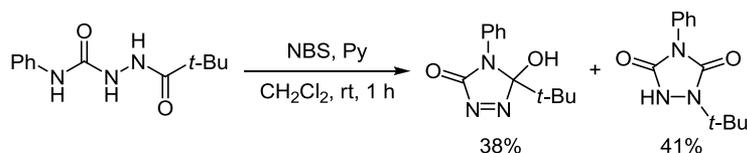


Образование производных 1,2,4-триазола при окислении 1-пивалоил-4-фенилсемикарбазида

Борис А. Гостевский¹, Александр И. Албанов¹,
Александр В. Ващенко¹, Наталья Ф. Лазарева^{1*}

¹ Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН,
ул. Фаворского, 1, Иркутск 664033; e-mail: natalya_lazareva@irioch.irk.ru

Поступило 19.11.2019
Принято после доработки 10.02.2020



Окисление 1-пивалоил-4-фенилсемикарбазида приводит к образованию двух структурных изомеров: 5-*трет*-бутил-5-гидрокси-4-фенил-4,5-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-она и 1-*трет*-бутил-4-фенил-1,2,4-триазолидин-3,5-диона. Изомеризация 5-*трет*-бутил-5-гидрокси-4-фенил-4,5-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-она в 1-*трет*-бутил-4-фенил-1,2,4-триазолидин-3,5-дион протекает при нагревании и сопровождается миграцией *трет*-бутильной группы от атома углерода к атому азота.

Ключевые слова: 1-пивалоил-4-фенилсемикарбазид, 1,2,4-триазол-3-он, 1,2,4-триазолидин-3,5-дион, C,N-миграция *трет*-бутильной группы, окисление, структурные изомеры, циклизация.

Развитие химии азотсодержащих соединений является одним из приоритетных направлений в органической химии, потому что молекулы значительной части лекарственных препаратов содержат атомы азота и реакции образования связи C–N играют важную роль в их синтезе.¹ В последние годы наблюдается устойчивый интерес к изучению 1,4-дизамещенных семикарбазидов R¹NHC(O)NHNHR² как фармакофоров, ответственных за противовоспалительную, противовирусную, антибактериальную и противоопухолевую активность целевых соединений.² 1,4-Дизамещенные семикарбазиды широко используются как строительные блоки в синтетической органической и медицинской химии.³

При окислении замещенных семикарбазидов типичными окислительными системами (Fe(NO₃)₃·9H₂O,⁴ Fe(NO₃)₃·9H₂O–NaHSO₄·H₂O,⁵ FeCl₃·6H₂O,⁶ MnO₂–H₂SO₄–SiO₂,⁷ NaNO₂–NaHSO₄·H₂O–SiO₂,⁸ NBS–Py,⁹) легко образуются азокарбоксамиды (диазенкарбоксамиды) R¹R²NC(O)N=NR³ (R¹, R² = H, Alk, Ar; R³ = Ar, R¹R²NC(O)). Молекулы азокарбоксамидов содержат два структурных фрагмента, определяющих свойства этого класса соединений: азогруппу –N=N–, способную вызывать структурные изменения азокарбоксамидов при облучении светом, и карбоксамидную группу, способную к образованию внутри- и межмолекулярных

водородных связей.¹⁰ В отличие от азобензола азокарбоксамиды не способны к *цис-транс*-фотоизомеризации. Результаты исследования управляемого светом динамического поведения молекулярных систем на основе азодикарбоксамидов методом ИК спектроскопии с разрешением по времени и квантово-химических методов показывают, что конформационные изменения в таких молекулах происходят по механизму педального типа.¹¹

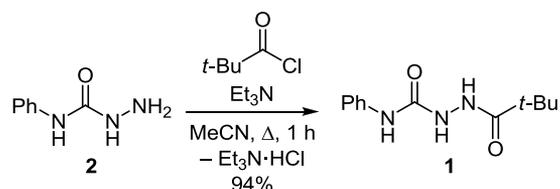
Азокарбоксамиды являются универсальными азолигандами: наличие нескольких функциональных групп в молекуле обеспечивает их способность к координационным взаимодействиям различного типа.¹² Эти соединения являются удобными строительными блоками в синтетической химии, обеспечивают простое и избирательное введение азотсодержащих функциональных групп в органические соединения^{12e,13} и успешно используются в реакции Мицунобу.¹⁴

Азокарбоксамиды проявляют биологическую активность и представляют значительный интерес для медицинской химии.^{13e,15} Кроме того, азокарбоксамиды, содержащие меченные изотопом ¹⁸F заместители, потенциально пригодны в качестве радиоактивных меток-трассеров для позитронно-эмиссионной томографии.¹⁶ Некоторые азокарбоксамиды были выделены из природных продуктов.¹⁷ Так, лиофиллин был выде-

