

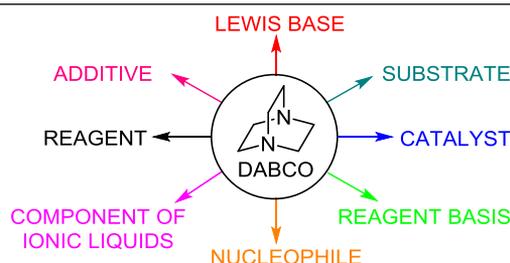
Многоликий DABCO: синтетическое использование основных, нуклеофильных и каталитических свойств DABCO

Часть 2*. Катализ реакций Михаэля и Биджинелли и нуклеофильного присоединения по связям C=X и C≡X

Дмитрий И. Бугаенко¹, Александр В. Карчава¹, Марина А. Юровская^{1*}

¹ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119992, Россия; e-mail: yumar@org.chem.msu.ru

Поступило 21.09.2019
Принято 6.11.2019



Вторая часть обзора посвящена катализу DABCO реакций Михаэля и Биджинелли, а также нуклеофильного присоединения по связям C=X и C≡X.

Ключевые слова: 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан, нуклеофил, основание Бренстеда, основание Льюиса, реакция Биджинелли, реакция Михаэля.

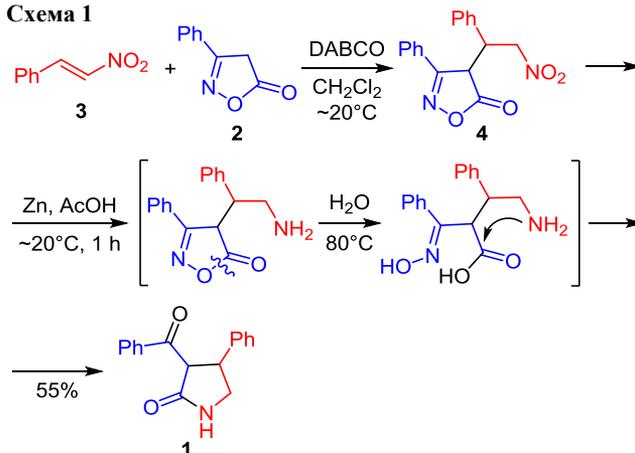
Катализируемые DABCO реакция Михаэля и нуклеофильное присоединение по связям C=X и C≡X

В первой части обзора^{1a} была продемонстрирована важная и разноплановая роль DABCO в органической химии,^{1b-f} в частности как катализатора популярных классических реакций Морита–Бейлиса–Хиллмана и Кнёвенагеля. Во второй части будет рассмотрено применение DABCO в качестве катализатора реакций присоединения нуклеофила по активированным связям C=C (реакция Михаэля), C=X и C≡X. В основном внимание будет сосредоточено на реакции Михаэля, которая особенно важна в синтезе гетероциклических соединений. DABCO в этой реакции чаще всего используется в качестве основного органического катализатора, депротонирующего реагенты с образованием реакционно-способных анионных нуклеофилов различной природы, активно присоединяющихся к непредельным субстратам.

Например, при получении пирролидин-2-она **1** из оксазола **2** и нитроалкена **3** ключевую роль играет первоначальное катализируемое DABCO присоеди-

нение по Михаэлю C(4)-аниона изоксазол-5(4H)-она **2** к активированному алкену **3** (схема 1).² Образующийся аддукт Михаэля **4** затем претерпевает ряд однореакторных превращений – восстановление нитрогруппы, раскрытие цикла и рециклизацию – с образованием производного пирролидин-2-она **1**. Реакция характеризуется высокой диастереоселективностью с преимущественным образованием *транс*-изомера.

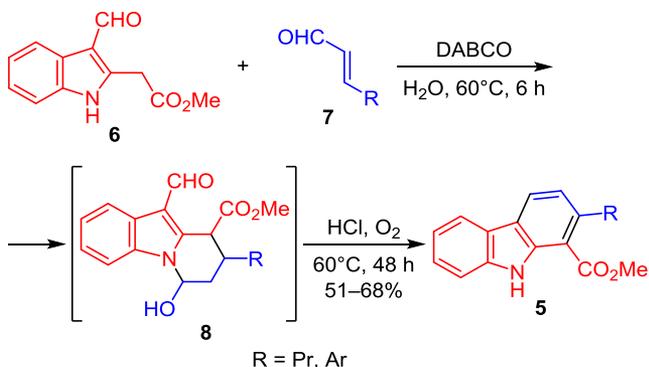
Схема 1



* Часть 1 см.^{1a}

В новом одnoreакторном синтезе без применения катализаторов на основе переходных металлов в водных средах с умеренными выходами (51–68%) образуются функционализированные производные 1-метоксикарбонил-2-алкил(арил)-9*H*-карбазолов **5** при взаимодействии метилового эфира (3-формил-1*H*-индол-2-ил) уксусной кислоты (**6**) и алкил/арилзамещенных β-акролеинов **7** в присутствии 20 моль. % DABCO с последующей обработкой HCl при нагревании (схема 2).³ Первоначальной стадией является присоединение С-нуклеофила к непредельному карбонильному соединению по реакции Михаэля, далее аддукт Михаэля претерпевает ряд превращений, таких как внутримолекулярная циклизация в трициклический полуаминаль **8**, его раскрытие и рециклизацию по реакции Фриделя–Крафтса, с последующим декарбонилированием и окислением.

Схема 2



Эффективные домино-реакции, протекающие без использования растворителя, 5-членных циклических сульфамидатимinov **9** с различными β,γ-непредельными α-кетокарбонильными соединениями **10** в мягких условиях при микроволновом облучении и катализе DABCO были использованы для конструирования новых классов полифункционализированных пиколинов **11**⁴ (схема 3). Эти реакции также проходят с первоначальным присоединением по Михаэлю. Аналогичные реакции проводились с участием 6-членных циклических сульфамидатимinov.⁴ 2,4-Дизамещенные пиридины в присутствии пролина и DABCO были получены из сульфамидатимinov **9** и α,β-непредельных альдегидов.⁵

Первоначально DABCO отрывает метиленовый протон от циклического сульфамидатимина с образованием карбанионного интермедиата **9'** (схема 4). Затем происходит присоединение этого интермедиата

Схема 3

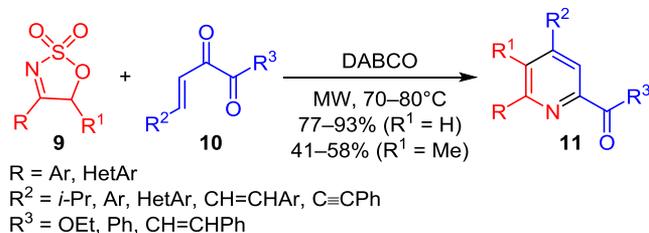
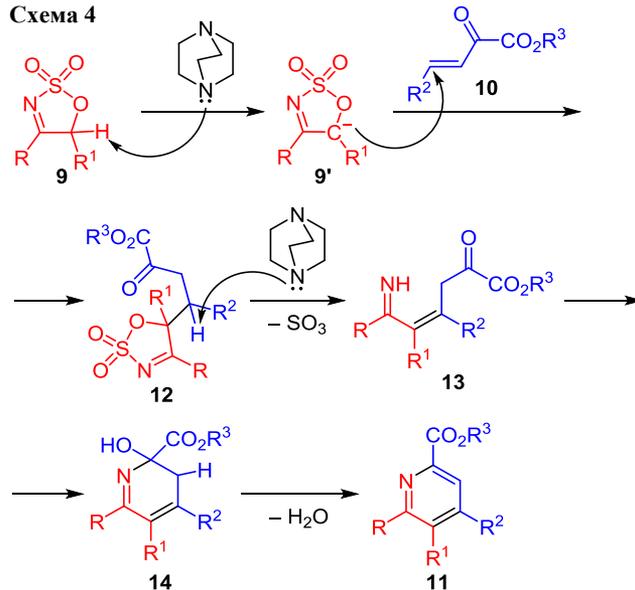


Схема 4



по Михаэлю к β,γ-непредельному α-кетокетонэфиру **10** с образованием аддукта **12**, который немедленно элиминирует SO₃ под действием основания, что приводит к реакционноспособному интермедиату **13**. Последний превращается в интермедиат **14** путем иминоциклизации, последующая дегидратация приводит к конечному продукту реакции.

Катализируемое DABCO [3+2]-аннелирование сульфаматов циклических иминов **15** к изоцианоацетатам **16** в мягких условиях приводит к конденсированным с циклическими сульфаматами 2-имидазолинам **17**. Реакция отличается диастереоселективностью и выходами от умеренных до отличных (схема 5).⁶ В присутствии DABCO как основания Льюиса изоцианоацетат **16** депротонируется, генерируя нуклеофильный анион **A**. Этот интермедиат атакует сульфамат циклического имиона **15** с образованием интермедиата **B**. Последующее нуклеофильное присоединение по активированной связи C≡N и протонирование приводят к целевому соединению **17** с высвобождением DABCO.

Схема 5

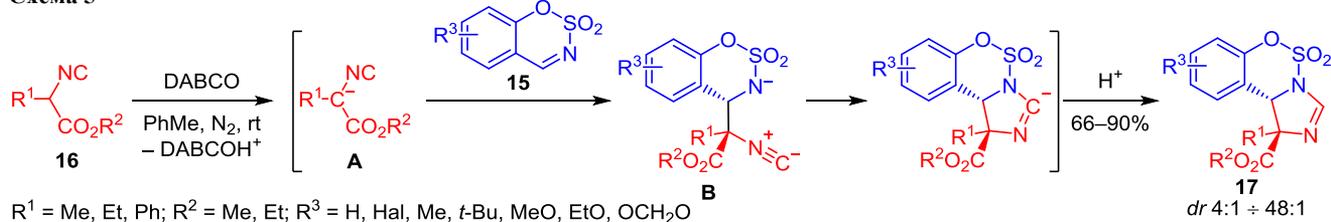


Схема 6

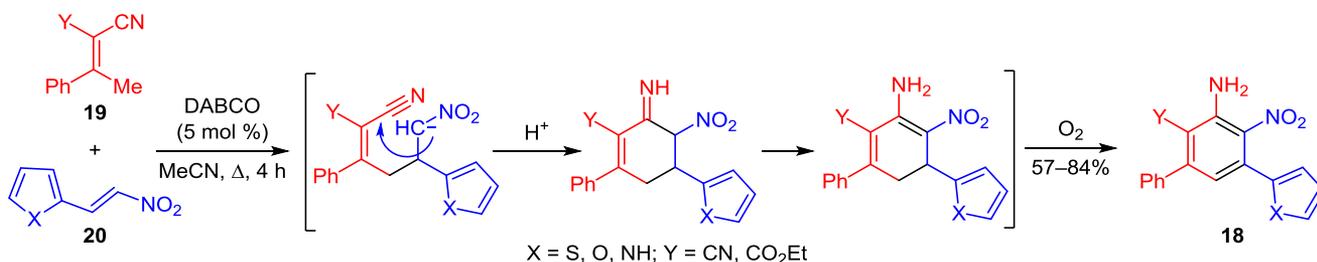
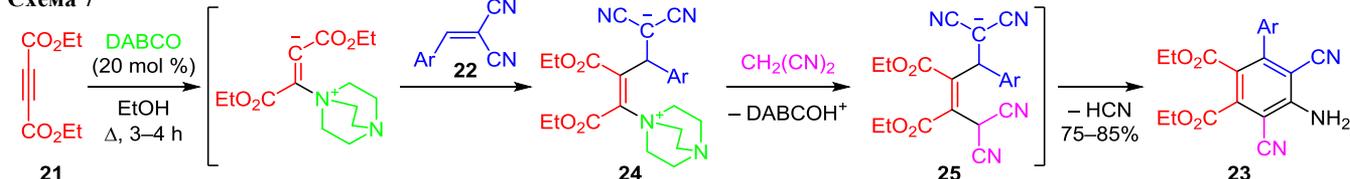


Схема 7

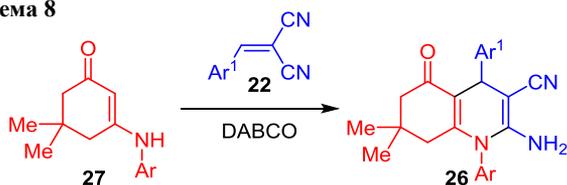


Простой эффективный одnoreакторный синтез гетарилзамещенных бензолов **18** проходит через циклоконденсацию винилмалононитрилов **19** с гетероарилнитроолефинами **20** в присутствии DABCO (схема 6).⁷ Реакция включает присоединение по Михаэлю C-аниона, генерируемого под действием DABCO, к гетероарилнитроолефину. Ароматизация образующейся дигидроструктуры происходит под действием кислорода воздуха. Полученные соединения в различных концентрациях проявляют противотуберкулезную, антибактериальную и противогрибковую активность.

