

## Многокомпонентные и домино-реакции с участием 3-ароилакриловых кислот в синтезе гетероциклов

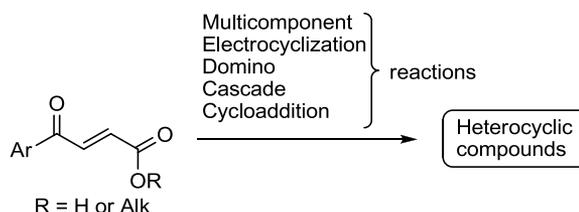
Татьяна В. Березкина<sup>1\*</sup>, Надежда Н. Колос<sup>2</sup>, Василий А. Бакулев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: tetber@mail.ru

<sup>2</sup> Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, пл. Свободы, 4, Харьков 61022, Украина; e-mail: kolos\_n@ukr.net

Поступило 12.07.2016

Принято 20.07.2016



Обобщены литературные данные о гетероциклизациях 3-ароилакриловых кислот и их эфиров за последние 15 лет. Многокомпонентные, каскадные, домино-реакции, реакции циклоприсоединения и электроциклизации, в которых участвуют 3-ароилакриловые кислоты и их эфиры, позволяют получать пяти- и шестичленные ароматические и неароматические (в том числе и хиральные) кислород- или азотсодержащие моноциклические гетероциклы, спиросоединения, а также конденсированные би- и трициклические системы.

**Ключевые слова:** 3-ароилакриловые кислоты, домино-реакции, каскадные реакции, многокомпонентные реакции, присоединение по Михаэлю, циклоприсоединение, электроциклизации.

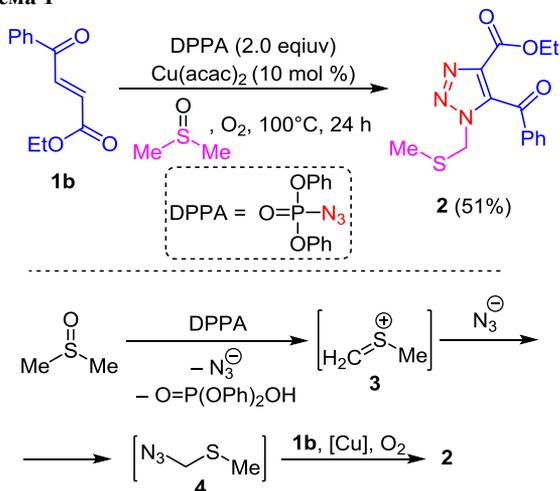
3-Ароилакриловые кислоты (ААК) **1a** и их эфиры **1b** обладают высоким синтетическим потенциалом и широко используются в синтезе разнообразных гетероциклических соединений.<sup>1</sup> ААК коммерчески доступны или могут быть легко синтезированы.<sup>2</sup> Широкие синтетические возможности ААК обусловлены наличием в молекулах этих соединений трех электрофильных центров (карбоксовая группа, связь С=С и карбонильная группа) и оксадиеновой системы и способностью образовывать гетероциклы в результате взаимодействия как с полинуклеофильными реagenтами, так и с диенофилами. Современные методы органического синтеза, включающие домино- и многокомпонентные реакции, позволяют довольно легко получать из ААК ароматические и сложные неароматические гетероциклы, в том числе содержащие несколько хиральных центров. Обзоров на эту тему ранее опубликовано не было. В настоящем мини-обзоре представлены перициклические, многокомпонентные, каскадные, электроциклические и домино-реакции ААК и их эфиров, описанные за последние 15 лет. Реакции рассмотрены с точки зрения участия того или иного реакционного центра молекул **1a,b** либо их комбинации.

### Реакции с участием активированной связи С=С

**Синтез тризамещенных 1,2,3-триазолов.** Авторами работы<sup>3</sup> представлена прямая региоселективная трансформация эфира **1b**, дифенилфосфорилзида (DPPA) и ДМСО в тризамещенный триазол **2**, катализируемая ацетатом меди (схема 1). Реакция включает [3+2]-циклоприсоединение азидной группы к активированной связи С=С молекулы **1b**. ДМСО в данной реакции является не только растворителем, но и источником серосодержащего фрагмента. Электрофильное замещение происходит при повышенной температуре между DPPA и ДМСО с элиминированием азид-иона, что приводит к генерированию классического тиониевого иона **3**.<sup>4</sup> Последующая нуклеофильная атака азидионом дает ключевой интермедиат – азид **4**, который вступает в реакцию циклоприсоединения с эфиром **1b** с образованием 1,2,3-триазинолина (схема 1). Окисление промежуточного триазинолина системой Cu(II) – кислород воздуха<sup>5</sup> приводит к конечному продукту реакции **2**.

