ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2020, том 56, № 11, с. 1649–1679

### ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

#### УДК 547.831, 547.832, 547.823, 547.824

# РЕАКЦИЯ КЭМПСА И РОДСТВЕННЫЕ ЦИКЛИЗАЦИИ<sup>1</sup>

© 2020 г. А. С. Фисюк<sup>а, b, \*</sup>, А. С. Костюченко<sup>b</sup>, Д. С. Гончаров<sup>a</sup>

<sup>a</sup> ФГБОУ ВО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского», 644077, Россия, г. Омск, пр. Мира 55a \*e-mail: fisyuk@chemomsu.ru <sup>b</sup> ΦГБОУ ВО «Омский государственный технический университет», 644050, Россия, г. Омск, пр. Мира 11

> Поступила в редакцию 31 июля 2020 г. После доработки 11 августа 2020 г. Принята к публикации 14 августа 2020 г.

В обзоре проведен анализ литературных данных о внутримолекулярной циклизации N-(2-ациларил)амидов, известной как реакция Кэмпса, а также близких аналогов этих соединений – N-(3-оксоалкенил)и N-(3-оксоалкил)амидов, содержащих в молекуле амидную и карбонильную группы, вступающих во взаимодействие по альдольно-кротоновому типу. Отражены возможности, ограничения и закономерности протекания этих реакций, приводящих к хинолину-2(1*H*)-онам, хинолин-4(1*H*)-онам, пиридонам-2 и пиридонам-4, а также к их гидрированным производным.

Ключевые слова: хинолины, синтез, реакция Кэмпса, пиридоны-2, пиридоны-4,5,5-дигидропиридин-2(1*H*)-оны, *N*-(2-ациларил)амиды, *N*-(3-оксоалкенил)амиды, *N*-(3-оксоалкил)амиды, внутримолекулярная циклизация.

#### DOI: 10.31857/S0514749220110014

Хинолин является одним из самых важных азотсодержащих гетероциклических соединений. Начиная с 1820 г., когда он был выделен из коры хинного дерева, хинолин неизменно привлекает внимание исследователей. Во многом это связано с широким спектром его практического использования. Он является структурным фрагментом многих лекарственных препаратов и алкалоидов, применяется для синтеза красителей [1–5]. Методам синтеза и свойствам хинолина посвящено большое число обзорных работ [6–10]. Одним из хорошо известных подходов к синтезу хинолиновой системы является катализируемая основаниями внутримолекулярная циклизация N-(2-ациларил)амидов 1, которая, в зависимости от строения исходных соединений 1, приводит к хинолин-2(1*H*)-онам 2, хинолин-4(1*H*)-онам 3 или их смеси (схема 1).



<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Обзорная статья победителей конкурса РФФИ «Экспансия», 2019 г. (номер проекта: 19-13-50277).





 $R^{1}$ ,  $R^{2}$ ,  $R^{3}$ ,  $R^{4}$ ,  $R^{5} = H$ , Alk, Ar, FG.

Несмотря на то, что циклизация Кэмпса была обнаружена еще в конце XIX века [11–14], имеющиеся в литературе сведения содержат либо упоминания о реакции Кэмпса как об одном из возможных методов конструирования хинолиновой системы [6, 15–18], либо об аналогичных подходах к синтезу пиридонов-2, пиридонов-4 и их гидрированных производных [19–21].

Целью настоящего обзора является систематизация и анализ литературных данных о внутримолекулярной циклизации N-(2-ациларил)амидов 1, 4, а также близких аналогов этих соединений N-(3оксоалкенил)- 5 и N-(3-оксоалкил)амидов 6, содержащих в молекуле амидную и карбонильную группы, вступающих во взаимодействие по альдольно-кротоновому типу. Мы не смогли включить в настоящий обзор все накопившиеся более чем за век литературные данные, однако постарались отразить возможности и ограничения этих реакций, а также закономерности их протекания (схема 2).

### РЕАКЦИЯ КЭМПСА. ЦИКЛИЗАЦИЯ *N*-(2-АЦИЛАРИЛ)АМИДОВ

Циклизация *N*-(2-ациларил)амидов была впервые обнаружена Бишлером и Хоуэлом в 1883 г. При изучении взаимодействия соединений 7 со спиртовым раствором аммиака была получена смесь хинолин-2(1*H*)-онов **8** и хиназолинов **9** (схема 3) [22, 23]. Позднее циклизация *N*-(2-ациларил)амидов при действии оснований была изучена Кэмпсом [11–14].

Классическими условиями для циклизации соединений 1 является нагревание в спиртовом растворе щелочи. В этом случае, в зависимости от природы заместителей, реакция приводит к образованию хинолонов 2, 3 или их смесей (схема 4). При пониженной температуре и использовании в качестве основания бистриметилсилиламида лития удается выделить промежуточные продукты 10 [24–25] и 11 [26]. Для N-(2-трифторацетиларил)амидов (R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>) 1 соединения 10 оказываются основными продуктами циклизации [27–28]. Для их превращения в хинолин-2(1*H*)-оны 2 требуется нагревание с кислотами.

Необходимо отметить, что циклизацией Кэмпса могут быть получены не только хинолин-2(1*H*)оны **2** и хинолин-4(1*H*)-оны **3**. Известны примеры ее использования для аннелирования пиридиновым циклом тиофена [29–30], пиридина [30–33], циннолина [34], акридина [35], триазола, пиразола [36] и других гетероциклов [30, 37, 38].



ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 56 № 11 2020



 $R^{1}$ ,  $R^{2}$ ,  $R^{3}$ ,  $R^{4}$ ,  $R^{5}$ ,  $R^{6} = H$ , Alk, Ar, FG.

Реакцией, конкурирующей с образованием хинолонов, является гидролиз амидной группы исходных соединений [37, 39–41], который может протекать даже за счет воды, выделяющейся в результате циклизации. Например, при нагревании амидов 7 в ТГФ, содержащем гидрид натрия, помимо хинолин-2(1*H*)-она 8 образуется *о*-аминобензофенон 12 с выходом 16–23% (схема 5) [40].

Продукты гидролиза – *о*-аминоацетофеноны 14 – могут вступать в реакцию Фридлендера с образованием хинолинов **15**, **16** (схема 6) [37]. Об образовании соединений **14** сообщалось еще в работах Кэмпса [12].

При введении алкильного заместителя к атому азота *N*-(2-ациларил)амидов 7 выходы хинолин-2(1*H*)-онов **19**, как правило, увеличиваются, а время реакции сокращается [37]. Алкилирование атома азота и циклизацию можно провести как однореакторный синтез при действии на соединение 7 избытка гидрида натрия и алкилирующего аген-



 $R^2 = H, Cl; R^1 = Alk, Ar.$ 





та (схема 7). Выходы полученных таким способом *N*-замещенных хинолин-2(1H)-онов **19** ( $\mathbb{R}^3 = \mathbb{M}e$ , Et,  $n-C_8H_{17}$ ,  $R^1 = Ph$ ,  $R^2 = H$ , Me,  $n-C_5H_{11}$ ) достигают 75-95%, а побочных продуктов образуется меньше. Полагают [37], что увеличение выхода обусловлено образованием алкоксизамещенного интермедиата 18 от которого затем отщепляется спирт. Однако этому есть и другое объяснение. Замыкание пиридинового цикла протекает по альдольному типу и зависит от равновесной концентрации карбаниона 17. В случае вторичных N-(2ациларил)амидов 7 при действии оснований депротонируется как NH-группа, так и метиленовая группа в α-карбамоильном положении. У третичного амида, не содержащего протона у атома азота в амидном фрагменте, депротонируется лишь метиленовая группа. По этой причине равновесная концентрация карбаниона 17 оказывается выше, что сказываться на скорости образования конечного продукта. Аналогичные выводы были сделаны [42] при сравнении выходов хинолин-2(1H)-онов на двух последовательных стадиях (алкилирование-циклизация) и циклизации незамещенных при атоме азота амидов 7 ( $R^1 = H, R^2 = Alk$ ). Выходы в двухстадийном процессе оказывались неизменно выше.

В качестве субстратов также могут быть использованы лактамы. Например, нагревание 1-(2-ацетилфенил)пирролидин-2-она **20** в диоксане, содержащем три эквивалента щелочи, приводит к 2,3-дигидропирроло[1,2-*a*]хинолин-5(1*H*)ону **21** с выходом 94% (схема 8) [43].

На направление циклизации *N*-(2-ациларил)амидов 7 и выход изомерных хинолонов 8 и 22 существенно влияют природа и эффективный объем заместителей в исходном соединении, геометрия образующегося интермедиата, а также условия реакции (схема 9).

Если соединение 7 имеет алкильные заместители  $\mathbb{R}^1$  и  $\mathbb{R}^2$ , то циклизация в растворе щелочи или этилата натрия в этаноле [40, 44], *трет*-бутилата калия в толуоле [45] приводит к смеси продуктов 8 и 22 [12, 41, 44, 45]. Регионаправленность реакции в этом случае контролируется стерическими факторами. Увеличение объема заместителя  $\mathbb{R}^2$ , находящегося между атомом кислорода и заместителем  $\mathbb{R}^1$ , приводит к падению выхода хинолин-2(1*H*)-она 8 (схема 9) [44].

*N*-(2-Ациларил)амиды, содержащие в α-положении по отношению к карбамоильной группе третичный атом углерода, циклизуются с образованием хинолин-4(1*H*)-онов [39, 41]. Так, циклизация *N*-(2-ациларил)амидов циклопропилкарбоновой кислоты **23b**-**d** приводит к соединениям **24b**-**d** с





выходами 88–100%. Исключение составляет соединение **24а**, образование которого сопровождается побочным продуктом **25** (схема 10).

В 2011 г. был разработан модифицированный вариант циклизации Кэмпса [46], который позволяет селективно получать 2-арил- и 2-алкилзамещенные хинолин-4(1*H*)-оны **29** при действии на *N*-(2-ациларил)амиды **26** триметилсилилтриф-торметансульфоната (TMSOTf) и триэтиламина (схема 11).

