



Региоселективность реакции (3+2)-циклоприсоединения азометинилидов к активированным олефинам в синтезе производных спиро[оксиндол-3,2'-пирролидинов]

Алексей Н. Изместьев¹*, Галина А. Газиева¹, Ангелина Н. Кравченко^{1,2}

¹ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,

Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: nebeli@mail.ru

² Российский экономический университет им. Г. В. Плеханова, Стремянный пер., 36, Москва 117997, Россия Поступило 30.12.2019 Принято 24.01.2020



Обобщено и проанализировано влияние строения исходных соединений на региоселективность реакции (3+2)-циклоприсоединения азометинилидов к активированным электроноакцепторными группами олефинам при получении производных спиро-[оксиндол-3,2'-пирролидинов].

Ключевые слова: азометинилид, изатин, нитростирол, спирооксиндол, региоселективность, (3+2)-циклоприсоединение.

Реакции (3+2)-циклоприсоединения азометинилидов к активированным ненасыщенным соединениям относятся к числу наиболее эффективных и простых методов формирования системы спирооксиндолпирролидина.¹ Этот фрагмент входит в состав таких природных алкалоидов, как хорсфилин,² коэрулесцин³ и спиротрипростатин А⁴ (рис. 1), а также в состав большого массива непептидных препаратов,⁵ активирующих функции белка-онкосупрессора р53 в клетках и оказывающих антипролиферативное действие.

Значительный прогресс в развитии селективных методов синтеза позволил получить ряд энантио- и диастереомерно чистых спирооксиндолов.⁶ Хорошо изучено влияние структурных особенностей олефинов на стереохимический результат их циклоприсоединений к азометинилидам.⁷ Целью настоящего обзора является рассмотрение закономерностей этих превра-



Рисунок 1. Природные алкалоиды, содержащие фрагмент спирооксиндолпирролидина.

щений и обобщение данных об их региоселективности, опубликованных за последние 10–15 лет.

Трехкомпонентные реакции изатинов 1, ациклических аминокислот 2 и диполярофилов – эфиров 3^8 и амидов 4^9 акриловой кислоты, а также халконов 5^{10} и бензилиденацетона (6)¹¹ – протекают при кипячении исходных соединений в спиртах, водно-спиртовых смесях, реже в других растворителях и позволяют получать спирооксиндолпирролидины 7 с различными комбинациями заместителей как в оксиндольном, так и в пирролидиновом цикле (схема 1). Во всех случаях реакции проходят с высокой региоселективностью с образованием изомеров 7, в которых поляризующая группа находится в α -положении относительно спироузла.

Введение заместителей в α -положение аминокислот изменяет региоселективность реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к нитростиролам 8. Единственными продуктами в случае, когда $\mathbb{R}^5 \neq H$, становятся изомеры 9 с удаленным расположением нитрогруппы от места сочленения двух гетероциклических систем¹² (схема 2).

Использование циклических аминокислот в реакциях (3+2)-циклоприсоединения позволяет получать производные оксиндола, спиросочлененные с гетероаннелированным по связи С–N пирролидиновым циклом. Формально такие аминокислоты могут рассматриваться как дизамещенные производные глицина, Схема 1





 $3-BrC_{6}H_{4}, 4-BrC_{6}H_{4}, 4-MeC_{6}H_{4}, 4-MeOC_{6}H_{4}, 4-MeSC_{6}H_{4}, 4-BnOC_{6}H_{4}, 4-O_{2}NC_{6}H_{4}, 4-NCC_{6}H_{4}, thiophen-2-yl;$ **6**R⁵ = Me, R⁶ = Ph

Схема 2



7 R¹ = H, R² = H, 6-Cl; R³ = H, CH₂OH, Bn, CH₂(2,5-Me₂C₆H₃), CH₂(naphthalen-1-yl); R⁴ = H, Me; Ar = Ph, 4-FC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-EtC₆H₄, 4-(*i*-Pr)C₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 3-O₂NC₆H₄, 3,4-OCH₂OC₆H₃; 9 R¹ = H, Bn; R² = 5-F, 5-Cl, 6-Cl, 5-F₃CO; R³ = H, R⁵ = Me, *i*-Pr, *i*-Bu, Bn, CH₂OH, (CH₂)₂OH, CHMeOH, CH₂CO₂H, CH₂SMe, (CH₂)₂CONH₂, CH₂O(3-H₂NC(O)C₆H₄), Ph, CH₂(1*H*-imidazol-4-yl), CH₂(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl); Ar = Ph, 2-FC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2-F-3-ClC₆H₃, 2-F-3-5-Cl₂C₆H₃, 2-F-3-5-Cl₂C₆H₂, 2,4-F₂-3-ClC₆H₂, 4-MeC₆H₄, 4-HOC₆H₄, 4-HOC₆H₄, 2-Cl-3-F-pyridin-4-yl, 2-Br-3-F-pyridin-4-yl, 2,6-Cl₂-pyridin-4-yl

содержащие алкильный заместитель, в том числе при атоме углерода в α -положении. Показано, что трехкомпонентные реакции нитростиролов 8 с изатинами 1 и циклическими аминокислотами 2 приводят к образованию смеси региоизомеров 10 и 11, мажорными среди которых являются соединения 10 с удаленным расположением нитрогруппы от спироузла^{12g,h,13} (схема 3).

Аналогичные изомерам 10 продукты образуются и в результате трехкомпонентных реакций циклических или бициклических аминокислот с изатинами и гетероаналогами нитростиролов – 2-нитровинилзамещенными имидазолами и индолами (38 примеров, выходы продуктов 79–96%).¹⁴

Преимущественное образование региоизомеров 9 и 10 объясняется стерическим отталкиванием арильного фрагмента нитростирола от алкильной группы α -замещенной или циклической аминокислоты в переходном состоянии^{12g} (схема 4).

Установлено также, что в реакции нитростиролов 8, пролина (2a) ($X = CH_2$) и изатинов 1 (схема 3)



увеличению доли мажорного региоизомера 10 в его смеси с изомером 11 способствуют введение заместителей в бензольный цикл нитростирола, ^{13а,с} а также использование *N*-алкилизатинов. ^{13a,d,15} Использование замещенных по бензольному циклу 5-нитроизатинов, напротив, повышает выходы минорных соединений 11 несмотря на близкое в этом случае расположение двух нитрогрупп. Природа органического растворителя и соотношение исходных реагентов способны изменить суммарный выход региоизомеров 10 и 11, не оказав влияния на их соотношение, ^{13b} в то время как понижение температуры реакции и увеличение содержания воды в реакционной смеси способствуют увеличению доли мажорных региоизомеров 10. ^{13а-с}

Лишенные объемных фенильных заместителей нитропропилены 12 в аналогичных превращениях образуют смеси продуктов 13 и 14, основными среди которых являются изомеры 13 независимо от того, используется саркозин (2b) или пролин (2a)^{15,16} (схема 5).



