

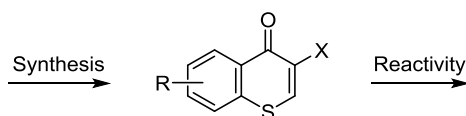
Синтез и химические свойства тиохромена и его 3-замещенных производных

Вячеслав Я. Сосновских^{1*}

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

Поступило 14.07.2016

Принято 5.08.2016



X = H, CHO, CN, CO₂H, NO₂, COR^F, Br, I, NH₂, CH₂OH, Ar

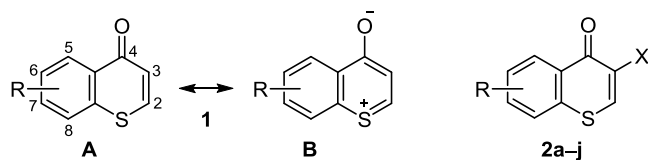
Обобщены и систематизированы данные по методам синтеза и реакционной способности тиохромена и его 3-замещенных производных, опубликованные за последние 40 лет.

Ключевые слова: 2,3-незамещенные и 3-замещенные тиохромены, моно- и бинуклеофилы, реакции присоединения, гетероциклизации.

Тиохромены (4*H*-тиохромен-4-оны) являются тиоаналогами хромонов, у которых атом О-1 заменен на атом серы. Эта замена ведет к существенному снижению реакционной способности тиопиридинового фрагмента и отражается в значительном сокращении числа публикаций, посвященных тиохроменам, по сравнению с хромонами. Известно, что тиохромены проявляют различные виды биологической активности, обладают полезными оптическими свойствами и находят применение в органическом синтезе,¹ но все это в гораздо меньшем масштабе, чем сами хромоны.² Классическими методами синтеза тиохромоновой системы, которая не встречается в живой природе, являются конденсация β-кетозэфиров с тиофенолами в присутствии полифосфорной кислоты и циклизация акрилатов, полученных из тиофенолов и пропиолатов.¹ 2-Замещенные тиохромены, например тиофлавоны, с синтетической точки зрения более доступны,³ чем 2-незамещенные производные, но из-за пространственных затруднений, создаваемых заместителем в положении 2, являются малоактивными субстратами и реагируют с нуклеофилами только по карбонильной группе.⁴ Сравнительно низкая реакционная способность тиохромонов **1** связана с большей ароматичностью тиопиридинового цикла (резонансные структуры **A** и **B**, рис. 1) и меньшей электрофильностью атома

С-2, с атаки которого и начинается большинство нуклеофильных реакций, характерных для хромоновой системы.

Введение в положение 3 тиохромонов электроноакцепторного заместителя заметно повышает их химическую активность, однако число работ, посвященных 3-замещенным тиохроменам **2**, все же относительно невелико. По причине всего сказанного выше в литературе практически отсутствуют обзорные работы, посвященные конкретно тиохроменам (обычно они только упоминаются в обзорах, посвященных хромонам). В последние годы появился лишь обзор по тиохромен-4-онам,⁵ а также глава в обзорной статье по фторсодержащим тиоаналогам пиринов, хромонов и кумаринов.⁶ В настоящем обзоре обобщены и проанализированы литературные данные за последние 40 лет по получению и реакционной способности 2,3-незамещенных тиохромонов **1** и 3-замещенных тиохромонов **2a–j** (рис. 1). Имеющиеся в литературе сведения по био-



a X = CHO, b X = CN, c X = CO₂H, d X = NO₂, e X = COR^F,
f X = Br, g X = I, h X = NH₂, i X = CH₂OH, j X = Ar

Рисунок 1. Тиохромен (**1**) и его 3-замещенные производные **2a–j**.

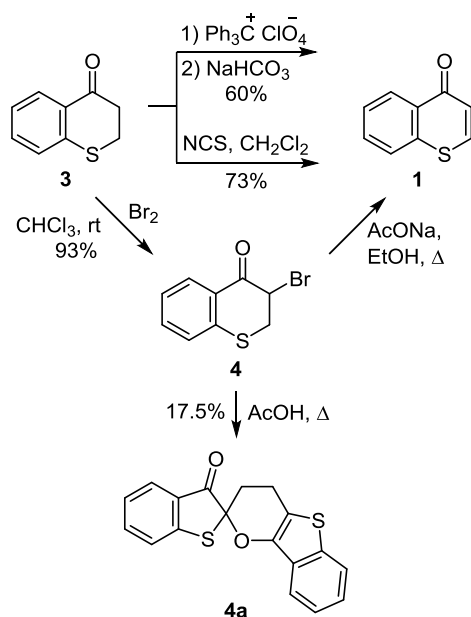
* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

логической активности тиохромоновой системы относятся только к таким производным, как 2-монозамещенные, 2,3-дизамещенные и 2,3-конденсированные тиохромоны, которым будет посвящена отдельная работа.

2,3-Незамещенные тиохромоны 1

Синтез тиохромона (1). Один из первых методов получения 2,3-незамещенного тиохромона основан на использовании в качестве исходного материала тиохроман-4-она (3), бромирование которого в хлороформе дает 3-бромтиохроман-4-он (4) (схема 1).^{7,8} Последний при кипячении в этаноле с ацетатом натрия превращается в ожидаемый тиохромон (1), а в кипящей уксусной кислоте димеризуется через двойное сужение тиопиранового цикла в спиро-продукт 4а.⁹ Дегидрирование тиохроман-4-она (3) перхлоратом тритилкатиона¹⁰ или *N*-хлорсукцинимидом (NCS) в дихлорметане¹¹ также приводит к образованию тиохромона (1) с выходами 60 и 73% соответственно. Реакция 3-бромтиохроман-4-она (4) с азидом натрия в водном диметилформамиде неожиданно привела к выделению тиохромона (1) с выходом 53%.¹²

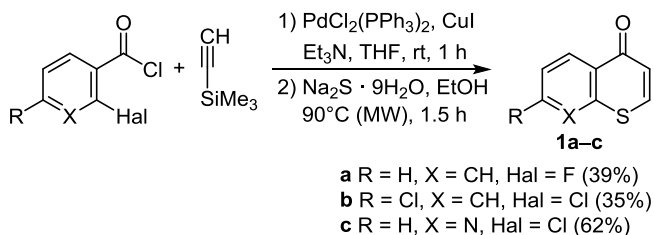
Схема 1



В последние годы, благодаря широкому внедрению в практику органического синтеза металлокомплексного катализа, были разработаны новые методы получения тиохромоновой системы. Так, в условиях реакции Соногаширы Мюллер с сотр.¹³ осуществили трехкомпонентный синтез тиофлавонов из *o*-галогенарилхлоридов, арилацетиленов и нонагидрата сульфида натрия, который при использовании триметилсилил-ацетилена оказался применим и для получения 2,3-незамещенных тиохромонов. Образующиеся на первой стадии ацетиленовые кетоны присоединяют по Михаэлю гидросульфидный анион и циклизуются в

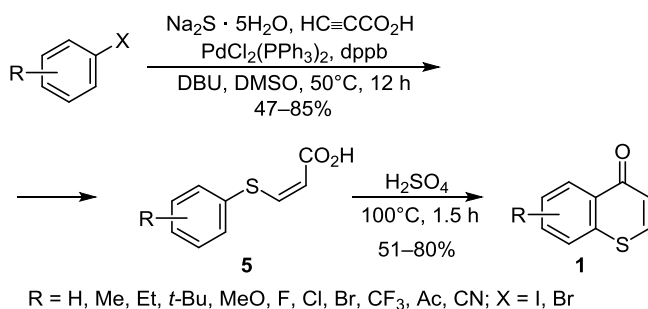
тиохромоны 1a,b. Микроволновое облучение (MW) желательно, но необязательно, так как время и выходы реакции изменяются хотя и в лучшую сторону, но незначительно. Расширение метода на 2-хлорникотинилхлорид привело к получению 4*H*-тиопирано[2,3-*b*]-пиридин-4-она 1c (схема 2).¹³

Схема 2



Недавно¹⁴ был разработан еще один трехкомпонентный синтез тиохромонов 1 из арилгалогенидов, пентагидрата сульфида натрия и пропиоловой кислоты в присутствии хлорида бис(трифенилфосфин)палладия (2.5 моль. %), 1,4-бис(дифенилфосфино)бутана (dppb, 5 моль. %) и 1.8-диазабицикло[5.4.0]ундецена (DBU, 2 экв.) в ДМСО при нагревании до 50 °С. На широком ряде исходных галогенидов было показано, что реакция приводит к получению почти исключительно (*Z*)-3-арилтиоакриловых кислот 5, которые при обработке серной кислотой при 100 °С превращаются в тиохромоны 1. Изучение пути реакции показало, что связь С–S возникает в результате взаимодействия арил-иодида с Na_2S , после чего происходит гидротиирование активированной палладиевым катализатором тройной связи пропиоловой кислоты тиофенолами с образованием акриловых кислот 5. Предложен механизм реакции, объясняющий ее высокую (*Z*)-стереоселективность (схема 3).¹⁴

Схема 3

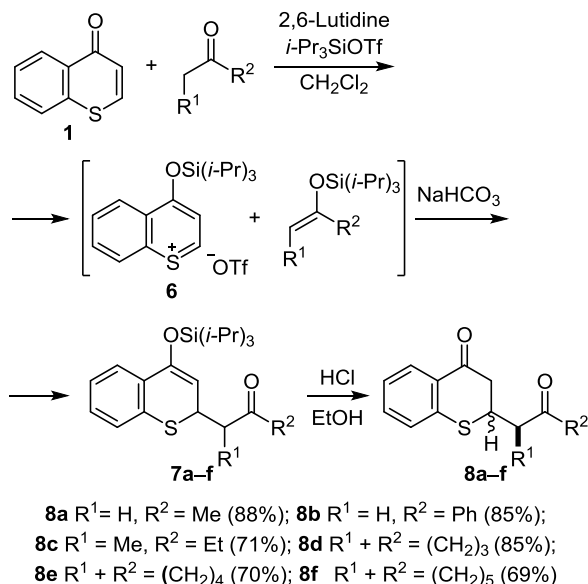


Проводилось также сравнительное изучение спектральных характеристик халькогенохромонов (ИК, УФ, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии), а также дипольных моментов.¹⁵

Реакции тиохромона (1). В 1987 г. Акиба с сотр. показали, что реакционная способность хромоновой системы может быть существенно повышена путем перевода хромонов в хромилиевые соли под действием трифлатов. Используя этот прием, авторы осуществили сопряженное присоединение к хромомам силиловых

