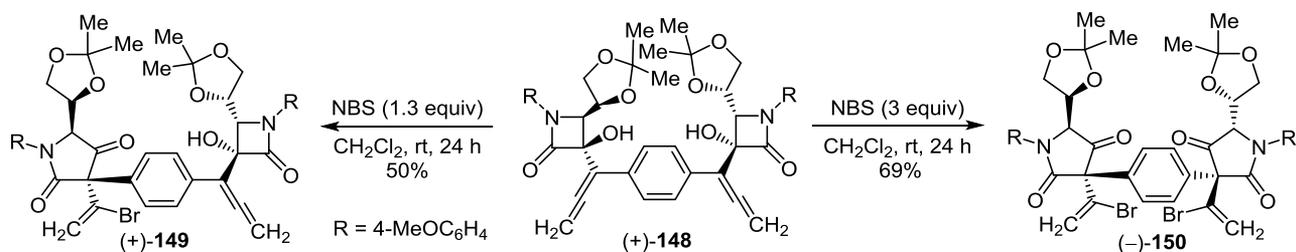
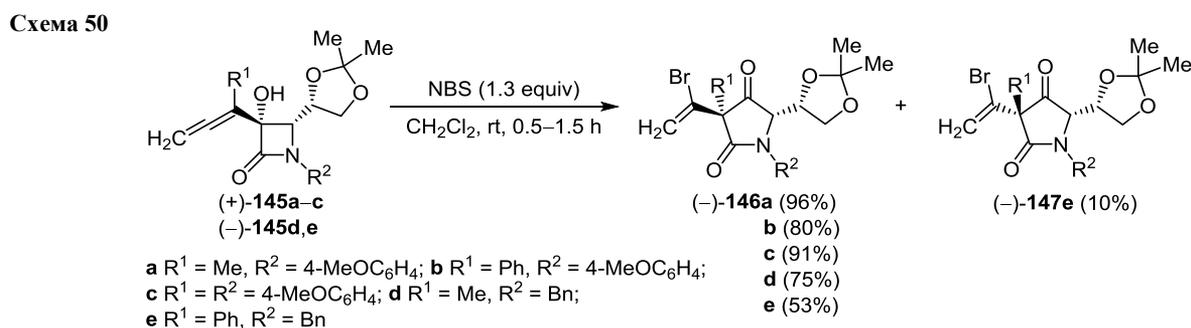


$R^1 = t\text{-Bu, Bn, Ph, 2-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, 4\text{-NCC}_6\text{H}_4,$   
 $2\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-IC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4; R^2 = \text{H, Me}$



Метод был использован для диастереоселективного синтеза лигандов на основе *транс*-бипирролидина.<sup>54</sup>

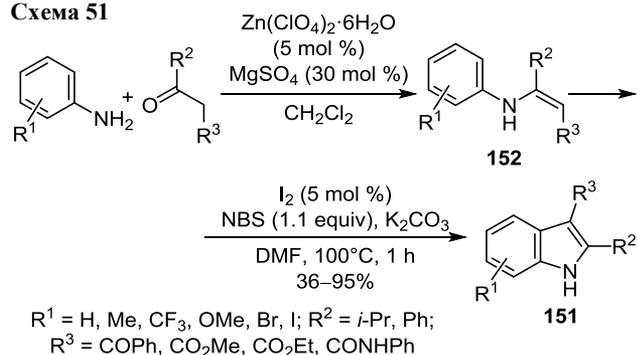
Эффективная реакция расширения лактамного цикла алленолов **145a–e** происходит при действии NBS в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с образованием  $\gamma$ -лактамов **146a–e** и **147e** в результате контролируемого расщепления связи C–C  $\beta$ -лактамного цикла. Интересно, что в присутствии 1.3 экв. NBS субстрат **148** претерпевает одно расширение, приводящее к продукту **149**, тогда как при использовании 3 экв. NBS происходит преимущественно двойное расширение с образованием соединения **150** (схема 50). В отличие от содержащих по два цикла 2-азетидинона алленолов, перегруппировки которых с высокой диастереоселективностью приводят к соответствующим производным тетрамовой кислоты (tetramic acid) ( $\beta$ -лактамные аддукты), в реакциях связанных с 2-индолиноновым фрагментом алленолов в аналогичных условиях образуются в качестве единственных или основных продуктов хиолин-2,3-дионы ( $\delta$ -лактамные аддукты). Некоторые алленовые лактамы образуют смеси региоизомерных продуктов, которые легко разделяются хроматографически. Полученные продукты примечательны тем, что содержат четвертичный стереоцентр.<sup>55</sup>



## 1.6. Индолы

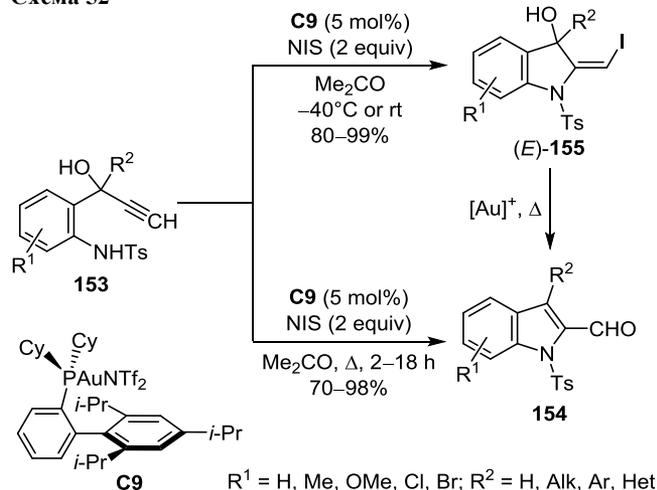
Индолы **151** можно синтезировать в катализируемой  $I_2$  окислительной циклизации *N*-ариленаминов **152** при участии NBS в качестве окислителя (схема 51). На выходы продуктов и состав реакционной смеси влияют природа заместителей и стерические препятствия в субстратах. Так, выходы падают при наличии заместителя в положении 2 арильного заместителя. *m*-Замещенные исходные соединения **152** в стандартных условиях образуют по два региоизомера. Амидо- и изопропилзамещенные енамины **152** взаимодействуют с трудом, образуя несколько неидентифицируемых побочных продуктов.<sup>56</sup>

Схема 51



В результате катализируемой комплексом золота **C9** циклоизомеризации 1-[2-(тозиламино)фенил]проп-2-ин-1-олов **153** в присутствии NIS при кипячении в  $\text{Me}_2\text{CO}$  образуются 1*H*-индол-2-карбальдегиды **154**, а при комнатной температуре – (*E*)-2-(иодметил)индолин-3-олы **155** (схема 52).

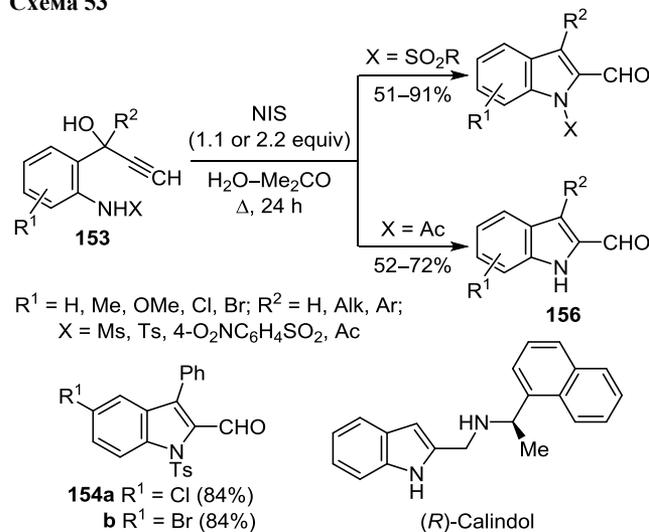
Схема 52



Реакция может проводиться и без катализа золотом. В качестве исходных соединений могут быть использованы также 1-[2-(ацетиламино)фенил]проп-2-ин-1-олы **153**, однако в этом случае полученные 1*H*-индол-2-карбальдегиды **156** не содержат защитной группы. Примечательно, что таким способом были получены

1*H*-индол-2-карбальдегиды **154a,b**, которые не удалось получить в аналогичных реакциях из тех же субстратов с использованием золота в качестве катализатора. Описанный метод был применен для синтеза биоактивного индольного алкалоида (*R*)-калиндол (*(R)*-calindol)<sup>58</sup> (схема 53).

Схема 53

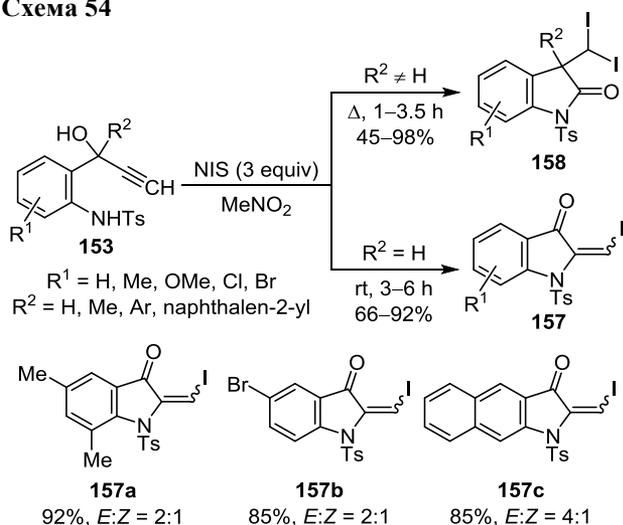


1-Арил-1*H*-индол-3-карбонитрилы были получены из 2-арил-3-(ариламино)алк-2-еннитрилов в результате галогенирования NBS или NCS и последующей катализируемой  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$  внутримолекулярной циклизации. Предполагается, что процесс протекает через образование арилнитрениевых ионных интермедиатов, которые претерпевают электрофильное ароматическое замещение с образованием производного 1-арил-1*H*-индола.<sup>59</sup>

Циклоизомеризация 1-[2-(тозиламино)фенил]проп-2-ин-1-олов **153** в 2-(иодметил)индолин-3-олы **157** и *гем*-3-(дииодметил)индолин-2-олы **158** в присутствии NIS протекает хемоселективно, причем вторичные и третичные спиртовые субстраты образуют исключительно 3- и 2-оксиндолные продукты соответственно. В случае  $R^2 \neq \text{H}$  полученный предполагаемый продукт иодаминоциклизации, генерируемый *in situ* действием NIS, подвержен 1,2-сдвигу гидроксильной группы, который сопровождается 1,2-миграцией алкильной группы и окислением спиртового фрагмента с образованием *гем*-3-(дииодметил)индолин-2-оновой циклической системы **158**. С другой стороны, в субстратах с  $R^2 = \text{H}$  1,2-сдвиг гидрид-иона и окисление вторичного карбинольного атома углерода приводит к образованию производных 2-(иодметил)индолин-3-она **157** (схема 54). По мнению авторов, реакция получения 2-оксиндолов представляет собой чрезвычайно редкий пример как 1,2-сдвига гидроксильной группы, так и двойной миграции двух функциональных группы под действием NIS.<sup>60</sup>

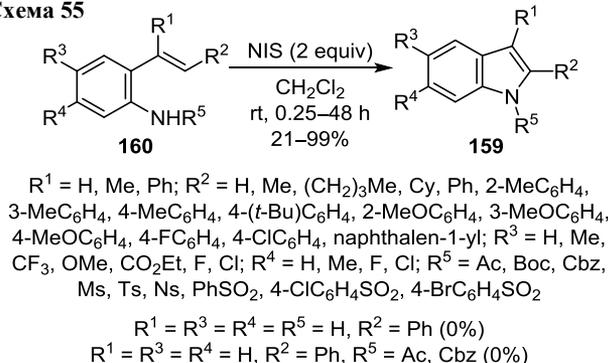
Синтез ряда индолов **159** с различными функциональными группами был осуществлен из *N*-тозил-2-алкениланилинов **160** в результате образования связи

Схема 54



C–N и ароматизации с участием NIS. В то время как субстрат **160** с *N*-Вос-защитной группой образует индол **159** с умеренным выходом, субстраты с сульфон-амидной группой образуют продукты с высокими выходами (за исключением группы *Ns*), *N*-ацетил- и *N*-Cbz-защищенные, а также незащищенные субстраты вообще не образуют продуктов (схема 55). Что касается влияния заместителей в фенильном цикле алкенового фрагмента исходных соединений **160**, выяснилось, что и электронодонорные, и электроноакцепторные заместители в различных положениях цикла образуют продукты **159** с умеренными и высокими выходами. Однако субстраты с сильными электроноакцепторными заместителями (например,  $\text{NO}_2$ ) не образуют ожидаемых продуктов. В случае  $R^2 = \text{Ar}$  исходные соединения **160**, содержащие в фенильном цикле электронодонорные группы (4-*Me*, 2-*MeO*, 4-*MeO*), образуют продукты **159**, а также 3-арилзамещенные индолы в соотношении 9.1:1 (4-*Me*), 1:2 (2-*MeO*) и 1:2.8 (4-*MeO*). Последний факт, очевидно, объясняет механизм реакции, включающий 1,2-миграцию арильной группы.<sup>61</sup>

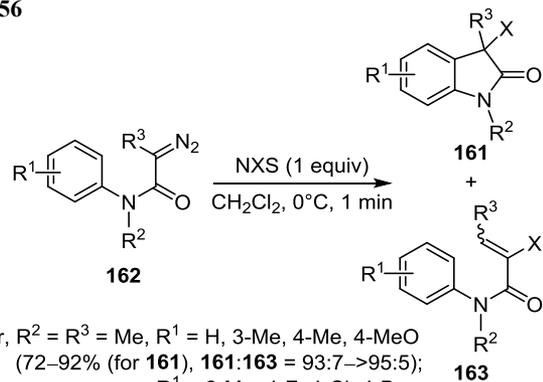
Схема 55



3-Галоген-2-оксииндолы **161** были синтезированы циклизацией *N*-арилдизоамидов **162** при действии NXS. Предполагается, что реакция протекает через образование ионов диазона и последующее внутри-

молекулярное алкилирование по Фриделю–Крафтсу (схема 56). В соответствующей реакции с NBS могут участвовать различные замещенные диазоамиды **162**. Электронная природа заместителей и их положение оказывают существенное влияние на хемоселективность реакции в пользу продукта алкилирования по Фриделю–Крафтсу – соединения **161**, либо продукта β-элиминирования гидрида<sup>62</sup> – соединения **163** (схема 56).