X = F, Cl, Br; R¹ = H, Me, Am, Bn; R² = H, 5-O₂N, 5,7-Br₂

Закономерности обсуждаемых реакций обусловлены прежде всего энергией граничных молекулярных орбиталей участвующих в реакции соединений. Так, взаимодействие азометинилидов с алкенами относится к типу реакций с нормальными электронными требованиями – процессам, целиком контролируемым взаимодействием ВЗМО диполя с НСМО диполярофила.¹⁷ Введение сильных электроноакцепторных групп понижает энергию НСМО диполярофила (рис. 2), уменьшая также энергетические барьеры и, как следствие, селективность образования целевых спироциклических аддуктов.^{14b,18}

В то же время наличие алкильных заместителей не оказывает существенного влияния на энергии и формы молекулярных орбиталей, обусловливающих высокую региоселективность перициклических процессов. Кроме того, синхронность и необратимость реакций 1,3-диполей



Рисунок 2. Граничные молекулярно-орбитальные взаимодействия простейшего азометинилида с этиленом и нитроэтиленом, рассчитанные на уровне CNDO/2.

с диполярофилами делают способы их взаимной ориентации в переходном состоянии кинетически контролируемыми и зависящими от стерических факторов, что и наблюдается в опытах с участием производных нитроэтилена.

Аналогичные взаимодействия изатинов 1 и циклических аминокислот 2 с другими диполярофилами, такими как эфиры 3, $15^{10j,19}$ и амиды 4, $16^{9a,b,10j,19c}$ акриловой и коричной кислот, акрилонитрил (17),^{19a,b} халконы 5,^{10,20} бензилиденацетоны 6,^{11,21} метилвинилкетон (18)²² и стиролы 19,^{19c} приводят к спиробициклам 20 с вицинальным расположением поляризующего заместителя и спироузла (схема 6).

Схема 6



 $\begin{array}{l} 1 \; {\mathbb{R}}^1 = {\mathbb{H}}, \; {\text{Me}}, \; {\text{Bn}}, \; {\text{CH}}_2(4\text{-}{\text{ClC}}_6{\mathbb{H}}_4), \; {\text{Ph}}; \; {\mathbb{R}}^2 = {\mathbb{H}}, \; {\text{Me}}, \; {\text{OMe}}, \; {\text{Cl}}, \\ {\text{Br}}, \; {\mathbb{I}}, \; {\text{NO}}_2; \; {\mathbf{2}} \; {\mathbb{X}} = {\text{CH}}_2, \; {\text{CH}}_2{\text{CH}}_2, \; {\text{SCH}}_2; \; {\mathbf{3}} \; {\text{EWG}} = {\text{CO}}_2{\text{Me}}, \; {\text{CO}}_2{\text{Et}}; \\ {\mathbb{R}}^3 = {\mathbb{R}}^4 = {\mathbb{H}}; \; {\mathbf{4}} \; {\text{EWG}} = {\text{CONH}}_2, \; {\text{CONH}}(4\text{-}{\text{BrC}}_6{\mathbb{H}}_4); \; {\mathbb{R}}^3 = {\mathbb{H}}, \; {\text{Me}}; \\ {\mathbb{R}}^4 = {\mathbb{H}}; \; {\mathbf{5}} \; {\text{EWG}} = {\text{C(O)Ph}}, \; {\text{C(O)}}(4\text{-}{\text{BrC}}_6{\mathbb{H}}_4), \; {\text{C(O)}}(2\text{-}{\text{HOC}}_6{\mathbb{H}}_4), \\ {\text{C(O)}}(2\text{,}4\text{-}({\text{HO}})_2{\mathbb{C}}_6{\mathbb{H}}_3), \; {\text{C(O)}}(4\text{-}{\text{MeOC}}_6{\mathbb{H}}_4), \; {\text{furan-2-carbonyl}}; \; {\mathbb{R}}^3 = {\mathbb{H}}, \\ {\mathbb{R}}^4 = {\text{Ph}}, \; 4\text{-}{\text{FC}}_6{\mathbb{H}}_4, \; 2\text{-}{\text{CIC}}_6{\mathbb{H}}_4, \; 4\text{-}{\text{CI}}_6{\mathbb{H}}_4, \; 2\text{-}{\text{CI}}_2{\mathbb{C}}_6{\mathbb{H}}_3, \; 4\text{-}{\text{BrC}}_6{\mathbb{H}}_4, \\ \\ {4\text{-}}{\text{MeOC}}_6{\mathbb{H}}_4, \; 3\text{-}{\text{O}}_2{\mathbb{N}}{\mathbb{C}}_6{\mathbb{H}}_4, \; 4\text{-}{\text{O}}_2{\mathbb{N}}{\mathbb{C}}_6{\mathbb{H}}_4; \; \text{thiophen-2-yl}; \\ \; {\mathbf{6}} \; {\text{EWG}} = {\text{C(O)Me}}, \; {\mathbb{R}}^3 = {\mathbb{H}}, \; {\mathbb{R}}^4 = {\text{Ph}}, \; 4\text{-}{\text{BrC}}_6{\mathbb{H}}_4; \\ \\ {15} \; {\text{EWG}} = {\text{CO}}_2{\text{Me}}, \; {\text{CO}}_2\text{/}{\text{Pr}}; \; {\mathbb{R}}^3 = {\mathbb{H}}, \; {\mathbb{R}}^4 = {\text{Ph}}, \; 4\text{-}{\text{MeOC}}_6{\mathbb{H}}_4; \\ \\ {\mathbf{16}} \; {\text{EWG}} = {\text{CON}}({\text{CH}}_2{\mathbb{C}}{\mathbb{C}}_2)_2{\mathbb{O}}, \; {\mathbb{R}}^3 = {\mathbb{H}}, \; {\mathbb{H}}^4 = {\text{Ph}}; \\ \\ \\ {\mathbf{17}} \; {\text{EWG}} = {\text{CN}}, \; {\mathbb{R}}^3 = {\mathbb{R}}^4 = {\mathbb{H}}; \; {\mathbf{18}} \; {\text{EWG}} = {\text{C(O)}}{\mathbb{Me}}, \; {\mathbb{R}}^3 = {\mathbb{R}}^4 = {\mathbb{H}}; \\ \\ \\ {\mathbf{19}} \; {\text{EWG}} = {4\text{-}}_2{\mathbb{N}}{\mathbb{C}}_6{\mathbb{H}}_4, \; {\mathbb{R}}^3 = {\mathbb{R}}^4 = {\mathbb{H}} \\ \end{array} \end{array}$

Синтез спирооксиндолпирролидинов с участием циклических аминокислот проводят в аналогичных описанным выше условиях – кипячением смеси исходных соединений в EtOH, водном MeOH, 1,4-диоксане, MeCN или PhMe от 1 до 36 ч. Применение микроволнового²³ или ультразвукового²⁴ облучения, а также проведение реакций в ионных жидкостях^{19b} позволяет сократить время реакций и повысить выходы циклоаддуктов. Продемонстрировано снижение времени конверсии

циклических аминокислот, по сравнению с ациклическими, с 18 до 2 ч. Авторы исследования связывают это с благоприятным влиянием цикла на геометрию азометинилида, снижающим энергетические барьеры на пути его образования.^{8b} Предположение, однако, не находит подтверждения в других работах.

