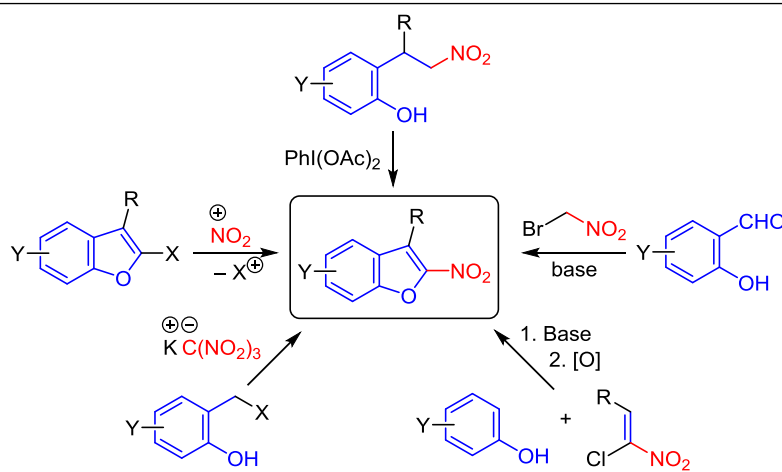


Методы получения 2-нитробензофуранов

Дмитрий В. Осипов^{1*}, Дарья А. Ращепкина¹,
Павел Е. Красников¹, Виталий А. Осянин^{1*}

¹ Самарский государственный технический университет,
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия
e-mail: osipovdv25@mail.ru, VOsyenin@mail.ru

Поступило 5.12.2022
Принято после доработки 12.01.2023



В обзоре обобщены известные методы синтеза 2-нитробензофуранов и их поликонденсированных производных, представляющих собой ценные субстраты для проведения деароматизации фуранового цикла. Основное внимание уделено электрофильному нитрованию 2-незамещенных бензофуранов, *ipso*-замещению, конденсации салициловых альдегидов с бромнитрометаном и окислению 2-(2-нитроэтил)фенолов.

Ключевые слова: бромнитрометан, 2-нитробензофураны, 2-(2-нитроэтил)фенолы, салициловые альдегиды, *o*-хинонметиды, хлорнитростирола, деароматизация, *ipso*-замещение, нитрование.

2-Нитробензофураны обладают разноплановой биологической активностью. Среди них выявлены соединения **I** с антимикробным действием в отношении *Helicobacter pylori*,¹ радиосенсибилизирующие агенты **II**,² регулятор рецептора HNF4α **III**,³ некоторые производные обладают генотоксическими свойствами,⁴ а метокси-2-нитронафто[2,1-*b*]фуран **IV** – один из сильнейших мутагенов, описанных для клеток млекопитающих.⁵ Синтетический каланолид **V** проявляет антитуберкулезную активность,⁶ а ряд 2-нитроаренофуранов – антипаразитарное действие,⁷ например 3,5,6-триметил-2-нитробензофуран **VI** обладает антигельминтной активностью в отношении нематоды *Syphacia obvelata*.⁸

Кроме того, 2-нитробензофураны – полезные исходные соединения при получении различных 2-галогенбензофуранов,⁹ дибензофуранов,¹⁰ бензофура[2,3-*c*]пирролов,¹¹ нафто[2,3-*b*]бензофуран-6,11-диона.¹² Однако

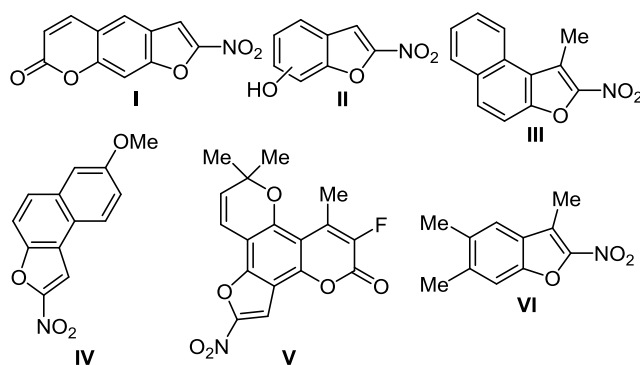


Рисунок 1. Биологически активные соединения, содержащие 2-нитробензофурановый фрагмент.

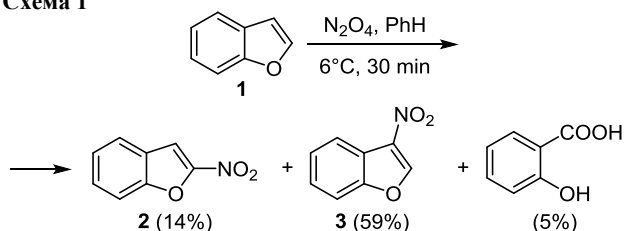
возрождение интереса к химии 2-нитробензофуранов обусловлено в первую очередь их активным использованием в процессах деароматизации фуранового цикла.

Реакции деароматизации являются мощным инструментом для получения трехмерных структур из легкодоступных планарных систем и служат своего рода мостом между ароматическими и полностью или частично насыщенными гетероциклами. В связи с высокой активностью двойной связи в 2-нитрофурановом цикле подобные соединения являются подходящими субстратами для введения в разнообразные реакции сопряженного присоединения и перициклические процессы с получением богатого спектра функционализированных производных. Процессам деароматизации 2-нитробензофуранов посвящено большое число современных работ¹³ и два недавно вышедших обзора.¹⁴ В то же время каких-либо обобщающих работ по методам получения самих 2-нитробензофуранов до настоящего времени опубликовано не было.

Прямое нитрование α -незамещенных бензофуранов

Впервые нитрование бензофурана (**1**) было осуществлено в 1897 г. под действием смеси HNO_3 и AcOH ,¹⁵ которое привело к смеси 2-нитробензофурана (**2**), 5-нитросалициловой кислоты и продуктов неустановленного строения. Впоследствии этот процесс был осуществлен под действием N_2O_4 , при этом выход 2-нитробензофурана (**2**) составил лишь 14%, а основным продуктом стал региоизомер **3** (схема 1). Кроме того, была выделена салициловая кислота как продукт окислительного расщепления фуранового цикла.¹⁶ При действии HNO_3 выходы соединений **3** и **2** составили соответственно 50 и 20%.¹⁷

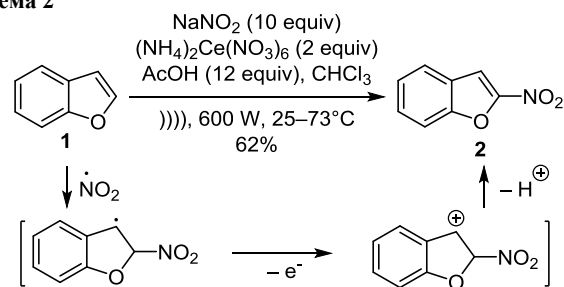
Схема 1



Электрофильное нитрование бензофурана (**1**) смесью $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и Ac_2O (25°C , 24 ч) приводит к 2-нитробензофурану (**2**) с выходом 62%. Предполагается, что в качестве нитрующего агента выступает генерируемый *in situ* ацетилнитрат.¹⁸ В то же время нитрование бензофурана (**1**) смесью NaNO_2 и $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ в присутствии AcOH в CHCl_3 при сонохимической активации протекает уже по радикальному механизму. Диоксид азота, генерируемый из NaNO_2 в кислой среде, присоединяется по кратной связи фуранового цикла с образованием радикала, который окисляется $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ до карбокатиона. Последующее отщепление протона приводит к 2-нитробензофурану (**2**) в качестве единственного региоизомера (схема 2).¹⁹

