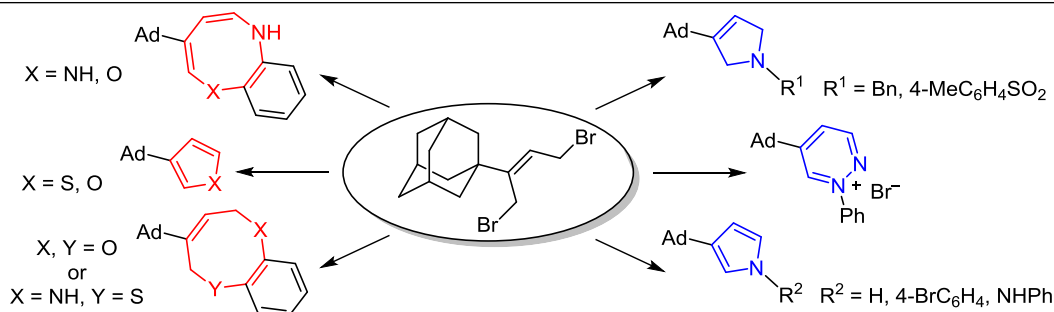


Гетероциклы на основе 1-((Z)-1,4-дибромбут-2-ен-2-ил)адамантана

Марат Р. Баймуратов^{1*}, Марина В. Леонова¹, Юрий Н. Климочкин¹

¹ Самарский государственный технический университет, ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия; e-mail: baimuratov.mr@samgtu.ru

Поступило 23.09.2020
Принято 11.12.2020



Исходя из превращений 1-((Z)-1,4-дибромбут-2-ен-2-ил)адамантана показана возможность построения разнообразных N-, S-, O-содержащих гетероциклических систем, получены адамантилсодержащие пирролины, пирролы, соль пиридазиния, фуран, тиофен, (дигидро)-1,6-бензодиоксоцин, диазоцин, оксазоцин, тиазоцин. Обнаружено, что образующиеся в результате реакций дигидропроизводные нестабильны и могут легко окисляться кислородом воздуха до соответствующих гетероароматических соединений.

Ключевые слова: адамантан, аллилгалогениды, 1,4-диазоцин, 1,4-диоксоцин, пирролины, фуран, каркасные соединения, окисление, реакции гетероциклизации, реакция Дильса–Альдера.

Синтез гетероциклических соединений с участием функционально замещенных алкенов – актуальная и интенсивно развивающаяся область органической химии.¹ Аллилгалогениды, зачастую являющиеся удобными прекурсорами для получения функционализированных алкенов, обладают значительным синтетическим потенциалом и находят широкое применение в органическом синтезе, в том числе для получения природных соединений.² На основе аллилгалогенидов реакциями гетероциклизации, электроциклизации и др.³ может быть сконструировано большое разнообразие N-, S-, O-содержащих гетероциклических систем. При этом сведения об использовании аллилгалогенидов, содержащих каркасный фрагмент, в синтезе гетероциклических соединений немногочисленны.^{1g,4}

Большая часть современных лекарственных веществ содержит в своих структурах гетероциклы. Среди соединений с полиэдранными фрагментами также найдены соединения с широким спектром биологической активности.⁵ Высокая липофильность каркасного фрагмента позволяет таким соединениям легко проникать через клеточные мембраны, повышая таким образом биодоступность соединения.⁶ Поэтому модификация органических соединений с помощью таких

фрагментов значительно изменяет их биологическую активность, нередко усиливая ее. Так, например, известные и широко применяющиеся в клинической практике ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – саксаглиптин и вилдаглиптин, содержат в своей структуре как гетероциклический, так и каркасный фрагмент (рис. 1).⁷ Производное адамантана МК-544, являющееся ингибитором 11-β-гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа (11β-HSD1), рассматривается в качестве соединения-кандидата для лечения инсулин-независимого диабета и ожирения.⁸

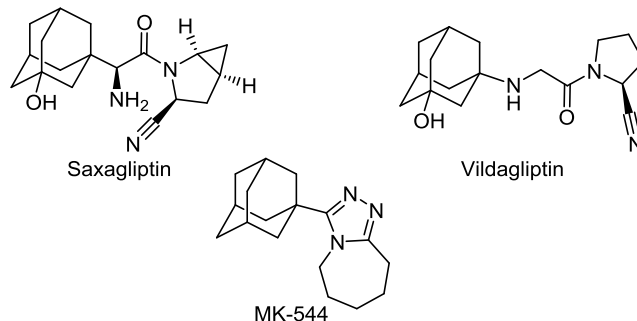


Рисунок 1. Структуры ингибиторов ДПП-4 и ингибитора 11β-HSD1.

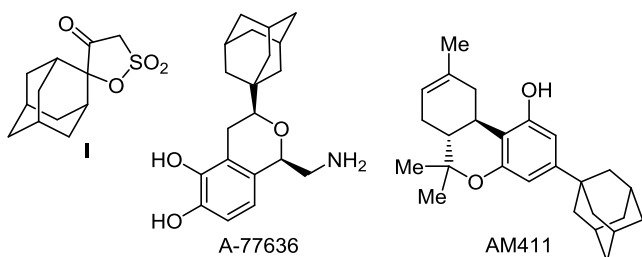


Рисунок 2. Структуры биологически активных производных адамантана, содержащих гетероциклический фрагмент.

Среди производных адамантана, содержащих гетероциклические фрагменты как в узловых, так и в мостиковых положениях, найдены соединения, обладающие противовирусной (соединение **1**)^{9a} и антипаркинсонической активностью (соединение A-77636),^{9b} а также агонисты рецепторов CB1 (соединение AM411)^{9c,d} (рис. 2).

1,4-Дибромбут-2-ен и его 2- и 3-замещенные аналоги могут использоваться в качестве ключевых синтонов для построения гетероциклических систем,^{3c,10} однако применение галогензамещенных *транс*-бутенов в данных реакциях зачастую ограничено. В настоящем исследовании мы рассмотрели возможность синтеза гетероциклических соединений на основе 1-((*Z*)-1,4-дибромбут-2-ен-2-ил)адамантана (**1**), который легкодоступен и может быть получен в виде единственного изомера.¹¹ В нем фрагмент адамантана выступает в качестве конфигурационного "якоря", и фиксированное *цис*-расположение бромметильных групп относительно двойной связи является одним из ключевых факторов протекания реакций гетероциклизации.