лен из гриба *Lyophyllum shimeji* и показал антибиотическую¹⁷ и тератогенную¹⁸ активность. 2-(4-Гидрокси-фенил)- и 2-(4-метоксифенил)диазенкарбоксамиды, которые обладают нематодической активностью в отношении паразитической нематоды *Meloidogyne incognita*, были выделены из гриба *Lycoperdon pyriforme*.¹⁷

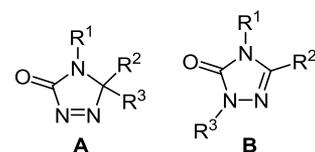
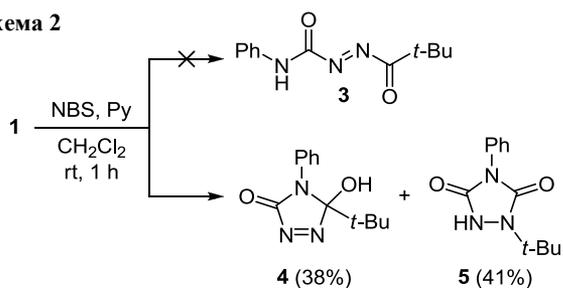
Цель этой работы состояла в разработке метода синтеза 1-пивалоил-4-фенилсемикарбазида (**1**) и изучения его реакционной способности. 1-Пивалоил-4-фенилсемикарбазид (**1**) синтезирован с выходом 94% ацилированием 4-фенилсемикарбазида (**2**) хлорангидридом пивалево́й кислоты в присутствии Et₃N (схема 1).

Схема 1



Мы ожидали, что окисление соединения **1** приведет к образованию 2-пивалоил-*N*-фенилдиазенкарбоксамиды (**3**). Для окисления соединения **1** выбрана система NBS–Py, поскольку диазенкарбоксамиды ArNHC(O)N=NC(O)OAlk были получены с выходами 90–97% при окисления 1,4-дизамещенных семикарбазидов этим способом.^{9c} Взаимодействие семикарбазида **1** с NBS в присутствии пиридина протекает при комнатной температуре (схема 2). В результате реакции выделено желтое кристаллическое вещество. В его спектре ЯМР ¹H наблюдаются два пика при 0.90 и 1.43 м. д. с соотношением интенсивностей 1.75:1.00, принадлежащие двум *трет*-бутильным группам, что указывает на возможное образование двух продуктов. Перекристаллизацией из CH₂Cl₂ с выходом 38% из полученной смеси выделен 5-*трет*-бутил-5-гидрокси-4-фенил-4,5-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-он (**4**) (схема 2) в виде желтых кристаллов. При нагревании соединения **4** с количественным выходом образуется его региоизомер – 1-*трет*-бутил-4-фенил-1,2,4-триазаолидин-3,5-дион (**5**). Это свойство было использовано при выделении соединения **5** из реакционной смеси. После удаления кристаллов гетероцикла **4** маточный раствор, содержащий смесь остаточного количества 5-*трет*-бутил-5-гидрокси-4-фенил-4,5-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-она (**4**) и его изомера **5**, упаривали досуха. Твердый остаток нагревали при

Схема 2

Рисунок 1. Производные 4,5-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-она **A** и 2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-она **B**.

130 °C в течение 30 мин и последующей перекристаллизацией из Et₂O выделили 1-*трет*-бутил-4-фенил-1,2,4-триазаолидин-3,5-дион (**5**) в виде бесцветных кристаллов с выходом 41%.

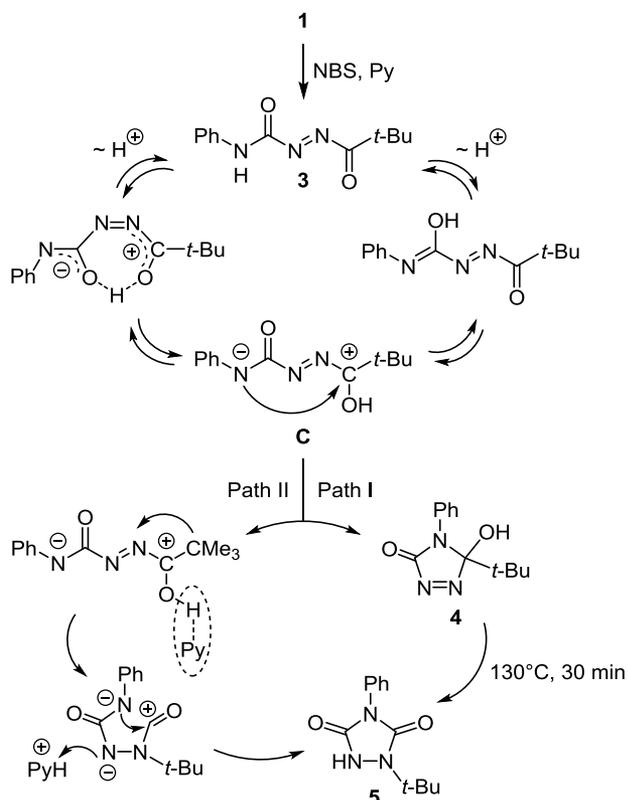
Анализ литературных данных свидетельствует о том, что соединения **4** является первым примером производных 4,5-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-она, содержащих в положении 5 группу OH. Гетероциклическая система **A** остается малоизученной в отличие от региоизомера **B** (рис. 1).

