

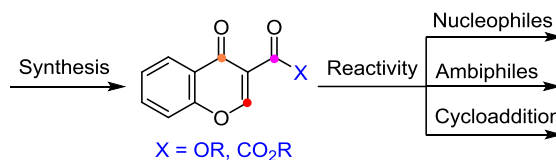
Посвящается профессору В. А. Бакулеву в связи с его 70-летием

## Синтез и химические свойства 3-алкоксикарбонилхромон-3-алкоксалилхромон-3

Вячеслав Я. Сосновских<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Институт естественных наук и математики  
Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия; e-mail: vy.sosnovskikh@urfu.ru

Поступило 13.05.2020  
Принято 16.06.2020



Обобщены и систематизированы новые данные по методам синтеза и реакционной способности 3-алкоксикарбонил- и 3-алкоксалилхромон-3, опубликованные главным образом за последние 10 лет и включающие реакции с нуклеофильными и амбифильными реагентами, а также реакции циклоприсоединения разного типа. Библиография обзора – 58 ссылок.

**Ключевые слова:** 3-алкоксалилхромон, 3-алкоксикарбонилхромон, амбифил, нуклеофил, гетероциклизация, нуклеофильная реакция, циклоприсоединение.

Хромоны, известные также как бензо- $\gamma$ -пироны, очень широко распространены в растительном мире и проявляют многие виды биологической активности.<sup>1</sup> Благодаря  $\gamma$ -пироновому циклу они весьма активны в реакциях с нуклеофилами и применяются в качестве строительных блоков при получении различных соединений с полезными свойствами.<sup>2</sup> В последние годы наблюдается повышенный интерес к изучению химических и биологических свойств хромонов, что нашло отражение в целом ряде обзоров.<sup>3</sup> Однако следует отметить, что авторы не всегда проводят различие между 2-замещенными и 2-незамещенными хромонами, хотя по своей реакционной способности они могут сильно отличаться друг от друга из-за разной электрофильности и стерической доступности атома С-2, с которого обычно и начинается нуклеофильная атака.

Наиболее ценными и перспективными строительными блоками являются хромоны, у которых при атоме С-2 заместитель отсутствует, а в положении 3 находится электроноакцепторная группа, что делает их высокоактивными геминально активированными алкенами с хорошо уходящей группой в виде фенолят-аниона, который может выполнять функцию внутреннего нуклеофила. Именно к таким хромонам относится 3-формилхромон – самый популярный и наиболее широко изученный представитель 3-замещенных хромонов.<sup>4</sup>

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

В настоящем обзоре рассматриваются эфиры хромон-3-карбоновой и хромон-3-илглиоксалевой кислот как типичные, но значительно менее известные 3-замещенные хромоны. Действительно, в отличие от 3-формил-,<sup>4</sup> 3-трифторацетил-,<sup>5</sup> 3-циано-,<sup>6</sup> 3-карбокси-<sup>7</sup> и 3-галогенхромон-3,<sup>8</sup> химические свойства которых не раз освещались в литературе, реакционная способность эфиров хромон-3-карбоновой и хромон-3-илглиоксалевой кислот ранее не рассматривалась. В 2015 и 2019 гг. были опубликованы обзоры, посвященные разным типам 3-замещенных хромонов,<sup>9,10</sup> однако реакциям с участием 3-алкоксикарбонилхромон-3 в них уделено очень мало внимания (речь идет главным образом о 3-алкоксикарбонил-2-метилхромон-3<sup>9</sup>), а 3-алкоксалилхромон-3 вообще не упоминаются. В то же время в последние годы химия этих представителей 3-замещенных хромонов развивается все более интенсивно и заслуживает отдельного обсуждения. В обзоре рассмотрены статьи, опубликованные главным образом в течение последних 10 лет, а также некоторые более ранние работы, необходимые для создания связной и целостной картины.

### 1. 3-АЛКОКСИКАРБОНИЛХРОМОНЫ

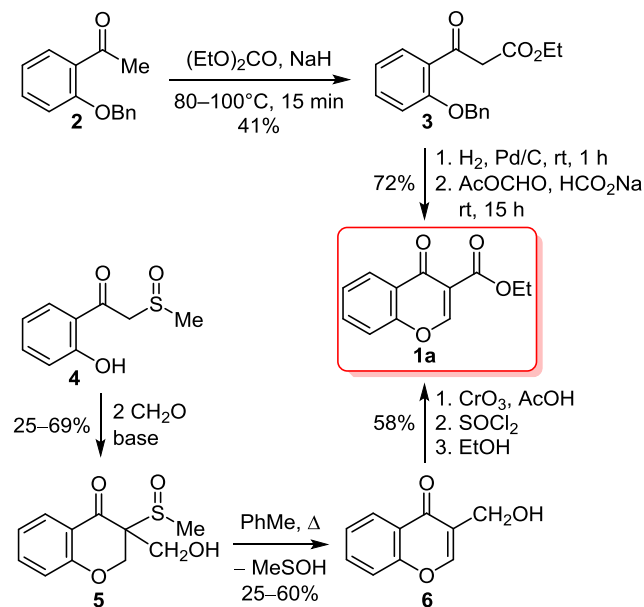
Электрофильная природа эфиров хромон-3-карбоновой кислоты **1**, связанная с присутствием в их молекулах карбонильной, сложноэфирной и скрытой альдегидной групп, делает эти соединения ценными

субстратами в реакциях с моно- и динуклеофилами, а также в различных процессах циклоприсоединения. Нуклеофильные реакции обычно начинаются с атаки по наиболее активному и доступному положению 2-хромонной системы и сопровождаются раскрытием  $\gamma$ -пиронового цикла с последующей рециклизацией по группам C=O и CO<sub>2</sub>R.

### 1.1. Синтез

Впервые этиловый эфир хромон-3-карбоновой кислоты (**1a**) был получен в 1974 г. двумя разными методами. Один из них основывался на конденсации 2'-бензилоксиацетофенона (**2**) с этилкарбонатом с последующим дебензилированием и формилированием  $\beta$ -кетозфира **3**,<sup>11</sup> а второй – на реакции 2'-гидрокси-2-(метилсульфинил)ацетофенона (**4**) с 2 моль формальдегида с образованием 3-(гидроксиметил)-3-метилсульфинилхромон-4-она (**5**), который после термического элиминирования MeSOH дает 3-(гидроксиметил)хромон (**6**). Окисление последнего реагентом Джонса до хромон-3-карбоновой кислоты с последующей этерификацией приводит к получению хромона **1a** (схема 1).<sup>12</sup>

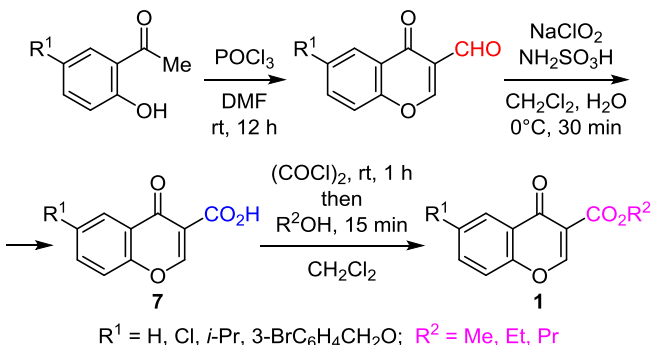
Схема 1



В настоящее время основными методами синтеза хромон-3-карбоновых кислот **7** являются реакции окисления или галогенирования формильной группы в 3-формилхромонах. Так, предложен синтез эфиров **1** окислением 3-формилхромон-3-карбоновых кислот **7** в системе NaClO<sub>2</sub>–NH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–H<sub>2</sub>O с последующей этерификацией (выходы не указаны, схема 2).<sup>13</sup> Однако, несмотря на наличие разных подходов к синтезу алкилхромон-3-карбоксилатов **1**, эти соединения нельзя назвать легкодоступными из-за сопутствующего декарбоксилирования и низких выходов кислот **7**, из которых их обычно и получают. Отметим, что хромон-3-карбоновая кислота, в отличие от хромон-2-карбоновой

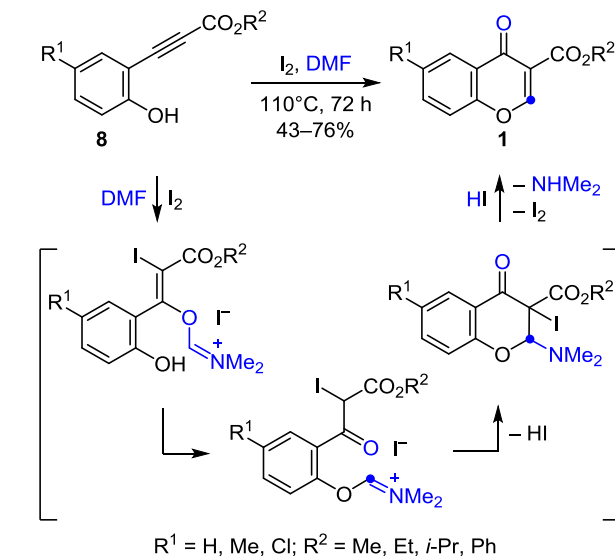
кислоты, действует как необратимый селективный ингибитор человеческой моноаминоксидазы В (hMAO-B) при лечении болезни Паркинсона.<sup>14</sup>

Схема 2



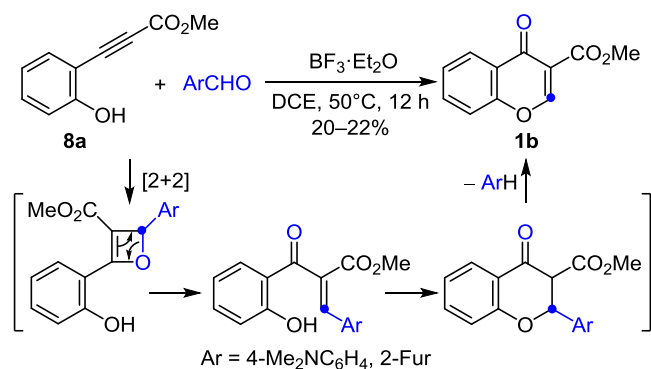
Другой современный метод получения хромон-3-карбоновых кислот **1** основан на использовании в качестве исходных соединений 2-гидроксиарилпропиолатов **8**. Так, Ванг и соотр.<sup>15</sup> синтезировали хромон-3-карбоновые кислоты **1** с хорошими выходами при нагревании соединений **8** в ДМФА до 110 °C в присутствии 1.5 экв. I<sub>2</sub> (схема 3). ДМФА в этом необычном превращении играет роль и растворителя, и реагента.

