

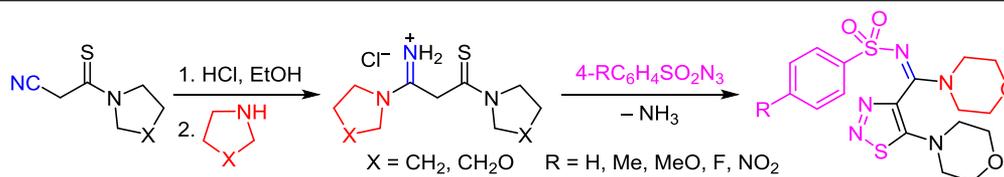
Дизайн и синтез 5-(морфолин-4-ил)-*N'*-сульфонил-1,2,3-тиадиазол-4-амидинов

Лидия Н. Дианова¹, Татьяна В. Березкина¹, Джин Фан²,
Валерий О. Филимонов¹, Василий А. Бакулев^{1*}

¹ Кафедра технологии органического синтеза, Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: v.a.bakulev@urfu.ru

² Государственная лаборатория элементоорганической химии, Нанкайский университет,
ул. Вейджин, 94, Тяндзинь 300071, Китай

Поступило 20.07.2022
Принято после доработки 2.09.2022



Предложена стратегия синтеза 5-(морфолин-4-ил)-*N'*-сульфонил-1,2,3-тиадиазол-4-имидинов и не описанных ранее 2-тиокарбамоил-ацетимидаминов, проведены исследования их реакций с арилсульфониллазидами. На примере реакции диморфолинсодержащих 2-тиокарбамоилацетимидаминов с арилсульфониллазидами было показано, что реакция диазопереноса не происходит, а осуществляется новый процесс, приводящий в одну стадию к целевым молекулам через образование промежуточного триазена и элиминирование аммиака.

Ключевые слова: морфолин, сульфониллазиды, 1,2,3-тиадиазолы, 2-тиокарбамоилацетимидамины, циклоамины.

1,2,3-Тиадиазолы привлекают внимание многочисленных исследователей благодаря проявлению разнообразной биологической активности¹ и интересным химическим свойствам, включающим перегруппировки и трансформации в другие полиазот- и серосодержащие гетероциклы.² С другой стороны, *N'*-сульфонил-амидины представляют собой важный класс органических соединений, которые подавляют дифференциацию клеток, разрушающих костную ткань, и проявляют антирезорбтивную³ и антибактериальную⁴ активность, а также ингибируют транспорт допамина.⁵

С целью разработки метода получения гибридов 1,2,3-тиадиазола и *N'*-сульфонил-амидинов мы осуществили дизайн и синтез 5-(морфолин-4-ил)-1,2,3-тиадиазолов, содержащих фрагмент *N'*-[(морфолин-4-ил)-метилен]сульфонамида (схема 1).

Мы предполагали, что введение двух фрагментов морфолина в молекулу гибридов 1,2,3-тиадиазола и *N'*-сульфонил-амидинов значительно увеличит их растворимость в органических растворителях для изучения химических и биологических свойств этих соединений.

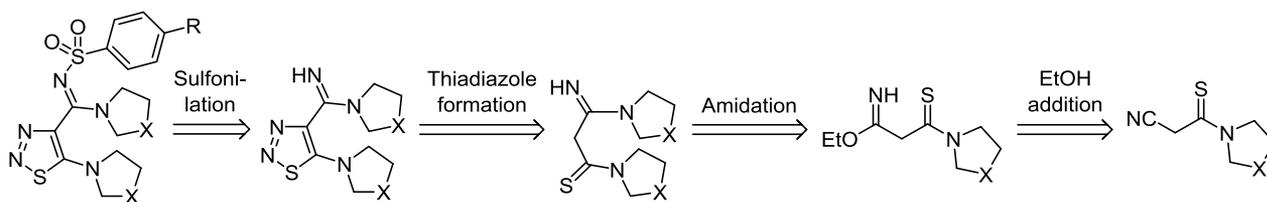
Ретросинтез целевых 1,2,3-тиадиазолов включает сульфонилирование,⁶ формирование 1,2,3-тиадиазольного цикла реакцией диазопереноса на метиленактивные тиоамиды (реакция Регица⁷), образование амиди-

нового (амидирование) и этилимидатного (реакция Пиннера⁸) фрагментов (схема 1a).

