

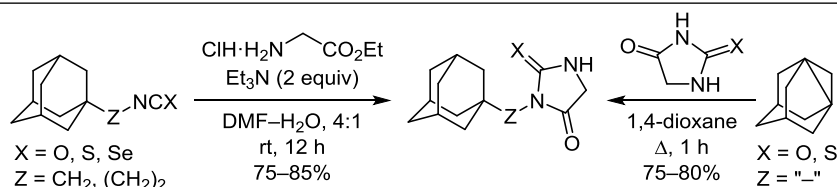
Синтез 3-адамантилсодержащих гидантоинов и их 2-тио(селено)аналогов

Владимир В. Бурмистров¹, Дмитрий А. Питушкин¹, Владимир В. Васипов²,
Владимир С. Дьяченко¹, Геннадий М. Бутов^{1*}

¹ Волжский политехнический институт,
филиал Волгоградского государственного технического университета,
ул. Энгельса, 42а, Волжский 404121, Россия; e-mail: butov@volpi.ru

² Федеральный исследовательский центр
"Всероссийский институт генетических ресурсов растений им. Н. И. Вавилова",
ул. Большая Морская, 42, Санкт-Петербург 190121, Россия; e-mail: vl.vasipov@gmail.com

Поступило 3.03.2019
Принято 25.03.2019



Реакцией (адамantan-1-илалкил)гетероалленов с гидрохлоридом этилового эфира глицина в мягких условиях синтезирован ряд 3-(адамantan-1-илалкил)-2-(*O,S,Se*)гидантоинов с выходами 75–85%. Разработан метод синтеза новых (адамantan-1-илалкил)-изоселеноцианатов – прекурсоров в синтезе адамантилсодержащих 2-селеногидантоинов. Впервые осуществлен синтез 3-(адамantan-1-ил)-2-(*O,S*)гидантоинов по реакции 2-(*O,S*)гидантоинов с 1,3-дегидроадамантаном в кипящем 1,4-диоксане за 1 ч с выходами 75–80%.

Ключевые слова: гидантоин, 1,3-дегидроадамantan, изо(тио,селено)цианаты, производные адамantanа, 2-селеногидантоин, 2-тиогидантоин.

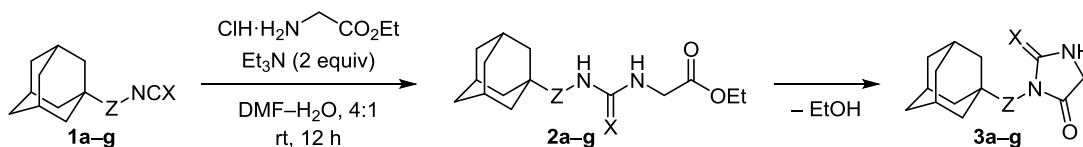
Производные имидазолидин-2,4-диона (гидантоина) исследуются в качестве противовоспалительных препаратов¹ и модуляторов ионных каналов.² Их 2-тиоаналоги проявляют противосудорожную,³ фунгицидную,⁴ противовирусную,⁵ антимуtagenную⁶ и иммуномодулирующую⁷ активность, а также перспективны для гормонезависимого лечения рака предстательной железы.⁸ Большинство работ по изучению биологической активности производных 2-тиогидантоина посвящены производным, полученным конденсацией с альдегидами.⁹ Среди производных 2-селеногидантоина обнаружены ингибиторы глюкозидаз¹⁰ и кандидаты в противораковые препараты.¹¹

Адамantanовый каркас является весьма привлекательным структурным фрагментом в медицинской химии,¹² однако публикации по синтезу 1-адамантилсодержащих гидантоинов ограничены примером получения 3-(адамantan-1-ил)гидантоина реакцией адамantanа с гидантоином в среде дымящей HNO_3 с выходом 71%.¹³ Сведения о адамантилсодержащих 2-тиогидантоинах представлены в патенте¹⁴ 5,5-дизамещенным производным без указания его физико-химических

или спектральных характеристик, а также соединением, в котором адамantanовый фрагмент связан с положением 3 ПЭГ линкером.¹⁵ Известен также не описанный в литературе, но коммерчески доступный 5-метил-3-[(3-хлор-1-адамантил)метил]тиогидантоин.¹⁶ Данные по синтезу 3-(адамantan-1-ил)-2-тиогидантоина и его 2-селеноаналога в литературе отсутствуют, хотя методы получения 3-замещенных тиогидантоинов известны еще с конца XIX в.¹⁷

