

Микроволновый синтез 2-[(E)-2-(1H-индол-3-ил)винил]гетаренов

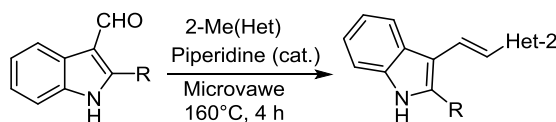
Александр В. Аксенов^{1*}, Олег Н. Надеин¹, Николай А. Аксенов¹,
Антон А. Скоморохов¹, Инна В. Аксенова¹, Михаил А. Рубин^{1,2*}

¹ Северо-Кавказский федеральный университет,
ул. Пушкина, 1, Ставрополь 355009, Россия; e-mail: alexaks05@rambler.ru

² Канзасский университет,
1251 Веское Холл Драйв, Лоренс, Канзас 6645-7582, США; e-mail: mrubin@ku.edu

Поступило 15.10.2015

Принято 3.11.2015



Разработан новый высокоэффективный метод конденсации (индол-3-ил)карбальдегидов с 2-метилазолами и 2-метилазинами под действием микроволнового облучения. Метод позволяет получать с высокими выходами структурный фрагмент бисгетарилэтиленовых флуоресцентных индикаторов, находящих широкое применение в медицинской, биоорганической и фармацевтической химии.

Ключевые слова: бензоксазол, индол, пиридин, хинолин, конденсация, микроволновый синтез.

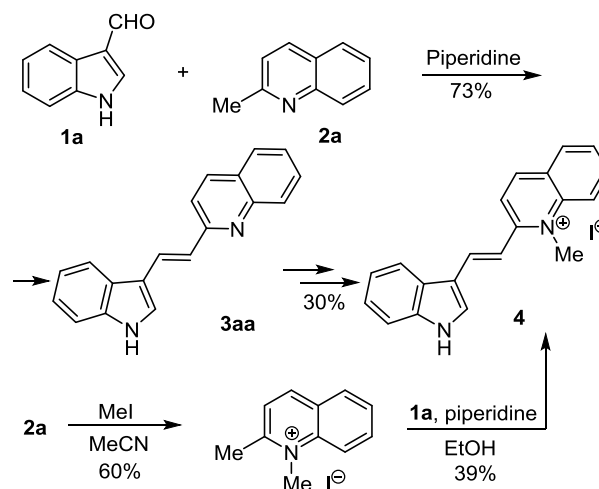
При лечении целого ряда неврологических и психиатрических расстройств, а также некоторых сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний применяются процедуры диагностики, результативность которых зависит от эффективности визуализации РНК.^{1,2} При этом ключевой проблемой часто оказывается подбор РНК-селективных сенсоров, подходящих для работы в живых клетках.^{2,3} Среди доступных агентов визуализации чаще всего используются коммерчески доступные цианиновые красители, однако они характеризуются невысокой светостойкостью и ограниченной РНК-селективностью, что создает определенные трудности их использования для покадровой визуализации препаратов.⁴

С недавнего времени для изучения структуры клеточного ядра и идентификации конкретных фрагментов РНК в живых клетках методами люминесцентной микроскопии стали использовать люминесцентные красители типа E36 – иодид 2-[(E)-2-(1H-индол-3-ил)-винил]-1-метилхинолиния,^{3,5} демонстрирующие существенно улучшенную фотостабильность и селективность по сравнению с традиционными цианиновыми индикаторами, особенно при работе *in vivo*. К тому же молекулы данного структурного типа нашли применение как высокоселективные контрастные флуоресцентные индикаторы для анализа нуклеиновых и пептидонуклеиновых кислот.⁶

Кроме того, среди подобных структур встречаются соединения с интересными биологическими свойствами, включающими противораковую⁷ и противомаларийную⁸ активность, а также ингибирование вируса иммунодефицита человека.⁹ Неудивительно, что интерес к синтезу соединений этого типа очень велик.

