

Синтез 2*H*-пиридо[3,4-*c*][1,2]бензоксазин-2,4(3*H*)-дионов из 6-оксо-6*H*-1,2-оксазин-3-карбоксилатов

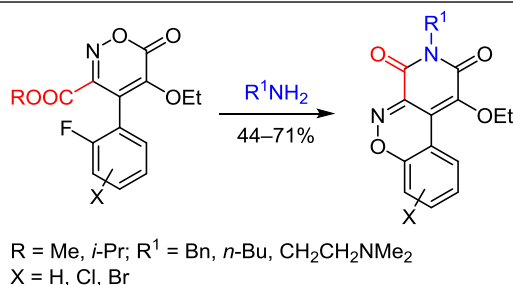
Дмитрий С. Иванов¹, Эльвира Р. Зайцева¹, Александр Ю. Смирнов^{1,2*},
Алексей В. Низовцев¹, Надежда С. Балеева^{1,2}, Михаил С. Баранов^{1,2}

¹ Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН,
ул. Миклухо-Маклая, 16/10, Москва 117997, ГСП-7, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Минздрава России,
ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия; e-mail: alexmsu@yandex.ru

Поступило 22.09.2022

Принято после доработки 19.01.2023



Разработана простая методика синтеза 2*H*-пиридо[3,4-*c*][1,2]бензоксазин-2,4(3*H*)-дионов обработкой первичными аминами *орто*-фторфенилзамещенных 6-оксо-6*H*-1,2-оксазин-3-карбоксилатов. Реакция протекает по ранее описанному механизму образования 3-(гидроксиимино)пиридин-2,6-дионов с последующим внутримолекулярным нуклеофильным замещением с участием гидроксиминогруппы с образованием 1,2-оксазинового цикла.

Ключевые слова: имиды, нитроуксусные эфиры, оксазины, конденсация.

Среди множества биологически активных соединений важнейшее место занимают азотсодержащие гетероциклы.¹ Немалую их долю составляют циклические имиды, среди которых есть как широко применяемые барбитураты,^{2,3} так и множество других соединений, например психоактивный буспирон⁴ и его производные,⁵ противоопухолевые амонафид и амонафид⁶ (рис. 1), ангиогенные ингибиторы⁷ и многие другие.^{8,9}

Биологическая активность производных 1,2-бензоксазина исследована относительно мало. Более того, такие вещества в целом слабо представлены в литературе, а методы их синтеза немногочисленны.^{10–15}

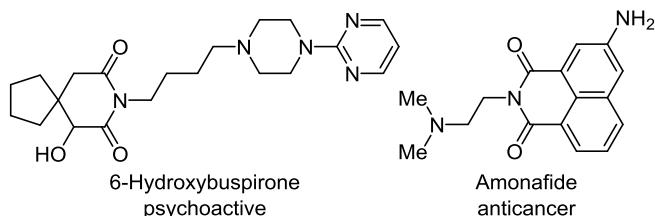
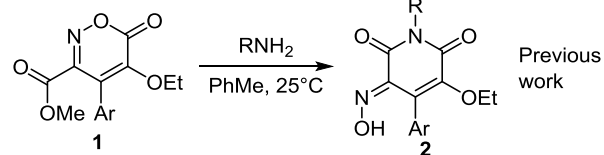


Рисунок 1. Биологически активные циклические имиды.

Зачастую полученные такими методами 1,2-бензоксазины выступают исходными реагентами для последующих реакций из-за своей высокой реакционной способности.^{10,16,17} Разработка практических методов их синтеза является важной и интересной синтетической задачей.

