

В. П. Литвинов, Я. Ю. Якунин^а, В. Д. Дяченко^а

**НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ВИНИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ
В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ***
(ОБЗОР)

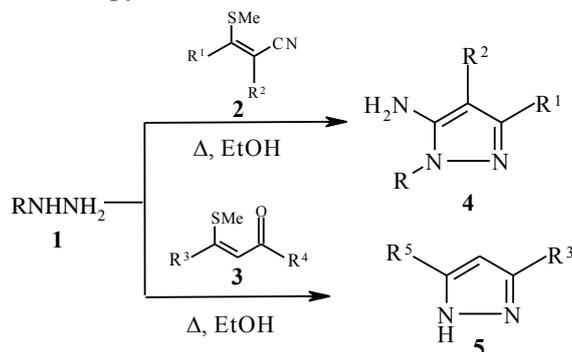
Систематизированы и проанализированы литературные данные по синтезу разнообразных гетероциклических соединений взаимодействием нуклеофилов с электрофильными олефинами, содержащими нуклеофильную группу.

Ключевые слова: реакции гидразина, гидроксилamina, гуанидина, ароматических и гетероциклических аминов, солей азина и азолия, алифатических, ароматических и гетероциклических СН-кислот; нуклеофильное винильное замещение.

В обзоре обобщены сведения последних десяти лет по синтезу гетероциклических соединений реакцией нуклеофильного винильного замещения. Интерес к данному типу реакций вызван тем, что до настоящего времени он является одним из основных методов синтеза замещенных гетероциклов, проявляющих различную биологическую активность, а также их полупродуктов. Широко известны обзоры, посвященные этой проблеме [1–7], в частности обсуждению механизма винильного замещения [4, 5], особенностей протекания реакций в зависимости от структуры винильного субстрата [6] и стереохимии этого процесса [7]. Материал систематизирован по классам соединений, содержащих нуклеофильный центр.

1. РЕАКЦИИ ГИДРАЗИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

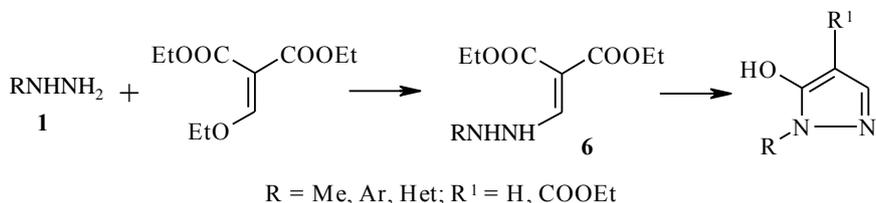
Взаимодействие гидразинов **1** с метилтиоэтиленами **2**, **3** в кипящем этаноле проходит по механизму замещения легкоуходящей метилтио-группы с образованием замещенных пиразолов **4**, **5** с выходами 72–97% [8–10]. Среди них обнаружены потенциальные лейшманициды [11]:



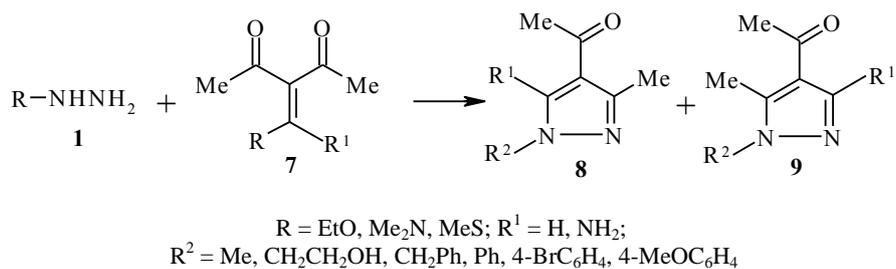
R = H, Me; R¹ = NH₂, NHAr, 4-Me-(Ph, Ar, Het)-1,4-дiazин-1-ил; R² = CN, CONH₂, COOEt, Ar; R³ = PhNH, NHAr, 4-метил-1,4-дiazин-1-ил; R⁴ = Ph, Ar, EtO; R⁵ = Ph, Ar, OH

* Посвящается 100-летию юбилею со дня рождения профессора Якова Лазаревича Гольдфарба.

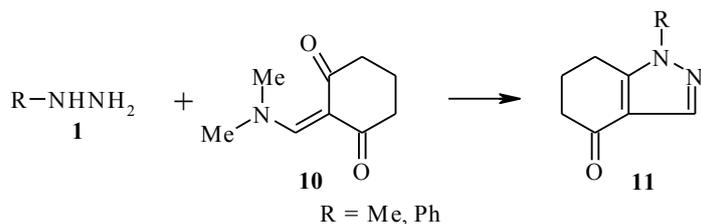
На основе приведенной выше реакции предложен метод синтеза (1 ч при 0 °С, затем 1 ч кипячения в спирте) 1-метил-5-оксипиразола – полупродукта для получения гербицидов с выходом 76% [12]. В случае гидразина **1** (R = Ar, Het) после кипячения в этаноле выделены ациклические продукты замещения **6** с выходами 57–92% [13]:



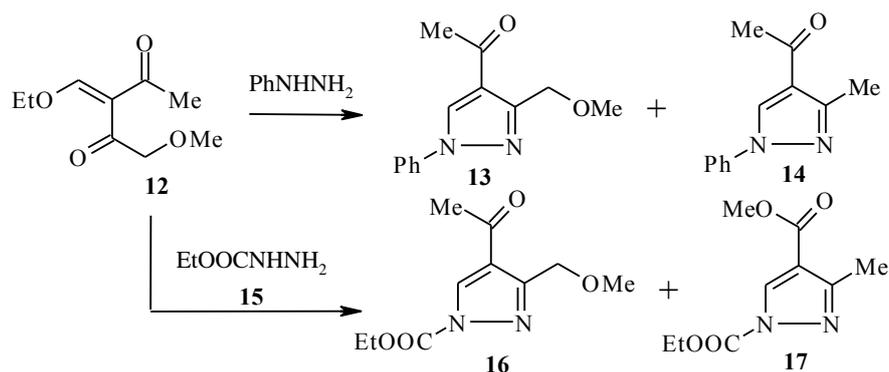
Отмечено, что при взаимодействии R-метиленпроизводного ацетил-ацетона **7** с замещенными гидразинами **1** образуется смесь соответствующих пиразолов **8** и **9** [14, 15]. При этом отмечено, что в случае алкилзамещенного гидразина **1** нуклеофильным центром в реакции выступает связанный с радикалом атом азота, о чем свидетельствует преобладание в смеси соединения **8**. При использовании фенил- или арилгидразинов преимущественно образуются структуры **9**, что свидетельствует о смещении нуклеофильного центра в сторону аминогруппы.



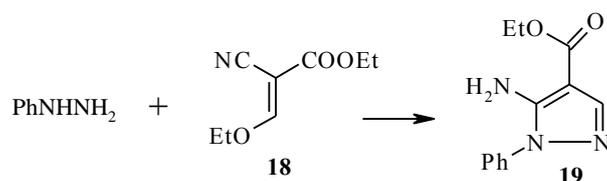
В то же время, в случае взаимодействия гидразинов **1** с енамином **10** образуются только индазолы **11**:



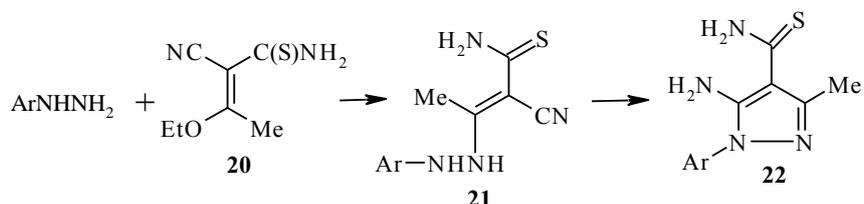
Реакция этоксиэтилена **12** с фенилгидразином приводит к образованию смеси соответствующих пиразолов **13** и **14** в равных соотношениях, а с производным гидразина **15** в тех же условиях – к смеси продуктов **16** и **17** в соотношении 7 : 1 соответственно:



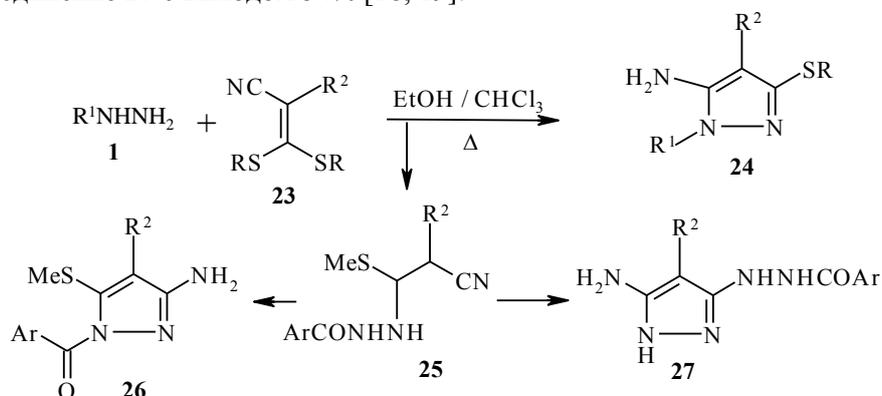
Реакцией фенилгидразина с этоксиметиленицианоуксусным эфиром **18** получены соответствующие 5-аминопиразолы **19** [16]:



При взаимодействии арилгидразинов с этоксиметиленипроизводным цианотиоацетамида **20** в хлороформе образуется линейный продукт замещения **21**, который при нагревании в растворе KOH до $80\text{--}85\text{ }^\circ\text{C}$ (или при 8-часовом кипячении в кислой среде) циклизуется в пиразол **22** [17]:

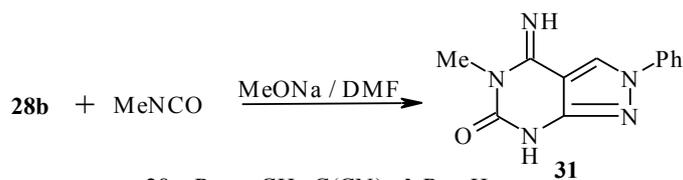
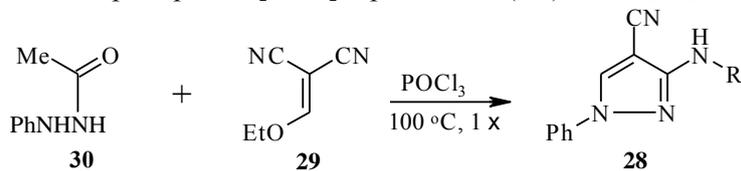


Реакцией гидразинов **1** с непредельными нитрилами **23** получены 5-амино-4-(N-фурфурилкарбамоил)пиразолы **24** с выходом 60–79%. В случае гидразина **1** (где $\text{R}^1 = \text{ArCO}$) выделены продукты замещения **25**, циклизующиеся в соединения **26** с выходами 50–95%. Тот же продукт **25** при нагревании в спирте до $50\text{ }^\circ\text{C}$ с $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в течение 6 ч дает соединение **27** с выходом 54% [18, 19]:



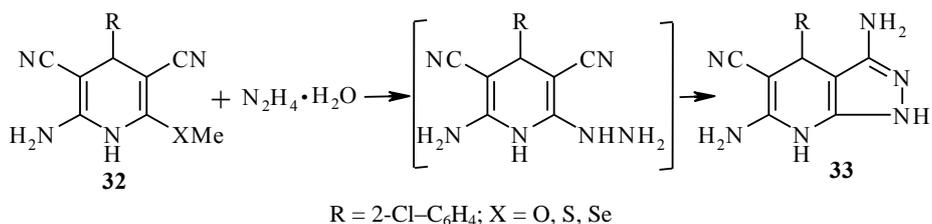
$\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{PhCH}_2$; $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Ph}, \text{Bz}, \text{ArCO}$; $\text{R}^2 = \text{N-фурфурилкарбамоил}, \text{COOEt}$

Соединение **28a**, полученное с выходом 32% реакцией этоксиметиленмалононитрила **29** и дизамещенного гидразина **30**, при кипячении в кислой среде превращено в пиразол **28b**. Последний при обработке MeNCO в присутствии MeONa в атмосфере азота при 60 °C в течение 12 ч трансформируется в продукт циклоприсоединения – 4-имино-5-метил-2-фенил-4,5-дигидропиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6(7H)-он **31** [20]:



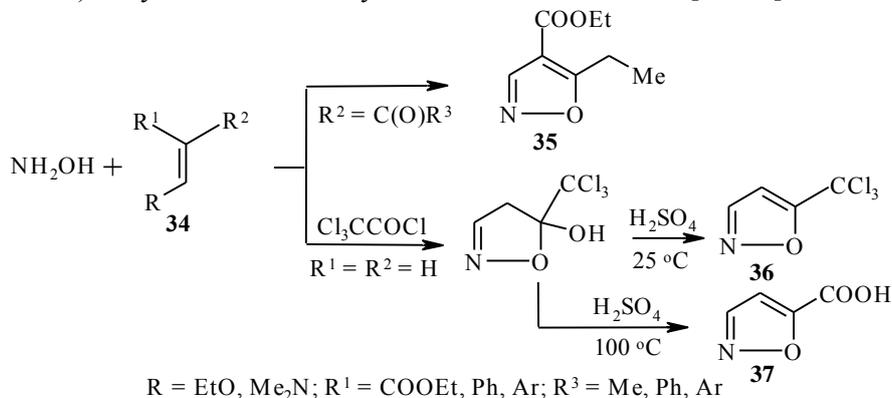
28 a R = CH=C(CN)₂, b R = H

Изучено нуклеофильное замещение 2-метокси(тио,селено)групп в ряду 1,4-дигидропиридинов. Так, кипячением метилхалькогенопиридинов **32** в спирте в присутствии избытка гидразингидрата с высокими выходами получены частично гидрированные пиразолопиридины **33** [21]:



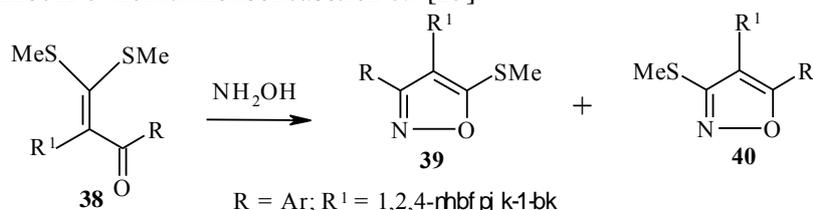
2. РЕАКЦИИ ГИДРОСИЛАМИНА

Взаимодействием гидросиламина с этокси- или диметиламиноэтиленами **34** в водном спирте в течение 24 ч с выходами 80–91% (или в системе MeOH/MeONa/Na₂CO₃, кипячением в течение 2 ч с выходами 90–99%) получают соответствующие изоксазолы **35–37** [22–24]:



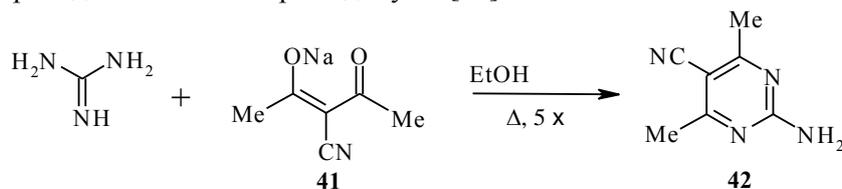
Циклоконденсацией метилтиоэтиленов **38** с гидроксиламином в спирте в присутствии Ва(ОН)₂ или EtONa получены 5-метилтио- **39** (выход 42–49%) и 3-метилтиоизооксазолы **40** (выход 15–21%). Образование двух продуктов свидетельствует о том, что нуклеофильным центром может являться как аминогруппа, так и гидроксигруппа гидроксиламина. Относительно высокие выходы изооксазола **39** указывают на преимущественное участие последней в замещении нуклеофильной группы.

В предварительных биоиспытаниях обнаружена рострегулирующая активность 5-метилтиоизооксазолов **39** [25]:

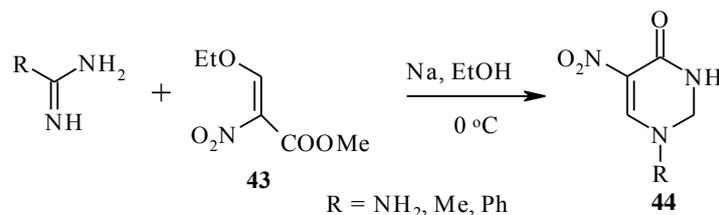


3. РЕАКЦИИ МОЧЕВИНЫ, ТИОМОЧЕВИНЫ, ГУАНИДИНА И ИХ АНАЛОГОВ

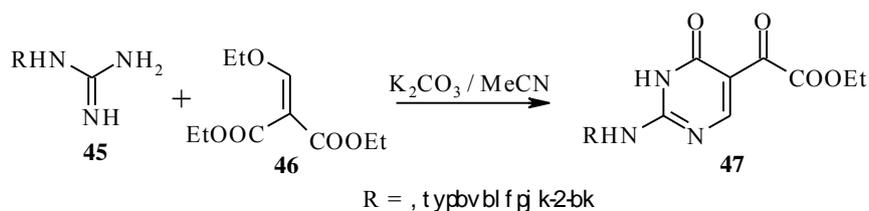
Кипячение гуанидина с непредельным нитрилом **41** в этаноле в течение 5 ч приводит к 2-аминопиримидину **42** [26]:



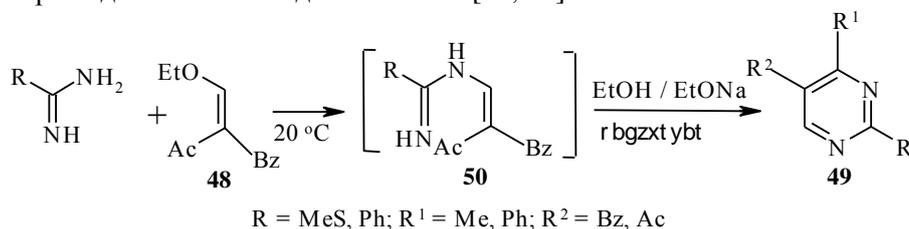
Реакцией гуанидина и его аналогов с метиловым эфиром 2-нитро-3-этоксикарловой кислоты **43** в абс. спирте в присутствии метилата натрия при 0 °С получены пиримидин-4-оны **44** [27]:



При кипячении 2-гуанидинобензимидазола (**45**) с этоксиметилмалонатом **46** в ацетонитриле в присутствии K₂CO₃ образуется пиримидин-4(3H)-он **47**, проявляющий *in vitro* анти-ВИЧ-активность [28]:

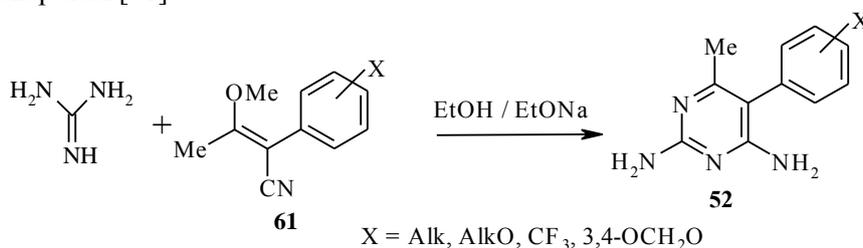


Взаимодействием S-метилизотиомочевины или бензамидина с функционально замещенными этоксиэтиленами **48** в абс. этаноле в присутствии EtONa (1–2 ч при 20 °С, затем 1ч при кипячении) получены пиримидины **49** с выходами 20–40% [29, 30]:

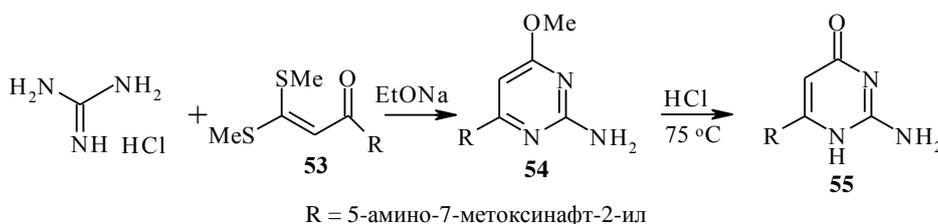


Примечательно, что в данном случае циклизация аддукта **50** протекает как с участием группы Ac (когда R¹ = Me, R² = Bz), так и с участием группы Bz (R¹ = Ph, R² = Ac).