Схема 3



Еще более неожиданный пример образования 3-метоксикарбонилхромона (**1b**) был обнаружен теми же авторами при изучении взаимодействия 2-гидрокси-фенилпропиолатов (**8a**) с 4-диметиламинобензальдегидом или фурфуролом. Реакция протекает через оксетановый интермедиат, образующийся в ходе [2+2]-циклоприсоединения, и 2-арилхромон, ароматический заместитель которого из-за своего электроноизбыточного характера способен протонироваться и отщепляться по механизму ретро-реакции Фриделя–Крафтса. Очевидно, что это превращение носит частный характер и имеет скорее теоретический, чем практический интерес (схема 4).<sup>16</sup>

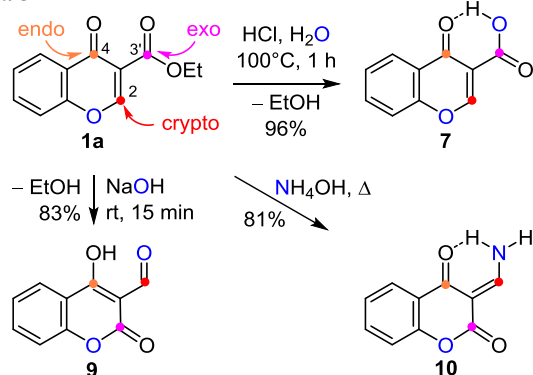
Схема 4



## 1.2. Нуклеофильные реакции

**N-Нуклеофилы.** Первые сведения о химических свойствах 3-этоксикарбонилхромона (**1a**) появились в том же 1974 г., когда был описан и его синтез. С учетом наличия в молекуле **1a** трех электрофильных центров (эндо-С-4, экзо-С-3', крипто-С-2) и фенолят-аниона, способного выполнять роль уходящей группы и внутреннего нуклеофила, логично было ожидать, что даже такая простая реакция, как гидролиз, может оказаться не совсем тривиальной. Действительно, Клучко с сотр.,<sup>17</sup> изучив гидролиз и аммонолиз этого сложного эфира, показали, что если в кислых условиях образуется ожидаемая хромон-3-карбоновая кислота (**7**) (молекула H<sub>2</sub>O атакует экзокарбонильную группу), то под действием водных растворов NaOH и NH<sub>3</sub> происходит перегруппировка хромона **1a** в 4-гидрокси-3-формилкумарин (**9**) и 3-(аминометилиден)хроман-2,4-дион (**10**). Образование соединений **9** и **10** является результатом атаки нуклеофила по атому С-2 (криптоальдегидная группа) с раскрытием пиранового цикла и внутримолекулярной циклизации с участием фенольного гидроксила и сложноэфирной группы. Эндокарбонильная группа в реакциях с мононуклеофилами участия не принимает (схема 5).

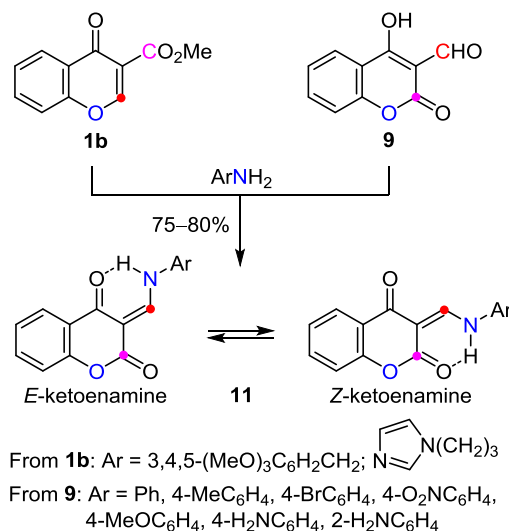
Схема 5



В дальнейшем было показано, что как метилхромон-3-карбоксилат (**1b**),<sup>18</sup> так и 4-гидрокси-3-формилкумарин (**9**)<sup>19</sup> при взаимодействии с первичными аминами образуют кетоенамины кумаринового ряда **11**, существующие в виде равновесной смеси *E*- и *Z*-изомеров (схема 6). В работах<sup>19</sup> подробно изучено

влияние природы растворителя на таутомерный и изомерный состав продуктов, образующихся из арил-аминов и кумарина **9**. Важно отметить, что поскольку эфиры хромон-3-карбоновой кислоты **1** в основной среде легко трансформируются в термодинамически более стабильный кумарин **9**, в нуклеофильных реакциях они могут выступать в роли его синтетического эквивалента и образовывать те же продукты, что и кумарин **9**, причем взаимодействуя как с моно-, так и с динуклеофилами.

Схема 6



На основе реакции хромона **1b** с алифатическими полиаминами в MeOH при комнатной температуре польские химики<sup>20</sup> синтезировали ряд новых производных хроман-2,4-диона **12** в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов. Соединения **12**, в которых хромандионные фрагменты связаны линкерами различной длины, образуются с выходами 42–55% в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров в примерном соотношении 2:1 (схема 7). Установлено, что бис(хроман-2,4-дионы) **12**, структурно схожие с веществами, интеркалирующими между парами оснований ДНК, ингибируют пролиферацию клеток меланомы *in vitro* в микромолярных концентрациях.

Схема 7

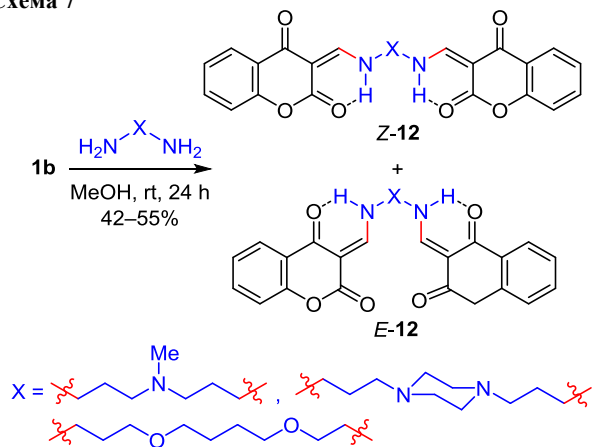
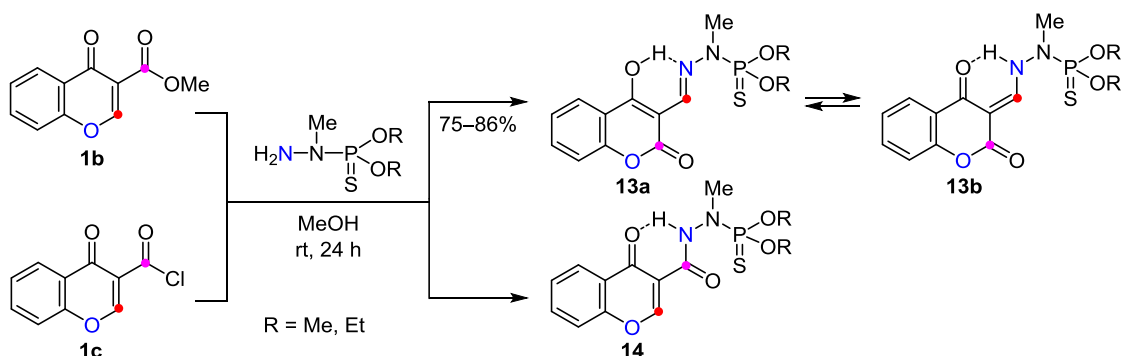


Схема 8

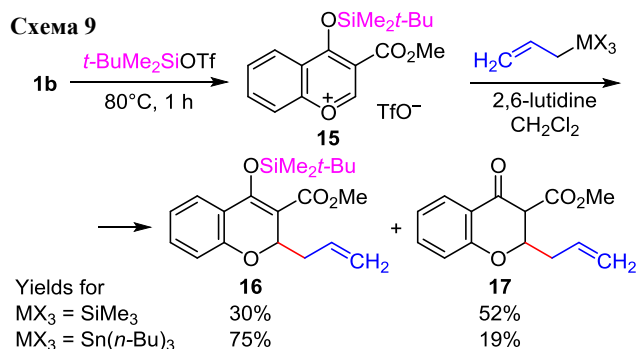


В работе,<sup>21</sup> одной из целей которой было изучение химических и биологических свойств продуктов **13** и **14**, полученных из хромонов **1b,c** и фосфороридридов, продемонстрировано различие в электрофильности экзо- и криптоуглеродных атомов. В случае хромона **1b**, в котором экзоатом входит в состав сложнойэфирной группы и его электрофильность вследствие этого понижена, гидразидный атом азота атакует положение 2 с последующей перегруппировкой в хроманон **13**. В хромон-3-карбонилхлориде **1c** экзоэлектрофильный центр благодаря атому хлора оказывается более активным, по сравнению с криптоальдегидной группой, что приводит к образованию хромонов **14** (выходы не указаны). Соединение **13** существует в виде смеси иминоенольного **13a** и кетоенаминного **13b** таутомеров с преобладанием первого (8–9:1 в  $\text{CDCl}_3$  и 3–4:1 в  $\text{DMCO-}d_6$ ). Полученные продукты проявили противоопухолевую активность *in vitro* в отношении лимфоидной лейкемии P388 (схема 8).

**С-Нуклеофилы.** Реакции хромонов **1** с С-нуклеофилами, как и с N-нуклеофилами, протекают по типу сопряженного 1,4-присоединения, но без раскрытия пиранового цикла. Акиба с сотр.<sup>22</sup> первыми предложили простой метод для региоселективного введения С-нуклеофила в положение 2 хромона **1b** через пирилийевый катион **15** с использованием *t*-BuMe<sub>2</sub>SiOTf. В ходе исследования было показано, что генерация силикопирилийевой соли является очень эффективным методом активации пиранового цикла и не требует присутствия в нем активирующих групп, поскольку не только 3-метоксикарбонилхромон (**1b**), но и сам незамещенный хромон, а также 2- и 3-метилхромоны удается вовлечь в реакцию с аллилстаннанами и аллилсиланами. 4-Силокси-1-бензопирилийевая соль **15** была получена при нагревании хромона **1b** с эквимолярным количеством *t*-BuMe<sub>2</sub>SiOTf без растворителя при 80 °С, после чего растворена в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и обработана в присутствии 2,6-лутидина аллилтриметилсиланом или аллилтрибутилстаннаном. Обе реакции, из которых более гладко протекала реакция с аллилстаннаном, приводили к хромену **16** в смеси с продуктом его частичного гидролиза – соединением **17**, разделенных с помощью препаративной ТСХ (схема 9).

