

РЕАКЦИЯ КОНДЕНСИРОВАННЫХ
ЦИКЛОГЕКСАНОИЗОКСАЗОЛОНОВ С РЕАКТИВАМИ ГРИНЬЕРАН. Г. ВАСИЛЬЕВА¹⁾, Ф. А. ЛАХВИЧ²⁾, А. Л. КОЗЛОВА-КОЗЫРЕВСКАЯ¹⁾¹⁾Белорусский государственный педагогический университет им. М. Танка,
ул. Советская, 18, 220030, г. Минск, Беларусь²⁾Институт биоорганической химии НАН Беларуси, ул. Купревича, 5/2, 220141, г. Минск, Беларусь

Синтез новых 2-ацилпроизводных 1,3-циклогександионов, различные варианты их последующей химической трансформации актуальны для органической и биоорганической химии, так как известно, что большое количество подобных веществ являются биоактивными. Наличие нескольких реакционных центров в указанном ряду соединений затрудняет целенаправленно вовлекать в реакции конкретную карбонильную группу или другие реакционные центры. Для исключения конкурентного протекания побочных реакций при целенаправленной модификации исходных использовано свойство β -дикетонной группировки легко превращаться в изоксазолы, т. е. свою скрытую (латентную) форму, которая может регенерироваться на определенных стадиях синтетического процесса из последних. Устойчивость же изоксазольного цикла в условиях многих химических реакций позволяет направленно воздействовать на циклогексанный фрагмент молекул или вносить изменения в боковую ацильную цепь. В целях разработки модификации 2-ацилциклогексан-1,3-дионов по циклической части молекулы исследована реакция Гриньяра на примере полученных ранее циклогексаноизоксазолонов. Однако выделить ожидаемые продукты 1,2-присоединения по карбонильной группе не удалось. Вместо них получены соединения, которым приписана структура алкилиденбензо[d]изоксазолов (структура полученных соединений подтверждена спектральными данными (ИК, ЯМР ¹H) и элементным анализом).

Ключевые слова: 2-ацилциклогексан-1,3-дионы; синтоны; циклогексаноизоксазолы; реактивы Гриньяра; нуклеофильное присоединение.

Благодарность. Огромная благодарность бывшему сотруднику лаборатории химии простагландинов Института биоорганической химии НАН Беларуси И. И. Петрусевичу за консультативную помощь на всех этапах работы, а также заведующему лабораторией физико-химических методов исследования А. В. Барановскому за помощь в интерпретации спектров.

Образец цитирования:

Васильева НГ, Лахвич ФА, Козлова-Козыревская АЛ. Реакция конденсированных циклогексаноизоксазолонов с реактивами Гриньяра. *Журнал Белорусского государственного университета. Химия.* 2018;2:25–29.

For citation:

Vasilyeva NH, Lakhvich FA, Kozlova-Kozyrevskaya AL. Reaction of condensed cyclohexane isoxazolones with Grignard reagents. *Journal of Belarusian State University. Chemistry.* 2018;2:25–29. Russian.

Авторы:

Наталья Гендриховна Васильева – кандидат химических наук; доцент кафедры химии факультета естествознания.
Федор Адамович Лахвич – академик НАН Беларуси, доктор химических наук, профессор; главный научный сотрудник.
Алла Леонидовна Козлова-Козыревская – кандидат химических наук; доцент кафедры химии факультета естествознания.