Синтез 3-(адамantan-1-ил)- или 3-(адамantan-1-илалкил)гидантоинов, 2-тио- и 2-селеногидантоинов проводили в две стадии. Первая – включала взаимодействие (адамantan-1-ил)- или (адамantan-1-илалкил)-гетероалленов **1a–g** с гидрохлоридом этилового эфира глицина в присутствии Et_3N , а вторая – последующую циклизацию образовавшихся адамантилсодержащих этил-, этилтио- или этилселеноуреидоацетатов **2a–g** в соответствующие 3-(адамantan-1-илалкил)-2-(*O,S,Se*)гидантоины **3a–g**. В качестве исходных гетероалленов для синтеза были выбраны 1-изоцианатоадамantan (**1a**), 1-изотиоцианатоадамantan (**1b**), 1-(изоцианатометил)адамantan (**1c**), 1-(изотиоцианатометил)адамantan

Схема 1

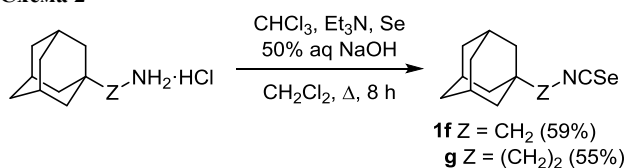


3 a X = O, Z = "-" (0%); b X = S, Z = "-" (0%); c X = O, Z = CH₂ (80%); d X = S, Z = CH₂ (85%);
e X = S, Z = (CH₂)₂ (75%); f X = Se, Z = CH₂ (80%); g X = Se, Z = (CH₂)₂ (80%)

(1d), 1-(2-изотиоцианатоэтил)адамантан (1e), (1-изо-селеноцианатометил)адамантан (1f) и 1-(2-изоселеноцианатоэтил)адамантан (1g) (схема 1).

Следует отметить, что в литературе описан метод получения только 1-адамантилизоселеноцианата из 1-адамантиламина,¹⁸ а 1-адамантилалкилизоселеноцианаты 1f,g оставались неизвестными. Они были синтезированы нами из гидрохлоридов 1-аминометиладамантана и 2-(адамантан-1-ил)этиламина соответственно действием CHCl₃, Et₃N, 50% NaOH и элементарного селена в среде CH₂Cl₂ (схема 2).¹⁹

Схема 2

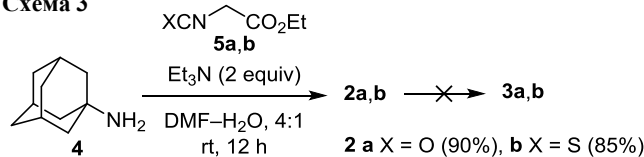


Ранее при проведении реакции этил-2-(изоцианато)-ацетата с гидрохлоридами адамантилсодержащих аминов в среде безводного ДМФА нами были получены эфиры *N*-(адамантан-1-ил)уреидоуксусных²⁰ и *N*-(адамантан-1-ил)тиоуреидоуксусных²¹ кислот 2a–e с почти количественными выходами, причем образования соединений 3a–g не наблюдалось. С учетом того, что наилучшие выходы тиогидантоинов при взаимодействии изоцианатов с аминами достигаются в системе ДМФА–H₂O, 4:1,²² реакцию с изотиоцианатами 1b,d,e и изоселеноцианатами 1f,g проводили в аналогичных условиях в присутствии двукратного мольного избытка Et₃N в течение 12 ч. В случае же легко гидролизуемых изоцианатов 1a,c процесс сначала проводили в безводном ДМФА, а через 4 ч после полной конверсии изоцианата до мочевины добавляли H₂O и оставляли реакционную смесь еще на 8 ч.

Последующая циклизация соединений 2a–g зависела от характера мостиковой группы Z, разделяющей 1-адамантановый заместитель и уреидную группу. При ее отсутствии циклизация соединений 2a–g в гидантоины не наблюдалась. В случае алкильных мостиков (Z = CH₂ и (CH₂)₂) в 3-(адамантан-1-илалкил)-гетероалленах 1c,d,e,f,g проходила циклоконденсация, причем скорость циклоконденсации гетероалленов с этиленовым мостиком была выше.