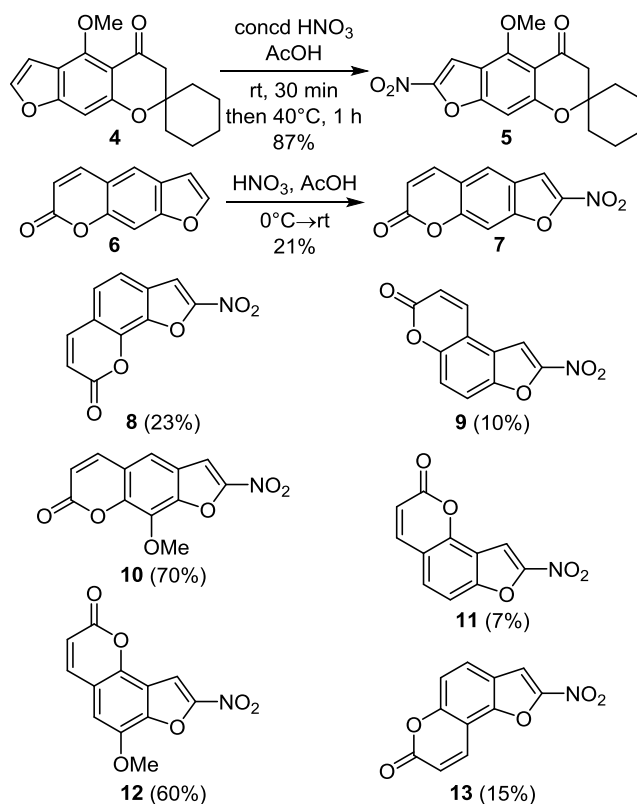
Нитрование спирофухроманона **4**,²⁰ а также фурукумарина **6**²¹ смесью HNO_3 и AcOH протекает по α -положению фуранового цикла с образованием производных **5**, **7** соответственно. Описан и ряд других

Схема 2



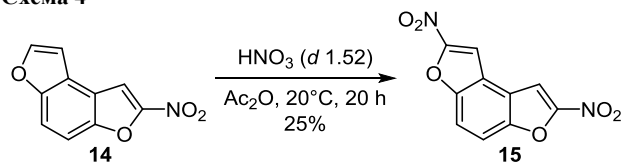
примеров нитрования фурукумаринов под действием генерируемого *in situ* ацетилнитрата (HNO_3 , Ac_2O , -10°C , 2 ч), при этом выходы продуктов **8–13** варьируются в широком диапазоне (схема 3).²²

Схема 3



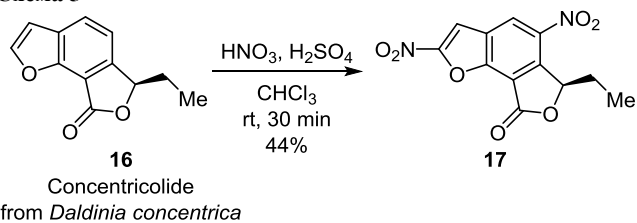
Нитрование 2-нитробензо[1,2-*b*:4,3-*b'*]дифурана (**14**) смесью HNO_3 и Ac_2O приводит к введению нитрогруппы в α -положение незамещенного фуранового цикла с получением динитропроизводного **15** (схема 4).²³

Схема 4



Действие нитрующей смеси на обладающий антиВИЧ-активностью концентриколид (**16**) дает 2,5-динитрозамещенный продукт **17** с умеренным выходом (схема 5).²⁴

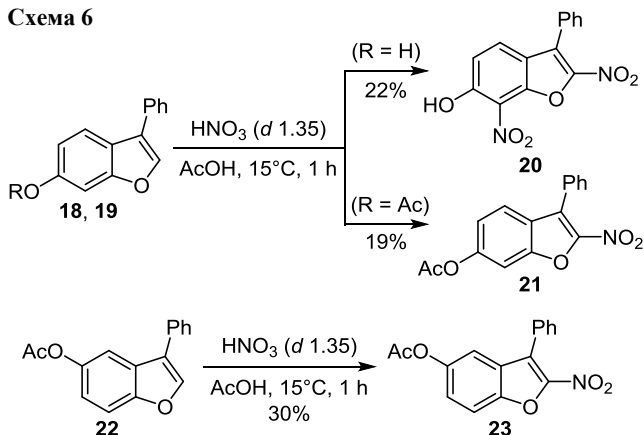
Схема 5



В литературе можно встретить и некоторые другие примеры электрофильного нитрования незамещенных по положениям 2 и 3 бензофуранов.^{1,25}

3-Бром-2-нитробензофураны были синтезированы из 3-бромбензофуранов с выходами 24–30% (HNO_3 , Ac_2O , 20–30°C, 15 ч).²⁶ Нитрование 6-гидрокси-3-фенилбензофурана (**18**), а также 5- и 6-ацетоксипроизводных **19**, **22** протекает неселективно, сопровождается значительным осмолением и приводит к сложным смесям, из которых препаративно удалось выделить нитропроизводные **20**, **21**, **23** (схема 6).²⁷

Схема 6



В патентной литературе описано большое число и других примеров прямого нитрования 3-арилбензофуранов под действием N_2O_4 в AcOH или CH_2Cl_2 либо дымящей HNO_3 в AcOH или Ac_2O . Реакцию обычно проводят при 0–30°C для предотвращения нитрования по бензольному циклу.²⁸

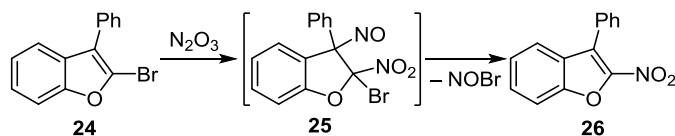
Представленные выше примеры показывают, что прямое нитрование аренофуранов с различным набором заместителей с целью селективного введения нитрогруппы в α -положение фуранового цикла во многих случаях дает неудовлетворительные результаты. Реакции часто осложняются образованием продуктов нитрования по бензольному циклу, в том числе полинитросоединений, наблюдается нежелательное *инско*-замещение, окисление аренофуранов, интенсивное осмоление.

Иско-нитрование бензофуранов

2-Бромбензофуран был превращен в 2-нитропроизводное под действием NaNO_2 и HNO_3 с выходом 70%, при этом атом хлора в положении 2 в указанных условиях не замещался.^{15b,29} В случае 3-арилзамещенных бензофуранов замещение протекает не по ариль-

ной группе, а также по положению 2^{15a,29,30} даже при наличии в нем атома брома.³¹ Так, для 2-бром-3-фенилбензофурана (**24**) предполагается первоначальное присоединение N_2O_3 , генерируемого из нитрита и сильной минеральной кислоты, по двойной связи фуранового цикла с образованием интермедиата **25** и далее его трансформация в 2-нитро-3-фенилбензофуран (**26**) (схема 7).

Схема 7



Поскольку 3-арилбензофураны подвергаются селективному бромированию (Br_2 в AcOH , CH_2Cl_2 или CHCl_3 при 0–30°C) и иодированию (I_2 в PhH в присутствии желтого оксида ртути(II)), последующее замещение галогена на нитрогруппу может служить эффективным методом получения 3-арил-2-нитробензофуранов и их конденсированных производных. В случае бромпроизводных замещение проводят под действием 1 экв. N_2O_4 в таких растворителях, как AcOH , CH_2Cl_2 , CHCl_3 или MeCN , либо смесью NaNO_2 и сильной минеральной кислоты (H_2SO_4 , 70% HNO_3). При нитровании с помощью N_2O_4 в реакционную смесь добавляют олефины (циклогексен, циклогексен-3- или циклогексен-4-карбоновые и итаконовую кислоты) для связывания образующегося *in situ* BrNO_2 и предотвращения бромирования бензольного цикла. Подобные олефины менее активны к воздействию N_2O_4 , но более реакционноспособны по отношению к BrNO_2 , чем исходные бензофураны. В случае 2-иодопроизводных достаточно использовать 0.5 экв. N_2O_4 без добавления алкена, поскольку бензофураны в таких условиях не подвергаются иодированию по бензольному циклу. В данных условиях проведено *инско*-замещение атомов брома и иода в большом числе различных 2-галогенбензофуранов, что нашло отражение в патентной литературе,²⁸ однако выходы продуктов нитрования обычно не указаны. В качестве примеров приведено нитрование соединений **27** и **29**, которое приводит к продуктам **28** и **30** соответственно (схема 8).