Таким образом была получена серия хинолин-4(1*H*)-онов **29** с различными заместителями. Необходимо отметить, что исходные соединения **26**, имеющие в амидном фрагменте  $\mathbb{R}^2$  асимметрический атом углерода, в этих условиях реагируют без потери оптической чистоты. Образование пиридинового цикла происходит в результате индуцированной триметилсилилтрифторметансульфонатом (TMSOTf) и триэтиламином циклоконденсации интермедиатов **27** и **28** (схема 11). Интересным примером влияния пространственных факторов на регионаправленность реакции является циклизация лактамов **30** [47, 48]. Действие гидроксида натрия на соединения **30**, в зависимости от размеров цикла, приводит к хинолонам-4 **31** (n = 2), хинолонам-2 **32** (n = 3) или к гидролизу лактама с образованием аминокислоты **33** (n = 1) (схема 12). Направление реакции, по-видимому, зависит от термодинамической стабильности интермедиатов, образующихся при формировании пиридинового цикла.

Этот подход был неоднократно использован для синтеза конденсированных полициклических соединений [49–54]. Например, нагревание суспензии лактама **34** в 2 н растворе NaOH приводит к 2,4-диметил-5,11-дигидро-10*H*-пиридо[2',3':4,5]циклопента[1,2-*b*]хинолин-10-ону **35** с выходом 90% (схема 13) [54].

Аналогично получают аннелированные пирролидиновым циклом хинолин-4(1*H*)-оны, обра-



Схема 10.

 $R^{1} = Me, R^{2} = H, R^{3} = Br (a); R^{1} = Me, R^{2} = H, R^{3} = H (b);$  $R^{1} = Me, R^{2} + R^{3} = OCH_{2}CH_{2}O (c); R^{1} = Ph, R^{2} + R^{3} = OCH_{2}CH_{2}O (d).$ 





 $R^1 = H$ , Me;  $R^2 = Alk$ , Ar, HetAr, CH=CHMe;  $R^3 = H$ , F, OMe,  $CO_2Me$ ; TMSOTf = Me<sub>3</sub>SiOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

зующие скелет некоторых алкалоидов и лекарственных препаратов [50–53]. Таким образом был осуществлен синтез 1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-пирроло[3,4-*b*]хинолин-9-она **37** [50, 53], являющегося предшественником ингибиторов фосфодиэстеразы (схема 14).

Лактам 38, содержащий у карбонильной группы вторичный атом углерода, при действии (метоксикарбонилметилен)трифенилфосфорана циклизуется в производное хинолин-2(1*H*)-она **39** (схема 15) [55].

Регионаправленность циклизации N-(2-ациларил)амидов  $\alpha$ , $\beta$ -непредельных кислот зависит от их строения и условий реакции [43]. При действии NaOH в диоксане на амид кротоновой кислоты **40** основным продуктом внутримолеку-







*i*, ацетон, оксон®, NaHCO<sub>3</sub>, 0°C, затем MCPBA, 60%; *ii*, 2 экв KOH, EtOH, 16 ч, rt, 90%.

лярной конденсации является хинолин-4(1*H*)-он 41. Использование  $Cs_2CO_3$  приводит к образованию соединения 42 в качестве основного продукта. В обоих случаях были получены следы другого изомера, который можно было легко отделить колоночной хроматографией на силикагеле (схема 16). Этот подход используется для синтеза производных хинолин-4(1*H*)-она [56–58] и хинолин-2(1*H*)-она [59], содержащих непредельные заместители.

Амиды акриловой кислоты **43** способны присоединять спирты или амины по активированной двойной связи [39, 60]. Полученные таким образом соединения **44** в щелочной среде подвергаются внутримолекулярной циклизации (схема 17). Исходя из *N*-(2-ациларил)амидов акриловой кислоты **43**, можно осуществить однореакторный синтез 3-алкоксиметилхинолин-2-онов и некоторых 4-арил-3-(аминометил)хинолин-2(1*H*)-онов **45**.

При действии диметиламинопиридина на *N*-(2ациларил)акриламид **46** происходит образование цвиттер-иона **47** (схема 18) [61].

*N*-(2-Ацетиларил)амиды ацетиленкарбоновых кислот **48**, **49а**, **b** в присутствии оснований также способны замыкать цикл с образованием производных хинолин-2(1*H*)-она и хинолинин-4(1*H*)-она **50–56** [62]. При взаимодействии соединения **48** с *трет*-ВиОК или Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в диоксане основным



Схема 16.





 $R^1$  = Alk, Ar, циклопропил;  $R^2$  = H,  $R^3$  = Br, *t*-Bu,  $R^2$  =  $R^3$  = OMe,  $R^2$  +  $R^3$  = OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O; HNu = HOMe, HOEt, HN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, HN(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>NPr, ROH = MeOH, EtOH.

продуктом реакции является 3-алкинилзамещенный хинолин-2(1*H*)-он **51**, образующийся в результате миграции тройной связи и последующего замыкания цикла. Его выходы достигают 78%. Циклизация *N*-(2-ацетиларил)амида **49а**, содержащего метиленовое звено между тройной связью и карбамоильной группой ( $\mathbf{R} = \mathbf{H}$ ), также приводит к 3-алкинилзамещенному хинолин-2(1*H*)-ону **52** и продукту его циклизации – фуро[2,3-*b*]хинолину **54**. Хинолин-2(1*H*)-он **55** становится основным продуктом, если в α-положении по отношению к карбамоильной группе находится четвертичный атом углерода. Применение *трет*-бутилата калия в кипящем *трет*-бутаноле приводит к циклизации хинолона **55** в пирроло[1,2-*а*]хинолин-5(3*H*)-он **56** (схема 19).

Продуктами реакции Кэмпса являются хинолин-4(1*H*)-оны **59**, **61** если в  $\alpha$ -положении карбамоильной группы *N*-(2-ацетиларил)амида **57**, **60** нет атомов водорода (схемы 20, 21). В этом случае выходы, как правило, высоки. Реакцию чаще всего проводят в растворе NaOH в 1,4-диоксане [43, 58, 63, 64], *трет*-ВиOK в ТГФ [41, 65] или *трет*-ВиOH [65–68], ЕtONа или MeONa в спирте [69, 70] с двумя и более эквивалентами основания. Известны случаи ее проведения в условиях межфазного катализа [71]. Таким образом получают хинолин-4(1*H*)-оны, содержащие в положении C<sup>2</sup>





ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 56 № 11 2020



различные карбо- или гетероароматические заместители. Использование большого избытка *трет*бутилата калия в ряде случаев приводит к расщеплению исходного соединения. Известно [72], что при нагревании *N*-(2-ациларил)амидов **57** в течение 72 ч при 90°С в толуоле, содержащем 5 эквива-

лентов *трет*-ВиОК, протекает их деацилирование (схема 20).

При использовании пятикратного избытка *трет*-бутилата калия в ТГФ основными продуктами реакции оказываются амиды *о*-аминофенола **62** (схема 21). Выходы соединений **62** увеличиваются





для субстратов **60**, содержащих диоксиэтиленовую группу ( $R^3 + R^4 = OCH_2CH_2O$ ) в бензольном ядре [41].

Разработан [73] однореакторный синтез хинолин-4(1*H*)-онов **65**, который заключался в том, что *о*-бромацетофеноны **63** вводили в палладий-катализируемое амидирование, а образующиеся *N*-(2ациларил)амиды **64** при действии *трет*-бутилата натрия без выделения превращали в соединения **65**. Выходы продуктов на двух стадиях находились в интервале 29–96% (схема 22).

При наличии в α-положении от карбонила функциональной группы продуктами циклизации оказываются 3-функциональнозамещенные хинолин-4(1*H*)-оны. Так были получены 3-метоксизамещенные 2-арилхинолин-4(1*H*)-оны **67а** [74, 75]. Циклизация соединений **66а** протекает в жестких условиях. В то же время 3-арилтиозамещенный хинолин-4(1*H*)-он **68b** можно получить при формилировании бензамида **66b** диметилацеталем диметилформамида (DMF-DMA) при комнатной температуре (схема 23) [76].

Аналогично нагревание в течение 2 ч аминокетонов **69а–d**, **70а**, **b**, имеющих акцепторный заместитель в α-карбонильном положении, с этилортоформиатом приводит к 3-функционально замещенным хинолин-4(1*H*)-онам **71а–d** и **72а**, **b** с хорошими и умеренными выходами (схема 24) [31].

Увеличение подвижности атомов водорода в а-положении по отношению к карбонилу существенно облегчает образование пиридин-4(1*H*) онов. Например, *N*-[2-(2-фенилацетил)арил]амиды **60** (R<sup>1</sup> = Ph) циклизуются быстрее и с большим выходом по сравнению с амидами **60** (R<sup>1</sup> = H, Alk) (схема 21) [41]. В отличие от ацетофенонов **60**, циклизующихся при нагревании в течение нескольких часов с алкаголятами, замыкание цикла для дикетоне **73** (X = Ph, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H) протекает при 140°C без основания [77]. Кетоэфир **73** (X = OEt, R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>2</sup> = H) замыкает цикл при





действии поташа в ацетонитриле при 60°С [78], а кетоамиды 73 (X = NH-2-тиазолил,  $R^1 = CHCl_2$ ,  $R^2 = 3-CF_3$ ) – при комнатной температуре в присутствии диметиламинопиридина (схема 25) [61]. Этот подход был использован для аннелирования 1,3-диметилурацила пиридиновым циклом [30]. При нагревании производного урацила 75 в присутствии пиридина в бутаноле была получена

Схема 25.



X = Ph, OEt, NHAr; R<sup>1</sup> = H, Alk, CO<sub>2</sub>Et, CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, CHCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CHCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OMe, CH<sub>2</sub>SMe; R<sup>2</sup> = H, OEt, 3-CF<sub>3</sub>, 3-F, 3-Cl, 4-Cl, 5-Cl.







**78**, Y = CH=CH, X = Br; **79**, Y = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; X = H (**a**), Br (**b**), N<sub>3</sub> (**c**); **81**, X = H (**a**) (**79a**, NaH, TГΦ, в течение ночи, 24% или **79b**, PPh<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>, 2 ч, 77%), X = N<sub>3</sub> (**c**) (**79c**, DBU/CHCl<sub>3</sub>, 0°C, 5 мин, 40% или **79b**, NaN<sub>3</sub>, ацетон–вода, Δ, 6 ч, 62%); X = N=PPh<sub>3</sub> (**d**) (**79c**, PPh<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, Δ, 1 ч, 38%).

пиридиниевая соль **76**, которая при нагревании с гидразин-гидратом превращалась в соединение **77** (схема 26).

