

*Посвящается памяти нашего Учителя,
профессора Анатолия Алексеевича Потехина,
которому 12 мая с. г. исполнилось бы 75 лет*

П. С. Лобанов^{1*}, Д. В. Дарьин¹

**АЦЕТАМИДИНЫ И АЦЕТАМИДОКСИМЫ,
СОДЕРЖАЩИЕ ЭЛЕКТРОНОАКЦЕПТОРНУЮ ГРУППУ
ПРИ α -УГЛЕРОДНОМ АТОМЕ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
В СИНТЕЗЕ АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ
(ОБЗОР)**

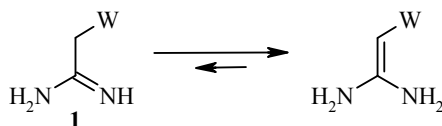
Обобщён материал по гетероциклизациям с участием содержащих в α -положении электроноакцепторную группу ацетамидинов и ацетамидоксимов, которые являются исходными веществами в синтезе 2-аминоазагетероциклов – 2-аминопиридинов, 2-аминопирролов и 2-аминоазиринов. В таких реакциях в кольцо образующегося гетероцикла включается α -углеродный атом амидина или амидоксима.

Ключевые слова: амидины, амидоксимы, аминопиридины, аминопирролы, ендиамины, пиримидины, циклоконденсация, циклизация.

Ацетамидины и ацетамидоксимы, содержащие в α -положении электроноакцепторный заместитель, часто проявляют свойства необычные для соединений этих классов. Это связано с наличием в молекулах этих соединений "активной" метиленовой группы. Настоящий обзор посвящён наиболее значимым синтезам гетероциклических соединений из амидинов и амидоксимов, протекающим с участием "активной" метиленовой группы.

Амидины являются важными исходными соединениями в синтезе азотистых гетероциклов. Обычно они участвуют в большинстве реакций в качестве N,N-динуклеофилов, поставляют в кольцо образующегося гетероцикла триаду атомов N–C–N и широко используются в синтезе пиримидинов и имидазолов.

Ацетамидины типа **1**, содержащие в α -положении электроноакцепторный заместитель, обладают иным типом реакционной способности. α -Углеродный атом в этих соединениях оказывается нуклеофилом, часто более сильным, нежели атомы азота. Это связано с тем, что такие амидины в виде свободных оснований существуют преимущественно в таутомерной форме ендиамина, содержащего нуклеофильный α -углеродный атом [1, 2]. Поэтому такие амидины чаще выступают в роли C,N-динуклеофила, поставляют в кольцо образующегося гетероцикла триаду атомов C–C–N и используются в синтезе α -аминоазагетероциклов, таких как 2-аминопиридины и 2-аминопирролы.

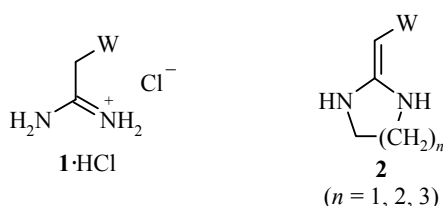


W = CO₂Et, COMe, COAr, CONH₂, CONAlk₂, CN, NO₂, SO₂Me, SO₂Ar

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

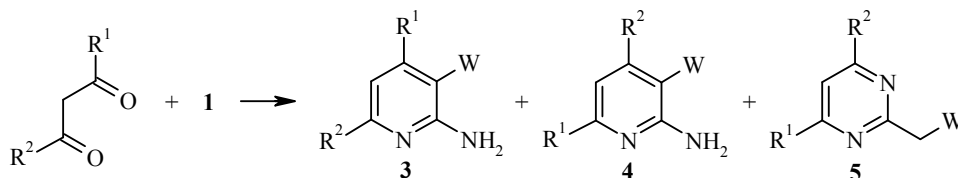
Многие амидины такого типа были получены и исследованы достаточно давно, задолго до появления метода ЯМР. Их таутомерный состав не был известен, и они традиционно называются амидинами, хотя в свете современных представлений их правильнее было бы называть эндиаминами. Вместе с тем гидрохлориды соединений **1** имеют строение амидинов. К тому же некоторые из них нестабильны в форме свободных оснований. Поэтому оба названия используются как равноправные.

В настоящем обзоре рассмотрены наиболее интересные в синтетическом отношении нуклеофильные реакции амидинов типа **1**, в которых проявляется конкуренция трёх нуклеофильных центров и которые приводят к образованию гетероциклических соединений. Также представлены сведения о родственных циклических соединениях типа **2**, интенсивное изучение которых началось сравнительно недавно. Их обычно называют гетероциклическими аминалями кетенов.

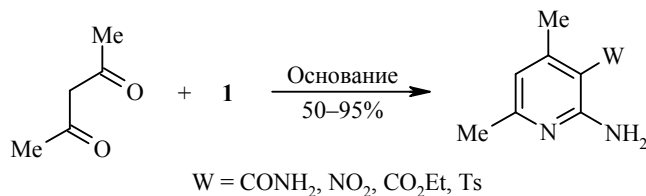


Реакции амидинов с алифатическими 1,3-дизэлектрофилами

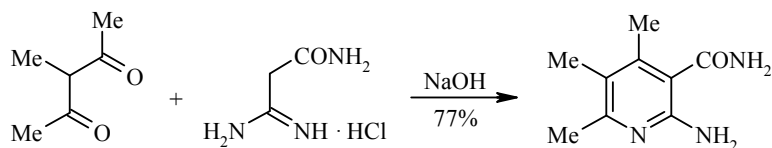
В первых работах по ацетамидинам, содержащим акцепторный заместитель при α -углеродном атоме, описаны в основном реакции амидинов **1** с 1,3-дикарбонильными соединениями. Благодаря наличию в амидине углеродного нуклеофильного центра, несимметрично замещённые дикарбонильные соединения теоретически могут давать в этих реакциях три изомерных продукта: 2-аминопиридины **3** и **4** и пиримидин **5**.



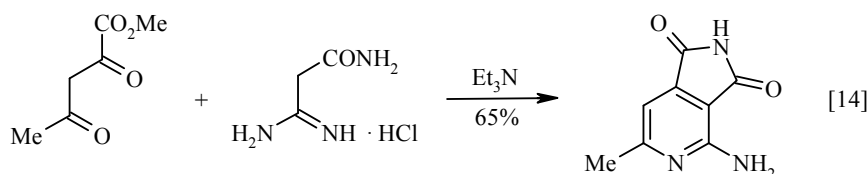
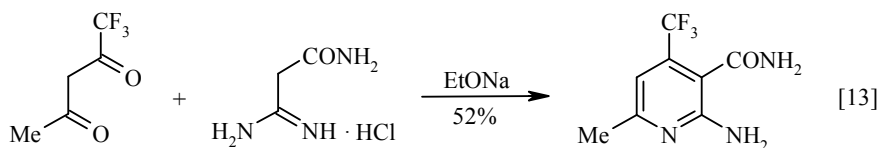
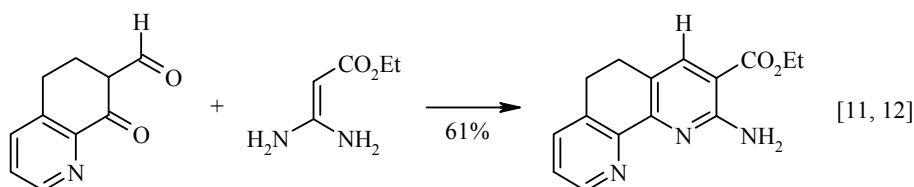
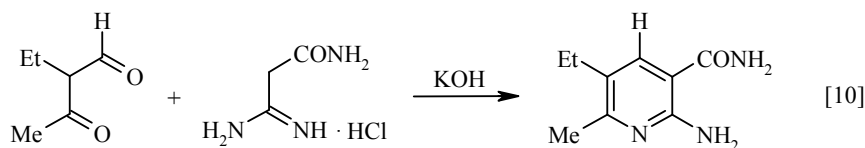
В более ранних работах возможность образования аминопиридинов даже не рассматривалась, и продуктам по аналогии с другими амидинами приписывали строение пиримидинов **5**. В действительности в этих реакциях почти всегда образуются исключительно 2-аминопиридины. Ацетилацетон реагирует с α -(аминокарбонил)ацетамидином ($\text{W} = \text{CONH}_2$) [3, 4], нитроацетамидином ($\text{W} = \text{NO}_2$) [5, 6], этоксикарбонилацетамидином ($\text{W} = \text{CO}_2\text{Et}$) [7], тозилацетамидином ($\text{W} = \text{Ts}$) [8], давая соответствующие 2-аминопиридины.



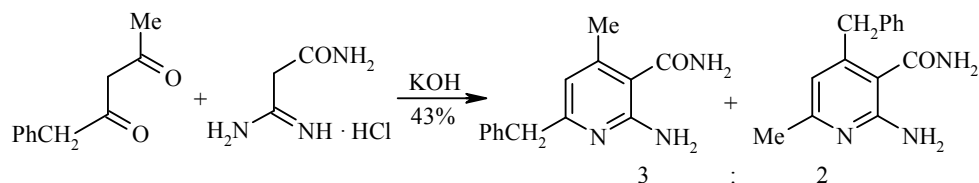
Наличие алкильного заместителя в α -положении дикетона или кетоальдегида не мешает успешному протеканию реакции [9].



Кетоальдегиды, кетоэфиры и несимметрично замещённые кетоны также образуют аминопиридины. При этом более реакционноспособная карбонильная группа взаимодействует с α -углеродным атомом амидина, а менее реакционноспособная – с атомом азота [10–14].



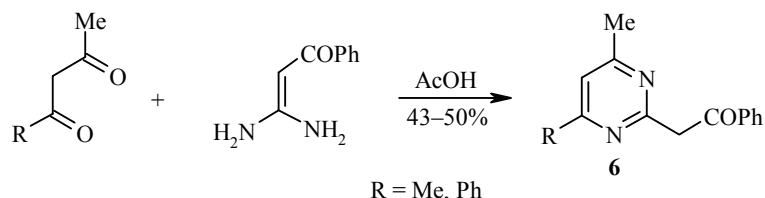
В тех случаях, когда реакционная способность двух карбонильных групп различается незначительно, образуются смеси двух региоизомерных пиридинов [15].



