

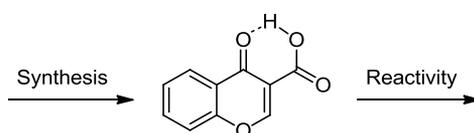
Синтез и химические свойства хромон-3-карбоновой кислоты (обзор)

Михаил Ю. Корнев¹, Вячеслав Я. Сосновских^{1*}

¹ Институт естественных наук Уральского федерального университета
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия; e-mail: vy.sosnovskikh@urfu.ru

Поступило 12.02.2016

Принято 17.02.2016



Обобщены и систематизированы данные по методам синтеза и реакционной способности хромон-3-карбоновой кислоты, опубликованные с 1973 по 2015 г.

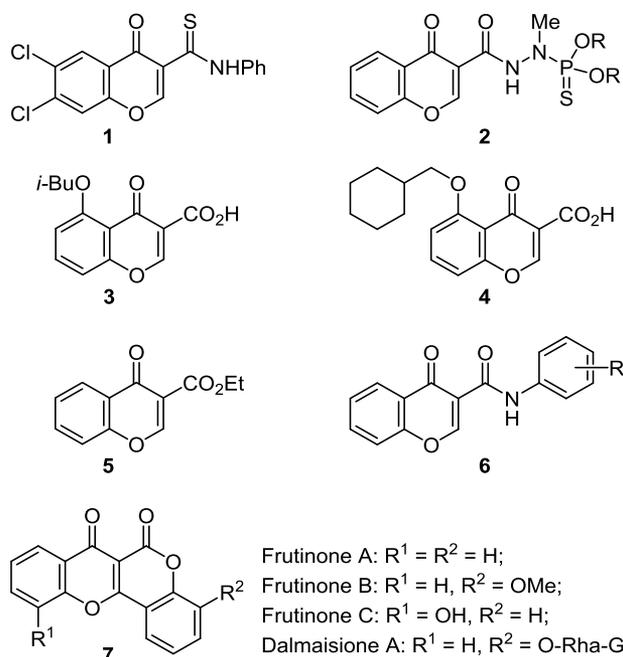
Ключевые слова: хромон-3-карбоновая кислота, бинуклеофилы, гетероциклизация, декарбоксилирование, нуклеофильные реакции, циклоприсоединение.

Хромоны относятся к самой распространенной в растительном мире гетероциклической системе, которая лежит в основе флавоноидов. В частности, хромоновая система входит в состав рутина, относящегося к группе известных своими антиоксидантными свойствами веществ, проявляющих Р-витаминную активность.¹ Благодаря низкой токсичности для млекопитающих и существенной водорастворимости (при наличии в структуре гидроксильных и карбоксильных групп или остатков сахаров), хромоновый фрагмент считается одним из привилегированных структурных блоков при создании фармакологически важных веществ.² Биологической активности хромонов посвящены недавние обзоры.^{3,4}

Удивительно, но такому простому и важному представителю хромоновой системы, каким является хромон-3-карбоновая кислота, до последнего времени уделялось мало внимания. И это несмотря на то, что среди ее производных обнаружены вещества с противоопухолевой активностью (соединения **1** и **2**, рис. 1),^{5,6} ингибиторной активностью в отношении интерлейкина-5 (соединения **3** и **4**)⁷ и моноаминоксидазы (соединения **5** и **6**),^{8–10} антипсихотической,¹¹ противовоспалительной активностью¹² и средством к аденозиновым рецепторам A_{2B}.^{13,14} К природным производным хромон-3-карбоновой кислоты относятся фруктонины А–С, выделенные из листьев и корней *Polygala fruticosa* и затем полученные синтетически,¹⁵ а также их глико-

зиды – далмайзионы, найденные в корнях *Polygala dalmaisiana*¹⁶ (соединения **7**, рис. 1).

Первой обзорной статьей, в которой упоминается хромон-3-карбоновая кислота (**8**), является работа Эллиса, опубликованная в 1973 г. и посвященная хромон-2- и хромон-3-карбоновым кислотам и их



Frutinone A: R¹ = R² = H;
Frutinone B: R¹ = H, R² = OMe;
Frutinone C: R¹ = OH, R² = H;
Dalmaisione A: R¹ = H, R² = O-Rha-Glc

Рисунок 1. Биологически активные производные хромон-3-карбоновой кислоты **1–7**.

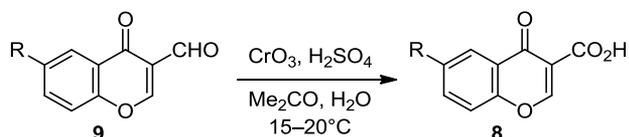
* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

производным.¹⁷ В то время незамещенная хромон-3-карбоновая кислота (**8**, R = H) еще не была получена, а описание ее функциональных производных заняло менее двух страниц. В том же году кислота **8** была синтезирована японскими химиками окислением ставшего доступным 3-формилхромона (**9**).¹⁸ С тех пор были описаны и другие методы синтеза этой кислоты, однако ее химические свойства все еще недостаточно изучены. Вторая попытка обобщить накопившиеся к 2015 г. сведения по кислоте **8** сделана в обзорной работе Ибрагима,¹⁹ но поскольку этот обзор посвящен широкому ряду 3-замещенных хромонов, то самой кислоте в нем отведено не много места (около 15% от общего объема). Целью настоящего обзора является систематизация всех имеющихся в литературе данных к началу 2016 г. по синтезу и реакционной способности хромон-3-карбоновой кислоты и ее производным, замещенным по бензольному циклу. Сложные эфиры и амиды обсуждаются только в связи с их получением из кислоты **8**.

Методы синтеза хромон-3-карбоновой кислоты

Основными путями синтеза хромон-3-карбоновых кислот **8** являются реакции окисления или галогенирования формильной группы в 3-формилхромонах и гидролиз их функциональных производных. Нохара с сотр. первыми изучили окисление 3-формилхромона **9**, которые они получали по реакции Вильсмайера–Хаака из 2-гидроксиацетофенонов и ДМФА–POCl₃ в разных условиях.¹⁸ Было показано, что окисление 30% H₂O₂ в водной уксусной кислоте ведет к образованию салициловой кислоты, а реакции с Ag₂O, CrO₃–ДМФА, разбавленной HNO₃ и 30% H₂O₂ в ацетоне, как и электролитическое окисление, вообще не дают положительного результата. 6-Замещенные хромон-3-карбоновые кислоты, а также 5,7- и 6,7-диацетокси-производные удалось получить с низкими выходами (10–39%) только при использовании реагента Джонса в водном ацетоне при 15–20 °С (схема 1).²⁰

Схема 1



R = H (39%), Et (20%), *n*-Pr (22%), OMe (25%), Cl (15%)

Аналогичным образом получены и другие замещенные по бензольному циклу хромон-3-карбоновые кислоты **8**.^{7,21–23} Реагент Джонса был также применен для окисления 3-гидроксиметилхромона и его 6-замещенных производных, что, однако, не привело к повышению выхода соответствующей кислоты по сравнению с окислением 3-формилхромона **9**.²⁴ Кроме того, кислоты **8** (R = Cl (48%), *i*-PrO (82%)) были получены из 3-формилхромона окислением их в системе NaClO₂–NH₂SO₃H–CH₂Cl₂–H₂O.^{8,25}

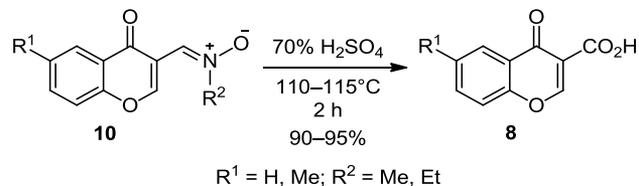
Радикальное бромирование 3-формилхромона **9** *N*-бромсукцинимидом при кипячении в CCl₄ в присут-

ствии азобисизобутиронитрила или при облучении светом позволяет получить широкий набор замещенных по бензольному циклу кислот **8** с выходами от 56 до 100%.^{26,27} Реакция протекает через образование бромангидрида хромон-3-карбоновой кислоты, который гидролизуют без выделения. Вместо *N*-бромсукцинимидом в тех же условиях может быть использован хлористый сульфурил.^{28,29}

Методы, основанные на гидролизе функциональных производных хромон-3-карбоновой кислоты (эфиров, амидов и нитрилов), всегда являются кислотнo-катализируемыми, поскольку присутствие основания может вызвать нежелательную нуклеофильную атаку по атому C-2, сопровождающуюся раскрытием пиранового цикла. При обработке этилового эфира хромон-3-карбоновой кислоты 6 н. HCl в диоксане (80–90 °С, 10 мин)³⁰ или конц. HCl (100 °С, 1 ч)³¹ кислота **8** образуется с почти количественным выходом. Гидролиз ее амида в смеси 6 н. H₂SO₄ и AcOH (1:1, 120 °С, 4 ч) дает кислоту **8** с выходом всего 20%.²⁰ Ключко с сотр.²⁴ предложили метод синтеза кислот **8** (R = H (55%), Br (93%)), основанный на гидролизе 3-цианохромона в присутствии 55% H₂SO₄ при 130 °С в течение 1 ч.

При действии серной кислоты на нитроны **10**, полученные из 3-формилхромона **9** и *N*-алкилгидроксиламинов, происходит их гидролиз и окисление до кислот **8** с выходами 90–95% (схема 2).³²

Схема 2



В целом, несмотря на большое число методов синтеза хромон-3-карбоновой кислоты (**8**), ее нельзя назвать легкодоступным соединением, так как часть перечисленных выше реакций протекает с низкими выходами, а другие, как показал наш собственный опыт, не всегда воспроизводятся.