**Синтез хроман-2-онов и трициклических γ-лактонов.** Лиу с соавторами<sup>6</sup> предложена одnoreакторная пятистадийная многокомпонентная энантиоселективная домино-реакция эфиров ААК **1b** с 2-гидроксикоричными

Схема 1



альдегидами **5** в присутствии хирального пирролидина **6** в качестве катализатора и эфира Ганча **7** в качестве гидридного донора в разных растворителях, приводящая к хиральным хроман-2-онам **10** с хорошими выходами и высокой энантиоселективностью (схема 2). Процесс

Схема 2

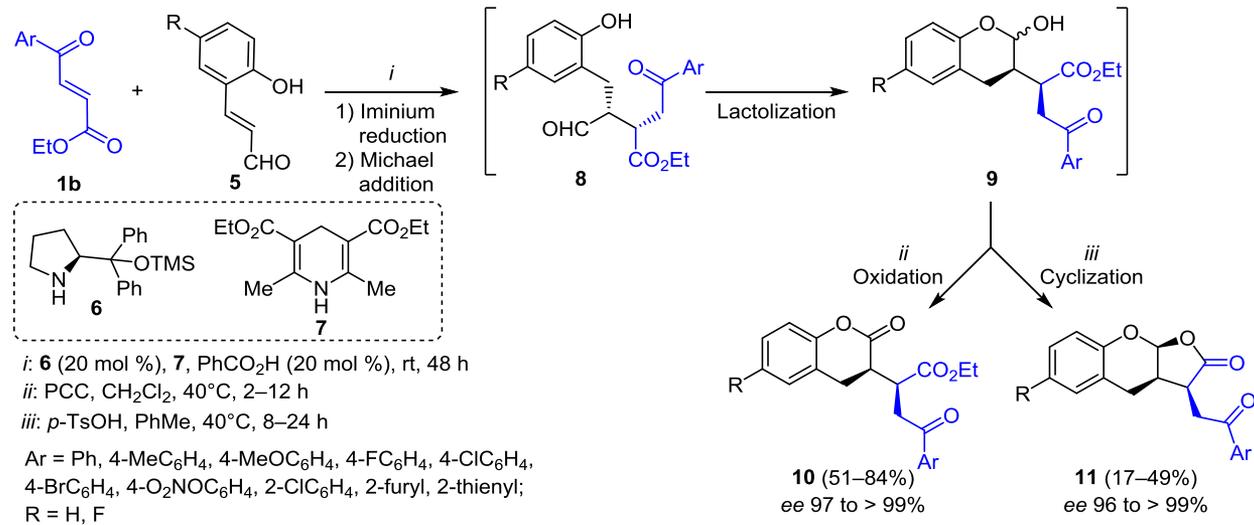
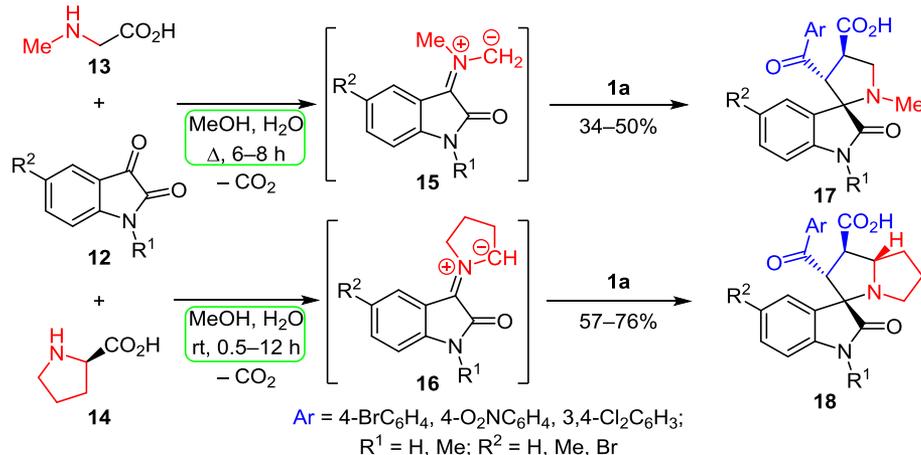


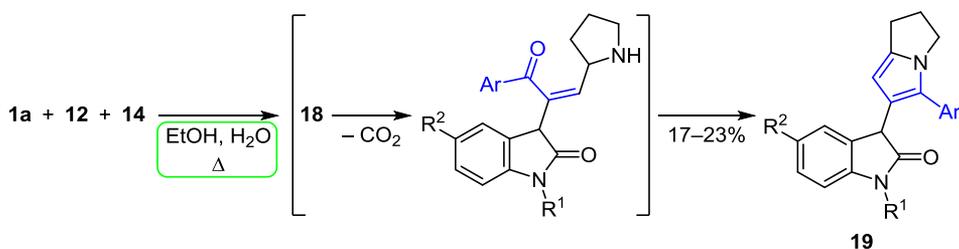
Схема 3



проходит через восстановление связи C=C альдегида **5**, его присоединение по Михаэлю к молекуле **1b** с образованием интермедиата **8**, который циклизуется в лактол **9**. Катализ *p*-TsOH на последней стадии реакции позволяет получить трициклические  $\gamma$ -лактоны **11**, которые являются интермедиатами в синтезе многих природных соединений, в частности фитотоксического метаболита албоатрина.<sup>7</sup> Окисление лактола **9** хлорхроматом пиридиния (PCC) приводит к хроман-2-онам **10**.