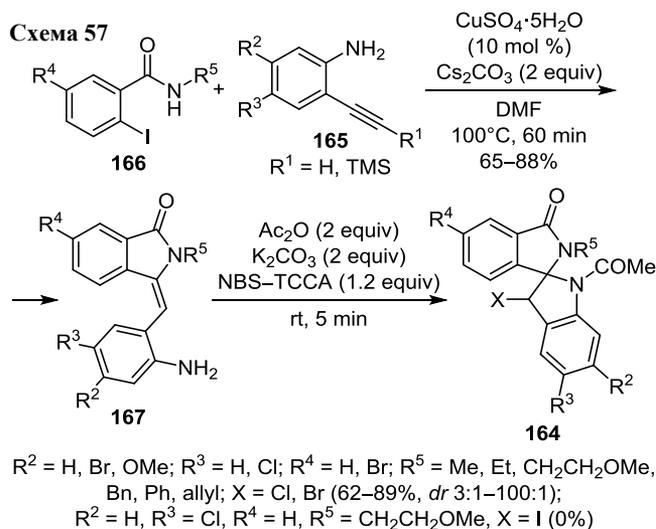
Схема 56



### 1.7. Изоиндолинон-индолины

Синтез спироконденсированных изоиндолинон-индолинов **164** возможен в результате катализируемой медью C-терминальной атаки 2-алкиниланилинов **165** на 2-иодбензамиды **166** с последующим действием NBS и трихлоризоциануровой кислоты (ТССА) в присутствии  $\text{Ac}_2\text{O}$  на промежуточные изоиндолиноны **167**<sup>63</sup> (схема 57).

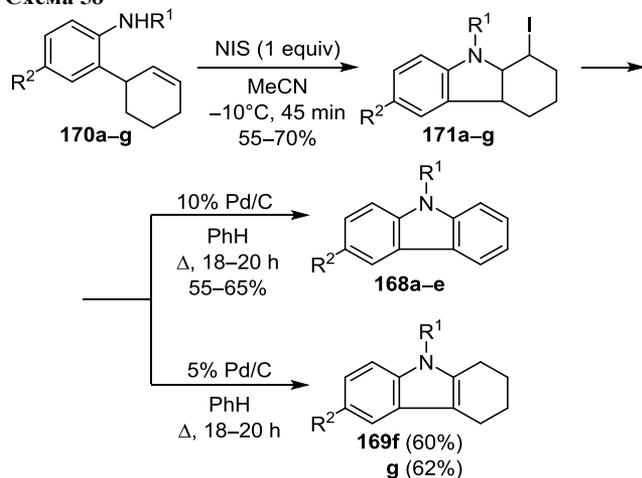
Схема 57



### 1.8. Карбазолы

Карбазолы **168a–e** и тетрагидрокарбазолы **169f,g** синтезированы с высокими выходами в результате гетероциклизации 2-циклогекс-2'-ен-1'-иланилинов **170a–g**

Схема 58



**a** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Br; **b** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Et; **c** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Me;  
**d** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Cl; **e** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H; **f** R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = H;  
**g** R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Cl

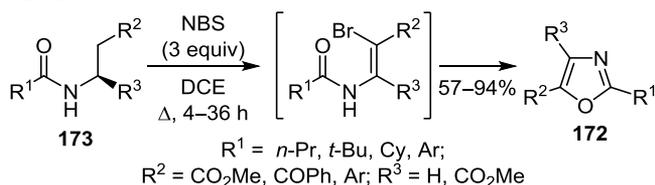
с участием NIS в MeCN при  $-10^\circ\text{C}$  в течение 45 мин и последующего нагревания при кипячении полученных не очень устойчивых промежуточных продуктов **171a–g** с Pd/C в PhH при кипячении (схема 58). Попытки проведения подобной гетероциклизации с NBS не увенчались успехом.<sup>64</sup>

## 2. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ

### 2.1. Оксазолы и их гидрированные аналоги

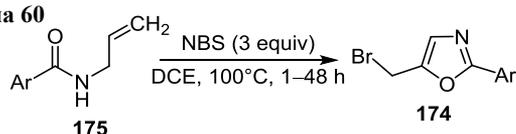
Двух- и трехзамещенные функционализированные оксазолы **172** были получены окислительной циклизацией производных *N*-ацилированных аминокислот **173** в присутствии NBS без использования катализаторов (схема 59). Реакция применима к широкому ряду субстратов, включая алифатические и ароматические соединения с различными электронными свойствами.<sup>65</sup>

Схема 59



2,5-Дизамещенные оксазолы **174** были получены в результате внутримолекулярной окислительной циклизации *N*-аллилбензамидов **175** с участием NBS без применения катализаторов<sup>66</sup> (схема 60).

Схема 60



Ar = Ph, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,3-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,6-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, naphthalen-1-yl (53–91%); Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (0%)

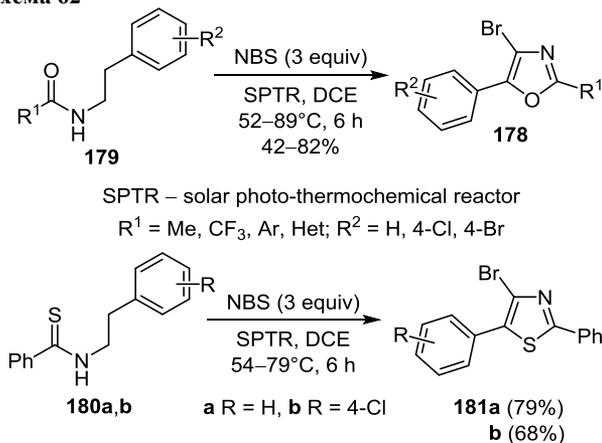
Реагент Кори–Кима (NBS–Me<sub>2</sub>S) был использован для внутримолекулярной циклизации енамидов **176** в 2,5- и 2,4,5-замещенные оксазолы **177** в присутствии мягкого основания K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (схема 61). Следует отметить, что в отсутствие основания, но при прочих равных условиях получена только смесь *E*- и *Z*-β-броменамидов. Реакция эффективно проходит для субстратов с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями в ароматическом цикле и гетероароматическими заместителями в ароматическом цикле α- и β-замещенных енамидов **176**, как правило, не влияет на выходы 2,4,5-замещенных оксазолов **177**, однако при наличии электроноакцепторного β-заместителя в енамиде (например, в случае *N*-стирилбензамидов) реакция не идет.<sup>67</sup>

Схема 61



2,5-Дизамещенные 4-бромоксазолы **178** синтезировали в результате проведенного в специально сконструированном реакторе солнечного фототермохимического бромирования связи C(sp<sup>3</sup>)–H *N*-(2-арилэтил)-амидов **179** с использованием NBS в 1,2-дихлорэтане (DCE) в течение 6 ч (с 10.00 до 16.00) в солнечные дни. В аналогичной реакции *N*-(2-арилэтил)тиобензамидов **180a,b** образуются соответствующие 2,5-дизамещенные 4-бромтиазолы **181a,b** (схема 62). Авторы предложили следующий механизм реакции: бензильное бромирование, сопровождающееся образованием связи C–O в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения, и второе бензильное бромирование, сопровождающееся элиминированием HBr, приводят к формированию оксазольного цикла. Третье бромирование оксазольного цикла приводит к конечному продукту. Недостатки метода: 1) солнечное фототермохимическое бензильное бромирование является ограничением метода, так как в положении 5 допустим только

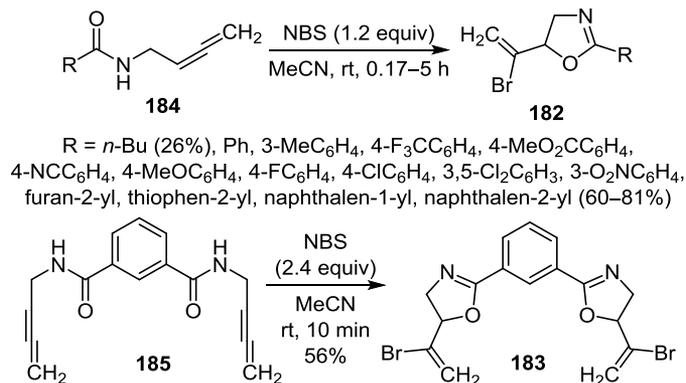
Схема 62



арильный заместитель; 2) отсутствие точного контроля за освещением и температурой реакции; 3) необходимость использования 3 экв. NBS.<sup>68</sup>

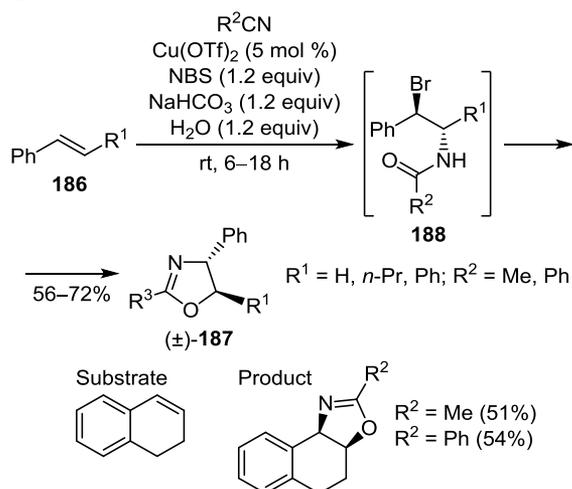
Производные оксазолина **182** и бисоксазолина **183** получены электрофильной циклизацией *N*-(бута-2,3-диен-1-ил)амидов **184** и **185** с помощью NBS при комнатной температуре<sup>69</sup> (схема 63).

Схема 63



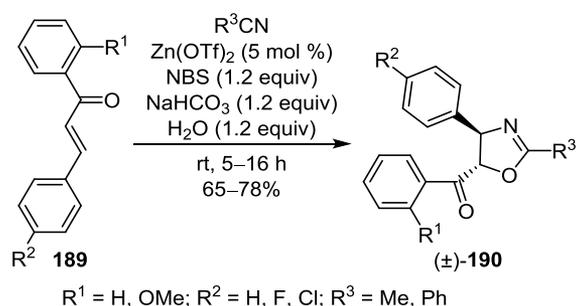
Обработкой алкенов **186** NBS, нитрилом, NaHCO<sub>3</sub> и H<sub>2</sub>O в присутствии Cu(OTf)<sub>2</sub> или Zn(OTf)<sub>2</sub> стереоселективно синтезированы оксазолины **187** (через бромамидный интермедиат **188**, схема 64). *транс*-Стильбен, стирол, 1,2-дигидронафталин, инден и β-пропилстирол в реакции с MeCN и PhCN непосредственно образуют соответствующие оксазолины **187**. В то же время циклогексен и *цис*-циклооктен образуют исключительно бромамиды **188**, которые не циклизуются в оксазолины **187** даже в течение продолжительного времени. Обработка DBU и Et<sub>3</sub>N превращает бромамиды **188** в соответствующие оксазолины **187**. Реакция также была распространена на халконы **189**, образующие продукты **190**<sup>70</sup> (схема 65).

