

Е. А. Чигорина, В. В. Доценко^{а*}

**3,5-ДИМЕТИЛ-1-ЦИАНОАЦЕТИЛПИРАЗОЛ –
ЭФФЕКТИВНЫЙ ЦИАНОАЦЕТИЛИРУЮЩИЙ АГЕНТ
И НОВЫЙ СТРОИТЕЛЬНЫЙ БЛОК
ДЛЯ СИНТЕЗА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
(ОБЗОР)**

Впервые подробно рассмотрены методы получения 3,5-диметил-1-цианоацетилпиразола, его свойства и применение в органическом синтезе.

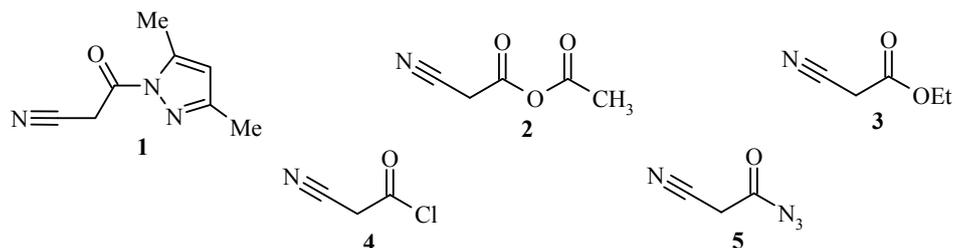
Ключевые слова: азолиды, 3,5-диметил-1-цианоацетилпиразол, цианоацетамиды, цианоацетилирование.

Азолиды – гетероциклические амиды (*N*-ацилпроизводные имидазола, пиразола, триазола, тетразола и пр.), предложенные Штабом в 50–60-е гг. XX в. в качестве альтернативы хлорангидридам и ангидридам карбоновых кислот, к настоящему времени прочно вошли в практику органического синтеза [1, 2]. В частности, имидазолиды (в первую очередь *N,N'*-карбонилдиимидазол), благодаря доступности, дешевизне, безопасности обращения с ними и высокой активности в отношении нуклеофильных агентов, широко используются в различных областях химии [2]. Пиразолидам (*N*-ацилпиразолам) уделялось несколько меньше внимания – возможно потому, что они приблизительно в 20 раз менее активны в реакциях с нуклеофильными агентами, чем имидазолиды [3]. В то же время легкость получения пиразолидов, стабильность при хранении, большая хемо- и региоселективность реакций с их участием по сравнению с имидазолидами и хлорангидридами кислот, а также возможность использования в случае лабильности или недоступности соответствующих имидазолидов и других ацилирующих средств делают эти реагенты весьма привлекательными и перспективными для практического использования, в первую очередь для реакции цианоацетилирования. Последняя является основным методом получения производных цианоацетамида, широко применяемых в синтезе гетероциклических соединений (см. обзорные работы [4–6]), а также *N*-(цианоацетил)мочевины [7–9] – ключевого соединения в синтезе урацила, сульфадиметоксина, теofilлина, кофеина и других продуктов.

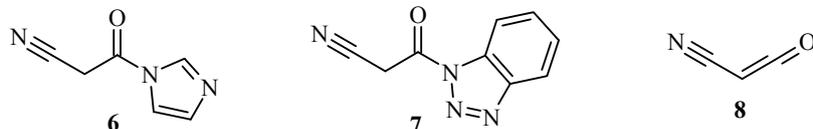
Для цианоацетилирования на практике обычно используются 3,5-диметил-1-цианоацетилпиразол (**1**), смесь $\text{NCCH}_2\text{CO}_2\text{H}-\text{Ac}_2\text{O}$, часто описываемая как смешанный ангидрид **2** цианоуксусной и уксусной кислот (недавние примеры использования см. [10–16]), и цианоуксусный эфир **3** [5, 6]. Реже применяют цианоацетилхлорид (**4**) [17–19], цианоацетилазид (**5**) [17, 20–22], системы на основе цианоуксусной кислоты (САА): САА – 3-(3-диметиламинопропил)-1-этилкарбодиимид (EDCI) [23], САА – 1-гидроксибензотриазол (HOBT) – EDCI

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

[24, 25], САА – дициклогексилкарбодимид (DCC) [26–28] и САА – HOBT – DCC [29], а также её соли: $\text{NCCH}_2\text{CO}_2\text{K} - \text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ [30] и др. Смешанный ангидрид **2** показал себя удобным и эффективным цианоацетилирующим средством, однако в случае некоторых высокоактивных субстратов образуются продукты конкурентной реакции ацетилирования [10, 12]. Цианоацетилирование непосредственно эфиром **3**, как правило, применимо только к достаточно активным субстратам, требует жёстких условий и/или активации сильными основаниями [5]. Нестабильность хлорида **4** (склонность к быстрой димеризации при хранении [17, 31, 32], а также к образованию цианокетена и продуктов его полимеризации в присутствии оснований) делает этот реагент неудобным для практического применения. Азид **5** зачастую даёт невысокие выходы продуктов цианоацетилирования, и, кроме того, он склонен к спонтанному разложению со взрывом [17, 20].



Следует также отметить, что применение *N*-(цианоацетил)имидазола (**6**) в качестве цианоацетилирующего агента ограничивается недавним и пока единственным примером [33], *N*-цианоацетил-1*H*-1,2,3-бензотриазол (**7**) в литературе к настоящему моменту не описан, а высокореакционноспособный цианокетен (**8**) не удаётся использовать в силу крайней его неустойчивости [34].

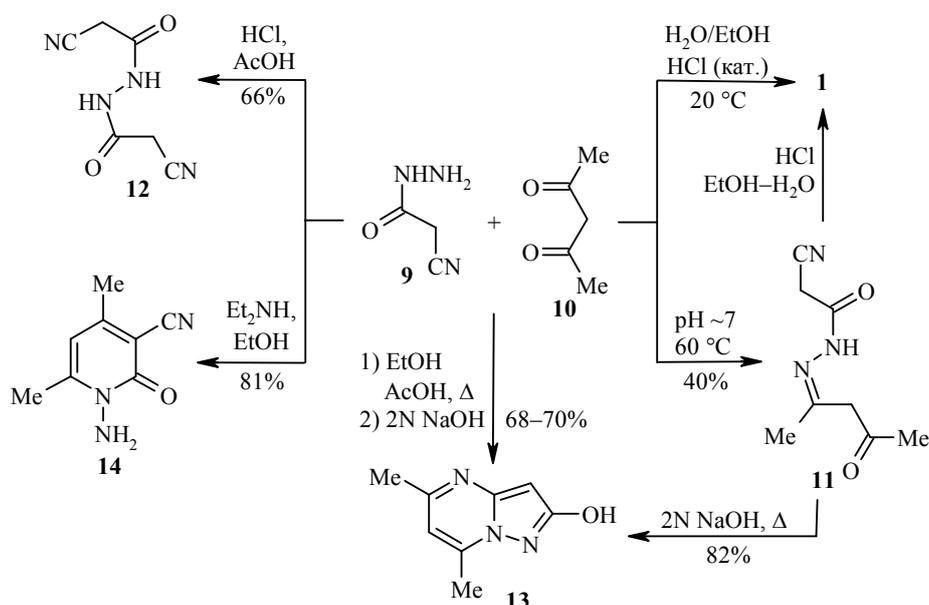


Применение 3,5-диметил-1-цианоацетилпиразола (**1**) в реакциях цианоацетилирования во многом лишено вышеуказанных недостатков. В настоящем обзоре впервые предпринята попытка обобщить и систематизировать имеющиеся данные по методам получения пиразолида **1** и его применению в органическом синтезе в качестве мягкого цианоацетилирующего агента; особое внимание уделено его использованию в синтезе гетероциклических соединений в роли перспективного строительного блока с пока ещё не раскрытым потенциалом.

Методы получения и свойства

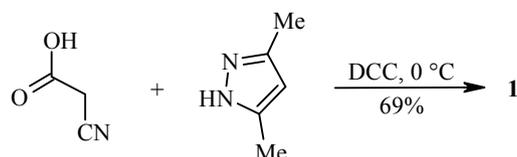
3,5-Диметил-1-цианоацетилпиразол (**1**) (3-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3-оксопропионитрил) представляет собой белое мелкокристаллическое вещество (физико-химические характеристики см. в работах [34–38]), не растворимое в воде, растворимое в большинстве органических растворителей, стабильное при длительном хранении, безопасное в обращении, коммерчески доступное. Отмечается [39], что в ИК спектрах пиразолида **1** полоса поглощения группы $\text{C}=\text{O}$ смещена в более высокочастотную область (1747 см^{-1}) по сравнению с цианоацетамидами или кетонами.

Впервые соединение **1** получено Ридом и Мейером в 1957 г. [35]. Предложенный ими метод основан на взаимодействии цианоацетгидразида (**9**) с ацетилацетоном (**10**) в воде или водном EtOH в присутствии каталитических количеств HCl и с незначительными вариациями [40–43] используется по сей день. Реакция протекает в мягких условиях за несколько минут, выходы пиразолида **1** составляют 76% [35, 38, 40–42], 92% [36], 90% [43]. Следует отметить, что описанный выше синтез возможен лишь в достаточно узком диапазоне условий, поскольку направление конденсации гидразида **9** с дикетоном **10** существенно зависит от pH среды и соотношения реагентов. Так, в среде, близкой к нейтральной, удаётся выделить промежуточное соединение – гидразон **11**; при двукратном избытке гидразида **9** получен *N,N*-бис(цианоацетил)гидразин (**12**), вероятно, через промежуточное образование пиразолида **1** [44].

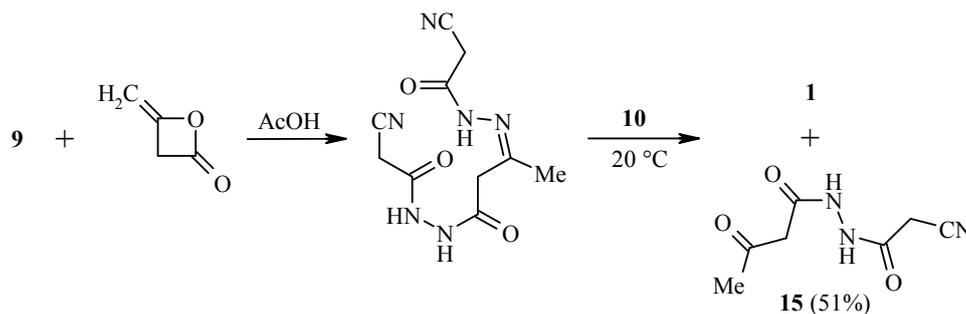


Проведение конденсации в жёстких условиях с последующей обработкой щёлочью приводит к производному пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **13** [44, 45], которое также может быть получено при кипячении щелочного раствора гидразона **11**. В результате обработки последнего водно-спиртовым раствором HCl образуется целевой пиразолид **1** [46]. В основной среде реакция гидразида **9** с дикетоном **10** приводит к продукту реакции Гуарески–Торпа – 1-аминопиридин-2(1*H*)-ону **14** [35].

