

УДК 547.856

СИНТЕЗ КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ ПІРИМІДИНУ З ВИКОРИСТАННЯМ NCNCC+C ПІДХОДУ

Д.С.Гранат, А.В.Бійцева, О.О.Григоренко, С.В.Рябухін

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка
01601, м. Київ, вул. Володимирська, 64/13. E-mail: s.v.ryabukhin@gmail.com**Ключові слова:** гетероцикли; циклізація; піримідини; хіназоліни

В огляді вперше систематизовані та узагальнені методи синтезу різноманітних заміщених конденсованих похідних піримідину з використанням NCNCC+C підходу. Розглянуті методи, що базуються на реакції карбонільних сполук з NCNCC бінуклеофілами, зокрема, N-арил(тіо)сечовинами, похідними аніліну та ароматичних гетероциклічних амінів, N-ариламідинами та N-імідойлфосфоранами. Хоча ця група методів відома відносно давно, значна кількість сучасних робіт у цьому напрямку присвячена розробці м'яких умов проведення реакції, зокрема з використанням триметилхлоросилану або при дії мікрохвильового випромінювання. Окремо обговорені Pd-каталізовані циклізації, у яких як NCNCC компоненти виступають N-ариламідини та N-арилкарбодііміди, а як C-складова – карбон(II) оксид або ізонітрили. Ці методи особливо інтенсивно розвиваються в останні роки і найчастіше є трикомпонентними реакціями, в яких додатково бере участь нуклеофільний реагент; отже, такі процеси мають ряд переваг з точки зору різноманіття сполук, які можуть бути одержані. Розглянуті також інші методи, зокрема реакції кетімінів на основі аміногетероциклів з ізоціанатами, реакції N-арилкарбодіімідів з карбонілом молибдену, Cu- та Rh-каталізовані процеси тощо. Показано, що [5+1]-циклізація дає можливість одержання різних функціоналізованих конденсованих піримідинів, які, окрім бензенового ядра, можуть містити анельовані ядра ізохіноліну, тіазолу, піридину, піразину, триазолу, піразолу тощо.

SYNTHESIS OF FUSED PYRIMIDINE DERIVATIVES USING NCNCC+C APPROACH

D.S.Granat, A.V.Biitseva, O.O.Grygorenko, S.V.Ryabukhin

Key words: heterocycles; cyclization; pyrimidines; quinazolines

The methods of synthesis of various substituted fused pyrimidine derivatives using NCNCC+C approach have been systematized and summarized in the review. Approaches based on the reaction of carbonyl compounds with NCNCC binucleophiles, in particular, N-aryl(thio)ureas, derivatives of aniline and aromatic heterocyclic amines, N-arylamidines and N-imidoylphosphoranes have been considered. Although these methods have been known for a long time, recent efforts in this area are put towards development of mild reaction conditions, in particular with the use of chlorotrimethylsilane or microwave irradiation. Besides, palladium-catalyzed cyclizations have been discussed, they involve N-arylamidines or N-arylcarbodiimides as the NCNCC components, and carbon(II) oxide or isocyanides – as single-carbon synthetic equivalents. These methods have received much attention in recent years. Most of them are three-component reactions, which involve an additional nucleophilic reagent; therefore, these approaches have some advantages in the view of diversity of the products obtained. Other methods for NCNCC+C cyclization have been also considered, including reactions of ketimines derived from aminoheterocycles with isocyanates, reactions of N-arylcarbodiimides with molybdenum carbonyl, Cu- and Rh-catalyzed processes, etc. It has been shown that [5+1] cyclization discussed in the review can be used for preparation of fused pyrimidines, which can bear moieties of annelated isoquinolines, thiazoles, pyridines, pyrazines, triazoles, pyrazoles, etc., apart from the simple ring.

СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ NCNCC+C ПОДХОДА

Д.С.Гранат, А.В.Бійцева, А.О.Григоренко, С.В.Рябухін

Ключевые слова: гетероциклы; циклизация; пириимидины; хиназолины

В обзоре впервые систематизированы и обобщены методы синтеза разнообразных замещенных конденсированных производных пириимидина с использованием NCNCC+C подхода. Рассмотрены методы, основанные на реакции карбонильных соединений с NCNCC бинуклеофилами, в частности, N-арил(тио) мочевины, производными анилина и ароматических гетероциклических аминов, N-ариламидинами и N-имидойлфосфоранами. Хотя данная группа методов известна относительно давно, значительное количество современных работ в этом направлении посвящено разработке мягких условий проведения реакции, в том числе с использованием триметилхлорсилана или под воздействием микроволнового излучения. Отдельно обсуждены циклизации, катализируемые палладием, в которых в качестве NCNCC компоненты выступают N-ариламидины и N-арилкарбодиимиды, а в качестве C-составляющей – монооксид углерода или изонитрилы. Эти методы особенно интенсивно развиваются в последние годы и большей частью являются трехкомпонентными реакциями, в которых участие дополнительно принимает нуклеофильный реагент; следовательно, такие процессы обладают рядом преимуществ с точки зрения разнообразия соединений, которые могут быть получены. Рассмотрены также и другие методы, в частности реакции кетиминов на основе аминогетероциклов с изоцианатами, реакции N-арилкарбодиимидов с карбонилем молибдена, Cu- и Rh-катализируемые процессы и т. д. Показано, что [5+1]-цикллизация дает возможность получения различных функционализированных конденсированных пириимидинов, которые, кроме бензольного ядра, могут содержать аннелированные ядра изохинолина, тиазола, пиридина, пиразина, триазола, пиразола и т. п.

Початком розвитку хімії конденсованих піримідинів можна вважати 1776 рік, коли Карл Вільгельм Шееле виділив сечову кислоту [1]. Тим не менше більш систематичні дослідження були проведені близько ста років потому, коли роботи таких відомих хіміків як А.Бішлер, С.Німентовський, З.Габріель та інші досягли значного прогресу у цій галузі [2].

Конденсовані піримідини продовжують привертати увагу завдяки практичній користі, яка, у першу чергу, пов'язана з широким спектром біологічної активності, що демонструють ці сполуки. Для них характерні протипухлинна, противірусна, антимікробна, відхаркувальна, антигельмінтна, судинорозширювальна дія; також деякі конденсовані піримідини можуть бути ефективними при лікуванні інфекцій сечовивідних та дихальних шляхів, паркінсонізму, захворювань печінки, розладів периферійної нервової системи тощо [3, 4].

Серед усіх гетероциклічних сполук піримідини є одними з найбільш важливих гетероциклів, оскільки вони присутні в усіх живих організмах. Похідні пурину (імідазо[4,5-*d*]піримідин) і птеридину (піразино[2,3-*d*]піримідин) входять до складу різних природних сполук, серед яких варто згадати пуринові основи РНК та ДНК, кофеїн, вітаміни В₉ (фолієва кислота) та В₂ (рибофлавін) – біологічно активні сполуки, що відіграють значну роль у підтримці здоров'я людини.

Розповсюдження у природі і різноманітна біологічна активність зумовлюють незгасаючу зацікавленість у конденсованих піримідинах з боку медичної хімії, що сприяє пошуку нових та удосконаленню вже існуючих підходів до синтезу сполук цього ряду.

Більшість опублікованих на сьогодні оглядів літератури, присвячених синтезу конденсованих піримідинів, висвітлюють дані щодо методів одержання певних типів піримідиновмісних гетероциклічних систем, наприклад, тієно[2,3-*d*]піримідинів [5], піразоло[3,4-*d*]піримідинів [6], тіазолопіримідинів [7], 1,2,3-триазолопіримідинів [8] тощо. В основі інших оглядів лежить певна реакція, результатом якої є утворення піримідинового фрагмента, як, наприклад, аза-реакція Віттіга [9, 10].

Даний літературний огляд присвячений синтезу конденсованих похідних піримідину з вико-

ристанням NCNC+С підходу і охоплює аналіз літератури з 1776 по 2013 рік включно. Матеріал огляду систематизовано за типами вихідних сполук, які використовують для побудови конденсованих піримідинових систем.

1. Реакції NCNC бінуклеофілів з карбонільними сполуками

1.1. Циклізації *N*-арил(тіо)сечовин

Конденсація 2-арил(гетарил)етиламінів з альдегідами, відома як реакція Пікте-Шпенглера, є зручним методом синтезу 1,2,3,4-тетрагідроізохінолінів [11]. У випадку використання як аміноної компоненти *N*-арилсечовини або тіосечовини продуктами реакцій будуть дигідроізазолінони або їхні тіоаналоги **1**. Автори дослідження [12] приділили значну увагу підбору умов реакції, а саме варіюванню каталізатора та розчинника. Найкращі результати отримані при кип'ятінні реакційної суміші впродовж 20 год у толуені у присутності каталітичних кількостей метансульфонатної кислоти (схема 1).

Ця методика була також вдало застосована для синтезу ряду трициклічних фуросіназолінонів [13], 1,3-діоксохіназолонів та хіназолінтіонів [14], оксазоло- та 1,4-діоксинохіназолонів [15].

Подібно до синтезу ізохінолінів за Пікте-Шпенглером вихід даної реакції залежить від природи замісника R₂ заміщеної сечовини. Так, сполуки, що містять електронодонорні замісники, дають кращі виходи продуктів.

Згідно з патентними даними [16] ряд заміщених хіназолінонів і хіназолінтіонів загальної формули **1** може бути одержаний при використанні каталітичних кількостей 48%-ї бромідної кислоти, що дозволяє збільшити виходи та зменшити час перебігу реакції до 6-10 год.