Невозможность получить соединения 3a,b из эфиров *N*-(адамантан-1-ил)уреидоуксусной и *N*-(адамантан-1-ил)тиоуреидоуксусной кислот 2a,b, вероятно, связана с объемом адамантанового заместителя, понижающего нуклеофильность атома азота N-1, что препятствует процессу циклизации. Попытка синтеза (тио)гидантоинов 3a,b реакцией 1-аминоадамантана 4 с гетероалленами 5a,b также не увенчалась успехом, и един-

Схема 3



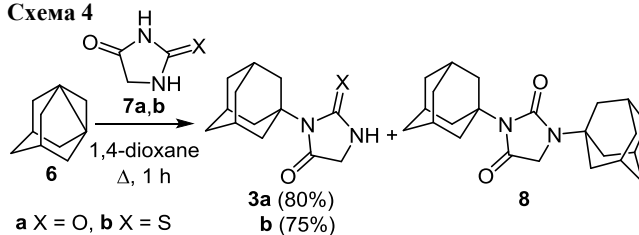
ственными продуктами реакции оказались соединения 2a,b (схема 3).

Эксперименты по циклоконденсации (тио)уреидоэфиров 2a,b в кипящем EtOH с добавлением концентрированной HCl,¹⁹ H₂SO₄²³ или CF₃CO₂H²⁴ не привели к успеху: реакция протекала неоднозначно и сопровождалась либо гидролизом сложнойэфирной группы, либо ее декарбоксилированием. В связи с этим для введения 1-адамантильной группы в положение 3 гидантоина 7a и 2-тиогидантоина 7b был использован 1,3-дегидроадамантан (1,3-ДГА) (6), который легко вступает в реакции с NH-кислотами, в частности с различными азолами.²⁵ При этом наличие двух связей N–H в исходных 2-(*O,S*)гидантоинах не исключало образования двух изомерных продуктов соответственно по связям H–N(1) и H–N(3).

Известно, что кислотность связи H–N(3) в соединениях 7a,b значительно превышает кислотность связи H–N(1), что показательно подтверждается спектрами ЯМР ¹H, в которых химические сдвиги протонов групп 1-NH и 3-NH составляют соответственно 7.70 и 10.62 м. д. для гидантоина 7a и 9.80 и 11.62 м. д. для 2-тиогидантоина 7b.²⁶ По-видимому, хемоселективность реакции с участием 1,3-ДГА (6) будет определяться различиями в NH-кислотности указанных связей.

Реакцию 1,3-ДГА (6) с соединениями 7a,b проводили в среде кипящего диоксана. Хромато-масс-спектрометрический анализ показал, что через 1 ч наблюдается полная конверсия 1,3-ДГА (6) с образованием продуктов 3a,b с выходами соответственно 80 и 75%. Кроме того, в случае гидантоина 7a в реакционной смеси было обнаружено соединение 8 (с *m/z* 368), продукт присоединения 1,3-ДГА (6) по обеим группам NH субстрата (схема 4).

Схема 4



Таким образом, в результате выполненного исследования разработан препаративно удобный метод синтеза новых (адамантан-1-илалкил)изоселеноцианатов –

предшественников при получении адамантилсодержащих 2-селеногидантоинов. Реакцией (адамантан-1-илалкил)-гетероалленов с гидрохлоридом этилового эфира глицина в мягких условиях получен ряд 3-(адамантан-1-илалкил)-2-(*O,S,Se*)гидантоинов, а взаимодействием (тио)гидантоинов с 1,3-дегидроадамантаном впервые синтезированы 3-(адамантан-1-ил)-2-(*O,S*)гидантоины. Выходы гидантоинов составили 75–85%.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500 (500 и 126 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт ТМС. Отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C выполнены на основании литературных данных.^{11,27} Масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Agilent GC 5975/MSD 7820 с капиллярной кварцевой колонкой HP-5MS длиной 30 м, газ-носитель гелий. Программируемый нагрев колонки от 80 до 280 °С, температура испарителя 250 °С. Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer Series II 2400.