Отметим также, что пиразолид **1** может быть синтезирован непосредственным цианоацетилированием 3,5-диметилпиразола системой CAA–DCC [34]:



Также пиразолид **1** образуется наряду с соединением **15** при обработке ацетилацетоном **10** продукта реакции дикетена с цианоацетгидразидом **9** [44]. Однако более удобным и предпочтительным из всех перечисленных выше способов является метод Рида и Мейера [35].

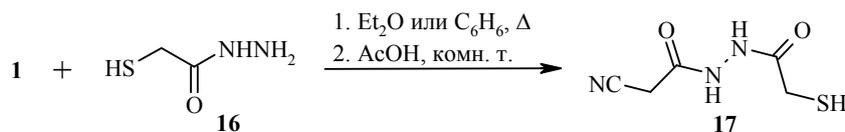


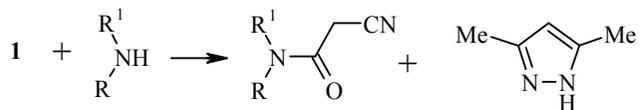
Цианоацетилирование 3,5-диметил-1-цианоацетилпиразолом

Цианоацетилпиразол **1** зарекомендовал себя как мягкий и эффективный цианоацетилирующий агент в первую очередь по отношению к различным *N*-нуклеофилам: аминам, производным гидразина, гидразидам, семикарбазидам [36, 41, 43, 44, 47–59]. В таблице суммированы некоторые данные по синтезу различных *N*-замещённых цианоацетамидов на основе соединения **1**. Реакции легко протекают в инертном растворителе (эфире, бензоле, толуоле, диоксане) при комнатной температуре или кратковременном нагревании. Образующиеся продукты *N*-цианоацетилирования, как правило, выделяются из реакционной смеси в кристаллическом виде, а 3,5-диметилпиразол остаётся в маточном растворе.

Обычно выходы цианоацетилпроизводных высокие и в ряде случаев приближаются к количественным. По данным работы [48], область применения пиразолида **1** для цианоацетилирования в инертном растворителе (бензоле) ограничивается аминами с pK_B не выше 13. Так, 4-нитроанилин (pK_B 12.90) ацилируется пиразолидом **1** в бензоле с хорошим выходом, тогда как 2-нитроанилин (pK_B 13.45) в реакцию не вступает. В той же работе отмечается, что цианоацетилирование пиразолидом **1** катализируется кислотами, в частности при использовании ледяной уксусной кислоты как растворителя (предположительно, вследствие протонирования свободного атома азота гетероцикла и увеличения его электроотрицательности, способствующих в итоге расщеплению связи N–C фрагмента N–C=O). Ледяная уксусная кислота является также предпочтительным растворителем в случае труднорастворимых субстратов: в бензоле пиразолид **1** не реагирует с PhCH=NNHPh, тогда как в уксусной кислоте продукт ацилирования образуется с выходом 42% [48].

Реакция *N*-нуклеофилов с цианоацетилпиразолом **1** имеет селективный характер. Так, аминокислоты ацилируются только по аминогруппе, и присутствие фенольного гидроксильного не сказывается на регионаправленности процесса [59, 60]. При наличии в молекуле субстрата двух нуклеофильных центров – гидразино- и (тио)амидной групп в реакции принимает участие только фрагмент NH₂ первой [36]. В случае гидразида тиогликолевой кислоты **16** было показано, что с выходом 80% образуется исключительно продукт *N*-ацилирования – соединение **17** [47].





Условия и результаты цианоацетилирования различных *N*-нуклеофильных субстратов 3,5-диметил-1-цианоацетилпиразолом (1)

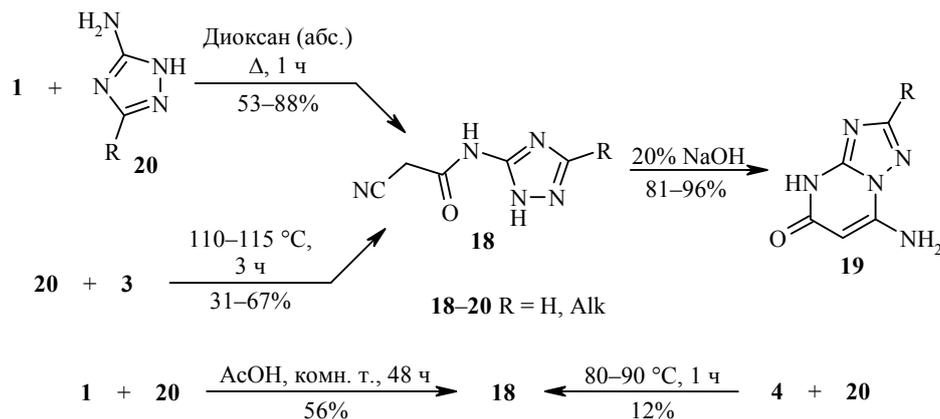
Исходное соединение	Условия реакции			Продукт	Выход, %	Т. пл., °C	Ссылка
	Растворитель	Температура	Время				
1	2	3	4	5	6	7	8
PhCH ₂ NH ₂	PhMe	Кипячение	1 мин	NCCH ₂ CONHCH ₂ Ph	90	120	[43]
4-FC ₆ H ₄ (CH ₂) ₂ NH ₂	PhMe	Кипячение	1 мин	4-FC ₆ H ₄ (CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ CN	90	88	[43]
PhNH ₂	PhMe	Кипячение	1 мин	NCCH ₂ CONHPh	90	198	[43]
PhNH ₂	Et ₂ O	Комн. т.	—*	NCCH ₂ CONHPh	71.8	198	[41]
PhNH ₂	Абс. Et ₂ O	Кипячение	10 мин	NCCH ₂ CONHPh	75	198–199	[49]
4-МеС ₆ Н ₄ НН ₂	Абс. Et ₂ O	Кипячение	10 мин	4-МеС ₆ Н ₄ ННCOCH ₂ CN	85	192	[55]
4-МеOC ₆ H ₄ NH ₂	PhMe	Кипячение	1 мин	4-МеOC ₆ H ₄ NHCOCH ₂ CN	90	136	[43]
4-МеOC ₆ H ₄ NH ₂	Абс. Et ₂ O	Кипячение	10 мин	4-МеOC ₆ H ₄ NHCOCH ₂ CN	85	132	[55]
1-Нафтиламин	Абс. Et ₂ O	Кипячение	10 мин	1-C ₁₀ H ₇ NHCOCH ₂ CN	85	182	[55]
2-Нафтиламин	Абс. Et ₂ O	Кипячение	10 мин	2-C ₁₀ H ₇ NHCOCH ₂ CN	85	179	[55]
4-Н ₂ NC ₆ H ₄ CO ₂ H	Бензол	Кипячение	30 мин	4-НООCC ₆ H ₄ NHCOCH ₂ CN	35	257–258	[59]
4-Н ₂ NC ₆ H ₄ OH	Бензол	Кипячение	30 мин	4-НОС ₆ H ₄ NHCOCH ₂ CN	—	229–230	[59]
4-Н ₂ NC ₆ H ₄ OH	PhMe	Кипячение	1 ч	4-НОС ₆ H ₄ NHCOCH ₂ CN	—	224–225.5	[60]
3-Н ₂ NC ₆ H ₄ OH	PhMe	Кипячение	35 мин	3-НОС ₆ H ₄ NHCOCH ₂ CN	—	180–181	[60]
3-Ме-4-Н ₂ NC ₆ H ₄ OH	PhMe	Кипячение	1 ч	2-Ме-4-НОС ₆ H ₄ NHCOCH ₂ CN	94	161.5–162	[60]
2-ClC ₆ H ₄ NH ₂	Бензол	Кипячение	30 мин	2-ClC ₆ H ₄ NHCOCH ₂ CN	—	122–124	[59]
4-O ₂ NC ₆ H ₄ NH ₂	Абс. бензол	80 °C	30 мин	4-O ₂ NC ₆ H ₄ NHCOCH ₂ CN	73	225–227	[48]
4-O ₂ NC ₆ H ₄ NH ₂	Абс. Et ₂ O	Кипячение	10 мин	4-O ₂ NC ₆ H ₄ NHCOCH ₂ CN	85	222	[55]
HN(CH ₂ CH ₂ CN) ₂	Бензол	Кипячение	30 мин	NCCH ₂ CON(CH ₂ CH ₂ CN) ₂	60.5	122–123	[41]