Нагрівання бензальдегіду з відповідною сечовиною у ксилені впродовж 15 год у присутності цинку хлориду дозволяє отримати хіназолони та хіназолінтіони, що містять полігалогеновані замісники у 1 положенні з добрими виходами та високою чистотою (схема 2) [17].

Використання як карбонільної компоненти циклічних кетонів відкриває шлях до одержання спірохіназолінонів **2** (схема 3). Реакцію проводять у поліфосфатній кислоті при 80-100°C. Подібно до

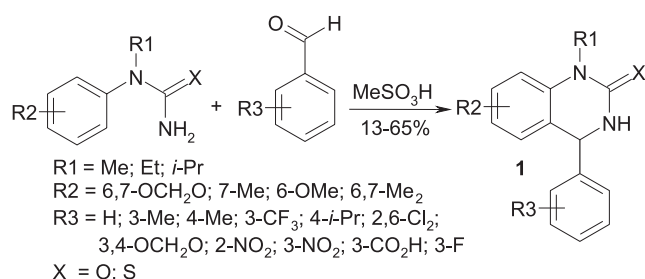


Схема 1

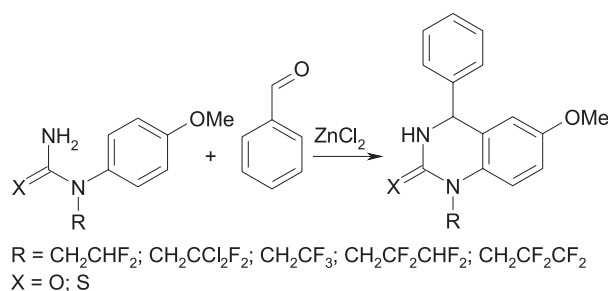


Схема 2

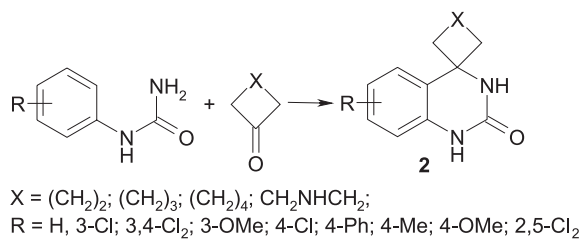


Схема 3

попередніх випадків наявність електронодонорних груп в арильному заміснику також приводить до збільшення виходів продуктів реакцій. Одержані сполуки виявили біологічну активність як селективні інгібітори фосфодіестеразних ферментів та антагоністи CGRP рецепторів [18-21].

Ряд сполук загальної формули **2**, що містять різноманітні арильні та гетарильні замісники, проявив знеболювальні властивості [22].

1.2. Циклізації похідних аніліну

Одними з перших методів синтезу хіназолінів є конденсація *para*-заміщених ариламінів з формальдегідом у водному розчині у присутності хлоридної кислоти [23], а також взаємодія *N*-(2-амінобензил)ариламінів з формиатною кислотою або етилортоформиатом [24]. Ці методи є незручними та неефективними через повільний перебіг реакції, утворення суміші продуктів та складність обробки реакційної суміші. При об'єднанні цих ме-

тодів та певній оптимізації, виходячи з *para*-заміщених ариламінів та формальдегіду, отримують метилен(біс)ариламіни, які надалі циклізуються під дією мурашиної кислоти з утворенням 3,6-дизаміщених-3,4-дигідрохіназолінів **3** [25] (схема 4). Ці перетворення можна проводити в одну стадію без виділення проміжних ариламінів, але виходи таких реакцій не перевищують 30%.

1.3. Циклізації похідних аміногетероциклів

Авторами роботи [26] була детально досліджена взаємодія 3-(ариламіно)- та 3-(гетариламіно)ізохінолін-1(2*H*)-онів з ароматичними альдегідами. Було знайдено, що при використанні ариламиноізохінолінонів похідні піримідину не утворюються. В той же час при нагріванні гетариламіноізохінолінонів **4a-c** з ароматичними альдегідами при 90-95°C у сухому DMF впродовж 4-5 год відбувається [5+1]-циклізація з утворенням піримідинового циклу сполук **5a-c**. У цьому випадку атом Нітрогену замісника Het виступає у ролі нуклеофіла. В аналогічних умовах для сполук **4d-f** нуклеофілом є атом Карбону гетероциклічного ядра, і утворення піримідинового фрагмента не спостерігається (схема 5).

Конденсацією 3-аміно-1,2,4-триазолу з 5,5-диметилциклогексан-1,3-діоном (димедоном) та бензальдегідом було одержано відповідний триазолохіназолінон (схема 6).

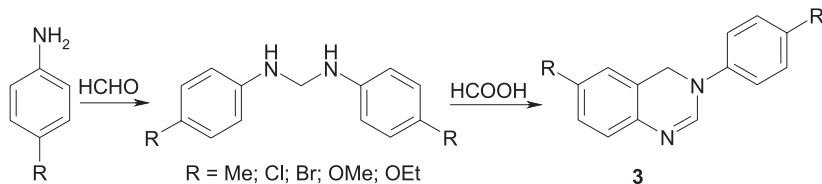


Схема 4

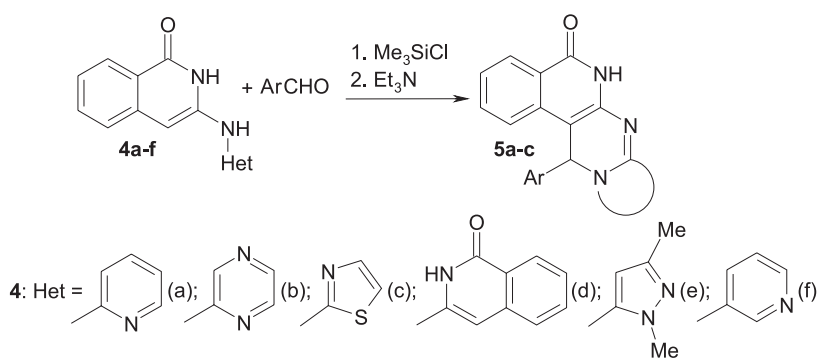


Схема 5

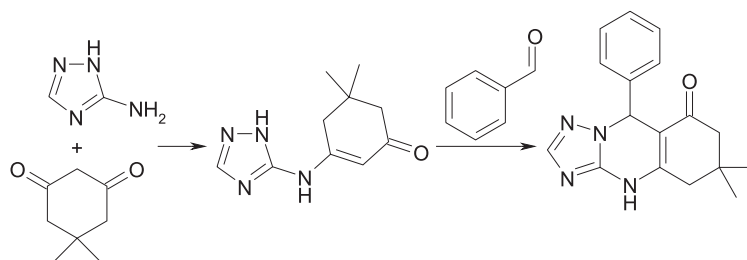


Схема 6

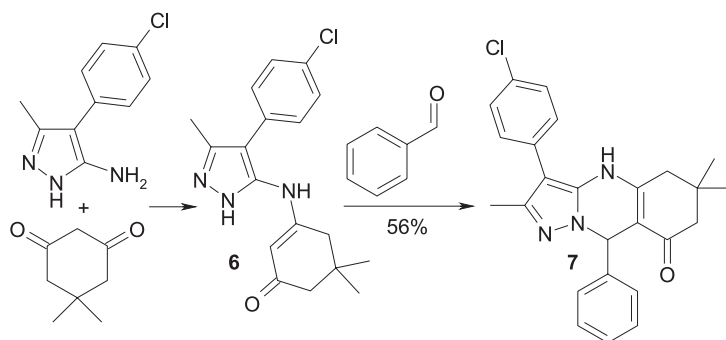


Схема 7

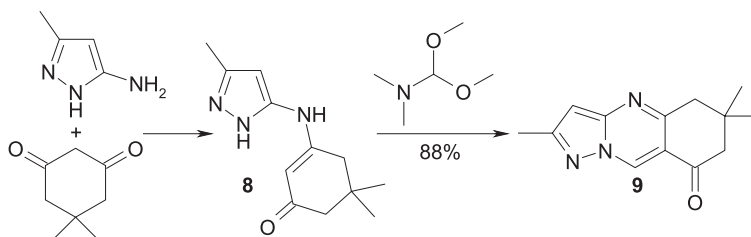


Схема 8

Реакцію проводили при нагріванні у DMF з додаванням каталітичної кількості HCl впродовж 1 год [27]. Спроба авторів провести обидві реакції в одну стадію без виділення енамінокетону також привела до утворення триазолохіназоліну. Проте, в результаті детальних досліджень виявилось, що у випадку трикомпонентної реакції відбувається [3+3], а не [5+1]-конденсація: спочатку альдегід взаємодіє з димедоном з утворенням відповідної ариліденової похідної, яка далі реагує з аміногетероциклом, утворюючи хіназолін.

Аналогічна схема також була відтворена з амінопіразолом. Так, кип'ятіння суміші енамінокетону **6** та бензальдегіду в ацетатній кислоті привело до утворення піразолохіназоліну **7** (схема 7) [28].

В іншій роботі подібну реакцію провели в умовах дії мікрохвильового випромінення на реакційну суміш при нагріванні до 150°C впродовж 10 хв у DMF. Цільовий продукт **9** одержано у ре-

зультаті взаємодії сполуки **8** з диметилацеталем DMF (схема 8) [29].