Равновероятный подход азометинилидов с обеих сторон диполярофилов приводит к образованию целевых продуктов в виде рацемических смесей. Трансориентация арильного и поляризующего заместителей обусловлена (Z)-конфигурацией исходной двойной связи, а также синхронностью конденсации. Электростатическое отталкивание поляризующего заместителя олефина и карбонильной группы оксиндола также приводит к их взаимному *транс*-расположению. В случае использования циклических или α-замещенных хиральных аминокислот конфигурация соответствующего стереоцентра в целевом продукте определяется пространственным влиянием соседних групп и не зависит от оптической формы введенной аминокислоты, оставаясь неизменной для каждого конкретного энантиомера.

Присоединение азометинилидов к диполярофилу 21 – ментиловому эфиру коричной кислоты – позволяет не только разделять смесь образующихся при циклоприсоединении диастереомеров на нерацемические компоненты, но и изменить регионаправленность процесса в сторону образования эфиров 22, трансформирующихся после переэтерификации в спироциклические соединения 23.²⁵ Непосредственное введение в реакцию метилового эфира коричной кислоты 15а приводит к образованию региоизомерного продукта 20 с выходом 84%¹⁰ (схема 7).

Схема 7



Гетероаннелированные по пирролидиновому циклу производные спирооксиндолпирролидинов можно также получить, используя диполярофилы, в которых активированная двойная связь является частью карбоили гетероциклической системы. 7b,8b,19c,26 Региоселективность присоединения азометинилидов к таким соединением согласуется с общими закономерностями, наблюдаемыми для аналогичных превращений с участием ациклических *п*-систем. В то же время стереохимический результат реакций определяется внешнециклическим расположением внутри- или активирующих карбонильных групп. В качестве примера можно привести реакции азометинилидов с циклическим эфиром 24 и ненасыщенным лактоном 25, в результате которых формируются полигетероциклические производные спирооксиндола 26 и 27 с соответственно транс- и цис-ориентацией карбонильных групп относительно плоскости пирролидинового цикла^{26q,r} (схема 8).



 $\begin{array}{l} {\sf R}^1 = {\sf Me}, \, {\sf Bn}; \, {\sf R}^2 = {\sf H}; \, {\sf R}^1, \, {\sf R}^2 = ({\sf CH}_2)_3, \, ({\sf CH}_2)_4, \, {\sf CH}_2{\sf SCH}_2; \\ {\sf R}^3 = {\sf H}, \, {\sf F}, \, {\sf OMe} \end{array}$

Предпочтительное образование диастереомеров 28 связано с возникновением вторичных орбитальных взаимодействий в результате эндосближения частиц 1,3-диполя и диполярофила. Вторичные орбитальные взаимодействия стабилизируют перициклическое переходное состояние и снижают энергетические барьеры на пути образования продуктов 28 (изомеры 29 не получены) (схема 9). Введение в реакцию аминокислот циклического строения совместно с использованием в качестве диполярофилов соединений с активированной эндоциклической двойной связью позволяет получать спирооксиндолы, сочлененные как с трициклическими производными пирролидина, так и с более сложными поликонденсированными системами.⁷⁶





Региоселективность реакций азометинилидов с циклическими диполярофилами 30^{26g} и 31,^{26j} содержащими нитровинильный фрагмент, аналогична рассмотренным выше закономерностям, наблюдаемым в ряду превращений с участием нитростиролов. Положение спирооксиндольного фрагмента относительно нитрогруппы в продуктах 32 и 33 определяется наличием или отсутствием заместителя в α -положении введенной в реакцию аминокислоты (схема 10).

Схема 10



R = H, 6-Cl, 7-Cl, 6-Me, 8-Me, 8-Et, 8-(*i*-Pr), 7,8-(MeO)₂, 7,8-OCH₂O





В то же время объемные заместители \mathbb{R}^5 в положении 2 диполярофилов **34** исключают образование продуктов циклоприсоединения через переходное состояние TS-1 вследствие их стерических взаимодействий с бензольным циклом оксиндола, в результате чего реализуется единственный путь протекания реакции через переходное состояние TS-2, приводящее к продуктам **35** независимо от строения введенных 1,3-диполей^{26i,26k,27} (схема 11).



 R^1 = H, Me; R^2 = H, Me, *i*-Pr, Bn, CH₂OH; R^1 , R^2 = (CH₂)₃, (CH₂)₄; R^3 = H, Me, Bn; R^4 = H, Cl, Br, OMe; R^5 = CF₃, Ph, 4-MeOC₆H₄, naphthalen-1-yl, ferrocenyl, 1-methylindol-3-yl

Альтернативным подходом к синтезу спиросочлененных с бициклическим фрагментом оксиндолов может служить использование в качестве исходных соединений амидов коричной кислоты **36** (схема 12),





содержащих, помимо кратных связей C=C, геминально расположенные карбоксильные группы и аминогруппы. Взаимодействие изатинов 1 с такими гибридными молекулами запускает каскадные процессы образования 1,3-диполя и его внутримолекулярного циклоприсоединения, приводящие к продуктам 37, строение которых обусловлено преимущественным образованием аннелированных, а не мостиковых гетероциклических систем²⁸ (схема 12).

Удобным методом синтеза диспиросочлененных производных оксиндола является (3+2)-циклоприсоединение азометинилидов к диполярофилам с экзоциклическими кратными связями С=С. В качестве таких субстратов наиболее часто применяются различные производные карбо- и гетероциклических соединений, получаемые конденсацией соответствующих метиленактивных и карбонильных соединений.²⁹ Высокая селективность присоединения илидов к арилметилиденпроизводным циклических кетонов **38**³⁰ и азолидинов **39**³¹ с образованием диспиропроизводных оксиндола **40** и **41** с вицинальным расположением спироузлов обусловлена положением активирующих карбонильных групп в циклических фрагментах исходных диполярофилов **38** и **39** (схемы 13, 14).