	$\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN})_2$	Бензол/ Et_2O	Кипячение	–	$\text{NCCH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN})_2$	70	122.5–123	[47]
	<i>o</i> - $\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)_2$	Бензол/ Et_2O	Кипячение	–	<i>o</i> - $\text{C}_6\text{H}_4[\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}]_2$	45	229.5–230	[47]
	2-Аминобензотиазол	Сух. PhMe	Кипячение	4 ч	<i>N</i> -(Бензотиазол-2-ил)цианоацетамид	91	246–248	[50]
	2-Амино-6-метоксибензотиазол	Сух. PhMe	Кипячение	4 ч	<i>N</i> -(6-Метоксибензотиазол-2-ил)- цианоацетамид	88	224–226	[51, 52]
	2-Амино-4-фенилтиазол	Сух. PhMe	Кипячение	–	<i>N</i> -(4-Фенилтиазол-2-ил)цианоацетамид	–	≈100	[53, 54]
	4-Аминоантипирин (4-амино- 1,5-диметил-2-фенил- 1,2-дигидро-3 <i>H</i> -пиразол-3-он)	Бензол Абс. бензол	Кипячение	20 мин 30 мин	<i>N</i> -(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил- 2,3-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)- цианоацетамид	51 85	225–226 225–226	[41] [47, 49]
	2- PyNH_2	PhMe	Кипячение	1 мин	2- $\text{PyNHCOCH}_2\text{CN}$	90	155	[43]
	2- PyNH_2	Бензол	Кипячение	20 мин	2- $\text{PyNHCOCH}_2\text{CN}$	78	159.5–160.5	[41]
	2- PyNH_2	Бензол/ Et_2O	Кипячение	–	2- $\text{PyNHCOCH}_2\text{CN}$	65	160–161	[47]
	5-Амино-1,2-дигидро- -пиразол-3(3 <i>H</i>)-он	AcOH	40 °C	–	<i>N</i> -(5-Оксо-2,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)- цианоацетамид	~100	183–185	[44]
	PhNHNH_2	AcOH	Комн. т.	3 ч	$\text{NCCH}_2\text{CONHNHPh}$	67	105	[36]
	PhNHNH_2	AcOH	Комн. т.	3–4 ч	$\text{NCCH}_2\text{CONHNHPh}$	55	104–105	[41]
	PhNHNH_2	AcOH	Комн. т.	3–4 ч	$\text{NCCH}_2\text{CONHNHPh}$	59	105–106	[49]
	PhNHNH_2	Бензол/ Et_2O	Кипячение	–	$\text{NCCH}_2\text{CONHNHPh}$	60	105–106	[47]
	MeNHNH_2	AcOH	Комн. т.	2 ч	$\text{NCCH}_2\text{CONHNHMe}$	65	85	[36]
	2,5- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NHNH}_2$	Бензол	Кипячение	30 мин	2,5- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NHNHCOCH}_2\text{CN}$	–	191–192	[59]
	4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NHNH}_2$	Бензол	Кипячение	30 мин	4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{NHNHCOCH}_2\text{CN}$	–	187–189	[59]
	2,4-(O_2N) $_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NHNH}_2$	Бензол	Кипячение	30 мин	2,4-(O_2N) $_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NHNHCOCH}_2\text{CN}$	–	240–242	[59]
	$\text{PhNHN}=\text{CHPh}$	Бензол/ Et_2O ,	Кипячение	–	$\text{NCCH}_2\text{CON}(\text{Ph})\text{N}=\text{CHPh}$	40	201.5–203	[47]
	$\text{PhNHN}=\text{CHPh}$	AcOH, Ac $_2\text{O}$	Комн. т.	12 ч	$\text{NCCH}_2\text{CON}(\text{Ph})\text{N}=\text{CHPh}$	42	201–203	[48]
	$\text{PhNHN}=\text{CHC}_6\text{H}_4(\text{NO}_2\text{-}n)$	AcOH, Ac $_2\text{O}$	Комн. т.	12 ч	<i>N'</i> -(<i>n</i> -Нитробензилиден)- <i>N</i> -фенил- цианоацетгидразид	60	205–207	[48]
1221	$\text{H}_2\text{NCONHNH}_2$	AcOH,	Комн. т.	3 ч	$\text{NCCH}_2\text{CONHNHCONH}_2$	74	205	[36]
	$\text{H}_2\text{NCSNHNH}_2$	AcOH	Комн. т.	3 ч	$\text{NCCH}_2\text{CONHNHCSNH}_2$	82	187	[36]

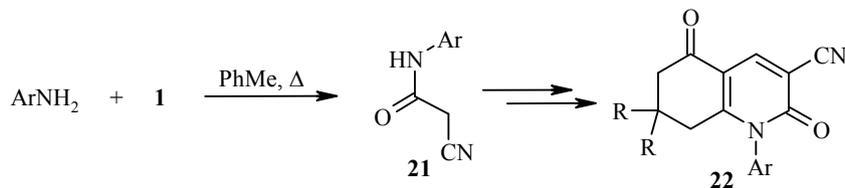
1	2	3	4	5	6	7	8
NCCH ₂ CONHNH ₂ (9)	AcOH	40 °С	2 ч	(NCCH ₂ CONH) ₂ (12)	70	195–196	[36]
NCCH ₂ CONHNH ₂ (9)	AcOH	Комн. т.	5 мин	(NCCH ₂ CONH) ₂ (12)	78	195–196.5	[41]
NCCH ₂ CONHNH ₂ (9)	Бензол/Et ₂ O	Кипячение	–	(NCCH ₂ CONH) ₂ (12)	78	195–196	[47]
NCCH ₂ CONHNH ₂ (9)	AcOH	40 °С	–	(NCCH ₂ CONH) ₂ (12)	80	195–196.5	[49]
HSCH ₂ CONHNH ₂	Бензол/Et ₂ O	Кипячение	–	HSCH ₂ CONHNHCOCH ₂ CN	80	196–197.5	[47]
HSCH ₂ CONHNH ₂	AcOH	Комн. т.	20 мин	HSCH ₂ CONHNHCOCH ₂ CN	70	196–197.5	[49]
PhCH ₂ CONHNH ₂	AcOH	Комн. т.	30 мин	NCCH ₂ CONHNHCOCH ₂ Ph	71	198–199	[49]
PhCH ₂ CONHNH ₂	AcOH	Комн. т.	2 ч	NCCH ₂ CONHNHCOCH ₂ Ph	–	189–190	[58]
PhOCH ₂ CONHNH ₂	AcOH	Комн. т.	2 ч	NCCH ₂ CONHNHCOCH ₂ OPh	–	149–150	[58]
4-ClC ₆ H ₄ OCH ₂ CONHNH ₂	AcOH	Комн. т.	2 ч	NCCH ₂ CONHNHCOCH ₂ OC ₆ H ₄ Cl-4	–	195–197	[58]
2-ClC ₆ H ₄ OCH ₂ CONHNH ₂	AcOH	Комн. т.	2 ч	NCCH ₂ CONHNHCOCH ₂ OC ₆ H ₄ Cl-2	–	176–177	[58]
2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ CONHNH ₂	AcOH	Комн. т.	2 ч	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ OCH ₂ CONHNHCOCH ₂ CN	–	196–197	[58]
2,4,5-Cl ₃ C ₆ H ₂ OCH ₂ CONHNH ₂	AcOH	Комн. т.	2 ч	2,4,5-Cl ₃ C ₆ H ₂ OCH ₂ CONHNHCOCH ₂ CN	–	234–236	[58]
TsNHNH ₂	Абс. бензол	Комн. т.	3 ч	TsNHNHCOCH ₂ CN	50	184–185	[49]
NH ₂ NHCONHNH ₂	AcOH	Комн. т.	4 ч	(NCCH ₂ CONHNH) ₂ CO	42	193.5–195	[49]
(CONHNH ₂) ₂	AcOH	Комн. т.	3 ч	(CONHNHCOCH ₂ CN) ₂	54	250	[49]
CH ₂ (CONHNH ₂) ₂	AcOH	Комн. т.	3 ч	CH ₂ (CONHNHCOCH ₂ CN) ₂	53	201–204	[49]
4-PyCONHNH ₂	AcOH	Комн. т.	2 ч	4-PyCONHNHCOCH ₂ CN	–	207–209	[58]
4-PyCONHNH ₂	Бензол	Кипячение	30 мин	4-PyCONHNHCOCH ₂ CN	–	202	[59]
4-PyCONHNH ₂	AcOH	Комн. т.	2 ч	4-PyCONHNHCOCH ₂ CN	82	205–206	[36]
2-PyCONHNH ₂	AcOH	Комн. т.	2 ч	2-PyCONHNHCOCH ₂ CN	80	160–161	[36]
3-PyCONHNH ₂	AcOH	Комн. т.	2 ч	3-PyCONHNHCOCH ₂ CN	77	190	[36]
4-Бензил-6-фенилпиридазин-3-ил-гидразин	Et ₂ O	Кипячение	1 ч	N'-(4-Бензил-6-фенилпиридазин-3-ил)-цианоацетгидразид	85	126	[56]
6-(4-Хлорфенил)пиридазин-3-илгидразин	Абс. диоксан	Кипячение	–	N'-[6-(4-Хлорфенил)пиридазин-3-ил]-цианоацетгидразид	–	–	[57]

* Тире в ячейках таблицы обозначают отсутствие соответствующих сведений в цитируемых работах.

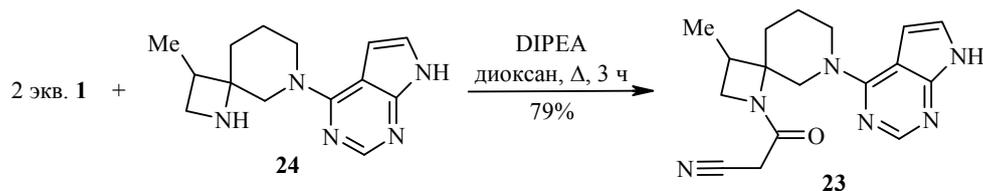
Преимущества применения пиразолида **1** в сравнении с использованием цианоуксусного эфира **3** и цианоацетилхлорида **4** продемонстрированы на примере получения *N*-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)цианоацетамидов **18** – удобных предшественников синтеза *симм*-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов **19** [61]. Так, кипячение 5-амино-1,2,4-триазолов **20** с пиразолидом **1** в абс. диоксане приводит к амидам **18** с выходами до 88%, тогда как при их сплавлении с эфиром **3** выходы тех же продуктов не превышают 67%. Выход амида **18** при ацилировании аминотриазола **20** (для R = Et) пиразолидом **1** в уксусной кислоте при комнатной температуре составил 56%, тогда как при использовании системы NCSH₂CO₂H–POCl₃ выход амида **18** был всего 12% [61].



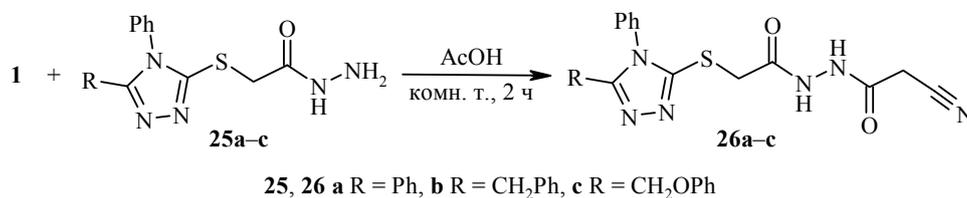
Препаративная лёгкость цианоацетилирования аминов пиразолидом **1** делает *N*-производные цианоацетамида весьма доступными строительными блоками. Так, из двадцати одного первичного ароматического амина и соединения **1** в кипящем толуоле были получены соответствующие *N*-Ar-цианоацетамиды **21**, успешно использованные далее для получения библиотеки из ста пяти производных хинолина общей формулы **22** [62].



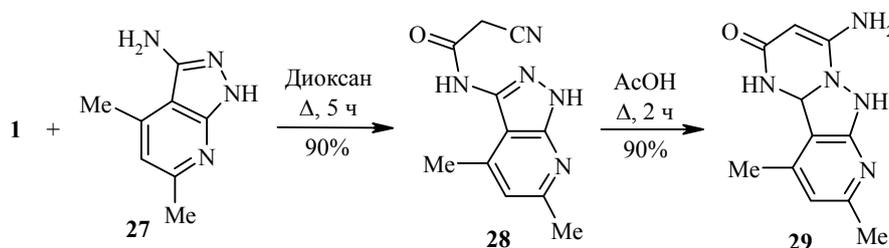
Цианоацетилирование пиразолидом **1** нашло также применение в направленном синтезе биологически активных соединений и их прекурсоров: ингибиторов Янус-киназ (JAK) [63], веществ с цитостатическим, антираковым и противоопухолевым действием [36, 58, 64, 65]. Например, спироциклический амид **23**, эффективный ингибитор JAK3 киназы, получен с хорошим выходом взаимодействием 2 экв. цианоацетилпиразола **1** с амином **24** в кипящем диоксане в присутствии основания Хюнига (DIPEA) [63].