Анализ данных ИК и ЯМР ¹H спектроскопии хромон-3-карбоновой кислоты (**8**) (δ_{CO₂H} ≈ 13 м. д.), а также значительное различие в значениях pK_a с хромон-2-карбоновой кислотой (**11**), свидетельствуют о наличии внутримолекулярной водородной связи между водородом карбоксильной группы и карбонильным атомом кислорода в молекуле кислоты **8**, что является причиной ее пониженной кислотности (рис. 2).²⁰

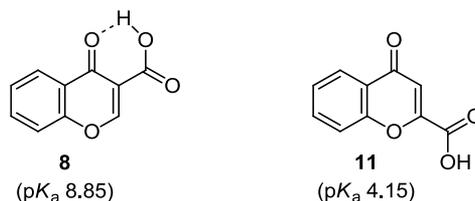


Рисунок 2. Кислотность хромон-3- и хромон-2-карбоновых кислот **8**, **11**.

Реакции хромон-3-карбоновой кислоты с N-, O-, P- и C-мононуклеофилами

Хромон-3-карбоновая кислота (**8**) как соединение, содержащее двойную связь с пуш-пульной активацией за счет акцепторных карбонильных групп и донорного атома O-1, является активным субстратом в нуклеофильных реакциях. Первичная атака нуклеофила чаще всего протекает по положению 2, несмотря на наличие в этой молекуле и других электрофильных центров, таких как атом C-4 и группа CO₂H. Кроме того, благодаря фенольному фрагменту, являющемуся хорошей уходящей группой, стадия присоединения обычно сопровождается раскрытием пиранового цикла и рециклизацией с участием карбонильных групп. При этом следует учитывать и тот факт, что, присоединяя нуклеофильную частицу, соединение **8** становится β-кетокислотой, которая при определенных условиях может легко декарбоксилироваться.

Таким образом, кислота **8**, в зависимости от условий проведения реакции и природы реагента, может выполнять роль как самой кислоты, так и 2,3-незамещенного хромона (**12**), 2-гидрокси-ω-формилацетофенона (**13**) и 4-гидрокси-3-формилкумарина (**14**) (рис. 3). Такая многолика реакционная способность делает хромон-3-карбоновую кислоту (**8**) и ее функциональные производные (эфиры, амиды и нитрилы) ценными субстратами для синтеза новых гетероциклов с потенциальной биологической активностью.

Важной структурной особенностью кислоты **8**, позволяющей причислить ее к высокоактивным и перспективным строительным блокам, является присутствие электроноакцепторной группы CO₂H, повышающей электрофильность атома C-2, с атаки которого и начинается взаимодействие с нуклеофильной частицей. Кроме того, отсутствие заместителя в положении 2 сводит к минимуму стерические затруднения для подхода нуклеофила.

Очевидно, что на основе кислоты **8** возможно получение ее амидов и эфиров (нитрилы получают из более доступных оксимов 3-формилхромон-3-карбоновой кислоты **9**).^{24,33} Этот переход осуществляют, главным образом, через хлорангидрид при обработке такими хлорирующими агентами, как тионилхлорид, хлорокись фосфора и

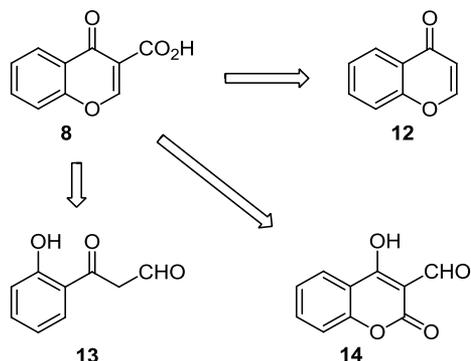
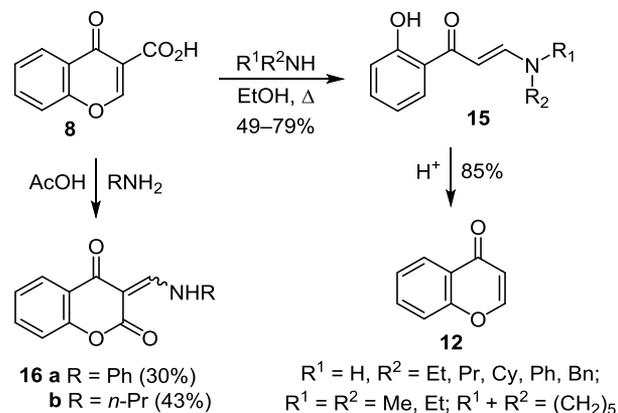


Рисунок 3. Хромон-3-карбоновая кислота (**8**) как синтетический эквивалент соединений **12–14**.

оксалилхлорид. Реакции хлорангидридов, в выделении которых чаще всего нет необходимости, с аминами или спиртами протекают быстро и дают соответствующие производные с высокими выходами. В последние годы наблюдается заметное увеличение числа публикаций, посвященных функциональным производным хромон-3-карбоновой кислоты, в связи с исследованием их действия на конкретные фармакологические мишени.^{7–14}

Реакции с N-нуклеофилами. Строение продуктов, образующихся при взаимодействии хромон-3-карбоновой кислоты (**8**) с аминами сильно зависит от природы взятого амина и условий проведения реакции. В этаноле первичные и вторичные амины сначала депротонируют кислоту **8**, что способствует ее декарбоксилированию, а затем атакуют электрофильный атом C-2 с раскрытием пиранового цикла и образованием с хорошими выходами енаминов **15**.^{34–36} Последние в кислых условиях легко циклизуются с отщеплением молекулы амина в хромон (**12**),³⁷ причем это превращение можно проводить без предварительного выделения енамина **15**^{35,36} (схема 3).

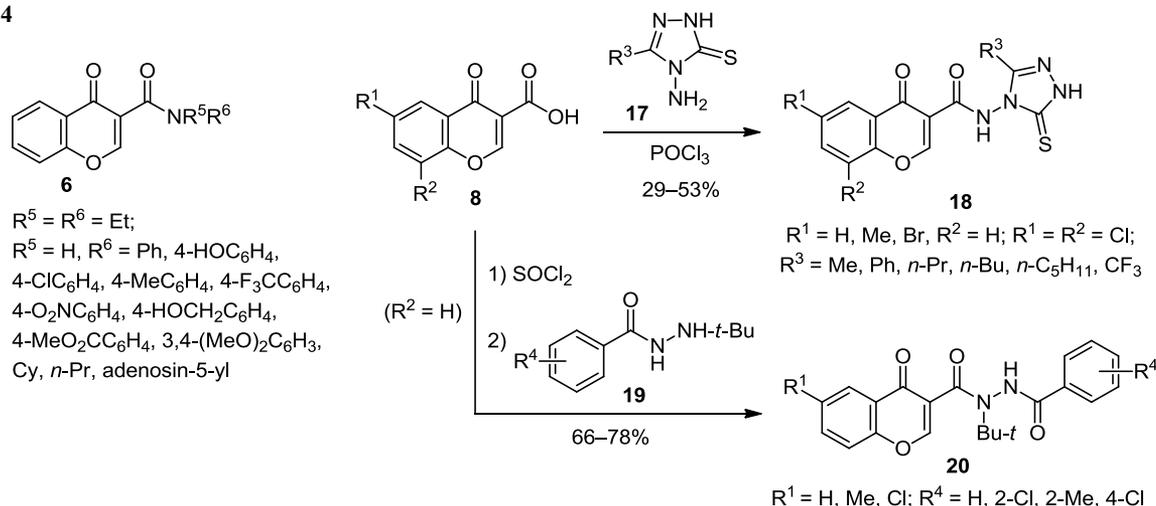
Схема 3



В ледяной уксусной кислоте анилин и *n*-пропиламин реагируют с кислотой **8** с образованием хромон-2,4-дионов **16a,b**. Как и в предыдущем случае, атака идет по атому C-2, но вместо декарбоксилирования происходит рециклизация, приводящая к формированию лактонного цикла с образованием смеси (*Z*-) и (*E*-) изомеров **16a,b**³⁶ (схема 3). Очевидно, что в этих условиях хромон-3-карбоновая кислота (**8**) выступает в роли синтетического эквивалента 4-гидрокси-3-формилкумарина (**14**).

Удобным и наиболее эффективным способом получения *N*-замещенных амидов кислоты **8** является взаимодействие ее с аминами в присутствии таких хлорирующих реагентов, как хлорокись фосфора,^{21,38} тионилхлорид^{26,39} и оксалилхлорид,^{12,22,40} а также с использованием активирующих агентов: карбонилдиимидазола (CDI),⁴¹ дидиклогексилкарбодиимид (DCC),⁴² и гексафторфосфатов [(бензотриазол-1-ил)окси]трис(диметиламино)фосфония (BOP) и [(бензотриазол-1-ил)окси]трис(пирролидино)фосфония (PyBOP).^{13,43–45} Реакция протекает через промежуточное образование активного ацилирующего агента, который далее

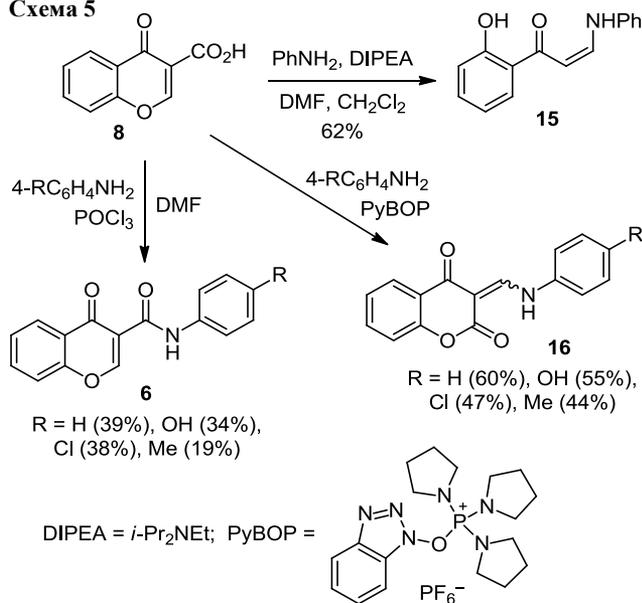
Схема 4



взаимодействует с находящимся в реакционной смеси амином. Таким способом с различными первичными и вторичными аминами был синтезирован широкий ряд амидов **6**. Например, *N,N*-диэтилхромон-3-карбоксамид был получен с выходом 59% при обработке кислоты **8** оксалилхлоридом в присутствии ДМФА, а затем диэтиламином при комнатной температуре.⁴⁰ 4-Амино-4,5-дигидро-1,2,4-триазол-5(1*H*)-тионы **17** реагируют с хромонами **8** в большом избытке хлорокси фосфора с образованием амидов **18**.²¹ В реакции кислоты **8** с *N'*-*tert*-бутилбензгидразидами **19** образуются продукты **20**, обладающие инсектицидной активностью²⁶ (схема 4).