Схема 8

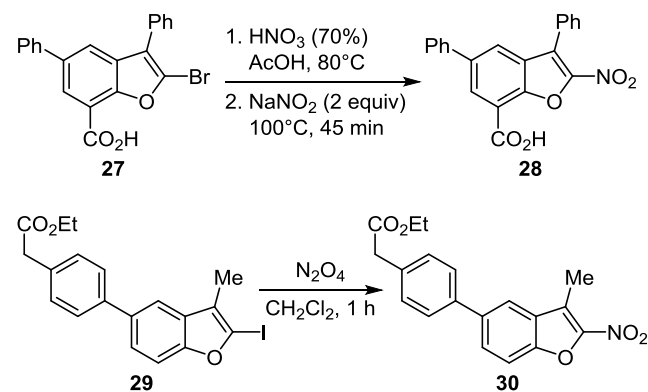


Схема 9

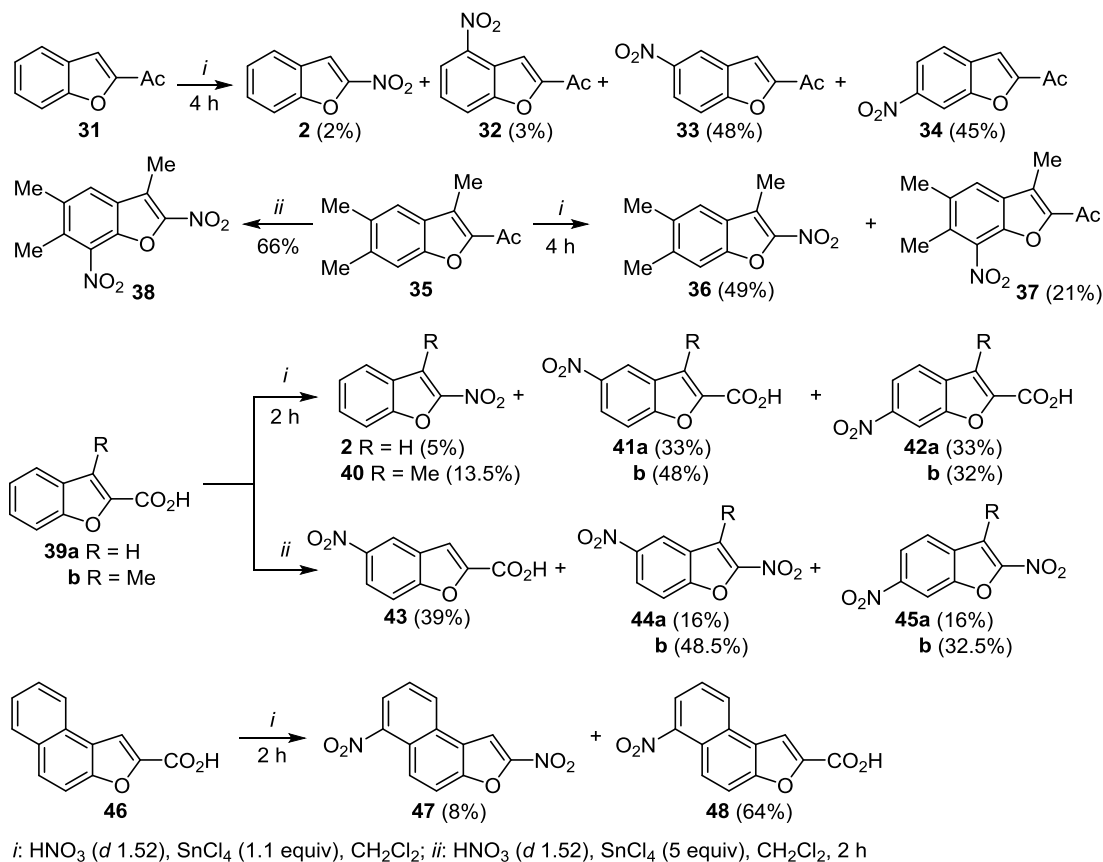
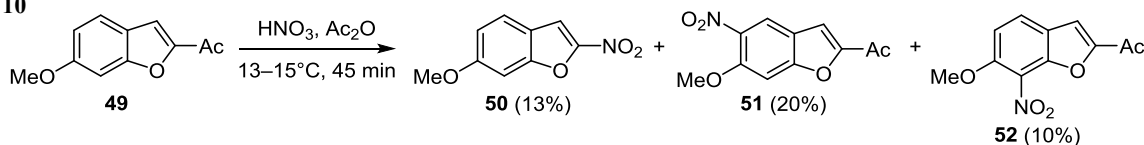


Схема 10



Помимо 2-галогенбензофуранов было исследовано нитрование различных 2-ацетилбензофуранов **31**, **35** и аренофуранкарбоновых кислот **39**, **46** под действием смеси дымящей HNO₃ в присутствии SnCl₄ в CH₂Cl₂, при этом выходы нитрозамещенных продуктов **32–34**, **36–38**, **40–45**, **47** и **48** существенно различаются в зависимости от природы используемых субстратов (схема 9).³² Следует отметить, что в случае самого бензофурана (**1**) 2-нитробензофуран (**2**) под действием указанной нитрующей системы образуется лишь в следовых количествах.

Описано также замещение ацетильной группы в 2-ацетил-6-метоксибензофуране (**49**) под действием ацетилнитрата, при этом наряду с 2-нитропроизводным **50** образуются и продукты замещения **51**, **52** по *орто*-положению к метоксигруппе (схема 10).³³

На примере нафтофуранов **53**, **55** продемонстрирована возможность *инсо*-нитрования под действием HNO₃ (продукты **54**, **56**) (схема 11).³⁴

Нитрование 2-триметилстаннилбензофурана (**57**) тетранитрометаном с хорошим выходом приводит к 2-нитробензофурану (**2**) посредством одноэлектронного переноса, фрагментации катион- и анион-радикалов с последующей рекомбинацией радикальных интермедиатов (схема 12).³⁵

Схема 11

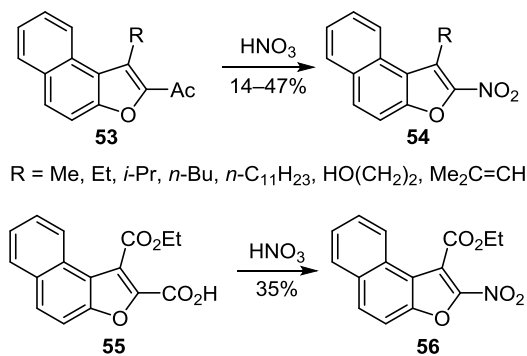
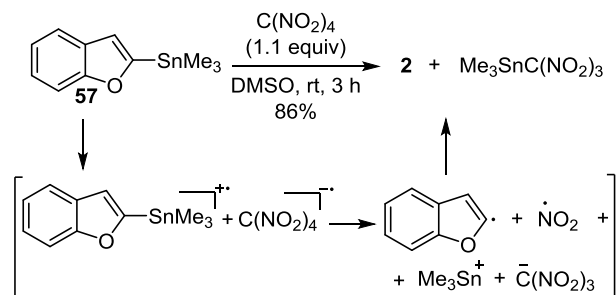
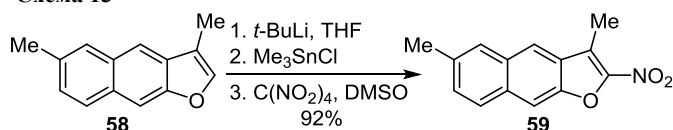