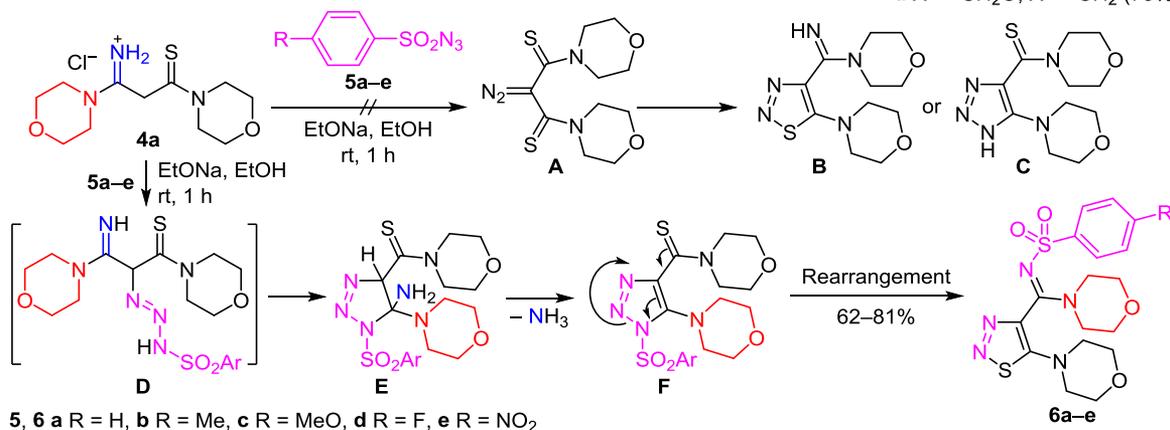
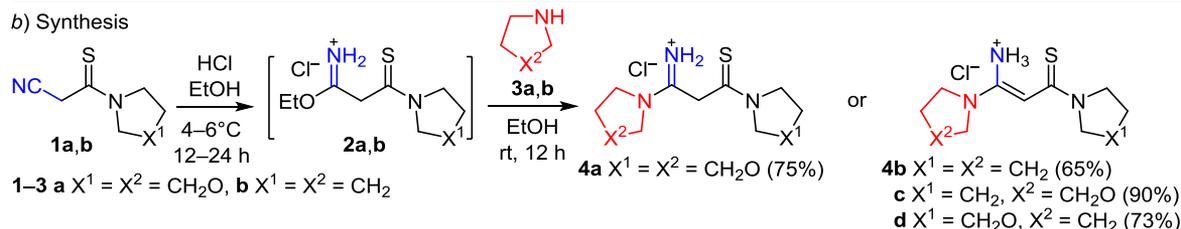
В качестве исходных для синтеза целевых соединений использовались тиоамиды **1a,b**,⁹ доступные в нашей лаборатории в количествах от десятков до сотен граммов. Ключевой стадией в схеме синтеза является взаимодействие метиленактивных соединений **4**, содержащих как амидиновую, так и тиоамидную группу, с арилсульфониллазидами **5**. Синтез соединений такого типа в литературе не описан, и их реакции с сульфониллазидами не исследовались. Синтез соединений **4** был осуществлен в две стадии. По реакции Пиннера были получены имидаты **2a,b**, которые оказались нестабильными при хранении и кристаллизации из органических растворителей. Поэтому они использовались нами в синтезе соединений **4** без дополнительной очистки. Реакцией имидатов **2** с циклическими аминами **3a,b** в EtOH при комнатной температуре были синтезированы тиокарбамоилацетамидины **4a-d** с хорошими выходами. Согласно данным спектроскопии ЯМР ¹H, 2-тиокарбамоилацетамидин **4a** существует в иминной форме, тогда как соединения **4b-d** – в аминной (схема 1b). Мы предполагали, что при взаимодействии тиокарбамоилацетамидинов **4** с арилсульфониллазидами **5** будет осуществляться генериро-