В работе Боргеса с сотр.³⁸ изучено взаимодействие кислоты **8** с ароматическими аминами в различных условиях. В основной среде, как и ожидалось, происходит декарбоксилирование и образование аминокетона **15**. В то же время в присутствии таких активирующих агентов, как $POCl_3$ и $PyBOP$, образуются анилиды **6** и хромандионы **16** соответственно (схема 5).

Схема 5



Электрофильность карбонильной группы в положении 3 возрастает в ряду кислота – активированное производное – хлорангидрид, что влияет на структуру конечных продуктов реакции. Действительно, при использовании $PyBOP$ атака амином идет по положению 2 хромонной системы, но, благодаря защите, декарбоксилирование не происходит и образуются соединения **16**. В реакции анилинов с кислотой **8** в присутствии $POCl_3$ в диметилформамиде хлоркарбонильная группа превосходит по электрофильности атом С-2, что ведет к получению анилидов **6**.

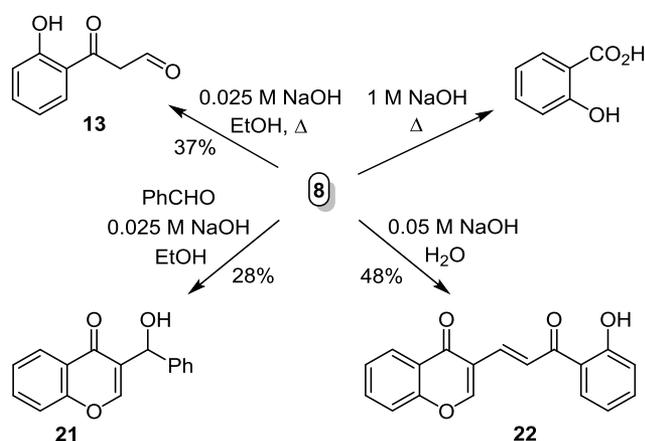
Литературные данные о взаимодействии хромон-3-карбоновой кислоты (**8**) с третичными аминами противоречивы. Так, Гош и Хан сообщили о ее декарбоксилировании под действием триэтиламина и пиридина,³⁵ в то время как в работе Ибрагима³⁶ сказано, что с третичными аминами она не реагирует.

Реакции с O-нуклеофилами. Действие на кислоту **8** гидроксида натрия дает разные продукты в зависимости от концентрации щелочи, среды и температурного режима. Было обнаружено, что при комнатной температуре никаких структурных изменений не происходит, в то время как при нагревании с 1 М $NaOH$ наблюдается расщепление хромонной системы до салициловой кислоты.³¹

Более разбавленные растворы $NaOH$ действуют на кислоту **8** совершенно иначе. Показано,³⁶ что обработка ее 0.025 М раствором $NaOH$ в кипящем этаноле приводит к 2-гидрокси- ω -формилацетофенону (**13**). При проведении этой же реакции в присутствии бензальдегида был выделен хромон **21** – продукт альдольной конденсации ацетофенона **13** с бензальдегидом. Использование 0.05 М раствора $NaOH$ при 70 °С ведет к самоконденсации интермедиата **13** в димер **22** (схема 6). Эти результаты хорошо согласуются с данными по превращениям 2-гидрокси- ω -формилацетофенона (**13**) в присутствии $NaOH$.⁴⁶

При действии нейтрального Al_2O_3 на 6-замещенные кислоты **8** образуются смеси продуктов, из которых соответствующие 2-гидроксиацетофеноны, хромоны **12**, халконы **22** и 2-гидрокси- ω -формилацетофеноны **13**

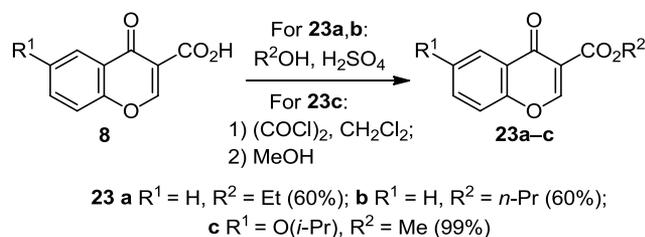
Схема 6



(в циклической хроманоновой форме) были выделены хроматографически.⁴⁷

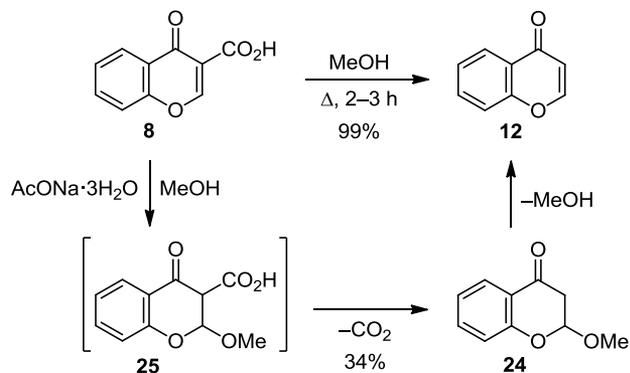
Этерификация хромон-3-карбоновых кислот **8** алифатическими спиртами может проводиться как напрямую, в условиях кислотного катализа, так и с использованием хлорангидрида, получаемого *in situ* (схема 7).^{8,25}

Схема 7



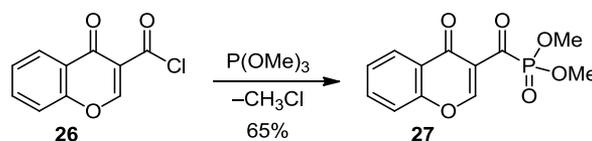
Для лучшего понимания реакционной способности хромон-3-карбоновой кислоты (**8**) интересны данные о ее устойчивости к декарбоксилированию в различных условиях. Установлено,^{28,48} что кипячение в толуоле в течение 5 ч не сопровождается химическими изменениями, в то время как метанол вызывает полное декарбоксилирование кислоты **8** в хромон (**12**) при 2–3-часовом кипячении. При действии метанола в присутствии ацетата натрия при комнатной температуре был выделен интермедиат **24**, что позволяет сделать вывод о предварительном образовании неустойчивой β -кетокислоты **25** (схема 8).

Схема 8



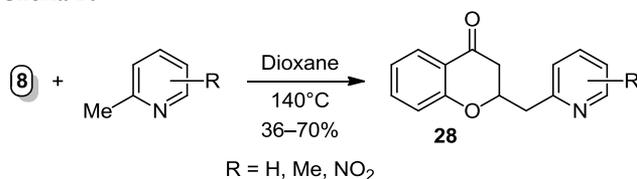
Реакция с Р-нуклеофилом. Сведения о взаимодействии кислоты **8** с Р-нуклеофилами в литературе отсутствуют. Известно лишь, что действие триметилфосфита в бензоле при 5 °С на хлорангидрид хромон-3-карбоновой кислоты (**26**) приводит к образованию α -кетофосфоната **27** по реакции Арбузова (схема 9).⁴⁹

Схема 9



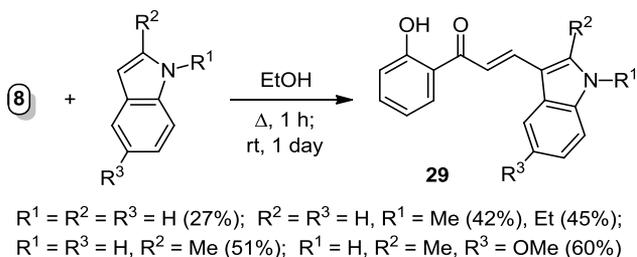
Реакции с С-нуклеофилами. Недавно была обнаружена некатализируемая реакция кислоты **8** с такими С-нуклеофилами, как 2-метилпиридин и его различные производные, включая α -метилированные пиазины, пиримидины, хинолины и изохинолины, протекающая по типу сопряженного нуклеофильного присоединения с последующим отщеплением CO₂, но без раскрытия пиринового цикла.⁵⁰ Установлено, что при нагревании реагентов в диоксане при 140 °С в течение 48 ч с хорошими выходами образуются 2-замещенные хроманоны **28** (схема 10). Присутствие карбоксильной группы обязательно и не сводится только к увеличению электрофильности атома С-2, так как 3-формил- и 3-ацетилхромоны в эту реакцию не вступают. Авторами предложен механизм этой интересной и важной реакции, включающий в себя межмолекулярное водородное связывание реагентов с последующим солеобразованием и переходом 2-метилпиридина в енаминную форму.⁵⁰