Взаимодействием *Z*-дибромбутена **1** с анилином и 4-броманилином получены пирролы **2a,b**, которые, по-видимому, образуются в результате окисления кислородом воздуха промежуточно образующихся пирролинов. В то же время реакция дибромбутена **1** с бензиламином в аналогичных условиях приводит к стабильному пирролину **3**. Реакцией дибромидида **1** с 4-метил-

бензолсульфонамидом в присутствии NaH в ДМФА получен пирролин **4** с выходом 46% (схема 1).

При проведении реакции дибромидида **1** с 4-броманилином в атмосфере аргона удалось зафиксировать образование смеси пиррола **2b** и 3-(адамантан-1-ил)-1-(4-бромфенил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррола в соотношении 1:1 по данным ГХ/МС. Однако при попытке разделить полученную смесь при помощи колоночной хроматографии выделить удалось только продукт окисления **2b**. В литературе имеются сведения о возможности легкого окисления кислородом воздуха пирролинов в более стабильные пирролы.¹²

Реакция дибромидида **1** с фенилгидразином в аналогичных условиях приводит к образованию смеси большого количества продуктов, выделить из которых индивидуальные соединения не представлялось возможным. Поэтому нами была исследована данная реакция в присутствии 3 экв. *n*-BuLi. Известно,¹³ что при взаимодействии фенилгидразина с 3 экв. *n*-BuLi образуется стабильный при пониженных температурах трианион, при алкилировании которого образуются разнообразные N-содержащие гетероциклические системы в зависимости от строения исходного дигалогенида. Так, в результате реакции дибромидида **1** с фенилгидразином в присутствии 3 экв. *n*-BuLi получена смесь продуктов **5a** и **5b** (схема 2). Перекристаллизацией смеси из *i*-PrOH была получена соль пиридазиния **5a** с выходом 37%. Остаток очистили колоночной хроматографией и выделили адамантансодержащий пиррол **5b**. Пиррол **5b**, по-видимому, образуется аналогично соединениям **2a,b**. Механизм образования соединения **5a** до конца неясен и в литературе нет примеров подобных превращений. Можно предположить, что образующийся в процессе реакции соответствующий 3,6-дигидропиридазин превращается под действием кислорода воздуха в продукт **5a**. Однако зафиксировать образование промежуточного продукта при проведении реакции в атмосфере аргона не удалось. Структура соединения **5a** была подтверждена

Схема 1

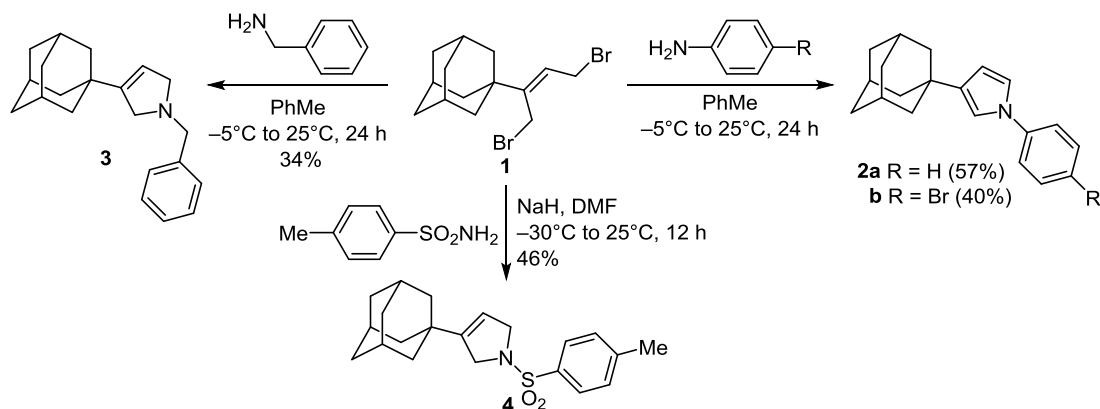
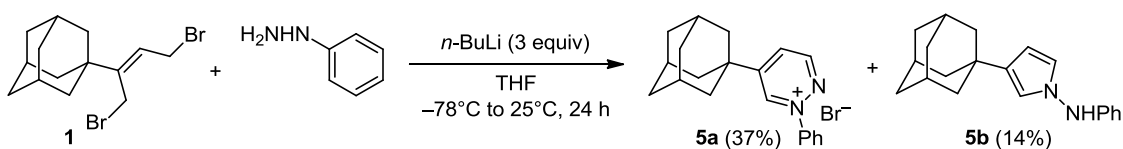


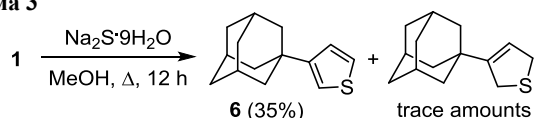
Схема 2



комплексом спектральных данных, расположение фенильного заместителя в пиридазиниевом цикле определено при помощи двумерных экспериментов ЯМР ^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N HMBC.

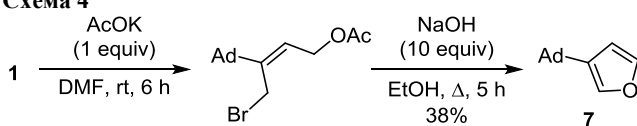
1-((Z)-1,4-Дибромбут-2-ен-2-ил)адамантан (**1**) может быть также использован в качестве исходного соединения для синтеза 3-(адамантан-1-ил)тиофена (**6**). Так в результате реакции дибромиды **1** с $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ в MeOH с выходом 35% был выделен тиофен **6**, физико-химические и спектральные характеристики которого полностью соответствуют литературным (схема 3).¹⁴ При этом в реакционной смеси, по данным ГХ/МС, было обнаружено небольшое содержание дигидро-тиофенового продукта, который, по-видимому, является нестабильным и препаративно выделен не был.

Схема 3



В результате реакции дибромиды **1** с 1 экв. AcOK наблюдается образование моноацетата (по данным ГХ/МС), после щелочного гидролиза которого был выделен единственный продукт – фуран **7** (схема 4). Дигидрофурановое производное обнаруживалось только в следовых количествах по данным ГХ/МС.