Ранее в нашей лаборатории был разработан простой метод синтеза 3-гидроксииминопиридин-2,6(1*H*,3*H*)-дионов **2** из 5-алкокси-1,2-оксазин-6-онов **1** (схема 1),¹⁸ которые, в свою очередь, могут быть получены при алкилировании 5-гидрокси-1,2-оксазин-6-онов, синтезированных из соответствующих альдегидов и эфиров нитроуксусной кислоты.^{19,20} Мы предположили, что в случае использования 2-фторбензальдегидов возможна

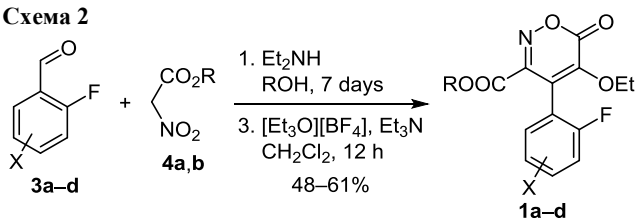
Схема 1



реакция внутримолекулярного нуклеофильного замещения, так как столь сильный акцептор, как гидроксиминопиридиндионовый цикл, должен хорошо способствовать протеканию такого процесса.

Исходные соединения **1a–d** были синтезированы по ранее нами описанному методу¹⁸ конденсацией 2-фторбензальдегидов **3a–d** и нитроуксусных эфиров **4a,b** с последующим алкилированием (схема 2). Можно отметить, что из-за затрудненности вращения метиловые группы изопропиловых эфиров **1a–c** неэквивалентны в условиях ЯМР, что ранее наблюдалось для *орто*-замещенных производных 5-алкокси-1,2-оксазин-6-она.²⁰ По этой же причине происходит раздвоение сигналов этоксигруппы. Были получены 4 новых соединения **1a–d** с атомом фтора в *орто*-положении фенильного заместителя при атоме С-4 1,2-оксазинового цикла.

Схема 2

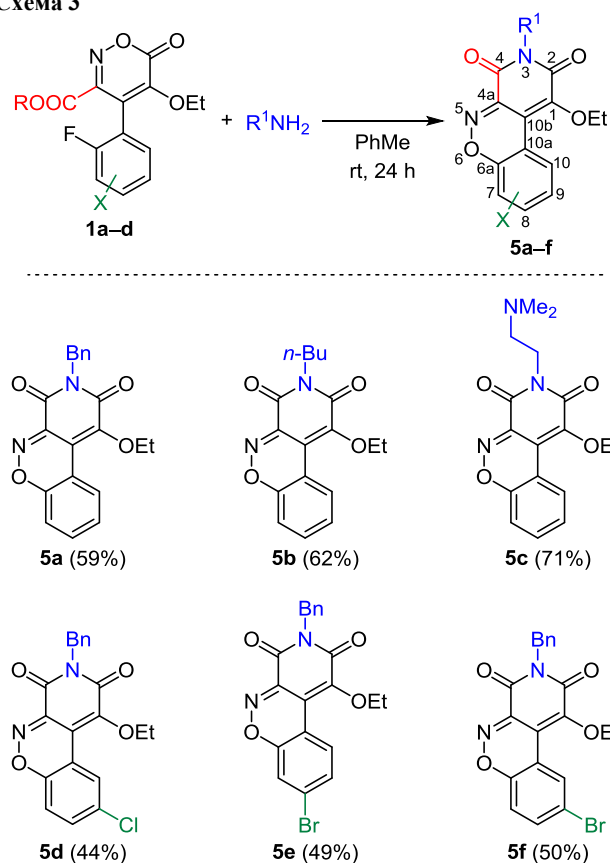


1 a R = *i*-Pr, X = H; **b** R = *i*-Pr, X = 5-Cl; **c** R = *i*-Pr, X = 4-Br; **d** R = Me, X = 5-Br; **3 a** X = H; **b** X = 5-Cl; **c** X = 4-Br; **d** X = 5-Br; **4 a** R = *i*-Pr, **b** R = Me