Схема 10



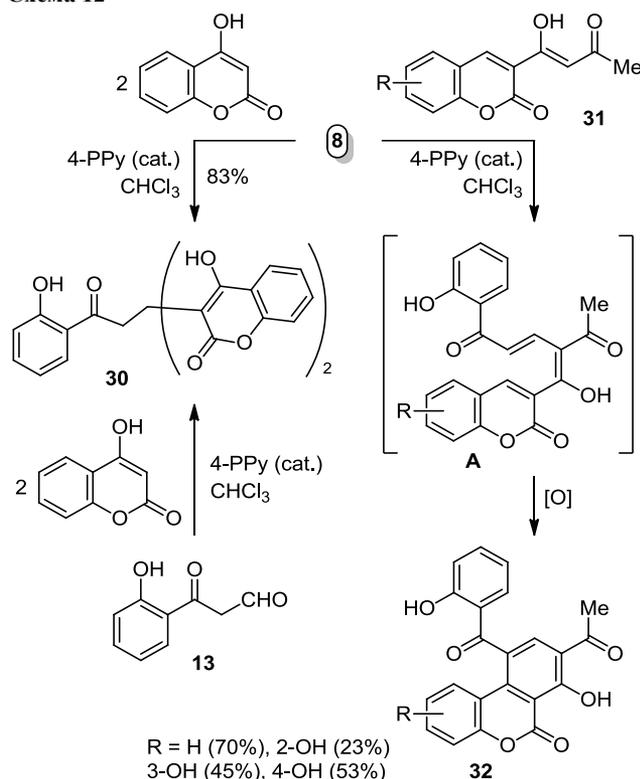
Мы нашли,⁵¹ что взаимодействие кислоты **8** с индолами в кипящем этаноле идет по механизму нуклеофильного 1,4-присоединения с последующим раскрытием пиринового цикла и декарбоксилированием. Эта реакция представляет собой новый метод получения *транс*-индолилхалконов **29** (выходы 27–60%), обладающих высокой биологической активностью (схема 11).^{52–55}

Схема 11



1 Реакция хромон-3-карбоновой кислоты (**8**) с 4-гидрокси-
2кумарином в присутствии 4-пирролидинилпиридина
3(4-PPy) в хлороформе приводит к продукту двойного
4михаэлевского присоединения **30**.⁵⁶ Хромонная
5система выступает здесь как синтетический эквивалент
62-гидрокси- ω -формацетофена (**13**), который также
7может быть использован в этой реакции (схема 12).
8Соединение **30** обладает активностью в отношении
9некоторых линий клеток лейкемии *in vitro*.⁵⁶ Анало-
10гичный бис-аддукт с индольными фрагментами вместо
114-гидроксикумариновых получен нами из хромона (**12**)
12и индола в присутствии MeSO₃H (этанол, –18 °С,
131 месяц) с выходом 11%.⁵¹

Схема 12



При взаимодействии кислоты **8** с 3-ацетоацетил-
кумарином **31** в условиях синтеза бис-аддукта **30** были
получены бензо[*c*]кумарины **32**.⁵⁷ Механизм этого превра-
щения включает 1,4-присоединение метиленактивного
кумарина **31**, декарбоксилирование, катализируемое
основанием 1,6-электроциклизацию интермедиата **A** и
окислительную ароматизацию (схема 12).

Недавно Ибрагим и Али^{36,58} изучили взаимодействие
хромон-3-карбоновой кислоты (**8**) с широким рядом
метиленактивных соединений, таких как малонитрил,
этилцианоацетат, хлор- и фенилацетонитрилы,
ацетилацетон, этилацетоацетат, димедон, диэтилмало-
нат, 1,3-дифенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-он и тиобарбитуро-
вая кислота. Все реакции проводили при кипячении в
абсолютном этаноле в присутствии нескольких капель
триэтиламина в течение 4 ч, и во всех случаях с
выходами от умеренных до хороших были получены
продукты, которым авторы приписали весьма экзоти-
ческие и неожиданные структуры **33–38** (схема 13).
Поскольку для доказательства их строения исполь-
зовались только стандартные спектральные методы без
привлечения 2D спектроскопии ЯМР для полного отне-
сения всех сигналов, приведенные структуры нельзя
считать строго доказанными и требуется дальнейшая
работа по их верификации.

Реакции хромон-3-карбоновой кислоты с бинуклеофилами

В отличие от большинства реакций с мононуклео-
филами, строение продуктов взаимодействия хромон-
3-карбоновой кислоты (**8**) с бинуклеофилами зачастую
бывает трудно предсказать *a priori*, что связано глав-
ным образом с региохимией процесса. В возникающем
интермедиате **39** имеются два электрофильных центра,
доступных для вторичной атаки нуклеофила, – на
атомах углерода карбонильной и карбоксильной групп
(если не происходит декарбоксилирование). В обоих
случаях атака внутреннего нуклеофила Y приводит к
образованию циклов одинакового размера, а феноль-
ный гидроксил может конкурировать с группой Y в
рецикликации по группе CO₂H (схема 14).

Схема 13

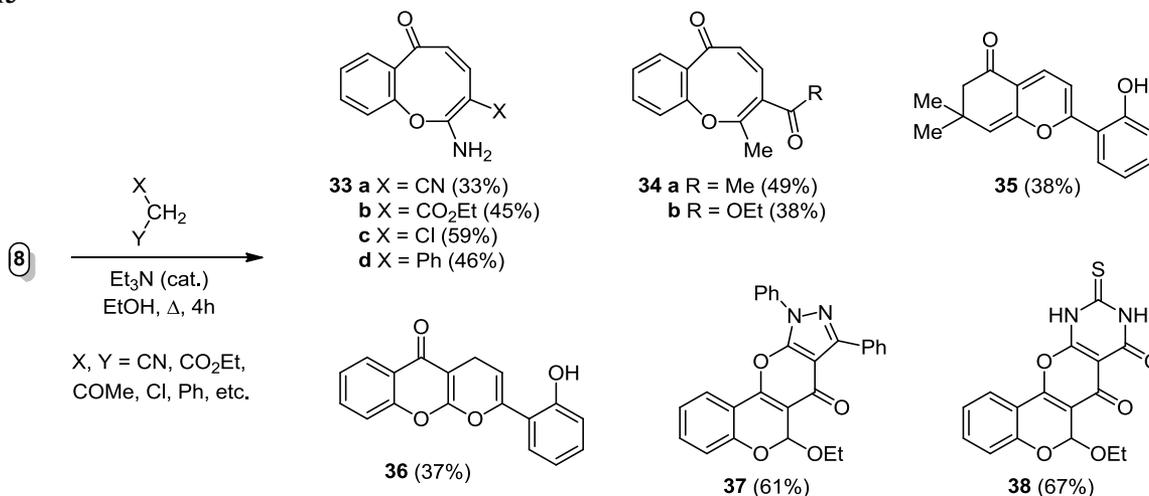
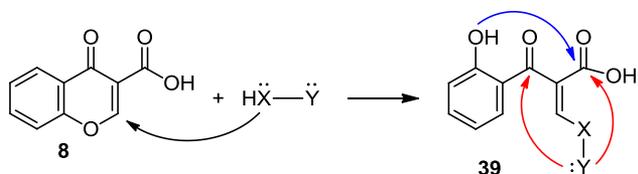


Схема 14



Именно трудности в установлении региохимии взаимодействия с бинуклеофилами являются главной причиной, из-за которой в литературе, посвященной исследованиям такого рода реакций, иногда встречаются сомнительные или противоречивые данные.

Реакции с N,N-бинуклеофилами и гидроксил-амином. Первая попытка изучить взаимодействие кислоты **8** с фенилгидразином, гуанидином и гидроксил-амином, предпринятая Гошем с сотр. в 1978 г., оказалась неудачной.⁵⁹ Продуктам этих реакций авторы приписали структуры **40–42**, которые в действительности оказались соединениями **43–45**.^{60–63} В реакции с гидразингидратом в уксусной кислоте продуктом, скорее всего, является пиразолокумарин **47**,^{36,63} а не хромено-пиразолон **46**, как указано в работе Жоу⁶⁴ (схема 15).

В дальнейшем было показано, что 4-гидразино-7-хлорхинолин реагирует с кислотой **8** в этаноле с образованием энгидразина **48**, который при 2-часовом кипячении в диметилформамиде дает пиразол **49a**. Аналогичная последовательность реакций кислоты **8** с цианоацетгидразидом привела к образованию соединений **50** и **49b**. В уксусной кислоте эти гидразины давали хромено[4,3-*c*]пиразолы **51** и **47**. Следует отметить, что взаимодействие кислоты **8** с гидразингидратом в этаноле также приводит к пиразолу **49b** с выходом 44% (схема 16).³⁶

При обработке кислоты **8** гидрохлоридом гидроксил-амина в присутствии KOH в этаноле при комнатной температуре в течение 24 ч образуется бисоксазолин **52**,^{65a} полученный также из хромона (**12**) в основной среде.^{65b}

При кипячении в этаноле кислота **8** реагирует с *o*-фенилендиамином по карбоксильной группе, угле-