В недавней работе Женга² был предложен синтез красителя E36 (4) посредством *N*-алкилирования стирила 3аа с предварительной защитой индольного азота. При этом суммарный выход целевого продукта составил всего 21% (схема 1). Предложенный в той же

Схема 1



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

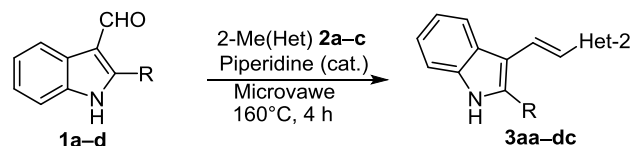
работе альтернативный путь включал кватернизацию хинальдина (**2a**) на первой стадии и последующую конденсацию полученной соли с альдегидом **1a**. Однако выход, полученный в этом случае, практически не изменился и составил около 23–24%.²

Очевидно, что проиллюстрированные на данных примерах ограничения типовых методик обсуждаемой конденсации сильно ограничивают их потенциал для комбинаторного синтеза с целью создания коллекций флуоресцентных индикаторов или библиотек для медицинского скрининга. При этом следует отметить, что подобные конденсации с участием индол-3-альдегидов, замещенных по положению 2, вообще никогда не были реализованы.

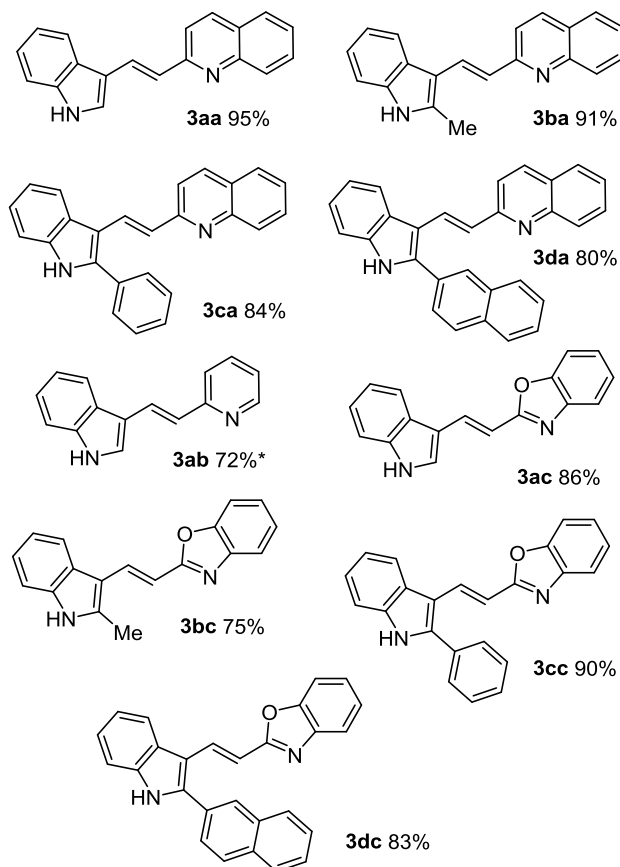
В рамках осуществляемого в нашей группе междисциплинарного проекта, направленного на изучение синтетической¹⁰ и медицинской¹¹ химии производных индола, мы заинтересовались этой проблематикой. Мы предположили, что общий высокоэффективный процесс конденсации индол-3-альдегидов с различными метилазинами и азолами можно осуществить в условиях микроволновой активации. Для проверки этой идеи смесь альдегида **1a** и хинальдина (**2a**) нагревали в микроволновом реакторе без растворителя в присутствии каталитических количеств пиперидина, варьируя температуру и осуществляя хроматографический мониторинг протекания реакции. Протекание реакции также оказалось удобно контролировать с помощью спектроскопии ЯМР ¹H, поскольку используемое почти эквимолярное соотношение реагентов позволяет легко оценивать расход исходного альдегида и наблюдать появление хорошо разрешенных сигналов продукта конденсации **3aa**. Найденные и оптимизированные для проведения процесса условия включали изотермическое нагревание смеси реагентов в присутствии каталитического количества пиперидина (20 моль %) без растворителя при 160 °C в течение 4 ч. В этих условиях продукт конденсации **3aa** образовывался количественно, а препаративный выход очищенного продукта составил 95% (схема 2). Структура и *транс*-расположение двойной связи этого соединения были однозначно подтверждены данными рентгеноструктурного анализа (рис. 1). В идентичных условиях с хинальдином (**2a**) реагировали и (индол-3-ил)карбальдегиды, замещенные по положению 2: (2-метил-1*H*-индол-3-ил)-карбальдегид (**1b**), (2-фенил-1*H*-индол-3-ил)карбальдегид (**1c**) и [2-(нафт-2-ил)-1*H*-индол-3-ил]карбальдегид (**1d**). Хотя при увеличении стерических препятствий становится заметным некоторое снижение эффективности процесса, тем не менее соответствующие гетеростильбены **3ba**, **3ca** и **3da** были получены с достаточно высокими препаративными выходами. Сходным образом и в тех же условиях легко протекали реакции с участием 2-метилбензоксазола (**2c**), приводя к образованию винилоксазолов **3ac**, **3bc**, **3cc** и **3dc**.