**Синтез спироциклических соединений.** Недавно Липсон с сотр.<sup>8</sup> обнаружила, что 1,3-дипольное циклоприсоединение генерированных из изатиннов **12** и саркозина (**13**) или пролина (**14**) нестабилизированных азометинилидов **15**, **16** к ААК **1a** в водном метаноле при кратковременном кипячении либо при комнатной температуре приводит соответственно к спиропирролидинам **17** или спиропирролизидинам **18** (схема 3). Процесс является регио- и стереоселективным. При повышении температуры реакции с участием пролина (**14**) (водный этанол, кипячение) образуются дигидропирролизинилинды **19** (схема 4). Предполагается, что вначале образуются соединения **18**, которые претерпевают раскрытие спироцикла, сопровождающееся

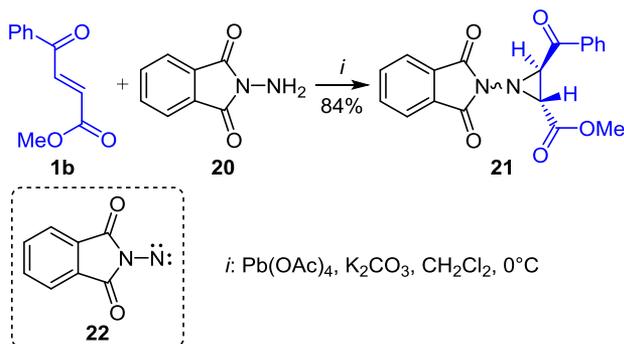
Схема 4



декарбоксилированием и рециклизацией с участием атома азота пирролидинового цикла в пирролизинил-индолоны **19**. Таким образом, региоселективность трехкомпонентной конденсации может контролироваться температурой реакции и реакционной средой.

**Синтез *N*-фталимидазиридинов.** Окислительное имидоазиридинирование эфира **1b** 50% избытком *N*-аминофталимида **20** проходит через стадию образования промежуточного имидонитрена **22** (схема 5).<sup>9</sup> *N*-Фталимидазиридин **21** образуется в виде смеси двух инвертомеров в соотношении 1:0.7 (данные спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H), что является результатом инверсии эндоциклического атома азота.<sup>9</sup> КССВ свидетельствуют о *транс*-расположении протонов азиридинового цикла, а значит и о стереоспецифичности присоединения имидонитрена.

Схема 5



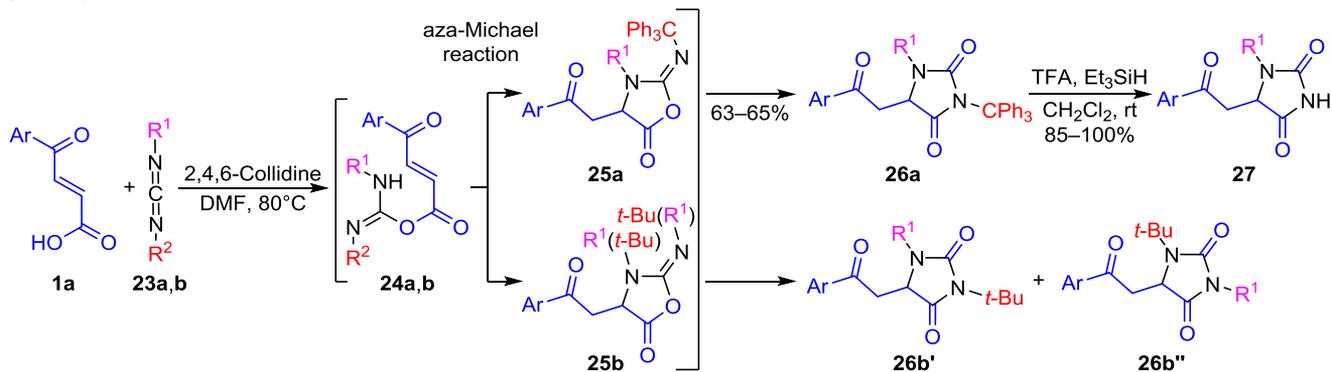
### Реакции с участием карбоксильной группы

**Синтез гидантоинов.** Взаимодействие ААК **1a** с несимметричными карбодиимидами **23a,b** в присутствии основания приводит к образованию 1,3,5-три-

замещенных гидантоинов.<sup>10</sup> Этот домино-процесс включает стадию образования аддуктов **24a,b**, которые циклизуются в оксазолимины **25a,b** в результате азареакции Михаэля с последующей перегруппировкой в гидантоины **26** (схема 6). В случае использования тритилкарбодиимида **23a** циклизация проходит региоселективно. При обработке гидантоинов **26a** 10% раствором трифторуксусной кислоты в присутствии триэтилсилана легко образуются труднодоступные 1,5-дизамещенные гидантоины **27**.<sup>11</sup> В случае *трет*-бутилкарбодиимида **23b** реакция циклизации не селективна, образуется смесь двух региоизмерных интермедиатов **25b** и, как следствие, эквимольная смесь изомерных гидантоинов **26b'**, **26b''**.<sup>10</sup>