Трехкомпонентная реакция ацетилендикарбонового эфира **21**, арилиденмалононитрилов **22** и малононитрила, катализируемая DABCO, приводит к получению эфиров 4-амино-3,5-дицианофталевых кислот **23** (схема 7).⁸ В этом случае DABCO выступает в роли N-нуклеофила, взаимодействуя с ацетилендикарбоновым эфиром **21** с образованием активного цвиттер-ионного интермедиата **24**, присоединяющегося по Михаэлю к арилиденмалононитрилу **22** (схема 7). В образующемся цвиттер-ионе **24** происходит нуклеофильное замещение DABCO на анион малононитрила с последующей циклизацией аддукта **25** с элиминированием HCN.

Гексагидрохинолины **26** получены с выходами от хороших до отличных по простой эффективной методике, включающей реакцию енаминов **27** с замещенными арилиденмалононитрилами **22** с использованием DABCO в качестве основного катализатора (схема 8).⁹ Региоориентация присоединения по Михаэлю подтверждена данными 2D спектроскопии ¹H–¹³C НМВС.

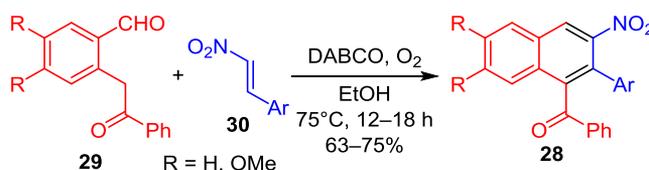
Схема 8



Ряд функционализированных нафталинов **28** с карбонильной и нитрогруппой в положениях 1 и 3 соот-

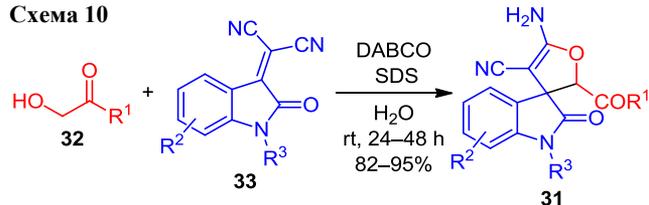
ветственно были синтезированы с хорошими выходами по одnoreакторной домино-реакции некоторых производных 2-(2-формиларил)ацетофенонов **29** с различными 1-арил/гетарил-2-нитроолефинами **30** в спирте при катализе DABCO (30 моль. %) (схема 9).¹⁰ Реакция проходит под действием основного катализатора через образование стабильного бензильного карбаниона, присоединение его по Михаэлю к нитроолефину, замыкание 6-членного цикла по внутримолекулярной реакции Анри и, наконец, ароматизацию путем отщепления воды.¹⁰

Схема 9



Производные спироизатиндигидрофуранов **31** были синтезированы с хорошими выходами (до 95%) и отличной диастереоселективностью (*de* 99%) простым тандемом присоединения по Михаэлю α-аниона α-гидроксикарбонильного соединения **32** к экзоциклической двойной связи изатилиденмалононитрила **33** и циклизации в водной среде при комнатной температуре с использованием DABCO в качестве катализатора и додецилсульфата натрия (SDS) как промотера (схема 10).¹¹ Некоторые синтезированные соединения проявляют антибактериальные свойства, превосходящие по активности антибиотик ампициллин.

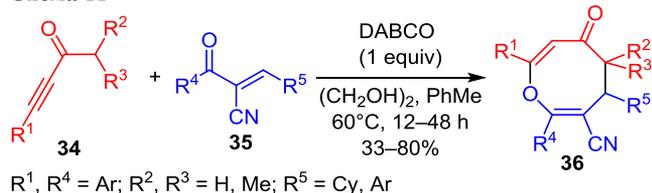
Схема 10



R¹ = Ph, *p*-Tol, 1-Npht; R² = H, Hal, Me, MeO, CF₃O; R³ = Me, Bn

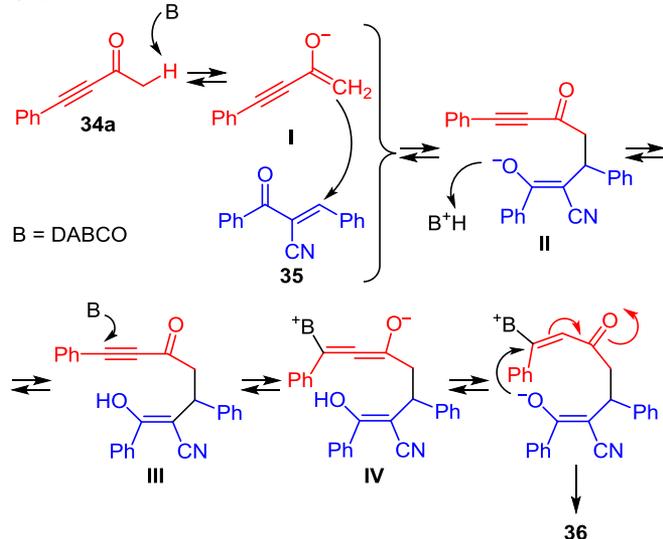
Генерирование С-нуклеофилов для присоединения к акцепторам Михаэля может быть связано также с енолизацией карбонильных соединений при действии DABCO. Этот процесс, например, происходит при промотируемом DABCO домино-[4+4]-аннелировании ионов **34** и α -циано- α,β -непредельных кетонов **35** (схема 11).¹² Метод предусматривает альтернативный путь к восьмичленным циклическим кетонам **36** с хорошими выходами в мягких условиях.

Схема 11



Механизм процесса можно представить следующим образом на примере реакции 4-фенилбут-3-ин-2-она (**34a**). Первоначально соединение **34a** под действием DABCO енолизуется (интермедиат **I**), далее энোল **I** подвергается сопряженному нуклеофильному присоединению к α,β -непредельному кетону **35** с образованием интермедиата **II**, в этом случае DABCO выступает как основание (схема 12). Последующее протонирование энола **II** приводит к виниловому спирту **III**, который повторно присоединяется по Михаэлю, генерируя цвиттер-ион **IV**. Затем 1,7-сдвиг водорода, внутримолекулярное нуклеофильное присоединение и, наконец, элиминирование DABCO приводят к конечному продукту реакции **36**.

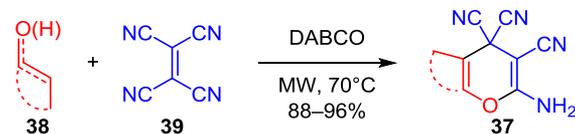
Схема 12



DABCO использован как эффективный основной регенерируемый катализатор для быстрого "зеленого" синтеза конденсированных пирановых систем **37** по реакции различных циклических енолов или 1,3-дикетонов **38** с тетрацианоэтиленом (**39**) при микроволновом облучении (схема 13).¹³ За короткое время реакции (5–7 мин) достигаются отличные выходы. Под

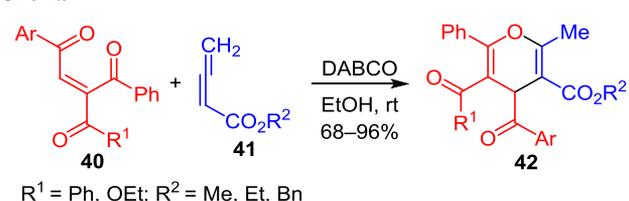
действием DABCO из СН-кислотного соединения **38** образуется энোলт, который присоединяется по Михаэлю к тетрацианоэтилену с последующей внутримолекулярной циклизацией.

Схема 13



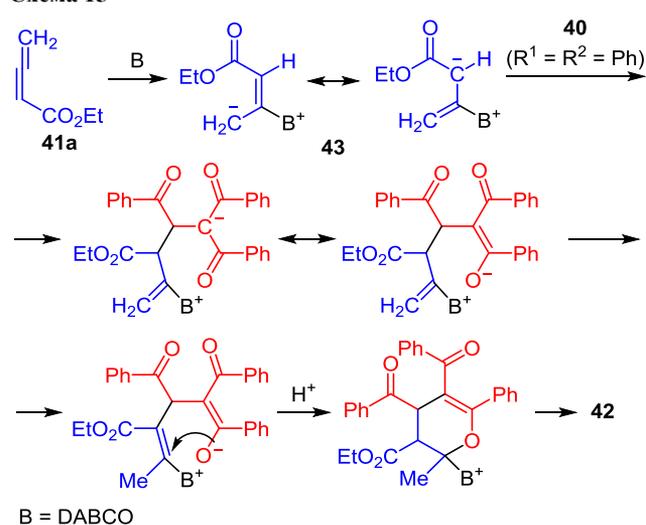
Удобное и эффективное катализируемое DABCO формальное [4+2]-циклоприсоединение 3-ацил- или 3-алкоксикарбонил-1,4-ендионов **40** к 2,3-бутадиену (аллену) **41** в мягких условиях также приводит к полизамещенным пиранам **42** с выходами от умеренных до хороших (схема 14).¹⁴

Схема 14



Механизм процесса можно представить следующей схемой (схема 15): DABCO присоединяется к аллену **41a**, приводя к активному цвиттер-ионному интермедиату **43**, который присоединяется по Михаэлю к 3-ацил-1,4-ендиону **40**. После ряда протонных сдвигов О-анионный центр енольной формы аддукта атакует электрофильный атом углерода кватернизованного енаминного фрагмента с внутримолекулярной циклизацией в дигидропиран, превращающийся в соответствующий пиран при отщеплении DABCO.

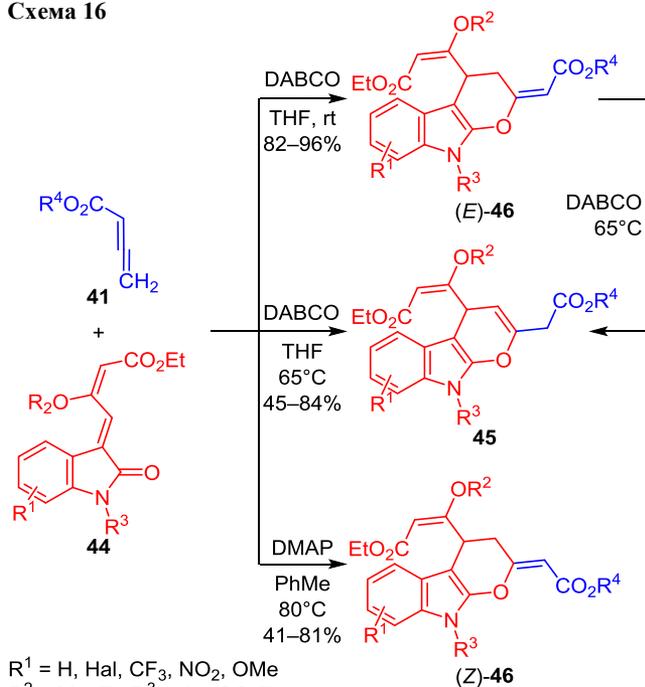
Схема 15



Описан пример отдельного синтеза пирано[2,3-*b*]индола и дигидропирано[2,3-*b*]индола из одних и тех же исходных соединений. В этих домино-реакциях

оксидолов **44** и алленоатов **41** контроль условий приводит к образованию трех продуктов реакций – пирано[2,3-*b*]индола **45**, дигидропирано[2,3-*b*]индолам **46** с *E*- или *Z*-экзоциклической двойной связью (схема 16).¹⁵ При использовании DABCO как катализатора в ТГФ дигидропирано[2,3-*b*]индол (*E*)-**46** был получен при комнатной температуре, а пирано[2,3-*b*]индол **45** при 65 °С. В противоположность этому при катализе DMAP в PhMe при 80 °С образуется дигидропирано[2,3-*b*]индол (*Z*)-**46**. В этих случаях акцепторами Михаэля выступают производные оксидола. Механизм реакции, катализируемой DABCO, этого формального [2+4]-циклоприсоединения метилалленоата к 3-метиленоксидолу изучен методом функционала плотности (M06-2X).¹⁶ Реакция включает нуклеофильное присоединение катализатора к метилалленоату, присоединение второго реагента, внутримолекулярное циклоприсоединение и элиминирование катализатора.

