

Ауруны: синтез и свойства

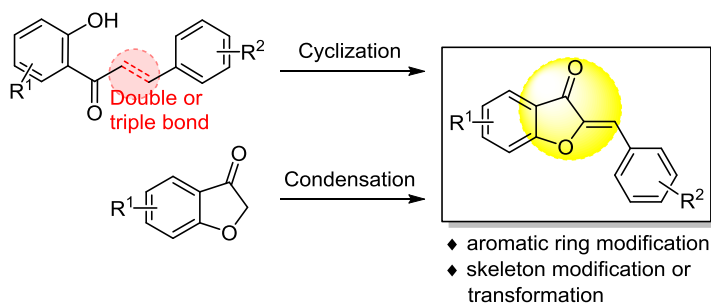
Антонина В. Попова¹, Светлана П. Бондаренко²,
Михаил С. Фрасинюк^{1*}

¹ Институт биоорганической химии и нефтехимии им. В. П. Кухаря НАН Украины,
ул. Мурманская, 1, Киев 02094, Украина; e-mail: mykhaylo.frasiyuk@ukr.net

² Национальный университет пищевых технологий,
ул. Владимирская, 68, Киев 01601, Украина; e-mail: svitlana.bondarenko@ukr.net

Поступило 20.12.2018

Принято 24.01.2019



Обобщены и систематизированы опубликованные с 1910 по 2018 г. данные по методам синтеза, стереоизмерии и реакционной способности аурунов (2-бензилиденбензофуран-3(2H)-онов). Анализ литературных данных свидетельствует, что основными предшественниками в синтезе аурунов являются 2'-гидроксиалконы, бензофуран-3(2H)-оны, а также 1-(2-гидроксифенил)-3-фенилпроп-2-ин-1-оны. Рассмотрены реакции с участием электрофилов, нуклеофилов, а также реакции восстановления.

Ключевые слова: аурун, бензофуран-3(2H)-он, флавоон, халкон, восстановление, гетероциклизация, циклоприсоединение.

Ауруны **1** относятся к минорному классу флавоноидов, их название происходит от латинского слова *aurum* ('золото') из-за их желтого цвета. Как и другие представители флавоноидов, они содержат скелет, образованный 15 атомами углерода, общей структуры C₆-C₃-C₆. Как правило, встречающиеся в природе вторичные метаболиты этой группы – глубоко окрашенные соединения, находящиеся в гидроксильной, метоксилированной или гликозилированной форме. Чаще всего в растениях ауруны содержатся наряду с их биогенетическими предшественниками – 2'-гидроксиалконами **2**, а также изомерными флавонами **3** и изофлавонами **4** (рис. 1).

Выделению аурунов **1** из природного сырья посвящен недавний обзор,¹ а сведения о биологической активности природных и синтетических аурунов **1** приведены в двух обзорах.² По сложившимся традициям, нумерация атомов и принятые буквенные обозначения циклов отличаются в случае халконов и циклических флавоноидов (рис. 1).

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

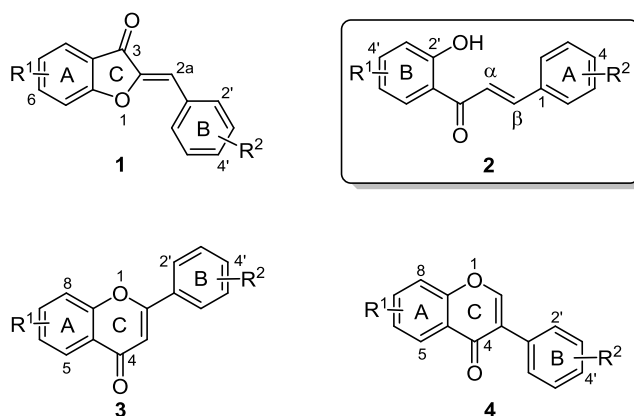


Рисунок 1. Наиболее важные классы природных флавоноидов и нумерация атомов в их молекулах.

1. СТЕРЕОХИМИЯ АУРУНОВ

Благодаря наличию экзоциклической двойной связи, ауруны **1** могут существовать в двух изомерных формах. Стоит учесть, что для аурунов **1** из-за неоднозначного

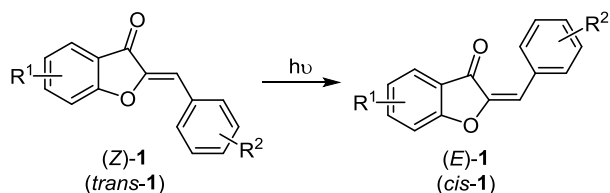


Рисунок 2. Изомерные формы аурунов 1.

толкования в настоящее время практически не применяется система обозначений *cis*–*trans*, как и устаревшее название бензофуранов – кумараны.

На настоящий момент есть основания полагать, что практически все выделяемые природные и синтетические ауруны 1 являются термодинамически более стабильными (*Z*)-изомерами. В работах 70-х годов³ приведено детальное исследование стереохимии аурунов 1. Так, доказано,^{3a,b} что (*E*)-изомеры могут быть получены при УФ облучении (λ 366 нм)^{3a,b} (рис. 2). ИК и УФ спектры стереоизомерных аурунов (*Z*)- и (*E*)-1 практически идентичны. В спектрах ЯМР ^1H химический сдвиг олефинового протона Н-2а (например, для 6-метоксиауруна) составляет 6.80 и 6.86 м. д. для (*Z*)- и (*E*)-изомеров соответственно. В связи с этим данные спектров ЯМР ^1H не дают точного представления о конфигурации аурунов 1. Более информативными для определения конфигурации аурунов 1 являются спектры ЯМР ^{13}C . Так, пик атома С-2а для (*Z*)-изомера наблюдается в области 108–112 м. д., тогда как для (*E*)-изомера химический сдвиг атома С-2а составляет 120–122 м. д. и практически не зависит от растворителя.^{3d,4} Анализ спектров ЯМР ^1H и РСА показал, что наличие *орто*-заместителя в арильном цикле В не влияет на конфигурацию аурунов 1, в то же время создает дезэкранирование протона Н-2а и приводит к смещению его сигнала в область 7.00–7.38 м. д. вместо обычной 6.68–6.77 м. д. Этот аномальный сдвиг сигнала олефинового протона авторы⁵ связывают с *орто*-эффектом, часто ассоциирующимся с подобными заместителями. По всей видимости, на основании химических сдвигов экзоциклического протона Н-2а ошибочно присвоена *E*-конфигурация выделенным природным аурунам 1, содержащим заместитель в положении С-2'.⁶

2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА АУРУНОВ

Среди методов синтеза аурунов 1 наибольшее распространение получили: окислительная циклизация 2'-гидроксиалконов 2, внутримолекулярная циклизация 2-арил-1-салицилоилацетиленов, а также конденсация бензофуран-3(2*H*)-онов с ароматическими альдегидами. Ввиду особенностей строения аурунов 1, использование других исходных соединений находит ограниченное применение.

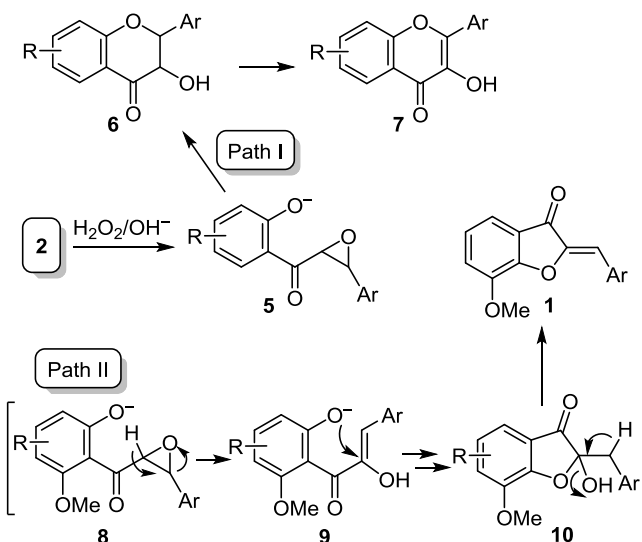
2.1. Синтез из 2'-гидроксиалконов

2'-Гидроксиалконы 2 могут быть использованы для получения практически всех классов флавоноидов. Этот путь синтеза очень близок к биосинтезу аурунов 1 из 2'-гидроксиалконов 2 под действием ферментов в растениях.⁷

Взаимодействие 2'-гидроксиалконов 2 с различными окислительными реагентами приводит, как правило, к синтезу флавонов 3. Промежуточными продуктами являются флаваноны, которые образуются при внутримолекулярном взаимодействии фенольной гидроксильной группы и активированной двойной связи, катализируемом как кислотами, так и основаниями. В некоторых случаях при окислении халконов были выделены 3-гидроксифлавоны, изофлавоны 4 и ауруны 1. Структуры и соотношение этих соединений зависят от наличия электронодонорных и электроноакцепторных заместителей как в цикле А, так и в цикле В исходных 2'-гидроксиалконов 2, а также окислителя. Поскольку окислительная циклизация 2'-гидроксиалконов 2 может протекать различными путями, а I_2/DMCO является классическим реагентом для получения флавонов 3, поиску реагентов для региоспецифической окислительной циклизации в ауруны 1 было уделено большое внимание. Из последних широкое применение нашли H_2O_2 , Br_2 , $\text{Tl}(\text{NO}_3)_3$, $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$.

Перекись водорода. Щелочной раствор H_2O_2 – один из первых наиболее изученных и наиболее часто применяемых реагентов для окислительного превращения 2'-гидроксиалконов 2, более известного как реакция Алгара–Флинна–Оямады (АФО). Окисление протекает через последовательные стадии образования халконэпоксида 5, раскрытия цикла и образования дигидрофлавонолов 6 и завершается образованием 3-гидроксифлавонов 7 (флавонолов). В то же время известно несколько примеров образования аурунов 1 наряду с флавонолами 7, соотношение которых зависит от строения исходных 2'-гидроксиалконов 2. В частности, при наличии в 2'-гидроксиалконах 2 метоксигруппы в положении б' реакция протекает с преимущественным образованием аурунов 1 через стадии раскрытия эпоксидного цикла в соединении 8 с образованием енола 9, его перегруппировки в аурунол 10 с последующей дегидратацией⁸ (схема 1).

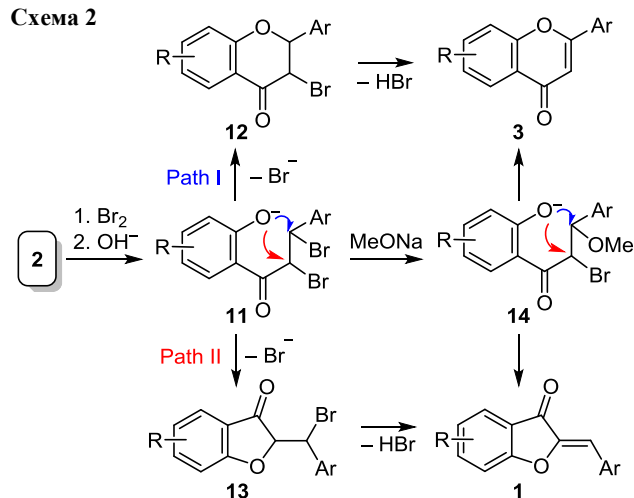
Схема 1



Также сообщалось о получении аурунов **1** в условиях реакции АФО из производных 2',6'-дигидрокси-3'-нитрохалконов,⁹ 2'-гидрокси-6'-метилхалконов,¹⁰ 6'-алкокси-2'-гидроксиалконов,¹¹ (2*E*)-1-(4,6-диметокси-1-бензофуран-5-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-онов и (2*E*)-1-(6-гидрокси-4-метокси-1-бензофуран-5-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-онов.¹²

Бром и его производные. Присоединение Br₂ к двойной связи 2'-гидроксиалконов **2** с образованием халкондибромидов **11** и последующие их превращения были важным методом синтеза флавоноидов еще на заре органической химии. Так, в работах 30-х гг. прошлого столетия показано, что в результате внутримолекулярного алкилирования фенольного гидроксила и отщепления HBr под действием щелочей могут образовываться производные флавона **3** и ауруна **1**¹³ (схема 2). Альтернативным методом получения халкондибромидов **11** является бромирование халконов **2** с помощью бромида бромдиметилсульфония.¹⁴

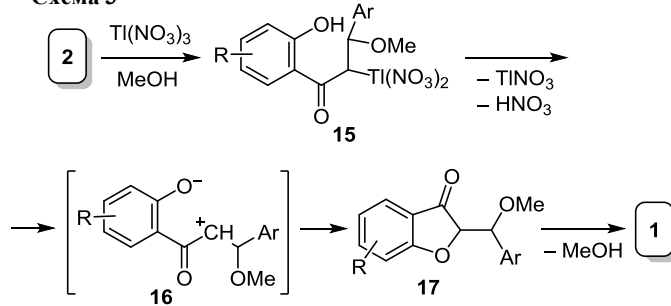
Схема 2



Возможность получения флавонов **3** и/или аурунов **1** зависит от относительной активности атомов брома возле карбонильной группы и арильного цикла. Наличие электроноакцепторных заместителей в цикле А исходных 2'-гидроксиалконов **2** благоприятствует протеканию алкилирования с участием атома брома, ближе расположенного к этому циклу. Алкилирование 2'-гидроксиалконов **2** приводит к образованию соединений **12** и флавонов **3**¹⁵ (схема 2, путь I). Электронодонорные заместители в этом же цикле, а также в положении 6' способствуют преимущественному образованию бромпроизводных **13** и соответствующих аурунов **1**¹⁶ (путь II). По мнению авторов работы,¹⁷ реакция также может протекать через промежуточное образование халконэпоксидов. Кроме того, под действием метоксид-иона может происходить замещение атома брома в β-положении с образованием соединений **14**,^{15b} дальнейшие превращения которых также приводят к флавонам **3** и аурунам **1**. Соединения **14** могут быть также получены и при взаимодействии 2'-гидроксиалконов **2** с NBS,¹⁸ Bu₄NBr₃¹⁹ или со смесью V₂O₅-H₂O₂-NH₄Br²⁰ в MeOH.