Первая попытка получить 2-метилхроман-4-он путем взаимодействия незамещенного хромона с Me<sub>2</sub>CuLi при 0 °С в среде ТГФ и Et<sub>2</sub>O привела к образованию сложной смеси продуктов. Оказалось, что

Схема 9



только при наличии электроноакцепторного заместителя (CHO, Ac, Bz, CO<sub>2</sub>Me) в положении 3 хромона становится возможным сопряженное присоединение С-нуклеофила. Хромон **1b**, активированный группой CO<sub>2</sub>Me, при обработке R<sub>2</sub>CuLi (R = Me, Ph) образует смесь таутомеров **18a,b** и **19a,b** с выходами 78 и 89% соответственно.<sup>23</sup> Аналогично проходит реакция и с ди(триметилсилилэтинил)купратом лития, при взаимодействии с которым была получена неразделенная смесь изомеров и таутомеров в соотношении *cis*-**20a**:*trans*-**20a**:**20b** (енол) = 1:2:6.<sup>24</sup> На основе реакции Гриньяра между хромоном **1b** и бромидом 3,4-метиленидиоксифенилмagnesия синтезирована серия новых селективных антагонистов рецепторов эндотелина А (ETA), имеющих 2*H*-хромоновый скелет **21** (схема 10).<sup>25</sup>

Схема 10

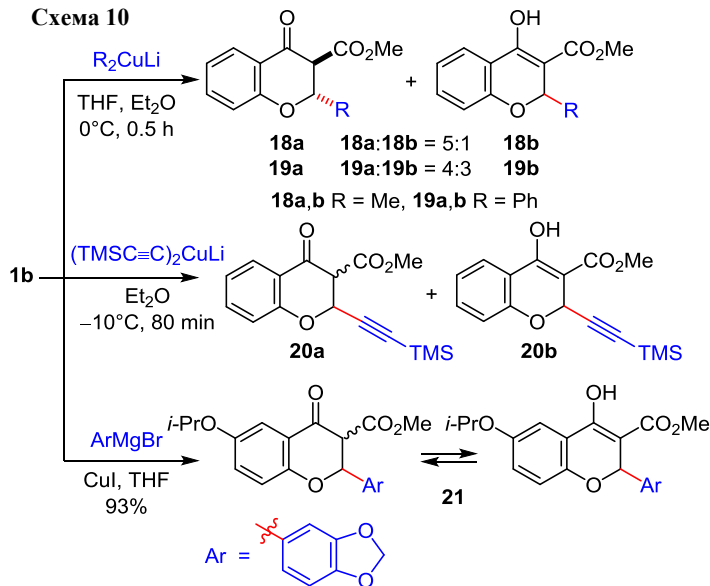
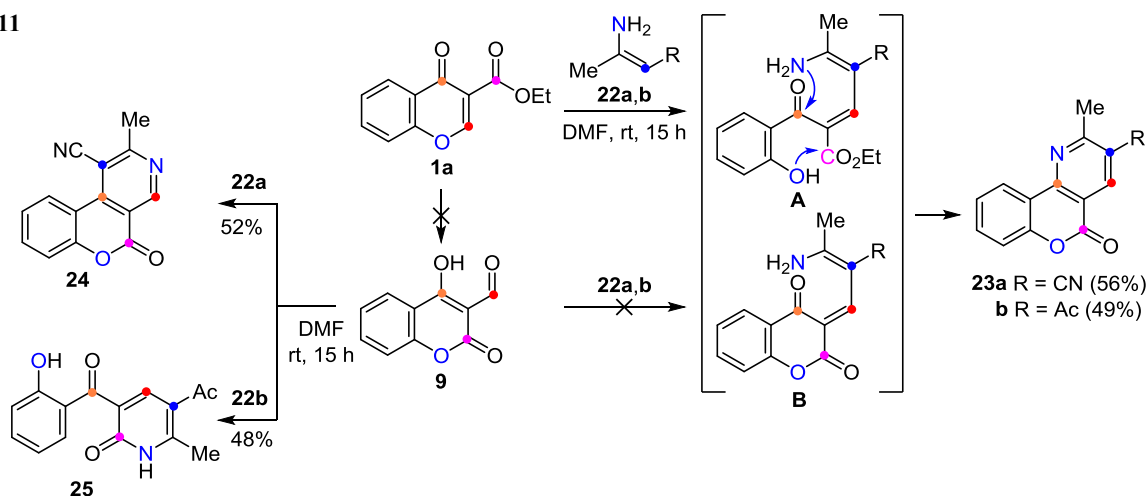


Схема 11

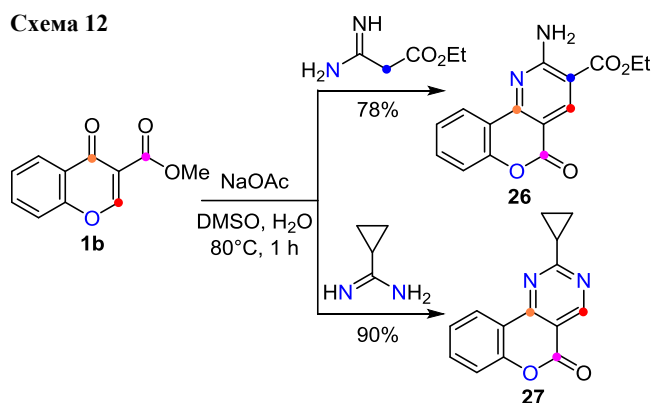


**1,3-C,N-Динуклеофилы.** Наиболее подробно исследованы реакции 3-алкоксикарбонилхромон-3-карбоксилатов **1** и кумарина **9** по отношению к 1,3-C,N-динуклеофилам, которые приводят к получению различных производных пиридо[3,2-с]кумарина. В классических работах Хебера<sup>26</sup> впервые было показано различие в реакционной способности хромон-3-карбоксилатов **1** и кумарина **9** по отношению к 1,3-C,N-динуклеофилам. Так, при обработке хромона **1a** диацетонитрилом **22a** или енамином ацетилацетона **22b** в ДМФА при комнатной температуре в течение 15 ч с умеренным выходом образуются пиридокумарины **23a,b** как результат атаки енаминового атома С по положению 2 хромона (присоединение по Михаэлю) и двух внутримолекулярных циклизаций с участием аминогруппы и внутреннего О-нуклеофила в интермедиате **A**.<sup>26a</sup> Альтернативный путь образования этих соединений, включающий предварительную перегруппировку хромона **1a** в 4-гидрокси-3-формилкумарин (**9**) с последующим формированием интермедиата **B**, следует отвергнуть, поскольку при взаимодействии кумарина **9** с теми же енаминами и в тех же условиях образуются изомерный пиридокумарин **24** и 2-пиридон **25** (схема 11).<sup>26b</sup>

В реакции с хромон-3-карбоксилатом **1b** этил-2-амидиноацетат как метиленактивный компонент выступает в роли 1,3-C,N-динуклеофила и при нагревании в ДМСО в присутствии NaOAc приводит к получению хромено[4,3-*b*]пиридина **26**. Очевидно, что и в этом случае взаимодействие начинается с присоединения по Михаэлю, при котором депротонированная метиленовая группа как С-нуклеофил атакует положение 2, после чего происходит раскрытие  $\gamma$ -пиронового цикла с последующими циклизациями внешнего N-нуклеофила по эндокарбонилу и внутреннего О-нуклеофила по сложноэфирной группе. Циклопропанкарбоксамидин в аналогичных условиях взаимодействует по тому же пути с образованием 2-циклопропил-5*H*-хромено[4,3-*d*]пиримидин-5-она (**27**) (схема 12).<sup>27</sup>

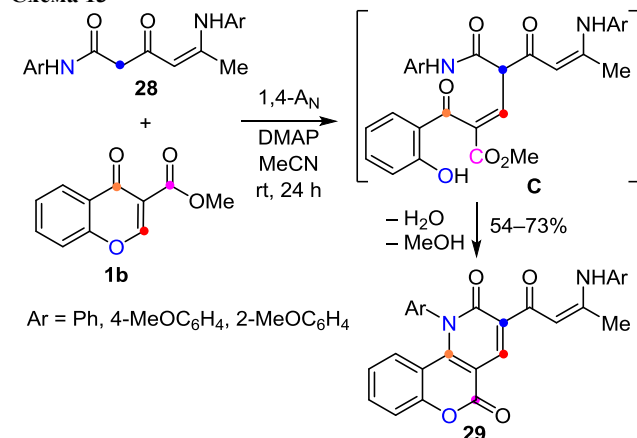
Карбамоилированные енамины **28**, полученные из лактона триацетовой кислоты и ариламинов,<sup>28</sup> при взаимодействии с хромон-3-карбоксилатом **1b** действуют как 1,3-C,N-динуклеофилы за счет активной метиленовой группы и

Схема 12



амидного атома азота. Реакция протекает в присутствии диметиламинопиридина в MeCN через интермедиат **C**, сходный с интермедиатом **A** (схема 11), и приводит к соединениям **29**, содержащим синтетически ценный кетоенаминовый фрагмент (схема 13).<sup>29</sup>

Схема 13



Во всех описанных выше случаях 1,3-C,N-динуклеофилы сначала атакуют своим атомом С положение 2 (С→крипто-СНО), а затем атомом N – положение 4 (N→эндо-С=О) с одновременной лактонизацией. Ибрагим<sup>30</sup> изучил реакцию этилхромон-3-карбоксилатов **1** с бензимидазол-2-илацетонитрилом (**30**) в при-

судствии  $\text{Et}_3\text{N}$  в  $\text{EtOH}$  и для полученных продуктов предложил строение 1-оксо-1,5-дигидропиридо[1,2-*a*]-бензимидазол-4-карбонитрилов **31a,b**, полагая, что вслед за стадией раскрытия пиринового цикла под действием депротонированной метиленовой группы атом азота атакует сложноеэфирную функцию ( $\text{N} \rightarrow \text{экзо-C=O}$ ). Однако поскольку структура **31** в статье<sup>30</sup> строго не доказана, а направление внутримолекулярной циклизации (красная стрелка, интермедиат **D**) не согласуется с данными ранее упомянутых работ<sup>26a,27,29</sup> (синие стрелки), то нельзя исключить и альтернативную структуру **31'**. Тем более что в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **31a** самый слабый сигнал находится при 165.8 м. д., тогда как сигнал карбонильного углеродного атома салицилоильного заместителя обычно проявляется в области 190–195 м. д. Еще одним аргументом в пользу структуры **31'** является описанная в работе<sup>30</sup> реакция хромон-3-карбоновых кислот **7** с тем же 1,3-*C,N*-динуклеофилом **30**, которая протекала по пути  $\text{N} \rightarrow \text{эндо-C=O}$  и после декарбоксилирования приводила к продуктам **32a,b** (схема 14).