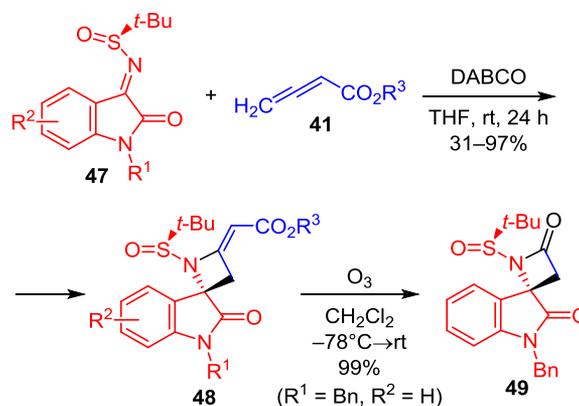
Схема 16



Диастереоселективная реакция кетиминов изатина **47** с алленоатами **41** также основана на активации алленоата DABCO. Генерируемый аллильный цвиттер-ионный карбанион присоединяется по связи C=N имина, последующая внутримолекулярная нуклеофильная атака приводит к азетидину **48** с регенерацией DABCO (схема 17).¹⁷ При использовании стереонаправляющего эффекта объемной *tert*-бутилсульфинильной вспомогательной группы образуется один диастереомер спироизатинов с 4-метиленазетидино-вым фрагментом в спироузле. Преимущества метода продемонстрированы возможностью дальнейшего превращения азетидинов **48** в спиро-β-лактамы **49**.

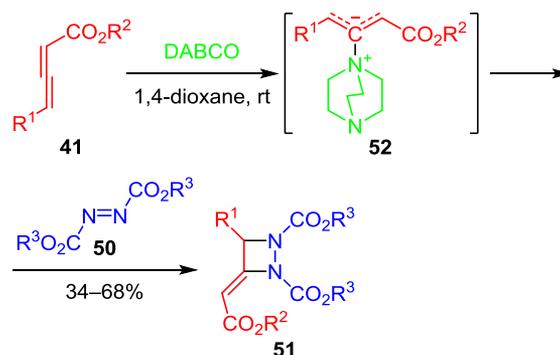
Катализируемое основанием Льюиса (DABCO) [2+2]-аннелирование алленоатов **41** с азодикарбо-

Схема 17



выми эфирами **50** приводит к 3-алкилиден-1,2-дiazетидинам **51** с умеренными выходами и отличной регио- и стереоселективностью (схема 18).^{18,19} Из алленоата под действием DABCO генерируется активный непредельный цвиттер-ион **52**, присоединяющийся к азодикарбоксилату, после чего следует второе присоединение по Михаэлю по двойной связи C=C.

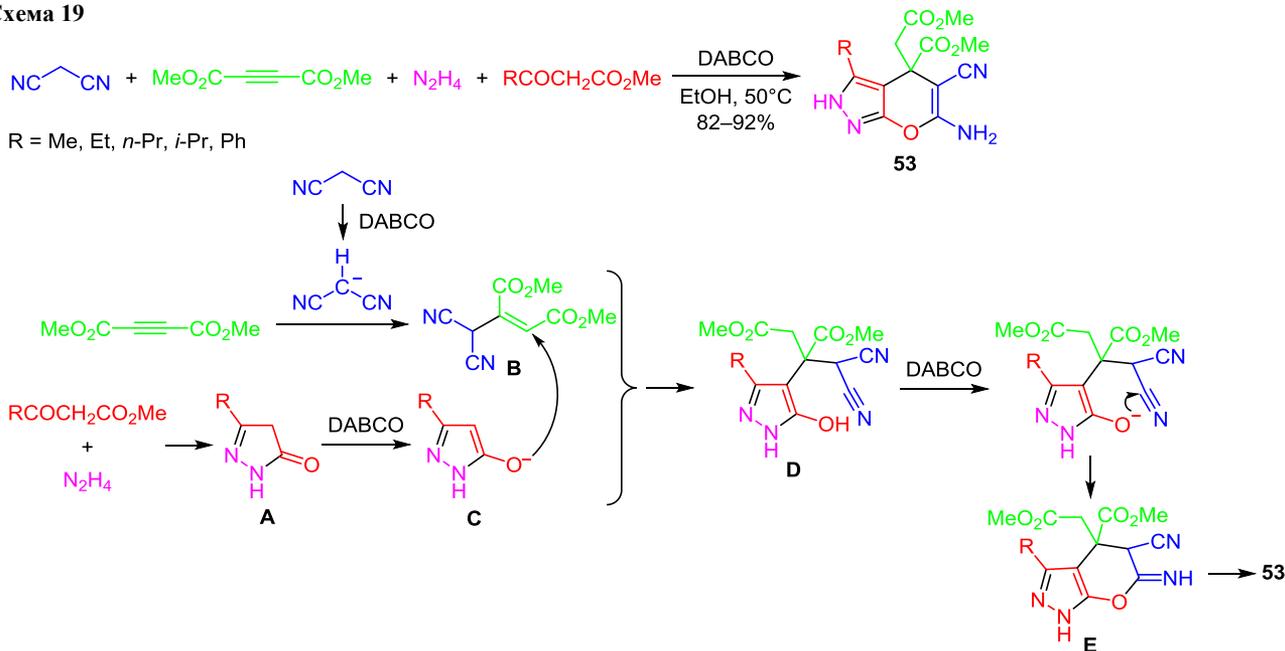
Схема 18



В эффективном и простом одnoreакторном синтезе полизамещенных 2,4-дигидропирано[2,3-*c*]пиразолдикарбоксилатов **53** из β-кетоефиров, гидразина, ацетилендикарбонового эфира и малонитрила в спирте DABCO используется в качестве эффективного общего основания²⁰ (схема 19). Первоначально спонтанная конденсация β-кетоефира с гидразином приводит к пиразол-5-ону **A**, а присоединение по Михаэлю малонитрила к ацетилендикарбоновому эфиру приводит к интермедиату **B**. Затем при присоединении интермедиата **C** к интермедиату **B** в присутствии DABCO образуется интермедиат **D**, в котором происходит нуклеофильная атака кислорода по нитрильной группе с образованием интермедиата **E**. В завершение – последний изомеризуется в целевой бицикл **53**.

Эффективный домино-процесс двойной реакции Михаэля ω-нитро-α,β-непредельных эфиров **54** с 3-алкилиденпиразолонами **55** был осуществлен с использованием DABCO в качестве органического

Схема 19



катализатора (схема 20).²¹ Процесс приводит к карбоциклическим спиропиразолонам **56** с третичными и четвертичными стереогенными центрами с отличной диастереоселективностью (*dr* > 30:1).

Схема 20

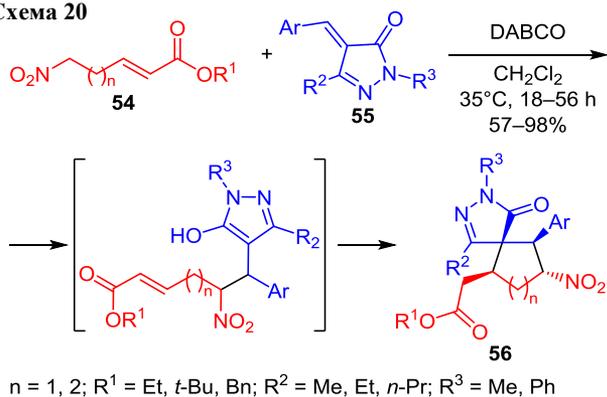
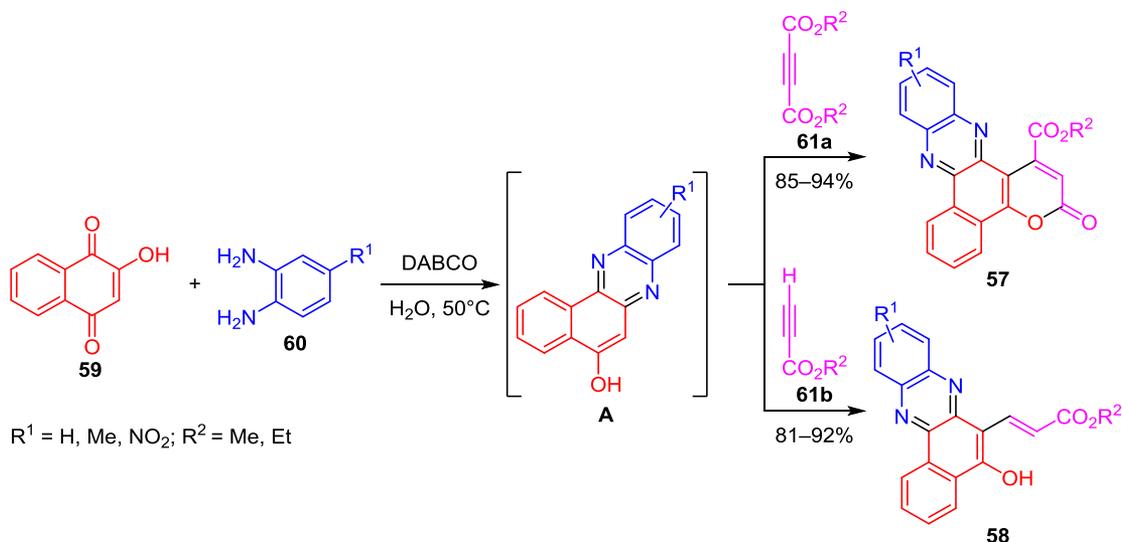


Схема 21

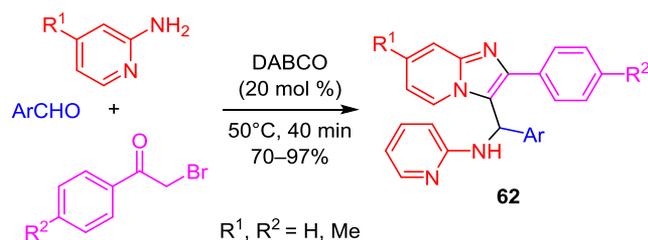


Удобный экологичный метод синтеза новых производных 3-оксо-3*H*-бензо[*a*]пирано[2,3-*c*]феназинов **57** и 3-(5-гидроксибензо[*a*]феназин-6-ил)акрилатов **58** состоит в трехкомпонентной домино-конденсации 2-гидрокси-нафталин-1,4-диона **59**, 1,2-диаминобензолов **60** и ацетиленовых эфиров **61a,b** в H_2O и в присутствии DABCO в качестве основного катализатора (схема 21).²² Этот "зеленый" процесс приводит к биологически и фармакологически важным гетероциклам **57** и **58** путем простой одnoreакторной процедуры, существенными преимуществами которой являются: простота выполнения эксперимента, короткое время реакции, высокие выходы, многоразовое использование катализатора, отсутствие утомительной обработки и очистки, отсутствие опасных реагентов и растворителей. Нуклеофильное присоединение DABCO к ацетилендикарбонному эфиру образует цвиттер-ион, который протонируется промежуточным фенольным аддуктом **A**.