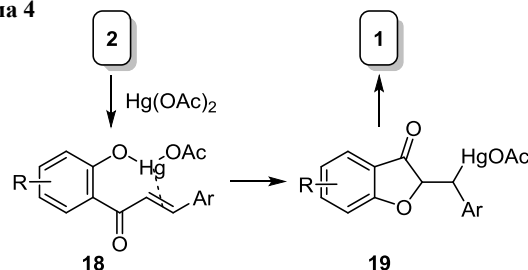
Тринитрат таллия. Использование тринитрата таллия для синтеза аурунов **1** весьма ограничено. Это связано с тем, что реакция может протекать по двум направлениям с образованием изофлавонов **4** и аурунов **1**, строения и выходы которых определяются электронными эффектами заместителей. Под действием Tl(NO₃)₃ 2'-гидроксиалконы **2** через стадии присоединения и окисления с образованием соединений **15** и **16** образуют производные 2-(α-метоксибензил)-1-бензофуран-3(2*H*)-она **17**, которые после обработки кислотой превращаются в соответствующие ауруны **1** (схема 3).²¹ Известны примеры, когда реакция 2'-гидроксиалконов **2** как с электронодонорными, так и электроноакцепторными заместителями в цикле А приводит к аурунам **1**,²² а изофлавоны **4** выделяются только как минорные продукты.²³ Стоит отметить, что при циклизации 2'-гидрокси-5'-метоксиалконов под действием Tl(NO₃)₃ в спиртовых растворах наблюдалось алкилирование положения 4 аурунов **1**.^{22b,d}

Схема 3



Ацетат ртути(II). В 1975 г. с целью окислительной циклизации предложено применение Hg(OAc)₂ в ДМСО, который способствует образованию арилоксиацетата ртути(II) **18**, и дальнейшей циклизации, ведущей к соединениям **19** и **1** (схема 4).²⁴ Вместе с тем в настоящее время известно только несколько примеров использования этого реагента.²⁵ Сообщалось также о применении в качестве растворителя AcOH.²⁶ Дальнейшее усовершенствование этого метода, а именно использование пиридина как растворителя при 60–110 °C²⁷ или при микроволновом облучении,²⁸ позволило получить с высокими выходами производные ауруна **1**, к тому же содержащие лабильные к окислителям группы.

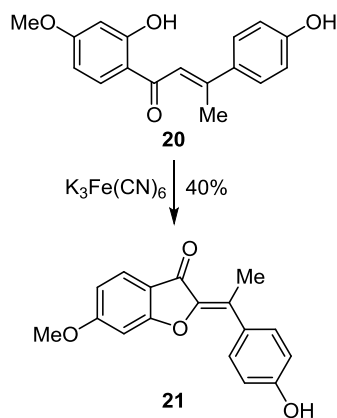
Схема 4



Гексацианоферрат(III) калия. Единственным примером применения гексацианоферрата(III) калия является окисление 4-гидрокси-β-метилхалкона **20**, сопровождающееся образованием ауруна **21** с выходом 40%

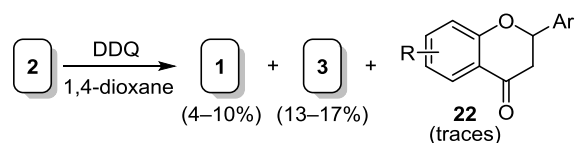
(схема 5).²⁹ В отличие от предыдущих окислителей, его использование не требует защиты фенольных гидроксильных групп в цикле А халкона. Кроме того, это единственный случай синтеза 2а-метилауруна **21**.

Схема 5



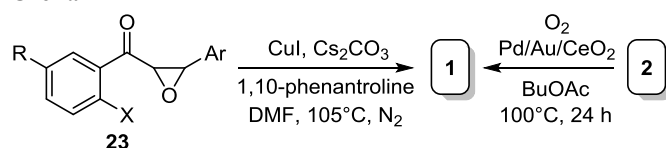
Другие реакции с участием халконов. Использование 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинона-1,4 (DDQ) в качестве окислителя в 1,4-диоксане (20 ч) приводит к образованию смеси, содержащей ауруны **1** (4–10%), флавоны **3** (13–17%) и незначительное количество флаванонов **22** (схема 6). Наличие электронодонорных групп в цикле В халконов **2** и продолжительное проведение реакции (72 ч) благоприятствуют увеличению общего выхода смеси флавонов **3** и аурунов **1**, а также преимущественному образованию аурунов **1**.³⁰ Наличие электронодонорных групп в цикле А 2'-гидрокси-халконов **2** благоприятствует образованию аурунов **1**.

Схема 6



В работе³¹ сообщалось о возможности применения кислорода воздуха для окисления 2'-гидрокси-халконов **2** в ауруны **1** в присутствии катализатора – наночастиц Pd/Au, нанесенных на CeO_2 . Описан синтез аурунов **1** путем внутримолекулярной циклизации 2'-галогенов халконэпоксидов **23** в ДМФА в присутствии Cs_2CO_3 с применением CuI как катализатора и 1,10-фенантролина как лиганда³² (схема 7). Этим методом получены незамещенные и 5-метоксиауруны, содержащие галогены, метильные и метоксильные группы в цикле В.

Схема 7

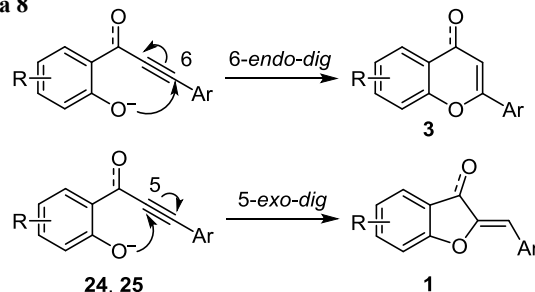


X = Cl, Br, I; R = H, OMe

2.2. Синтез аурунов из замещенных ацетиленов

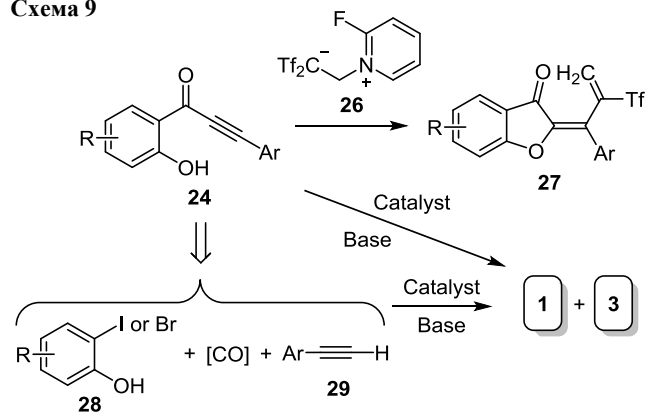
Внутримолекулярная циклизация 2-(3-арилпроп-2-иноил)фенолатов **24** и 2-(3-арил-1-гидроксипроп-2-ин-1-ил)фенолатов **25** является ценным инструментом для синтеза аурунов **1**. Известно, что циклизация этих соединений может протекать в присутствии оснований по двум альтернативным направлениям: 6-эндо-диг с образованием производных флавонов **3** и 5-экзо-диг с образованием производных аурунов **1** (схема 8).³³

Схема 8



Несмотря на то, что, согласно правилу Болдуина,^{33a} преимущественным процессом является 6-эндо-диг-циклизация, подбором условий проведения реакции можно добиться селективного образования аурунов **1**, а образование флавонов **3** можно свести к минимуму. Сообщалось об использовании для синтеза аурунов **1** из ацетиленов **24a** в качестве оснований NaOEt,³⁴ K_2CO_3 ,^{34,35} *t*-BuOK,³⁶ KOMe,³⁶ Cs_2CO_3 ,³⁷ PBu_3 ,^{35c,38} и 2-PyONa.³⁹ Как растворители могут быть использованы EtOH, ацетон или ТГФ. Введение в реакцию иллада **26** в присутствии K_2CO_3 привело к 2а-замещенному ауруну **27**⁴⁰ (схема 9).

Схема 9

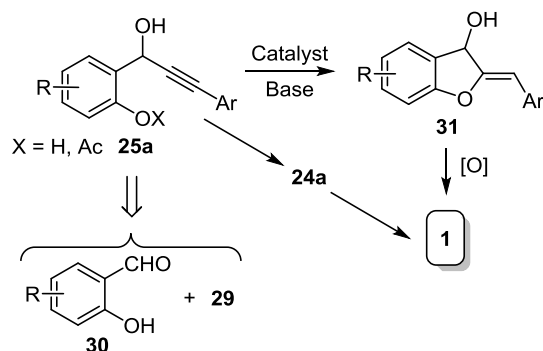


Было изучено применение в качестве катализаторов комплексов металлов, таких как комплексы Pd(0),⁴¹ и солей $AgOAc$,⁴² $AgNO_3$ ⁴³ или $AuCl$.⁴⁴ Использование солей Ag(I) в некоторых случаях позволяет проводить реакцию селективно с образованием аурунов **1**. В последнее время синтез аурунов **1** из замещенных ацетиленов **24a** нашел применение в связи с возможностью проведения синтеза соединений **24a** катали-

зируемым палладием карбонилированием 2-галоген-фенолов **28** в присутствии арилацетиленов **29** с дальнейшей односторонней циклизацией, приводящей к образованию аурунов **1**, флавонов **3** или их смесей⁴⁵ (схема 9). В качестве донора СО может быть использована муравьиная кислота.⁴⁶

Соединения **25a**, получаемые взаимодействием салициловых альдегидов **30** с арилацетиленами **29** под действием *n*-BuLi, в присутствии солей Au(I) и оснований могут быть превращены в производные 2-бензилиден-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-олов **31**, которые при окислении образуют ауруны **1**.⁴⁴ Несомненным преимуществом этого метода является высокая селективность по 5-экзо-диг-циклизации под действием оснований и катализаторов, таких как соединения Au(I),⁴⁴ наночастицы серебра⁴⁷ или меди⁴⁸ в присутствии PPh₃ или 2,2'-бипиридина соответственно, Cu₃PdAgCl⁴⁹ и AgNO₃.⁵⁰ Показано, что альтернативный путь **25a**→**24a**→**1** является менее эффективным, поскольку в этом случае реакция имеет меньшую селективность⁴⁴ (схема 10). В то же время применение Fe(NO₃)₃ в этой реакции способствует образованию флавонов **3**, по всей видимости, из-за протекания реакции с образованием кетонов **24a**.⁵¹

Схема 10

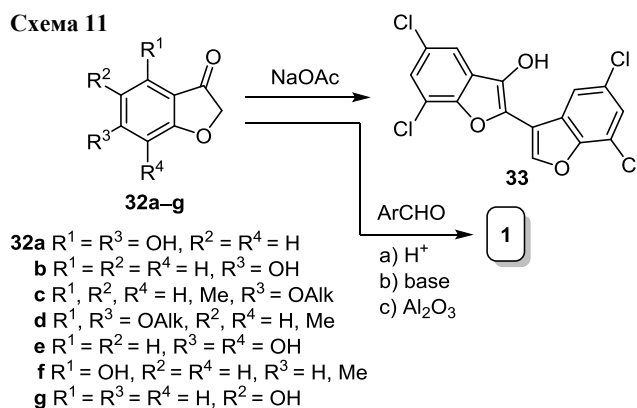


В качестве окислителя бензофуранов **31** до производных ауруна **1** предложен MnO₂.^{44,49} Использование Cu₃PdAgCl в присутствии *i*-Pr₂NEt в воде позволило осуществить реакцию салицилового альдегида с фенилацетиленами с последующей циклизацией в соединения **31**.⁵²

2.3. Конденсация с участием бензофуран-3(2H)-онов

Одним из наиболее удобных методов синтеза аурунов **1** является конденсация бензофуран-3(2H)-онов **32** (иногда образующихся *in situ* из 2-галоген-1-(2-гидроксифенил)этанолов) с альдегидами под действием различных реагентов как кислотной, так и основной природы. В исключительных случаях побочными продуктами реакции могут быть соединения **33**⁵³ (схема 11). Так как данный метод позволяет получать ауруны **1** практически любого строения, область и особенности его применения целесообразно рассмотреть более детально.