Схема 12



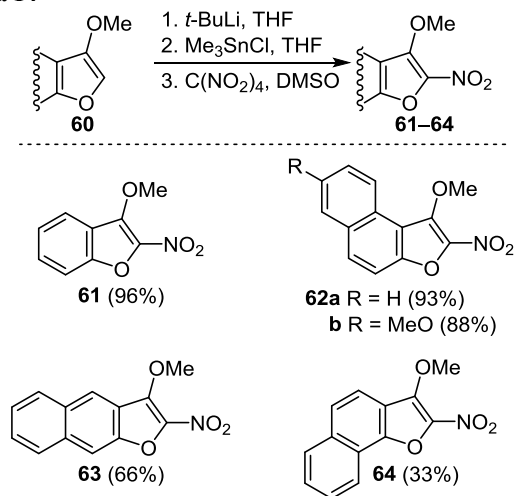
В аналогичных условиях через стадии 2-литоирования *t*-BuLi, станилирования Me₃SnCl и *inco*-нитрования тетранитрометаном осуществлен синтез серии 3-алкил-2-нитробензофуранов из 3-алкилбензофуранов с выходами 72–93%. Данный метод применим и к получению нитропроизводных 3-фенилбензофурана и нафтофуранов. Так, например, из 3,6-диметилнафто[2,3-*b*]фурана (**58**) был синтезирован труднодоступный нафто[2,3-*b*]фуран **59**, обладающий еще более сильными мутагенными свойствами, чем соединение **IV** (схема 13).³⁶

Схема 13



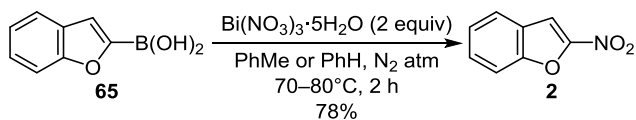
Разработанный подход был успешно использован для получения α -нитро- β -метоксизамещенных аренофуранов **61–64** из метоксипроизводных **60** (схема 14).³⁷

Схема 14



Было также осуществлено электрофильное *inco*-нитрование бензофуран-2-илбороновой кислоты (**65**) под действием нитрата висмута(III) в отсутствие катализатора (схема 15).³⁸

Схема 15

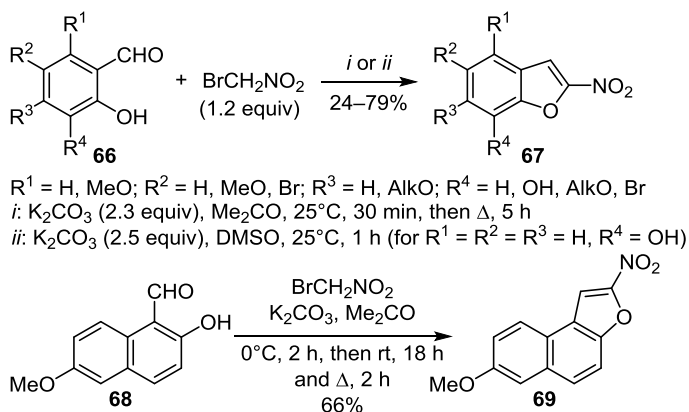


Синтез из салициловых альдегидов и бромнитрометана

Одним из наиболее широко используемых способов синтеза 3-незамещенных 2-нитробензофуранов **67** является конденсация салициловых альдегидов с бромнитрометаном.³⁹ Различные алкокси-, 3-гидрокси- и бромсалициловые альдегиды **66** были введены в данное превращение (схема 16).⁴⁰ В случае получения 6-ацетил-2-нитробензофурана выход составил 76%.⁴¹

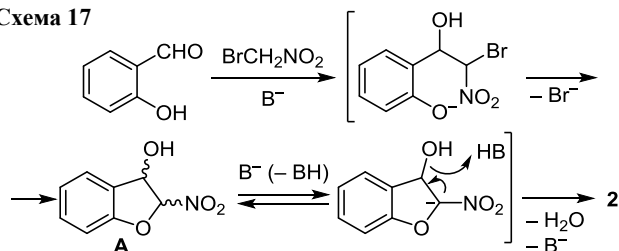
Однако альдегиды с другим положением группы OH, а также содержащие amino- или нитрогруппу в бензольном цикле не удалось ввести в реакцию конденсации с бромнитрометаном.⁴⁰ Кроме того, метод не применим для получения 3-алкил-2-нитробензофуранов из *орто*-гидроксилированных ароматических кетонов, но может быть с успехом использован для синтеза нафтофурана **69** из 2-гидрокси-6-метокси-1-нафталяльдегида (**68**) (схема 16).⁴²

Схема 16



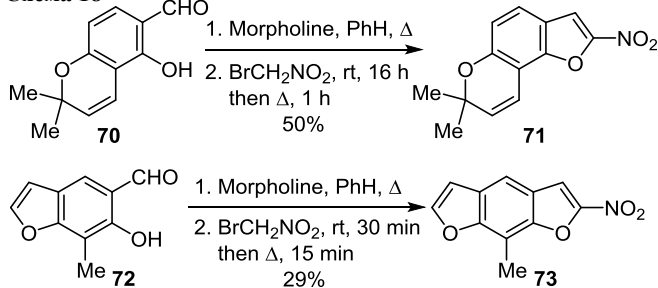
Данная реакция родственна получению 2-ацилбензофуранов по Рапу–Штёрмеру. Механизм превращения включает первоначальную атаку аниона бромнитрометана по карбонильному атому углерода с последующим внутримолекулярным нуклеофильным замещением и образованием 3-гидрокси-2-нитро-2,3-дигидробензофуранов **A** в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров, которые в ряде случаев были выделены.⁴⁰ Последующая дегидратация в присутствии основания протекает по механизму E1cB (схема 17).⁴³

Схема 17



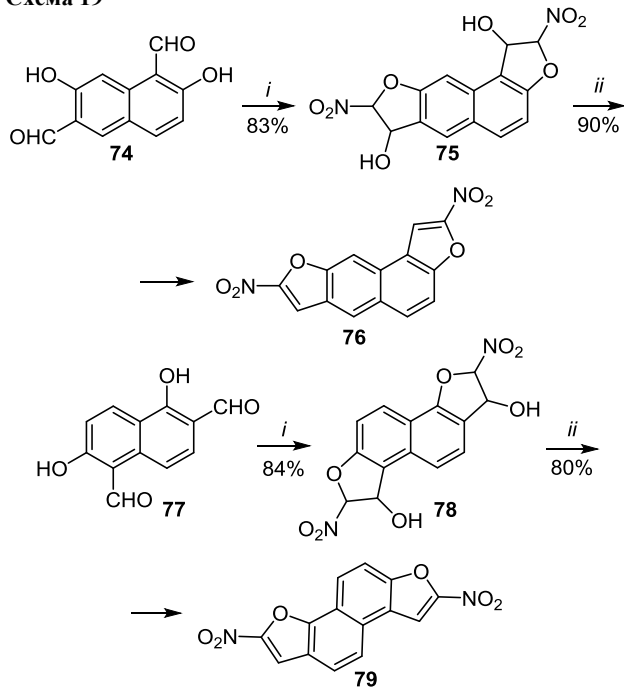
Нитроаренофураны **71**, **73** получены из салициловых альдегидов **70**, **72** через промежуточное генерирование морфолиналей, которые в индивидуальном виде не выделяли (схема 18).^{34c,42,44}