**Амбифилы.** Кипячение в PhMe смеси лактона триацетовой кислоты с метиловым эфиром хромон-3-карбоновой кислоты (**1b**) в присутствии пиридина приводит к получению с невысоким выходом пирано[3,2-*c*]-хромон-2,5-диона **33** с  $\beta$ -дикетонным фрагментом.<sup>31</sup> Исходные молекулы в этом превращении, выступая одновременно в роли электрофила и нуклеофила, ведут себя как 1,4- и 1,2-амбифилы и образуют в конечном итоге 6-членный  $\alpha$ -пириновый цикл. Реакция протекает через интермедиат **E**, который в ходе циклизации в кумариновую систему и [1,5]-*H*-сдвига трансформируется в интермедиат **F**, после чего лактонный цикл раскрывается, образуя конечный продукт **33**, существующий на 80% в энольной форме (схема 15). Соединение **33** образуется и при взаимодействии лактона триацетовой кислоты с 4-гидрокси-3-формилкумарином (**9**), причем с более высоким выходом (72%).<sup>32</sup>

Схема 15

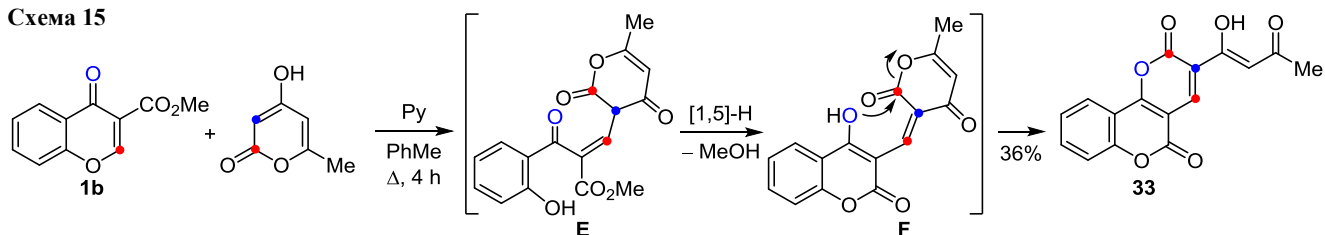


Схема 16

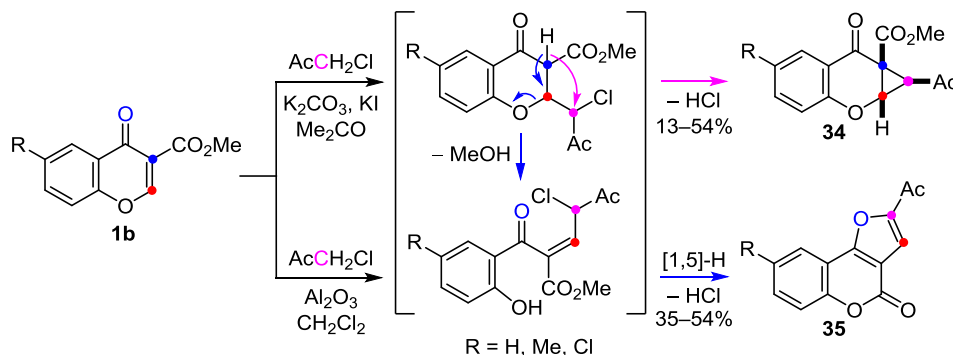
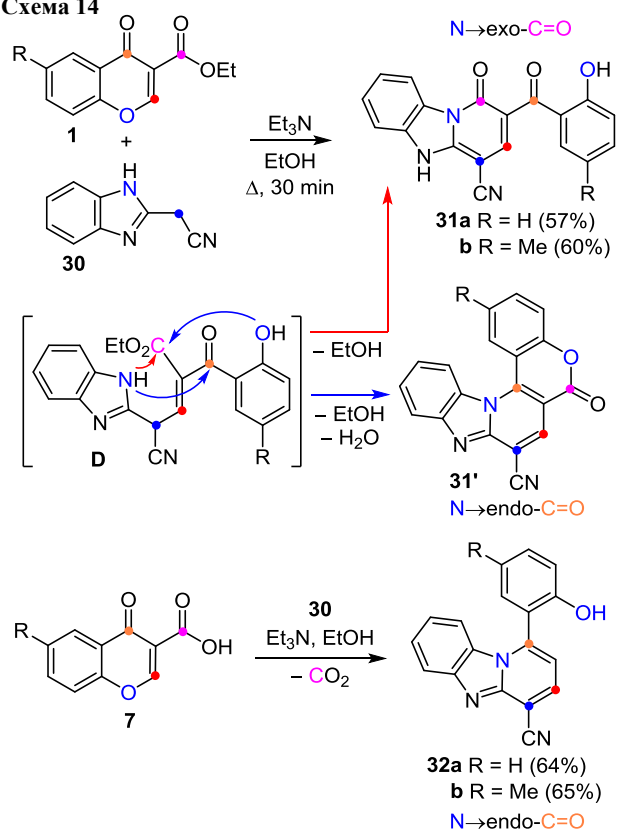


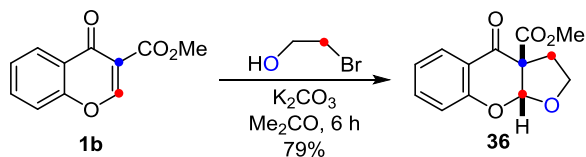
Схема 14



В работе Гоша с сотр.<sup>33</sup> описано взаимодействие хромона **1b** с хлорацетоном, которое в зависимости от условий приводит к различным продуктам. Так, при проведении реакции в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и  $\text{KI}$  в  $\text{Me}_2\text{CO}$  образуются циклопропа[*b*]хроманоны **34** в виде одного диастереомера, а в присутствии нейтрального  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  – фурукумарины **35**. Хлорацетон в этих превращениях играет роль 1,1-амбифила, в то время как хромон **1b** в первой реакции ведет себя как 1,2-амбифил, а во второй – как 1,4-амбифил (схема 16).

Еще один интересный пример описан в работе,<sup>34</sup> где хромон **1b** как 1,2-амбифил взаимодействует с 2-бромэтанолом (1,3-амбифилом) в присутствии  $K_2CO_3$  в  $Me_2CO$ , образуя тетрагидрофуру[2,3-*b*]хромон **36** через сопряженное нуклеофильное присоединение алколят-аниона с последующим внутримолекулярным замещением атома брома (схема 17).

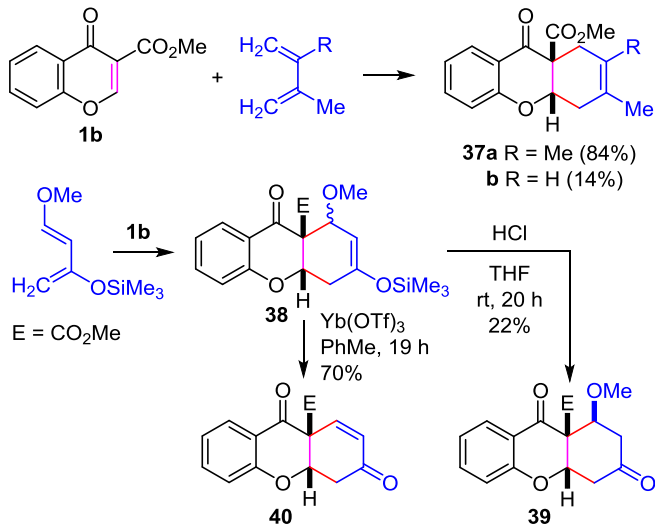
Схема 17



### 1.3. Реакции циклоприсоединения

**[4+2]-Циклоприсоединение.** Эфиры хромон-3-карбоновой кислоты содержат активированную двойную связь, что делает возможным участие их в реакции Дильса–Альдера в качестве диенофилов. Поскольку [4+2]-циклоприсоединение всегда было в центре внимания химиков, изучение взаимодействия хромон-3-карбоновых кислот с диенами было начато еще в 1987 г., когда впервые была продемонстрирована их способность вступать в реакцию Дильса–Альдера на примере взаимодействия хромона **1b** с 2,3-диметил-1,3-бутадиеном и диеном Данишевского.<sup>35</sup> Продукт **37a** удалось получить только при кипячении в  $CH_2Cl_2$  с добавкой  $TiCl_4$ , в то время как реакция с диеном Данишевского протекала при комнатной температуре в течение несколько дней и не требовала присутствия кислоты Льюиса. Образующаяся в результате [4+2]-циклоприсоединения смесь эпитмеров **38** при обработке водной  $HCl$  в ТГФ превращалась в индивидуальный стереоизомер **39** с выходом 22% (схема 18). Позднее было найдено,<sup>36</sup> что енон **40** может быть получен при действии на циклоаддукт **38** каталитических количеств  $Yb(OTf)_3$  в  $PhMe$  (выход 70%). Диастереоселективный синтез соединения **38** (эндо:экзо = 8:1;  $ZnCl_2$ , ТГФ, 0 °C) описан в работе Сета и Тотак.<sup>37</sup> Изопрен также вступает в реакцию

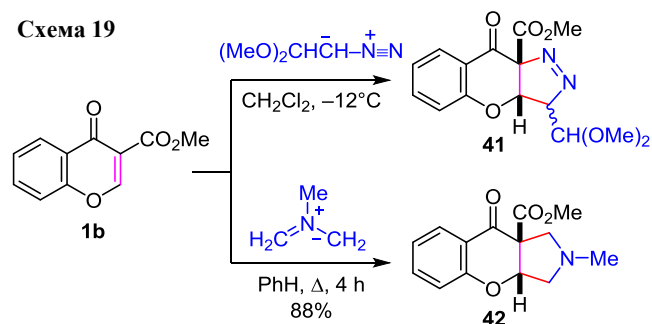
Схема 18



Дильса–Альдера с хромон-3-карбоновой кислотой **1b** в присутствии  $ZnCl_2$  в ТГФ при комнатной температуре, но образует аддукт **37b** с выходом всего 14% (схема 18).<sup>38</sup>

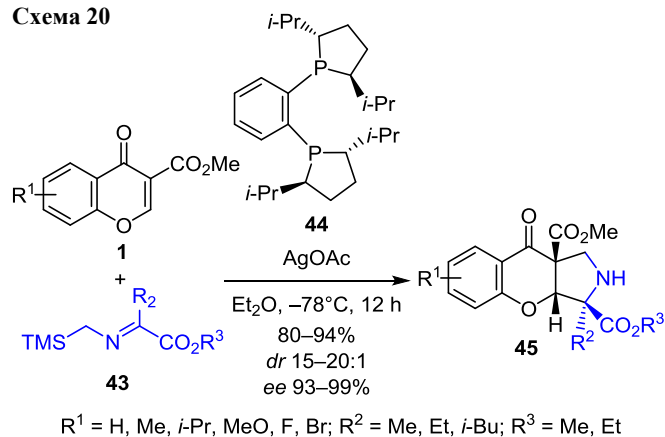
**[3+2]-Циклоприсоединение.** Сведения об участии хромон-3-карбоксилатов **1** в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения весьма ограничены и касаются только диазаалканов и азометин-илидов. Взаимодействие хромона **1b** с 2-диазо-1,1-диметоксиэтаном хотя и протекало с количественным выходом, но приводило к смеси эпитмерных пиразолинов **41**, которые в чистом виде из-за их термической нестабильности выделить не удалось.<sup>39</sup> С *N*-метилазометин-илидом, генерируемым из саркозина и формальдегида в кипящем  $PhH$ , в виде гидрооксалата был получен хромон-3-карбоксилат [2,3-*c*]пиразол **42** (схема 19).<sup>40</sup>

Схема 19



Кумар с сотр.<sup>41</sup> описали высокоэнантиоселективную реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения, катализируемую  $AgOAc$ , между хромонами **1** и (триметилсилил)метилиминопропионатами **43**, из которых *in situ* генерировался стабилизированный азометин-илид. Реакция проводилась в присутствии фосфинового лиганда **44** (10 моль. %),  $AgOAc$  (10 моль. %) в  $Et_2O$  при  $-78$  °C в течение 12 ч и давала широкий ряд трициклических [3+2]-аддуктов **45** с отличными выходами и высокой диастерео- и энантиоселективностью (схема 20).