Схема 11



Конденсация в уксусном ангидриде. Применение уксусного ангидрида для конденсации бензофуран-3(2H)-онов **32** с альдегидами оправданно главным образом в случае синтеза аурунов **1** с пирокатехиновым фрагментом в циклах А⁵⁴ и В.⁵⁵ По всей видимости, только этот метод позволяет проводить конденсацию гликозилированных бензофуран-3(2H)-онов **32** с альдегидами.^{55a,56} Целевые гидроксинауруны получают после дезацелирования полиацетатов.

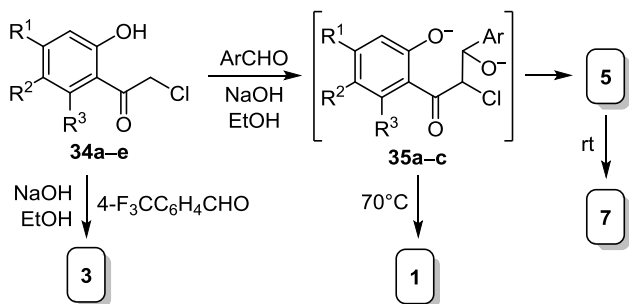
Конденсация под действием кислот. Первые примеры конденсации бензофуран-3(2H)-онов **32** с ацилоксили или алкоксизамещенными ароматическими альдегидами были осуществлены с использованием смеси AcOH–HCl.⁵⁷ Кроме того, была показана и возможность конденсации в этих условиях гидроксibenзофуран-3(2H)-онов.⁵⁸ В дальнейшем сообщалось об эффективном использовании с этой целью смеси EtOH–HCl,⁵⁹ а также EtOH–SOCl₂.⁶⁰ Преимуществом конденсации под действием кислот является возможность использования альдегидов и бензофуран-3(2H)-онов **32**, содержащих гидроксильные группы, без предварительной их защиты. К тому же только этот метод позволяет вводить в реакцию конденсации 4,6-дигидроксибензофуран-3(2H)-он (**32a**), содержащий флороглюциновый фрагмент.^{58a}

Конденсация под действием оснований. Для конденсации альдегидов, как правило, не содержащих гидроксильных групп, с бензофуран-3(2H)-онами **32** наиболее часто используются реакции в водно-спиртовом растворе в присутствии KOH или NaOH. Этот метод имеет широкую область применения и практически не имеет ограничений со стороны используемых бензофуран-3(2H)-онов **32**, а концентрация щелочи не играет существенной роли, обычно применяется 10–50% раствор щелочи. Высокие выходы наблюдаются при введении в реакцию гидрокси- и алкоксибензофуран-3(2H)-онов, содержащих 6-гидрокси группу (соединение **32b**),^{59e,60,61} 6-алкокси группу (соединение **32c**),^{59e,61f,62} 4,6-диалкокси группу (соединение **32d**),^{61c,d,63} 6,7-дигидрокси группу (соединение **32e**),^{59b,64} 4-гидрокси группу (соединение **32f**)^{61c,d,k,63d} или 5-гидрокси группу (соединение **32g**).^{61d,63d,65} 4,6-Дигидроксибензофуран-3(2H)-он (**32a**) также может вступать в реакцию конденсации с альдегидами в присутствии щелочей⁶⁶ при микроволновом облучении.^{63d}

Нами показано, что эффективными условиями конденсации 6-гидрокси- и 6-алкоксибензофуран-3(2*H*)-онов **32** с *n*-карбоксивензальдегидом является проведение реакции в MeOH в присутствии метилата натрия.⁶⁷

Несколько противоречивыми являются сведения о взаимодействии 2'-гидрокси-2-хлорацетофенонов **34** с ароматическими альдегидами. Ранее сообщалось, что действие избытка щелочи на смесь хлоропроизводных **34a–c** и альдегидов приводит к образованию флавонолов **7**.⁶⁸ Предложенный авторами механизм включает альдольную конденсацию с образованием анионов хлоргидринов **35a–c**, превращение их в халкон-эпоксины **5** с последующим получением соединений **7** с выходами до 35%. При проведении реакции при повышенной температуре образуются ауруны **1** с выходами до 70%. Однако взаимодействие 2',4'-дигидрокси- и 2',4',6'-тригидрокси-2-хлорацетофенонов **34d,e** с 4-(трифторметил)бензальдегидом приводит к 4'-трифторметилфлавонам **3**^{61b} (схема 12). В то же время сообщалось о синтезе аурунов **1** при комнатной температуре взаимодействием 2',4'-дигидрокси-2-хлорацетофенона **34d** с ароматическими альдегидами и фурфуролом.⁶⁹

Схема 12



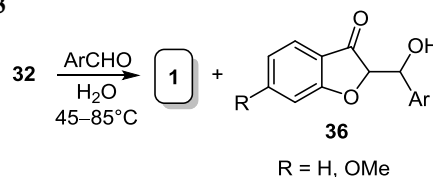
34a R¹ = R² = R³ = H; **b** R¹ = OMe, R² = R³ = H; **c** R¹ = R³ = H, R² = Me; **d** R¹ = OH, R² = R³ = H; **e** R¹ = R³ = OH, R² = H

В качестве основных катализаторов для синтеза аурунов **1** применяются и амины. Так, для конденсации бензофуран-3(2*H*)-она **32b**⁷⁰ и его пренилированного аналога⁷¹ с гидроксивензальдегидами использован пиперазин в EtOH. Известно о взаимодействии 4,6-диметокси-7-хлорбензофуран-3(2*H*)-она⁷² или 6-алкокси-5-арилбензофуран-3(2*H*)-она⁷³ с бензальдегидами с использованием пиперидина в пиридине или EtOH соответственно. Также была показана конденсация 7-метокси- или 6-гидроксибензофуран-3(2*H*)-онов с алкоксибензальдегидами под действием диацетата этилендиамина в растворе MeCN при комнатной температуре⁷⁴ или при ультразвуковом облучении.⁷⁵ Для конденсации бензофуран-3(2*H*)-он-7-карбоксамида **32h** (R¹ = R² = R³ = H, R⁴ = CONH₂) с ароматическими альдегидами было предложено использование NH₄OAc в толуоле.⁷⁶

Недавно исследована альдольно-кратоновая конденсация бензофуран-3(2*H*)-онов **32** с ароматическими альдегидами при нагревании в воде. Как оказалось, при комнатной температуре наблюдается образование

аурунолов **36**, при температуре 45–85 °C была получена смесь аурунолов **36** и аурунов **1**, а кипячение в течение 8–10 ч благоприятствует образованию аурунов **1** с выходами 79–88%⁷⁷ (схема 13).

Схема 13



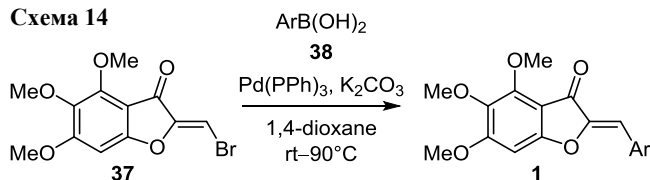
Конденсация под действием Al₂O₃. Удобным катализатором конденсации бензофуран-3(2*H*)-онов **32** с альдегидами является Al₂O₃. В основном используется нейтральный Al₂O₃,^{61d,62,65,78} но есть и сведения об успешном применении основного Al₂O₃.⁷⁹ В большинстве случаев реакцию проводили в растворе CH₂Cl₂ или CHCl₃, что делает ее непригодной для синтеза гидроксильных по циклу А аурунов **1**. Некоторые 6-метоксауруны, 4,6-диметоксауруны и 2-арилденнафто[2,1-*b*]фуран-1(2*H*)-оны были получены в условиях конденсации в присутствии KF–Al₂O₃, более основного, чем Al₂O₃, без растворителя при 50–70 °C или же при микроволновом облучении.⁸⁰

Конденсация в эвтектическом растворителе. В нескольких работах описан метод синтеза аурунов **1** альдольно-кратоновой конденсацией в эвтектическом растворителе, полученном из хлорида холина и мочевины. Реакция протекает при нагревании или микроволновом облучении смеси бензофуран-3(2*H*)-она **32** и ароматического альдегида.⁸¹

2.4. Другие методы синтеза аурунов

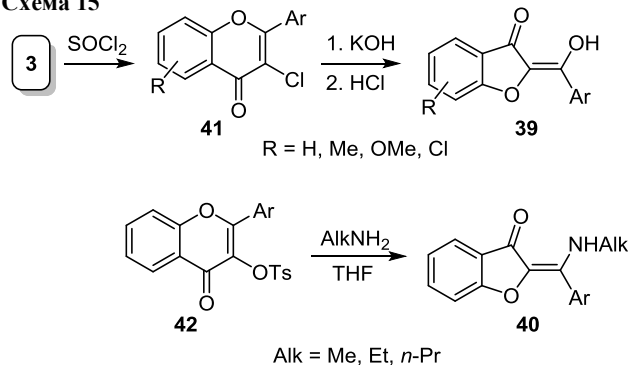
4,5,6-Триметоксауруны **1** могут быть получены с помощью реакции Сузуки взаимодействием 2-(бромометилиден)бензофуран-3(2*H*)-она **37** с фенилбороновыми кислотами **38** в растворе 1,4-диоксана в присутствии Pd(PPh₃)₂ и K₂CO₃ (схема 14).⁸²

Схема 14



Отдельно стоит отметить синтез 2а-замещенных аурунов **39** и **40** путем превращений флавонов **3**. Взаимодействие флавонов **3** с SOCl₂ приводит к 3-хлорфлавонам **41**, которые под действием спиртового раствора KOH превращаются в 2а-гидроксиауруны **39** (схема 15). Последние под действием Ac₂O в пиридине могут быть превращены в соответствующие ацетаты.⁸³ Как побочный процесс отмечено протекание хлорирования флавонов по положению 8.^{83b} Подобная перегруппировка 3-тозилоксифлавонов **42** с алкиламинами в ТГФ позволяет получить 2а-(алкиламино)ауруны **40**⁸⁴ (схема 15).

Схема 15



3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АУРОНОВ

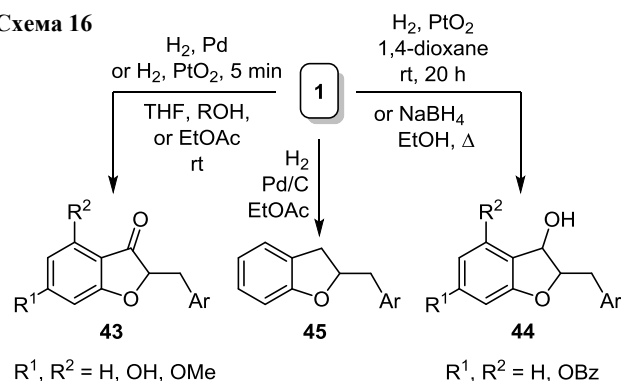
3.1. Восстановление аурунов

Сообщалось, что, наряду с аурунами **1**, их частично восстановленные производные рассматриваются как возможные агенты для лечения болезни Альцгеймера,^{66b,78d} а также как перспективные индукторы некоторых ферментов.^{63d} Восстановление аурунов **1** может протекать селективно по ненасыщенной экзоциклической связи или по карбонильной группе бензофуран-3(2*H*)-онового цикла, а также с участием обоих фрагментов. Образование тех или иных продуктов восстановления зависит от условий проведения реакции. Влияние восстановителя и катализатора на результат реакции достаточно трудно предсказать из-за существенного влияния имеющихся в молекуле заместителей на протекание процесса. Для восстановления аурунов **1** наиболее распространенным восстановителем является H₂, используемый вместе с палладиевым или платиновым катализатором.

