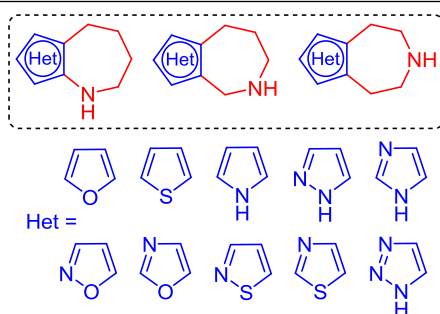


Тетрагидроазепины с аннелированным пятичленным гетероароматическим циклом

Иванна Ю. Данилюк^{1*}, Михайло В. Вовк¹

¹ Институт органической химии Национальной академии наук Украины,
ул. Академика Кухаря, 5, Киев 02094, Украина; e-mail: ivannaui@ukr.net

Поступило 15.06.2022
Принято после доработки 3.08.2022



В обзоре обобщены и проанализированы литературные данные по синтетическому конструированию перспективных биологически активных гидрированных фуоро-, тиено-, пирроло- и азолоазепиновых систем. Материал систематизирован по принципу распространенности и значимости используемых синтетических методов: аннелирование азепинового цикла к пятичленному гетероароматическому циклу, аннелирование пятичленного гетероароматического цикла к азепиновому циклу, реакции расширения цикла гетероаннелированных циклогексанонов и пиперидинов. Библиография обзора составляет 94 источника, опубликованных в 2000–2022 гг.

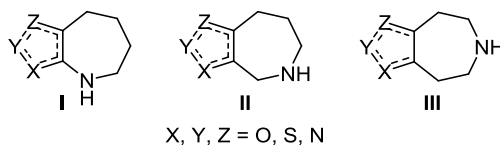
Ключевые слова: изоксазолазепины, изотиазолазепины, имидазоазепины, оксазолазепины, пиразолоазепины, пирролоазепины, тиазолазепины, тиеноазепины, триазолоазепины, фуороазепины.

Гетероаннелированные азепины представляют собой структурные аналоги бензазепинов,¹ в которых обычно пяти- или шестичленный гетероцикл конденсирован по одной из трех возможных граней азепинового цикла. Среди гетероаннелированных азепинов, в силу выявленных фармакологических свойств, особого внимания заслуживают азепины, аннелированные с пятичленными гетероароматическими фрагментами: фурановым, тиофеновым, пиррольным, а также с разнообразными азольными циклами I–III (рис. 1).

Важность указанных бигетероциклических систем для конструирования биоактивных веществ подтверждена разработкой ряда медицинских препаратов, которые внедрены в фармацевтическую практику или проходят стадии клинических исследований. Среди них следует отметить средство для лечения болезни Паркинсона талипексол,² антигипертензивный агент азепексол,³ противоопухолевый препарат генатиниб,⁴ ноотропное и антидепрессантное средство JNJ-18038683⁵ (рис. 2).

Кроме этого, в ряду производных гетероаннелированных азепинов найдены соединения, которые проявляют антибактериальную⁶ и антипролиферативную

активность,^{7,8} являются эффективными ингибиторами протеинтирозинфосфатазы 1B (PTP1B),⁹ 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы (HMG-CoA-редуктазы),¹⁰ киназы контрольной точки 2 (Chk2),¹¹ Rap-Pim киназы,¹² апуриновой/апиримидиновой эндонуклеазы 1 (APE1),¹³ 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа,¹⁴ тирозинкиназы,¹⁵ протеинкиназы, связанной с 7-м циклом клеточного деления (киназы CDC7),¹⁶ митоген-активируемых протеинкиназ (MEK),¹⁷ холинэстеразы.¹⁸ Не менее важным представляется и выявление мощных низкомолекулярных ингибиторов рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), тромбоцитов (PDGFR) и стволовых клеток (c-Kit).¹⁹ Значительное число гидрированных азепинов, аннелированных с пятичленными гетероциклами, являются



X, Y, Z = O, S, N

Рисунок 1. Азепины I–III, аннелированные с пятичленными гетероароматическими фрагментами.

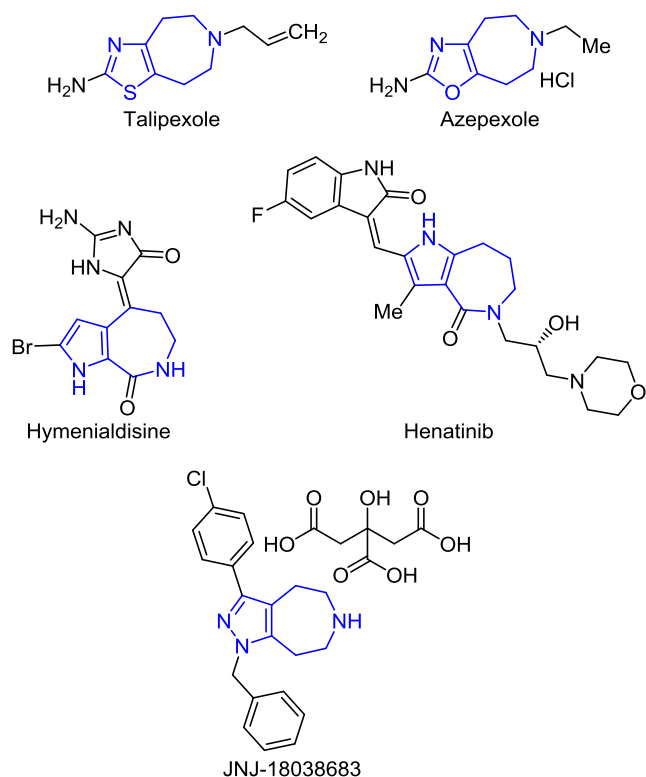


Рисунок 2. Медицинские препараты, содержащие пятичленный гетероазепиновый фрагмент.

неконкурентными агонистами фарнезоидного X (FXR),²⁰ 5-гидрокситриптаминового 2 (5-HT₂),²¹ аргинин-вазопрессинового,²² 5-HT_{2A}/5-HT_{2C}²³ и окситоцинового рецепторов²⁴ и тем самым могут выступать в качестве нового класса цитотоксических агентов.²⁵

Некоторые производные гетероконденсированных азепинов содержатся в природных продуктах. Прежде всего это относится к выделенному из морских организмов противоопухолевому препарату гимениальдизину (рис. 2) и другим структурно родственными соединениям, принадлежащих к типу ороидиновых алкалоидов.²⁶

Высокая биоактивность гетероконденсированных азепинов стимулировала как разработку новых, так и усовершенствование уже известных методов их синтеза. К настоящему времени в арсенале исследователей имеется только две обзорные работы, посвященные синтезу и биологическим свойствам алкалоида гимениальдизина и его природных и синтетических производных, содержащих цикл пирроло[2,3-с]азепин-8-она.^{26,27} Подробный анализ литературных источников показал отсутствие обобщенного материала по методам конструирования азепинов, конденсированных с пятичленным гетероароматическим циклом. По этой причине нам представлялось целесообразным проанализировать и систематизировать данные оригинальных работ за последние два десятилетия по методам получения этих биологически привлекательных структур. Синтетические подходы к гетероконденсированным азепинам можно разделить на три общие группы: аннелирование азепинового цикла к пятичленному

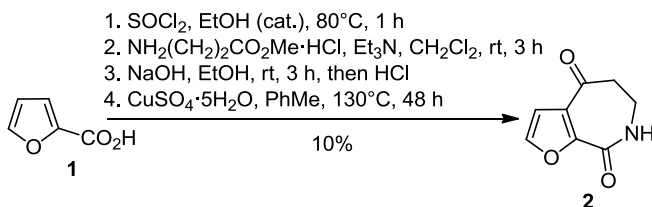
гетероароматическому циклу, аннелирование пятичленного гетероароматического цикла к азепиновому циклу, реакции расширения цикла производных гетероаннелированных циклогексанонов и пиперидинов.

1. АННЕЛИРОВАНИЕ АЗЕПИНОВОГО ЦИКЛА К ПЯТИЧЛЕННУМУ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКОМУ ЦИКЛУ

1.1. Традиционные способы формирования азепинового цикла

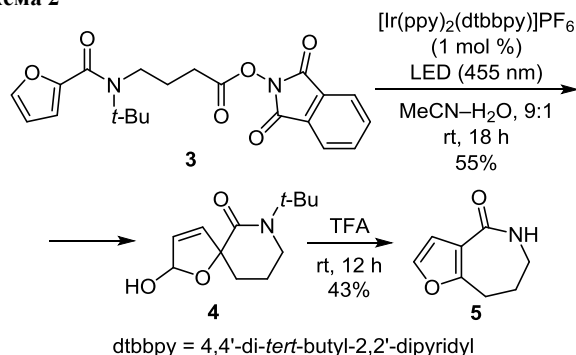
На основе пирролиновой кислоты (**1**) разработан препаративно простой подход к полному синтезу алкалоида фускаина (**2**), первоначально выделенного из губки *Phacellis fusca*, собранной в Южно-Китайском море. Ключевой стадией процесса является формирование семичленного лактама путем внутримолекулярного ацилирования β-положения фуранового цикла в присутствии CuSO₄·5H₂O как мягкой кислоты Льюиса²⁸ (схема 1).

Схема 1



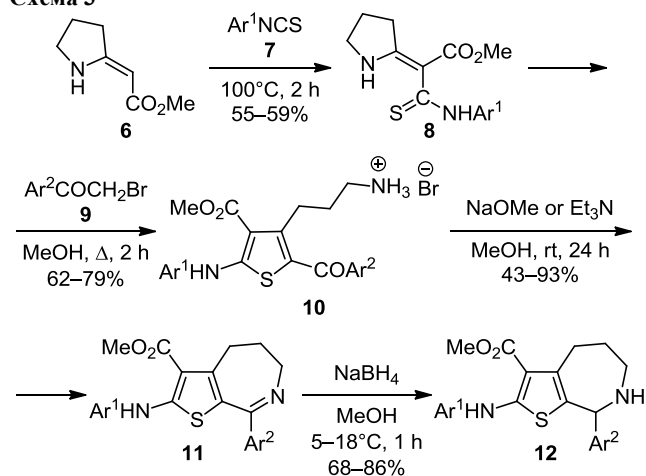
O-Фталимидзащищенная карбоновая кислота **3** в фотокаталитических условиях превращается в спиролактам **4**, который под действием каталитического количества трифторуксусной кислоты подвергается винилогенной семипинаколиновой перегруппировке с образованием фуро[3,2-с]азепинона **5** с умеренным выходом²⁹ (схема 2).

Схема 2



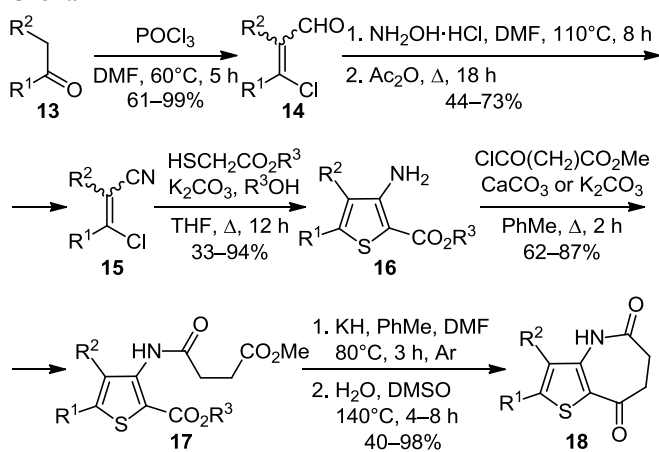
Реакцией циклического енаминоэфир **6** и арил-изоотиоцианатов **7** с последующим взаимодействием промежуточного продукта **8** с α-галогенкетонами **9** получены ω-аминоалкилтиофены **10**, склонные к внутримолекулярной конденсации amino- и кетогрупп, которая приводит к образованию тиено[2,3-с]азепинов **11**, восстановленным в соединения **12** с полностью гидрированным азепиновым циклом³⁰ (схема 3).