Схема 64



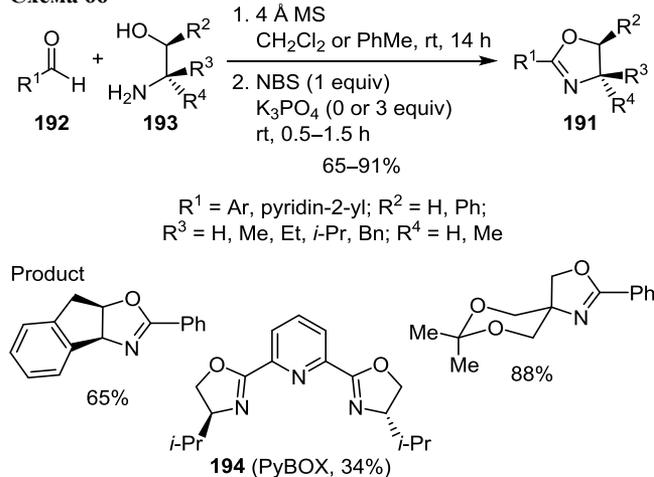
Синтез 2-замещенных оксазолинов **191** предложено проводить с участием альдегидов **192**, аминспиртов **193** и NBS в качестве окислителя (схема 66). Этот метод не ограничивается получением пятичленных

Схема 65



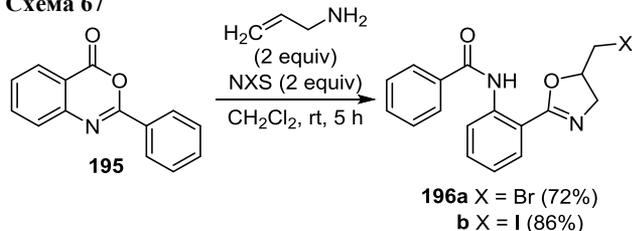
оксазолинов. Так, использование 3-аминопропан-1-ола позволяет получить с высоким выходом соединения с шестичленным 5,6-дигидро-1,3-оксазиновым циклом. Подходящими субстратами в реакции оказались алифатические, умеренно электронодонорные ароматические альдегиды, а также ароматические альдегиды с электроноакцепторными группами и электроноакцепторный гетероароматический пиридин-2-карбальдегид. Ароматические альдегиды с электроноакцепторными заместителями обычно требуют незначительного изменения условий реакции вследствие возросшей чувствительности производных оксазолина к действию кислот: реакцию в этом случае проводят в PhMe в присутствии неорганических оснований (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>). В то же время электронодонорные ароматические альдегиды (салицилальдегид, 4-гидроксибензальдегид, пиррол-2-карбальдегид) не подходят для этой реакции, поскольку они быстро вступают в электрофильное ароматическое замещение под действием NBS. С помощью описанного метода из пиридин-2,6-дикарбальдегида может быть синтезирован известный 2,6-бис-(4,5-дигидрооксазол-2-ил)пиридиновый лиганд **194** (PyBOX). Предполагается, что NBS играет роль источника ионов брома.<sup>71</sup>

Схема 66



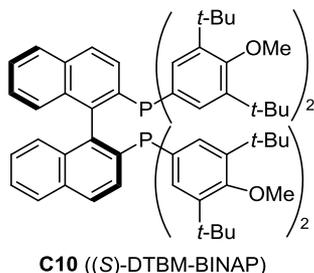
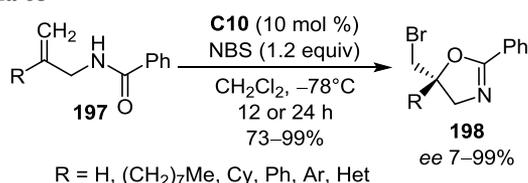
Еще одним способом синтеза оксазолинов является тандемный метод раскрытия–замыкания цикла. Реакция протекает в мягких условиях и представляет собой рециклизацию бензоксазин-4-онов **195** в 2,5-дизамещенные оксазолины **196**<sup>72</sup> (схема 67).

Схема 67



Для проведения энантиоселективной бромциклизации аллиламинов **197** под действием NBS в хиральные бромированные оксазолины **198** с тетразамещенным атомом углерода, которые могут быть превращены в синтетически полезные хиральные строительные фрагменты, было предложено использовать (*S*)-DTBM-BINAP (катализатор **C10**, схема 68). Сравнимую с NBS эффективность в этой реакции продемонстрировали и другие бромлирующие агенты: 2,4,4,6-тетрабромциклогекса-2,5-диен-1-он, 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин и *N*-бромацетамид.<sup>73</sup>

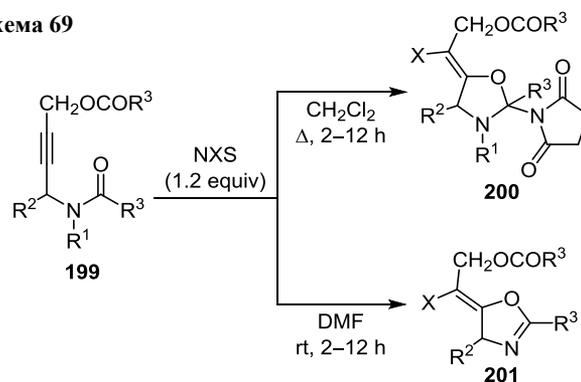
Схема 68



5-экто-диг-Иодциклизация *N*-сульфонил-*N*-пропаргиламинов **199** под действием NIS приводит к образованию различных оксазолидинов **200** и 5-(иодалкилиден)-4,5-дигидрооксазолов **201** (схема 69). Полученные 4,5-дигидрооксазолы **201** могут быть далее превращены в соответствующие оксазолы в присутствии O<sub>2</sub>.<sup>74</sup>

В реакции *N*-тозиламиноспиртов **202a–c** и стиролов **203a,b** в присутствии NBS, активированного AgOTf, образуются производные оксазолидина **204a–c**. Взаимодействие незамещенного *N*-тозиламиноспирта **202** (R = H) со стиролом (**203b**) (Ar = Ph) приводит к смеси двух различных гетероциклов – морфолина (**205**) и оксазолидина **204d** в соотношении 2:1 (схема 70), образующихся в результате вицинального и геминального присоединения соответственно. Предполагается, что процесс присоединения должен включать образование бензильного карбокатионного интермедиата, а также семипинакольную перегруппировку в результате 1,2-сдвига фенильной группы. Последняя трансформация была подтверждена экспериментами с дейтериевыми метками.<sup>75</sup>

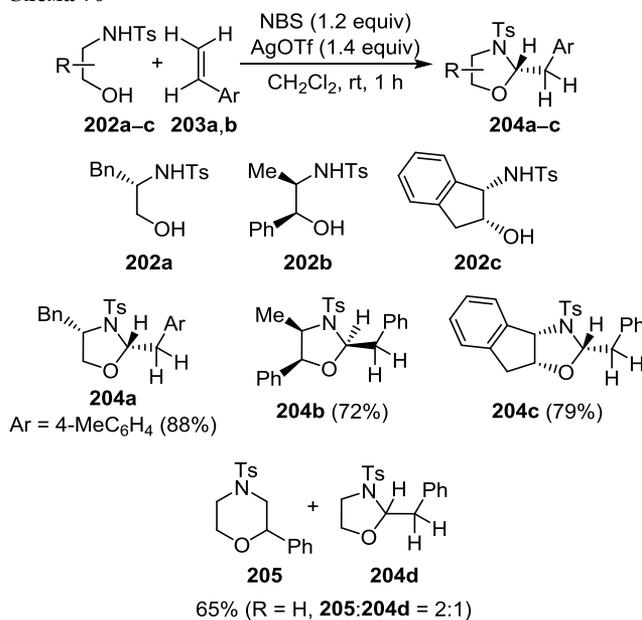
Схема 69



**200** X = I, R<sup>1</sup> = Ts, R<sup>2</sup> = Ph, 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, naphthalen-2-yl; R<sup>3</sup> = OEt, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (38–94%);  
X = I, R<sup>1</sup> = Ts, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = cycloC<sub>5</sub>H<sub>9</sub> (0%);  
X = I, R<sup>1</sup> = Ts, R<sup>2</sup> = furan-2-yl, R<sup>3</sup> = Ph (0%);  
X = I, R<sup>1</sup> = SO<sub>2</sub>Ph, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Ph (93%);  
X = I, R<sup>1</sup> = SO<sub>2</sub>Ph, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (73%);  
X = Br, R<sup>1</sup> = Ts, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Ph (16%);  
X = Cl, R<sup>1</sup> = Ts, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Ph (0%)

**201** X = I, R<sup>1</sup> = Ts, R<sup>2</sup> = Ph, 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, naphthalen-2-yl; R<sup>3</sup> = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (56–83%);  
X = I, R<sup>1</sup> = Ts, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = OEt (0%);  
X = I, R<sup>1</sup> = SO<sub>2</sub>Ph, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Ph (78%);  
X = I, R<sup>1</sup> = SO<sub>2</sub>Ph, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (80%);  
X = Br, R<sup>1</sup> = Ts, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Ph (60%);  
X = Cl, R<sup>1</sup> = Ts, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Ph (0%)

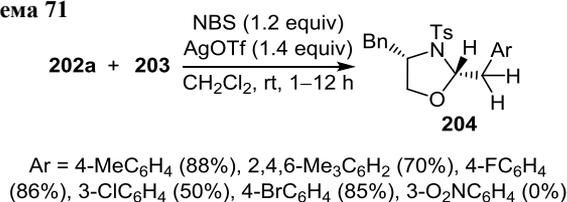
Схема 70



Изучено влияние заместителя в арильной группе стирола **203** на выходы продуктов **204**. Так, при наличии электронодонорных заместителей оксазолидины **204** образуются с высокими выходами и диастереоселективностью. Субстраты **203** с такими электроноакцепторными заместителями, как F и Br, также образуют соответствующие продукты **204** с высокими выходами (схема 71). В то же время в случае

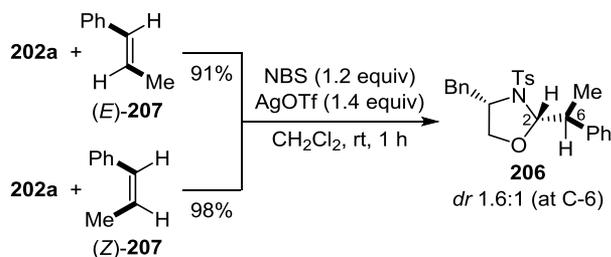
*m*-хлорзамещенного стирола наряду с желаемым продуктом образуется незащелоченный бромэфир, а высокоэлектродефицитный *m*-нитростирол вообще не вступает в реакцию присоединения.<sup>75</sup>

Схема 71



Диастереомерные алкены проявляют стереоконвергенцию при образовании оксазолидинов, что было продемонстрировано на примере получения единственного продукта **206** с одинаковой стереохимией у стереогенных центров 2 и 6 из диастереомерных алкенов (*E*)- и (*Z*)-**207** (схема 72). Метод был применен для стереоселективного синтеза псевдопролинов.<sup>75</sup>

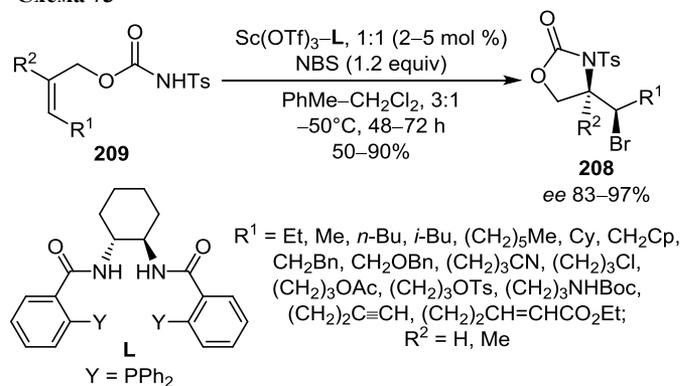
Схема 72



Оптически активные производные оксазолидинона **208**, содержащие различные функциональные группы, были получены в результате энантиоселективной бром-аминоциклизации аллил-*N*-тозилкарбаматов **209**, катализируемой комплексом Sc(OTf)<sub>3</sub> с хиральным фосфиновым лигандом **L**. В реакцию могут вступать многие (*Z*)-алкенил-*N*-тозилкарбаматы **209**, в том числе с линейными и разветвленными алкильными заместителями в олефиновом фрагменте, субстраты, содержащие в боковых цепях различные функциональные группы (OBn, OAc, OTs, CN, Cl, NHBoc), а также алкиновые и α,β-ненасыщенные эфирные группы, и (*Z*)-трехзамещенные олефины. Во всех случаях региоселективно образуются продукты 5-экзо-циклизации **208** (схема 73). Однако в случае изученного субстрата с (*E*)-конfigurацией была получена смесь продуктов 5-экзо- и 6-эндо-циклизации с различными *ee*.<sup>76</sup>

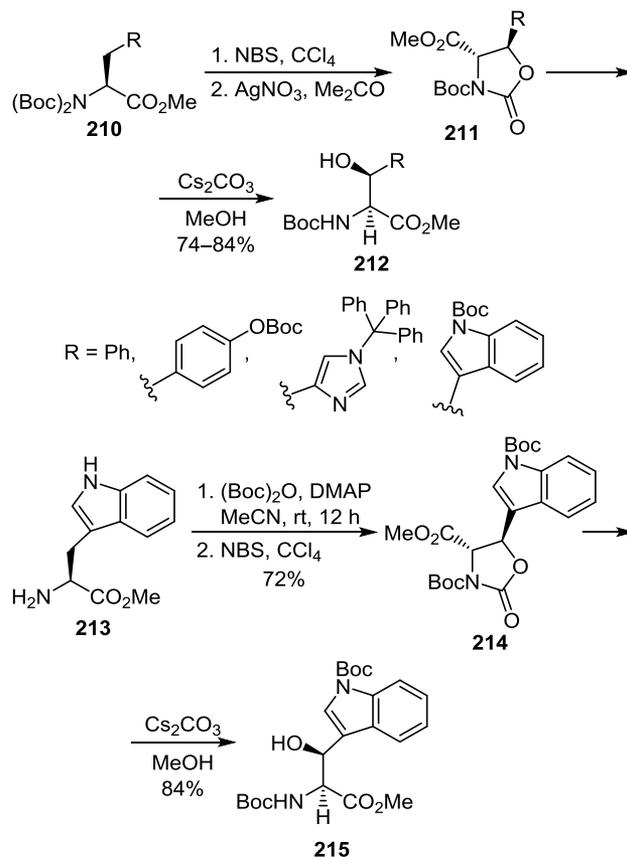
Радикальное бромирование Вос-защищенных α-аминокислот **210** с помощью NBS и последующую обработку полученных бромидов AgNO<sub>3</sub> в Me<sub>2</sub>CO с преимущественным образованием *транс*-оксазолидинонов **211** использовали в качестве одной из промежуточных стадий в синтезе энантиомерно чистых *трео*-β-гидрокси-α-аминокислотных производных фенилаланина, тирозина, гистидина и триптофана **212**. Полученные в разных соотношениях *транс*- и *цис*-оксазолидиноны были разделены, и промежуточные продукты *транс*-**211**