Так, при восстановлении 6-метокси-, 4,6-дигидрокси-, 4,6-диметоксиаурунов, а также некоторых менее распространенных полиметоксиаурунов молекулярным водородом в присутствии 5–10% Pd/C^{59a,63d,65,66b,78d,85} или нанесенного Pd на асбест⁸⁶ в ТГФ, EtOH, MeOH или EtOAc при комнатной температуре выделены 2-бензил-3(2*H*)-бензофураны **43** как продукты селективного восстановления экзоциклической двойной связи. При введении в реакцию восстановления *O*-бензильных производных наблюдалось отщепление бензильных групп.^{11d,65,85b} Кратковременное восстановление аурунов **1** водородом в присутствии PtO₂ также приводит к производным **43**.⁸⁷ Длительное восстановление водородом на этом катализаторе в 1,4-диоксане приводит к образованию 2-бензил-2,3-дигидробензофуран-3-олов **44** (R¹ = R² = OBz).^{57a} Восстановление аурунов **1** до соединений **44** (R¹ = R² = H) наблюдалось при их кипячении в EtOH в присутствии NaBH₄.⁸⁸ Исчерпывающее восстановление аурунов **1** с образованием 2-бензил-2,3-дигидро-1-бензофуранов **45** может протекать при гидрировании в присутствии Pd/C в EtOAc⁸⁹ (схема 16).

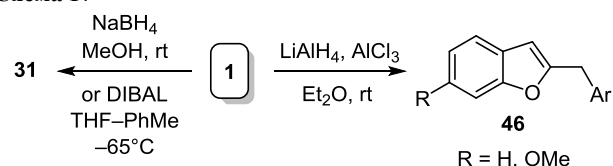
Восстановление аурунов **1** с помощью NaBH₄ в MeOH при комнатной температуре протекает более селективно и позволяет проводить восстановление карбонильной группы до спиртовой с образованием

Схема 16



соединений **31**.⁹⁰ Аналогичные результаты были получены при восстановлении аурунов **1** гидридом диизобутилалюминия (DIBAL) в смеси ТГФ–PhMe.⁹¹ Взаимодействие 6-замещенных аурунов **1** с LiAlH₄ в безводном Et₂O и последующая обработка AlCl₃ приводит к образованию соответствующих 6-замещенных 2-бензил-бензофуранов **46**⁹² (схема 17). По всей видимости, реакция протекает через дегидратацию промежуточных соединений **44** под действием безводного AlCl₃.

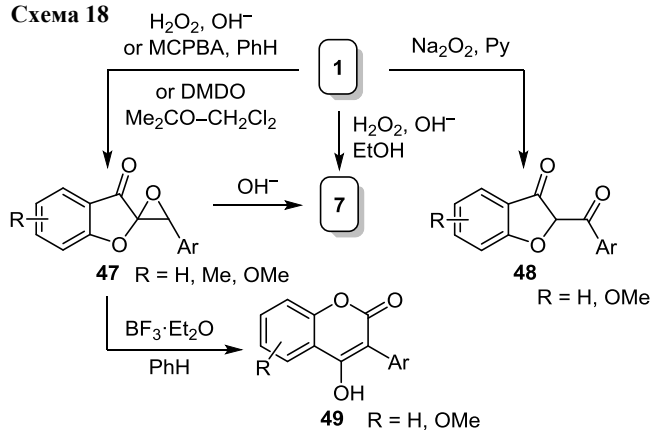
Схема 17



3.2. Эпоксидирование аурунов

Реакции окисления аурунов **1** исследованы на соединениях, не содержащих свободных гидроксильных групп. В основном все эти реакции относятся к эпексидированию экзоциклической двойной связи. Так, аналогично халконам, эпексидирование аурунов под действием H₂O₂ и KOH протекает с образованием ауруноэпексидов **47** как для (*Z*)- так и для (*E*)-изомеров с сохранением конфигурации.⁹³ В связи с тем, что реакция сопровождается перегруппировкой с образованием флавонолов **7**,⁹⁴ добавление незначительного количества 1,4-бензохинона^{93a} или использование Triton B в 1,4-диоксане^{79a,94} способствует более высоким выходам ауруноэпексидов **47** (схема 18). Ауруны

Схема 18

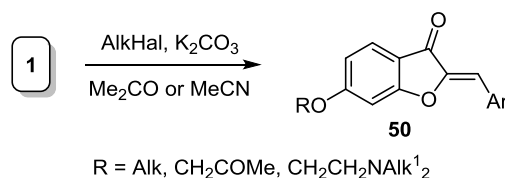


также могут быть эпоксицированы под действием *m*-хлорпероксибензойной кислоты (МСПВА) в бензоле⁹⁵ или диметилдиоксирана (DMDO) в смеси ацетон–CH₂Cl₂.^{26,96} Применение Na₂O₂ в пиридине приводит к образованию 2-ароилбензофуран-3(2*H*)-онов **48**.^{93a} Стоит также отметить, что под действием Et₂O·BF₃ ауронэпоксины **47** перегруппировываются в производные 3-арил-4-гидроксикумарина **49**⁹⁵ (схема 18).

3.3. Реакции с участием фенольных алкокси- и гидроксигрупп

Ввиду того, что биологически активные природные ауруны **1** чаще всего встречаются в виде гидроксид- и метоксипроизводных, а их количество является значительной частью всех аурунов **1**, рациональный дизайн биологически активных молекул на их основе очень часто предполагает получение разнообразных алкокси- и гидроксидпроизводных. Так, для исследований противораковой^{61b,c,g,69a} и гербицидной^{69a} активности, а также ингибирования ацетилхолинэстеразы^{61f,97} и синтеза простагландина E₂^{25b} были широко использованы процессы алкилирования фенольных гидроксильных групп аурунов **1**. Как правило, синтез соединений **50** проводят при нагревании 6-гидроксипроизводных ауруна **1** и алкилирующих агентов в присутствии K₂CO₃ в ацетоне^{25b,61b,c,f,97} или MeCN^{78c} (схема 19).

Схема 19



В связи с тем, что целевой синтез аурунов **1** часто требует применения стратегии защиты–деблокирования фенольных гидроксильных групп на разных стадиях, рассмотрение типичных реакций алкилирования–деалкилирования будет вполне уместным. Как упоминалось выше, взаимодействие аурунов **1** с H₂ в присутствии Pd/C приводит к восстановлению связи C=O и/или экзоциклической связи C=C^{11d,65,85b} (схема 16), нехарактерному для хромонов, в связи с чем применение бензильных групп для защиты фенольных гидроксильных групп не всегда уместно. В то же время применяемые на стадии синтеза аурунов **1** метоксиметильные группы могут быть удалены при обработке HCl без побочных реакций.^{97,98}

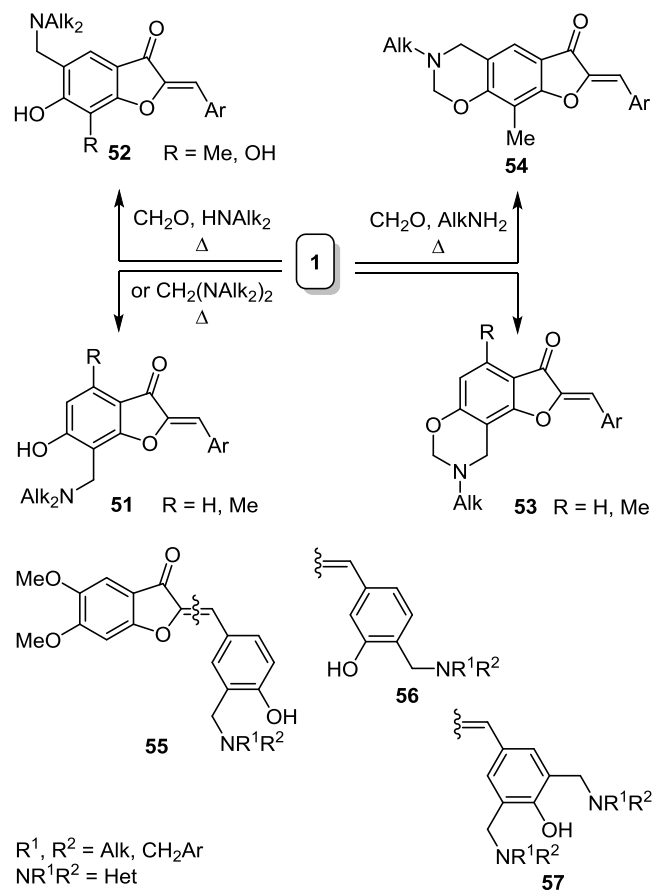
При наличии нескольких метоксигрупп в молекуле аурунов **1** при воздействии 1 экв. BBr₃ в CH₂Cl₂ протекает региоселективное деметилирование метоксигруппы в положении 4.^{63c} Деметилирование 4-метоксиаурунов также происходит при их нагревании в 40% водном растворе HBr.^{66b} Применение значительного избытка BBr₃ позволяет проводить деметилирование всех метоксигрупп цикла А независимо от их положения.^{27i,61d,78e,99} Также сообщалось об успешном

деметилировании 4,6-диметоксиаурунов под действием гидрохлорида пиридина.¹⁰⁰

3.4. Реакции аминотилирования аурунов

Реакция аминотилирования является перспективным методом модификации соединений благодаря разнообразной активности как самих оснований Манниха, так и возможности дальнейшей их трансформации. Сообщалось о противомаларийной¹⁰¹ активности оснований Манниха аурунов **1**, содержащих аминотильный фрагмент в цикле А. Аминотилирование 6-гидроксизамещенных аурунов **1** протекает по положению 7 с образованием соединений **51**,^{61k,101,102} а если оно занято – то по положению 5 с образованием соединений **52**.^{61i,64} В качестве аминотилирующего агента может быть использована смесь вторичного амина и параформа,¹⁰¹ однако применение предварительно приготовленного аминаля (образующегося *in situ* из вторичного амина и параформа) значительно повышает выход целевого продукта.^{102b} Использование в реакции первичных аминов и избытка параформа для аминотилирования 6-гидроксизамещенных аурунов **1** приводит к производным 2-бензилиден-8,9-дигидро-7*H*-бензофуоро[7,6-*e*][1,3]оксазин-3(2*H*)-она **53**,^{61g} а если положение 7 занято, образуются изомерные 7-бензилиден-3,4-дигидро-2*H*-бензофуоро[5,6-*e*][1,3]оксазин-6(7*H*)-оны **54**⁶⁴ (схема 20). Аминотилирование 4-гидрокси-6-метилаурунов также протекает по положению 5.^{61k}

Схема 20



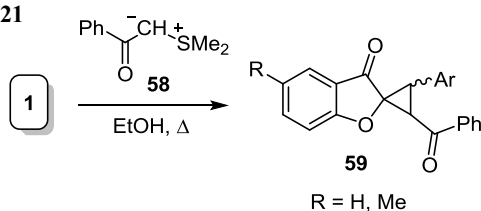
При наличии гидроксильной группы в цикле В аурунов **1** протекает аминометилирование этого цикла с образованием соединений **55–57** в зависимости от положения гидроксильной группы и избытка аминометилирующего реагента¹⁰³ (схема 20). Эти и подобные соединения были синтезированы как ингибиторы ацетилхолинэстеразы.^{78d,103}

3.5. Реакции циклоприсоединения

Поскольку формально ауруны **1** содержат сопряженную с карбонильной группой связь С=C, для них должны быть характерны реакции, свойственные α,β -ненасыщенным кетонам. В то же время из-за того, что карбонильная группа является частью циклического фрагмента, а в α -положении находится гетероциклический атом кислорода, их свойства часто отличаются от свойств биогенетически родственных халконов **2**, а также флавонов **3** и изофлавонов **4**.

Реакции (4+1)-циклоприсоединения. Как показано выше, для аурунов **1** характерно присоединение H_2O_2 с образованием эпоксидов **47** (схема 18). Кроме этого, сообщалось о циклоприсоединении илидов серы **58** с образованием спироциклопропанов **59**¹⁰⁴ (схема 21), которое авторами исследования рассматривается как сопряженное 1,4-присоединение с последующим 1,3-элиминированием Me_2S и образованием смеси двух продуктов независимо от (*Z*)- или (*E*)-конфигурации исходных аурунов **1**.