В результате этого активируются два компонента, возникает енолят-анион и активированная двойная связь, что создает благоприятные условия для карбо-реакции Михаэля, дальнейшая лактонизация приводит к целевым соединениям **57** и **58**. Следует отметить, что вопрос региоселективности, образования хиноксалинового производного **A** детально не исследован и, на наш взгляд, остается открытым.

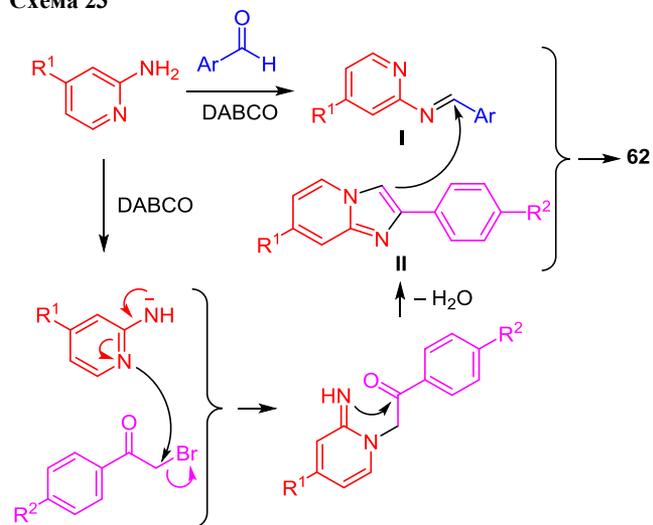
Однореакторный синтез имидазо[1,2-*a*]пиридинов **62** основан на взаимодействии различных 2-аминопиридинов, бензальдегидов и фенацилбромидов в присутствии DABCO с введением алкиламинной функции в положение 3 образующегося бицикла (схема 22).²³

Схема 22



Первоначально по реакции 2-аминопиридина и альдегида в присутствии DABCO (катализирует образование имина) образуется иминный интермедиат (**I**) (схема 23). После присоединения фенацилбромид к аминопиридину и образования 2-арилимидазо[1,2-*a*]пиридина (**II**) (с участием DABCO в депротонировании амидинной системы), последний немедленно присоединяется к имину с образованием целевого соединения **62**.²³ При использовании 2-аминотриазолов по аналогичной методике образуются имидазо[2,1-*b*]триазолы.²⁴

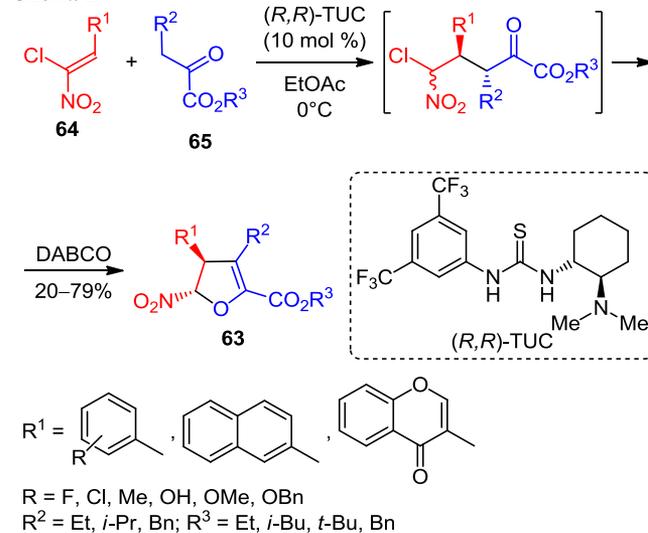
Схема 23



Известен вариант энантиоселективной реакции Михаэля в присутствии хирального катализатора. Так, эфиры 4,5-дигидрофуран-2-карбоновых кислот **63** эффективно образуются путем катализируемой органическими катализаторами энантиоселективной последовательности реакций между (*Z*)-(2-нитро-2-хлорэтил)-

бензолами **64** и α -кетоэфирами **65** (схема 24).²⁵ Эта последовательность представляет собой катализируемое (*R,R*)-TUC присоединение по Михаэлю и промотируемое DABCO внутримолекулярное *O*-алкилирование, приводящее к одному диастереомеру с энантиомерным избытком от 86 до 97%.

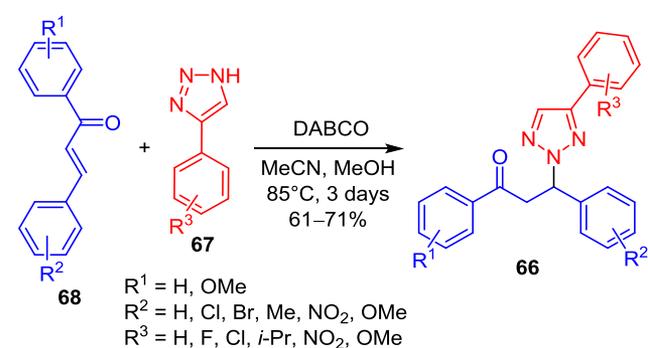
Схема 24



Аза-реакция Михаэля предполагает присоединение *N*-нуклеофилов к активированным кратным связям. Роль DABCO в этих процессах сводится, как правило, к генерированию реакционноспособных *N*-анионов из *NH*-кислотных соединений.

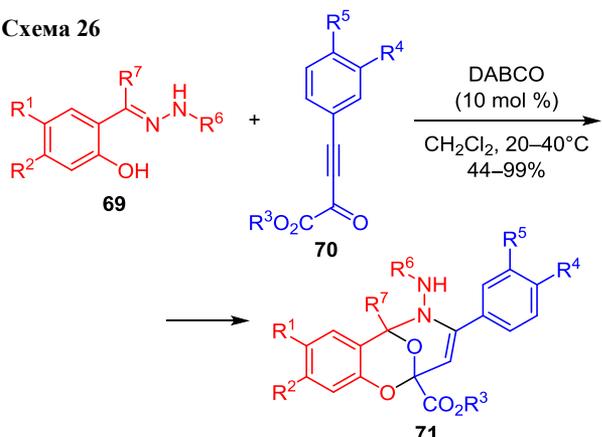
Так, метод синтеза 2,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов основан на алкилировании триазолов в основных средах (схема 25).²⁶ Метод реализуется катализируемым DABCO присоединением по Михаэлю 4-арил-1*H*-1,2,3-триазолов **67** к α,β -непредельным кетонам **68**. Реакция региоселективна и аддукты Михаэля – 1,3-диарил-3-(4-арил-2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)пропан-1-оны **66** – образуются с высокими выходами.

Схема 25



Сложное каскадное взаимодействие салицилгидразонов **69** с электрон-дефицитными интернальными алкинами **70**, катализируемое DABCO, без использования металлов приводит к гетероциклам с кислотным мостиком – 2,6-эпокси-1,5-бензоксазоцинам **71** (схема 26).²⁷

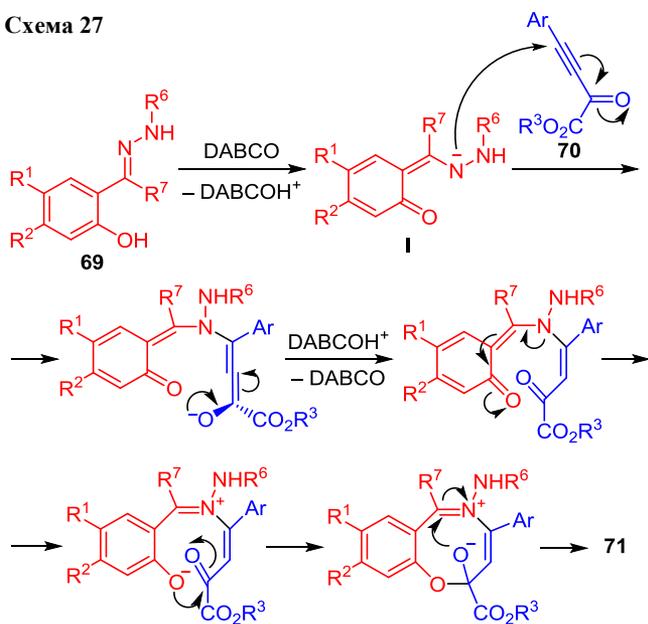
Схема 26



$\text{R}^1 = \text{H, Cl, Br, MeO}$; $\text{R}^2 = \text{H, MeO}$; $\text{R}^3 = \text{Et, } i\text{-Pr, } t\text{-Bu, All, Bn}$
 $\text{R}^4 = \text{H, F, Br, Me, } t\text{-Bu, OMe}$; $\text{R}^5 = \text{H, Me}$
 $\text{R}^6 = \text{Ph, Bz, 2-MeOC}_6\text{H}_4\text{CO}$; $\text{R}^7 = \text{H, Me}$

Разработанный метод включает образование орто-хиноидного интермедиата **I**, аза-присоединение по Михаэлю, стереоселективное протонирование, ароматизацию с участием енаминного фрагмента, образование ацетала и циклического полуаминаля **71** (схема 27).

Схема 27



Эффективный универсальный метод синтеза 4-метил-триазол-2(3*H*)-илиденамидов **72** с хорошими выходами из различных производных карбонилтиомочевин **73** и пропаргилбромида также включает в себя последовательные алкилирование и циклизацию по аза-реакции Михаэля в присутствии DABCO в кипящем EtOH (схема 28).²⁸

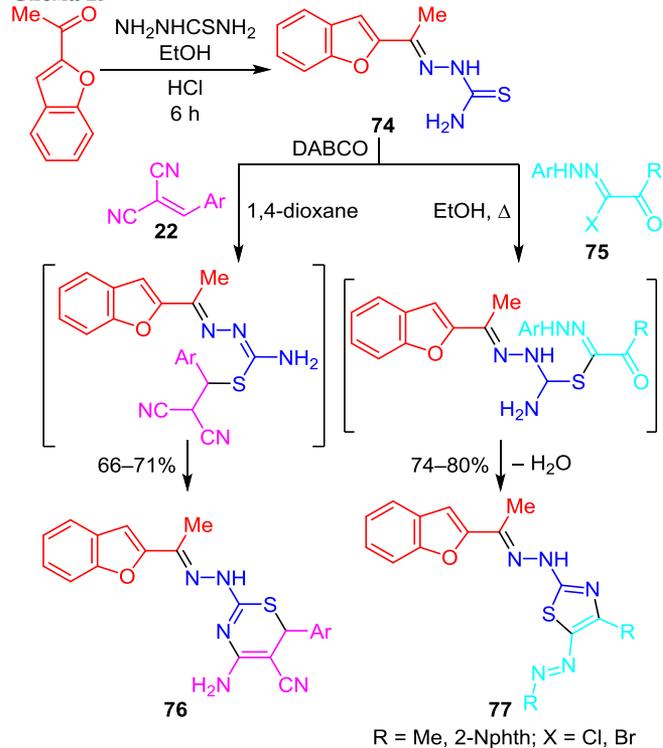
Схема 28



$\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, \text{Bn, CH}_2\text{Ar}$

Взаимодействие 2-[(1-(бензофуран-2-ил)этилиден)-гидразинкарботиоамида (**74**) с арилиденмалоннитрилами **22** и гидразоноилгалогенидами **75** в присутствии DABCO, приводит к 1,3-тиазинам **76** и тиазолам **77**, связанным с бензофураном (схема 29). Реакция между тиоамидом **74** и производным малоннитрила **22** протекает как сопряженное присоединение по Михаэлю, реакция тиоамида **74** с гидразоноилгалогенидом **75** проходит по механизму присоединения–отщепления.²⁹

