

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

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

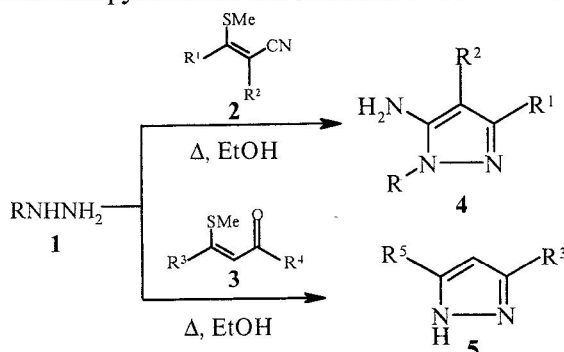
Систематизированы и проанализированы литературные данные по синтезу разнообразных гетероциклических соединений взаимодействием нуклеофилов с электрофильными олефинами, содержащими нуклеофильную группу.

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

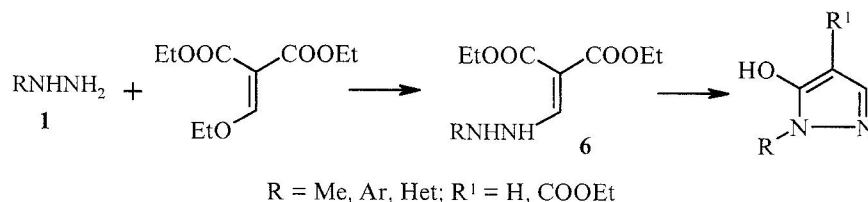
Взаимодействие гидразинов **1** с метилтиоэтиленами **2**, **3** в кипящем этаноле проходит по механизму замещения легкоуходящей метилтио-группы с образованием замещенных пиразолов **4**, **5** с выходами 72–97% [8–10]. Среди них обнаружены потенциальные лейшманициды [11]:



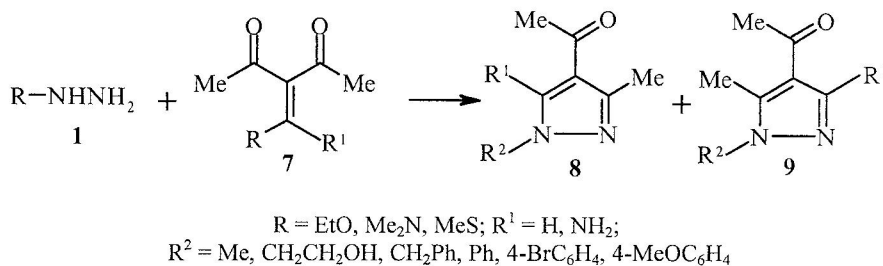
R = H, Me; R¹ = NH₂, NHA_r, 4-Me-(Ph, Ar, Het)-1,4-диазин-1-ил; R² = CN, CONH₂, COOEt, Ar; R³ = PhNH, NHA_r, 4-метил-1,4-диазин-1-ил; R⁴ = Ph, Ar, EtO; R⁵ = Ph, Ar, OH

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

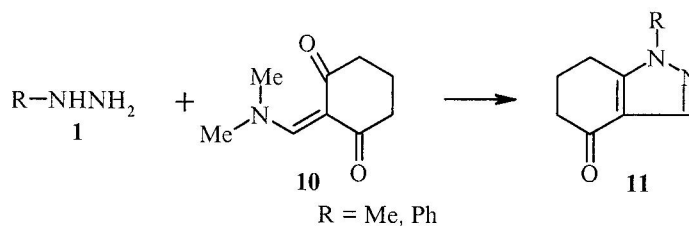
На основе приведенной выше реакции предложен метод синтеза (1 ч при 0 °С, затем 1 ч кипячения в спирте) 1-метил-5-оксипиразола – полупродукта для получения гербицидов с выходом 76% [12]. В случае гидразина **1** (R = Ar, Het) после кипячения в этаноле выделены ациклические продукты замещения **6** с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



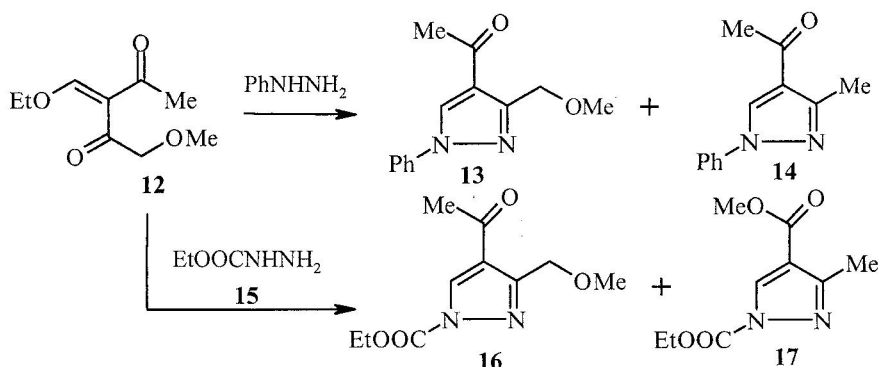
Отмечено, что при взаимодействии R-метиленпроизводного ацетил-ацетона **7** с замещенными гидразинами **1** образуется смесь соответствующих пиразолов **8** и **9** [14, 15]. При этом отмечено, что в случае алкилзамещенного гидразина **1** нуклеофильным центром в реакции выступает связанный с радикалом 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.