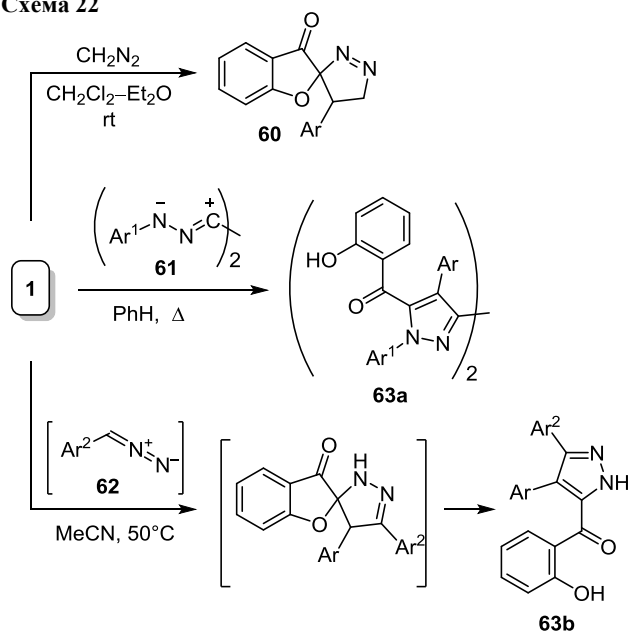
Схема 21



Реакции (3+2)- и (4+3)-циклоприсоединения. Взаимодействие аурунов **1** с диазометаном протекает с образованием неустойчивых спиропиразолинов **60**.¹⁰⁵ Было также показано, что подобные пиразолины, полученные взаимодействием аурунов **1** с биснитриллиминами **61**¹⁰⁶ или ароматическими диазосоединениями **62** (генерируемыми *in situ* из альдегидов и тозилгидразина),¹⁰⁷ могут перегруппировываться в производные 2-(2-гидроксибензоил)пиразола **63a,b** соответственно (схема 22).

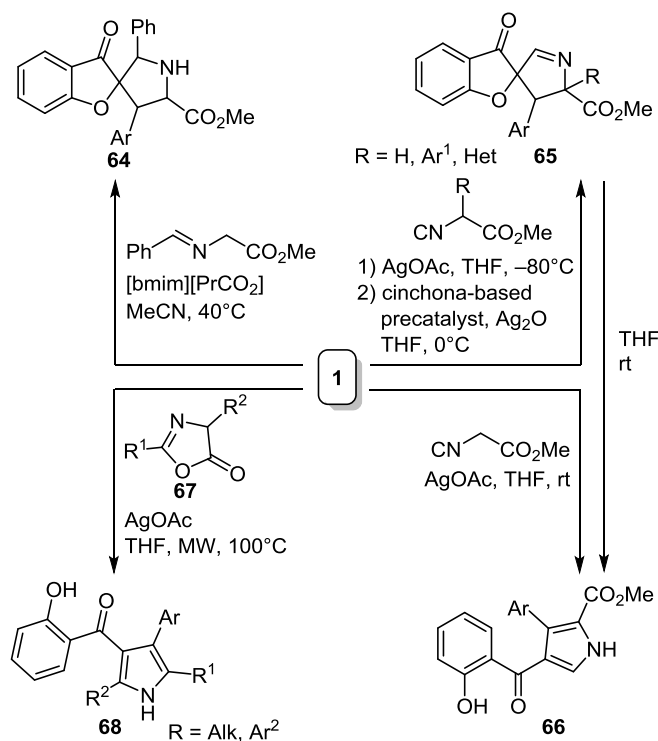
Взаимодействие аурунов **1** с метил-*N*-бензилиденглицинатом в MeCN в присутствии соли имидазола приводит к образованию спиропиразолидина **64**.¹⁰⁸ Подобная реакция с метилизоцианоацетатом в присутствии AgOAc как катализатора в ТГФ при $-80^\circ C$ сопровождается образованием аддукта **65** ($R = H$), который при комнатной температуре перегруппировывается в производное пиррола **66**. Этот же продукт был получен при проведении реакции при комнатной температуре.¹⁰⁹ В то же время взаимодействие замещенных изоцианоацетатов с аурунами **1** в присутствии Ag_2O и прекализатора приводит к стабильным аддуктам **65** ($R = Ar^1, Het$).¹¹⁰ В результате 1,3-диполяр-

Схема 22



ного циклоприсоединения производных оксазолонна **67** к аурунам **1** в присутствии AgOAc в ТГФ при микроволновом облучении, а также последующего декарбоксилирования и перегруппировки были синтезированы производные пиррола **68**¹¹¹ (схема 23).

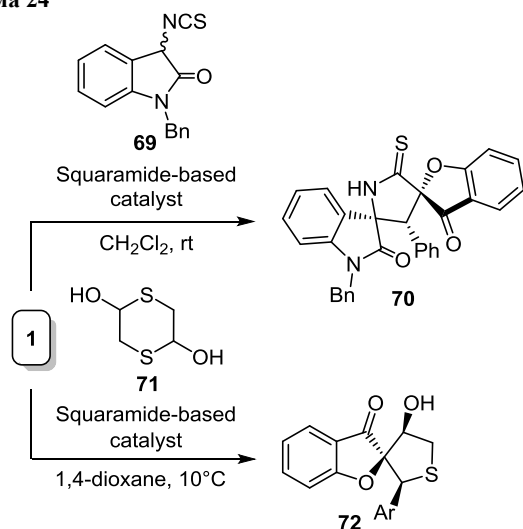
Схема 23



Присоединение по Михаэлю изотиоцианатоксиндола **69** к аурунам **1** в растворе CH_2Cl_2 и последующая циклизация приводит к образованию производных диспирооксаиндола **70**.¹¹² Взаимодействие незамещенных по циклу А аурунов **1** с тиацетальдегидом,

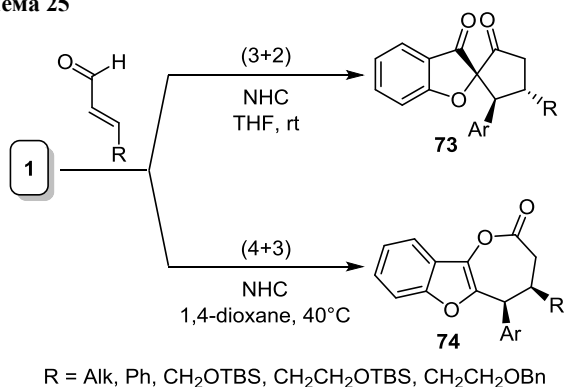
генерированным из 1,4-дитиан-2,5-диола **71**, позволяет получать спиротетрагидротиофены **72**, которые также являются результатом подобного присоединения по Михаэлю с последующей циклизацией¹¹³ (схема 24).

Схема 24



В нескольких работах рассмотрено взаимодействие аурунов **1** с α,β -непредельными альдегидами в присутствии хиральных азотсодержащих гетероциклических карбенов (NHC) как катализаторов. Реакция может протекать по двум альтернативным путям: как (3+2)-циклоприсоединение с образованием спиросоединений **73**¹¹⁴ или как (4+3)-циклоприсоединение с образованием ϵ -лактонов **74**¹¹⁵ (схема 25). Авторами отмечено, что оба процесса являются энантиоселективными, а хемоселективность образования соединений **73** и **74** определяется применяемым катализатором и основанием для генерирования карбена.

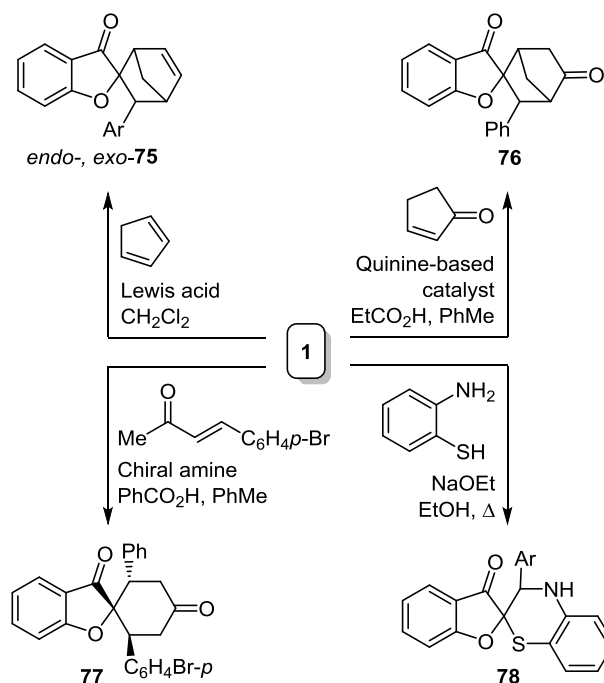
Схема 25



Реакции (4+2)-циклоприсоединения. Благодаря особенностям строения ауруны **1** в реакциях Дильса–Альдера могут выступать в роли как гетеродиена, так и диенофила. При взаимодействии аурунов **1** в качестве диенофилов с цикlopентадиеном в CH_2Cl_2 в присутствии кислот Льюиса (AlCl_3 , LiClO_4 , $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$) реакция протекает с образованием спиробикало[2.2.1]гептановой системы **75**.¹¹⁶ Циклоприсоединение цикло-

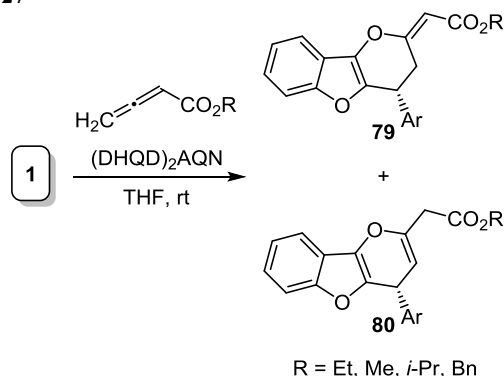
пентенона-2 (в енольной форме) к ауруну **1** происходит в толуоле в присутствии производного хинина и пропионовой кислоты как катализатора и приводит к спиросоединению **76** с высокой энантиоселективностью.¹¹⁷ При взаимодействии ауруны **1** с 4-(4-бромфенил)бут-3-ен-2-оном в присутствии бензойной кислоты и хирального амина как катализатора в результате формального асимметрического (4+2)-циклоприсоединения также синтезирован спироциклогексанон **77**, со скелетом гризофульвина.¹¹⁸ Реакция аурунов **1** с *o*-аминотиололом и этилатом натрия в EtOH протекает как гетеро-реакция Дильса–Альдера с образованием спиросоединения **78**¹¹⁹ (схема 26).

Схема 26



Ауруны **1** выступают в качестве гетеродиенов в асимметрической реакции Дильса–Альдера при взаимодействии с алленами в растворе ТГФ в присутствии хиральных аминов. Так, в присутствии $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$ (производного хинидина) была получена смесь пирано-[3,2-*b*]бензофуранов **79** и **80** с высоким выходом, но с умеренной региоселективностью¹²⁰ (схема 27).

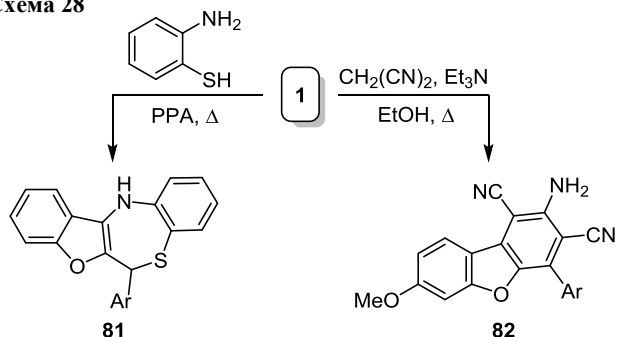
Схема 27



3.6. Синтез полициклических соединений из аурунов

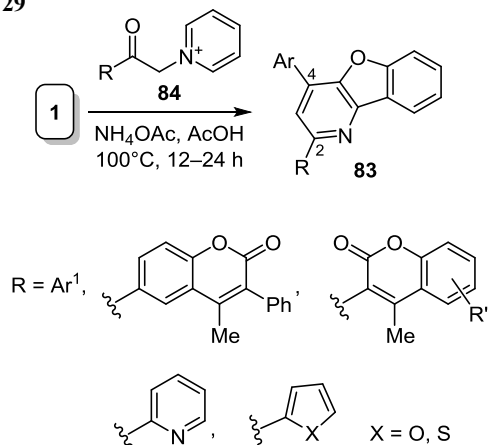
Поскольку фрагмент α,β -непредельного кетона в аурунах **1** является частью гетероциклической системы, для них характерны некоторые специфические реакции. Так, в дополнение к описанному выше взаимодействию аурунов **1** с *o*-аминотиофенолом по типу гетерореакции Дильса–Альдера (схема 26), при нагревании этих реагентов в полифосфорной кислоте (PPA) образуются соединения **81** (схема 28).¹¹⁹ Результатом реакции 6-метоксиаурунов **1** с 2 экв. малононитрила в EtOH в присутствии Et₃N являются 2-амино-4-арил-1,3-дициано-7-метоксидибензо[*b,d*]фураны **82**.¹²¹