Реакция 1*H*-индол-3-карбальдегида (**1a**) с 2-пиколином (**2b**) при проведении ее в стандартных условиях протекала слишком медленно и, согласно данным спектров ЯМР ¹H, сопровождалась образованием смеси

Схема 2



1a R = H, **1b** R = Me, **1c** R = Ph, **1d** R = 2-naphthyl;
2a quinaldine, **2b** 2-picoline, **2c** 2-methylbenzoxazole



* Reaction conditions: DBU, MW, 240 °C, 2 h.

побочных продуктов, не содержащих *транс*-двойной связи. Дополнительная оптимизация позволила найти альтернативные условия, включающие использование ДБУ в качестве основания и проведение реакции при более высокой температуре в течение меньшего вре-

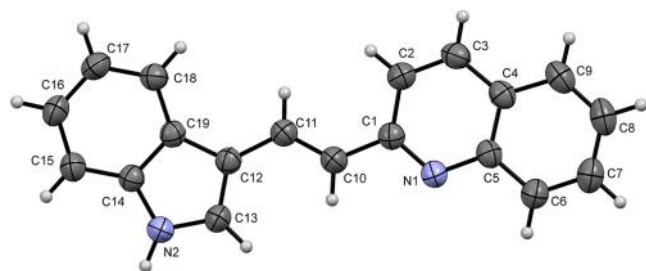


Рисунок 1. Структура соединения **3aa** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

мени (2 ч при 240 °С). Такая модификация позволила выделить продукт **3ab**, хотя и с несколько пониженным выходом, вследствие частичного осмоления реакционной смеси (схема 2).

Таким образом, был разработан новый "зеленый" метод для препаративного получения соединений, содержащих несимметричный бисгетарилэтиленовый структурный фрагмент и представляющих огромный интерес для биоорганической и медицинской химии. Синтез проводился конденсацией индол-3-илкарбальдегидов с 2-метилированными азотистыми гетероциклами, протекающей без растворителя в присутствии каталитических количеств органического основания при облучении микроволнами. По сравнению с ранее опубликованными методиками, предлагаемый процесс позволяет значительно улучшить выходы и успешно использовать даже наиболее пассивные стерически затрудненные альдегиды, замещенные по положению 2.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Shimadzu IRTracer-100 с насадкой нарушенного полного отражения PIKE MIRacle. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 , стандарт ТМС. Масс-спектры высокого разрешения (ионизация электрораспылением) записаны на спектрометре Bruker mAxis Impact в растворах в $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$, калибровка выполнена по $\text{HCO}_2\text{Na}-\text{HCO}_2\text{H}$. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Cavalier SILUFOL UV-254, элюент $\text{EtOAc}-\text{гексан}$, 1:3. Все реакции осуществлены в пробирках G10 с использованием микроволновой печи Anton Paar Monowave 300 с автоматическим контролем температуры. Используются следующие сокращения названий гетероциклов в спектрах ЯМР ^1H : Qu – хинолин, Ind – индол, Py – пиридин, Bxl – бензоксазол, Naph – нафталин.