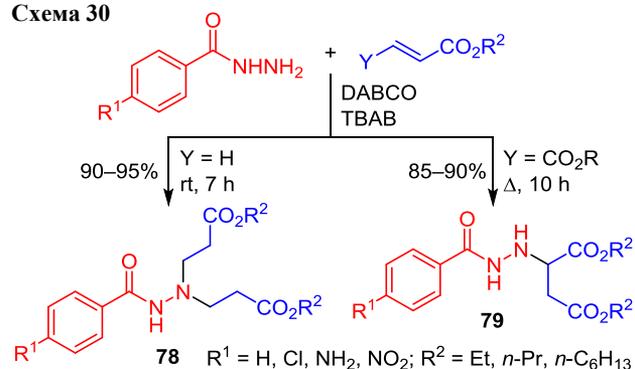
Схема 29



$\text{R} = \text{Me, 2-Nphth}$; $\text{X} = \text{Cl, Br}$

Описана эффективная стратегия получения замещенных ацилгидразидов по реакции различных гидразидов с α,β -непредельными эфирами в присутствии DABCO как недорогого основания, депротонирующего гидразид, и бромида тетрабутиламмония (ТВАВ) как ионной органической соли в отсутствие растворителя. При использовании акрилатов в качестве акцепторов Михаэля с хорошими выходами образуются продукты двойного присоединения **78** (схема 30). С эфирами fumarовой кислоты неожиданно образуются только моноаддукты **79**.³⁰

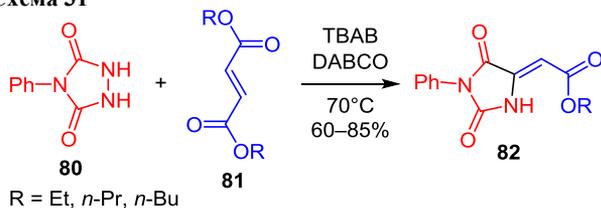
Схема 30



$\text{R}^1 = \text{H, Cl, NH}_2, \text{NO}_2$; $\text{R}^2 = \text{Et, } n\text{-Pr, } n\text{-C}_6\text{H}_{13}$

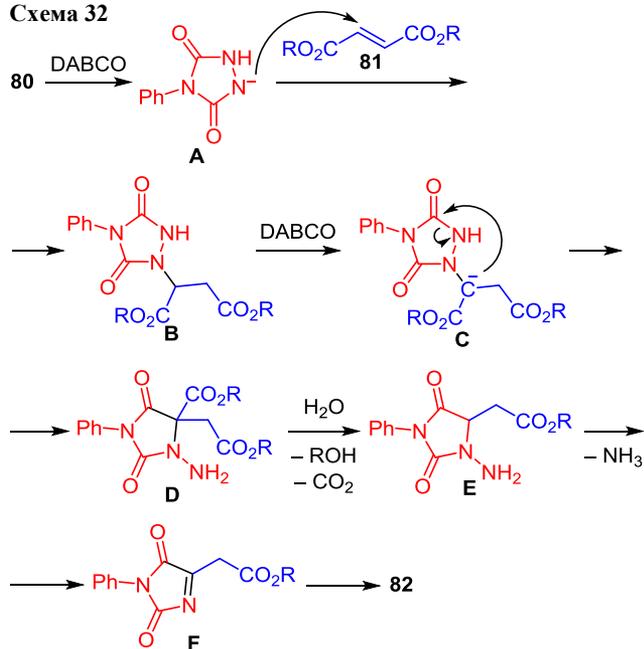
Взаимодействие 4-фенилуразола (**80**) с эфиром fumarовой кислоты **81** приводит к алкилиденным производным гидантоина **82** (схема 31).³¹ Реакция протекает в присутствии ТВАВ и DABCO без растворителя при 70 °С. Первой стадией этого каскадного процесса является аза-реакция Михаэля, катализируемая DABCO.

Схема 31



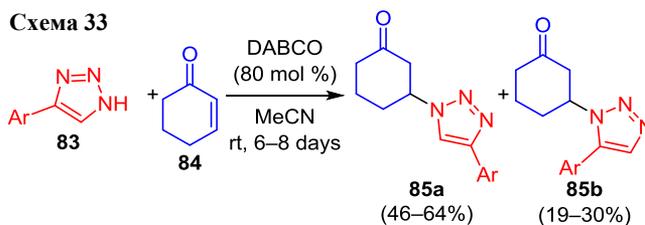
Реакция инициируется с отщепления протона от уразола **80** под действием DABCO с образованием анионного интермедиата **A**, который присоединяется по Михаэлю к fumarовому эфиру **81** с образованием аддукта **B** (схема 32). Этот аддукт под действием DABCO способен превращаться в анионный интермедиат **C**. Раскрытие в нем цикла уразола приводит к соединению **D**, которое гидролизуется выделяющейся водой и затем декарбоксилируется с образованием соединения **E**. Потеря молекулы аммиака приводит к соединению **F**, которое превращается в алкил-(*Z*)-(2,5-диоксо-1-фенилимидазолидин-4-илиден)ацетат **82**.

Схема 32



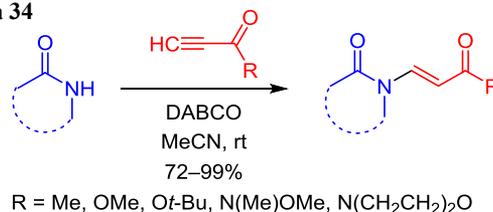
Аза-реакция Михаэля 4-арил-1*H*-1,2,3-триазолов **83** и 2-циклогекс-2-ен-1-онов (**84**) в MeCN при комнатной температуре в присутствии DABCO в качестве органического основания приводит к смеси 1,4- и 1,5-дизамещенных триазолов **85a,b** с преобладанием первого (схема 33).³² Изомеры можно разделить хроматографически. Заместители любой электронной природы толерантны к условиям реакции.

Схема 33



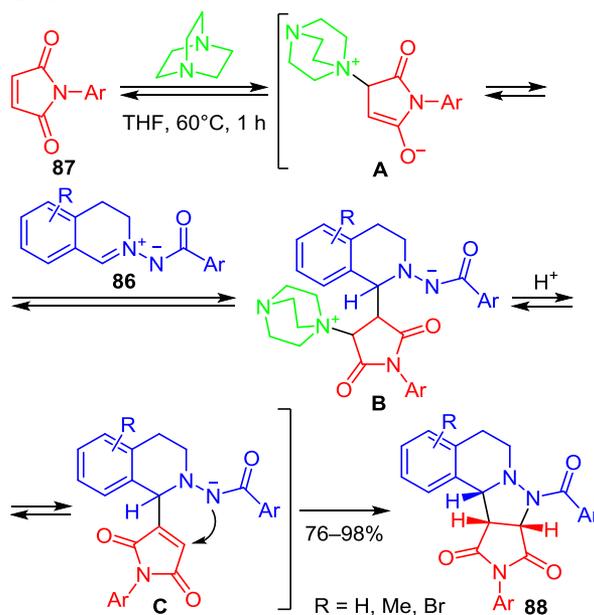
Присоединение по реакции Михаэля лактамов, имидов, (*S*)-4-бензил-1,3-оксазолидин-2-она, 2-пиридона, пиримидин-2,4-диона или инозинов к электрон-дефицитной тройной связи метилпропионата, *tert*-бутилпропионата, 3-бутин-2-она, *N*-метил-*N*-метоксипропинамида в присутствии DABCO приводит к лучшим результатам (более высокая скорость реакции, большее соотношение *E/Z*) в сравнении с другими катализаторами, например DMAP, тогда как RuCl₃, RuClCp*(PPh₃)₂, AuCl, AuCl(PPh₃), CuI и Cu₂(OTf) не катализируют этот процесс (схема 34).³³ DABCO нуклеофильно присоединяется к тройной связи, образуя активированную алленовую систему, а также генерирует *N*-анион из субстратов.

Схема 34



Осуществлено катализируемое DABCO [3+2]-циклоприсоединение азометиниминов **86** к маленимиду **87**, предоставляющее путь к бисазотистым конденсированным гетероциклам **88** с высоким уровнем диастереоселективности (*dr* до 25:1) и хорошими выходами (76–98%) (схема 35).³⁴ Процесс начинается с реакции

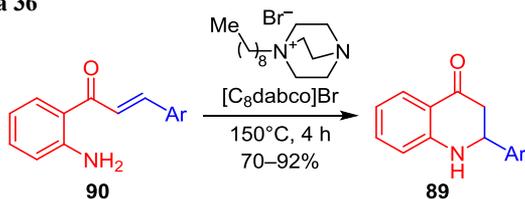
Схема 35



катализатора с *N*-арилмалеинимидом **87** с образованием цвиттер-ионного интермедиата **A**, который затем присоединяется к азометинимину (образование интермедиата **B**), отщепление катализатора приводит к интермедиату **C**, превращающемуся в целевое соединение по внутримолекулярной аза-реакции Михаэля.

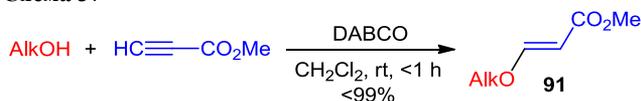
Новый удобный синтез 2-арил-2,3-дигидрохиолин-4(1*H*)-онов **89** основан на использовании внутримолекулярной циклизации 2-аминохалконов **90** (аза-реакция Михаэля), катализируемой новым катализатором на основе DABCO – [C₈dabco]Br.³⁵ Возможность регенерации катализатора, высокие выходы, простота обработки реакционной смеси и высокая атом-экономичность – примечательные преимущества метода.

Схема 36



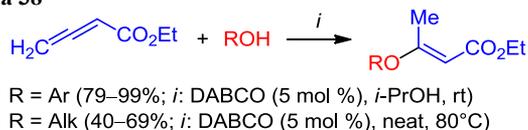
Не меньшим синтетическим потенциалом обладает и использование катализируемого DABCO присоединения *O*-нуклеофилов к акцепторам Михаэля, в том числе и для синтеза кислородсодержащих гетероциклов. Например, известна общая удобная методика катализируемого третичными аминами синтеза β-алкоксиакрилатов **91** из первичных, вторичных и третичных спиртов по окса-реакции Михаэля (схема 37).³⁶ Среди изученных основных катализаторов DABCO показал лучшие результаты. Выбор условий позволяет превращать первичные и вторичные спирты, а также большой набор третичных спиртов в соответствующие производные β-алкоксиакрилатов. Различная реакционная способность спиртов дает возможность селективно трансформировать диолы, содержащие две различные гидроксигруппы.

Схема 37



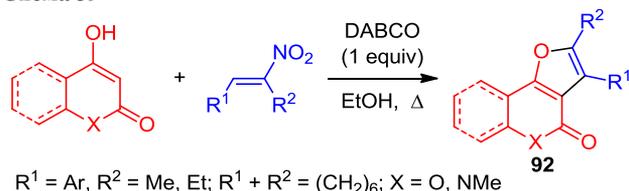
Присоединение по Михаэлю фенолов и спиртов к этиловому эфиру 2,3-бутадиекарбоновой кислоты (алленоату), катализируемое DABCO, также служит синтетическим путем к (*E*)-β-арилокси- и (*E*)-β-алкоксиакрилатам (схема 38).³⁷ Преимуществами метода являются большое разнообразие субстратов, мягкие условия реакции, высокая *E*-селективность (>99:1) и хорошие выходы.