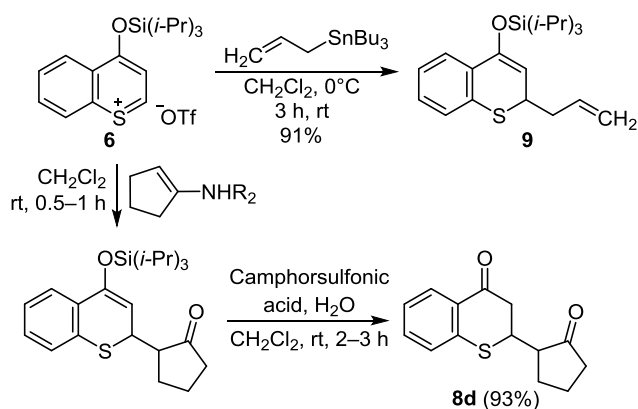
эфиров енолов, металлоорганических реагентов и еноловых эфиров непредельных кетонов.¹⁶ С тиохрономом (**1**) аналогичные превращения (без ссылки на работы Акибы) были осуществлены Бейфусом с сотр.,¹⁷ которые показали, что енолизируемые кетоны в присутствии *i*-Pr₃SiOTf и лутидина в дихлорметане присоединяются к тиохромилиевой соли **6** с образованием 2*H*-тиохроменов **7a–f**. Последние гидролизуются под действием HCl в этаноле до 2-оксоалкилтиохроман-4-онов **8a–f**. Соединения **8c–f** были получены в виде диастереомерной смеси с содержанием изомеров от 1:1 до 1:2 (схема 4).¹⁷

Схема 4



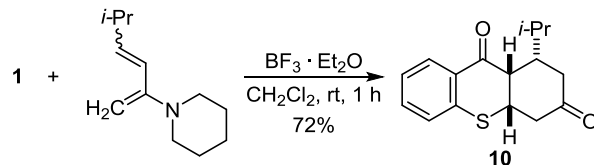
В аналогичных условиях енамины циклопентанона напрямую реагируют с трифлатом 4-триизопропилсилилокси-1-бензотиопирилия (**6**), предварительно полученным при обработке тиохронома *i*-Pr₃SiOTf, с образованием после гидролиза в присутствии камфорсульфоновой кислоты тиохромана **8d** с общим выходом по 2 стадиям 93% (схема 5).¹⁸ Трифлат **6** также легко присоединяет аллилтрибутилолово и превращается в тиохромен **9** с выходом 91%.¹⁹

Схема 5



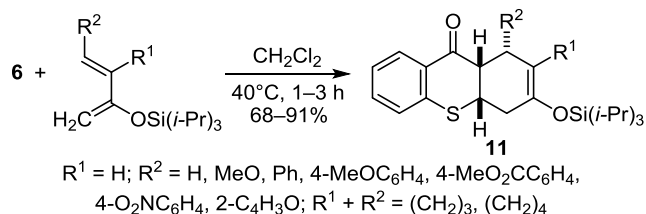
Реакцией тиохронома (**1**) с замещенным 2-аминобута-1,3-диеном без предварительной активации трифлатами, но в присутствии BF₃·Et₂O в дихлорметане получен диастереомерно чистый *цис,цис*-аннелированный продукт **10** с выходом 72%¹⁸ (схема 6).

Схема 6



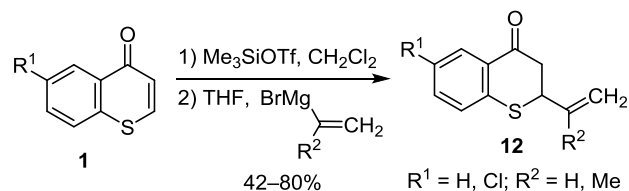
Диастереоселективный синтез аннелированных бензотиопиранонов **11** осуществлен реакцией тиохронома (**1**) с триалкилсилилтрифторметансульфонатами (через трифлаты **6**) и 2-силилокси-1,3-бутадиенами, которые могут быть использованы как готовые реагенты или получены *in situ* при обработке соответствующего метилвинилкетона триалкилсилилтрифлатом. При R ≠ H из четырех возможных диастереомеров с выходами 68–91% образовывались только *цис,цис*-диастереомеры **11** как результат нуклеофильного 1,2-присоединения по связи C=S⁺ с последующим внутримолекулярным присоединением по Михаэлю (схема 7).²⁰

Схема 7



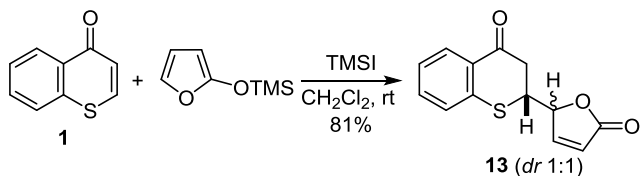
2-Алкенилтиохроман-4-оны **12**, проявившие значительную антибактериальную активность, синтезированы с высокой региоселективностью и хорошими выходами (42–80%) активацией тиохрономов **1** триметилсилилтрифлатом с последующим присоединением алкенилмагнилийбромидов к образовавшемуся тиохромилиевому интермедиату в тетрагидрофуране (схема 8).²¹

Схема 8



Присоединение к тиохроному (**1**) 2-триметилсилилоксифурана в присутствии иодтриметилсилана в дихлорметане при комнатной температуре ведет к образованию тиохроманона **13**, содержащего в положении 2 γ -бутенолидный фрагмент, в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1:1 с выходом 81% (схема 9).²²

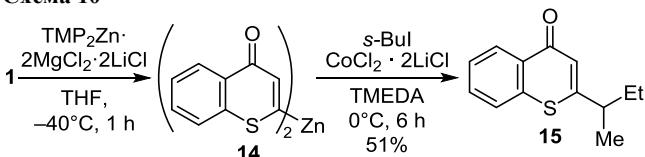
Схема 9



Следует отметить, что все перечисленные выше реакции 2,3-незамещенных тиохромонов с С-нуклеофилами протекают без раскрытия тиопиранового цикла и требуют предварительной активации еноновой системы, которая сводится к увеличению электрофильности атома С-2 и достигается путем перевода тиохромона в тиохромилевую соль.

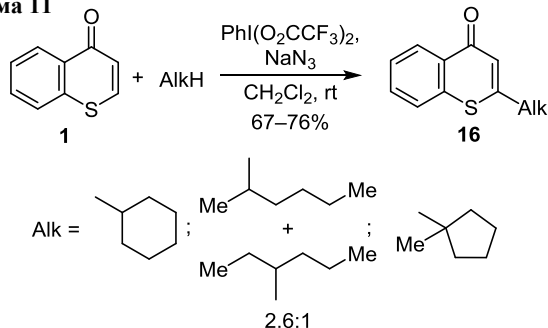
Недавно была описана Со-катализируемая реакция кросс-сочетания типа Негиси *втор*-бутилиодида с бистиохромонилцинковым реагентом 14, образованным прямым внедрением цинка по связи С–Н тиохромона (1) при использовании системы $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ (TMP = 2,2,6,6-тетрамилпиперидил). При этом с выходом 51% был получен 2-*втор*-бутилтиохромон (15) (схема 10).²³

Схема 10



Радикальная реакция тиохромона (1) с циклогексаном, гексаном и метилциклопентаном в присутствии $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ и NaN_3 в дихлорметане при комнатной температуре с высокими выходами (67–76%) приводит к образованию соответствующих 2-алкилтиохромонов 16. Соотношение 2-(гексан-2-ил)- и 2-(гексан-3-ил)тиохромонов составило 2.6:1 (схема 11).²⁴

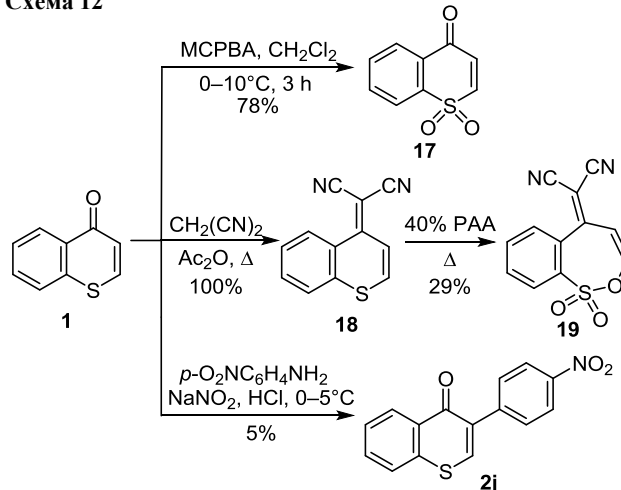
Схема 11



Очевидно, что наиболее активным центром в молекуле тиохромона (1) является атом С-2, однако известны реакции тиохромона (1) и по другим положениям тиопиранового фрагмента. Так, окисление тиохромона (1) *мета*-хлорпербензойной кислотой в дихлорметане при пониженной температуре (0 – 10°C , 3 ч) протекает по атому серы с образованием тиохромон-1,1-диоксида (17) (выход 78%),¹⁰ а конденсация с малонитрилом в уксусном ангидриде проходит по карбонильной группе

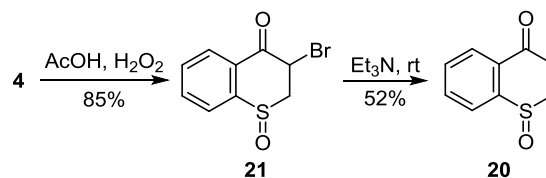
и количественно приводит к 4-(дицианометилден)тиопирану (18), который под действием 40% перуксусной кислоты (РАА) превращается в соединение 19 (выход 29%).²⁵ Реакцией Меервейна между тиохромоном (1) и катионом *пара*-нитрофенилдиазония удалось получить изотиофлавон 2j с низким выходом (5%)²⁶ (схема 12).

Схема 12



Отметим, что сам тиохромон (1) и его сульфон 17 были впервые синтезированы Арндтом в 1925 г.,^{7a} а то время как сульфоксид 20 был получен только через 50 лет окислением 3-бромтиохроман-4-она (4) до сульфоксида 21, дегидробромирование которого под действием триэтиламина привело к тиохромон-1-оксиду (20) с выходом 52%⁸ (схема 13).