Автори роботи [30] також досліджували вплив мікрохвильового випромінення на взаємодію 4-хлоробензальдегіду з продуктом конденсації 2-амінобензотіазолу та димедону (схема 9). Встановлено, що при дії випромінення реакція відбувається з кращими виходами (65-70% залежно від розчинника) та за менший час (5-6 хв).

Авторами комбінаторного дослідження [31] шляхом взаємодії амінопіразолів з електрофільними гетарилгалогенідами був синтезований ряд 5-гетариламінопіразолів **10** і вивчені межі застосування їхньої [5+1]-конденсації з карбонільними сполуками для одержання піразоло[3,4-*d*]гідропіримідинів **11** (схема 10).

Як гетарилгалогеніди були використані різні заміщені піридини, хіноксаліни, бензотіазоли, бензімідазоли, тетразоли тощо. Циклізацію проводили двома шляхами: за першим розчин **10** від-

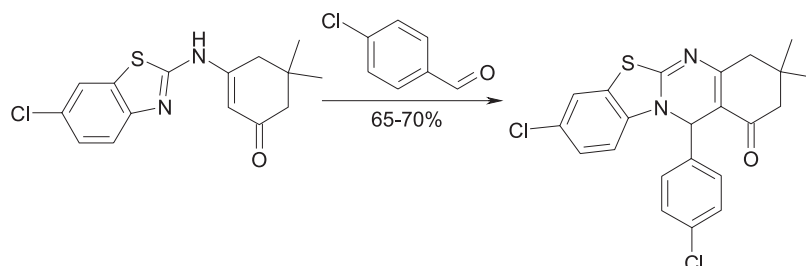


Схема 9

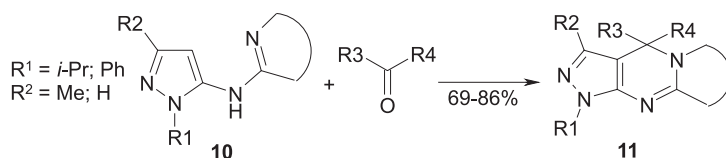


Схема 10

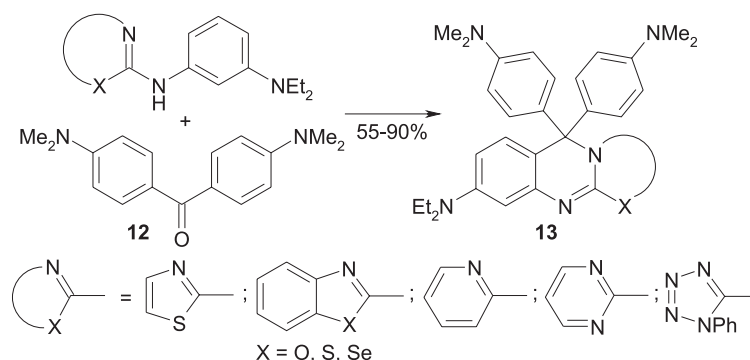


Схема 11

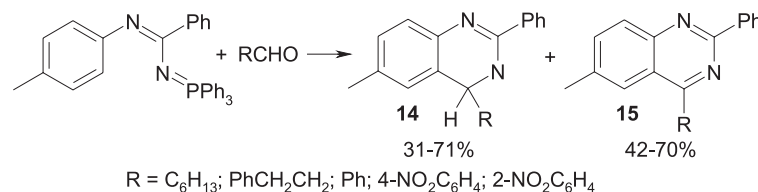


Схема 12

повідної карбонільної сполуки та Me₃SiCl у DMF нагрівали за температури 100°C; за другим способом взаємодія відбувалась за відсутності Me₃SiCl в льодяній ацетатній кислоті за температури 120°C. В обох випадках реакцію проводили у закритому флаконі впродовж 16 год. Використання Me₃SiCl приводило до кращих виходів продуктів реакції у порівнянні з ацетатною кислотою. Розроблена методика дозволила одержати з високими виходами більше 500 різноманітних заміщених піразоло[3,4-*d*]дигідропіримідинів **11**.

Використання кетону Міхлера **12** як карбонільної компоненти в реакції з рядом *N*-арилзаміщених аміногетероциклів дало змогу отримати хіназоліни **13**. Перетворення проводили при нагріванні реакційної суміші впродовж кількох годин у фосфору оксихлориді з наступним лужним гідролізом (схема 11). Для одержаних похідних **13** характерна таутомерна рівновага з розкриттям хіназолінового циклу, що дає змогу використовувати їх як кислотно-основні індикатори [32].

1.4. Циклізації *N*-імідолімінофосфоранів та *N*-ариламідинів

Одним із методів побудови піримідинового ядра є конденсація карбонільних сполук з *N*-імідолімінофосфоранами. Реакцію проводять при кип'ятінні у ксилені з використанням трикратного надлишку альдегіду. Результатом є утворення суміші дигідрохіназоліну **14** та хіназоліну **15**, яку потім розділяють за допомогою хроматографії, або тільки одного з продуктів (схема 12) [33].

Співвідношення продуктів реакції залежить від природи замісника R. Так, аліфатичні альдегіди (R = C₆H₁₃; CH₂CH₂Ph) утворюють еквімолярну суміш продуктів **14** та **15**. У випадку бензальдегіду утворюється тільки сполука **14**, а для *орто*- та *пара*-нітробензальдегідів продуктами є виключ-

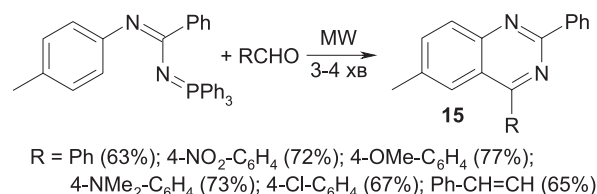


Схема 13

но хіназоліни **15**. Також було встановлено, що в реакції з ненасиченими альдегідами відбувається відновлення подвійного зв'язку з утворенням продуктів **15** (R = CH₂CH₂Ph; CH₂CH₂C₃H₇). Спроби введення у дану реакцію кетонів як карбонільних компонент не були вдалим. Імінофосфоран не реагував з ацетофеноном, діетилкетонем та циклогексаном ні в ксилені, ні в інших висококиплячих розчинниках, таких, як наприклад, декалін.

У роботі [34] описаний зручний підхід до синтезу хіназолінів за допомогою реакції аза-Віттіга між *N*-імідолімінофосфоранами та альдегідами під дією мікрохвиль (схема 13).

Продовженням цієї роботи стало дослідження [35] (схема 14). Вихідні імінофосфорани синтезували з *N*-арилбензамідинів, які спочатку перетворювали на *N*-хлоробензамідини за допомогою *N*-хлоросукциніміду (NCS) і далі обробляли Ph₃P. Після дії мікрохвильового випромінювання на реакційну суміш *N*-імідолімінофосфорану з відповідними альдегідами були отримані хіназоліни **16a-e** з високими виходами.

Одержані сполуки проявили біологічну активність. Наприклад, **16d** і **16e** показали кращу активність проти *K* пневмонії у порівнянні з ципрофлоксацином [36].

Автори роботи [37] дослідили конденсацію *N*-ариламідинів з гексафлуороацетоном та отримали

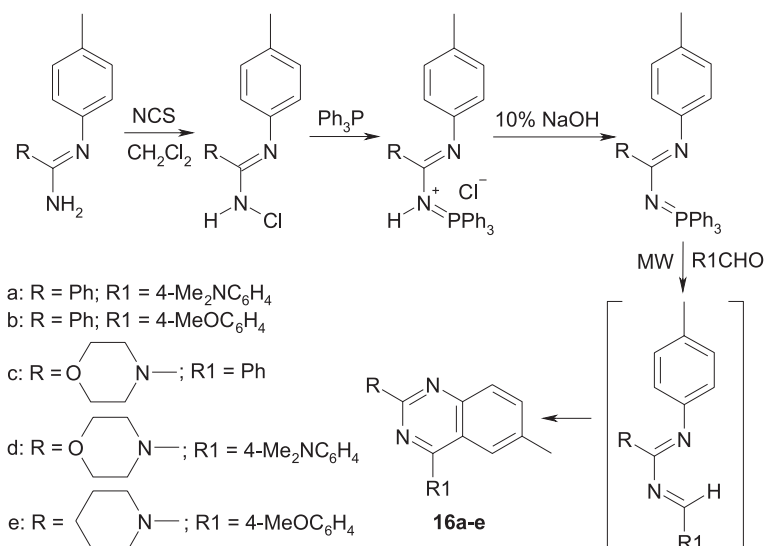


Схема 14

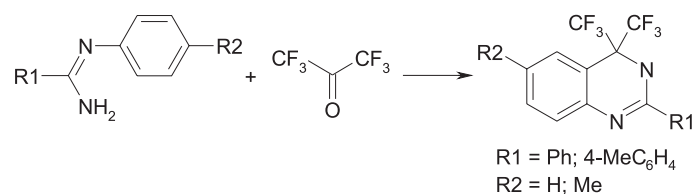


Схема 15

мали суміш продуктів, одним із яких є 4,4-біс(трифлуорометил)-3,4-дигідрохіназолін (схема 15). Реакцію проводили за температури 0°C у піридині з додаванням POCl₃. Недоліками даного методу є низькі виходи та утворення суміші продуктів.