Исходные 1-изоцианатоадамантан (**1a**), 1-аминоадамантан (**4**), этилизоцианатоацетат (**5a**), этилизотиоцианатоацетат (**5b**), гидрохлорид этилового эфира глицина, гидантоин (**7a**) и 2-тиогидантоин (**7b**) производства фирмы Aldrich использованы без очистки. 1-Изоцианатоадамантан (**1b**),²⁸ 1-(изоцианатометил)адамантан (**1c**),²⁹ 1-(изоцианатометил)адамантан (**1d**),²⁸ 1-(2-изоцианатоэтил)адамантан (**1e**),²⁸ и 1,3-дегидроадамантан (**6**)³⁰ получены по известным методикам.

1-Изоселеноцианатометил)адамантан (1f). К 5.0 г (25.0 ммоль) гидрохлорида 1-аминометиладамантана в 20 мл CH_2Cl_2 добавляют 4 мл Et_3N , 3 мл CHCl_3 , 0.3 г Аликвота 336 и 8 мл 50% раствора NaOH . Реакционную смесь кипятят в течение 4 ч, затем добавляют 5.0 г (63.3 ммоль) мелкодисперсного элементарного Se и продолжают кипятить еще в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляют 30 мл CH_2Cl_2 и 30 мл H_2O . Непрореагировавший Se отфильтровывают, органический слой отделяют и сушат над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывают, растворитель упаривают при пониженном давлении, продукт очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан. Выход 3.75 г (59%), светло-желтое твердое вещество, т. пл. 198–199 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.94 (2H, с, CH_2NCSe); 2.01 (3H, с, H Ad); 1.73–1.61 (6H, м, H Ad); 1.50 (6H, с, H Ad). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 255 $[\text{M}]^+$ (20), 149 $[\text{Ad-CH}_2]^+$ (100), 135 $[\text{Ad}]^+$ (50). Найдено, %: C 56.65; H 6.70; N 5.55. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NSe}$. Вычислено, %: C 56.69; H 6.74; N 5.51.

1-(2-Изоселеноцианатоэтил)адамантан (1g) получают по методике синтеза соединения **1f** из 2.0 г (11.2 ммоль) 2-(адамантан-1-ил)этиламина, 1.5 мл CHCl_3 , 0.15 г Аликвота 336, 5.0 г (63.3 ммоль) элементарного Se и 4 мл 50% раствора NaOH в 10 мл CH_2Cl_2 . Выход 1.65 г (55%), светло-желтое твердое вещество, т. пл. 78–79 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.60 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2NCSe); 1.98 (3H, с, H Ad); 1.73–1.61 (6H, м, H Ad); 1.56 (2H, т, $J = 8.0$, AdCH_2); 1.49 (6H, с, H Ad). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %):

269 $[\text{M+H}]^+$ (40), 188 $[\text{M-Se}]^+$ (20), 163 $[\text{Ad-CH}_2\text{-CH}_2]^+$ (70), 149 $[\text{Ad-CH}_2]^+$ (3), 135 $[\text{Ad}]^+$ (100). Найдено, %: C 58.18; H 7.16; N 5.25. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NSe}$. Вычислено, %: C 58.21; H 7.14; N 5.22.

3-(Адамантан-1-ил)имидазолидин-2,4-дион (3a). К раствору 0.5 г (5.0 ммоль) имидазолидин-2,4-диона (**7a**) в 25 мл безводного 1,4-диоксана добавляют 0.8 г (6.0 ммоль) свежеперегнанного 1,3-ДГА **6**. Реакционную смесь выдерживают при температуре кипения растворителя в течение 1 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, а продукт перекристаллизуют из CHCl_3 . Выход 0.93 г (80%), белое твердое вещество, разлагается без плавления при нагревании выше 250 °С (т. разл. 250 °С¹³). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 9.68 (1H, с, NH); 3.96 (2H, с, NHCH_2); 2.13–1.57 (15H, м, H Ad). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 170.5 (NC(O)CH_2); 157.5 (NC(O)NH); 45.5 (C Ad); 44.3 (CH_2NH); 40.4 (3CH Ad); 35.4 (3CH₂ Ad); 29.5 (3CH₂ Ad). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 234 $[\text{M}]^+$ (42), 178 $[\text{Ad-NH-C=O}]^+$ (85), 135 $[\text{Ad}]^+$ (100). Найдено, %: C 66.59; H 7.79; N 12.00. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 66.64; H 7.74; N 11.96.