К настоящему времени исследовано только несколько гетероциклов типа **A** (рис. 1), содержащих в положении 5 алкильные группы,¹⁹ однако соединений, содержащих какие-либо гетероатомы в положении 5, мы не обнаружили. Соединение **5** впервые было синтезировано взаимодействием 4-фенилуразола с изобутиленом (выход 61%).²⁰ Производные 1,2,4-триазола **4** и **5** стабильны при комнатной температуре в течение нескольких месяцев, однако, как отмечено выше, соединение **4** при нагревании количественно превращается в его региоизомер **5**.

Механизм образования гетероциклов **4** и **5** требует дальнейшего изучения. В настоящее время на основании анализа литературных данных и полученных результатов можно предположить возможный путь их формирования. 2-Пивалоил-*N*-фенилдиазенкарбоксамид (**3**) и гетероциклы **4**, **5** являются структурными изомерами, и существование прототропной таутомерии 2-пивалоил-*N*-фенилдиазенкарбоксамиды (**3**) может привести к образованию соединений **4** и **5**. Вероятно, диазенкарбоксамид **3** образуется при окислении семикарбазида **1**, однако в условиях реакции легко циклизуется с образованием смеси соединений **4** и **5**. Ключевым интермедиатом этой реакции является таутомер **C**, и его циклизация может происходить двумя различными путями. Первый из них (путь I) представляет собой кинетически контролируемый одностадийный процесс внутримолекулярной циклизации с образованием соединения **4**. Путь II сопровождается беспрецедентным процессом миграции *трет*-бутильной группы от атома углерода к атому азота и завершается формированием термодинамически более стабильного продукта **5**. Вероятнее всего, эта перегруппировка катализируется пиридином и протекает синхронно (схема 3).

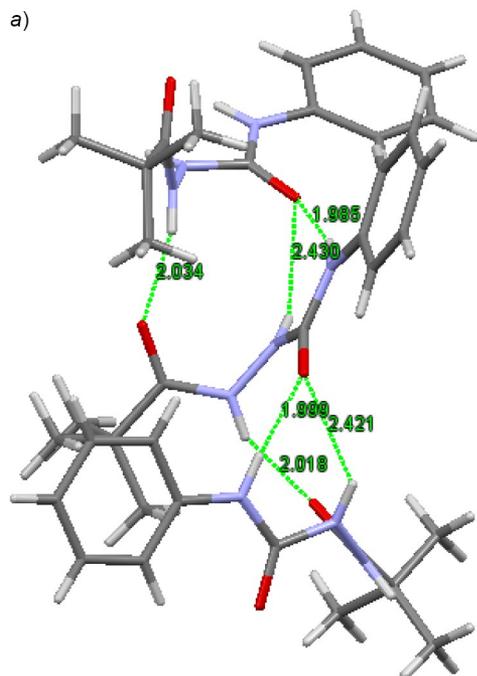
Строение соединений **1**, **4** и **5** доказано методами спектроскопии ЯМР и РСА, а также элементарным анализом. Четыре независимых молекулы 1-пивалоил-4-фенилсемикарбазида (**1**) содержатся в элементарной ячейке. На рис. 2 показана только одна из четырех кристаллографически независимых молекул. Молекулы

Схема 3



соединения **1** образуют цепь с чередующимся расположением молекул "голова к голове", "голова к хвосту", между которыми существуют два типа межмолекулярных водородных связей. Межмолекулярные трехцентровые водородные связи образуются между карбонильной группой фрагмента PhNHC=O и двумя

a)



b)