Схема 28



Среди других азотсодержащих гетероциклических соединений, синтезированных на платформе аурунов **1**, значительный интерес представляют производные бензофуоро[3,2-*b*]пиридинов, которые проявляют противоопухолевую,¹²² противотуберкулезную¹²³ и антибактериальную¹²⁴ активность, а также являются ингибиторами топоизомеразы.^{60,125} Подобные соединения были синтезированы по реакции Крёнке при взаимодействии аурунов **1** с *N*-кетометилпиридиниевыми солями. Таким образом 2,4-дизамещенные бензофуоро[3,2-*b*]пиридины **83**, содержащие в положении 2 различные заместители, были синтезированы при нагревании аурунов **1** с солями пиридиния **84**, содержащими кумариновый,^{123,124} арильный,^{60,122,126} фурановый, тиофеновый¹²² и пиридиновый^{122b} заместители (схема 29). Реакция не имеет ограничений

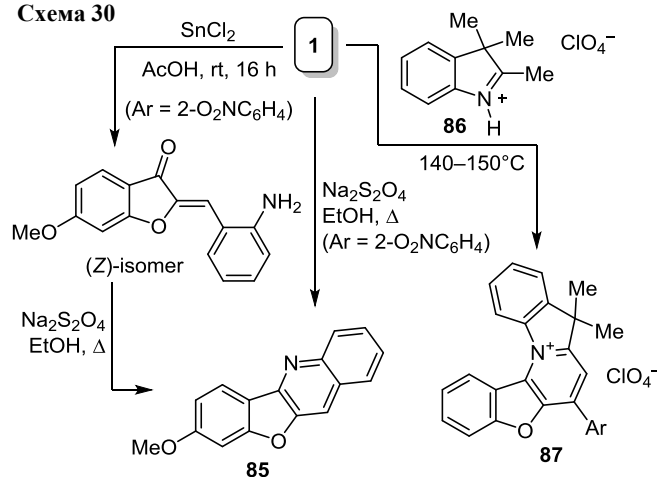
Схема 29



касательно применения как аурунов **1**, так и солей **84**, содержащих свободную гидроксильную группу.

Одной из первых работ по установлению (*Z*)- и (*E*)-конфигурации аурунов **1** было восстановление 2'-нитроауруна ($\text{Ar} = 2\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$) под действием SnCl_2 с последующей циклизацией в 8-метоксибензофуоро[3,2-*b*]хинолин (**85**).^{3a} Нагревание ауруна **1** с перхлоратом 2,3,3-триметил-3*H*-индол-1-ия (**86**) также приводит к образованию конденсированной системы **87**, содержащей фрагмент бензофуоро[3,2-*b*]пиридина¹²⁷ (схема 30).

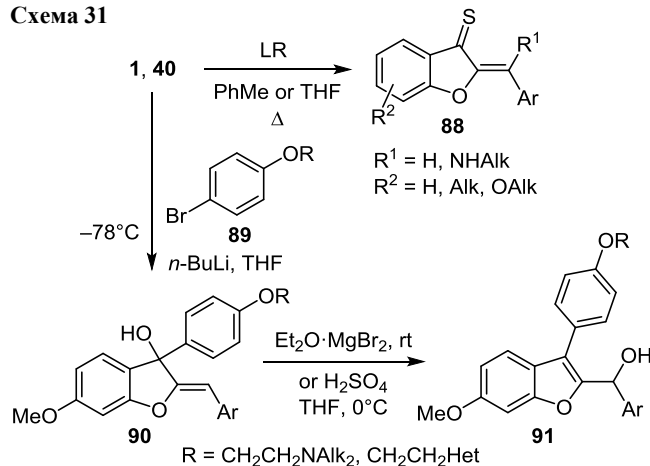
Схема 30



3.7. Реакции с участием карбонильной группы

Несколько работ посвящено селективным реакциям по карбонильной группе. Ауруны **1** взаимодействием с реагентом Лоусона (LR) при кипячении в PhMe или ТГФ могут быть превращены в 2-тиоксоауруны **88**. Известно об успешном тионировании простейших алкил-¹²⁸ и 2*a*-аминоалкилаурунов **40**,⁸⁴ а также их 5,6-фуороконденсированных аналогов.¹²⁹ Присоединение ариллитиевых соединений, генерируемых взаимодействием арилбромидов **89** с *n*-BuLi в ТГФ при -78°C , позволило получить производные 3-арил-2-бензилиден-6-метокси-2,3-дигидробензофуран-3-ола **90**, которые под действием $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{MgBr}_2$ или H_2SO_4 в ТГФ образуют спирты **91** (схема 31). Оба типа соединений были

Схема 31

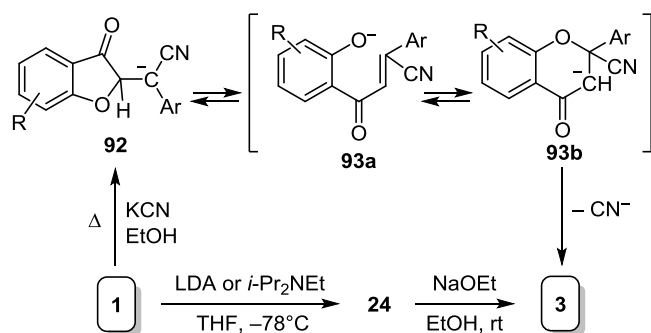


испытаны как селективные лиганды к антиэстроген-связывающим сайтам.¹³⁰

3.8. Реакции расширения цикла

Как ауруны **1** могут быть синтезированы из флавонов **3**, так и ауруны **1** могут быть изомеризованы во флавоны **3**. Так, кипячение аурунов **1** с KCN в EtOH сопровождается перегруппировкой, которая включает присоединение по двойной связи цианид-аниона с образованием соединений **92**, их превращение в равновесную смесь цианохалкон-аниона **93a** и цианофлаванон-аниона **93b**, а в результате отщепления цианид-аниона образуется флаван **3**.¹³¹ Использование более сильных оснований, таких как LDA или *i*-Pr₂NEt в ТГФ, приводит к образованию анионов кето-ацетиленов **24**, которые под действием этилата натрия циклизируются во флаван **3**^{131b,132} (схема 32).

Схема 32



R = H, Br, OAlk, NO₂

Обобщение литературных данных показало, что среди методов синтеза аурунов наибольшее распространение получили окислительная циклизация 2'-гидрокси-халконов, внутримолекулярная циклизация 1-салицилоил-2-арилацетиленов, а также конденсация бензофуран-3(2*H*)-онов с ароматическими альдегидами. Изучение реакционной способности и химических свойств аурунов было сосредоточено на исследовании реакций восстановления, окисления, аминометилирования, циклоприсоединения и расширения цикла, а также на реакциях с участием фенольных алкокси- и гидроксигрупп, карбонильной группы. Систематизация литературных данных по синтезу и реакционной способности аурунов может быть отправной точкой для разработки подходов к синтезу как природных аурунов, так и их модифицированных аналогов с прогнозируемой биологической активностью.

Список литературы

- Boucherle, B.; Peuchmaur, M.; Boumendjel, A.; Haudecoeur, R. *Phytochemistry* **2017**, *142*, 92.
- (a) Haudecoeur, R.; Boumendjel, A. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 2861. (b) Boumendjel, A. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 2621.
- (a) Brady, B. A.; Kennedy, J. A.; O'Sullivan, W. I. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 359. (b) Hastings, J. S.; Heller, H. G.

- J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2128. (c) King, T. J.; Hastings, J. S.; Heller, H. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1455. (d) Pelter, A.; Ward, R. S.; Heller, H. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 328.
- Sharma, A.; Chibber, S. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 275.
- Sim, H.-M.; Lee, C.-Y.; Ee, P. L. R.; Go, M.-L. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2008**, *35*, 293.
- (a) Ferreira, E. O.; Salvador, M. J.; Pral, E. M. F.; Alfieri, S. C.; Ito, I. Y.; Dias, D. A. Z. *Naturforsch. C: J. Biosci.* **2004**, *59*, 499. (b) Erazo, S.; Rocco, G.; Zaldivar, M.; Delporte, C.; Backhouse, N.; Castro, C.; Belmonte, E.; delle Monache, F.; Garcia, R. Z. *Naturforsch. C: J. Biosci.* **2008**, *63*, 492.
- (a) Wong, E. *Biochim. Biophys. Acta* **1965**, *111*, 358. (b) Wong, E. *Phytochemistry* **1966**, *5*, 463. (c) Wong, E. *Phytochemistry* **1967**, *6*, 1227. (d) Sato, T.; Nakayama, T.; Kikuchi, S.; Fukui, Y.; Yonekura-Sakakibara, K.; Ueda, T.; Nishino, T.; Tanaka, Y.; Kusumi, T. *Plant Sci.* **2001**, *160*, 229. (e) Nakayama, T. *J. Biosci. Bioeng.* **2002**, *94*, 487.
- (a) Geissman, T. A.; Fukushima, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1686. (b) Schönberg, A.; Badran, N.; Starkowsky, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4992. (c) Geissman, T. A.; Jurd, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4475. (d) Chen, F. C.; Chang, C. T.; Chen, T. S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 85. (e) Cummins, B.; Donnelly, D. M. X.; Eades, J. F.; Fletcher, H.; Cinnéide, F. O.; Philbin, E. M.; Swirski, J.; Wheeler, T. S.; Wilson, R. K. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 499. (f) Hierold, J.; Baek, S.; Rieger, R.; Lim, T.-G.; Zakpur, S.; Arciniega, M.; Lee, K. W.; Huber, R.; Tietze, L. F. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 16887. (g) Shen, X.; Zhou, Q.; Xiong, W.; Pu, W.; Zhang, W.; Zhang, G.; Wang, C. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4822.
- Seshadri, S.; Trivedi, P. L. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 841.
- Dean, F. M.; Podimuang, V. *J. Chem. Soc.* **1965**, 3978.
- (a) Adams, C. J.; Main, L. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4979. (b) Zhao, X.; Liu, J.; Xie, Z.; Li, Y. *Synthesis* **2012**, 2217. (c) Cole, A. L.; Hossain, S.; Cole, A. M.; Phanstiel IV, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2768. (d) Imai, K.; Nakanishi, I.; Ohkubo, K.; Ohba, Y.; Arai, T.; Mizuno, M.; Fukuzumi, S.; Matsumoto, K.-I.; Fukuhara, K. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 17968. (e) King, F. E.; King, T. J.; Rustidge, D. W. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1192.
- (a) Hassan, G. S.; Abou-Seri, S. M.; Kamel, G.; Ali, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 482. (b) Ragab, F. A.; Yahya, T. A. A.; El-Naa, M. M.; Arafá, R. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *82*, 506.
- (a) Cullinane, N. M.; Philpott, D. *J. Chem. Soc.* **1929**, 1761. (b) Price, D.; Bogert, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 2442. (c) Price, D.; Dingwall, A.; Bogert, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 2483.
- Khan, A. T.; Choudhury, A.; Ali, S.; Musawwer Khan, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4852.
- (a) Donnelly, D. J.; Donnelly, J. A.; Philbin, E. M. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1867. (b) Donnelly, J. A.; Higginbotham, C. L. *Monatsh. Chem.* **1991**, *122*, 83.
- (a) Donnelly, J. A.; Doran, H. J. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1565. (b) Donnelly, J. A.; Fox, M. J.; Sharma, T. C. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 875. (c) Reichel, L.; Hempel, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *625*, 184.
- Donnelly, J. A.; Fox, M. J.; Sharma, T. C. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1987.
- (a) Donnelly, J. A.; Higginbotham, C. L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7219. (b) Litkei, D.; Khilya, V. P.; Tokesh, A. L.; Antush, Sh.; Turov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1995**, *31*, 432. [Химия гетероцикл. соединений **1995**, 496.]
- Bose, G.; Mondal, E.; Khan, A. T.; Bordoloi, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8907.
- Khan, A. T.; Goswami, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4937.