Схема 38



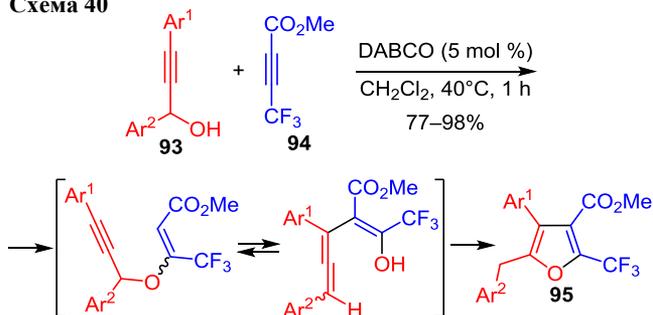
Катализируемая DABCO межмолекулярная циклизация енолов и нитростиролов региоселективно и с высокими выходами приводит к конденсированным производным кумарина **92** с элиминированием нитрогруппы (схема 39).^{38a} Методика применима к различным производным енолов, включая 4-гидроксихинолиноны, 4-гидроксикумарины и 4-гидроксипираноны. Кумарины, аналоги соединений **92**, также представляют интерес как потенциальные флуоресцентные зонды.^{38b}

Схема 39



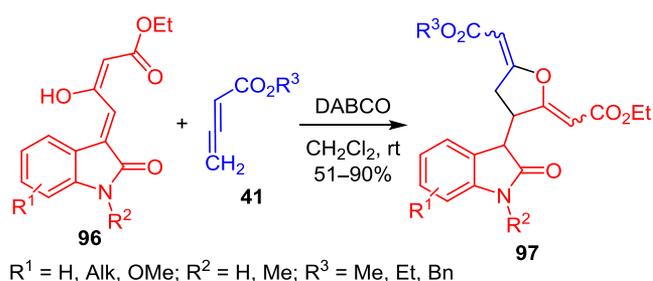
Катализируемая DABCO реакция пропаргильовых спиртов **93** с метиловым эфиром 2-трифторалкинилкарбоновой кислоты (**94**) приводит к образованию в мягких условиях трифторметилированных фуранов **95** с выходами до 98% (схема 40).³⁹ Контрольные эксперименты показывают, что реакция протекает через присоединение по Михаэлю с образованием соответствующих виниловых эфиров, перегруппировку Кляйзена и циклизацию.

Схема 40

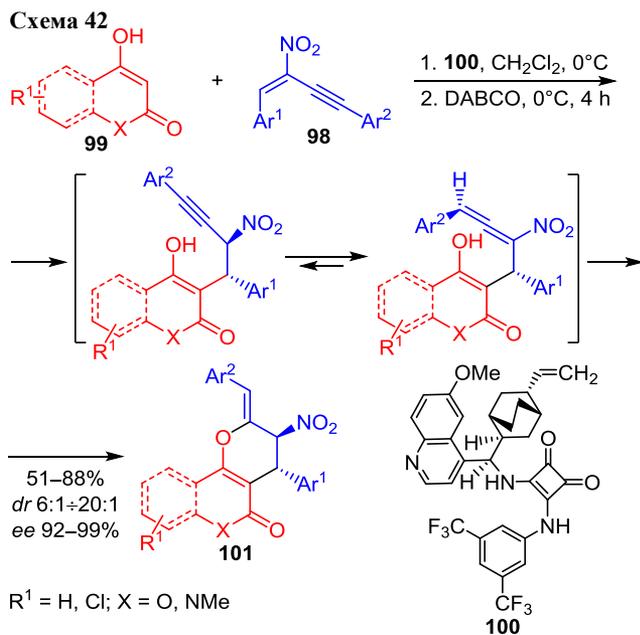


В результате катализируемой DABCO домино-реакции 3-оксо-4-(2-оксиндолил-3-илиден)бутаноатов **96** и алленоатов **41** с хорошими выходами образуются производные 2,3,5-замещенных тетрагидрофуранов **97** с оксиндольным заместителем и двумя экзоциклическими двойными связями (схема 41).⁴⁰ Одной из стадий этого сложного процесса является оксо-реакция Михаэля.

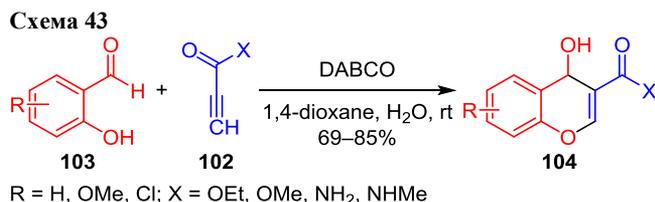
Схема 41



Реакция 1,3-нитроенинов **98** с 4-гидрокси-6-метил-2-пиронами **99** в присутствии хирального катализатора **100** приводит к образованию аннелированных пиранов **101** с высокими выходами (до 88%) и отличной стереоселективностью ($dr >20:1$ и $ee >99\%$) (схема 42).⁴¹ Реакция проходит через последовательное сопряженное присоединение, образование алленов, стереоселективную внутримолекулярную оксо-реакцию Михаэля (6-эндо-*dig*-циклизация) и катализируемую DABCO изомеризацию олефина. Аналогичное превращение без использования специального органокатализатора, а только при катализе DABCO также приводит к получению пирано[3,2-*c*]хроменов с отличной стереоселективностью (соотношение *Z*- и *E*-изомеров до $>96:4$) и хорошими выходами (72–89%).⁴²

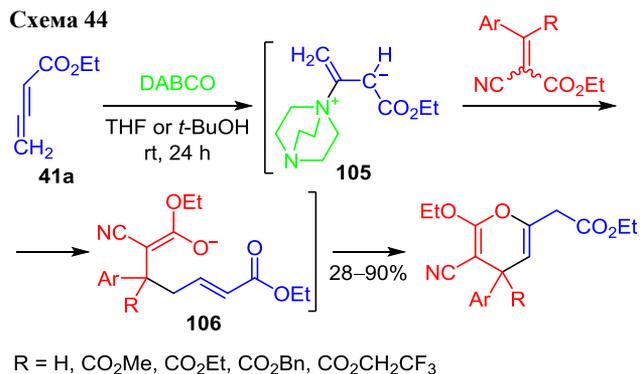


Терминальные алкины, содержащие эфирную, амидную или сложноэфирную группу (акцепторы Михаэля **102**), взаимодействуя с салициловым альдегидом **103** в присутствии DABCO, региоселективно образуют 3-замещенные 4-гидрокси-4*H*-хромены **104** в водном диоксане (схема 43).⁴³ Реакция включает депротонирование салицилового альдегида в присутствии DABCO, присоединение фенолят-аниона к тройной связи по Михаэлю, внутримолекулярную альдольную конденсацию и депротонирование.

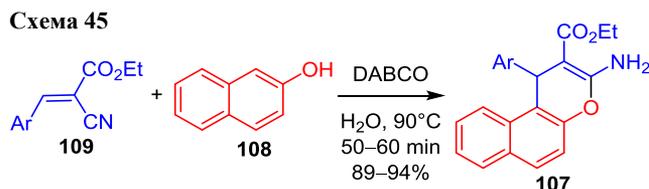


Стереоселективное формальное [4+2]-аннелирование полностью замещенных алкенов с алленоатами в присутствии DABCO, гладко приводящее к функцио-

нализованным производным 4*H*-пиранов, представляет собой каскад карбо- и оксо-реакций Михаэля.^{44,45} Присоединение DABCO к алленоату **41a** по β-положению генерирует активный стабилизированный цвиттер-ион **105**, присоединяющийся к алкену по карбо-реакции Михаэля с образованием интермедиата **106**, дальнейшая внутримолекулярная циклизация в нем происходит за счет присоединения енолят-аниона по двойной связи (схема 44).⁴⁴



Экологически безопасный, простой и эффективный метод синтеза этиловых эфиров 3-амино-1-арил-1*H*-бензо[*f*]хромен-2-карбоновой кислоты **107** состоит в катализируемой DABCO реакции β-нафтола (**108**) и 3-арилцианоакрилатов **109** в H₂O (схема 45).⁴⁶ Все продукты реакции выпадают из реакционной смеси и выделяются простым фильтрованием без необходимости дальнейшей очистки.



Тетрагидро-1,3-бензоксазолонны **113a,b** были стереоселективно синтезированы из *n*-хинола **114** по реакции с тозилальдиминном **115** в условиях основного катализа (схема 46).⁴⁷ Важно отметить, что при замене раство-

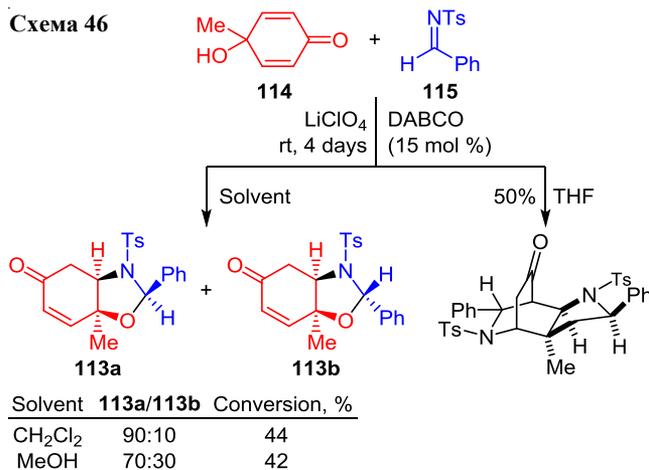


Схема 47

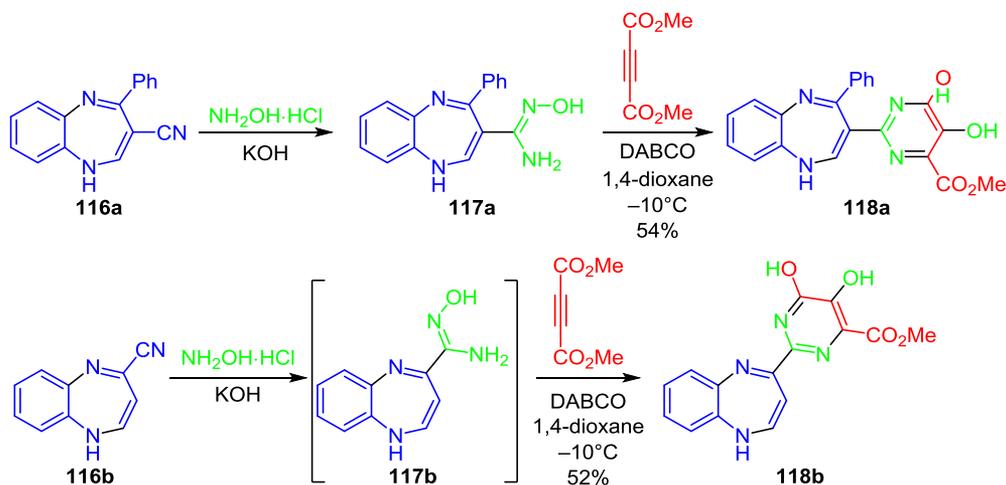
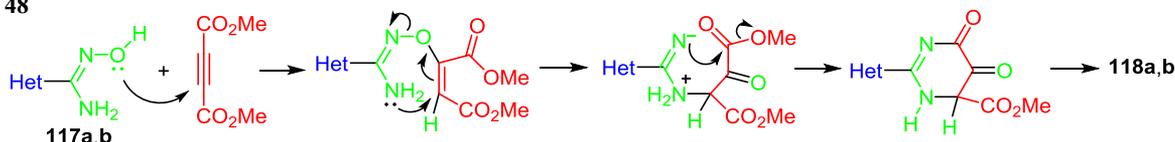


Схема 48



рителя на ТГФ реакция протекала по пути образования трициклического продукта за счет присоединения еще одной молекулы тозилальдимида **115** к тетрагидро-1,3-бензоксазолону **113**. Процесс проходит по экспериментально простой домино-последовательности реакций окса- и аза-Михаэля.

Описан однореакторный метод использования амид-оксимов 1,5-бензодиазепина **117a,b**, полученных из нитрильных производных **116a,b**, для синтеза новых производных пиридина **118a,b** с катализом DABCO в условиях микроволнового облучения и исследованы их антимикробные свойства (схема 47).⁴⁸

Механизм образования пиридинового цикла можно представить следующей схемой: окса-реакция Михаэля, перегруппировка N-аддукта и последующая циклизация (схема 48).

S-Нуклеофилы также принимают активное участие в присоединении по активированным кратным связям. Так, эффективное диастереоселективное [3+2]-аннелирование меркаптоацетальдегида, получаемого из 1,4-дитиан-2,5-диола (**119**) под действием DABCO, с трифторметилзамещенными стирилизоксазолами **120**, также катализируемое DABCO, приводит к образованию функционализированных тетрагидротиофенов **121**, содержащих четвертичный центр с трифторметильной группой, с отличными выходами и диастереоселективностью (схема 49).⁴⁹ Процесс представляет собой каскад сульфо-реакции Михаэля и реакции Анри.