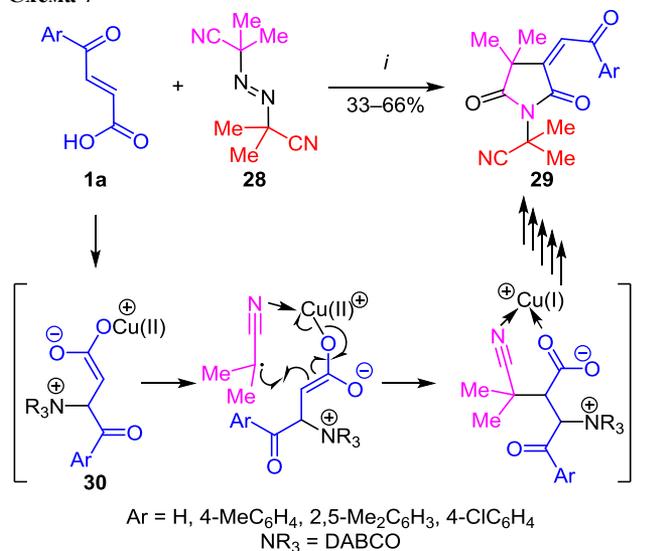
**Синтез пирролидин-2,5-дионов.** Хуанг с соавторами<sup>12</sup> предложили интересную каскадную реакцию ААК **1a** с азобис(изобутилнитрилом) (**28**) в присутствии 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октана (DABCO), Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и солей меди, позволяющую быстро синтезировать функционализированные пирролидин-2,5-дионы **29**, производные которых проявляют противосудорожную и противовоспалительную активность.<sup>13</sup> AIBN (**28**) – один из наиболее часто используемых радикальных инициаторов в химии полимеров и органическом синтезе, обычно он не является реагентом. В данном случае этот реагент является источником фрагмента C–N новообразованного пиррольного цикла, DABCO выступает в качестве амина, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> – окислителя, ион меди является кислотой Льюиса, необходимой для координации нитрильного радикала, а спирт и вода стабилизируют цвиттер-ионный интермедиат (енолят **30**), образующийся на первой стадии (схема 7). Акрилофеноновый фрагмент молекулы **1a** остается незатронутым, реакция проходит с участием карбоксильной группы и

Схема 6



Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> = Ph, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *i*-Pr, *n*-Bu; **23–24 a** R<sup>2</sup> = CPh<sub>3</sub>, **b** R<sup>2</sup> = *t*-Bu

Схема 7



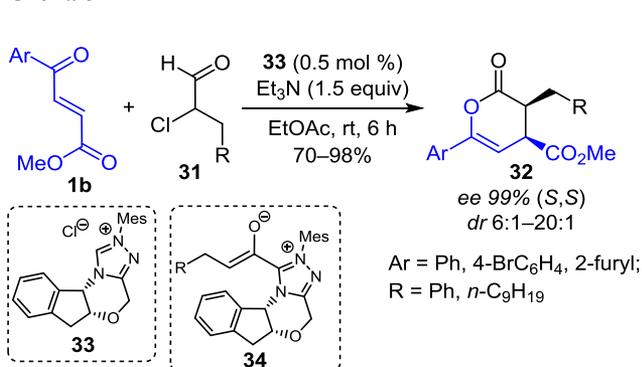
*i*: Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (10 mol %), Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv), DABCO (2 equiv), (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub> (12 mol %), H<sub>2</sub>O (0.6 equiv), Xylene, 100°C, 3 h

атома С-2 с образованием (*Z*)-пирролидин-2,5-дионов **29**. Взаимодействие проходит гладко и с приемлемыми выходами.<sup>12</sup>

### Реакции с участием оксадиенового фрагмента

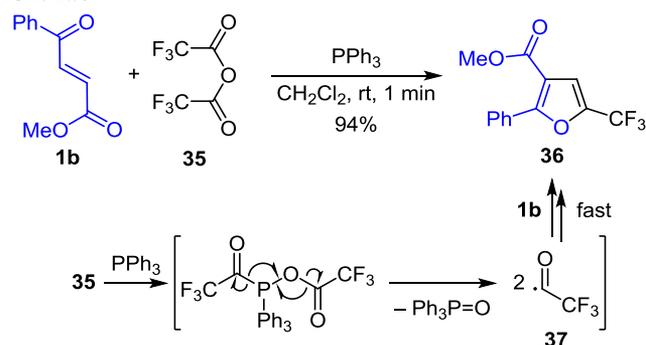
**Синтез дигидропиран-2-онов.** В работе<sup>14</sup> описана энантиоселективная 1-оксадиеновая реакция Дильса–Альдера метиловых эфиров ААК **1b** с рацемическими α-хлоральдегидами **31** (схема 8), которые являются предшественниками диенофилов. Нерацемические 3,4,6-тризамещенные дигидропиран-2-оны **32** образуются в мягких реакционных условиях с использованием небольшого количества хиральной триазолиевой соли **33** в качестве катализатора. Объемный мезитильный заместитель необходим для увеличения выхода продукта и энантиоселективности присоединения.<sup>15</sup> Высокая *цис*-диастереоселективность процесса объяснима стереоселективным образованием (*Z*)-енолята **34**, полученного элиминированием HCl из диастереомерного аддукта катализатор **33** – альдегид **31**,<sup>14</sup> в сочетании с высокой селективностью образования *эндо*-аддукта в перicyклической реакции.<sup>16</sup>

Схема 8



**Синтез трифторзамещенных фуранов.** Как показали Ванг с коллегами,<sup>17</sup> каскадная реакция метилового эфира **1b** с трифторуксусным ангидридом (**35**) в присутствии PPh<sub>3</sub> проходит за секунды, и трифторметилфуран **36** образуется с высоким выходом (схема 9). Ангидрид **35** реагирует с PPh<sub>3</sub> очень быстро и генерирует высоко-реакционноспособный радикал **37**, который инициирует процесс и принимает участие в трансформации.