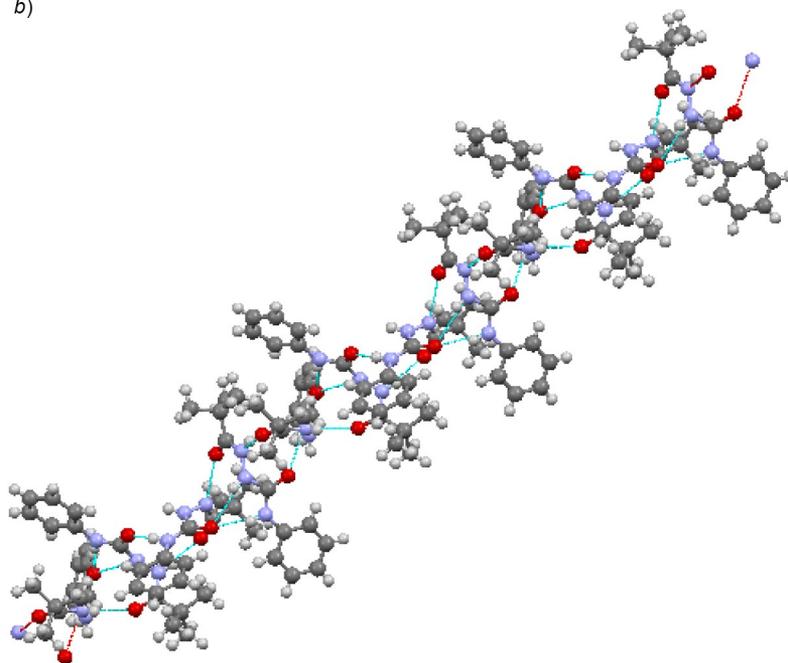


Рисунок 3. Водородные связи в кристалле соединения **1**: a) межмолекулярные связи между тремя молекулами семикарбазида **1**, b) бесконечная спиральная структура, состоящая из молекул семикарбазида **1**, образующих водородные связи (*l*, Å).

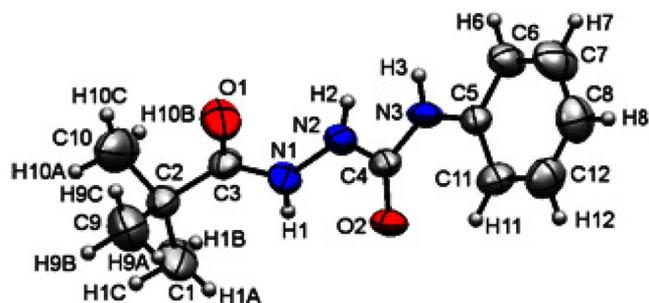


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **1** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

группами NH мочевинового фрагмента PhNHC(O)NH соседней молекулы. Кроме того, межмолекулярная водородная связь существует между группой *t*-BuC=O и фрагментом *t*-BuC(O)NH соседней молекулы (рис. 3a). Эти водородные связи приводят к формированию бесконечной спиральной структуры (рис. 3b). Следует отметить, что длины этих связей несколько различаются для молекул с расположением "голова к голове" и "голова к хвосту" (табл. 1).

Таблица 1. Длины водородных связей (Å) между молекулами соединения **1**

Водородная связь	Расположение молекул в кристалле	
	"голова к голове"	"голова к хвосту"
PhNHC=O...HN(Ph)C(O)NH	1.985	1.999
PhNHC=O...HNC(O)NHPh	2.430	2.421
<i>t</i> -BuC=O...HNC(O) <i>t</i> -Bu	2.034	2.018