Схема 3

Ar¹ = Ph, 3-MeC₆H₄, 3-ClC₆H₄Ar² = 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄

Предложен семистадийный синтез замещенных 6,7-дигидро-4*H*-тиено[3,2-*b*]азепин-5,8-дионов **18** из кетонов **13** через ненасыщенные альдегиды **14** и нитрилы **15**, а также эфиры 3-аминотиофен-2-карбоновой кислоты **16**, ацилирование которых хлорангидридом монометилового эфира малоновой кислоты привело к амидам **17**. В результате реакции Дикмана последних с избытком КН в смеси PhMe–ДМФА и нагревания в смеси ДМСО–Н₂O образовались целевые соединения **18**³¹ (схема 4).

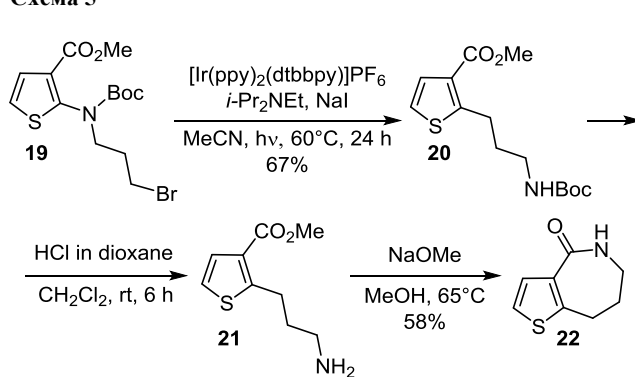
Схема 4

R¹ = *t*-Bu, Ph, 4-MeOC₆H₄; R² = H, Me; R³ = Me, Et

Подходящим субстратом для анелирования азепинового цикла является синтезированный из бромалкиламина **19** фотокаталитическим превращением (аналогичным радикальной перегруппировке Смайлса) через промежуточный продукт **20** 2-(аминопропил)тиофен-3-карбоксилат **21**. Его лактамизация в гидрированный тиено[3,2-*c*]азепин-4-он **22** легко реализуется в щелочных условиях³² (схема 5).

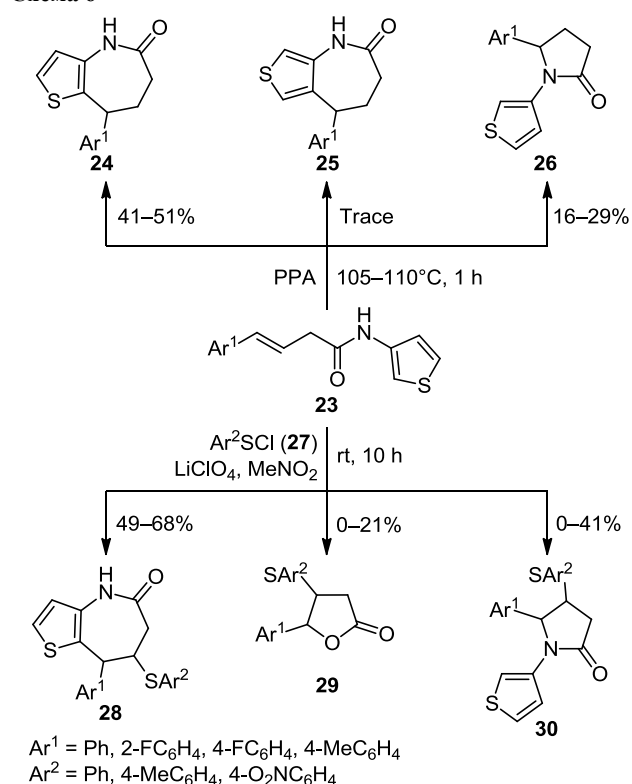
N-(Тиофен-3-ил)амиды стирилукусных кислот **23** при нагревании в полифосфорной кислоте подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием трех типов соединений: тиено[3,2-*b*]азепинонов

Схема 5



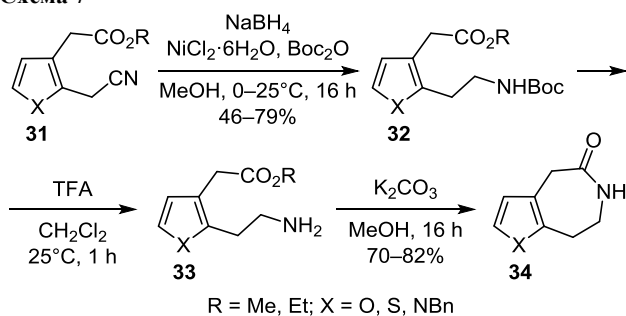
24, тиено[3,4-*b*]азепинонов **25** и 1-(тиофен-3-ил)пирролидинонов **26**. В то же время циклофункционализация под действием фенол- или 4-толилсульфенилхлоридов **27** приводит к образованию производных 7-(арилсульфанил)тиено[3,2-*b*]азепин-5-онов **28** или их смеси с 4-(арилсульфанил)дигидрофуран-2(3*H*)-онами **29**. В качестве продуктов циклизации с (4-нитрофенил)сульфенилхлоридом выделены производные 4-[(4-нитрофенил)сульфанил]-1-(тиен-3-ил)пирролидин-2-она **30** и 4-[(4-нитрофенил)сульфанил]дигидрофуран-2(3*H*)-она **29**³³ (схема 6).

Схема 6

Ar¹ = Ph, 2-FC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄Ar² = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄

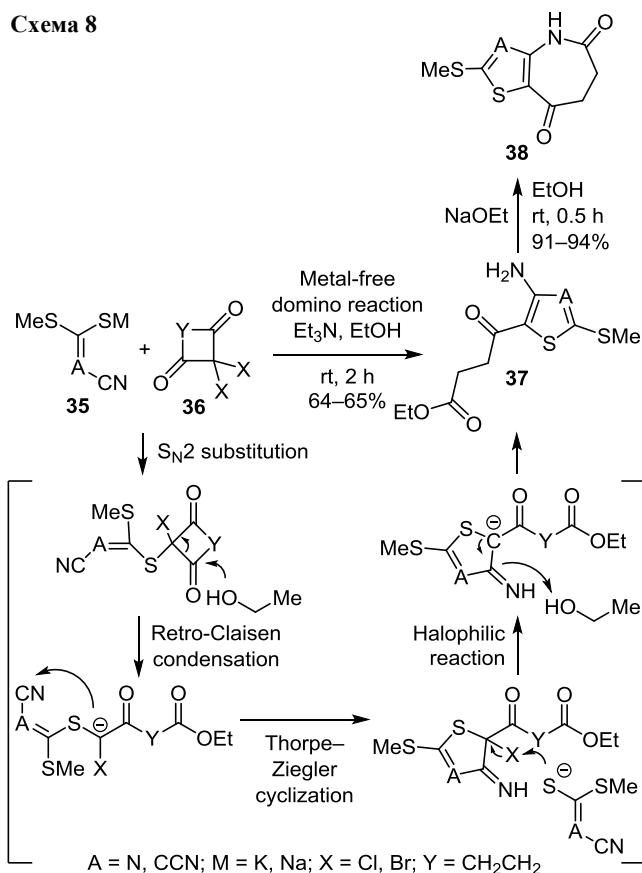
Превращением коммерчески доступных дифункциональнозамещенных гетероароматических соединений **31** – восстановлением их нитрильной группы в аминопроизводные **32** и **33** и последующей внутримолекулярной лактамизацией – были получены фурано(тиено,пирроло)[2,3-*d*]азепин-5-оны **34**³⁴ (схема 7).

Схема 7



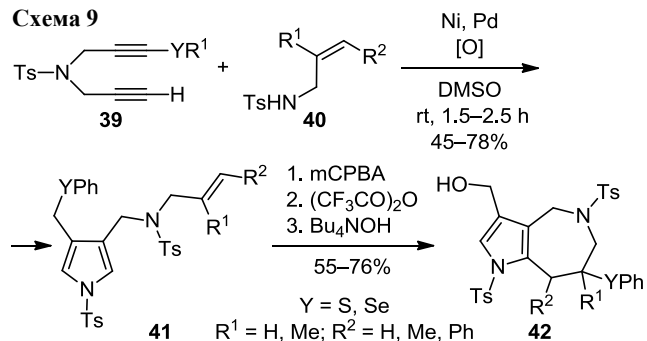
Разработана мягкая и эффективная стратегия синтеза тиазола[4,5-*b*]- и тиено[3,2-*b*]азепин-5,8-дионов **38** из меркаптотрильных солей **35** и циклических дигало-1,3-дикетонов **36** посредством домино-замещения S_N2, ретроконденсации Кляйзена, циклизации Торпа–Циглера, галофильной реакции и последующей циклизации соединений **37**, приводящей к образованию целевых тиазола(тиено)азепиндионов **38**³⁵ (схема 8).

Схема 8



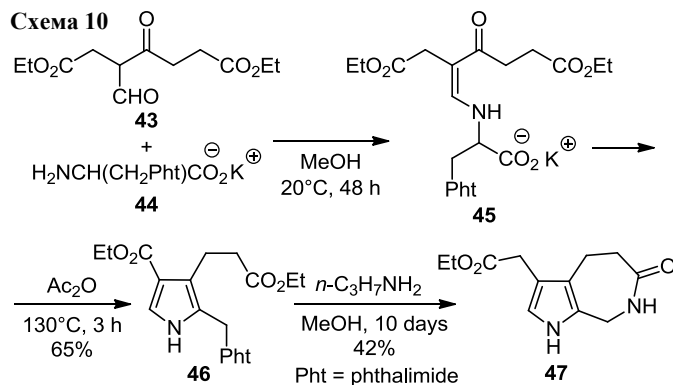
Описан уникальный метод синтеза полифункционализированных пирролоазепинов **42**. Авторы показали, что процесс гидроаминирования–циклизации сульфанил(селенил)-1,6-дионов **39** вторичными аминами **40** приводит к образованию 3,4-дифункционально-замещенных пирролов **41**. Результатом их последовательного окисления и реакции Пуммерера, которая сопровождается 1,7-*S*(Se)-сдвигом, стало образование пиррола[3,2-*c*]азепинов **42**³⁶ (схема 9).

Схема 9



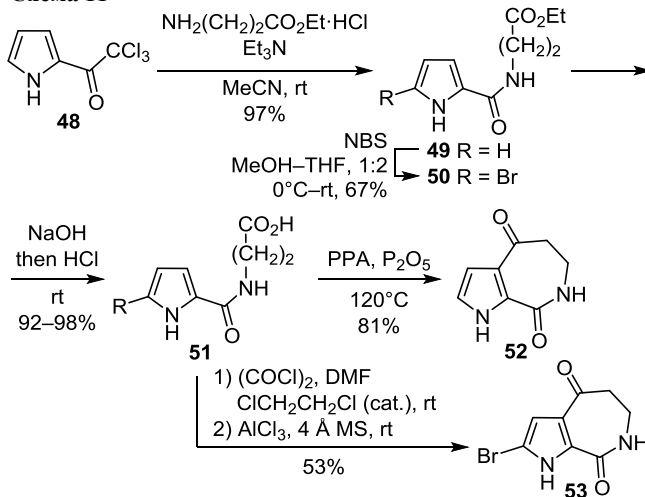
Конденсацией диэтил-3-формил-4-оксогептандиоата (**43**) с замещенным глицинатом калия **44** получали енамин **45**, нагревание которого в Ac₂O сопровождалось декарбоксилированием и дегидратацией и приводило к аналогу порфобилиногена **46**. Последний реакцией с пропиламином превращали в гидрированный пирроло[2,3-*c*]азепин-6(1*H*)-он **47** – ключевое соединение в синтезе *изо*-порфобилиногена³⁷ (схема 10).

Схема 10



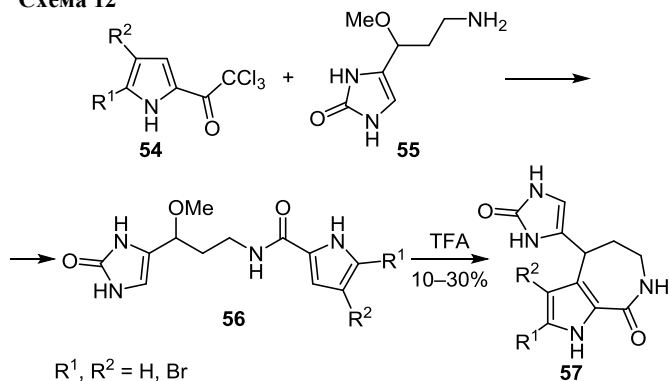
Взаимодействие коммерчески доступного 2-(трихлор-ацетил)пиррола (**48**) с гидрохлоридом этил-3-аминопропаноата оказалось полезным для синтеза амидов **49** и **50**, щелочной гидролизом которых получены кислоты **51**. Их последующая циклоконденсация была использована для синтеза альдизиновых алкалоидов **52** и **53**^{8,38–43} (схема 11).