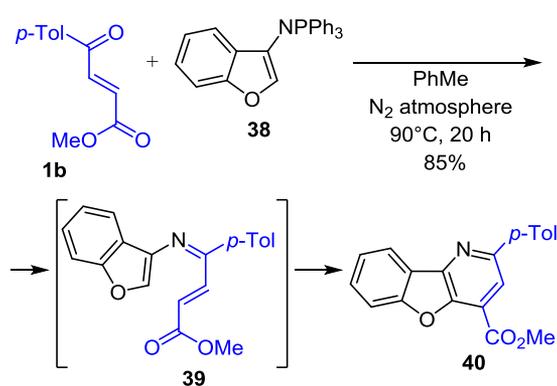
Схема 9



Данный подход можно использовать и для других субстратов.<sup>17</sup> Следует отметить, что описанные ранее методы синтеза фармакологически важных трифторзамещенных фуранов<sup>18</sup> требовали катализа переходными металлами, специальных реагентов, высоких температур и проведения реакций в несколько стадий,<sup>19</sup> выходы продуктов при этом были невысокими.

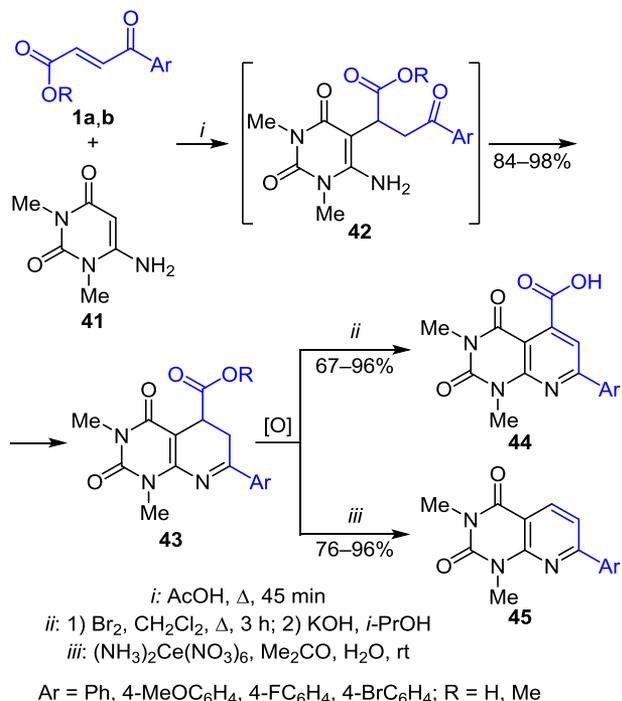
**Синтез [1]бензофуоро[3,2-*b*]пиридинов.** Авторы работы<sup>20</sup> исследовали реакцию метиловых эфиров ААК **1b** с иминофосфораном **38** (схема 10). Показано, что взаимодействие этих соединений происходит как азаприсоединение по Виттигу с образованием азагекса-1,3,5-триенового интермедиата **39**, который подвергается термической *β*-электроциклизации и дегидрированию в неизвестный ранее [1]бензофуоро[3,2-*b*]пиридин **40**.

Схема 10



**Синтез пиридо[2,3-*d*]пиримидинов.** Реакция ААК **1a** и их эфиров **1b** с 1,3-диметил-6-аминоурацилом (**41**) через стадию образования аддукта Михаэля **42** с последующей циклоконденсацией приводит к гексагидропиридо[2,3-*d*]пиримидинам **43** (схема 11).<sup>21</sup> Было установлено, что, в зависимости от природы окисли-

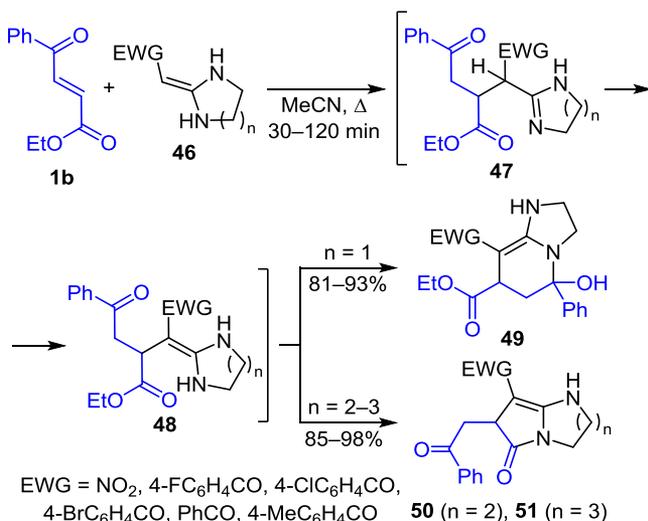
Схема 11



теля, неароматические продукты **43** превращаются в тетрагидропиримидины **44** или в продукты их декарбокислирования **45**. Производные пиrido[2,3-*d*]пиримидинов интересны для медицинской химии в связи с проявлением этими соединениями разнообразных видов биологической активности: ингибирования фосфоэстеразы,<sup>22</sup> анальгетическим,<sup>23</sup> противовирусным,<sup>24</sup> антимикробным<sup>25</sup> и противоопухолевым<sup>26</sup> действием.

**Синтез имидазо[1,2-*a*]пиримидинов.** Региоселективное азаенприсоединение пятичленных аминалей гетероциклических кетенов (АГК) **46** (схема 12,  $n = 1$ ) к эфиру **1b** в отсутствие катализаторов проходит с образованием  $\alpha$ -аддукта **47**, который трансформируется

Схема 12



в интермедиат **48** в результате имин-енаминной таутомеризации.<sup>27</sup> Последующая внутримолекулярная конденсация с участием ароматического фрагмента приводит к имидазо[1,2-*a*]пиримидинам **49**.