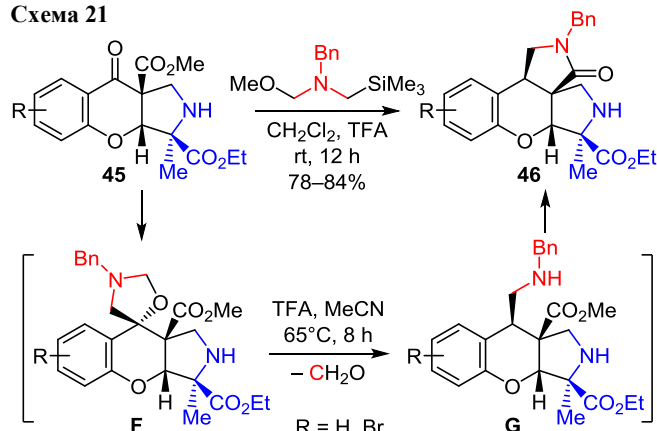
Схема 20



Используя ранее разработанное превращение 3-цианохромон-3-карбоксилатов под действием *N*-бензилазометин-илида, генерируемого *in situ* из коммерчески доступного *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил)бензиламина,<sup>40</sup> на основе аддуктов **45** Кумар с сотр.<sup>41</sup> получили

сложные тетрациклические бензопирановые скаффолды **46** в виде одного стереоизомера, структура которого подтверждена данными РСА. Реакция протекала как [3+2]-циклоприсоединение по карбонильной группе (интермедиат **F**) с последующим деметилированием оксазолидинового цикла (интермедиат **G**) и атакой образующейся при этом вторичной аминогруппы по метоксикарбонильному заместителю (схема 21).

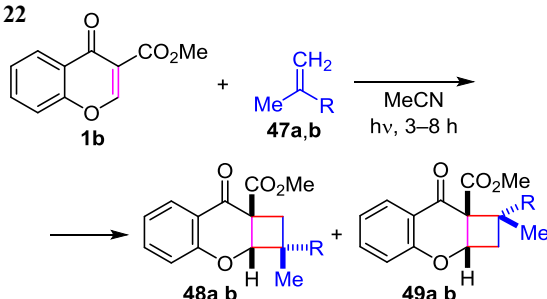
Схема 21



В целом, несмотря на проявленную способность двойной связи в хрононах **1** выступать в роли как диенофила, так и диполярфила, более обширные исследования в данном направлении пока не проводились.

**[2+2]-Циклоприсоединение.** Известно, что простые хрононы обладают весьма низкой фотохимической активностью, однако она может быть увеличена путем введения сложноэфирной группы в их пирановый цикл. Хотя хронон **1b** инертен по отношению к фотодимеризации,<sup>42</sup> он вступает в реакцию [2+2]-фотоциклоприсоединения как с электронодефицитными, так и электроноизбыточными алкенами **47**.<sup>43</sup> Реакции проводились при фотооблучении ртутной лампой сверхвысокого давления мощностью 500 Вт в растворе MeCN и в атмосфере аргона. При взаимодействии с метакрилонитрилом (**47a**) с конверсией 56% образуются два региоизомера **48a** и **49a** (схема 22), первый из которых выделен в виде смеси стереоизомеров с эндоаддуктом в качестве основного. Облучение хронона **1b** с 2-метоксипропенем (**47b**) протекало более эффек-

Схема 22



<b>48 + 49 a</b> R = CN (conversion 56%)	yield 60% endo:exo = 83:17	yield 28% endo:exo = 100:0
<b>48 + 49 b</b> R = MeO (conversion 91%)	yield 65% endo:exo = 72:28	trace

тивно и давало практически только изомер **48b** с конверсией 91%, выходом 65% и соотношением стереоизомеров *эндо:экзо* = 72:28 (схема 22).

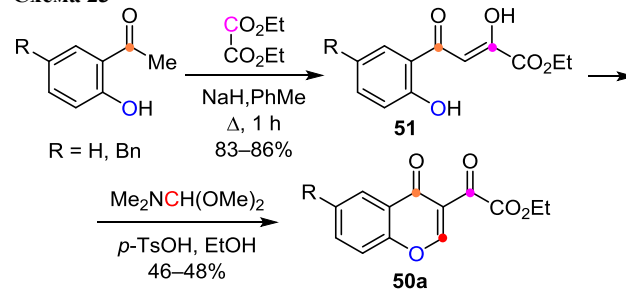
## 2. 3-АЛКОКСАЛИЛХРОНОНЫ

Эфиры хронон-3-илглиоксалевой кислоты **50**, в отличие от эфиров хронон-3-карбоновой кислоты **1**, содержат дополнительную карбонильную группу, непосредственно связанную с пирановым циклом, что позволяет отнести их к классу  $\alpha$ -кетозэфиров. Очевидно, что благодаря этой структурной особенности они не только являются более электрофильными субстратами, но и должны проявлять принципиально иную, в сравнении с хрононами **1**, реакционную способность в реакциях с нуклеофильными реагентами и в процессах циклоприсоединения.

### 2.1. Синтез

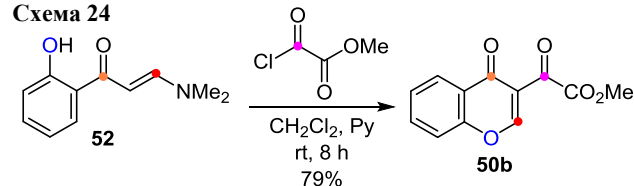
3-Алкоксалилхрононы привлекли внимание химиков относительно недавно. В 2008 г. в ходе поиска новых веществ, способных ингибировать активность интегразы ВИЧ-1, в ряду соединений с конформационно закрепленным фрагментом 1,3-дикетокислоты впервые были получены 3-этоксалилхронон и его 6-бензильное производное **50a**.<sup>44</sup> Конденсация Кляйзена соответствующих *o*-оксацетофенонов с диэтилоксалатом в присутствии NaH с высокими выходами привела к образованию 1,3-дикетозэфиров **51**, которые при обработке диметилацеталем диметилформамида с добавкой *p*-толуолсульфокислоты в EtOH циклизовались в хрононы **50a** (схема 23).

Схема 23



Другой метод синтеза 3-алкоксалилхрононов **50** базируется на реакции 1-(2-гидроксифенил)-3-диметиламинопропен-1-она (**52**) с алкоксалилхлоридами. Так, реакция аминоенона **52** с метоксалилхлоридом проводилась при перемешивании реагентов в растворе CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и пиридина при комнатной температуре в течение 8 ч и приводила к целевому хронону **50b** с выходом 79% (схема 24).<sup>45</sup> Следует отметить, что именно этот подход, основанный на аминоенонах **52**,

Схема 24



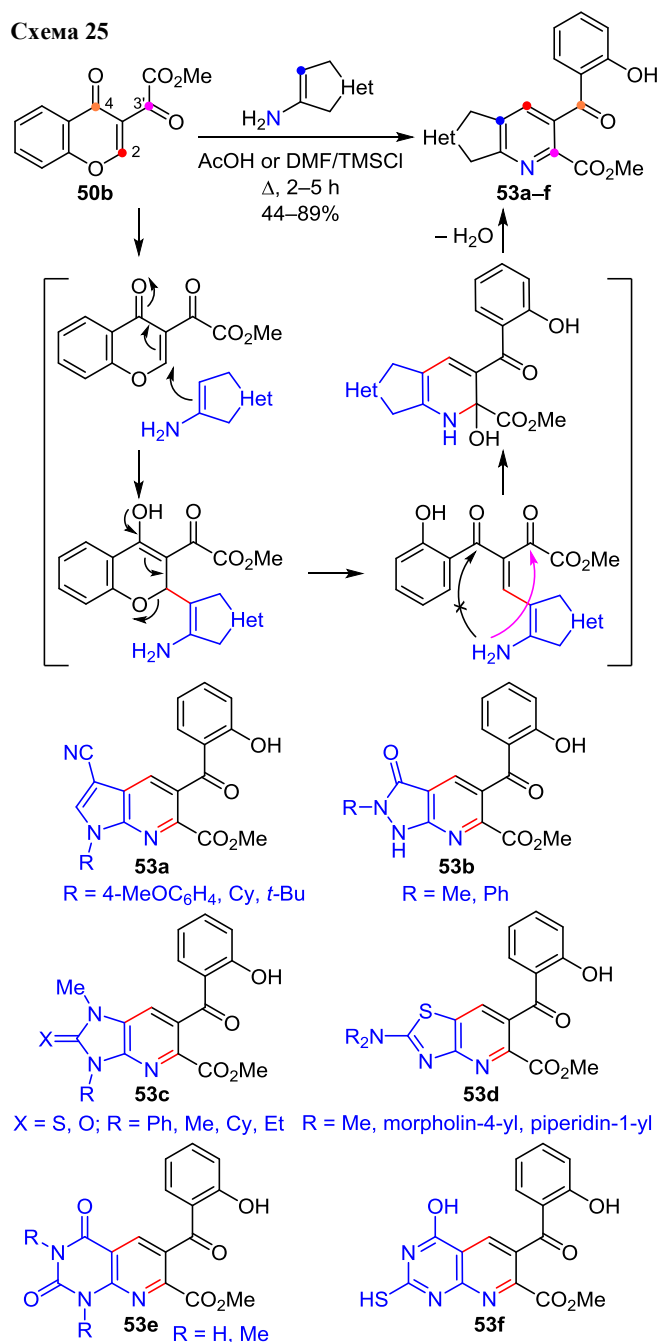


используется для получения самых разнообразных 3-замещенных хромонов.<sup>10</sup>

## 2.2. Нуклеофильные реакции

**1,3-С,N-Динуклеофилы.** Изучение химических свойств 3-алкоксалилхромонов **50** начато 10 лет тому назад в группе проф. Лангера.<sup>45</sup> Учитывая повышенную электрофильность данных представителей ряда 3-замещенных хромонов, в первую очередь логично было исследовать их реакционную способность в реакциях с 1,3-динуклеофилами. В самой первой работе<sup>45</sup> описано взаимодействие 3-метоксалилхромона **50b** с широким набором электроноизбыточных аминогетероциклов (пирролов, пиразолов, имидазолов, тиазолов и пиримидинов), приводящее к гетероаннелированным пиридинам **53a–f** (схеме 25),

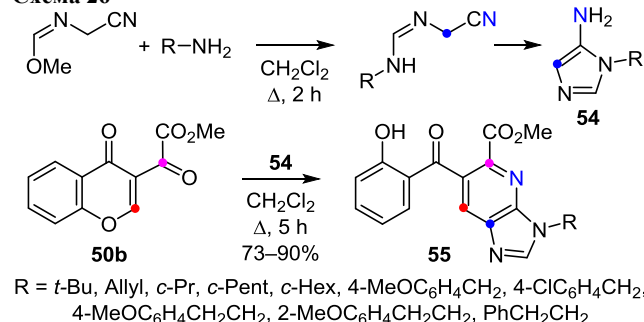
Схема 25



содержащим метоксикарбонильный и салицилоильный заместители в α- и β-положениях пиридинового цикла. Реакцию проводили при кипячении в AcOH (2–5 ч) и только в случае 4-аминоимидазолов, которые оказались нестойкими в присутствии AcOH, была использована система ДМФА–TMSCl. Пиридины **53**, являющиеся изостерами пурина, образовывались с высокой регио-селективностью по механизму, представленному на схеме 25. Аминогетероциклы в этой реакции выступают в роли 1,3-С,N-динуклеофилов и своим С-нуклеофильным центром присоединяются по Михаэлю к атому С-2 за последующим раскрытием пиринового цикла и циклизацией за счет оксалильного (экзоциклического) атома С-3' и аминогруппы гетероцикла. Продукты, которые можно было бы ожидать при атаке на эндоциклическую карбонильную группу, как это происходило в случае хромонов **1**, не обнаруживались.