Схема 18

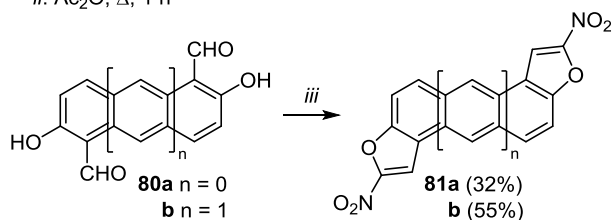


Синтез нитрозамещенных аренодифуранов **76**, **79**, **81a,b** был осуществлен из соответствующих *o*-гидроксиальдегидов **74**, **77**, **80a,b** и бромнитрометана либо в две стадии через вицинальные нитроспирты **75**, **78** с последующей их дегидратацией под действием Ac_2O , либо напрямую в присутствии KF (схема 19).²³

Схема 19



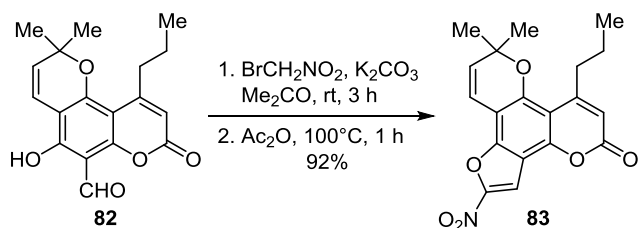
i: BrCH_2NO_2 (4 equiv), K_2CO_3 (4 equiv), Me_2CO , 20°C, 2 h
ii: Ac_2O , Δ , 1 h



iii: BrCH_2NO_2 (2.5 equiv), KF (6.2 equiv), MeOH , N_2 , Δ , 30 h

В ряде случаев вицинальные нитроспирты⁴⁵ нет необходимости выделять в чистом виде, как, например, при получении синтетического производного каланолида **83** из предшественника **82** (схема 20).⁶

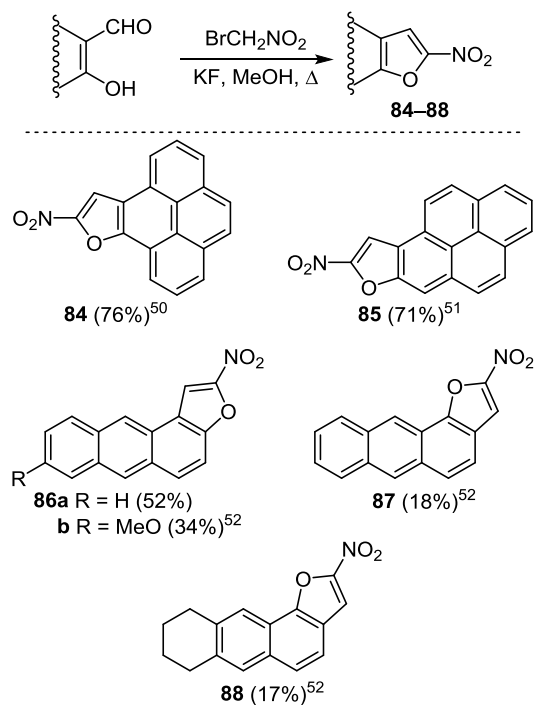
Схема 20



Для дегидратации промежуточных нитроспиртов использовалась также *n*-толуолсульфокислота в PhMe .⁴⁶ Вместо K_2CO_3 в Me_2CO или KF в MeOH для синтеза аренофуранов также применялись CsF в

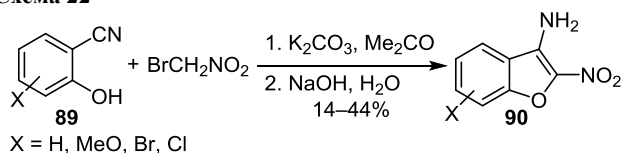
MeOH ⁴⁷ или водный раствор NaOH .⁴⁸ Впоследствии разработанные методики широко использовались для получения как α -нитрозамещенных бензо- и нафтофуранов,^{3,13f,45b,49} так и более сложнопостроенных поликонденсированных систем, например нитроаренофуранов **84–88** (схема 21).^{50–52}

Схема 21



Использование в конденсации с бромнитрометаном вместо салициловых альдегидов 2-гидроксибензонитрилов **89** обеспечивает доступ к 3-амино-2-нитробензофуранам **90** (схема 22).⁵³

Схема 22



Окисление 2-(2-нитроэтил)фенолов

Эффективным методом получения 3-алкил- и 3-арилзамещенных 2-нитробензофуранов является тандемная окислительная циклизация легкодоступных 2-(2-нитроэтил)фенолов **91** под действием соединений гипервалентного иода (схема 23).⁵⁴ Наилучшие результаты были получены при использовании избытка фенил-

Схема 23

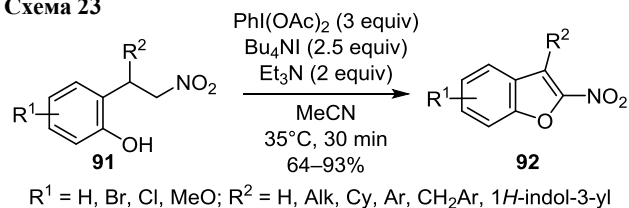
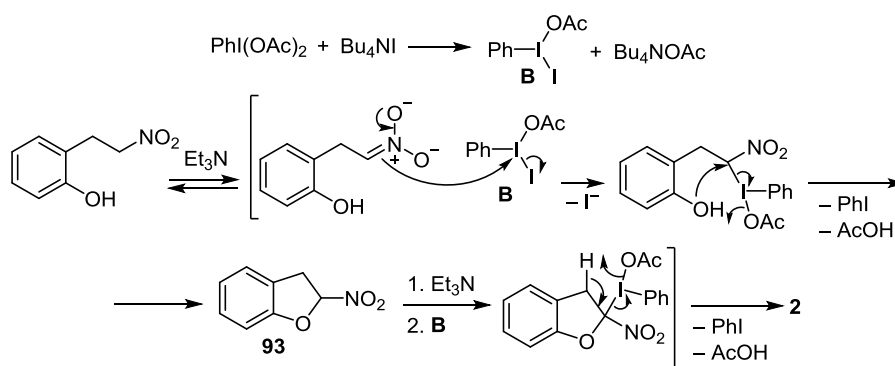


Схема 24



иодозооацетата в присутствии Bu_4NI и Et_3N в качестве основания. В случае эквимолярного соотношения реагентов в отсутствие Et_3N помимо 2-нитробензофуранов **92** в сравнимом количестве могут быть выделены и 2-нитро-2,3-дигидробензофураны. Реакция также применима для получения 3-незамещенного 2-нитробензофурана (**2**) (выход 91%).