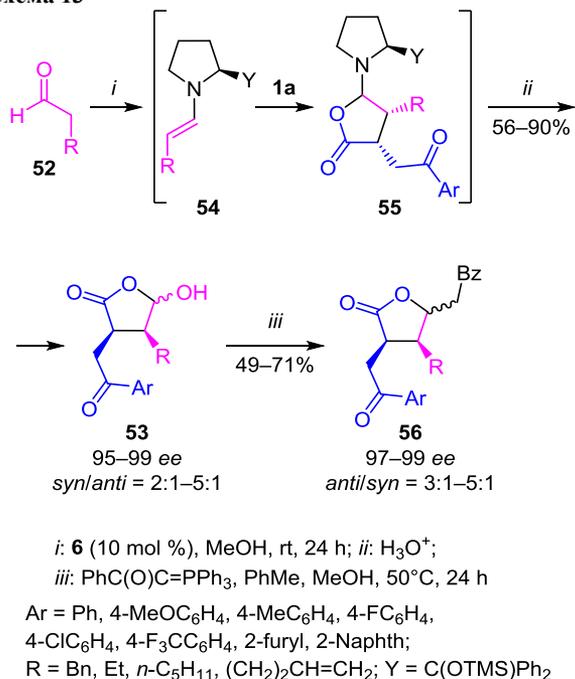
### Реакции с участием карбоксиэтенового фрагмента

**Синтез пирроло[1,2-*a*]пиримидинов и пирроло[1,2-*a*][1,3]дiazепинов.** Шести- и семичленные АГК **46** (схема 12,  $n = 2-3$ )<sup>27</sup> реагируют с эфиром **1b** с участием карбоксиэтенового фрагмента, что позволяет синтезировать пирроло[1,2-*a*]пиримидин-6-оны **50** и пирроло[1,2-*a*][1,3]дiazепин-7-оны **51**.

Таким образом, размер цикла АГК **46** определяет направление циклизации и тем самым тип получаемого гетероцикла – **49** или **50**, **51**.

**Синтез хиральных  $\gamma$ -лактолов и  $\gamma$ -лактонов.** ААК **1a** вступают в аминокаталитическую каскадную циклизацию с альдегидами **52**,<sup>28</sup> образуя синтетически важные хиральные  $\gamma$ -лактолы **53**<sup>29</sup> с высокой энантиоселективностью. На первой стадии процесса происходит конденсация альдегида **52** с катализатором – вторичным амином **6**, в результате чего генерируется хиральный енамин **54**, который реагирует с кислотой **1a**, превращаясь в циклический аминаль **55** (схема 13).<sup>28</sup> Кислотно-катализируемый гидролиз аминаля дает лактол **53**. Реакция толерантна к объему и характеру заместителей обоих компонентов и может проводиться в граммовых количествах реагентов. Лактолы **53** могут быть легко превращены в хиральные тризамещенные  $\gamma$ -лактоны **56**<sup>30</sup> по тандемной реакции присоединения по Виттигу/окса-Михаэлю.<sup>31</sup> Последние являются практически важными гетероциклами, среди которых известны соединения с антибактериальными, противовоспалительными и противовирусными свойствами.<sup>32</sup>

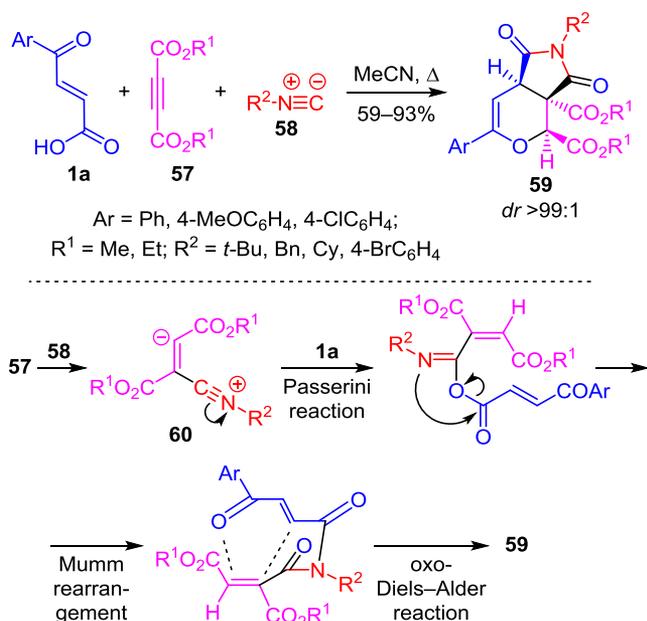
Схема 13



### Реакции с участием ароилакрилатного фрагмента

**Синтез гексагидропирано[3,4-с]пирролов.** Гао с соавторами<sup>33</sup> предложили интересную трехкомпонентную циклизацию АКК **1a**, диалкилацетилендикарбоксилатов **57** и изонитрилов **58**, приводящую к функционализированному пирано[3,4-с]пирролам **59** с хорошими выходами и высокой диастереоселективностью (*dr* > 99:1) (схема 14). Описанные ранее методы построения функционализированных пирано[3,4-с]пирролов были многостадийными, имели ограниченную область использования субстратов, требовали металлокатализа и сложной процедуры выделения.<sup>34</sup>

Схема 14



Данный каскадный процесс, затрагивающий все три электрофильных центра молекулы **1a**, включает образование 1,3-диполя Хьюзгена **60**, генерированного *in situ* путем присоединения изонитрила **58** к электронодефицитному алкину **57**, реакцию типа реакции Пассерини, перегруппировку Мумма<sup>35</sup> и оксо-реакцию Дильса–Альдера, что приводит к образованию двух циклов и шести новых σ-связей (C–N, C–O и C–H). Установлено, что наличие электроноакцепторных заместителей в арильном цикле соединения **1a** способствует повышению реакционной способности и селективности процесса. Природа заместителя R<sup>2</sup> в молекуле изонитрилов **58** не влияет на их реакционную способность. Высокая функционализация полученных пирано[3,4-с]пирролов **59** делает их подходящими субстратами для дальнейших химических модификаций.