Схема 11



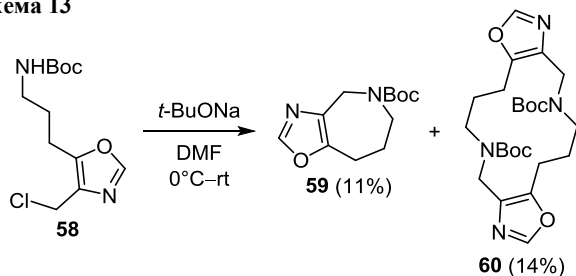
Подобная реакция (трихлорацетил)пирролов **54** с аминофункционализированным гидантоином **55** также протекает через образование амидов **56**, внутримолекулярная циклизация которых под действием трифторуксусной кислоты формирует каркас тетрагидропирроло[2,3-*c*]азепинона **57** – важного представителя ороидинового семейства алкалоидов⁴⁴ (схема 12).

Схема 12



В свою очередь, внутримолекулярная циклизация бифункционального оксазола **58** в щелочных условиях является менее эффективной и приводит к образованию смеси гидрированного оксазоло[4,5-*c*]азепина **59** и продукта межмолекулярного алкилирования **60** с невысокими выходами⁴⁵ (схема 13).

Схема 13



Органокаталитическое асимметрическое присоединение по Михаэлю 3,5-диметил-4-нитроизоксазола (**61**) к стиралальдегиду **62** было использовано для получения хирального альдегида **63**, восстановительное аминирование которого оказалось весьма удачным для синтеза изоксазолоазепина высокой оптической чистоты **64**⁴⁶ (схема 14).

Реакция Пикте–Шпенглера 2-аминоимидазола **65** с альдегидами **66** была удачно применена для синтеза имидазо[4,5-*c*]азепинов **67** как потенциальных противораковых соединений.⁴⁷ При использовании хиральных аминокальдегидов **68** циклизация протекает с высокой диастереоселективностью с образованием изомеров **69** (преимущественно) и **70**⁴⁸ (схема 15).

Однореакторным взаимодействием доступных реагентов **71–73** были синтезированы (4-нитроизоксазол)замещенные бутановые кислоты **74**, которые оказались удобными субстратами для формирования оксазоло[4,5-*b*]азепинового цикла **75** по схеме восстановления–лактамизации. Аналогичная цикло-

Схема 14

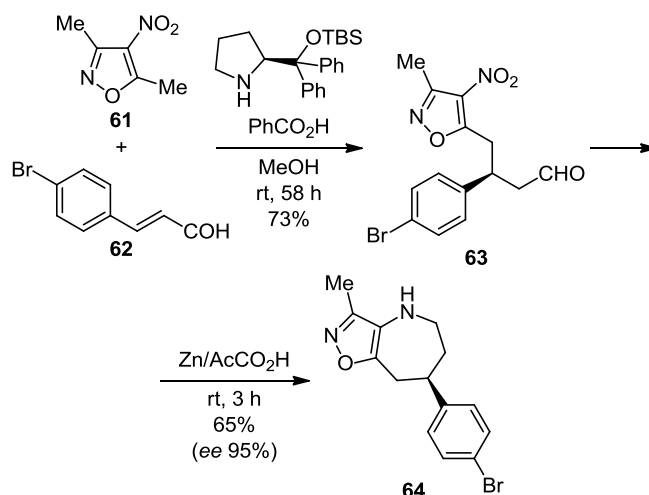
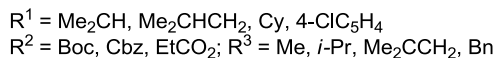
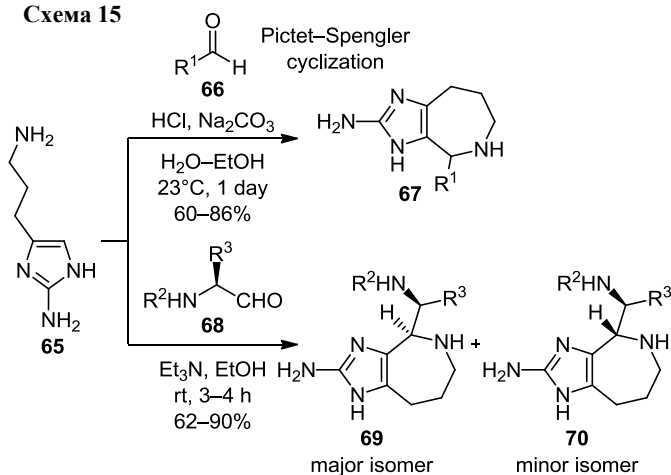


Схема 15



конденсация производных пиразола **76**, полученных из кислот **74**, приводит к образованию пиразоло[4,5-*b*]азепинонов **77**⁴⁹ (схема 16).

Схема 16

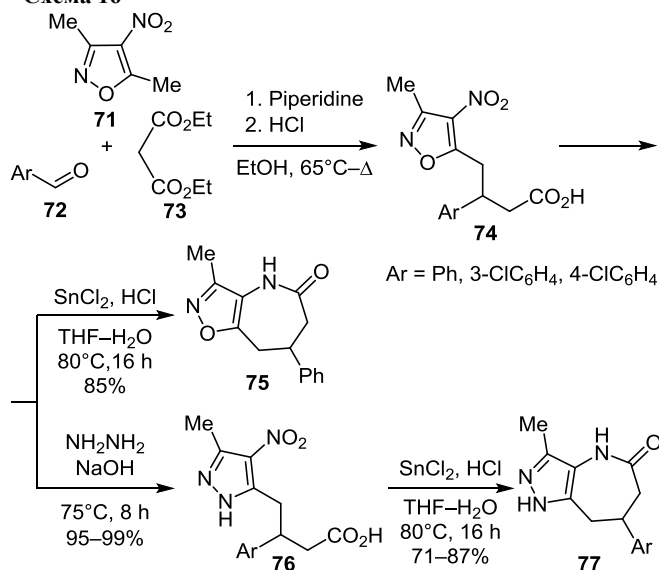
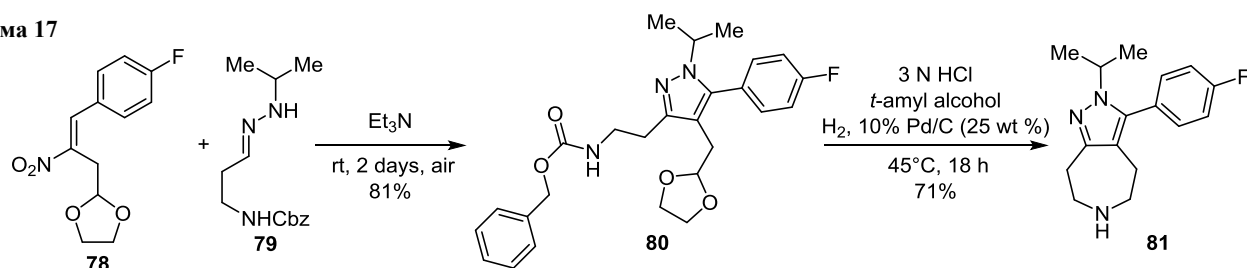


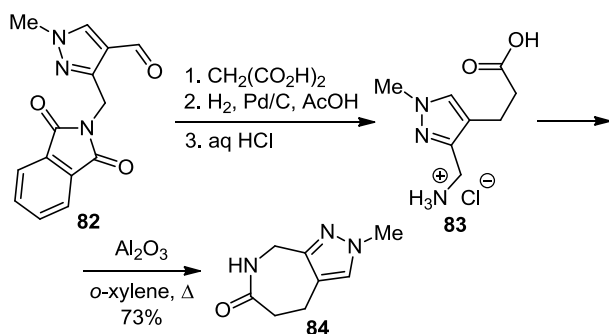
Схема 17



Региоселективным взаимодействием нитроолефина **78** с *N*-монозамещенным гидразоном **79** был получен тетразамещенный пиразол **80**, который в условиях генерирования формильной и аминогрупп и восстановительного аминирования был превращен в пиразоло-[3,4-*d*]азепин **81**, мощный антагонист двойного действия рецепторов 5HT₇/5HT₂⁵⁰ (схема 17).

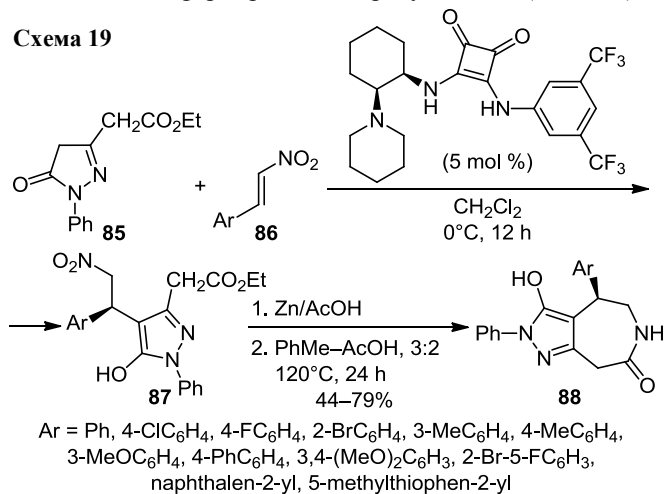
Реакцией Кнёвенагеля с последующим гидрированием и снятием защиты 4-формил-3-(фтальимидометил)пиразол **82** превращали в аминокислоту **83**, которая в кипящем ксилоле в присутствии Al₂O₃ подвергалась дальнейшей циклизации в пиразоло[3,4-*c*]азепин **84**⁵¹ (схема 18).

Схема 18



Весьма перспективный метод энантиоселективного синтеза пиразоло[3,4-*d*]азепинов **88** основан на асимметрическом присоединении по Михаэлю пиразолона **85** к нитrostиролам **86** в условиях органокатализа, которое приводит к образованию хиральных производных пиразола **87** с последующей восстановительной циклизацией и формированием продуктов **88**⁵² (схема 19).

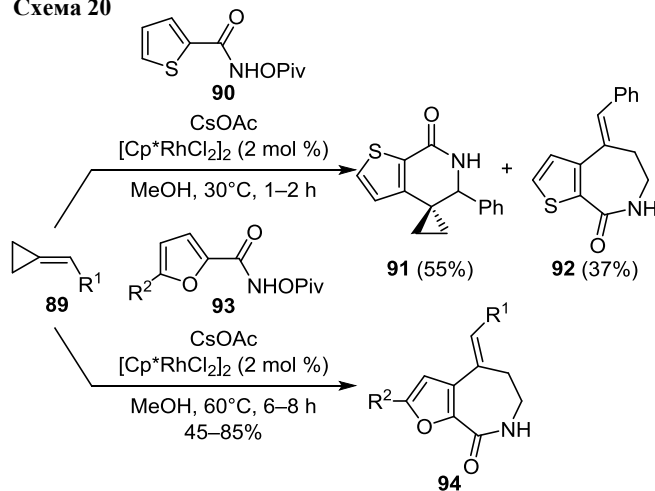
Схема 19



1.2. Металлокаталитические методы

Была предпринята попытка⁵³ использования катализируемой соединениями Rh(III) реакции амидов гетарилкабоновых кислот с метиленициклопропанами, которая может реализоваться через стадии активации связи C–N и циклоприсоединения, для селективного синтеза азепинов, конденсированных с фурановым (тиофеновым) циклом. Однако экспериментально установлено, что при взаимодействии метиленициклопропанов **89** с *N*-(пivalоилокси)тиофен-2-карбоксамидом (**90**) образуется смесь спироидигидроизохинолинона **91** и тиено[2,3-*c*]азепинона **92**. В случае же *N*-(пivalоилокси)-фуран-2-карбоксамидов **93** реакция протекает хемоселективно с образованием производных фуро[2,3-*c*]азепина **94** (схема 20).