Схема 16

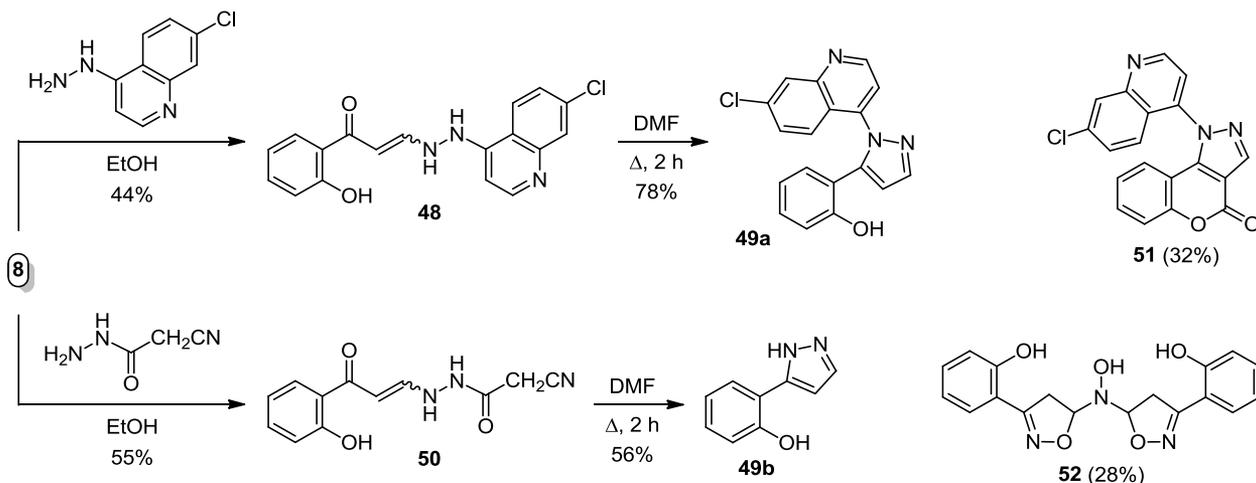
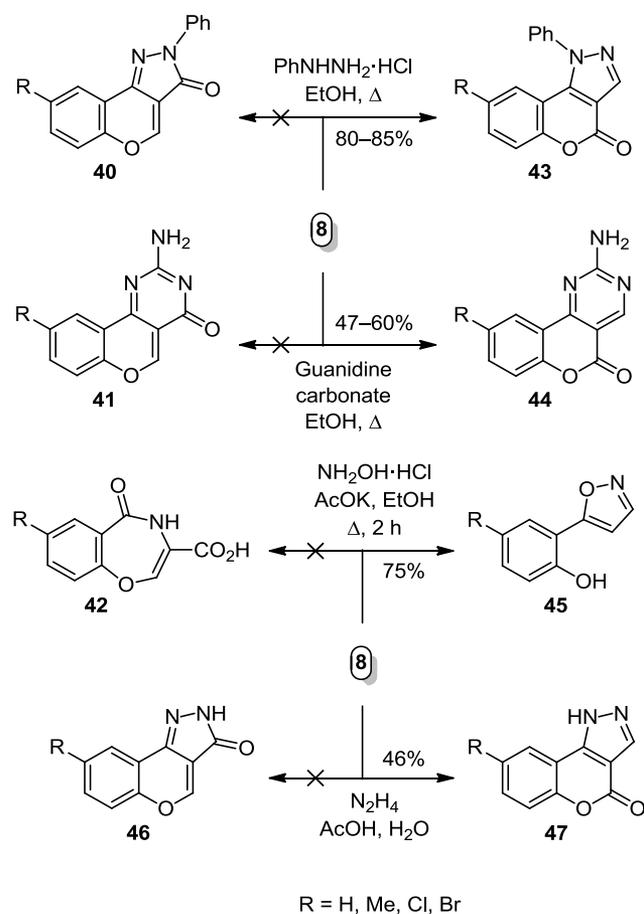
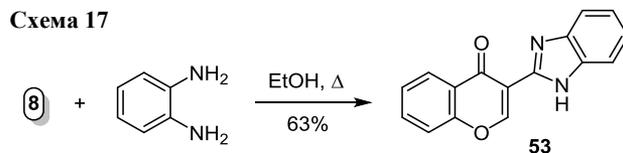


Схема 15



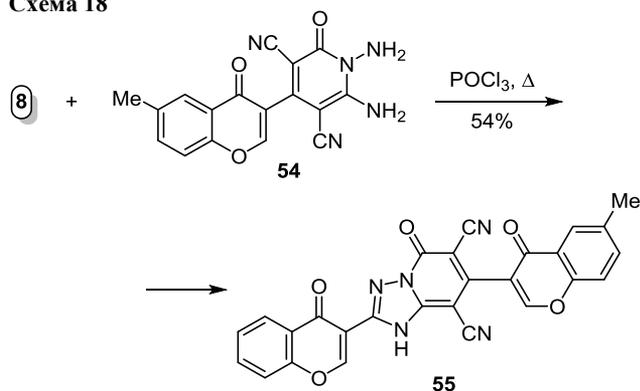
родный атом которой включается в состав бензимидазольного фрагмента. В результате с выходом 63% образуется 3-бензимидазоллилхромон **53** (схема 17).^{65c}

Схема 17



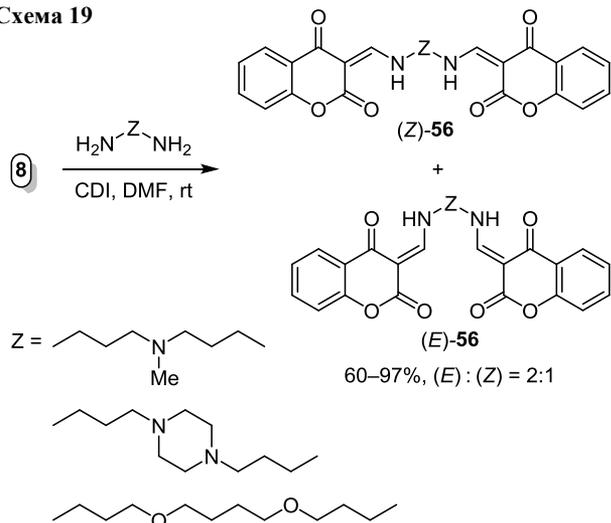
Гетероциклическое производное хромона **54**, в состав которого входит фрагмент 1,2-диамина, реагирует с кислотой **8** в присутствии POCl_3 аналогично, образуя соединение **55** с выходом 54% (схема 18).⁶⁶

Схема 18



Бисхромоны **56**, в которых гетероциклические фрагменты связаны линкерами различной длины, структурно сходны с веществами, интеркалирующими между основаниями ДНК. Синтез таких соединений из кислоты **8** и алифатических диаминов может быть осуществлен в ДМФА с использованием карбонилдиимидозола (CDI) в качестве активирующего агента (схема 19).⁶⁷ В этих условиях соединения **56** образуются с выходами 60–97% в виде стереоизомерной смеси (*E*)- и (*Z*)-изомеров в примерном соотношении 2:1. Установлено, что бисхромоны **56** ингибируют пролиферацию клеток меланомы *in vitro* в микромолярных концентрациях.⁶⁷

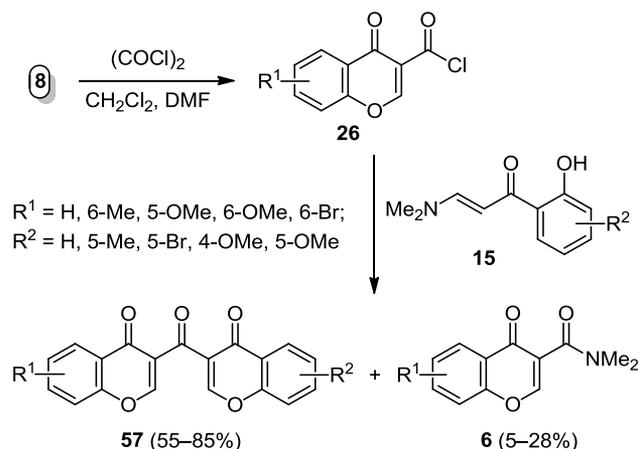
Схема 19



Таким образом, в реакциях с *N,N*-бинуклеофилами хромон-3-карбоновая кислота (**8**) дает либо соответствующие производные 4-гидрокси-3-формилкумарина (соединения **43**, **44**, **47**, **51** и **56**), либо декарбоксилируется и выступает в роли незамещенного хромона (соединения **45**, **48–50**). Исключением являются реакции с 1,2-диаминами, протекающие по карбоксильной группе.

Другие реакции по карбоксильной группе. Недавно были описаны еще две важные реакции по карбоксильной группе с участием енаминокетонов и карбодиимидов. Бисхромоны **57**, связанные посредством карбонильной группы, были получены Лангером и сотр.⁶⁸ взаимодействием енаминокетонов **15** с хлорангидридами **26**. Метод применим для синтеза как симметричных, так и несимметричных бисхромонов, наряду с которыми в качестве побочных продуктов выделены амиды **6**. Показано также, что соединения **57** обладают ингибиторной активностью в отношении щелочной фосфатазы млекопитающих (схема 20).

Схема 20



Некатализируемое нуклеофильное присоединение хромон-3-карбоновой кислоты (**8**) по связи $\text{C}=\text{N}$ дициклогексил- или диизопропилкарбодиимидов сопровождается последующим ацильным сдвигом $\text{O} \rightarrow \text{N}$ и приводит к выделению *N*-ацилкарбамидов **58a,b**, добавление к которым 4-PPy вызывает рециклизацию и образование пиримидиндионов **59a,b**. Реакция с толильным производным карбодиимида не останавливается на стадии ацилкарбамида **58c**, а сразу дает пиримидиндион **59c** (схема 21).⁶⁹

Схема 21

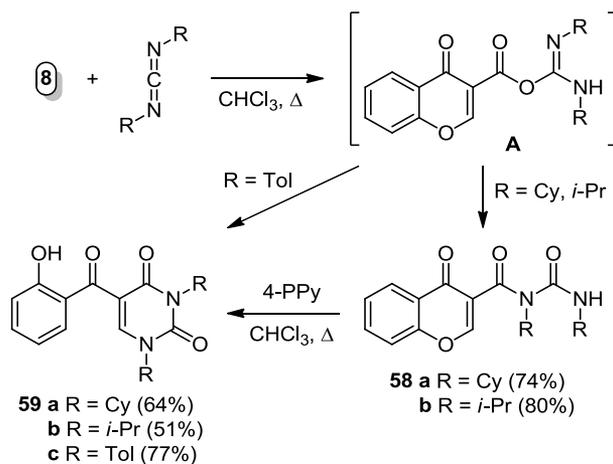
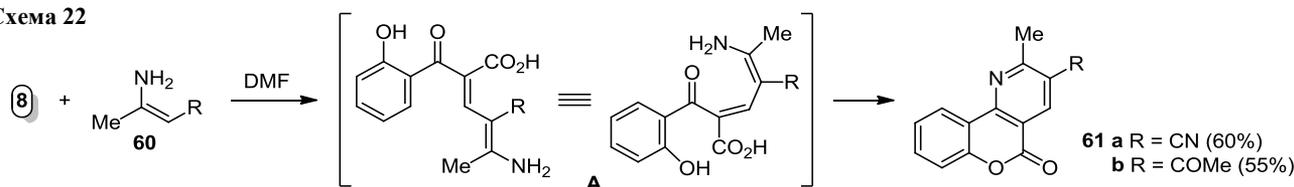