Настоящий обзор обобщает и расширяет имеющиеся в литературе представления о реакционной способности 3-ароилакриловых кислот и их сложных эфиров, сводившиеся к присоединению по наиболее электро-

фильному α-атому активированной двойной связи молекулы и последующей циклизации при наличии второго нуклеофильного центра. В работах последних лет показано, что ароилакриловые кислоты могут выступать активными реагентами в различных многокомпонентных, домино-реакциях, включая перициклические, по каждому из трех электрофильных центров молекулы. Использование катализаторов различной природы позволяет добиться высокой регио- и стереоселективности в синтезе кислород- и азотсодержащих гетероциклов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 14-03-01033) и Министерства образования и науки (госзадание, проект № 4.1626.2014/К).

### Список литературы

- (a) Beryozkina, T. V.; Kolos, N. N.; Musatov, V. I.; Orlov, V. D. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, 55, 1056. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2006**, 1018.] (b) Beryozkina, T. V.; Kolos, N. N.; Orlov, V. D.; Zubatyuk, R. I.; Shishkin, O. V. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, 179, 2153. (c) Kolos, N.; Beryozkina, T.; Orlov, V. *Heterocycles* **2003**, 60, 2115. (d) Kolos, N.; Beryozkina, T.; Orlov, V. *Mendeleev Commun.* **2002**, 91. (e) Kolos, N. N.; Tishchenko, A. A.; Orlov, V. D.; Berezkina, T. B.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, 37, 1289. [*Химия гетероцикл. соединений* **2001**, 1407.] (f) Kolos, N. N.; Kovalenko, L. Yu.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Konovalova, I. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, 1397. [*Химия гетероцикл. соединений* **2007**, 1646.] (g) Kolos, N. N.; Kovalenko, L. U.; Borovskoy, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 47, 983. [*Химия гетероцикл. соединений* **2011**, 1198.] (h) El-Sakka, S. S.; Soliman, M. H.; Abdullah, R. S. *J. Chem. Sci.* **2014**, 126, 1883. (j) Yaseen, R.; Ekinici, D.; Senturk, M.; Hameed, A. D.; Ovais, S.; Rathore, P.; Samim, M.; Javed, K.; Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 1337.
- (a) Onoue, K.; Shintou, T.; Zhang, C. S.; Itoh, I. *Chem. Lett.* **2006**, 35, 22. (b) Sonye, J. P.; Koide, K. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6254. (c) Runcie, K. A.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.* **2002**, 974. (d) Tolstoluzhsky, N. V.; Gorobets, N. Yu.; Kolos, N. N.; Desenko, S. M. *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 893.
- Shen, T.; Huang, X.; Liang, Y.-F.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2015**, 17, 6186.
- (a) Smith, L. H. S.; Coote, S. C.; Sneddon, H. F.; Procter, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 5832. (b) Akai, S.; Kita, Y. *Top. Curr. Chem.* **2007**, 274, 35. (c) Abe, T.; Ikeda, T.; Itoh, T.; Hatae, N.; Toyota, E.; Ishikura, M. *Heterocycles* **2014**, 88, 187.
- (a) Yang, B.; Zou, M.-C.; Chen, F.; Fan, K.-J. *Synth. Commun.* **2015**, 45, 376. (b) Janreddy, D.; Kavala, V.; Kuo, C.-W.; Chen, W.-C.; Ramesh, C.; Kotipalli, T.; Kuo, T.-S.; Chen, M.-L.; He, C.-H.; Yao, C.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2918.
- Sun, X.-L.; Chen, Y.-H.; Zhu, D.-Y.; Zhang, Y.; Liu, Y.-K. *Org. Lett.* **2016**, 18, 864.
- Biswas, B.; Sarkar, D.; Venkateswaran, R. V. *Tetrahedron* **2008**, 64, 3212.
- Pavlovskaya, T. L.; Yaremenko, F. G.; Lipson, V. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Musatov, V. I.; Karpenko, A. S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 117.
- Kuznetsov, M. A.; Voronin, V. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 47, 173. [*Химия гетероцикл. соединений* **2011**, 219.]
- Olimpieri, F.; Bellucci, M. C.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6179.