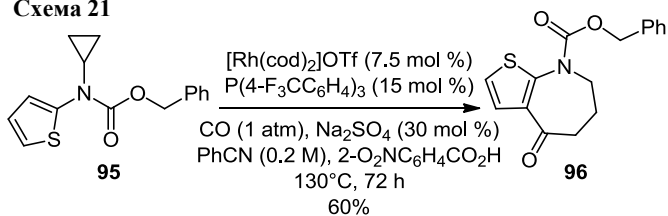
Схема 20



R¹ = EtO₂C, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 3-Br-4-FC₆H₄, 3-O₂NC₆H₄; R² = H, Me, Br

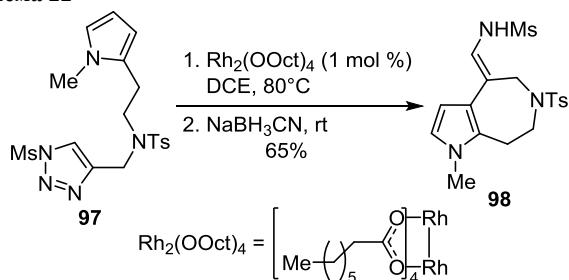
Используя направленную карбонилирующую активацию связи C–C аминоклопропана **95** под действием каталитической системы [Rh(cod)₂]OTf/P(4-F₃CC₆H₄)₃/Na₂SO₄/2-O₂NC₆H₄CO₂H в атмосфере CO, продемонстрирован модульный подход к получению тетрагидро[2,3-*b*]азепинона **96**⁵⁴ (схема 21).

Схема 21



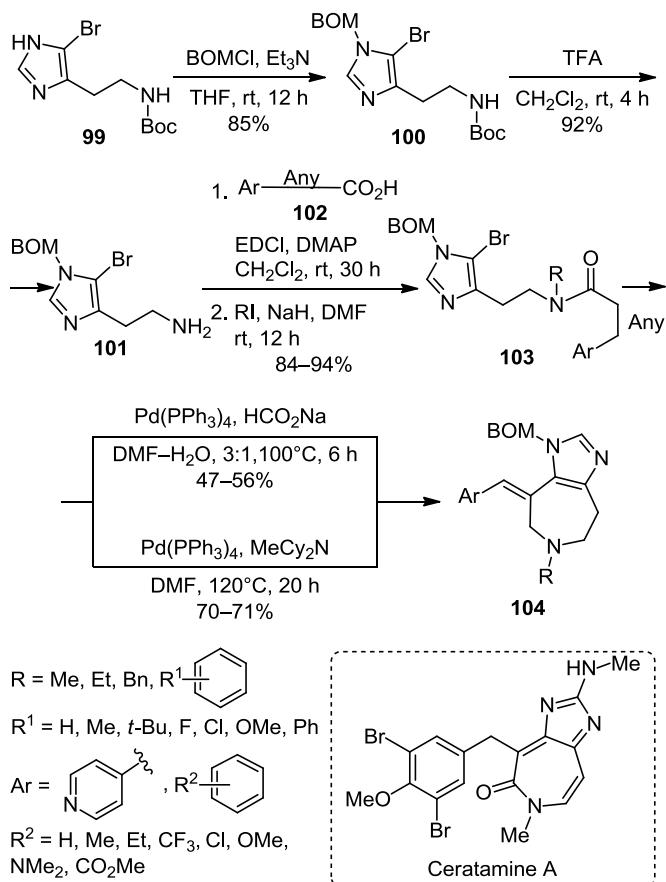
Катализируемое Rh(II) внутримолекулярное аннелирование пирролилсвязанного 1,2,3-триазола **97** оказалось весьма эффективным в синтезе тетрагидропирроло[2,3-*d*]азепина **98**⁵⁵ (схема 22).

Схема 22



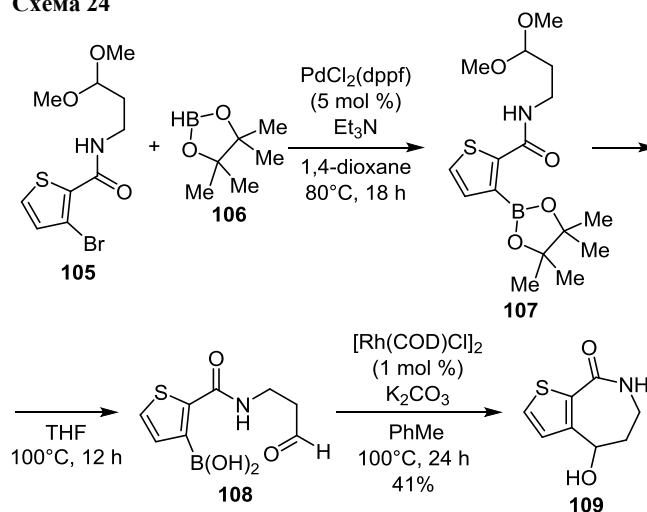
Сравнительно недавно появилось сообщение о получении имидазо[4,5-*d*]азепинов, которые являются аналогами цератамина А – гетероциклического алкалоида, выделенного из морской губки *Pseudoceratina* sp. Предложенная синтетическая схема предусматривает ряд последовательных превращений *N*-Вос-5-бромгистамина **99** в амиды **103** через образование промежуточных продуктов **100** и **101** и реакции последних с ароматическими кислотами **102**. Восстановительная реакция Хека соединений **103** в присутствии Pd(PPh₃)₄ использована для образования азепинового цикла соединений **104**^{56,57} (схема 23).

Схема 23



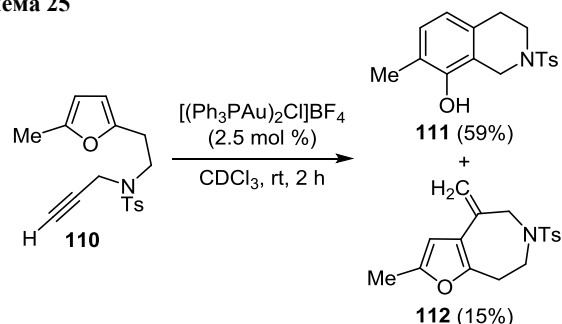
Описан^{18,58} простой трехстадийный процесс, который включает катализируемое Pd(II) взаимодействие тиофенамида **105** с пинаколбораном (**106**), приводящее к образованию борилпроизводного **107**. Его гидролизом в кислых условиях получена бороновая кислота **108**, которая подвергалась внутримолекулярной циклизация в тиено[2,3-*c*]азепин **109** при катализе Rh(I) (схема 24).

Схема 24



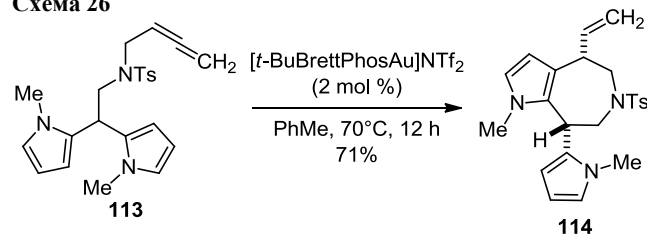
ω -Алкинилфуран **110** при действии катионного биядерного комплекса [(Ph₃PAu)₂Cl]BF₄ (соль Усона–Лагуна) подвергается рециклизации в тетрагидроизохинолин **111** (основной продукт) и циклизации в фууро[2,3-*d*]азепин **112** (побочный продукт)⁵⁹ (схема 25).

Схема 25



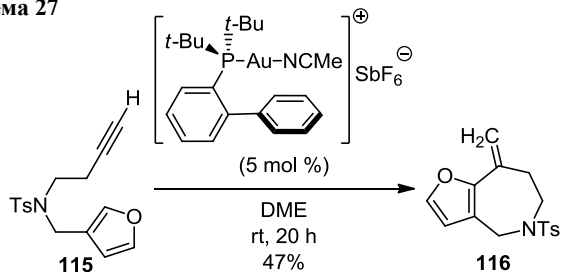
Внутримолекулярная реакция Фриделя–Крафтса бис(пиррол-2-ил)аллена **113** в PhMe при 70°C в присутствии каталитических количеств [*t*-BuBrettPhosAu]NTf₂ характеризуется высокой селективностью и приводит к образованию пирроло[2,3-*d*]азепина **114**⁶⁰ (схема 26).

Схема 26



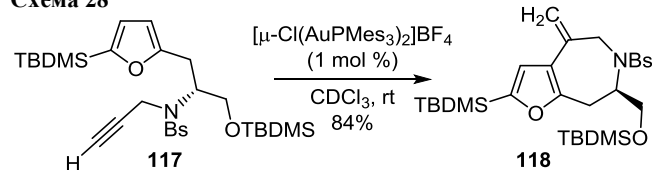
Реакция внутримолекулярного α -алкилирования 3-замещенного фурана **115**, катализируемая комплексом Au(I), оказалась подходящей для синтеза 8-метилензамещенного фуро[3,2-*c*]азепина **116**⁶¹ (схема 27).

Схема 27



В свою очередь, подобная циклизация 2-(алкинил-амино)замещенного фурана **117** в присутствии соли Шмидбаура–Байлера $[\mu\text{-Cl}(\text{AuPMe}_3)_2]\text{BF}_4$ приводила к образованию фуро[2,3-*d*]азепина **118** с экзоциклической двойной связью в положении 4⁶² (схема 28).

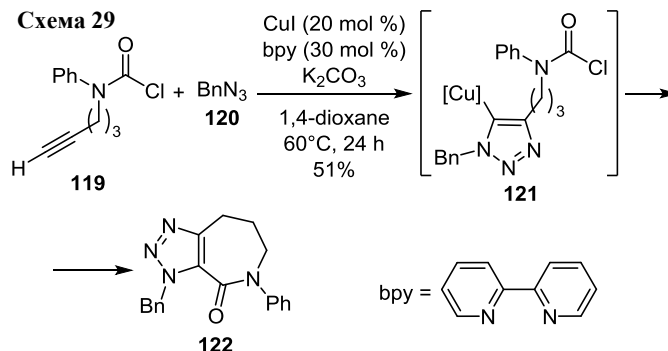
Схема 28



Каталитическая система CuI/2,2'-бипиридин была удачно использована в тандемной реакции конструирования триазоло[4,5-*c*]азепинового цикла из (хлор-

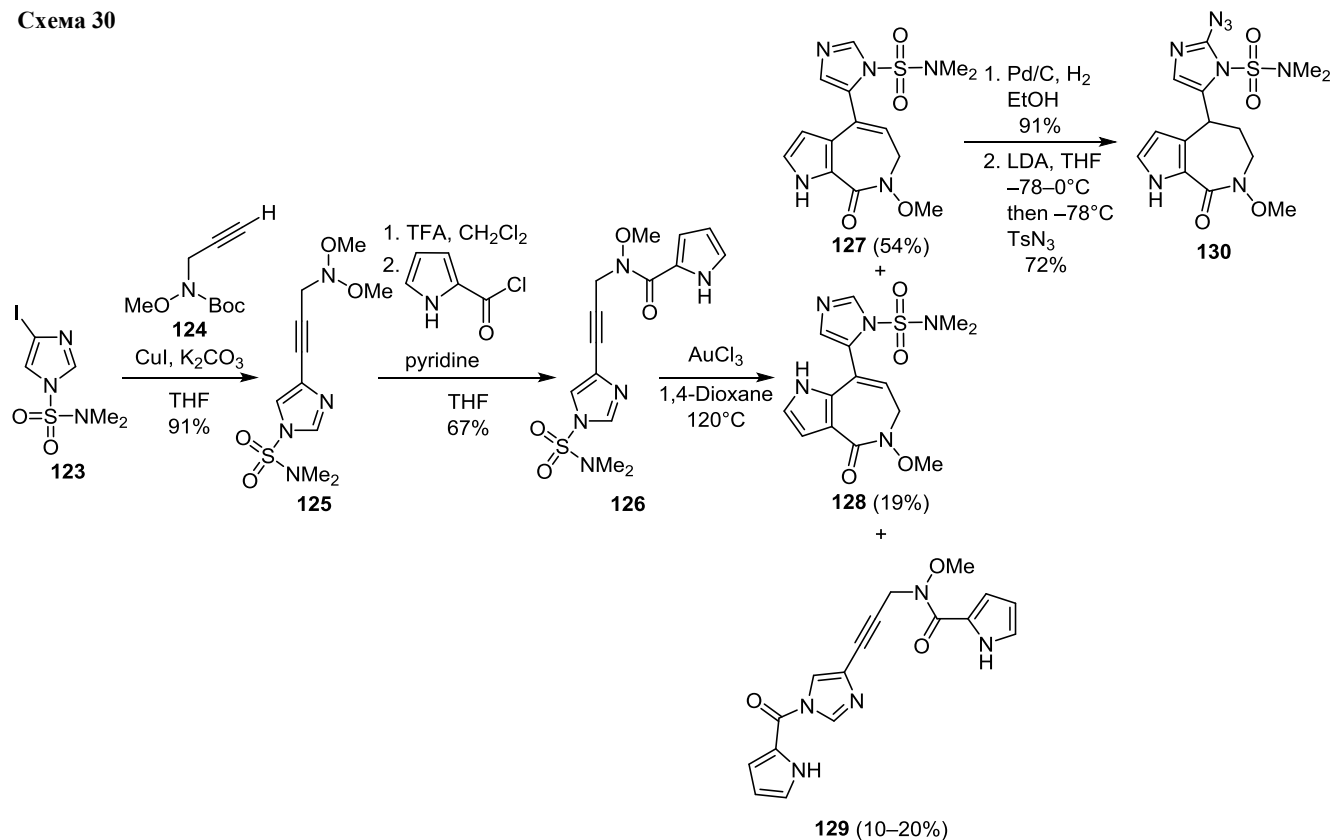
карбамоилпропил)ацетилена **119** и бензилазида (**120**). Процесс включает стадию азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) с образованием триазольного комплекса меди **121**, который подвергается последующему внутримолекулярному карбамоилированию с образованием продукта **122**⁶³ (схема 29).