Спроби сконденсувати *N*-заміщені амідини з карбонільними сполуками без утворення імінофосфоранів зазвичай давали невідтворювані результати. Однак, було знайдено, що дану реакцію можна здійснити при дії мікрохвильового випромінювання [38]. Даний метод дозволяє уникнути недоліків, притаманних попередньому. Реакція перебігає за 13-15 хв, і в результаті утворюється лише один продукт **17** з виходами 72-80%. Даний метод також можна застосовувати для синтезу похідних 2-амінохіназолінів **18** (схема 16) [39].

Перевагами цього методу є підвищення виходів майже вдвічі, значно менший час реакції і те, що синтез відбувається в одну стадію, що також збільшує вихід продукту і дозволяє уникнути ро-

боти з небезпечними реагентами. Однак метод вимагає використання спеціального обладнання, що зменшує його доступність.

2. Реакції, каталізовані паладієм

Впродовж останніх десятиліть дослідження каталітичних методів синтезу конденсованих піримідинів привертають все більшу увагу. Найбільш популярними є каталізатори на основі паладію, рідше сам паладій. Меншою мірою використовують каталізатори на основі міді та цинку.

2.1. Циклізації амідинів

Синтетичний потенціал реакцій циклізації, які каталізуються паладієм, значно розширився після розвитку реакцій крос-сполучення, в яких карбон(II) оксид вбудовується між двома атомами – партнерами крос-сполучення [40].

Ізонітрили є ізоелектронними з карбон(II) оксидом, але у порівнянні з карбонілюванням реакції крос-сполучення з включенням ізонітрилів до-

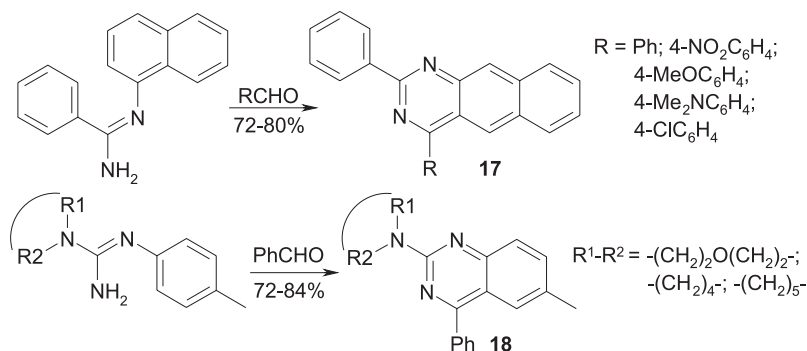


Схема 16

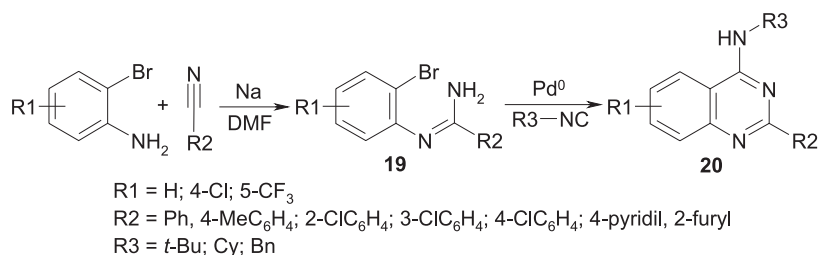


Схема 17

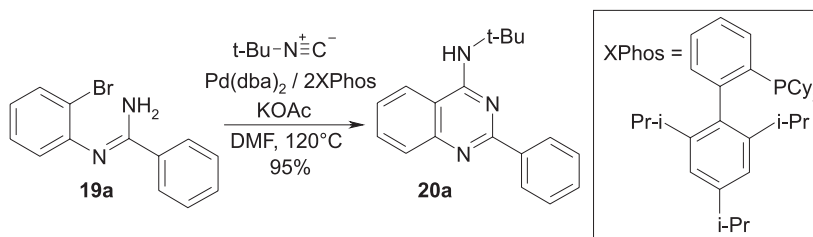


Схема 18

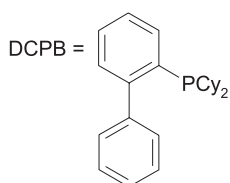


Схема 19

сліджені незначною мірою [41-44]. В той же час такі реакції можуть надавати синтетично цікаві можливості для каскадних реакцій, які каталізуються паладієм [45]. З іншого боку, ізонітрильне включення у зв'язок Pd-C є відомим феноменом у координаційній хімії [46-48].

В останнє десятиліття широко досліджуються багатокомпонентні реакції крос-сполучення з використанням ізонітринів для синтезу нітрогеновмісних гетероциклів, у тому числі конденсованих похідних піримідину. Вважається, що реакція внутрішньомолекулярного крос-сполучення за участю ізонітринів як блока, що вбудовується, відбувається через формування п'яти- або шестичленного циклу. Такий перехідний стан є найбільш вигідним, оскільки дозволяє уникнути вбудовування кількох молекул ізонітрилу одночасно.

У роботі [49] було досліджено паладій-каталізовану реакцію крос-сполучення *N*-(2-бromoарил)амідинів **19**, що дозволяє одержати 4-амінохіназоліни **20** з виходами 62-95% (схема 17).

Автори приділили значну увагу варіюванню умов Pd-каталізованої реакції між амідом **19a** та *трет*-бутилізонітрилом, яка була обрана ними

за стандарт (схема 18). Використання як джерела паладію Pd(dba)₂ (dba = дибензиліденацетон) та XPhos як ліганду в DMF дозволило одержати 4-амінохіназолін **20a** з виходом 95%.

Висока вартість ліганду XPhos та синтетична складність обробки Pd(dba)₂ спонукали авторів до оптимізації умов реакції одержання ряду 4-амінохіназолінів. Варіювались ліганд, джерело паладію, розчинник, температура, тип та кількість основи. Отримані умови, а саме Pd(OAc)₂ (3 мол. %) у комбінації з лігандом DCPB (6 мол. %) (схема 19) дали можливість синтезувати з високими виходами ряд 4-амінохіназолінів **20**. Подальша функціоналізація деяких сполук з цього ряду дозволила отримати потужні інгібітори топоізомерази I [50].

Відомі також приклади модифікації вищезгаданої реакції утворення 4-амінохіназолінів з використанням методу внутрішньомолекулярного крос-сполучення. Автори роботи [51] спочатку проводили реакцію в атмосфері повітря, але було виявлено, що кінцевий вихід зростає при використанні атмосфери молекулярного кисню. Тип основи, яка використовується, також є важливим фактором у збільшенні виходів продуктів реакції **20**. Дослідження показали, що оптимальною основою за даних умов є цезію карбонат Cs₂CO₃ (схема 20).

Внутрішньомолекулярне C(sp²)-H карбоксиамідування *N*-ариламідинів дає можливість отримати хіназолін-4(3*H*)-они в дві стадії з комерційно доступних вихідних речовин. Умови реакції були

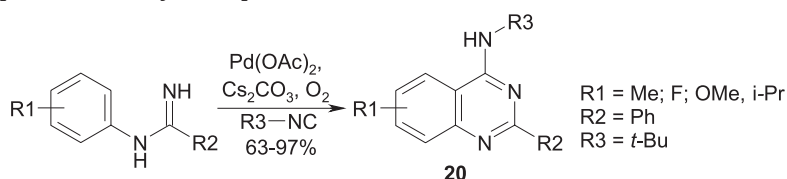


Схема 20

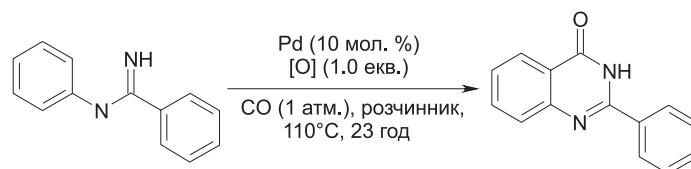


Схема 21



Схема 22

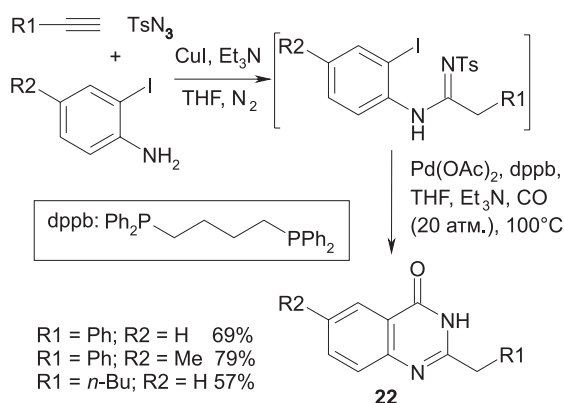


Схема 23

оптимізовані на прикладі *N*-фенілбензамідину як субстрату (схема 21) [52].

При дослідженні різних окисників (CuCl₂, AgOAc, CuSO₄·5H₂O, CuO) в цій реакції найбільш оптимальним виявився CuO. Вибір розчинника також має важливе значення: найкращих результатів досягнуто при використанні ацетатної кислоти. Як каталізатор застосовували Pd(OAc)₂. Це дозволило одержати ряд 2-фенілхіназолін-4(3*H*)-онів **21** з виходами 53-81% (схема 22).

Було знайдено, що електронодонорні групи в *орто*-, *мета*- та *пара*-положеннях *N*-арильної частини сприяють утворенню продуктів **21** з добрими виходами. Субстрати з електроноакцепторними групами, такими як F або Cl, в будь-якому положенні *N*-арильного кільця негативно впливають на перебіг реакції. Те, що електронозбагачені бензамідини дають кращі результати, ніж електронодефіцитні, вказує на важливий вплив електронної густини на амідіновому атомі Нітрогену на комплексоутворення з паладієвим каталі-

затором. Загалом, менш стерично ускладнені амідини дають кращі результати карбоксиамідування з утворенням відповідних хіназолін-4(3*H*)-онів **21**. Даний спосіб одержання хіназолін-4(3*H*)-онів є ефективним та дає змогу отримати сполуки, які за іншими методами або зовсім недоступні, або утворюються з низькими виходами.