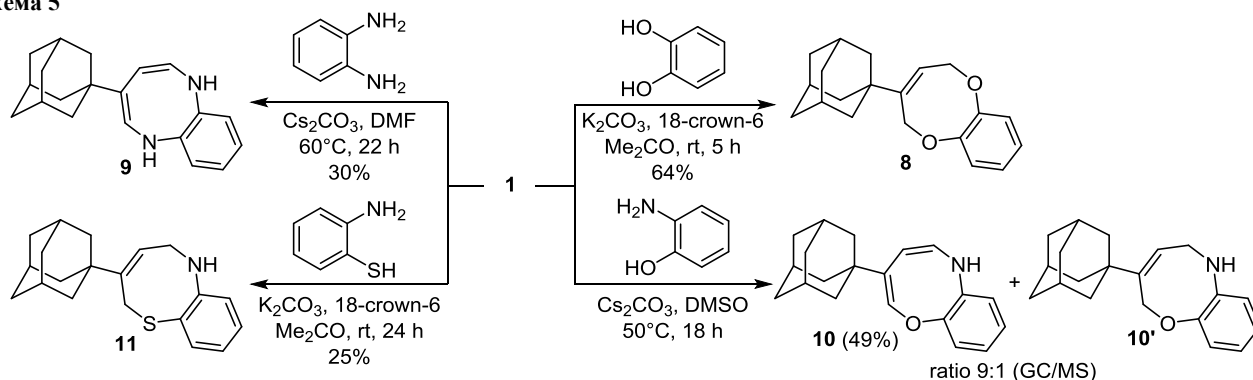
Схема 4



Ad = adamantan-1-yl

В настоящее время возрастает значимость поиска методов синтеза восьмичленных бензконденсированных гетероциклических соединений с одним или несколькими гетероатомами в цикле (дигетероцины). Среди этого класса соединений уже найдены биологически активные соединения, а фрагменты этих гетероциклов встречаются в природных соединениях.¹⁵ Реакцией адамантансодержащего дибромбутена **1** с пирокатехином в присутствии K_2CO_3 с хорошим выходом получен 2,5-дигидро-1,6-бензодиоксоцин **8** (схема 5). В аналогичных условиях реакция дибромиды **1**

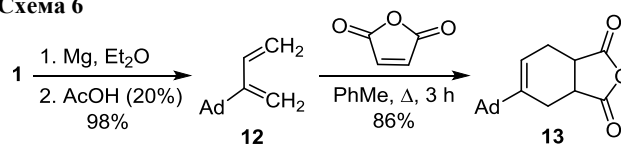
Схема 5



с *o*-аминотиофенолом приводит к единственному продукту – 5,6-дигидро-2*H*-1,6-бензотиазоцину **11** с низким выходом. Реакция дибромиды **1** с *o*-фенилендиаминном в аналогичных условиях не идет, а при проведении реакции в присутствии Cs_2CO_3 в ДМФА образуется 1,6-дигидро-1,6-бензодиазочин **9**. В случае взаимодействия дибромиды **1** с *o*-аминофенолом в присутствии основания наблюдается образование смеси 1,6-бензоксазоцина **10** и 5,6-дигидро-2*H*-1,6-бензоксазоцина **10'** в соотношении 9:1 (по данным ГХ/МС). В результате разделения полученной смеси продуктов при помощи колоночной хроматографии был выделен только продукт **10**.

При взаимодействии дибромбутена **1** с магнием в абсолютном Et_2O с количественным выходом был синтезирован адамантансодержащий диен **12**, который легко вступает в реакцию Дильса–Альдера с малеиновым ангидридом с образованием тетрагидроизобензофуран-1,3-диона **13** (схема 6).

Схема 6



Таким образом, на основе конфигурационно детерминированного 1,4-дибромбут-2-ена могут быть получены разнообразные N-, S-, O-содержащие гетероциклические соединения. Обнаружено, что в некоторых случаях образующиеся в результате реакций 5,6-дигидропроизводные нестабильны и могут окисляться. Полученные пяти-, шести- и восьмичленные гетероциклы могут быть полезны не только для медицинской химии, но и интересны в качестве объектов для изучения новых химических превращений.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре Shimadzu IR Affinity-1, оснащенном приставкой НПВО Specac Quest. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C (400 и 100 МГц соответственно), а также DEPT-135, ^1H - ^{13}C HMQC и ^1H - ^{15}N HMBC зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM ECX-400 в $\text{DMCO}-d_6$ (соединение **5a**) и CDCl_3 (остальные соединения), внутренний стандарт

ТМС. Хромато-масс-спектры записаны на приборе Thermo Finnigan DSQ, ионизация ЭУ (70 эВ), кварцевая колонка DB-5MS 30 м × 0.32 мм, температура колонки 80–340°C (скорость нагрева 20°C/мин), температура испарителя 250°C, газ-носитель – гелий. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе EuroVector EA-3000 EA с использованием L-цистина в качестве стандарта. Температуры плавления определены на приборе SRS OptiMelt MPA100. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60. Для колоночной хроматографии использован силикагель Merck M-60.

1-((Z)-1,4-Дибромбут-2-ен-2-ил)адамантан (1).¹¹ К смеси 20 г (0.1 моль) 1-((E)-бут-2-ен-2-ил)адамантана в 80 мл CCl₄ добавляют 18.7 г (0.1 моль) NBS и 164 мг (1 ммоль) AIBN. Реакционную смесь кипятят в колбе с обратным холодильником при постоянном перемешивании в течение 4 ч. Затем добавляют еще 18.7 г (0.1 моль) NBS и 164 мг (1 ммоль) AIBN и продолжают нагревать в течение 4 ч. Сукцинимид отфильтровывают, фильтрат промывают 20 мл H₂O, сушат над Na₂SO₄ и упаривают при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из *i*-PrOH при –30°C. Выход 25.6 г (70%), белые кристаллы, т. пл. 74–76°C (*i*-PrOH).

Синтез пирролов 2a,b и пирролина 3 (общая методика). К смеси 1.0 г (2.9 ммоль) дибромиды **1** в 5 мл PhMe при температуре –5°C прикапывают 0.8 г (8.7 ммоль) анилина, 1.5 г (8.7 ммоль) 4-броманилина или 0.93 г (8.7 ммоль) бензиламина в 5 мл PhMe и перемешивают в течение 1 ч при этой температуре. Затем охлаждающую баню убирают (температура медленно поднимается до комнатной) и реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч. Затем добавляют 10 мл H₂O, органический слой отделяют, водный экстрагируют PhMe (3 × 5 мл). Объединенные экстракты промывают H₂O, сушат над Na₂SO₄ и упаривают при пониженном давлении.