Схема 29



Реакцией Соногаширы 4-идимидазола **123** с алкином **124** и последующим ацилированием амина **125** получен функционализированный имидазолил-ацетиленовым фрагментом пирролкарбоксамид **126** (схема 30),⁶⁴ который был исследован как субстрат в катализируемой AuCl₃ реакции аннелирования азепинового цикла. Полученные результаты показали, что такое превращение не отличается высокой хемоселективностью и протекает с образованием смеси изомерных пирролоазепинонов **127**, **128** и дипирролкарбонилпроизводного **129**. Последовательным каталитическим гидрированием и азидированием мажорный тетра-

Схема 30



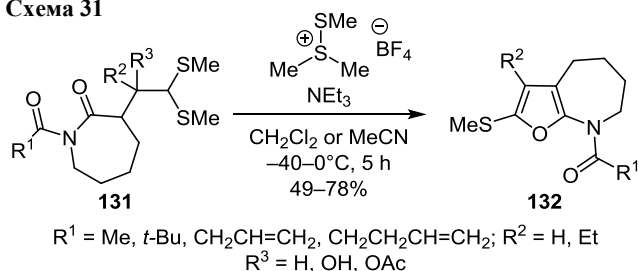
гидропирроло[2,3-*c*]азепинон **127** был превращен в (азидоимидазолил)производное **130** – ключевое соединение в дизайне алкалоида 2-дебромогименина (схема 30).

2. АННЕЛИРОВАНИЕ ПЯТИЧЛЕННОГО ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКОГО ЦИКЛА К АЗЕПИНОВОМУ ЦИКЛУ

2.1. Традиционные способы формирования пятичленного гетероароматического цикла

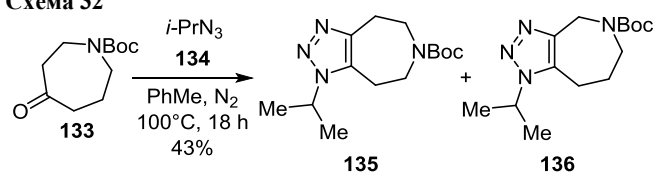
Предложен удобный метод получения 2-(метилсульфанил)фуро[2,3-*b*]азепинов **132**^{65,66} за счет аннелирования фуранового цикла конденсацией азепинов **131** с тетрафторборатом диметил(метилсульфанил)сульфония (схема 31).

Схема 31



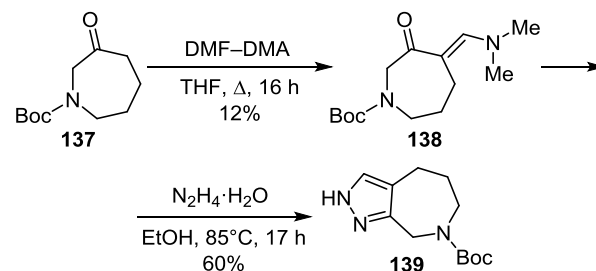
Азепан-4-он **133** при длительном нагревании в PhMe взаимодействует с изопропилазидом (**134**) по механизму (3+2)-циклоприсоединения неселективно с образованием двух возможных региоизомерных продуктов – гексагидрозамещенных [1,2,3]триазоло[4,5-*d*]- и [1,2,3]-триазоло[4,5-*c*]азепинов **135** и **136** в соотношении 1:2⁶⁷ (схема 32).

Схема 32



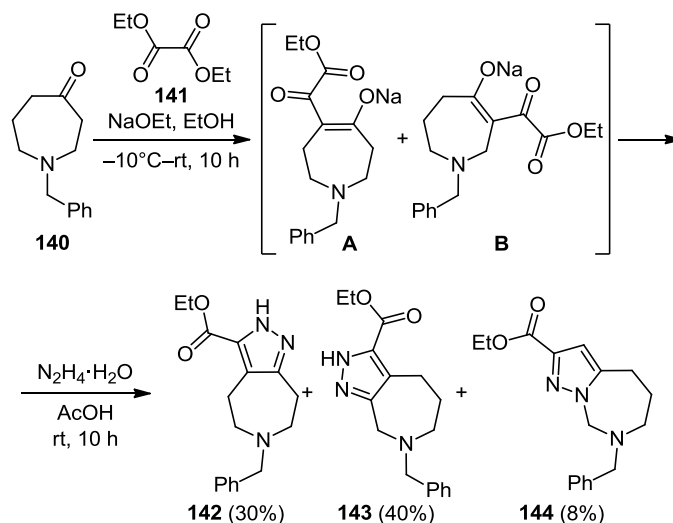
Структурная модификация азепан-3-она **137** под действием DMF–DMA была использована для получения β -аминоенона **138**, результатом циклоконденсации которого с $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ стало образование гидрированного пиразоло[3,4-*c*]азепина **139**⁶⁸ (схема 33).

Схема 33



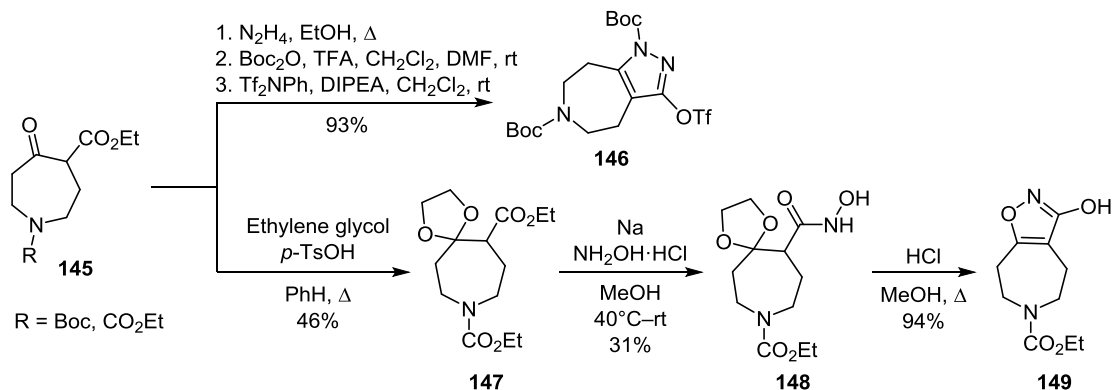
В свою очередь, конденсация Клайзена азепан-4-она **140** с диэтилоксалатом (**141**) не является регио-селективной и приводит к образованию изомерной смеси натриевых солей гидроксиазепинов **A** и **B**. При ее обработке $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в AcOH были выделены пиразоло[3,4-*d*]- и пиразоло[3,4-*c*]азепины **142** и **143**, а также пиразоло[1,5-*c*][1,3]диазепин **144** как продукт ретрореакции Манниха⁶⁹ (схема 34).

Схема 34



N-Boc-защищенный кетоэфир **145** при взаимодействии с N_2H_4 и последующей обработкой *N*-фенилбис(трифторметансульфонимидом) (TF_2NPh) превращается с высоким выходом в производное пиразоло[3,4-*d*]азепина **146** (схема 35). В то же время защищенный по карбонильной группе его *N*-этоксикарбонильный

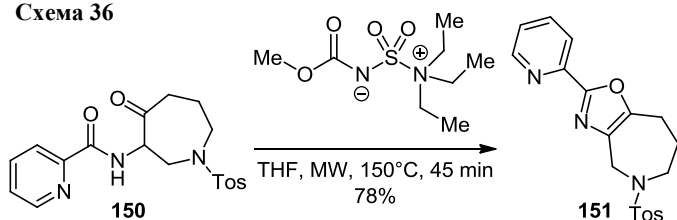
Схема 35



аналог **147** после обработки гидроксилмином превращается в производное **148**, которое после удаления диоксолановой защиты в кислых условиях трансформируется в 3-гидроксиизоксазоло[4,5-*d*]азепин **149**^{70–73} (схема 35).

Анелирование оксазольного цикла внутримолекулярной конденсацией кетоамида **150** под действием дегидратирующего агента Берджесса (метил-*N*-(триэтиламмонийсульфонил)карбамата) стало ключевой стадией образования 2-(пиридин-2-ил)тетрагидрооксазоло[4,5-*c*]азепина **151** – отрицательного аллостерического модулятора метаботропного глутаматного рецептора подтипа 5 (mGluR5)⁷⁴ (схема 36).

Схема 36



Ацилированием 3-аминоазепан-2-она (**152**) бензойной кислотой **153** был получен амид **154**, который при обработке реагентом Лоуссона в пиридине подвергается циклизации с образованием тетрагидроиазоло[5,4-*b*]азепина **155**⁷⁵ (схема 37).

Схема 37

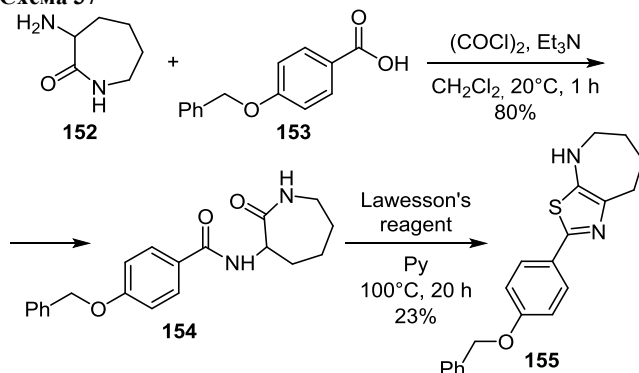
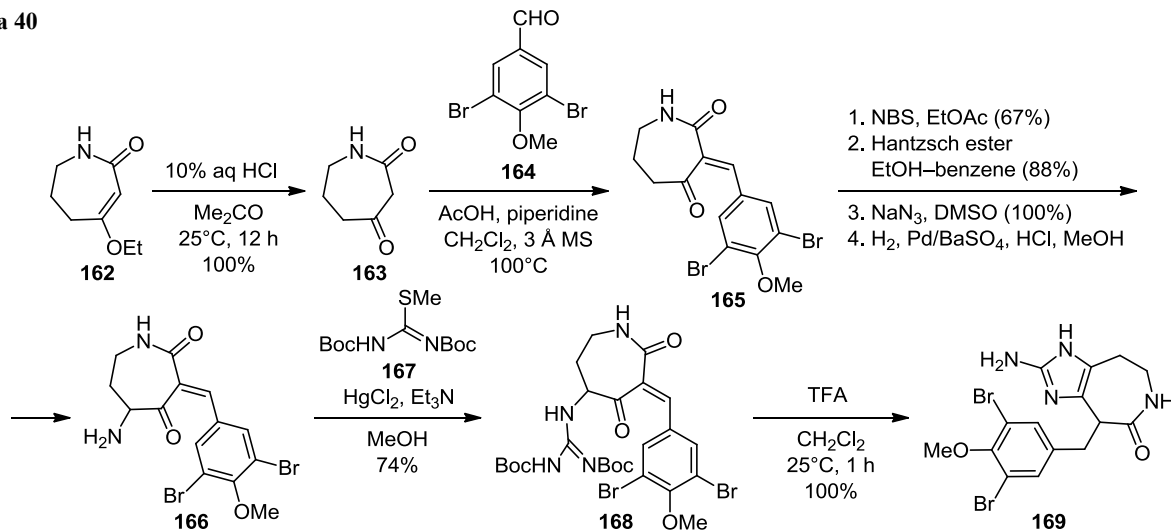
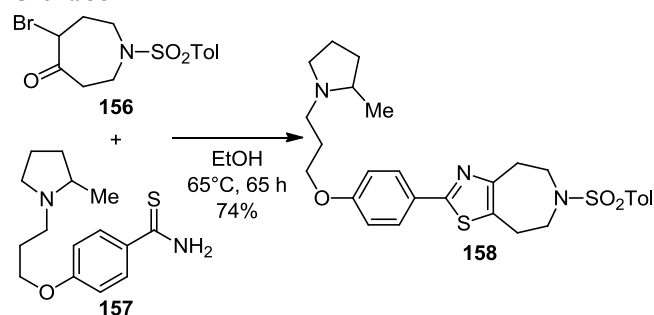