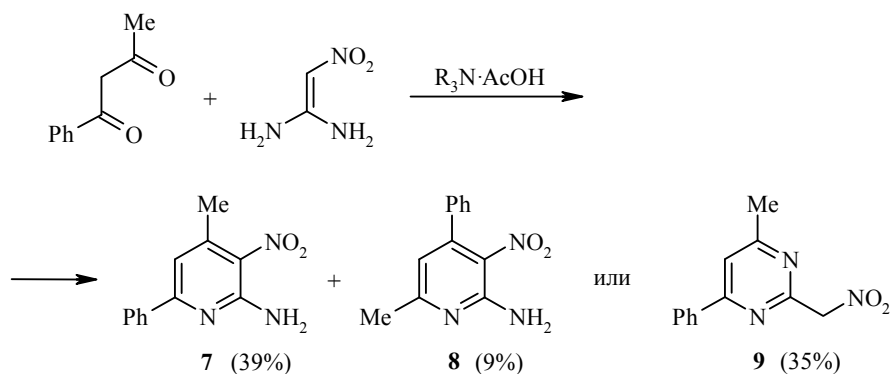
Реакции протекают чаще при основном, реже при кислотном катализе. В качестве основных катализаторов используются щёлочь, этилат натрия, третичные амины. Иногда при использовании амидинов **1** в форме свободного основания реакция проводится вообще без катализатора. По нашему мнению, в этих случаях роль основного катализатора играет сам амидин,

обладающий достаточно высокой основностью. Реакции протекают при умеренных температурах (20–100 °С). Выходы варьируются от удовлетворительных до высоких. В большинстве случаев упомянутые реакции являются удобным методом синтеза 2-аминопиридинов **3**, **4**.

При кислотном катализе регио- и хемоселективность реакции иногда меняется. Реакции ацетилацетона и бензоилацетона с бензоилацетамидином в присутствии уксусной кислоты приводят только к пиримидинам **6** с выходами 43–50% [16].

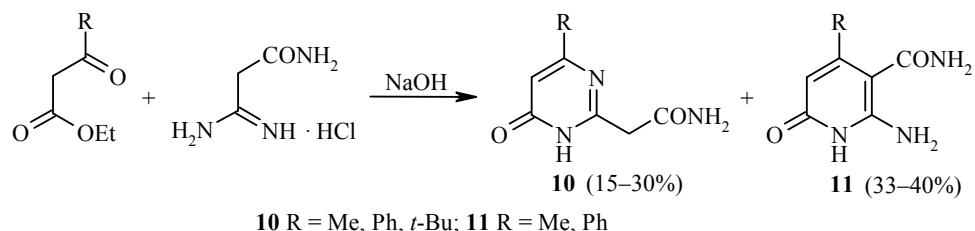


Катализируемое ацетатами аминов взаимодействие нитроацетамидина с бензоилацетоном, в зависимости от условий, даёт с невысокими выходами либо смесь изомерных пиридинов **7** и **8**, либо пиримидин **9** [5].



Отметим, что образование пиримидинов в этой реакции твёрдо доказано только для нескольких реакций дикетонов. К многочисленным ранним работам, где структура пиримидинов приписана продуктам произвольно, по аналогии, следует относиться критически. Прекрасный анализ ситуации дан в статье [16].

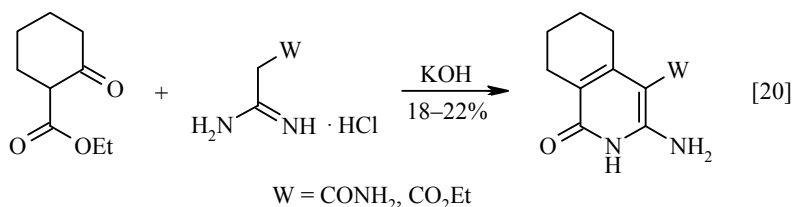
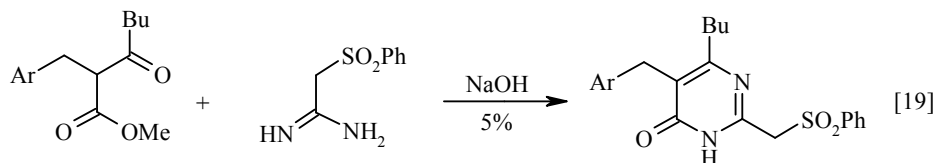
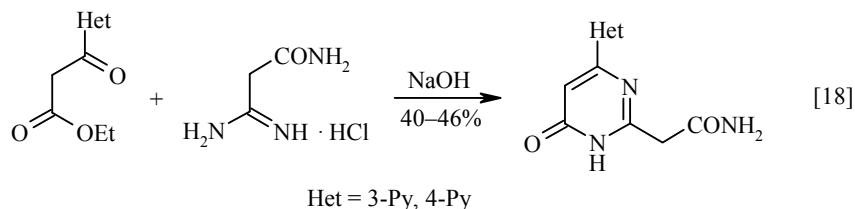
Эфиры β-кетокислот в реакциях с амидинами **1** ведут себя не так однозначно. Ацетоуксусный и бензоилуксусный эфиры образуют с аминокарбонилацетамидином смеси сопоставимых количеств пиримидина **10** и аминокарида **11** [17].



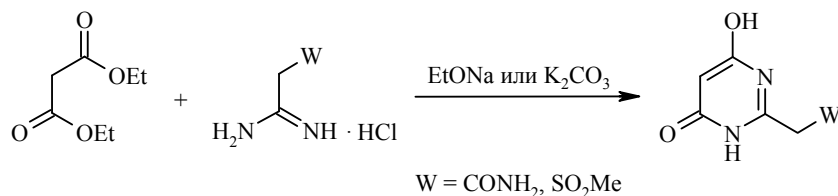
Пивалоилуксусный эфир (R = *t*-Bu) в тех же условиях даёт только пиримидин **10** [17]. Возможная причина такого различия – большая стерическая

требовательность углеродного нуклеофильного центра по сравнению с атомом азота.

В других случаях авторы выделяют только пиримидины [18, 19] или только аминопиридины [20].



Немногочисленные сведения о реакциях малонового эфира с амидами **1** имеются лишь в патентной литературе. При этом образуются только пиримидины [21, 22].

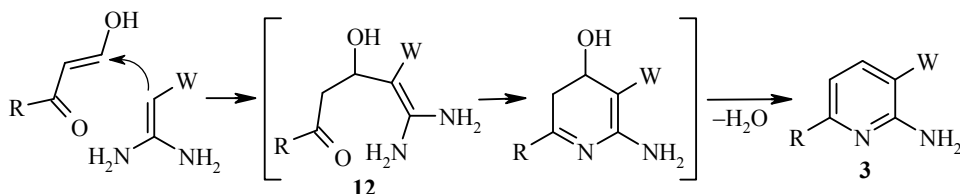


Хотя реакции амидинов **1** с β-дикарбонильными соединениями описаны в значительном числе работ, систематическое изучение этого вопроса, к сожалению, не проводилось. Имеющиеся многочисленные, но разрозненные сведения не позволяют уверенно говорить о характере влияния природы дикарбонильного соединения и амидина, а также условий проведения реакции на строение продуктов циклоконденсации. С определённой осторожностью мы можем говорить только о некоторых основных тенденциях и предложить некоторые, вероятно небесспорные, объяснения этих тенденций.

1) Природа электроноакцепторного заместителя W в амидине **1** (в пределах упомянутого в начале обзора набора функциональных групп) не оказывает существенного влияния на конкуренцию пиримидин **5** – аминопиридины **3** и **4**.

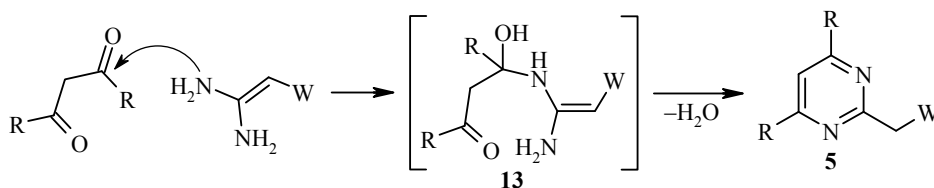
2) Практически полностью енолизированные β-кетоальдегиды и β-дикетоны с электроноакцепторными заместителями [23, 24] реагируют с амидами **1**, давая исключительно аминопиридины. Это можно объяснить следующим

образом. В енольной форме электрофильность карбонильной группы значительно понижена благодаря сопряжению с гидроксигруппой. Поэтому реакция начинается как присоединение по Михаэлю. Мягкий электрофильный центр, атом углерода связи C=C, атакуется мягким нуклеофилом – α -углеродным атомом амидина.



Образовавшийся при этом интермедиат **12** затем циклизуется взаимодействием аминогруппы с карбонильной и ароматизуется, отщепляя воду и превращаясь в пиридин **3**. Впрочем, последовательность стадий превращения **12** → **3** может быть различной в разных случаях.

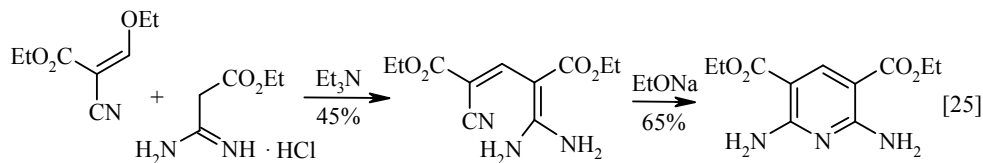
β -Дикетоны, такие как ацетилацетон и бензоилацетон, и β -кетоефиры енолизуются не полностью [23, 24]. В этих случаях взаимодействие атома азота, жёсткого нуклеофила, с жёстким электрофилом – карбонильной группой, может более или менее успешно конкурировать с описанной выше реакцией Михаэля. Такая атака приводит к образованию интермедиата **13**, который циклизуется также в результате взаимодействия жёсткой карбонильной группы с жёстким атомом азота, а не мягким атомом углерода. Конечным продуктом при этом является пиримидин **5**.

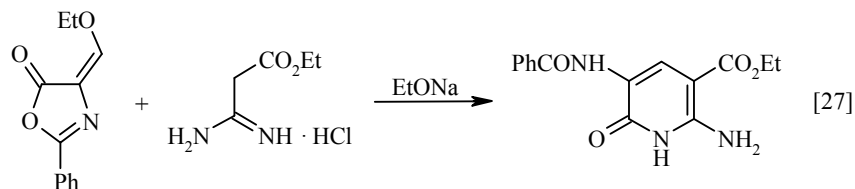
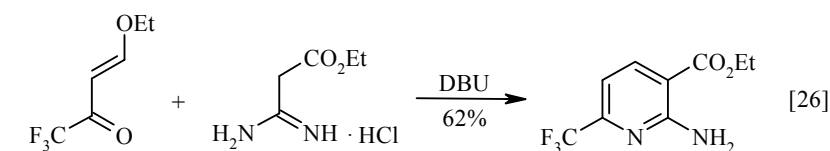


Практически не енолизированный малоновый эфир образует только пиримидины.