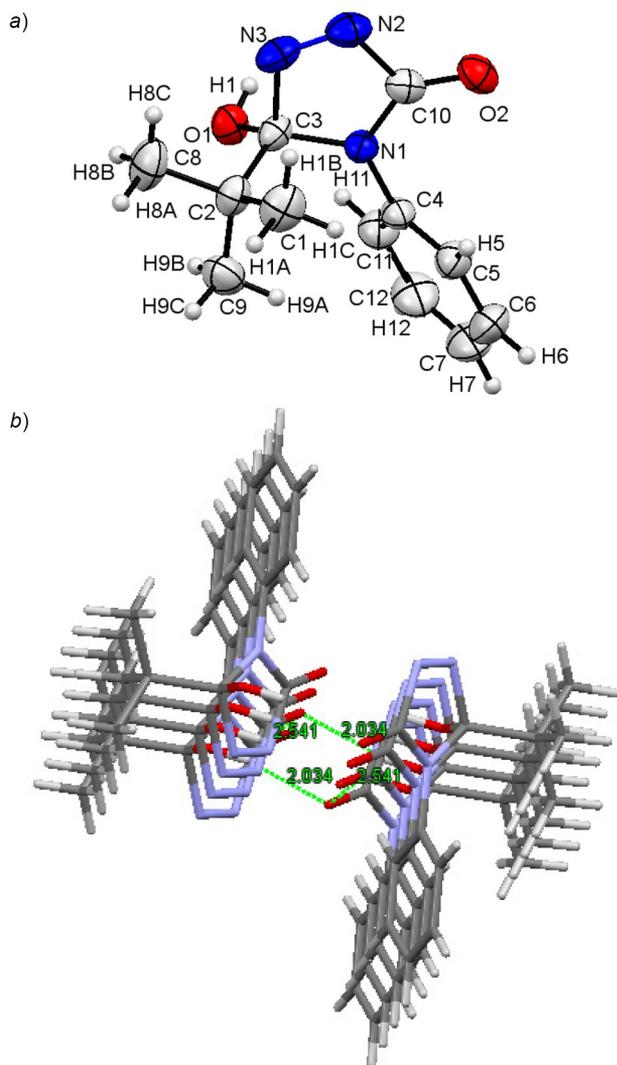


Рисунок 4. a) Молекулярная структура соединения **4** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью и b) водородные связи в кристалле соединения **4** (*l*, Å).

Молекулярная структура соединения **4** показана на рис. 4a, значения геометрических параметров этого гетероцикла близки к таковым производных 1,2,4-триазол-3-она.^{19a,b} В кристалле соединения **4** существует межмолекулярная бифуркационная водородная связь в результате взаимодействия группы C=O с группами OH двух соседних молекул. Короткая связь OH...O=C (*l* 2.034 Å) приводит к образованию димеров, которые связаны в полимерную непрерывную цепь в результате существования более длинной связи OH...O=C (*l* 2.541 Å, рис. 4b).

Молекулярная структура соединения **5** показана на рис. 5a, существование межмолекулярной водородной связи NH...O=C (*l* 1.898 Å) приводит к образованию димеров (рис. 5b). Аналогичные структурные ансамбли описаны для производных 4-фенилгуанидинов, содержащих незамещенную группу NH.²¹

Таким образом, синтезирован неизвестный ранее 1-пивалоил-4-фенилсемикарбазид. Его окисление системой NBS–пиридин приводит к образованию двух

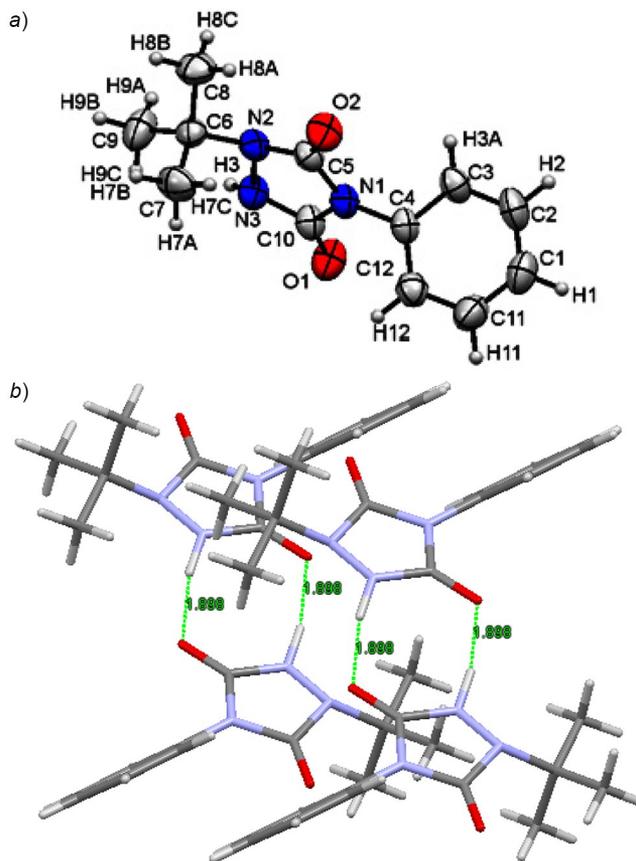


Рисунок 5. a) Молекулярная структура соединения **5** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью и b) водородные связи в кристалле соединения **5** (*l*, Å).

гетероциклов: 5-*трет*-бутил-5-гидрокси-4-фенил-4,5-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-она и 1-*трет*-бутил-4-фенил-1,2,4-триазаолидин-3,5-диона в соотношении 1.75:1.00, по данным спектроскопии ЯМР ¹H. Строение соединений доказано методами спектроскопии ЯМР и РСА. Каждый из этих гетероциклов представляет интерес для синтетической органической химии и медицинской химии. 5-*Трет*-бутил-5-гидрокси-4-фенил-4,5-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-он является первым примером 1,2,4-триазол-3-онов, содержащих в положении 5 группу OH. Его перегруппировка в термодинамически более стабильный 1-*трет*-бутил-4-фенил-1,2,4-триазаолидин-3,5-дион сопровождается беспрецедентной миграцией *трет*-бутильной группы от атома углерода к атому азота.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Varian 3100 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (400 и 100 МГц соответственно) зарегистрированы на спектрометрах Bruker DPX-400 и Bruker AV-400 в растворах ДМСО-*d*₆ (соединение **1**) и CD₃CN (соединения **4** и **5**), внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе Thermo Scientific Flash 2000. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Boetius.