Схема 1. Ретросинтетический анализ и синтез 5-амино-*N'*-сульфонил-1,2,3-тиадиазол-4-амидинов

a) Retrosynthesis



b) Synthesis



вание диазосоединений **A**, циклизация которых будет протекать либо с участием атома серы с образованием 1,2,3-тиадиазол-4-имидамидов **B**, либо с вовлечением иминогруппы с образованием *NH*-1,2,3-триазолов **C**. На примере реакции тиоацетамида **1a** мы показали, что образование тиадиазолов **B** и триазолов **C** не происходит, и реакция диазопереноса не осуществляется. В результате реализуется процесс нового типа с образованием целевых тиадиазолов **6a–e** с выходами 62–81%. Предположительно, механизм включает образование промежуточных триазенов **D**, триазилинов **E**, 1-арилсульфонилтриазолов **F** и перегруппировку последних в тиадиазолы **6a–e**.

Строение 1,2,3-тиадиазолов **6a–e** подтверждено спектроскопией ЯМР ¹H и ¹³C и рентгеноструктурным анализом соединения **6c** (рис. 1). В спектрах ЯМР ¹H соединений **6a–e** содержатся сигналы протонов циклоалкиламиногрупп в области 3.15–3.98 м. д. и сигналы протонов ароматических циклов в области 6.99–8.30 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C тиадиазолов **6a–e** характерным является сигнал атома углерода амидинового фрагмента при 167.6–167.8 м. д.,⁴ а также сигналы при 157.0–158.0 м. д., типичные для атома углерода C-5 1,2,3-тиадиазольного цикла.^{2c}

В заключение отметим, что мы разработали новый метод получения не описанных ранее 5-(морфолин-4-ил)-*N'*-сульфонил-1,2,3-тиадиазол-4-имидамидов реакцией метиленактивных 2-тиокарбамоилацетамидинов с арил-

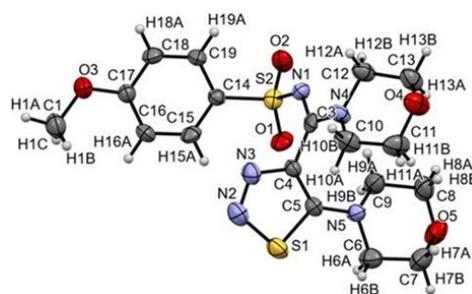


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **6c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

сульфонилзидами. Синтезированные 2-тиокарбамоилацетамидины являются уникальными полифункциональными строительными блоками и в перспективе могут быть использованы для синтеза полиазотсодержащих гетероциклических соединений.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Bruker Alpha (HfPO₄, ZnSe) в интервале 4000–500 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II 400 (400 и 100 МГц соответственно) или Bruker Avance NEO (600 и 150 МГц соответственно) в растворах ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на хромато-

масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ (С, Н, N) выполнен на автоматическом анализаторе PerkinElmer 2400 П. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP3. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинках Sorbfil UV-254.

Тиоамиды **1a,b**⁹ и сульфонилазиды **5a–e**¹⁰ получены по известным литературным методикам. Коммерческие амины **3a,b** использованы без дополнительной очистки.

Получение 2-тиокарбамоилацетамидинов 4a–d (общая методика). К раствору 2.5 г соответствующего тиоамида **1a,b** в 50 мл безводного 1,4-диоксана добавляют 1 мл безводного EtOH, реакционную смесь охлаждают льдом и пропускают сухой HCl в течение 2 ч. Реакционную смесь выдерживают в течение 12–24 ч при температуре 4–6°C, образовавшийся осадок имидата **2a,b** отфильтровывают и промывают сухим Et₂O и хранят в эксикаторе над P₄O₁₀ (если осадок не выпадает, HCl удаляют барботированием сухим воздухом). Имидат **2a,b** нестабильны при хранении, поэтому используются для дальнейших синтезов без дополнительной очистки. Далее к раствору 1000 мг (1.0 экв.) имидата **2a,b** в 7 мл безводного EtOH добавляют 1.2 экв. соответствующего амина **3a,b**, реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают EtOH, кристаллизуют из EtOH и сушат в эксикаторе над P₄O₁₀.