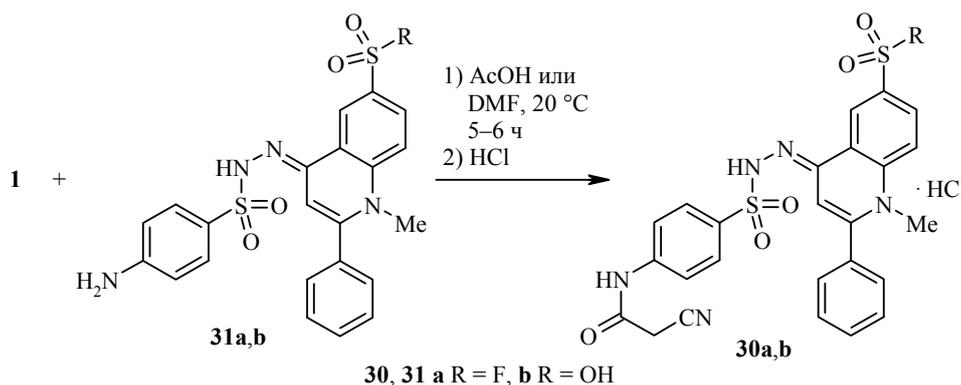
Цианоацелирование гидразидов **25a–c** с выходами 70–90% даёт диацилгидразиды **26a–c**, которые *in vitro* показали активность, сравнимую с известными антираковыми препаратами [64]. Вообще следует отметить высокое противоопухолевое действие различных производных цианоацетгидразида [36, 65].



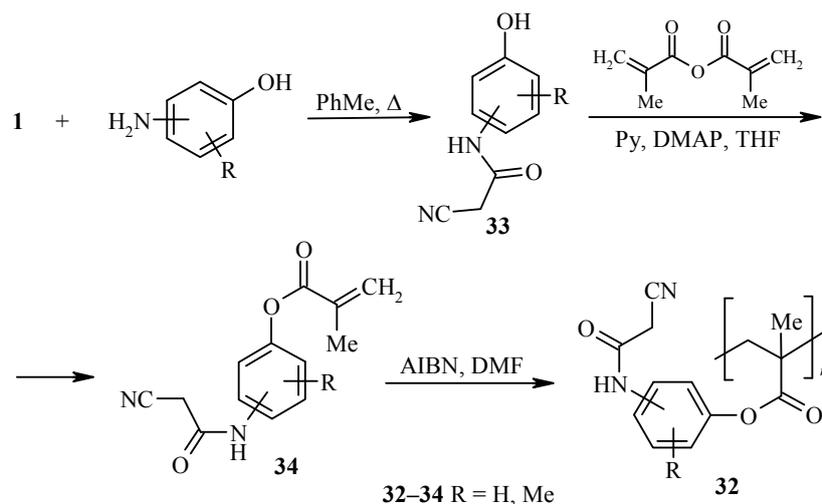
Взаимодействие 3-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридина **27** с пиразолидом **1** приводит к цианоацетамиду **28**, внутримолекулярной циклизацией которого синтезирован тетраазафлуорен **29**. Соединения **28** и **29** обладают антиоксидантным действием и препятствуют фрагментации ДНК, индуцированной блеомицином [66].



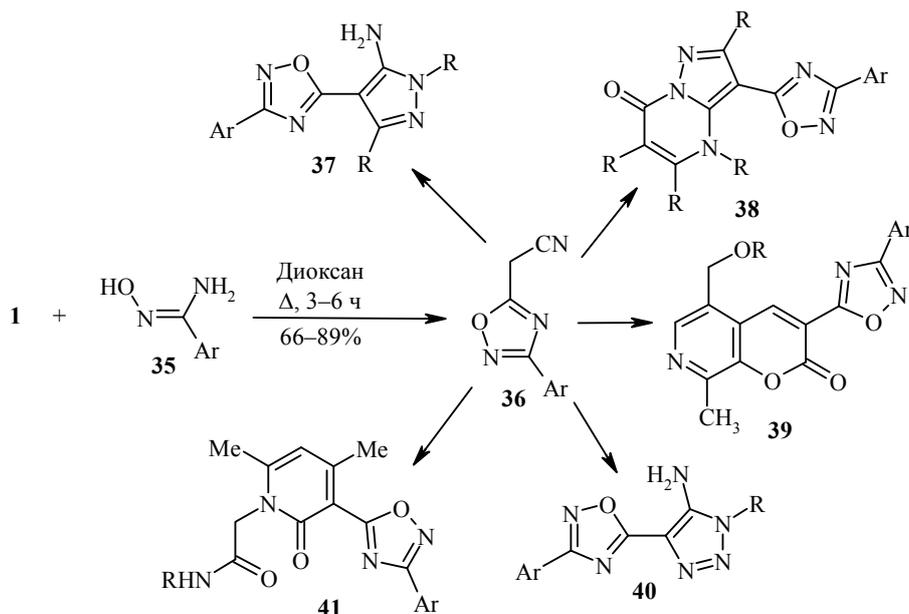
Запатентован метод получения азокрасителей для фотографии с использованием метиленактивных соединений **30a,b** [67, 68]; последние получают с хорошими выходами при ацилировании соответствующих аминов **31a,b** избытком цианоацетилпиразола **1** в уксусной кислоте (для амина **31a**) или в ДМФА в присутствии триизопропаноламина (для амина **31b**).



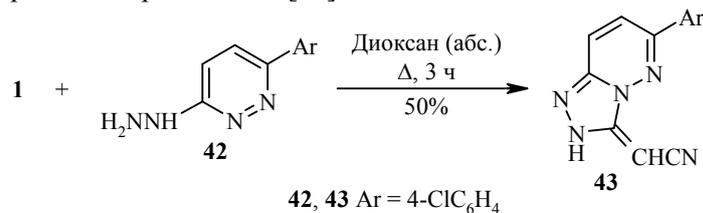
Полимерные материалы для электрографических проявителей – (цианоацетамидо)фенилполиметакрилаты общей формулы **32** получены селективным цианоацелированием аминофенолов с последующей обработкой продуктов **33** метакриловым ангидридом и радикальной полимеризацией сложных эфиров **34** под действием *бис*-азоизобутиронитрила (AIBN) [60].



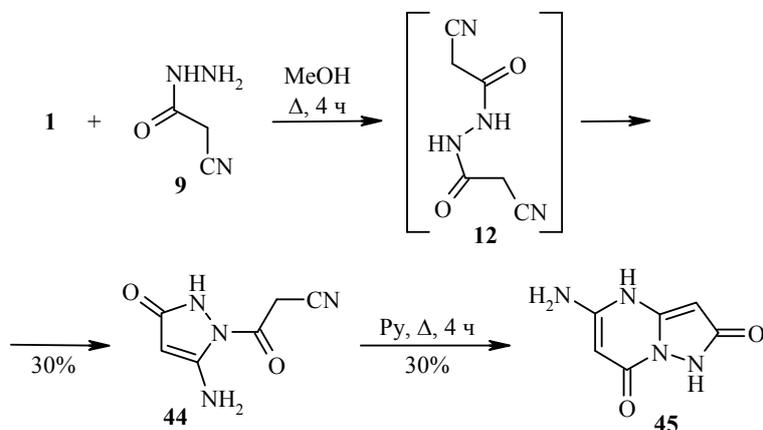
При введении в реакцию с пиразолидом **1** ряда бинуклеофильных субстратов вместо *N*-замещённых цианоацетамидов с хорошими выходами выделены продукты их внутримолекулярной гетероциклизации. В частности, взаимодействием ариламиноксимов **35** с соединением **1** в кипящем диоксане получены 3-арил-5-цианометил-1,2,4-оксадиазолы **36** – перспективные строительные блоки для получения ряда полигетероциклических систем **37–41** [69–72].



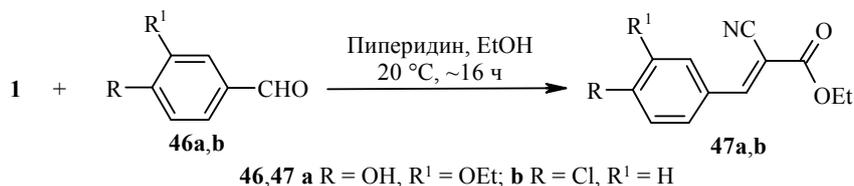
Кипячением смеси пиразолида **1** и 3-гидразинопиридазина **42** в диоксане получен продукт тандемной реакции *N*-цианоацетилирования–гетероциклизации – триазолопиридазин **43** [57]:



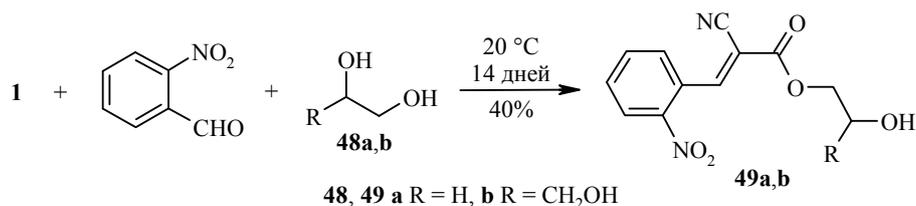
Согласно данным работы [73], кипячение пиразолида **1** с цианоацетгидразидом (**9**) в метаноле приводит с низким выходом к пиразолину **44**, вероятно, через стадию образования *N,N'*-бис(цианоацетил)гидразина (**12**) и его циклизацию. В более жёстких условиях проходит дальнейшая циклизация в производное пиразоло[1,5-*a*]пиримидина **45**.