Следует отметить, что в отсутствие источника иодионов реакция не протекает, что, по-видимому, связано с недостаточной электрофильностью PhI(OAc)_2 . Замена иода в интермедиате **B** под действием нитронат-иона с последующей 5-экзо-тет-циклизацией, сопровождающейся отщеплением иодбензола и AcOH , приводит к 2-нитро-2,3-дигидробензофурану (**93**), окисли-

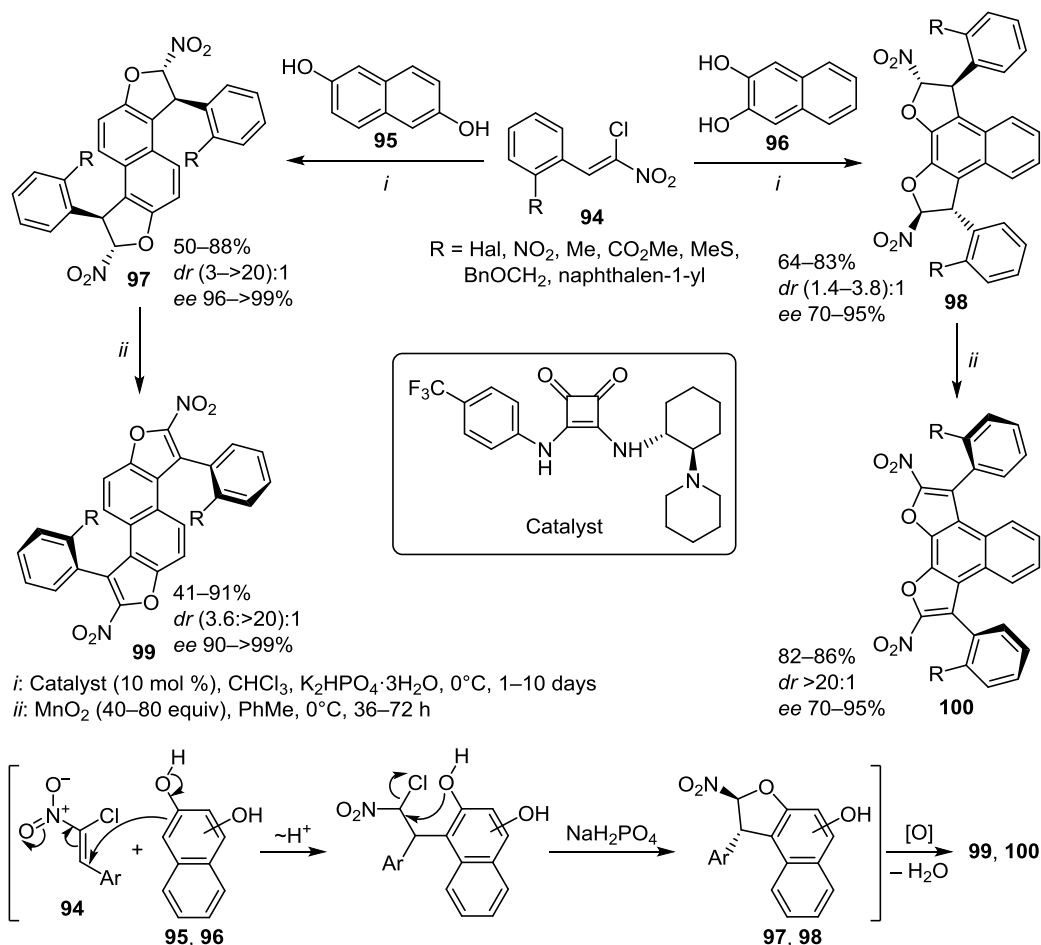
тельная ароматизация которого по аналогичному механизму обеспечивает доступ к 2-нитробензофурану (**2**) (схема 24).

Впоследствии этот способ был использован для получения ряда других 2-нитропроизводных бензофурана.^{6,12,13a-e,g,i,k,55}

Синтез на основе нитрохлорстиролов

Описан энантиоселективный синтез атропиомерных олигоаренов **99**, **100** с фрагментом бисбензофурана на основе геминальных хлорнитростирола **94** и дигидрокси-нафталинов **95**, **96** (схема 25).⁵⁶ Первоначально происходит сопряженное присоединение электронообогатенных *C*-нуклеофилов к непредельным нитросоеди-

Схема 25



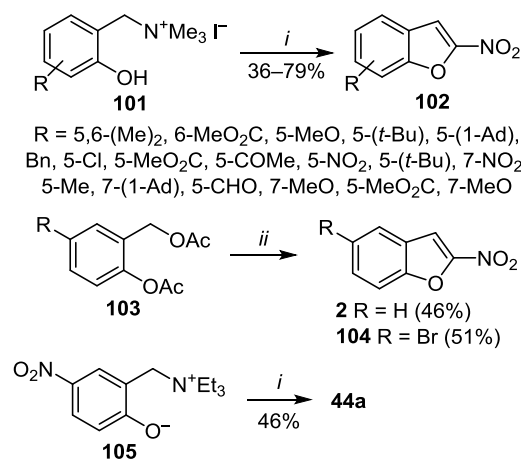
нениям с последующим внутримолекулярным нуклеофильным замещением атома хлора. Окисление образующихся нитропроизводных **97**, **98** под действием MnO_2 приводит к ароматизации дигидрофуранового цикла.

Ранее в данной реакции также использовались 2-нафтолы. При этом ароматизация 2-нитро-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]фуранов может быть осуществлена не только под действием MnO_2 , но и смесью $PhI(OAc)_2$ и Vu_4Ni в присутствии Cs_2CO_3 в $CHCl_3$ при комнатной температуре.⁵⁷

Синтез на основе *o*-хинонметидов и тринитрометанида калия

Был разработан простой, эффективный метод получения 3-незамещенных 2-нитроаренофуранов из стабильных предшественников *o*-хинонметидов⁵⁸ (четвертичных аммониевых солей фенольного ряда, 2-ацетоксибензилацетатов, 2-хлорметилфенолов и др.) и тринитрометанида калия.⁵⁹ Ряд 2-нитробензофуранов **102** получен из широкого круга иодметилатов фенольных оснований Манниха **101**, содержащих электронодонорные (MeO, Alk), электроноакцепторные (NO_2 , Hal, CO_2Me , CHO) и стерически нагруженные заместители (1-Ad). Попытки распространить метод получения 2-нитробензофуранов на основания Манниха моноядерных гидроксиаренов не дали положительных результатов. В то же время оказалось, что вместо иодметилатов можно использовать 2-ацетоксибензилацетаты **103**, в результате 2-нитробензофураны **2**, **104** были получены с выходами 46 и 51% соответственно. 2,5-Динитробензофуран (**44a**) был также получен из аммонийметилфенолята **105** с выходом 46% (схема 26).