Гидрохлорид 3-имино-1,3-ди(морфолин-4-ил)пропан-1-тиона (4a) получают из 1000 мг (3.96 ммоль) имидата **2a** и 414 мг (4.75 ммоль) амина **3a**. Выход 870 мг (75%), бесцветные кристаллы, т. пл. >300°C, R_f 0.67 (EtOH–H₂O–HOAc–AcONa, 8:6:2:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2966 (NH), 2894, 2857 (CH₂). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д.: 3.46–3.48 (2H, м, CH₂); 3.66–3.78 (10H, м, CH₂); 3.80–3.84 (2H, м, CH₂); 4.18–4.21 (2H, м, CH₂); 4.30 (2H, с, CH₂); 9.23 (1H, с, NH); 9.66 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), δ, м. д.: 43.2; 49.2; 50.0; 65.2; 65.4; 162.0; 191.3. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 257 [M–HCl]⁺ (53), 224 (87), 172 (68), 171 (77), 139 (81), 127 (26), 86 (100), 69 (35), 60 (33). Найдено, %: С 45.05; Н 6.46; N 14.66. C₁₁H₂₀ClN₃O₂S. Вычислено, %: С 44.97; Н 6.86; N 14.30.

Гидрохлорид (2E)-3-амино-1,3-ди(пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-тиона (4b) получают из 1000 мг (4.22 ммоль) имидата **2b** и 360 мг (5.06 ммоль) амина **3b**. Выход 720 мг (65%), бесцветные кристаллы, т. пл. 184–185°C, R_f 0.66 (EtOH–H₂O–HOAc–AcONa, 8:6:2:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3198 (NH), 2931, 2870 (CH₂). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 1.85–1.88 (8H, м, CH₂); 3.24 (4H, уш. с, CH₂); 3.47 (4H, уш. с, CH₂); 4.40 (1H, с, CH=); 7.19–9.96 (3H, м, NH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 24.6; 24.9; 46.2; 49.3; 78.8; 158.7; 179.2. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 225 [M–HCl]⁺ (80), 192 (53), 155 (29), 123 (100), 112 (21), 95 (19), 84 (20), 72 (15), 70 (87). Найдено, %: С 50.24; Н 7.36; N 15.84. C₁₁H₂₀ClN₃S. Вычислено, %: С 50.46; Н 7.70; N 16.05.

Гидрохлорид (2E)-3-амино-3-(морфолин-4-ил)-1-(пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-тиона (4c) получают из 1000 мг (4.22 ммоль) имидата **2b** и 441 мг (5.06 ммоль) амина **3a**. Выход 1050 мг (90%), бесцветные кристаллы, т. пл. 197–198°C, R_f 0.67 (EtOH–H₂O–HOAc–AcONa,

8:6:2:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3372, 3173 (NH), 2869, 2723 (CH₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д.: 1.90–1.94 (1H, м, CH₂); 2.01–2.05 (1H, м, CH₂); 3.03–3.07 (4H, м, CH₂); 3.32 (1H, уш. с, CH₂); 3.47 (1H, уш. с, CH₂); 3.67–3.80 (8H, м, CH₂); 4.15 (1H, с, CH=); 9.14–9.52 (3H, м, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), δ, м. д.: 23.9; 25.8; 44.2; 45.9; 48.2; 51.0; 53.5; 64.6; 65.3; 161.7; 188.0. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 241 [M–HCl]⁺ (75), 208 (100), 172 (49), 155 (26), 139 (96), 127 (39), 114 (50), 86 (81), 72 (45), 70 (86). Найдено, %: С 47.63; Н 7.23; N 15.34. C₁₁H₂₀ClN₃OS. Вычислено, %: С 47.56; Н 7.26; N 15.13.