Очень легко протекает циклизация имидов 78, 79. Ацетофенон 79а циклизуется при нагревании с поташом в ДМФА с образованием 3-(4оксо-1,4-дигидрохинолин-2-ил)пропионовой кислоты 82а с выходом 90% [79]. Малеинимид 79b (X = Br) превращается в соответствующий хинолин-4(1*H*)-он 80b уже в процессе его очистки на силикагеле, а сукцинимид 79с при действии 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) в CHCl<sub>3</sub> при 0°С циклизуется в соединение 81c [80]. Это же соединение 81с было получено с выходом 62% в процессе нуклеофильного замещения галогена в соединении **79b** на азидогруппу при действии NaN<sub>2</sub> в водном ацетоне [81]. Синтез хинолин-4(1H)-она 81а был осуществлен двумя альтернативными путями: нагреванием сукцинимида 80a с NaH в ТГФ и реакцией бромкетона 79b с трифенилфосфином (схема 27).

Изучена [79–83] циклизация производных фталимида 83. Как и в предыдущем случае, формирование пиридинового цикла 84 протекает легко, при действии триэтиламина или других оснований. Во многих случаях циклизация протекает без нагревания, иногда в процессе получения соединений 83 (схема 28).

Если карбонильная группа *N*-(2-ациларил)амидов 7 не способна к енолизации ( $\mathbb{R}^1 = \mathbb{H}$ , Ar, HetAr, CO<sub>2</sub>H), то замыкание цикла с образованием хинолин-4(1*H*)-она невозможно. В этом случае единственными продуктами циклизации Кэмпса являются хинолин-2(1*H*)-оны **8** (схема 29) [39, 42, 84, 85]. Условия циклизации и выходы продуктов зависят как от активности карбонильной группы, так и от подвижности атомов водорода в α-карбамоильном положении. Например, для циклизации альдегидов 7 ( $\mathbb{R}^1 = \mathbb{H}$ ,  $\mathbb{R}^2 = \mathbb{H}$ , Alk) достаточно нагревания до 60–100°С в ДМФА, содержащем K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [42, 86], в то время как кетоны 7 ( $\mathbb{R}^1 = \text{Alk}$ ,  $\mathbb{R}^2 = \mathbb{H}$ , Alk) циклизуются только при



 $X = Br, N_3, N = PPh_3, CN, CO_2Et; R = H, F, Cl, NO_2.$ 





нагревании с алкоголятами или щелочами, чаще всего в спирте [39, 72, 84, 85, 87, 88], диоксане [72, 84, 85] или ДМФА [89]. Увеличение протонной подвижности метиленовой группы в амидном фрагменте [39, 42] также существенно облегчает циклизацию *N*-(2-ациларил)амидов 7 в хинолон-2(1*H*)-оны 8. Например, циклизация арилацетамидов 7 ( $R^1 = Alk$ , Ar;  $R^2 = Ar$ ) протекает vже при комнатной температуре с одним эквивалентом основания [39, 88], в отличие от амидов жирных кислот, замыкающих цикл только при нагревании в течение нескольких часов. Для циклизации амидов 2-пиридилуксусной кислоты 7 ( $R^1 = C_6 H_4$ -4-F,  $R^2 = 4$ -Pv), имеющих высокую CH-кислотность метиленовой группы, был использован раствор аммиака (схема 29) [90].

Получение *N*-(2-ациларил)арилацетамидов **86** и их циклизацию можно провести как однореакторный синтез. Катализируемое палладием амидирование галогенароматических соединений **85**, содержащих в *орто*-положении карбонильную группу, первичными или вторичными амидами приводит к образованию замещенных хинолин-2(1*H*)-онов, 1,5-нафтиридин-2(1*H*)-онов и 1,6-нафтиридин-2(1*H*)-онов **87** [32]. Реакция протекает в присутствии карбоната цезия при нагревании. Промежуточно образующиеся *N*-(2-ациларил)амиды **86** в условиях реакции циклизуются в соединения **87** (схема 30).

3-Арилзамещенные хинолин-2(1*H*)-оны являются биологически активными соединениями [3, 6, 7, 10], а также применяются как структурные блоки для синтеза более сложных биологически активных гетероциклических систем. Например, *N*-(2-формилфенил)-2-(2-нитрофенил)ацетамид **88** был использован для получения индолохинолино-

вых алкалоидов неокриптолепина **89** и хининдолина **90** (схема 31) [86].

На основе хинолин-2(1*H*)-она **92**, полученного циклизацией амида гомофталевой кислоты **91**, был осуществлен синтез изокумаринохинолина **93** (схема 32) [91].

Синтез 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-карбоновых кислот 96 на основе изатина был разработан еще Кэмпсом [12]. При обработке ацилизатина 94 раствором щелочи происходит раскрытие гетероцикла с образованием интермедиата 95, циклизующегося в условиях реакции в 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-карбоновую кислоту 96 (схема 33) [92].

Соединения 97, полученные гидролизом соответствующих производных ацилизатина водным раствором поташа, были использованы для синтеза хинолонов-2 98. Циклизация соединения 97 протекала при действии *трет*-бутилата калия в ДМФА. На основе соединений 98 осуществлен синтез аннелированных производных хинолин-2(1*H*)-она 99 [93], в том числе алкалоида изоиндиготидиона 100 (схема 34) [94].

Для синтеза хинолин-2(1*H*)-онов **103**, содержащих в положении  $C^3$  функциональную группу, можно использовать нагревание аминокетонов **101** с эфирами карбоновых кислот, содержащих в а-положении акцепторный заместитель [95–98]. Конденсация *о*-аминоацетофенона **101** ( $R^1 = Me$ ) с малоновым, бензоилуксусным и циануксусным эфирами была реализована еще Кэмпсом [14]. В ряде случаев для синтеза хинолин-2(1*H*)-онов **103** используется двухстадийный метод [99, 100]. Предварительно выделенные *N*-(2-ациларил)амиды **102** циклизуются в хинолин-2(1*H*)-оны в



 $R^{1} = H$ , Me, Ph;  $R^{2} = H$ , Me; Ar = Ph, 4-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Py, 3-Py, 4-Py; X = Cl, Br; Y, Z = CH, N.





*i*, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФА, 100°С, 1 ч, 99%; *ii*, Me<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФА, 90°С, в течение ночи, 95%; *iii*, Fe, NH<sub>4</sub>Cl, EtOH–H<sub>2</sub>O (9:1), Δ, 2 ч, 99%; *iv*, Fe, NH<sub>4</sub>Cl, EtOH–H<sub>2</sub>O (9:1), Δ, 3 ч, 96%; *v*, Py·HCl, 240°С, 10 мин, 93% или POCl<sub>3</sub>, MeCN, 90°С, 94%; *vi*, 1. POCl<sub>3</sub>, MeCN, 90°С, в течение ночи; 2. HN(*i*-Pr)<sub>2</sub>, 120°С, в течение ночи (63%).

основной среде с хорошими выходами (85–93%) (схема 35).

Для синтеза хинолин-2(1*H*)-онов, содержащих в положении С<sup>3</sup> функциональную группу, в качестве исходных соединений часто используют галогенацетамиды **104**, которые предварительно нуклеофильным замещением галогена превращают в α-функциональнозамещенные производные уксусной кислоты. В ряде случаев продукты нуклеофильного замещения в условиях реакции самопроизвольно циклизуются. Так, при взаимодействии галогенацетамидов **104** с меркаптанами, тиофено-



ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 56 № 11 2020

1662





лами, гетероциклическимими тиолами были получены с хорошими выходами соответствующие хинолин-2(1H)-оны **105** [101–105]. Соединения **105**, содержащие заместители *t*-Bu-S и HetAr-S, были использованы для синтеза 3-меркартохинолин-2(1H)-онов **106** (схема 36) [102, 103, 105].

Арилокси(алкокси)замещенные N-(2-ациларил)амиды **107а**-е ( $\mathbb{R}^2 = \mathcal{A}r$ ) циклизуются в более жестких условиях. Например, соединение **107а** превращается в хинолон **108** при кипячении в метаноле, содержащем метилат натрия [101, 106]. Циклизация Кэмпса была использована для синтеза хинолоновых алкалоидов **109** [104], **110** 

[107, 108] и **111** [107] продуцируемых грибами Penicillium puberulum, Penicillium janczewskii и Penicillium sp. FKI-2140 (схема 37).

Аналогично при нагревании с *t*-BuOK в ДМСО [109] или спирте [104] протекает циклизация *N*-(2-ациларил)амидов аминокислот **112**, с образованием хинолонов **113** содержащих третичную аминогруппу. Соединения **113** также могут быть получены действием вторичных аминов на галогенацетамиды **104** (схема 38).

В отличие от вторичных аминов, действие аммиака на галогенацетамиды 104 или восстановле-



 $R^1 = Alk$ , Ar;  $X = CO_2Et$ , COMe, COPh, CN.



ние амидов азидоуксусной кислоты **118** приводит к производным глицина **114**, которые циклизуются в условиях реакции в диазепины **117** [30, 89, 110]. В одном из наиболее популярных подходов к синтезу 3-аминохинолин-2(1*H*)-онов **116** используется реакция галогенацетамидов **104** с пиридином, приводящая к 3-пиридиний замещенным хинолин-2(1*H*)-онам **115**. При нагревании последних с

гидразин-гидратом [109, 110] или анилином [111] происходит раскрытие пиридиниевого цикла с образованием 3-аминохинолин-2(1*H*)-онов **116** (схема 39). *N*-(2-Ациларил)амиды азидоуксусной кислоты **118** также вступают в реакцию с основаниями, продуктами которой являются 3-азидозамещенные хинолин-2(1*H*)-оны **119**, которые можно восстановить до соединений **116** [112].





 $R^{1} = Me$ , Ph,  $R^{2} = Ar$ , Ar = Ph,  $C_{6}H_{4}$ -4-Cl,  $C_{6}H_{4}$ -4-Me,  $C_{6}H_{4}$ -4-F,  $C_{6}H_{4}$ -4-NO<sub>2</sub>,  $C_{6}H_{4}$ -4-OMe (**a**);  $R^{1} = Ph$ ,  $R^{2} = OMe$  (**b**);  $R^{1} = C_{6}H_{4}$ -4-OMe,  $R^{2} = OBn$  (**c**);  $R^{1} = C_{6}H_{4}$ -4-OMe,  $R^{2} = CH_{2}OMe$ ;  $R^{1} = C_{6}H_{4}$ -4-OMe (**d**); Ac (**e**).