Схема 13



Была также исследована корреляция спектроскопических свойств тиохромонов 1, 17 и 20 с их электрохимическими редокс-потенциалами.²⁷

3-Замещенные тиохромоны 2a–j

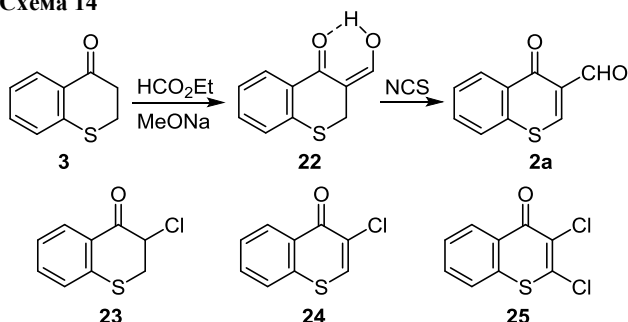
3-Формилтиохромон (4-оксо-4H-тиохромон-3-карбальдегид) (2a). В отличие от хорошо изученного 3-формилхромона, которому только за последние 8 лет посвящено 4 обзора,²⁸ сведения о реакционной способности 3-формилтиохромона (2a) весьма ограничены. Отметим, что синтетическая ценность 3-формилхромона связана с наличием в его молекуле трех электрофильных центров (атомы С-2, С-4 и группа 3-СНО) и хорошей уходящей группы, роль которой выполняет фенольный фрагмент. Нуклеофильные реакции этого хромона обычно протекают по альдегидной группе (1,2-присоединение) или по химически эквивалентному атому С-2 (1,4-присоединение). Последнее направление всегда сопровождается раскрытием пирро-

нового цикла и рециклизацией с участием карбонильных групп интермедиата.²⁸

Замена атома О-1 в 3-формилхромоне на менее электроотрицательный атом серы сопровождается существенным уменьшением электрофильности атома С-2, что затрудняет участие этого атома в реакциях нуклеофильного присоединения, а следовательно, снижает способность 3-формилтиохромона (**2a**) вступать в реакции сопряженного присоединения по Михаэлю. Таким образом, несмотря на наличие в молекуле **2a** геминально активированной двойной связи, при переходе от пирронового к тиопирроновому фрагменту на первое место по химической активности выдвигается 3-формильная группа, по которой и идут (без раскрытия тиопирронового цикла) все известные на данный момент реакции 3-формилтиохромона (**2a**).

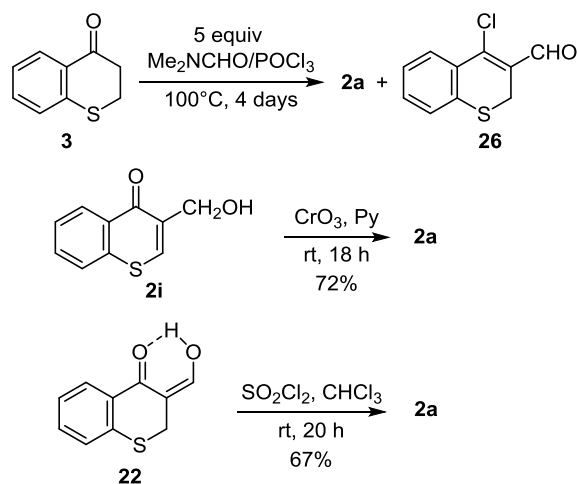
Синтез тиохромона 2a. Первый синтез 3-формилтиохромона (**2a**) из 3-(гидроксиметилден)тиохроман-4-она (**22**) и *N*-хлорсукцинимидом был описан Ченом и Рейнольдсом в 1979 г.²⁹ Исходное соединение **22** образуется конденсацией тиохроман-4-она (**3**) с этилформиатом в присутствии метилата натрия, а обработку *N*-хлорсукцинимидом проводили в пиридине или без растворителя при комнатной температуре. Однако Гильс и Марсон¹¹ не сумели повторить эту методику и сообщили, что вместо 3-формилтиохромона (**2a**) реакция приводит к смеси 3-хлортиохроман-4-она (**23**), 3-хлортиохромона (**24**) и 2,3-дихлортиохромона (**25**) (схема 14).

Схема 14



Взаимодействие тиохроман-4-она (**3**) с реагентом Вильсмайера–Хаака приводит к 4-хлор-2*H*-тиохроман-3-карбальдегиду (**26**), однако с избытком того же реагента при 100 °С в течение 4 суток образуется тиохромон **2a** (выход 29%) вместе с альдегидом **26** в качестве главного продукта (выход 40%).³⁰ Альтернативный синтез 3-формилтиохромона (**2a**) основан на окислении по Саретту 3-гидроксиметилтиохромона (**2i**), который, в свою очередь, был получен при гидролизе 3-бромметилтиохромона.²⁶ Недавно Севенард с сотр.³¹ получили 3-формилтиохромон (**2a**) с хорошим выходом (67%) по модифицированной методике Чена и Рейнольдса²⁹ путем хлорирования–дегидрохлорирования 3-(гидроксиметилден)тиохроман-4-она (**22**) под действием сульфурилхлорида в хлороформе при комнатной температуре. Этот простой и надежный метод синтеза сделал тиохромон **2a** гораздо более доступным для дальнейших исследований (схема 15).

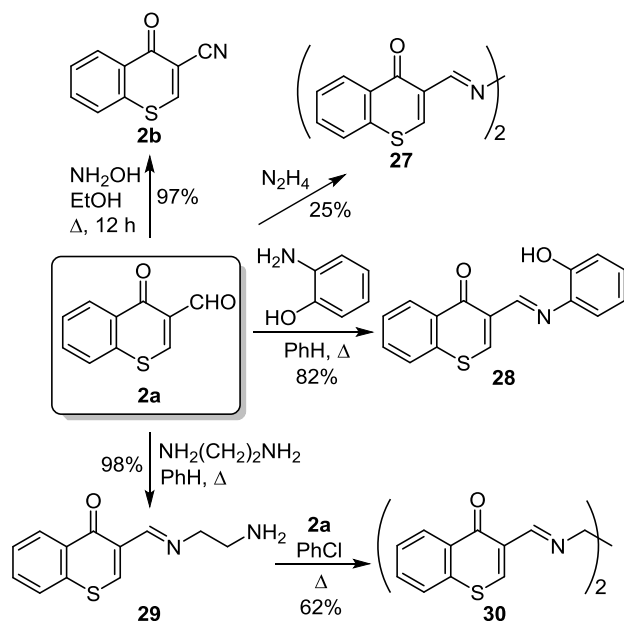
Схема 15



Реакции тиохромона 2a с N-нуклеофилами.

Наказуми с сотр. впервые показали,^{26,32} что 3-формилтиохромон (**2a**) в реакциях с *N*-нуклеофилами выступает себя как ароматический альдегид, образуя ряд производных по альдегидной группе без раскрытия тиопирронового цикла. Так, реакция альдегида **2a** с гидрохлоридом гидроксиламина при кипячении в этаноле в течение 12 ч почти с количественным выходом приводит к 3-цианотиохромону (**2b**) как продукту дегидратации промежуточного оксима.²⁶ При взаимодействии тиохромона **2a** с гидразином образуется азин **27** с выходом 25%, а с *орто*-аминофенолом и этилендиамином – соответствующие имины **28–30** (схема 16).³²

Схема 16

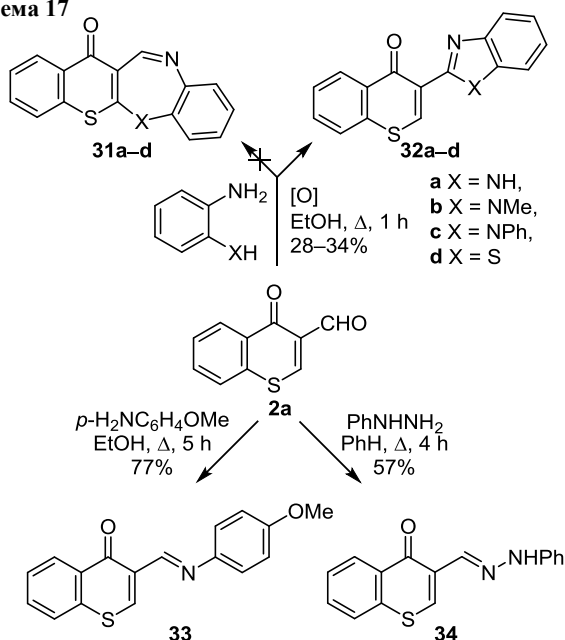


Сообщалось также, что конденсация альдегида **2a** с *орто*-фенилендиаминами и *орто*-аминотиофенолом приводит к образованию [1]бензотиопирано[2,3-*b*][1,5]-бензодиазепинов **31a–c** и [1]бензотиопирано[2,3-*b*][1,5]-бензотиазепина **31d** с низкими выходами (13–33%).^{12,32} Однако образование 7-членного цикла не было надежно

установлено, и в свете известной реакции 3-формилтиохромона с *орто*-фенилендиамином, в результате которой был получен 3-(бензимидазол-2-ил)тиохромон **32**,³³ структура **31** вызывала сомнения.

Действительно, нами было показано, что продуктами этих реакций являются 3-(бензимидазол-2-ил)тиохромоны **32a–c** и 3-(бензтиазол-2-ил)тиохромон **32d** (кипячение в этаноле в течение 1 ч, выходы 28–34%).³⁴ Взаимодействие с *пара*-анизидином также протекает только по формильной группе, приводя к образованию соединения **33** с выходом 77%. В отличие от иминов 3-формилтиохромона, имины 3-формилтиохромона **28** и **33** являются малоактивными соединениями и не реагируют с аминами и спиртами в обычных условиях. Реакция альдегида **2a** с фенилгидразином при 4-часовом кипячении в бензоле протекает аналогичным образом и приводит к фенилгидразону **34**, который не удалось рециклизовать в соответствующий пиразол путем внутримолекулярной атаки группы NH по атому C-2 (схема 17).³⁴

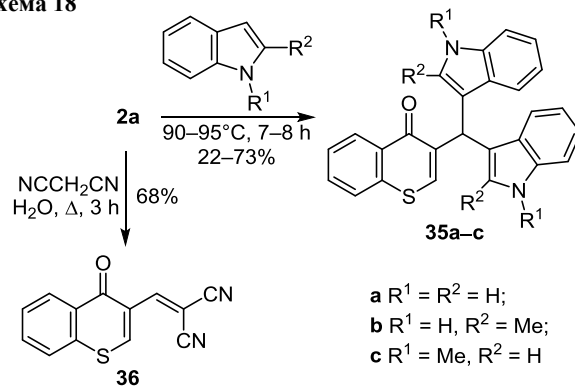
Схема 17



Реакции тиохромона 2a с C-нуклеофилами. Известные реакции 3-формилтиохромона (**2a**) с C-нуклеофилами, как и реакции с N-нуклеофилами, протекают только по альдегидной группе с сохранением тиопиринового цикла. Так, реакция 3-формилтиохромона (**2a**) с индолом и его метилированными производными представляет собой нуклеофильное 1,2-присоединение, которое не останавливается на стадии моноприсоединения, а идет дальше и дает бис-аддукты **35a–c** с выходами 22–73%. При кипячении тиохромона **2a** с малонитрилом в воде в течение 3 ч было получено ожидаемое дицианометилденное производное **36** с выходом 68% (схема 18).³⁴