Схема 26

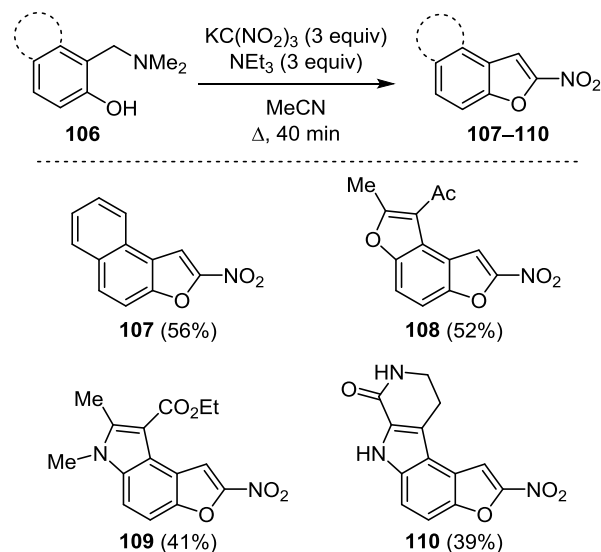


i: $KC(NO_2)_3$ (3 equiv), Et_3N (3 equiv), MeCN, Δ , 40 min

ii: $KC(NO_2)_3$ (3 equiv), Et_3N (3 equiv), EtOH–H₂O, 3:2, Δ , 40 min

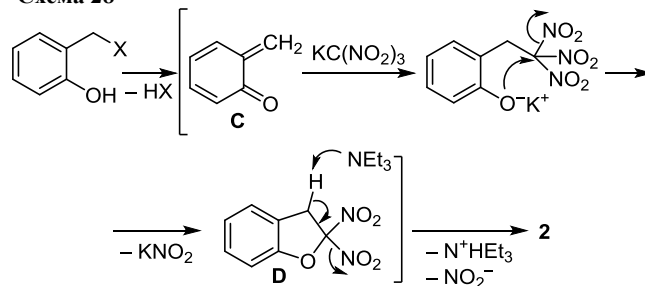
В реакцию удалось ввести 1-(диметиламино)метил-2-нафтол и гетероциклические предшественники *o*-хинонметидов **106**. Из соответствующих оснований Манниха 2-нитронафто[2,1-*b*]фуран (**107**), системы бензо[1,2-*b*:4,3-*b'*]дифурана **108**, фууро[3,2-*e*]индола **109** и фууро[3,2-*e*]пиридо[3,4-*b*]индола **110** были получены с умеренными выходами (схема 27).

Схема 27



Предполагаемый механизм реакции включает первоначальное генерирование электрофильного *o*-хинонметида **C**. Последующее присоединение по Михаэлю тринитрометанид-аниона, внутримолекулярное нуклеофильное замещение и элиминирование нитрогруппы приводят к 2-нитробензофуранам (схема 28). Et_3N способствует генерированию *o*-хинонметида и дальнейшей ароматизации промежуточно образующихся 2,2-динитро-2,3-дигидробензофуранов **D**.^{59a}

Схема 28



Подводя итог, можно констатировать, что к настоящему времени наиболее широко используются два метода синтеза 2-нитробензофуранов: конденсация салициловых альдегидов с бромнитрометаном и окисление 2-(2-нитроэтил)фенолов соединениями поливалентного иода. Прямые способы введения нитрогруппы в бензофураны часто приводят к сложным смесям продуктов, из которых целевые соединения удается выделить лишь с низкими выходами. В целом можно отметить, что существует ограниченное число методов аннелирования 2-нитрофуранового фрагмента к шестичленному карбоциклу. Способы аннелирования бензольного цикла к 2-нитрофурану или одновременное построение бензольного цикла и 2-нитрофуранового в литературе вообще не описаны. Однако все возрастающее значение 2-нитробензофуранов наряду с 3-нитробензофуранами⁶⁰ в химии гетероциклов, обусловленное их богатым синтетическим потенциалом,

позволяет надеяться, что в ближайшее время будут созданы новые эффективные методы получения и 2-нитрозамещенных производных.

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 22-73-10104).

Список литературы

- Zhang, B.-L.; Fan, C.-Q.; Dong, L.; Wang, F.-D.; Yue, J.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5258.
- Averbeck, D.; Bensasson, R. V.; Buisson, J. P.; Land, E. J.; Rene, L.; Royer, R.; Santus, R. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys., Chem. Med.* **1982**, 42, 457.
- Le Guével, R.; Oger, F.; Lecorgne, A.; Dudasova, Z.; Chevance, S.; Bondon, A.; Barath, P.; Simonneaux, G.; Salbert, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 7021.
- Arnaise, S.; Boeuf, H.; Buisson, J. P.; Cantat, N.; Demerseman, P.; Einhorn, J.; Lamotte, G.; Lemelin, M.; Brimer, P. A.; Perdue, S. W.; Hsie, A. W.; Royer, R.; Kelly, F.; Hofnung, M. *Mutagenesis* **1986**, 1, 217.
- Quillardet, P.; Touati, E.; Hofnung, M. *Mutat. Res.* **1996**, 358, 113.
- Zheng, P.; Somersan-Karakaya, S.; Lu, S.; Roberts, J.; Pingle, M.; Warrior, T.; Little, D.; Guo, X.; Brickner, S. J.; Nathan, C. F.; Gold, B.; Liu, G. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 3755.
- Cavier, R.; Buisson, J. P.; Royer, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1982**, 17, 91.
- Royer, R. *Ann. Pharm. Fr.* **1983**, 41, 299.
- Lin, S.-Y.; Chen, C.-L.; Lee, Y.-J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2968.
- Della Rosa, C. D.; Sanchez, J. P.; Kneeteman, M. N.; Mancini, P. M. E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2316.
- Gribble, G. W.; Pelkey, E. T.; Switzer, F. L. *Synlett* **1998**, 1061.
- Wood, J. M.; Satam, N. S.; Almeida, R. G.; Cristani, V. S.; de Lima, D. P.; Dantas-Pereira, L.; Salomão, K.; Menna-Barreto, R. F. S.; Namboothiri, I. N. N.; Bower, J. F.; da Silva, E. N., Jr. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, 28, 115565.
- (a) Liang, L.; Niu, H.-Y.; Wang, D.-C.; Yang, X.-H.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 553. (b) Yang, X.-H.; Li, J.-P.; Wang, D.-C.; Xie, M.-S.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 9144. (c) Ge, Z.-Z.; Yang, L.; You, Y.; Wang, Z.-H.; Xie, K.-X.; Zhou, M.-Q.; Zhao, J.-Q.; Yuan, W.-C. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 2586. (d) Wang, H.; Zhang, J.; Tu, Y.; Zhang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 5422. (e) Cheng, Q.; Zhang, H.-J.; Yue, W.-J.; You, S.-L. *Chem* **2017**, 3, 428. (f) Ling, J.; Laugeois, M.; Michelet, V.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Vitale, M. R. *Synlett* **2018**, 928. (g) Tan, J.-P.; Li, X.; Chen, Y.; Rong, X.; Zhu, L.; Jiang, C.; Xiao, K.; Wang, T. *Sci. China: Chem.* **2020**, 63, 1091. (h) Dyguda, M.; Skrzyńska, A.; Sieroń, L.; Albrecht, L. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 5367. (i) Laviós, A.; Sanz-Marco, A.; Vila, C.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R.; Blay, G. *Org. Lett.* **2022**, 24, 2149. (j) Rao, G. A.; Gurubrahamam, R.; Chen, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200657. (k) Zhang, H.; He, J.; Chen, Y.; Zhuang, C.; Jiang, C.; Xiao, K.; Su, Z.; Ren, X.; Wang, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 19860. (l) Zhou, P.; Yi, Y.; Hua, Y.-Z.; Jia, S.-K.; Wang, M.-C. *Chem.–Eur. J.* **2022**, 28, e202103688. (m) Zhou, X.-J.; Zhao, J.-Q.; Lai, Y.-Q.; You, Y.; Wang, Z.-H.; Yuan, W.-C. *Chirality* **2022**, 34, 1019.
- (a) Nair, S. R.; Baire, B. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 932. (b) Wang, N.; Ren, J.; Li, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 2202200039.
- (a) Stoermer, R.; Richter, O. *Chem. Ber.* **1897**, 30, 2094. (b) Stoermer, R.; Kahlert, B. *Chem. Ber.* **1902**, 35, 1640. (c) Stoermer, R. *Ann.* **1900**, 312, 237.
- Kaluza, F.; Perold, G. *Chem. Ber.* **1955**, 88, 597.
- Bastian, G.; Royer, R.; Cavier, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1983**, 18, 365.
- Tanemura, K.; Suzuki, T.; Nishida, Y.; Satsumabayashi, K.; Horaguchi, T. *J. Chem. Res., Synop.* **2003**, 497.
- Hwu, J. R.; Chen, K.-L.; Ananthan, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1425.
- El-Desoky, E.-S. I.; Hammad, M. A.; Grant, N.; El-Telbany, E. M.; Abdel-Rahman, A. R. H. *Tetrahedron* **1997**, 53, 15799.
- Zhang, B.-L.; Fan, C.-Q.; Dong, L.; Wang, F.-D.; Yue, J.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5258.
- Bastian, G.; René, L.; Buisson, J. P.; Royer, R.; Averbeck, D.; Averbeck, S. *Eur. J. Med. Chem.* **1981**, 16, 563.
- Bilger, C.; Demerseman, P.; Buisson, J.-P.; Royer, R.; Gayral, P.; Fourniat, J. *Eur. J. Med. Chem.* **1987**, 22, 213.
- Liu, J.; Zheng, Y.; Qin, X.; Yang, L.; Dong, Z.; Wang, R.; Tan, J. WO Patent 2005037841.
- (a) Hishmat, O. H.; El-Ebrashi, N. M. A.; Nasef, A. M. M. *Pol. J. Chem.* **1982**, 56, 691. (b) Royer, R.; Lamotte, G.; Demerseman, P.; Cavier, R.; Lemoine, J. *Eur. J. Med. Chem.* **1978**, 13, 411.
- Bachelet, J. P.; Royer, R.; Gayral, P. *Eur. J. Med. Chem.* **1985**, 20, 425.
- Grinev, A. N.; Zotova, S. A.; Vlasova, T. F. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1976**, 12, 265.
- (a) Scherrer, R. A. US Patent 4022908. (b) Scherrer, R. A. US Patent 4048323. (c) Scherrer, R. A. US Patent 4066782. (d) Scherrer, R. A. US Patent 4067993. (e) Scherrer, R. A. US Patent 4124704. (f) Scherrer, R. A.; Stern, R. M. US Patent 4128659. (g) Scherrer, R. A. US Patent 4141990. (h) Hammar, W. J.; Rustad, M. A. US Patent 4143152. (i) Scherrer, R. A.; Hammar, W. J.; Stern, R. M. US Patent 4143154. (j) Stern, R. M. US Patent 4144347. (k) Scherrer, R. A.; Hammar, W. J.; Stern, R. M. US Patent 4153716. (l) Scherrer, R. A.; Stern, R. M. Patent US Patent 4128659. (m) Hammar, W. J.; Rustad, M. A. Patent US 4153721. (n) Scherrer, R. A. US Patent 4174403. (o) Fletcher, V. R. US Patent 4190590. (p) Scherrer, R. A.; Stern, R. M.; Fletcher, V. R. US Patent 4128659.
- Stoermer, R.; Kahlert, B. *Chem. Ber.* **1902**, 35, 1633.
- Stoermer, R. *Chem. Ber.* **1909**, 42, 199.
- Stoermer, R. *Chem. Ber.* **1911**, 44, 1853.
- Einhorn, J.; Demerseman, P.; Royer, R. *Can. J. Chem.* **1983**, 61, 2287.
- Bachelet, J.-P.; Clavel, J.-M.; Demerseman, P.; Royer, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 737.
- (a) Einhorn, J.; Demerseman, P.; Royer, R.; Cavier, R.; Gayral, P. *Eur. J. Med. Chem.* **1984**, 19, 405. (b) Einhorn, J.; Demerseman, P.; Royer, R.; Cavier, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1983**, 18, 175. (c) Einhorn, J.; Demerseman, P.; René, L.; Royer, R.; Cavier, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1983**, 18, 79.
- (a) Favresse, F.; Fargeas, V.; Charrue, P.; Lebret, B.; Piteau, M.; Quintard, J.-P. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 598, 187. (b) Fargeas, V.; Favresse, F.; Mathieu, D.; Beaudet, I.; Charrue, P.; Lebret, B.; Piteau, M.; Quintard, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1711.
- Einhorn, J.; Demerseman, P.; Royer, R. *Synthesis* **1984**, 978.
- (a) Einhorn, J.; Demerseman, P.; Royer, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 1243. (b) Lamotte, G.; Demerseman, P.; Royer, R.; Gayral, P.; Fourniat, J. *Eur. J. Med. Chem.* **1986**, 21, 379.
- Yadav, R. R.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5958.
- (a) Royer, R.; Demerseman, P.; René, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 3740. (b) Royer, R.; René, L.; Cavier, R.; Lemoine, J. *Eur. J. Med. Chem.* **1977**, 12, 455.