Схема 73



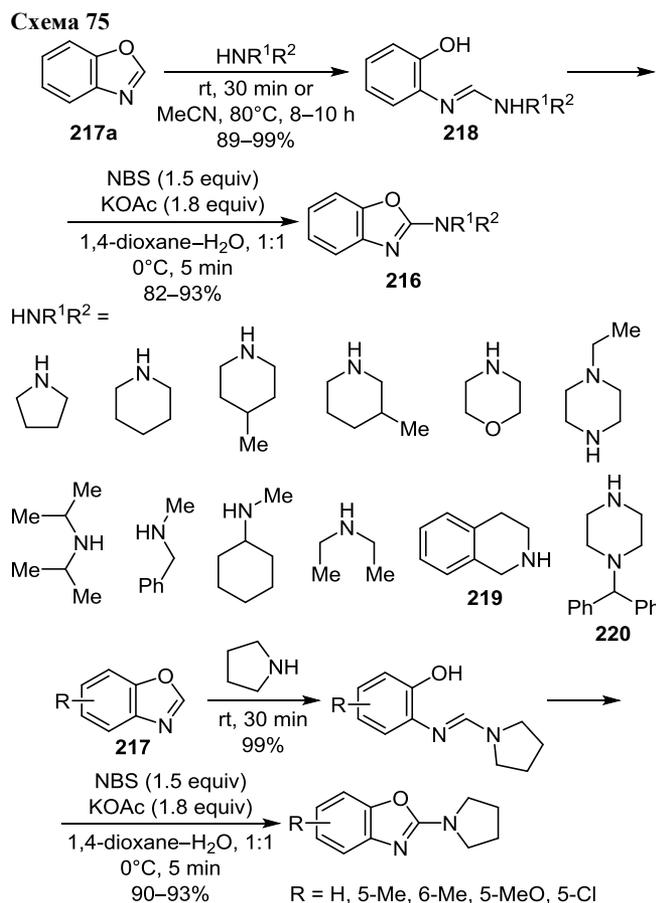
были подвергнуты каталитическому гидролизу с помощью Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в MeOH, в результате чего образовались энантиомерно чистые *трео*-β-гидрокси-α-аминокислотные производные **212**. Примечательно, что по мере того как арильные заместители становятся все более электронодонорными при переходе от фенилаланина к триптофану, превращение промежуточных бромидов в оксазолидиноны **211** становится все легче, а стереоселективность этой стадии возрастает. Так, защита Вос-группой и радикальное бромирование с помощью NBS соединения **213** непосредственно приводит к образованию с выходом 72% оксазолидинона **214**, гидролизом которого получено производное β-гидрокситриптофана **215**<sup>77</sup> (схема 74).

Схема 74



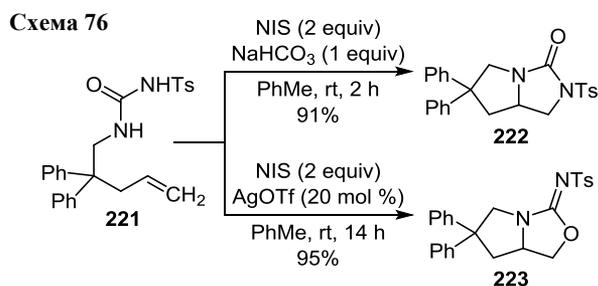
## 2.2. Бензоксазолы

Бензо[*d*]оксазол-2-амины **216** были синтезированы в результате раскрытия цикла бензо[*d*]оксазола (**217a**) в реакции со вторичными аминами и последующей окислительной циклизации полученных амидинов **218** под действием окислителя NBS. Циклические алифатические вторичные амины, а именно пиперидин и его производные, пирролидин, морфолин и производные пиперазина, гладко вступают в реакцию раскрытия цикла соединения **217a** с образованием амидиновых аддуктов **218**, которые далее циклизуются при 0 °С в течение 5 мин. При применении эквимольных количеств субстратов **217a** и **219** или **220** можно прямо получить целевое соединение **216** без выделения амидинов **218** (схема 75). В случае ациклических алифатических вторичных аминов размыкание цикла происходит при повышении температуры до 80 °С и продлении времени реакции до 8–10 ч. В случае линейных алифатических аминов для стадии раскрытия цикла требуется катализатор Sc(OTf)<sub>3</sub>.<sup>78</sup>

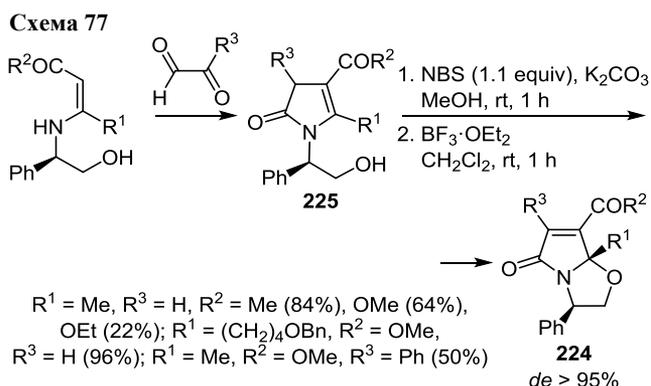


## 2.3. Другие производные оксазолов

Взаимодействием *N*- $\delta$ -алкенил-*N*'-тозилмочевины **221** с NIS, в зависимости от условий реакции, можно получить либо бициклический имидазолидин-2-он **222** (диаминирование), либо бициклическую изомочевину **223** (алкоксиаминирование)<sup>79</sup> (схема 76).

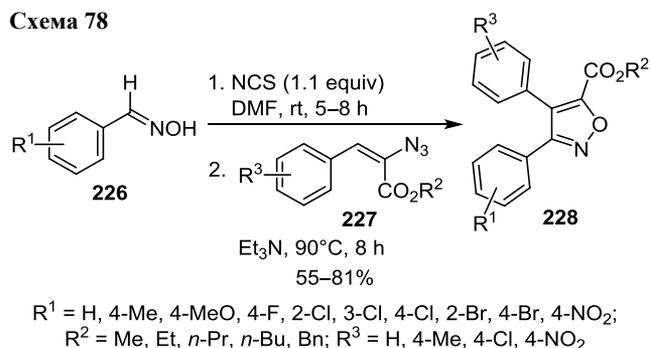


Энантимерно чистые *cis*-ненасыщенные бициклические  $\gamma$ -лактамы **224** были синтезированы реакцией NBS с 1-(2-гидрокси-1-фенилэтил)пирролин-2-онами **225**<sup>80</sup> (схема 77).



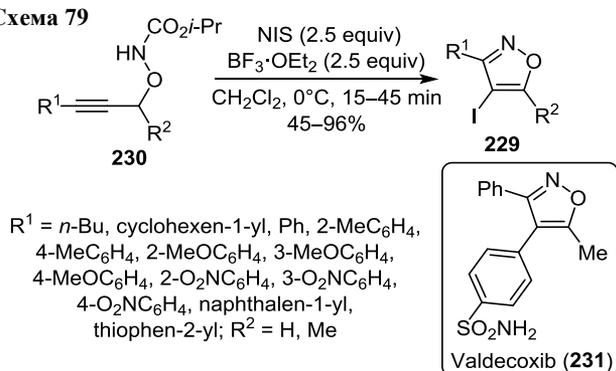
## 2.4. Изоксазолы

1,3-Диполярное циклоприсоединение ароматических оксимов **226** к  $\alpha$ -азидоакрилатам **227** приводит к образованию 3,4,5-трехзамещенных изоксазолов **228** (схема 78). На выходы продуктов реакции влияет как электронная природа заместителей, так и их пространственное расположение в исходных соединениях.<sup>81</sup>



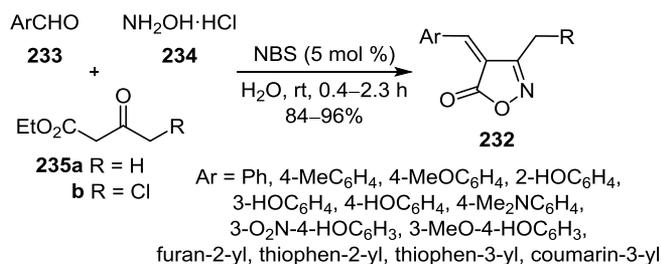
Другой способ синтеза изоксазолов **229** использует иодциклизацию и окисление *N*-алкоксикарбонил-*O*-пропаргилгидроксиламинов **230**. Среди карбаматных защитных групп лучшие результаты показала изопропилоксикарбонильная группа. Метод был применен для синтеза вальдекоксиба (valdecoxib) (**231**) (схема 79) – селективного ингибитора циклооксигеназы-2 (COX-2), который используется как нестероидный противовоспалительный препарат для лечения остеоартрита и ревматоидного артрита.<sup>82</sup>

Схема 79



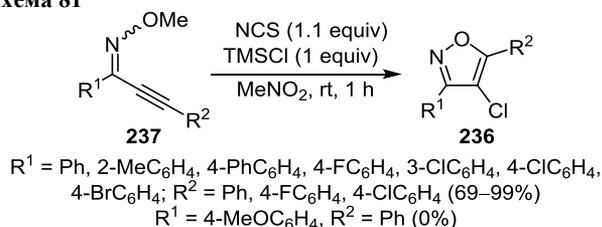
Трехкомпонентный синтез 3,4-дизамещенных изоксазол-5(4*H*)-онов **232** заключается в реакции ароматических арил- или гетероарилальдегидов **233**, гидрохлорида гидроксилamina (**234**) и 1,3-дикарбонильных соединений – этилацетоацетата (**235a**) или этил-4-хлорацетоацетата (**235b**), в присутствии катализатора NBS в водной среде при комнатной температуре<sup>83</sup> (схема 80).

Схема 80



4-Хлоризоксазолы **236** синтезированы с умеренными и высокими выходами из (*E/Z*)-*O*-метилоксимов алкинонов **237** в результате хлорирования и циклизации (схема 81). В синтезе используется сочетание NCS и триметилхлорсилана (TMSCl) в MeNO<sub>2</sub>, в котором *in situ* образуются Cl<sub>2</sub> и HCl. Данный метод применим также для синтеза 4-бром- и 4-иодоксазолов при использовании NBS и NIS вместо NCS. Условия реакции способствуют изомеризации обычно неспособных к циклизации (*E*)-*O*-метилоксимов алкинонов в (*Z*)-изомеры. Последние легко циклизуются в целевые изоксазолы, что позволяет получать 4-галогенизоксазолы как из (*Z*)-, так и (*E*)-*O*-метилоксимов алкинонов **237**.<sup>84</sup>

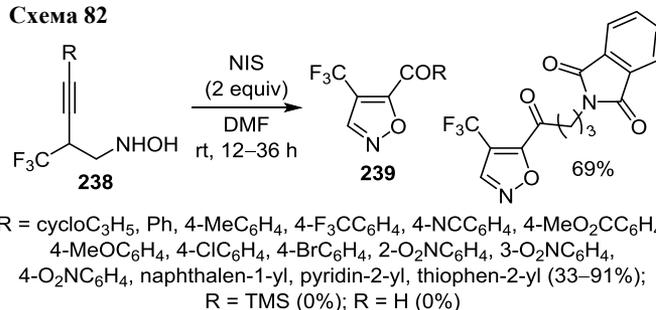
Схема 81



Окислительной циклизацией *N*-[2-(трифторметил)-алк-3-ин-1-ил]гидроксилaminов **238** при содействии NIS были получены 4-(трифторметил)-5-ацилизоксазолы **239**. NIS в этой реакции играет роль и окислителя, и

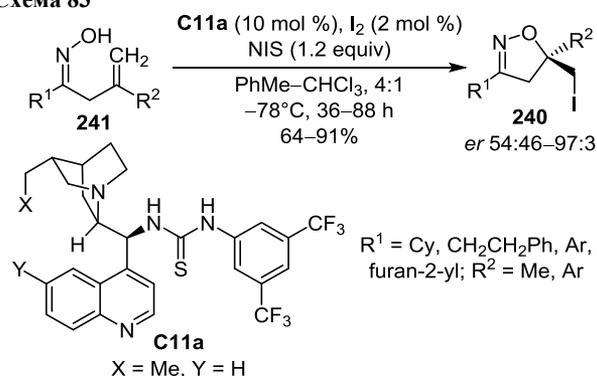
электрофила. Реакция применима для аминов **238** с различными арильными заместителями. Субстраты **238** с электронодонорными и электроноакцепторными арильными заместителями в алкиновом фрагменте образуют изоксазолы **239** с умеренными и высокими выходами. Ожидаемый продукт не образуется, если субстрат **238** содержит триметилсилильную группу или является терминальным алкином (схема 82). В исходном соединении также могут присутствовать и другие перфторалкильные группы, например *n*-C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>. В то же время наличие в 1,3-сопряженных енинах перфторалкильной группы в положении 2 рядом с тройной связью критически важно для проведения описанной циклизации, так как при использовании в качестве субстратов 1,3-сопряженных енинов, содержащих метильную или фенильную группу вместо CF<sub>3</sub>, целевые соединения не обнаружены.<sup>85</sup>

Схема 82



Образование Δ<sup>2</sup>-изоксазолинов **240**, содержащих четвертичный стереогенный центр, проходит в результате энантиоселективной циклизации β,γ-ненасыщенных оксимов **241** с использованием NIS в присутствии I<sub>2</sub> и тиомочевины **C11a** с фрагментом дигидроцинонидина (схема 83). Реакция распространяется на множество β,γ-ненасыщенных кетоксимов, содержащих ароматические заместители у oleфинового и оксимного атомов углерода, а также на оксимы, содержащие алифатический заместитель у oleфинового атома углерода. В то же время субстраты с алифатическим заместителем у оксимного атома углерода образуют продукты с очень низкими значениями *er*. Таким образом, наличие ароматического заместителя у оксимного атома углерода является существенным условием достижения высокой энантиоселективности.