Authors:

Natal'ya H. Vasilyeva, PhD (chemistry); associate professor at the department of chemistry, faculty of natural sciences.
ogeiko@rambler.ru
Fjodor A. Lakhvich, academician of the National Academy of Sciences of Belarus, doctor of science (chemistry), full professor; leading researcher.
lakhvich@iboch.bas-net.by
Alla L. Kozlova-Kozyrevskaya, PhD (chemistry); associate professor at the department of chemistry, faculty of natural sciences.
kozyrevskaya@tut.by

REACTION OF CONDENSED CYCLOHEXANE ISOXAZOLONES WITH GRIGNARD REAGENTS

N. H. VASILYEVA^a, F. A. LAKHVICH^b, A. L. KOZLOVA-KOZYREVSKAYA^a

^aBelarusian State Pedagogical University named after Maxim Tank,
18 Savieckaja Street, Minsk 220030, Belarus

^bInstitute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus,
5/2 Kuprevicha Street, Minsk 220141, Belarus

Corresponding author: N. H. Vasilyeva (ogeiko@rambler.ru)

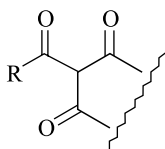
Synthesis of new 2-acyl derivatives of 1,3-cyclohexanediones, various variants of their subsequent chemical transformation are relevant for organic and bioorganic chemistry, since it is known that a large number of such substances are bioactive. The presence of several reaction centers in this series of compounds makes it difficult to target specifically the carbonyl group or other reaction centers in the reaction. To exclude the competitive course of adverse reactions in the targeted modification of the initial ones, the property of the β -diketone grouping is easily converted to isoxazoles, which are their latent form, which can easily be regenerated at certain stages of the synthetic process from the latter. Stability of the same isoxazole cycle under the conditions of many chemical reactions allows the directed effect on the cyclohexane fragment of molecules or make changes in the side acyl chain. To study the modification of 2-acylcyclohexane-1,3-diones on the cyclic part of the molecule, the Grignard reaction was studied using the cyclohexanoisoxazolones obtained earlier. However, it was not possible to isolate the expected products of 1,2-addition via the carbonyl group. Instead of them, compounds were isolated, to which the structure of alkylidenebenzo[d]isoxazoles was attributed.

Key words: 2-acylcyclohexane-1,3-diones; synthons; cyclohexaneisoxazolones; Grignard reagents; nucleophilic addition.

Acknowledgements. A huge gratitude to the former employee of the prostaglandin chemistry laboratory of the Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus I. I. Petrusevich for advisory assistance at all stages of the work, and also to the head of the laboratory of physical and chemical methods of research, A. V. Baranovsky in the interpretation of the spectra.

Введение

Циклический β, β' -трикарбонильный фрагмент А:



A

в той или иной модификации входит в состав многих природных биологически активных соединений, продуцируемых микроорганизмами, растениями, насекомыми [1; 2].

Благодаря полифункциональности β, β' -трикарбонильной системы 2-ацилциклоалкан-1,3-дионы и их гетероциклические аналоги широко используются в качестве универсальных блоков-синтонов в различных схемах полного синтеза ряда биорегуляторов: антибиотиков [3], феромонов (кайромонов) насекомых, инсектицидов [4; 5], простаноидов [6], фитопростанов [7], 8-азастероидов [8] и др.