Ще одним підходом до отримання конденсованих піримідинів є одноколбовий синтез 4(3*H*)-хіназолінів з термінальних алкінів, сульфонилазиду, *o*-йодоанілінів та карбон(II) оксиду [53]. Цей каскадний процес включає каталізовану купрум(II) йодидом трикомпонентну реакцію алкіну, азиду та аміну з утворенням відповідного *N*-тозиламідину, Pd-каталізоване карбонілювання та гідроліз сульфонаміду, який каталізує кислота Льюїса, і дає можливість одержати ряд відповідних хіназолінонів **22** з високими виходами (схема 23).

2.2. Циклізації карбодімідів

Конденсовані похідні піримідину також можна отримувати, використовуючи як C-C-N-C-N компоненту арильні та гетероарильні похідні карбодімідів. Один з таких шляхів полягає у проведенні тандемної реакції циклоприєднання / карбонілювання, що каталізується паладієм і дозволяє отримати різноманітні 2-гетерохіназолін-4(3*H*)-они з високими виходами [54]. Реакція *N*-(2-йодофеніл)-*N'*-фенілкарбодіміду **23a** з піперидином була вибрана авторами як модельна для оптимізації умов (каталізатор, розчинник та основа під тиском в атмосфері CO) (схема 24).

Найкращий вихід (93%) було отримано при використанні каталітичної системи Pd(OAc)₂-K₂CO₃. У випадку використання системи реагентів Pd₂(dba)₃·CHCl₃-PPh₃-Cs₂CO₃ вихід продукту реакції складав 92%, але синтетична складність обробки реакційної суміші через наявність PPh₃ та Pd₂(dba)₃ робить більш привабливою першу каталітичну систему. Склад реакційної суміші не залежить від вибору розчинника та тиску CO. Зменшення кількості паладію (в інтервалі 2-5%) незначною мірою впливає на вихід реакції. Використання 2.0 еквівалентів піперидину не приво-

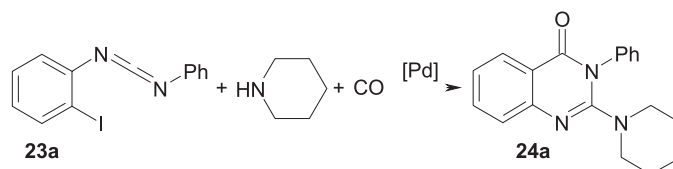


Схема 24

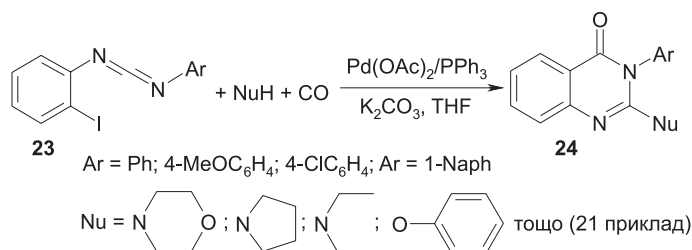


Схема 25

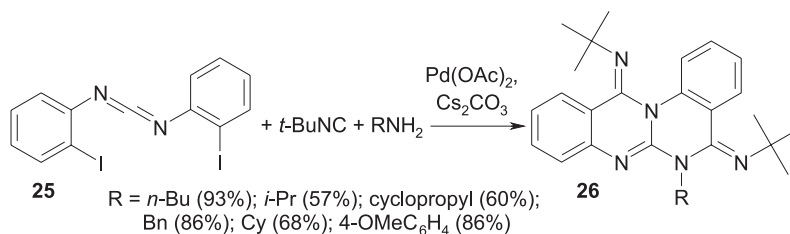


Схема 26

дить до утворення побічного продукту, що вказує на регіоселективність внутрішньомолекулярного карбонілювання з утворенням хіназолін-4(3*H*)-онів.

Використання оптимізованих умов реакції було розширено на різноманітні карбодііміди та нуклеофіли (схема 25).

У реакції *N*-(2-йодофеніл)-*N'*-фенілкарбодііміду з піперидином, 2-метилпіперидином та 2,6-диметилпіперидином були отримані хіназоліноні з виходами 93%, 94% та 92% відповідно. Це вказує на те, що метильна група, яка розташована біля атома Нітрогену, не чинить значного впливу на перебіг реакції. Реакція перебігає за наявності як електроноакцепторних (4-Cl), так і електронодонорних (4-OMe) груп в ароматичному кільці карбодііміду. При використанні як нуклеофіла тіофенулу утворення продукту реакції не спостерігалось.

Все більше дослідників у сфері розробок методів синтезу конденсованих нітрогеновмісних гетероциклів намагаються використовувати ізонітрили замість CO [55, 56]. Так, описано Pd-каталізовану трикомпонентну реакцію біс(2-йодарил)карбодііміду **25** з *tert*-бутилізонітрилом та амінами, що приводить до утворення хіназоліно[3,2-*a*]хіназолінів **26**. Декілька зв'язків одночасно формуються одноколбовим методом за рахунок нуклеофільної атаки та ізонітрильного включення [57] (схема 26). Модельною реакцією для оптимізації умов була обрана взаємодія між **25**, *tert*-бутилізонітрилом та *n*-бутиламіном. Най-

більш ефективними умовами виявилась система Pd(OAc)₂, Cs₂CO₃, толуен, кип'ятіння реакційної суміші.

Реакція відбувається без додавання ліганду; існує залежність виходу від кількості каталізатора. При варіюванні діапазону субстратів було виявлено, що *tert*-бутилізонітрил є дуже важливим компонентом реакції, при проведенні взаємодії за оптимізованих умов з іншими різноманітними аліфатичними та ароматичними ізонітрилами виходи були низькими.

У вищенаведеному перетворенні використовують 3.0 еквіваленти ізонітрилу для включення двох атомів Карбону при побудові циклу. Для розширення можливостей застосування цієї трикомпонентної реакції синтез можна провести так, щоб відбувалось включення лише одного атома Карбону. Для цього беруть 1.1 еквівалент *tert*-бутилізонітрилу і проводять взаємодію у присутності ліганду *t*-Bu₃P. За цим способом був синтезований ряд бензімідазо[1,2-*a*]хіназолінів **27** (схема 27) [57].

Подібно до синтезу хіназолінів **26** та **27** для отримання хіназолін-4(3*H*)-імінів **29** здійснюють трикомпонентну реакцію, в якій беруть участь карбодіімід **28**, ізонітрил та нуклеофіл (схема 28). Оптимізація умов дала наступні результати: Pd(OAc)₂, PСu₃, Cs₂CO₃, толуен, кип'ятіння реакційної суміші. За відсутності паладієвого каталізатора реакція не відбувається [58].

Використання як нуклеофілів спиртів та фенолів дало можливість отримати в реакції карбодіімі-

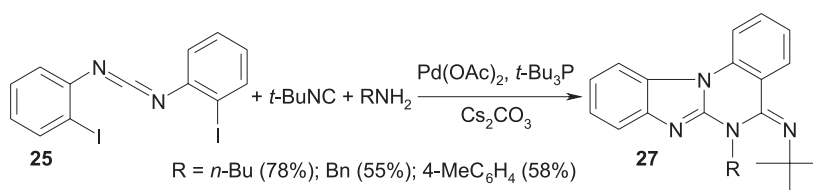


Схема 27

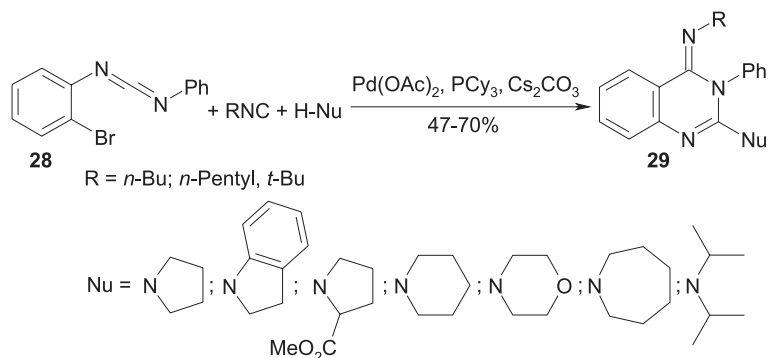


Схема 28

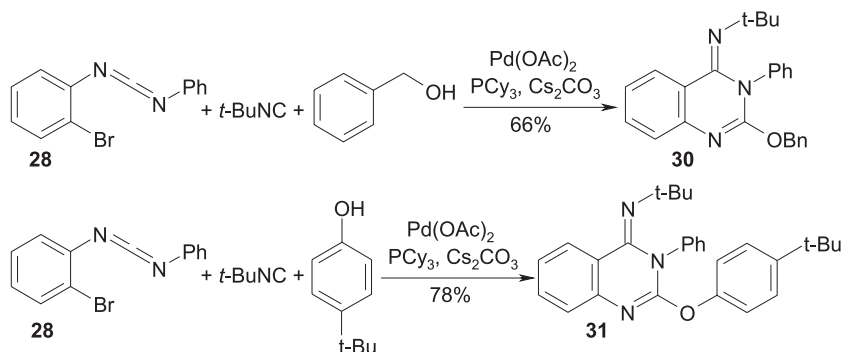


Схема 29

ду **28** з *tert*-бутилізонітрилом хіназолін-4(3*H*)-іміни **30** та **31** з добрими виходами (схема 29).