Схема 13



Схема 14



 $\begin{array}{l} \mathsf{X}=\mathsf{O},\,\mathsf{S};\,\mathsf{Y}=\mathsf{CH}_2,\,\mathsf{NH},\,\mathsf{S};\,\mathsf{R}^1=\mathsf{H},\,\mathsf{Me},\,\mathsf{4}\text{-}\mathsf{ClC}_6\mathsf{H}_4,\,\mathsf{4}\text{-}\mathsf{MeC}_6\mathsf{H}_4,\\ \mathsf{4}\text{-}\mathsf{MeOC}_6\mathsf{H}_4;\,\mathsf{R}^2=\mathsf{H},\,\mathsf{4}\text{-}\mathsf{F},\,\mathsf{3}\text{-}\mathsf{4}\text{-}\mathsf{F}_2,\,\mathsf{4}\text{-}\mathsf{Cl},\,\mathsf{3}\text{-}\mathsf{Br},\,\mathsf{4}\text{-}\mathsf{Br},\,\mathsf{4}\text{-}\mathsf{Me},\\ \mathsf{2}\text{-}\mathsf{HO},\,\mathsf{3}\text{-}\mathsf{4}\text{-}(\mathsf{HO})_2,\,\mathsf{4}\text{-}\mathsf{MeO},\,\mathsf{3}\text{-}\mathsf{4}\text{-}(\mathsf{MeO})_2,\,\mathsf{3}\text{-}\mathsf{5}\text{-}(\mathsf{MeO})_2,\,\mathsf{4}\text{-}\mathsf{O}_2\mathsf{N};\\ \mathsf{R}^3=\mathsf{H},\,\mathsf{Me},\,\mathsf{Bn},\,\mathsf{CH}_2\mathsf{C}{=}\mathsf{CH};\,\mathsf{R}^4=\mathsf{H},\,\mathsf{Br} \end{array} \right.$

Отмечено некоторое снижение селективности процесса и образование побочных регио- и стереоизомеров при использовании циклических аминокислот,^{31f,32} однако в целом природа вводимых в реакцию аминокислот не меняет направления присоединения соответствующих 1,3-диполей к экзоциклическим двойным связям, что показано на большом количестве примеров.^{31f,32b,33} Терминально расположенная этоксикарбонильная группа в диполярофилах **42** ориентирует 1,3-диполь таким образом, что единственными продуктами его присоединения становятся изомеры **43** с удаленным расположением спиросочлененных с пирролидиновым циклом гетероциклических систем³⁴ (схема 15).



Наличие в молекуле диполярофила нескольких сопряженных с электроноакцепторными группами кратных связей С=С делает возможным протекание реакций диполярного циклоприсоединения по каждой из них с образованием полиспирогетероциклических соединений. Для изучения селективности реакций азометинилидов с 1,4-бис(1-оксо-3,4-дигидронафталин-2-илиден)бензолами 44 (схема 16) химические превращения проводили в различных условиях и при различном соотношении исходных реагентов. Кипячение эквимолярных количеств диполярофила 44, саркозина (2b) и замещенного изатина 1 в PhMe приводило к селективному протеканию реакции по одной ненасыщенной связи, в то время как двукратное увеличение количеств саркозина (2b) и изатина 1 сопровождалось появлением в реакционной смеси тетраспирополигетероциклических соединений 45 в небольших количествах. Полная конверсия исходных соединений 44 и продуктов их реакции с одной молекулой азометинилида происходила лишь при экспозиции



 R^1 = H, OMe; R^2 = H, Me, CH₂CH=CH₂, CH₂C=CH

тонкоизмельченной смеси исходных компонентов в микроволновом peaktope.³⁵

Трехкомпонентные реакции изатинов с аминокислотами и кросс-сопряженными диенонами **46** происходят по одной ненасыщенной связи вне зависимости от соотношения реагентов³⁶ (схема 17).



55 examples

$$\begin{split} & \mathsf{X} = \mathsf{CH}_2, \, \mathsf{NMe}; \, \mathsf{Ar} = \mathsf{Ph}, \, 3\text{-}\mathsf{FC}_6\mathsf{H}_4, \, 4\text{-}\mathsf{FC}_6\mathsf{H}_4, \, 2\text{-}\mathsf{ClC}_6\mathsf{H}_4, \, 4\text{-}\mathsf{ClC}_6\mathsf{H}_4, \\ & 2,4\text{-}\mathsf{Cl}_2\mathsf{C}_6\mathsf{H}_3, \, 3\text{-}\mathsf{BrC}_6\mathsf{H}_4, \, 4\text{-}\mathsf{BrC}_6\mathsf{H}_4, \, 2\text{-}\mathsf{MeC}_6\mathsf{H}_4, \, 4\text{-}\mathsf{MeC}_6\mathsf{H}_4, \\ & 2\text{-}\mathsf{MeOC}_6\mathsf{H}_4, \, 4\text{-}\mathsf{MeOC}_6\mathsf{H}_4, \, 4\text{-}\mathsf{F}_3\mathsf{CC}_6\mathsf{H}_4, \, 4\text{-}\mathsf{Me}_2\mathsf{NC}_6\mathsf{H}_4, \, 3\text{-}\mathcal{O}_2\mathsf{NC}_6\mathsf{H}_4, \\ & 4\text{-}\mathcal{O}_2\mathsf{NC}_6\mathsf{H}_4, \, \mathsf{naphthalen-1-yl}, \, \mathsf{furan-2-yl}, \, \mathsf{thiophen-2-yl}; \\ & \mathsf{R}^1 = \mathsf{H}, \, \mathsf{Me}; \, \mathsf{R}^2 = \mathsf{H}, \, \mathsf{Ph}; \, \mathsf{R}^1, \, \mathsf{R}^2 = (\mathsf{CH}_2)_3, \, \mathsf{CH}_2\mathsf{SCH}_2 \end{split}$$

Присоединение азометинилидов к несимметрично замещенным диарилиденпроизводным также протекает по одному реакционному центру, однако с меньшей селективностью. Атака 1,3-диполя в этом случае происходит по связи C=C арилиденовой группы, содержащей замещенный бензольный цикл, независимо от электронных эффектов его функциональных групп.^{6с} Несмотря на невозможность присоединения второй молекулы азометинилида, оставшаяся связь C=C способна к другим превращениям, свойственным α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям, в том числе к циклоприсоединениям к менее объемным диполярным частицам.³⁸

Селективность присоединения азометинилидов по экзоциклическим связям C=C широко изучена на примере реакций аминокислот 2 и изатинов 1 с илиденпроизводными 1,3-индандиона и димедона, а также малоновой и барбитуровой кислот 48 и 49. Строение образующихся при этом диспироконденсированных циклоаддуктов 50 и 51 определяется природой заместителя в метиленовом фрагменте диполярофила, содержащего ароматический³⁹ или объемный фуранозный фрагмент⁴⁰ (схема 18).