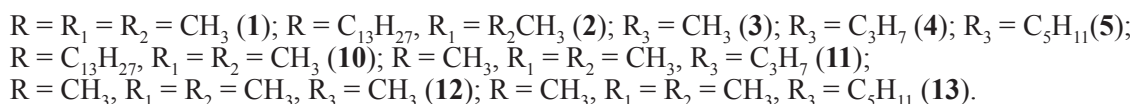
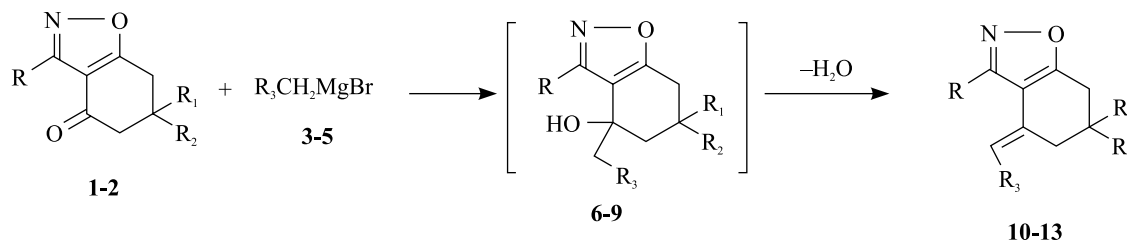
Синтез β -трикетонов А и их аналогов в настоящее время относительно прост и основан на O—C-изомеризации моноенольных сложных эфиров соответствующих кислот и циклогексан-1,3-диона под действием различных катализаторов. По данной технологии успешно синтезированы природные 2-ацилциклогексан-1,3-дионы (А, R = C₁₁H₂₃, C₁₃H₂₇, C₁₅H₃₁, C₁₇H₃₅, C₂₁H₄₃, X = H) и целый ряд их аналогов по циклогексановой части молекулы (с одной или двумя метильными группами в положении 5; карбметоксигруппы в положении 4 и некоторые аналоги, содержащие ацильные фрагменты с нечетным числом атомов углерода в цепи (производные пентадекановой, гептадекановой и нонадекановой кислот). При синтезе β -трикетонов А использованы хлорангидриды жирных кислот с уже сформированным ацильным фрагментом: необходимой длины цепью с природным (четным) числом атомов углерода в ней. Поэтому синтез новых 2-ацилпроизводных 1,3-циклогександионов, различные варианты их последующей химической трансформации являются актуальными для органической и биоорганической химии.

Наличие нескольких реакционных центров в указанном ряду соединений затрудняет вовлекать в реакции конкретную карбонильную группу или другие реакционные центры. Для исключения конкурентного протекания побочных реакций при целенаправленной модификации исходных соединений мы использовали важное свойство β -дикетонной группировки легко превращаться в изоксазолы, т. е. свою скрытую (латентную) форму, которая легко может регенерироваться на определенных стадиях синтетического процесса из последних. Устойчивость изоксазольного цикла в условиях многих химических реакций позволяет направленно воздействовать на циклогексаноый фрагмент молекул или вносить изменения в боковую ацильную цепь. Последующее легкое раскрытие изоксазольного цикла в условиях каталитического гидрирования и гидролиза енаминно-дикетонной группировки приводит к модифицированным 2-ацилциклогексан-1,3-дионам.

Синтезу, химической трансформации и применению производных изоксазолов (изоксазолинов) в химическом синтезе природных соединений и их аналогов посвящены многие работы, в том числе исчерпывающие обзоры [9–11]. Стратегия изоксазольного (нитрилоксидного) метода синтеза органических соединений включает три этапа: а) синтез гетероцикла реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксида *in situ* к непредельному соединению; б) модификация молекулы образующегося изоксазола; в) раскрытие цикла, приводящее к бифункциональным соединениям. Восстановительное расщепление изоксазолов и изоксазолинов предполагает образование кетоимина и оксиимина соответственно. Последние, долгое время считавшиеся гипотетическими интермедиатами, впоследствии были выделены и охарактеризованы (их строение доказано физико-химическими методами исследования) [12]. Гидролиз кетоиминов и оксииминов приводит к образованию β -дикетонов и β -гидроксикетонов соответственно.

Экспериментальные результаты и их обсуждение

В целях разработки модификации 2-ацилциклогексан-1,3-дионов по циклической части молекулы исследована реакция Гриньяра на примере полученных ранее циклогексаноизоксазолонов **1-2** [13]:



Конденсированные циклогексаноизоксазолы **1-2** были получены из соответствующего трикарбонильного соединения и гидросиламина солянокислого. Далее после очистки эти циклогексаноизоксазолы **1-2** подвергали воздействию алкилмагниибромидов **3-5** с разной длиной алкильной цепи, полученных по стандартным методикам [14; 15]. Однако выделить ожидаемые продукты 1,2-присоединения по карбонильной группе [16; 17] **6-9** во всех случаях не удалось. Вместо них с небольшими выходами (12–36 %) были выделены соединения, которым была приписана структура алкилиденбензо[d]изоксазолов **10-13**.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **10-13** образование двойной связи подтверждается наличием сигнала винильного протона в виде квартета при 5,7 м. д. (*J* 7,5 Гц) и сигнала протонов метильной группы (дублет при 1,7 м. д., *J* 6,5 Гц). Для бутил(гексил)иденбензо[d]изоксазолов **11**, **13** сигналы винильного протона находятся в области 5,7 м. д. (*J* 7,5 Гц) в виде триплета, квинтетом выходят протоны соседней метиленовой группы при 2,2 м. д. (*J* 7,5 Гц). Отсутствие полосы поглощения карбонильной группы в области 1680 см⁻¹ в ИК-спектрах также подтверждает протекание реакции нуклеофильного 1,2-присоединения реактивов Гриньяра по кетогруппе и последующего элиминирования молекулы воды из образующегося гидроксипроизводного **6-9**.

Экспериментальная часть. Спектры ЯМР ¹H записывали на приборе фирмы Bruker BioSpin (Германия) AVANCE 500 (500 МГц) в дейтерохлороформе с ТМС в качестве внутреннего стандарта. ИК-спектры получали на приборе UR-20 в пленке или в таблетках KBr. Температуры плавления определяли на блоке Voëtius. Элементный анализ выполняли на CHNS–O-анализаторе Eurovector EA 3000.

Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе гексан – эфир (1 : 1). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле (100/160, 230–400 меш), элюент – гександиэтиловый эфир.

Общая методика получения циклогексаноизоксазолов 1-2. Смешивали растворы 0,029 моль соответствующего 2-ацилциклогексан-1,3-диона в 20 мл этилового спирта и 0,0297 моль гидроксилamina солянокислого в 15 мл воды, 0,0297 моль гидроксида натрия в 10 мл воды. Реакционную смесь кипятили 3–5 ч, охлаждали, подкисляли разбавленной серной кислотой до pH 1 и опять кипятили в течение 1,5 ч, после чего разбавляли водой (50 мл), экстрагировали эфиром (3 × 100 мл). Экстракт сушили над сульфатом магния. После отфильтрования и удаления растворителя остаток подвергали очистке методом колоночной хроматографии.

Записанные спектры соединений **1-2** соответствуют литературным данным [13].

Общая методика получения алкилиденбензо[d]изоксазолов 10-13. К суспензии 0,003 моль магниевое порошка (3-кратный избыток по отношению к изоксазолу) в абсолютном диэтиловом эфире при перемешивании по каплям добавляли эфирный раствор алкилбромидов (также 3-кратный избыток). После введения алкилбромидов реакционную смесь нагревали в течение 30 мин и оставляли на 12 ч. Далее по каплям прибавляли раствор соответствующего изоксазола **1-2** (0,001 моль) в 30 мл эфира в течение 3 ч, нагревали при температуре умеренного кипения эфира. Реакцию проводили в токе азота. Образование продукта контролировали с помощью ТСХ.

По окончании реакции смесь охлаждали, осторожно разлагали насыщенным раствором хлорида аммония (30–40 мл). Эфирный раствор отделяли, водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 30 мл), объединенные эфирные экстракты сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя остаток подвергали препаративной ТСХ на силикагеле 5/40 м (эфир – гексан, 1 : 1).

4,5,6,7-тетрагидро-3-тридецил-6,6-диметил-4-этилиденбензо[d]изоксазол (10). Выход – 32 %. ИК, ν , cm^{-1} (пленка): 1470, 1610. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0,88 т (3H, CH_3 , *J* 7,0), 1,02 с (6H, 3 CH_2), 1,25 м (20H, 10 CH_2), 1,58 м (2H, CH_2), 1,78 д (3H, CH_3 , *J* 6,5), 2,18 с (2H, CH_2), 2,40 т (2H, CH_2 , *J* 7,5), 2,54 с (2H, CH_2), 5,78 кв (1H, CH, *J* 7,5). Найдено, %: C 80,20; H 11,45; N 3,89; O 4,46. $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}$. Вычислено, %: C 80,16; H 11,49; N 3,90; O 4,45.