3-(Адамантан-1-ил)-2-тиоксоимидазолидин-4-он (3b) получают по методике синтеза соединения **3a** из 0.58 г (5.0 ммоль) 2-тиоксоимидазолидин-4-она (**7b**) и 0.8 г (6.0 ммоль) свежеперегнанного 1,3-ДГА (**6**). Выход 0.92 г (75%), коричневое твердое вещество, т. пл. 220–222 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.40 (1H, с, NH); 2.74 (2H, с, NHCH_2); 2.13–1.57 (15H, м, H Ad). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 184.8 (C=S); 171.9 (C=O); 59.3 (CH_2NH); 48.6 (C Ad); 41.4 (3CH Ad); 36.4 (3CH₂ Ad); 30.5 (3CH₂ Ad). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 250 $[\text{M}]^+$ (73), 135 $[\text{Ad}]^+$ (83), 116 $[\text{M-Ad}]^+$ (100). Найдено, %: C 62.42; H 7.22; N 11.24; S 12.77. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 62.37; H 7.25; N 11.19; S 12.81.

3-[(Адамантан-1-ил)метил]имидазолидин-2,4-дион (3c). К раствору 1.00 г (5.23 ммоль) 1-(изоцианатометил)адамантана (**1c**) в 8 мл безводного ДМФА добавляют 0.73 г (5.23 ммоль) гидрохлорида этилового эфира глицина и 1.05 г (10.46 ммоль) Et_3N . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч до полной конверсии изоцианата. Затем добавляют 2 мл H_2O и перемешивают при комнатной температуре еще в течение 8 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, а продукт кристаллизуют из EtOH . Выход 1.04 г (80%), т. пл. 215–216 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.97 (1H, с, NH); 3.91 (2H, с, NHCH_2); 3.02 (2H, с, AdCH_2); 1.90 (3H, с, H Ad); 1.67–1.44 (12H, м, H Ad). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 172.7 (C=O); 158.3 (C=O); 49.2 (AdCH_2); 45.8 (CH_2NH); 40.3 (3CH Ad); 36.3 (3CH₂ Ad); 34.8 (C Ad); 27.7 (3CH₂ Ad). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 248 $[\text{M}]^+$ (10), 135 $[\text{Ad}]^+$ (100). Найдено, %: C 67.75; H 8.09; N 11.32. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 67.72; H 8.12; N 11.28.

3-[(Адамантан-1-ил)метил]-2-тиоксоимидазолидин-4-он (3d). В 8 мл ДМФА растворяют 1.00 г (4.83 ммоль) 1-(изоцианатометил)адамантана (**1d**) и добавляют 0.67 г (4.83 ммоль) гидрохлорида этилового эфира глицина, 0.97 г (9.66 ммоль) Et_3N и 2 мл H_2O . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении, а продукт перекристаллизуют

вают из EtOH. Выход 1.08 г (85%), светло-желтое твердое вещество, т. пл. >150 °С (с возг.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.36 (1H, с, NH); 4.13 (2H, с, NHCH₂); 3.42 (2H, с, AdCH₂); 1.90–1.46 (15H, м, H Ad). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 185.1 (C=S); 171.8 (C=O); 56.4 (AdCH₂); 48.1 (CH₂NH); 40.9 (3CH Ad); 36.4 (3CH₂ Ad); 27.9 (C Ad); 27.8 (3CH₂ Ad). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 264 [M]⁺ (75), 231 [M–S]⁺ (15), 207 [Ad–NCS]⁺ (14), 191 [Ad–NCO]⁺ (3), 135 [Ad]⁺ (100). Найдено, %: C 63.57; H 7.60; N 10.55; S 12.15. C₁₄H₂₀N₂OS. Вычислено, %: C 63.60; H 7.63; N 10.60; S 12.13.