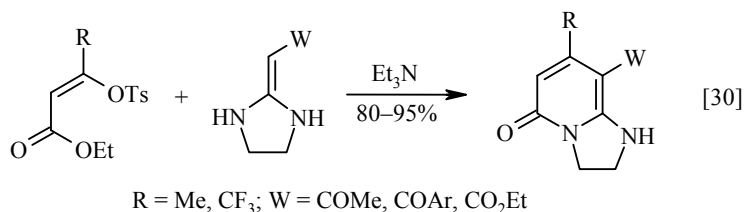
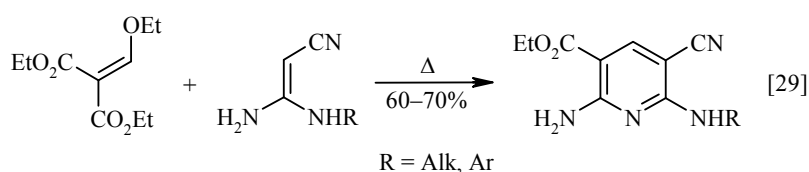
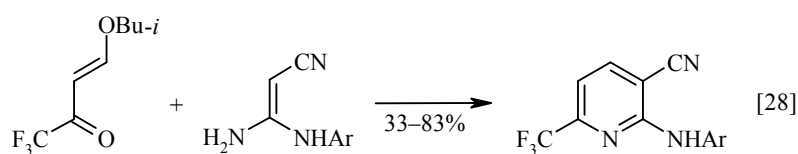
3) Основной катализ приводит, как правило, к получению аминопиридинов. Кислотный катализ увеличивает вероятность образования пиримидинов, по-видимому, вследствие увеличения жёсткости карбонильной группы при её протонировании.

Предложенная интерпретация имеющихся фактов косвенно подтверждается следующим обстоятельством. Синтетические эквиваленты β -дикетонов, эфиры енолов, в которых "енольная" форма закреплена, в большинстве случаев реагируют с образованием аминопиридинов [25–27]. В некоторых случаях ациклический промежуточный продукт реакции Михаэля был даже выделен [25].

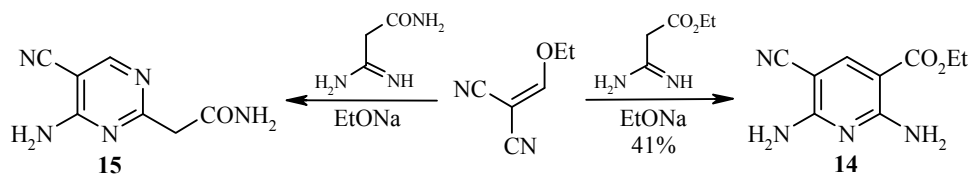




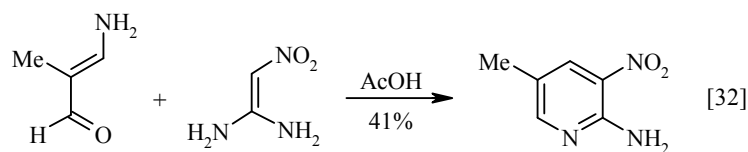
В тех случаях, когда при атомах азота амидина **1** содержатся заместители, пиримидины из дикетонов образовываться, конечно, не могут, но строение пиридинов указывает на реакцию Михаэля как на одну из стадий циклоконденсации.

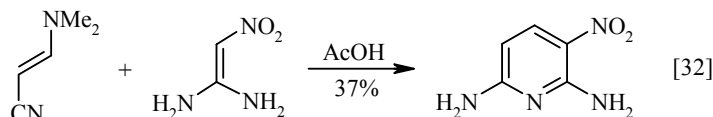
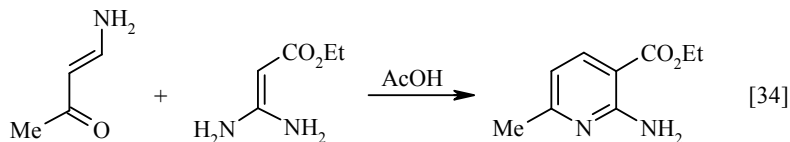
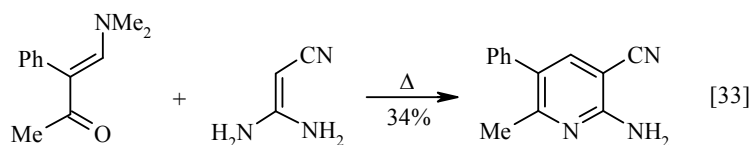


Однако и в случае эфиров енолов имеются труднообъяснимые исключения. Так, реакция этоксиметиленмалонитрила с этоксикарбонилацетамидином даёт ожидаемый пиридин **14**, а при использовании аминокарбонил-ацетамидина образуется пиримидин **15** [31].

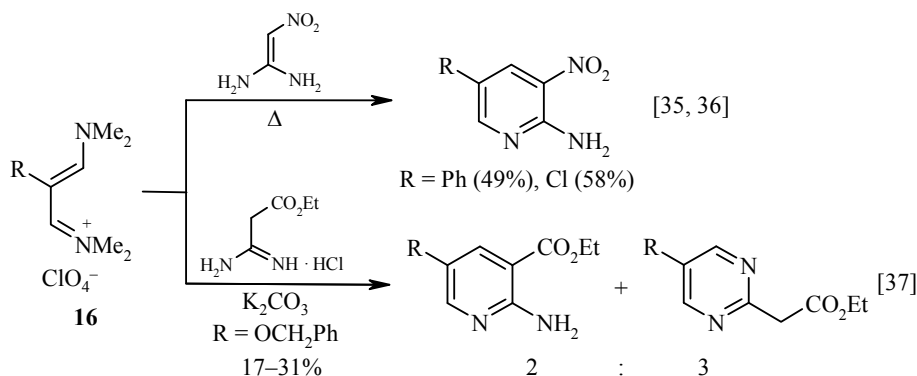


Енаминоальдегиды, кетоны и нитрилы, как правило, реагируют с той же хемоселективностью и образуют пиридины [32–34].

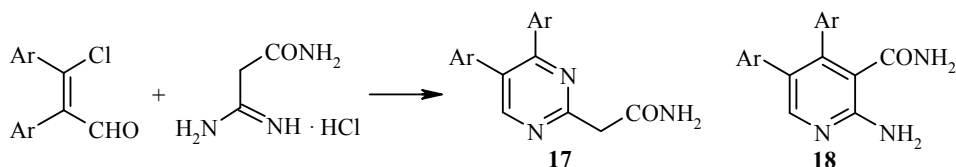




Реакции иминиевых солей **16** приводят либо к аминопиридинам, либо к их смесям с изомерными пиримидинами [35–37].

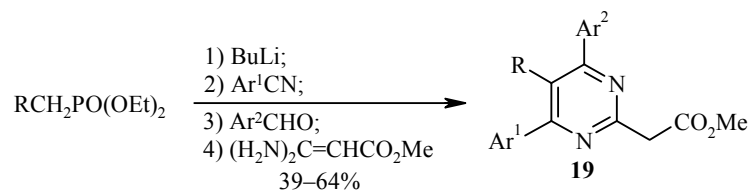


В недавней работе [38] описано образование пиримидина **17** из неопредельного хлоральдегида.

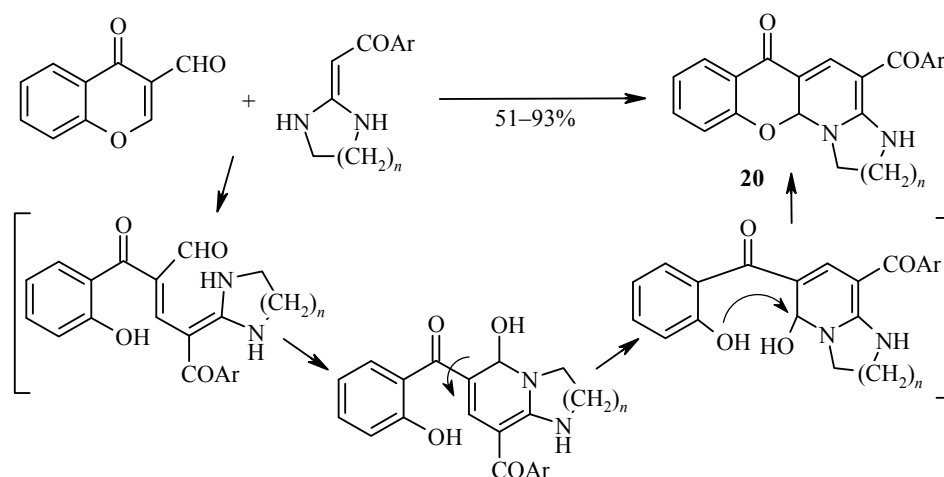


Авторы не приводят каких-либо доказательств строения пиримидина **17** и вообще каких-либо спектральных данных. Это вещество получено наряду с большим числом пиримидинов, синтезированных из простейших амидинов, для которых образование пиримидина является единственным возможным путём реакции. Возможность образования аминопиридина **18** авторами не рассматривается. Поэтому можно осторожно предположить, что действительным продуктом этой реакции является пиридин **18**.

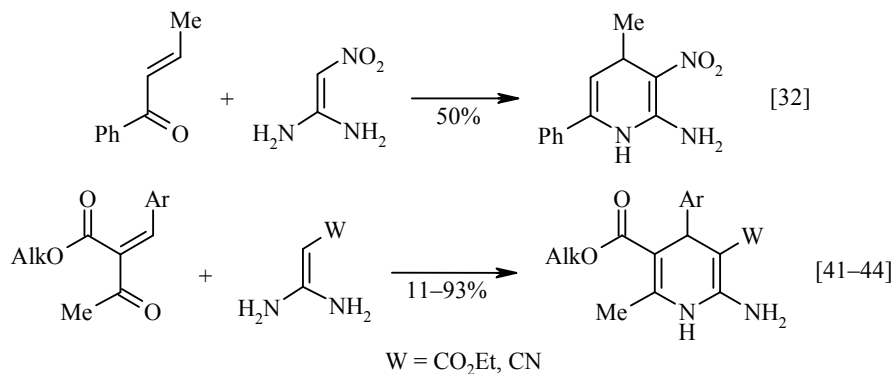
В работе [39] описано образование нескольких пиримидинов типа **19** в результате четырёхстадийного одnoreакторного синтеза. Строение продуктов реакции в данном случае не вызывает сомнений, но уверенно сказать, с каким именно интермедиатом реагирует метоксикарбонилацетамидин, по нашему мнению, невозможно.