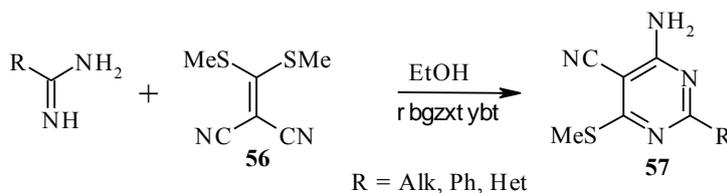
Циклизация гуанидина с метоксиэтиленом **51** в спиртовом растворе EtONa приводит к пиримидинам **52** – потенциальным антималярийным препаратам [31]:



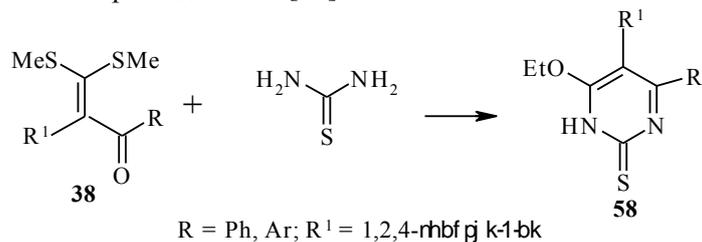
Реакцией гидрохлорида гуанидина с ди(метилтио)этиленом **53** в абс. бензоле или метаноле в присутствии EtONa в атмосфере азота при 60 °С получен пиримидин **54**, который при выдерживании (75 °С, 20 ч) в кислой среде превращается в пиримидинон **55** [32]:



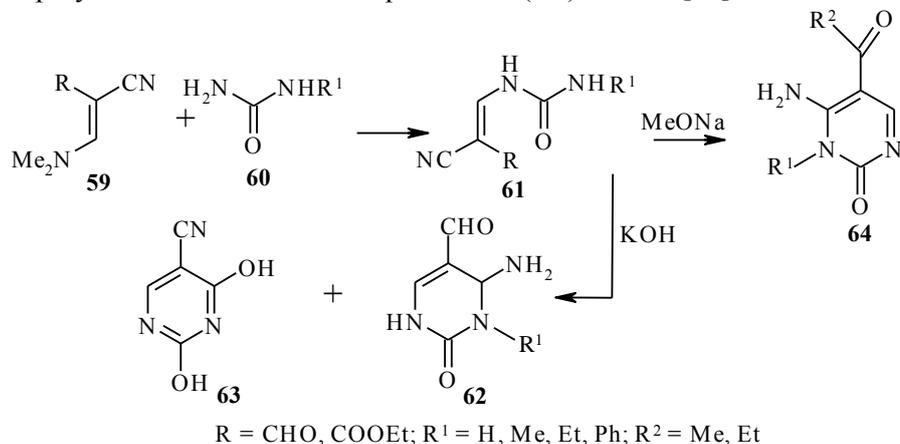
Кипячением в течение 3 ч замещенного этилена **56** с амидами в спирте в присутствии Et₃N получены 4-аминопиримидины **57**, пригодные в качестве лейшманицидов [33]:



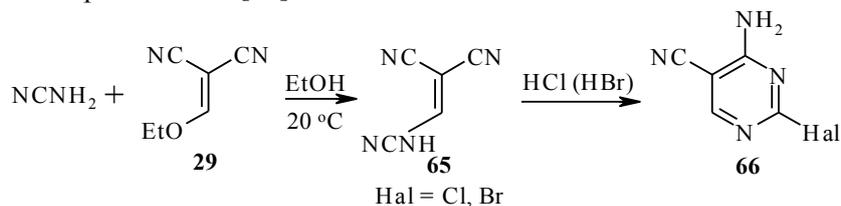
Конденсацией метилтиоэтиленов **38** с тиомочевинной в спирте синтезированы пиримидины **58** [25]:



Реакцией нитрилов **59** с замещенными мочевиной **60** получен продукт нуклеофильного замещения **61** с выходом 50–55%. Циклизация последнего в щелочных условиях приводит к 4-аминопиримидин-2(1H)-онам **62** и 5-циано-2,4-дигидропиримидину **63**. При проведении реакции в присутствии MeONa в MeOH или EtONa/EtOH с выходом 50–79% образуются только 6-аминопиримидин-2(1H)-оны **64** [34]:

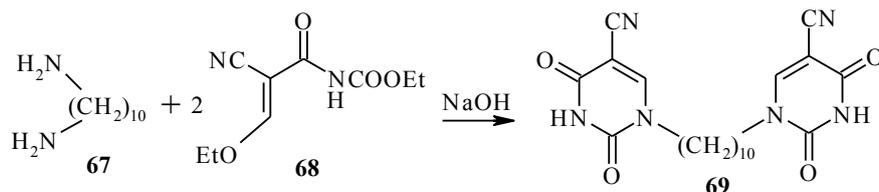


Реакция цианамиды с этилметилмалонитрилом **29** в спирте при комнатной температуре в течение 15 мин приводит к продукту нуклеофильного замещения **65** с выходом 95%. Последний в присутствии хлор- или бромоводородной кислоты циклизуется в 4-амино-2-галогено-5-цианопиримидин **66** [35]:

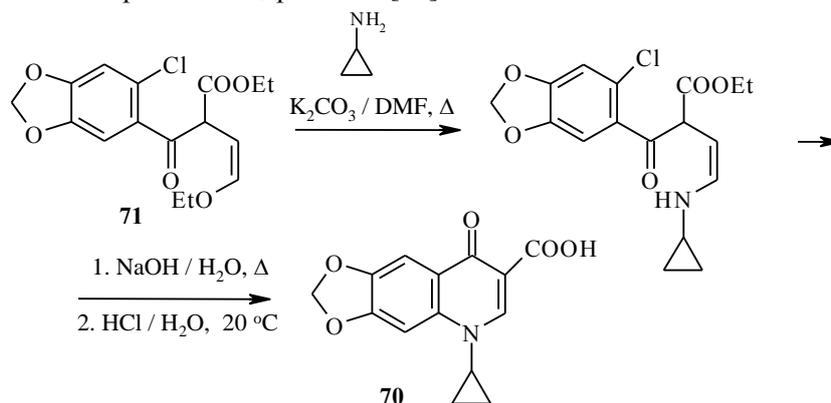


4. РЕАЦИИ АЛИФАТИЧЕСКИХ И ЦИКЛОАЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОВ

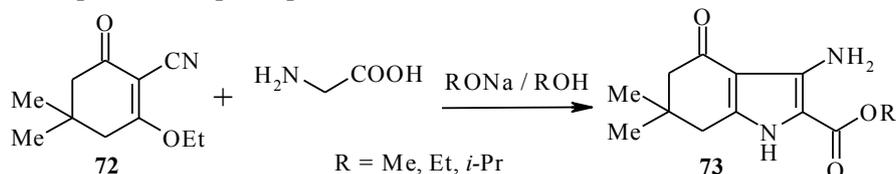
Нагревание 1,10-диаминодекана (**67**) с 3-этокси-2-этоксикарбонилкарбамоилакрилонитрилом (**68**) при соотношении реагентов 1 : 2 в щелочной среде дает производное пиримидина **69** [36]:



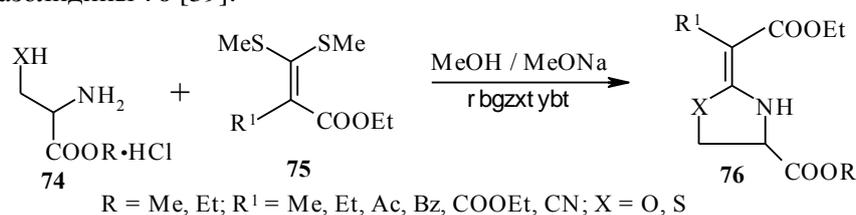
Отмечена антибактериальная активность 8-оксо-5-циклопропил-5,8-дигидро-1,3-диоксол[4,5-g]хинолин-7-карбоновой кислоты **70**, полученной реакцией циклопропиламина и этоксиметиленпроизводного **71**. Первая стадия процесса проходит при охлаждении льдом с последующим перемешиванием при 20 °С в течение 1 ч; вторая – инициируется нагреванием и завершается гидролизом [37]:



Взаимодействием 3-этоксциклогекс-2-ен-1-она **72** с глицином синтезированы тетрагидроиндолы **73** [38]:

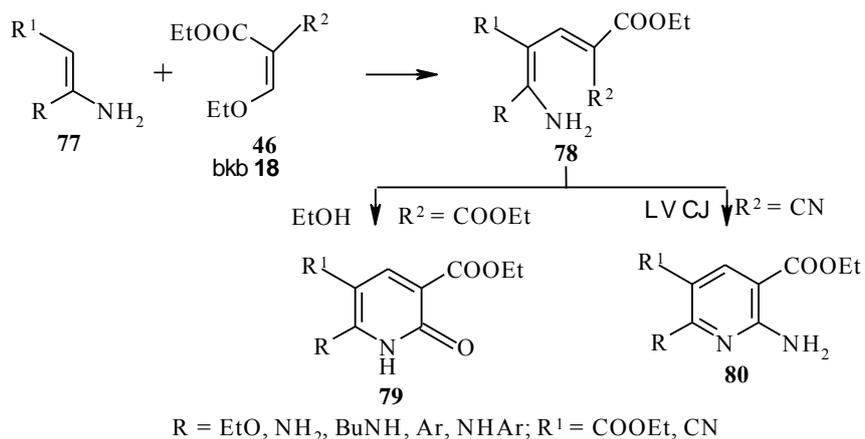


При кипячении в метаноле или этаноле в присутствии MeONa в течение 1–10 ч сложных эфиров β-меркапто- или β-гидроксизамещенных аминокислот **74** с диметилтиоэтиленами **75** образуются 2-илиденокса- и -тиазолидины **76** [39]:

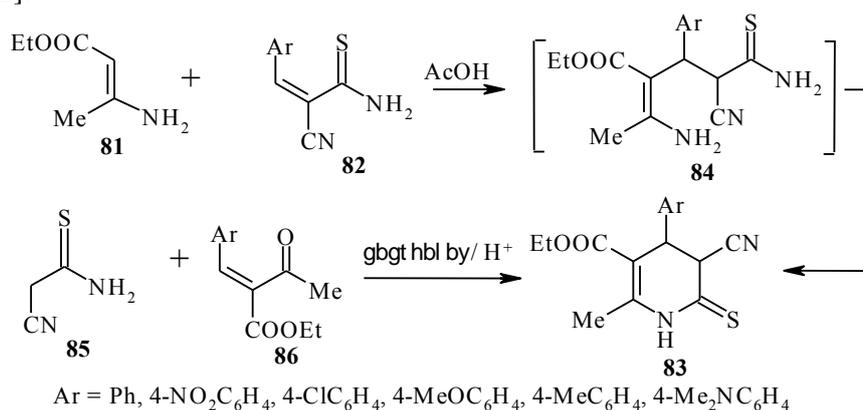


R = Me, Et; R¹ = Me, Et, Ac, Bz, COOEt, CN; X = O, S

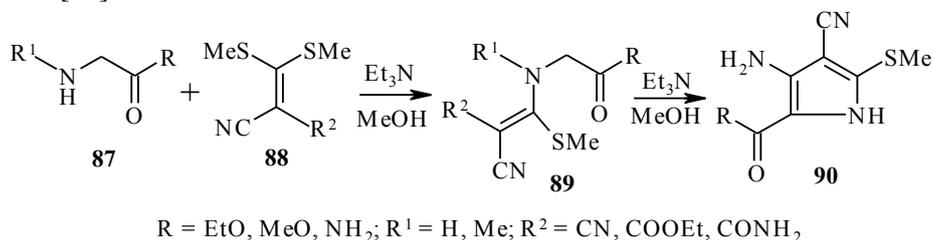
Непредельные амины **77** при взаимодействии с этоксиметиленмалонатом **46** в апротонном растворителе (бензол, CHCl₃) или с этоксиметиленцианоуксусным эфиром **18** (спирт) при 20 °С в течение 24–48 ч образуют соответствующие продукты винильного замещения **78**, которые при нагревании в спирте циклизуются в пиридин-2-оны **79** с выходами 86–97% [40]. При кипячении в ДМСО или смеси ДМСО–толуол в соотношении 1:2 синтезированы 2-аминопиридины **80** с выходами 72–83% [41]:



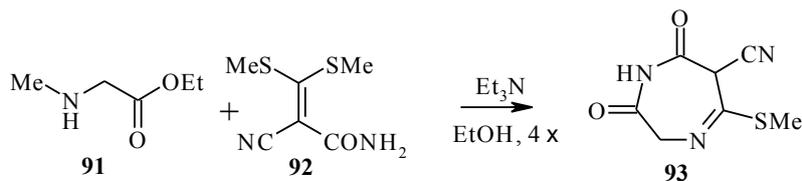
Конденсация непредельного амина **81** с арилиденцианоацетиамидом **82** в уксусной кислоте дает пиридин-2-тионы **83** с выходом 54%. Вероятно, реакция протекает через стадию образования аддуктов Михаэля **84**, которые циклизируются по механизму нуклеофильного замещения. Подтверждением может служить независимый синтез пиридин-2-тионов **83** с использованием цианоацетиамида **85** и арилиденпроизводного **86** [42]:



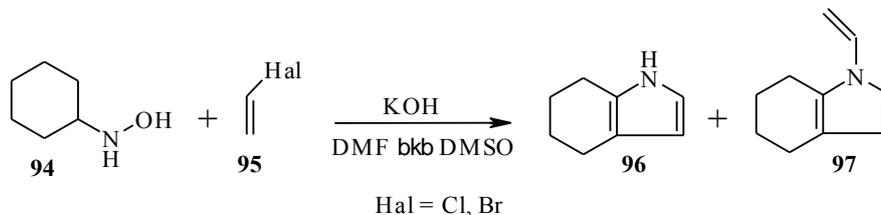
Конденсацией вторичных аминов **87** с ди(метилтио)этиленами **88** в кипящем этаноле или метаноле в присутствии Et₃N получают непредельные нитрилы **89**. Циклизация последних в присутствии Et₃N (кипячение в MeOH или EtOH) приводит к пирролам **90** с выходами 18–39% [43]:



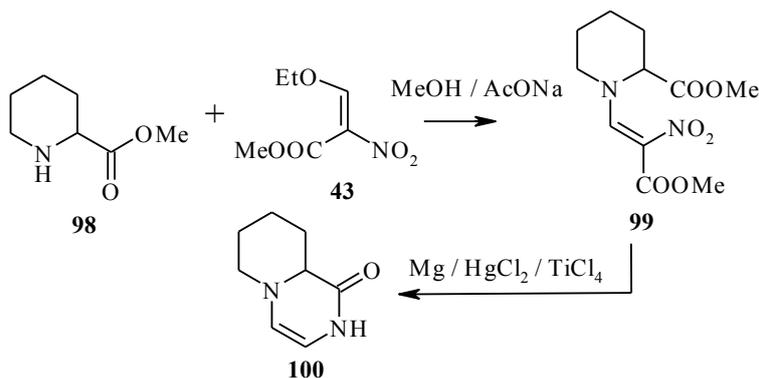
В случае использования амина **91** и ди(метилтио)метилениацетиамида **92** в аналогичных условиях получен тетрагидродиазепин **93** с выходом 73%:



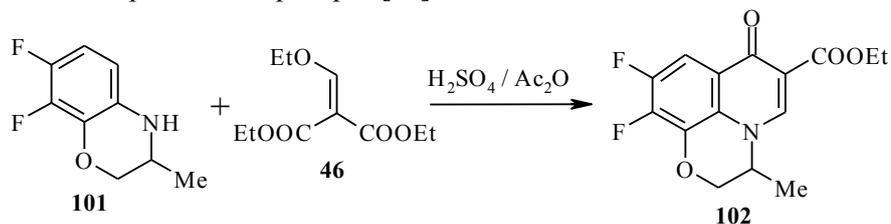
Взаимодействие N-циклогексилгидроксиламина (**94**) с винилгалогенидами **95** в ДМФА или ДМСО в присутствии KOH приводит к образованию смеси конденсированных пирролов **96** и **97** с выходами 43% и 22% соответственно [44]:



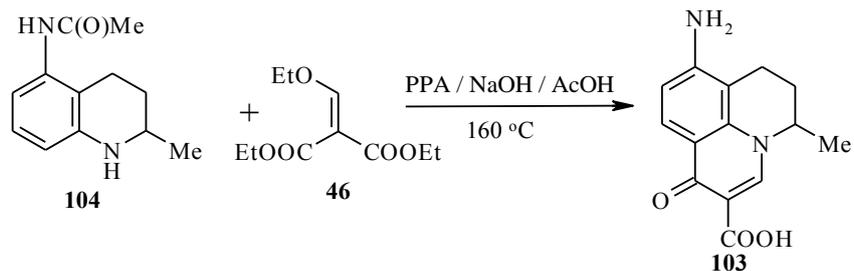
Реакцией 2-метоксикарбонилпиперидина (**98**) с этоксиэтиленом **43** в MeOH/AcONa получен продукт конденсации **99**, который в результате обработки Mg/HgCl₂/TiCl₄ в ТГФ–BuOH превращен в соединение **100** [45]:



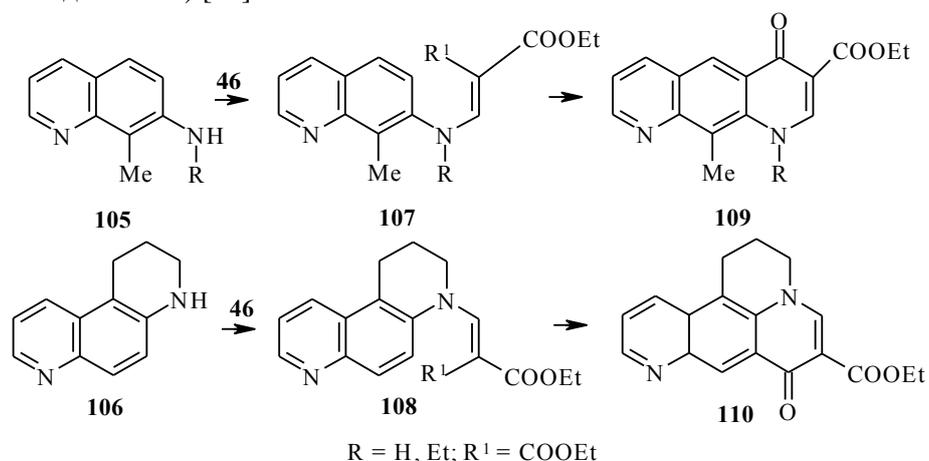
Взаимодействием дигидробензоксазина **101** с этоксиметиленмалоновым эфиром **46** получено соединение **102** – потенциальный антибактериальный препарат [46]:



Предложен синтез 8-амино-5-метил-1-оксо-6,7-дигидро-1H,5H-бензо-[i,j]хинолизин-2-карбоновой кислоты (**103**), обладающей антибактериальным действием. Одна из завершающих стадий синтеза заключается во взаимодействии 5-ацетида-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**104**) с этоксиметиленмалоновым эфиром **46** в спирте при 160 °С в присутствии ПФК, а затем в MeOH с NaOH с последующей обработкой NaOH в метаноле и подкислением AcOH [47]:

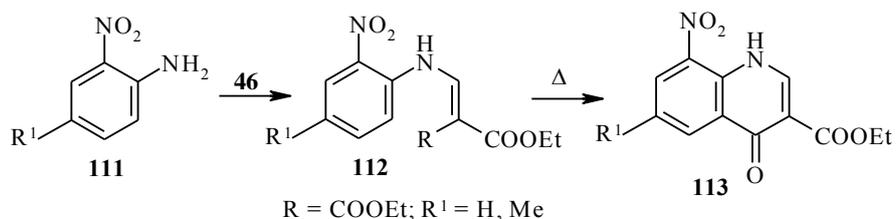


Реакцией хинолинов **105** и пиридохинолинов **106** с этоксиметиленмалонатом **46** без растворителя при 170 °С получают продукты нуклеофильного замещения **107** и **108**, которые при нагревании до 260 °С в токе азота в течение 1 ч циклизируются с образованием соединений **109** и **110** (выход 79–90%) [48]:

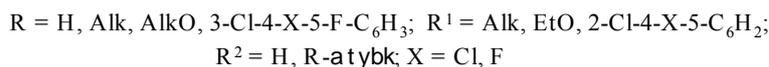
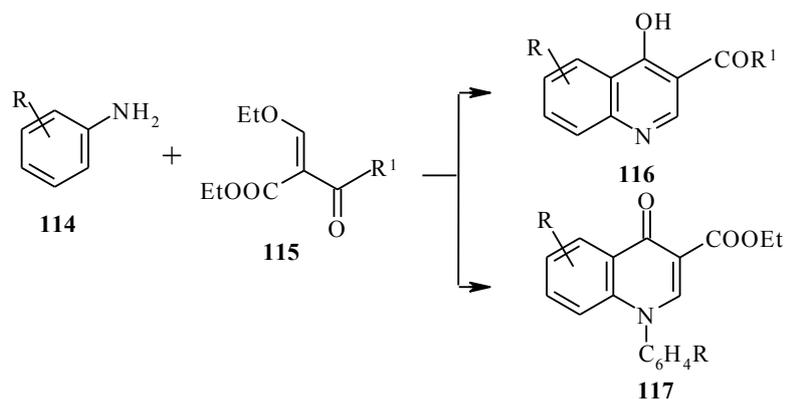


5. РЕАКЦИИ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ

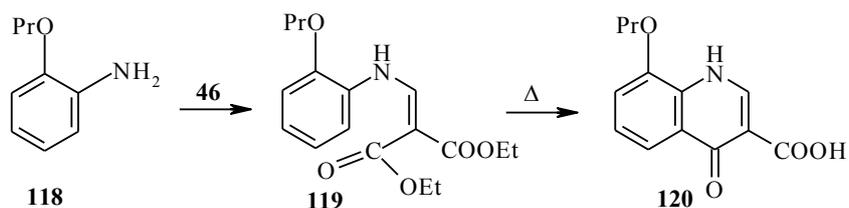
В большинстве работ по взаимодействию замещенных анилинов с этоксиметиленмалоновым эфиром описано образование продуктов нуклеофильного замещения, которые при термической обработке циклизируются в соответствующие хинолин-4-оны. Среди последних обнаружены биологически активные соединения [49, 52–57]. Так, при взаимодействии 2-нитроанилинов **111** с этоксиметиленмалоновым эфиром **46** выделены продукты замещения **112**, которые циклизируются при нагревании до 240 °С в даутерме в течение 5 ч в хинолоны **113** (выходы 64–76%), обладающие антиаллергической активностью [49]:



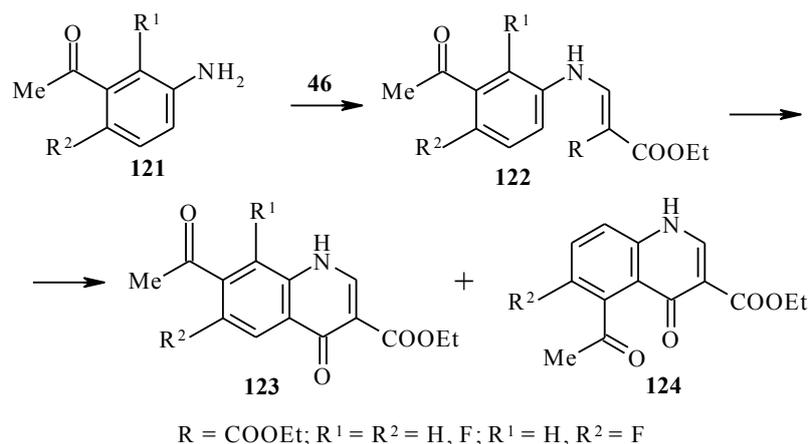
Реакцией замещенных анилинов **114** с этиловыми эфирами 3-этокси-2-R-акриловой кислоты **115** при нагревании в ДМФА в присутствии K_2CO_3 или в 1,4-диоксане в присутствии *t*-BuOK получены замещенные хинолины **116** с выходами до 86% [50, 51]. Среди 1-R-4,5-галогенохинолин-4-онов **117** найдены вещества с антибактериальными свойствами [52]. Соединения **117** получены из этоксиэтиленов **115**, где $R^1 = 2,4,5$ -галогенофенил, причем циклизация осуществляется с участием нуклеофугной группы, галогена и аминогруппы анилина **114**:



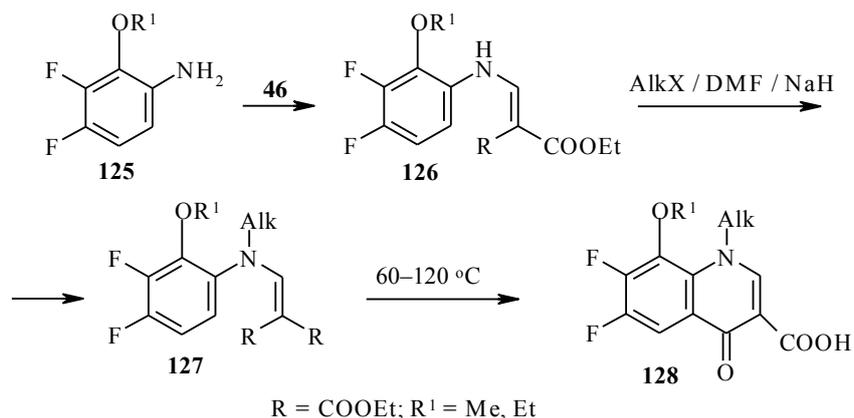
При нагревании 2-пропоксианилина **118** с эфиром **46** до $140\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 ч образуется соединение **119**, которое в результате 1 ч нагревания при $250\text{ }^\circ\text{C}$ в Ph_2O и последующего гидролиза превращено в 4-оксо-8-пропокси-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту (**120**). Последняя запатентована в качестве средства для лечения и профилактики аллергических заболеваний, вызванных реакцией антиген-антитело, таких, как астма, дерматит, конъюнктивит и др. [53]:



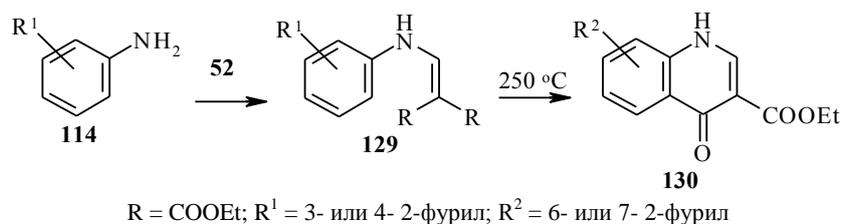
Взаимодействием замещенного 3-ацетиланилина **121** с этоксиметилмалоновым эфиром **46** в толуоле получен продукт замещения **122**, который при циклизации ($R^1 = H$) образует смесь 7-замещенных хинолинов **123** и **124** – потенциальных антибактериальных средств [54]:



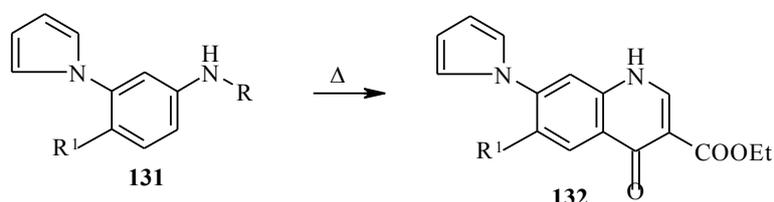
Реакцией 2-алкокси-3,4-дифторанилинов **125** с этоксиэтиленом **46** получены соединения **126**. Последние алкилированием превращены в триэфиры **127**, термическая циклизация которых в эфирах полифосфорной кислоты с последующим гидролизом приводит с количественным выходом к производным 4-хинолонкарбоновых кислот **128**, обладающих бактерицидным действием [55]:



Нагреванием 3- или 4-фуриланилинов **114** с этоксиэтиленмалонатом **46** до 100–110 °С в течение 2 ч получены продукты реакции замещения **129**, которые нагреванием в даутерме до 250 °С превращены в 6- и 7-(фурил-2)-1,4-дигидро-4-оксопиридин-3-карбоновые кислоты **130**. Отмечена антибактериальная активность их 1-этилзамещенных [56]:

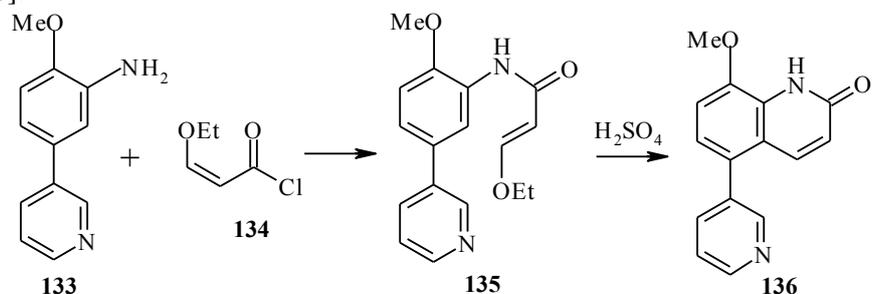


Аналогично этоксиметиленмалонат **46** взаимодействует с пирролом **131a**, причем образование промежуточного продукта **131b** свидетельствует о механизме нуклеофильного замещения на первой стадии синтеза хинолона **132** [57]. Последний обладает антибактериальным и фунгицидным действием.

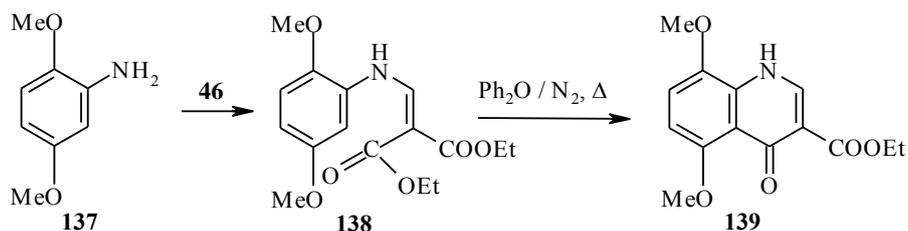


a R = H, **b** R = (EtOOC)₂C=CH, R¹ = Cl, Me

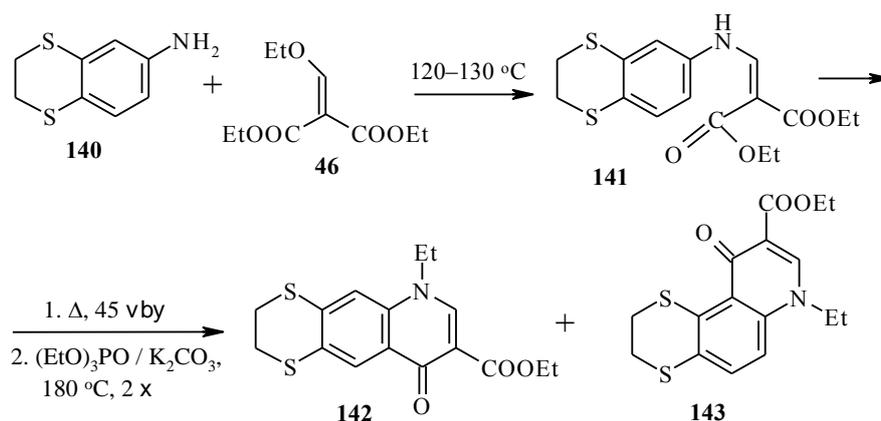
Реакцией 2-метокси-5-(3-пиридил)анилина (**133**) с хлорангидридом **134**, включающей стадию циклизации интермедиата **135** в кислой среде по механизму нуклеофильного замещения, получен хинолин-2(1H)-он **136** [58]:



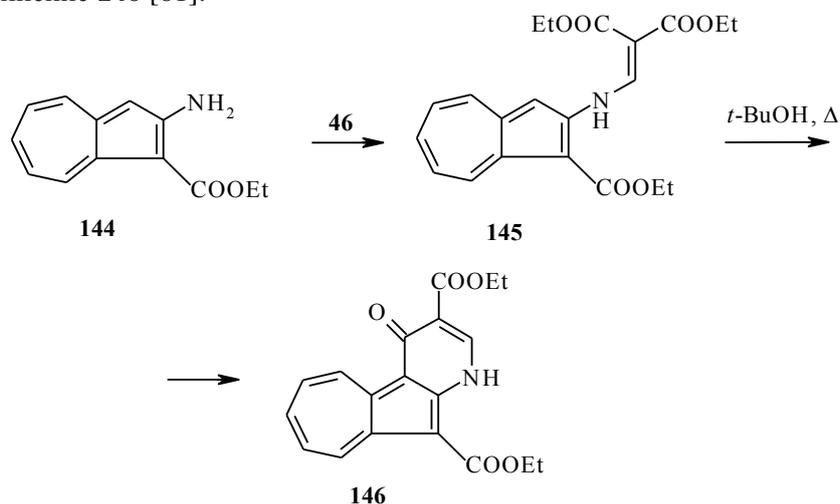
Кипячением в бензоле диметоксианилина **137** с этоксиметиленмалоновым эфиром **46** в течение 4 ч получен продукт замещения **138** с выходом 59%. Кипячение последнего в Ph₂O в атмосфере азота в течение 15 мин сопровождается циклизацией в хинолин **139** с выходом 71% [59]:



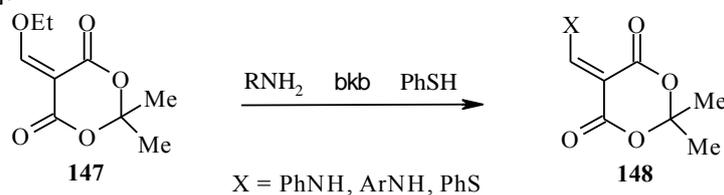
Синтез этилендитиопроизводных хинолина осуществлен нагреванием до 120–130 °С смеси анилина **140** и этиоксиэтилена **46**. При этом с выходом 70–75% образуется устойчивый интермедиат **141**, который при нагревании до 253–258 °С с последующим алкилированием под действием (EtO)₃PO (K₂CO₃, 180 °С, 2 ч) циклизуется в соединения **142** и **143** с выходами 55% и 45% соответственно [60]:



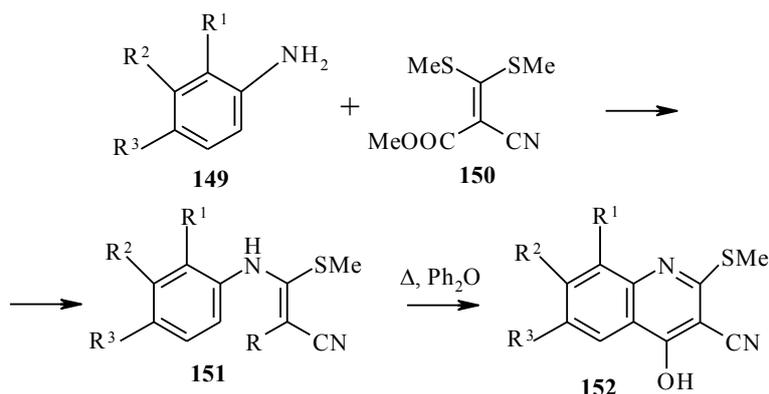
Реакция пятичленного аннелированного ароматического амина **144** с этоксиметиленмалоновым эфиром **46** в спирте в течение 64 ч приводит к продукту нуклеофильного замещения **145** с выходом 95%. Кипячением последнего в *t*-BuOH в течение 5 дней получено с высоким выходом соединение **146** [61]:



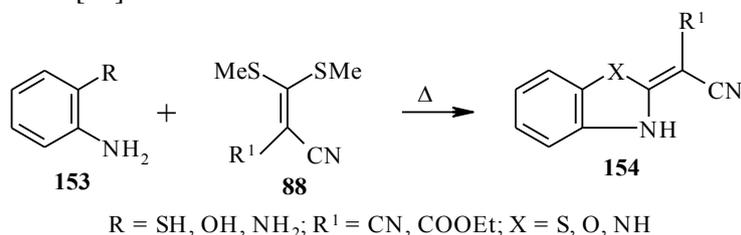
При микроволновом облучении реакциями нуклеофильного замещения этоксиметиленпроизводного кислоты Мельдрума **147** с анилинами или тиофенолом получены соответствующие соединения **148** с выходами 80–97% [62]:



При взаимодействии замещенных анилинов **149** с ди(метилтио)метиленициануксусным эфиром **150**, как и в случае этоксиэтиленов, на первой стадии образуются продукты замещения **151**, которые затем циклизуются при кипячении в Ph₂O при 235 °C в течение 0.5 ч в соответствующие хинолины **152** [63]:

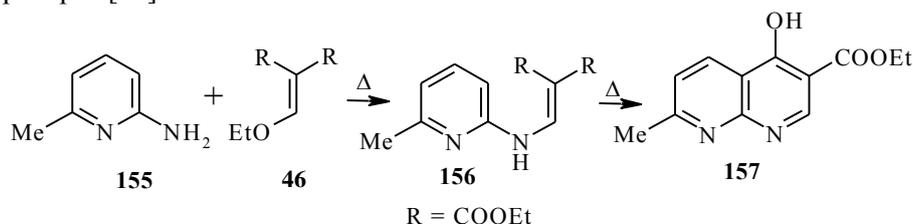


Кипячение *орто*-замещенных анилинов **153** с метилтиоэтиленами **88** дает частично гидрированные конденсированные соединения **154** с выходами 90–95% [64]:

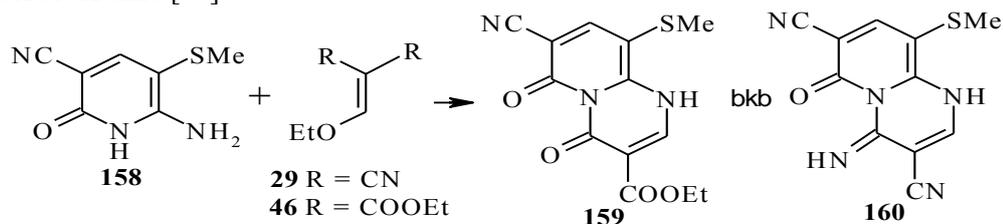


6. РЕАКЦИИ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ

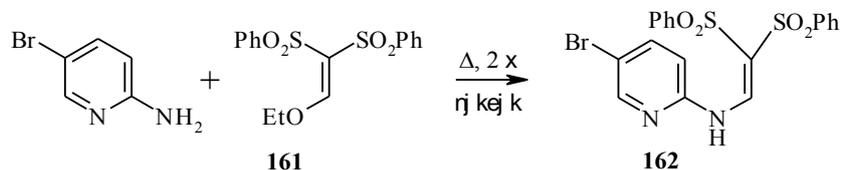
Взаимодействием 2-амино-6-метилпиридина **155** с этоксиметиленмалоновым эфиром **46** получен линейный продукт замещения **156**, который при дальнейшем кипячении в Ph_2O циклизуется в 1,8-нафтиридин **157**, представляющий интерес как потенциальный антималярийный препарат [65]:



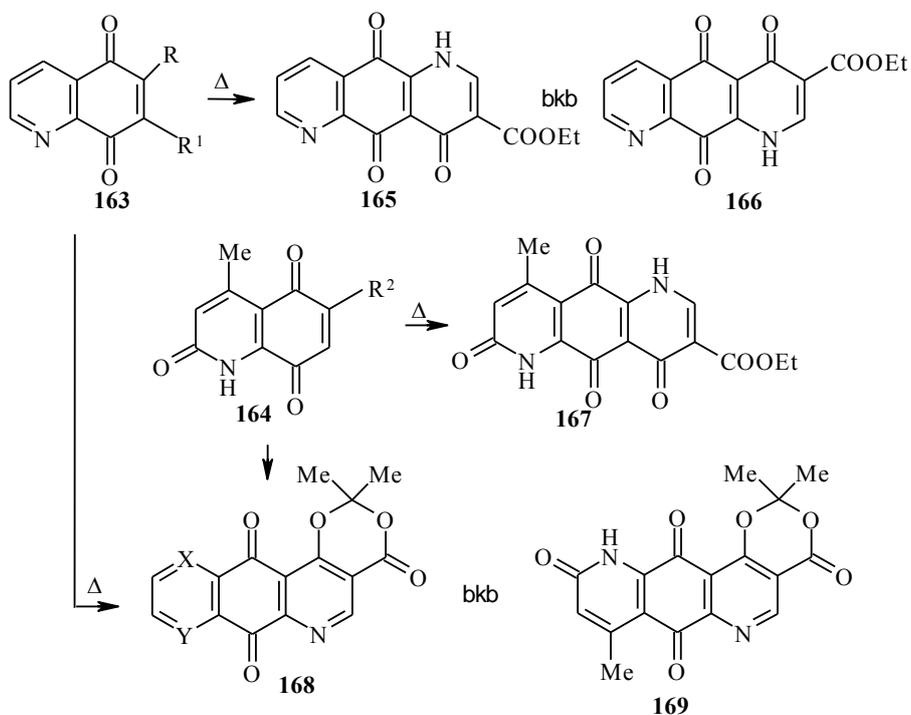
В случае полизамещенного 2-аминопиридина **158** циклизация в положение 3 пиридинового ядра невозможна. Его взаимодействие с этоксиметиленмалоновым эфиром **46** или этоксиметиленмалононитрилом **29** приводит к образованию пиридо[1,2-*b*]пиридинов **159** или **160** соответственно [66]:



В литературе описаны случаи, когда уже полупродукты реакции циклоконденсации обладают биологической активностью. Так, при кипячении в толуоле 2-амино-5-бромпиридина с этоксиэтиленом **161** получен продукт замещения **162**, запатентованный как средство для лечения артритов [67]:

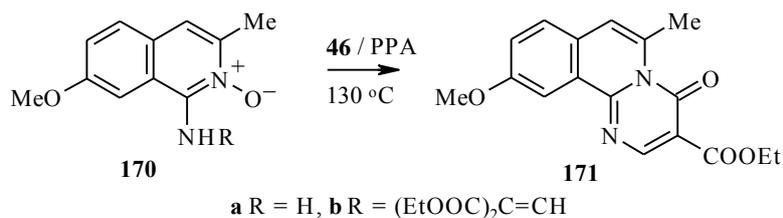


При конденсации 6-R-7-R'-хинолин-5,8-хинонов **163a,b** или 6-R-4-метил-(1H)-2,5,8-хинолинтриона **164a** с этоксиметиленмалонатом **46** в присутствии CF_3COOH образуются соответствующие продукты нуклеофильного замещения **163c,d**, **164b**, термическая циклизация которых приводит к диазаантраценам **165–167**. Конденсацией соединений **163a,b** и **164a** с кислотой Мельдрума в присутствии $\text{HC}(\text{OMe})_3$ с последующей термической циклизацией последних получают гетероциклы **168**, **169** [68]:

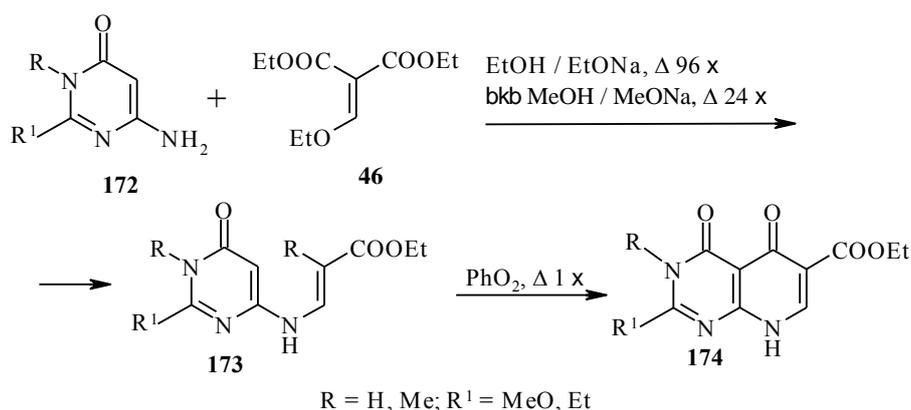


163 a R = NH_2 , R' = H; **b** R' = NH_2 , R = H; **c** R = $(\text{EtOOC})_2\text{C}=\text{CHNH}$, R' = H; **d** R' = $(\text{EtOOC})_2\text{C}=\text{CHNH}$; **164 a** R' = NH_2 , **b** R = $(\text{EtOOC})_2\text{C}=\text{CHNH}$; X = N, CH; Y = CH, N

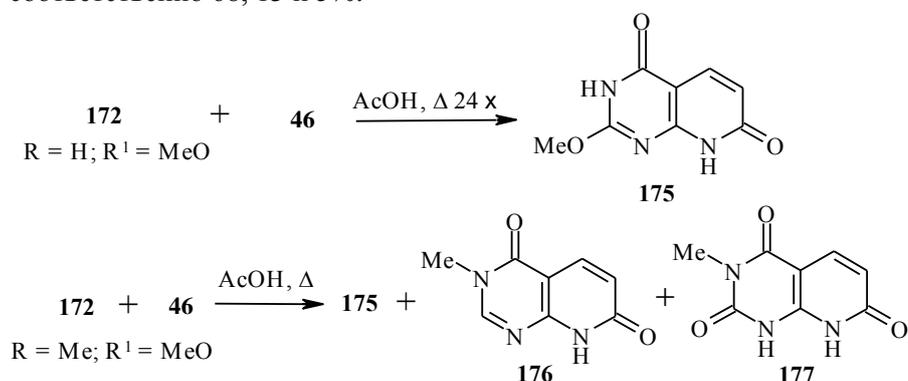
Кипячение N-оксида изохинолина **170a** с этоксиметиленмалоновым эфиром **46** приводит к соединению **170b**, обработка которого ПФК при 130 °C приводит к потенциально биоактивному пиримидо[2,1-a]изохинолин-4-ону **171** [69]:



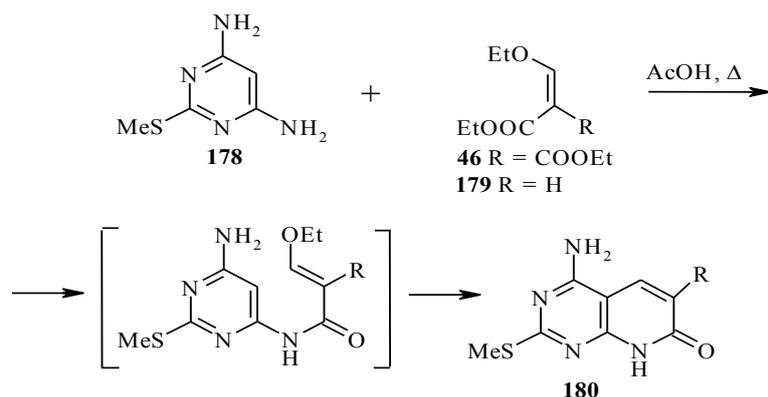
Взаимодействием 6-аминопиридинов **172** с этоксиэтиленом **46** при кипячении в различных средах получены продукты замещения **173**, которые циклизуются в соответствующие конденсированные системы **174** с выходами 25–38% [70]:



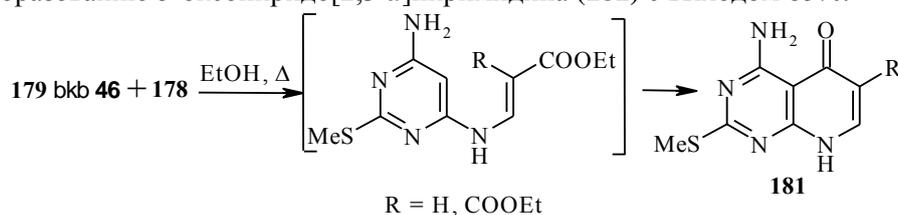
При использовании в качестве растворителя в этой реакции уксусной кислоты образуется смесь продуктов **175–177** как результат циклоконденсации, гидролиза и декарбоксилирования с выходами соответственно 68, 13 и 5%:



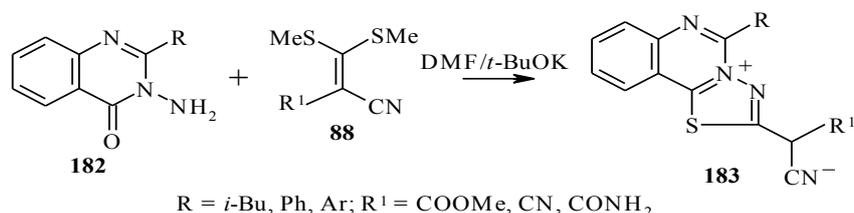
В литературе имеются и другие сведения о циклоконденсации производных аминопиридина с функционально замещенными этоксиэтиленами, когда ключевой стадией является образование N-алкилированного продукта, а замещение происходит на стадии циклизации. Так, кипячением в уксусной кислоте 4,6-диамино-2-метилтиопиридина (**178**) с этиловым эфиром β-этоксикарловой кислоты **179** или этоксиэтиленом **46** получен 7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин (**180**) с выходом 36% [71]:



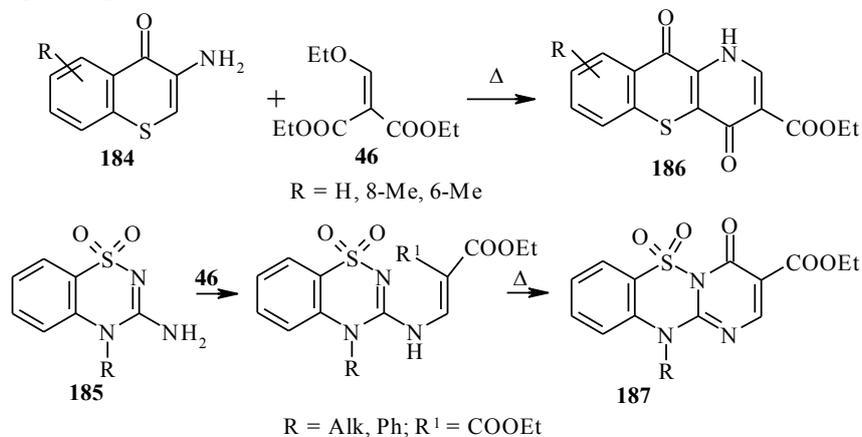
Кипячение тех же исходных реагентов в этаноле приводит к образованию 5-оксопиридо[2,3-*d*]пиримидина (**181**) с выходом 85%:



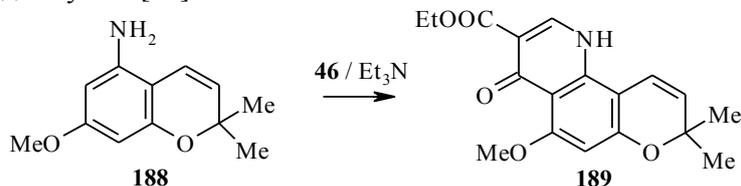
Взаимодействием 3-аминобензопиримидин-4-тиона (**182**) с диметилтиоэтиленами **88** в абс. ДМФА в присутствии *t*-BuOK получен биполярный ион **183**, который можно отнести к классу поликонденсированных триадиазолов [72]:



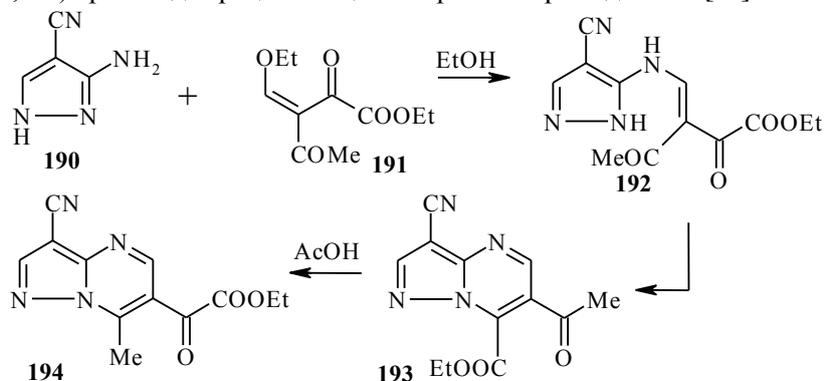
Ниже приведены схемы реакций конденсированных шестичленных серосодержащих гетероциклических аминов **184** (170 °C) и **185** (200 °C) с эфирами **46**. В обоих случаях происходит циклизация в соответствующие конденсированные структуры **186**, **187** с выходами соответственно 89 и 75% [73, 74]:



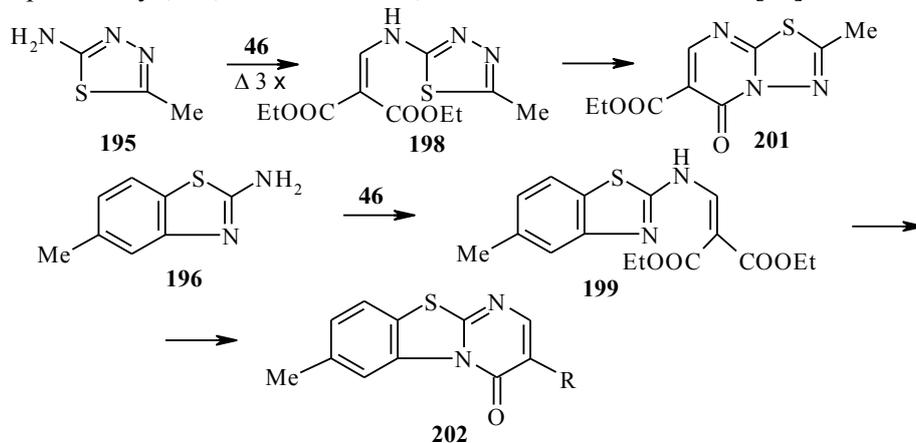
Синтезированы также производные пирано[2,3-*h*]хинолина. Так, конденсация 5-аминохромена **188** с этоксиметиленмалонатом **46** в присутствии Et₃N с последующей термической циклизацией приводит к производному **189** [75]:

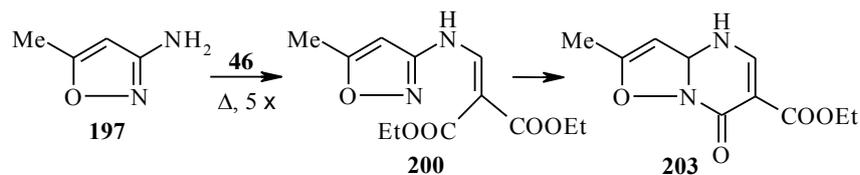


Повторно изучена реакция 3-амино-4-цианопиразола (**190**) с этоксиэтиленом **191**. Установлено, что при их взаимодействии в спирте образуется интермедиат **192** с выходом 98%, который подвергается региоселективной атаке NH-группой на этоксиметиленовый фрагмент с дальнейшей циклизацией в пиразоло[1,5-*a*]пиримидин **193**. При обработке последнего AcOH (70 °C, 5 ч) происходит рециклизация в пиразолопиримидин **194** [76]:

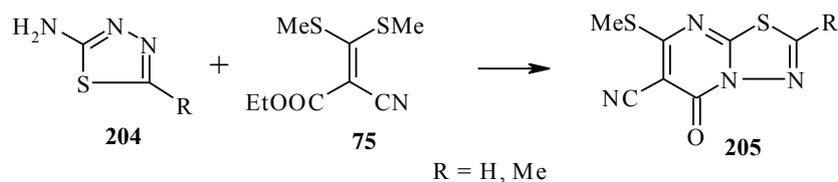


Кроме того, при кипячении в спирте или пиридине аминопроизводных тиадиазола **195**, бензотиазола **196** и изоксазола **197** с этоксиметиленмалоновым эфиром **46** образуются продукты замещения **198–200** с выходами до 90%. Дальнейшая обработка последних ПФК (90–100 °C) в течение 3 ч приводит к 2-метил-7-оксо-6-этоксикарбонил-7Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]-пиримидину (**201**), 8-метил-4-оксо-3-этоксикарбонил-4Н-пиримидо[2,1-*b*]-бензотиазолу (**202**) и 2-метил-7-оксо-6-этоксикарбонил-7Н-изоксазоло[2,3-*a*]-пиримидину (**203**) с выходами 82, 80 и 75% соответственно [77]:

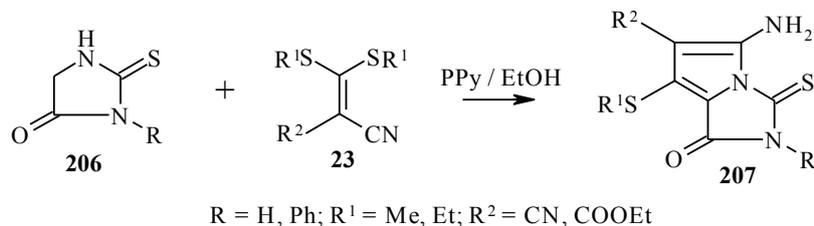




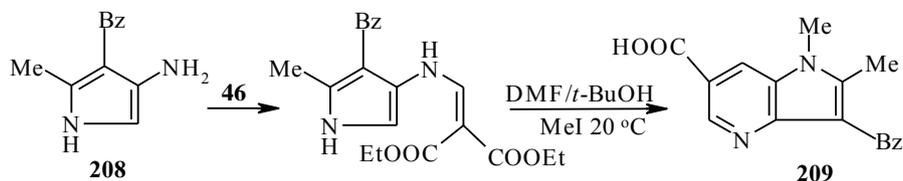
Взаимодействие пятичленных гетероциклических аминов **204** с диметилтиоэтиленом **75** завершается образованием продуктов циклоконденсации **205** [78]:



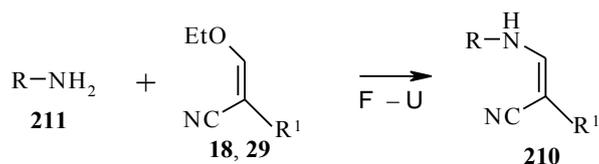
Реакцией 3-R-2-тиоксогидантоинов **206** с этиленами **23** в присутствии пиперидина в спирте получены пирроло[1,2-a]имидазол-1-оны **207** [79]:



Синтезированная реакцией 4-амино-3-бензоил-2-метилпиррола (**208**) с этоксиэтиленом **46** 3-бензоил-7-оксо-4,7-дигидропирроло[3,2-b]пиридин-6-карбоновая кислота (**209**) обладает антимикробной активностью [80]:

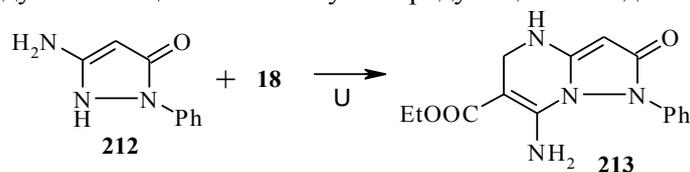


Описаны получение и спектральные свойства производных 3-N-арил-амино-2-цианоакриловой кислоты **210** [81], основанное на взаимодействии аминов **211** с этоксиэтиленами **18** или **29** четырьмя методами: А – кипячение в сухом бензоле; Б – кипячение в абсолютном спирте 15–20 ч; В – кипячение в ГМФА 4 ч при 100–150 °С; Г – сплавление на масляной бане. Все четыре пути приводят к продуктам **210**:

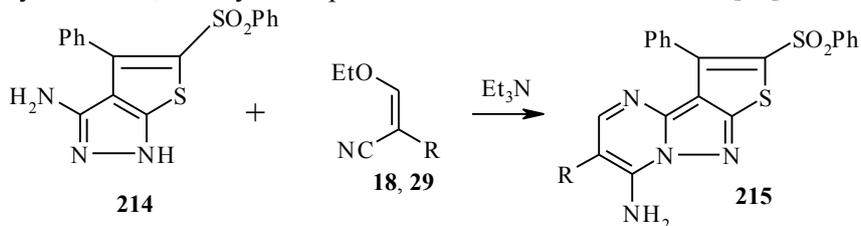


R = 2-фенилбензоксазол-2-ил, бензотиазол-2-ил, тиазол-2-ил, 4-(бензоксазол-2-ил)фенил, 3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропирозол-5-ил, 1-арилбензимидазол-5-ил; R¹ = CN, COOEt

Исключением оказалось взаимодействие 5-аминопиразолона **212** с этоксиметиленцианоксусным эфиром **18** по методу Г, когда без выделения продукта замещения был получен продукт циклоконденсации **213**:

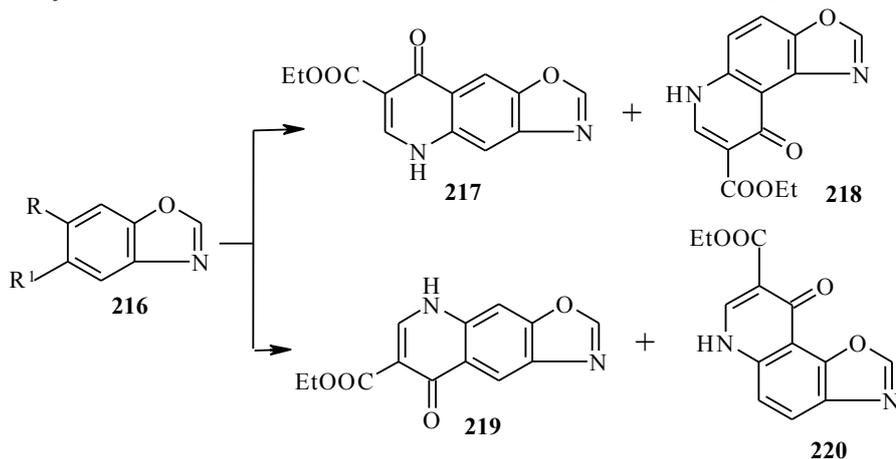


Реакцией тиено[2,3-*c*]пиразола (**214**) с этоксиэтиленами **18** или **29** в присутствии Et₃N получено трициклическое соединение **215** [82]:



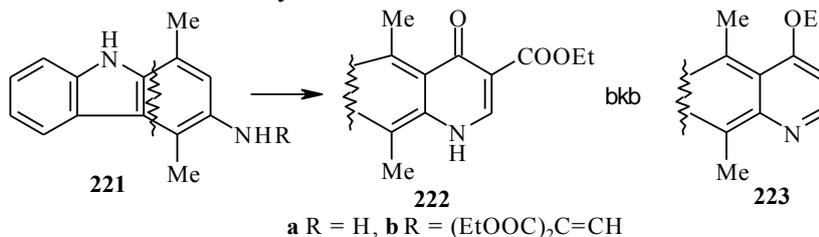
R = CN, COOEt

Конденсацией 2-R-5-(или 6)аминобензоксазолов **216a,b** с этоксиметиленмалонатом **46** через стадию соответствующих интермедиатов **216c,d** получена смесь оксазолохинолинов **217** и **218** или **219** и **220** [83]:



a R = NH₂, R¹ = H; **b** R = H, R¹ = NH₂; **c** R = (EtOOC)₂C=CHNH, R¹ = H;
d R = H, R¹ = (EtOOC)₂C=CHNH

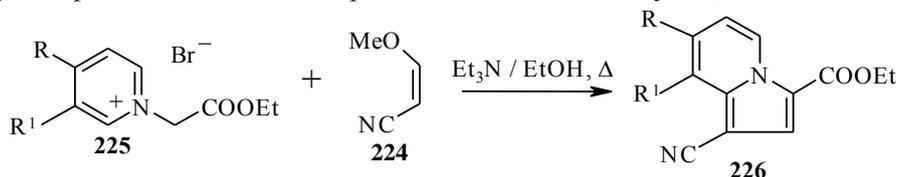
Реакцией 3-амино-1,4-диметил-9H-карбазола **221a** с этоксиэтиленом **46** в спирте при 80 °С в течение 1 ч получен продукт замещения **221b**, который циклизуется в зависимости от условий либо в конденсированный пиридин-4-он **222** (Ph₂O, 240 °С, 20 мин), либо в 4-этоксипиридин **223** (200 °С, сублимация) с выходами 44 и 26% соответственно [84]. Обсуждена цитотоксичность полученных соединений *in vitro*:



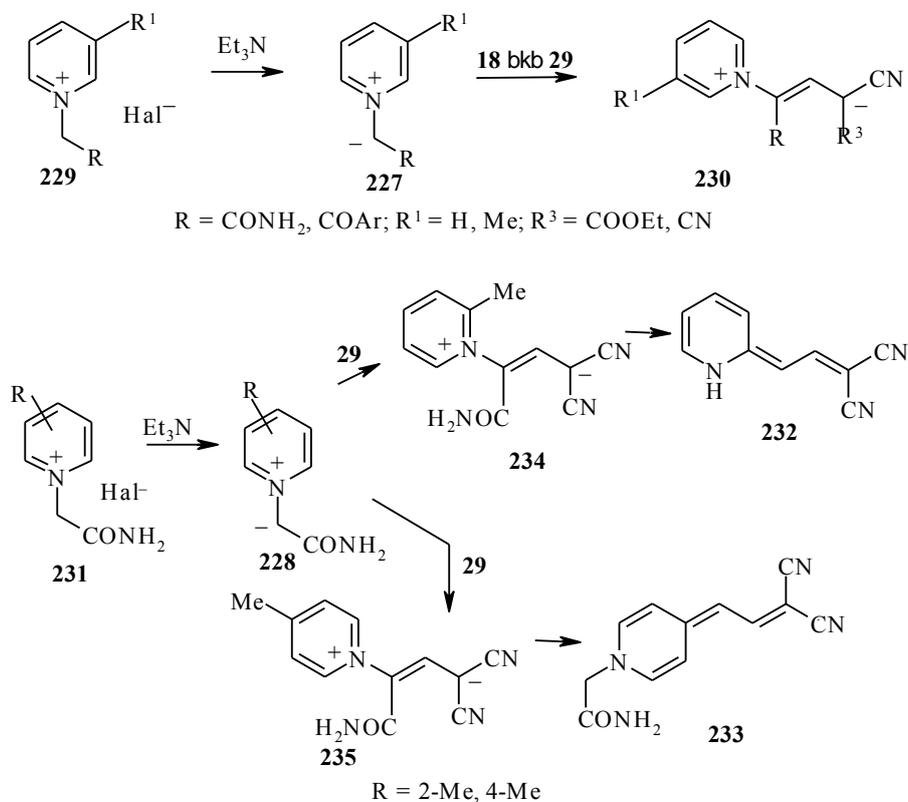
a R = H, **b** R = (EtOOC)₂C=CH

7. РЕАКЦИИ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ АЗИНИЯ И АЗОЛИЯ

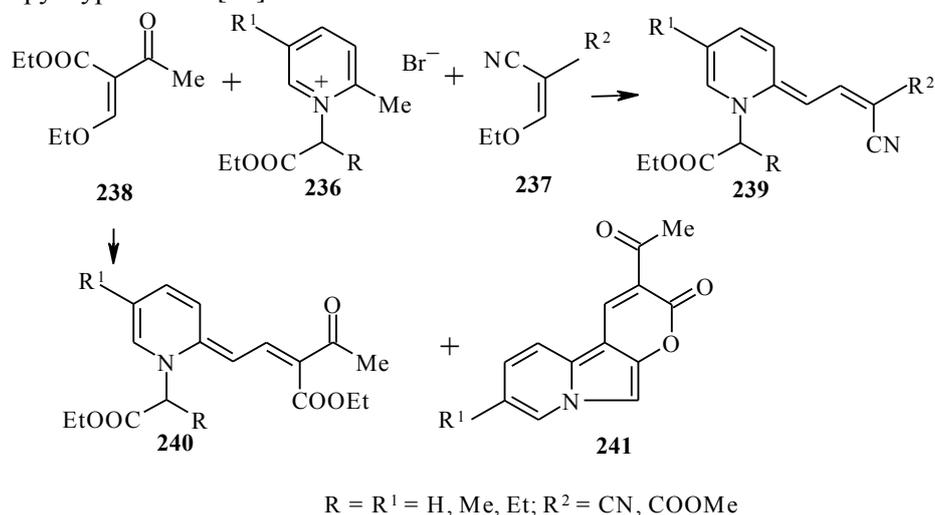
Взаимодействие 3-метоксиакрилонитрила (**224**) с солями 1-(этоксикарбонилметил)пиридиния **225** приводит к образованию продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения – производных индолизина **226** с выходами 42–63% [85]. Однако эту реакцию можно рассматривать и как нуклеофильное замещение, проходящее по механизму Ad_N-E :



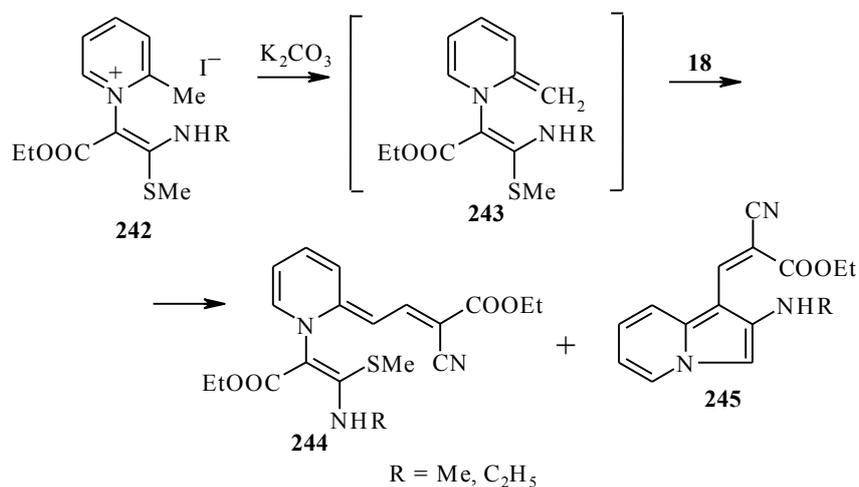
Показано, что направленность реакций илидов пиридиния **227**, **228**, образующихся при действии триэтиламина на соли метилпиридиния, с этоксиэтиленами **18** или **29** зависит от положения метильной группы в пиридиновом кольце. Так, соли 3-метилпиридиния **229** в указанной реакции образуют цвиттер-ионы **230**. В отличие от этого взаимодействие хлоридов 2- или 4-метилпиридиния **231** с этоксиметиленмалононитрилом **31** в присутствии органического основания приводит к мероцианинам **232** и **233**. Установлено, что образование последних протекает через стадию соответствующих цвиттер-ионов **234** и **235** [86]:



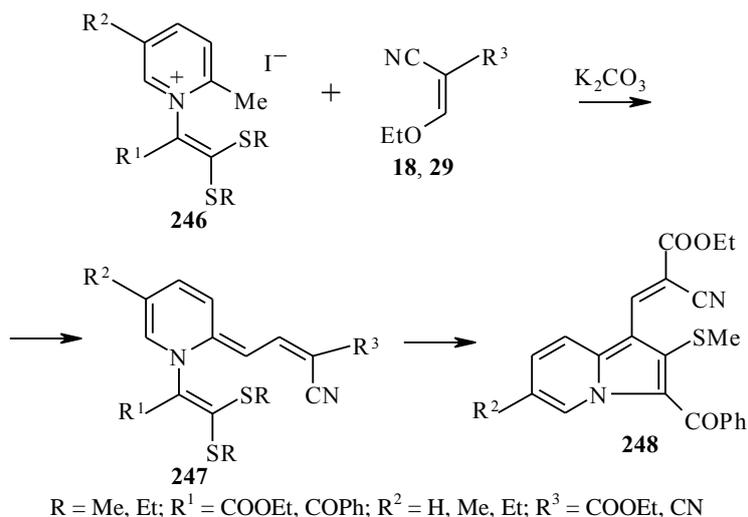
При конденсации бромидов 1-(α -R-этоксикарбонилметил)-2-метил-5-R¹-пиридиния **236** с нитрильными **237** и карбонильными **238** производными этоксиэтилена в присутствии K₂CO₃ или *t*-BuOK получают продукты винильного замещения **239**, **240**. В случае карбонильных производных они получены в смеси с соответствующими циклическими структурами **241** [87]:



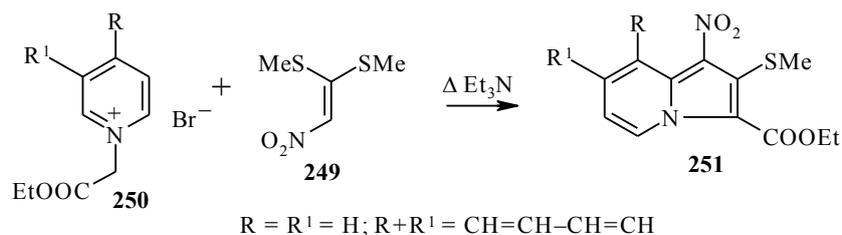
Действием K₂CO₃ на иодиды 2-метилпиридиния **242** генерируются ангидрооснования **243**, которые реагируют с этоксиметиленцианоксусным эфиром **18** с образованием 1,2-дигидропиридинов **244** с выходами 93–94%. Среди продуктов реакции обнаружены также следы индолизинов **245** [88]:



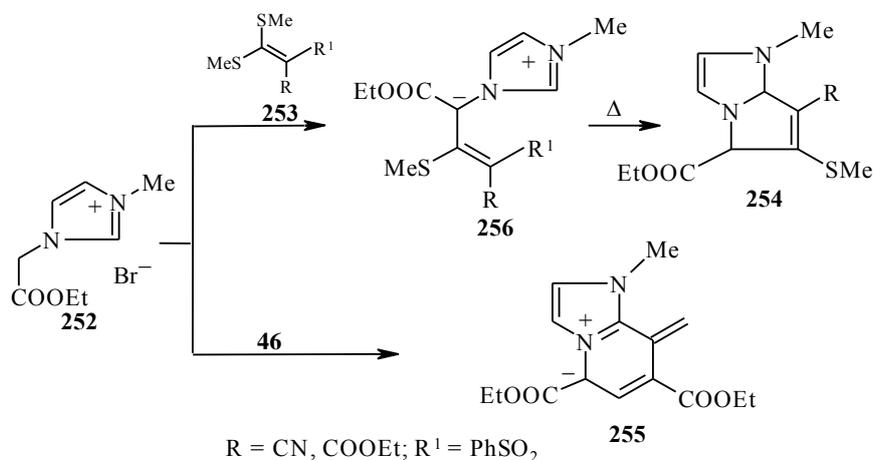
Аналогичным образом реагируют соли 2-метилпиридиния **246** с этоксиэтиленами **19**, **31**. При этом выделены 2-(3-R-3-цианоаллилиден)-1,2-дигидропиридины **247** с выходами 40–56%. В случае соединения **246** (R¹ = COPh, R² = H, R³ = COOEt) для выделения чистого продукта реакции его переводили пиролизом в индолизин **248** [89]:



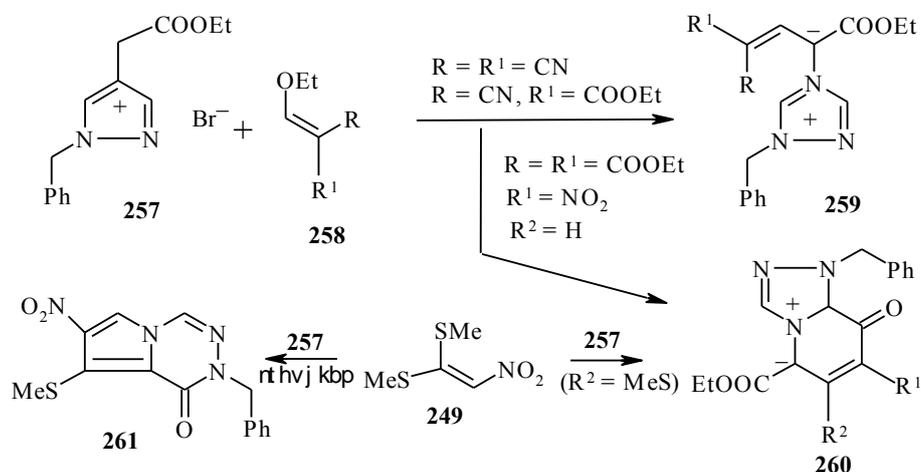
Кипячение диметилтиоэтилена **249** с бромиды N-(этоксикарбонил-метил)производных пиридиния **250** в спирте в присутствии Et_3N приводит к образованию индолизинов **251** с выходами 80–93% [90]. Аналогично реагируют соответствующие бромиды изохинолина.



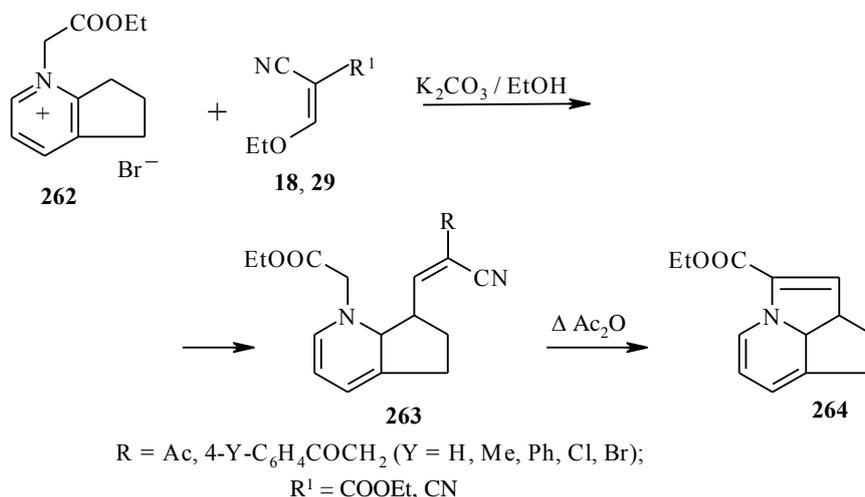
Бромиды имидазолия **252** с диметилтиоэтиленами **253** и этокси-метилмалонатом **46** в хлороформе в присутствии K_2CO_3 при 25°C в течение 168 ч образуют соответствующие конденсированные системы **254** и **255** с выходами порядка 60% [91]. Циклизация продуктов нуклеофильного замещения **256** инициируется нагреванием в ксилоле.