Синтез 2-[(E)-2-(1H-индол-3-ил)винил]гетаренов 3aa–dc (общая методика). К смеси 2.5 ммоль исходного 1H-индол-3-карбальдегида **1a–d** и 3.0 ммоль соответствующего 2-метилгетарена **2a–c** добавляют 0.05 мл (0.5 ммоль) пиперидина и при перемешивании нагревают смесь в микроволновом реакторе при 160 °С в течение 4 ч. По истечении указанного времени охлажденную смесь количественно переносят в другой сосуд, используя CH_2Cl_2 (3 × 10 мл). Растворы соединений **3aa** и **3ac** упаривают в вакууме и перекристаллизовывают из EtOH. Растворы остальных продуктов концентрируют, остаток очищают с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, элюент – 5% раствор изопропанола в CH_2Cl_2 . *Примечание:* в качестве основания при проведении реакции 1H-индол-3-карбальдегида (**1a**) с 2-метилпиридином (**2b**) используют 0.075 мл (0.5 ммоль) ДБУ, микроволновое облучение осуществляют при 240 °С в течение 2 ч.

2-[(E)-2-(1H-индол-3-ил)винил]хинолин (3aa). Выход 641 мг (95%), оранжевые кристаллы, т. пл. 210–211 °С

(EtOH) (т. пл. 212–213 °С¹²), R_f 0.45. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 4600, 3403, 3161, 3053, 2921, 2854, 1505, 1455, 1423, 1337, 1312, 1221, 1141, 1009, 820, 740. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.49 (1H, уш. с, NH); 8.14–8.12 (1H, м, H Ind); 8.11 (1H, д, $J = 8.5$, H Qu); 8.08 (1H, д, $J = 9.0$, H Qu); 7.95 (1H, д, $J = 16.4$, CH=); 7.77 (1H, д, $J = 7.9$, H Qu); 7.71–7.68 (1H, м, H Qu); 7.68 (1H, д, $J = 8.5$, H Qu); 7.53 (1H, д, $J = 2.5$, H Ind); 7.47–7.45 (1H, м, H Qu); 7.44 (1H, д, $J = 16.4$, CH=); 7.44–7.42 (1H, м, H Ind); 7.28–7.26 (2H, м, H Ind). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 157.3; 148.4; 137.2; 136.4; 129.8; 129.0; 128.1; 127.6; 127.2; 126.1; 125.8; 125.3; 123.1; 121.1; 120.7; 119.2; 115.4, 111.7. Найдено, m/z : 271.1234 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2$. Вычислено, m/z : 271.1230.

3-[(E)-2-(Пиридин-2-ил)винил]-1H-индол (3ab). Выход 396 мг (72%), оранжевые кристаллы, т. пл. 190–191 °С (MeOH) (т. пл. 190–191 °С¹³), R_f 0.34. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3425, 3121, 3078, 3060, 1583, 1506, 1342, 1236, 1160, 985, 930, 802, 738, 693. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.50–8.49 (1H, м, H Py); 7.93 (1H, д, $J = 15.3$, CH=); 7.91–7.89 (1H, м, H Ind); 7.50 (1H, д, $J = 3.4$, H Ind); 7.41–7.29 (2H, м, H Py, H Ind); 7.20–7.14 (2H, м, H Ind); 7.16 (1H, д, $J = 15.7$, CH=); 6.94 (1H, уш. с, H Py); 6.76 (1H, уш. с, H Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 158.5; 149.2; 136.9; 136.6; 127.7; 127.3; 123.5; 123.4; 122.3; 122.0; 121.9; 120.9; 120.2; 115.9; 111.1. Найдено, m/z : 221.1074 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2$. Вычислено, m/z : 221.1073.