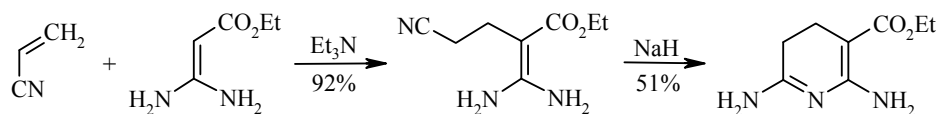
3-Формилхромон реагирует с циклическими аминалями кетенов с образованием соединений **20**, которые, на первый взгляд, являются продуктами нуклеофильной атаки α -углеродного атома ендиамина по формильной группе [40]. Однако продукты **20** могут образоваться и рециклизацией, первой стадией которой является присоединение по Михаэлю. По нашему мнению, именно так, вероятнее всего, и идёт эта реакция.



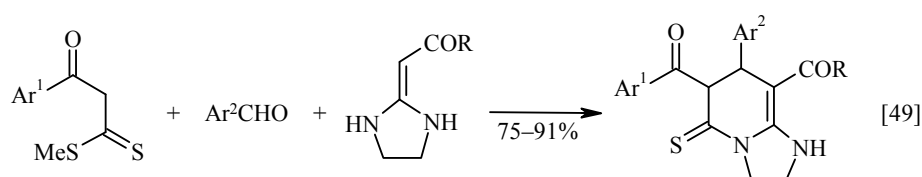
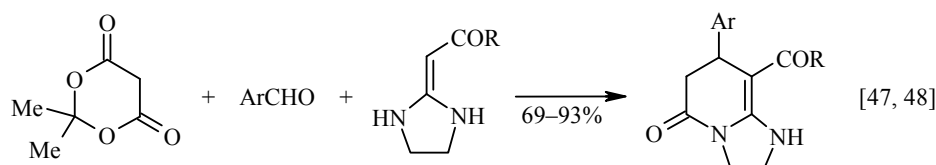
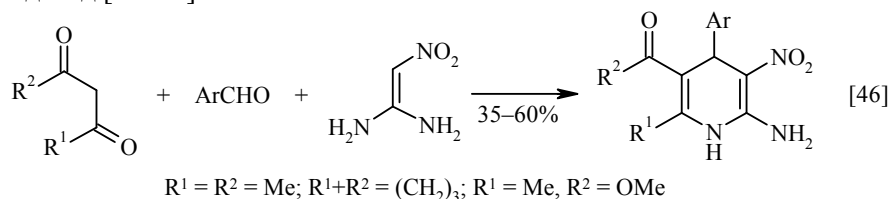
В очень большом числе работ описаны реакции амидинов **1** и **2** с сопряжёнными енонами, их синтетическими предшественниками и аналогами [32, 41-44]. Реакция всегда протекает как присоединение по Михаэлю, приводит к 1,4-дигидропиридинам и может рассматриваться как близкий аналог синтеза дигидропиридинов по Ганчу.



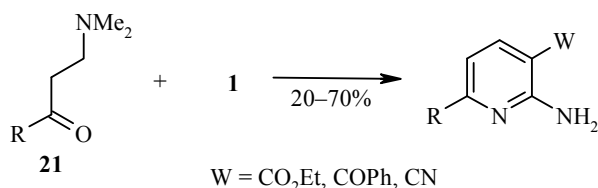
В реакциях непредельных нитрилов удаётся выделять промежуточные аддукты Михаэля [45].



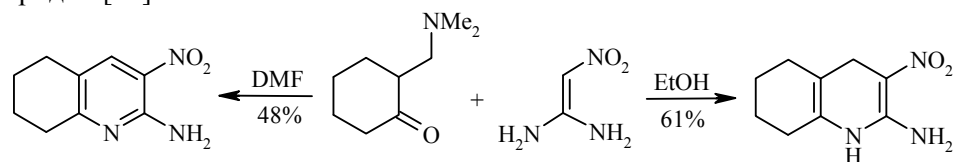
Часто вместо сопряжённого енона в реакцию с амидином вводят его синтетические предшественники – соединение с активной метиленовой группой и альдегид [46–49].



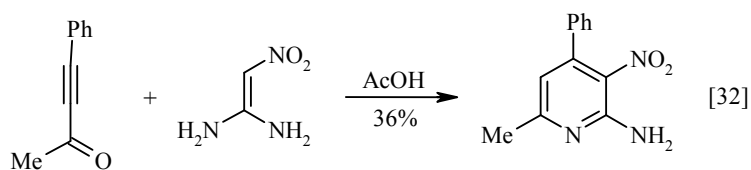
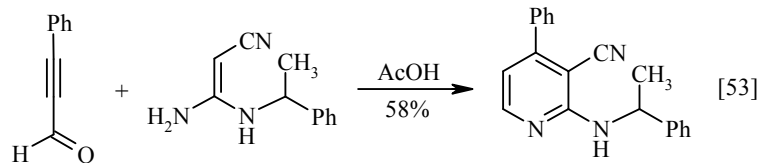
Основания Манниха типа **21**, являющиеся синтетическими эквивалентами сопряжённых енонов, в реакции с амидинами **1** обычно образуют ароматические пиридины, вероятно, из-за лёгкого окисления кислородом воздуха [50–52].



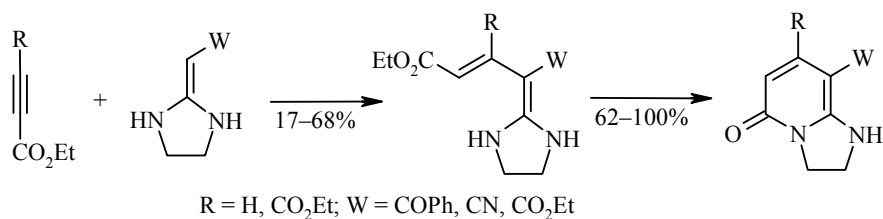
Только в отдельных случаях удаётся выделить неокисленный дигидропиридин [34].



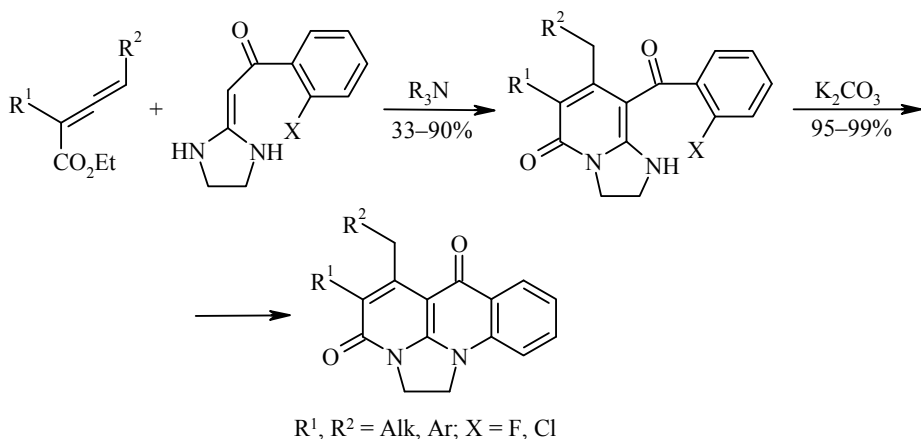
С ацетиленовыми и алленовыми альдегидами, кетонами и сложными эфирами амидины **1** и **2** реагируют ожидаемым путём [32, 53].



Часто можно выделить ациклические интермедиаты [54–56].

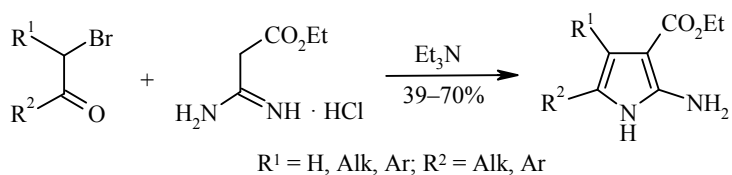


Имеется единственный пример использования алленового соединения в обсуждаемой реакции, интересный ещё и последующей циклизацией первоначального продукта реакции [57].

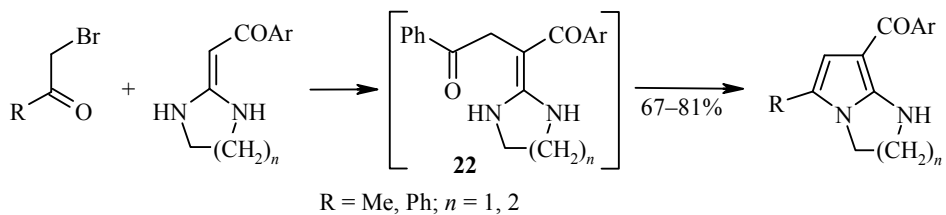


Реакции амидинов с алифатическими 1,2-дизэлектрофилами

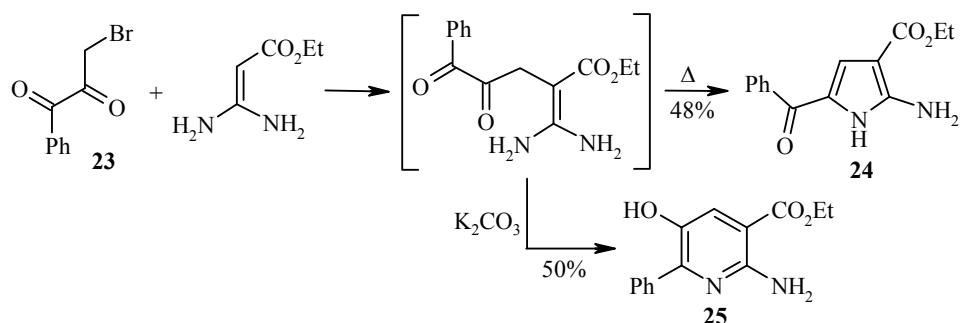
Гидрохлорид этоксикарбонилацетамидина при нагревании или основном катализе реагирует с разнообразными α-бромкетонами, образуя 2-аминопирролы [58–62]. Строение аминопирролов и, следовательно, хемоселективность реакции надёжно доказаны в работе [58]. Аналогичным образом реагируют хлоральдегиды [63].