4,5,6,7-тетрагидро-3,6,6-триметил-4-бутилиденбензо[d]изоксазол (11). Выход – 22 %. ИК, ν , cm^{-1} (пленка): 1470, 1610. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0,89 т (3H, CH_3 , *J* 7,0), 1,02 с (6H, 2 CH_3), 1,25 м (2H, CH_2), 2,28 кв (2H, CH_2 , *J* 7,5), 2,41 с (3H, CH_3), 2,53 с (2H, CH_2), 2,57 с (2H, CH_2), 5,77 т (1H, CH, *J* 7,5). Найдено, %: C 76,80; H 9,62; N 6,38; O 7,20. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$. Вычислено, %: C 76,67; H 9,65; N 6,39; O 7,29.

4,5,6,7-тетрагидро-3,6,6-триметил-4-этилиденбензо[d]изоксазол (12). Выход – 36 %. ИК, ν , cm^{-1} (пленка): 1480, 1620. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1,02 с (6H, 2 CH_3), 1,76 д (3H, CH_3 , *J* 6,5), 2,18 с (2H, CH_2), 2,40 с (3H, CH_3), 2,54 с (2H, CH_2), 5,78 кв (1H, CH, *J* 7,5). Найдено, %: C 75,36; H 8,96; N 7,31; O 8,37. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$. Вычислено, %: C 75,35; H 8,96; N 7,32; O 8,36.

4,5,6,7-тетрагидро-3,6,6-триметил-4-гексилиденбензо[d]изоксазол (13). Выход – 12 %. ИК, ν , cm^{-1} (пленка): 1470, 1620. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0,89 т (3H, 2 CH_3 , *J* 7,0), 1,02 с (6H, 2 CH_3), 1,25 м (6H, 3 CH_2), 2,28 кв (2H, CH_2 , *J* 7,5), 2,41 с (3H, CH_3), 2,53 с (2H, CH_2), 2,57 с (2H, CH_2), 5,77 т (1H, CH, *J* 7,5). Найдено, %: C 77,66; H 10,17; N 5,63; O 6,54. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}$. Вычислено, %: C 77,68; H 10,19; N 5,66; O 6,47.

Заключение

Таким образом, сопряженная с гетероароматическим циклом карбонильная группа циклогексаноизоксазолонов **1-2** обладает пониженной реакционной способностью в реакциях нуклеофильного присоединения. Выходы конечных алкилиденбензо[d]изоксазолов **10-13** уменьшаются с увеличением числа атомов углерода в алкильной цепи магниевых алкилбромидов **3-5**, что, возможно, объясняется возрастанием объема присоединяемого фрагмента.

Необходимы дальнейшие исследования в данной области в целях оптимизации условий проведения реакций для увеличения выхода продуктов реакций, так как гидрирование 5,7-дигидро-3-алкил-4-алкилиден-5Н-бензо[d]изоксазолонов **10-13** и последующий гидролиз промежуточных енаминокетонов позволят получать новые производные 2-ацил-3-алкилциклогексан-1-онов, которые могут быть использованы в различных схемах синтеза биологически активных соединений.

Библиографические ссылки

1. Лахвич ФА, Хлебникова ТС. Циклические β -трикетоны в природе. Выделение, структура и биологическая активность. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия химических наук.* 1996;4:101–119.
2. Rubinov DB, Rubinova IL, Akchrem AA. 2-Acylcycloalkane-1,3-diones: finding in nature, biological activity, biogenesis, chemical synthesis. *Chemistry of Natural Compounds.* 1995;31(5):537–559. DOI: 10.1007/BF01164877.