2-[(E)-2-(1H-индол-3-ил)винил]-1,3-бензоксазол (3ac). Выход 559 мг (86%), желтые кристаллы, т. пл. 182–183 °С (EtOH), R_f 0.56. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3170, 3050, 2934, 2860, 1628, 1490, 1269, 1168, 740. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.02 (1H, д, $J = 16.4$, CH=); 8.01–7.99 (1H, м, H Ind); 7.67–7.64 (1H, м, H Bxl); 7.52–7.50 (1H, м, H Ind); 7.48–7.46 (1H, м, H Bxl); 7.44–7.42 (1H, м, H Ind); 7.32–7.27 (4H, м, H Bxl, H Ind); 7.06 (1H, д, $J = 16.3$, CH=). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 164.5; 151.1; 142.5; 137.4; 136.0; 133.5; 128.1; 125.4; 124.4; 123.4; 123.0; 120.4; 119.4; 114.3; 112.0; 110.2; 109.4. Найдено, m/z : 261.1018 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, m/z : 261.1022.

2-[(E)-2-(2-Метил-1H-индол-3-ил)винил]хинолин (3ba). Выход 645 мг (91%), темно-красное масло, R_f 0.46. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3403, 3163, 3055, 2965, 1593, 1456, 1422, 1329, 1222, 949, 816, 741. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.09–8.06 (1H, м, H Ind); 8.05–8.02 (2H, м, H Qu); 7.95 (1H, д, $J = 16.4$, CH=); 7.77 (1H, д, $J = 8.0$, H Qu); 7.69–7.66 (2H, м, H Qu); 7.50–7.46 (1H, м, H Qu); 7.44–7.40 (1H, м, H Ind); 7.38 (1H, д, $J = 16.4$, CH=); 7.29–7.27 (2H, м, H Ind); 2.75 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 157.8; 148.5; 136.8; 136.2; 129.7; 129.3; 127.9; 127.6; 127.1; 126.3; 125.9; 125.5; 124.3; 121.0; 120.8; 120.2; 119.4; 115.5; 111.0; 25.4. Найдено, m/z : 285.1389 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2$. Вычислено, m/z : 285.1386.

2-[(E)-2-(2-Метил-1H-индол-3-ил)винил]-1,3-бензоксазол (3bc). Выход 514 мг (75%), светло-желтое масло, R_f 0.58. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3249, 3054, 2967, 2861, 1616, 1456, 1242, 952, 737. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.02 (1H, д, $J = 16.4$, CH=); 7.96–7.94 (1H, м, H Ind); 7.66–7.65 (1H, м, H Bxl); 7.47–7.45 (2H, м, H Bxl, H Ind); 7.30–7.26 (4H, м, H Bxl, H Ind); 7.05 (1H, д, $J = 16.4$, CH=); 2.64 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C ,

δ , м. д.: 163.8; 150.5; 146.7; 140.7; 137.2; 135.8; 135.0; 126.1; 124.2; 123.9; 123.6; 123.0; 121.0; 118.9; 115.0; 110.8; 109.9; 12.4. Найдено, m/z : 275.1184 [M+H]⁺. C₁₈H₁₅N₂O. Вычислено, m/z : 275.1179.

2-[(E)-2-(2-Фенил-1H-индол-3-ил)винил]хинолин (3ca).¹⁴ Выход 728 мг (84%), темно-красное масло, R_f 0.52. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3156, 3058, 2963, 1597, 1450, 1311, 1245, 1073, 952, 743, 695. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 8.20–8.18 (1H, м, H Ind); 8.05–8.02 (2H, м, H Qu); 7.93 (1H, д, J = 16.4, CH=); 7.78–7.73 (1H, м, H Qu); 7.70–7.65 (2H, м, H Qu); 7.63–7.61 (2H, м, H Ph); 7.50–7.46 (3H, м, H Ph); 7.43–7.40 (3H, м, H Qu, H Ind, CH=); 7.28–7.24 (2H, м, H Ind). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 159.0; 150.1; 148.2; 146.9; 137.5; 136.7; 135.3; 135.1; 131.3; 130.1; 129.6; 129.3; 128.5; 127.5; 126.3; 125.8; 125.0; 124.3; 123.0; 122.1; 121.2; 115.0; 111.1. Найдено, m/z : 347.1540 [M+H]⁺. C₂₅H₁₉N₂. Вычислено, m/z : 347.1543.