*i*, **107a**, MeONa, MeOH, 2–4 ч, Δ, 68–84%; *ii*, **107b**, KOH, EtOH, Δ, 38%; *iii*, **107c**, 1. *t*-BuOK, 0°C; 2. H<sub>2</sub>, Pd/C, 78%; *iv*, **107d**, 1. 10 экв *t*-BuOK, ТГФ, 2 ч, 92%; 2. AlCl<sub>3</sub>, NaI, CH<sub>3</sub>CN–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 5 мин, 70%; *v*, **107e**, *t*-BuOK, 77%.



 $R^{1} = Me, Ph, R^{2} = R^{3} = Me, CH_{2}CH_{2}OMe; R^{2} = Me, R^{3} = CH_{2}CH_{2}OH;$  $R^{2} + R^{3} = (CH_{2}CH_{2})_{2}O; (CH_{2}CH_{2})_{2}NCONMe_{2}; R^{4} = H, Cl, NO_{2}.$ 

Термическое расщепление азидогруппы в соединениях **119** приводит к производному β-карболина **120**. Выходы во всех превращениях, как правило, достаточно высоки (схема 39).

Еще один подход к введению аминогруппы в положение С<sup>3</sup> пиридинового цикла основан на использовании защитных групп. Производные аминокислот **122**, полученные реакцией диазепиндиона **121** с реактивом Гриньяра, циклизуются при действии *трет*-бутилата калия в ТГФ. После обработки реакционной массы *n*-тоуолсульфокислотой с выходом 49–55% был выделен 6-аминотиено[3,2-*b*]пиридин-5(4*H*)-она **123** содержащий у атома азота Вос-защитную группу, которая затем была удалена в кислой среде (схема 40) [29].

При синтезе нафтиридинов 125, 126 использовалась фталимидная защита. Соединение 124 превращалось в нафтиридин 125 при нагревании в растворе ДМФА, содержащем карбонат калия. Последующее выдерживание полученного фталимидного производного 125 в спиртовом растворе метиламина в течение 3 ч приводило к удалению защитной группы и образованию нафтиридина 126 (схема 41) [33].



Схема 39.

*i*, NH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O, EtOH; *ii*, Py-BuOH, Δ; *iii*, H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O, Δ; *iv*, NaN<sub>3</sub>, ДМФА, 96%; *v*, H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH, 91%; *vi*, 40% NaOH-H<sub>2</sub>O, 60°C, 97%; *vii*, H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH, 81%; *viii*, толуол, Δ, 30 мин, 80%.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 56 № 11 2020

#### Схема 38.

Схема 40.







Показано [113], что соединение **128**, полученное нитрозированием амида аминокислоты **127**, при нагревании с карбонатом калия в ДМСО замыкает пиридиновый цикл. В процессе циклизации происходит расщепление нитрозамина с образованием 1-алкиламино-3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-2,7-дионов **129** (схема 42).

Необходимо отметить, что в положение  $C^3$  хинолин-2(1*H*)-она может быть введено не только пиридиновое ядро, но и другие акцепторные гетероциклы, такие как *N*-алкилимидазолий [114] или триазол [115]. Соединения **130** и **131** были получены циклизацией соответствующих *N*-(2-ациларил)амидов (схема 43).

При действии оснований на диэтил(2-хлор-2оксоэтил)фосфонаты 132 протекает внутримолекулярное олефинирование по Хорнеру–Вадсворту– Эммонсу. Реакция идет в мягких условиях, обычно дает хорошие выходы хинолин-2(1H)-онов 133 и может быть выполнена как однореакторный синтез [37], исходя из соответствующих аминокетонов и галогенангидридов кислот. Необходимо отметить, что при циклизации амидов 2-(диэтоксифосфорил)уксусной кислоты 132 ( $R^2 = H$ ) об-



Схема 42.



Ö 131

R = Alk, Ar;  $R^1 = H$ , Alk, Ar;  $R^2 = H$ , OMe.





 $R^1 = Alk; R^2 = H, OMe, Cl; R^3 = Alk, NHBoc.$ *i* $, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C <math>\rightarrow$  20°C, 2 ч; *ii*, DBU, LiCl, TГФ, 2 ч.

разуются 3-диэтоксифосфорилзамещенные хинолин-2(1*H*)-оны **134** (схема 44) [37, 95].

 $\mathbb{R}^2$ 

130

Реакция Кэмпса широко используется для синтеза конденсированных структур, представляющих интерес в качестве флуоресцентных сенсоров [114, 116–118], красителей [119, 120] и материалов для органической электроники [121]. На основе амида 1,5-диаминоатрахинона **135** были синтезированы производные диазакоронена **138** (схема 45) [116, 121].

### ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ *N*-(3-ОКСОАЛКЕНИЛ)АМИДОВ

В 2000 г. было показано [122] на единственном примере, что *N*-(3-оксоалкенил)хлорацетамид **139** ( $R^1 = R^3 = Me$ ,  $R^2 = H$ ) при нагревании в смеси пиридина с бутанолом образует пириди-

Схема 45.







*ν*, *t*-BuOK, TΓΦ, 0°C, 3–4 ч, 25–88%; X = O, S, NH; *νi*, Zn/AcOH, Δ, 2–3 ч, 63–85%.

ниевую соль 140, которая при действии гидразин-гидрата превращается в 3-амино-4,6-диметилпиридин-2(1H)-он 141. Позднее этот метод был использован для получения серии 3-аминопиридин-2(1H)-онов 141 [123–125], обладающих антиоксидантной активностью [125, 126], проявляющих люминесцентные свойства [127] и использующихся в синтезе более сложных гетероциклических структур (схема 46) [128–130].

Реакцией *N*-(3-оксоалкенил)хлорацетамидов 139 с бензо[*d*]оксазол-2(3*H*)-тионом, бензо[*d*]тиазол-2(3*H*)-тионом и 1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-тионом были получены соединения 144, которые в мягких условиях превращались в пиридин-2(1*H*)-оны 145, содержащие в положении  $C^3$  атом двухвалентной серы, связанной с гетероциклом [131]. Расщепление связи между серой и гетероциклом при действии цинка в уксусной кислоте позволило получить тиолы 146. При попытке нуклеофильного замещения галогена на тозильную группу в реакции с *n*-толуолсульфоновой кислотой были получены 3-тозилпиридин-2(1*H*)-оны 143 [123, 132].

В отличие от *N*-(2-ациларил)ацетамидов 1, N-(3-оксоалкенил)ацетамид 147b при нагревании с трет-бутилатом калия не циклизуется [133, 134]. В то же время пиридин-2(1*H*)-он 148а из третичного N-(3-оксоалкил)фенилацетамида 147a образуется с выходом 94% уже при комнатной температуре в течение 15 мин в спиртовом растворе гидроксида натрия (схема 47). Вторичные фенилацетамиды 147с в этих условиях подвергаются гидролизу до енаминокетонов и фенилуксусной кислоты. Циклизацию соединений 147с удалось осуществить при действии 1.5 экв трет-бутилата калия в абсолютном ТГФ в течение 7-24 ч [123, 133]. Однако и в этом случае в качестве побочных продуктов фиксировались енаминокетоны, образующиеся в результате гидролиза исходного соединения водой, выделяющейся в результате конденсации. Выход соединений 148с находился в интервале 40-83%. Уменьшение скорости циклизации вторичных амидов 147с, по сравнению с третичным 147а, объясняется тем, что в этом случае происходит не только депротонирование метиленовой группы, но и отщепление атома водорода у



амидного фрагмента. Равновесная концентрация карбаниона в этом случае оказывается ниже, что сказывается на скорости образования пиридонов-2 **148с** [133].

Необходимо отметить, что *N*-(3-оксоалкенил)амиды **147b**, **с** имеют *Z*-конфигурацию, стабилизирующуюся внутримолекулярной водородной связью. При депротонировании атома азота у вторичного амида водородная связь исчезает, это приводит к тому, что равновесие между изомерами (таутомерами) *Z*-**147** и *E*-**147** контролируется лишь стерическими факторами. Замена заместителя R<sup>3</sup> на атом водорода приводит к уменьшению стерических взаимодействий с карбонильной группой, что стабилизирует неспособный к циклизации *E*-изомер. По-видимому, по этой причине превратить *N*-(3-оксоалкенил)амиды *Z*-**150а**–**с** в соответствующие пиридин-2(1*H*)-оны не удалось даже при длительном нагревании с *трет*-бутилатом калия. После обработки основаниями из реакционной смеси были выделены лишь *E*-изомеры **150а–с** (схема 48) [132, 133].

1,3-Диарилзамещенные *N*-(3-оксоалкенил)амиды **151а**, **b** при нагревании в запаянной ампуле с триметилсилилтрифторметилсульфонатом (TNSOTf) и диизопропилэтиламином (DIPEA) в







R = Ph (**a**); R = Me (**b**). *i*. TMSOTf (5.0 экв), HN(*i*-Pr), (4.0 экв), ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, запаянная ампула, 90°C, 3 дня, 79–93%.

течение 3 дней с хорошим выходом превращаются в пиридин-2(1H)-оны **152а**, **b** [134]. Необходимо отметить, что в этих условиях также протекает циклизация жирных кислот (R = Me) (схема 49).

Если в исходном соединении 153 карбонильная группа способна к енолизации, то основными продуктами реакции оказываются пиридин-4(1H)оны 154 [134]. Выходы соединений 154 находятся в интервале 29–91%. Поскольку процесс очистки пиридонов-4 154 оказался трудоемким, они без выделения были превращены в нонафлаты 155 действием перфторбутансульфонилфторида (NfF) (схема 50).

Эта методология была использована для синтеза различных замещенных производных пиридина [135–137], включая 2,2'-бипиридилы и терпиридины [138, 139], и обсуждалась в обзорной работе [21].

### ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ *N*-(3-ОКСОАЛКИЛ)АМИДОВ

Взаимодействием *N*-(3-оксоалкил)арилацетамидов **156** с основаниями с выходами 36–98% были получены 3-арил-5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-оны **159** (схема 51) [140, 141].

Условия циклизации соединений 156 и ее скорость зависит от эффективного объема заместителей в 3-оксоалкильном фрагменте молекулы и электроакцепторных свойств арильного заместителя, находящегося в  $\alpha$ -положении по отношению к карбамоильной группе. Повышение электроотрицательности арильного заместителя Ar облегчает депротонирование исходного соединения 156 и способствует образованию 5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-онов 159 [141]. В зависимости от положения и объема заместителей в *N*-(3-оксоалкильной) цепи время реакции изме-



Схема 50.