Гидрохлорид (E)-3-амино-1-(морфолин-4-ил)-3-(пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-тиона (4d) получают из 1000 мг (3.96 ммоль) имидата **2a** и 338 мг (4.75 ммоль) амина **3b**. Выход 803 мг (73%), бесцветные кристаллы, т. пл. 222–224°C, R_f 0.69 (EtOH–H₂O–HOAc–AcONa, 8:6:2:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3384, 3017 (NH), 2847 (CH₂). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 1.88 (4H, уш. с, CH₂); 3.25–3.35 (4H, м, CH₂); 3.55–3.61 (4H, м, CH₂); 3.71–3.76 (4H, м, CH₂); 4.76 (1H, с, CH=); 7.07–10.57 (3H, м, NH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ, м. д.: 24.6; 46.5; 47.3; 66.1; 79.8; 159.7; 182.9. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 241 [M–HCl]⁺ (72), 208 (43), 155 (37), 138 (12), 123 (100), 112 (32), 86 (30), 70 (99). Найдено, %: С 47.71; Н 6.90; N 15.30. C₁₁H₂₀ClN₃OS. Вычислено, %: С 47.56; Н 7.26; N 15.13.

Получение 1,2,3-гиадиазолов 6a–e (общая методика). К свежеприготовленному раствору EtONa, полученному из 23 мг (1.00 ммоль) Na и 2 мл безводного EtOH, добавляют 294 мг (1.00 ммоль) тиоамида **4a**, суспензию перемешивают в течение 5–10 мин, затем порциями добавляют 1.00 ммоль соответствующего сульфонилазиды **5a–e** и перемешивают реакционную смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. Далее реакционную смесь выдерживают при температуре 4–6°C в течение 12 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают охлажденным EtOH, кристаллизуют из EtOH.

(E)-N-{Морфолин-4-ил[5-(морфолин-4-ил)-1,2,3-гиадиазол-4-ил]метилиден}бензолсульфонамид (6a). Выход 297 мг (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 199–201°C, R_f 0.59 (EtOAc – петролейный эфир, 2:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3184 (NH), 2990 (Ar), 2852 (CH₂). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д.: 3.15–3.37 (6H, м, CH₂); 3.52–3.56 (2H, м, CH₂); 3.64–3.76 (6H, м, CH₂); 3.83–3.92 (2H, м, CH₂); 7.48–7.62 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), δ, м. д.: 45.2; 47.9; 51.5; 65.0; 65.3; 65.8; 125.9; 128.8; 130.8; 131.7; 143.2; 157.6; 167.7. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 282 [M–PhSO₂]⁺ (16), 254 (7), 142 (10), 130 (17), 125 (12), 114 (12), 86 (100), 77 (73), 70 (22), 56 (17). Найдено, %: С 48.46; Н 4.65; N 16.32. C₁₇H₂₁N₅O₄S₂. Вычислено, %: С 48.21; Н 5.00; N 16.54.

(E)-4-Метил-N-{морфолин-4-ил[5-(морфолин-4-ил)-1,2,3-гиадиазол-4-ил]метилиден}бензолсульфонамид (6b). Выход 285 мг (65%), бесцветные кристаллы, т. пл. 223–225°C, R_f 0.69 (EtOAc – петролейный эфир, 2:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3182 (NH), 2994 (Ar), 2854 (CH₂). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 2.35 (3H, с, CH₃); 3.21–3.32 (6H, м, CH₂); 3.49–3.58 (2H, м, CH₂); 3.66–3.72 (6H, м, CH₂); 3.84 (2H, с, CH₂); 7.28 (2H, д, J = 9.2, H Ar); 7.46 (2H, д, J = 9.2, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C

(150 МГц), δ , м. д.: 20.9; 45.3; 47.8; 51.5; 65.0; 65.3; 65.8; 126.0; 129.2; 130.8; 140.4; 141.9; 157.4; 167.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 282 $[\text{M}-\text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2]^+$ (37), 254 (17), 230 (13), 155 (10), 123 (14), 114 (17), 91 (79), 86 (100). Найдено, %: С 49.53; Н 5.26; N 16.03. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 49.41; Н 5.30; N 16.01.