3-(Адамантан-1-ил)-1-фенил-1H-пиррол (2a). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент циклогексан–EtOAc, 10:1). Выход 0.46 г (57%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3068, 3055 (C–H Ar), 2900, 2854 (C–H Aliph), 1655 (C=C), 1300 (C–N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.76–1.89 (12H, м, CH₂ Ad); 1.90–2.03 (3H, м, CH Ad); 6.28 (1H, д, д, ³*J* = 2.8, ⁴*J* = 1.8, H-4 Py); 6.85 (1H, д, д, ⁴*J* = 2.3, ⁴*J* = 1.8, H-2 Py); 7.01 (1H, д, д, ³*J* = 2.8, ⁴*J* = 2.3, H-5 Py); 7.33–7.39 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 32.6 (CH Ad); 36.5 (C Ad); 37.0 (CH₂ Ad); 44.1 (CH₂ Ad); 113.9 (C-2 Py); 118.7 (C-4 Py); 120.2 (C Ar); 125.0 (C Ph); 129.5 (C Ph); 131.5 (C-5 Py); 138.5 (C-3 Py); 141.0 (C Ph). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 277 [M]⁺ (42), 200 (72), 167 (62), 135 (18), 93 (40), 55 (64), 41 (100). Найдено, %: C 86.54; H 8.43; N 5.11. C₂₀H₂₃N. Вычислено, %: C 86.59; H 8.36; N 5.05.

3-(Адамантан-1-ил)-1-(4-бромфенил)-1H-пиррол (2b). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент циклогексан–EtOAc, 5:1). Выход 0.41 г (40%), желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3067, 3052 (C–H Ar), 2903, 2845 (C–H Aliph), 1660 (C=C), 1305 (C–N), 659 (C–Br). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц):

1.51–1.82 (12H, м, CH₂ Ad); 1.94–2.08 (3H, м, CH Ad); 6.05 (1H, д, д, ³*J* = 3.2, ⁴*J* = 1.6, H-4 Py); 6.57 (1H, д, д, ³*J* = 3.2, ⁴*J* = 1.1, H-5 Py); 7.11 (1H, д, д, ⁴*J* = 1.6, ⁴*J* = 1.1, H-2 Py); 7.21–7.29 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 28.2 (CH Ad); 36.4 (CH₂ Ad); 40.1 (C Ad); 40.5 (CH₂ Ad); 111.5 (C-4 Py); 118.6 (C-2 Py); 125.8 (C Ar); 128.6 (C Ar); 131.5 (C-5 Py); 133.9 (C-Br); 144.9 (C-3 Py); 150.0 (C Ar). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 357 [M]⁺ (47), 355 [M]⁺ (50), 276 (68), 154 (24), 135 (34), 115 (40), 55 (100). Найдено, %: C 67.35; H 6.31; N 3.99. C₂₀H₂₂BrN. Вычислено, %: C 67.42; H 6.22; N 3.93.

3-(Адамантан-1-ил)-1-бензил-2,5-дигидро-1H-пиррол (3). Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент циклогексан–EtOAc, 2:1). Выход 0.29 г (34%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3064, 3056 (C–H Ar), 2908, 2857 (C–H Aliph), 1640 (C=C), 1342 (C–N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.60–1.67 (12H, м, CH₂ Ad); 1.89–2.01 (3H, м, CH Ad); 3.92 (2H, с, NCH₂Ph); 3.95 (2H, д, ³*J* = 7.4, 5-CH₂); 4.38 (2H, с, 2-CH₂); 5.41 (1H, т, ³*J* = 7.4, 4-CH); 7.40–7.45 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 28.0 (CH Ad); 36.5 (CH₂ Ad); 34.3 (C Ad); 40.8 (CH₂ Ad); 57.5 (NCH₂Ph); 57.8 (C-5 Py); 59.3 (C-2 Py); 114.3 (C-4 Py); 125.3 (C Ar); 129.1 (C Ar); 130.7 (C Ar); 141.3 (C Ar); 148.5 (C-3 Py). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 293 [M]⁺ (66), 234 (56), 197 (12), 135 (43), 91 (100). Найдено, %: C 86.02; H 9.24; N 4.88. C₂₁H₂₇N. Вычислено, %: C 85.95; H 9.27; N 4.77.

3-(Адамантан-1-ил)-1-тозил-2,5-дигидро-1H-пиррол (4). К смеси 270 мг (1.6 ммоль) 4-метилбензолсульфонамида в 5 мл ДМФА порциями добавляют 38 мг (1.6 ммоль) NaN. Затем раствор охлаждают до –30°C и прикапывают раствор 0.5 г (1.4 ммоль) дибромиды **1** в 3 мл ДМФА. После добавления всего раствора реакционную смесь доводят до комнатной температуры и продолжают перемешивать в течение 12 ч. Затем смесь выливают в H₂O, экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 5 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент циклогексан–EtOAc, 2:1). Выход 0.24 г (46%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3060, 3046 (C–H Ar), 2902, 2848 (C–H Aliph), 1625 (C=C), 1328 (C–N), 1305, 1157 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.54–1.68 (12H, м, CH₂ Ad); 1.95–2.09 (3H, м, CH Ad); 2.42 (3H, с, CH₃); 3.72 (1H, д, д, ²*J* = 13.9, ³*J* = 6.2, H-5 Py); 3.74 (1H, д, д, ²*J* = 13.9, ³*J* = 6.9, H-5 Py); 3.87 (2H, с, H-2 Py); 5.26 (1H, д, д, ³*J* = 6.9, ³*J* = 6.2, H-4 Py); 7.30 (2H, д, ³*J* = 8.2, H Ar); 7.76 (2H, д, ³*J* = 8.2, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.6 (CH₃); 28.4 (CH Ad); 36.6 (CH₂ Ad); 38.2 (C Ad); 40.7 (CH₂ Ad); 40.8 (C-5 Py); 41.2 (C-2 Py); 125.1 (C-4 Py); 127.3 (C Ph); 129.8 (C Ph); 137.0 (C Ph); 143.5 (C Ph); 148.4 (C-3 Py). Найдено, %: C 70.50; H 7.70; N 3.99; S 8.94. C₂₁H₂₇NO₂S. Вычислено, %: C 70.55; H 7.61; N 3.92; S 8.97.