21. Lévai, A.; Tókécs, A. L. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 701.
22. (a) Varma, R. S.; Varma, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3007. (b) Thakkar, K.; Cushman, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6441. (c) Varma, R. S.; Varma, M. *Monatsh. Chem.* **1982**, *113*, 1469. (d) Thakkar, K.; Cushman, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6499. (e) Tsukayama, M.; Kawamura, Y.; Tamaki, H.; Kubo, T.; Horie, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 826.
23. Thanigaimalai, P.; Yang, H.-M.; Sharma, V. K.; Kim, Y.; Jung, S.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4441.
24. Grundon, M. F.; Stewart, D.; Watts, W. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 772.
25. (a) Narsinghani, T.; Sharma, M. C.; Bhargav, S. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 4059. (b) Rullah, K.; Aluwi, M. F. F. M.; Yamin, B. M.; Abdul Bahari, M. N.; Wei, L. S.; Ahmad, S.; Abas, F.; Ismail, N. H.; Jantan, I.; Wai, L. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3826.
26. Adam, W.; Hadjirapoglou, L.; Levai, A. *Synthesis* **1992**, 436.
27. (a) Venkateswarlu, S.; Panchagnula, G. K.; Gottumukkala, A. L.; Subbaraju, G. V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6909. (b) Detsi, A.; Majdalani, M.; Kontogiorgis, C. A.; Hadjipavlou-Litina, D.; Kefalas, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 8073. (c) Dong, X.; Liu, T.; Yan, J.; Wu, P.; Chen, J.; Hu, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 716. (d) Dong, X.; Qi, L.; Jiang, C.; Chen, J.; Wei, E.; Hu, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3196. (e) Zhao, W.; Sun, J.; Xiang, H.; Zeng, Y.-Y.; Li, X.-B.; Xiao, H.; Chen, D.-Y.; Ma, R.-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3192. (f) Roussaki, M.; Costa Lima, S.; Kypreou, A.-M.; Kefalas, P.; Cordeiro da Silva, A.; Detsi, A. *Int. J. Med. Chem.* **2012**, *8*. (g) Chen, H.; Sun, Y.; Zhou, C.; Cao, D.; Liu, Z.; Ma, L. *Spectrochim. Acta A* **2013**, *116*, 389. (h) Ma, L.; Sun, Y.; Cao, D.; Chen, H.; Liu, Z.; Fang, Q. *Spectrochim. Acta A* **2013**, *103*, 120. (i) Zwick, V.; Chatzivasileiou, A.-O.; Deschamps, N.; Roussaki, M.; Simões-Pires, C. A.; Nurisso, A.; Denis, I.; Blanquart, C.; Martinet, N.; Carrupt, P.-A.; Detsi, A.; Cuendet, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5497. (j) Elhadi, A. A.; Osman, H.; Iqbal, M. A.; Rajeswari, S. K.; Ahamed, M. B. K.; Abdul Majid, A. M. S.; Rosli, M. M.; Abdul Razak, I.; Abdul Majid, A. S. *Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 3504. (k) Badavath, V. N.; Nath, C.; Ganta, N. M.; Ucar, G.; Sinha, B. N.; Jayaprakash, V. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, *28*, 1528. (l) Sum, T. H.; Sum, T. J.; Collins, S.; Galloway, W. R. J. D.; Twigg, D. G.; Hollfelder, F.; Spring, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4554. (m) Regenass, P.; Abboud, D.; Daubeuf, F.; Lehalle, C.; Gizzi, P.; Riché, S.; Hachet-Haas, M.; Rohmer, F.; Gasparik, V.; Boeglin, D.; Haiech, J.; Knehans, T.; Rognan, D.; Heissler, D.; Marsol, C.; Villa, P.; Galzi, J.-L.; Hibert, M.; Frossard, N.; Bonnet, D. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 7671.
28. (a) Ashok, D.; Kumar, R. S.; Gandhi, D. M.; Jayashree, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 453. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 453.] (b) Ashok, D.; Rangu, K.; Gundu, S.; Lakkadi, A.; Tigulla, P. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 1735. (c) Ramana Kishore, N.; Ashok, D.; Sarasija, M.; Murthy, N. Y. S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 1015. [Журн. общ. химии **2018**, *88*, 1015.]
29. Pelter, A.; Ward, R. S.; Ohlendorf, D.; Ashdown, D. H. *J. Tetrahedron* **1979**, *35*, 531.
30. (a) Subramanian, M.; Kumaraswami, K.; Prasad, K. J. R. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1213. (b) Chawla, H. M.; Sharma, S. K. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1611. (c) Imafuku, K.; Honda, M.; McOmie, J. F. W. *Synthesis* **1987**, 199.
31. Yatabe, T.; Jin, X.; Mizuno, N.; Yamaguchi, K. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 4969.
32. Weng, Y.; Chen, Q.; Su, W. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4218.
33. (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734. (b) Brennan, C. M.; Johnson, C. D.; McDonnell, P. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 957.
34. Garcia, H.; Iborra, S.; Primo, J.; Miranda, M. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4432.
35. (a) Kerr, P. J.; Pyke, S. M.; Ward, A. D. *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 350. (b) Kraus, G. A.; Wie, J.; Thite, A. *Synthesis* **2008**, 2427. (c) Saito, K.; Yoshida, M.; Doi, T. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 141. (d) Schiavi, M.; Serafini, S.; Italia, A.; Villa, M.; Fronza, G.; Selva, A. *J. Pharm. Sci.* **1992**, *81*, 812.
36. Chuang, D.-W.; El-Shazly, M.; Balaji, D. B.; Chung, Y.-M.; Chang, F.-R.; Wu, Y.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4533.
37. Taylor, C.; Bolshan, Y. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4392.
38. Liu, C.; Zhang, Z.; Zhang, J.; Liu, X.; Xie, M. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 1233.
39. Lee, J. I. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2018**, *39*, 679.
40. Alcaide, B.; Almendros, P.; Lázaro-Milla, C.; Delgado-Martinez, P. *Chem.–Eur. J.* **2018**, *24*, 8186.
41. An, Z.-W.; Catellani, M.; Chiusoli, G. P. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *397*, 371.
42. Hwang, W.; Kim, H.; Choi, H.; Kim, J.; Jeon, W. H.; Lee, P. H.; Lee, K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2018**, *39*, 397.
43. Jong, T.-T.; Leu, S.-J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 423.
44. Harkat, H.; Blanc, A.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1620.
45. (a) An, Z.-W.; Catellani, M.; Chiusoli, G. P. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *371*, C51. (b) Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortar, G.; Rossi, S. S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6449. (c) Liu, J.; Liu, M.; Yue, Y.; Zhang, N.; Zhang, Y.; Zhuo, K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1802. (d) Xu, S.; Sun, H.; Zhuang, M.; Zheng, S.; Jian, Y.; Zhang, W.; Gao, Z. *Mol. Catal.* **2018**, *452*, 264.
46. Qi, X.; Li, R.; Wu, X.-F. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 62810.
47. Yu, M.; Lin, M.; Han, C.; Zhu, L.; Li, C.-J.; Yao, X. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6722.
48. Yu, M.; Liu, G.; Han, C.; Zhu, L.; Yao, X. *Lett. Org. Chem.* **2018**, *15*, 70.
49. Lin, M.; Yu, M.; Han, C.; Li, C.-J.; Yao, X. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 3228.
50. Li, S.; Jin, F.; Viji, M.; Jo, H.; Sim, J.; Kim, H. S.; Lee, H.; Jung, J.-K. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1417.
51. Zhai, D.; Chen, L.; Jia, M.; Ma, S. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 153.
52. Yu, M.; Skouta, R.; Zhou, L.; Jiang, H.-f.; Yao, X.; Li, C.-J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3378.
53. Stefanye, D.; Howard, W. L. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 813.
54. Venkateswarlu, S.; Panchagnula, G. K.; Subbaraju, G. V. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2004**, *68*, 2183.
55. (a) Farkas, L.; Pallos, L.; Hidas, G. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2221. (b) Farkas, L.; Nograd, M.; Pallos, L. *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 1999. (c) King, H. G. C.; White, T. *J. Chem. Soc.* **1961**, 3539.
56. Farkas, L.; Berényi, E.; Pallos, L. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4213.
57. (a) Shriner, R. L.; Grosser, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 382. (b) Geissman, T. A.; Harborne, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4622.
58. (a) Dyker, G.; Bauer, M. *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 271. (b) Cheng, H.; Zhang, L.; Liu, Y.; Chen, S.; Cheng, H.; Lu, X.; Zheng, Z.; Zhou, G.-C. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5950.
59. (a) Breytenbach, J. C.; Rall, G. J. H.; Roux, D. G.; Hull, W. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1157. (b) Thomas, M. G.; Lawson, C.; Allanson, N. M.; Leslie, B. W.; Bottomley, J. R.; McBride, A.; Olusanya, O. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 423. (c) Nishida, J.; Kawabata, J. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2006**, *70*, 193. (d) Shanker, N.; Dilek, O.; Mukherjee, K.; McGee, D. W.; Bane, S. L. *J. Fluoresc.* **2011**, *21*, 2173. (e) Shin, S. Y.; Shin, M. C.; Shin, J.-S.; Lee, K.-T.; Lee, Y. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4520. (f) Koo, Y.;