Использование в качестве акцептора Михаэля 1,3-енинов **122** при взаимодействии с меркаптоацетальдегидом, генерируемым *in situ* из 1,4-дитиан-2,5-диола (**119**) в присутствии DABCO при комнатной температуре, позволяет получать тетразамещенные тиофены **123** (схема 50).⁵⁰ Домино-процесс пред-

Схема 49

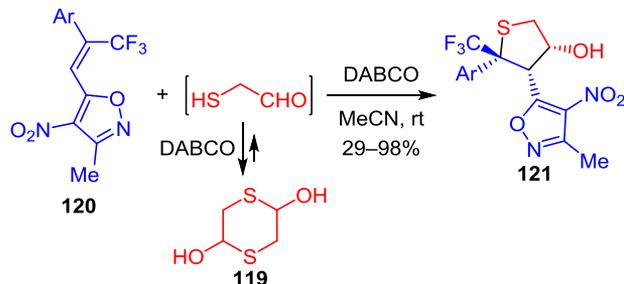
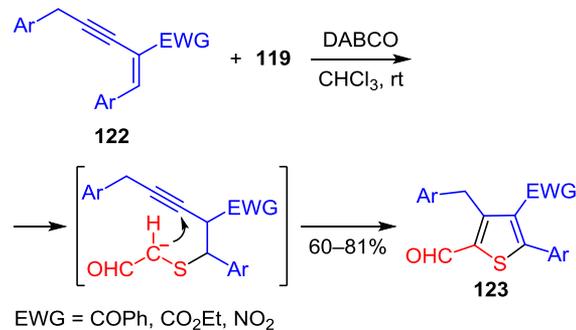


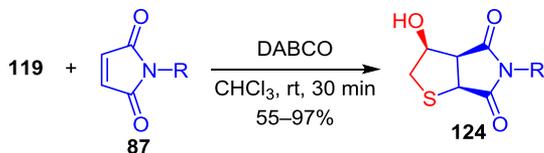
Схема 50



ставляет собой реакцию Михаэля, 5-экзо-диг-циклизацию, окисление.

Высокодиастереоселективное ($dr > 20:1$) межмолекулярное [3+2]-аннелирование 1,4-дитиан-2,5-диола (**119**) к малеинимиду **87** в присутствии DABCO как катализатора приводит к образованию серии полифункционализированных бисгетероциклических производных тетрагидротиофена и пирролидина **124** с выходами до 97% (схема 51).⁵¹ Последовательность реакция Михаэля – енольная реакция можно проводить как в органических растворителях, так и в H_2O .

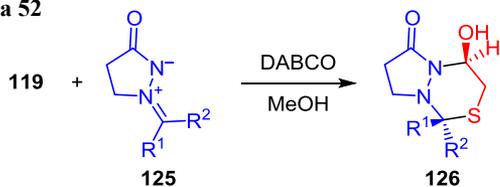
Схема 51



R = H, Alk, Ar, Boc

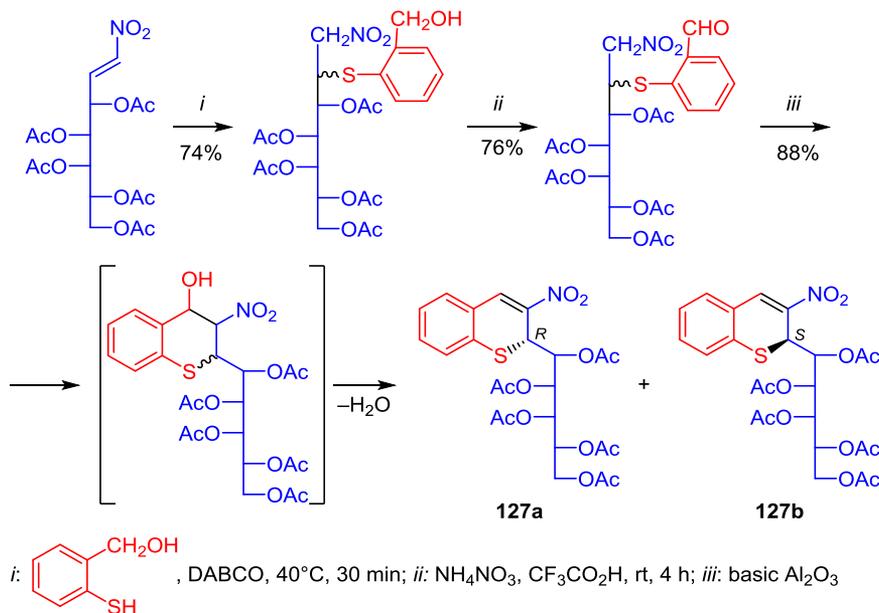
Механизм домино-реакции между 1,4-дитиан-2,5-дионом (**119**) и азотинимидами **125**, приводящей к 4-гидрокситетрагидропиразоло[1,2-с][1,3,4]тиадиазин-6-онам **126** (схема 52), исследован с помощью расчетов с использованием функционалов B3LYP и MO6-2X (на примере R¹ = H, R² = Ph).⁵² Наиболее энергетически выгодный путь реакции представляет собой три стадии: депротонирование меркаптоацетальдегида под действием DABCO, сопровождающееся образованием тиолят-аниона, который нуклеофильно атакует азотинимин **125** с последующей внутримолекулярной циклизацией. Отмечено, что реакция протекает наиболее эффективно в присутствии DABCO и MeOH, а водородные связи играют решающую роль в диастереоселективности процесса.

Схема 52



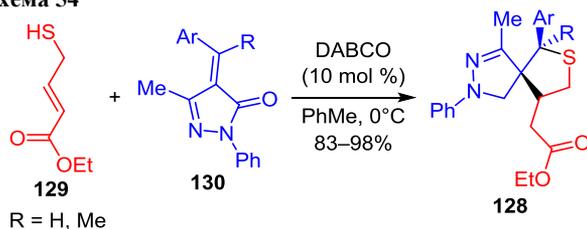
Продукты присоединения по Михаэлю к нитроалкенам, содержащим углеводный фрагмент, 2-меркаптобензилового спирта используют в качестве исходных для синтеза хиральных 3-нитро-2H-тиохроменов **127a,b** (схема 53), обладающих антиоксидантными и антипролиферативными свойствами по отношению к опухолевым клеткам человека.⁵³

Схема 53



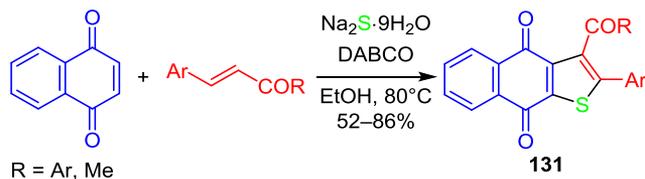
Диастереоселективное образование спиро[пиразол-3,3'-тетрагидротиофена] **128** достигается двойной циклизацией Михаэля (схема 54).⁵⁴ DABCO депротонирует меркаптоэфир **129**, образующийся интермедиат межмолекулярно присоединяется по экзоциклической двойной связи пиразолона **130**, после чего следует второе, уже внутримолекулярное присоединение по Михаэлю. Реакция осуществлена на примере этилового эфира *trans*-4-меркаптобутеновой кислоты (**129**) с различными 4-бензилиден-5-метил-2-фенилпиразолонами **130** при катализе DABCO в PhMe при 0 °C. Процесс быстро приводит к соответствующим спиропроизводным **128** с отличными выходами и диастереоселективностью *dr* >20:1.

Схема 54



Разработан эффективный синтез нафто[2,3-*b*]тиофен-4,9-дионов **131** катализируемой DABCO трехкомпонентной реакцией 1,4-нафтохинона, различных α,β-непредельных кетонов и водного Na₂S (схема 55).⁵⁵ Процесс включает последовательное присоединение по Михаэлю Na₂S к α,β-непредельным кетонам, образо-

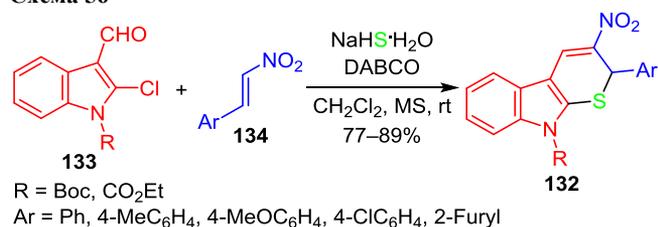
Схема 55



вашего сульфидного аддукта – к нафтохинону, внутримолекулярную окислительную циклизацию и ароматизацию.

Простой и эффективный одnoreакторный подход к синтезу производных 2-арил-3-нитро-2,9-дигидропирано[2,3-*b*]индолы **132**, важных с точки зрения медицинской химии,^{56a} был осуществлен в CH₂Cl₂ при комнатной температуре путем последовательности трехкомпонентных реакций *N*-защищенного 2-хлор-3-формилиндола **133**, NaHS и β-замещенных нитроолефинов **134** или β-замещенных нитродиенов с использованием DABCO в качестве органического катализатора и дегидратации в присутствии активированных молекулярных сит (4 Å) (схема 56).^{56b} Одной из стадий процесса, видимо, является тио-реакция Михаэля, а затем циклизация по реакции Анри. Синтезированные соединения флуоресцируют и проявляют большой положительный Стоксов сдвиг (5632–6081 см⁻¹).

Схема 56



Аналогичные тиопирано[2,3-*b*]индолы **135** получают при взаимодействии β-ацетоксиалленов **136** с индолин-2-тионом (**137**) при добавлении DABCO и K₂CO₃ с последующей внутримолекулярной реакцией Фриделя–Крафтса по положению 3 индола и центральному атому аллена (схема 57).⁵⁷ Предположительный механизм реакции представлен на схеме 58.

Схема 57

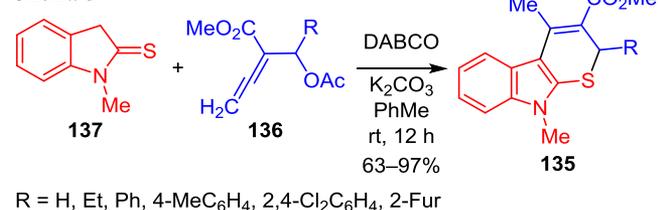
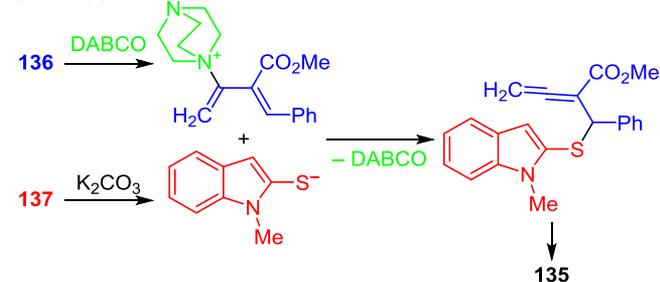


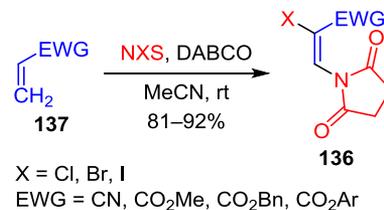
Схема 58



Иногда присоединение по Михаэлю является начальной стадией очень сложных каскадных превращений. Так, эффективный быстрый способ синтеза енамидов **136** из алкенов **137**, промотируемый DABCO, проходит

через необычный каскад превращений, включающий аза-реакцию Михаэля, бромирование, элиминирование и реакцию типа реакции Морита–Бейлиса–Хиллмана, что в итоге после элиминирования DABCO приводит к регио- и стереоселективному получению енамидов **136** (схема 59).⁵⁸

Схема 59

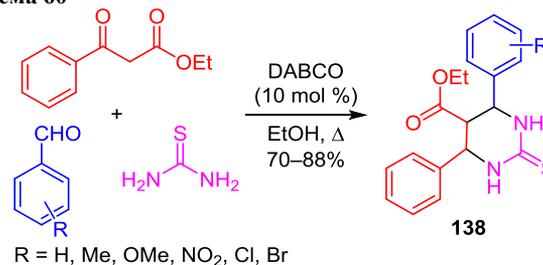


Катализируемая DABCO реакция Биджинелли

Если использование DABCO в качестве катализатора в традиционно катализируемых основаниями реакциях кажется абсолютно логичным, то неожиданным, на наш взгляд, оказывается применение катализа DABCO в известных кислотно-катализируемых процессах. Так, например, в классическом варианте реакция Биджинелли представляет собой синтез тетрагидропиримидинов кислотно-катализируемой конденсацией мочевины, β-кетозэфиров и альдегидов.⁵⁹ Однако исследования последних лет показали, что в этом процессе с успехом можно использовать в качестве катализаторов основания Льюиса, такие как DABCO.