Схема 40



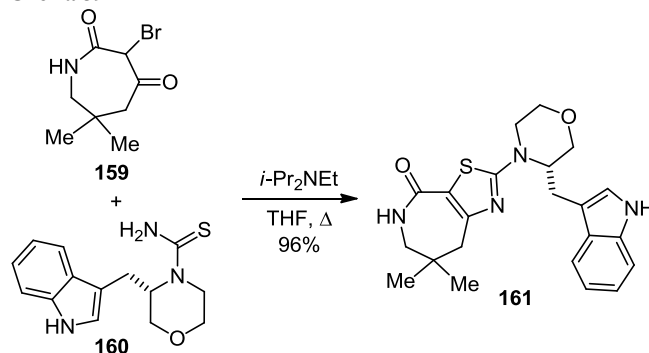
Реакция Ганча 5-бромазепан-4-она **156** с замещенным бензтиоамидом **157** была удачно применена⁷⁵ для синтеза 2-замещенного тиазоло[4,5-*d*]азепина **158** при разработке ингибиторов гистаминного рецептора (схема 38).

Схема 38



Подобная циклоконденсация 3-бромазепан-2,4-диона **159** с тиомочевинной **160** оказалась успешной для конструирования 2-морфолинзамещенного тиазоло[5,4-*c*]азепина-4-она **161**, который является селективным ингибитором фосфоинозитид-3-киназы⁷⁶ (схема 39).

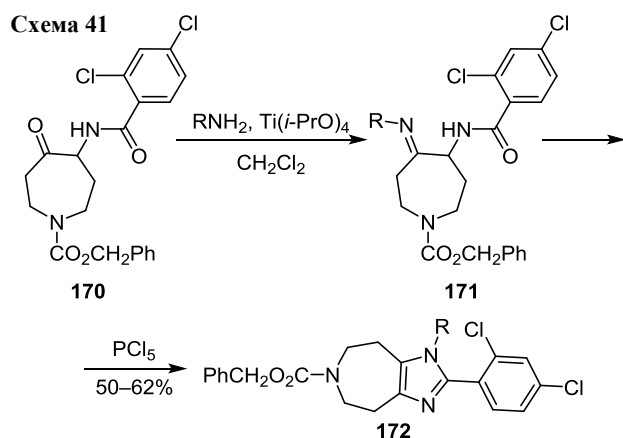
Схема 39



Разработан эффективный способ синтеза имидазо[4,5-*d*]азепина **169** (схема 40)⁷⁷ – предшественника тубулинсвязывающих алкалоидов церетамина А и В. Описанный синтетический путь основан на реализации

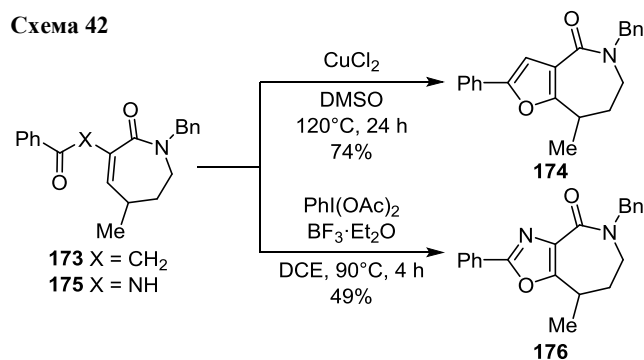
печочки превращений соединений **162–168**, в которой ключевыми стадиями являются конденсация Кнёвенагеля с образованием 3-арилиденазепан-2,4-диона **165** и аннелирование целевого имидазольного цикла с помощью защищенной *S*-метилизотиомочевины **167**, приводящее к образованию имидазо[4,5-*d*]азепина **169** (схема 40).

Заслуживает внимания подход к синтезу имидазо[4,5-*d*]азепинов **172**, основанный на использовании в качестве исходного соединения *N*-ароиламинокетона **170**. В результате его последующего иминирования и циклизации иминопроизводного **171** под действием PCl_5 образуются целевые продукты **172** с удовлетворительными выходами⁷⁸ (схема 41).



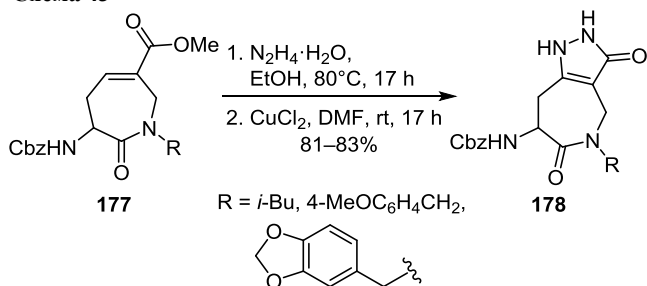
2.2. Металлокаталитические методы

3-Фенацилтетрагидроазепин-2-он **173** подвергается катализируемой $\text{Cu}(\text{II})$ окислительной циклизации в производное фуро[3,2-*c*]азепинона **174** при длительном нагревании в ДМСО. В то же время подобная циклизация 3-(бензоиламино)азепина **175** реализуется под действием каталитической окислительной системы $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ и приводит к образованию оксазоло[4,5-*c*]азепинона **176**⁷⁹ (схема 42).



Гидразинолиз эфира азепин-3-карбоновой кислоты **177** и последующая окислительная циклизация, катализируемая CuCl_2 , были удачно использованы для синтеза производных пиразоло[4,3-*c*]азепиндионов **178**⁸⁰ (схема 43).

Схема 43

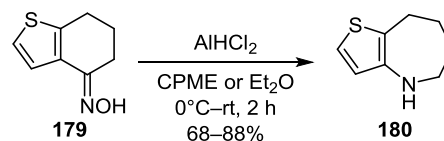


3. РАСШИРЕНИЕ ЦИКЛА ГЕТЕРОАННЕЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОГЕКСАНОНОВ И ПИПЕРИДИНОВ

3.1. Традиционные методы

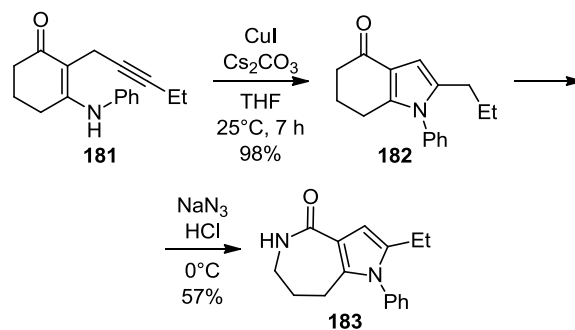
Реакция расширения цикла оксимов гетероаннелированных циклогексанонов является традиционным инструментом синтеза соответствующих гетероконденсированных азепинов.^{81–84} В последнее десятилетие появилось несколько улучшенных методов синтеза пятичленных конденсированных гетероазепинов. В частности, в качестве восстановителя в реакции расширения цикла кетоксима карбоаннелированного тиофена **179** был предложен AlHCl_2 ($\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$, 1:3) в циклопентилметиловом эфире, что позволило получить 5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-тиено[3,2-*b*]азепин (**180**) с высоким выходом⁸⁵ (схема 44).

Схема 44



Недавно опубликовано сообщение о простой трансформации алкина **181** в гидрированный индол **182**, который региоселективно превращается в пирроло[3,2-*c*]азепин **183** в условиях перегруппировки Шмидта⁸⁶ (схема 45).

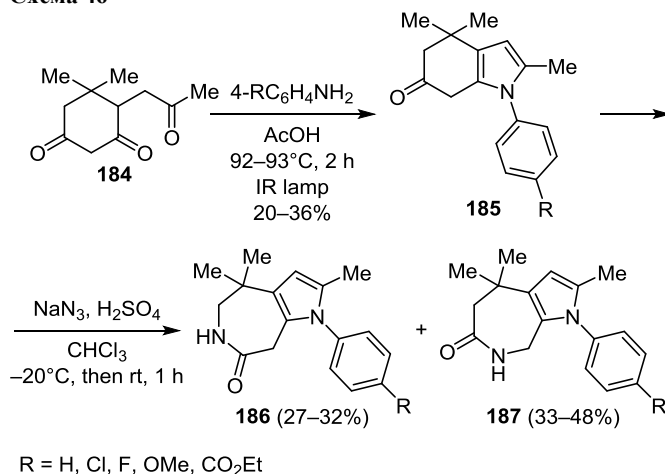
Схема 45



С невысокими выходами по реакции Паалы–Кнорра из 4-(2-оксипропил)-1,3-циклогександиона **184** синтезированы тетрагидроиндол-6-оны **185**, которые при действии NaN_3 также подвергаются перегруппировке

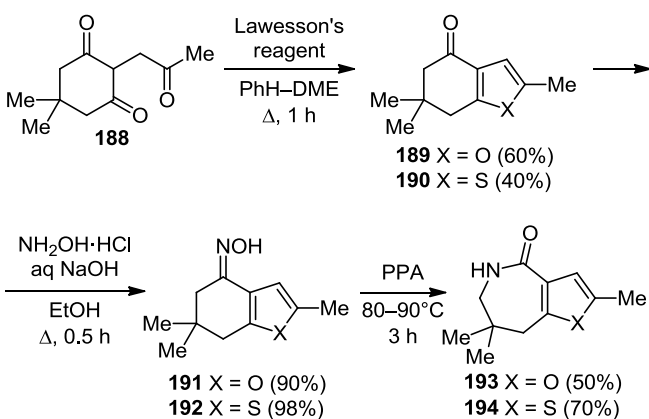
Шмидта с расширением цикла и образованием смеси двух изомерных пирролоазепинонов **186** и **187**⁸⁷ (схема 46).

Схема 46



Еще одним примером синтетической полезности производного димедона **188** является его тионирование реагентом Лоуссона, которое приводит к образованию смеси дигидробензофуран-4(5*H*)-она **189** и его тиофенового аналога **190** в соотношении 3:2. Полученные на их основе оксимы **191** и **192** при нагревании в полифосфорной кислоте селективно превращаются в тетрагидрофуоро(тиено)[3,2-*c*]азепин-4-оны **193** и **194**⁸⁸ (схема 47).

Схема 47



4-Оксотетрагидроиндол **195** традиционными препаративными операциями через промежуточное соединение **196** был превращен в оксим **197**, кратковременное нагревание которого в полифосфорной кислоте привело к образованию пирроло[3,2-*c*]азепина **198** с высоким выходом⁸⁹ (схема 48).

Показано, что продукты (3+2)-циклоприсоединения замещенных алкинов к тозилгидразону пиперидинона **199** – спироциклические пиазолы **200** – в присутствии BF₃·THF претерпевают спонтанную сигматропную перегруппировку в конденсированные системы с расширением цикла и образованием производных гексагидропиазоло[3,4-*d*]азепина **201**⁹⁰ (схема 49).