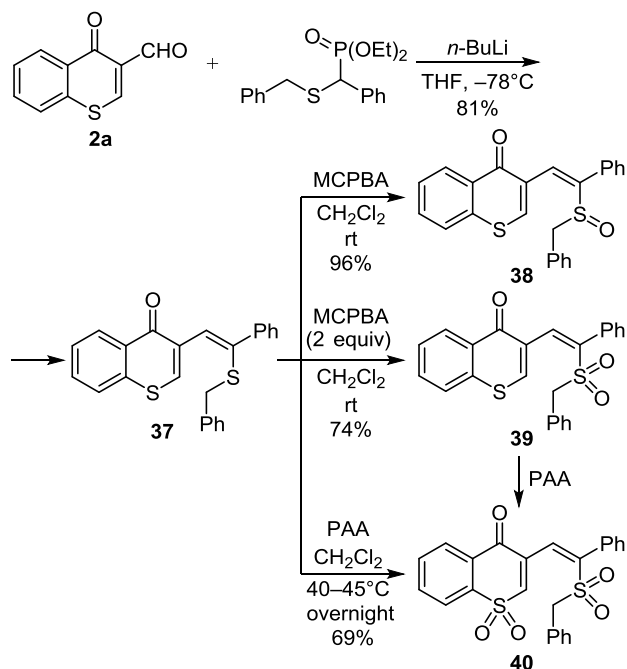
Чен с сотр.³⁵ изучили взаимодействие 3-формилтиохромона (**2a**) с реагентом Виттига–Хорнера, диэтил- α -(бензилсульфанил)бензилфосфонатом, в ТГФ при –78 °С и показали, что эта реакция ведет к получению

Схема 18



соединения **37** с выходом 81% в виде одного изомера. Окисление этого продукта с использованием 1 и 2 экв. *m*-хлорпербензойной кислоты в дихлорметане с высокими выходами привело к образованию сульфоксида **38** и сульфона **39**. Рентгеноструктурное исследование кристаллов сульфона **39** однозначно подтвердило *Z*-конфигурацию *экзо*-двойной связи в этом ряду соединений. При дальнейшем окислении сульфона **39** 40% перуксусной кислотой при 40–45 °С синтезирован дисульфон **40**, который может быть получен и непосредственно из тиохромона **37** при действии избытка PPA (схема 19).³⁵

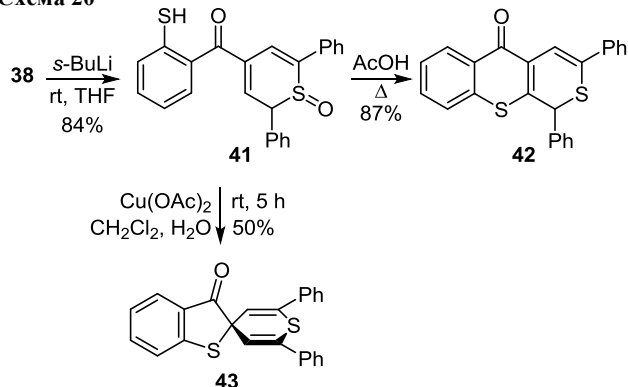
Схема 19



Интересно, что все попытки осуществить внутримолекулярную рециклизацию сульфида **37**, сульфона **39** и дисульфона **40** по разным причинам оказались безуспешными, а положительный результат был достигнут только на примере сульфоксида **38**. Обработка этого соединения *s*-BuLi в ТГФ при комнатной температуре привела к получению малорастворимого продукта, которому была приписана структура **41** (выход 84%). При нагревании тиопиран-1-оксида **41** в уксусной кислоте с выходом 87% был выделен 1,3-ди-

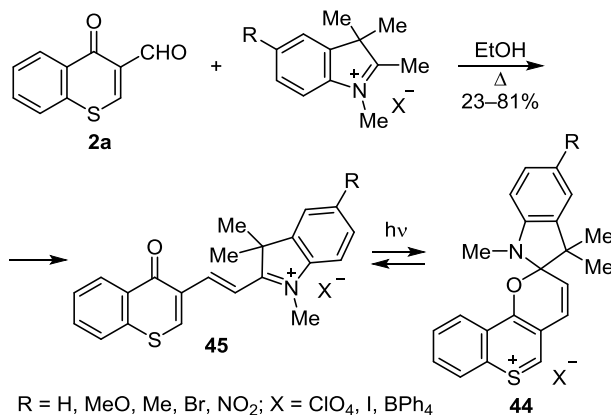
фенилтиопирано[3,4-*b*]тиохромен-5(1*H*)-он (**42**) как продукт внутримолекулярной реакции Михаэля с последующей дегидратацией по Пуммереру. При перемешивании суспензии соединения **41** в дихлорметане в присутствии каталитического количества водного раствора ацетата меди при комнатной температуре в ходе двух последовательных реакций Пуммерера и Михаэля образуется дитиаспиро[4,5]декадиенон **43** (выход 50%) (схема 20).³⁵

Схема 20



Новые фотохромные спиропираны **44**, существующие в стабильной окрашенной форме, были синтезированы из мероцианиновых красителей **45** при облучении видимым светом. В свою очередь, соединения **45** образуются с выходами 23–81% при конденсации индолиниевых или бензотиазолиевых солей с 3-формилтиохрономом (**2a**) при кипячении в этаноле в течение 7–42 ч (схема 21).³⁶

Схема 21



Таким образом, 3-формилтиохроном (**2a**) во всех известных реакциях выступает как ароматический альдегид, реагируя с N- и C-нуклеофилами исключительно по формильной группе без раскрытия тиопиранового цикла, что связано с его повышенной ароматичностью. Действительно, длины связей S(1)–C(1) (1.696 Å) и C(2)–C(3) (1.463 Å), полученные методом РСА для соединения **39**, указывали на существенный вклад резонансной структуры **B** с делокализацией неподеленной электронной пары атома серы (рис. 1).³⁵ Этот факт находит отражение и в ИК спектрах произ-

водных тиохрономов, в которых полоса поглощения карбонильной группы расположена в области значений волновых чисел 1610–1630 см⁻¹, что значительно ниже, чем в спектрах хромонов (1650–1670 см⁻¹).³⁴ Сдвиг этой полосы с 1620 для соединения **39** до 1675 см⁻¹ для соединения **40** указывает на разрушение делокализации, обеспечиваемой электронами атома серы.³⁵ Данные РСА 3-формилтиохрономов (**2a**) приведены в работе Адамса с сотр.³⁷

3-Цианотиохроном (4-оксо-4*H*-тиохромен-3-карбонитрил) (**2b**).

Как уже отмечалось выше, 3-цианотиохроном (**2b**) может быть легко получен из 3-формилтиохрономов (**2a**) при обработке последнего гидроксилмином (схема 15).²⁴ По аналогии с 3-формилтиохрономом можно было ожидать, что нуклеофильные реакции с его участием пойдут по нитрильной группе, однако оказалось, что взаимодействие 3-цианотиохрономов (**2b**) с N-нуклеофилами (сведения о других реакциях в литературе отсутствуют) начинается с атаки атома С-2 и сопровождается раскрытием тиопиранового цикла, а последующая внутримолекулярная циклизация за счет меркапто- и цианогрупп ведет к получению 3-замещенных 2-аминотиохромонов. Так, 3-цианотиохроном (**2b**) реагирует с *para*-анизидином и *ortho*-фенилендиамином при кипячении в толуоле в присутствии каталитического количества триэтиламина, образуя 2-аминотиохрономы **46** и **47** с выходами 28 и 64% соответственно. С фенилгидразином в кипящем бензоле в присутствии триэтиламина был получен *N*-фенилгидразон 2-амино-3-формилтиохрономов (**48**) с выходом 67%.³⁴ Таким образом, в зависимости от природы заместителя при атоме С-3 направление нуклеофильной атаки на тиохромоновую систему может меняться. Следует также отметить, что, в отличие от 3-цианохромонов, одной из важнейших реакций которого в основных условиях является трансформация в 2-амино-3-формилтиохроном,³⁸ получить 2-амино-3-формилтиохроном (**49**) из 3-цианотиохрономов (**2b**) не удалось (схема 22).³⁴

Схема 22

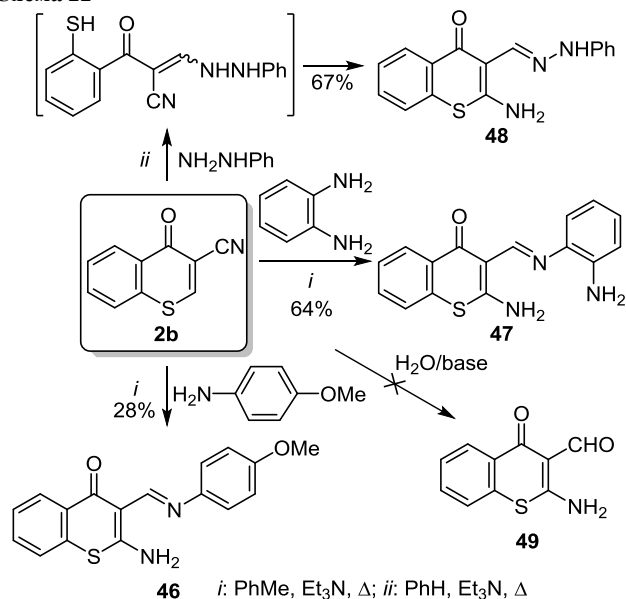
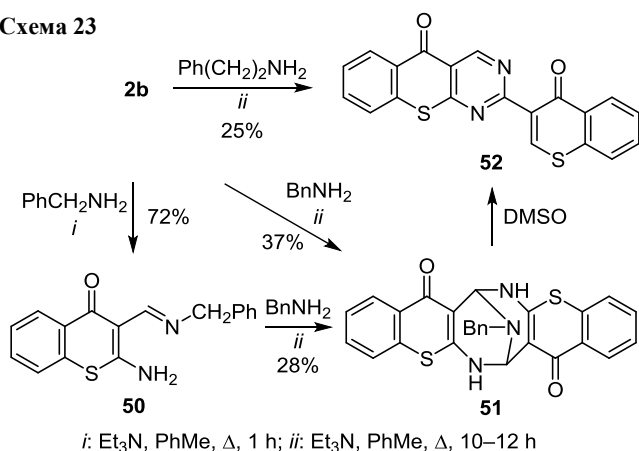


Схема 23



Взаимодействие тиохромона **2b** с бензиламином в тех же условиях приводит к образованию с выходом 72% 2-амино-3-(бензилиминометил)тиохромона (**50**), который при дальнейшем нагревании с бензиламином димеризуется в 2,6,9-триазабицикло[3.3.1]нонан **51** (выход 28%). Это же соединение может быть получено с выходом 37% длительным нагреванием самого тиохромона **2b** с бензиламином.³⁴ Интересно, что аналогичная реакция с фенэтиламином дает димер **52**, представляющий собой тиоаналог димера 3-цианохромома.³⁹ При выдерживании образца **51** в растворе в ДМСО-*d*₆ в спектре ЯМР ¹H появляются сигналы второго соединения, которое оказалось идентичным 2-(тиохромон-3-ил)-5*H*-тиохромено[2,3-*d*]пиримидин-5-ону (**52**) (схема 23).^{34,38}

Таким образом, подобно 3-цианохромому и в отличие от 3-формилтиохромона (**2a**), реакции 3-цианотио-

хромома (**2b**) с *N*-нуклеофилами протекают по атому С-2, который оказывается более реакционноспособным, чем группа CN, что делает тиохромон **2b** ценным субстратом для получения широкого ряда производных 2-аминотиохромона, представляющих большой интерес с точки зрения их биологической значимости.⁴⁰

Тиохромон-3-карбоновая кислота (4-оксо-4*H*-тиохромен-3-карбоновая кислота) и ее замещенные производные 2c. Препаративные методы синтеза 6-фтор-7-хлор- и 6,7,8-трифторзамещенных эфиров тиохромон-3-карбоновой кислоты приводятся в работе итальянских авторов.⁴¹ Эфир **53** и 6-фтор-7-хлортиохромон-3-карбоновая кислота (**2c**) получены из 4-фтор-3-хлоранилина по схеме, представленной ниже (схема 24).