3. Буравская ТН. Полный синтез глутаримидных антибиотиков и их аналогов на основе 2-ацилциклогексан-1,3-дионов [диссертация]. Минск: [б. н.]; 1990. 134 л.
4. Mudd A. Further novel 2-acylcyclohexane-1,3-diones in the Mandibular Glands of Lepidopteran Larvae. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I*. 1983;0:2161–2164. DOI: 10.1039/P19830002161.
5. Kunahara Y, et al. 2-Palmitoyl and 2-Oleoylcyclohexane-1,3-dione from Feces of the Indian Meal Moth, *Plodia interpunctella*: Kairomone Components against a Parasitic wasp, *Venturiacanescons*. *Journal of the Agricultural and Biological Chemistry*. 1983;47(8):1929–1931.
6. Лаввич ФА, Козинец ВА. Синтоны для 11-дезоксипростагландинов серии I и их 11-метилзамещенных аналогов на основе 2-ацилциклогексан-1,3-дионов. *Журнал органической химии*. 1997;33(1):53–57.
7. Schmidt A, Boland W. General strategy for the synthesis of B₁ phytoprostanes, dinorisoprostanes, and analogs. *Journal of the Organic Chemistry*. 2007;72(5):1699–1706. DOI: 10.1021/jo062359x.
8. Лаввич ФА, Лис ЛГ, Ахрем АА. Полный синтез 8-азастероидов. *Успехи химии*. 1984;53(6):1014–1044. DOI: 10.1070/RC1984v053n06ABEH003076.
9. Ахрем АА, Лаввич ФА, Хрипач ВА. Производные изоксазола в синтезе бифункциональных соединений путем расщепления гетероцикла. *Химия гетероциклических соединений*. 1981;9:1155–1173.
10. Лаввич ФА, Королева ЕВ, Ахрем АА. Синтез, химические трансформации и проблемы применения производных изоксазола в полном химическом синтезе природных соединений. *Химия гетероциклических соединений*. 1989;4:435–453.
11. Лаввич ФА, Королева ЕВ. Производные изоксазола в синтезе простаноидов. *Журнал органической химии*. 1999;35(12):1749–1781.
12. Baraldi PG, et al. Nitrile Oxide Cycloaddition Route to Forskolin. *Chemical Communications*. 1986:757–758.
13. Огейко НГ, Петрусевиц ИИ, Лаввич ФА. Синтез 3-алкил-6,7-дигидро-5Н-бензо[d]изоксазол-4-онов и 3-алкил-1,5,6,7-тетрагидро-1-фенилиндозол-4-онов. *Вестник Фонда фундаментальных исследований*. 2005;3:63–69.
14. Физер Л, Физер М. Реагенты для органического синтеза. Т. 1. Москва: Мир; 1970.
15. Вейганд-Хильдетаг. Методы эксперимента в органической химии. Москва: Химия; 1968.
16. Govindarajan Manikumar, Randy M. Wadkins, David Bearss, Daniel D. Von Hoff, Mansukhlal C. Wani, Monroe E. Walla. Camptothecin analogs with bulky, hydrophobic substituents at the 7-position via a Grignard reaction. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2004;14(2):5377–5381. DOI: 10.1016/j.bmcl.2004.08.010.
17. Tuulmets Ants, Sassian Meeri. Reactions of partially solvated Grignard reagents with a ketone. *Journal of Organometallic Chemistry*. 1999;586(2):145–149. DOI: 10.1016/S0022-328X(99)00254-5.