2-[(E)-2-(2-Фенил-1H-индол-3-ил)винил]-1,3-бензоксазол (3cc). Выход 757 мг (90%), светло-желтое масло, R_f 0.63. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3442, 3230, 3063, 2937, 2858, 2360, 1616, 1451, 1241, 741, 696. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 8.00 (1H, д, J = 16.3, CH=); 7.99–7.96 (1H, м, H Ind); 7.63–7.61 (3H, м, H Bxl, H Ph); 7.56–7.51 (3H, м, H Ph); 7.38–7.36 (2H, м, H Bxl, H Ind); 7.32–7.28 (4H, м, H Bxl, H Ind); 7.04 (1H, д, J = 16.3, CH=). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 165.0; 152.3; 149.0; 147.7; 142.1; 138.4; 137.2; 135.5; 130.3; 129.7; 129.4; 126.3; 124.6; 124.0; 123.4; 123.0; 122.6; 120.5; 115.2; 111.2. Найдено, m/z : 337.1340 [M+H]⁺. C₂₃H₁₇N₂O. Вычислено, m/z : 337.1335.

2-[(E)-2-[2-(Нафталин-2-ил)-1H-индол-3-ил]винил]-хинолин (3da). Выход 793 мг (80%), темно-красное масло, R_f 0.68. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3180, 3054, 2967, 1597, 1426, 1304, 1237, 950, 818, 745. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 8.29–8.27 (1H, м, H Ind); 8.11 (1H, уш. с, H Naph); 8.06–7.99 (4H, м, H Naph, H Qu, CH=); 7.94–7.91 (2H, м, H Naph); 7.79–7.74 (2H, м, H Naph, H Qu); 7.70–7.63 (2H, м, H Qu); 7.58–7.55 (2H, м, H Naph); 7.50–7.42 (3H, м, H Qu, H Ind, CH=); 7.31–7.27 (2H, м, H Ind). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 157.8; 148.4; 140.0; 136.4; 129.8; 129.6; 128.9; 128.7; 128.1; 127.9; 127.1; 126.8; 126.7; 126.1; 125.8; 125.6; 124.0; 123.3; 123.2; 122.4; 122.1; 121.3; 121.2; 120.7; 120.2; 118.6; 111.8; 111.1. Найдено, m/z : 397.1705 [M+H]⁺. C₂₉H₂₁N₂. Вычислено, m/z : 397.1699.

2-[(E)-2-[2-(Нафталин-2-ил)-1H-индол-3-ил]винил]-1,3-бензоксазол (3dc). Выход 802 мг (83%), светло-желтое масло, R_f 0.75. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3213, 3055, 2941, 2858, 1616, 1446, 1241, 820, 743. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 8.95 (1H, уш. с, NH); 8.12 (1H, д, J = 16.3, CH=); 8.08–8.06 (2H, м, H Ind, H Naph); 7.98–7.95 (1H, м, H Naph); 7.91–7.82 (3H, м, H Naph); 7.66–7.64 (1H, м, H Bxl); 7.57–7.55 (2H, м, H Naph); 7.50–7.42 (2H, м, H Bxl, H Ind); 7.33–7.25 (4H, м, H Bxl, H Ind); 7.13 (1H, д, J = 16.3, CH=). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 161.7; 151.6; 149.0; 141.9; 138.0; 137.2; 135.8; 133.8; 133.2; 129.8; 129.3; 128.6; 128.1; 127.7; 127.5; 127.4; 126.8; 126.4; 126.3; 124.7; 123.5; 122.6; 122.1; 121.3; 115.4; 112.0; 111.2. Найдено, m/z : 387.1495 [M+H]⁺. C₂₇H₁₉N₂O. Вычислено, m/z : 387.1492.

Рентгеноструктурный анализ соединения 3aa проведен на дифрактометре Agilent SuperNova с

детектором AtlasS2 CCD, рентгеновский монохроматор (CuK α 1.54184 Å), сканирование при 291.86 К. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS и уточнена с помощью полноматричного МНК по всем F²-данным, используя программный комплекс SHELXL¹⁵ в сочетании с графическим интерфейсом OLEX2. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1431568).

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (грант МК-5733.2015.3).