Для синтеза производных 3-гидроксиминопиридин-2,6(1*H*,3*H*)-диона полученные соединения **1a–d** обрабатывали 3 экв. первичного амина в PhMe (схема 3), следуя ранее описанному методу.¹⁸ Как оказалось, в процессе реакции образуются окрашенные желтые или оранжевые соединения, в спектрах ЯМР ¹H которых отсутствует сигнал группы OH. Кроме того, в спектрах ЯМР ¹³C отсутствовали мультиплетные сигналы, характерные для соединений, содержащих атомы фтора. Из этого можно сделать однозначный вывод, что в процессе реакции произошло нуклеофильное замещение атома фтора гидроксиминной группой, в результате чего образовался новый 1,2-оксазиновый цикл (структуры **5a–f**). Этот результат также подтвержден данными масс-спектрометрии. Довольно неожиданным для нас оказалась простота получения рециклизованных продуктов уже при комнатной температуре. Выделение и очистка соединений **5a–f** включала в себя экстракцию с разбавленной HCl для удаления избытка амина, за которой следовала очистка несложной флеш-хроматографией.

Все соединения были охарактеризованы методами ЯМР ¹H и ¹³C, а также масс-спектрометрией высокого разрешения. Выходы соединений **5a–f** несколько снижались при введении акцепторных заместителей в ароматическую часть трициклического остова. Более того, на выход существенно не влияла природа использованного сложного эфира и первичного алифатического амина. Однако так же, как и в нашей прошлой работе,¹⁸ нам не удалось провести синтез производных анилина.

Схема 3



Таким образом, нами разработана простая методика синтеза пиридо[3,4-*c*][1,2]бензоксазин-2,4(3*H*)-дионов из 2-фторбензальдегидов и нитроуксусных эфиров. Соединения этого класса редко встречаются в литературе, а их синтез по известным методикам является нетривиальной задачей. Всего было получено и охарактеризовано шесть новых потенциально биологически активных соединений.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker Avance III (700 и 176 МГц соответственно), спектры ЯМР ¹³C – также на приборах Avance III 800 с криодатчиком (201 МГц) и Bruker Fourier 300 (75 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС или остаточный сигнал растворителя (2.50 м. д. для ядер ¹H, 39.5 м. д. для ядер ¹³C). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹³C соединений **1a–d** проведено в соответствии с ранее полученными данными для родственных соединений.¹⁸ Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе AB Sciex TripleTOF 5600+, ионизация электро-распылением. Температуры плавления определены на приборе SMP 30. Для хроматографии использован силикагель Merck Kieselgel 60.

Реагенты фирмы Acros Organics применены без дополнительной очистки, для проведения реакций использованы свежеперегнанные растворители. Изопропилнитроацетат (**4a**) получен в соответствии с литературной методикой.²¹

Синтез соединений 1a–d (общая методика). К раствору 3 ммоль соответствующего 2-фторбензальдегида **3a–d** и 548 мг (7.5 ммоль) Et₂NH в 10 мл MeOH или *i*-PrOH (для синтеза соединений **1a–c** и **1d** соответственно) добавляют 6.6 ммоль изопропилнитроацетата (**4a**) или метилнитроацетата (**4b**). Полученный раствор перемешивают в течение 7 сут, упаривают до объема 2–3 мл, добавляют 20 мл Et₂O и полученную смесь выдерживают в холодильнике 12 ч при 0°C. Осадок отфильтровывают, растворяют в 50 мл CHCl₃ и промывают 1% раствором HCl (3 × 20 мл). Органический слой сушат над безводным Na₂SO₄ и упаривают, остаток растворяют в 20 мл CH₂Cl₂. К полученному раствору добавляют 684 мг (3.6 ммоль) [Et₃O][BF₄], 606 мг (6 ммоль) Et₃N и перемешивают в течение 12 ч. К полученной смеси добавляют 100 мл EtOAc, раствор последовательно промывают 30 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и KCl (2 × 30 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и упаривают насухо. Остаток очищают методом флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc, 10:1).