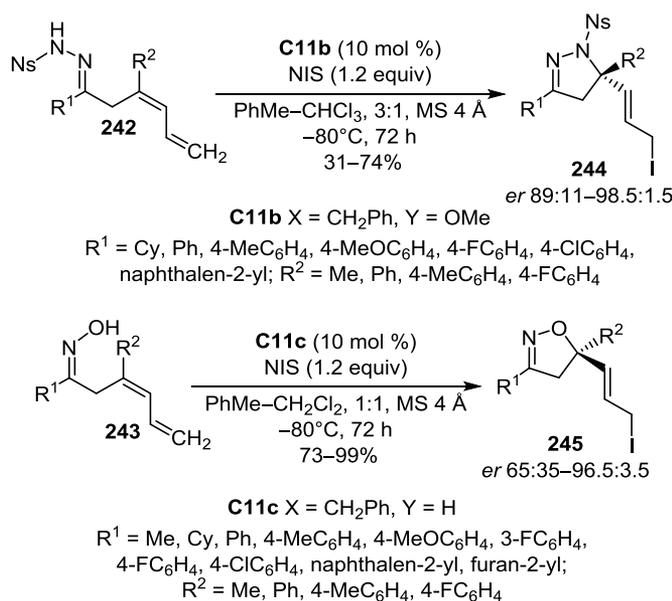
Схема 83



Продукты циклизации оксимов **241** могут быть использованы в дальнейших превращениях.<sup>86</sup>

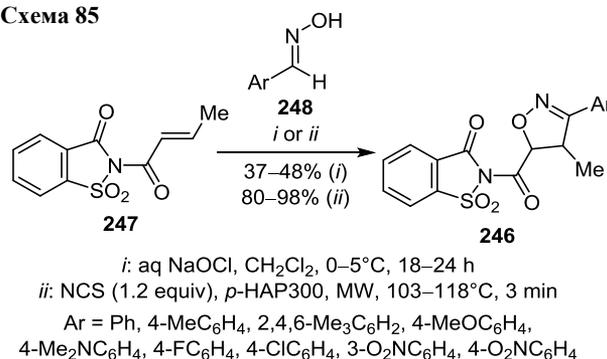
Из гидразонов **242** и  $\beta,\gamma,\delta,\varepsilon$ -ненасыщенных оксимов **243** в результате 1,4-иодфункционализации при участии NIS в присутствии катализаторов **C11b,c** с высокой энантиоселективностью (*er* до 98.5:1.5) получены производные  $\Delta^2$ -пиразолина **244** и  $\Delta^2$ -изоксазолина **245** соответственно, содержащие (*E*)-3-иодпроп-1-еновую группу при четвертичном стереоцентре (схема 84). Для исследуемой 1,4-иодфункционализации пригодны диены, содержащие арильные (электронодонорные и электроноакцепторные) и алифатические заместители. В то же время в реакции могут участвовать только оксимы, содержащие арильные или гетероарильные, но не алифатические заместители, поскольку в последнем случае резко падает энантиоселективность. Напротив, в 1,4-иодаминоциклизации могут участвовать *N*-(4-нитробензосульфонил)гидразоны, содержащие как ароматические, так и алифатические заместители, причем электронная природа арильных заместителей на энантиоселективность не влияет. Общим для обеих реакций является то, что, независимо от природы заместителей, все продукты образуются в виде единственного диастереомера в отношении геометрии олефина.<sup>87</sup>

Схема 84



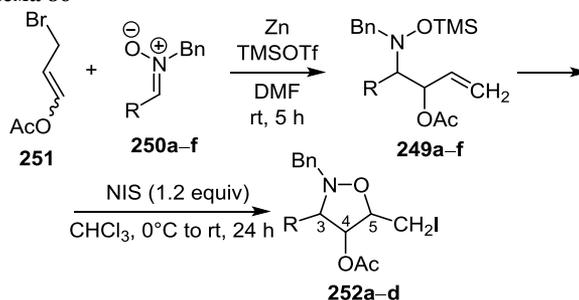
Сообщалось о синтезе аддуктов **246**  $\Delta^2$ -изоксазолина и *N*-замещенного сахараина в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения *N*-кротоноилсахарина (**247**), играющего роль диполярофила, к альдоксимам **248** в присутствии NCS и катализатора гидроксиапатита *p*-HAP300 (Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>) при микроволновом облучении в отсутствие растворителя. По сравнению с классическими условиями реакции (с использованием NaOCl в двухфазной среде) при микроволновом методе продукты образуются со значительно более высокими выходами в течение гораздо меньшего времени без изменения региоселективности; оба метода приводят к образованию только одного региоизомера<sup>88</sup> (схема 85).

Схема 85



1-Алкил-2-ацетокси-*N*-бензил-*N*-триметилсилилокси-бут-3-ен-1-амины **249a–f**, полученные с умеренной диастереоселективностью в результате промотируемого TMSOTf  $\alpha$ -ацетоксиаллилирования нитронов **250a–f** с применением 3-бромпроп-1-ен-1-илацетата (**251**) и металлического Zn в безводном ДМФА, были использованы в стереоспецифической 5-экзо-триг-иодциклизации с участием NIS в CHCl<sub>3</sub> для синтеза 4,5-цис-3-алкил-4-ацетокси-5-(иодметил)изоксазолидинов **252a–d**, которые не удается получить с помощью 1,3-диполярного циклоприсоединения. В то время как алкилзамещенные аддукты **249a–d** претерпевают эффективную иодциклизацию, в случае арилзамещенных соединений **249e,f** целевые изоксазолидины **252e,f** не были получены вообще. Со стереохимической точки зрения из каждого аддукта **249a–d** получен единственный изоксазолидин **252a–d**: так, соединения *син*-**249a–d** образуют продукты 3,4-цис-4,5-цис-**252a–d**, а субстраты *анти*-**249a–d** образуют продукты 3,4-транс-4,5-цис-**252a–d** (схема 86). Данный метод, в отличие от 1,3-диполярных циклоприсоединений, позволяет полностью контролировать региохимию продуктов и обнаруживает неожиданное диастереопредпочтение, ведущее к образованию 4,5-цис-изоксазолидинов независимо от *син*- или *анти*-стереохимии исходного гомоаллилового гидросиламина.<sup>89</sup>

Схема 86

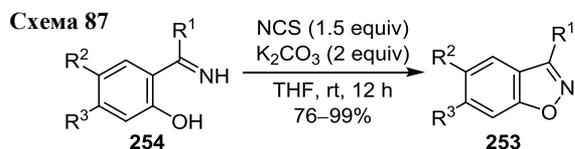


- 249a** R = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>Me (80%, *syn:anti* = 65:35)  
**b** R = *i*-Pr (72%, *syn:anti* = 75:25)  
**c** R = *i*-Bu (70%, *syn:anti* = 57:43)  
**d** R = Cy (87%, *syn:anti* = 80:20)  
**e** R = Ph (75%, *syn:anti* = 60:40)  
**f** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (27%, *syn:anti* = 70:30)

Substrate	Product (yield, %)
<i>syn</i> - <b>249a–d</b>	3,4- <i>cis</i> -4,5- <i>cis</i> - <b>252a–d</b> (65–75)
<i>anti</i> - <b>249a–d</b>	3,4- <i>trans</i> -4,5- <i>cis</i> - <b>252a–d</b> (65–95)

## 2.5. Бензизоксазолы

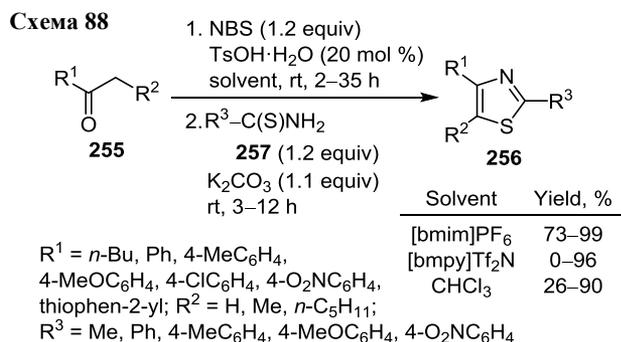
Региоселективное образование 3-замещенных бензо-*[d]*изоксазолов **253** из первичных *o*-гидроксиарилкетиминов **254** проходит в присутствии NCS и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ТГФ<sup>90</sup> (схема 87).



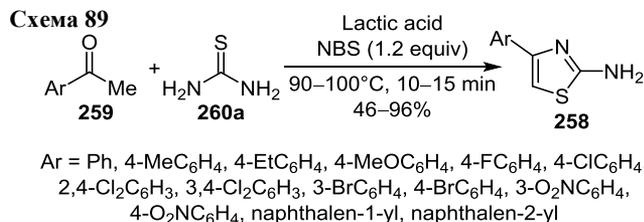
R<sup>1</sup> = Me, Et, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, Ph, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, pyridin-4-yl; R<sup>2</sup> = H, Me, Cl, Br, NO<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H, Me, OMe, F, Br

## 2.6. Тиазолы

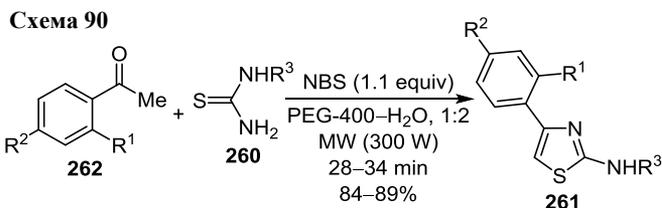
В результате реакции кетонов **255** с NBS в ионных жидкостях, например [bmim]PF<sub>6</sub> и [bmpy]Tf<sub>2</sub>N, в присутствии каталитических количеств TsOH образуются α-бромкетоны, которые далее были превращены в тиазолы **256** добавлением в реакционную смесь тиоамидов **257** и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sup>91</sup> (схема 88).



Описан тандемный синтез Ганча производных тиазол-2-амин **258**, в котором молочная кислота выступает одновременно катализатором и растворителем. Легкодоступные исходные арилметилкетоны **259** региоселективно α-бromируются NBS, а затем при 90–100 °C гетероциклизуются под действием тиомочевин (**260a**) в целевые тиазол-2-амины **258** (схема 89). Субстраты, содержащие сильные электроноакцепторные группы (например, NO<sub>2</sub>), по сравнению с другими исходными соединениями, образуют продукты с более низкими выходами.<sup>92</sup>

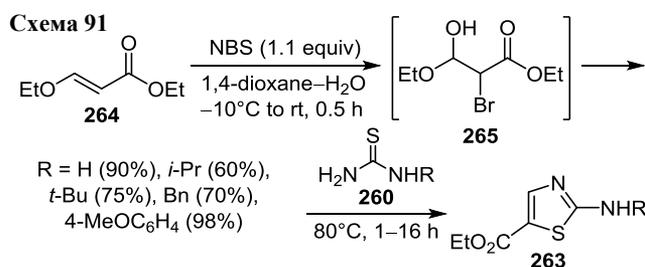


Синтез 4-арилтиазол-2-аминов **261** из ароматических кетонов **262**, NBS и тиомочевин **260** проходит при микроволновом облучении при 80–85 °C в смеси PEG-400–H<sub>2</sub>O, 1:2<sup>93</sup> (схема 90).

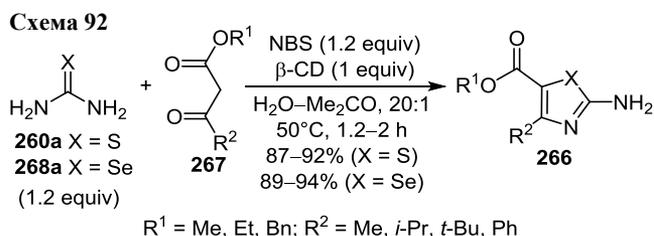


R<sup>1</sup> = H, Cl; R<sup>2</sup> = H, Me, OMe, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H, Me, Ar

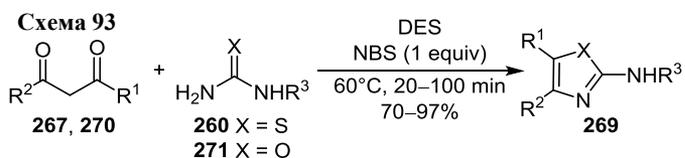
2-Аминотиазол-5-карбоксилаты **263** получены реакцией этил-3-этоксикарлата (**264**) с NBS. Образующийся в ходе этой реакции интермедиат **265** (полуацеталь α-бром-α-формилацетата) циклизуется *in situ* с тиомочевинами **260**, что и приводит к целевым карбоксилатам **263** (схема 91). Метод пригоден для получения *N*-алкил-, *N*-арил- и *N*-бензил-2-аминотиазол-5-карбоксилатов.<sup>94</sup>



Подобный метод был использован для получения 2-амино-4-алкил- и 2-амино-4-арилтиазол-5-карбоксилатов и их селеназольных аналогов **266** в результате α-галогенирования NBS β-кетозэфиров **267** с последующей циклизацией с тиомочевинной (**260a**) или селеномочевинной (**268a**) в присутствии β-циклодекстрина (β-CD) в H<sub>2</sub>O–Me<sub>2</sub>CO, 20:1 при 50 °C<sup>95</sup> (схема 92).



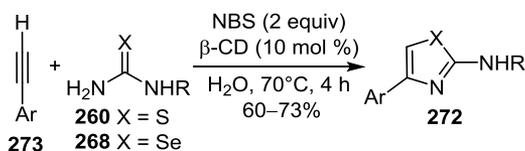
Глубокий эвтектический растворитель (DES) на основе хлорида холина и мочевины применяли в качестве эффективного катализатора и растворителя при синтезе биологически активных тиазол-2-аминов и оксазол-2-аминов **269** из активных метиленовых соединений **267** или **270** и мочевины **271** или тиомочевин **260** и NBS<sup>96</sup> (схема 93).