Конденсации производных циануксусной и малоновой кислот с азометинилидами селективно приводят к одному из двух региоизомерных спиро[оксиндол-3,2'пирролидинов] в зависимости от числа и характера заместителей при связи С=С в исходном олефине. Так, реакции с участием арилметилидензамещенных соединений **52** протекают через экзопереходные состояния, перекрывания граничных молекулярных орбиталей в которых соответствуют образованию связей между атомами с близкими орбитальными коэффициентами.^{23,24,41} Строение образующихся в данном случае спирооксиндолов **53** (схема 19) совпадает со строением соединений, получаемых реакцией азометинилидов с а,β-ненасыщенными карбонильными соединениями. Схема 18 R⁵ CO₂H 2 60-95% 48 50 60 examples R OBn ĊO₂H R³/// 1, 2 56-66% Α BnÖ 49 51 3 examples Me Me

 $\begin{array}{l} {\sf R}^1 = {\sf H}, \ 2\text{-Cl}, \ 4\text{-Cl}, \ 2\text{-Br}, \ 4\text{-Br}, \ 2\text{-Me}, \ 4\text{-}(i\text{-}{\sf Pr}), \ 4\text{-}{\sf HO}, \ 4\text{-}{\sf MeO}, \\ {\sf 3,4\text{-}({\sf MeO})_2, \ 3,4,5\text{-}({\sf MeO})_3, \ 4\text{-}{\sf Me}_2{\sf N}, \ 3\text{-}{\sf O}_2{\sf N}, \ 4\text{-}{\sf O}_2{\sf N}; \ {\sf R}^2 = {\sf Me}; \ {\sf R}^3 = {\sf H}; \\ {\sf R}^2, \ {\sf R}^3 = ({\sf CH}_2)_3, \ ({\sf CH}_2)_4, \ {\sf CH}_2{\sf SCH}_2; \ {\sf R}^4 = {\sf H}, \ {\sf Cl}, \ {\sf NO}_2; \ {\sf R}^5 = {\sf H}, \ {\sf Me} \end{array}$

Схема 19





EWG = CN, CO₂Me, CO₂Et, C(O)Het; Ar = Ph, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-Cl-6-FC₆H₃, 3,4-Cl₂C₆H₃, 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄,

 $3,4,5-(MeO)_3C_6H_2$, $4-O_2NC_6H_4$, furan-2-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, 1*H*-imidazol-2-yl, 5-nitrothiophen-2-yl; R¹ = H, Me, Et, Bn, CH₂CH=CH₂; R² = H, F, Cl, Br, I, Me, NO₂; R³ = Me, Ph; R⁴ = H, Bn; R³, R⁴ = (CH₂)₃, CH₂SCH₂

Аналогичное переходное состояние для реакций конденсированных поизводных флуорена 54, аценафтена 55, и изатина 1 оказывается менее выгодным, поскольку эндосближение взаимодействующих частиц в этом случае стабилизируется стекинговыми силами ароматических фрагментов или вторичными орбитальными взаимодействиями двух карбонильных групп, что приводит к образованию соединений 56 в качестве единственных изомеров⁴² (схема 19). Высокая реакционная способность аддуктов Кнёвенагеля в реакциях циклоприсоединения делает возможным (а иногда и необходимым) проведение процесса при комнатной температуре. Несмотря на вероятное увеличение времени конверсии исходных соединений, осуществление циклоприсоединения в более мягких условиях подавляет побочные превращения диполярофилов, сопровождаемые осмолением реакционных смесей, и приводит к повышению выходов целевых продуктов.

Таким образом, накопленные за последние 10–15 лет экспериментальные и теоретические данные о селективности трехкомпонентных превращений изатинов, аминокислот и электрон-дефицитных олефинов позволяют выявить закономерности влияния структурных особенностей исходных соединений на строение целевых продуктов и могут быть полезными при планировании синтеза новых спироиндолинонов и создании на их основе библиотек потенциально фармакологически активных соединений.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-33-01035).

Список литературы

- (a) Liu, Y.; Wang, H.; Wan, J. Asian J. Org. Chem. 2013, 2, 374. (b) Moradi, R.; Ziarani, G. M.; Lashgari, N. ARKIVOC 2017, (i), 148. (c) Lashgari, N.; Ziarani, G. M. ARKIVOC 2012, (i), 277. (d) Borad, M. A.; Bhoi, M. N.; Prajapati, N. P.; Patel, H. D. Synth. Commun. 2014, 44, 1043.
- Jossang, A.; Jossang, P.; Hadi, H. A.; Sévenet, T.; Bodo, B. J. Org. Chem. 1991, 56, 6527.
- 3. Anderton, N.; Cockrum, P. A.; Colegate, S. M.; Edgar, J. A.; Flower, K.; Vit, I.; Willing, R. I. *Phytochem.* **1998**, *48*, 437.
- 4. Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Osada, H. Tetrahedron 1996, 52, 12651.
- (a) Ding, K.; Lu, Y.; Nikolovska-Coleska, Z.; Qiu, S.; Ding, Y.; Gao, W.; Stuckey, J.; Krajewski, K.; Roller, P. P.; Tomita, Y.; Parrish, D. A.; Deschamps, J. R.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10130. (b) Zhao, Y.; Bernard, D.; Wang, S. *BioDiscovery* **2013**, *8*, e8950.
- (a) Cheng, P.; Guo, W.; Chen, P.; Liu, Y.; Du, X.; Li, C. *Chem. Commun.* 2016, 52, 3418. (b) Snieckus, V.; Richardson, P. *Synfacts* 2019, 15, 0593. (c) Anis'kov, A.; Klochkova, I.; Tumskiy, R.; Yegorova, A. *Molecules* 2017, 22, 2134. (d) Akaev, A. A.; Bezzubov, S. I.; Desyatkin, V. G.; Vorobyeva, N. S.; Majouga, A. G.; Melnikov, M. Ya.; Budynina, E. M. J. Org. Chem. 2019, 84, 3340.
- (a) Izmest'ev, A. N.; Gazieva, G. A.; Sigay, N. V.; Serkov, S. A.; Karnoukhova, V. A.; Kachala, V. V.; Shashkov, A. S.; Zanin, I. E.; Kravchenko, A. N.; Makhova, N. N. *Beilstein J.*

Org. Chem. 2016, *12*, 2240. (b) Rao, J. N. S.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* 2012, *53*, 854. (c) Taghizadeh, M. J.; Arvinnezhad, H.; Samadi, S.; Jadidi, K.; Javidan, A.; Notash, B. *Tetrahedron Lett.* 2012, *53*, 5148. (d) Gazieva, G. A.; Kolotyrkina, N. G.; Kravchenko, A. N.; Makhova, N. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* 2014, *63*, 431. [*Изв. АН, Сер. хим.* 2014, 431.] (e) Ren, D.; Hu, X.; Li, X. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019, *55*, 275. [*Химия гетероцикл. соединений* 2019, *55*, 275.] (f) Taghizadeh, M. J.; Arvinnezhad, H.; Samadi, S.; Jadidi, K.; Javidan, A.; Notash, B. *Tetrahedron Lett.* 2012, *53*, 5148. (g) Korotaev, V. Yu.; Zimnitskiy, N. S.; Barkov, A. Yu.; Kutyashev, I. B.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2018, *54*, 905. [*Химия гетероцикл. соединений* 2018, *54*, 905.]