Изопропил-6-оксо-4-(2-фторфенил)-5-этокси-6H-1,2-оксазин-3-карбоксилат (1a). Выход 510 мг (53%), белый порошок, т. пл. 81–83°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.95 (3H, уш. д, *J* = 5.0) и 1.04 (3H, уш. д, *J* = 5.0, OCH(CH₃)₂); 1.13 (3H, т, *J* = 7.0, OCH₂CH₃); 4.42 (2H, 2 сигнала (Δδ = 2.0 Гц) к, *J* = 6.9, OCH₂CH₃); 4.88 (1H, септет, *J* = 6.2, OCH(CH₃)₂); 7.29–7.35 (2H, м, H Ar); 7.35–7.39 (1H, м, H Ar); 7.50–7.56 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 15.2 (OCH₂CH₃); 20.6, 20.8 (OCH(CH₃)₂); 69.7 (OCH(CH₃)₂); 70.9 (OCH₂CH₃); 115.5 (д, *J* = 20.9, C Ar); 117.5 (д, *J* = 16.4, C Ar); 118.4 (C-4); 124.5 (д, *J* = 3.7, C Ar); 130.8 (д, *J* = 2.2, C Ar); 131.8 (д, *J* = 8.2, C Ar); 148.0 (C-3); 151.8 (C-5); 159.1 (д, *J* = 246.6, C Ar); 159.9 (C=O); 160.4 (COO*i*-Pr). Найдено, *m/z*: 322.1085 [M+H]⁺. C₁₆H₁₇FNO₅. Вычислено, *m/z*: 322.1085.

Изопропил-6-оксо-4-(2-фтор-5-хлорфенил)-5-этокси-6H-1,2-оксазин-3-карбоксилат (1b). Выход 652 мг (61%), белый порошок, т. пл. 62–64°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.03 (3H, уш. д, *J* = 5.5) и 1.08 (3H, уш. д, *J* = 5.5, CH(CH₃)₂); 1.15 (3H, т, *J* = 7.0, CH₂CH₃); 4.47 (2H, к, *J* = 7.0, CH₂CH₃); 4.94 (1H, септет, *J* = 6.2, CH(CH₃)₂); 7.41 (1H, т, *J* = 9.1, H Ar); 7.48 (1H, д. д, *J* = 5.9, *J* = 2.7, H Ar); 7.57–7.63 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 15.2 (OCH₂CH₃); 20.7, 20.8 (OCH(CH₃)₂); 70.0 (OCH(CH₃)₂); 71.1 (OCH₂CH₃); 116.8 (C-4); 117.5 (д, *J* = 23.1, C Ar); 119.5 (д, *J* = 18.6, C Ar); 128.2 (д, *J* = 3.0, C Ar); 130.4 (д, *J* = 2.2, C Ar); 131.4 (д, *J* = 8.2, C Ar); 148.2 (C-3); 151.0 (C-5); 157.9 (д, *J* = 267.5, C Ar); 159.7 (C=O); 160.1 (COO*i*-Pr). Найдено, *m/z*: 356.0703 [M+H]⁺. C₁₆H₁₆ClFNO₅. Вычислено, *m/z*: 356.0696.

Изопропил-4-(4-бром-2-фторфенил)-6-оксо-5-этокси-6H-1,2-оксазин-3-карбоксилат (1c). Выход 575 мг (48%), бежевый порошок, т. пл. 65–67°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.02 (3H, уш. д, *J* = 5.1) и 1.08 (3H, уш. д, *J* = 5.1, OCH(CH₃)₂); 1.14 (3H, т, *J* = 7.0, OCH₂CH₃); 4.45 (2H, 2 сигнала (Δδ = 1.7 Гц) к, *J* = 6.9, OCH₂CH₃); 4.92 (1H, септет, *J* = 6.2, OCH(CH₃)₂); 7.34 (1H, т,

J = 8.0, H Ar); 7.56 (1H, д. д, *J* = 8.2, *J* = 1.7, H Ar); 7.73 (1H, д. д, *J* = 9.5, *J* = 1.7, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 15.3 (OCH₂CH₃); 20.7, 20.9 (OCH(CH₃)₂); 69.9 (OCH(CH₃)₂); 71.1 (OCH₂CH₃); 117.1 (д, *J* = 16.4, C Ar); 117.3 (C-4); 119.2 (д, *J* = 24.6, C Ar); 123.3 (д, *J* = 9.7, C Ar); 127.8 (д, *J* = 3.7, C Ar); 132.3 (д, *J* = 3.0, C Ar); 148.1 (C-3); 151.1 (C-5); 158.1 (д, *J* = 251.1, C Ar); 159.8 (C=O); 160.2 (COO*i*-Pr). Найдено, *m/z*: 400.0194 [M+H]⁺. C₁₆H₁₆BrFNO₅. Вычислено, *m/z*: 400.0190.