153, R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = H, CO<sub>2</sub>Et; R<sup>3</sup> = Me, Et, Ph; R<sup>4</sup> = Me, Et, Bn, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph; CH<sub>2</sub>OMe; CH(OTBS)Ph, CH(OTBS)*i*-Pr; 154, R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = H, CO<sub>2</sub>Et; R<sup>3</sup> = Me, Et, Ph;
R<sup>4</sup> = CH(OTBS)Ph, CH(OTBS)*i*-Pr; 155, R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me, Et; R<sup>4</sup> = Me, Et, Bn, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph; CH<sub>2</sub>OMe. *i*, TMSOTf (3.0 экв), NEt<sub>3</sub> (3 экв), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Δ, 16–28 ч; *ii*, 1. TMSOTf (5.0 экв), HN(*i*-Pr)<sub>2</sub> (4.0 экв), ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, запаянная ампула, 90°C, 3 дня; 2. NaH (5.0–7.0 экв), NfF (2.5–3.0 экв), TГФ, в течение ночи.



 $R^{1} = Alk, R^{2} = H, Alk; R^{3} = H, Alk; R^{4} = H, Alk, Ph; Ar = Ph, C_{6}H_{3}-3,4-(OMe)_{2}, C_{6}H_{2}-2-NO_{2}-3,4-(OMe)_{2}$ 

няется от нескольких минут до 6-7 ч. Увеличение эффективного объема заместителей R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> способствует циклизации, а заместителей R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, напротив, затрудняет ее [140, 141]. Так же как и в случае альдольной конденсации, скорость образования 5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-онов 159 зависит от равновесной концентрации интермедиата 158. Заместители в *N*-(3-оксоалкильной) цепи влияют на это равновесие, увеличивая или уменьшая устойчивость этого интермедиата. Введение объемных заместителей R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> в положение C<sup>6</sup> повышает его устойчивость вследствие «гемдиметильного» эффекта, а в положение С<sup>4,5</sup>, наоборот, понижает в результате стерических затруднений, возникающих между заместителями R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>. Циклизация арилацетамидов 156 лишена стереоспецифичности, поскольку в основной среде протекает обратимое депротонирование α-положения по отношению к карбонильной группе. В ряде случаев отмечалось образование изомерных дигидропиридин-2(1*H*)-онов [142].

Необходимо отметить, что такой подход к синтезу 5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-онов не лишен ограничений. А именно, третичные *N*-алкилзамещенные N-(3-оксоалкил)амиды в щелочной среде неустойчивы и при нагревании расщепляются на  $\alpha$ , $\beta$ -непредельный кетон и соответствующий амид. Повышенная устойчивость вторичных амидов **156** в основной среде объясняется их способностью, в первую очередь, к депротонированию атома азота амидной группы, что делает ее «плохой уходящей группой» и препятствует расщеплению N-(3-оксоалкил)амидов по механизму E1cB. Тем не менее даже в случае вторичных амидов **156** в качестве побочных продуктов фиксировались  $\alpha$ , $\beta$ -непредельные кетоны [142, 143].

Под действием оснований циклизуются лишь N-(3-оксоалкил)амиды, имеющие подвижные атомы водорода в  $\alpha$ -карбамоильном положении. Повысить СН-кислотность этого положения можно несколькими путями, например, введением атома двухвалентной серы. Реакцией хлорацетамида **160** с гетероциклическими тиомочевинами и тиокарбаматами были получены соединения **161**, которые при действии этилата натрия в спирте циклизовались в 5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-оны **162** (схема 52) [131].







Подвижность атома водорода в  $\alpha$ -тиокарбамоильном положении существенно выше, чем в  $\alpha$ -карбамоильном, поэтому циклизация тиоамидов **163** протекает в более мягких условиях по сравнению с их кислородными аналогами. Причем становится возможной как циклизация фенилацетамидов (R<sup>4</sup> = Ph), так и *N*-(3-оксоалкил)тиоамидов жирных кислот (R<sup>4</sup> = H, Me) и получение соответствующих 5,6-дигидропиридинтионов **164**, содержащих в положении C<sup>3</sup> дигидропиридонового цикла как фенил, так и атом водорода или алкильный заместитель (схема 53) [144–146].

Удалось также реализовать внутримолекулярную реакцию Виттига [147]. Циклизация фосфонийгалогенидов **165** при использовании одного эквивалента основания протекает диастереоспецифично и приводит с высоким выходом к образованию дигидропиридинов **166**. В этом случае становится возможной также циклизация третичных амидов (схема 54).

Действие *трет*-бутилата калия в *трет*-бутаноле при 0°С на хлорацетамиды **167а–е** привело к образованию *цис*-3,4-эпоксипиперидин-2-онов **168а–е** с выходом 10–71% в результате внутримолекулярной реакции Дарзана (схема 55) [143]. Таким образом с выходом 71% был получен 4,6,6-триметил-3,4-эпоксипиеридин-2-он **168b** – алкалоид, выделенный из семян *Nigella Glandulifera Freyn* [148]. При проведении реакции **167b** в кипящем бензоле с порошком NaOH, помимо соединения **168b**, был получен пирролидон **169b**. Проведение реакции в протонном растворителе (*mpem*-бутаноле) делает процесс взаимодействия с основанием обратимым, что ведет к термодинамически контролируемому продукту **168а–с**. Использование нерастворимого основания (порошок NaOH) в апротонном растворителе (бензоле) приводит к кинетически контролируемой смеси **168b** и **169b**. Пирролидон **169b** образуется в результате внутримолекулярного алкилирования соседнего с карбонильной группой положения.

В результате нагревания хлорацетамидов 170а–d с *n*-толуолсульфинатом натрия в спирте были получены 3-тозил-3,6-дигидропиридин-2(1*H*)-оны 171а, b. Изменение положения двойной связи в гетероцикле, по-видимому, связано с тем, что тозильный заместитель дестабилизирует близлежащую двойную связь. При наличии в положении C<sup>1</sup> исходного соединения 170с, d фенильного заместителя реакция протекает глубже. Образующиеся гетероциклические соединения отщепляют *n*-толуолсульфиновую кислоту, превращаясь в пиридоны-2 173c, d (схема 56) [149].





 $R^{1} = H$ , Alk, Ar;  $R^{2}$ ,  $R^{3} = H$ , Alk;  $R^{4} = H$ , Alk, Ar;  $R^{5} = H$ , Alk,  $CCl_{3}$ ;  $R^{6} = H$ , Alk.



При изучении циклизации пиридиниевых производных **174b**, **d**, **e**, **f**, полученных реакцией с хлорацетамидами **170b**, **d**, **e**, **f**, было установлено, что соединения **174b**, **e** в ДМФА в присутствии триэтиламина при комнатной температуре циклизуются в 4-гидроксипиперидоны **175b**, **e** с выходами 88 и 90%. В то же время нагревание соединений **170d**, **f** в смеси Ру–ДМФА или солей **174d**, **f** в МеОН с NEt<sub>3</sub> приводит к образованию пиридонов-2 **176d**, **f** (схема 57) [150–152].

Несмотря на то, что реакции Кэмпса известна уже более века, её синтетический потенциал далеко не исчерпан. Разработанные в последние годы методы получения исходных N-(2-ациларил)амидов, вовлечение в аналогичные реакции циклизации N-(3-оксоалкил)- и N-(3-оксоалкенил)амидов существенно расширили возможности этого подхода к синтезу хинолин-2(1H)-онов, хинолин-4(1H)-онов, пиридин-4(1H)-онов, пиридон-2(1H)онов и их производных.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (проект № 19-13-50277).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Prajapati S.M., Patel K.D., Vekariya R.H., Panchal S.N., Patel H.D. *RSC Adv.* 2014, *4*, 24463–24476. doi 10.1039/C4RA01814A
- Heeb S., Fletcher M.P., Chhabra R.S., Diggle S.P., Williams P., Camara M. *FEMS Microbiol. Rev.* 2011, 35, 247–274. doi 10.1111/j.1574-6976.2010.00247
- Horta P., Secrieru A., Coninckx A., Cristiano M.L.S. *Targets Heterocycl. Syst.* 2018, *11*, 260–297. doi 10.17374/targets.2019.22.260
- Beteck R.M., Smit F.J., Haynes R.K., N'Da D.D. Malar. J. 2014, 13, 339–348. doi 10.1186/1475-2875-13-339
- 5. Чарушин В.Н., Носова Э.В., Ляпунова Г.Н., Чупахин О.Н. *Фторхинолоны: синтез и применение*. М.: ФИЗМАТЛИТ, **2013**.
- Manske R.H. Chem. Rev. 1942, 30, 113–144. doi 10.1021/cr60095a006
- Jones G. Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Eds. A.R. Katritzky, C.W. Rees. New York: Pergamon. 1997, 2, 316–336.

- Katritzky A.R., Ramsden C.A., Scriven E.F.V., Taylor R.J.K. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. Amsterdam: Elsevier, 2008, 7, 217–308.
- Sharma R., Kour P., Kumar A. J. Chem. Sci. 2018, 130, 73–98. doi 10.1007/s12039-018-1466-8
- Kouznetsov V.V., Méndez L.Y.V., Gómez C.M.M. Curr. Org. Chem. 2005, 9, 141–161. doi 10.2174/ 1385272053369196
- Camps R. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1899, 32, 3228– 3234. doi 10.1002/cber.18990320389
- Camps R. Arch. Pharm. 1899, 237, 659–691. doi 10.1002/ardp.18992370902
- Camps R. Arch. Pharm. 1901, 239, 591–610. doi 10.1002/ardp.19012390805
- 14. Camps R. Arch. Pharm. **1902**, 240, 135–146. doi 10.1002/ardp.19022400204
- 15. Вацуро К.В., Мищенко Г.В. Именные реакции в органической химии. М.: Химия, **1976**.
- Pflum D.A. Name Reactions in Heterocyclic Chemistry. Eds. J.J. Li, E.J. Corey. Hoboken: Wiley and Sons, 2005, 386–389.
- Li J.J. Name Reactions. A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications. 4th Edn. Berlin: Springer-Verlag, 2009, 92–93. doi 10.1007/978-3-642-01053-84
- Elderfield R.C., Todd W.H., Gerber S. *Heterocyclic Compounds*. Ed. R.C. Elderfield. New York: Wiley and Sons, **1957**, 576.
- Фисюк А.С., Бундель Ю.Г. *XГС*. **1999**, *35*, 147–167.
   [Fisyuk A.S., Bundel' Yu.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, *35*, 125–145.] doi 10.1007/BF02251699
- 20. Коновалов А.И., Антипин И.С., Бурилов В.А., Маджидов Т.И., Курбангалиева А.Р., Немтарев А.В., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Мамедов В.А., Захарова Л.Я., Гаврилова Е.Л., Синяшин О.Г., Балова И.А., Васильев А.В., Зенкевич И.Г., Красавин М.Ю., Кузнецов М.А., Молчанов А.П., Новиков М.С., Николаев В.А., Родина Л.Л., Хлебников А.Ф., Белецкая И.П., Вацадзе С.З., Громов С.П., Зык Н.В., Лебедев А.Т., Леменовский Д.А., Петросян В.С., Ненайденко В.Г., Негребецкий В.В., Бауков Ю.И., Шмиголь Т.А., Корлюков А.А., Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Травень В.Ф., Воскресенский Л.Г., Зубков Ф.И., Голубчиков О.А., Семейкин А.С., Березин Д.Б., Стужин П.А., Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Федоров А.Ю., Нючев А.В., Орлов В.Ю., Бегунов Р.С., Русаков А.И., Колобов А.В., Кофанов Е.Р., Федотова О.В., Егорова А.Ю., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климочкин Ю.Н., Осянин В.А., Резников А.Н., Фисюк А.С., Сагитулли-