Список литературы

- (a) MacLaren, D. C.; Toyokuni, T.; Cherry, S. R.; Barrio, J. R.; Phelps, M. E.; Herschman, H. R.; Gambhir, S. S. *Biol. Psychiatr.* **2000**, *48*, 337. (b) Bartlett, D. W.; Su, H.; Hildebrandt, I. J.; Weber, W. A.; Davis, M. E. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104*, 15549. (c) Tian, X.; Aruva, M. R.; Zhang, K.; Shanthly, N.; Cardi, C. A.; Thakur, M. L.; Wickstrom, E. *J. Nucl. Med.* **2007**, *48*, 1699. (d) Cherry, S. R. *J. Nucl. Med.* **2006**, *47*, 1735. (e) de Vries, E. F. J.; Vroegh, J.; Dijkstra, G.; Moshage, H.; Elsinga, P. H.; Jansen, P. L. M.; Vaalburg, W. *Nucl. Med. Biol.* **2004**, *31*, 605. (f) Perera, R. J.; Ray, A. *BioDrugs* **2007**, *21*, 97.
- Wang, M.; Gao, M.; Miller, K. D.; Sledge, G. W.; Hutchins, G. D.; Zheng, Q.-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2300.
- Li, Q.; Chang, Y.-T. *Nat. Protoc.* **2006**, *1*, 2922.
- (a) Ballou, B.; Fisher, G.W.; Deng, J. S.; Hakala, T. R.; Srivastava, M.; Farkas, D. L. *Cancer Detect. Prev.* **1998**, *22*, 251. (b) Bogdanov, A. A., Jr.; Lin, C. P.; Simonova, M.; Matuszewski, L.; Weissleder, R. *Neoplasia* **2002**, *4*, 228.
- Li, Q.; Kim, Y.; Namm, J.; Kulkarni, A.; Rosania, G. R.; Ahn, Y.-H.; Chang, Y.-T. *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 615.
- (a) Bohländer, P. R.; Vilaivan, T.; Wagenknecht, H. A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9223. (b) Bohländer, P. R.; Wagenknecht, H.-A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7458.
- Barresi, V.; Bonaccorso, C.; Consiglio, G.; Goracci, L.; Musso, N.; Musumarra, G.; Satriano, C.; Fortuna, C. G. *Mol. BioSystems* **2013**, *9*, 2426.
- Teguh, S. C.; Klonis, N.; Duffy, S.; Lucantoni, L.; Avery, V. M.; Hutton, C. A.; Baell, J. B.; Tilley, L. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6200.
- Hinkov, A.; Yosifova, L.; Todorova, E.; Raleva, S.; Pavlov, A.; Chervenkov, S.; Dundarova, D.; Argirova, R. *Auton. Autacoid Pharmacol.* **2010**, *30*, 107.
- (a) Aksenov, A. V.; Smirnov, A. N.; Aksenov, N. A.; Aksenova, I. V.; Matheny, J. P.; Rubin, M. *RCS Adv.* **2015**, *5*, 8647. (b) Aksenov, A. V.; Smirnov, A. N.; Aksenov, N. A.; Aksenova, I. V.; Bijieva, A. S.; Rubin, M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9786. (c) Aksenov, A. V.; Smirnov, A. N.; Aksenov, N. A.; Aksenova, I. V.; Frolova, L. V.; Kornienko, A.; Magedov, I. V.; Rubin, M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9305.
- Aksenov, A.; Smirnov, A.; Magedov, I.; Reisenauer, M.; Aksenov, N.; Aksenova, I.; Pendleton, A.; Nguyen, G.; Johnston, R.; Rubin, M.; De Carvalho, A.; Kiss, R.; Mathieu, V.; Lefranc, F.; Correa, J.; Cavazos, D.; Brenner, A.; Bryan, B.; Rogelj, S.; Kornienko, A.; Frolova, L. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2206.
- Bahner, C. T.; Kinder, H.; Gutman, L. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 397.
- De Silva, S. O.; Snieckus, V. *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 1294.
- Wang, S.; Kim, Y. K.; Chang, Y.-T. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 460.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.