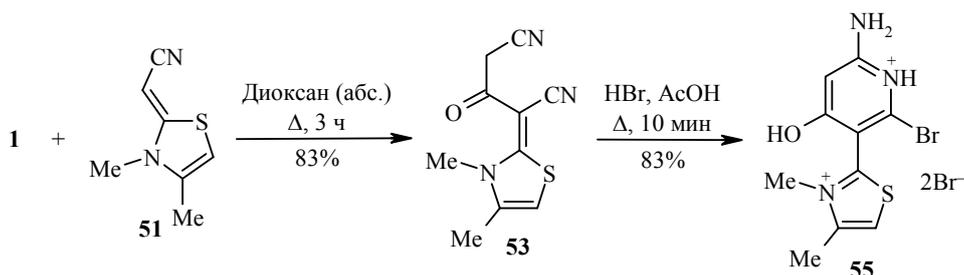
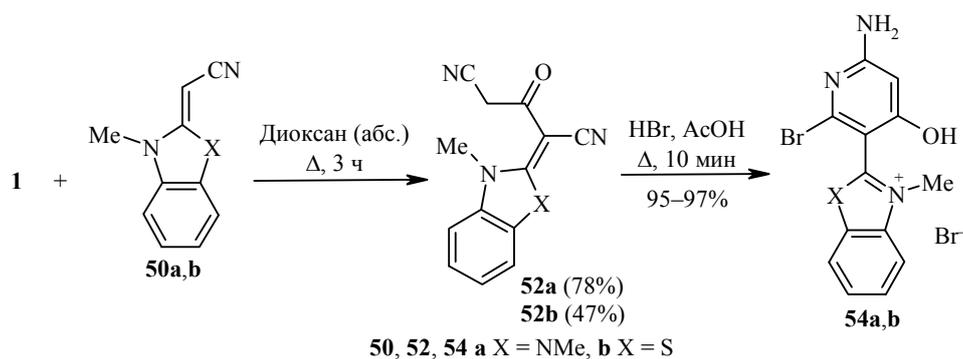
Меньше изучено поведение цианоацетилпиразола **1** в реакциях с *O*-нуклеофилами. В работе [46] отмечалось, что его обработка разбавленным раствором NaOH вызывает отщепление цианоацетильного фрагмента. Очевидно, спирты и вообще нуклеофильные растворители должны вызывать разложение пиразолида **1** с образованием 3,5-диметилпиразола и других продуктов сольволиза. Действительно, пятиминутное кипячение соединения **1** в спирте с последующей обработкой пикриновой кислотой даёт осадок чистого пикрата 3,5-диметилпиразоля [35]. Интересно отметить, что при сплавлении ацетил-ацетона **10** и цианоацетгидразида (**9**) (170 °С, 1 ч) также образуется 3,5-диметилпиразол, возможно, через промежуточный пиразолид **1** и его разложение парами выделяющейся воды [35]. Для классической конденсации Кнёвенагеля, проводимой в спирте, более дорогой цианоацетилпиразол **1** не имеет очевидных преимуществ перед цианоуксусным эфиром, поскольку получают одни и те же продукты. Так, реакция пиразолида **1** с ароматическими альдегидами **46a,b** приводит к соответствующим этиловым эфирам α -цианокоричных кислот **47a,b** [59].



Тем не менее подобного рода реакции удобны для получения 3-арил-2-цианоакрилатов в тех случаях, когда соответствующие эфиры цианоуксусной кислоты малодоступны. Примером такого превращения может служить многокомпонентная конденсация 2-нитробензальдегида, цианоацетилпиразола **1** и соответствующего многоатомного спирта **48a,b**, приводящая к эфирам **49a,b** [73]:



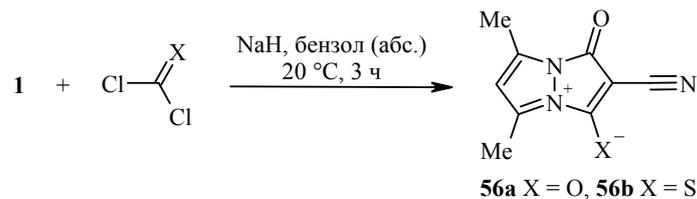
Первый и пока единственный пример *C*-цианоацелирования с использованием пиразолида **1** был опубликован в недавно вышедшей работе [74]. Гетарилиденацетонитрилы **50a,b** и **51** реагируют с цианоацетилпиразолом **1** в кипящем диоксане с образованием соответствующих кетодинитрилов **52a,b** и **53**, которые при обработке HBr циклизуются в замещённые пиридины **54a,b** и **55**.



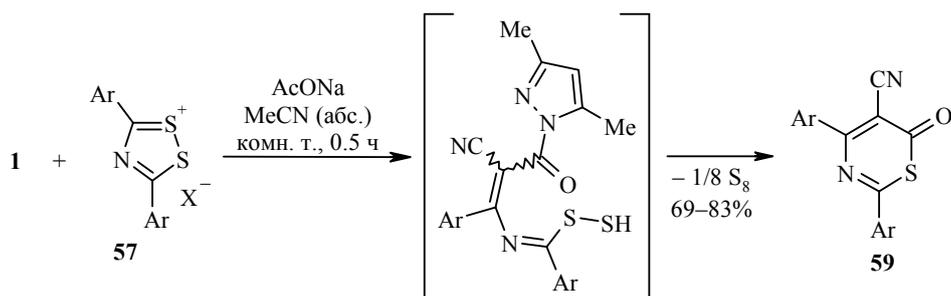
3,5-Диметил-1-цианоацетилпиразол в синтезе гетероциклических соединений

Метиленактивные нитрилы весьма широко используются в органическом синтезе, в первую очередь для получения гетероциклических соединений (см. обзорные работы [4–6, 75]). Тем не менее, несмотря на достаточно широкое использование в качестве цианоацелирующего агента, цианоацетилпиразол **1** пока не популярен в качестве метиленактивного соединения, альтернативного цианоуксусному эфиру, и его потенциал в области синтеза гетероциклических соединений практически не раскрыт. В литературе к настоящему времени описаны весьма немногочисленные примеры использования пиразолида **1** в реакциях гетероциклизации.

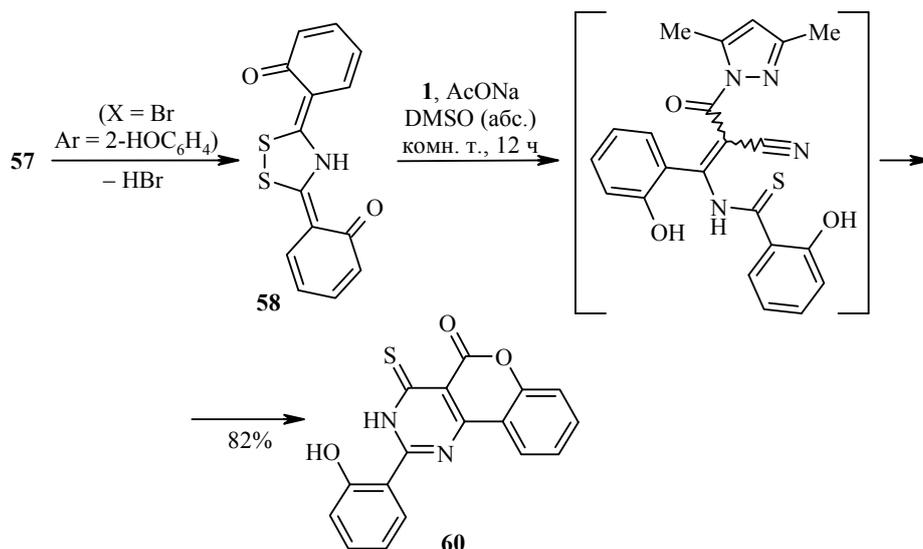
Цианоацетилпиразол **1** ацилируется фосгеном или тиофосгеном по метиленовой группе и свободному атому азота в цикле с образованием кросс-сопряжённых бетаинов **56a,b** соответственно с выходами порядка 10% [76, 77].



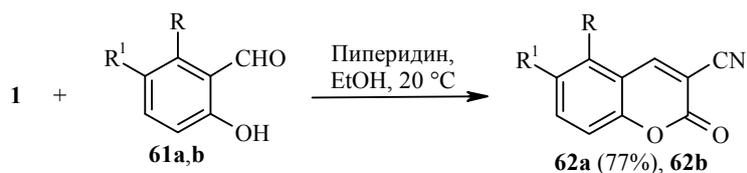
Соли 3,5-диарил-1,2,4-дитиазолия **57** и соединение **58** под действием цианоацетилпиразола **1** в основной среде рециклизуются в производные 5-циано-1,3-тиазин-6-она **59** [78, 79] и бензопирано[4,3-*d*]пиримидина **60** [80] соответственно.



57, 59 X = ClO₄, I₃; Ar = Ph, 3-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄

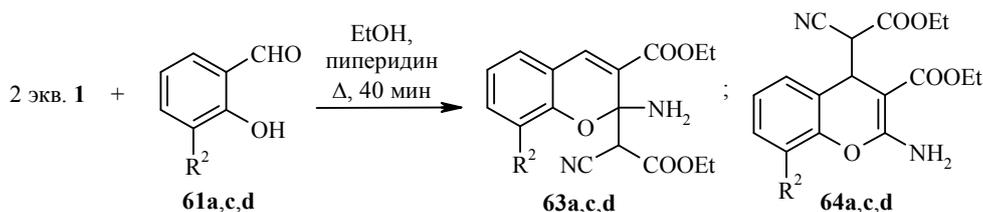


Отмечено, что при взаимодействии пиразолида **1** с *орто*-гидрокси-замещёнными ароматическими альдегидами строение продуктов реакции зависит от условий и соотношения реагентов [59]. Так, при добавлении салицилового альдегида (**61a**) и каталитических количеств пиперидина к суспензии соединения **1** в спирте в соотношении (**61a**:**1**) 1:1 практически моментально выпадали кристаллы 3-цианокумарина **62a**. Аналогичным образом из 2-гидрокси-1-нафталальдегида (**61b**) получен 3-цианобензо[*f*]кумарин **62b**. Проведение реакций в бензоле также привело только к цианокумаринам **62a,b**.



61, 62 a R = R¹ = H (77%), **b** R+R¹ = -CH=CH-CH=CH-

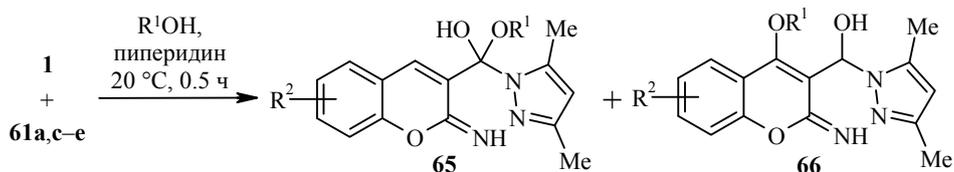
В той же работе [59] при нагревании в спирте избытка пиразолида **1** с альдегидом **61a** или его замещёнными **61c,d** в соотношении (**61:1**) 1:2 получены продукты, которые на основании данных ИК спектрометрии и сравнения физических констант образцов с приведёнными в литературе [81, 82] идентифицированы как *2H*-хромены **63a–c**.