на Г.П., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Грачев М.К., Масленникова В.И., Коротеев М.П., Брель А.К., Лисина С.В., Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Субоч Г.А., Товбис М.С., Миронович Л.М., Иванов С.М., Курбатов С.В., Клецкий М.Е., Буров О.Н., Кобраков К.И., Кузнецов Д.Н. ЖОрХ. 2018, 54, 161-360. [Konovalov A.I., Antipin I.S., Burilov V.A., Madzhidov T.I., Kurbangalieva A.R., Nemtarev A.V., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Mamedov V.A., Zakharova L.Ya., Gavrilova E.L., Sinyashin O.G., Balova I.A., Vasilyev A.V., Zenkevich I.G., Krasavin M.Yu., Kuznetsov M.A., Molchanov A.P., Novikov M.S., Nikolaev V.A., Rodina L.L., Khlebnikov A.F., Beletskaya I.P., Vatsadze S.Z., Gromov S.P., Zyk N.V., Lebedev A.T., Lemenovskii D.A., Petrosyan V.S., Nenaidenko V.G., Negrebetskii V.V., Baukov Yu.I., Shmigol' T.A., Korlyukov A.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Traven' V.F., Voskresenskii L.G., Zubkov F.I., Golubchikov O.A., Semeikin A.S., Berezin D.B., Stuzhin P.A., Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Fedorov A.Yu., Nyuchev A.V., Orlov V.Yu., Begunov R.S., Rusakov A.I., Kolobov A.V., Kofanov E.R., Fedotova O.V., Egorova A.Yu., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Osyanin V.A., Reznikov A.N., Fisyuk A.S., Sagitullina G.P., Aksenov A.V., Aksenov N.A., Grachev M.K., Maslennikova V.I., Koroteev M.P., Brel' A.K., Lisina S.V., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S., Suboch G.A., Tovbis M.S., Mironovich L.M., Ivanov S.M., Kurbatov S.V., Kletskii M.E., Burov O.N., Kobrakov K.I., Kuznetsov D.N. Russ. J. Org. Chem. 2018, 54, 157-371.] doi 10.1134/S107042801802001X

- Lechel T., Reissig H.-U. Targets in Heterocyclic Systems. Chemistry and Properties. Eds. O.A. Attanasi, P. Merino, D. Spinelli. Rome: Italian Society of Chemistry, 2016, 20, 1–32. doi 10.17374/ targets.2017.20.1
- 22. Bischler A., Howell F.J. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1893, 26, 1384–1399. doi 10.1002/cber.18930260239
- 23. Bieshler A., Lang Y. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 279–293. doi 10.1002/cber.18950280169
- Hewawasam P., Fan W., Ding M., Flint K., Cook D., Goggins G.D., Myers R.A., Gribkoff V.K., Boissard C.G., Dworetzky S.I., Starrett J.E., Lodge N.J. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 2819–2822. doi 10.1021/ jm030005h
- Wang J.J., Discordia R.P., Crispino G.A., Li J., Grosso J.A., Polniaszek R., Truc V.C. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 4271–4273. doi 10.1016/S0040-4039(03)00889-X

- Hameršak Z., Litvić M., Šepac D., Lesac A., Raza Z., Šunjić V. Synthesis. 2002, 15, 2174–2176. doi 10.1055/ s-2002-34835
- Patel M., McHugh R.J., Cordova B.C., Klabe R.M., Bacheler L.T., Erickson-Viitanen S., Rodgers J.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, *11*, 1943–1945. doi 10.1016/S0960-894x(01)00331-6
- Mitchell L.H., Samas B. Synth. Commun. 2005, 35, 955–959. doi 10.1081/Scc-200051700
- Brouillette Y., Martinez J., Lisowski V. J. Org. Chem. 2009, 74, 4975–4981. doi 10.1021/jo900627a
- Rehwald M., Bellmann P., Jeschke T., Gewald K. J. Prakt. Chem. 2000, 342, 371–378. doi 10.1002/ (Sici)1521-3897(200004)342:4<371::Aid-Prac371>3.0.Co;2-M
- Yanagisawa H., Nakao H., Ando A. Chem. Pharm. Bull. 1973, 21, 1080–1089. doi 10.1248/cpb.21.1080
- Manley P.J., Bilodeau M.T. Org. Lett. 2004, 6, 2433– 2435. doi 10.1021/ol049165t
- Ban H., Muraoka M., Morisita K., Ohashi N. *Heterocycles*. 2005, 65, 2763–2770. doi 10.3987/Com-05-10511
- Amer A.M. Monatsh. Chem. 2001, 132, 859–870. doi 10.1007/s007060170075
- Горелик М.В., Титова С.П., Гордиевская Е.В. Изв. АН. Сер. хим. 2006, 9, 1205–1209. [Gorelik M.V., Titova S.P., Gordievskaya E.V. Russ. Chem. Bull. 2006, 55, 1487–1491.] doi 10.1007/s11172-006-0444-3
- Ibrahim H.M., Behbehani H., Makhseed S., Elnagdi M.H. *Molecules*. 2011, *16*, 3723–3739. doi 10.3390/ molecules16053723
- Peters J.U., Capuano T., Weber S., Kritter S., Sagesser M. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 4029–4032. doi 10.1016/j.tetlet.2008.04.088
- El Mariah F. J. Chem. Res. 2009, 593–598. doi 10.3184/030823409x12508790019612
- Мочалов С.С., Хасанов М.И., Федотов А.Н., Зефиров Н.С. *XГС*. **2011**, *47*, 1345–1363. [Mochalov S.S., Chasanov M.I., Fedotov A.N., Zefirov N.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 1105–1121.] doi 10.1007/s10593-011-0881-2
- Park K.K., Lee J.J. *Tetrahedron*. 2004, 60, 2993–2999. doi 10.1016/j.tet.2004.02.001
- Мочалов С.С., Федотов А.Н., Трофимова Е.В., Зефиров Н.С. *ЖОрХ*. 2016, *52*, 964–976. [Mochalov S.S., Fedotov A.N., Trofimova E.V., Zefirov N.S. *Russ. J. Org. Chem.* 2016, *52*, 956–969.] doi 10.1134/ S107042801607006x
- 42. Park K.K., Jung J.Y. *Heterocycles*. **2005**, *65*, 2095–2105. doi 10.3987/COM-05-10462

- 43. Jones C.P., Anderson K.W., Buchwald S.L. J. Org. Chem. 2007, 72, 7968–7973. doi 10.1021/jo701384n
- 44. Wöhnlich E. Arch. Pharm. 1913, 251, 526–550. doi 10.1002/ardp.19132510606
- Kutsumura N., Numata K., Saito T. *Tetrahedron Lett.* 2016, 57, 5581–5583. doi 10.1016/j.tetlet.2016.10.070
- 46. Eidamshaus C., Triemer T., Reissig H.U. *Synthesis*. **2011**, 3261–3266. doi 10.1055/s-0030-1260198
- Witkop B., Patrick J.B., Rosenblum M. J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 2641–2647. doi 10.1021/ja01150a065
- 48. Hayward R.J., Methcohn O. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1975, 212–219. doi 10.1039/p19750000212
- Afsah E.M., Fadda A.A., Bondock S., Hammouda M.M. Z. Naturforsch. B. 2015, 70, 385–391. doi 10.1515/znb-2014-0271
- Willemsens B., Vervest I., Ormerod D., Aelterman W., Fannes C., Mertens N., Marko I.E., Lemaire S. Org. Process Res. Dev. 2006, 10, 1275–1281. doi 10.1021/ op060099f
- 51. Liu S., Scotti J.S., Kozmin S.A. J. Org. Chem. 2013, 78, 8645–8654. doi 10.1021/j0401262v
- 52. Demerson C.A., Humber L.G. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3296–3300. doi 10.1139/v79-538
- Lemaire S., Willemsens B., Marko I.E. Synlett. 2007, 709–712. doi 10.1055/s-2007-970769
- Barret R., Ortillon S., Mulamba M., Laronze J.Y., Trentesaux C., Levy J. J. Heterocycl. Chem. 2000, 37, 241–244. doi 10.1002/jhet.5570370204
- 55. Desmaële D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1233–1236. doi 10.1016/0040-4039(96)00007-X
- Szamosvari D., Bottcher T. Angew. Chem., Int. Ed. 2017, 56, 7271–7275. doi 10.1002/anie.201702944
- Abe H., Kawada M., Inoue H., Ohba S., Masuda T., Hayashi C., Igarashi M., Nomoto A., Watanabe T., Shibasaki M. *Tetrahedron*. 2013, 69, 7608–7617. doi 10.1016/j.tet.2013.05.033
- Abe H., Kawada M., Igarashi M., Ohba S., Hayashi C., Sakashita C., Watanabe T., Shibasaki M. J. Antibiot. 2018, 71, 86–90. doi 10.1038/ja.2017.123
- Fackler P., Huber S.M., Bach T. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 12869–12878. doi 10.1021/ja305890c
- Мочалов С.С., Федотов А.Н., Трофимова Е.В., Зефиров Н.С. *XГС*. **2013**, *10*, 1583–1598. [Mochalov S.S., Fedotov A.N., Trofimova E.V., Zefirov N.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *49*, 1469–1483.] doi 10.1007/s10593-014-1398-2
- Clémence F., Lemartret O., Collard J. J. Heterocycl. Chem. 1984, 21, 1345–1353. doi 10.1002/ jhet.5570210520