Растворители и реагенты перед применением подготовлены по стандартным методикам.²²

2-Пивалоилгидразин-N-фенил-1-карбоксамид (1). Раствор 5.58 г (46.3 ммоль) хлорангидрида пивалево́й кислоты в 10 мл абсолютного MeCN добавляют по каплям в течение 3 ч к раствору 7.00 г (46.3 ммоль) 4-фенилсемикарбазида (2) и 9.37 г (92.6 ммоль) Et₃N в 40 мл MeCN. Реакционную смесь кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч. Летучие органические соединения удаляют при пониженном давлении и твердый остаток белого цвета перемешивают с 50 мл H₂O. Осадок отфильтровывают, промывают H₂O (3 × 20 мл), сушат при пониженном давлении и перекристаллизовывают из *i*-PrOH. Выход 10.20 г (94%), белый порошок, т. пл. 217–218 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3325 (NH), 3215, 3148, 3108, 1693 (C=O), 1643. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.16 (9H, с, C(CH₃)₃); 6.94–7.00 (1H, м, H-4); 7.24–7.30 (2H, м, H-3,5); 7.42–7.44 (2H, м, H-2,6); 7.81 (1H, уш. с, PhNH(C(O)NH)); 8.71 (1H, с, PhNH); 9.34 (1H, уш. с, *t*-BuC(O)NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 27.2 (C(CH₃)₃); 37.5 (CMe₃); 118.3 (C-2,6); 122.1 (C-4); 128.8 (C-3,5); 139.6 (C-1); 155.7 (PhNH(C=O)); 178.0 (*t*-BuC=O). Найдено, %: С 61.30; Н 7.32; N 17.80. C₁₂H₁₇N₃O₂. Вычислено, %: С 61.26; Н 7.28; N 17.86.

Окисление соединения 1. К смеси 4.72 г (20.0 ммоль) соединения 1 и 3.16 г (40.0 ммоль) пиридина в 70 мл CH₂Cl₂ постепенно в течение 1 ч при интенсивном перемешивании добавляют 3.72 г (21.0 ммоль) NBS. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и затем добавляют 80 мл H₂O и 32 мл концентрированной HCl. Нижний органический слой отделяют и последовательно обрабатывают раствором 2 г Na₂S₂O₃·6H₂O в 100 мл H₂O и 100 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Затем органическую фазу промывают 100 мл H₂O и сушат безводным Na₂SO₄.

5-трет-Бутил-5-гидрокси-4-фенил-4,5-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (4). Полученные в результате окисления соединения 1 3.96 г желтого кристаллического вещества перекристаллизовывают из CH₂Cl₂. Выход 1.77 г (38%), желтые кристаллы, т. пл. 127–128 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3351 (OH), 1756 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.90 (9H, с, C(CH₃)₃); 5.91 (1H, с, OH); 7.38–7.49 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 25.3 (C(CH₃)₃); 39.9 (CMe₃); 121.2 (C-5); 127.1 (C-2',6'); 129.1 (C-4'); 130.3 (C-3',5'); 136.4 (C-1'); 158.5 (C=O). Найдено, %: С 61.92; Н 6.84; N 18.09. C₁₂H₁₅N₃O₂. Вычислено, %: С 61.79; Н 6.48; N 18.01.

1-трет-Бутил-4-фенил-1,2,4-триазаолидин-3,5-дион (5). Маточный раствор, оставшийся после выделения соединения 4, упаривают при пониженном давлении и твердый остаток нагревают при 130 °С в течение 30 мин в атмосфере аргона в аппарате Шленка. Полученный продукт перекристаллизовывают из Et₂O. Выход 1.92 г (41%), белые кристаллы, т. пл. 154–155 °С (т. пл. 153–154 °С²⁰). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3166 (NH), 3060, 1761 (C=O), 1697. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.43 (9H, с, C(CH₃)₃); 7.37–7.50 (5H, м, H Ph); 8.20 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 27.2 (C(CH₃)₃); 60.2 (CMe₃);

127.4 (C-2,6); 129.1 (C-4); 129.9 (C-3,5); 132.8 (C-1); 154.7; 154.8 (HNC=O, *t*-BuNC=O).