Схема 48

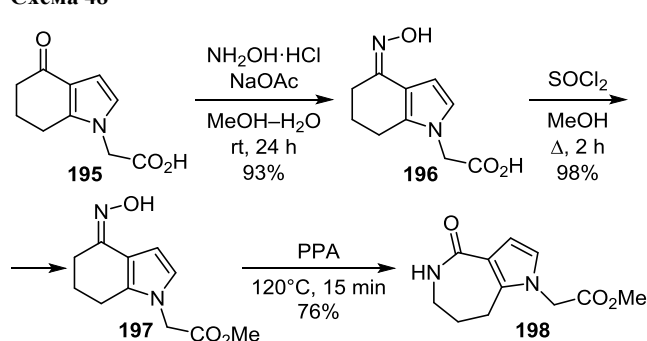
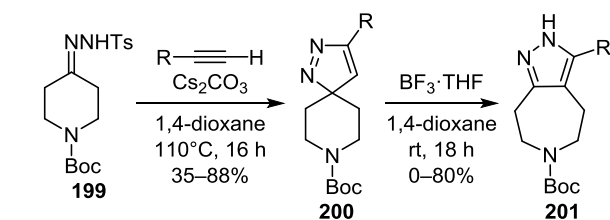


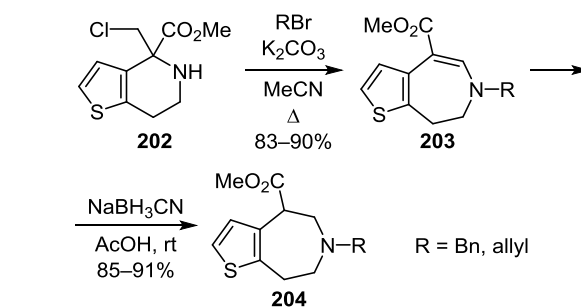
Схема 49



R = Bn, Ph, 4-*n*-BuC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-NCC₆H₄, 3-FC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-F₃CC₆H₄, naphthalen-1-yl, pyridin-2-yl, thiophen-2-yl, cyclohex-1-en-1-yl, cyclo-C₃H₅, cyclo-C₅H₉

Разработан простой одnoreакторный способ расширения пиперидинового цикла (хлорметил)замещенного тиенопиперидина **202** в процессе его алкилирования бензил- или аллилбромидами.⁹¹ Синтезированные таким образом дигидротieno[2,3-*d*]азепины **203** восстановлением цианоборгидридом натрия в AcOH были превращены в тетрагидропроизводные **204** (схема 50).

Схема 50

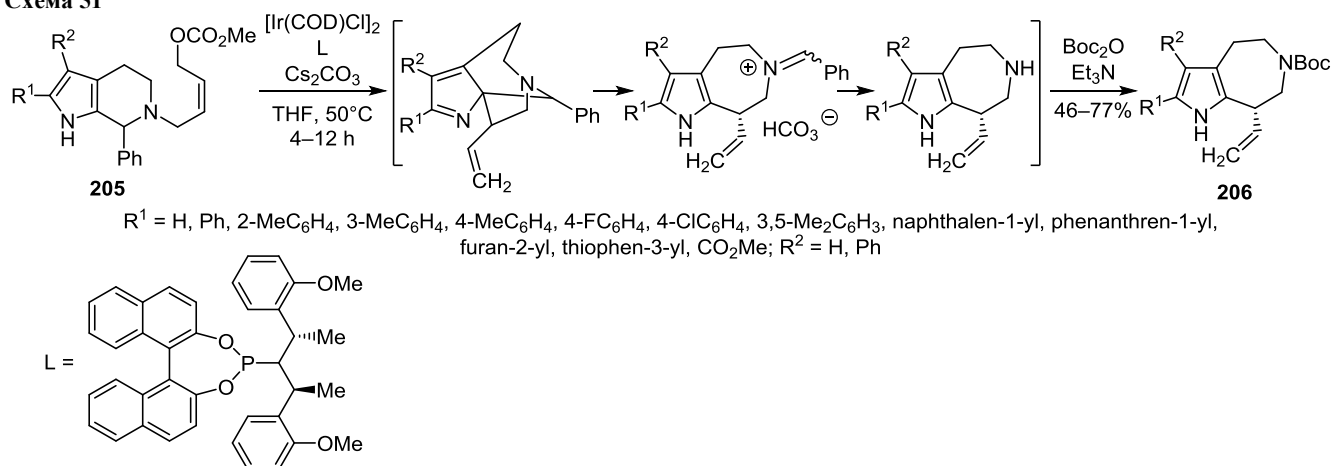


3.2. Металлокаталитические методы

К настоящему времени указанные методы нашли применение исключительно для синтетического построения пирролоазепиновых систем. Так, оригинальный катализируемый иридием энантиоселективный подход к синтезу пирролоаннелированных азепинов, основанный на каскадном превращении соединений **205**: аллильной деароматизации, ретрореакции Манниха и гидролиза пирролопиперидинов, недавно предложен для синтеза пирроло[2,3-*d*]азепинов **206**⁹² (схема 51).

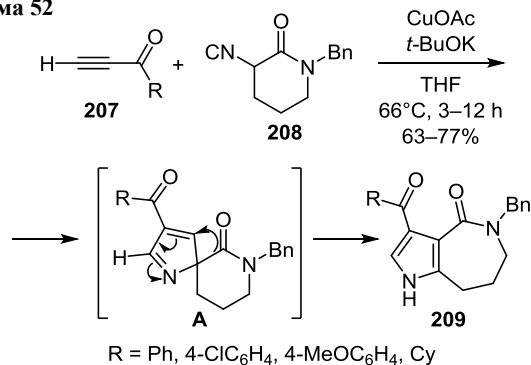
Заслуживает внимания катализируемый системой CuOAc/*t*-BuOK одnoreакторный синтез семичленных пиррололактамов, основанный на (3+2)-циклоприсоединении ацилацетиленов **207** к пирролидонилизо-

Схема 51



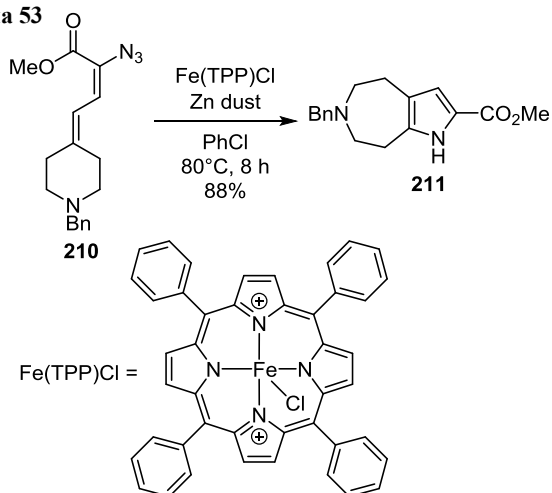
цианиду **208** с последующим спонтанным раскрытием цикла спиро-2H-пирролового интермедиата **A** и образованием продукта **209**⁹³ (схема 52).

Схема 52



Удобным методом построения пирроло[2,3-*d*]азепинового цикла оказалась катализируемая хлоридом тетрафенилпорфирина железа перегруппировка метил-2-азидо-4-(1-бензилпиперидин-4-илиден)бут-2-еноата (**210**), сопровождающаяся экструзией молекулы N_2 и последующим расширением пиперидинового цикла с образованием пирроло[2,3-*d*]азепин-2-карбоксилата **211**⁹⁴ (схема 53).

Схема 53



Таким образом, анализ и обобщение оригинальных литературных источников показали, что в последние годы для конструирования гидрированных азепинов, аннелированных с пятичленными гетероароматическими циклами, наряду с традиционными синтетическими подходами, все более привлекательными становятся современные металлокаталитические методы. Благодаря им удалось разработать редкие, биологически перспективные каркасы, аналоги природных веществ, которые являются ценными объектами для создания на их основе современных лекарственных средств.

Работа выполнена при финансовой поддержке Национальной академии науки Украины (грант № 19/02 – 2021 (3)) группам молодых ученых НАН Украины (2021–2022 гг).

Список литературы

- Danyliuk, I. Yu.; Vas'kevich, R. I.; Vas'kevich, A. I.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 802.
- Stank, L.; Frank, A.; Hagenow, S.; Stark, H. *Med. Chem. Commun.* **2019**, *10*, 1926.
- Law, V.; Knox, C.; Djoumbou, Y.; Jewison, T.; Guo, A. C.; Liu, Y.; Maciejewski, A.; Arndt, D.; Wilson, M.; Neveu, V.; Tang, A.; Gabriel, G.; Ly, C.; Adamjee, S.; Dame, Z. T.; Han, B.; Zhou, Y.; Wishart, D. S. *Nucleic Acids Res.* **2014**, *42*, D1091.
- Qian, J.; Wang, Y.; Cao, J.; Li, J. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2013**, *80*, 173.
- Bonaventure, P.; Dugovic, C.; Kramer, M.; de Boer, P.; Singh, J.; Wilson, S.; Bertelsen, K.; Di, J.; Shelton, J.; Aluisio, L.; Dvorak, L.; Fraser, I.; Lord, B.; Nepomuceno, D.; Ahnaou, A.; Drinkenburg, W.; Chai, W.; Dvorak, C.; Sands, S.; Carruthers, N.; Lovenberg, T. W. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2012**, *342*, 429.
- Gomez, L.; Hack, M. D.; Wu, J.; Wiener, J. J. M.; Venkatesan, H.; Santillan, A.; Pippel, D. J.; Mani, N.; Morrow, B. J.; Motley, S. T.; Shaw, K. J.; Wolin, R.; Grice, C. A.; Jones, T. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2723.
- Kadagathur, M.; Shaikh, A. S.; Panda, B.; George, J.; Phanindranath, R.; Sigalapalli, D. K.; Bhale, N. A.; Godugu, C.; Nagesh, N.; Shankaraiah, N.; Tangellamudi, N. D. *Bioorg. Chem.* **2022**, *122*, 105706.
- White, A. W.; Carpenter, N.; Lottin, J. R. P.; McClelland, R. A.; Nicholson, R. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *56*, 246.