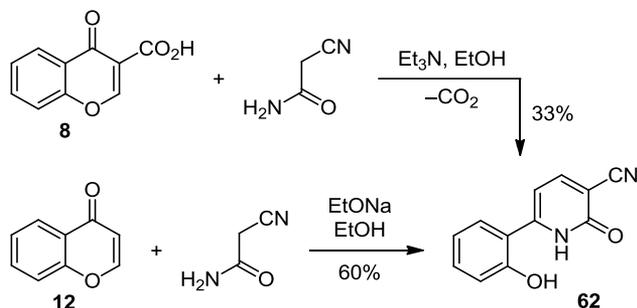
Схема 22



Реакции с C,N-бинуклеофилами. Несмотря на многообразие маршрутов реакции кислоты **8** с бинуклеофилами, ее взаимодействие с пуш-пульными енаминами **60** в ДМФА проходит однозначно и приводит к пиридо[3,2-*c*]кумаринам **61**. В этом случае енамин как C-нуклеофил атакует атом C-2 хромона с последующим раскрытием пиринового цикла (интермедиат **A**) и внутримолекулярной циклизацией с участием обоих электрофильных центров (схема 22).⁷⁰

Реакция кислоты **8** с амидом циануксусной кислоты в присутствии триэтиламина сопровождается декарбоксилированием и приводит к замещенному 2-пиридону **62** с выходом 33% (схема 23),³⁶ который также был получен в аналогичной реакции из хромона (**12**) в присутствии этилата натрия (выход 60%).⁷¹

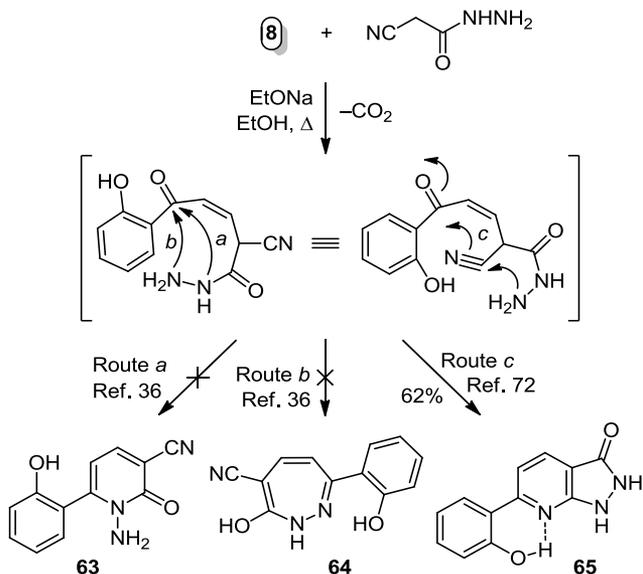
Схема 23



В работе Ибрагима³⁶ для продукта взаимодействия кислоты **8** с гидразидом циануксусной кислоты из двух предложенных структур **63** и **64** на основании спектра ЯМР ¹H предпочтение было отдано весьма сомнительной 1,2-дiazепиновой структуре **64** с енолизированной амидной карбонильной группой (схема 24).

Нами показано,⁷² что реакция в этом случае включает нуклеофильное присоединение метиленактивного гидразида по атому C-2 с последующим раскрытием пиринового цикла, декарбоксилированием и тандемной циклизацией в пиазоло[3,4-*b*]пиридин **65** (выход 62%), при которой карбонильная группа хромона **8** атакуется атомом азота не гидразиновой, а нитрильной группы (схема 24). Незамещенный хромон (**12**) реагирует с

Схема 24

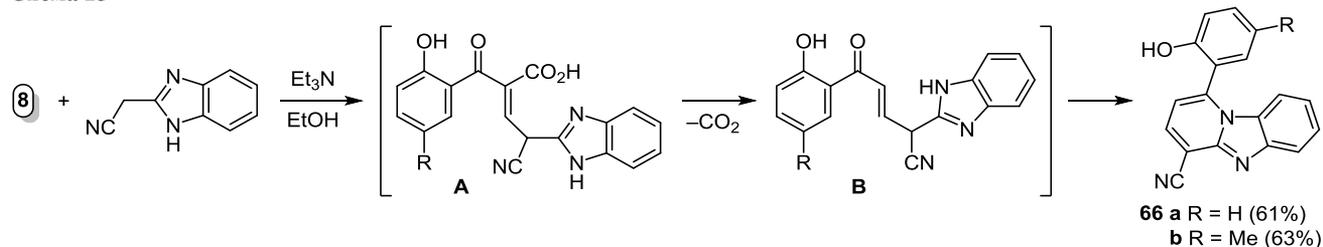


цианоацетгидразидом аналогично, образуя продукт **65** с выходом 58%.⁷²

Еще одним примером взаимодействия кислот **8** с 1,3-C,N-динуклеофилами является реакция с бензимидазолацетонитрилом при кипячении в абсолютном этаноле с добавлением триэтиламина в течение 30 мин, при которой с хорошими выходами образуются пиридобензимидазолы **66a,b**.⁷³ Реакция начинается с атаки C-нуклеофилом положения 2 с последующим раскрытием пиринового цикла (интермедиат **A**) и декарбоксилированием (интермедиат **B**), а завершается формированием пиридинового цикла с участием атома азота бензимидазольного цикла и карбонильной группы (схема 25).

Таким образом, хромон-3-карбоновая кислота (**8**) в реакциях с C,N-бинуклеофилами ведет себя как синтетический эквивалент незамещенного хромона (соединения **62**, **65** и **66**), однако имеется и исключение – реакция с пуш-пульными енаминами, в которых кислота **8** выступает в роли скрытого 4-гидрокси-3-формилкумарина (соединения **61a,b**).

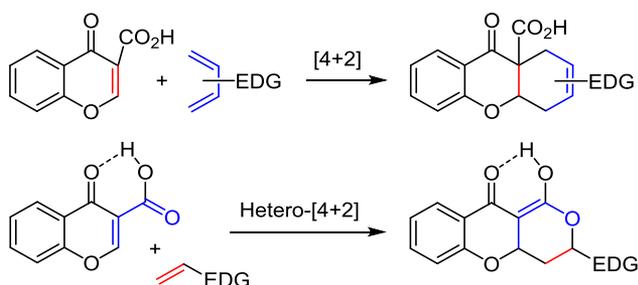
Схема 25



Реакции циклоприсоединения

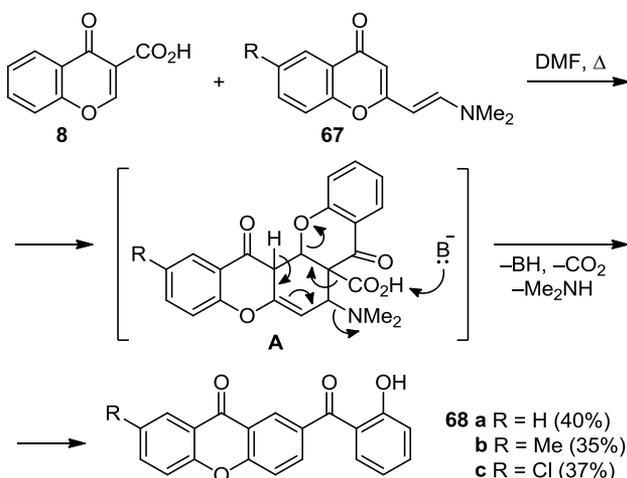
[4+2] Циклоприсоединение. Хромон-3-карбоновая кислота (**8**) является геминально активированным алкеном, что делает возможным ее участие в реакциях Дильса–Альдера в качестве диенофила. С другой стороны, наличие сопряженной гетеродиеновой системы связей C(2)=C(3)–C=O с участием карбонила карбоксильной группы, находящейся благодаря ВМВС в закрепленной *s-cis*-конформации, позволяет этой кислоте вступать в гетеро-реакции Дильса–Альдера с обращенными электронными требованиями в роли диена (схема 26).

Схема 26



Гош с сотр.⁷⁴ исследовали синтетические возможности хромоновых енаминов **67** и установили, что при использовании кислоты **8** в качестве диенофила с умеренными выходами образуются ксантоны **68a–c**. Хотя механизм реакции достоверно не установлен, авторы полагают, что она может протекать либо по пути [4+2] циклоприсоединения с участием интермедиата **A** (схема 27), либо как ступенчатый процесс, включающий присоединение по Михаэлю с последующей электроциклизацией.