- (a) Ito, M.; Iwatani, M.; Yamamoto, T.; Tanaka, T.; Kawamoto, T.; Morishita, D.; Nakanishi, A.; Maezaki, H. *Bioorg. Med. Chem.* 2017, 25, 4753. (b) Rehn, S.; Bergman, J.; Stensland, B. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 413. (c) Malini, K.; Periyaraja, S.; Shanmugam, P. *Eur. J. Org. Chem.* 2017, 3774.
- (a) Pavlovskaya, T. L.; Lipson, V. V.; Yaremenko, F. G.; Musatov, V. I. *Russ. J. Org. Chem.* 2013, 49, 1712. [Журн. орган. химии 2013, 49, 1728.] (b) Pavlovskaya, T. L.; Yaremenko, F. G.; Lipson, V. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Musatov, V. I.; Karpenko, A. S. Beilstein J. Org. Chem. 2014, 10, 117. (c) Shukla, D.; Babu, S. A. Adv. Synth. Catal. 2019, 361, 2075.
- 10. (a) Fokas, D.; Ryan, W. J.; Casebier, D. S.; Coffen, D. L. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2235. (b) Song, Q.; An, X.; Che, F.; Shen, T. J. Heterocycl. Chem. 2015, 52, 1496. (c) Revathy, K.; Lalitha, A. RSC Adv. 2014, 4, 279. (d) Zhao, P.; Bai, L.; Ma, J.; Zeng, Y.; Li, L.; Zhang, Y.; Lu, C.; Dai, H.; Wu, Z.; Li, Y.; Wu, X.; Chen, G.; Hao, X.; Shen, Y.; Deng, Z.; Floss, H. G. Chem. Biol. 2008, 15, 863. (e) Sharma, R.; Sapnakumari, M.; Narayana, B.; Sarojini, B. K.; Gupta, V. K.; Kant, R. Eur. Chem. Bull. 2014, 3, 183. (f) Wu, G.; Ouyang, L.; Liu, J.; Zeng, S.; Huang, W.; Han, B.; Wu, F.; He, G.; Xiang, M. Mol. Diversity 2013, 17, 271. (g) Kanagaraju, G.; Thangamani, A. Orient. J. Chem. 2014, 30, 1619. (h) Sharma, P.; Sapnakumari, M.; Narayana, B.; Sarojini, B. K.; Kant, R. Chem. Sci. Trans. 2015, 4, 1037. (i) Hussein, E. M.; Moussa, Z.; El Guesmi, N.; Ahmed, S. A. RSC Adv. 2018, 8, 24116. (j) Chen, G.; He, H.-P.; Ding, J.; Hao, X.-J. Heterocycl. Commun. 2009, 15, 355.
- 11. Klochkova, I. N.; Shchekina, M. P.; Anis'kov, A. A. Chem. Heterocycl. Compd. 2014, 50, 479. [Химия гетероцикл. соединений 2014, 527.]
- 12. (a) Bakthadoss, M.; Sivakumar, N. Svnlett 2011, 1296. (b) Poornachandran, M.; Muruganantham, R.; Raghunathan, R. Synth. Commun. 2006, 36, 141. (c) Bakthadoss, M.; Sivakumar, N.; Devaraj, A.; Sharada, D. S. Synthesis 2011, 2136. (d) Bakthadoss, M.; Sivakumar, N. Synlett 2009, 1014. (e) Gollner, A.; Rudolph, D.; Arnhof, H.; Bauer, M.; Blake, S. M.; Boehmelt, G.; Karolyi-Oezguer, J.; Cockroft, X.-L.; Dahmann, G.; Ettmayer, P.; Gerstberger, T.; Karolyi-Oezguer, J.; Kessler, D.; Kofink, C.; Ramharter, J.; Rinnenthal, J.; Savchenko, A.; Schnitzer, R.; Weinstabl, H.; Weyer-Czernilofsky, U.; Wunberg, T.; McConnell, D. B. J. Med. Chem. 2016, 59, 10147. (f) Mali, P. R.; Rao, L. C.; Bangade, V. M.; Shirsat, P. K.; George, S. A.; Jagadeesh babu, N.; Meshram, H. M. New J. Chem. 2016, 40, 2225. (g) Rajesh, S. M.; Perumal, S.; Menéndez, J. C.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. MedChemComm 2011, 2, 626. (h) Chen, G.; Yang, J.; Gao, S.; He, H.; Li, S.; Di, Y.; Chang, Y.; Lu, Y.; Hao, X. Mol. Diversity 2012, 16, 151. (i) Sundar, J. K.; Rajesh, S. M.; Sivamani, J.; Perumal, S.; Natarajan, S. Chem. Cent. J. 2011,

5, 45. (j) Ramharter, J.; Broeker, J.; Gille, A.; Gollner, A.; Henry, M.; Toelle, N.; Weinstabl, H. WO Patent 2016026937. (k) Arumugam, N.; Almansour, A. I.; Kumar, R. S.; Periasamy, V. S.; Athinarayanan, J.; Alshatwi, A. A.; Govindasami, P.; Altaf, M.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5358.