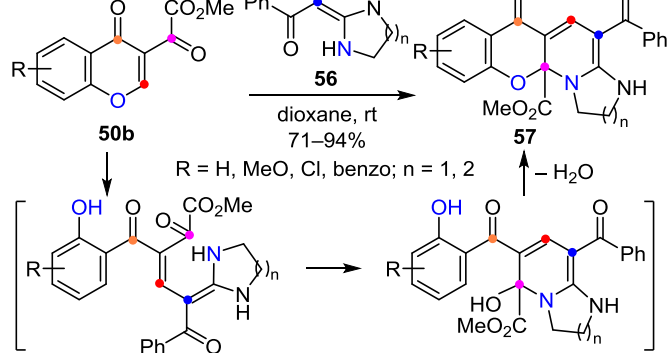
Аналогичным образом протекает взаимодействие хромона **50b** с 5-амино-1*H*-имидазолами **54**, генерируемыми *in situ* из первичных аминов и метил-*N*-(циано-метил)формимидата при кипячении в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. В результате реакции с высокими выходами образуются имидазо[4,5-*b*]пиридины (1-дезапурины) **55**, которые представляют большой интерес для медицинской химии в качестве фармакофоров (схема 26).<sup>46</sup>

Схема 26



Взаимодействие гетероциклических кетенаминалей **56** с хромонами **50b** идет по тому же пути через следующие стадии: атака С→С-2, раскрытие пиринового цикла, циклизация N→С-3' и, наконец, замещение полуаминальной группы OH фенольным гидроксилом, что приводит к получению хромено[2,3-*b*]пиридинов **57**, показавших высокую активность в качестве селективных ингибиторов фосфатазы (схема 27).<sup>47</sup>

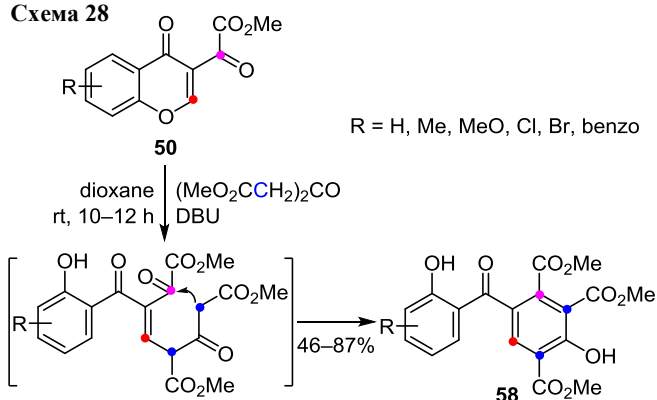
Схема 27



Таким образом,  $\pi$ -избыточные аминогетероциклы и гетероциклические кетенамины как 1,3-С,N-динуклеофилы атакуют 3-метоксалилхромон **50b** по наиболее электрофильным центрам, которыми в данном случае являются атом С-2 и экзооксогруппа в положении 3, что позволяет синтезировать в одnoreакторном варианте широкий ряд новых конденсированных производных пиридина.

**1,3-С,С-Динуклеофилы.** Реакции 1,3-С,С-динуклеофилов, в отличие от реакций 1,3-С,N-динуклеофилов, с 3-алкоксалилхромонами **50** протекают как с раскрытием пиринового цикла, так и с его сохранением. В работе<sup>48</sup> показано, что реакция с диметилловым эфиром 1,3-ацетондикарбоновой кислоты в присутствии DBU начинается с раскрытия хромоновой системы в результате атаки атома С-2 и завершается циклоконденсацией в функционализированные бензофеноны **58** (схема 28). Полученные продукты рассматриваются как новые УФ фильтры, которые могут найти применение в приготовлении солнцезащитных материалов и кремов.

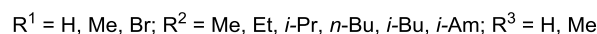
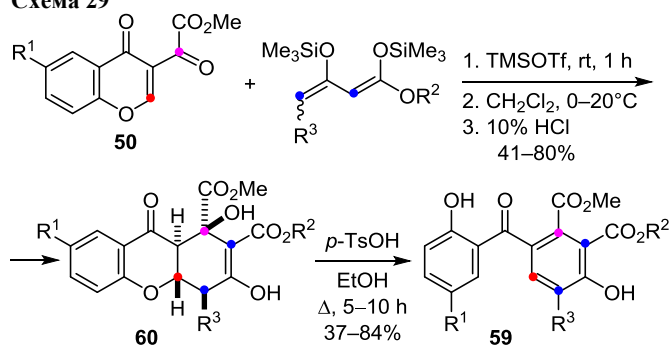
Схема 28



Используя в качестве 1,3-С,С-динуклеофила 1,3-бис-силиловые эфиры енолов в присутствии TMSOTf как катализатора, повышающего электрофильность положения 2 хромонов **50** за счет силилирования эндоциклического карбонила и появления пирилиевого катиона, Ярошенко и Лангер<sup>49</sup> вместо ожидаемых 2,4'-дигидроксibenзофенонов **59** получили тетрагидроксантоны **60**, стереохимия которых подтверждена данными РСА. Необходимые для УФ исследования бензофеноны **59** удалось получить с выходами от умеренных до высоких при кипячении соединений **60** в EtOH в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (схема 29).

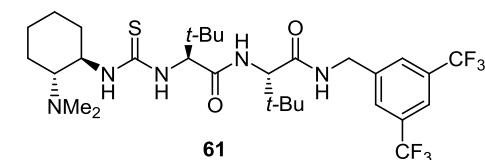
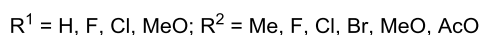
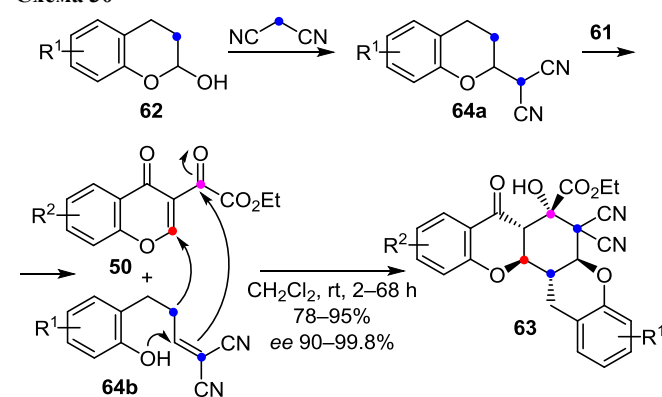
Интересный пример асимметрической органо-каталитической каскадной реакции с участием хромонов **50** представлен в работе.<sup>50</sup> Авторы показали, что в присутствии хирального дипептидного кислотно-основного органокатализатора **61** удастся осуществить хемо-, регио- и стереоселективное взаимодействие между хроман-2-олами **62**, малонитрилом и хромоном **50**, ведущее с высокими выходами и отличной энантиоселективностью к полигетероциклическим соединениям **63**, интересным с биологической точки зрения. Механизм одnoreакторной реакции включает катализируемую дипептидом **61** конденсацию хроман-

Схема 29



2-ола **62** с малонитрилом с образованием ключевого интермедиата **64a**, элиминирование которого по механизму E1cB приводит к активированному алкилидену **64b**. Последний принимает участие в асимметрическом винилогичном присоединении по Михаэлю к хроному **50** с двумя последующими реакциями A<sub>N</sub>, в результате которых образуется продукт **63** в виде одного стереоизомера (схема 30).

Схема 30



Сравнивая реакционную способность эфиров хромон-3-карбоновой кислоты **1** и хромон-3-илглиоксалевоы кислоты **50** в реакциях с 1,3-динуклеофилами, можно увидеть как сходство, так и различие в их поведении по отношению к этим реагентам. Действительно, взаимодействие хромонов **1** и **50** с 1,3-С,N-динуклеофилами всегда начинается с атаки по положению 2 атомом углерода с последующим раскрытием  $\gamma$ -пиринового цикла, после чего в случае хромона **1** атом азота направляется на группу эндо-С=О, а в случае хромона **50** – на группу экзо-С=О. Примеры реакций с 1,3-N,N-динуклеофилами на данный момент известны только для хромонов **1**, а с 1,3-С,С-динуклеофилами – только для хромонов **50**. При этом закономерности, выявленные для 1,3-С,N-динуклео-

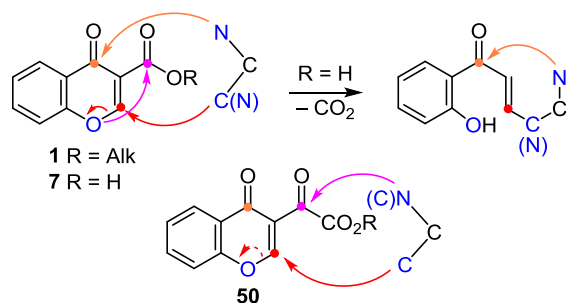


Рисунок 1. Хромоны **1**, **7** и **50** в реакциях с 1,3-динуклеофилами.

филов, остаются неизменными за одним исключением – реакции хромонов **50** с 1,3-С,С-динуклеофилами могут протекать без раскрытия пиранового цикла. Следует также отметить, что хромон-3-карбоновая кислота (**7**) действует в реакциях с 1,3-динуклеофилами аналогично эфирам **1** с той лишь разницей, что на стадии открытого интермедиата возможно декарбоксилирование<sup>7</sup> (рис. 1).