Ще однією модифікацією трикомпонентної реакції з утворенням хіназолінових похідних є тандемна взаємодія карбодіміду з ізонітрилом та фосфітом [59], яка була розроблена у 2013 році. Подібно до попередніх прикладів реакція відбувається шляхом нуклеофільної атаки фосфіту, ізонітрильного включення та побудови C–N зв'язку. Це багатокомпонентне перетворення досліджувалось на прикладі взаємодії вищезгаданого карбодіміду **25** з *tert*-бутилізонітрилом та діетилфосфітом (схема 30).

При використанні Ph_3P як ліганду реакція не відбувалась. Через сприяння кислот Льюїса нуклеофільному приєднанню фосфіту до біс(2-йодарил)-карбодіміду було досліджено вплив деяких солей металів як добавки. Вибір розчинника майже не впливає на перебіг реакції. Після варіювання необхідних компонентів були вибрані оптимальні умови: Pd(OAc)_2 , FeCl_3 , DPPF (1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен) як ліганд, Cs_2CO_3 , толуен, кип'ятіння реакційної суміші. Проведення взаємодії за таких стандартизованих умов дало можливість отримати ряд 4-іміно-3,4-дигідрохіназолін-2-ілфосфонатів **32** (схема 31).

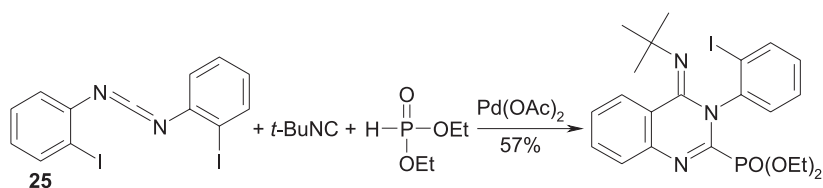


Схема 30

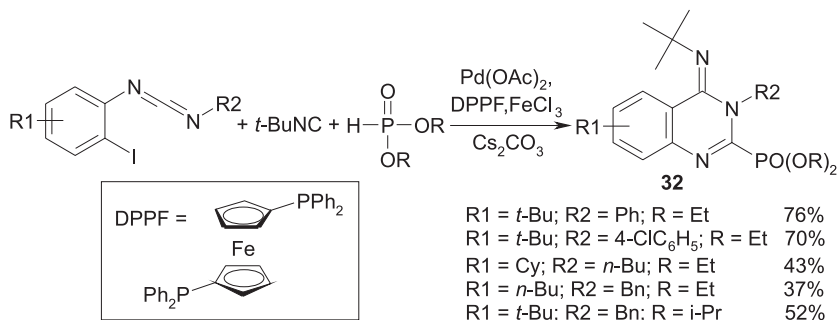


Схема 31

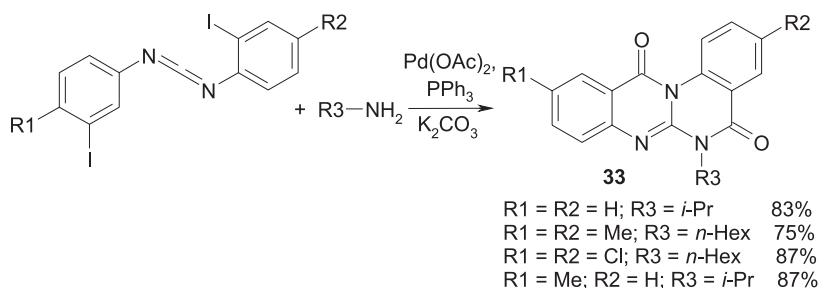


Схема 32

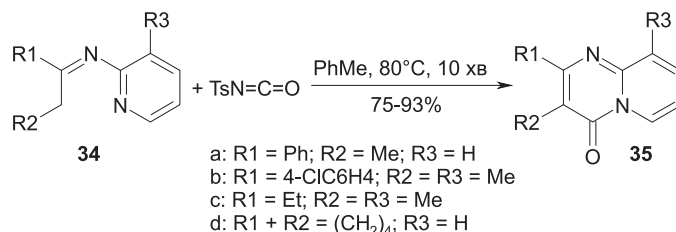


Схема 33

Поряд з *трет*-бутилізонітрилом були використані *n*-бутил- та циклогексилізонітрили, але у цих випадках ефективність реакції дещо знизилась. При використанні 2,6-диметилфенілізонітрилу реакція зовсім не перебігала.

Синтез складних природних та синтетичних молекул у сучасних умовах все більше і більше вимагає розширення доступності вихідних речовин та спрощення умов. Також не останньою проблемою є зменшення стадій перетворень у кожному методі одержання. Поряд з тандемними реакціями, які застосовуються для проведення одноколбових синтезів, широко використовуються так звані доміно реакції. Останні привертають значну увагу саме через свою високу ефективність для отримання складних молекулярних структур [60].

Так, варто зупинитись на сучасній ефективній доміно реакції у синтезі 6-заміщених хіназолінон [3,2-*a*]хіназолінонів **33** [61]. Для взаємодії між карбодіімідами та амінами в атмосфері CO найкращими умовами виявилась наступна каталітична система: Pd(OAc)₂-PPh₃-K₂CO₃ (схема 32).

Варіювання різних розчинників та паладієвого каталізатора не впливає на хід реакції. Використання 2.0 еквівалентів аміну як нуклеофільного агента не спричиняє утворення побічних продуктів, що вказує на регіоселективність внутрішньомолекулярного карбоксиамідування, за рахунок якого формуються тетрациклічні хіназоліни **33**. При використанні амінів з такими замісниками як *трет*-бутил у ході реакції виникають стеричні перешкоди, що призводить до зниження виходу. Електронна природа замісників у карбодііміді не впливає на вихід реакції.

3. Інші методи

Як джерела карбонільної групи часто використовують карбон(II) оксид або фосген, але ви-

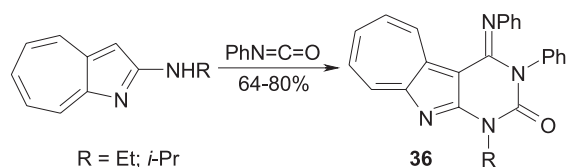


Схема 34

користання є обмеженим через їхню високу токсичність та синтетичну складність процесів, яку створює газоподібний стан цих сполук. Для заміни карбон(II) оксиду та фосгену використовують формиатну кислоту та її ангідрид, формамід, формальдегід, карбамоїлсилани і карбамоїлстанани [62]. Джерелом карбонільної групи також можуть бути ізоціанати.

Так, 4*H*-піrido[1,2-*a*]піримідин-4-они **34** були синтезовані з ряду кетімінів та тозилізоціанату [63] (схема 33).

Авторами було досліджено взаємодію декількох ізоціанатів з кетіміном **34a**. Встановлено, що при використанні циклогексилізоціанату взаємодія не відбувається, в той час як арилізоціанати з електронодонорними групами (4-OMe) знижують вихід продукту. В реакції з фенілізоціанатом окрім 4*H*-піrido[1,2-*a*]піримідин-4-ону **35** було виділено нециклічний амід. З метою покращення дисоціації аміногрупи цього аміду були використані 2,6-диметилізоціанат та об'ємний тозилізоціанат, який має кращу здатність до дисоціації. У разі використання 2,6-диметилізоціанату вихід був низьким (7%), в той час як при застосуванні 2.0 еквівалентів тозилізоціанату хіназолінон **35a** був отриманий з високим виходом (93%). Авторами показано, що використання 2.0 еквівалентів тозилізоціанату є важливим для кількісного отримання хіназолінонів **35a-d** через утворення побічного продукту – симетричної *N*-тозилсечовини. Також встановлено, що реакція є чутливою до зміни температури.

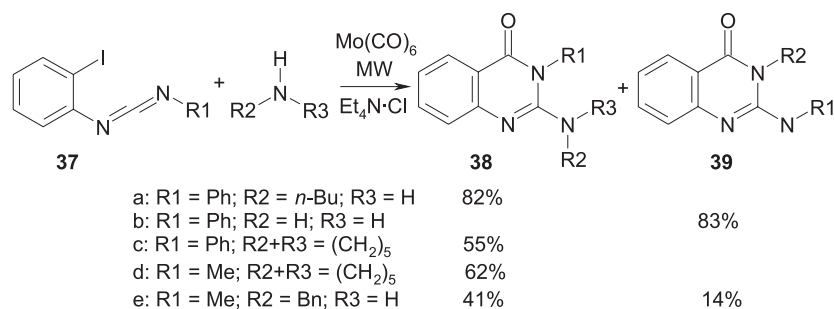


Схема 35

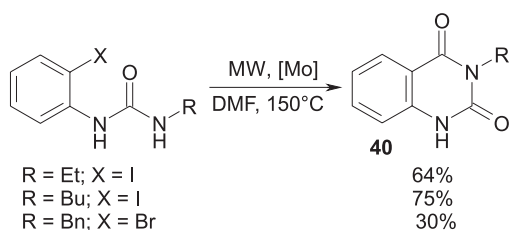


Схема 36

Авторами роботи [64] було досліджено реакцію між 2-аміно-1-азазуленами та фенілізоціанатом, де поряд з іншими продуктами з невисокими виходами були одержані конденсовані піримідини **36** (схема 34).