40. Ohishi, Y.; Doi, Y.; Nakanishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 4260.
41. Tromelin, A.; Demerseman, P.; Royer, R.; Gayral, P.; Fourniat, J. *Eur. J. Med. Chem.* **1986**, 21, 397.
42. Royer, R.; Buisson, J. P. *Eur. J. Med. Chem.* **1980**, 15, 275.
43. (a) Ohishi, Y.; Doi, Y.; Nakanishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 1336. (b) Ohishi, Y.; Doi, Y.; Nakanishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 2598.
44. (a) René, L.; Royer, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1979**, 14, 471. (b) Averbeck, D.; Moradi, M.; Faulques, M.; René, L.; Royer, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1983**, 18, 15. (c) Averbeck, D.; Averbeck, S.; René, L.; Buisson, J. P.; Royer, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1980**, 15, 539.
45. (a) Tromelin, A.; Demerseman, P.; Royer, R. *Synthesis* **1985**, 1074. (b) Bilger, C.; Demerseman, P.; Royer, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1987**, 22, 363.
46. Bilger, C.; Demerseman, P.; Royer, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, 24, 565.
47. Buisson, J. P.; Lamotte, G.; Demerseman, P.; Royer, R.; Cavier, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1983**, 18, 169.
48. Royer, R.; Rene, L. J.; Cavier, R. US Patent 3838173A.
49. Cheng, B.; Lin, Y.; Kuang, M.; Fang, S.; Gu, Q.; Xu, J.; Wang, L. *Chem. Biol. Drug Des.* **2015**, 86, 1121.
50. Demerseman, P.; Trie, B.; Royer, R.; Strapélias, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 1337.
51. Demerseman, P.; Einhorn, J.; Royer, R.; Gourvest, J.-F. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 39.
52. Bilger, C.; Demerseman, P.; Royer, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, 22, 735.
53. (a) Harwalkar, G. S.; Sangapure, S. S.; Agasimundin, Y. S. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 4, 235. (b) René, L.; Risse, S.; Demerseman, P.; Royer, R.; Cavier, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1979**, 14, 281. (c) Ando, K.; Tsuji, E.; Ando, Y.; Kuwata, N.; Kunitomo, J.; Yamashita, M.; Ohta, S.; Kohno, S.; Ohishi, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 625.
54. Lu, S.-C.; Zheng, P.-R.; Liu, G. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7711.
55. Yang, F.; Rauch, K.; Kettelhoit, K.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 11285.
56. Bao, X.; Rodriguez, J.; Bonne, D. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 403.
57. Raut, V. S.; Jean, M.; Vanthuynne, N.; Roussel, C.; Constantieux, T.; Bressy, C.; Bugaut, X.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 2140.
58. Osyanin, V. A.; Lukashenko, A. V.; Osipov, D. V. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, 90, 324. (b) Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Russ. Chem. Rev.* **2017**, 86, 625.
59. (a) Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Demidov, M. R.; Klimochkin, Yu. N. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1192. (b) Spasov, A. A.; Babkov, D. A.; Prokhorova, T. Yu.; Sturova, E. A.; Muleeva, D. R.; Demidov, M. R.; Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Biol. Drug Des.* **2017**, 90, 1184.
60. Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Rashchepkina, D. A.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 615.