Метил-4-(5-бром-2-фторфенил)-6-оксо-5-этокси-6H-1,2-оксазин-3-карбоксилат (1d). Выход 568 мг (51%), белый порошок, т. пл. 98–100°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.14 (3H, т, *J* = 7.1, OCH₂CH₃); 3.72 (3H, с, OCH₃); 4.47 (2H, к, *J* = 7.1, OCH₂CH₃); 7.33 (1H, т, *J* = 9.3, H Ar); 7.62 (1H, д. д, *J* = 6.3, *J* = 2.7, H Ar); 7.70 (1H, д. д. д, *J* = 8.8, *J* = 4.6, *J* = 2.5, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (176 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 15.1 (OCH₂CH₃); 53.4 (OCH₂CH₃); 69.9 (O CH₃); 115.7 (д, *J* = 3.0, C Ar); 117.1 (C-4); 117.7 (д, *J* = 23.1, C Ar); 119.8 (д, *J* = 17.7, C Ar); 133.2 (д, *J* = 2.7, C Ar); 134.2 (д, *J* = 8.7, C Ar); 148.1 (C-3); 150.0 (C-5); 158.2 (д, *J* = 247.0, C Ar); 160.1 (C=O); 160.8 (COOMe). Найдено, *m/z*: 371.9877 [M+H]⁺. C₁₄H₁₂BrFNO₅. Вычислено, *m/z*: 371.9877.

Синтез соединений 5a–f (общая методика). В 3 мл PhMe растворяют 0.5 ммоль соединения **1a–d**, добавляют 1.5 ммоль соответствующего амина. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, добавляют 30 мл 1% HCl, экстрагируют EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором KCl, сушат над безводным Na₂SO₄ и упаривают. Остаток очищают методом флеш-хроматографии (элюент гексан–CH₂Cl₂, 1:1).

3-Бензил-1-этокси-2H-пиридо[3,4-с][1,2]бензоксазин-2,4(3H)-дион (5a). Выход 102 мг (59%), желтый порошок, т. пл. 149–151°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.37 (3H, т, *J* = 7.1, OCH₂CH₃); 4.25 (2H, к, *J* = 7.1, OCH₂CH₃); 5.05 (2H, с, CH₂Ph); 7.26 (1H, т, *J* = 7.1, H Ph); 7.30–7.37 (4H, м, H Ph); 7.39–7.44 (2H, м, H Ar); 7.64 (1H, т, *J* = 7.7, H Ar); 8.50 (1H, д, *J* = 8.2, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 15.4; 43.3; 68.8; 112.9; 113.8; 114.8; 126.2; 127.2; 127.4; 127.5 (2C); 128.3 (2C); 132.8; 136.4; 138.5; 144.6; 153.1; 157.5; 160.4. Найдено, *m/z*: 349.1189 [M+H]⁺. C₂₀H₁₇N₂O₄. Вычислено, *m/z*: 349.1183.