Другой подход, основанный на реакции трифторзамещенного ароматического β-кетоэфира **54** с диметилацеталем диметилформамида с последующей обработкой енамина **55** сероводородом в тетрагидрофуране при –30 °С, дает сложный эфир **56**. Следует отметить, что наличие двух галогенов в положениях 6 и 7 соединения **53** недостаточно для придания им повышенной подвижности в реакциях нуклеофильного замещения и все попытки авторов осуществить замещение атома хлора на аминогруппу были безуспешными. В то же время при наличии трех атомов фтора в бензольном цикле эфира **56** положение 7 значительно активизируется и соответствующие продукты замещения фтора на пиперазинильный фрагмент образуются с умеренными выходами. Полученные при этом эфиры **57** при гидролизе 10% соляной кислотой при 50 °С превращаются в 7-пиперазинилтиохромон-3-карбоновые кислоты **2c** (схема 25).⁴¹

Схема 24

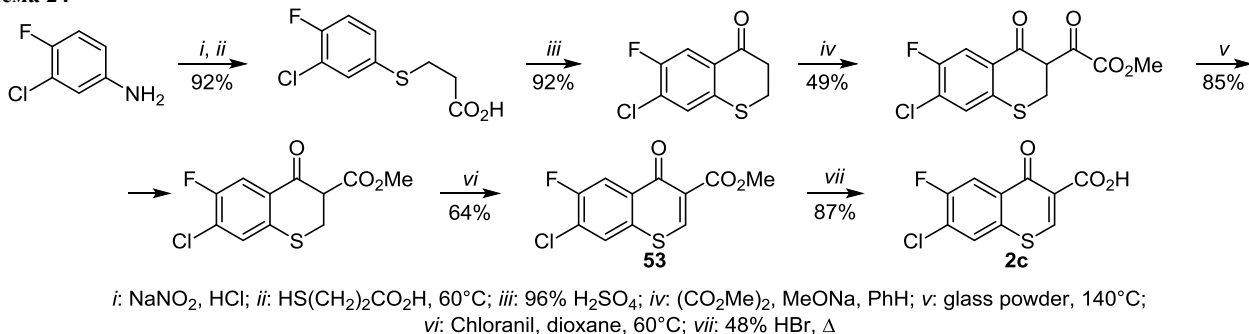
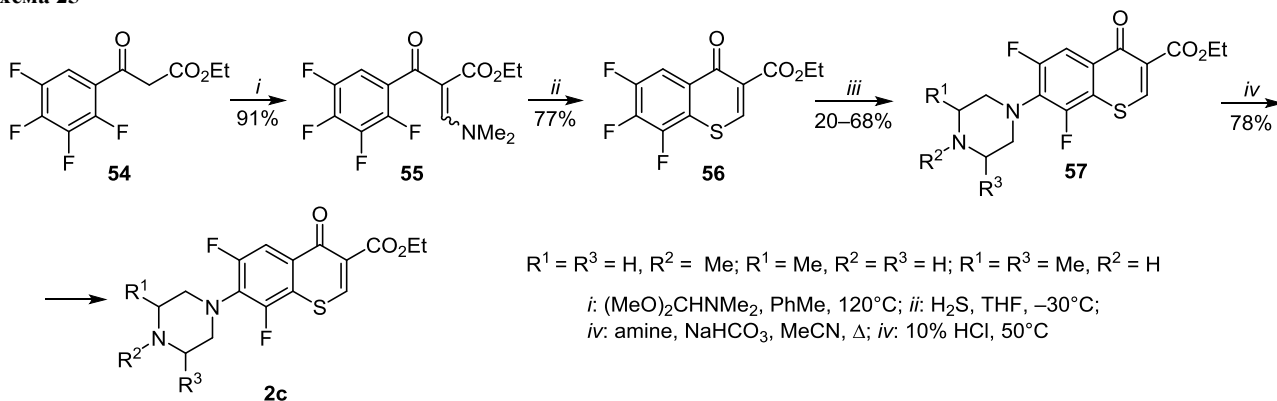
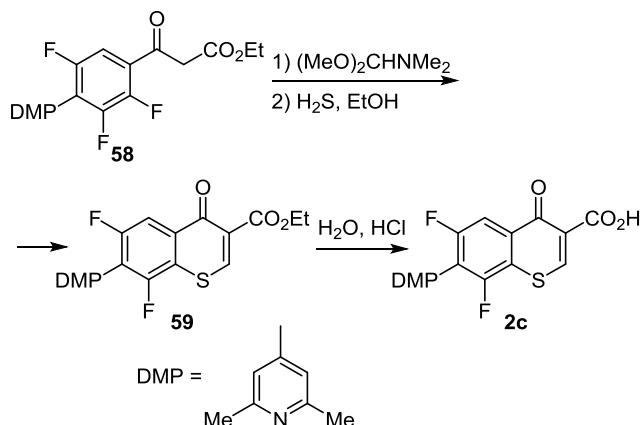


Схема 25



Полифторзамещенный ароматический β -кетоэфир с 2,6-диметил-4-пиридинильным (DMP) заместителем **58** при последовательной обработке диметилацеталем диметилформамида и сероводородом в этаноле образует эфир **59**, который при гидролизе соляной кислотой превращается в 6,8-дифторзамещенную тиохромон-3-карбоновую кислоту **2c**, являющуюся ингибитором топоизомеразы типа II (схема 26).⁴²

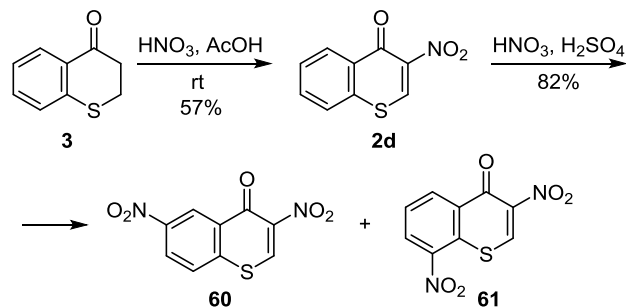
Схема 26



3-Нитроттиохромон (2d). Достаточно хорошо изучен 3-нитроттиохромон, который взаимодействует с разнообразными 1,2- и 1,3-динуклеофилами по атому С-2 с последующим раскрытием пиринового цикла и циклизацией по карбонильной группе, в результате чего образуются соответствующие нитропроизводные пиразолов, пирролов, пиримидинов, пиридинов и имидазолов.⁴³ 3-Нитроттиохромон (**2d**) является малоизвестным соединением. Первое упоминание о нем появилось при описании синтеза 3-аминотиохромона (**2h**) – родоначальника селективных ингибиторов тирозин-протеинкиназы *v-abl*.⁴⁴ Однако в этой работе была приведена лишь схема четырехстадийного синтеза 3-нитроттиохромона (**2d**) из 2-меркаптоацетофенона без описания каких-либо экспериментальных и спектральных данных.

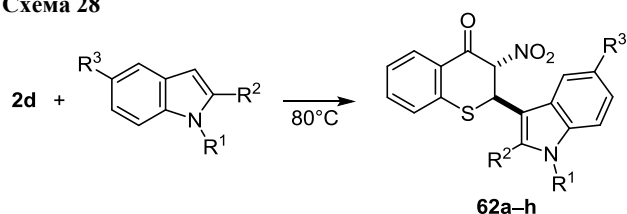
Недавно Севенард с сотр. показали,⁴⁵ что при нитровании тиохроман-4-она (**3**) 65% азотной кислотой в уксусной кислоте при комнатной температуре с выходом 57% образуется 3-нитроттиохромон (**2d**), который при обработке нитрующей смесью приводит к образованию смеси 3,6- и 3,8-динитроттиохромонов **60** и **61** в соотношении 9:1 с общим выходом 82% (схема 27).

Схема 27



Этот простой и эффективный синтез сделал 3-нитроттиохромон (**2d**) более доступным для изучения его химических свойств, однако оказалось, что при взаимодействии с аминами, гидразинами, гидросиламином, пирролом, этилглицинатом и этиловым эфиром тиогликолевой кислоты это соединение образует либо сложные смеси продуктов, либо вообще не реагирует. В то же время было установлено, что при взаимодействии 3-нитроттиохромона (**2d**) с индолами в толуоле или без растворителя в течение 1–3 ч при 80 °C образуются *транс*-2-(индол-3-ил)-3-нитроттиохроман-4-оны **62a–h** с выходами 36–89%. Реакция протекает по механизму нуклеофильного 1,4-присоединения по атому С-2 и не сопровождается раскрытием тиопиридинового цикла (схема 28).⁴⁶

Схема 28



- 62a** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (74%)
62b $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (49%)
62c $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (71%)
62d $\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (63%)
62e $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{H}$ (89%)
62f $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{H}$ (36%)
62g $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{MeO}$ (83%)
62h $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{NO}_2$ (69%)

3-Полифторацилтиохромоны 2e. Впервые 3-полифторацилтиохромоны **2e** были описаны Севенардом с сотр. в 2009 г.³¹ Эти соединения образуются с высокими выходами при хлорировании–дегидрохлорировании под действием хлористого сульфурита 3-полифторацил-4*H*-тиохроман-4-онов **63**, которые, в свою очередь, были получены конденсацией Кляйзена тиохроман-4-она (**3**) с эфирами полифторкарбоновых кислот в присутствии гидрида лития. Как и 3-полифторацилтиохромоны,⁴⁷ 3-полифторацилтиохромоны **2e** существуют в виде смесей с гидратными формами **2e'** (3:2 для $\text{R}^F = \text{CF}_3$ в CDCl_3 и $\text{DMCO-}d_6$) (схема 29).³¹