(E)-4-Метокси-N-{морфолин-4-ил}[5-(морфолин-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил]метилен}бензолсульфонамид (6c). Выход 367 мг (81%), бесцветные кристаллы, т. пл. 196–198°C, R_f 0.65 (EtOAc – петролейный эфир, 2:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2973 (NH), 2906 (Ar), 2864 (CH_2), 1523, 1350 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 3.19–3.21 (6H, м, CH_2); 3.50–3.60 (2H, м, CH_2); 3.65–3.73 (6H, м, CH_2); 3.80 (3H, с, CH_3O); 3.82–3.90 (2H, м, CH_2); 6.99 (2H, д, $J = 9.2$, H Ar); 7.49 (2H, д, $J = 9.2$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 45.1; 47.8; 51.5; 55.6; 65.0; 65.3; 65.8; 113.9; 128.1; 130.8; 135.3; 157.0; 161.6; 167.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 453 $[\text{M}]^+$ (2), 282 $[\text{M}-\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{SO}_2]^+$ (34), 254 (17), 189 (33), 155 (25), 130 (46), 107 (30), 92 (22), 86 (100), 77 (34). Найдено, %: С 47.93; Н 5.05; N 15.72. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: С 47.67; Н 5.11; N 15.44.

(E)-N-{Морфолин-4-ил}[5-(морфолин-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил]метилен}-4-фторбензолсульфонамид (6d). Выход 323 мг (73%), бесцветные кристаллы, т. пл. 170–172°C, R_f 0.36 (EtOAc – петролейный эфир, 2:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2985 (NH), 2954 (Ar), 2861 (CH_2). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 3.17–3.38 (6H, м, CH_2); 3.52–3.60 (2H, м, CH_2); 3.67–3.76 (6H, м, CH_2); 3.81–3.95 (2H, м, CH_2); 7.31 (2H, т, $J = 8.9$, H Ar); 7.61–7.65 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 47.2; 48.0; 51.5; 65.0; 65.3; 65.8; 115.8 (д, $J = 22.0$); 128.9 (д, $J = 9.0$); 130.6; 139.6 (д, $J = 3.0$); 157.7; 163.7 (д, $J = 248.0$); 167.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 441 $[\text{M}]^+$ (2), 282 $[\text{M}-\text{FC}_6\text{H}_4\text{SO}_2]^+$ (29), 143 (16), 130 (21), 114 (15), 95 (77), 86 (100). Найдено, %: С 46.18; Н 4.95; N 15.90. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 46.25; Н 4.57; N 15.86.

(E)-N-{Морфолин-4-ил}-[5-(морфолин-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил]метилен}-4-нитробензолсульфонамид (6e). Выход 291 мг (62%), бесцветные кристаллы, т. пл. 224–226°C, R_f 0.38 (EtOAc – петролейный эфир, 2:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3100 (NH), 2964 (Ar), 2853 (CH_2). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 3.18–3.35 (6H, м, CH_2); 3.52–3.61 (2H, м, CH_2); 3.67–3.77 (6H, м, CH_2); 3.85–3.98 (2H, м, CH_2); 7.84 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar); 8.30 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ , м. д.: 45.4; 48.1; 51.6; 64.9; 65.2; 65.7; 124.0; 127.4; 130.6; 148.6; 149.0; 158.0; 167.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 468 $[\text{M}]^+$ (1), 282 $[\text{M}-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2]^+$ (14), 130 (15), 122 (18), 114 (13), 86 (100), 59 (15). Найдено, %: С 43.29; Н 4.68; N 17.59. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С 43.58; Н 4.30; N 17.94.