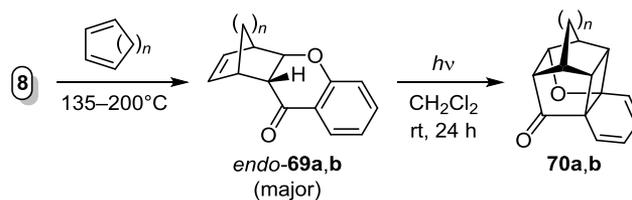
Схема 27



Попытка провести реакцию кислоты **8** с более простыми диенами, такими как 2,3-диметилбутadiен, привела к неразделимой смеси продуктов, в то время как 3-формилхромон (**9**) и метиловый эфир хромон-3-карбоновой кислоты (**23d**) дали продукты циклоприсоединения в тех же условиях (избыток диена, каталитическое количество TiCl₄).²⁹

Кутателадзе и сотр.⁷⁵ на основе реакции Дильса–Альдера с участием кислоты **8** и циклических диенов разработали двустадийный метод синтеза соединений с каркасной структурой **70**. В ходе циклоприсоединения происходит декарбоксилирование, а группа CO₂H играет роль активирующего заместителя. Важно отметить, что сам хромон (**12**) в эту реакцию не вступает. Преимущественно образующиеся *эндо*-аддукты **69a,b** при облучении ультрафиолетовым светом претерпевают внутримолекулярную [2+2] фотоциклизацию, образуя каркасные аддукты **70a,b** с хорошими выходами. Эта реакция является первым примером алкен–ареновой фотоциклизации в хромоновом ряду (схема 28).

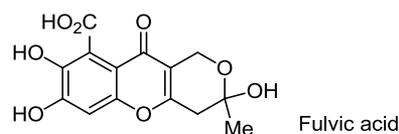
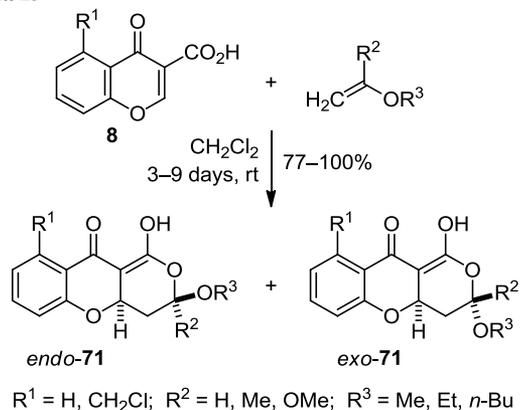
Схема 28



69 a n = 1, 55% *эндо* + 25% *экзо*; **b** n = 2, 70% *эндо* + 28% *экзо*
70 a n = 1 (90%), **b** n = 2 (70%)

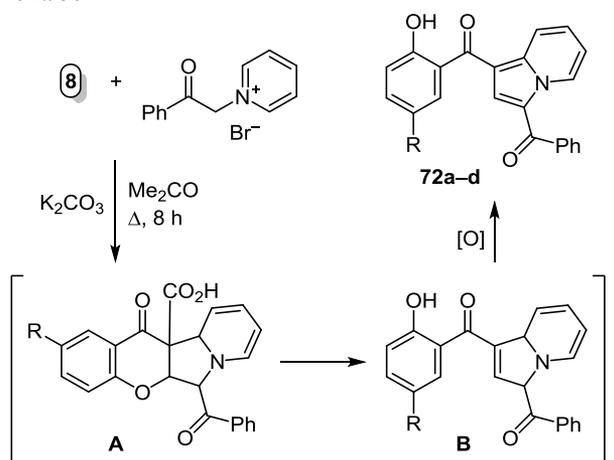
Впервые реакцию Дильса–Альдера с обращенными электронными требованиями между хромон-3-карбоновой кислотой (**8**), играющей роль гетеродиена, и виниловыми эфирами, включая диметилацеталь кетена, исследовали Коутс и Валлас в 1994 г.⁷⁶ Установлено, что при проведении реакции в дихлорметане при комнатной температуре в течение нескольких суток образуется смесь *эндо*- и *экзо*-изомеров **71** с существенным преобладанием первого (от 4:1 до 7:1). Циклоприсоединение с участием диметилацетала кетена протекает с более высокой скоростью и завершается за 15 мин. Следует отметить, что полученные аддукты близки по структуре к фульвой кислоте – метаболиту некоторых пенициллиновых грибов (схема 29).

Схема 29



[3+2] Циклоприсоединение. Единственным примером подобной реакции является взаимодействие хромон-3-карбоновой кислоты (**8**) и ее 6-замещенных производных с бромидом *N*-фенацилпиридиния в присутствии поташа в кипящем ацетоне в течение 8 ч (схема 30).⁷⁷ Первоначально возникающий циклоаддукт **A** декарбоксилируется с раскрытием пиринового цикла и дает интермедиат **B**, который окисляется на воздухе в индолизин **72**. Это же соединение образуется с почти количественным выходом из хромона (**12**) и бромида *N*-фенацилпиридиния.⁷⁸

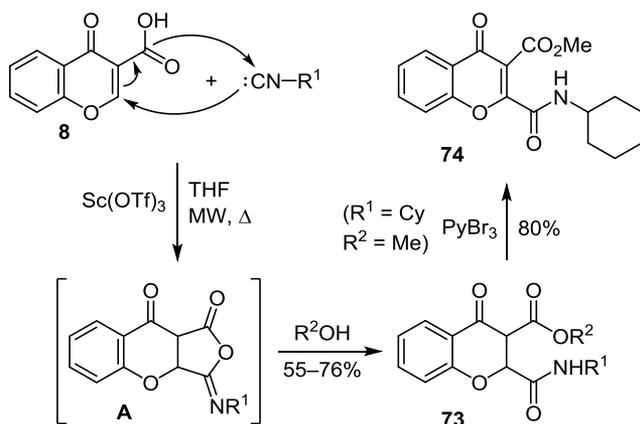
Схема 30



a R = H (42%), **b** R = Me (40%), **c** R = Cl (35%), **d** R = Br (30%)

[4+1] Циклоприсоединение. Недавно был описан синтез эфиров 2-карбоксамидо-4-оксохроман-3-карбоновой кислоты **73** путем [4+1] циклоприсоединения изонитрилов к хромон-3-карбоновой кислоте (**8**) с последующим нуклеофильным раскрытием интермедиата **A** под действием спиртов.³⁴ С наибольшими выходами эти соединения образуются в присутствии катализатора Sc(OTf)₃ при микроволновом облучении (MW) в растворе ТГФ (схема 31).

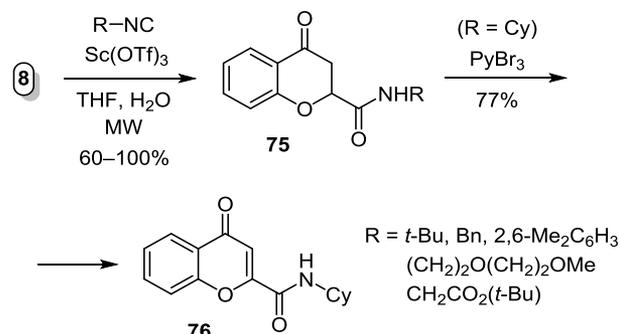
Схема 31



R¹ = Cy, *t*-Bu, 2,6-Me₂C₆H₃, MeO(CH₂)₂O(CH₂)₂;
R² = Me, Et, *t*-Bu, geranyl

При использовании в качестве нуклеофила воды образующаяся β-кетокислота подвергается декарбоксилированию и дает 4-оксохроман-2-карбоксамиды **75** (схема 32), некоторые из которых превосходят по антиоксидантной активности витамин Е и препарат Тролокс.⁷⁹ Стоит отметить, что хроманоны **73** и **75** могут быть окислены трибромидом пиридиния (PyBr₃) до соответствующих хромон-2-карбоксамидов **74** и **76** с высокими выходами (схемы 31, 32).³⁴

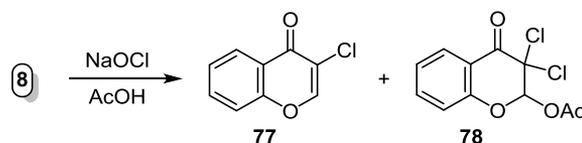
Схема 32



Электрофильные реакции по пириновому циклу

Несмотря на то, что для пиринового цикла хромон-3-карбоновой кислоты (**8**) реакции с электрофилами совсем нехарактерны, исторически вышло так, что первым описанным свойством этой кислоты оказалась именно реакция электрофильного присоединения с гипохлоритом натрия в уксусной кислоте, которая привела к образованию 3-хлорхромона (**77**) и хроманона **78** с выходами 41 и 29%, соответственно (схема 33).⁸⁰

Схема 33



Таким образом, характерные для хромон-3-карбоновой кислоты нуклеофильные реакции обычно начинаются с атаки атома С-2 хромонной системы с последующим раскрытием γ-пиринового цикла и рециклизацией по группе С=О или СО₂Н. Достаточно часто реакции сопровождаются декарбоксилированием, что позволяет рассматривать хромон-3-карбоновую кислоту как активированный к нуклеофильным атакам синтетический эквивалент хромона. Использование этой кислоты в реакциях циклоприсоединения открывает простой путь к синтезу конденсированных гетероциклических систем некоторых природных кислородсодержащих соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект № 14-13-00388).