- Szamosvari D., Sylvester K., Schmid P., Lu K.Y., Derbyshire E.R., Bottcher T. *Chem. Commun.* 2019, 55, 7009–7012. doi 10.1039/c9cc01689a
- Hadjeri M., Mariotte A.M., Boumendjel A. Chem. Pharm. Bull. 2001, 49, 1352–1355. doi 10.1248/ cpb.49.1352
- Kumar S., Verma N., Zubair S., Faisal S.M., Kazmi S., Chakraborty S., Owais M., Ahmed N. J. Heterocycl. Chem. 2017, 54, 2242–2257. doi 10.1002/jhet.2812
- Gao H., Kawabata J. Bioorgan. Med. Chem. 2005, 13, 1661–1671. doi 10.1016/j.bmc.2004.12.010
- Nilsson J., Nielsen E.O., Liljefors T., Nielsen M., Sterner O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 5713– 5716. doi 10.1016/j.bmcl.2008.09.092
- Manfroni G., Gatto B., Tabarrini O., Sabatini S., Cecchetti V., Giaretta G., Parolin C., Del Vecchio C., Calistri A., Palumbo M., Fravolini A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, *19*, 714–717. doi 10.1016/ j.bmcl.2008.12.034
- Bera S.S., Sk M.R., Maji M.S. Chem. Eur. J. 2019, 25, 1806–1811. doi 10.1002/chem.201805376
- Jiang C., Yang L., Wu W.T., Guo Q.L., You Q.D. *Bioorg. Med. Chem.* 2011, *19*, 5612–5627. doi 10.1016/j. bmc.2011.07.029
- Takami H., Kishibayashi N., Ishii A., Kumazawa T. Bioorg. Med. Chem. 1998, 6, 2441–2448. doi 10.1016/ S0968-0896(98)80018-7
- Попова Н.Н., Куликов С.В., Пиотровский Л.Б. ЖОХ.
   2004, 74, 1579–1580. [Ророха N.N., Kulikov S.V., Piotrovskii L.B. Russ. J. Gen. Chem. 2004, 74, 1467– 1468.] doi 10.1007/s11176-005-0037-0
- 72. Chang Y.H., Hsu M.H., Wang S.H., Huang L.J., Qian K., Morris-Natschke S.L., Hamel E., Kuo S.C., Lee K.H. J. Med. Chem. 2009, 52, 4883–4891. doi 10.1021/jm900456w
- Huang J., Chen Y., King A.O., Dilmeghani M., Larsen R.D., Faul M.M. Org. Lett. 2008, 10, 2609–2612. doi 10.1021/ol800837z
- 74. Sui Z.H., Nguyen V.N., Altom J., Fernandez J., Hilliard J.J., Bernstein J.I., Barrett J.F., Ohemeng K.A. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 381–387. doi 10.1016/ S0223-5234(99)80087-7
- Beney C., Hadjeri M., Mariotte A.M., Boumendjel A. *Tetrahedron Lett.* 2000, *41*, 7037–7039. doi 10.1016/ S0040-4039(00)01226-0
- Kobayashi K., Nishikawa K., Nogi T. *Heterocycles*. 2016, 92, 2225–2234. doi 10.3987/Com-16-13566
- 77. Jensen S., Torssell K.B.G. Acta Chem. Scand. 1995, 49, 53–56. doi 10.3891/acta.chem.scand.49-0053

- Kapti T., Dengiz C., Balci M. Synthesis. 2017, 49, 1898–1904. doi 10.1055/s-0036-1588119
- Kim G., Keum G. *Heterocycles*. **1997**, *45*, 1979–1988. doi 10.3987/COM-96-7676
- Kim S.H., Jeong J.U., Choi D.O., Lee K.J. Bull. Korean. Chem. Soc. 1993, 14, 11–12. doi 10.1002/ chin.199346179
- Alkhathlan H.Z., Al-Farhan K.A. *Heterocycles*. 1998, 48, 641–655. doi 10.3987/COM-97-7949
- Alkhathlan H.Z., Al-Jaradah M.A., Al-Farhan K.A., Mousa A.A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2004, 179, 373–388. doi 10.1080/10426500490262513
- 83. Халиков И.Г., Галин Ф.З., Сахаутдинов И.М., Тухватуллин О.Р. *Баш. хим. ж.* **2007**, *14*, 22–24.
- Peifer C., Urich R., Schattel V., Abadleh M., Rottig M., Kohlbacher O., Laufer S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 1431–1435. doi 10.1016/j.bmcl.2007.12.073
- Краюшкин М.М., Личицкий Б.В., Пащенко Д.В., Антонов И.А., Набатов Б.В., Дудинов А.А. *ЖОрХ*.
   2007, 43, 1361–1367. [Krayushkin M.M., Lichitskii B.V., Pashchenko D.V., Antonov I.A., Nabatov B.V., Dudinov A.A. *Russ. J. Org. Chem.* 2007, 43, 1357– 1363.] doi 10.1134/S1070428007090163
- Mendez M.V., Heredia D.A., Larghi E.L., Bracca A.B.J., Kaufman T.S. *RSC Adv.* 2017, *7*, 28298– 28307. doi 10.1039/c7ra05349e
- Doleans-Jordheim A., Veron J.B., Fendrich O., Berge ron E., Montagut-Romans A., Wong Y.S., Furdui B., Freney J., Dumontet C., Boumendjel A. *ChemMedChem*. 2013, 8, 652–657. doi 10.1002/cmdc.201200551
- Zheng J., Li Z., Wu W.Q., Jiang H.F. Org. Lett. 2016, 18, 6232–6235. doi 10.1021/acs.orglett.6b02710
- 89. Yan J., Pang Y.Q., Chen J., Sheng J.F., Hu J.H., Huang L., Li X.S. *RSC Adv.* 2015, *5*, 98527–98537. doi 10.1039/c5ra19270f
- Peifer C., Kinkel K., Abadleh M., Schollmeyer D., Laufer S. J. Med. Chem. 2007, 50, 1213–1221. doi 10.1021/jm0610970
- Balasubramaniyan V., Argade N.P. Synth. Commun. 1989, 19, 3103–3111. doi 10.1080/00397918908052708
- 92. Huang L.J., Hsieh M.C., Teng C.M., Lee K.H., Kuo S.C. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1657–1662. doi 10.1016/S0968-0896(98)00141-2
- Hellal M., Cuny G.D. J. Org. Chem. 2010, 75, 3465– 3468. doi 10.1021/jo1003339
- Hellal M., Cuny G.D. Org. Lett. 2010, 12, 4628–4631. doi 10.1021/ol101890t

- González-Vera J.A., Fueyo-Gonzalez F., Alkorta I., Peyressatre M., Morris M.C., Herranz R. Chem. Commun. 2016, 52, 9652–9655. doi 10.1039/ c6cc04566a
- Tawada H., Natsugari H., Ishikawa E., Sugiyama Y., Ikeda H., Meguro K. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 616–625. doi 10.1248/cpb.43.616
- Wang L., Xie S., Ma L.J., Chen Y., Lu W. Bioorg. Med. Chem. 2015, 23, 1950–1962. doi 10.1016/ j.bmc.2015.03.031
- Barile E., De S.K., Feng Y.M., Chen V., Yang L., Ronai Z., Pellecchia M. *Chem. Biol. Drug. Des.* 2013, *82*, 520–533. doi 10.1111/cbdd.12177
- 99. Robl J.A. Synthesis. 1991, 1, 56–58. doi 10.1055/ s-1991-26379
- 100. Yu S.B., Huang Q.Q., Luo Y., Lu W. J. Org. Chem. 2012, 77, 713–717. doi 10.1021/jo201974f
- 101. Yadav J.S., Reddy E.J., Madhavi G., Ramalingam T. *Heterocycl. Commun.* **2000**, *6*, 403–407. doi 10.1515/ HC.2000.6.5.403
- 102. Hewawasam P., Fan W.H., Cook D.A., Newberry K.S., Boissard C.G., Gribkoff V.K., Starrett J., Lodge N.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4479– 4482. doi 10.1016/j.bmcl.2004.06.051
- 103. Boy K.M., Guernon J.M., Sit S.Y., Xie K., Hewawasam P., Boissard C.G., Dworetzky S.I., Natale J., Gribkoff V.K., Lodge N., Starrett J.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5089–5093. doi 10.1016/j.bmcl.2004.07.080
- 104. Ribeiro N., Tabaka H., Peluso J., Fetzer L., Nebigil C., Dumont S., Muller C.D., Desaubry L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 5523–5524. doi 10.1016/ j.bmcl.2007.08.036
- Презент М.А., Дорохов В.А. Изв. АН. Сер. хим.
   2003, 52, 2320–2322. [Prezent М.А., Dorokhov V.A. Russ. Chem. Bull. 2003, 52, 2454–2456.] doi 10.1023/ B:Rucb.0000012369.78621.36
- 106. Hashim S.R., Reddy P.T. *Indian J. Chem. B.* **2001**, *40*, 357–360.
- 107. Ruzi R.H.G.L., Ma J.Y., Yuan X.A., Wang W.L., Wang S.S., Zhang M.L., Dai J., Xie J., Zhu C.J. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 12724–12729. doi 10.1002/ chem.201903816
- 108. Li X.Y., Huo X., Li J.P., She X.G., Pan X.F. Chin. J. Chem. 2009, 27, 1379–1381. doi 10.1002/ cjoc.200990230
- Rehwald M., Gewald K., Lankau H.J., Unverferth K. *Heterocycles*. **1997**, *45*, 483–492. doi 10.3987/COM-96-7700