3-Бутил-1-этокси-2H-пиридо[3,4-с][1,2]бензоксазин-2,4(3H)-дион (5b). Выход 97 мг (62%), желтый порошок, т. пл. 92–94°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.91 (3H, т, *J* = 7.3, CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.32 (2H, д. д. д, *J* = 7.6, *J* = 7.5, *J* = 7.3, CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.37 (3H, т, *J* = 7.1, OCH₂CH₃); 1.54 (2H, кв, *J* = 7.5, CH₂CH₂CH₂CH₃); 3.81–3.86 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃); 4.25 (2H, к, *J* = 7.1, OCH₂CH₃); 7.38–7.42 (2H, м, H Ar); 7.62 (1H, д. д. д, *J* = 8.4, *J* = 7.2, *J* = 1.5, H Ar); 8.48 (1H, д. д, *J* = 8.4, *J* = 1.5, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (176 МГц), δ, м. д.: 13.6; 15.4; 19.6; 29.1; 39.7 (перекрывается с сигналом ДМСО-*d*₆); 68.7; 112.2; 113.7; 114.7; 126.1; 127.3; 132.6; 138.6; 144.4; 153.0; 157.2; 160.3. Найдено, *m/z*: 315.1344 [M+H]⁺. C₁₇H₁₉N₂O₄. Вычислено, *m/z*: 315.1339.

3-[2-(Диметиламино)этил]-1-этокси-2*H*-пиридо[3,4-*c*][1,2]бензоксазин-2,4(3*H*)-дион (5с). Выход 117 мг (71%), желтый порошок, т. пл. 120–122°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.37 (3H, т, *J* = 7.1, OCH_2CH_3); 2.19 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.43 (2H, т, *J* = 7.0, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$); 3.95 (2H, т, *J* = 7.0, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$); 4.25 (2H, к, *J* = 7.1, OCH_2CH_3); 7.38–7.43 (2H, м, H Ar); 7.61–7.65 (1H, м, H Ar); 8.48 (1H, д, д, *J* = 8.5, *J* = 1.4, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (176 МГц), δ , м. д.: 15.4; 37.9; 45.2 (2C); 55.7; 68.8; 112.2; 113.6; 114.7; 126.1; 127.3; 132.7; 138.5; 144.3; 153.0; 157.2; 160.2. Найдено, *m/z*: 330.1445 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, *m/z*: 330.1448.

3-Бензил-9-хлор-1-этокси-2*H*-пиридо[3,4-*c*][1,2]-бензоксазин-2,4(3*H*)-дион (5d). Выход 84 мг (44%), желтый порошок, т. пл. 152–154°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.38 (3H, т, *J* = 7.1, OCH_2CH_3); 4.31 (2H, к, *J* = 7.1, OCH_2CH_3); 5.04 (2H, с, CH_2Ph); 7.26 (1H, т, *J* = 7.1, H Ph); 7.30–7.36 (4H, м, H Ph); 7.48 (1H, д, *J* = 9.0, H Ar); 7.70 (1H, д, д, *J* = 9.0, *J* = 2.5, H Ar); 8.47 (1H, д, *J* = 2.5, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц), δ , м. д.: 15.5; 43.3; 69.3; 111.6; 115.4; 117.0; 126.3; 127.2; 127.6 (2C); 128.3 (2C); 129.5; 132.5; 136.2; 139.2; 144.4; 151.8; 157.2; 160.1. Найдено, *m/z*: 383.0800 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, *m/z*: 383.0793.

3-Бензил-8-бром-1-этокси-2*H*-пиридо[3,4-*c*][1,2]-бензоксазин-2,4(3*H*)-дион (5е). Выход 105 мг (49%), желтый порошок, т. пл. 155–157°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.36 (3H, т, *J* = 7.1, OCH_2CH_3); 4.27 (2H, к, *J* = 7.1, OCH_2CH_3); 5.04 (2H, с, CH_2Ph); 7.26 (1H, т, *J* = 7.0, H Ph); 7.29–7.36 (4H, м, H Ph); 7.60 (1H, д, д, *J* = 8.7, *J* = 2.0, H Ar); 7.75 (1H, д, *J* = 1.9, H Ar); 8.40 (1H, д, *J* = 8.8, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (201 МГц), δ , м. д.: 15.4; 43.3; 69.1; 112.2; 113.2; 117.6; 125.1; 127.2; 127.5 (2C); 128.3 (2C); 129.0; 129.1; 136.2; 139.0; 144.8; 153.4; 157.3; 160.2. Найдено, *m/z*: 427.0293 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_4$. Вычислено, *m/z*: 427.0288.