- (a) Galvis, C. E. P.; Kouznetsov, V. V. Org. Biomol. Chem.
 2013, 11, 7372. (b) Chen, G.; Miao, Y.-Q.; Zhou, R.; Zhang, L.; Zhang, J.; Hao, X.-J. Res. Chem. Intermed. 2013, 39, 2445.
 (c) Gayen, B.; Banerji, A. Monatsh. Chem. 2014, 145, 1953.
 (d) Alimohammadi, K.; Sarrafi, Y.; Tajbakhsh, M.; Yeganegi, S.; Hamzehloueian, M. Tetrahedron 2011, 67, 1589.
- (a) Wang, Y.-C.; Wang, J.-L.; Burgess, K. S.; Zhang, J.-W.; Zheng, Q.-M.; Pu, Y.-D.; Yan, L.-J.; Chen, X.-B. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 5702. (b) Chornous, V. A.; Mel'nik, O. Ya.; Mel'nik, D. A.; Rusanov, E. B.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1423. [*Журн. орган. химии* **2015**, *51*, 1454.]
- Barkov, A. Yu.; Zimnitskiy, N. S.; Korotaev, V. Yu.; Kutyashev, I. B.; Moshkin, V. S.; Sosnovskikh, V. Ya. *Tetrahedron* 2016, 72, 6825.
- Barkov, A. Yu.; Zimnitskiy, N. S.; Kutyashev, I. B.; Korotaev, V. Yu.; Moshkin, V. S.; Sosnovskikh, V. Ya. *J. Fluorine Chem.* 2017, 204, 37.
- (a) Sustmann, R. Pure Appl. Chem. 1974, 40, 569. (b) Raj, A. A.; Raghunathan, R.; Malar, E. J. P. Heteroat. Chem. 1999, 10, 500. (c) Fukui, K. Acc. Chem. Res. 1971, 4, 57. (d) Verma, S.; George, J.; Singh, S.; Pardasani, P.; Pardasani, R. Org. Med. Chem. Lett. 2011, 1, 6.
- (a) Houk, K. N.; Sims, J.; Duke, R. E.; Strozier, R. W.; George, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287. (b) Pérez, P.; Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Contreras, R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3117. (c) Chen, G.; Yang, J.; Gao, S.; Zhang, Y.; Hao, X. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 4987.
- (a) Tiwari, K. N.; Pandurang, T. P.; Pant, S.; Kumar, R. *Tetrahedron Lett.* 2016, 57, 2286. (b) Faraji, L.; Arvinnezhad, H.; Alikami, N.; Jadidi, K. *Lett. Org. Chem.* 2010, 7, 472.
 (c) Sudhakara, A.; Kumar, H. C. K.; Jayadevappa, H.; Mahadevan, K. M. *Org. Chem. Ind. J.* 2012, 8, 94.
 (d) Pardasani, P.; Pardasani, R. T.; Sherry, D.; Chaturvedi, V. *Synth. Commun.* 2002, 32, 435. (e) Coulter, T.; Grigg, R.; Malone, J. F.; Sridharan, V. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 5417.
- 20. Prasad, T. A. A.; Vithiya, B. S. M.; Ignacimuthu, S. *Pharma Chem.* **2011**, *3*, 293.
- Wang, H.-J.; Pan, B.-W.; Zhang, W.-H.; Yang, C.; Liu, X.-L.; Zhao, Z.; Feng, T.-T.; Zhou, Y.; Yuan, W.-C. *Tetrahedron* 2015, 71, 8131.
- 22. Tiwari, K. N.; Pandurang, T. P; Pant, S.; Sreelekha, P. Synth. Commun. 2018, 48, 802.
- Dandia, A.; Khan, S.; Soni, P.; Indora, A.; Mahawar, D. K.; Pandya, P.; Chauhan, C. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017, 27, 2873.
- 24. Rezaei, S. J. T.; Nabid, M. R.; Yari, A.; Ng, S. W. Ultrason. Sonochem. 2011, 18, 49.
- 25. Taghizadeh, M. J.; Jadidi, K. Iran. Chem. Commun. 2015, 3, 67.
- (a) Pavlovskaya, T. L.; Red'kin, R. G.; Yaremenko, F. G.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Musatov, V. I.; Lipson, V. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2013, 49, 882. [Химия гетероцикл. соединений 2013, 945.] (b) Girgis, A. S.; Stawinski, J.; Ismail, N. S.; Farag, H. Eur. J. Med. Chem. 2012, 47, 312. (c) Bhaskar, G.; Arun, Y.; Balachandran, C.; Saikumar, C.; Perumal, P. T. Eur. J. Med. Chem. 2012, 51, 79. (d) Chen, H.; Wang, S.-Y.; Xu, X.-P.; Ji, S.-J. Synth. Commun. 2011, 41, 3280. (e) Dandia, A.; Jain, A. K.; Laxkar, A. K. Tetrahedron Lett. 2013, 54, 3929. (f) Dandia, A.; Jain, A. K.; Sharma, S.; Singh, R. J. Heterocycl. Chem. 2018, 55, 1419.

(g) Bakthadoss, M.; Sivakumar, N.; Devaraj, A. Tetrahedron Lett. 2015, 56, 4980. (h) Nayak, S.; Mishra, S. K.; Bhakta, S.; Panda, P.; Baral, N.; Mohapatra, S.; Purohit, C. S.; Satha, P. Lett. Org. Chem. 2016, 13, 11. (i) Naga Siva Rao, J.; Raghunathan, R. Tetrahedron Lett. 2013, 54, 6568. (j) Wu, S.; Zhu, G.; Wei, S.; Chen, H.; Qu, J.; Wang, B. Org. Biomol. Chem. 2018, 16, 807. (k) Kutyashev, I. B.; Barkov, A. Yu.; Korotaev, V. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya. Chem. Heterocycl. Compd. 2019, 55, 529. [Химия гетероцикл. соединений 2019, 55, 529.] (l) Sun, Q.; Li, X.; Su, J.; Zhao, L.; Ma, M.; Zhu, Y.; Zhao, Y.; Zhu, R.; Yan, W.; Wang, K.; Wang, R. Adv. Synth. Catal. 2015, 357, 3187. (m) Yue, G.; Wu, Y.; Dou, Z.; Chen, H.; Yin, Z.; Song, X.; He, C.; Wang, X.; Feng, J.; Zhang, Z.; Zou, P.; Lu, C. New J. Chem. 2018, 42, 20024. (n) Xiao, J.-A.; Liu, Q.; Ren, J.-W.; Liu, J.; Carter, R. G.; Chen, X.-Q.; Yang, H. Eur. J. Org. Chem. 2014, 5700. (o) Bharitkar, Y. P.; Kanhar, S.; Suneel, N.; Mondal, S. K.; Hazra, A.; Mondal, N. B. Mol. Diversity 2015, 19, 251. (p) Rajkumar, V.; Aslam, N. A.; Reddy, C.; Babu, S. A. Synlett 2012, 549. (q) Barman, P. D.; Sanyal, I.; Mandal, S. B.; Banerjee, A. K. Synthesis 2011, 3563. (r) Prasanna, R.; Purushothaman, S.; Raghunathan, R. Tetrahedron Lett. 2014, 55, 6631. (s) Ghandi, M.; Taheri, A.; Abbasi, A. Tetrahedron 2010, 66, 6744. (t) Lanka, S.; Thennarasu, S.; Perumal, P. T. Tetrahedron Lett. 2014, 55, 2585.