Схема 29

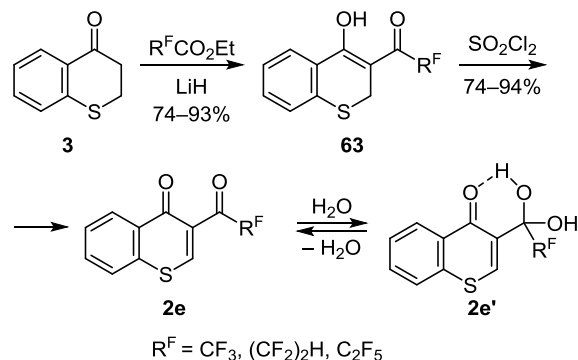
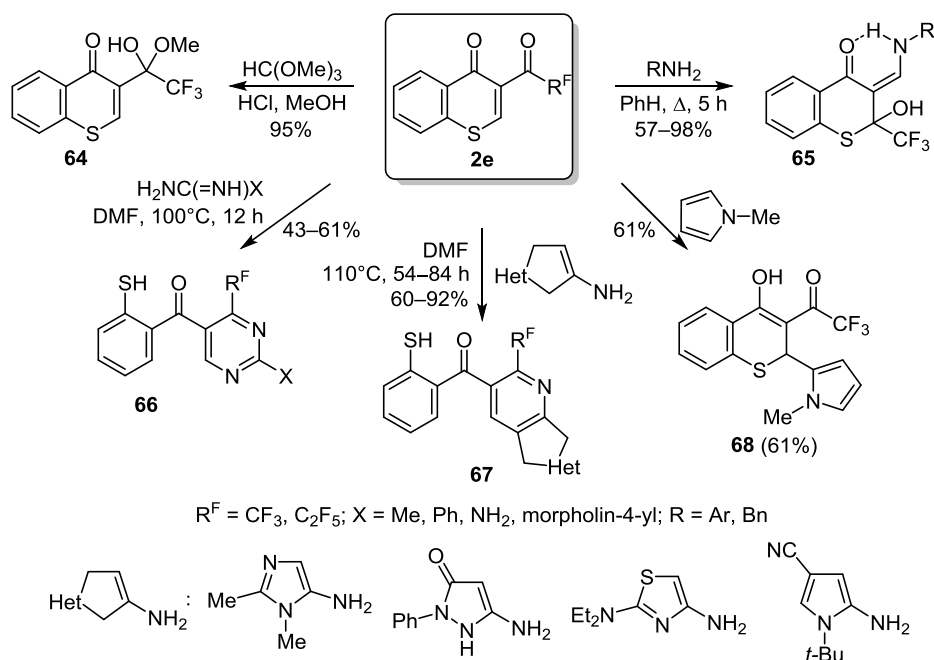


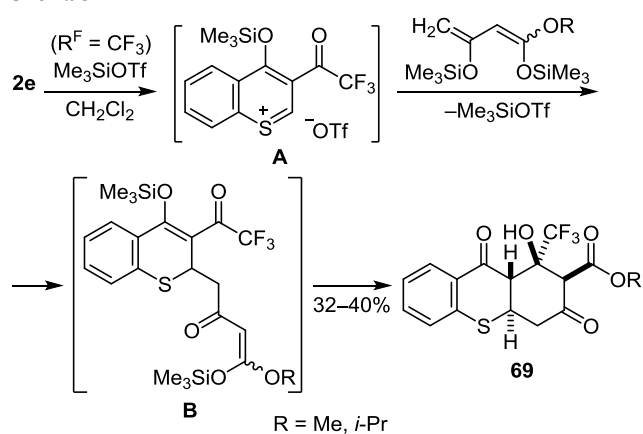
Схема 30



Ярошенко с сотр. показали, что хотя 3-полифтор-ацетилтиохромы **2e** и менее активны, чем соответствующие хромы, они достаточно легко реагируют с метилортоформиатом, аминами, амидинами и гуанидинами, образуя полукеталь **64**, тиохроманы **65**⁴⁸ и пиримидины **66**⁴⁹ соответственно. Кроме того, подобно родственному хрому, тиохромы **2e** реагируют с различными гетероциклическими аминами с той лишь особенностью, что реакция является более селективной и требует больше времени для полного завершения (ДМФА, 110 °С, 54–84 ч). При этом в качестве единственного продукта был синтезирован целый ряд гетероаннелированных пиридинов **67**, содержащих полифторалкильный заместитель в α -положении (выходы 60–92%).⁴⁸ Реакция тиохрома **2e** с *N*-метилпирролом протекает без расщепления тиопирилового цикла и завершается образованием производного **68** с выходом 61%.⁴⁸ Продукты **65–67** образуются в результате первоначальной атаки *N*-нуклеофила по атому С-2 с последующим раскрытием тиопирилового цикла и рециклизацией по карбонилу полифторалкильного заместителя (схема 30).

Показано также,⁵¹ что при взаимодействии 3-трифтор-ацетилтиохрома (**2e**) с биссилиловыми эфирами, скрытыми дианионами алкилацетоацетатов, в присутствии Me_3SiOTf в дихлорметане с выходами 32–40% образуются тиоксантоны **69** – продукты формального [3+3] циклоприсоединения без раскрытия тиопирилового цикла. Несмотря на наличие в этих соединениях 4 стереоцентра, они были выделены в виде одного диастереомера, стереохимия которого доказана РСА на примере тиоксантона **69** ($R = Me$). Важную роль в этом превращении играет Me_3SiOTf ,¹⁶ который активрует тиохромон **2e** за счет образования тиохромилиевого интермедиата **A** и тем самым способствует первоначальному присоединению более нуклеофильного терминального центра силилового эфира по атому С-2 (интермедиат **B**) (схема 31).⁵¹

Схема 31



3-Бромтиохромы 2f. 3-Бромтиохромон (**2f**) может быть получен бромированием в присутствии ацетата натрия тиохрома (выход 71%) или 3,3-дибромтиохроман-4-она (выход 59%).⁵² Наиболее подробно изучены его реакции с аминами. Так, 3-бром-6-хлортиохромон (**2f**) реагирует с вторичными алифатическими аминами, такими как метилэтиламин, пиперидин и морфолин, с образованием 3-аминотиохронов **70** (выходы 80–88%). Авторы постулируют первичное присоединение амина по Михаэлю с последующей перегруппировкой через циклический азиридиновый катион (схема 32).⁵³

В то же время 3-бром-6-хлор- и 3-бром-6-метилтиохромы **2f** при взаимодействии с избытком имидазола, 2-метил- и 2-изопропилимидазолов при нагревании до 140 °С в течение 1 ч превращаются в 2-имидазолтиохромы **71** с выходами 78–88%. В этом случае реакция также начинается с присоединения имидазолов по Михаэлю, однако трехчленный азиридиновый интермедиат не образуется, а первичный аддукт просто подвергается дегидробромированию (схема 33).^{53,54}

Схема 32

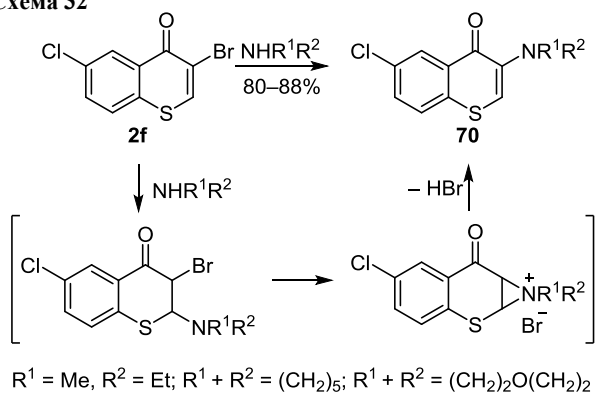
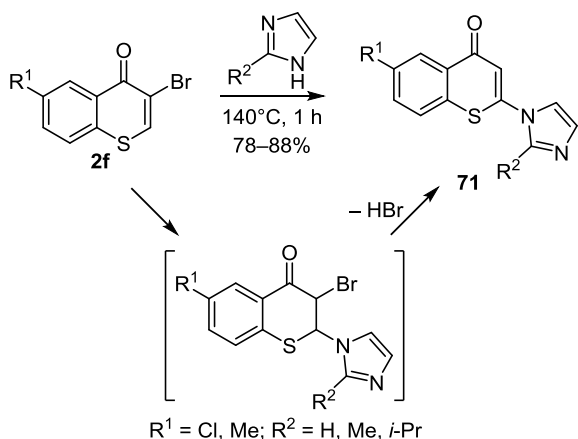
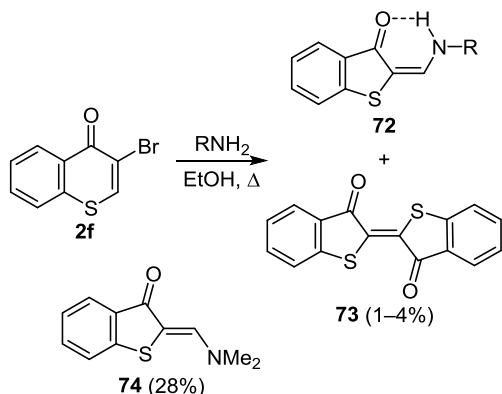


Схема 33



При кипячении в этаноле с первичными аминами, такими как метиламин и 4-замещенные анилины, происходит сужение цикла 3-бромтиохромена (**2f**) и образуются, по-видимому, через тиариновый интермедиат производные 1-бензотиофен-3(2*H*)-она **72** с *E*-конфигурацией, стабилизированной внутримолекулярной водородной связью (выходы 22–44%). Наряду с этими соединениями в качестве побочного продукта был выделен тиоиндиго **73** (выходы 1–4%). Реакция с диметиламином в этих условиях с выходом 28% привела к получению бензотиофена **74**, *Z*-строение которого доказано методом PCA (схема 34).⁵⁵

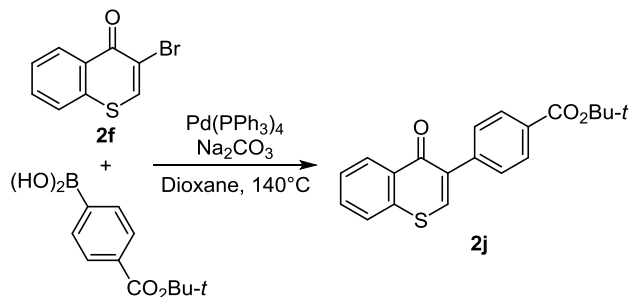
Схема 34



$R = \text{Me}$ (44%), Ph (22%), $p\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (37%), $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (39%)

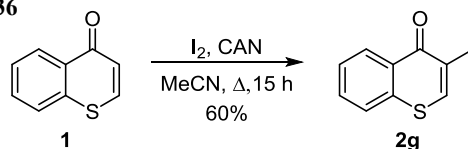
Показано также, что 3-бромтиохромен (**2f**) реагирует с 4-(*трет*-бутоксикарбонил)фенилборной кислотой в условиях реакции Сузуки–Мияуры с образованием тиоизофлавона **2j** (схема 35).⁵⁶