R<sup>1</sup> = Me, CF<sub>3</sub>, OMe, OEt; R<sup>2</sup> = Me, Ph; R<sup>3</sup> = H, allyl

Тандемный синтез триазолов и селеназолов **272** из алкинов **273** и тиомочевин **260** или селеномочевин **268** с применением NBS проходит в присутствии катализатора  $\beta$ -CD в водной среде (схема 94). Заместители в тиомочевинах **260**, селеномочевинах **268** и арил-ацетиленов **273** существенно не влияют на выходы продуктов **272**. Предполагается, что реакция протекает через *in situ* образование 1-арил-2,2-дибромэтан-1-она из NBS и арилацетилена **273**, который затем взаимодействует с тиомочевинной **260** или селеномочевинной **268** с образованием целевого азола **272**.<sup>97</sup>

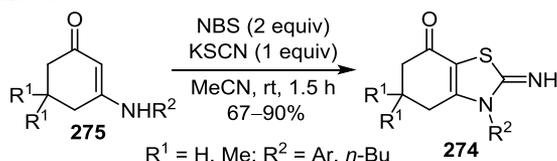
Схема 94



R = H, Me, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Cl-6-MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar = Ph, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, naphthalen-2-yl, pyridin-3-yl

Региоселективный синтез производных 2-имино-2,3,5,6-тетрагидробензо[*d*]тиазола **274**, представляющих интерес для биохимии, осуществлен взаимодействием енаминов **275**, KSCN и 2 экв. NBS в MeCN (схема 95). Реакция протекает через образование промежуточных  $\alpha$ -броменаминов с последующим тиоцианированием и внутримолекулярной циклизацией.<sup>98</sup>

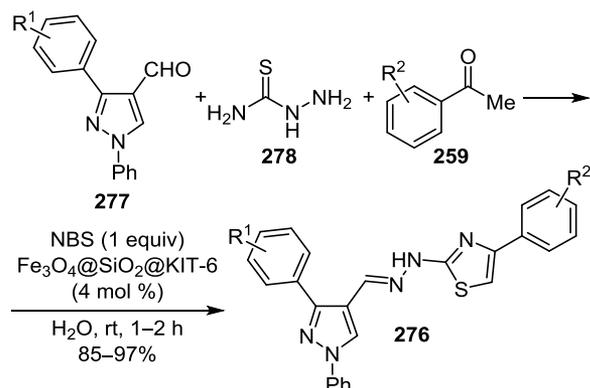
Схема 95



R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = Ar, *n*-Bu

Для синтеза 4-арил-2-гидразонилтиазолов **276** использовали реакцию пиразол-4-карбальдегидов **277**, тиосемикарбазида (**278**) и ацетофенонов **259** в присутствии NBS и катализатора Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>@KIT-6<sup>99</sup> (схема 96).

Схема 96

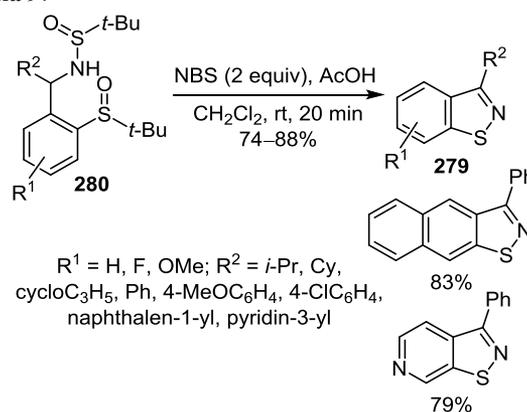


R<sup>1</sup> = H, 4-Me, 4-OH, 4-Cl; R<sup>2</sup> = H, 2-OH, 4-OH, 2-MeO, 4-Cl, 2-Br, 3-NO<sub>2</sub>

## 2.7. Бензизотиазолы

Бензо[*d*]изотиазолы **279** были получены из *трет*-бутилсульфоксидов **280**, играющих роль источника сульфинильной группы, в присутствии NBS и AcOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (схема 97). Конечные продукты **279** могут содержать в положении 3 различные алкильные или ароматические группы с электронодонорными или электроноакцепторными заместителями. Предполагается, что на ключевой стадии реакции арильные *трет*-бутилсульфоксиды **280** активируются с помощью NBS и кислоты, что приводит к циклизации с *орто*-расположенной сулфинимидометильной группой с образованием сулфинимидов. Они не выделяются, а посредством гетероатомного процесса, эквивалентного реакции Виттига, через потерю *трет*-бутилсульфиновой кислоты спонтанно превращаются в бензо[*d*]изотиазолы **279**.<sup>100</sup>

Схема 97

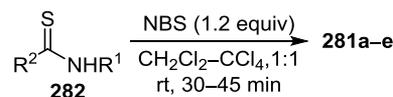


R<sup>1</sup> = H, F, OMe; R<sup>2</sup> = *i*-Pr, Cy, cycloC<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, naphthalen-1-yl, pyridin-3-yl

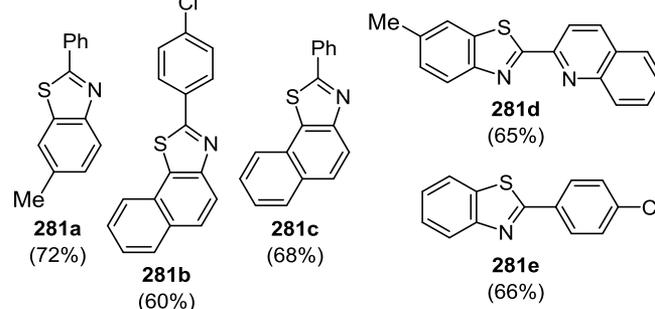
## 2.8. Бензотиазолы

Бензо[*d*]тиазолы **281a–e** получают из тиобензанилидов **282** с использованием NBS в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CCl<sub>4</sub>, 1:1<sup>101</sup> (схема 98).

Схема 98



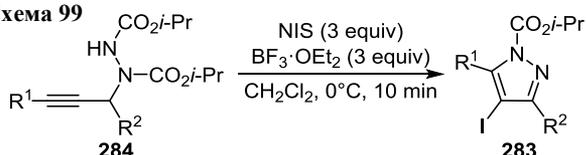
R<sup>1</sup> = Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, quinolin-2-yl; R<sup>2</sup> = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, naphthalen-2-yl



## 2.9. Пиразолы

Иодциклизация с помощью системы NIS-BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> позволяет синтезировать пиразолы **283** из гидразидов **284**<sup>102</sup> (схема 99).

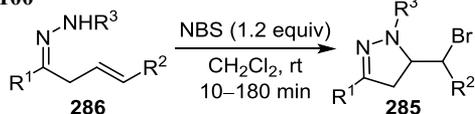
Схема 99



$\text{R}^1 = \text{Ph}, 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, \text{cyclohex-1-en-1-yl}, \text{thiophen-2-yl}, \text{thiophen-3-yl}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me} (70\text{--}99\%)$   
 $\text{R}^1 = n\text{-Bu}, \text{R}^2 = \text{H} (28\%); \text{R}^1 = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H} (0\%)$

Синтез 4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **285**, представляющих интерес из-за широкого спектра их биологических свойств, предложено проводить галогеницилизацией  $\beta,\gamma$ -ненасыщенных гидразонов **286** с NBS (схема 100). В аналогичных условиях реакция с NCS приводит к образованию сложной смеси соединений без целевого продукта. В то же время с NIS иодциклизация происходит с высокими выходами продуктов. Полученные 4,5-дигидро-1*H*-пиразолы **285** легко могут быть превращены в соответствующие пиразолы.<sup>103</sup>

Схема 100

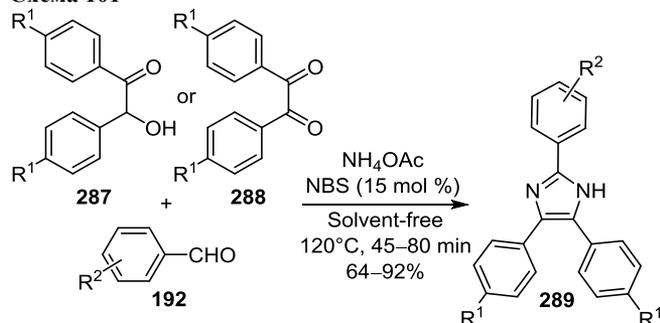


$\text{R}^1 = i\text{-Pr}, \text{Cy}, \text{Bn}, \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4; \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Ts} (81\text{--}98\%)$   
 $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{CO}_2\text{Me} (93\%)$   
 $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{COMe} (56\%)$   
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}, \text{R}^3 = \text{COMe} (46\%)$

## 2.10. Имидазолы

Из  $\alpha$ -гидроксикетона **287** либо 1,2-дикетона **288** в смеси с ароматическим альдегидом **192** и  $\text{NH}_4\text{OAc}$  в присутствии катализатора NBS без растворителя синтезируют 2,4,5-триарил-1*H*-имидазолы **289**<sup>104</sup> (схема 101).

Схема 101

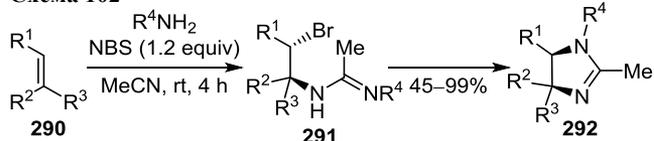


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Cl}, \text{Me}; \text{R}^2 = \text{H}, 4\text{-Me}, 4\text{-HO}, 2\text{-MeO}, 4\text{-MeO}, 3,4\text{-(MeO)}_2, 4\text{-F}, 2\text{-Cl}, 4\text{-Cl}, 3\text{-Br}, 4\text{-Br}, 3\text{-NO}_2$

Реакция олефинов **290**, MeCN, первичных аминов и NBS в результате внутримолекулярной циклизации промежуточного бромамидина **291** позволяет получить ряд 2-имидазолинов **292** (схема 102). Общие характеристики реакции таковы: 1) высокая региоселективность – выделены только продукты, образующиеся согласно правилу Марковникова; 2) высокая позиционная селективность – более электроноакцепторные олефины взаимодействуют легче; 3) высокая стерео-

селективность – из (*E*)-алкенов образуются только *транс*-бромамидины, а из (*Z*)-алкенов – *цис*-имидазолины (*транс*-имидазолин выделен в качестве единственного продукта при использовании *транс*-олефина); 4) дизамещенные олефиновые субстраты образуют галогенамидиновые продукты, в то время как трехзамещенные олефины в стандартных условиях образуют 2-имидазолины. Это, очевидно, можно приписать разнице в конформациях субстратов. По-особому реагирует  $\alpha$ -пинен (**293**), образующий только продукт **294** в результате раскрытия цикла<sup>105</sup> (схема 103).

Схема 102



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, \text{Ph}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4; \text{R}^3 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}; \text{R}^4 = \text{Ts}, \text{Ns}$

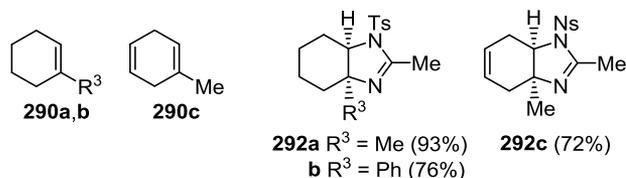
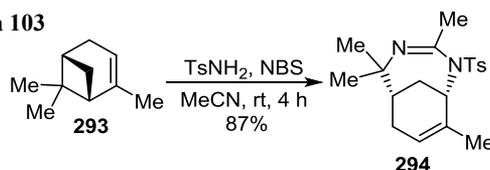
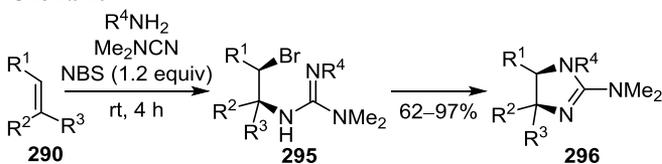


Схема 103

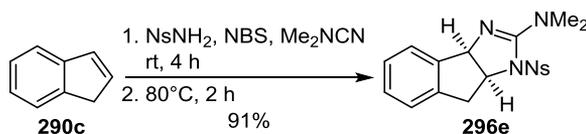
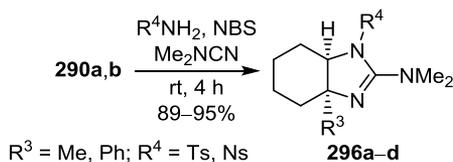


Электрофильную реакцию олефинов **290**, диметилцианимида, первичных аминов и NBS использовали для синтеза ряда производных гуанидина **295** и 2-имидазолина **296** (схема 104). Субстратами могут выступать не только электронодонорные, но и относительно электроноакцепторные олефины. В случае олефина **290c**, когда образуется гуанидин с открытой цепью, соответствующий циклизованный продукт **296e**

Схема 104



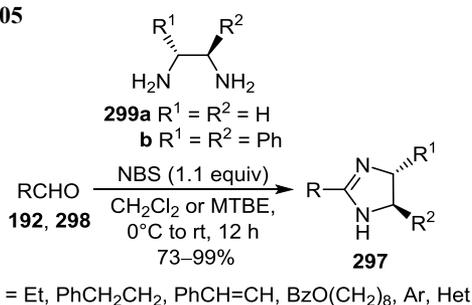
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4; \text{R}^3 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4; \text{R}^4 = \text{Ts}, \text{Ns}$



может быть легко получен нагреванием реакционной смеси. Метод был использован для получения ключевого интермедиата в синтезе ингибитора рецептора  $\gamma$ TRPV1.<sup>106</sup>

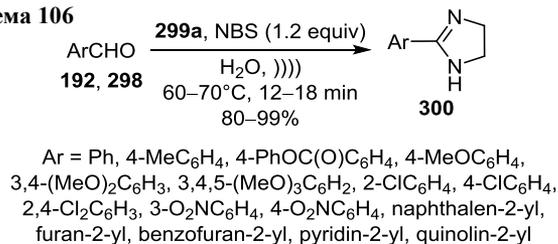
Еще один способ получения 2-имидазолинов **297** заключается в окислении аминальных интермедиатов, образованных из альдегидов **192**, **298** и этилендиаминов **299a,b**, с помощью NBS в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или трет-бутилметилом эфире (MTBE) (схема 105). Реакция применима к различным ароматическим и алифатическим альдегидам, содержащим галогеновые, нитрильные и эфирные функциональные группы, а также к *N*-незамещенным и *N*-монозамещенным 1,2-диаминам. Для получения хиральных 4,5-дигидро-1*H*-имидазолов **297**, широко применяющихся в качестве хиральных лигандов,<sup>107</sup> вместо этилендиамина (**299a**) можно использовать хиральный 1,2-дифенилэтилендиамин (**299b**).