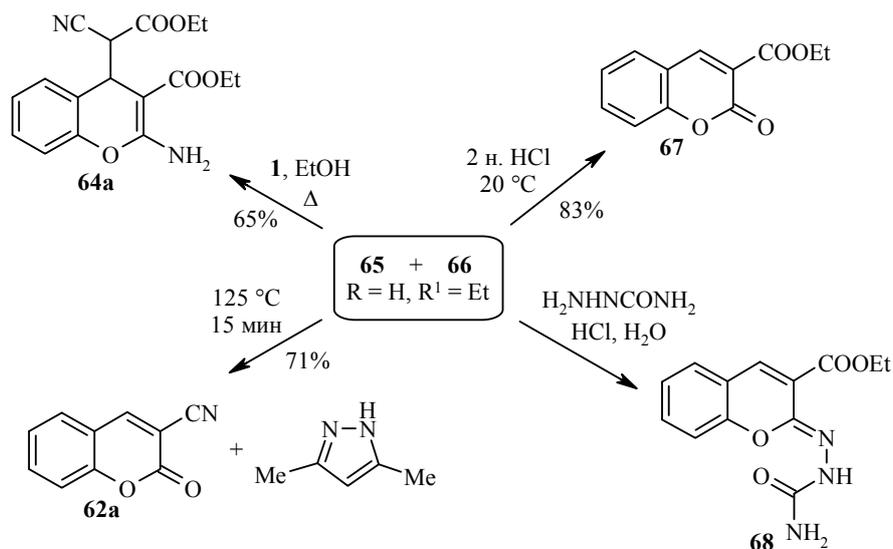
61, 63, 64 a R² = H, **c** R² = OMe, **d** R² = OEt

Следует заметить, что аналогичное строение на основании данных ИК спектров (полосы поглощения, характерные для первичной аминогруппы 3460–3440 и 3315–3300 см⁻¹, несопряженной цианогруппы 2245 см⁻¹ и двух сложноэфирных групп при 1750–1735 и 1690–1680 см⁻¹) приписано также продуктам взаимодействия альдегидов типа **61** с цианоуксусным эфиром **3** [82–84]. Однако сравнительный анализ более поздних данных по аналогичным реакциям [85–89] позволяет нам сделать заключение, что продукты взаимодействия альдегидов **61** с цианоацетилпиразолом **1** на самом деле имеют строение *4H*-хроменов **64**.

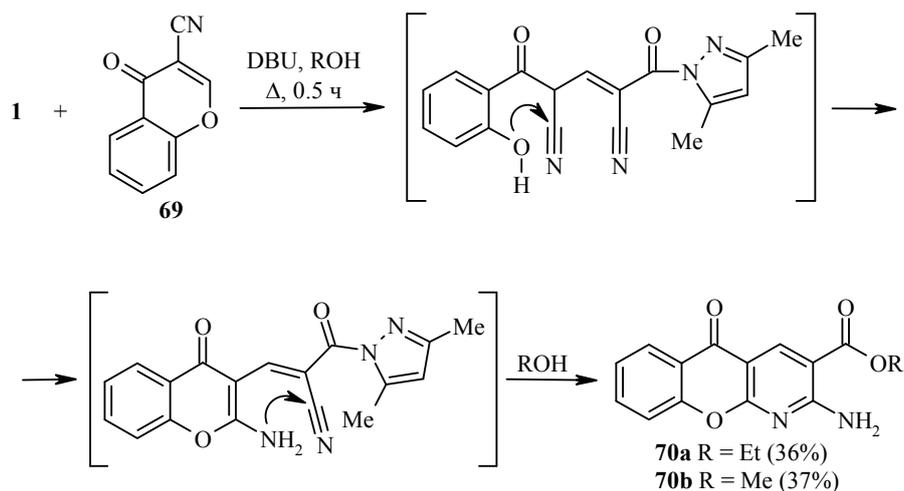
Наконец, добавлением альдегидов **61a,c–e** и пиперидина к предварительно приготовленному теплomu раствору пиразолида **1** в одном из низших спиртов R¹OH в соотношении (**61:1**) 1:1 получена смесь двух малостабильных веществ, которым приписано строение *2*-иминохроменов **65** и **66**. Тесты на клетках лимфоцитарной лейкемии P388 обнаружили противоопухолевое действие этих соединений. Обработка одной из пар полученных продуктов **65** и **66** (R = H, R¹ = OEt) 1 экв. пиразолида **1** привела к хромену **64a**, а кислотный гидролиз – к 3-этоксикарбонилкумарину **67**; в результате реакции с гидрохлоридом семикарбазона получен семикарбазонохромен **68**, а в результате термоллиза – смесь 3,5-диметилпиразола и цианокумарина **62a** [59]:



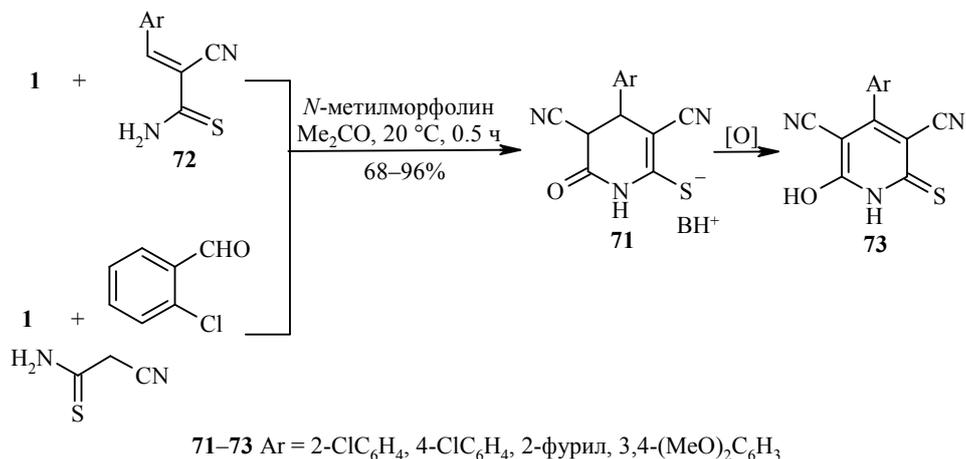
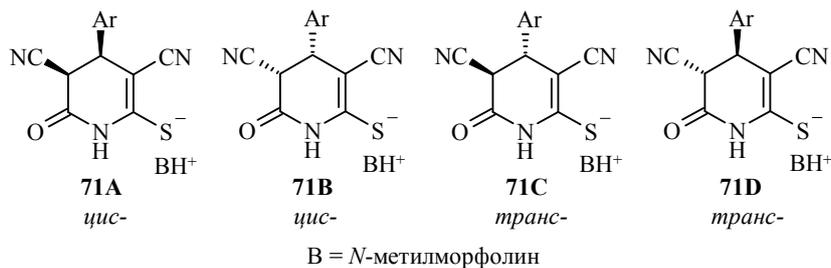
61e R² = Br; **65, 66** R² = H, 6-OEt, 8-OEt, 6,8-Br₂; R¹ = Me, Et, *i*-Pr



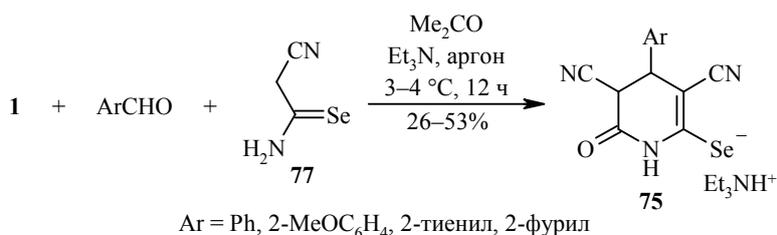
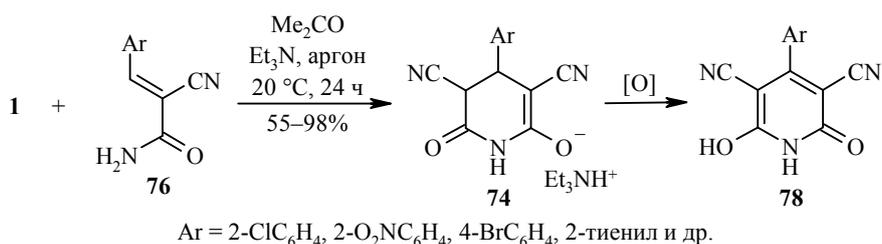
Взаимодействие цианоацетилпиразола **1** с нитрилом **69** протекает как тандемная реакция с последующим сольволизом в MeOH или EtOH пиразолидного фрагмента и приводит к соответствующим хромено[2,3-*b*]пиридинам **70a,b** [90].



Цианоацетилпиразол **1** недавно с успехом использован в синтезе серо-содержащих аналогов имидов Гуарески – тетрагидропиридин-2-тиолатов **71** [91, 92]. Взаимодействие пиразолида **1** с тиамидами **72** в присутствии *N*-метилморфолина в ацетоне или (в многокомпонентном варианте) конденсация 2-хлорбенальдегида, цианотиоацетамида и пиразолида **1** приводит к тиолатам **71** в виде смеси *цис*- и *транс*-диастереомеров в соотношении от 2:1 до 3:4 (структуры **71A–71D**) в зависимости от строения арильного заместителя. Следует заметить, что соединения типа **71** были ранее синтезированы трёхкомпонентной конденсацией альдегидов, цианотиоацетамида и цианоксусного эфира [93]. К преимуществам пиразолидного метода относятся хорошая воспроизводимость, заметно более высокие выходы (до 96%) и чистота продуктов, быстрота выполнения синтеза; кроме того, этим методом могут быть получены те из тиолатов **71A–D**, которые ранее были недоступны в силу лёгкого дегидрирования до производных пиридина **73**.

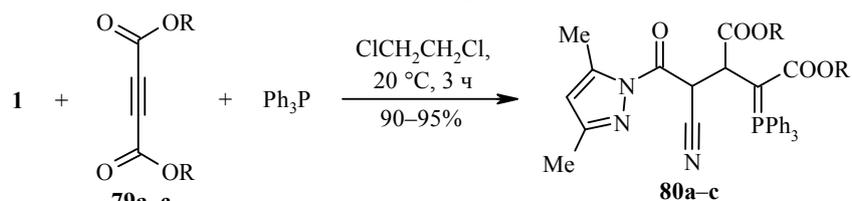


Метод, описанный выше, был с успехом использован для получения солей имидов Гуарески **74** [94, 95] и их селеновых аналогов **75**, исходя из 2-цианопренамидов **76** и цианоселеноацетамида **77** соответственно [96, 97]. Следует отметить, что немногочисленность примеров получения 4*H*-замещённых имидов Гуарески или их солей **74** [98–100] объясняется лёгкостью окисления этих соединений до пиридонов **78** в условиях классического синтеза Гуарески из цианоуксусного эфира, аммиака и альдегида [101–103]. Использование пиразолида **1** позволяет преодолеть это ограничение в силу его более высокой активности в сравнении с цианоуксусным эфиром, приводящей к сокращению продолжительности реакции. Для селенолатов **75** данный метод получения является на текущий момент единственно возможным.