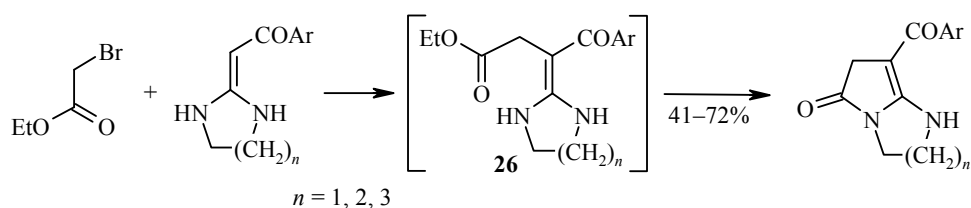
Реакции гетероциклических аминалей кетенов с α-бромкетонами также приводят к конденсированным пирролам [64]. В случае менее реакционно-способного ароматического кетона интермедиат **22** может быть выделен.



Бромдикетон **23** может быть превращён как в аминопиррол **24**, так и в аминопиридин **25** [65].



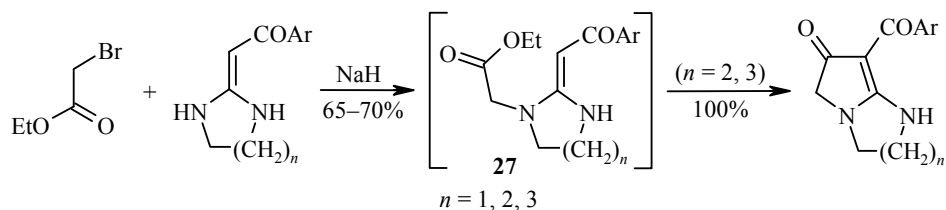
Аналогично ендиамины реагируют с этилбромацетатом [66].



Стабильность интермедиата **26** определяется размером кольца в исходном ендиамине. Соединение **26**, содержащее пятичленный цикл ($n = 1$), может быть выделено. Интермедиаты, имеющие шести- и семичленные циклы ($n = 2$ или 3), циклизуются в пиррол в условиях алкилирования [66].

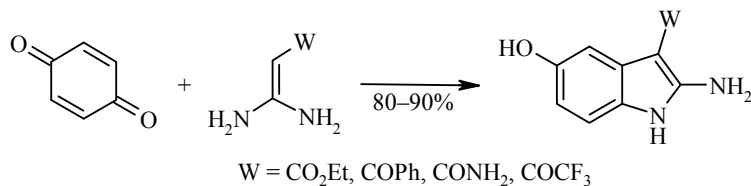
Во всех этих случаях реакция, несомненно, начинается как атака мягкого нуклеофила (α -углеродного атома амидина) на мягкий электрофил (углеродный атом, несущий бром). На второй стадии происходит циклизация с участием двух жёстких центров.

Если проводить реакцию с этилбромацетатом в присутствии гидрида натрия, хемоселективность меняется на противоположную [67].



Такое изменение реакционной способности очевидно связано с тем, что ендиамин реагирует в форме аниона. В этом случае интермедиат **27** циклизуется труднее, а в случае пятичленного соединения **27** ($n = 1$) циклизация вообще не происходит.

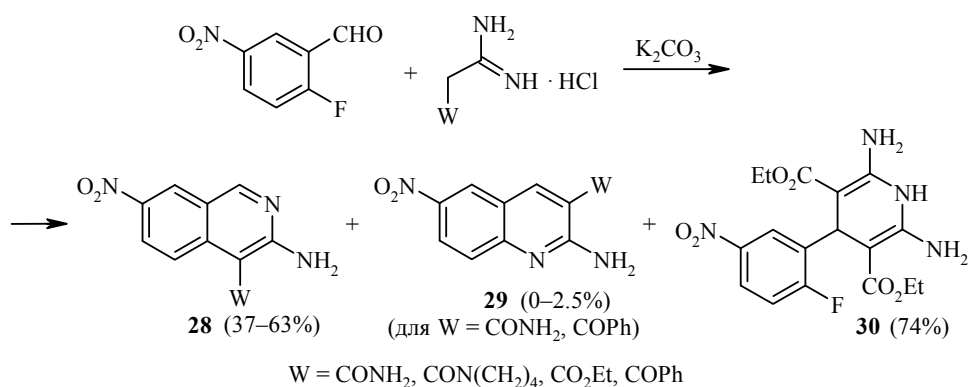
С бензохинонами амидины **1** и **2** вступают в реакцию Неницеску [68, 69].



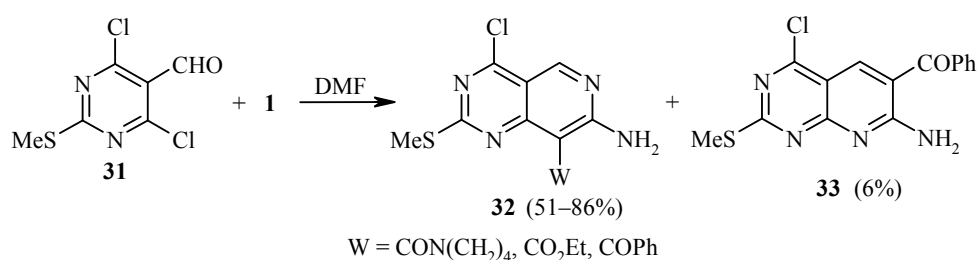
Реакции амидинов с ароматическими 1,3-дизэлектрофилами

Амидины **1** и **2** реагируют с ароматическими и гетероароматическими соединениями с электрофильной группой (формильной, ацетильной, алкоксикарбонильной, нитрильной и нитрогруппой) и достаточно подвижным атомом галогена в *орто*-положении к ней. При этом основной, а часто единственный продукт реакции образуется в результате замещения ароматического галогена α -углеродным атомом амидина (реакция мягкого нуклеофила с мягким электрофилом), а жёсткий атом азота амидина связывается с жёстким экзоциклическим электрофилом.

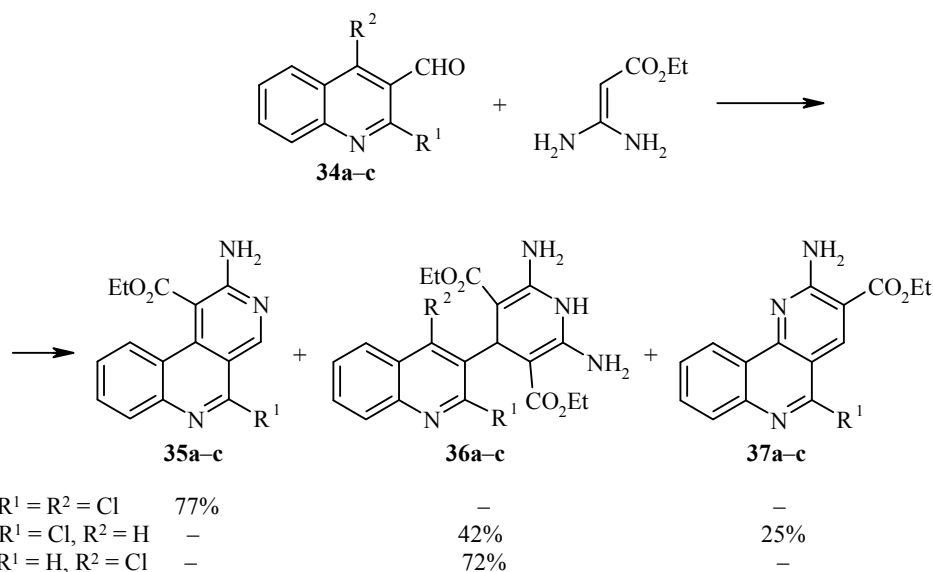
5-Нитро-2-фторбензальдегид реагирует с амидинами **1**, давая преимущественно или исключительно изохинолины **28**. Иногда в следовых количествах образуется хинолин **29**. Лишь в случае этоксикарбонилацетамидина из-за конкурирующей реакции Ганча получают сопоставимые количества изохинолина **28** и дигидропиридина **30** [70, 71].



Аналогично реагирует пиримидин-5-карбальдегид **31**. Единственными или основными продуктами являются пиридопиримидины **32**. Только с бензоилацетамидином образуются следовые количества изомерного соединения **33**, а дигидропиридин Ганча не образуется вовсе [1, 72].

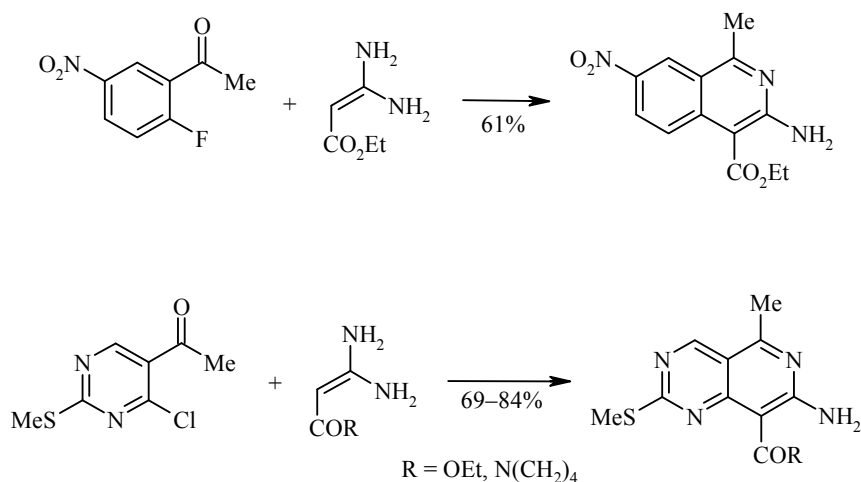


2,4-Дихлорхинолин-3-карбальдегид **34a** реагирует с этоксикарбонилацетамидином аналогичным образом, давая с высоким выходом бензонафтиридин **35a**. Монохлоральдегиды **34b,c** в качестве основного продукта образуют дигидропиридины Ганча **36b,c**, причём 2-хлорхинолин-3-карбальдегид, содержащий сравнительно мало подвижный атом хлора, образует ещё и неожиданный продукт – бензонафтиридин **37b**. Последний получается путём окислительного замещения водорода [73].

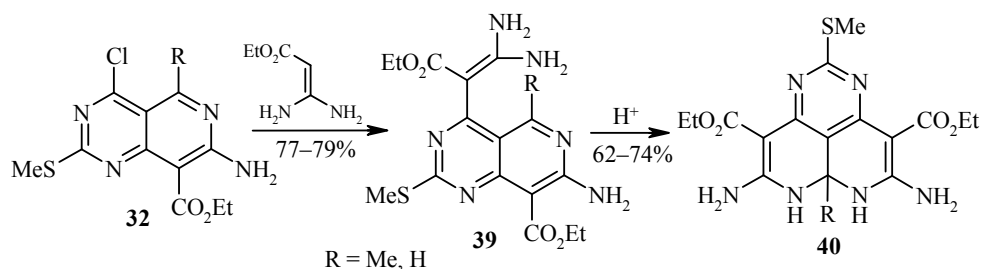


Эти результаты позволяют предположить, что дигидропиридины Ганча **30** и **36** могут образовываться из альдегидов, содержащих лишь один *орто*-заместитель рядом с формильной группой. Два *орто*-атома галогена препятствуют нуклеофильной атаке стерически требовательного α -углеродного атома по альдегидной группе и направляют нуклеофильную атаку в ароматическое кольцо.