Бромид 5-(адамантан-1-ил)-1-фенилпиридазиния (5a). К раствору 150 мг (1.4 ммоль) фенилгидразина в 9 мл абсолютного ТГФ, охлажденному до –78°C, при постоянном перемешивании прикапывают раствор 2.7 мл (4.3 ммоль) 1.6 M *n*-BuLi в гексане и выдержи-

вают в течение 10 мин. Затем в реакционную смесь прикапывают раствор 500 мг (1.4 ммоль) дибромиды **1** в 2 мл абсолютного ТГФ. Далее реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, поддерживая температуру -78°C . Затем охлаждающую баню убирают (температура медленно поднимается до комнатной) и смесь перемешивают в течение 24 ч при 25°C . Далее реакционную смесь выливают в H_2O , экстрагируют CHCl_3 (3×5 мл), сушат над Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из *i*-PrOH. Выход 200 мг (37%), светло-желтые кристаллы, т. пл. $288\text{--}289^{\circ}\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3063, 3051 (C–H Ar), 2904, 2850 (C–H Aliph), 1597, 1496, 1454 (C=C), 1338 (C–N), 1153. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.76–2.03 (12H, м, CH_2 Ad); 2.05–2.13 (3H, м, CH Ad); 7.72–7.75 (3H, м, H Ph); 7.99 (2H, д. д., $^3J = 6.2$, $^4J = 4.1$, H Ph); 8.69 (1H, д. д., $^3J = 6.4$, $^4J = 2.5$, H-4 Ar); 9.90 (1H, д. д., $^4J = 2.5$, $^5J = 0.7$, H-6 Ar); 10.21 (1H, д. д., $^3J = 6.4$, $^5J = 0.7$, H-3 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.1 (CH Ad); 35.9 (CH_2 Ad); 37.8 (C Ad); 40.6 (CH_2 Ad); 124.4 (C Ph); 130.6 (C Ph); 132.1 (C Ph); 132.4 (C-4 Ar); 143.7 (C Ph); 148.5 (C-3 Ar); 153.2 (C-6 Ar); 160.8 (C-5 Ar). Найдено, %: C 64.61; H 6.28; N 7.62. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrN}_2$. Вычислено, %: C 64.69; H 6.24; N 7.54.

3-(Адамантан-1-ил)-*N*-фенил-1*H*-пиррол-1-амин (5b) получают упариванием маточного раствора *i*-PrOH после перекристаллизации соединения **5a**, остаток очищают колоночной хроматографией (элюент циклогексан–EtOAc, 1:1). Выход 60 мг (14%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.60–1.98 (12H, м, CH_2 Ad); 2.01–2.10 (3H, м, CH Ad); 6.30 (1H, д. д., $^3J = 2.8$, $^4J = 1.6$, H-4 Py); 6.87 (1H, д. д., $^4J = 2.3$, $^4J = 1.6$, H-2 Py); 7.03 (1H, д. д., $^3J = 2.8$, $^4J = 2.3$, H-5 Py); 7.18–7.22 (1H, м, H Ph); 7.36 (1H, уш. с, NH); 7.38–7.42 (4H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.0 (CH Ad); 32.7 (C Ad); 37.1 (CH_2 Ad); 44.1 (CH_2 Ad); 107.9 (C-4 Py); 114.0 (C-5 Py); 118.8 (C-2 Py); 120.1 (C-3 Py); 125.1 (C Ph); 129.5 (C Ph); 138.6 (C Ph); 141.0 (C Ph). Найдено, %: C 82.19; H 8.22; N 9.66. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2$. Вычислено, %: C 82.15; H 8.27; N 9.58.

3-(Адамантан-1-ил)тиофен (6). Смесь 1.0 г (2.9 ммоль) дибромиды **1** и 7.0 г (29 ммоль) $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ в 10 мл MeOH нагревают при перемешивании в течение 12 ч. Затем реакционную смесь разбавляют 50 мл H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 (3×5 мл). Экстракт сушат над Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (элюент петролейный эфир – Me_2CO , 10:1). Выход 0.22 г (35%), белые кристаллы, т. пл $68\text{--}69^{\circ}\text{C}$ (EtOH).¹⁴ Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.72–1.95 (12H, м, CH_2 Ad); 2.01–2.10 (3H, м, CH Ad); 6.94 (1H, д. д., $^4J = 3.0$, $^4J = 1.4$, H-2 тиофен); 7.10 (1H, д. д., $^3J = 5.0$, $^4J = 1.4$, H-4 тиофен); 7.25 (1H, д. д., $^3J = 5.0$, $^4J = 3.0$, H-5 тиофен). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.8 (CH Ad); 35.3 (C Ad); 36.9 (CH_2 Ad); 43.6 (CH_2 Ad); 117.5 (C-2 тиофен); 125.0 (C-5 тиофен); 126.0 (C-4 тиофен); 153.9 (C-3 тиофен). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 218 [$\text{M}]^+$ (64), 175 (10), 162 (14), 161 (100), 128 (12).

3-(Адамантан-1-ил)фуран (7). Смесь 2.0 г (5.7 ммоль) дибромиды **1** и 0.56 г (5.7 ммоль) AcOK в 7 мл ДМФА

перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем смесь разбавляют 70 мл H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 (3×10 мл). Экстракт сушат над Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении. К полученному маслу добавляют раствор 2.3 г (57.4 ммоль) NaOH в 10 мл EtOH и кипятят в течение 5 ч. Затем реакционную смесь разбавляют 30 мл H_2O , экстрагируют CH_2Cl_2 (3×15 мл), сушат над Na_2SO_4 , упаривают при пониженном давлении. Выход 0.44 г (38%), желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3067, 3052 (C–H Ar), 2899, 2846 (C–H Aliph), 1649, 1448 (C=C), 1080. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.60–1.80 (12H, м, CH_2 Ad); 1.92–2.05 (3H, м, CH Ad); 6.32 (1H, д. д., $^3J = 1.8$, $^4J = 0.9$, H-4 фуран); 7.13 (1H, д. д., $^4J = 1.6$, $^4J = 0.9$, H-2 фуран); 7.31 (1H, д. д., $^3J = 1.8$, $^4J = 1.6$, H-5 фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.4 (CH Ad); 33.9 (C Ad); 36.9 (CH_2 Ad); 41.8 (CH_2 Ad); 116.1 (C-4 фуран); 136.7 (C-3 фуран); 136.8 (C-2 фуран); 142.5 (C-5 фуран). Найдено, %: C 83.18; H 9.01. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}$. Вычислено, %: C 83.12; H 8.97.