Рентгеноструктурное исследование соединения **6c** выполнено на монокристалльном дифрактометре Xcalibur 3 согласно стандартной процедуре (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, 295(2)K, ω -сканирование с шагом 1 град.). Структура расшифрована и уточнена с использованием пакета программ SHELXTL.¹¹ Расшифровка структуры проведена прямым методом по программе ShelXS, уточнение структуры проведено по

программе ShelXL полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник". Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2183046).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H , ^{13}C синтезированных соединений и данные рентгеноструктурного анализа соединения **6c**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 18-13-00161.

Список литературы

- (a) Shafran, Y.; Glukhareva, T.; Dehaen, W.; Bakulev, V. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2018**, *126*, 109. (b) Kazlauskas, E.; Brukštus, A.; Petrikas, H.; Petrikaite, V.; Cikotiene, I.; Matulis, D. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2017**, *17*, 1593. (c) Farouk, S.; Belal, B. E. A.; El-Sharkawy, H. H. A. *Sci. Hort.* **2017**, *225*, 646. (d) Chmolvzh, T. N.; Alekhina, D. A.; Kudryashev, T. A.; Rakitin, O. A. *Molbank* **2022**, M1362.
- (a) Tokareva, M. A.; Pernik, I.; Lewis, W.; Messerle, B. A.; Glukhareva, T. V.; Keaveney, S. T. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 5574. (b) Dong, Z.; Chen, C.; Wang, J.; Xu, J.; Yang, Z. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6687. (c) Rozin, Y.; Zhidovinov, S.; Beryozkina, T.; Shafran, Y.; Lubec, G.; Eltsov, O.; Slepukhin, P.; Knippschild, U.; Bischof, J.; Dehaen, W.; Bakulev, V. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1545. (d) Wu, Q.; Dong, Z.; Xu, J.; Yang, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 3173. (e) Filimonov, V. O.; Dianova, L. N.; Galata, K. A.; Beryozkina, T. V.; Novikov, M. S.; Berseneva, V. S.; Eltsov, O. S.; Lebedev, A. T.; Slepukhin, P. A.; Bakulev, V. A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4056. (f) Filimonov, V. O.; Dianova, L. N.; Beryozkina, T. V.; Mazur, D.; Beliaev, N. A.; Volkova, N. N.; Ilkin, V. G.; Dehaen, W.; Lebedev, A. T.; Bakulev, V. A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13430.
- Lee, M. Y.; Kim, M. H.; Kim, J.; Kim, S. H.; Kim, B. T.; Jeong, I. H.; Chang, S.; Kim, S. H.; Chang, S.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 541.
- Beryozkina, T.; Bakulev, V.; Dianova, L.; Berseneva, V.; Slepukhin, P.; Leban, J.; Kalaba, P.; Aher, N. Y.; Ilic, M.; Sitte, H. H.; Lubec, G. *Synthesis* **2016**, 1046.
- Galieva, N. A.; Saveliev, D. A.; Eltsov, O. S.; Bakulev, V. A.; Lubec, G.; Xing, J.; Fan, Z.; Beryozkina, T. V. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 495.
- (a) Dianova, L. N.; Beryozkina, T. V.; Filimonov, V. O.; Fan, Z.; Slepukhin, P. A.; Bakulev, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 1341. (b) Beryozkina, T. V.; Filimonov, V. O.; Dianova, L. N.; Slepukhin, P. A.; Mazur, D. M.; Pospelova, T. A.; Bakulev, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 547.
- (a) Regitz, M.; Himbert, G. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1970**, *734*, 70. (b) Bakulev, V. A.; Shafran, Yu. M.; Beliaev, N. A.; Beryozkina, T. V.; Volkova, N. N.; Joy, M. N.; Fan, Z. *Russ. Chem. Rev.* **2022**, *91*, RCR5042.
- Pinner, A.; Klein, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, *10*, 1889.
- Kosterina, M. F.; Morzherin, Yu. Yu.; Tkachev, A. V.; Rybalova, T. V.; Gatilov, Yu. V.; Bakulev, V. A. *Russ. Chem. Bull.* **2002**, *51*, 653.
- Kang, T.; Kim, H.; Kim, J. G.; Chang, S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12073.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2008**, *A64*, 112.