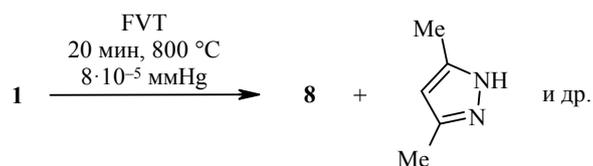


Прочие реакции с участием 3,5-диметил-1-цианоацетилпиразола

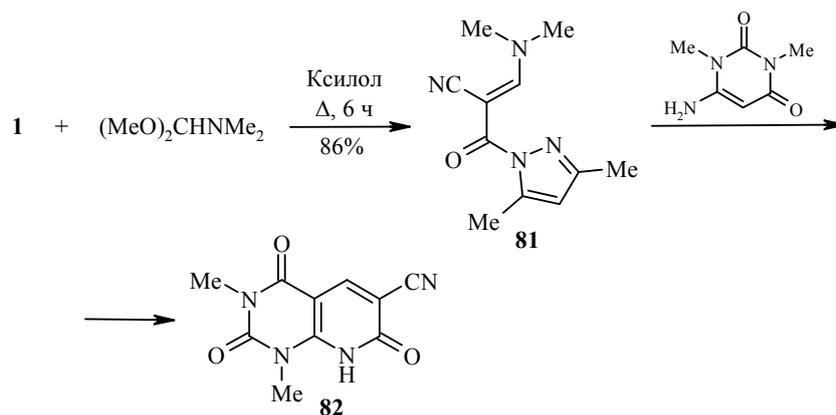
Помимо описанных выше превращений пиразолида **1** следует отметить недавно осуществлённую реакцию двойного присоединения по Михаэлю этого соединения и трифенилфосфина к эфирам ацетилендикарбоновой кислоты **79a–c**, которая в мягких условиях и с высокими выходами приводит к аддуктам **80a–c** [104] – перспективным объектам для дальнейших реакций гетероциклизации. Указывается, что реакция образования соединений **80a–c** носит *транс*-диастереоселективный характер, однако достоверных данных об абсолютной конфигурации полученных продуктов пока нет.



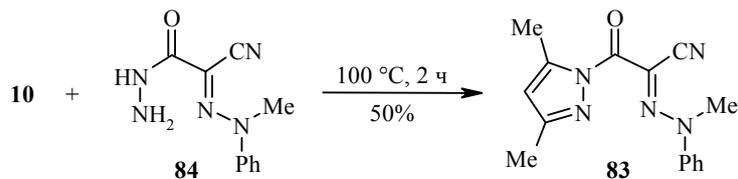
Флеш-вакуумный пиролиз (FVT) пиразолида **1** при 450–800 °C приводит к цианокетену **8** наряду с другими продуктами разложения [34].



В работе [46] кратко (без экспериментальных подробностей) отмечено, что пиразолид **1** не даёт нитрозопроизводного при обработке раствором азотистой кислоты. По данным работы [105], конденсация соединения **1** в кипящем ксилоле с диметилацеталем ДМФА приводит к диметиламинометиленовому производному **81**. Последнее вступает в реакцию с 6-амино-1,3-диметилурацилом с образованием пиридопириимидина **82**.



Интересно отметить, что аза-аналог соединения **81** – 2-гидразинопроизводное цианоацетилпиразола **83**, полученное реакцией гидразида **84** с ацетилацетоном **10** [106, 107], вопреки ожиданиям оказалось вполне устойчивым в спиртовом растворе, а попытки гидролизовать его с отщеплением 3,5-диметилпиразола были безуспешными.



Биологическая активность цианоацетилпиразола

Данные о биологическом действии цианоацетилпиразола **1** немногочисленны. Известно, что он является ингибитором процесса биологического окисления аммонийного азота (нитрификации), препятствуя окислению NH_4^+ до нитрат-ионов в почве, т. е. потере азота в результате вымывания или денитрификации до N_2 [37, 108–112]. Тесты на культурах *Piricularia oryzae*, *Phytophthora infestans* и *Colletotrichum lagenarium* не выявили фунгицидной активности соединения **1** [113].

Таким образом, представленные данные о химических превращениях, а также возможных областях применения 3,5-диметил-1-цианоацетилпиразола позволяют рассматривать его как высокоактивный цианоацетилирующий агент и перспективный исходный материал для получения ряда низкомолекулярных строительных блоков. В большинстве случаев это соединение может служить эффективной заменой цианоуксусному эфиру и цианоацетилхлориду в самых разных областях органического синтеза. Тем не менее его синтетические возможности в полной мере не раскрыты, особенно в области синтеза гетероциклических соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. A. Staab, *Angew. Chem.*, **74**, 407 (1962).
2. H. A. Staab, H. Bauer, K. M. Schneider, *Azolides in Organic Synthesis and Biochemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 1998.
3. C. Kashima, *Heterocycles*, **60**, 437 (2003).
4. В. П. Литвинов, *Успехи химии*, **68**, 817 (1999).
5. A. A. Fadda, S. Bondock, R. Rabie, H. A. Etman, *Turk. J. Chem.*, **32**, 259 (2008).
6. В. Д. Дяченко, Р. П. Ткачев, О. С. Битюкова, *Журн. орган. химии*, **44**, 1591 (2008).
7. V. Papesch, E. F. Schroeder, *J. Org. Chem.*, **16**, 1879 (1951).
8. Д. Н. Колганова, А. П. Хороших, Ю. И. Крюкова, Ю. А. Соколов, *Хим.-фарм. журн.*, **17**, № 4, 451 (1983).
9. В. М. Нестеров, Л. А. Кучеря, В. М. Древина, *Хим.-фарм. журн.*, **14**, № 7, 62 (1980).
10. J. Slätt, I. Romero, J. Bergman, *Synthesis*, 2760 (2004).
11. J. Slätt, T. Janosik, N. Wahlström, J. Bergman, *J. Heterocycl. Chem.*, **42**, 141 (2005).
12. K. D. Khalil, H. M. Al-Matar, D. M. Al-Dorri, M. H. Elnagdi, *Tetrahedron*, **65**, 9421 (2009).
13. H. Behbehani, H. M. Ibrahim, S. Makhseed, *ARKIVOC*, ii, 267 (2010).
14. A. Nakhai, J. Bergman, J. Raftery, J. A. Joule, *J. Heterocycl. Chem.*, **45**, 1513 (2008).
15. Sh. M. Abu-Bakr, M. F. El-Shehry, E. M. El-Telbani, G. A. M. Nawwar, *Pharm. Chem. J.*, **44**, 433 (2010).
16. A. M. Salaheldin, *Z. Naturforsch.*, **64b**, 840 (2009).
17. A. Weissberger, H. D. Porter, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 52 (1943).

18. E. Ziegler, Th. Wimmer, *Monatsh. Chem.*, **96**, 1252 (1965).
19. E. A. Kuo, P. T. Hambleton, D. P. Kay, P. L. Evans, S. S. Matharu, E. Little, N. McDowall, C. B. Jones, C. J. R. Hedgecock, C. M. Yea, A. W. E. Chan, P. W. Hairsine, I. R. Ager, W. R. Tully, R. A. Williamson, R. Westwood, *J. Med. Chem.*, **39**, 4608 (1996).
20. A. Darapsky, D. Hillers, *J. Prakt. Chem.*, **92**, 297 (1915).
21. A. Weissberger, H. D. Porter, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1849 (1944).
22. I. F. Salminen, A. Weissberger, US Pat. Appl. 2507180.
23. C. Blackburn, M. J. LaMarche, J. Brown, J. L. Che, C. A. Cullis, S. Lai, M. Maguire, T. Marsilje, B. Geddes, E. Govek, V. Kadambi, C. Doherty, B. Dayton, S. Brodjian, K. C. Marsh, C. A. Collins, P. R. Kym, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 2621 (2006).
24. B. R. R. Kesteleyn, W. Van De Vreken, D. L. N. G. Surleraux, S. M. H. Vendeville, P. J. M. B. Raboisson, P. T. B. P. Wigerinck, A. A. Peeters, WO Pat. Appl. 2005111044.
25. B. R. R. Kesteleyn, D. L. N. G. Surleraux, G. Y. P. Hache, WO Pat. Appl. 2008037784.
26. N. Wishart, M. A. Argiriadi, D. J. Calderwood, A. M. Ericsson, B. A. Fiamengo, K. E. Frank, M. Friedman, D. M. George, E. R. Goedken, N. S. Josephsohn, B. C. Li, M. J. Morytko, K. D. Stewart, J. W. Voss, G. A. Wallace, L. Wang, K. R. Woller, US Pat. Appl. 2009312338.
27. E. A. Kuo, US Pat. Appl. 5346912.
28. A. Walsler, T. Flynn, C. Mason, *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1121 (1991).
29. R. Yendapally, J. G. Hurdle, E. I. Carson, R. B. Lee, R. E. Lee, *J. Med. Chem.*, **51**, 1487 (2008).
30. R. Kreher, P.-H. Wagner, *Chem. Ber.*, **113**, 3675 (1980).
31. G. Schroeter, C. Seidler, M. Sulzbacher, R. Kanitz, *Chem. Ber.*, **65**, 432 (1932).
32. G. Schroeter, E. Finck, *Chem. Ber.*, **71**, 671 (1938).
33. T. Sekiguchi, H. Nishide, M. Suzuka, T. Yamaki, K. Oyaizu, F. Kato, S. Kambe, EP Pat. Appl. 2433989.
34. D. W. J. Moloney, M. W. Wong, R. Flammang, C. Wentrup, *J. Org. Chem.*, **62**, 4240 (1997).
35. W. Ried, A. Meyer, *Chem. Ber.*, **90**, 2841 (1957).
36. R. Balicki, P. Nantka-Namirski, *Acta Pol. Pharm.*, **45**, № 1, 1 (1988).
37. G. Kaestner, S. Lang, M. Gross, H.-J. Hartbrich, M. Klepel, A. Geilhufe, A. Jumar, R. Walther, P. Held, H. Ackermann, AT Pat. Appl. 351058.
38. Z. Cojocaru, C. Bicleșeanu, *Rev. Med. (Tirgu-Mures, Rom.)*, **17**, 415 (1971); *Chem. Abstr.*, **76**, 153661k (1972).
39. Z. Cojocaru, D. Postescu, D. Ghiran, *Rev. Med. (Tirgu-Mures, Rom.)*, **19**, 46 (1973); *Chem. Abstr.*, **79**, 65321 (1973).
40. B. Stanovnic, J. Svete, in *Science of Synthesis*, R. Neier (Ed.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2002, vol. 12, p. 34.
41. W. Ried, A. Meyer, B. Schleimer, DE Pat. Appl. 1114803; *Chem. Abstr.*, **56**, 73013 (1962).
42. W. Ried, H.-J. Schubert, *Liebigs Ann. Chem.*, **653**, 181 (1962).
43. N. Y. Gorobets, B. H. Yousefi, F. Belaj, C. O. Kappe, *Tetrahedron*, **60**, 8633 (2004).
44. W. Ried, E.-U. Köcher, *Liebigs Ann. Chem.*, **647**, 116 (1961).
45. R. Benoit, T. Grote, H. Bayer, B. Muller, K. Oberdorf, H. Sauter, E. Ammermann, G. Lorenz, S. Strathmann, US Pat. Appl. 5902773.
46. W. Ried, E.-U. Kögher, *Angew. Chem.*, **70**, 164 (1958).
47. W. Ried, B. Schleimer, *Angew. Chem.*, **70**, 164 (1958).
48. W. Ried, B. Schleimer, *Liebigs Ann. Chem.*, **626**, 98 (1959).
49. W. Ried, B. Schleimer, *Liebigs Ann. Chem.*, **626**, 106 (1959).
50. J. Štetinová, R. Kada, J. Leško, L. Zalibera, D. Ilavský, A. Bartovič, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **60**, 999 (1995).