Схема 35



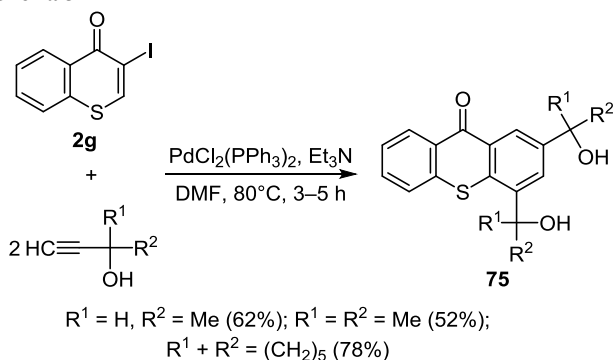
3-Иодтиохромены 2g. 3-Иодтиохромен (**2g**) был недавно получен с выходом 60% путем иодирования тиохромена (**1**) в присутствии нитрата аммония-церия (IV) ($\text{Ce}(\text{NO}_3)_4 \cdot 2\text{NH}_4\text{NO}_3$ (CAN)) при кипячении в растворе ацетонитрила в течение 15 ч (схема 36).⁵⁷

Схема 36



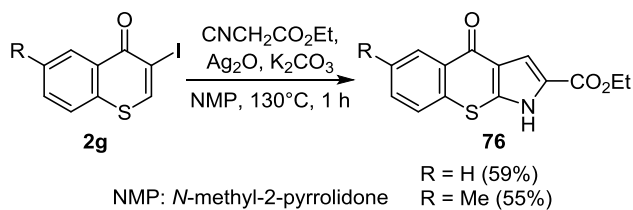
На основе 3-иодтиохромена (**2g**) разработана новая Pd-катализируемая многокомпонентная реакция для построения конденсированного бензольного цикла. При нагревании реагентов в растворе ДМФА или диоксана до 80 °C в присутствии триэтиламина были синтезированы тиоксантоны **75** с выходами 52–78% (схема 37).⁵⁷

Схема 37



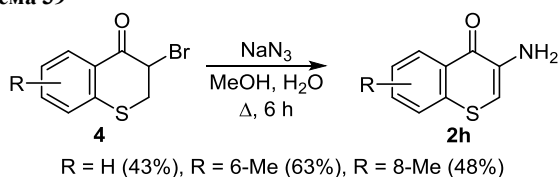
Показано также, что катализируемая Ag_2O каскадная циклизация между 3-иодтиохроменами **2g** и этилизоцианоацетатом в присутствии K_2CO_3 в *N*-метил-2-пирролидоне при 130 °C в течение 1 ч приводит к образованию хромено[2,3-*b*]пиррол-4(1*H*)-онов **76** с выходами 55–59%. Оксид серебра играет в этом превращении роль ключевого промоутера, а механизм реакции включает раскрытие тиопиридинового цикла с последующим внутримолекулярным образованием связи C–S (схема 38).⁵⁸

Схема 38



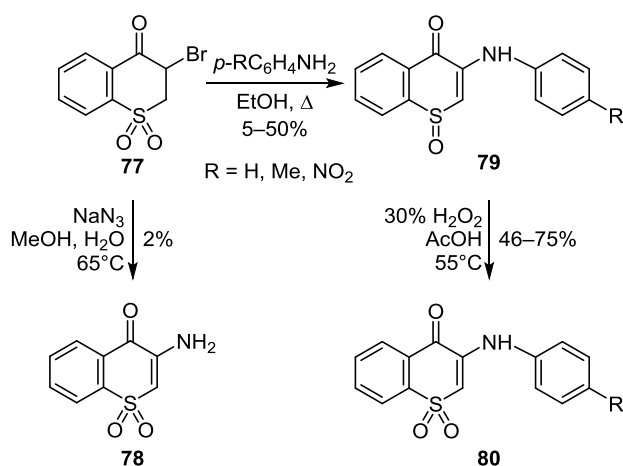
3-Аминотиохромы 2h. 3-Аминотиохромы **2h** синтезированы при кипячении 3-бромтиохроман-4-онов **4** с избытком азид натрия в водном метаноле с выходами 43–63% (схема 39).¹²

Схема 39



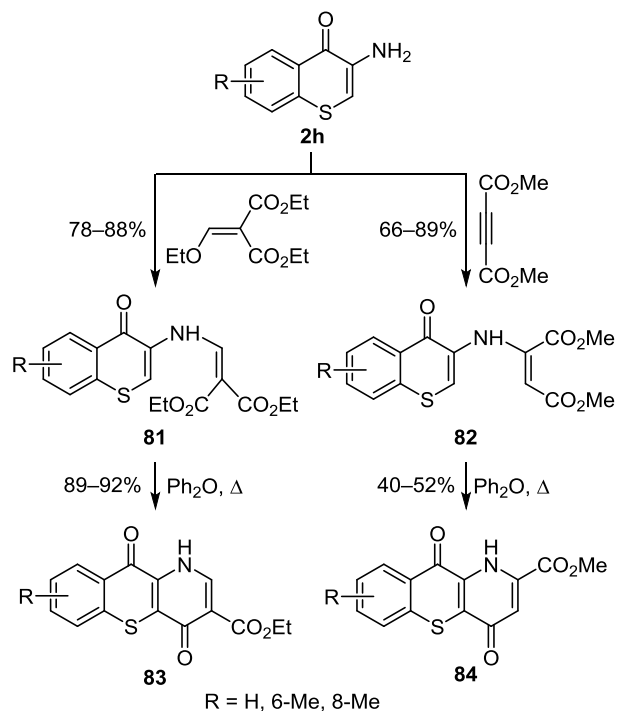
Имеются также сведения о получении 3-аминотиохромона (**2h**) восстановлением 3-нитроттиохромона (**2d**) в системе $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, NaHSO_3 , H_2O (выход 60%).⁴⁴ Интересно, что реакция 3-бромтиохроман-4-он-1,1-диоксида (**77**) с азидом натрия приводит к образованию 3-аминотиохромон-1,1-диоксида (**78**) только с очень низким выходом (2%). С ароматическими аминами в результате диспропорционирования образуются 3-арил-аминотиохромон-1-оксиды **79**, окисление которых 30% перекисью водорода приводит к получению целевых 3-ариламинотиохромон-1,1-диоксидов **80** (схема 40).⁵⁹

Схема 40



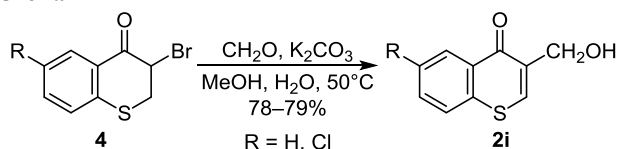
3-Аминотиохромы **2h** при нагревании с диэтилэтоксиметиленмалонатом образуют соединения **81** (выходы 78–88%), а с диметилацетилендикарбоксилатом при комнатной температуре в течение 24 ч – соединения **82** (выходы 66–89%), циклизация которых в кипящем дифениловом эфире приводит к получению с хорошими выходами трициклических эфиров **83** и **84** соответственно (схема 41).¹²

Схема 41



3-Гидроксиметилтиохромы 2i. Как уже отмечалось выше, 3-гидроксиметилтиохромон (**2i**) может быть получен путем гидролиза 3-бромметилтиохромона, а при окислении соединения **2i** по Саретту образуется 3-формилтиохромон (**2a**) (схема 15).²⁶ Немецкие ученые⁶⁰ обнаружили интересную реакцию образования 3-гидроксиметилтиохромонов **2i** при взаимодействии 3-бромтиохроман-4-онов **4** с формальдегидом (формалин в смеси вода–метанол при 50 °C). В этих условиях происходит оксиметилирование тиохроманового цикла по положению 3 с последующим дегидробромированием (схема 42).⁶⁰

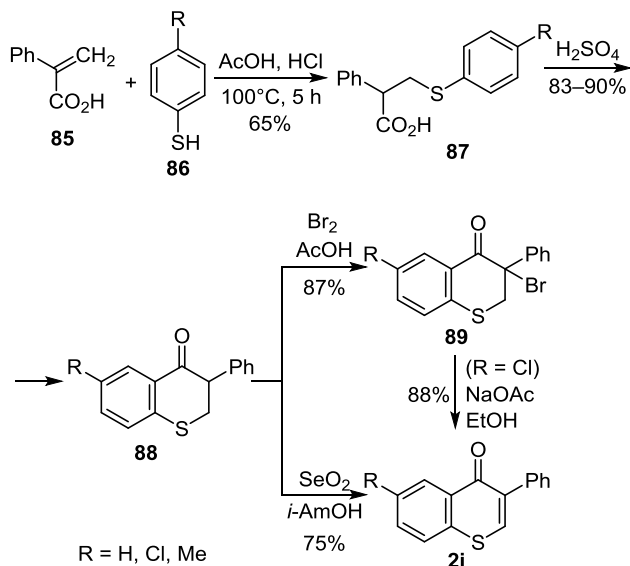
Схема 42



Тиоизофлавоны 2j. В работе⁶¹ предложен синтез тиоизофлавонов из атроповой кислоты (**85**) и тиофенолов **86**. Кислотно-катализируемое присоединение тиофенолов **86** к атроповой кислоте (**85**) ведет к получению α -фенил- β -арилтиопропионовых кислот **87** с хорошими выходами. Циклизация в тиоизофлаваноны **88** была осуществлена растворением этих кислот в холодной концентрированной серной кислоте в течение 10–15 мин. При бромировании тиоизофлаванона **88** (R = Cl) образуется 3-бромпроизводное **89**, которое при обработке спиртовым раствором ацетата натрия превращается в соответствующий тиоизофлаванон **2j**. Тиоизофлавоны **2j** (R = H, Cl, Me)

могут быть получены непосредственно из тиоизофлаванонов **88** путем их дегидрирования под действием SeO_2 в изоамиловом спирте (схема 43).⁶¹

Схема 43



В целом имеющиеся в литературе данные показывают, что 2,3-незамещенные тиохромоны значительно уступают по своей реакционной способности соответствующим хромонам. В присутствии триалкилсилилтрифлатов тиохромоновая система активируется за счет образования тиохромилиевой соли, способной вступать в реакцию Дильса–Альдера и реагировать с С-нуклеофилами без раскрытия тиопирилового цикла. Введение в положение 3 тиохромонов электроноакцепторного заместителя существенно повышает их химическую активность по отношению к нуклеофильным реагентам. В случае таких производных, как 3-циано-, 3-полифторацил- и 3-галогентииохромоны, нуклеофильная атака по атому С-2 может сопровождаться раскрытием тиопирилового фрагмента по связи S–C с последующей внутримолекулярной рециклизацией, что открывает путь к синтезу новых серосодержащих гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью.

Работа поддержана программой 211 Правительства РФ (соглашение № 02.А03.21.0006).