9. Xie, J.; Tian, J.; Su, L.; Huang, M.; Zhu, X.; Ye, F.; Wan, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4306.
10. Pfefferkorn, J. A.; Choi, C.; Song, Y.; Trivedi, B. K.; Larsen, S. D.; Askew, V.; Dillon, L.; Hanselman, J. C.; Lin, Z.; Lu, G.; Robertson, A.; Sekerke, C.; Auerbach, B.; Pavlovsky, A.; Harris, M. S.; Bainbridge, G.; Caspers, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4531.
11. Nguyen, T. N. T.; Saleem, R. S. Z.; Luderer, M. J.; Hovde, S.; Henry, R. W.; Tepe, J. J. *ACS Chem. Biol.* **2012**, *7*, 172.
12. Pettus, L. H.; Andrews, K. L.; Booker, S. K.; Chen, J.; Cee, V. J.; Chavez, F., Jr.; Chen, Y.; Eastwood, H.; Guerrero, N.; Herberich, B.; Hickman, D.; Lanman, B. A.; Laszlo, J., III; Lee, M. R.; Lipford, J. R.; Mattson, B.; Mohr, C.; Nguyen, Y.; Norman, M. H.; Powers, D.; Reed, A. B.; Rex, K.; Sastri, C.; Tamayo, N.; Wang, P.; Winston, J. T.; Wu, B.; Wu, T.; Wurz, R. P.; Xu, Y.; Zhou, Y.; Tasker, A. S.; Wang, H.-L. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 6407.
13. Rai, G.; Vyjayanti, V. N.; Dorjsuren, D.; Simeonov, A.; Jadhav, A.; Wilson, D. M., III; Maloney, D. J. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3101.
14. Udagawa, S.; Sakami, S.; Takemura, T.; Sato, M.; Arai, T.; Nitta, A.; Aoki, T.; Kawai, K.; Iwamura, T.; Okazaki, S.; Takahashi, T.; Kaino, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1617.
15. Raepfel, S. L.; Therrien, E.; Raepfel, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 3706.
16. Vanotti, E.; Amici, R.; Bargiotti, A.; Berthelsen, J.; Bosotti, R.; Ciavoletta, A.; Cirila, A.; Cristiani, C.; D'Alessio, R.; Forte, B.; Isacchi, A.; Martina, K.; Menichincheri, M.; Molinari, A.; Montagnoli, A.; Orsini, P.; Pillan, A.; Roletto, F.; Scolaro, A.; Tibolla, M.; Valsasina, B.; Varasi, M.; Volpi, D.; Santocanale, C. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 487.
17. Laing, V. E.; Brookings, D. C.; Carbery, R. J.; Simorte, J. G.; Hutchings, M. C.; Langham, B. J.; Lowe, M. A.; Allen, R. A.; Fetterman, J. R.; Turner, J.; Meier, C.; Kennedy, J.; Merriman, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 472.
18. Bacalhau, P.; San Juan, A. A.; Marques, C. S.; Peixoto, D.; Goth, A.; Guarda, C.; Silva, M.; Arantes, S.; Caldeira, A. T.; Martins, R.; Burke, A. J. *Bioorg. Chem.* **2016**, *67*, 1.
19. Tang, P. C.; Su, Y. D.; Feng, J.; Fu, J. H.; Yang, J. L.; Xiao, L.; Peng, J. H.; Li, Y. L.; Zhang, L.; Hu, B.; Zhou, Y.; Li, F.-Q.; Fu, B. B.; Lou, L. G.; Gong, A. S.; She, G. H.; Sun, W. H.; Mong, X. T. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8140.
20. Mehlmann, J. F.; Crawley, M. L.; Lundquist, J. T., IV; Unwalla, R. J.; Harnish, D. C.; Evans, M. J.; Kim, C. Y.; Wrobel, J. E.; Mahaney, P. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5289.
21. Mizuno, A.; Ogata, A.; Kamei, T.; Shibata, M.; Shimamoto, T.; Hayashi, Y.; Nakanishi, K.; Takiguchi, C.; Oka, N.; Inomata, N. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 623.
22. Cho, H.; Murakami, K.; Nakanishi, H.; Fujisawa, A.; Isoshima, H.; Niwa, M.; Hayakawa, K.; Hase, Y.; Uchida, I.; Watanabe, H.; Wakitani, K.; Aisaka, K. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 101.
23. Jensen, A. A.; Plath, N.; Pedersen, M. H. F.; Isberg, V.; Krall, J.; Wellendorph, P.; Stensbøl, T. B.; Gloriam, D. E.; Krogsgaard-Larsen, P.; Frølund, B. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1211.
24. Pitt, G. R. W.; Batt, A. R.; Haigh, R. M.; Penson, A. M.; Robson, P. A.; Rooker, D. P.; Tartar, A. L.; Trim, J. E.; Yea, C. M.; Roe, M. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4585.
25. Martínez, R.; Ávila, J. G.; Ramírez, M. T.; Pérez, A.; Martínez, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4007.
26. Akunuri, R.; Vadakattu, M.; Bujji, S.; Veerareddy, V.; Madhavi, Y. V.; Nanduri, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *220*, 113445.
27. Nguyen, T. N. T.; Tepe, J. J. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 3122.
28. Liang, Y.-W.; Liao, X.-J.; Wang, C.-J.; Guo, J.-Z.; Li, S.; Xu, S.-H. *J. Chem. Res.* **2012**, 736.
29. Kachkovskiy, G.; Faderl, C.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2240.
30. Shvydenko, T.; Nazarenko, K.; Shvydenko, K.; Filimonchuk, S.; Vlasenko, Y.; Tolmachev, A.; Kostyuk, A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1909.
31. Migianu, E.; Kirsch, G. *Synthesis* **2002**, 1096.
32. Alpers, D.; Cole, K. P.; Stephenson, C. R. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 12167.
33. Danilyuk, I. Yu.; Vas'kevich, R. I.; Vas'kevich, A. I.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 987.
34. Villarreal, C.; Martínez, R. *Synthesis* **2010**, 3346.
35. Luo, L.; Meng, L.; Sun, Q.; Ge, Z.; Li, R. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 6845.
36. Go, T.; Morimatsu, A.; Wasada, H.; Tanabe, G.; Muraoka, O.; Sawada, Y.; Yoshimatsu, M. *Beilstein. J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2722.
37. Cheung, K.-M.; Shoolingin-Jordan, P. M. *Synthesis* **2001**, 1627.
38. Papeo, G.; Posterl, H.; Borghi, D.; Varasi, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5641.
39. Tutino, F.; Posterl, H.; Borghi, D.; Quartieri, F.; Mongelli, N.; Papeo, G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2372.
40. He, Q.; Chen, W.; Qin, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1899.
41. Saleem, R. S. Z.; Tepe, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3011.
42. Portevin, B.; Golsteyn, R. M.; Pierre, A.; De Nanteuil, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9263.
43. Tutino, F.; Papeo, G.; Quartieri, F. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 112.
44. Sosa, A. C. B.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4498.
45. Slobodyanyuk, E. Y.; Berezowska, Y. L.; Solomin, V. V.; Volochnyuk, D. M.; Rozhenko, A. B.; Ryabukhin, S. V.; Grygorenko, O. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4962.
46. Zhang, Y.; Wei, B.; Lin, H.; Cui, W.; Zeng, X.; Fan, X. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1299.
47. Ma, Y.; Nam, S.; Jove, R.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 83.
48. Shengule, S. R.; Karuso, P. *Aust. J. Chem.* **2014**, *67*, 184.
49. Adamo, M. F. A.; Duffy, E. F.; Donati, D.; Sarti-Fantoni, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2684.
50. Liang, J. T.; Deng, X.; Mani, N. S. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 876.
51. Ivonin, S. P.; Kurpil', B. B.; Volochnyuk, D. M.; Grygorenko, O. O. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6248.
52. Xu, Y.; Sun, P.; Song, Q.; Lai, X.; Liu, W.; Xia, T.; Huang, Y.; Shen, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2998.
53. Cui, S.; Zhang, Y.; Wu, Q. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3421.
54. Wang, G.-W.; Bower, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2743.
55. Fu, L.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1504.
56. Tao, L.; Pan, X.; Ji, M.; Chen, X.; Liu, Z. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2159.
57. Pan, X.; Tao, L.; Ji, M.; Chen, X.; Liu, Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 866.
58. Marques, C. S.; Peixoto, D.; Burke, A. J. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 20108.
59. Hashmi, A. S. K.; Blanco, M. C.; Kurpejović, E.; Frey, W.; Bats, J. W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 709.
60. Zhang, Y. Y.; Wei, Y.; Shi, M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8250.
61. Dong, Z.; Liu, C.-H.; Wang, Y.; Lin, M.; Yu, Z.-X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 14157.
62. Hashmi, A. S. K.; Haufe, P.; Schmid, C.; Nass, A. R.; Frey, W. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 5376.

63. Larin, E. M.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 13438.
64. Singh, R. P.; Bhandari, M. R.; Torres, F. M.; Doundoulakis, T.; Gout, D.; Lovely, C. J. *Org. Lett.* **2020**, 22, 3412.
65. Padwa, A.; Eidell, C. K.; Ginn, J. D.; McClure, M. S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1595.
66. Padwa, A.; Ginn, J. D.; Bur, S. K.; Eidell, C. K.; Lynch, S. M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3412.
67. Chrovian, C. C.; Soyode-Johnson, A.; Peterson, A. A.; Gelin, C. F.; Deng, X.; Dvorak, C. A.; Carruthers, N. I.; Lord, B.; Fraser, I.; Aluisio, L.; Coe, K. J.; Scott, B.; Koudriakova, T.; Schoetens, F.; Sepassi, K.; Gallacher, D. J.; Bhattacharya, A.; Letavic, M. A. *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 207.
68. Deaton, D. N.; Haffner, C. D.; Henke, B. R.; Jeune, M. R.; Shearer, B. G.; Stewart, E. L.; Stuart, J. D.; Ulrich, J. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 2107.
69. Colombo, R.; Jeon, K. O.; Huryn, D. M.; LaPorte, M. G.; Wipf, P. *Aust. J. Chem.* **2014**, 67, 420.
70. Kim, Y.; Kim, H.; Lee, J.; Lee, J. K.; Min, S.-J.; Seong, J.; Rhim, H.; Tae, J.; Lee, H. J.; Choo, H. *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 7218.
71. Brennan, P. E.; Whitlock, G. A.; Ho, D. K. H.; Conlon, K.; McMurray, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4999.
72. Dvorak, C. A.; Liang, J.; Mani, N. S.; Carruthers, N. I. *Tetrahedron Lett.* **2021**, 67, 152843.
73. Dvorak, C. A.; Rudolph, D. A.; Nepomuceno, D.; Dvorak, L.; Lord, B.; Fraser, I.; Bonaventure, P.; Lovenberg, T.; Carruthers, N. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, 31, 127669.
74. Burdi, D. F.; Hunt, R.; Fan, L.; Hu, T.; Wang, J.; Guo, Z.; Huang, Z.; Wu, C.; Hardy, L.; Detheux, M.; Orsini, M. A.; Quinton, M. S.; Lew, R.; Spear, K. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7107.
75. Denonne, F.; Célanire, S.; Christophe, B.; Defays, S.; Delaunoy, C.; Delporte, M.-L.; Detrait, E.; Durieu, V.; Gillard, M.; Lamberty, Y.; Lorent, G.; Nicolas, J.-M.; Vanbellinghen, A.; Van Houtvin, N.; Provins, L. *ChemMedChem* **2011**, 6, 1559.
76. Alexander, R.; Balasundaram, A.; Batchelor, M.; Brookings, D.; Crépy, K.; Crabbe, T.; Deltent, M.-F.; Driessens, F.; Gill, A.; Harris, S.; Hutchinson, G.; Kulisa, C.; Merriman, M.; Mistry, P.; Parton, T.; Turner, J.; Whitcombe, I.; Wright, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4316.
77. Coleman, R. S.; Campbell, E.L.; Carper, D. J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2133.
78. Bleicher, K. H.; Gerber, F.; Wüthrich, Y.; Alanine, A.; Capretta, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7687.
79. Wu, L.; Wang, T.; Gao, C.; Huang, W.; Qu, J.; Chen, Y. *ACS Catal.* **2021**, 11, 1774.
80. Schurgers, B.; Lommen, G. V.; Verniest, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3572.
81. Feng, Q.; Tao, L.; Liu, Z. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12814.
82. Delyatitskaya, L. G.; Petrova, M. V.; Grinberga, S.; Tonkikh, N. N.; Strakov, A. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, 36, 728.
83. Thurkauf, A.; Chen, X.; Zhang, S.; Gao, Y.; Kiełtyka, A.; Wasley, J. W. F.; Brodbeck, R.; Greenlee, W.; Ganguly, A.; Zhao, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2921.
84. Cho, H.; Sugimoto, K.; Iwama, Y.; Mitsuhashi, N.; Okano, K.; Tokuyama, H. *Heterocycles* **2011**, 82, 1633.
85. Cho, H.; Iwama, Y.; Mitsuhashi, N.; Sugimoto, K.; Okano, K.; Tokuyama, H. *Molecules* **2012**, 17, 7348.
86. Li, W.; Usman, M.; Wu, L.-Y.; Liu, W.-B. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 15754.
87. Gámez-Gómez, C.; Martínez, R.; Niño-Moreno, P.; Ávila-Zárraga, J. G.; García-Gamboa, M.; Miranda-Torres, A. C.; Alonso-Castro, A. J.; González-Chávez, M. M. *ARKIVOC* **2020**, (vi), 262.
88. Martínez, L. R.; Zarraga, J. G. A.; Duran, E.; Apam, T. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1675.
89. Piras, L.; Genesio, E.; Ghiron, C.; Taddei, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2789.
90. Merchant, R. R.; Allwood, D. M.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8800.
91. Zheng, L.; Xiang, J.; Bai, X. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 321.
92. Huang, L.; Cai, Y.; Zheng, C.; Dai, L.-X.; You, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 10545.
93. George, J.; Kim, H. Y.; Oh, K. *Org. Lett.* **2017**, 19, 628.
94. Roy, S.; Das, S. K.; Khatua, H.; Das, S.; Singh, K. N.; Chattopadhyay, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 8772.