51. J. Štetinová, R. Kada, J. Leško, M. Dandárová, M. Krublová, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **61**, 921 (1996).
52. J. Štetinová, R. Kada, M. Dandárová, M. Krublová, J. Leško, *XTC*, 1402 (1995). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **31**, 1231 (1995).]
53. J. Štetinová, R. Kada, J. Leško, *Molecules*, **1**, 251 (1996).
54. S. Bondock, A. E.-G. Tarhoni, A. A. Fadda, *ARKIVOC*, ii, 227 (2011).
55. H. Jahine, H. A. Zaher, A. A. Sayed, M. Seada, *J. Prakt. Chem.*, **316**, 337 (1974).
56. H. Jahine, H. A. Zaher, A. Sayed, M. Seada, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **15B**, 352 (1977).
57. H. Jahine, H. A. Zaher, Y. Akhnookh, Z. El-Gendy, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **16B**, 1000 (1978).
58. Z. Cojocar, E. Chindris, D. Ghiran, M. Moga-Iuga, V. Ariesan, C. Nistor, *Farmacia*, **21**, 607 (1973); *Chem. Abstr.*, **80**, 133208 (1974).
59. C. N. O'Callaghan, M. L. Conalty, *Proc. R. Ir. Acad., Sect. B*, **79**, 87 (1979).
60. J. C. Wilson, US Pat. Appl. 5849449.
61. E. Tenor, C.-F. Kröger, *Chem. Ber.*, **97**, 1373 (1964).
62. S. A. Yermolayev, N. Yu. Gorobets, S. M. Desenko, *J. Comb. Chem.*, **11**, 44 (2009).
63. S. Noji, M. Shiozaki, T. Miura, Y. Hara, H. Yamanaka, K. Maeda, A. Hori, M. Inoue, Y. Hase, WO Pat. Appl. 2011013785.
64. Z. Cojocar, C. Nistor, E. Chindris, D. Ghiran, *Farmaco, Ed. Sci.*, **28**, 691 (1973); *Chem. Abstr.*, **79**, 126404j (1973).
65. L. Fiszer-Maliszewska, W. Peczyńska-Czoch, J. Wieczorek, M. Mordarski, R. Balicki, P. Nantka-Namirski, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, **35**, 225 (1987); *Chem. Abstr.*, **108**, 215905 (1988).
66. M. A. Gouda, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **345**, 155 (2012).
67. W. Janssens, R. G. Lemahieu, US Pat. Appl. 3839035.
68. W. Janssens, R. G. Lemahieu, BE Pat. Appl. 781026.
69. A. V. Borisov, A. S. Detistov, V. I. Pukhovaya, I. O. Zhuravel', S. M. Kovalenko, *J. Comb. Chem.*, **11**, 1023 (2009).
70. I. O. Zhuravel, S. M. Kovalenko, O. V. Zarembo, A. S. Detistov, S. S. Kovalenko, V. P. Chernykh, *Synth. Commun.*, **38**, 3778 (2008).
71. Ю. В. Харченко, А. С. Детистов, В. Д. Орлов, *Вестн. Харьков. нац. ун-та, Химия*, № 820, Вып. 16(39), 216 (2008).
72. А. С. Детистов, И. А. Журавель, В. Д. Орлов, *Вестн. Харьков. нац. ун-та., Химия*, № 770, Вып. 15(38), 232 (2007).
73. R. H. Swellem, L. M. Chabaka, G. A. M. Nawwar, *Egypt. J. Chem.*, **50**, № 2, 135 (2007).
74. A. V. Denisenko, A. V. Tverdokhlebov, A. A. Tolmachev, Y. M. Volovenko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, *Synthesis*, 251 (2011).
75. S. Bondock, A. E.-G. Tarhoni, A. A. Fadda, *ARKIVOC*, ix, 113 (2006).
76. K. T. Potts, W. R. Kuehnling, *J. Org. Chem.*, **49**, 3672 (1984).
77. K. T. Potts, P. M. Murphy, W. R. Kuehnling, *J. Org. Chem.*, **53**, 2889 (1988).
78. D. Briel, G. Wagner, *Z. Chem.*, **25**, 327 (1985).
79. D. Briel, G. Wagner, U. Schubert, DD Pat. Appl. 222310; *Chem. Abstr.*, **104**, 88573 (1986).
80. D. Briel, S. Leistner, G. Wagner, *Pharmazie*, **41**, 283 (1986).
81. E. Knoevenagel, R. Arnot, *Chem. Ber.*, **37**, 4496 (1904).
82. E. Profft, K. Stühmer, *Arch. Pharm.*, **300**, 1 (1967).
83. H. Yasuda, H. Midorikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **39**, 1754 (1966).
84. S. Matsumura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **34**, 995 (1961).
85. A. Fujimoto, A. Sakurai, *Synthesis*, 871 (1977).
86. С. К. Федукевич, М. Н. Элинсон, А. С. Дорофеев, С. В. Горбунов, Р. Ф. Насыбуллин, Н. О. Степанов, Г. И. Никишин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 582 (2008).

87. N. Yu, J. M. Aramini, M. W. Germann, Z. Huang, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6993 (2000).
88. M. Curini, F. Epifano, S. Chimichi, F. Montanari, M. Nocchetti, O. Rosati, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3497 (2005).
89. J. M. Doshi, D. Tian, C. Xing, *J. Med. Chem.*, **49**, 7731 (2006).
90. M. A. Ibrahim, *Synth. Commun.*, **39**, 3527 (2009).
91. V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko, V. P. Litvinov, *Monatsh. Chem.*, 138, 607 (2007).
92. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2397 (2007).
93. С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, Э. Б. Русанов, В. П. Литвинов, *ХГС*, 525 (2001). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **37**, 477 (2001).]
94. E. Chigorina, V. Dotsenko, in *Proceedings of the 15th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 1-30 November 2011; Sciforum Electronic Conferences Series*, 2011.
95. Е. А. Чигорина, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, *ХГС*, 1108 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 913 (2011).]
96. К. А. Фролов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, in *Abstracts of International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry*, Miskhor, Crimea, Ukraine, June 21–25, 2010, С-218.
97. К. А. Фролов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *ХГС*, 471 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 442 (2012).]
98. S. A. El Batran, A. E. N. Osman, M. M. Ismail, A. M. El Sayed, *Inflammopharmacology*, **14**, 62 (2006).
99. N. Palit, *J. Indian Chem. Soc.*, **14**, 219 (1937).
100. L. Wu, C. Yang, L. Yang, L. Yang, *Heterocycles*, **78**, 977 (2009).
101. I. Guareschi, *Atti R. Accad. Sci. Torino*, **32**, 565 (1897).
102. J. L. Soto, A. Lorente, L. Fuentes, *An. Quim.*, **74**, 648 (1978).
103. J. S. A. Brunskill, *J. Chem. Soc.*, 960 (1968).
104. M. Anary-Abbasnejad, A. Hassanabadi, N. Esmikhani, *J. Chem. Res.*, 508 (2010).
105. M. Abdel-Megid, *ХГС*, 405 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 316 (2010).]
106. E. M. Kandeel, M. K. Ibrahim, K. U. Sadek, M. H. Elnagdi, *Arch. Pharm.*, 316, 977 (1983).
107. M. K. A. Ibrahim, K. U. Sadek, M. M. M. Sallam, M. H. Elnagdi, *Pol. J. Chem.*, **57**, 153 (1983).
108. VEB Fahlberg-List, DDR, NL Pat. Appl. 7711661; *Chem. Abstr.*, **91**, 174154 (1979).
109. VEB Fahlberg-List, DDR, FR Pat. Appl. 2406616; *Chem. Abstr.*, **91**, 210187 (1979).
110. G. Kästner, S. Lang, M. Gross, H. J. Hartbrich, M. Klepel, A. Geilhufe, A. Jumar, R. Walter, P. Held, H. Ackermann, DE Pat. Appl. 2745833; *Chem. Abstr.*, **91**, 55443 (1979).
111. G. Kästner, S. Lang, M. Gross, H. J. Hartbrich, M. Klepel, A. Geilhufe, DD Pat. Appl. 131063 (1978); *Chem. Abstr.*, **90**, 167256 (1979).
112. G. Kästner, S. Lang, M. Gross, H. J. Hartbrich, M. Klepel, A. Geilhufe, A. Jumar, R. Walter, P. Held, H. Ackermann, GB Pat. Appl. 1592516; *Chem. Abstr.*, **96**, 19175 (1982).
113. J. Kinugawa, M. Ochiai, C. Matsumura, H. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 182 (1964).

ЗАО Исследовательский институт
химического разнообразия,
ул. Рабочая, 2-А, Химки 141400, Россия
e-mail: echigorina@mail.ru

Поступило 17.03.2011

^a Лаборатория "ХимЭкс",
Восточнoукраинский национальный университет
им. Владимира Даля,
кв. Молодежный, 20-А, Луганск 91034, Украина
e-mail: Victor_Dotsenko@bigmir.net