(Z)-3-(Адамантан-1-ил)-2,5-дигидро-1,6-бензодиоксоцин (8). К смеси 0.37 г (3.4 ммоль) бензол-1,2-диола в 5 мл Me_2CO добавляют 0.5 г (3.7 ммоль) прокаленного K_2CO_3 , каталитическое количество 18-краун-6-эфира и нагревают при перемешивании в течение 40 мин. Затем к смеси при комнатной температуре добавляют 1.0 г (2.9 ммоль) дибромиды **1** и выдерживают при перемешивании и комнатной температуре в течение 5 ч. Далее реакционную смесь выливают в H_2O и экстрагируют CH_2Cl_2 (3×10 мл). Экстракт промывают H_2O до нейтральной среды, сушат над Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении. Выход 0.85 г (64%), желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3071, 3056 (C–H Ar), 2902, 2848 (C–H Aliph), 1605, 1490 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.55–1.71 (12H, м, CH_2 Ad); 1.94–1.99 (3H, м, CH Ad); 4.87 (2H, д., $^3J = 5.7$, H-5); 5.00 (2H, с, H-2); 5.49 (1H, т., $^3J = 5.7$, H-4); 6.86–6.97 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.4 (CH Ad); 31.0 (C Ad); 36.8 (CH_2 Ad); 40.4 (CH_2 Ad); 68.8 (OCH_2); 70.3 (OCH_2); 121.0 (C-4); 121.9 (C Ar); 122.2 (C Ar); 123.4 (C Ar); 123.9 (C Ar); 148.4 (C Ar); 148.6 (C Ar); 149.5 (C-3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 296 [$\text{M}]^+$ (47), 268 (3), 215 (12), 173 (5), 160 (52), 135 (100), 121 (49), 79 (34), 77 (20), 93 (22). Найдено, %: C 80.92; H 8.24. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 81.04; H 8.16.

(2E,4Z)-3-(Адамантан-1-ил)-1,6-дигидро-1,6-бензодиазоцин (9). Смесь 0.31 г (2.9 ммоль) бензол-1,2-диамина и 1.9 г (5.8 ммоль) прокаленного Cs_2CO_3 в 10 мл ДМФА перемешивают при 60°C в течение 1 ч. Затем добавляют 1.0 г (2.9 ммоль) дибромиды **1** и перемешивают при той же температуре еще 22 ч. Далее реакционную смесь выливают в 100 мл H_2O , экстрагируют CH_2Cl_2 (3×10 мл), сушат над Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (элюент МТБЭ– CHCl_3 , 2:1). Выход 0.25 г (30%), желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3549 (N–H), 3065, 3053 (C–H Ar), 2900, 2853 (C–H Aliph), 1450, 1342, 3203. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.68–1.85 (12H, м, CH_2 Ad); 1.88–2.03 (3H, м, CH Ad); 3.61 (2H, уш. с, NH); 6.26 (1H, с, H-2 Ar); 6.69–6.78 (4H, м,

H Ar); 6.81 (1H, д, $^3J = 6.6$, H-4 Ar); 7.15 (1H, д, $^3J = 6.6$, H-5 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.0 (CH Ad); 32.6 (C Ad); 37.0 (CH₂ Ad); 44.2 (CH₂ Ad); 106.5 (C-4 Ar); 116.1 (C-5 Ar); 116.4 (C-2 Ar); 121.6 (C Ar); 123.2 (C Ar); 128.0 (C-3 Ar); 128.4 (C Ar); 128.9 (C Ar); 137.4 (C Ar); 142.6 (C Ar). Найдено, %: C 82.06; H 8.35; N 9.50. C₂₀H₂₄N₂. Вычислено, %: C 82.15; H 8.27; N 9.58.

(2E,4Z)-3-(Адамантан-1-ил)-6H-1,6-бензоксазацин (10). К раствору 1.0 г (2.9 ммоль) дибромиды **1** в 7 мл ДМСО добавляют 0.32 г (2.9 ммоль) 2-аминофенола, 1.9 г (5.8 ммоль) прокаленного Cs₂CO₃ и перемешивают при 50°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь выливают в 70 мл H₂O, экстрагируют Et₂O (3 × 10 мл), сушат над Na₂SO₄ и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (элюент МТБЭ–CHCl₃, 5:1). Выход 0.41 г (49%), желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3379 (N–H), 3070 (C–H Ar), 2899, 2846 (C–H Aliph), 1598, 1041. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.75–1.88 (12H, м, CH₂ Ad); 1.89–2.04 (3H, м, CH Ad); 5.43 (1H, с, NH); 6.33 (1H, д, д, $^3J = 2.5$, $^4J = 1.8$, H-4 Ar); 6.62 (1H, д, д, $^4J = 1.8$, $^5J = 1.6$, H-2 Ar); 6.78 (1H, д, д, $^3J = 2.5$, $^5J = 1.6$, H-5 Ar); 6.96 (1H, т, д, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.4$, H Ar); 7.03 (1H, д, д, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.4$, H Ar); 7.21 (1H, т, д, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.4$, H Ar); 7.25 (1H, д, д, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.4$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.9 (CH Ad); 36.8 (C Ad); 37.0 (CH₂ Ad); 44.2 (CH₂ Ad); 107.8 (C-4 Ar); 116.3 (C Ar); 116.6 (C-5 Ar); 120.8 (C Ar); 121.3 (C Ar); 126.4 (C-3 Ar); 128.5 (C-2 Ar); 128.6 (C Ar); 138.8 (C–N Ar), 150.3 (C–O Ar). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 293 [M]⁺ (8), 237 (20), 135 (100), 92 (32), 78 (18), 42 (9). Найдено, %: C 81.78; H 7.88; N 4.82. C₂₀H₂₃NO. Вычислено, %: C 81.87; H 7.90; N 4.77.

(Z)-3-(Адамантан-1-ил)-5,6-дигидро-2H-1,6-бензотиазолин (11). Смесь 0.32 г (2.6 ммоль) 2-аминобензолтиола и 0.72 г (5.2 ммоль) прокаленного K₂CO₃ в 5 мл Me₂CO кипятят в течение 1 ч. Затем добавляют 0.92 г (2.6 ммоль) дибромиды **1**, 0.01 г (0.04 ммоль) 18-краун-6-эфира и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь выливают в H₂O и экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 5 мл). Объединенные органические вытяжки промывают H₂O до нейтральной среды, сушат над Na₂SO₄ и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (элюент МТБЭ–CHCl₃, 2:1). Выход 0.21 г (25%), желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3367 (N–H), 3100 (C–H Ar), 2899, 2846 (C–H Aliph), 1583 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.51–1.70 (12H, м, CH₂ Ad); 1.95–2.01 (3H, м, CH Ad); 3.18 (2H, с, 2-CH₂); 3.42 (2H, д, $^3J = 7.6$, 5-CH₂); 5.43 (1H, т, $^3J = 7.6$, 4-CH); 6.61–6.76 (2H, м, H Ar); 7.06–7.34 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.7 (CH Ad); 31.2 (SCH₂); 32.9 (NCH₂); 36.9 (CH₂ Ad); 38.2 (C Ad); 41.3 (CH₂ Ad); 115.1 (C-4); 115.3 (C Ar); 118.7 (C Ar); 119.1 (C Ar); 123.0 (C Ar); 146.4 (C Ar); 147.5 (C Ar); 148.2 (C-3). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 311 [M]⁺ (10), 175 (40), 135 (45), 93 (28), 79 (35). Найдено, %: C 77.03; H 8.15; N 4.58; S 10.22. C₂₀H₂₅NS. Вычислено, %: C 77.12; H 8.09; N 4.50; S 10.29.