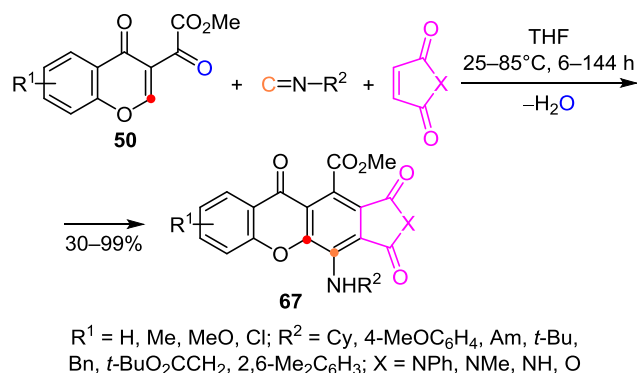
### 2.3. Реакции циклоприсоединения

**Тандемное [4+1]/[4+2]-циклоприсоединение.** Маркос с соотр.<sup>51</sup> описали простой подход к синтезу 4-амино-1-гидроксициантонов **65**, основанный на трехкомпонентной реакции хромонов **50** с изоцианидами и диенофилами и включающий тандемное [4+1]/[4+2]-циклоприсоединение. С акрилонитрилом реакция проводилась в ТГФ при 70 °С в течение 2–9 ч, а с метилвинилкетон – в ТГФ при микроволновом облучении при 100 °С в течение 0.5–2 ч. В присутствии DBU взаимодействие сопровождается дегидратацией и сразу приводит к соответствующим 4-аминоксантонам **66**. Механизм реакции включает стадию [4+1]-циклоприсоединения хелетропного типа, которую можно трактовать и как формальное [4+1]-циклоприсоединение между 1,4- и 1,1-амбифилами. Возникающий при этом фурановый интермедиат **H** вступает в реакцию Дильса–Альдера с диенофилом и дает интермедиат **I**, который далее ароматизуется за счет разрыва оксапетика и дегидратации (схема 31).

Вместо активированных алкенов роль диенофила на стадии [4+2]-циклоприсоединения могут выполнять также малеимид, *N*-метил- и *N*-фенилмалеимиды и

малеиновый ангидрид. В этих случаях с выходами от низких до почти количественных сразу образуются, минуя какие-либо интермедиаты, конденсированные ксантоны **67** (схема 32).<sup>52</sup>

### Схема 32



**[4+2]-Циклоприсоединение.** В работе Вальдмана с соотр.<sup>53</sup> показано, что реакция хромона **50a** с метиловыми и этиловыми эфирами ацетилендикарбоновой и пропиоловой кислот в присутствии 20 моль. % PPh<sub>3</sub> в PhMe при 60 °С приводит к образованию пирано[4,3-*b*]хромонов **68** с высокими выходами. Механизм реакции состоит в присоединении PPh<sub>3</sub> к алкину, что меняет электронные свойства ацетиленового эфира, превращая его из электрофильной молекулы в амбидентный цвиттер-ион **69**, который своим С-нуклеофильным центром присоединяется к атому С-2 хромона **50a** с образованием интермедиата **J**. Его последующая циклизация сопровождается отщеплением фосфина и дает продукт **68** как результат формального [4+2]-циклоприсоединения (схема 33). Следует отметить, что ранее подобное превращение, в котором удается связать друг с другом две электрофильные молекулы и поэтому родственное реакции Раухут–Курье, было описано на примере взаимодействия 3-формилхромонов с эфирами ацетиленкарбоновых кислот в присутствии фосфинов.<sup>54</sup>

В CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в присутствии трифторуксусной кислоты при комнатной температуре аддукты **68** перегруппировываются в 3-замещенные эфиры хромон-2-карбоновой кислоты **70**. Наибольшие выходы (83–88%) наблюдались при R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, а наименьшие (35–41%) – при R<sup>1</sup> = H. Очевидно, что в кислой среде соединения

### Схема 31

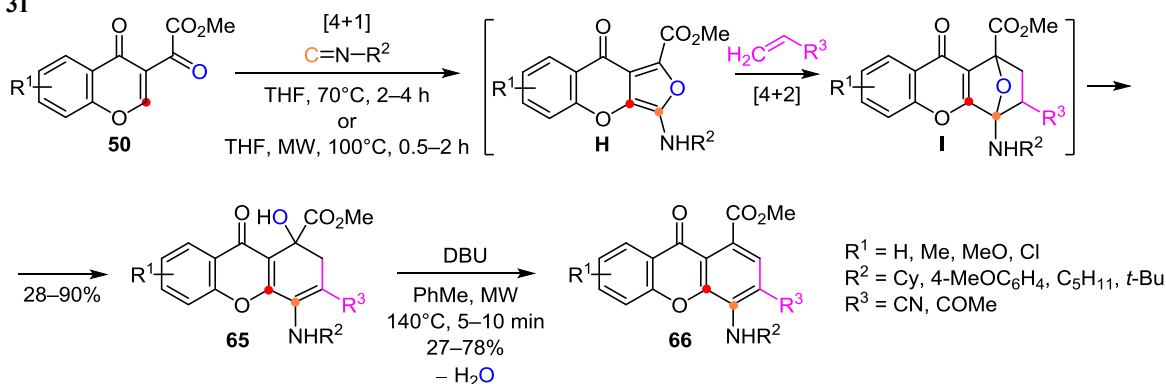
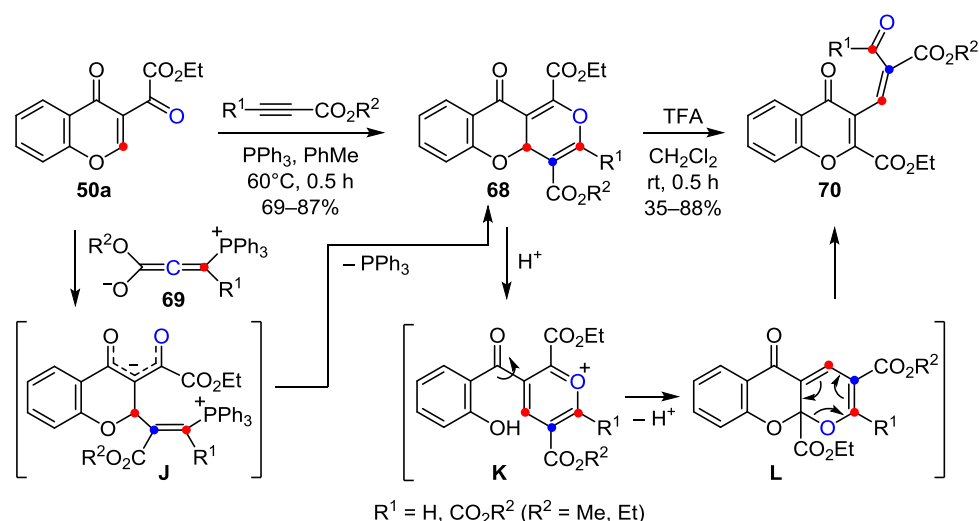


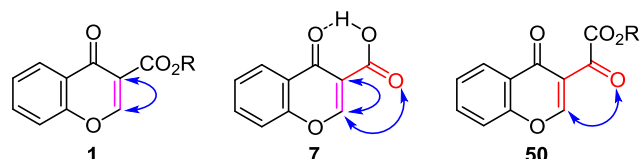
Схема 33



**68** ведут себя как пуш-пульная система и рециклируются через ароматический пирилийевый катион **K** в пирано[2,3-*b*]хромоновый интермедиат **L**, который в результате ретро-6π-электроциклизации превращается в хромоны **70** (схема 33).<sup>53,55</sup>

Таким образом, если хромоны **1** вступают в реакции [n+2]-циклоприсоединения, где n = 2–4, только за счет своей двойной связи, то хромоны **50** участвуют в процессах формального [4+n]-циклоприсоединения, где n = 1, 2, как гетеродиены, выполняющие функцию 1,4-амбифила. В этом случае активным оказывается еноновый фрагмент, образованный из пироновой связи C=C и группы C=O α-кетоэфирного заместителя. Интересно, что хромон-3-карбоновая кислота (**7**) может взаимодействовать и как диенофил, и как гетеродиен. С одной стороны, группа CO<sub>2</sub>H выполняет роль активирующего заместителя и после циклоприсоединения уходит в виде CO<sub>2</sub>, а с другой стороны – наличие сопряженной гетеродиеновой системы, находящейся благодаря ВМВС в закрепленной *s-цис*-конформации, позволяет кислоте **7** вступать в гетеро-реакции Дильса–Альдера с обращенными электронными требованиями<sup>7</sup> (рис. 2).

В заключение, чтобы увидеть схожесть и различия в реакционной способности 3-алкоксикарбонил- и 3-алкоксалилхромонов в сравнении с другими хромо-

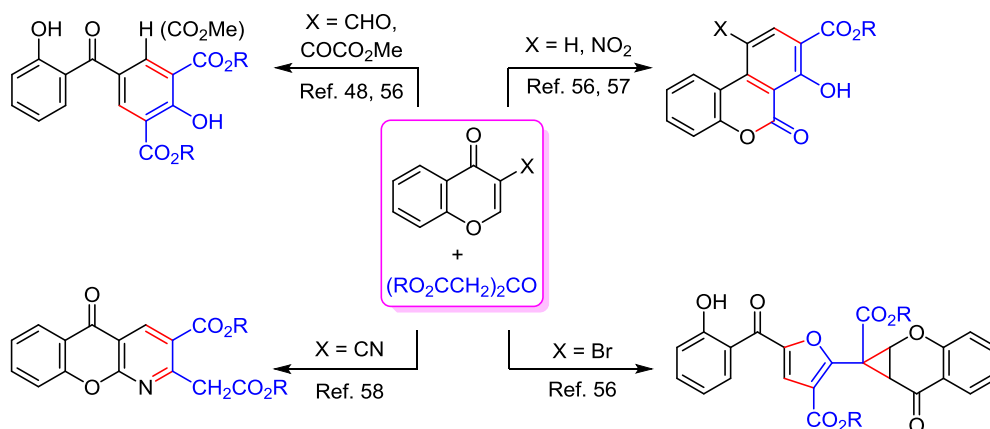


**Рисунок 2.** Участие хромонов **1**, **7** и **50** в реакциях циклоприсоединения.

нами, содержащими электроноакцепторный заместитель в положении 3, можно рассмотреть взаимодействие незамещенного хромона, 3-формил-, 3-метоксалил-, 3-циано-, 3-нитро- и 3-бромхромонов с эфирами ацетондикарбоновой кислоты. По схеме 34 видно, что замена заместителя в пироновом цикле сопровождается изменением направления реакции с одним и тем же 1,3-С,С-динуклеофилом и приводит к таким карбо- и гетероциклическим продуктам, как бензофеноны,<sup>48,56</sup> бензокумарины,<sup>56,57</sup> азаксантоны<sup>58</sup> и фураны.<sup>56</sup>

Анализ литературных данных показывает, что важнейшими химическими свойствами 3-алкоксикарбонил- и 3-алкоксалилхромонов являются их реакции с нуклеофилами и амбифилами, а также участие в процессах циклоприсоединения. Как и следовало ожидать, введение электроноакцепторных заместителей CO<sub>2</sub>R и COCO<sub>2</sub>R в положение 3 хромоновой системы самым

Схема 34



благоприятным образом сказывается на реакционной способности пиридинового цикла в реакциях нуклеофильного присоединения и циклоприсоединения. Нуклеофильные реакции всегда начинаются с атаки наиболее электрофильного и наименее стерически затрудненного атома С-2, представляющего собой скрытую альдегидную группу, с последующим раскрытием  $\gamma$ -пиридинового фрагмента и внутримолекулярными циклизациями по эндо- и экзокарбонильным группам. В реакциях циклоприсоединения эти представители 3-замещенных хромонов могут выступать в роли гетеродиенов, диенофилов и диполярофилов, что делает их особо ценными субстратами при получении сложных гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью.

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 18-13-00186).