3-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-2-тиоксоимидазолидин-4-он (3e) получают по методике синтеза соединения **3c** из 1.00 г (4.52 ммоль) 1-(2-изотиоцианатоэтил)адамантана (**1e**), 0.63 г (4.52 ммоль) гидрохлорида этилового эфира глицина и 0.92 г (9.04 ммоль) Et₃N. Выход 0.94 г (75%), светло-желтое твердое вещество, т. пл. 180–181 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 10.10 (1H, с, NH); 4.09 (2H, с, NHCH₂); 3.69–3.64 (2H, м, NCH₂); 1.92 (3H, с, H Ad); 1.68–1.48 (12H, м, H Ad); 1.31–1.26 (2H, м, AdCH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 183.1 (C=S); 172.4 (C=O); 76.6 (NHCH₂CH₂); 41.5 (3C, Ad); 40.9 (NCH₂); 36.4 (3CH Ad); 35.2 (NHCH₂CH₂); 31.4 (C Ad); 27.8 (3CH₂ Ad). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 278 [M]⁺ (4), 245 [M–S]⁺ (100), 143 [M–Ad] (15), 135 [Ad]⁺ (12), 117 [M–AdCH₂CH₂] (35). Найдено, %: C 64.68; H 7.99; N 10.02; S 11.48. C₁₅H₂₂N₂OS. Вычислено, %: C 64.71; H 7.97; N 10.06; S 11.52.

3-[2-(Адамантан-1-ил)этил]-2-селеноксоимидазолидин-4-он (3g) получают по методике синтеза соединения **3c** из 0.50 г (1.86 ммоль) 1-(2-изоселеноцианатоэтил)адамантана (**1g**), 0.26 г (1.86 ммоль) гидрохлорида этилового эфира глицина и 0.38 г (3.72 ммоль) Et₃N. Выход 0.48 г (80%), светло-коричневое твердое вещество, т. разл. 130 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 7.94 (1H, с, NH); 3.87 (2H, с, NHCH₂); 3.15 (2H, с, AdCH₂CH₂); 1.93–1.47 (15H, м, H Ad); 1.20 (2H, д, J = 7.7, AdCH₂CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 171.8 (C=O); 142.5 (C=Se); 44.3 (AdCH₂CH₂); 42.0 (CH₂NH); 41.6 (3CH Ad); 36.5 (3CH₂ Ad); 34.3 (AdCH₂CH₂); 31.5 (C Ad); 28.0 (3CH₂ Ad). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 326 [M]⁺ (11), 245 [M–Se]⁺ (14), 205 [AdCH₂CH₂NCO]⁺ (32), 135 (100). Найдено, %: C 55.42; H 6.79; N 8.65. C₁₅H₂₂N₂OSe. Вычислено, %: C 55.38; H 6.82; N 8.61.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки Российской Федерации в рамках базовой части государственного задания на 2017–2019 гг. (проект 4.7491.2017/БЧ) на оборудовании, приобретенном по Программе стратегического развития Волгоградского государственного технического университета на 2012–2016 гг.