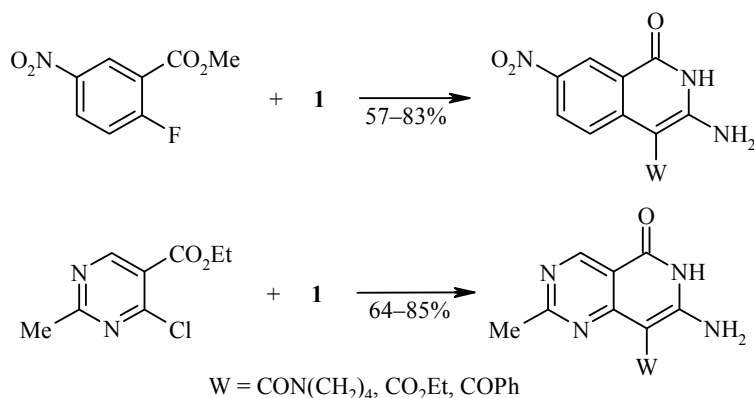
Аналогично альдегидам реагируют и кетоны [74, 75]. Единственное отличие состоит в том, что кетоны вполне ожидаемо не образуют дигидропиридинов типа **30** и **36** из-за значительно меньшей реакционной способности ацетильной группы по сравнению с формильной.



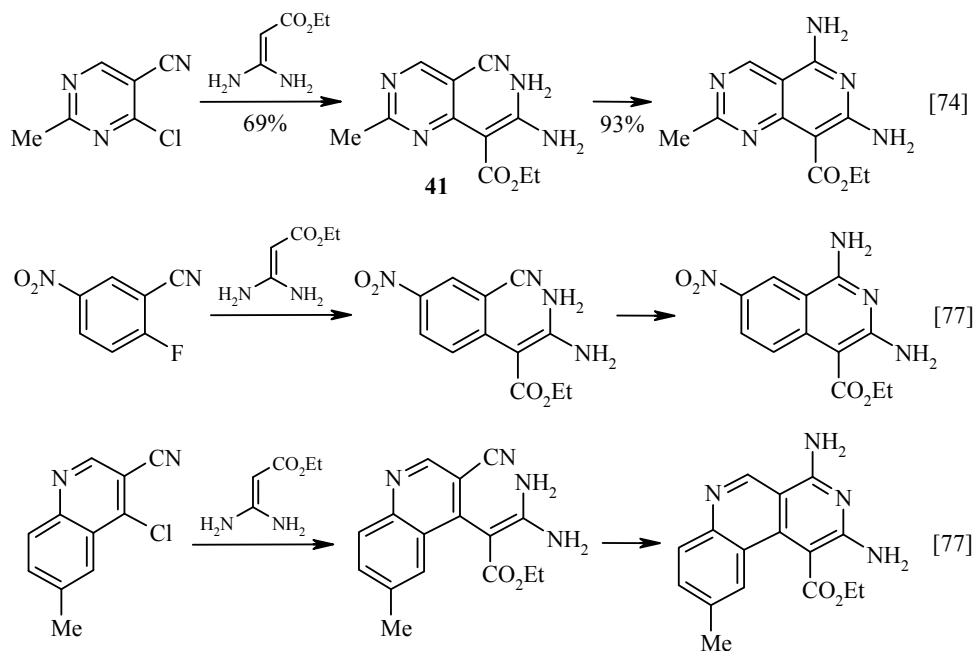
Пиридопиримидины **32**, содержащие достаточно подвижный атом хлора, при взаимодействии с этоксикарбонилцетамидином образуют продукты замещения галогена **39**, которые в кислой среде неожиданно циклизуются в *пери*-конденсированные соединения **40**. При этом аминогруппа присоединяется по формально двойной связи C=N ароматической системы, что выглядит достаточно необычным [74, 75].



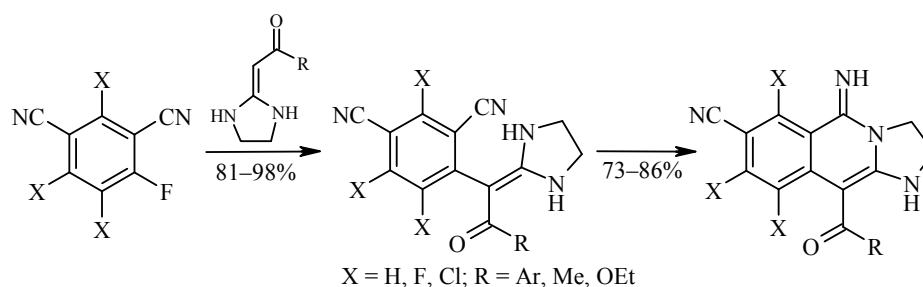
Реакции эфиров *орто*-галогенаренкарбоновых кислот с амидинами **1** протекают с той же хемоселективностью, как и в случае альдегидов и кетонов [76].



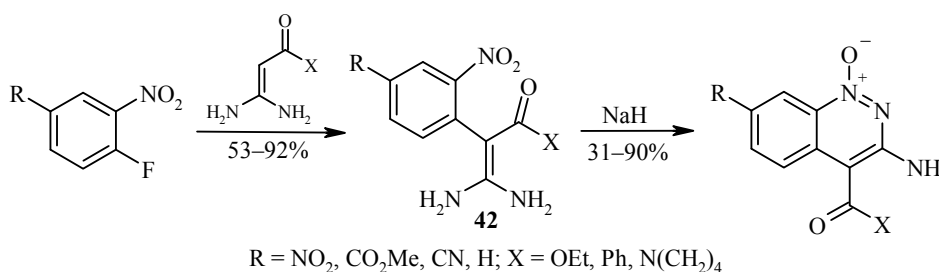
Нитрилы *орто*-галогенаренкарбоновых кислот взаимодействуют с амидинами **1** и **2** в мягких условиях, часто давая на первой стадии устойчивые продукты замещения ароматического галогена α -углеродным атомом амидина **41**. При нагревании соединение **41** и его аналоги циклизируются с образованием конденсированных пиридинов с общими выходами 68–93% [74, 77].



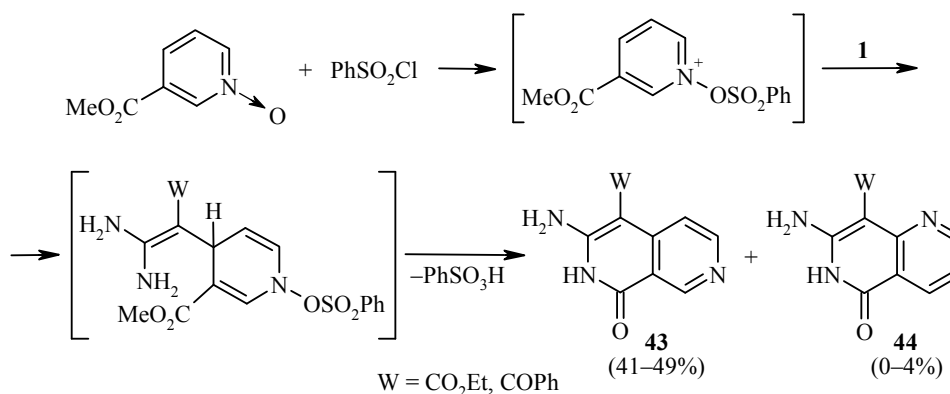
Аналогично реагируют гетероциклические амины с полигалогенированными изофталонитрилами [78–80].



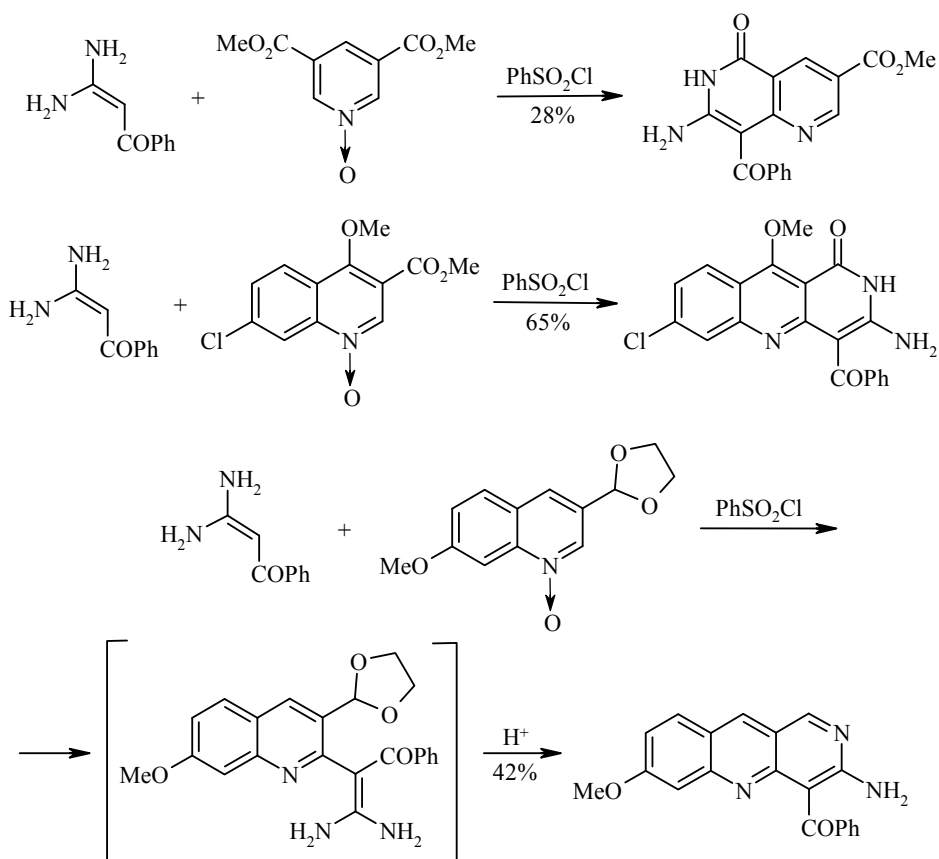
Амидины **1** замещают атом фтора в *орто*-фторнитробензолах своим α -углеродным атомом, образуя стабильные продукты **42**. При обработке гидридом натрия последние циклизируются в 1-оксиды циннолинов [81, 82].