1-(Бута-1,3-диен-2-ил)адамантан (12).¹⁶ К смеси 0.15 г (6.2 ммоль) Mg в 5 мл абсолютного Et₂O прикапывают

раствор 1.0 г (2.8 ммоль) дибромиды **1** в 5 мл абсолютного Et₂O и перемешивают при нагревании в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и нейтрализуют 20% AcOH. Эфирный слой отделяют, водный – экстрагируют Et₂O (2 × 5 мл). Эфирные вытяжки промывают H₂O, сушат над Na₂SO₄ и упаривают при пониженном давлении. Выход 0.53 г (98%), желтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2896, 2848 (C–H), 1635 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.64–1.71 (12H, м, CH₂ Ad), 1.96–2.00 (3H, м, CH Ad); 4.71 (1H, д, $^2J = 1.6$, 1-CH₂); 4.99 (1H, д, д, $^3J = 10.7$, $^2J = 2.3$, 4-CH₂); 5.07 (1H, д, $^2J = 1.6$, 1-CH₂); 5.37 (1H, д, д, $^3J = 17.0$, $^2J = 2.3$, 4-CH₂); 6.44 (1H, д, д, $^3J = 10.7$, $^3J = 17.0$, 3-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.7 (CH Ad); 36.8 (C Ad); 37.0 (CH₂ Ad); 41.2 (CH₂ Ad); 107.1 (1-CH₂); 114.8 (4-CH₂); 136.5 (3-CH); 157.3 (C-2). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 188 [M]⁺ (13), 173 (39), 159 (46), 145 (53), 135 (100), 107 (26), 91 (66), 79 (71).

5-(Адамантан-1-ил)-3a,4,7,7a-тетрагидро-2-бензофуран-1,3-дион (13). Смесь 0.53 г (2.8 ммоль) диена **12** и 0.28 г (2.8 ммоль) малеинового ангидрида в 10 мл PhMe кипятят в течение 3 ч. Затем растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают перекристаллизацией из ТГФ. Выход 0.69 г (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 146–148°C (ТГФ) (т. пл. 148–149°C¹⁷).

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-33-00994 (синтетические исследования), структурные исследования – в рамках Госзадания № 0778-2020-0005.

Список литературы

- (a) Kaur, N.; Wu, F.; Alom, N.-E.; Ariyaratna, J. P.; Saluga, S. J.; Li, W. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1643. (b) Ai, C.; Zhu, F.; Wang, Y.; Yan, Z.; Lin, S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11928. (c) Gao, M.; Gan, Y.; Xu, B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7435. (d) Evtushok, V. E.; Vorob'ev, A. Yu. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 229. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, *55*, 229.] (e) Chemler, S. R.; Karyakarte, S. D.; Khoder, Z. M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11311. (f) Mamedov, V. A.; Khafizova, E. A.; Zamaletdinova, A. I.; Voronina J. K.; Kadyrova, S. F.; Mironova, E. V.; Krivolapov, D. B.; Rizvanov, I. Kh.; Sinyashin, O. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 560. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 560.] (g) Kononov, A. I.; Antipin, I. S.; Burilov, V. A.; Madzhidov, T. I.; Kurbangalieva, A. R.; Nemtarev, A. V.; Solovieva, S. E.; Stoikov, I. I.; Mamedov, V. A.; Zakharova, L. Y.; Gavrilova, E. L.; Sinyashin, O. G.; Balova, I. A.; Vasilyev, A. V.; Zenkevich, I. G.; Krasavin, M. Yu.; Kuznetsov, M. A.; Molchanov, A. P.; Novikov, M. S.; Nikolaev, V. A.; Rodina, L. L.; Khlebnikov, A. F.; Beletskaya, I. P.; Vatsadze, S. Z.; Gromov, S. P.; Zyk, N. V.; Lebedev, A. T.; Lemenovskii, D. A.; Petrosyan, V. S.; Nenaidenko, V. G.; Negrebetskii, V. V.; Baukov, Yu. I.; Shmigol', T. A.; Korlyukov, A. A.; Tikhomirov, A. S.; Shchekotikhin, A. E. Traven', V. F.; Voskresenskii, L. G.; Zubkov, F. I.; Golubchikov, O. A.; Semeikin, A. S.; Berezin, D. B.; Stuzhin, P. A.; Filimonov, V. D.; Krasnokutskaya, E. A.; Fedorov, A. Yu.; Nyuchev, A. V.; Orlov, V. Yu.; Begunov, R. S.; Rusakov, A. I.; Kolobov, A. V.; Kofanov, E. R.; Fedotova, O. V.; Egorova, A. Yu.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N.; Klimochkin, Yu. N.; Osyenin, V. A.; Reznikov, A. N.; Fisyuk, A. S.; Sagitullina, G. P.; Aksenov, A. V.;