- Lee, H.; Kim, S.; Song, N.-J.; Ku, J.-M.; Lee, J.; Choi, C. H.; Park, K. W.; Kim, G. *RSC Adv.* **2015**, 5, 44943.
60. Shrestha, A.; Jo, H.; Kwon, Y.; Lee, E.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 566.
61. (a) Puri, B.; Seshadri, T. R. *J. Chem. Soc.* **1955**, 1589. (b) Zheng, X.; Cao, J.-G.; Meng, W.-D.; Qing, F.-L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3423. (c) Okombi, S.; Rival, D.; Bonnet, S.; Mariotte, A.-M.; Perrier, E.; Boumendjel, A. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 329. (d) Haudecoeur, R.; Ahmed-Belkacem, A.; Yi, W.; Fortuné, A.; Brillet, R.; Belle, C.; Nicolle, E.; Pallier, C.; Pawlotsky, J.-M.; Boumendjel, A. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 5395. (e) Zheng, X.; Wang, H.; Liu, Y.-M.; Yao, X.; Tong, M.; Wang, Y.-H.; Liao, D.-F. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, 52, 296. (f) Liew, K.-F.; Chan, K.-L.; Lee, C.-Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 94, 195. (g) Popova, A. V.; Bondarenko, S. P.; Frasinuyuk, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 592. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 592.] (h) Kadayat, T. M.; Banskota, S.; Gurung, P.; Bist, G.; Thapa Magar, T. B.; Shrestha, A.; Kim, J.-A.; Lee, E.-S. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 137, 575. (i) Popova, A. V.; Bondarenko, S. P.; Podobii, E. V.; Frasinuyuk, M. S.; Vinogradova, V. I. *Chem. Nat. Compd.* **2017**, 53, 708. [Химия природ. соединений **2017**, 603.] (j) Kadasi, S.; Costa, T. E. M. M.; Arukala, N.; Toshakani, M.; Dugginetti, C.; Thota, S.; Gupta, S. D.; Raj, S.; Penido, C.; Henriques, M. G.; Raghavendra, N. M. *Med. Chem.* **2018**, 14, 44. (k) Popova, A. V.; Bondarenko, S. P.; Frasinuyuk, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 832. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, 54, 832.]
62. Belluti, F.; Rampa, A.; Piazzzi, L.; Bisi, A.; Gobbi, S.; Bartolini, M.; Andrisano, V.; Cavalli, A.; Recanatini, M.; Valenti, P. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4444.
63. (a) Dumont, H.; Tambor, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 1969. (b) Beney, C.; Mariotte, A.-M.; Boumendjel, A. *Heterocycles* **2001**, 55, 967. (c) Boumendjel, A.; Beney, C.; Deka, N.; Mariotte, A.-M.; Lawson, M. A.; Trompier, D.; Baubichon-Cortay, H.; Pietro, A. D. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 854. (d) Lee, C.-Y.; Chew, E.-H.; Go, M.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 2957. (e) Souard, F.; Okombi, S.; Beney, C.; Chevalley, S.; Valentin, A.; Boumendjel, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 5724. (f) Sim, H. M.; Loh, K. Y.; Yeo, W. K.; Lee, C. Y.; Go, M. L. *ChemMedChem* **2011**, 6, 713. (g) Zhang, M.; Chen, G.-Y.; Li, T.; Liu, B.; Deng, J.-Y.; Zhang, L.; Yang, L.-Q.; Xu, X.-H. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, 52, 1887.
64. Bondarenko, S. P.; Frasinuyuk, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 765. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, 54, 765.]
65. Wang, S.; Xu, L.; Lu, Y.-T.; Liu, Y.-F.; Han, B.; Liu, T.; Tang, J.; Li, J.; Wu, J.; Li, J.-Y.; Yu, L.-F.; Yang, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 130, 195.
66. (a) Meguelliati, A.; Ahmed-Belkacem, A.; Yi, W.; Haudecoeur, R.; Crouillère, M.; Brillet, R.; Pawlotsky, J.-M.; Boumendjel, A.; Peuchmaur, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 80, 579. (b) Li, Y.; Qiang, X.; Luo, L.; Li, Y.; Xiao, G.; Tan, Z.; Deng, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 2342.
67. Muzychka, O. V.; Kobzar, O. L.; Popova, A. V.; Frasinuyuk, M. S.; Vovk, A. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 3606.
68. Gowan, J. E.; Hayden, P. M.; Wheeler, T. S. *J. Chem. Soc.* **1955**, 862.
69. (a) Bao, Y.-T.; Zhang, M.; Li, T.; Xiao, H.-F.; Zhao, T.; Xu, X.-H.; Yang, L.-Q. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, 53, 637. (b) Zhang, M.; Bao, Y.-T.; Yang, W.; Xiao, H.-F.; Han, Z.-X.; Wu, X.; Yang, L. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 1130.
70. Ghadami, S. A.; Hossein-pour, Z.; Khodarahmi, R.; Ghobadi, S.; Adibi, H. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 115.
71. (a) Han, Y. T.; Wang, Z.; Bae, E. J. *Chem. Pharm. Bull.* **2015**, 63, 907. (b) Wang, Z.; Bae, E. J.; Han, Y. T. *Arch. Pharm. Res.* **2017**, 40, 695.
72. Takeuchi, Y.; Choshi, T.; Tomozane, H.; Yoshida, H.; Yamato, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 2265.
73. Sun, H.; Ding, W.; Song, X.; Wang, D.; Chen, M.; Wang, K.; Zhang, Y.; Yuan, P.; Ma, Y.; Wang, R.; Dodd, R. H.; Zhang, Y.; Lu, K.; Yu, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 3226.
74. Rambabu, D.; Srinivas, S.; Manjulatha, K.; Basavoju, S.; Basaveswara Rao, M. V.; Pal, M. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2013**, 577, 83.
75. Manjulatha, K.; Srinivas, S.; Mulakayala, N.; Rambabu, D.; Prabhakar, M.; Arunasree, K. M.; Alvala, M.; Basaveswara Rao, M. V.; Pal, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 6160.
76. Patel, M. R.; Bhatt, A.; Steffen, J. D.; Chergui, A.; Murai, J.; Pommier, Y.; Pascal, J. M.; Trombetta, L. D.; Fronczek, F. R.; Talele, T. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5579.
77. Venkateswarlu, S.; Murty, G. N.; Satyanarayana, M. *ARKIVOC* **2017**, (iv), 303.
78. (a) Varma, R. S.; Varma, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5937. (b) Lawrence, N. J.; Rennison, D.; McGown, A. T.; Hadfield, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3759. (c) Morimoto, M.; Fukumoto, H.; Nozoe, T.; Hagiwara, A.; Komai, K. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, 55, 700. (d) Sheng, R.; Xu, Y.; Hu, C.; Zhang, J.; Lin, X.; Li, J.; Yang, B.; He, Q.; Hu, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 7. (e) Ono, M.; Ikeoka, R.; Watanabe, H.; Kimura, H.; Fuchigami, T.; Haratake, M.; Saji, H.; Nakayama, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 5743. (f) Watanabe, H.; Ono, M.; Kimura, H.; Kagawa, S.; Nishii, R.; Fuchigami, T.; Haratake, M.; Nakayama, M.; Saji, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 6519. (g) Sutton, C. L.; Taylor, Z. E.; Farone, M. B.; Handy, S. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 901. (h) Zwergel, C.; Gaascht, F.; Valente, S.; Diederich, M.; Bagrel, D.; Kirsch, G. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, 7, 389.
79. (a) Löser, R.; Chlupacova, M.; Marecek, A.; Opletalova, V.; Gütschow, M. *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 2597. (b) Lewin, G.; Aubert, G.; Thoret, S.; Dubois, J.; Cresteil, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 1231. (c) Nakabo, D.; Okano, Y.; Kandori, N.; Satahira, T.; Kataoka, N.; Akamatsu, J.; Okada, Y. *Molecules* **2018**, 23, 1671.
80. (a) Boussafi, K.; Villemin, D.; Bar, N.; Belghosi, M. *J. Chem. Res.* **2016**, 40, 567. (b) Villemin, D.; Martin, B.; Bar, N. *Molecules* **1998**, 3, 88.
81. (a) Hawkins, I.; Handy, S. T. *Tetrahedron* **2013**, 69, 9200. (b) Park, H. S.; Nelson, D. E.; Taylor, Z. E.; Hayes, J. B.; Cunningham, K. D.; Arivett, B. A.; Ghosh, R.; Wolf, L. C.; Taylor, K. M.; Farone, M. B.; Handy, S. T.; Farone, A. L. *Int. Immunopharmacol.* **2017**, 43, 116. (c) Taylor, K. M.; Taylor, Z. E.; Handy, S. T. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 240.
82. Kraus, G. A.; Gupta, V. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5278.
83. (a) Merchant, J. R.; Rege, D. V. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 3589. (b) Merchant, J. R.; Rege, D. V. *Tetrahedron* **1971**, 27, 4837.
84. Kandioller, W.; Kubanik, M.; Bytzek, A. K.; Jakupec, M. A.; Roller, A.; Keppler, B. K.; Hartinger, C. G. *Tetrahedron* **2015**, 71, 8953.
85. (a) Wallez, V.; Durieux-Poissonnier, S.; Chavatte, P.; Boutin, J. A.; Audinot, V.; Nicolas, J.-P.; Bennejean, C.; Delagrangé, P.; Renard, P.; Lesieur, D. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2788. (b) Bolek, D.; Gütschow, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 1399. (c) Teo, C. C.; Kon, O. L.; Sim, K. Y.; Ng, S. C. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1330.
86. Dean, H. F.; Nierenstein, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, 47, 1676.
87. Shriner, R. L.; Matson, E. J.; Damschroder, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 2322.

88. Mérour, J.-Y.; Piroëlle, S.; Cossais, F. *Heterocycles* **1993**, 36, 1287.
89. Jiménez, M. C.; Miranda, M. A.; Tormos, R. *Tetrahedron* **1997**, 53, 14729.
90. Yahiaoui, S.; Peuchmaur, M.; Boumendjel, A. *Tetrahedron* **2011**, 67, 7703.
91. Antus, S.; Gottsegen, Á.; Nógrádi, M. *Synthesis* **1981**, 574.
92. Kazu, K.; Yasuhiro, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 635.
93. (a) Geoghegan, M.; O'Sullivan, W. I.; Philbin, E. M.; Wheeler, T. S. *Tetrahedron* **1966**, 22, 3203. (b) Brady, B. A.; Healy, M. M.; Kennedy, J. A.; O'Sullivan, W. I.; Philbin, E. M. *J. Chem. Soc. D* **1970**, 1434.
94. Brady, B. A.; Geoghegan, M.; McMurtrey, K. D.; O'Sullivan, W. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 119.
95. Brady, B. A.; Healy, M. M.; O'Sullivan, W. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1151.
96. Burke, A. J.; O'Sullivan, W. I. *Tetrahedron* **1997**, 53, 8491.
97. Lee, Y. H.; Shin, M. C.; Yun, Y. D.; Shin, S. Y.; Kim, J. M.; Seo, J. M.; Kim, N.-J.; Ryu, J. H.; Lee, Y. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 231.
98. Sum, T. J.; Sum, T. H.; Galloway, W. R. J. D.; Spring, D. R. *Synlett* **2016**, 1725.
99. Haudecoeur, R.; Gouron, A.; Dubois, C.; Jamet, H.; Lightbody, M.; Hardré, R.; Milet, A.; Bergantino, E.; Bubacco, L.; Belle, C.; Réglie, M.; Boumendjel, A. *ChemBioChem* **2014**, 15, 1325.
100. Schoepfer, J.; Fretz, H.; Chaudhuri, B.; Muller, L.; Seeber, E.; Meijer, L.; Lozach, O.; Vangrevelinghe, E.; Furet, P. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1741.
101. Carrasco, M. P.; Newton, A. S.; Gonçalves, L.; Góis, A.; Machado, M.; Gut, J.; Nogueira, F.; Häscheid, T.; Guedes, R. C.; dos Santos, D. J. V. A.; Rosenthal, P. J.; Moreira, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 80, 523.
102. (a) Popova, A. V.; Mrug, G. P.; Kondratyuk, K. M.; Bondarenko, S. P.; Frasinuk, M. S. *Chem. Nat. Compd.* **2016**, 52, 1000. [Химия природ. соединений **2016**, 859.] (b) Popova, A. V.; Frasinuk, M. S.; Bondarenko, S. P.; Zhang, W.; Xie, Y.; Martin, Z. M.; Cai, X.; Fiandalo, M. V.; Mohler, J. L.; Liu, C.; Watt, D. S.; Sviripa, V. M. *Chem. Pap.* **2018**, 72, 2443.
103. Li, Y.; Qiang, X.; Luo, L.; Yang, X.; Xiao, G.; Liu, Q.; Ai, J.; Tan, Z.; Deng, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 126, 762.
104. Dalla Croce, P.; De Michele, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, 17, 777.
105. Lévai, A.; Patonay, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 747.
106. Dawood, K. M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 5229.
107. Haouas, A.; Hamadi, N. B.; Nsira, A.; Msadek, M. *J. Chem. Res.* **2013**, 37, 435.
108. Hu, W.-Q.; Cui, Y.-S.; Wu, Z.-J.; Zhang, C.-B.; Dou, P.-H.; Niu, S.-Y.; Fu, J.-Y.; Liu, Y. *RSC Adv.* **2015**, 5, 70910.
109. Wang, Z.-P.; He, Y.; Shao, P.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 5422.
110. Wang, Z.-P.; Xiang, S.; Shao, P.-L.; He, Y. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 10995.
111. Kim, Y.; Kim, J.; Park, S. B. *Org. Lett.* **2009**, 11, 17.
112. Kayal, S.; Mukherjee, S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 10175.
113. Kowalczyk, D.; Wojciechowski, J.; Albrecht, Ł. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2533.
114. Guo, C.; Schedler, M.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 10232.
115. (a) Wang, M.; Rong, Z.-Q.; Zhao, Y. *ChemComm* **2014**, 50, 15309. (b) Liang, Z.-Q.; Gao, Z.-H.; Jia, W.-Q.; Ye, S. *Chem.–Eur. J.* **2015**, 21, 1868.
116. Shanmugasundaram, M.; Raghunathan, R. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5241.
117. Mose, R.; Jensen, M. E.; Preegel, G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 13630.
118. Huang, H.; Wu, W.; Zhu, K.; Hu, J.; Ye, J. *Chem.–Eur. J.* **2013**, 19, 3838.
119. Görlitzer, K.; Wichers, M. *Pharmazie* **2003**, 58, 177.
120. Wang, F.; Luo, C.; Shen, Y.-Y.; Wang, Z.-D.; Li, X.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2015**, 17, 338.
121. Shestopalov, A. M.; Naumov, O. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, 52, 961. [Изв. АН, Сер. хим. **2003**, 911.]
122. (a) Kwon, H.-B.; Park, C.; Jeon, K.-H.; Lee, E.; Park, S.-E.; Jun, K.-Y.; Kadayat, T. M.; Thapa, P.; Karki, R.; Na, Y.; Park, M. S.; Rho, S. B.; Lee, E.-S.; Kwon, Y. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 1100. (b) Thapa, P.; Jahng, Y.; Park, P.-H.; Jee, J.-G.; Kwon, Y.; Lee, E.-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, 34, 3073.
123. Giri, R. R.; Lad, H. B.; Bhila, V. G.; Patel, C. V.; Brahmabhatt, D. I. *Synth. Commun.* **2015**, 45, 363.
124. Patel, A. K.; Patel, N. H.; Patel, M. A.; Brahmabhatt, D. I. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, 49, 504.
125. Thapa Magar, T. B.; Kadayat, T. M.; Lee, H.-J.; Park, S.; Bist, G.; Shrestha, A.; Kwon, Y.; Lee, E.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 3279.
126. Park, S.; Thapa Magar, T. B.; Kadayat, T. M.; Lee, H. J.; Bist, G.; Shrestha, A.; Lee, E.-S.; Kwon, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 127, 318.
127. Chapman, D. D.; Elwood, J. K.; Heseltine, D. W.; Hess, H. M.; Kurtz, D. W. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2474.
128. Mughal, E. U.; Sadiq, A.; Murtaza, S.; Rafique, H.; Zafar, M. N.; Riaz, T.; Khan, B. A.; Hameed, A.; Khan, K. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 100.
129. Elhefny, E. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2013**, 188, 804.
130. Ng, S.-C.; Kon, O.-L.; Sim, K.-Y.; Srikanth, N. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 1843.
131. (a) Fitzgerald, D. M.; O'Sullivan, J. F.; Philbin, E. M.; Wheeler, T. S. *J. Chem. Soc.* **1955**, 860. (b) Tiwari, K. N.; Monserrat, J.-P.; de Montigny, F.; Jaouen, G.; Rager, M.-N.; Hillard, E. *Organometallics* **2011**, 30, 5424.
132. Chen, J.-F.; Liu, Z.-Q. *Chem. Res. Toxicol.* **2015**, 28, 451.