Схема 105



Ультразвуковое облучение повышает эффективность реакции альдегидов **192**, **298** и этилендиамина (**299a**) с NBS в водной среде при образовании 2-замещенных 2-имидазолинов **300** (схема 106). Основным преимуществом применения ультразвукового облучения является существенное увеличение скорости реакции по сравнению с традиционными методами: при традиционных методах требуется перемешивание в течение ночи, при ультразвуковом облучении продукты образуются за 12–18 мин.<sup>108</sup>

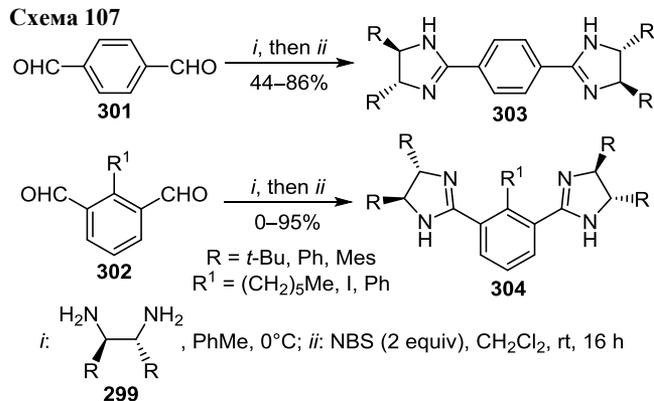
Схема 106



Конденсация энантимерно чистых 1,2-диаминов **299** с терефталевым альдегидом (**301**) или 2-иод-, 2-алкил- либо 2-арил-1,3-бенздиальдегидами **302** в PhMe с последующей обработкой NBS в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  приводит прямо к энантимерно чистым диамидинам – 1,4- и 1,3-бис(4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)бензолам **303** и **304** (*ee* > 98%)<sup>109</sup> (схема 107).

2-Имидазолины были получены также в результате диаминирования енонов с применением NCS,  $\text{TsNH}_2$  в качестве электрофильного источника азота и нитрила (MeCN, *i*-PrCN, PhCN).<sup>110</sup>

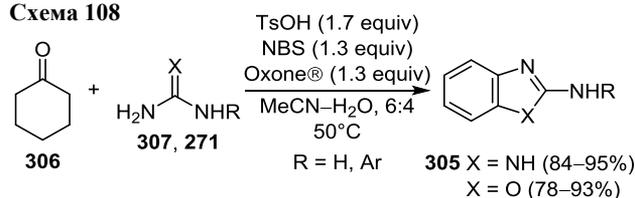
Схема 107



## 2.11. Бензимидазолы

Бензо[*d*]имидазол-2-амины **305** (X = NH) образуются в результате реакции циклогексанона (**306**) с гуанидином (**307**) с использованием NBS и Оксона® в присутствии TsOH. NBS вместе с Оксоном® промотирует *in situ* галогенирование циклогексанона (**306**), который, в свою очередь, взаимодействует с гуанидином (**307**) с образованием бензо[*d*]имидазол-2-аминов **305**. Кроме того, в идентичных оптимизированных условиях посредством каскадной реакции также были синтезированы бензо[*d*]оксазол-2-амины **305** (X = O) с использованием циклогексанона (**306**) и замещенных мочевины **271**<sup>111</sup> (схема 108).

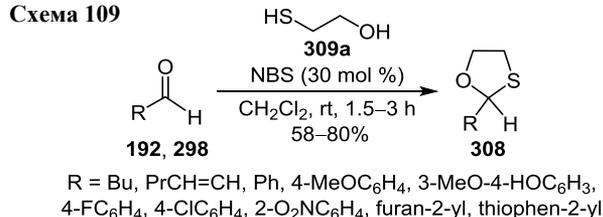
Схема 108



## 2.12. 1,3-Оксатиоланы и тиацетали

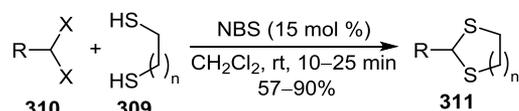
Хемоселективный синтез 1,3-оксатиоланов **308** осуществлен реакцией альдегидов **192**, **298** с 2-сульфанилэтан-1-олом (**309a**) в присутствии каталитического количества NBS (схема 109). Метод позволяет проводить селективную защиту альдегидов в присутствии кетонов, а также защиту алифатических кетонов в присутствии ароматических кетонов. Ацетофенон и бензофенон не образуют оксатиоацетали даже в течение длительного времени реакции (4–5 ч). В кетозфирах в условиях реакции кетогруппа реагирует селективно без переэтерификации.<sup>112</sup>

Схема 109



Метод использовали также для перетиацетализации *O,O*-ацеталей **310** с образованием тиацеталей **311**<sup>112</sup> (схема 110).

Схема 110

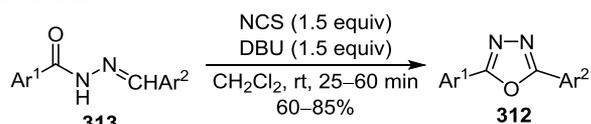


R = PrCH=CH, Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
X = OMe, OEt, OAc; n = 1, 2

### 3. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ТРЕМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ

Различные 2,5-дизамещенные 1,3,4-оксадиазолы **312** синтезированы окислительной циклизацией *N*-ацилгидразонов **313** с помощью смеси NCS и DBU в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при комнатной температуре<sup>113</sup> (схема 111).

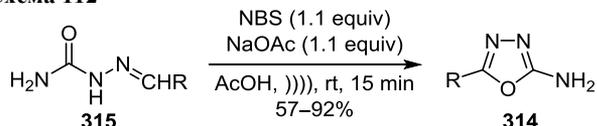
Схема 111



Ar<sup>1</sup> = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,5-(F<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>;  
Ar<sup>2</sup> = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, pyridin-4-yl

Для получения 1,3,4-оксадиазол-2-аминов **314** использовали окислительную циклизацию семикарбазонов **315** в присутствии NBS и NaOAc при действии ультразвука (схема 112). Без ультразвука целевые продукты **314** образуются со сравнимыми выходами, однако время реакции существенно увеличивается.<sup>114</sup>

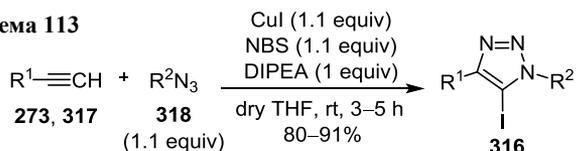
Схема 112



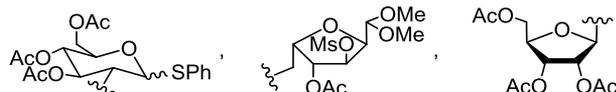
R = Bn, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BnOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, naphthalen-1-yl, naphthalen-2-yl, 4-MeO-naphthalen-1-yl

Разработан эффективный метод синтеза 1,4-дизамещенных 5-иод-1*H*-1,2,3-триазолов **316** многокомпонентной реакцией алкинов **273**, **317** с азидами **318** в присутствии NBS и CuI (схема 113). В отсутствие NBS в реакции, катализируемой CuI, при прочих равных условиях образуются 1,4-дизамещенные 1*H*-1,2,3-триазолы. Реакция может быть проведена при комнатной температуре в ТГФ, MeCN, Me<sub>2</sub>CO, но не идет в MeOH. При этом не затрагиваются различные

Схема 113



R<sup>1</sup> = Ph, CO<sub>2</sub>Me; R<sup>2</sup> = Bn, HO, OTBDMS



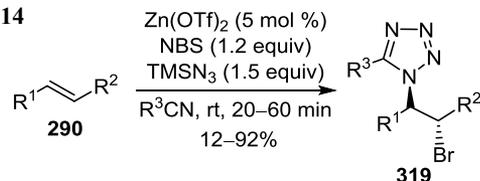
защитные группы, например ацетальные и кетальные (чувствительные к действию кислот), ацетильные, *S,S*-дифенилфосфордитоатные и TBDMS группы (чувствительные к действию щелочей), а также сложноэфирные, эфирные, амидные, гидроксильные и некоторые другие широко распространенные активные группы (PhS, MsO). Метод может найти применение в органическом синтезе и фармацевтической химии.<sup>115</sup>

### 4. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ЧЕТЫРЬМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ

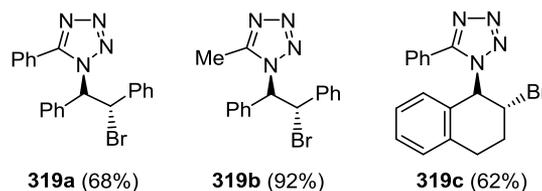
#### 4.1 Тетразолы

Различные 1,5-дизамещенные тетразолы **319**, содержащие бром в α-положении к алкильному заместителю у атома азота N-1, получены в результате катализируемой Zn(OTf)<sub>2</sub> реакции алкенов **290**, нитрилов (MeCN, PhCN или BnCN) и TMSN<sub>3</sub> с NBS (схема 114). Ln(OTf)<sub>3</sub> (Ln = La, Yb, Y, Sm, In) также эффективно катализирует это превращение, для которого, однако, требуется больше времени. Предполагается, что реакция протекает через промежуточный ион нитрилия, который далее взаимодействует с азидом с образованием конечного продукта **319**.<sup>116</sup>

Схема 114

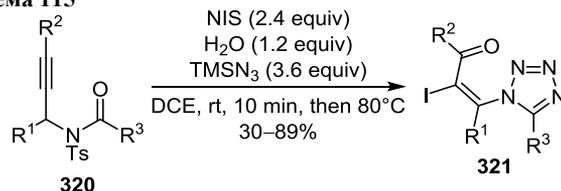


R<sup>1</sup> = Ph, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = H, Ph; R<sup>3</sup> = Me, Ph, Bn



Формальное [3+2]-аннелирование *N*-пропаргил-амидов **320** с TMSN<sub>3</sub> проходит в присутствии NIS с образованием производных тетразола **321** (схема 115). В реакции могут участвовать пропаргильные амиды **320**, содержащие различные ароматические группы, причем электронные эффекты и положение заместителей в арильном цикле мало влияют на выходы продуктов. Однако реакция не идет в случае алифатического заместителя R<sup>1</sup> или R<sup>3</sup> (Me, *i*-Pr). Применение NBS может вызывать описанную циклизацию,

Схема 115



R<sup>1</sup> = Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = *t*-Bu, Ph; R<sup>3</sup> = Ph, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<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>

в то время как использование NCS не приводит к целевому соединению. В случае применения в реакции концевых пропаргиламинов происходит *in situ* изменение полярности (umprolung) азидов, приводящее к 4-(диодметил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазолам. Поскольку соединения, содержащие дигалогенметильную группу, проявляют полезную биологическую активность, эта реакция может применяться для получения диодметилированных гетероциклов. Метод может быть распространен также на связанные через кислород пропаргильные карбоксилаты, содержащие различные ароматические фрагменты.<sup>117</sup>

Таким образом, *N*-галогенсукцинимиды продолжают широко использоваться в синтезе разнообразных пятичленных гетероциклов, в том числе биологически активных соединений и лекарственных средств. Эти синтетические подходы основаны на реакциях электрофильной галогенциклизации, окисления, галогенлактонизации, циклоизомеризации, циклодегидратации, бромирования по бензильному положению,  $\alpha$ -положению карбонильных соединений и других. Они протекают с высокой регио- и стереоселективностью, которая определяется строением и электронными свойствами субстрата, а также промотируются хиральными катализаторами. Преимуществом реакций с *N*-галогенсукцинимидом, по сравнению с реакциями с другими галогенирующими реагентами, является возможность протекания таких реакций без конкурентного галогенирования в ароматическом цикле, а также возможность участия в реакциях соединений, содержащих чувствительные к действию кислот функциональные группы.