3-Бензил-9-бром-1-этокси-2*H*-пиридо[3,4-*c*][1,2]-бензоксазин-2,4(3*H*)-дион (5f). Выход 107 мг (50%), желтый порошок, т. пл. 157–159°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.38 (3H, т, *J* = 7.1, OCH_2CH_3); 4.30 (2H, к, *J* = 7.1, OCH_2CH_3); 5.04 (2H, с, CH_2Ph); 7.24–7.28 (1H, м, H Ph); 7.31–7.35 (4H, м, H Ph); 7.40 (1H, д, *J* = 8.8, H Ar); 7.80 (1H, д, д, *J* = 8.9, *J* = 2.4, H Ar); 8.62 (1H, д, *J* = 2.5, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (176 МГц), δ , м. д.: 15.5; 43.3; 69.3; 111.4; 115.8; 117.2; 117.5; 127.2; 127.6; 128.3; 129.3; 135.2; 136.2; 139.2; 144.5; 152.1; 157.2; 160.1. Найдено, *m/z*: 427.0290 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_4$. Вычислено, *m/z*: 427.0288.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектры высокого разрешения всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ (проект № 20-73-10195).

Список литературы

- Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.
- Chang, S. K.; Van Engen, D.; Fan, E.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7640.
- Goldstein, S. W. *J. Am. Pharm. Assoc. (1912–1977)* **1947**, *36*, 5.
- Loane, C.; Politis, M. *Brain Res.* **2012**, *1461*, 111.
- Watson, D. J.; Dowdy, E. D.; DePue, J. S.; Kotnis, A. S.; Leung, S.; O'Reilly, B. C. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 616.
- Sami, S. M.; Dorr, R. T.; Alberts, D. S.; Solyom, A. M.; Remers, W. A. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3067.
- Ott, I.; Qian, X.; Xu, Y.; Vlecken, D. H. W.; Marques, I. J.; Kubutat, D.; Will, J.; Sheldrick, W. S.; Jesse, P.; Prokop, A.; Bagowski, C. P. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 763.
- Wang, Q.; Zhang, P.; Xu, J.; Xia, B.; Tian, L.; Chen, J.; Li, J.; Lu, F.; Shen, Q.; Lu, X.; Huang, W.; Fan, Q. *ACS Appl. Bio Mater.* **2018**, *1*, 70.
- Shimazawa, R.; Takayama, H.; Fujimoto, Y.; Komoda, M.; Dodo, K.; Yamasaki, R.; Shirai, R.; Koiso, Y.; Miyata, K.; Kato, F.; Kato, M.; Miyachi, H.; Hashimoto, Y. *J. Enzyme Inhib.* **1999**, *14*, 259.
- Yato, M.; Ohwada, T.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5341.
- Nakamura, S.; Sugimoto, H.; Ohwada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1724.
- Hirofani, S.; Zen, S. *Yakugaku Zasshi* **1994**, *114*, 272.
- Yang, X.-H.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3849.
- Ohwada, T.; Okabe, K.; Ohta, T.; Shudo, K. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7539.
- Russell, G. A.; Yao, C. F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6508.
- Harada, K.; Kaji, E.; Takahashi, K.; Zen, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1562.
- Sugimoto, H.; Nakamura, S.; Ohwada, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10088.
- Nizovtsev, A. V.; Sokolov, A. I.; Smirnov, A. Y.; Mikhaylov, A. A.; Myasnyanko, I. N.; Belozeroва, O. A.; Baleeva, N. S.; Usmanova, L.; Baranov, M. S. *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 8938.
- Frizler, M.; Yampolsky, I. V.; Baranov, M. S.; Stirnberg, M.; Gütschow, M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5913.
- Smirnov, A. Y.; Zaitseva, E. R.; Belozeroва, O. A.; Alekseyev, R. S.; Baleeva, N. S.; Zagudaylova, M. B.; Mikhaylov, A. A.; Baranov, M. S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15417.
- Auvil, T. J.; So, S. S.; Mattson, A. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11317.