Взаємодія відбувається шляхом ацилювання азазулену однією молекулою ізоціанату з наступною [5+1]-циклізацією за участю другої молекули PhNCO.

Сучасним та ефективним методом синтезу хіназолін-4(3*H*)-онів є карбонілювання з використанням карбонілів металів, а саме Mo(CO)₆ під дією мікрохвильового випромінювання [65]. Цей метод дає можливість синтезувати широке коло хіназолін-4(3*H*)-онів без застосування газоподібного карбон(II) оксиду та паладієвих каталізаторів. Так, взаємодія між карбодімідами **37** та рядом вторинних амінів відбувається у присутності Mo(CO)₆ та Et₄N·Cl (схема 35).

Оптимізацію умов проводили варіюванням часу та температури. В залежності від замісників при атомі Нітрогену дослідники змінювали температуру процесу, тим самим регулюючи вихід реак-

ції та співвідношення регіоізомерів **38** та **39**. Варто зазначити, що безводний амоніак утворює тільки один регіоізомер **39b** з виходом 83%. Розроблена методика була застосована для синтезу хіназолін-2,4-діонів **40** з *орто*-галогеноарилзаміщених сечовин (схема 36).

Найкращим розчинником для цієї реакції виявився DMF. Використання лише Mo(CO)₆ за відсутності тетраетиламонієвої солі призвело до зниження ефективності перетворення. Найоптимальнішою виявилась система Mo(CO)₅·Et₄NCl(1:1). Вважають, що Et₄N·Cl легко витісняє CO з Mo(CO)₆, утворюючи Mo(CO)₅·Cl·Et₄N, і саме цей комплекс далі реагує з атомом Нітрогену нуклеофілу [66].

Даний метод демонструє ефективну та практичну стратегію синтезу хіназолін-4(3*H*)-онів через циклокарбонілювання за участю карбонілу металу. Значною перевагою є відсутність необхідності застосування паладієвих каталізаторів та газоподібного CO. Ці методи ідеально підходять для паралельного синтезу та автоматизації методів одержання сучасних лікарських препаратів.

Вище вже були наведені приклади синтезів конденсованих похідних піримідинів з використанням паладієвих каталізаторів, де вихідними речовинами були карбодіміди та амідни. З аміногетероциклів та їхніх похідних можна також отримати хіназоліни за реакцією включення карбонільного фрагмента. Так, 8-заміщені піридо[2,1-*b*]хіназоліни можна одержати шляхом карбонілювання 5-заміщених 2-(2-бромоаніліно)піридинів. Автори роботи [67], виходячи з 4-ізопро-

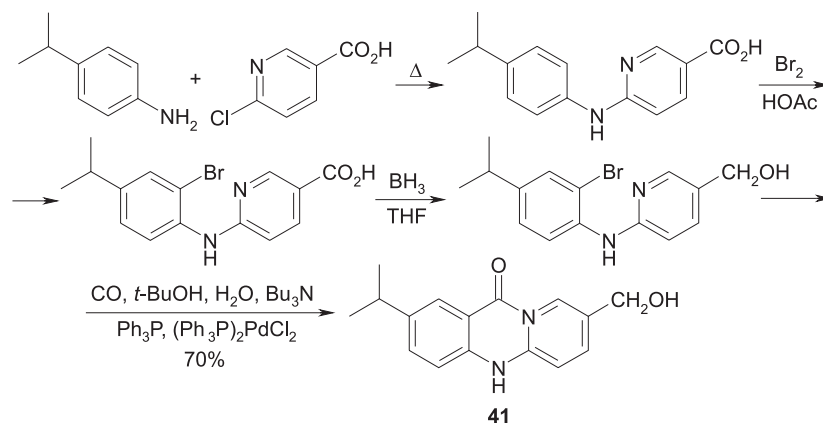


Схема 37

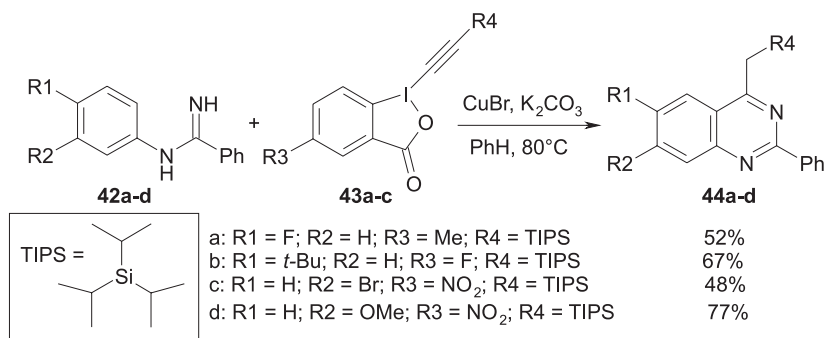


Схема 38

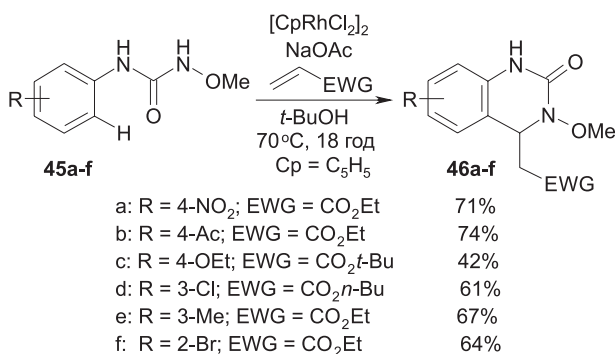


Схема 39

піланіліну та 6-хлоронікотинатної кислоти, низкою перетворень одержали конденсований хіназоліон **41** з конверсією 70% (схема 37).

Недоліком вищенаведеної реакції є її багатостадійність, але можлива подальша функціоналізація групи CH₂OH піридинового фрагмента розширює перспективи застосування цього методу.

Більшість синтетичних підходів до одержання хіназолінів, виходячи з анілінів, вимагає наявності в *орто*-положенні останніх різних функціональних груп [68]. Це обмеження спонукало до розробки прямого синтезу конденсованих піримідинів із похідних *орто*-нефункціоналізованих анілінів. Так, шляхом взаємодії ряду *N*-фенілбензамідинів **42a-d** з 5-заміщеними 1-[(триізопропілсиліл)етиніл]-1,2-бензойодоксол-3(1*H*)-онами **43a-c** в присутності K₂CO₃ та каталітичної кількості солей купруму синтезовано 2-феніл-4-[(триізопропілсиліл)метил]хіназоліни **44a-d** [69] (схема 38).

Для підбору найефективніших вихідних речовин та умов у реакцію вводили різноманітні алкіни у поєднанні з серією солей купруму(I) та (II) в різних розчинниках. Найкращі результати

були отримані при використанні CuBr у бензені. Додавання молекулярних сит MS4Å сприяло покращенню ефективності реакції. 5-Заміщені бензойодоксолони **43a-c** серед інших досліджених алкінів виявились найкращими вихідним агентами.

Для збільшення синтетичних можливостей отриманих хіназолінів можна провести десилілування за допомогою TBAF (тетрабутиламонію флуорид) у системі ТГФ – ацетатна кислота (20:1). Цей метод CuBr-каталізованого алкінілювання та циклізації *N*-фенілбензамідинів є синтетично перспективним, оскільки дозволяє отримувати функціоналізовані хіназоліни безпосередньо з *o*-незаміщених ариламідинів, які, в свою чергу, легко можуть бути одержані з комерційно доступних анілінів.

Ще одним цікавим методом синтезу конденсованих похідних піримідинів є тандемний процес олефінування-приєднання за Міхаелем *N*-метокси-*N*-арилсечовин до акцепторів Міхаеля, що каталізується родієм [70]. Так, при взаємодії заміщених сечовин **45a-f** з рядом олефінів з електроноакцепторною групою були отримані функціоналізовані дигідрохіназоліни **46a-f** (схема 39).

Висновки

Аналіз літературних джерел свідчить про універсальність використання NCNCC+C підходу для синтезу конденсованих похідних піримідину, оскільки така [5+1]-циклізація створює можливість одержання різноманітних заміщених конденсованих систем, які поряд з піримідиновим фрагментом можуть містити анельовані ядра бензену, ізохіноліну, тіазолу, піридину, піразину, триазолу, піразолу тощо.

Література

- Scheele K. W. *Opuscula*, 1776, Vol. 2, pp.73.
- Armarego W. L. F. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Fused Pyrimidines*. – New York – London – Sydney: Interscience Publishers, 1967, Vol. 24/1, 564 p.
- Dinakaran V. S., Bomma B., Srinivasan K. K., Dinakaran V. S. *Der Pharma Chemica*, 2012, Vol. 4, pp.255-265.
- Selvam T. P., James C. R., Dniandev P. V., Valzita S. K. *Research in Pharmacy*, 2012, Vol. 2, pp.01-09.
- Aly A. A., Ishak E. A., Ramadan M., Germoush M., El-Emary T., Al-Muaiikel N. J. *Heterocycl. Chem.*, 2013, Vol. 50, pp.451-472.
- Bentya A. V., Vas'kevych R. I., Stanitets' V. I., Vovk M. V. *Zhurn. Org. Farm. Khim.*, 2013, No.1, pp.4-25.
- Kashyap S. J., Sharma P. K., Garg V. K., Dudhe R., Kumar N. J. *Adv. Sci. Res.*, 2011, Vol. 2, pp.18-24.
- El Ashry E. S. H., Rashed N. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1998, Vol. 71, pp.57-114.