#### Список литературы

- (a) Koval', I. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 301. [Журн. орган. химии **2002**, *38*, 327.] (b) Sniady, A. *Synlett* **2006**, 960. (c) Gołębiewski, W. M.; Gucma, M. *Synthesis* **2007**, 3599. (d) Veisi, H.; Ghorbani-Vaghei, R.; Zolfigol, M. A. *Org. Prep. Proc. Int.* **2011**, *43*, 489. (e) Saikia, I.; Borah, A. J.; Phukan, P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 6837.
- (a) Veisi, H.; Ghorbani-Vaghei, R. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7445. (b) de Andrade, V. S. C.; de Mattos, M. C. S. *Curr. Green Chem.* **2018**, *5*, 68. (c) de Andrade, V. S. C.; de Mattos, M. C. S. *Synthesis* **2019**, 1841.
- Ghasemnejad-Bosra, H.; Faraje, M.; Habibzadeh, S.; Ramzani-Lehmali, F. *J. Serb. Chem. Soc.* **2010**, *75*, 299.
- Huang, W. B.; Liu, C. H.; Gu, Y. L. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1811.
- (a) Sniady, A.; Wheeler, K. A.; Dembinski, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1769. (b) Sniady, A.; Morreale, M. S.; Dembinski, R. *Org. Synth.* **2007**, *84*, 199; **2009**, coll. vol. *11*, 794.
- (a) Li, Y.; Wheeler, K. A.; Dembinski, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2767. (b) Li, Y.; Wheeler, K. A.; Dembinski, R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2395.
- Zhou, H.; Yao, J.; Liu, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 226.
- Sasikala, K. A.; Kalesh, K. A.; Anabha, E. R.; Pillai, P. M.; Asokan, C. V.; Devaky, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1667.
- Hyland, C. J. T.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8658.
- Zhao, Y.; Jiang, X.; Yeung, Y.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8597.
- Wei, Y.; Lin, S.; Zhang, J.; Niu, Z.; Fu, Q.; Liang, F. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12394.
- Mothe, S. R.; Kothandaraman, P.; Rao, W.; Chan, P. W. H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2521.
- Lee, A. S.-Y.; Tsao, K.-W.; Chang, Y.-T.; Chu, S.-F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6790.
- Fujioka, H.; Maehata, R.; Wakamatsu, S.; Nakahara, K.; Hayashi, T.; Oki, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1054.
- Zhao, S.; Wu, Y.; Sun, Q.; Cheng, T.-M.; Li, R.-T. *Synthesis* **2015**, 1154.
- Huang, D.; Wang, H.; Xue, F.; Guan, H.; Li, L.; Peng, X.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6350.
- Doroski, T. A.; Cox, M. R.; Morgan, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5162.
- Ke, Z.; Tan, C. K.; Chen, F.; Yeung, Y.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5627.
- Hennecke, U.; Müller, C. H.; Fröhlich, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 860.
- Denmark, S. E.; Burk, M. T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 256.
- (a) Kang, S. H.; Lee, S. B.; Park, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15748. (b) Kang, S. H.; Kang, S. Y.; Park, C. M.; Kwon, H. Y.; Kim, M. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1269.
- Kwon, H. Y.; Park, C. M.; Lee, S. B.; Youn, J.-H.; Kang, S. H. *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 1023.
- Kang, S. H.; Park, C. M.; Lee, S. B.; Kim, M. *Synlett* **2004**, 1279.
- Debnar, T.; Dreisigacker, S.; Menche, D. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 725.
- (a) Snyder, S. A.; Treitler, D. S.; Brucks, A. P. *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 27. (b) Murai, K.; Fujioka, H. *Heterocycles* **2013**, *87*, 763.
- (a) Denmark, S. E.; Kuester, W. E.; Burk, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10938. (b) Tan, C. K.; Yeung, Y.-Y. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7985. (c) Cheng, Y. A.; Yu, W. Z.; Yeung, Y.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2333.
- Fang, C.; Paull, D. H.; Hethcox, J. C.; Shugrue, C. R.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6290.
- (a) Zhou, L.; Tan, C. K.; Jiang, X.; Chen, F.; Yeung, Y.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15474. (b) Tan, C. K.; Le, C.; Yeung, Y.-Y. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5793. (c) Tan, C. K.; Er, J. C.; Yeung, Y.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1243.
- Chen, T.; Foo, T. J. Y.; Yeung, Y.-Y. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 4751.
- Tungen, J. E.; Nolsøe, J. M. J.; Hansen, T. V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5884.
- Ahmad, S. M.; Braddock, D. C.; Cansell, G.; Hermitage, S. A.; Redmond, J. M.; White, A. J. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5948.
- Ning, Z.; Jin, R.; Ding, J.; Gao, L. *Synlett* **2009**, 2291.
- Denmark, S. E.; Burk, M. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107*, 20655.
- Wilking, M.; Mück-Lichtenfeld, C.; Daniliuc, C. G.; Hennecke, U. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8133.
- Wong, Y.-C.; Yeung, Y.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3202.
- Zhang, W.; Xu, H.; Xu, H.; Tang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3832.
- Ma, S.; Lu, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7629.
- Khan, F. A.; Soma, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 85.
- Colobert, F.; Castanet, A.-S.; Abillard, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3334.
- Basu, P. K.; Ghosh, A. *Org. Chem. Int.* **2012**. Article ID 810476. <https://doi.org/10.1155/2012/810476>.
- Gelat, F.; Lebrun, S.; Henry, N.; Agbossou-Niedercorn, F.; Michon, C.; Deniau, E. *Synlett* **2017**, 225.
- Roehrs, J. A.; Pistoia, R. P.; Back, D. F.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12470.
- (a) Larock, R. C.; Yue, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6011. (b) Yue, D.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1905.
- (a) Agami, C.; Dechoux, L.; Hebbe, S. *Synlett* **2001**, 1440. (b) Agami, C.; Dechoux, L.; Hamon, L.; Hebbe, S. *Synthesis* **2003**, 859.
- Agami, C.; Dechoux, L.; Hebbe, S.; Moulinas, J. *Synthesis* **2002**, 79.

46. Andoh-Baidoo, R.; Danso, R.; Mukherjee, S.; Bandyopadhyay, D.; Banik, B. K. *Heterocycl. Lett.* **2011**, 1, 107.
47. Sai, M.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4676.
48. Zhou, L.; Chen, J.; Tan, C. K.; Yeung, Y.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9164.
49. Márquez-Segovia, I.; Baeza, A.; Otero, A.; Nájera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4962.
50. O'Broin, C. Q.; Fernández, P.; Martínez, C.; Muñiz, K. *Org. Lett.* **2016**, 18, 436.
51. Michael, F. E.; Sibbald, P. A.; Cochran, B. M. *Org. Lett.* **2008**, 10, 793.
52. Zhou, J.; Yeung, Y.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 7482.
53. Prabagar, B.; Nayak, S.; Prasad, R.; Sahoo, A. K. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3066.
54. Müller, C. H.; Fröhlich, R.; Daniliuc, C. G.; Hennecke, U. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5944.
55. (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A.; Torres, M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 621. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A.; Cembellín, S.; Arnó, M.; Domingo, L. R. *Chem.–Eur. J.* **2011**, 17, 11559.
56. He, Z.; Liu, W.; Li, Z. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 1340.
57. Kothandaraman, P.; Mothe, S. R.; Toh, S. S. M.; Chan, P. W. H. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7633.
58. Kothandaraman, P.; Lauw, S. J. L.; Chan, P. W. H. *Tetrahedron* **2013**, 69, 7471.
59. Yan, Q.; Luo, J.; Zhang-Negrerie, D.; Li, H.; Qi, X.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8690.
60. Kothandaraman, P.; Koh, B. Q.; Limpanuparb, T.; Hirao, H.; Chan, P. W. H. *Chem.–Eur. J.* **2013**, 19, 1978.
61. Li, Y.-L.; Li, J.; Ma, A.-L.; Huang, Y.-N.; Deng, J. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 3841.
62. Ma, C.; Xing, D.; Hu, W. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3134.
63. Villuri, B. K.; Kotipalli, T.; Kavala, V.; Ichake, S. S.; Bandi, V.; Kuo, C.-W.; Yao, C.-F. *RSC Adv.* **2016**, 6, 74845.
64. Majumdar, K. C.; Kundu, U. K.; Das, U.; Jana, N. K.; Roy, B. *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 63.
65. Bathula, S. R.; Reddy, M. P.; Viswanadham, K. K. D. R.; Sathyanarayana, P.; Reddy, M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4552.
66. Zhou, W.; Xie, C.; Han, J.; Pan, Y. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4766.
67. Panda, N.; Mothkuri, R. *New J. Chem.* **2014**, 38, 5727.
68. Dinda, M.; Samanta, S.; Eringathodi, S.; Ghosh, P. K. *RSC Adv.* **2014**, 4, 12252.
69. Wang, N.; Chen, B.; Ma, S. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 485.
70. Hajra, S.; Bar, S.; Sinha, D.; Maji, B. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4320.
71. Schwekendiek, K.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, 2996.
72. Rajesh, N.; Manisha, B.; Ranjith, J.; Krishna, P. R. *RSC Adv.* **2016**, 6, 6058.
73. Kawato, Y.; Kubota, A.; Ono, H.; Egami, H.; Hamashima, Y. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1244.
74. Hu, Y.; Yi, R.; Wang, C.; Xin, X.; Wu, F.; Wan, B. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3052.
75. Balaji, P. V.; Chandrasekaran, S. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 70.
76. Huang, D.; Liu, X.; Li, L.; Cai, Y.; Liu, W.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8101.
77. Crich, D.; Banerjee, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7106.
78. Wang, X.; Xu, D.; Miao, C.; Zhang, Q.; Sun, W. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 3108.
79. Li, H.; Widenhofer, R. A. *Tetrahedron* **2010**, 66, 4827.
80. Agami, C.; Beauseigneur, A.; Comesse, S.; Dechoux, L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7667.
81. Hu, M.; He, X.; Niu, Z.; Yan, Z.; Zhou, F.; Shang, Y. *Synthesis* **2014**, 510.
82. Okitsu, T.; Sato, K.; Potewar, T. M.; Wada, A. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3438.
83. Kiyani, H.; Kanaani, A.; Ajloo, D.; Ghorbani, F.; Vakili, M. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, 41, 7739.
84. Kaewsri, W.; Thongsornkleeb, C.; Tummatorn, J.; Ruchirawat, S. *RSC Adv.* **2016**, 6, 48666.
85. Zhang, L.; Zeng, Q.; Mao, A.; Wu, Z.; Luo, T.; Xiao, Y.; Zhang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 8942.
86. Tripathi, C. B.; Mukherjee, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 8450.
87. Tripathi, C. B.; Mukherjee, S. *Org. Lett.* **2015**, 17, 4424.
88. Saber, A.; Driowya, M.; Alaoui, S.; Marzag, H.; Demange, L.; Álvarez, E.; Benhida, R.; Bougrin, K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 31. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 31.]
89. Lombardo, M.; Rispoli, G.; Licciulli, S.; Trombini, C.; Dhavale, D. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3789.
90. Chen, C.; Andreani, T.; Li, H. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6300.
91. Izumisawa, Y.; Togo, H. *Green and Sustainable Chemistry* **2011**, 1, 54.
92. Bodireddy, M. R.; Mohinuddin, P. M. K.; Gundala, T. R.; Reddy, N. C. G. *Cogent Chem.* **2016**, 2, 1154237.
93. Wagare, D. S.; Netankar, P. D.; Shaikh, M.; Farooqui, M.; Durrani, A. *Environ. Chem. Lett.* **2017**, 15, 475.
94. Zhao, R.; Gove, S.; Sundeen, J. E.; Chen, B.-C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2101.
95. Narender, M.; Reddy, M. S.; Kumar, V. P.; Srinivas, B.; Sridhar, R.; Nageswar, Y. V. D.; Rao, K. R. *Synthesis* **2007**, 3469.
96. Azzizi, N.; Rahimi, Z.; Alipour, M. C. R. *Chim.* **2015**, 18, 626.
97. Madhav, B.; Murthy, S. N.; Anil Kumar, B. S. P.; Ramesh, K.; Nageswar, Y. V. D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3835.
98. Chen, X.-B.; Wang, X.-Q.; Song, J.-N.; Yang, Q.-L.; Huang, C.; Liu, W. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 3611.
99. Nikpassand, M.; Fekri, L. Z.; Sanagou, S. *Dyes Pigm.* **2017**, 136, 140.
100. Xu, F.; Chen, Y.; Fan, E.; Sun, Z. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2777.
101. Moghaddam, F. M.; Zargarani, D. *J. Sulfur Chem.* **2009**, 30, 507.
102. Okitsu, T.; Sato, K.; Wada, A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3506.
103. Hu, X.-Q.; Chen, J.-R.; Wei, Q.; Liu, F.-L.; Deng, Q.-H.; Zou, Y.-Q.; Xiao, W.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3082.
104. Maleki, B.; Ashrafi, S. S. *J. Mex. Chem. Soc.* **2014**, 58, 76.
105. Zhou, L.; Zhou, J.; Tan, C. K.; Chen, J.; Yeung, Y.-Y. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2448.
106. Zhou, L.; Chen, J.; Zhou, J.; Yeung, Y.-Y. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5804.
107. (a) Fujioka, H.; Murai, K.; Ohba, Y.; Hiramatsu, A.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2197. (b) Fujioka, H.; Murai, K.; Kubo, O.; Ohba, Y.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2007**, 63, 638.
108. Sant'Anna, G. S.; Machado, P.; Sauzem, P. D.; Rosa, F. A.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 546.
109. Braddock, D. C.; Cailleau, T.; Cansell, G.; Hermitage, S. A.; Pouwer, R. H.; Redmond, J. M.; White, A. J. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2911.
110. Timmons, C.; Chen, D.; Xu, X.; Li, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3850.
111. Daswani, U.; Dubey, N.; Sharma, P.; Kumar, A. *New J. Chem.* **2016**, 40, 8093.
112. Kamal, A.; Chouhan, G.; Ahmed, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6947.
113. Pardeshi, S. P.; Patil, S. S.; Bobade, V. D. *Synth. Commun.* **2010**, 40, 1601.
114. Borsoi, A. F.; Coldeira, M. E.; Pissinate, K.; Macchi, F. S.; Basso, L. A.; Santos, D. S.; Machado, P. *Synth. Commun.* **2017**, 47, 1319.
115. Li, L.; Zhang, G.; Zhu, A.; Zhang, L. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3630.
116. Hajra, S.; Sinha, D.; Bhowmick, M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1852.
117. Hu, Y.; Yi, R.; Yu, X.; Xin, X.; Wang, C.; Wan, B. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 15398.