Список литературы

- (a) Schneller, S. W. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1975**, *18*, 79. (b) Wang, H.-K.; Bastow, K. F.; Cosentino, L. M.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1975.
- (a) Ellis, G. P. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1984, vol. 3, p. 647. (b) Phillips, A. J.; Henderson, J. A.; Jackson, K. L. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier, 2008, vol. 7, p. 337. (c) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.

- (a) Huang, C.-N.; Chuang, R.-R.; Kuo, P.-Y.; Yang, D.-Y. *Synlett* **2008**, 1825. (b) Kumar, P.; Rao, A. T.; Pandey, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1580. (c) Kumar, P.; Bodas, M. S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9755. (d) Vijay, T. A. J.; Nandeesh, K. N.; Raghavendra, G. M.; Rangappa, K. S.; Mantelingu, K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6533. (e) Lee, J. I.; Kim, M. J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 1383. (f) Kobayashi, K.; Kobayashi, A.; Ezaki, K. *Heterocycles* **2012**, *85*, 1997. (g) Nakazumi, H.; Ueyama, T.; Kitao, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 193.
- Razdan, R. K.; Bruni, R. J.; Mehta, A. C.; Weinhardt, K. K.; Papanastassiou, Z. B. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 643.
- Bondock, S.; Metwally, M. A. *J. Sulfur Chem.* **2008**, *29*, 623.
- Sosnovskikh, V. Ya. *J. Sulfur Chem.* **2013**, *34*, 432.
- (a) Arndt, F.; Flemming, W.; Scholz, E.; Löwensohn, V.; Källner, G.; Eistert, B. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1925**, *58*, 1612. (b) Krollpfeiffer, F.; Schultze, H.; Schlumbohm, E.; Sommermeyer, E. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1925**, *58*, 1654.
- Still, I. W. J.; Arora, P. C.; Sokolowsky, S. N. *Org. Prep. Proced. Int.* **1975**, *7*, 159.
- Cox, P. J.; MacKenzie, N. E.; Thomson, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2221.
- Holshouser, M. H.; Loeffler, L. J.; Hall, I. H. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 853.
- Giles, P. R.; Marson, C. M. *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 439.
- Nakazumi, H.; Endo, T.; Nakaue, T.; Kitao, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 89.
- (a) Willy, B.; Müller, T. J. *Synlett* **2009**, 1255. (b) Willy, B.; Frank, W.; Müller, T. J. *J. Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 90.
- Palani, T.; Park, K.; Song, K. H.; Lee, S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1160.
- Dereu, N.; Renson, M.; Mollier, Y.; Le Coustumer, G. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 23.
- (a) Iwasaki, H.; Kume, T.; Yamamoto, Y.; Akiba, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6355. (b) Ohkata, K.; Ishimaru, K.; Lee, Y.; Akiba, K. *Chem. Lett.* **1990**, 1725. (c) Lee, Y.; Iwasaki, H.; Yamamoto, Y.; Ohkata, K.; Akiba, K. *Heterocycles* **1989**, *29*, 35. (d) Lee, Y.-G.; Ishimaru, K.; Iwasaki, H.; Ohkata, K.; Akiba, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2058. (e) Langer, P. *Synlett* **2007**, 1016.
- Beifuss, U.; Tietze, M.; Gehm, H. *Synlett* **1996**, 182.
- Beifuss, U.; Taraschewski, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2807.
- Beifuss, U.; Schniske, U.; Feder, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1005.
- (a) Beifuss, U.; Gehm, H.; Noltemeyer, M.; Schmidt, H.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 647. (b) Beifuss, U.; Gehm, H. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1994**, *95–96*, 339.
- Hoettecke, N.; Rotzoll, S.; Albrecht, U.; Lalk, M.; Fischer, C.; Langer, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 10319.
- Liu, J.; Li, Z.; Tong, P.; Xie, Z.; Zhang, Y.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1632.
- Hammann, J. M.; Haas, D.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 4478.
- Narayan, R.; Antonchick, A. P. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4568.
- Chen, C. H.; Reynolds, G. A.; Luss, H. R.; Perlstein, J. H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3282.
- Nakazumi, H.; Endo, T.; Sonoda, H.; Kitao, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 821.
- Loutfy, R. O.; Still, I. W. J.; Thompson, M.; Leong, T. S. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 638.
- (a) Ghosh, C. K.; Chakraborty, A. *ARKIVOC* **2015**, (vi), 288. (b) Ibrahim, M. A.; Ali, T. E.-S.; El-Gohary, N. M.; El-Kazak, A. M. *Eur. J. Chem.* **2013**, *4*, 311. (c) Plaskon, A. S.; Grygorenko, O. O.; Ryabukhin, S. V. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2743. (d) Ghosh, C. K.; Patra, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1529.

29. Chen, C. H.; Reynolds, G. A. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3144.
30. (a) Giles, P. R.; Marson, C. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5227. (b) Giles, P. R.; Marson, C. M. *Tetrahedron* **1991**, 47, 1303.
31. Sevenard, D. V.; Vorobyev, M.; Sosnovskikh, V. Ya.; Wessel, H.; Kazakova, O.; Vogel, V.; Shevchenko, N. E.; Nenajdenko, V. G.; Lork, E.; Röschenhaler, G.-V. *Tetrahedron* **2009**, 65, 7538.
32. Nakazumi, H.; Torigoe, N.; Kuriyama, T.; Kitao, T. *Chem. Express* **1986**, 1, 21.
33. (a) Sigg, I.; Haas, G.; Winkler, T. *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 275. (b) Rihs, G.; Sigg, I.; Haas, G.; Winkler, T. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1933.
34. Sosnovskikh, V. Ya.; Sevenard, D. V.; Moshkin, V. S.; Iaroshenko, V. O.; Langer, P. *Tetrahedron* **2010**, 66, 7322.
35. Chen, C. H.; Kelts, L. W.; Luss, H. R.; Fox, J. L. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 5143.
36. (a) Nakazumi, H.; Maeda, K.; Yagi, S.; Kitao, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1188. (b) Nakazumi, H.; Maeda, K.; Yagi, S.; Kitao, T. *J. Mater. Chem.* **1999**, 9, 2991.
37. Adams, H.; Bailey, N. A.; Giles, P. R.; Marson, C. M. *Acta Cryst.* **1991**, C47, 1332.
38. Sosnovskikh, V. Ya.; Moshkin, V. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 139. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 144].
39. (a) Sosnovskikh, V. Ya.; Moshkin, V. S.; El'tsov, O. S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, 59, 2151. [Изв. АН, Сер. хим. **2010**, 2097.] (b) Sosnovskikh, V. Ya.; Sevenard, D. V.; Moshkin, V. S.; El'tsov, O. S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, 59, 2155. [Изв. АН, Сер. хим. **2010**, 2101.]
40. Kikionis, S.; McKee, V.; Markopoulos, J.; Igglessi-Markopoulou, O. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5454.
41. Cecchetti, V.; Fravalini, A.; Fringuelli, R.; Schiaffella, F.; Lorenzini, M. C.; Tabarrini, O. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 1143.
42. Wentland, M. P.; Leshner, G. Y.; Reuman, M.; Gruett, M. D.; Singh, B.; Aldous, S. C.; Dorff, P. H.; Rake, J. B.; Coughlin, S. A. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2801.
43. (a) Tanaka, M.; Murakami, Y.; Morita, H.; Takagi, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 2129. (b) Takagi, K.; Tanaka, M.; Murakami, Y.; Ogura, K.; Ishii, K.; Morita, H.; Aotsuka, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, 24, 1003. (c) Haas, G.; Stanton, J. L.; Winkler, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 619. (d) Iaroshenko, V. O.; Mkrtychyan, S.; Gevorgyan, A.; Vilches-Herrera, M.; Sevenard, D. V.; Villinger, A.; Chochikyan, T. V.; Saghiyan, A.; Sosnovskikh, V. Ya.; Langer, P. *Tetrahedron* **2012**, 68, 2532. (e) Ostrovskiy, D.; Iaroshenko, V. O.; Petrosyan, A.; Dudkin, S.; Ali, I.; Villinger, A.; Tolmachev, A.; Langer, P. *Synlett* **2010**, 2299.
44. Geissler, J. F.; Roesel, J. L.; Meyer, T.; Trinks, U. P.; Traxler, P.; Lydon, N. B. *Cancer Res.* **1992**, 52, 4492.
45. Sevenard, D. V.; Barabanov, M. A.; Sosnovskikh, V. Ya. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, 59, 297. [Изв. АН, Сер. хим. **2010**, 289.]
46. Barabanov, M. A.; Sevenard, D. V.; Sosnovskikh, V. Ya. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, 61, 2183. [Изв. АН, Сер. хим. **2012**, 2166.]
47. (a) Sosnovskikh, V. Ya.; Irgashev, R. A. *Synlett* **2005**, 1164. (b) Sosnovskikh, V. Ya.; Irgashev, R. A.; Barabanov, M. A. *Synthesis* **2006**, 2707.
48. Kotljarov, A.; Sevenard, D. V.; Iaroshenko, V. O.; Irgashev, R. A.; Volochnyuk, D. M.; Langer, P.; Tolmachev, A. A.; Sosnovskikh, V. Ya. *Synthesis* **2010**, 671.
49. Kotljarov, A.; Irgashev, R. A.; Iaroshenko, V. O.; Sevenard, D. V.; Sosnovskikh, V. Ya. *Synthesis* **2009**, 3233.
50. Kotljarov, A.; Iaroshenko, V. O.; Volochnyuk, D. M.; Irgashev, R. A.; Sosnovskikh, V. Ya. *Synthesis* **2009**, 3869.
51. Iaroshenko, V. O.; Bunescu, A.; Sevenard, D. V.; Sosnovskikh, V. Ya.; Langer, P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2015**, 64, 470. [Изв. АН, Сер. хим. **2015**, 470.]
52. MacKenzie, N. E.; Thomson, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 395.
53. Cozzi, P.; Pillan, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 1613.
54. Cozzi, P.; Pillan, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 441.
55. Nakazumi, H.; Watanabe, S.; Maeda, K.; Kitao, T. *Chem. Lett.* **1990**, 679.
56. Biswas, K.; Peterkin, T. A. N.; Bryan, M. C.; Arik, L.; Lehto, S. G.; Sun, H.; Hsieh, F.-Y.; Xu, C.; Freneau, R. T.; Allen, J. R. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7232.
57. Swamy, N. K.; Tatini, L. K.; Babu, J. M.; Annamalai, P.; Pal, M. *Chem. Commun.* **2007**, 1035.
58. Qi, X.; Xiang, H.; Yang, C. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5590.
59. Watanabe, S.; Nakazumi, H.; Kitao, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1829.
60. Hofmann, H.; Salbeck, G.; Meyer, B. *Chem. Ber.* **1970**, 103, 2084.
61. Katekar, G. F.; Thomson, R. M. *Aust. J. Chem.* **1972**, 25, 647.