Иным типом ароматического диэлектрофила являются *N*-оксиды азинкарбоновых кислот и азинкарбальдегидов. С амидинами **1** такие *N*-оксиды вступают в циклоконденсацию с образованием конденсированных азинов [83, 84]. В случае *N*-оксида метилникотината нуклеофильная атака амидина несколько неожиданно направляется в положение 4 пиридинового кольца, что приводит к нафтиридину **43** с умеренным выходом. Продукт нуклеофильной атаки амидина по положению 2, нафтиридин **44**, образуется лишь в следовых количествах.



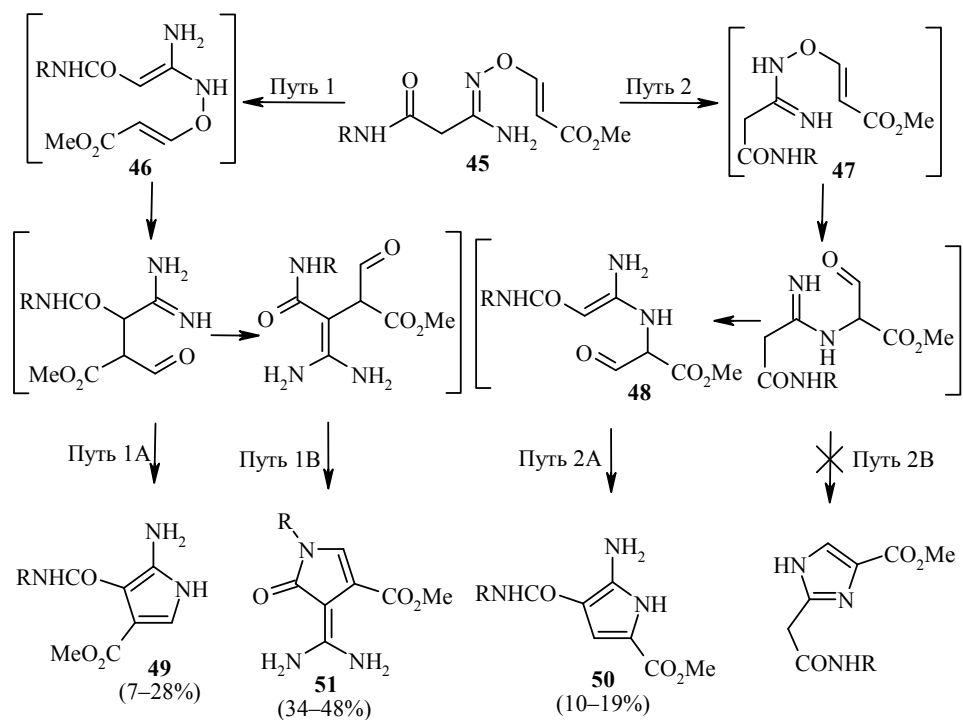
Другие примеры использования такого подхода к синтезу конденсированных азинов показаны ниже [83, 84].



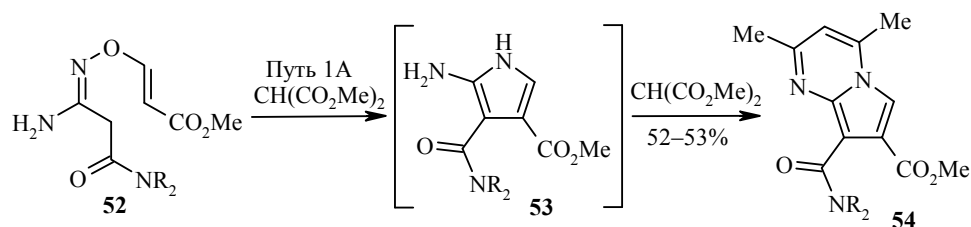
Реакции амидоксимов

Ацетамидоксимы с акцепторными заместителями изучены гораздо меньше, чем соответствующие амидины. Чаще всего описывается их превращение в 1,2,4-оксадиазолы в реакциях с производными карбоновых кислот. Эти реакции хорошо известны и является общими для всех амидоксимов [85]. В настоящем разделе рассмотрены только те реакции, в которых участвует "активная" метиленовая группа амидоксима.

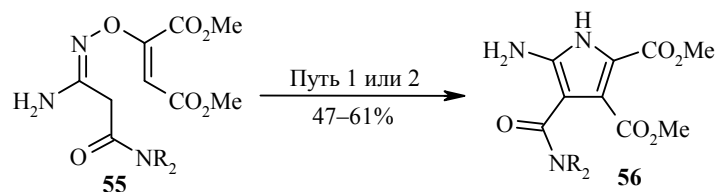
O-Виниламидоксимы **45**, аддукты α -(аминокарбонил)ацетамидоксимов и метилпропиолата, при нагревании претерпевают прототропную изомери-зацию, перегруппировку Коупа и последующую циклизацию [86, 87]. Перегруппировке может подвергаться энгидроксиламин **46** или иминотаутомер **47**. В первом случае интермедиат, продукт перегруппировки Коупа, может циклизироваться с участием либо амидинового (путь 1А), либо амидного (путь 1В) атома азота. Во втором случае промежуточный карбонилацетамидин **48** циклизуется только с участием нуклеофильного α -углеродного атома. В этой реакции образуется смесь двух изомерных пирролов **49** и **50** и пирролинона **51**. И только имидазол, который мог бы образоваться по пути 2В, в действительности не образуется. Отметим, что такая же последовательность превращений с участием, например, бензамидоксимов протекает по единственному в этом случае пути 2В и приводит к 2-арилимидазолам [88].



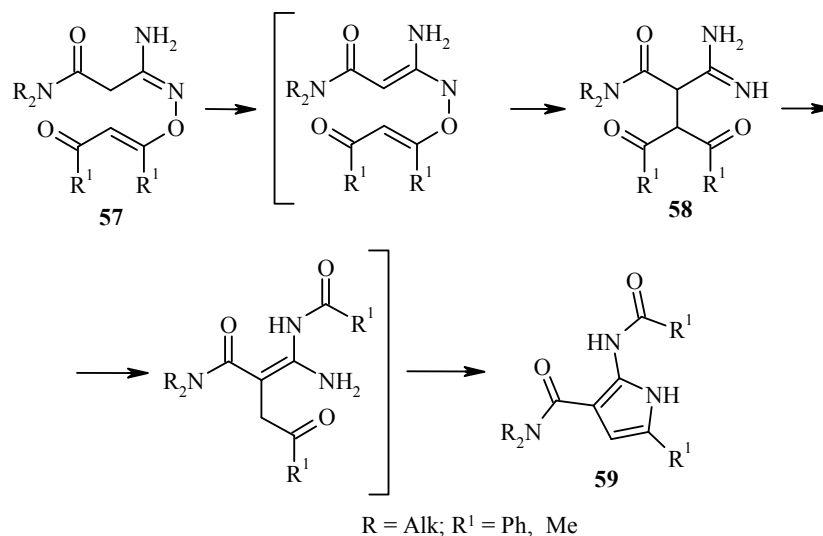
O-Виниламидоксими **52**, содержащие третичный амидный атом азота, реагируют только по пути 1А и образуют малостабильные пирролы **53**, выделить которые не удаётся. Однако при проведении термической перегруппировки в ацетилацетоне образуются устойчивые пирролопиримидины **54** – продукты взаимодействия промежуточных пирролов **53** и ацетилацетона [86, 87].



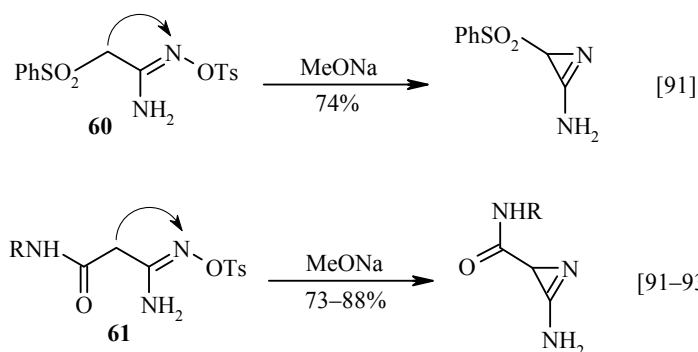
При нагревании *O*-виниламидоксими **55**, аддукты с диметилацетиленди-карбоксилатом, превращаются в пирролы **56**, строение которых не позволяет сделать вывод о пути, по которому они образуются [86, 87].



Перегруппировка *O*-виниламидоксимов **57** сопровождается неожиданным расщеплением промежуточного β -дикетона **58** и приводит к 2-аминам-пирролам **59** [89, 90].



O-Тозиламидоксими **60** и **61** при обработке метилатом натрия дают 2-аминоазирины [91–93]. Эта реакция представляет собой внутримолекулярное нуклеофильное замещение при атоме азота, в котором роль нуклеофила играет α -углеродный атом амидоксима.



Таким образом, ацетамидины и ацетамидоксими с акцепторными заместителями в α -положении являются удобными исходными соединениями в синтезе 2-аминопиридинов и 2-аминопирролов, включая их конденсированные аналоги, а также 2-аминоазиринов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. Г. Рязанов, С. И. Селиванов, Д. В. Дарьин, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *Журн. орган. химии*, **44**, 292 (2008).
2. H. Mertens, R. Troschütz, H. J. Roth, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **319**, 14 (1986).
3. A. Dornow, E. Neuse, *Chem. Ber.*, **84**, 296 (1951).
4. B. L. Narayana, A. R. R. Rao, P. S. Rao, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 1369 (2009).
5. D. G. Batt, G. C. Houghton, *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 963 (1995).
6. G. C. Stucky, J.-P. Roduit, B. Schmidt, *Chimia*, **51**, 280 (1997).
7. A. Dornow, P. Karlson, *Chem. Ber.*, **73**, 542 (1940).
8. А. В. Галенко, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *Вестн. СПбГУ, сер. 4*, вып. 1, 84 (2007).
9. A. Dornow, O. Nahmann, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **290**, 20 (1957).