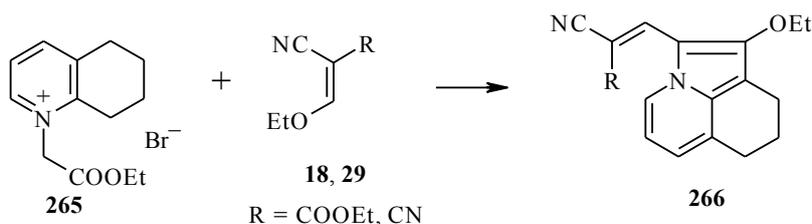
Бромид триазолия **257** с этоксиэтиленами **258** и ди(метилтио)этиленом **249** в системе хлороформ–спирт в присутствии K_2CO_3 образует продукты **259** и **260** с выходами 20–80% и 10–43% соответственно. В условиях термоллиза реакция протекает с рециклизацией в триазин **261** [92]:



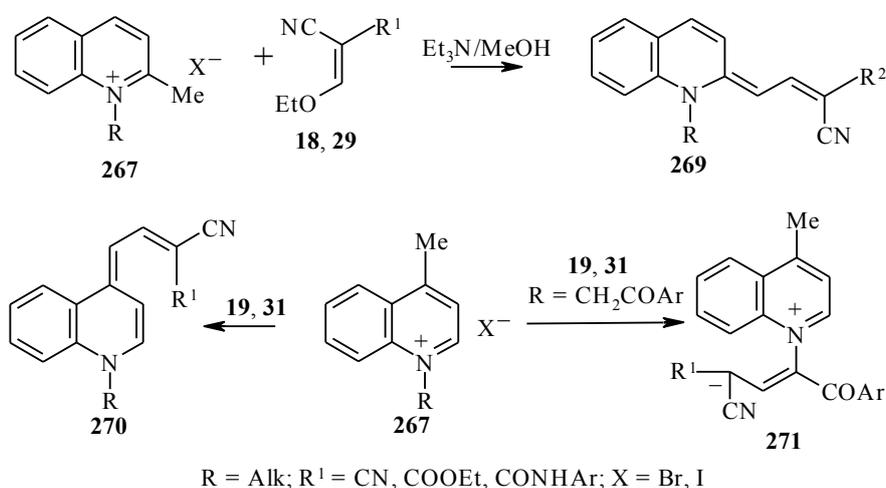
Реакция бромида 1-этоксикарбонилметил-2,3-триметиленпиридиния **262** с непредельными нитрилами **18** и **29** под действием K_2CO_3 через стадию генерирования ангидрооснования приводит к образованию продуктов замещения **263** с выходами 41–63%. Циклизация последних при кипячении в уксусном ангидриде сопровождается ретрореакцией Михаэля с образованием соединения **264**, которое проявляет антиаллергическую активность [93]:



В отличие от соли **262** бромид 1-этоксикарбонилметил-5,6,7,8-тетрагидрохиолиния (**265**) сравнительно легко циклизуется в соединение **266**:



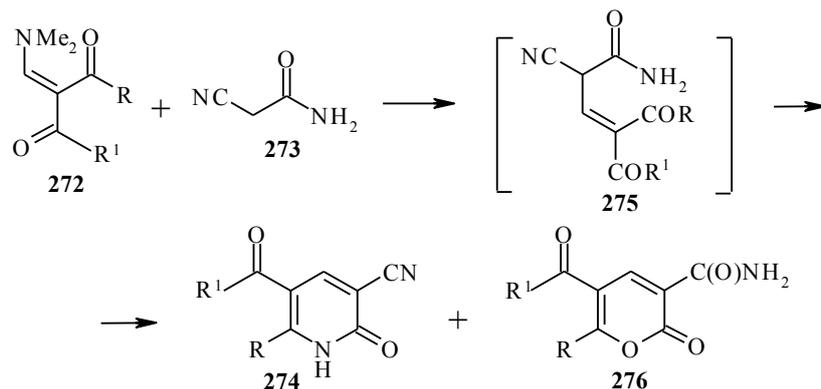
В литературе описаны мероцианины, полученные взаимодействием солей 2- и 4-метилхинолиния **267**, **268** с этоксиметиленцианопроизводными **18**, **29**. При этом в случае 2- и 4-метилхинолиния (через стадию ангидрооснования) в качестве продуктов замещения с хорошими выходами образуются только мероцианины **269**, а при использовании 4-метилхинолиния ($\text{R} = \text{CH}_2\text{COAr}$) – смесь мероцианинов **270** и цвиттер-ионов **271** с преобладанием продуктов **270** [94, 95]:



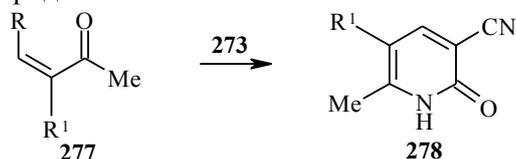
8. РЕАКЦИИ ЦИАНО(ТИО, СЕЛЕНО)АЦЕТАМИДОВ

Взаимодействие функционально замещенных этиленов с циано(тио, селено)ацетамидами приводит к образованию 3-цианопиридинхалькогенонов – перспективного класса органических соединений для поиска биологически активных веществ [96, 97]. Ключевая стадия процесса образования гетероциклов в этом случае может протекать по двум конкурирующим направлениям: нуклеофильного замещения или конденсации по Кневенагелю, что при определенных условиях сказывается на структуре конечного продукта.

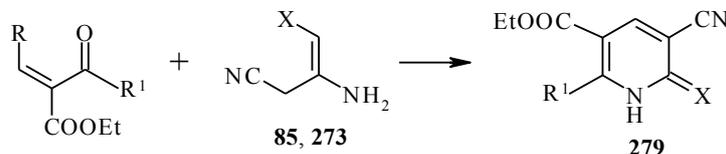
Взаимодействием диметиламиноэтиленпроизводных **272** с цианоацетамидом **273** в системе MeOH/MeONa или NaN/TGF при 20°C получены соответствующие 3-цианопиридин-2(1H)-оны **274**, являющиеся полупродуктами синтеза кардиотонических препаратов [98–104]. При проведении данной реакции в EtOH с металлическим натрием получена смесь пиридонов **274** и продуктов циклизации подвергшегося гидролизу интермедиата **275** – пиранонов **276** [105]. При этом образование соединения **274** предпочтительно:



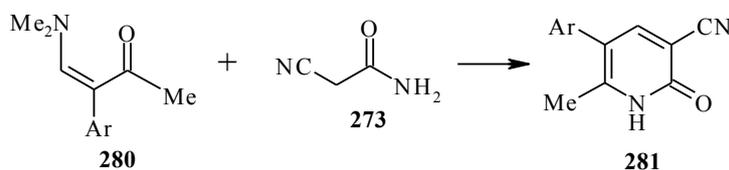
В аналогичных условиях с использованием этокси- [106–108] или изопропилэтиленов **277** [109] и цианоацетамида **273** с выходами порядка 72% получены пиридины **278**:



При использовании в подобной реакции циано(тио)ацетамида получены пиридины и -тионы **279** с выходами 41–58%. На их основе синтезированы ингибиторы дигидрофосфатредуктазы и роста клеток [110, 111]:

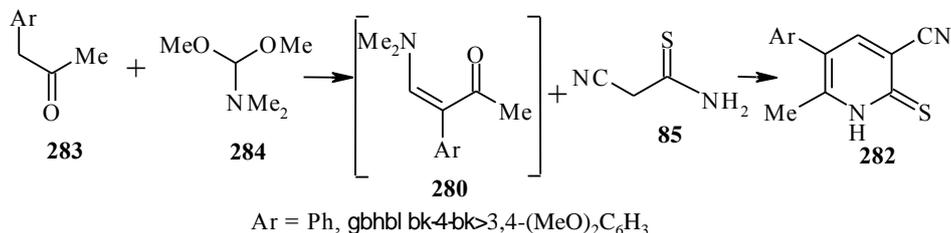


Реакцией замещенных 1-ацетил-2-диметиламиноэтиленов **280** с цианоацетамидом **273** в метаноле в присутствии MeONa (или в системах NaN/ДМФА, или MeOH/ДМФА) синтезированы пиридоны **281**, обладающие биологической активностью. Они могут служить синтонами для получения кардиотонических препаратов [112–119]. При взаимодействии соединений **280** с цианоацетамидом в ацетонитриле в присутствии K₂CO₃ и кислого сульфата трибутиламмония получены препараты для лечения астмы, тромбозов, гипертонии и сердечной недостаточности [120]:

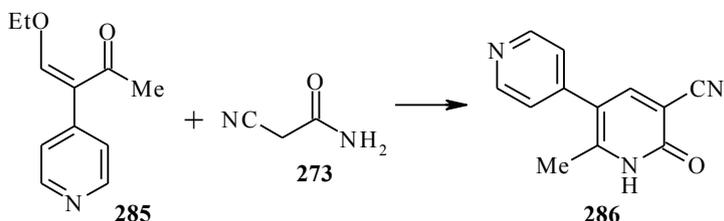


Ar = 4-(имидазол-1-ил)фенил, 4-пиридил, 1H-имидазол-1-фенил, 1H-бензимидазол-1-фенил, 4-NO₂C₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 3-HOC₆H₄, тиазол-5-ил, 2-Метиазол-5-ил, 4-Метиазол-5-ил, 4-Метиазол-2-ил, 2-(имидазол-1-ил)пирид-5-ил, C₆H₄OCH₂CH(OH)CH₂NNC₆H₄OMe-2

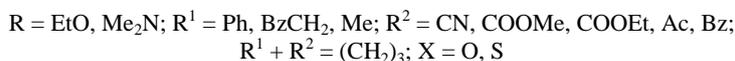
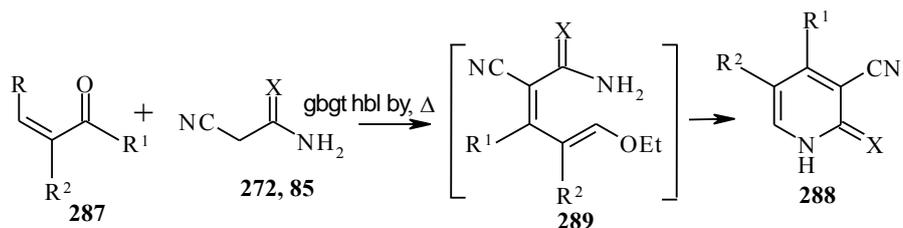
При использовании в данной реакции цианотиоацетамида **85** получены пиридинтионы **282** с выходами 57–81%, обладающие кардиотоническим и сосудорасширяющим действием [121]. При этом диметиламиноэтилен **280** получали *in situ* из арилацетона **283** и диметиламинодиметоксиметана **284**:



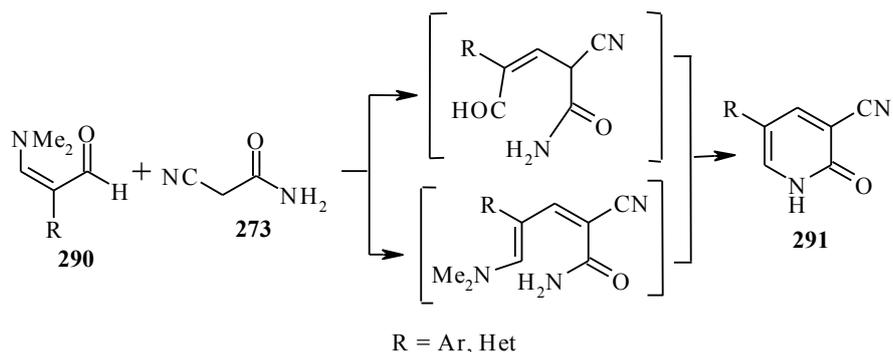
В аналогичных условиях, используя этоксиэтилен **285**, с выходом 91% получен пиридон **286** – предшественник кардиотонических препаратов [122]:



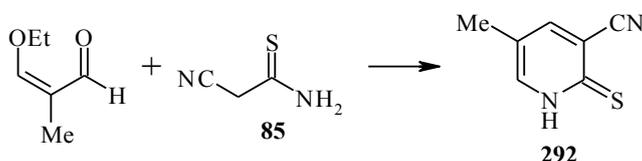
Описано взаимодействие этоксиэтилена **287** с циано(тио)ацетамидами **273**, **85**, протекающее по ключевой стадии как конденсация Кневенагеля. Кипячением в абс. этаноле в присутствии пиперидина в течение 3 ч с выходом 40–55% получены 4-замещенные пиридиноны(тионы) **288** [123, 124]. При этом циклизация аддукта **289**, очевидно, проходит по механизму нуклеофильного замещения.



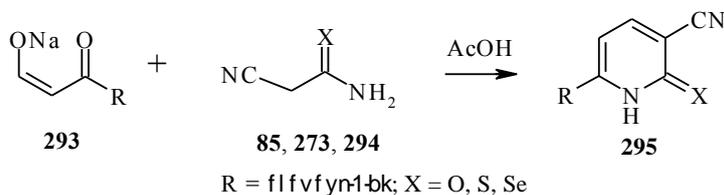
Взаимодействием арил- и гетерилзамещенных 2-диметиламино-1-формилэтиленов **290** с цианоацетамидом **273** в системе MeOH/MeONa получены 3-цианопиридин-2(1H)-оны **291**, проявляющие кардиотоническую активность или используемые в синтезе соответствующих препаратов [125–130]. Стоит отметить, что в данной реакции структура конечного продукта **291** не зависит от ключевой стадии процесса.



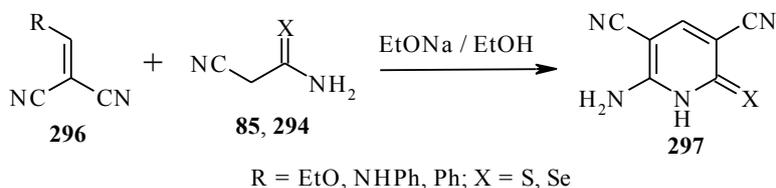
Используя в подобной реакции цианотиоацетамид **85**, получают пиридинтион **292** – полупродукт в синтезе препарата, показавшего при испытаниях на мышах активность против широкого ряда опухолей [131]:



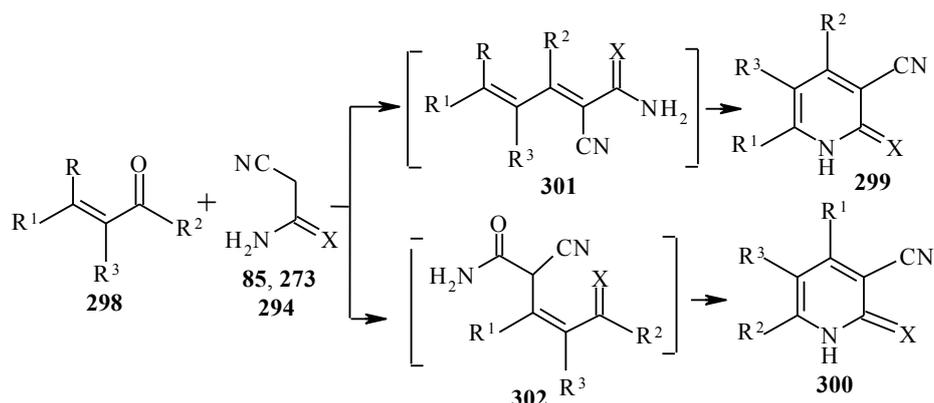
При обработке натриевой соли 3-(адамантил)-1-гидроксипроп-1-ен-3-она **293** циано(тио)- или селеноацетамидами **294** в спирте в присутствии AcOH получают 6-(адамантил)-3-циано-2(1H)-пиридин(тио,селен)оны **295** с выходами 33–52% [132–136]:



Реакцией циклизации нитрилов **296** с циано(тио,селено)ацетамидами в присутствии 1 экв. EtONa или N-метилморфолина с последующим подкислением получены 6-амино-3,5-дициано-2(1H)-пиридин(тио,селен)оны **297** с выходами 67–80% [137, 138]:



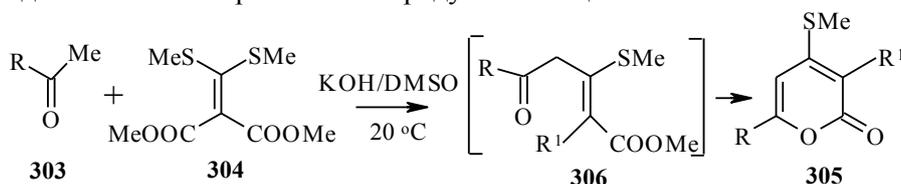
Описано взаимодействие функционально замещенных этиленов **298** с циано(тио,селено)ацетамидами, приводящее к образованию продуктов **299** [139, 140] и **300** [141–147]. Среди последних найдены вещества с кардиотонической активностью [148]. Образование указанных продуктов протекает, вероятно, через стадию соответствующих интермедиатов **301** и **302**:



R = морфолин-4-ил, пиперидин-1-ил, Me₂N, NaO; R¹ = H, Me, CF₃, Ph; R² = OEt, Ph, Ar, NPh; R³ = H; R² + R³ = (CH₂)₄, (CH₂)₅; X = S, Se, O

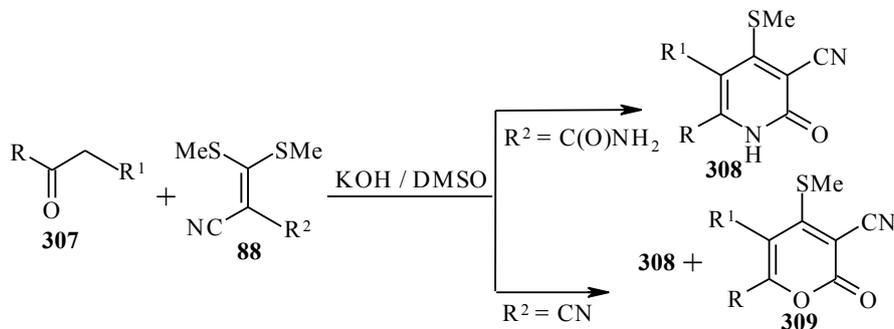
9. РЕАКЦИИ ДРУГИХ АЛИФАТИЧЕСКИХ, АРОМАТИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СН-КИСЛОТ

Взаимодействие кетонов **303** с диметилowym эфиром ди(метилтио)метиленамаленовой кислоты **304** в ДМСО в присутствии KOH при 20 °C в течение 8–10 ч приводит к смеси пиранонов: преимущественно **305** (R¹ = COOMe) и продуктов их гидролиза и декарбоксилирования **306** (R¹ = H) [149]. В процессе реакции, вероятно, под действием основания активируется нуклеофильный центр метильной группы кетона **303**, атакующий углерод при двойной связи метилтиометиленового фрагмента соединения **304** с образованием продукта замещения **306**:



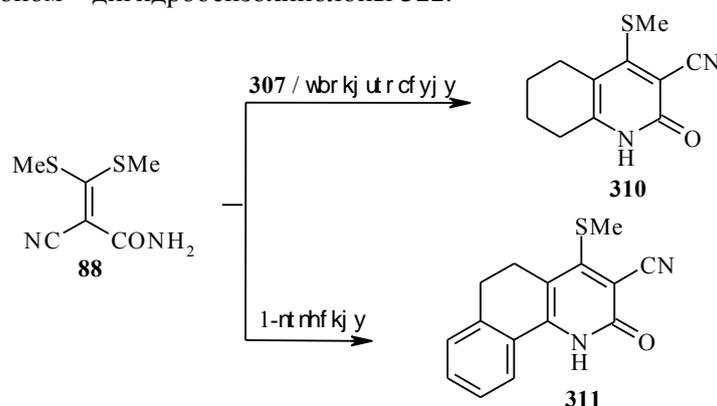
R = Ph, Ar; R¹ = COOMe, H

В аналогичных условиях ди(метилтио)метиленапроизводные цианоацетамиды **88** при реакции с замещенными метилкетонами **307** образуют соответствующие пиридин-2-оны **308** с выходами 26–50%. При использовании соединения **88**, где R² = CN, помимо пиридонов **308** (выход 50%) выделены и пираноны **309** (выход 35%) [150]:



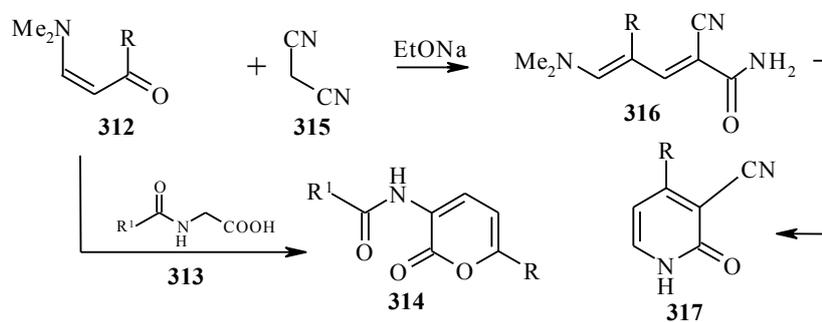
R = Me, (CH₂)₂COOH, Ph, Ar; R¹ = Me, COOEt; R² = C(O)NH₂, CN