Список литературы

- Ma, L.; Pei, H.; Lei, L.; He, L.; Chen, J.; Liang, X.; Peng, A.; Ye, H.; Xiang, M.; Chen, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *92*, 178.
- Balansa, W.; Islam, R.; Gilbert, D. F.; Fontaine, F.; Xiao, X.; Zhang, H.; Piggott, A. M.; Lynch, J. W.; Capon, R. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4420.
- Dang, P.; Madan, A. K. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1994**, *34*, 1162.
- Lindel, T.; Hoffmann, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8935.
- Yong, X.; Su, M.; Wan, W.; You, W.; Lu, X.; Qu, J.; Liu, R. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 1591.
- Takahashi, A.; Matsuoka, H.; Ozawa, Y.; Uda, Y. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 5037.
- Blanc, M.; Cussac, M.; Boucherle, A.; Leclerc, G. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 839.
- Tran, C.; Ouk, S.; Clegg, N. J.; Chen, Y.; Watson, P. A.; Arora, V.; Wongvipat, J.; Smith-Jones, P. M.; Yoo, D.; Kwon, A.; Wasielewska, T.; Welsbie, D.; Chen, C. D.; Higano, C. S.; Beer, T. M.; Hung, D. T.; Scher, H. I.; Jung, M. E.; Sawyers, C. L. *Science* **2009**, *324*, 787.
- (a) Wu, F.; Jiang, H.; Zheng, B.; Kogiso, M.; Yao, Y.; Zhou, C.; Li, X.-N.; Song, Y. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 6899. (b) Beloglazkina, E. K.; Majouga, A. G.; Yudin, I. V.; Frolova, N. A.; Zyk, N. V.; Dolzhikova, V. D.; Moiseeva, A. A.; Rakhimov, R. D.; Butin, K. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2006**, *55*, 1015. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2006**, 978.]
- Merino-Montiel, P.; López, Ó.; Álvarez, E.; Fernández-Bolaños, J. G. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4888.
- Ivanenkov, Y. A.; Veselov, M. S.; Rezekin, I. G.; Skvortsov, D. A.; Sandulenko, Y. B.; Polyakova, M. V.; Bezrukov, D. S.; Vasilevsky, S. V.; Kukushkin, M. E.; Moiseeva, A. A.; Finko, A. V.; Koteliansky, V. E.; Klyachko, N. L.; Filatova, L. A.; Beloglazkina, E. K.; Zyk, N. V.; Majouga, A. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 802.
- (a) Wanka, L.; Iqbal, K.; Schreiner, P. R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516. (b) Zefirov, N. A.; Hoppe, M.; Kuznetsova, I. V.; Chernyshov, N. A.; Grishin, Yu. K.; Maloshitskaya, O. A.; Kuznetsov, S. A.; Zefirova, O. N. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 308.
- Osipov, D. V.; Demidov, M. R.; Osyanin, V. A.; Skomorokhov, M. Yu.; Klimochkin, Yu. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 906. [*Журн. орган. химии* **2016**, *52*, 911.]
- Volkman, R. A.; Jasy, V. J.; Bright, G. M.; Villalobos, A.; Seymour, P. A. WO Patent 9529909.
- Gustafson, J. L.; Neklesa, T. K.; Cox, C. S.; Roth, A. G.; Buckley, D. L.; Tae, H. S.; Sundberg, T. B.; Stagg, B.; Hines, J.; McDonnell, D. P.; Norris, J. D.; Crews, C. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 9659.
- <http://online.aurorafinechemicals.com/info?ID=A17.189.041>
- Aschan, O. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 420.
- Zakrzewski, J.; Huras, B.; Kielczewska, A. *Synthesis* **2016**, 85.
- Ryzek, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 665.
- Burmistrov, V. V.; Butov, G. M.; D'yachenko, V. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 582. [*Журн. орган. химии* **2016**, *52*, 594.]
- Burmistrov, V. V.; Pitushkin, D. A.; Vasipov, V. V.; Butov, G. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1176. [*Журн. орган. химии* **2017**, *53*, 1162.]
- Jangale, A. D.; Wagh, Y. B.; Tayade, Y. A.; Dalal, D. S. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 1876.
- Wolfe, D. M.; Schreiner, P. R. *Synthesis* **2007**, 2002.
- Elmore, D. T.; Toseland, P. A. *J. Chem. Soc.* **1954**, 4533.
- (a) Butov, G. M.; Lysykh, B. A.; Dalinger, I. L.; Vatsadze, I. A.; Shkineva, T. K.; Klimochkin, Yu. N.; Osyanin, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 752. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 816.] (b) Butov, G. M.; Mokhov, V. M.; Parshin, G. Yu.; Lysykh, B. A.; Konyushkin, L. D.; Firgang, S. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 150. [*Журн. орган. химии* **2011**, *47*, 150.]
- Osz, E.; Szilagy, L.; Marton, J. *J. Mol. Struct.* **1998**, *442*, 267.
- Sarneski, J. E.; Surprenant, H. L.; Molen, F. K.; Reilley, C. N. *Anal. Chem.* **1975**, *47*, 2116.
- (a) Burmistrov, V.; Pitushkin, D.; Butov, G. *SynOpen* **2017**, 121. (b) Pitushkin, D. A.; Burmistrov, V. V.; Butov, G. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1475. [*Журн. орган. химии* **2018**, *54*, 1463.]
- Butov, G. M.; Burmistrov, V. V.; Pitushkin, D. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 673. [*Журн. орган. химии* **2017**, *53*, 667.]
- Pincock, R. E.; Schmidt, J.; Scott, W. B.; Torupka, E. J. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3958.