9. Qingyun R., Xiaosong T., Hongwu H. *Curr. Org. Synth.*, 2011, Vol. 8, pp.752-763.
10. Ding M. W., Yang G. F. *Trends in Heterocycl. Chem.*, 2006, Vol. 11, pp.87-94.
11. Pictet A., Spengler T. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1911, Vol. 44, pp.2030-2036.
12. Houlihan W. J., Cooke G., Denzer M., Nicoletti J. J. *Heterocycl. Chem.*, 1982, Vol. 19, pp.1453-1456.
13. Cooke G. A., Houlihan W. J. *Pat.* 3963717 USA, 260/251, 1976.
14. Houlihan W. J., Cooke G., Bochoven R. V., Perrine J., Takesue E. I., Jukniewicz E. J. *Med. Chem.*, 1982, Vol. 25, pp.1110-1113.
15. Upasani R., Cai S. X., Lan N. C., Wang Y., Field G., Fick D. B. *Pat.* 6465472 USA, 514/258, 2002.
16. Katayama S., Koshiba M., Yamamoto H., Yamamoto M. *Pat.* 4202974 USA, 544/25, 1980.
17. Yamamoto M., Katayama S., Koshiba M., Yamamoto H. *Pat.* 4048168 USA, 260/251, 1977.
18. Chaturvedula P. V., Pin S., Tholady G., Conway C. M., Macor J. E., Dubowchik G. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, Vol. 22, pp.4719-4722.
19. Lorthiois E., Bernardelli P., Vergne F., Oliveira C., Mafroud A.-K., Proust E., Heuze L., Moreau F., Idrissi M., Tertre A., Bertin B., Coupe M., Wrigglesworth R., Descours A., Soulard P., Berna P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, Vol. 14, pp.4623-4626.
20. Bernardelli P., Lorthiois E., Vergne F., Oliveira C., Mafroud A.-K., Proust E., Pham N., Ducrot P., Moreau F., Idrissi M., Tertre A., Bertin B., Coupe M., Chevalier E., Descours A., Berlioz-Seux F., Berna P., Li M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, Vol. 14 (18), pp.4627-4631.
21. Bernardelli P., Vergne F., Mendes C., Ducrot P. *Pat.* 1400244 EP, 239/80, 2004.
22. Rawson D. J., Swain N. A., Watson L. *Pat.* 2008142550 USA, 239/70, 2008.
23. Wagner E. C., Eisner A. J. *Am. Chem. Soc.*, 1937, Vol. 59, pp.879-883.
24. Walther R., Bamberg R. J. *Prakt. Chem.*, 1906, Vol. 73, pp.209-228.
25. Wagner E. C. *J. Org. Chem.*, 1937, Vol. 2, pp.157-164.
26. Potikha L. M., Gutsul R. M., Plaskon A. S., Kovtunenkov V. A., Tolmachev A. A. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2011, Vol. 47, pp.342-354.
27. Lipson V. V., Desenko S. M., Shirobokova M. G., Borodina V. V. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2003, Vol. 39, pp.1213-1217.
28. Petrova A. A., Kasatochkina A. N., Emelina E. E., Nelyubina Y. V., Antipin M. Y. *Russ. J. Org. Chem.*, 2009, Vol. 45, pp.1390-1401.
29. Sadek K. U., Mekheimer R. A., Mohamed T. M., Moustafa M. S., Elnagdi M. H. *Beilstein J. Org. Chem.*, 2012, Vol. 8, pp.18-24.
30. Dandia A., Arya K., Khaturia S., Jain A. K. *Monatsh. Chem.*, 2010, Vol. 141, pp.979-985.
31. Ryabukhin S. V., Shivanyuk A. N., Granat D. S., Plaskon A. S., Volovenko Yu. M., Tolmachev A. A. *ACS Comb. Sci.*, 2012, Vol. 14, pp.465-470.
32. Gunzenhauser S., Balli H. *Helv. Chim. Acta*, 1988, Vol. 71, pp.33-46.
33. Rossi E., Celentano G., Stradi R., Strada A. *Tetrahedron Lett.*, 1990, Vol. 31, pp.903-906.
34. Kumar V., Sharma A., Mahajan M. P. *Synth. Commun.*, 2004, Vol. 34, pp.49-53.
35. Bedi P. M. S., Kumar V., Mahajan M. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, Vol. 14, pp.5211-5213
36. Яковлев В. П. *Антибиототики и химиотерапия*, 1997, №1, сс.69-71.
37. Burger K., Penninger S., Greisel M., Daltrozo E. J. *Fluor. Chem.*, 1980, Vol. 15, pp.1-27.
38. Kumar V., Mohan C., Gupta M., Mahajan M. P. *Tetrahedron*, 2005, Vol. 61, pp.3533-3538.
39. Goel R. K., Kumar V., Mahajan M. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, Vol. 15, pp.2145-2148.
40. Barnard C. F. J. *Organometallics*, 2008, Vol. 27, pp.5402-5422.
41. Zhang M., Buchwald S. L. J. *Org. Chem.*, 1996, Vol. 61, pp.4498-4499.
42. Kamijo S., Yamamoto Y. J. *Am. Chem. Soc.*, 2002, Vol. 124, pp.11940-11945.
43. Shibata T., Yamashita K., Katayama E., Takagi K. *Tetrahedron*, 2002, Vol. 58, pp.8661-8667.
44. Onitsuka K., Suzuki S., Takahashi S. *Tetrahedron Lett.*, 2002, Vol. 43, pp.6197-6199.
45. Vlaar T., Ruijter E., Orru R. V. A. *Adv. Synth. Cat.*, 2011, Vol. 353, pp.809-841.
46. Crociani B., Dibianca F., Bertani R., Castellani C. B. *Inorg. Chim. Acta*, 1985, Vol. 101, pp.161-169.
47. Bertani R., Berton A., Bianca F.D., Crociani B. J. *Organometall. Chem.*, Vol. 303, pp.283-299.
48. Schuster O., Yang L., Raubenheimer H. G., Albrecht M. *Chem. Rev.*, 2009, Vol. 109, pp.3445-3478.
49. Baelen G. V., Kuijter S., Rýček L., Sergejev S., Janssen E., de Kanter F. J. J., Maes B. U. W., Ruijter E., Orru R. V. A. *Chem. Eur. J.*, 2011, Vol. 17, pp.15039-15044.
50. Le T. N., Yang S. H., Khadka D. B., Van H. T. M., Cho S. H., Kwon Y., Lee E.-S., Lee K.-T., Cho W.-J. *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, Vol. 19, pp.4399-4404.
51. Wang Y., Wang H., Peng J., Zhu Q. *Org. Lett.*, 2011, Vol. 13, pp.4604-4607.
52. Ma B., Wang Y., Peng J., Zhu Q. *J. Org. Chem.*, 2011, Vol. 76, pp.6362-6366.
53. Yang S., Chao H., Shuying C., Ping L., Yanguang W. *Tetrahedron Lett.*, 2012, Vol. 53, pp.5671-5673.
54. Zeng F., Alper H. *Org. Lett.*, 2010, Vol. 12, pp.1188-1191.
55. Saluste C. G., Whitby R. J., Furber M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, Vol. 39, pp.4156-4158.
56. Komeyama K., Sasayama D., Kawabata T., Takehira K., Takaki K. *Chem. Commun.*, 2005, pp.634-636.
57. Qiu G., He Y., Wu J. *Chem. Commun.*, 2012, Vol. 48, pp.3836-3838.
58. Qiu G., Liu G., Pu S., Wu J. *Chem. Commun.*, 2012, Vol. 48, pp.2903-2905.
59. Qiu G., Lub Y., Wu J. *Org. Biomol. Chem.*, 2013, Vol. 11, pp.798-802.
60. Tietze L. F., Brasche G., Gericke K. *Domino Reactions in Organic Synthesis. – Weinheim: Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co, 2006. – 617 p.*
61. Zeng F., Alper H. *Org. Lett.*, 2010, Vol. 12, pp.3642-3644.
62. Morimoto T., Kakiuchi K. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, Vol. 43, pp.5580-5588.
63. Kuninobu Y., Nishimura S., Takai K. *Org. Biomol. Chem.*, 2006, Vol. 4, pp.203-205.
64. Abe N., Matsuda H., Sugihara Y., Kakehi A. J. *Heterocycl. Chem.*, 1996, Vol. 33, pp.1323-1331.
65. Roberts B., Liptrot D., Luker T., Stocks M. J., Barber C., Webb N., Dods R., Martin B. *Tetrahedron Lett.*, 2011, Vol. 52, pp.3793-3796.
66. Roberts B., Liptrot D., Alcaraz L., Luker T., Stocks M. *Org. Lett.*, 2010, Vol. 12, pp.4280-4283.
67. Tilley J. W., Coffen D. L., Schaer B. H., Lind J. J. *Org. Chem.*, 1987, Vol. 52, pp.2469-2474.
68. Connolly D. J., Cusack D., O'Sullivan T. P., Guiry P. J. *Tetrahedron*, 2005, Vol. 61, pp.10153-10202.
69. Ohta Y., Tokimizu Y., Oishi S., Fujii N., Ohno H. *Org. Lett.*, 2010, Vol. 12, pp.3963-3965.
70. Willwacher J., Rakshit S., Glorius F. *Org. Biomol. Chem.*, 2011, Vol. 9, pp.4736-4770.

Надійшла до редакції 25.06.2014 р.