Гетероциклические соединения, содержащие пиримидиновый цикл, вызывают особый интерес, обусловленный их применением в медицинской химии. Среди них встречаются соединения с противогрибковым, антибактериальным, противораковым и противотуберкулезным действием. В связи с этим реакция Биджинелли приобретает особое практическое значение. Например, на основе реакции Биджинелли синтезирован ряд тетрагидропроизводных пиримидина **138** с использованием катализа DABCO, некоторые из них проявили выраженную антибактериальную активность (схема 60).⁶⁰

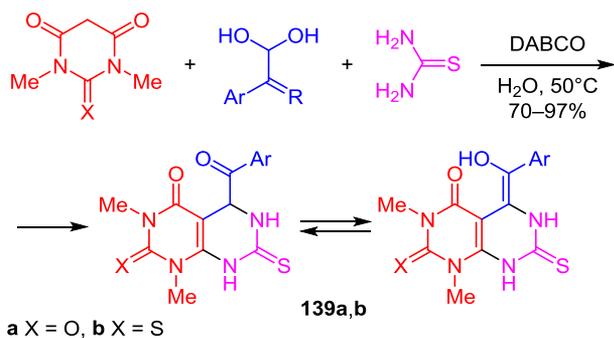
Схема 60



Был разработан также "зеленый" эффективный регио- и стереоселективный метод синтеза производных 5-ароил-1,3-диметил-7-тиоксо-5,6,7,8-тетрагидро[4,5-*d*]пиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона **139a** и 5-ароил-1,3-диметил-2,7-дитиоксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[4,5-*d*]пирими-

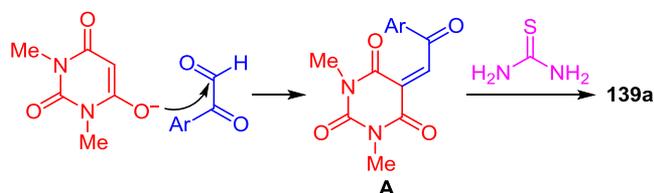
дин-4(1H)-она **139b** с выходами от хороших до отличных путем однореакторной трехкомпонентной конденсации типа реакции Биджинелли моногидратов арилглиокселей, *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты или *N,N*-диметил-2-тиобарбитуровой кислоты и тиомочевины в H₂O при 50 °C в присутствии "зеленого" катализатора DABCO (схема 61).⁶¹

Схема 61



Механизм реакции описан.⁶² анион енола барбитуровой кислоты, образующийся под действием DABCO, конденсируется с глиоксалем с образованием бисэлектрофильного интермедиата **A**, который циклизуется при взаимодействии с бинуклеофильной тиомочевинной (схема 62).

Схема 62



Обзор подготовлен при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 18-33-01100).

Список литературы

- (a) Bugaenko, D. I.; Karchava, A. V.; Yurovskaya, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 128. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, *56*, 128.] (b) Bugaenko, D. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1277. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 1277.] (c) Bugaenko, D. I.; Yurovskaya, M. A.; Karchava, A. V. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2136. (d) Bugaenko, D. I.; Karchava, A. V.; Yurovskaya, M. A. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 272. [Успехи химии **2018**, *87*, 272.] (e) Bugaenko, D. I.; Yurovskaya, M. A.; Karchava, A. V. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6389. (f) Bugaenko, D. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 829. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 829.]
- Dawange, M.; Parekh, N.; Kumbhar, A.; Dehaen, W.; Kusurkar, R. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 3612.
- Biswas, S.; Majee, D.; Dagar, A.; Samanta, S. *Synlett* **2014**, 2115.
- Biswas, S.; Majee, D.; Guin, S.; Samanta, S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10928.
- Majee, D.; Guin, S.; Biswas, S.; Samanta, S. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 3423.

- Gao, Z.; Zhang, L.; Sun, Z.; Yu, H.; Xiao, Y.; Guo, H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5691.
- Babu, G. N.; Ayalew, H. M.; Jain, S. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 2608.
- Moustafa, M. S.; Al-Mousawi, S. M.; Selim, M. A.; Mosallam, A. M.; Elnagdi, M. H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 141.
- Ghozlan, S. A. S.; Ahmed, A. G.; Abdelhamid, I. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 817.
- Dagar, A.; Biswas, S.; Mobin, S. M.; Samanta, S. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3326.
- Gupta, N.; Bhojani, G.; Tak, R.; Jakhar, A.; Khan, N. H.; Chatterjee, S.; Kureshy, R. I. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 10902.
- Liang, L.; Li, E.; Dong, X.; Huang, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4914.
- Mohebata, R.; Yazdani-Elah-Abadi, A.; Simin, N. *Polycyclic Aromat. Compd.* **2018**, *38*, 180.
- Meng, X.-S.; Jiang, S.; Xu, X.-Y.; Wu, Q.-X.; Gub, Y.-C.; Shi, D.-Q. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 66630.
- Liu, Y.; Du, Y.; Yu, A.; Qin, D.; Meng, X. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7706.
- Li, Y.; Liu, T.; Fu, W. *Int. J. Quantum Chem.* **2017**, *117*, 25408.
- Rainoldi, G.; Faltracco, M.; Lo Presti, L.; Silvani, A.; Lesma, G. *Chem. Commun.* **2016**, 11575.
- Xu, S.; Chen, J.; Shang, J.; Qing, Z.; Zhang, J.; Tang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6456.
- Li, Y.; Du, S.; Dub, Z.; Chen, C. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 82260.
- Keyume, A.; Esmayil, Z.; Wang, L.; Jun, F. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3976.
- Rana, N. K.; Shukla, K.; Mahto, P.; Jha, R. K.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5270.
- Mohebata, R.; Yazdani-Elah-Abadi, A.; Maghsoodlou, M.-T.; Hazeri, N. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, *28*, 943.
- Sanaeishoar, H.; Nazarpour, R.; Mohave, F. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 68571.
- Bangade, V. M.; Reddy, B. C.; Thakur, P. B.; Babu, B. M.; Meshram, H. M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4767.
- Becerra, D.; Raimondi, W.; Dauzonne, D.; Constantieux, T.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Synthesis* **2017**, 195.
- Bhagat, U. K.; Peddinti, R. K. *Synlett* **2018**, 99.
- Gurubrahmam, R.; Nagaraju, K.; Chen, K. *Chem. Commun.* **2018**, 6048.
- Saeedi, M.; Goli, F.; Mahdavi, M.; Asadipour, A.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 1150.
- Gomha, S. M.; Badrey, M. G.; Arafah, W. A. A. *Heterocycles* **2016**, *92*, 1450.
- Asgharzadeh, R.; Imanzadeh, G.; Soltanzadeh, Z. *Green Chem. Lett. Rev.* **2017**, *10*, 80.
- Soltanzadeh, Z.; Imanzadeh, G.; Noroozi-Pesyan, N.; Şahin, E.; Hooshmand, H. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1736.
- Bhagat, U. K.; Kamaluddin; Peddinti, R. K. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 298.
- Mola, L.; Font, J.; Bosch, L.; Caner, J.; Costa, A. M.; Etxebarria-Jardí, G.; Pineda, O.; de Vicente, D.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5832.
- Jia, Q.; Chen, L.; Yang, G.; Wang, J.; Wei, J.; Du, Z. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 7150.
- Derabli, C.; Mahdjoub, S.; Boulcina, R.; Boumoud, B.; Merazig, H.; Debache, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 99. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 99.]
- Tejedor, D.; Álvarez-Méndez, S. J.; López-Soria, J. M.; Martín, V. S.; García-Tellado, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 198.
- Feng, W.; Wu, H.; Qian, H.; Li, Z.; Sun, X.; Wang, Z. *J. Chem. Res.* **2016**, *40*, 364.

38. (a) Ghosh, M.; Hajra, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7836.
(b) Bugaenko, D. I.; Karchava, A. V.; Yunusova, Z. A.; Yurovskaya, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 483. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, 55, 483.]
39. Chong, Q.; Xin, X.; Wang, C.; Wu, F.; Wang, H.; Shi, J.-c.; Wan, B. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2105.
40. Liu, Y.; Zhang, Q.; Du, Y.; Yu, A.; Zhang, K.; Meng, X. *RSC Adv.* **2014**, 4, 52629.
41. Gurubrahamam, R.; Gao, B.-F.; Chen, Y. m.; Chan, Y.-T.; Tsai, M.-K.; Chen, K. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3098.
42. Qian, S.; Li, M.; Liu, J.; Wang, C. *J. Chem. Res.* **2017**, 41, 487.
43. Singh, S. N.; Bopanni, R.; Jayaprakash, S.; Venkateshwara Reddy, K.; Ashfaq, M. A.; Shiva Kumar, K.; Pal, M. *RSC Adv.* **2014**, 4, 24870.
44. Ngo, T.-T.-D.; Kishi, K.; Sako, M.; Shigenobu, M.; Bournaud, C.; Toffano, M.; Guillot, R.; Baltaze, J.-P.; Takizawa, S.; Sasai, H.; Giang, V.-T. *ChemistrySelect* **2016**, 1, 5414.
45. Xi, Q.-Z.; Gan, Z.-J.; Li, E.-Q.; Duan, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4917.
46. Biswas, S.; Dagar, A.; Mobin, S. M.; Samanta, S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 1940.
47. García-García, C.; Redondo, M. C.; Ribagorda, M.; Carreño, M. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7377.
48. Misra, A.; Sharma, S.; Sharma, D.; Dubey, S.; Mishra, A.; Kishore, D.; Dwivedi, J. *J. Chem. Sci.* **2018**, 130, 31.
49. Zhang, Y.; Wang, Y.-P.; Ge, J.; Lai, G.-W.; Lu, D.-L.; Liu, J.-X.; Li, X. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 941.
50. Bharathiraja, G.; Sathishkannan, G.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 2670.
51. Zhong, Y.; Ma, S.; Li, B.; Jiang, X.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 6870.
52. Zheng, L.; Qiao, Y.; Lua, M.; Chang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 7558.
53. Luque-Agudo, V.; Albarrán-Velo, J.; Fernández-Bolaños, J. G.; López, O.; Light, M. E.; Padrón, J. M.; Lagunes, I.; Román, E.; Serrano, J. A.; Gil, M. V. *New J. Chem.* **2017**, 41, 3154.
54. Cai, G.; Liu, S.; Zhang, J.; Ren, Y.; Wang, H.; Miao, Z. *Synth. Commun.* **2016**, 46, 793.
55. Liu, Y.; Ge, W.; Han, J.; Zhu, Y.; Shi, Y.; Wu, H. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 2665.
56. (a) Bugaenko, D. I.; Karchava, A. V.; Yurovskaya, M. A. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, 88, 99. [Успехи химии **2019**, 88, 99.]
(b) Singh, S.; Samanta, S. *Chin. J. Chem.* **2015**, 33, 1244.
57. Ni, C.; Zhang, Y.; Hou, Y.; Tong, X. *Chem. Commun.* **2017**, 2567.
58. Lone, A. M.; Bhat, B. A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 242.
59. Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24(1), 1317.
60. Foroughifar, N.; Beromi, S. K.; Pasdar, H.; Shahi, M. *Iran. J. Pharm. Res.* **2017**, 16, 596.
61. Rimaz, M.; Khalafy, J.; Mousavi, H.; Bohlooli, S.; Khalili, B. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 3174.
62. Rimaz, M.; Khalafy, J.; Mousavi, H. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, 42, 8185.