При взаимодействии соединений **88** ($R^2=C(O)NH_2$) с кетонами **307** в циклогексаноне получены тетрагидрохиолин-2(1H)-оны **310**, а с 1-тетралоном – дигидробензохинолоны **311**:



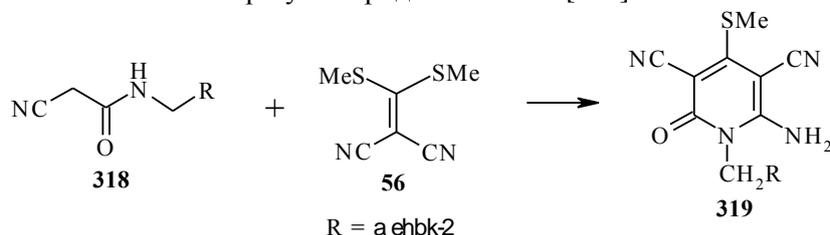
$R = \text{Me}, (\text{CH}_2)_2\text{COOH}, \text{Ph}, \text{Ar}; R^1 = \text{Me}, \text{COOEt}$

Реакцией диметиламиноэтилена **312** с N-ацил- или N-бензоилглицинами **313** получают 2H-пиран-2-оны **314**. При взаимодействии соединений **312** с малонитрилом **315** в присутствии основания образуется амид **316**, который в результате циклизации при кипячении в AcOH превращается в 1,2-дигидропиридин-2-оны **317** [151]. Следует отметить, что в последней реакции ключевой стадией является конденсация по типу Кневенагеля, в то время как в первой, судя по структуре продукта **314**, нуклеофильное замещение предшествует циклизации:



$R = \text{Ph}, \text{Het}; R^1 = \text{Me}, \text{Ph}$

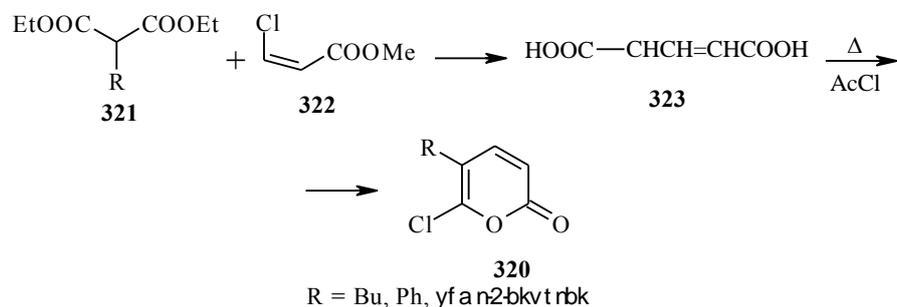
N-Фурфурилзамещенный цианоацетамид **318** в реакции с диметилтиоцианоэтиленом **56** образует пиридин-2-он **319** [152]:



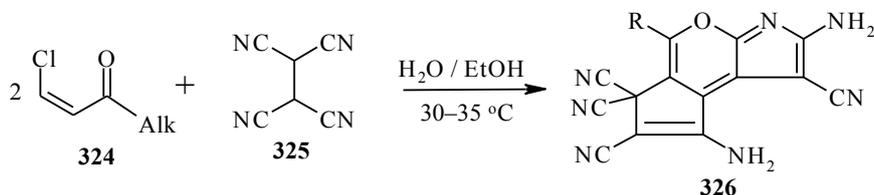
$R = \text{furfuryl}$

Для исследования взаимосвязи структура–активность в ряду 6-замещенных пиран-2-онов **320** как ингибиторов α -химотрипсина их получали на основе α -замещенных производных малонового эфира **321** и метилового эфира β -хлоракриловой кислоты **322**. Реакцию проводили в ТГФ при

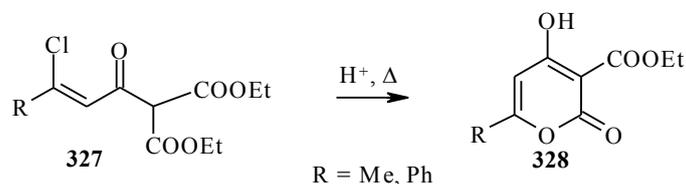
80 °С в присутствии NaH, затем кипятили с NaOH в течение 8 ч и выделяли продукт замещения **323**, который циклизуется в ацетилхлориде при нагревании в запаянной ампуле до 100 °С в течение 12 ч [153]:



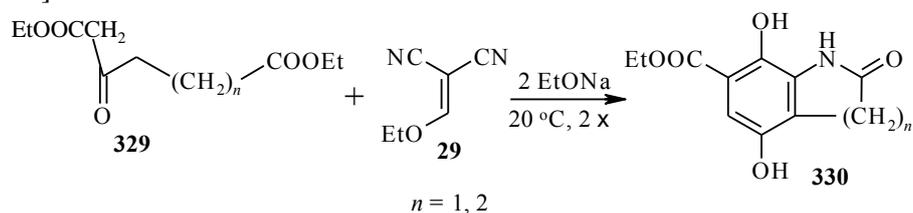
Описано нуклеофильное замещение в β-хлорвинилкетонах **324** под действием тетрацианозтана **325** (водный спирт, 30 °С, 3 ч). При этом получены конденсированные пираны **326** с выходами порядка 60% [154]:



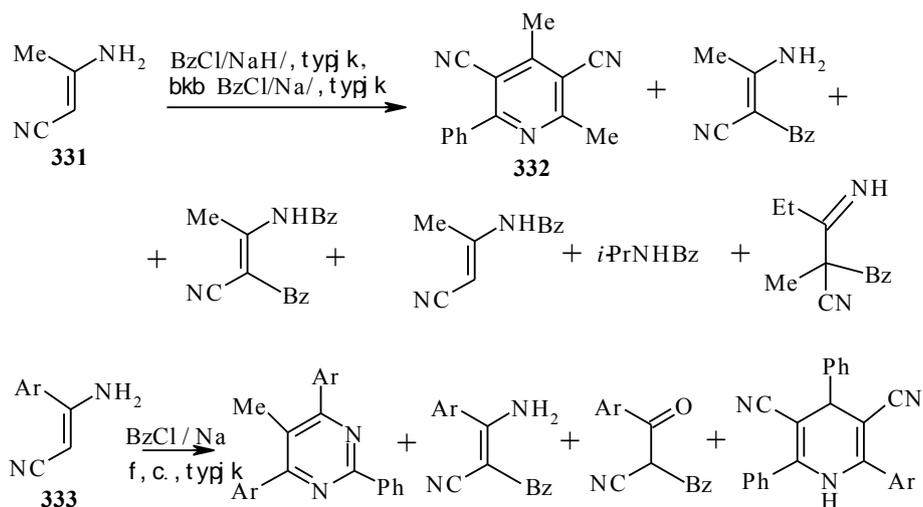
Известна внутримолекулярная циклизация по механизму нуклеофильного замещения эфиров **327**, приводящая к производным фульвиновой кислоты **328**. Она протекает при кипячении в кислой среде [155]:



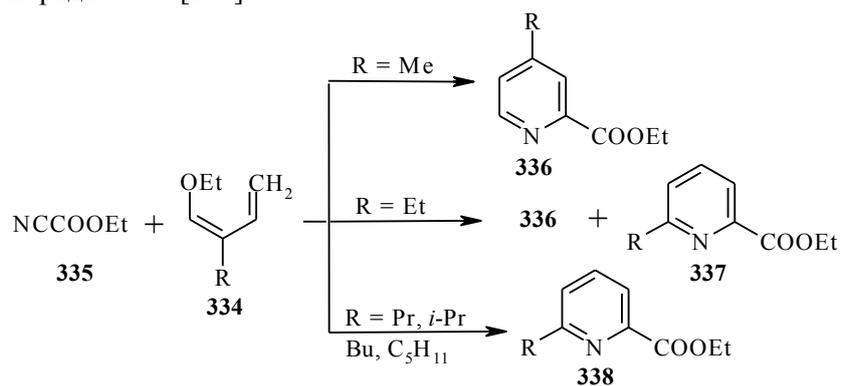
Взаимодействие этоксиметиленмалонитрила **29** с диэтиловыми эфирами 3-оксоалкандикарбоновых кислот **329** в присутствии EtONa при 20 °С в течение 2 ч приводит к конденсированным гетероциклам **330** [156]:



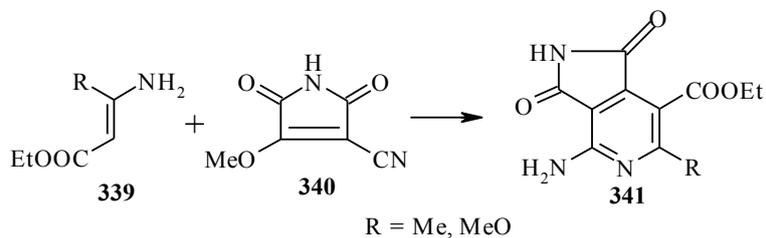
Бензоилирование β-енаминитрила **331** в присутствии NaH в бензоле приводит в основном к пиридину **332**. Та же реакция, катализируемая порошком Na, приводит к смеси шести различных продуктов, разделяемых хроматографически. Аналогично, непердельный нитрил **333** в результате последовательной обработки порошком Na (абс. бензол, 60 °С, 2 ч) и VzCl (абс. бензол, 0–20 °С, 10 ч) образует смесь четырех продуктов [157]:



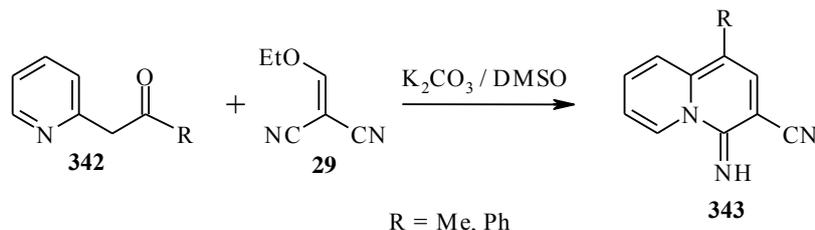
Одним из путей синтеза пиридинов является метод [4+2]-циклоприсоединения с участием группы CN в качестве диенофила. Так, реакцией этоксидивинила **334** с нитрилом **335** в присутствии циклопентадиенил-кобальтциклоокта-1,5-диена в качестве катализатора получают 4- и 6-замещенные производные 2-этоксикарбонилпиридинов **336–338** с выходом порядка 55% [158]:



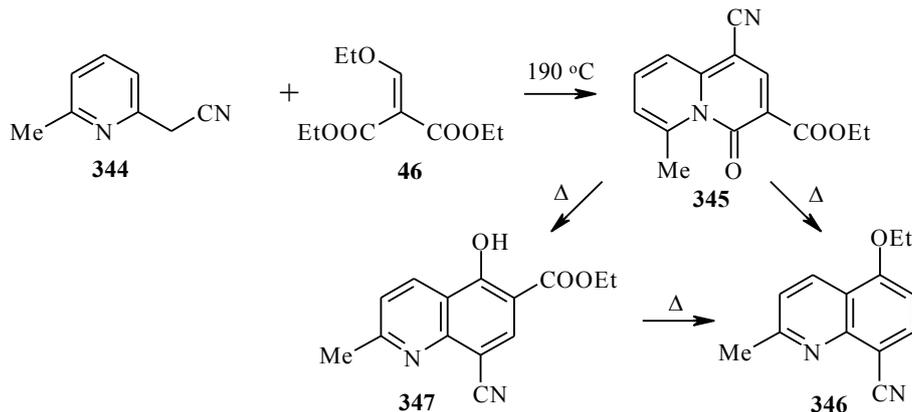
Реакцией эфиров замещенных β-аминоакриловых кислот **339** с 2-циано-3-метоксималеинимидом **340** получены имиды 6-R-2-амино-5-этоксикарбонилпиридин-3,4-дикарбоновой кислоты **341** [159]:



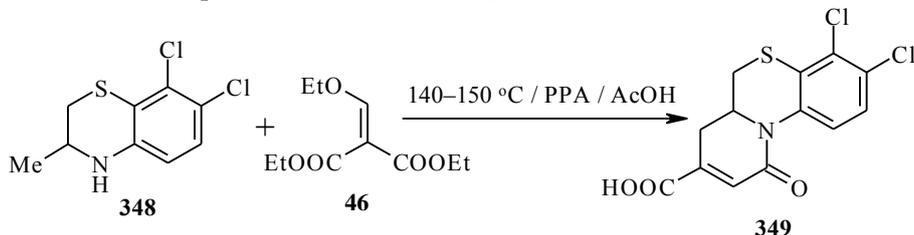
Взаимодействием ацетил- и бензоилметилпиридинов **342** с этокси-метилмалонитрилом **29** в ДМСО в присутствии K_2CO_3 получают хинолизины **343** с выходами 70 и 96% соответственно [160]:



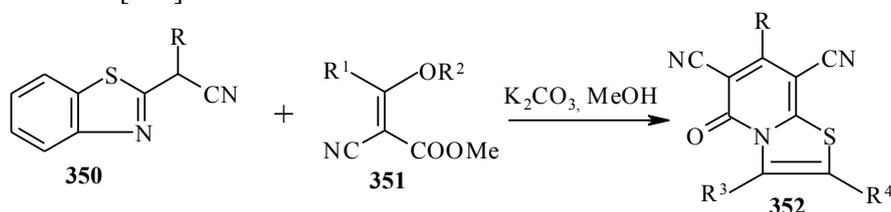
При нагревании 6-метил-2-цианометилпиридина **344** с этоксиметиленмалоновым эфиром **46** до 190 °С образуется хинолизин **345**, который при дальнейшем нагревании до 250 °С превращается в хинолины **346** и **347** [161]:



Реакция 2,3-дигидро-4Н-бензотиазина **348** с этоксиметиленмалонатом **46** при температуре 140–150 °С в течение 2 ч приводит к пиrido[1,2,3-*d,e*]-[1,4]бензотиазин-6-карбоновой кислоте **349**, являющейся предшественником антибактериальных агентов [162]:

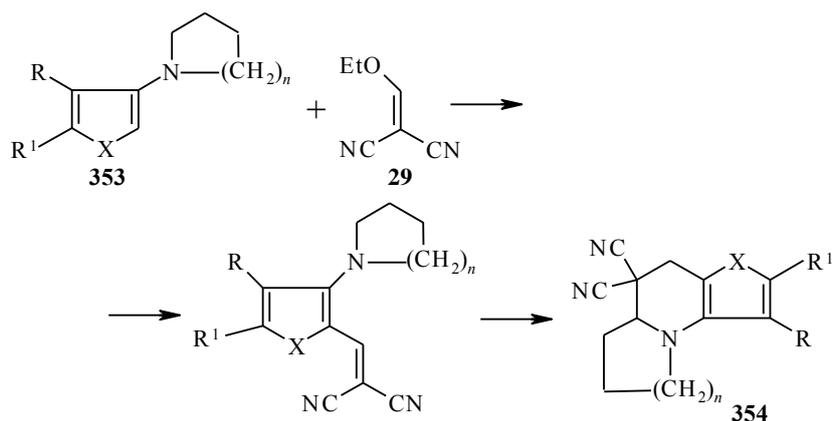


2-Замещенные бензотиазолы **350** в реакции с алкоксиэтиленами **351** в метаноле в присутствии K_2CO_3 с выходами 60–70% приводят к производным тиазолов **352** – промежуточным соединениям в синтезе красителей [163]:



R = CHC_6H_4Me-4 , CHC_6H_4OMe-4 ; $R^1 = H, Alk, Ph, Ar$; $R^2 = Me, Et$; $R^3+R^4 = CH=CH-CH=CH$

Фураны и тиофены **353** при кипячении с метоксиметиленмалонитрилом **29** в бутаноле в течение 35–48 ч превращаются в соответствующие трициклические системы **354** с выходами 80–93% [164]:



Анализ данных по использованию реакций винильного замещения в синтезе гетероциклов свидетельствует о их высоком синтетическом потенциале и перспективности этих реакций при разработке направленных методов синтеза полифункциональных гетероциклических систем и их аннелированных аналогов, обладающих широким спектром биологической активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 99-03-32965).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Z. Rappoport, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **7**, 1 (1969).
2. G. Modena, *Acc. Chem. Res.*, **4**, 73 (1971).
3. *Химия алкенов*, под ред. С. Патаи, Химия, Ленинград, 1969, 302.
4. P. Stang, Z. Rappoport, J. Hanak, K. Subramian, *Vinyl Cations*, Chapter 5, Academic Press, New York, 1979.
5. P. Stang, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 107 (1978).
6. М. И. Рыбинская, А. Н. Несмеянов, Н. К. Кочетков, *Успехи химии*, **38**, 961 (1969).
7. Z. Rappoport, *Acc. Chem. Res.*, **14**, 7 (1981).
8. Y. A. Ammar, A. M. Sh. El-Sharief, M. A. Zahran, M. Z. El-Said, U. H. El-Said; *J. Chem. Res. Synop.*, **3**, 324 (1995).
9. W. Ried, S. Aboul-Fetouh, *Tetrahedron*, **44**, 7155 (1988).
10. J. N. Vishvakarma, B. K. R. Choldhury, H. Iva, H. Junjappa, *Indian J. Chem.*, **24**, 472 (1985).
11. V. J. Ram, N. Haque, *Indian J. Chem. B.*, **34**, 521 (1995).
12. М. Танигуни, И. Ивадзава, К. Ниссан; Заявка Яп. 58-140074 *РЖХим.*, 20 394 П (1985).
13. W. Holzer, E. Schmid, *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 1341 (1995).
14. K. Nagarajan, V. P. Arya, S. J. Shenoy, *J. Chem. Res. Synop.*, **5** (1968); *J. Chem. Res. Microfiche.*, **13-17**, 166; *РЖХим.*, 1 Ж 250 (1987).
15. В. А. Дорохов, А. В. Комков, Б. И. Уграк, *Изв. РАН. Сер. хим.*, 1429 (1993).
16. J. Svetlik, *Heterocycles*, **22**, 2513 (1984).
17. P. Giori, A. S. Verones, C. V. Vicentim, M. J. Guarnerri, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1093 (1985).
18. M. Jochheim, H. G. Krug, R. Neidlein, C. Krieger, *Heterocycles*, **41**, 1235 (1995).
19. R. Bartroli, L. Lami, M. Diaz, J. Quincoces, K. Peseke, *Rev. ICIDCA*, **22**, 35 (1988); *РЖХим.*, 19 Ж 181 (1989).
20. R. J. Quinn, P. J. Scammells, C. H. L. Kennard, G. Smith, *Aust. J. Chem.*, **44**, 1795 (1991).