### Список литературы

- (a) Keri, R. S.; Budagumpi, S.; Pai, R. K.; Balakrishna, R. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 340. (b) Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4960.
- Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.
- (a) Abu-Hashem, A. A.; El-Shazly, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 633. (b) Santos, C. M. M.; Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S. *Molecules* **2017**, *22*, 1665. (c) Verma, A. K.; Pratap, R. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8523.
- (a) Ghosh, C. K.; Chakraborty, A. *ARKIVOC* **2015**, (vi), 288. (b) Ali, T. E.-S.; Ibrahim, M. A.; El-Gohary, N. M.; El-Kazak, A. M. *Eur. J. Chem.* **2013**, *4*, 311. (c) Sepay, N.; Dey, S. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, E1.
- (a) Sosnovskikh, V. Ya. In *Fluorine in Heterocyclic Chemistry*; Nenajdenko, V. G., Ed.; Springer, 2014, vol. 2, p. 211. (b) Tomé, S. M.; Silva, A. M. S.; Santos, C. M. M. *Curr. Org. Synth.* **2014**, *11*, 317. (c) Isakova, V. G.; Khlebnikova, T. S.; Lakhvich, F. A. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, *79*, 849. [*Успехи химии* **2010**, *79*, 929.] (d) Politanskaya, L. V.; Selivanova, G. A.; Panteleeva, E. V.; Tretyakov, E. V.; Platonov, V. E.; Nikulshin, P. V.; Vinogradov, A. S.; Zonov, Ya. V.; Karpov, V. M.; Mezhenkova, T. V.; Vasilyev, A. V.; Koldobskii, A. B.; Shilova, O. S.; Morozova, S. M.; Burgart, Ya. V.; Shchegolkov, E. V.; Saloutin, V. I.; Sokolov, V. B.; Aksinenko, A. Yu.; Nenajdenko, V. G.; Moskalik, M. Yu.; Astakhova, V. V.; Shainyan, B. A.; Tabolin, A. A.; Ioffe, S. L.; Muzalevskiy, V. M.; Balenkova, E. S.; Shastin, A. V.; Tyutyunov, A. A.; Boiko, V. E.; Igunnov, S. M.; Dilman, A. D.; Adonin, N. Yu.; Bardin, V. V.; Masoud, S. M.; Vorobyeva, D. V.; Osipov, S. N.; Nosova, E. V.; Lipunova, G. N.; Charushin, V. N.; Prima, D. O.; Makarov, A. G.; Zibarev, A. V.; Trofimov, B. A.; Sobenina, L. N.; Belyaeva, K. V.; Sosnovskikh, V. Ya.; Obydenov, D. L.; Usachev, S. A. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 425. [*Успехи химии* **2019**, *88*, 425.]
- (a) Ghosh, C. K.; Chakraborty, A. *ARKIVOC* **2015**, (vi), 417. (b) Sosnovskikh, V. Ya.; Moshkin, V. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 139. [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, *144*.] (c) Ghosh, C. K.; Karak, S. K. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1035.
- Kornev, M. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 71. [*Химия гетероцикл. соединений* **2016**, *52*, 71.]
- (a) Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 243. [*Химия гетероцикл. соединений* **2020**, *56*, 243.] (b) Sosnovskikh, V. Ya. *Russ. Chem. Rev.* **2003**, *72*, 489. [*Успехи химии* **2003**, *72*, 550.]
- Ibrahim, M. A.; El-Gohary, N. M.; Said, S. *Heterocycles* **2015**, *91*, 1863.
- Fu, L.; Wan, J.-P. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 767.
- Okumura, K.; Kondo, K.; Oino, T.; Inoue, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 331.
- Klutchko, S.; Cohen, M. P.; Shavel, J., Jr.; von Strandtmann, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 183.
- (a) Legoabe, L. J.; Petzer, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5480. (b) Helguera, A. M.; Pérez-Garrido, A.; Gaspar, A.; Reis, J.; Cagide, F.; Vina, D.; Cordeiro, M. N. D. S.; Borges, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *59*, 75.
- Alcaro, S.; Gaspar, A.; Ortuso, F.; Milhazes, N.; Orallo, F.; Uriarte, E.; Yáñez, M.; Borges, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2709.
- Cai, S.; Shen, Y.; Lu, P.; Wang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4164.
- Wang, N.; Cai, S.; Zhou, C.; Lu, P.; Wang, Y. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 647.
- Klutchko, S.; Shavel, J., Jr.; von Strandtmann, M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2436.
- (a) Kasperkiewicz, K.; Małacka, M.; Ponczek, M. B.; Nowak, P.; Budzisz, E. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 456. (b) Małacka, M.; Budzisz, E. *CrystEngComm* **2014**, *16*, 6654. (c) Risitano, F.; Grassi, G. Foti, F. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 1083.
- (a) Traven, V. F.; Ivanov, I. V.; Lebedev, V. S.; Chibisova, T. A.; Milevskii, B. G.; Solov'eva, N. P.; Polshakov, V. I.; Alexandrov, G. G.; Kazheva, O. N.; Dyachenko, O. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, *59*, 1605. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2010**, 1565.] (b) Milevskii, B. G.; Chibisova, T. A.; Solov'eva, N. P.; Anisimov, O. S.; Lebedev, V. S.; Ivanov, I. V.; Traven, V. F. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *48*, 1781. [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, 1903.]
- Szulawska-Mroczek, A.; Szumilak, M.; Szczesio, M.; Olczak, A.; Nazarski, R. B.; Lewgowd, W.; Czyz, M.; Stanczak, A. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2013**, *346*, 34.
- Nawrot-Modranka, J.; Nawrot, E.; Graczyk, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1301.
- (a) Ohkata, K.; Ishimaru, K.; Lee, Y.-g.; Akiba, K.-y. *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 1725. (b) Lee, Y. G.; Ishimaru, K.; Iwasaki, H.; Ohkata, K.; Akiba, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2058.
- (a) Saengchantara, S. T.; Wallace, T. W. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3029. (b) Wallace, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4299.
- Daia, D. E.; Gabbutt, C. D.; Heron, B. M.; Hepworth, J. D.; Hursthouse, M. B.; Abdul Malik, K. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1461.
- (c) Ishizuka, N.; Matsumura, K.-i.; Sakai, K.; Fujimoto, M.; Mihara, S.-i.; Yamamori, T. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2041.
- (a) Heber, D. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, *320*, 402. (b) Heber, D. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, *320*, 445.
- Xiang, H.; Chen, J.; Miao, Z.; Yang, C. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 16132.
- Obydenov, D. L.; El-Tantawy, A. I.; Sosnovskikh, V. Ya. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 8943.
- Obydenov, D. L.; El-Tantawy, A. I.; Kornev, M. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 234.
- Ibrahim, M. A. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6861.
- Kornev, M. Yu.; Tishin, D. S.; Obydenov, D. L.; Sosnovskikh, V. Ya. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 233.
- Siddiqui, Z. N.; Asad, M. *Indian J. Chem., Sect B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2006**, *45B*, 2704.
- Ghosh, C. K.; Bhattacharyya, S.; Ghoshal, N.; Achari, B. *J. Chem. Res., Synop.* **1998**, 178.

34. Cremins, P. J.; Hayes, R.; Wallace, T. W. *Tetrahedron* **1991**, 41, 9431.
35. Cremins, P. J.; Saengchantara, S. T.; Wallace, T. W. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3075.
36. Inokuchi, T.; Okano, M.; Miyamoto, T.; Madon, H. B.; Takagi, M. *Synlett* **2000**, 1549.
37. Seth, P. P.; Totah, N. I. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1411.
38. Ohkata, K.; Kubo, T.; Miyamoto, K.; Ono, M.; Yamamoto, J.; Akiba, K.-y. *Heterocycles* **1994**, 38, 1483.
39. Abdallah, H.; Gree, R.; Carrie, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**, 338.
40. (a) Sosnovskikh, V. Ya.; Kornev, M. Yu.; Moshkin, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 212. (b) Sosnovskikh, V. Ya.; Kornev, M. Yu.; Moshkin, V. S.; Buev, E. M. *Tetrahedron* **2014**, 70, 9253.
41. Kesava-Reddy, N.; Golz, C.; Strohmman, C.; Kumar, K. *Chem.–Eur. J.* **2016**, 22, 18373.
42. Sakamoto, M.; Yagishita, F.; Kanehiro, M.; Kasashima, Y.; Mino, T.; Fujita, T. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4435.
43. Sakamoto, M.; Yoshiwara, K.; Yagishita, F.; Yoshida, W.; Mino, T.; Fujita, T. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, 39, 385.
44. Park, J. H.; Lee, S. U.; Kim, S. H.; Shin, S. Y.; Lee, J. Y.; Shin, C.-G.; Yoo, K. H.; Lee, Y. S. *Arch. Pharm. Res.* **2008**, 31, 1.
45. Mkrtychyan, S.; Iaroshenko, V. O.; Dudkin, S.; Gevorgyan, A.; Vilches-Herrera, M.; Ghazaryan, G.; Volochnyuk, D. M.; Ostrovskiy, D.; Ahmed, Z.; Villinger, A.; Sosnovskikh, V. Ya.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 5280.
46. Ostrovskiy, D.; Iaroshenko, V. O.; Ali, I.; Mkrtychyan, S.; Villinger, A.; Tolmachev, A.; Langer, P. *Synthesis* **2011**, 133.
47. Savych, I.; Ejaz, S. A.; Shah, S. J. A.; Iaroshenko, V. O.; Villinger, A.; Sosnovskikh, V. Ya.; Iqbal, J.; Abbasi, A.; Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 186.
48. Iaroshenko, V. O.; Savych, I.; Villinger, A.; Sosnovskikh, V. Ya.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 9344.
49. Iaroshenko, V. O.; Bunescu, A.; Spannenberg, A.; Supe, L.; Milyutina, M.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7554.
50. You, Z.-H.; Chen, Y.-H.; Tang, Y.; Liu, Y.-K. *Org. Lett.* **2019**, 21, 8358.
51. Bornadiego, A.; Díaz, J.; Marcos, C. F. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 6165.
52. (a) Bornadiego, A.; Díaz, J.; Marcos, C. F. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 1410. (b) Bornadiego, A.; Díaz, J.; Marcos, C. F. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 718.
53. Waldmann, H.; Bruss, H.; Dücker, H.; Kumar, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2265.
54. Waldmann, H.; Khedkar, V.; Dücker, H.; Schürmann, M.; Oppel, I. M.; Kumar, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 6869.
55. Khedkar, V.; Liu, W.; Dücker, H.; Kumar, K. *Synlett* **2010**, 403.
56. Terzidis, M. A.; Tsoleridis, C. A.; Stephanidou-Stephanatou, J.; Terzis, A.; Raptopoulou, C. P.; Psycharis, V. *Tetrahedron* **2008**, 64, 11611.
57. Haas, G.; Stanton, J. L.; Winkler, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 619.
58. (a) Ghosh, C. K. *Synth. Commun.* **1978**, 8, 487. (b) Ghosh, C. K.; SinhaRoy, D. K.; Mukhopadhyay, K. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1964.