10. C. H. Senanayake, L. E. Fredenburgh, R. A. Reamer, J. Liu, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5775 (1994).
11. C.-Y. Huang, L. A. Cabell, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 2778 (1994).
12. C.-Y. Huang, L. A. Cabell, E. V. Anslyn, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 7411 (1990).
13. R. Balicki, P. Nantka-Namirski, *Pol. J. Chem.*, **54**, 2175 (1980).
14. V. S. Berseneva, V. A. Bakulev, W. Dehaen, S. Toppet, M. Borovkova, *Tetrahedron*, **63**, 4491 (2007).
15. A. Casimiro-Garcia, G. F. Filzen, D. Flynn, C. F. Bigge, J. Chen, J. A. Davis, D. A. Dudley, J. J. Edmunds, N. Esmail, A. Geyer, R. J. Heemstra, M. Jalaie, J. F. Ohren, R. Ostroski, T. Ellis, R. P. Schaum, C. Stoner, *J. Med. Chem.*, **54**, 4219 (2011).
16. M. Söllhuber-Kretzer, R. Troschütz, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **315**, 783 (1982).
17. D. J. Brown, P. Waring, *Aust. J. Chem.*, **30**, 621 (1977).
18. R. Balicki, P. Nantka-Namirski, *Pol. J. Chem.*, **55**, 2165 (1981).
19. C. Hoornaert, M. Daumas, M. Aletru, J.-C. Muller, US Pat. Appl. 5472967.
20. M. Süße, S. Johne, *Z. Chem.*, **27**, 69 (1987).
21. K. G. Pike, M. R. V. Finlay, S. M. Fillery, A. P. Dishington, WO Pat. Appl. 2007080382.
22. J. H. Hutchinson, N. S. Stock, J. R. Roppe, J. M. Scott, B. A. Stearns, Y. P. Truong, D. Volkots, T. Parr, US Pat. Appl. 2010081673.
23. E. D. Raczyńska, W. Kosińska, B. Ośmiałowski, R. Gawinecki, *Chem. Rev.*, **105**, 3561 (2005).
24. А. И. Кольцов, Г. М. Хейфец, *Успехи химии*, **40**, 1646 (1971).
25. M. T. Cocco, C. Congiu, A. Maccioni, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1143 (1990).
26. F. Takabe, Y. Hirano, A. Funyu, M. Kobayashi, T. Mitsunari, US Pat. Appl. 2011287937.
27. A. Maquestiau, J.-J. V. Eynde, P. Papeux, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **94**, 849 (1985).
28. M. T. Cocco, C. Congiu, V. Onnis, M. Morelli, V. Felipo, O. Cauli, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 4169 (2004).
29. M. T. Cocco, C. Congiu, A. Maccioni, A. Plumitallo, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1859 (1989).
30. S.-J. Yan, Y.-F. Niu, R. Huang, J. Lin, *Synlett*, 2821 (2009).
31. S. David, H. Hirshfeld, *J. Chem. Soc. C*, 133 (1969).
32. R. Troschütz, A. Lückel, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **325**, 785 (1992).
33. C. Willemann, R. Grünert, P. J. Bednarski, R. Troschütz, *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 4406 (2009).
34. R. Troschütz, A. Karger, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 1815 (1996).
35. R. Troschütz, A. Karger, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 1147 (1997).
36. T. Hussenether, H. Hübner, P. Gmeiner, R. Troschütz, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 2625 (2004).
37. R. Morgentin, F. Jung, M. Lamorlette, M. Maudet, M. Ménard, P. Plé, G. Pasquet, F. Renaud, *Tetrahedron*, **65**, 757 (2009).
38. P. J. Beswick, A. P. Blackaby, C. Bountra, T. Brown, K. Browning, I. B. Campbell, J. Corfield, R. J. Gleave, S. B. Guntrip, R. M. Hall, S. Hindley, P. F. Lambeth, F. Lucas, N. Mathews, A. Naylor, H. Player, H. S. Price, P. J. Sidebottom, N. L. Taylor, G. Webb, J. Wiseman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 4509 (2009).
39. A. S. Kiselyov, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 1663 (2005).
40. M. Yaqub, R. Perveen, Z. Shafiq, H. Pervez, M. N. Tahir, *Synlett*, 1755 (2012).
41. T. Ogawa, A. Nakazato, K. Tsuchida, K. Hatayama, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 108 (1993).
42. T. Kobayashi, T. Inoue, Z. Kita, H. Yoshiya, S. Nishino, K. Oizumi, T. Kimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 788 (1995).
43. T. Kobayashi, T. Inoue, S. Nishino, Y. Fujihara, K. Oizumi, T. Kimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 797 (1995).

44. J. Marco-Contelles, R. León, C. de los Ríos, A. Samadi, M. Bartolini, V. Andrisano, O. Huertas, X. Barril, F. J. Luque, M. I. Rodríguez-Franco, B. López, M. G. López, A. G. García, M. do Carmo Carreiras, M. Villarroya, *J. Med. Chem.*, **52**, 2724 (2009).
45. D. A. Bell, E. V. Anslyn, *Tetrahedron*, **51**, 7161 (1995).
46. R. Troschütz, A. Lückel, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **324**, 73 (1991).
47. L.-R. Wen, C. Liu, M. Li, L.-J. Wang, *J. Org. Chem.*, **75**, 7605 (2010).
48. C.-Y. Yu, P.-H. Yang, M.-X. Zhao, Z.-T. Huang, *Synlett*, 1835 (2006).
49. L.-R. Wen, Z.-R. Li, M. Li, H. Cao, *Green Chem.*, **14**, 707 (2012).
50. R. Troschütz, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **312**, 455 (1979).
51. M. Söllhuber-Kretzer, R. Troschütz, H. J. Roth, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **315**, 199 (1982).
52. R. Troschütz, T. Dennstedt, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **327**, 33 (1994).
53. R. Troschütz, T. Dennstedt, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **327**, 85 (1994).
54. Z.-T. Huang, Z.-R. Liu, *Heterocycles*, **24**, 2247 (1986).
55. M.-X. Zhao, M.-X. Wang, Z.-T. Huang, *Tetrahedron*, **58**, 1309 (2002).
56. Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1085 (1993).
57. M. Li, Z.-M. Zhou, L.-R. Wen, Z.-X. Qiu, *J. Org. Chem.*, **76**, 3054 (2011).
58. E. Toja, A. Depaoli, G. Tuan, J. Kettenring, *Synthesis*, 272 (1987).
59. V. Pittalà, M. A. Siracusa, M. N. Modica, L. Salerno, A. Pedretti, G. Vistoli, A. Cagnotto, T. Mennini, G. Romeo, *Bioorg. Med. Chem.*, **19**, 5260 (2011).
60. A. Gangjee, O. A. Namjoshi, M. A. Ihnat, A. Buchanan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 3177 (2010).
61. A. Gangjee, S. Kurup, M. A. Ihnat, J. E. Thorpe, S. S. Shenoy, *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 3575 (2010).
62. S. J. Kaspersen, C. Sørum, V. Willassen, E. Fuglseth, E. Kjøbli, G. Bjørkøy, E. Sundby, B. H. Hoff, *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 6002 (2011).
63. E. Toja, G. Tarzia, P. Ferrari, G. Tuan, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 1555 (1986).
64. X.-P. Nie, M.-X. Wang, Z.-T. Huang, *Synthesis*, 1439 (2000).
65. G. Danswan, P. D. Kennewell, W. R. Tully, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 293 (1989).
66. Z.-T. Huang, Z.-R. Liu, *Chem. Ber.*, **122**, 95 (1989).
67. L.-B. Wang, C.-Y. Yu, Z.-T. Huang, *Synthesis*, 1441 (1994).
68. J. Landwehr, R. Troschütz, *Synthesis*, 2414 (2005).
69. L.-J. Yang, S.-J. Yan, W. Chen, J. Lin, *Synthesis*, 3536 (2010).
70. Д. В. Дарьин, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *ХГС*, 1155 (2002). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **38**, 1014 (2002).]
71. Д. В. Дарьин, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *ХГС*, 1036 (2004). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **40**, 888 (2004).]
72. С. Г. Рязанов, С. И. Селиванов, Д. В. Дарьин, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *Вестн. СПбГУ, сер. 4*, вып. 2, 138 (2005).
73. И. И. Елисеев, Д. В. Дарьин, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *ХГС*, 567 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 442 (2008).]
74. С. Ф. Ян, Д. В. Дарьин, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *ХГС*, 585 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 457 (2008).]
75. О. Ю. Бакулина, Е. М. Игумнова, Д. В. Дарьин, П. С. Лобанов, *ХГС*, 501 (2013).
76. Д. В. Дарьин, С. Г. Рязанов, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *ХГС*, 589 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 461 (2008).]
77. Е. М. Игумнова, С. И. Селиванов, Д. В. Дарьин, П. С. Лобанов, *ХГС*, 465 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 436 (2012).]
78. S.-J. Yan, C. Huang, X.-H. Zeng, R. Huang, J. Lin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 48 (2010).
79. S. Yan, C. Huang, C. Su, Y. Ni, J. Lin, *J. Comb. Chem.*, **12**, 91 (2010).
80. C. Huang, S.-J. Yan, X.-H. Zeng, X.-Y. Dai, Y. Zhang, C. Qing, J. Lin, *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 1172 (2011).

81. А. В. Выползов, С. Ф. Ян, Д. В. Дарьин, П. С. Лобанов, *ХГС*, 791 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 634 (2010).]
82. А. В. Выползов, Д. В. Дарьин, П. С. Лобанов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 873 (2012).
83. Д. В. Дарьин, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *Вестн. СПбГУ, сер. 4*, вып. 1, 112 (2005).
84. Д. В. Дарьин, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *ХГС*, 578 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 451 (2008).]
85. L. V. Clapp, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky, C. W. Rees (Eds.), Pergamon Press, New York, 1984, vol. 6, p. 386.
86. А. В. Галенко, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *ХГС*, 1328 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 1124 (2007).]
87. А. В. Галенко, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *Вестн. СПбГУ, сер. 4*, вып. 3, 120 (2007).
88. N. D. Heindel, M. C. Chun, *Tetrahedron Lett.*, **12**, 1439 (1971).
89. Е. Е. Пивнева, А. В. Галенко, Д. В. Дарьин, П. С. Лобанов, *ХГС*, 1893 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1531 (2011).]
90. Е. Е. Пивнева, А. В. Галенко, Д. В. Дарьин, П. С. Лобанов, *ХГС*, 942 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 875 (2012).]
91. J. A. Nyatt, *J. Org. Chem.*, **46**, 3053 (1981).
92. А. В. Еремеев, И. П. Пискунова, Р. С. Элькинсон, *ХГС*, 1202 (1985). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **21**, 998 (1985).]
93. I. P. Piskunova, A. V. Eremeev, A. F. Mishnev, I. A. Vosekalna, *Tetrahedron*, **49**, 4671 (1993).

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетский пр., 26,
Санкт-Петербург 198504, Россия
e-mail: pslob@mail.ru

Поступило 30.10.2012