- Aksenov, N. A.; Grachev, M. K.; Maslennikova, V. I.; Koroteev, M. P.; Brel', A. K.; Lisina, S. V.; Medvedeva, S. M.; Shikhaliyev, Kh. S.; Suboch, G. A.; Tovbis, M. S.; Mironovich, L. M.; Ivanov, S. M.; Kurbatov, S. V.; Kletskii, M. E.; Burov, O. N.; Kobrakov, K. I.; Kuznetsov, D. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 157. [*Журн. орган. химии* **2018**, 54, 161].
2. (a) Guha, S. K.; Koo, S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9662. (b) Wu, S.; Li, Y.; Zhang, S. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 8070. (c) Zhou, W.; Xu, J.; Zhang, L.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2888. (d) Barniol-Xicotá, M.; Leiva, R.; Escolano, C.; Vázquez, S. *Synthesis* **2016**, 48, 783. (e) Chen, Y.-G.; Xu, X.-T.; Zhang, K.; Li, Y.-Q.; Zhang, L.-P.; Fang, P.; Mei, T.-S. *Synthesis* **2018**, 50, 35.
 3. (a) Sá, M. M.; Fernandes, L.; Ferreira, M.; Bortoluzzi, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1228. (b) Rajesh, T.; Azeez, S. A.; Naresh, E.; Madhusudhan, G.; Mukkanti, K. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 638. (c) Maharramov, A. M.; Sadikhova, N. D.; Mammadov, I. G.; Allahverdiyev, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 400. [Химия гетероцикл. соединений **2009**, 514.] (d) Chakraborty, A.; Sinha, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6635. (e) Bellur, E.; Langer, P. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7686.
 4. (a) Baimuratov, M. R.; Leonova, M. V.; Rybakov, V. B.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 582. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 582.] (b) Leonova, M. V.; Baimuratov, M. R.; Klimochkin, Yu. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 26. [*Журн. орган. химии* **2015**, 51, 33.] (c) Shiryayev, V. A.; Radchenko, E. V.; Palyulin, V. A.; Zefirov, N. S.; Bormotov, N. I.; Serova, O. A.; Shishkina, L. N.; Baimuratov, M. R.; Bormasheva, K. M.; Gruzd, Y. A.; Ivleva, E. A.; Leonova, M. V.; Lukashenko, A. V.; Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Reznikov, A. N.; Shadrikova, V. A.; Sibiryakova, A. E.; Tkachenko, I. M.; Klimochkin Yu. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 158, 214.
 5. (a) Wanka, L.; Iqbal, K.; Schreiner, P. R. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3516. (b) Stockdale, T. P.; Williams, C. M. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 7737. (c) Shiryayev, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 626. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, 56, 626.] (d) Zhang, T. Y. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2017**, 121, 1. (e) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5845. (f) Klimochkin, Yu. N.; Shiryayev, V. A.; Leonova, M. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2015**, 64, 1473. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2015**, 1473.] (g) Moiseev, I. K.; Kon'kov, S. A.; Ovchinnikov, K. A.; Kilyaeva, N. M.; Bormasheva, K. M.; Nechaeva, O. N.; Leonova, M. V.; Klimochkin, Yu. N.; Balakhnin, S. M.; Bormotov, N. I.; Serova, O. A.; Belanov, E. F. *Pharm. Chem. J.* **2012**, 45, 588. [*Хим.-фарм. журн.* **2011**, 45(10), 9.] (h) Zefirov, N. A.; Evteeva, Y. A.; Krasnoperova, A. I.; Mamaeva, A. V.; Milaeva, E. R.; Kuznetsov, S. A.; Zefirova, O. N. *Mendeleev Commun.* **2020**, 30, 421. (i) Pavlov, D. I.; Sukhikh, T. S.; Potapov, A. S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2020**, 69, 1953. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2020**, 1953.]
 6. Liu, J.; Obando, D.; Liao, V.; Lifa, T.; Codd, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1949.
 7. (a) Augeri, D. J.; Robl, J. A.; Betebenner, D. A.; Magnin, D. R.; Khanna, A.; Robertson, J. G.; Wang, A.; Simpkins, L. M.; Taunk, P.; Huang, Q.; Han, S.-P.; Abboa-Offei, B.; Cap, M.; Xin, L.; Tao, L.; Tozzo, E.; Welzel, G. E.; Egan, D. M.; Marcinkeviciene, J.; Chang, S. Y.; Biller, S. A.; Kirby, M. S.; Parker, R. A.; Hamann, L. G. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5025. (b) Duttaroy, A.; Voelker, F.; Merriam, K.; Zhang, X.; Ren, X.; Subramanian, K.; Hughes, T. E.; Burkey, B. F. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, 650, 703.
 8. Anagnostis, P.; Katsiki, N.; Adamidou, F.; Athyros, V. G.; Karagiannis, A.; Kita, M.; Mikhailidis, D. P. *Metabolism* **2013**, 62, 21.
 9. (a) Pérez-Pérez, M.-J.; Balzarini, J.; Hosoya, M.; De Clercq, E.; Camarasa, M.-J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, 2, 647. (b) Hall, A.; Provins, L.; Valade, A. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 128. (c) Thakur, G. A.; Bajaj, S.; Paronis, C.; Peng, Y.; Bowman, A. L.; Barak, L. S.; Caron, M. G.; Parrish, D.; Deschamps, J. R.; Makriyannis, A. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 3904. (d) Liu, Y.; Ho, T. C.; Baradwan, M.; Lopez-Alberca, M. P.; Iliopoulos-Tsoutsouvas, C.; Nikas, S. P.; Makriyannis, A. *Molecules* **2020**, 25, 684.
 10. (a) Kadam, V. S.; Patel, A. L.; Zade, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2608. (b) Lavoisier-Gallo, T.; Charonnet, E.; Pons, J.-M.; Rajzman, M.; Faure, R.; Rodriguez, J. *Chem.–Eur. J.* **2001**, 7, 1056. (c) Langer, P.; Holtz, E.; Saleh, N. N. R. *Chem.–Eur. J.* **2002**, 8, 917.
 11. Leonova, M. V.; Baimuratov, M. R.; Golovin, E. V.; Klimochkin, Yu. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 183. [*Журн. орган. химии* **2014**, 50, 194.]
 12. (a) Wormser, H. C.; Abramson, H. N. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, 13, 113. (b) Fañanás, F. J.; Granados, A.; Sanz, R.; Ignacio, J. M. *Chem.–Eur. J.* **2001**, 7, 2896.
 13. Lebedev, O.; Bredihhin, A.; Tšupova, S.; Mäeorg, U. *Tetrahedron* **2009**, 65, 5438.
 14. (a) Hoek, W.; Strating, J.; Wynberg, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1966**, 85, 1045. (b) Buden, M. E.; Bardagi, J. I.; Puiatti, M.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 8325.
 15. (a) Parrino, B.; Cascioferro, S.; Carbone, D.; Cirrincione, G.; Diana, P. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Scriven, E.; Ramsden, C., Eds.; Academic Press: Cambridge, 2020, vol. 132, p. 135. (b) Taher, A.; Aderibigde, B. A.; Morgans, G. L.; Madeley, L. G.; Khanye, S. D.; van der Westhuizen, L.; Fernandes, M. A.; Smith, V. J.; Michael, J. P.; Green, I. R.; van Otterlo, W. A. L. *Tetrahedron* **2013**, 69, 2038. (c) Dieltiens, N.; Stevens, C. V.; Masschelein, K.; Hennebel, G.; Van der Jeught, S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 4295. (d) Sheng, R.; Sun, H.; Liu, L.; Lu, J.; McEachern, D.; Wang, G.; Wen, J.; Min, P.; Du, Z.; Lu, H.; Kang, S.; Guo, M.; Yang, D.; Wang, S. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 3969.
 16. (a) Ni, D.; Witherspoon, B. P.; Zhang, H.; Zhou, C.; Houk, K. N.; Brown, M. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 11432. (b) Fiorito, D.; Folliet, S.; Liu, Y.; Mazet, C. *ACS Catal.* **2018**, 8, 1392.
 17. Sasaki, T.; Shimizu, K.; Ohno, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 1433.