Список литературы

- (a) Ellis, G. P. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1984, vol. 3, p. 647. (b) Phillips, A. J.; Henderson, J. A.; Jackson, K. L. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier, 2008, vol. 7, p. 337.
- Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893.
- Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 4960.
- Keri, R. S.; Budagumpi, S.; Pai, R. K.; Balakrishna, R. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 78, 340.
- Nawrot-Modranka, J.; Nawrot, E.; Graczyk, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 1301.
- Raj, T.; Bhatia, R. K.; Kapur, A.; Sharma, M.; Saxena, A. K.; Ishar, M. P. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 790.
- Thanigaimalai, P.; Hoang T. A. L.; Lee, K.; Sharma, V. K.; Bang, S.; Yun, J. H.; Roh, E.; Kimb, Y.; Jung, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 2531.
- Helguera, A. M.; Perez-Garrido, A.; Gaspar, A.; Reis, J.; Cagide, F.; Vina, D.; Cordeiro, M. N. D. S.; Borges, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 59, 75.
- Alcaro, S.; Gaspar, A.; Ortuso, F.; Milhazes, N.; Orallo, F.; Uriarte, E.; Yanez, M.; Borges, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2709.
- Legoabe, L. J.; Petzer, A.; Petzer, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 5480.
- Bolos, J.; Anglada, L.; Gubert, S.; Planas, J. M.; Agut, J.; Princep, M.; De La Fuente, A.; Sacristan, A.; Ortiz, J. A. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 5402.
- Inaba, T.; Tanaka, K.; Takeno, R.; Nagaki, H.; Yoshida, C.; Takano, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 131.
- Gaspar, A.; Reis, J.; Kachler, S.; Paoletta, S.; Uriarte, E.; Klotz, K.-N.; Moro, S.; Borges, F. *Biochem. Pharmacol.* **2012**, 84, 21.
- Gaspar, A.; Reis, J.; Matos, M. J.; Uriarte, E.; Borges, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 54, 914.
- Yoshida, M.; Saito, K.; Fujino, Y.; Doi, T. *Tetrahedron* **2014**, 70, 3452.
- Kobayashi, S.; Miyase, T.; Noguchi, H. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 319.
- Ellis, G. P.; Barker, G. *Prog. Med. Chem.* **1973**, 9, 65.
- Nohara, A.; Umetani T.; Sanno, Y. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1995.
- Ibrahim, M. A.; El-Gohary, N. M.; Said, S. *Heterocycles* **2015**, 91, 1863.
- Nohara, A.; Umetani, T.; Ukawa, K.; Sanno, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 2959.
- Cao, L.; Zhang, L.; Cui, P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, 40, 635. [Химия гетероцикл. соединений **2004**, 749.]
- Alexiou, P.; Parakyriakou, A.; Ntougkos, E.; Papano-phytou, C. P.; Liepouri, F.; Mettou, A.; Katsoulis, I.; Maranti, A.; Tsiliouka, K.; Strongilos, A.; Chaitidou, S.; Douni, E.; Kontopidis, G.; Kollias, G.; Couladouros, E.; Eliopoulos, E. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2014**, 347, 798.
- Ellis, G. P.; Hudson, H. V. *J. Chem. Res., Miniprint* **1985**, 12, 3830.
- Klutchko, S.; Cohen, M. P.; Shavel, J., Jr.; von Strandtmann, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, 11, 183.
- Ishizuka, N.; Matsumura, K.; Sakai, K.; Fujimoto, M.; Mihara, S.; Yamamori, T. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2041.
- Zhao, P.-L.; Li, J.; Yang, G.-F. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 1888.
- Machida, Y.; Nomoto, S.; Negi, S.; Ikuta, H.; Saito, I. *Synth. Commun.* **1980**, 10, 889.
- Cremins, P. J.; Wallace, T. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1602.
- Cremins, P. J.; Saengchantara, S. T.; Wallace, T. W. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3075.
- Okumura, K.; Kondo, K.; Oine, T.; Inoue, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 331.
- Klutchko, S.; Shavel, J., Jr.; von Strandtmann, M. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2436.
- Ghosh, T.; Patra, R.; Bandyopadhyay, C. *J. Chem. Res.* **2004**, 47.
- Nohara, A. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1187.
- Neo, Ana G.; Díaz, J.; Marcaccini, S.; Marcos, C. F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 3406.
- Ghosh, C. K.; Khan, S. *Synthesis* **1981**, 719.
- Ibrahim, M. A. *ARKIVOC* **2008**, (xvii), 192.
- Iaroshenko, V. O.; Mkrtchyan, S.; Gevorgyan, A.; Miliutina, M.; Villinger, A.; Volochnyuk, D.; Sosnovskikh, V. Ya.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 890.
- Cagide, F.; Silva, T.; Reis, J.; Gaspar, A.; Borges, F.; Gomes, L. R.; Low, J. N. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 2832.
- Josey, B. J.; Inks, E. S.; Wen, X.; Chou, C. J. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 1007.
- Schröder, N.; Lied, F.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 1448.
- Qiao, C.; Gupte, A.; Boshoff, H. I.; Wilson, D. J.; Bennett, E. M.; Somu, R. V.; Barry, C. E. III; Aldrich, C. C. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 6080.
- Desai, S.; Sun, W.; Gabriel, J.; Canney, D. J. *Heterocycl. Commun.* **2008**, 14, 129.
- Gaspar, A.; Reis, J.; Fonseca, A.; Milhazes, N.; Vina, D.; Uriarte, E.; Borges, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 707.
- Gaspar, A.; Silva, T.; Yanez, M.; Vina, D.; Orallo, F.; Ortuso, F.; Uriarte, E.; Alcaro, S.; Borges, F. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 5165.
- Borges, F.; Gaspar, A.; Garrido, J.; Milhazes, N.; Batoreu, M. WO Patent 2008/104925 A1
- Szell, T.; Sohar, P.; Horvath, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 2043.
- Ghosh, C. K.; Bhattacharyya, S. *Indian J. Chem.* **1999**, 38B, 166.
- Cremins, P. J.; Hayes, R.; Wallace T. W. *Tetrahedron* **1991**, 47, 9431.
- Kostka, K.; Modranka, R. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, 70, 29.
- Shao, Z.; Wang, L.; Xu, L.; Zhao, H.; Xiao, J. *RSC Adv.* **2014**, 4, 53188.
- Kornev, M. Yu.; Moshkin, V. S.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 858. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 858.]
- Yesuthangam Y.; Pandian, S.; Venkatesan, K.; Gandhidasan, R.; Murugesan, R. *J. Photochem. Photobiol., B* **2011**, 102, 200.
- Nam, N.-H.; Kim, Y.; You, Y.-J.; Hong, D.-H.; Kim, H.-M.; Ahn, B.-Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 179.
- Won, S.-J.; Liu, C.-T.; Tsao, L.-T.; Weng, J.-R.; Ko, H.-H.; Wang, J.-P.; Lin, C.-N. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 103.
- Nam, N.-H.; Kim, Y.; You, Y.-J.; Hong, D.-H.; Kim, H.-M.; Ahn, B.-Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 179.
- Talhi, O.; Schnekenburger, M.; Panning, J.; Pinto, D. G. C.; Fernandes, J. A.; Almeida Paz, F. A.; Jacob, C.; Diederich, M.; Silva, A. M. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 3008.
- Talhi, O.; Makhloufi-Chebli, M.; Pinto, D. C. G. A.; Hamdi, M.; Silva, A. M. S. *Synlett* **2013**, 24, 2559.
- Ibrahim, M. A.; Ali, T. E. *Turk. J. Chem.* **2015**, 39, 412.
- Ghosh, C. K.; Mukhopadhyay, K. K. *Synthesis* **1978**, 779.

60. (a) Chantegrel, B.; Nadi, A.-I.; Gelin, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 381. (b) Colotta, V.; Cecchi, L.; Melani, F.; Palazzino, G.; Filacchioni, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5165. (c) Steinführer, T.; Hantschmann, A.; Pietsch, M.; Weisfenfels, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 23. (d) Strakova, I.; Petrova, M.; Belyakov, S.; Strakovs, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, 39, 1608. [Химия гетероцикл. соединений **2003**, 1827.]
61. Chantegrel, B.; Nadi, A.-I.; Gelin, S. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4419.
62. Ibrahim, M. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, 24, 1754.
63. Trimeche, B.; Gharbi, R.; Houla, S. E.; Martin, M.-T.; Nuzillard, J. M.; Mighri, Z. *J. Chem. Res.* **2004**, 170.
64. Zhou, Z.-Z.; Yang, G.-F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 8666.
65. (a) Maib, P.; Jerzmanowska, Z. *Polish J. Chem.* **1982**, 56, 501. (b) Basiński, W.; Jerzmanowska, Z. *Polish J. Chem.* **1979**, 53, 229. (c) Risitano, F.; Grassi G.; Foti, F. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, 38, 1083.
66. Abdel-Megid, M.; Ibrahim, M. A.; Gabr, Y.; El-Gohary, N. M.; Mohamed, E. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, 50, 615.
67. Szulawska-Mroczek, A.; Szumilak, M.; Szczesio, M.; Olczak, A.; Nazarski, R. B.; Lewgowd, W.; Czyn, M.; Stanczak, A. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2013**, 346, 34.
68. Miliutina, M.; Ejaz, S. A.; Iaroshenko, V. O.; Villinger, A.; Iqbal, J.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 495.
69. Talhi, O.; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S. *Synlett* **2013**, 24, 1147.
70. Heber, D. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1987**, 320, 402.
71. Safrygin, A. V.; Anufriev, V. A.; Sosnovskikh V. Ya. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2013**, 62, 1299. [Изв. АН, Сер. хим. **2013**, 1299.]
72. Komev, M. Yu.; Moshkin, V. S.; Eltsov, O. S.; Sosnovskikh, V. Ya. *Mendeleev Commun.* **2016**, 26, 72.
73. Ibrahim, M. A. *Tetrahedron* **2013**, 69, 6861.
74. Ghosh, C. K.; Bhattacharyya, S.; Ghosh, C.; Patra, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 3005.
75. Valiulin, R. A.; Arisco, T. M.; Kutateladze, A. G. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1319.
76. Coutts, S.; Wallace T. W. *Tetrahedron* **1994**, 50, 11755.
77. Ghosh, C. K.; Sahana, S. *Indian J. Chem.* **1996**, 35B, 203.
78. Yokoe, I.; Matsumoto, S.; Shirataki, Y.; Komatsu, M. *Heterocycles* **1985**, 23, 1395.
79. Lee, H.; Lee, K.; Jung, J.-K.; Cho, J.; Theodorakis, E. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2745.
80. (a) Nohara, A.; Ukawa, K.; Sanno, Y. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1999. (b) Nohara, A.; Ukawa, K.; Sanno, Y. *Tetrahedron* **1974**, 30, 3563.