Рентгеноструктурное исследование соединений 1, 4 и 5 проведено на дифрактометре Bruker D8 Venture, MoK α -излучение (λ 0.71073 Å) с использованием сканирования по углам ϕ и ω . Кристаллы, пригодные для PCA, получены перекристаллизацией из MeOH (соединение 1) или в соответствии с процедурами выделения и очистки, указанными ранее (соединения 4 и 5). Структуры расшифрованы и уточнены прямым методом с использованием программного комплекса SHELX.²³ Положения неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении с помощью программы SHELX.²³ Полный набор данных PCA соединений 1, 4 и 5 депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1922936, CCDC 1922937 и CCDC 1922938 соответственно).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C, а также данные PCA соединений 1, 4 и 5, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-03-00143) с использованием аналитического оборудования Байкальского центра коллективного пользования СО РАН.

Список литературы

- (a) Hili, R.; Yudin, A. K. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 284. (b) Tietze, L. F.; Bell, H. P.; Chandrasekhar, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996.
- (a) Sathaiah, N.; Palle, S.; Nuchu, R.; Prasad, P. S. S. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* **2016**, *5*, 1247. (b) Perković, I.; Tršinar, S.; Žanetić, J.; Kralj, M.; Martin-Kleiner, I.; Balzarini, J.; Hadjipavlou-Litina, D.; Katsori, A. M.; Zorc, B. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2013**, *28*, 601. (c) McDonald, I. A.; Foot, J.; Yin, P.; Flening, E.; van Dam, E. M. In *Annual Reports in Medicinal Chemistry*; Macor, J., Ed.; Elsevier: New York, 2007, vol. 42, p. 229.
- (a) Chingle, R.; Proulx, C.; Lubell, W. D. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 1541. (b) Asghar, S. F.; Yasin, K. A.; Aziz, S. *Nat. Prod. Res.* **2010**, *24*, 315. (c) Al-Kaissi, E. N.; Al-Ghrary, N. F.; Al-Kaisi, N. K.; Al-Shamma, A.; Muhi-Eldeen, Z. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 3390. (d) Boström, J.; Hogner, A.; Llinàs, A.; Wellner, E.; Plowright, A. T. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1817. (e) Nath, A. R.; Yehye, W. A. *Synthesis* **2018**, 4301.
- (a) Wang, C.; Wang, X.; Wang, Y.; Wang, X.; Wang, H. *J. Chem. Educ.* **2000**, *77*, 903. (b) Wang, C.; Wang, Y.; Wang, X.; Wang, X.; Wang, H.; Li, J. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2597.
- Xue, W.-X.; Li, J.-P.; Li, W.; Wang, Y.-L. *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, *51*, 997.
- Wang, C.; Wang, Y.; Wang, X.; Li, J.; Wang, H. *J. Chin. Chem. Soc.* **1999**, *46*, 131.
- Wang, H.; Wang, Y.; Zhang, G.; Li, J. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2002**, *41B*, 220.
- Lia, X.-C.; Wang, Y.-L.; Wang, J.-Y. *J. Chin. Chem. Soc.* **2002**, *49*, 397.
- (a) Wang, Y.-L.; Wang, X.-Y.; Li, J.-P.; Ma, D.-L.; Wang, H. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1737. (b) Bombek, S.; Pozgan, F.; Kocevar, M.; Polanc, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2224. (c) Lenarsic, R.; Kocevar, M.; Polanc, S. *J. Org. Chem.* **1999**,