- 27. Naga Siva Rao, J.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 2276.
- Weinstabl, H.; Gollner, A.; Ramharter, J.; Wunberg, T. US Patent 20160000764.
- (a) Izmest'ev, A. N.; Vasileva, D. A.; Melnikova, E. K.; Kolotyrkina, N. G.; Borisova, I. A.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *New J. Chem.* 2019, *43*, 1038. (b) Izmest'ev, A. N.; Kim, N. A.; Karnoukhova, V. A.; Kolotyrkina, N. G.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *ChemistrySelect* 2019, *4*, 10483. (c) Gazieva, G. A.; Izmest'ev, A. N.; Anikina, L. V.; Pukhov, S. A.; Meshchaneva, M. E.; Khakimov, D. V.; Kolotyrkina, N. G.; Kravchenko, A. N. *Mol. Diversity* 2018, *22*, 585.
- (a) Sridhar, G.; Gunasundari, T.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 319. (b) Raj, A. A.; Raghunathan, R. Synth. *Commun.* 2003, 33, 421. (c) Raj, A. A.; Raghunathan, R.; SrideviKumari, M. R.; Raman, N. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 407. (d) Poornachandran, M.; Jayagobi, M.; Raghunathan, R. *Synth. Commun.* 2010, 40, 551. (e) Poornachandran, M.; Jayagobi, M; Raghunathan, R. J. Chem. Res. 2009, 240.
- (a) Karthikeyan, K.; Sivakumar, P. M.; Doble, M.; Perumal, P. T. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 3446. (b) Liu, H.; Zou, Y.; Hu, Y.; Shi, D.-Q. *J. Heterocycl. Chem.* 2011, 48, 877. (c) Murugan, R.; Anbazhagan, S.; Sriman Narayanan, S. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 3272. (d) Beloglazkina, A. A.; Karpov, N. A.; Mefedova, S. R.; Polyakov, V. S.; Skvortsov, D. A; Kalinina, M. A.; Tafeenko, V. A.; Majouga, A. G.; Zyk, N. V.; Beloglazkina, E. K. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* 2019, 68, 1006. [*U36. AH, Cep. xum.* 2019, 1006.] (e) Kaur, A.; Kaur, M.; Singh, B. *J. Heterocycl. Chem.* 2015, 52, 827. (f) Ponnala, S.; Kumar, R.; Maulik, P. R.; Sahu, D. P. *J. Heterocycl. Chem.* 2006, 43, 1635.
- (a) Boudriga, S.; Haddad, S.; Askri, M.; Soldera, A.; Knorr, M.; Strohmann, C.; Golz, C. *RSC Adv.* 2019, *9*, 11082.
 (b) Haddad, S.; Boudriga, S.; Porzio, F.; Soldera, A.; Askri, M.; Knorr, M.; Rousselin, Y.; Kubicki, M. M.; Golz, C.; Strohmann, C. *J. Org. Chem.* 2015, *80*, 9064.
- 33. (a) Kurbatov, S. V.; Zarubaev, V. V.; Karpinskaya, L. A.; Shvets, A. A.; Kletsky, M. E.; Burov, O. N.; Morozov, P. G.; Kiselev, O. I.; Minkin, V. I. *Russ. Chem. Bull.*, *Int. Ed.* 2014, 63, 1130. [*H36. AH, Cep. xum.* 2014, 1130.] (b) Haddad, S.;

Boudriga, S.; Porzio, F.; Soldera, A.; Askri, M.; Sriram, D.; Yogeeswari, P.; Knorr, M.; Rousselin, Y.; Kubicki, M. M. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 59462. (c) Hu, Y.; Zou, Y.; Wu, H.; Shi, D. *Ultrason. Sonochem.* **2012**, *19*, 264. (d) He, J.; Ouyang, G.; Yuan, Z.; Tong, R.; Shi, J.; Ouyang, L. *Molecules* **2013**, *18*, 5142. (e) Bakthadoss, M.; Kannan, D.; Sivakumar, G. Synthesis **2012**, 793. (f) Shvets, A. A.; Nelyubina, Yu. V.; Lyssenko, K. A.; Kurbatov, S. V. *Russ. Chem. Bull.*, *Int. Ed.* **2012**, *61*, 1659. [*H36. AH, Cep. xum.* **2012**, 1642.]

- 34. Barman, P. D.; Goyal, D.; Daravath, U. K.; Sanyal, I.; Mandal, S. B.; Banerjee, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3801.
- 35. Rajesh, R.; Raghunathan, R. Tetrahedron Lett. 2010, 51, 5845.
- (a) Revathy, K.; Lalitha, A. *RSC Adv.* 2014, 4, 279.
 (b) Kumar, R. R.; Perumal, S.; Senthilkumar, P.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. J. Med. Chem. 2008, 51, 5731.
 (c) Lotfy, G.; Said, M. M.; El Ashry, El Sayed H.; El Tamany, El Sayed H.; Al-Dhfyan, A.; Abdel Aziz, Y. M.; Barakat, A. Bioorg. Med. Chem. 2017, 25, 1514.
 (d) Jayashankaran, J.; Manian, R. D. R. S.; Venkatesan, R.; Raghunathan, R. Tetrahedron 2005, 61, 5595.
 (e) Sridhar, G.; Raghunathan, R. Synth. Commun. 2006, 36, 21.
- Dhanalakshmi, P.; Babu, S. S.; Thimmarayaperumal, S.; Shanmugam, S. RSC Adv. 2015, 5, 33705.
- 38. Li, X.; Zheng, A.; Liu, B.; Yu, X.; Yi, P. J. Heterocycl. Chem. 2010, 47, 1157.

- 39. (a) Maheswari, S. U.; Balamurugan, K.; Perumal, S.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 7278. (b) Suresh Babu, A.; Raghunathan, R. *Tetrahedron* 2007, 63, 8010. (c) Hussein, E. M.; Abdel-Monem, M. I. ARKIVOC 2011, (x), 85. (d) Hussein, E. M.; Ahmed, S. A.; El Guesmi, N.; Khairou, K. S. J. Chem. Res. 2017, 41, 346. (e) Babu, A. R. S.; Raghunathan, R.; Gayatri, G.; Sastry, G. N. J. Heterocycl. Chem. 2006, 43, 1467. (f) Huang, Z.; Zhao, Q.; Chen, G.; Wang, H.; Lin, W.; Xu, L.; Liu, H.; Wang, J.; Shi, D.; Wang, Y. Molecules 2012, 17, 12704. (g) Dandia, A.; Jain, A. K.; Laxkar, A. K.; Bhati, D. S. Tetrahedron Lett. 2013, 54, 3180. (h) Vidya, S.; Priya, K.; Velayudhan Jayasree, D.; Deepthi, A.; Biju, P. G. Synth. Commun. 2019, 49, 1592.
- 40. (a) Nallamala, S.; Raghunathan, R. Int. J. Carbohydr. Chem.
 2013, 1. (b) Nallamala, S.; Raghunathan, R. Int. J. Chem. Pharm. Sci. 2013, 4, 117.
- 41. (a) Arun, Y.; Saranraj, K.; Balachandran, C.; Perumal, P. T. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, *74*, 50. (b) Dandia, A.; Jain, A. K.; Laxkar, A. K.; Bhati, D. S. *Tetrahedron Lett.* 2013, *54*, 3180. (c) Vidya, S.; Priya, K.; Velayudhan Jayasree, D.; Deepthi, A.; Biju, P. G. Synth. Commun. 2019, *49*, 1592.
- 42. (a) Dandia, A.; Jain, A. K.; Bhati, D. S. *Tetrahedron Lett.*2011, 52, 5333. (b) Lakshmi, N. V.; Thirumurugan, P.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 1064. (c) Liu, H.; Dou, G.; Shi, D. J. Comb. Chem. 2010, 12, 292. (d) Dandia, A.; Jain, A. K.; Laxkar, A. K.; Bhati, D. S. *Tetrahedron* 2013, 69, 2062.