- Cheng P., Zhang Q., Ma Y.B., Jiang Z.Y., Zhang X.M., Zhang F.X., Chen J.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 3787–3789. doi 10.1016/j.bmcl.2008.05.065
- 111. Esteve M.E., Gaozza C.H. J. Heterocycl. Chem. **1981**, 18, 1061–1063. doi 10.1002/jhet.5570180542
- 112. Petersen J.B., Lakowitz K.H. *Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 971–974. doi 10.3891/acta.chem.scand.23-0971
- Соколова М.С., Лаврикова Т.И., Горностаев Л.М. *ЖОрХ*. 2007, 43, 627–628 [Sokolova M.S., Lavrikova T.I., Gornostaev L.M. *Russ. J. Org. Chem.* 2007, 43, 625–627.] doi 10.1134/S1070428007040252
- 114. Kumar S., Luxami V., Kumar A. Org Lett. 2008, 10, 5549–5552. doi 10.1021/ol802352j
- 115. Qian W.Y., Wang H., Allen J. Angew Chem., Int. Ed. 2013, 52, 10992–10996. doi 10.1002/anie.201305970
- 116. He B., Dai J., Zherebetskyy D., Chen T.L., Zhang B.A., Teat S.J., Zhang Q.C., Wang L.W., Liu Y. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3180–3186. doi 10.1039/ c5sc00304k
- 117. Kumar A., Vanita V., Walia A., Kumar S. Sens. Actuators B Chem. Sensor. 2013, 177, 904–912. doi 10.1016/j.snb.2012.11.093
- 118. Kumar A., Kumar S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2030–2034. doi 10.1016/j.tetlet.2012.01.134
- 119. Lv D.J., Cui J., Wang Y.F., Zhu G.H., Zhang M.J., Li X.J. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 33494–33501. doi 10.1039/ c7ra04024e
- Элизбарашвили Э.Н., Лагвилава И.В., Самсония Ш.А. *XTC*. 2005, 41, 1868–1870. [Elizbarashvi li E.N., Lagvilava I.V., Samsoniya S.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2005, 41, 1868–1869.] doi 10.1021/ja305890c
- 121. He B., Pun A.B., Klivansky L.M., McGough A.M., Ye Y.F., Zhu J.F., Guo J.H., Teat S.J., Liu Y. *Chem Mater.* 2014, 26, 3920–3927. doi 10.1021/cm5018272
- 122. Gewald K., Rehwald M., Muller H., Bellmann P. Liebigs Ann. 1995, 1995, 787–791. doi 10.1002/ jlac.1995199505115
- 123. Гончаров Д.С., Костюченко А.С., Фисюк А.С. *ХГС*.
  2009, 45, 1005–1007. [Goncharov D.S., Kostuchenko A.S., Fisyuk A.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2009, 45, 793–795.] doi 10.1007/s10593-009-0358-8
- 124. Фисюк А.С., Кулаков И.В., Гончаров Д.С., Никитина О.С., Богза Ю.П., Шацаускас А.Л. XTC. 2014, 50, 241–249. [Fisyuk A.S., Kulakov I.V., Goncharov D.S., Nikitina O.S., Bogza Y.P., Shatsauskas A.L. Chem. Heterocycl. Compd. 2014, 50, 217–224.] doi 10.1007/s10593-014-1464-9

- Кулаков И.В., Мацукевич М.В., Шульгау З.Т., Сергазы Ш., Сейлханов Т.М., Пузари А., Фисюк А.С. *XГС*. 2015, *51*, 991–996. [Kulakov I.V., Matsukevich M.V., Shulgau Z.T., Sergazy Sh., Seilkhanov T.M., Puzari A., Fisyuk A.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2015, *51*, 991–996.] doi 10.1007/s10593-016-1809-7
- 126. Kulakov I.V., Palamarchuk I.V., Shulgau Z.T., Seilkhanov T.M., Gatilov Y.V., Fisyuk A.S. J. Mol. Struct. 2018, 1166, 262–269. doi 10.1016/ j.molstruc.2018.04.036
- 127. Shatsauskas A.L., Abramov A.A., Chernenko S.A., Kostyuchenko A.S., Fisyuk A.S. *Synthesis*. **2020**, *52*, 227–238. doi 10.1055/s-0039-1690231
- 128. Kulakov I.V., Shatsauskas A.L., Matsukevich M.V., Palamarchuk I.V., Seilkhanov T.M., Gatilov Y.V., Fisyuk A.S. Synthesis. 2017, 49, 3700–3709. doi 10.1055/s-0036-1590470
- 129. Kulakov I.V., Matsukevich M.V., Levin M.L., Palamarchuk I.V., Seilkhanov T.M., Fisyuk A.S. *Synlett.* 2018, 29, 1741–1744. doi 10.1055/s-0037-1610445
- Шацаускас А.Л., Сайбулина Э.Р., Гатилов Ю.В., Костюченко А.С., Фисюк А.С. *XTC*. **2019**, *55*, 1080– 1086. [Shatsauskas A.L., Saibulina E.R., Gatilov Y.V., Kostyuchenko A.S., Fisyuk A.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 1080–1086.] doi 10.1007/s10593-019-02581-8
- 131. Фисюк А.С., Богза Ю.П., Поендаев Н.В., Гончаров Д.С. *ХГС*. **2010**, *46*, 1044–1149 [Fisyuk A.S., Bogza Y.P., Poendaev N.V., Goncharov D.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, *46*, 844–849.] doi 10.1007/ s10593-010-0592-0
- Гончаров Д.С., Кулаков И.В., Фисюк А.С. *ХГС*.
   **2017**, *53*, 1335–1339. [Goncharov D.S., Kulakov I.V., Fisyuk A.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1335–1339.] doi 10.1007/s10593-018-2215-0
- 133. Goncharov D.S., Garkushenko A.K., Savelieva A.P., Fisyuk A.S. Arkivoc. 2015, 5, 176–189. doi 10.3998/ ark.5550190.p009.126
- Hommes P., Berlin S., Reissig H.U. Synthesis. 2013, 45, 3288–3294. doi 10.1055/s-0033-1338548
- 135. Unger L., Accorsi M., Eidamshaus C., Reich D., Zimmer R., Reissig H.U. Synthesis. 2018, 50, 4071– 4080. doi 10.1055/s-0037-1609576
- Eidamshaus C., Reissig H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* 2011, 6056–6069. doi 10.1002/ejoc.201100681
- 137. Hommes P., Jungk, P., Reissig, H.-U. Synlett. 2011, 2311–2314. doi 10.1055/s-0030-1260304

- 138. Hommes P., Fischer C., Lindner C., Zipse H., Reissig, H.-U. Angew. Chem., Int. Ed. 2014, 53, 7647–7651. doi 10.1002/anie.201403403
- Dash J., Reissig H.-U. Chem. Eur. J. 2009, 15, 6811– 6814. doi 10.1002/chem.200900939
- 140. Fyssiuk A.S., Vorontsova M.A., Sagitullin R.S. Mendeleev Commun. 1993, 3, 249–251. doi 10.1070/ MC1993v003n06ABEH000315
- 141. Fisyuk A.S., Vorontsova M.A., Ivanov S.A. XIC.
  1994, 30, 812–816. [Fisyuk A.S., Vorontsova M.A., Ivanov S.A. Chem. Heterocycl. Compd. 1994, 30, 709–712.] doi 10.1007/BF01166313
- 142. Фисюк А.С., Воронцова М.А. XTC. 1998, 4, 220–224. [Fisyuk A.S., Vorontsova М.А. Chem. Heterocycl. Compd. 1998, 34, 195–199.] doi 10.1007/ BF02315183
- 143. Fisyuk A.S., Poendaev N.V. *Molecules*. 2002, 7, 119– 123. doi 10.3390/70200119
- 144. Fissyuk A.S., Vorontsova M.A., Temnikov D.V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5203–5206. doi 10.1016/0040-4039(96)01051-9
- 145. Фисюк А.С., Бердович Л.В., Темников Д.В., Князькова Л. *ХГС*. **1997**, *33*, 921–928. [Fisyuk A.S., Berdovich L.V., Temnlkov D.V., Knyaz'kova L.N.

*Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, *33*, 805–810.] doi 10.1007/BF02253030

- Фисюк А.С., Воронцова М.А. *XГС*. **1998**, *34*, 73– 76. [Fisyuk A.S., Vorontsova M.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1998**, *34*, 65–68.] doi 10.1007/BF02290614
- Fisyuk A.S., Poendaev N.V. *Molecules*. 2002, 7, 124– 128. doi 10.3390/70200124
- 148. Chena Q.-B., Xina X.-L., Aisa A.H. Phytochem. Lett. 2017, 19, 168–171. doi 10.1007/bf02315198
- 149. Фисюк А.С., Поендаев Н.В. XTC. 2003, 39, 1037–1043. [Fisyuk A.S., Poendaev N.V. Chem. Heterocycl. Compd. 2003, 39, 895–900.] doi 10.1023/A:1026146421293
- 150. Fisyuk A.S., Poendaev N.V., Bundel' Yu.G. Mendeleev Commun. 1998, 8, 12–13. doi 10.1070/ MC1998v008n01ABEH000877
- Фисюк А.С., Поендаев Н.В., Бундель Ю.Г. *ХГС*.
   **1998**, *34*, 1682–1685. [Fisyuk A.S., Poendaev N.V., Bundel' Yu.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1998**, *34*, 258–259.] doi 10.1007/BF02315198
- 152. Фисюк А.С., Поендаев Н.В. XTC. 2003, 39, 1033–1036. [Fisyuk A.S., Poendaev N.V. Chem. Heterocycl. Compd. 2003, 39, 891–894.] doi 10.1023/A:1026194204454

## **Camps Reaction and Related Cyclizations**

A. S. Fisyuk<sup>a, b, \*</sup>, A. S. Kostyuchenko<sup>b</sup>, and D. S. Goncharov<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Dostoevsky Omsk State University, 644077, Russia, Omsk, pr. Mira 55a \*e-mail: fisyuk@chemomsu.ru <sup>b</sup> Omsk State Technical University, 644050, Russia, Omsk, pr. Mira 11

Received July 31, 2020; revised August 11, 2020; accepted August 14, 2020

Analysis of the literature data on the intramolecular cyclization of N-(2-acylaryl)amides, known as the Camps reaction, as well as close analogs of these compounds – N-(3-oxoalkenyl)- and N-(3-oxoalkyl)amides containing an amide and carbonyl groups interacting in the aldol-crotonic type are given in the review. Possibilities, limitations and regularities of these reactions, leading to quinoline-2(1*H*)-ones, quinoline-4(1*H*)-ones, pyridones-2 and pyridones-4, as well as their hydrogenated derivatives are reflected.

**Keywords:** quinolines, synthesis, Camps reaction, pyridones-2, pyridones-4,5,5-dihydropyridin-2(1*H*)-ones, *N*-(2-acylaryl)amides, *N*-(3-oxoalkenyl)amides, *N*-(3-oxoalkyl) amides, intramolecular cyclization