11. Kumar, V.; Kaushik, M. P.; Mazumdar, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1910.
12. Xie, Y.; Guo, S.; Wu, L.; Xia, C.; Huang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 5900.
13. Chien, S.-C.; Chen, M.-L.; Kuo, H.-T.; Tsai, Y.-C.; Lin, B.-F.; Kuo, Y.-H. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 7017.
14. He, M.; Uc, G. J.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15088.
15. Kerr, M. S.; Read de Alaniz, J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10298.
16. He, M.; Struble, J. R.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8418.
17. Wang, Y.; Luo, Y.-C.; Hu, X.-Q.; Xu, P.-F. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5346.
18. (a) Inoue, T.; Watanabe, S.; Yamagishi, T.; Arano, Y.; Morita, M.; Shimada, K. WO Patent 2010137351. (b) Yoakim, C.; Bailey, M. D.; Bilodeau, F.; Carson, R. J.; Fader, L.; Kawai, S.; Laplante, S.; Simoneau, B.; Surprenant, S.; Thibeault, C.; Tsantrizos, Y. S. WO Patent 2010130034. (c) Griffioen, G.; Van Dooren, T.; Rojas de la Parra, V.; Marchand, A.; Allasia, S.; Kilonda, A.; Chaltin, P. WO Patent 2010142801.
19. (a) Kino, T.; Nagase, Y.; Ohtsuka, Y.; Yamamoto, K.; Uraguchi, D.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 98. (b) Pang, W.; Zhu, S.; Xin, Y.; Jiang, H.; Zhu, S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 1261. (c) Zhang, D.; Yuan, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3916.
20. Funicello, M.; Laboragine, V.; Pandolfo, R.; Spagnolo, P. *Synlett* **2010**, 77.
21. Tolstoluzhsky, N.; Nikolaienko, P.; Gorobets, N.; Van der Eycken, E. V.; Kolos, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5364.
22. Beyer, T. A.; Chambers, R. J.; Lam, K.; Li, M.; Morrel, A. I.; Thompson, D. D. WO Patent 2005061497.
23. Nash, M. S.; McIntyre, P.; Groarke, A.; Lilley, E.; Culshaw, A.; Hallet, A.; Panesar, M.; Fox, A.; Bevan, S. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2012**, 342, 389.
24. Canales, E.; Chong, S. L.; Clarke, M.; O'Neil, H.; Lazerwith, S. E.; Lew, W.; Liu, Q.; Mitchell, M. L.; Watkins, W. J.; Zhang, J. R. WO Patent 2010002998.
25. (a) Hartung, A.; Seufert, F.; Berges, C.; Gessner, V. H.; Holzgrabe, U. *Molecules* **2012**, 17, 14685. (b) Farghaly, T. A.; Hassaneen, H. M. E. *Arch. Pharm. Res.* **2013**, 36, 564.
26. (a) Gineinah, M. M.; Nasr, M. N. A.; Badr, S. M. I.; El-Husseiny, W. M. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 3943. (b) Pike, K. G.; Malagu, K.; Hummersone, M. G.; Menear, K. A.; Duggan, H. M. E.; Gomez, S.; Martin, N. M. B.; Ruston, L.; Pass, S. L.; Pass, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1212. (c) Wu, K.; Ai, J.; Liu, Q.; Chen, T. T.; Zhao, A.; Peng, X.; Wang, Y.; Ji, Y.; Yao, Q.; Xu, Y.; Geng, M.; Zhang, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 6368. (d) Yang, T.; He, H.; Ang, W.; Yang, Y.-H.; Yang, J.-Z.; Lin, Y.-N.; Yang, H.-C.; Pi, W.-Y.; Li, Z.-C.; Zhao, Y.-L.; Luo, Y.-F.; Wei, Y. *Molecules* **2012**, 17, 2351. (e) Li, B.; Ren, H.; Yue, P.; Chen, M.; Khuri, F. R.; Sun, S.-Y. *Cancer Prev. Res.* **2012**, 5, 612.
27. Wang, K.-M.; Ma, Y.-L.; Lin, X.-R.; Yan, S.-J.; Lin, J. *RSC Adv.* **2015**, 5, 36472.
28. Lin, J.-B.; Xu, S.-M.; Xie, J.-K.; Li, H.-Y.; Xu, P.-F. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3596.
29. (a) Guizzunti, G.; Brady, T. P.; Malhotra, V.; Theodorakis, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4190. (b) Liu, Y.; Ding, G.; Li, Y.; Qu, J.; Ma, S.; Lv, H.; Liu, Yu.; Wang, W.; Dai, J.; Tang, Y.; Yu, S. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5206.
30. (a) Zeller, M. A.; Reiner, M.; Nicewicz, D. A. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4810. (b) Steward, K. M.; Gentry, E. C.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7329.
31. Enders, D.; Grossman, A.; Gieraths, B.; Düzdemir, M.; Merckens, C. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4254.
32. Kiston, R. R. A.; Millemaggi, A.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 9426.
33. Gao, Q.; Hao, W.-J.; Liu, F.; Tu, S.-L.; Wang, S.-L.; Li, G.; Jiang, B. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 900.
34. (a) Madhushaw, R.-J.; Li, C.-L.; Shen, K.-H.; Hu, C.-C.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7427. (b) Shen, K.-H.; Lush, T.-L.; Chen, T.-L.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8106. (c) Cowrisankar, S.; Lee, K.-Y.; Kim, J.-N. *Tetrahedron* **2006**, 62, 4052. (d) Murray, W.-V.; Mishra, P.-K.; Turchi, I.-J.; Sawicka, D.; Maden, A.; Sun, S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8955.
35. (a) Ramozzi, R.; Morokuma, K. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 5652. (b) Medeiros, G. A.; da Silva, W. A.; Bataglion, G. A.; Ferreira, D. A. C.; de Oliveira, H. C. B.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 338. (c) La Spisa, F.; Feo, A.; Mossetti, R.; Tron, G. C. *Org. Lett.* **2012**, 14, 6044.