References

1. Lakhvich FA, Khlebnicova TC. Cyclic β -triketones in nature. Isolation, structure and biological activity. *Izvestiya Natsional'noi akademii nauk Belarusi. Seriya khimicheskikh nauk*. 1996;4:101–119. Russian.
2. Rubinov DB, Rubinova IL, Akhrem AA. 2-Acyloalkane-1,3-diones: finding in nature, biological activity, biogenesis, chemical synthesis. *Chemistry of Natural Compounds*. 1995;31(5):537–559. DOI: 10.1007/BF01164877.
3. Buravskaya TN. *Complete synthesis of glutarimide antibiotics and their analogs based on 2-acylcyclohexane-1,3-dione* [dissertation]. Minsk: [publisher unknown]; 1990. 134 p. Russian.
4. Mudd A. Further novel 2-acylcyclohexane-1,3-diones in the Mandibular Glands of Lepidopteran Larvae. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I*. 1983;0:2161–2164. DOI: 10.1039/P19830002161.
5. Kunahara Y, et al. 2-Palmitoyl and 2-Oleoylcyclohexane-1,3-dione from Feces of the Indian Meal Moth, *Plodia interpunctella*: Kairomone Components against a Parasitic wasp, *Venturiacanescons*. *Journal of the Agricultural and Biological Chemistry*. 1983;47(8):1929–1931.
6. Lakhvich FA, Kozhynets VA. Synthons for 11-deoxyprostaglandins of the series I and their 11-methyl substituted analogues based on 2-acylcyclohexane-1,3-dione. *Zhurnal organicheskoi khimii*. 1997;33(1):53–57. Russian.
7. Schmidt A, Boland W. General strategy for the synthesis of B₁ phytoprostanes, dinorisoprostanes, and analogs. *Journal of the Organic Chemistry*. 2007;72(5):1699–1706. DOI: 10.1021/jo062359x.
8. Lakhvich FA, Lis LG, Akhrem AA. Total Synthesis of 8-Azasteroids. *Uspekhi khimii*. 1984;53(6):1014–1044. DOI: 10.1070/RC1984v053n06ABEH003076. Russian.
9. Akhrem AA, Lakhvich FA, Khripach VA. Isoxazole derivatives in the synthesis of bifunctional compounds by cleavage of a heterocycle. *Khimiya geterotsiklicheskih soedinenii*. 1981;9:1155–1173. Russian.
10. Lakhvich FA, Koroleva EV, Akhrem AA. Synthesis, chemical transformations and problems of using isoxazole derivatives in the complete chemical synthesis of natural compounds. *Khimiya geterotsiklicheskih soedinenii*. 1989;4:435–453. Russian.
11. Lakhvich FA, Koroleva EV. Isoxazole derivatives in the synthesis of prostanoids. *Zhurnal organicheskoi khimii*. 1999;35(12):1749–1781. Russian.
12. Baraldi PG, et al. Nitrile Oxide Cycloaddition Route to Forskolin. *Chemical Communications*. 1986:757–758.
13. Ogeiko NH, Petrushevich II, Lakhvich FA. Synthesis of 3-alkyl-6,7-dihydro-5H-benzo[d]isoxazol-4-ones and 3-alkyl-1,5,6,7-tetrahydro-1-phenylindazol-4-ones. *Vestnik Fonda fundamental'nykh issledovaniy*. 2005;3:63–69. Russian.
14. Fieser L, Fieser M. *Reagents for Organic Synthesis. Volume I*. Moscow: Mir; 1970. Russian.
15. Veigand-Childettag. *Methods of Experiment in Organic Chemistry*. Moscow: Khimiya; 1968. Russian.
16. Govindarajan Manikumar, Randy M. Wadkins, David Bearss, Daniel D. Von Hoff, Mansukhlal C. Wani, Monroe E. Walla. Camptothecin analogs with bulky, hydrophobic substituents at the 7-position via a Grignard reaction. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2004;14(2):5377–5381. DOI: 10.1016/j.bmcl.2004.08.010.
17. Tuulmets Ants, Sassian Meeri. Reactions of partially solvated Grignard reagents with a ketone. *Journal of Organometallic Chemistry*. 1999;586(2):145–149. DOI: 10.1016/S0022-328X(99)00254-5.