21. С. Г. Кривоколыско, Ю. А. Шаранин, В. Д. Дяченко, *ЖОХ*, **65**, 878 (1995).
22. G. Doleschall, P. Seres, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1875 (1988).
23. W. Spiegler, N. Gotz, *Synthesis*, 69 (1986).
24. E. Dominguez, E. Ibes, E. Martinez de Maridorta, J. K. Palacios, R. SanMartin, *J. Org. Chem.*, **61**, 5435 (1996).
25. Z.-N. Huang, Z.-M. Li, *Chem. J. Chin. Univ.*, **16**, 1740 (1995); *РЖХим.*, 1 Ж 260 (1997).
26. A. Alberola, L. F. Antolin, A. M. Gonzalez, M. A. Laguna, F. J. Pulido, *Heterocycles*, **25** (1987); Spec. Issue., P. 393.
27. E. De la Cuesta, C. Avendano, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 337 (1985).
28. A. M. Badawey El-Sayed, T. Kappe, *Arch. Pharm.*, **330**, 59 (1997).
29. A. Bajnati, M. Habert, K. Takagi, H. Terada, *Heterocycles*, **29**, 1583 (1989).
30. K. Takagi, A. Bajnati, M. Habert, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1847 (1990).
31. G. B. Barlin, B. Kotecka, K. H. Rieckmann, *Aust. J. Chem.*, **43**, 647 (1996).
32. J.-M. Delacotte, H. Parrot-Lopez, J. Renault, S. Cros, C. Paoletti, *Eur. J. Med. Chem.*, **22**, 187 (1987).
33. V. J. Ram, N. Haque, M. Nath, *Indian J. Chem.*, **32**, 754 (1993); *РЖХим.*, 6 Ж 196 (1995).
34. M. Peshmukh, M. Mittelbach, H. Junek, *Monatsh. Chem.*, **126**, 91 (1995).
35. H. W. Schmidt, G. Koitz, H. Junek, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1305 (1987).
36. D. C. Agathocieous, H. H. Moharram, G. Shaw, *J. Chem. Res.*, No. 11, 374 (1990).
37. K. Grohe, H. J. Zeiler, K. Metzger, Заявка ФРГ 3326190; *РЖХим.*, 1 О 135 П (1986).
38. Т. В. Иванюк, А. В. Кадушкин, Н. П. Соловьева, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, **30**, № 6, 47 (1996).
39. Z. T. Huang, M. X. Wang, *Synth. Commun.*, **21**, 1177 (1991).
40. M. T. Cocco, C. Congiu, A. Maccioni, A. Plumitallo, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1859 (1989).
41. M. T. Cocco, C. Congiu, A. Maccioni, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1143 (1990).
42. А. А. Краузе, Э. Э. Липиньш, Ю. Э. Пелчер, З. А. Калме, И. В. Дипан, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 95 (1985).
43. B. Erdmann, A. Knoll, J. Liebscher, *J. prakt. Chem.*, **330**, 1015 (1988).
44. И. А. Алиев, А. И. Михалева, С. Х. Байрамова, Э. И. Ахмедов, *ЖОрХ*, **22**, 489 (1986).
45. M. Brimble, A. D. Johnston, D. Andrew, *Tetrahedron*, **50**, 4887 (1994).
46. K. Sakano, S. Yokohama, I. Haykawa, S. Atarashi, S. Kadoya, *Agric. Biol. Chem.*, **51**, 1265 (1987).
47. R. M. Stern, Фр. заявка 2544316; *РЖХим.*, 14 О 146 П (1985).
48. U. Jordis, F. Sauter, M. Rudolf, G. Cai, *Monatsh. Chem.*, **119**, 761 (1988).
49. L. E. Baugh, S. Sunder, J. E. Lewis, *J. Med. Chem.*, **28**, 298 (1985).
50. T. S. T. Wang, R. A. Dawwaz, R. L. van Heertum, *J. Labelled Compounds and Radiopharm.*, **36**, 314 (1995); *РЖХим.*, 1 Ж 223 (1996).
51. C. A. Leach, T. H. Brown, R. J. Iffe, D. J. Keeling, M. E. Parsons, C. J. Theobald, K. J. Wiggall, *J. Med. Chem.*, **38**, 2748 (1995).
52. J. Jurgens, H. Schedletzky, P. Heising, J. L. Seydel, B. Wiedemann, U. Holzgrabe, *Arch. Pharm.*, **329**, 179 (1996).
53. К. Косэги, Д. Савада, С. Мористита, Яп. Заявка 61-106557; *РЖХим.*, 11 О 124 П (1987).
54. T. P. Culbertson, J. M. Domagala, P. Peterson, S. Bongers, J. V. Nichols, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1509 (1987).
55. С. Симидзу, Ф. Ягибси, Х. Такано, Я. Санкэй, К. Югэн, Яп. Заявка 62-263157; *РЖХим.*, 2 О 73 П (1989).
56. Р. Г. Глушков, Е. В. Адамская, А. Ф. Олейник, В. А. Силин, Е. Н. Падейская, *Хим.-фарм. журн.*, **20**, 313 (1986).
57. M. Artico, F. Corelli, S. Massa, G. Stefancich, S. Panico, N. Simonetti, *Farmaco. Ed. Sci.*, **39**, 910 (1984).
58. G. Leclerc, G. Marciniak, N. Defcker, J. Schwartr, Bioorg. Heterocycles, 1986: Synth., Mech. and Bioactiv., Proc. 4th FECHEM Conf., Houthelen, 25–28 May, 1986, Amsterdam e.a., 1996.
59. V. Awashi, S. M. S. Chauhan, *Indian J. Chem.*, **30**, 352 (1991).

60. U. Jordis, *Monatsh. Chem.*, **117**, 1339 (1986).
61. N. Abe, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **64**, 2393 (1991).
62. Xu Caiding, Wu Luling, Y. Zheng, X. Huang, *Huaxue shiji Chem. Reagents*, 353 (1996); *РЖХим.*, 6 Ж 167 (1998).
63. Y. Tominaga, T. Michioka, K. Moryama, A. Hosomi, *J. Heterocycl. Chem.*, **125**, 1217 (1990).
64. A. K. El-Shafei, A. M. Soliman, A. A. R. Sulfan, A. M. M. El-Sagher, *Gazz. Chim. Ital.*, **3**, 115 (1995).
65. G. B. Barlin, W. L. Tan, *Aust. J. Chem.*, **37**, 1065 (1984).
66. F. Pochat, *Tetrahedron*, **42**, 3537 (1986).
67. R. F. Collins, P. Knowles, L. C. Saunders, F. J. Tierney, P. J. Warne, Заявка Великобрит. 2136429; *РЖХим.*, 9 О 90 П (1985).
68. A. Marcos, C. Pedregal, C. Avendano, *Tetrahedron*, **51**, 1763 (1995).
69. E. Pinto de Souza, P. S. Fernandes, *Indian J. Chem.*, **33**, 795 (1994).
70. J. A. Garcia, A. Sanchez, M. Noguera, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1089 (1989).
71. G. L. Anderson, S. G. Richardson, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1735 (1985).
72. P. Molina, A. Arques, I. Cartagena, M. A. Alias, F. F. M. Consercion, F. H. Cano, *Lieb. Ann. Chem.*, No. 2, 133 (1988).
73. H. Nakazumi, T. Endo, T. Nakaue, T. Kitao, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 89 (1985).
74. M. S. R. Murhy, Y. V. D. Nageswar, N. A. V. Reddy, T. Ramalingam, P. B. Suttur, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 473 (1989).
75. C. Jolivet, C. Rivalle, E. Bisagni, *Heterocycles*, **43**, 995 (1996).
76. S. Chimichi, B. Cosimelli, F. Bruni, A. Costanzo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, No. 2, 209 (1995).
77. M. B. El-Ashmawy, I. A. Shehata, H. I. El-Subbagh, A. A. El-Emam, *Gazz. Chim. Ital.*, **121**, 113 (1991).
78. Д. М. Осимов, С. Ш. Шукуров, И. М. Насыров, К. С. Захаров, Р. А. Караханов, *18 Конф. по химии и технологии орг. соединений серы*, тез. докл., Ч. 2, Казань, 1992, С. 124.
79. G. H. Elgemeie, H. A. Ali, A. M. Elzanate, *J. Chem. Res. Synop.*, No. 7, 340 (1996).
80. G. M. Abdala, Sr. Sowell, J. Walter, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1201 (1990).
81. D. Pavsky, V. Bobosik, A. Martvcn, *Chem. Pap. (ČSSR)*, No. 4, 527 (1985); *РЖХим.*, 7 Ж 336 (1986).
82. S. M. Sherif, A. M. Hussein, *Monatsh. Chem.*, **128**, 687 (1997).
83. K. Heleyova, D. Havsky, *Monatsh. Chem.*, **126**, 1359 (1995).
84. V. Moinet-Hedin, T. Tabka, P. Gauduchon, J. Y. Le Talaer, B. Letois, J. C. Lancelot, S. Rault, M. Robba, *Eur. J. Med. Chem.*, **28**, 721 (1993).
85. Y. Tominaga, Y. Ichichara, T. Mori, C. Kamio, A. Hosomi, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 263 (1990).
86. А. М. Шестопалов, В. П. Литвинов, Ю. А. Шаранин, И. А. Аитов, Л. А. Родиновская, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 939 (1991).
87. A. Kakehi, S. Ito, K. Matsubara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 2409 (1995).
88. A. Kakehi, S. Ito, K. Watanabe, T. Ono, T. Miyazima, *J. Chem. Res. Synop.*, **26**, 18 (1980).
89. A. Kakehi, S. Ito, T. Ohizumi, T. Maeda, *J. Org. Chem.*, **47**, 369 (1982).
90. Y. Tominaga, Y. Skiroshita, A. Hosomi, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 477 (1989).
91. Y. Matsuda, H. Gotou, K. Katon, H. Matsumoto, M. Yamashita, K. Takahashi, S. Ide, *Heterocycles*, **31**, 977 (1990).
92. Y. Matsuda, Y. Chiyoumaru, C. Motokawa, T. Nishiyori, *Heterocycles*, **41**, 329 (1995).
93. A. Kakehi, S. Ito, T. Yotsuya, *Chem. and Pharm. Bull.*, **34**, 2435 (1986).
94. И. А. Аитов, Ю. А. Шаранин, *ЖОрХ*, **2**, С.291 (1994).
95. Я. Ю. Якунин, И. А. Аитов, *Тез. докл. XVII Укр. конф. по орг. химии*, Харьков, 1995, Ч. 1, С. 158.
96. V. P. Litvinov, L. A. Rodinovskaya, Yu. A. Sharanin, A. M. Shestopalov, *A. Sening, Sulfur Rep.*, **13**, 1 (1992).
97. В. П. Литвинов, С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, *ХГС*, 579 (1999).
98. W. D. Jones, R. C. Dage, R. A. Schnettler, Пат. США 4568751; *РЖХим.*, 17 О 71 П (1986).
99. G. Y. Leshner, B. Singh, Пат. США 4517190; *РЖХим.*, 1 О 127 П (1986).

100. G. Y. Leshner, B. Singh, Пат. США 4595762; *РЖХим.*, 5 О 104 П (1987).
101. W. D. Jones, R. A. Schnettler, R. C. Dage, Пат. США 4732982; *РЖХим.*, 5 О 47 П (1989).
102. W. D. Jones, R. A. Schnettler, R. C. Dage, Пат. США 4731371; *РЖХим.*, 1 О 67 П (1989).
103. W. D. Jones, R. C. Dage, R. A. Schnettler, Пат. США 4769380; *РЖХим.*, 12 О 89 П (1989).
104. С. Никагава, Х. Фукацу, Ё. Като, А. Мурасэ, Н. Харада, Заявка Яп. 61-267588; *РЖХим.*, 4 О 106 П (1988).
105. I. Mosbi, P. Shenone, G. Menozzi, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1503 (1985).
106. D. M. Stout, D. M. Gamamoto, G. C. Barcelon, Пат. США 4555517; *РЖХим.*, 13 О 89 П (1986).
107. С. Никагава, Х. Фукацу, Ё. Като, А. Мурасэ, Н. Харада, С. К. К. Банью, Заявка Яп. 61-140583; *РЖХим.*, 15 О 93 П (1987).
108. D. M. Stout, D. M. Gamamoto, G. C. Barcelon, Пат. США 4657919; *РЖХим.*, 1 О 54 П (1988).
109. G. Y. Leshner, B. Singh, Пат. 4539327 США; *РЖХим.*, 8 О 105 П (1986).
110. T. L. Su, J. T. Huang, T. C. Chon, G. M. Otter, F. M. Sirotnak, K. A. Watanabe, *J. Med. Chem.*, **31**, 1209 (1988).
111. L. Mosti, P. Schenone, M. M. M. Del, P. Dorigo, D. Fraccarollo, G. Santostasi, M. D'Amico, M. Falciani, E. Lampa, *Farmaco*, **49**, 559 (1994).
112. W. C. Faith, H. F. Campbell, D. E. Kubia, Пат. США 4743608; *РЖХим.*, 9 О 57 П (1989).
113. G. Y. Leshner, C. J. Opalka, D. F. Page, Пат. США 4599423; *РЖХим.*, 9 О 109 П (1987).
114. I. A. Bristol, J. Sircar, Пат. США 4607030; *РЖХим.*, 8 О 118 П (1987).
115. G. Y. Leshner, Пат. США 4517192; *РЖХим.*, 1 О 83 П (1986).
116. I. A. Bristol, J. Sircar, Пат. США 4503061; *РЖХим.*, 20 О 97 П (1985).
117. D. R. Duncan, D. Johnson, R. S. Andrews, *J. Labelled Compounds and Radiopharm.*, **22**, 197 (1985); *РЖХим.*, 18 Ж 225 (1985).
118. Х. Фукацу, Ё. Като, С. Мурасэ, Н. Харада, С. Никагава, С. Банью, Заявка Яп. 61-243080; *РЖХим.*, 23 О 99 П (1987).
119. М. Яманака, К. Милкэ, С. Суда, Х. Охара, Т. Огава, Заявка Яп. 61-218589; *РЖХим.*, 4 О 98 П (1988).
120. W. Stelzer, E. Hofferber, A. G. Beiersdorf, Заявка 3424685 ФРГ; *РЖХим.*, 23 О 111 П (1986).
121. A. Rumler, S. Heer, A. Hagen, H.-J. Heidrich, H.-J. Janseh, V. Gentsch, H. Anderle, Пат. ГДР 252372; *РЖХим.*, 15 О 69 П (1988).
122. K. O. Gelotte, Пат. США 4469871; *РЖХим.*, 14 О 104 П (1985).
123. G. E. H. Elgemeie, R. M. M. Mahfouz, *Phosph., Sulfur, Silicon, and Relat. Elem.*, **46**, 95 (1989).
124. F. A. Abu-Shanab, A. D. Redhouse, J. R. Thompson, B. J. Wakefield, *Synthesis*, No. 5, 557 (1995).
125. H. F. Campbell, H. William, Пат. США 4514400; *РЖХим.*, 1 О 81 П (1986).
126. G. L. Leshner, C. J. Opalka, D. F. Page, Пат. США 4559352; *РЖХим.*, 16 О 74 П (1986).
127. H. F. Campbell, F. Henry, H. William, Пат. США 4539321; *РЖХим.*, 9 О 100 П (1986).
128. H. F. Campbell, H. William, Пат. США 4593028; *РЖХим.*, 3 О 103 П (1987).
129. G. L. Leshner, C. J. Opalka, D. F. Page, R. M. McGarry, Пат. США 4465686; *РЖХим.*, 14 О 106 П (1985).
130. G. L. Leshner, C. J. Opalka, D. F. Page, Пат. США 4515797; *РЖХим.*, 24 О 125 П (1985).
131. E. C. Taylor, G. S. K. Wong, S. R. Fletcher, P. J. Harrington, G. P. Beardsley, C. J. Shih, *Symp.*, Montreal, June 15–20, 1986; *РЖХим.*, 3 Е 146 (1988).
132. Е. Э. Апенюва, Ю. А. Шаранин, Б. М. Золотарев, В. П. Литвинов, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 406 (1986).
133. В. П. Литвинов, Е. Э. Апенюва, Ю. А. Шаранин, А. М. Шестопалов, *ЖОрХ*, **21**, 669 (1985).
134. В. П. Литвинов, Е. Э. Апенюва, Ю. А. Шаранин, В. Н. Нестеров, В. Е. Шкловер, Ю. Т. Стручков, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 145 (1986).

135. В. П. Литвинов, Е. Э. Апенцова, Ю. А. Шаранин, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 386 (1987).
136. В. П. Литвинов, Е. Э. Апенцова, Ю. А. Шаранин, А. М. Шестопапов, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2408 (1984).
137. Ю. А. Шаранин, В. П. Литвинов, В. Ю. Мортиков, В. Н. Нестеров, *ЖОХ*, **57**, 959 (1987).
138. Ю. А. Шаранин, А. М. Шестопапов, В. П. Литвинов, Г. В. Клокол, В. Ю. Мортиков, А. С. Демерков, *ЖОрХ*, **24**, 854 (1988).
139. Л. А. Родиновская, В. К. Промоненков, Ю. А. Шаранин, В. И. Шведов, А. М. Шестопапов, В. П. Литвинов, В. Ю. Мортиков, *ЖОрХ*, **21**, 1578 (1985).
140. Л. А. Родиновская, А. М. Шестопапов, В. К. Промоненков, В. П. Литвинов, *ЖОрХ*, **22**, 223 (1986).
141. В. Н. Нестеров, Л. А. Родиновская, В. П. Литвинов, Ю. А. Шаранин, А. М. Шестопапов, В. Ю. Мортиков, В. И. Шведов, В. Е. Шкловер, Ю. Т. Стручков, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 140 (1988).
142. В. К. Промоненков, А. М. Шестопапов, Ю. А. Шаранин, В. П. Литвинов, Л. А. Родиновская, Б. М. Золотарев, В. Д. Соковых, Б. В. Розынов, Я. Я. Крымский, *ЖОрХ*, **21**, 1963 (1985).
143. А. М. Шестопапов, Л. А. Родиновская, Ю. А. Шаранин, В. П. Литвинов, *ЖОрХ*, **58**, 840 (1988).
144. В. П. Литвинов, Ю. А. Шаранин, В. К. Промоненков, Л. А. Родиновская, А. М. Шестопапов, В. Ю. Мортиков, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1869 (1984).
145. В. П. Литвинов, Ю. А. Шаранин, Л. А. Родиновская, А. М. Шестопапов, В. Ю. Мортиков, В. К. Промоненков, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2760 (1984).
146. Л. А. Родиновская, Ю. А. Шаранин, В. П. Литвинов, А. М. Шестопапов, В. К. Промоненков, Б. М. Золотарев, В. Ю. Мортиков, *ЖОрХ*, **21**, 2439 (1985).
147. Л. А. Родиновская, Ю. А. Шаранин, А. М. Шестопапов, В. П. Литвинов, *ХТС*, 805 (1988).
148. Х. Накагава, Н. Андо, Н. Харада, С. Банью, Заявка Яп. 60-94964; *РЖХим.*, 7 О 75 П (1986).
149. Y. Tominaga, A. Ushiroguchi, Y. Matsuda, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1557 (1987).
150. Y. Tominaga, M. Kawabe, A. Hosomi, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1325 (1987).
151. F. Al-Omran, N. Al-Awadhi, K. M. M. Abdel, K. Kaul, A. A. El-Khair, M. H. Elnagdi, *J. Chem. Res. Synop.*, **3**, 84 (1997).
152. K. Peseke, R. M. Bartroli, S. J. Quincoces, *Wiss. Z. Wilhelm-Pieck-Univ., Rostok. Naturwiss.*, **37**, 46 (1988); *РЖХим.*, 7 Ж 198 (1991).
153. W. A. Boulanger, J. A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.*, **29**, 1159 (1986).
154. А. Б. Золотой, П. М. Лукин, А. И. Прохоров, В. М. Романов, О. Е. Насакин, Л. О. Атовмян, В. А. Бахмисов, *ДАН*, **311**, 122 (1990).
155. E. O. Hermi Osmo, A. M. Paakkanen, *J. Org. Chem.*, **52**, 5275 (1987).
156. H. W. Schmidt, M. Klade, *Lieb. Ann. Chem.*, **3**, 257 (1988).
157. M. Sarkar, S. Chatlopadhyay, K. Mahalanabis, *Indian J. Chem.*, **25**, 1133 (1986).
158. B. Potthoff, E. Breitmayer, *Synthesis*, No. 7, 584 (1986).
159. M. Augustin, J. Frank, M. Kohler, *J. prakt. Chem.*, **326**, 594 (1984).
160. Y. Matsuda, H. Goton, K. Katou, H. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1188 (1989).
161. I. Hermez, Z. Meszaros, K. Simon, L. Szabo, Z. Pal, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1795 (1984).
162. Х. Псикава, Т. Уно, Х. Миямото, К. Накагава, С. Оцука, Заявка Яп. 57-186287; *РЖХим.*, 13 О 132 П (1985).
163. S. Kambe, K. Saito, T. Oki, A. Sakirai, H. Madorikawa, *Synthesis*, No. 7, 601 (1984).
164. W. Verboom, C. Verboom, I. M. Elssink, B. H. M. Lammerink, D. N. Reinhoudt, *Rec. trav. chim. Pays-Bas*, **109**, 481 (1990).

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 117913

Поступило в редакцию 12.04.99

^aЛуганский государственный
педагогический университет им. Тараса
Шевченко, Луганск 348011, Украина