- 64, 2558. (d) Kovac, A.; Majce, V.; Lenarsic, R.; Bombek, S.; Bostock, J. M.; Chopra, I.; Polanc, S.; Gobec, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 2047. (e) Vajs, J.; Pevec, A.; Gazvoda, M.; Urankar, D.; Goreshnik, E.; Polanc, S.; Košmrlj, J. *Acta Chim. Slov.* **2017**, 64, 763.
10. (a) Berná, J.; Alajarín, M.; Orenes, R.-A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10741. (b) Berná, J.; Alajarín, M.; Marín-Rodríguez, C.; Franco-Pujante, C. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 2314. (c) Berná, J.; Franco-Pujante, C.; Alajarín, M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 474.
11. Amirjalayer, S.; Martínez-Cuevza, A.; Berna, J.; Woutersen, S.; Buma, W. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 1792.
12. (a) Sommer, M. G.; Marinova, S.; Krafft, M. J.; Urankar, D.; Schweinfurth, D.; Bubrin, M.; Košmrlj, J.; Sarkar, B. *Organometallics* **2016**, 35, 2840. (b) Sommer, M. G.; Kureljak, P.; Urankar, D.; Schweinfurth, D.; Stojanović, N.; Bubrin, M.; Gazvoda, M.; Osmak, M.; Sarkar, B.; Košmrlj, J. *Chem.–Eur. J.* **2014**, 20, 17296. (c) Klein, J.; Beerhues, J.; Schweinfurth, D.; van der Meer, M.; Gazvoda, M.; Lahiri, G. K.; Košmrlj, J.; Sarkar, B. *Chem.–Eur. J.* **2018**, 24, 18020. (d) Saura-Sanmartín, A.; Martínez-Espin, J. S.; Martínez-Cuevza, A.; Alajarín, M.; Berna, J. *Molecules* **2017**, 22, 1078. (e) Urankar, D.; Pevec, A.; Košmrlj, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 1921.
13. (a) Košmrlj, O.; Kočevar, M.; Polanc, S. *Synlett* **2009**, 2217. (b) Prata, J. V.; Clemente, D.-T. S.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M.; Mourato, I.; Branco, P. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 513. (c) Saunthwal, R. K.; Cornall, M. T.; Abrams, R.; Ward, J. W.; Clayden, J. *Chem. Sci.* **2019**, 10, 3408. (d) Lenarsic, R.; Kočevar, M.; Polanc, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2558. (e) Escobar, M. A.; Valderrama, M.; Daniliuc, C. D.; Rojas, R. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, 27, 194. (f) Polanc, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 401.
14. (a) Fletcher, S. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 739. (b) Hirose, D.; Gazvoda, M.; Košmrlj, J.; Taniguchi, T. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 4712.
15. (a) Kovač, A.; Majce, V.; Lenaršič, R.; Bombek, S.; Bostock, J. M.; Chopra, I.; Polanc, S.; Gobec, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 2047. (b) Stojanović, N.; Urankar, D.; Brozović, A.; Ambriović-Ristov, A.; Osmak, M.; Košmrlj, J. *Acta Chim. Slov.* **2013**, 60, 368. (c) Vajs, J.; Sovicek, S.; Kureljak, P.; Stojanović, N.; Steiner, I.; Eljuga, D.; Urankar, D.; Kočevar, M.; Košmrlj, J.; Polanc, S.; Osmak, M. *Acta Chim. Slov.* **2013**, 60, 842. (d) Vajs, J.; Pevec, A.; Gazvoda, M.; Urankar, D.; Goreshnik, E.; Polanc, S.; Košmrlj, J. *Acta Chim. Slov.* **2017**, 64, 763.
16. (a) Fehler, S. K.; Maschauer, S.; Höfling, S. B.; Bartuschat, A. L.; Tschammer, N.; Hübner, H.; Gmeiner, P.; Prante, O.; Heinrich, M. R. *Chem.–Eur. J.* **2014**, 20, 370. (b) Nebel, N.; Strauch, B.; Maschauer, S.; Lasch, R.; Rampp, H.; Fehler, S. K.; Bock, L. R.; Hübner, H.; Gmeiner, P.; Heinrich, M. R.; Prante, O. *ACS Omega* **2017**, 2, 8649. (c) Nebel, N.; Maschauer, S.; Bartuschat, A. L.; Fehler, S. K.; Hübner, H.; Gmeiner, P.; Kuwert, T.; Heinrich, M. R.; Prante, O.; Hocke, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 5399. (d) Nebel, N.; Maschauer, S.; Kuwert, T.; Hocke, C.; Prante, O. *Molecules* **2016**, 21, 1144.
17. Dembitsky, V. M.; Gloriovova, T. A.; Poroikov, V. V. *Nat. Prod. Bioprospect.* **2017**, 7, 151.
18. Chan, W. Y.; Ng, T. B.; Lam, J. S. Y.; Wong, J. H.; Chu, K. T.; Ngai, P. H. K.; Lam, S. K.; Wang, H. X. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2010**, 85, 985.
19. (a) Schantl, J. G.; Gstach, H.; Lanznaster, N.; Gieren, A.; Lamm, V. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, 24, 1401. (b) Katritzky, A. R.; Faïd-Allah, H. M.; Aghabozorg, H.; Palenik, G. J. *Chem. Scr.* **1984**, 23, 134. (c) Schantl, J. G.; Gstach, H.; Lanznaster, N. *Synthesis* **1987**, 986. (d) Schantl, J. G.; Lanznaster, N.; Gstach, H. *Heterocycles* **1990**, 31, 825. (e) Cortés, E.; Martínez, R.; Ugalde, M.; Maldonado, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 365. (f) Al-Soud, Y. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, 183, 2621. (g) Kettmann, V.; Svetlik, J.; Schantl, J. G. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1995**, C51, 1133.
20. Keana, J. F. W.; Guzikowski, A. P.; Ward, D. D.; Morat, C.; Van Nice, F. L. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2654.
21. (a) De Bruycker, K.; Billiet, S.; Houck, H. A.; Chattopadhyay, S.; Winne, J. M.; Du Prez, F. E. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 3919. (b) Chai, W.; Chang, Y.; Buynak, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3514. (c) Breton, G. W.; Turlington, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4661. (d) Deng, J. Z.; Burgey, C. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7993.
22. Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*; Elsevier: New York, 2009.
23. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.