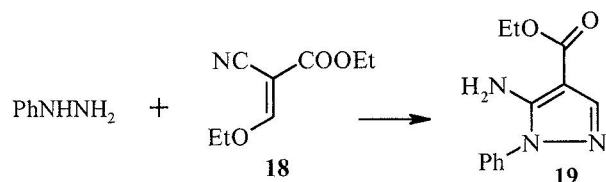
В то же время, в случае взаимодействия гидразинов **1** с енамином **10** образуются только индазолы **11**:



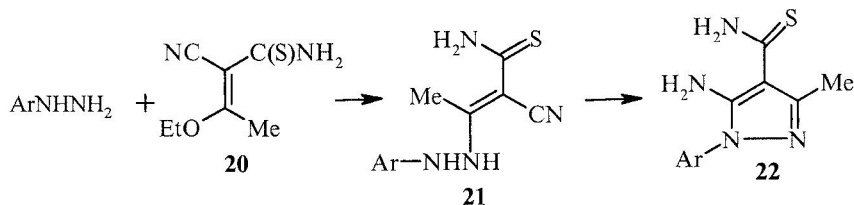
Реакция этоксиэтилена **12** с фенилгидразином приводит к образованию смеси соответствующих пиразолов **13** и **14** в равных соотношениях, а с производным гидразина **15** в тех же условиях – к смеси продуктов **16** и **17** в соотношении 7 : 1 соответственно:



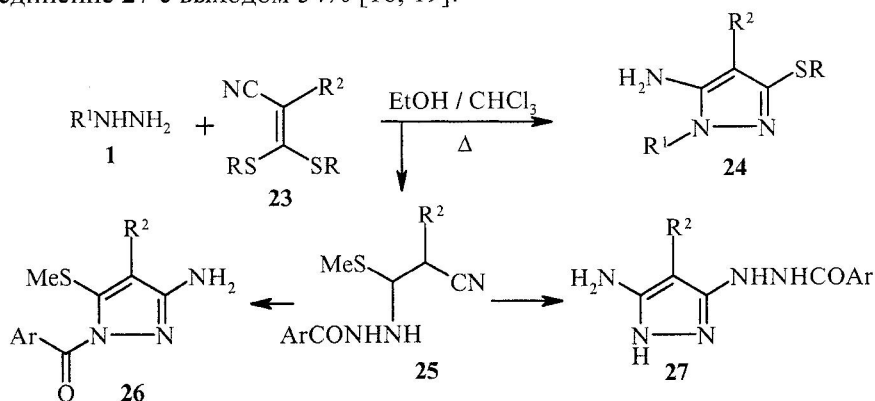
Реакцией фенилгидразина с этоксиметиленцианоуксусным эфиром **18** получены соответствующие 5-аминопиразолы **19** [16]:



При взаимодействии арилгидразинов с этоксиметиленпроизводным цианоацетамида **20** в хлороформе образуется линейный продукт замещения **21**, который при нагревании в растворе KOH до 80–85 °C (или при 8-часовом кипячении в кислой среде) циклизуется в пиразол **22** [17]:

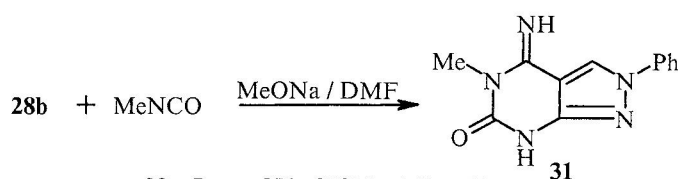
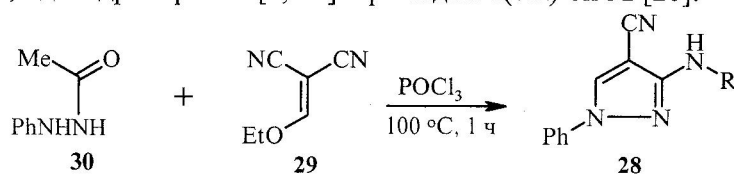


Реакцией гидразинов **1** с непредельными нитрилами **23** получены 5-амино-4-(N-фурфурилкарбамоил)пиразолы **24** с выходом 60–79%. В случае гидразина **1** (где R¹ = ArCO) выделены продукты замещения **25**, циклизующиеся в соединения **26** с выходами 50–95%. Тот же продукт **25** при нагревании в спирте до 50 °C с N₂H₄·H₂O в течение 6 ч дает соединение **27** с выходом 54% [18, 19]:



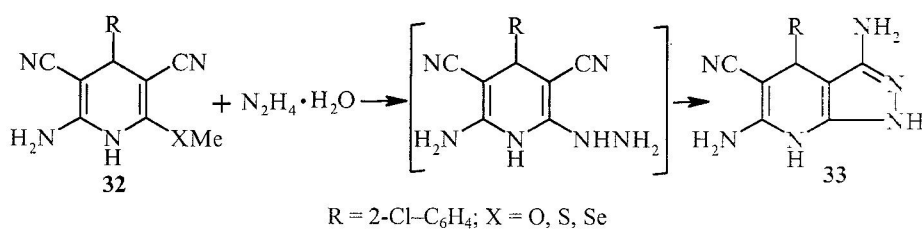
R = Me, Et, PhCH₂; R¹ = H, Ph, Bz, ArCO; R² = N-фурфурилкарбамоил, COOEt

Соединение **28a**, полученное с выходом 32% реакцией этоксиметиленмалонитрила **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 °С 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

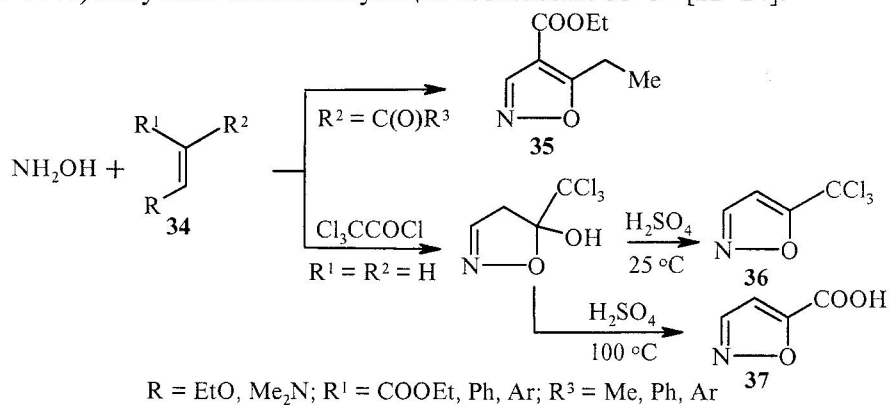
Изучено нуклеофильное замещение 2-метокси(тио,селено)групп в ряду 1,4-дигидропиридинов. Так, кипячением метилхалькогенопиридинов **32** в спирте в присутствии избытка гидразингидрата с высокими выходами получены частично гидрированные пиразолопиридины **33** [21]:



R = 2-Cl-C₆H₄; X = O, S, Se

2. РЕАКЦИИ ГИДРОСИЛАМИНА

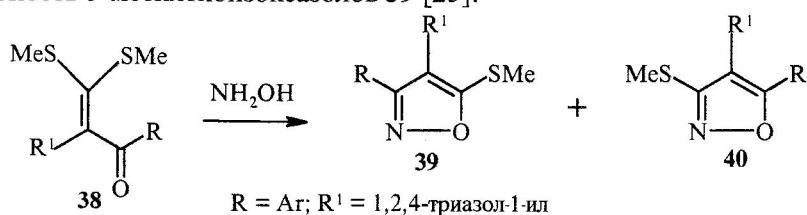
Взаимодействием гидросиламина с этокси- или диметиламиноэтиленами **34** в водном спирте в течение 24 ч с выходами 80–91% (или в системе MeOH/MeONa/Na₂CO₃, кипячением в течение 2 ч с выходами 90–99%) получают соответствующие изоксазолы **35–37** [22–24]:



R = EtO, Me₂N; R¹ = COOEt, Ph, Ar; R³ = Me, Ph, Ar

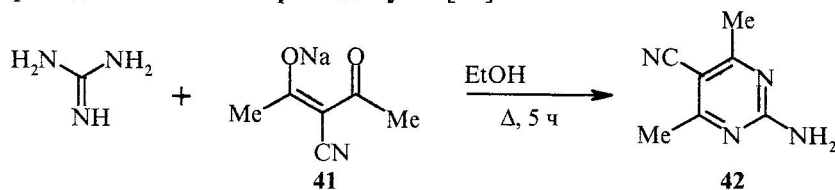
Циклоконденсацией метилтиоэтиленов **38** с гидроксиламином в спирте в присутствии $\text{Ba}(\text{OH})_2$ или EtONa получены 5-метилтио- **39** (выход 42–49%) и 3-метилтиоизооксазолы **40** (выход 15–21%). Образование двух продуктов свидетельствует о том, что нуклеофильным центром может являться как аминогруппа, так и гидроксигруппа гидоксиламина. Относительно высокие выходы изооксазола **39** указывают на преимущественное участие последней в замещении нуклеофугной группы.

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

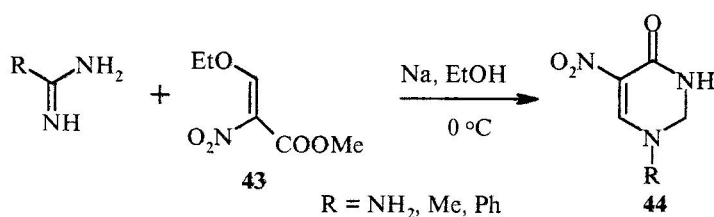


3. РЕАКЦИИ МОЧЕВИНЫ, ТИОМОЧЕВИНЫ, ГУАНИДИНА И ИХ АНАЛОГОВ

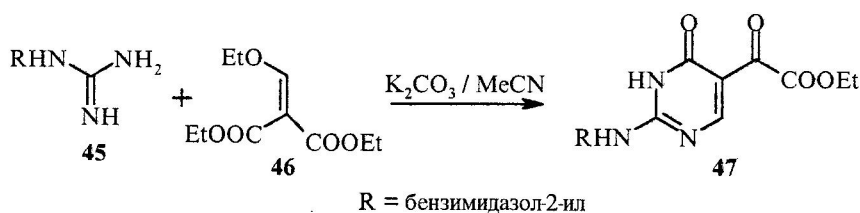
Кипячение гуанидина с непредельным нитрилом **41** в этаноле в течение 5 ч приводит к 2-аминопириmidину **42** [26]:



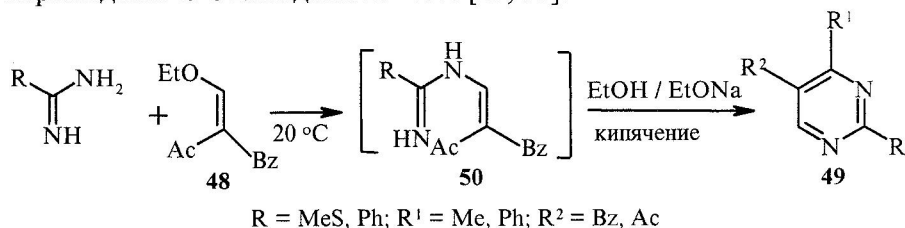
Реакцией гуанидина и его аналогов с метиловым эфиром 2-нитро-3-этоксикарловой кислоты **43** в абс. спирте в присутствии метилата натрия при 0°C получены пириmidин-4-оны **44** [27]:



При кипячении 2-гуанидинобензимидазола (**45**) с этоксиметиленмалонатом **46** в ацетонитриле в присутствии K_2CO_3 образуется пириmidин-4(3H)-он **47**, проявляющий *in vitro* анти-ВИЧ-активность [28]:

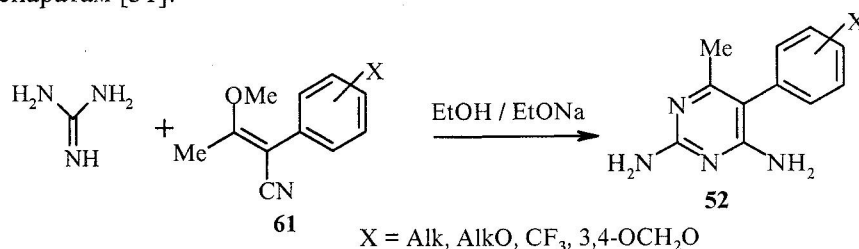


Взаимодействием S-метилизотиомочевины или бензамидина с функционально замещенными этоксиэтиленами **48** в абс. этаноле в присутствии EtONa (1–2 ч при 20 °С, затем 1ч при кипячении) получены пиримидины **49** с выходами 20–40% [29, 30]:

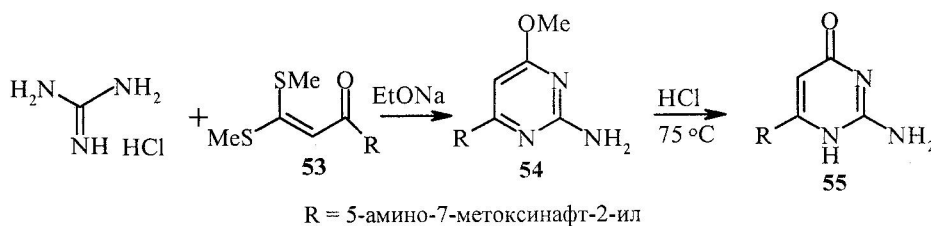


Примечательно, что в данном случае циклизация аддукта **50** протекает как с участием группы Ac (когда R¹ = Me, R² = Bz), так и с участием группы Bz (R¹ = Ph, R² = Ac).

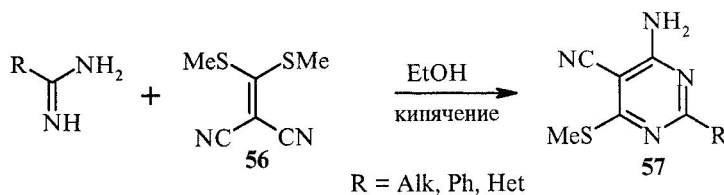
Циклизация гуанидина с метоксиэтиленом **51** в спиртовом растворе EtONa приводит к пиримидинам **52** – потенциальным антималярийным препаратам [31]:



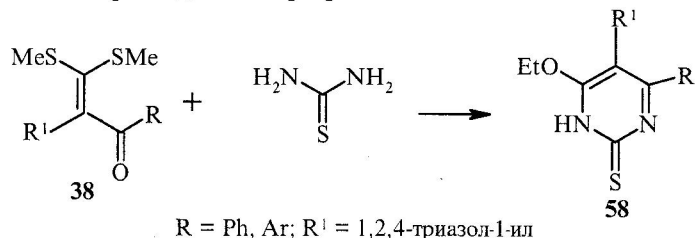
Реакцией гидрохлорида гуанидина с ди(метилтио)этиленом **53** в абс. бензоле или метаноле в присутствии EtONa в атмосфере азота при 60 °С получен пиримидин **54**, который при выдерживании (75 °С, 20 ч) в кислой среде превращается в пиримидинон **55** [32]:



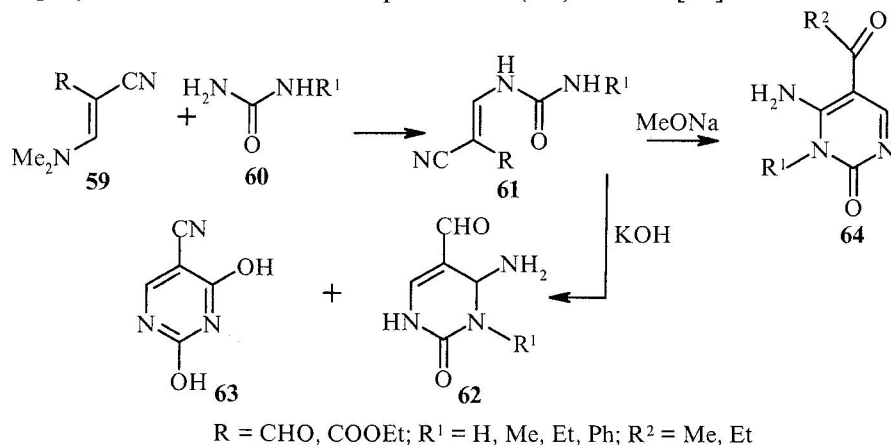
Кипячением в течение 3 ч замещенного этилена **56** с амидинами в спирте в присутствии Et₃N получены 4-аминопиримидины **57**, пригодные в качестве лейшманицидов [33]:



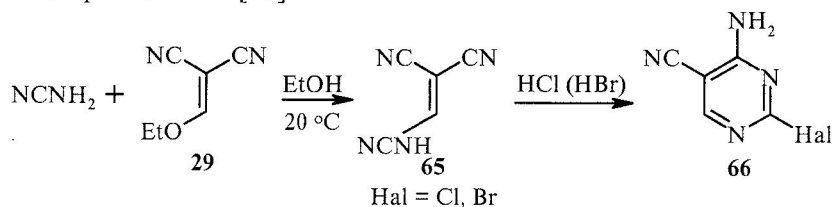
Конденсацией метилтиоэтиленов **38** с тиомочевинной в спирте синтезированы пиримидины **58** [25]:



Реакцией нитрилов **59** с замещенными мочевиными **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]:

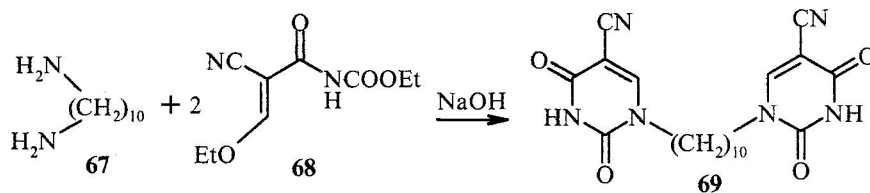


Реакция цианамиды с этоксиметиленмалононитрилом **29** в спирте при комнатной температуре в течение 15 мин приводит к продукту нуклеофильного замещения **65** с выходом 95%. Последний в присутствии хлоро- или бромоводородной кислоты циклизуется в 4-амино-2-галогено-5-цианопиримидин **66** [35]:

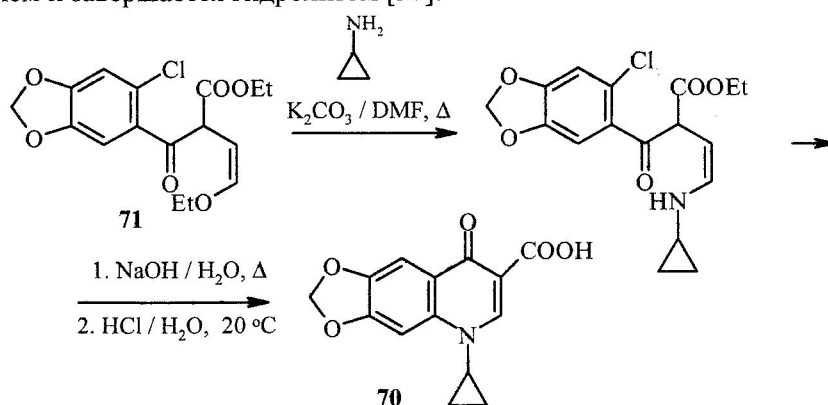


4. РЕАЦИИ АЛИФАТИЧЕСКИХ И ЦИКЛОАЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОВ

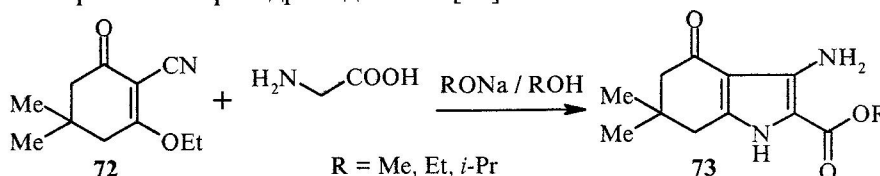
Нагревание 1,10-диаминодекана (**67**) с 3-этокси-2-этоксикарбонил-карбамоилакрлонитрилом (**68**) при соотношении реагентов 1:2 в щелочной среде дает производное пиримидина **69** [36]:



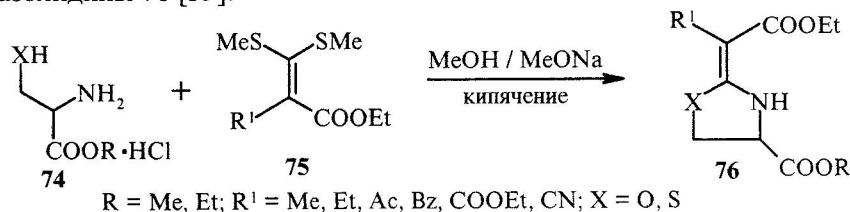
Отмечена антибактериальная активность 8-оксо-5-циклопропил-5,8-дигидро-1,3-диоксоло[4,5-g]хинолин-7-карбоновой кислоты **70**, полученной реакцией циклопропиламина и этоксиметиленпроизводного **71**. Первая стадия процесса проходит при охлаждении льдом с последующим перемешиванием при 20 °С в течение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



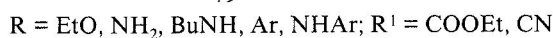
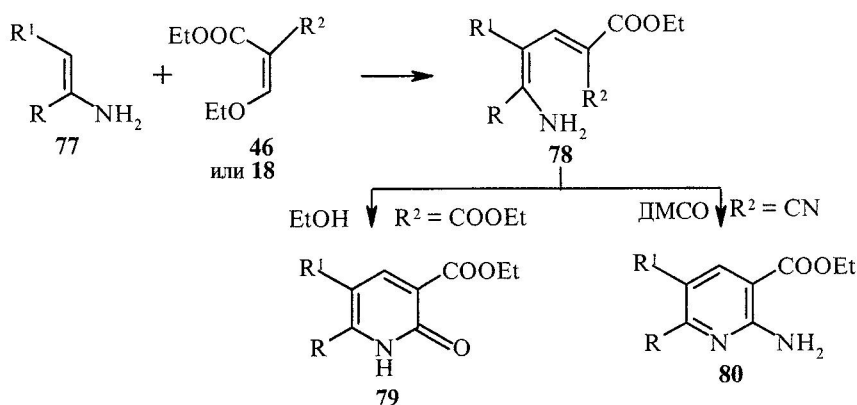
Взаимодействием 3-этоксциклогекс-2-ен-1-она **72** с глицином синтезированы тетрагидроиндолы **73** [38]:



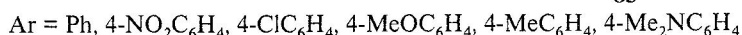
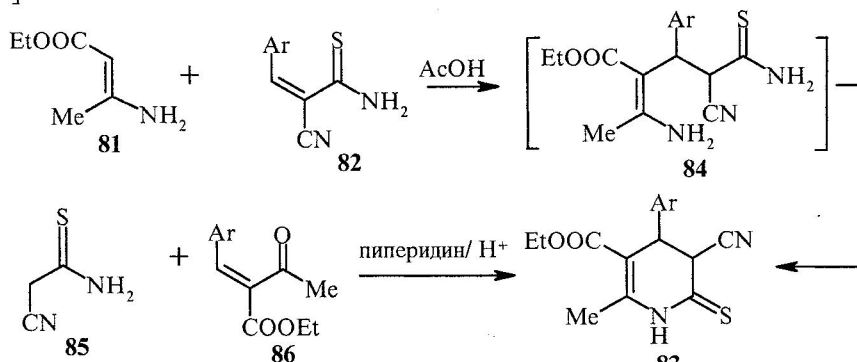
При кипячении в метаноле или этаноле в присутствии MeONa в течение 1–10 ч сложных эфиров β-меркапто- или β-гидроксизамещенных аминокислот **74** с диметилтиоэтиленами **75** образуются 2-илиденокса- и -тиазолидины **76** [39]:



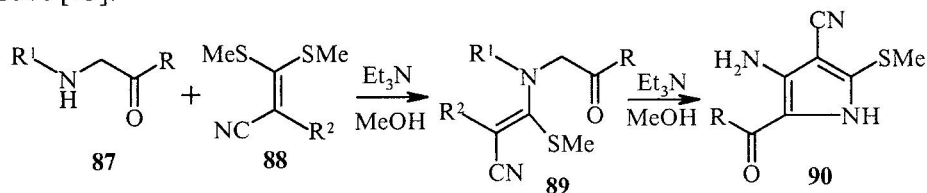
Непредельные амины **77** при взаимодействии с этоксиметиленмалонатом **46** в апротонном растворителе (бензол, CHCl_3) или с этоксиметиленцианоуксусным эфиром **18** (спирт) при 20 °С в течение 24–48 ч образуют соответствующие продукты винильного замещения **78**, которые при нагревании в спирте циклизуются 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]:



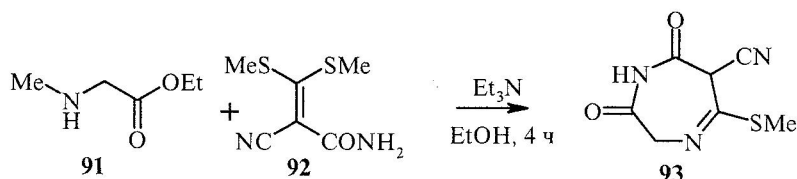
Конденсация непредельного амина **81** с арилиденцианотиоацетамидом **82** в уксусной кислоте дает пиридин-2-тионы **83** с выходом 54%. Вероятно, реакция протекает через стадию образования аддуктов Михаэля **84**, которые циклизуются по механизму нуклеофильного замещения. Подтверждением может служить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



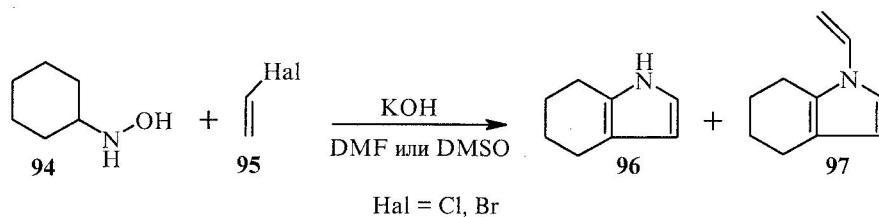
Конденсацией вторичных аминов **87** с ди(метилтио)этиленами **88** в кипящем этаноле или метаноле в присутствии Et₃N получают непредельные нитрилы **89**. Циклизация последних в присутствии Et₃N (кипячение в MeOH или EtOH) приводит к пирролам **90** с выходами 18–39% [43]:



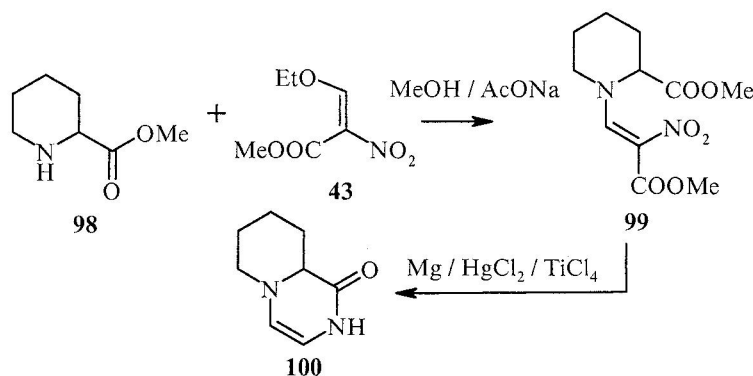
В случае использования амина **91** и ди(метилтио)метиленицианоацетамида (**92**) в аналогичных условиях получен тетрагидродиазепин **93** с выходом 73%:



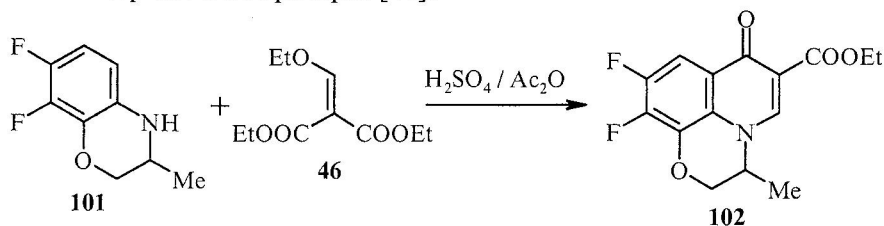
Взаимодействие N-циклогексилгидроксиламина (**94**) с винилгалогенидами **95** в ДМФА или ДМСО в присутствии KOH приводит к образованию смеси конденсированных пирролов **96** и **97** с выходами 43% и 22% соответственно [44]:



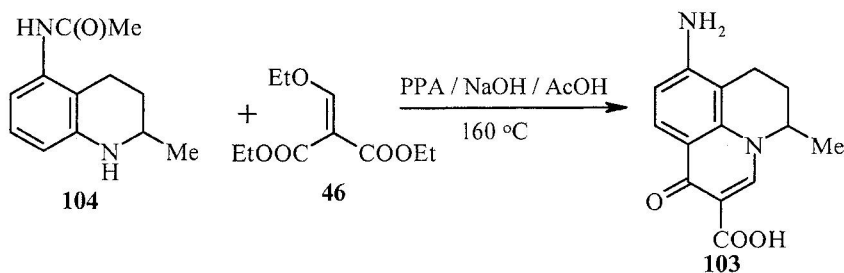
Реакцией 2-метоксикарбонилпиперидина (**98**) с этоксиэтиленом **43** в MeOH/AcONa получен продукт конденсации **99**, который в результате обработки Mg/HgCl₂/TiCl₄ в ТГФ-BuOH превращен в соединение **100** [45]:



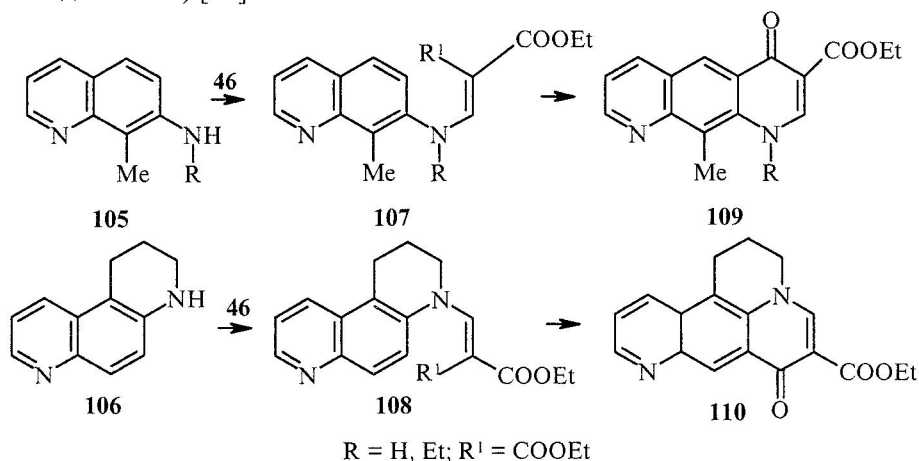
Взаимодействием дигидробензоксазина **101** с этоксиметиленмалоновым эфиром **46** получено соединение **102** — потенциальный антибактериальный препарат [46]:



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 °C в присутствии ПФК, а затем в MeOH с NaOH с последующей обработкой NaOH в метаноле и подкислением AcOH [47]:

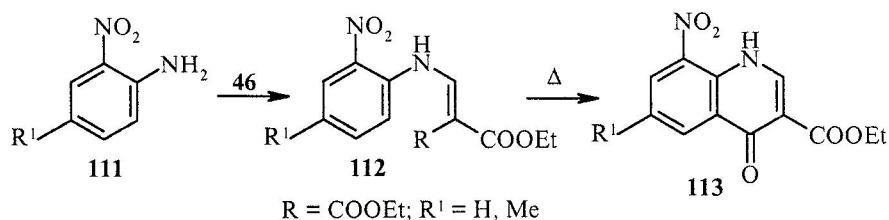


Реакцией хинолинов **105** и пиридохинолинов **106** с этоксиметиленмалонатом **46** без растворителя при 170 °С получают продукты нуклеофильного замещения **107** и **108**, которые при нагревании до 260 °С в токе азота в течение 1 ч циклизируются с образованием соединений **109** и **110** (выход 79–90%)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

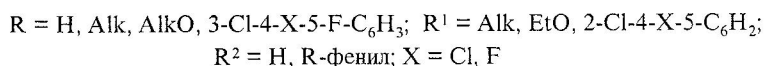
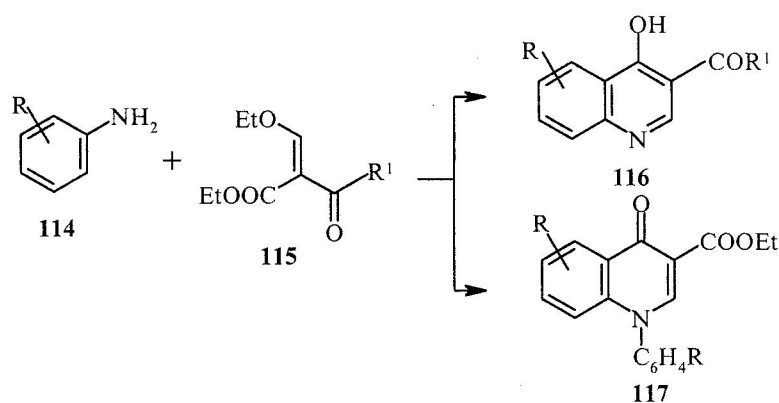


5. РЕАКЦИИ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ

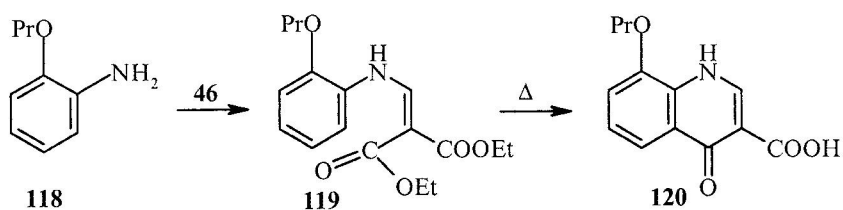
В большинстве работ по взаимодействию замещенных анилинов с этоксиметиленмалоновым эфиром описано образование продуктов нуклеофильного замещения, которые при термической обработке циклизируются в соответствующие хинолин-4-оны. Среди последних обнаружены биологически активные соединения [49, 52–57]. Так, 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]:



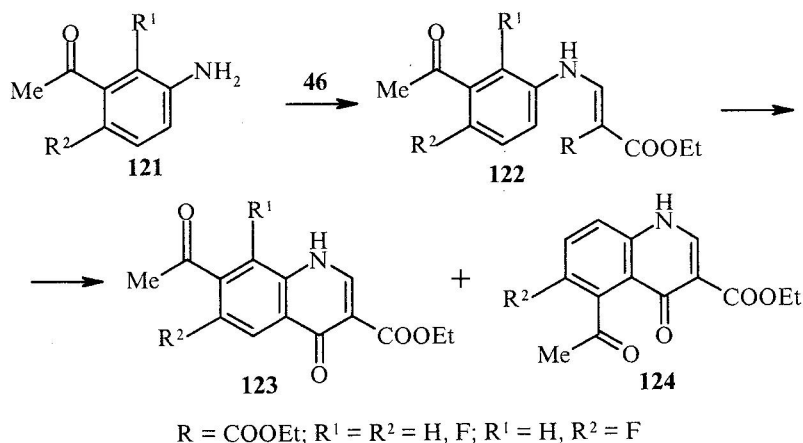
Реакцией замещенных анилинов **114** с этиловыми эфирами 3-этокси-2-R-акриловой кислоты **115** при нагревании в ДМФА в присутствии K_2CO_3 или в 1,4-диоксане в присутствии *t*-BuOK получены замещенные хинолины **116** с выходами до 86% [50, 51]. Среди 1-R-4,5-галогенохинолин-4-онов **117** найдены вещества 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**:



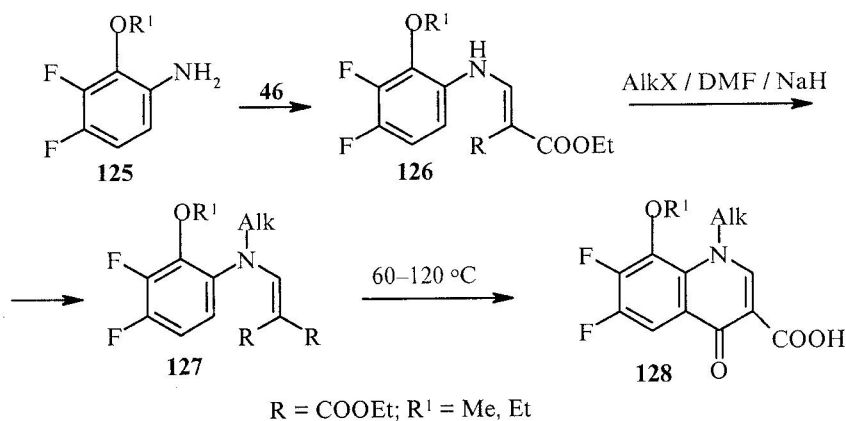
При нагревании 2-пропоксианилина **118** с эфиром **46** до $140\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 ч образуется соединение **119**, которое в результате 1 ч нагревания при $250\text{ }^\circ\text{C}$ в Ph_2O и последующего гидролиза превращено в 4-оксо-8-пропокси-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновую кислоту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



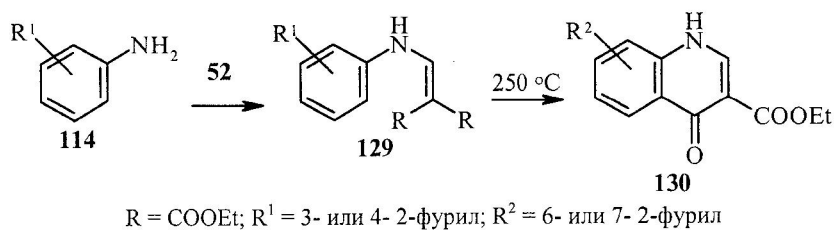
Взаимодействием замещенного 3-ацетиланилина **121** с этоксиметиленмалоновым эфиром **46** в толуоле получен продукт замещения **122**, который при циклизации ($R^1 = H$) образует смесь 7-замещенных хинолинов **123** и **124** – потенциальных антибактериальных средств [54]:



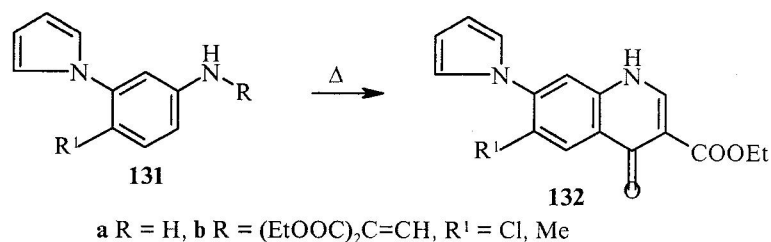
Реакцией 2-алкокси-3,4-дифторанилинов **125** с этоксиэтиленом **46** получены соединения **126**. Последние алкилированием превращены в триэфиры **127**, термическая циклизация которых в эфирах полифосфорной кислоты с последующим гидролизом приводит с количественным выходом к производным 4-хинолонкарбоновых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



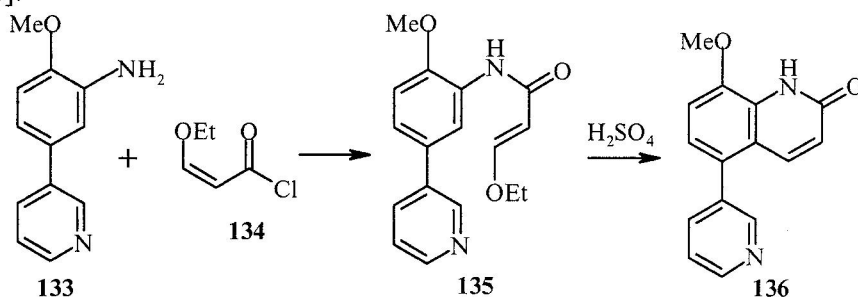
Нагреванием 3- или 4-фуриланилинов **114** с этоксиэтиленмалонатом **46** до 100–110 °С в течение 2 ч получены продукты реакции замещения **129**, которые нагреванием в даутерме до 250 °С превращены в 6- и 7-(фурил-2)-1,4-дигидро-4-оксопиридин-3-карбоновые кислоты **130**. Отмечена антибактериальная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



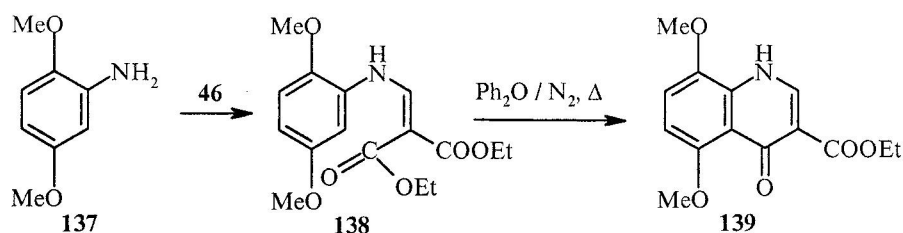
Аналогично этоксиметиленмалонат **46** взаимодействует с пирролом **131a**, причем образование промежуточного продукта **131b** свидетельствует о механизме нуклеофильного замещения на первой стадии синтеза хинолона **132** [57]. Последний обладает антибактериальным и фунгицидным действием.



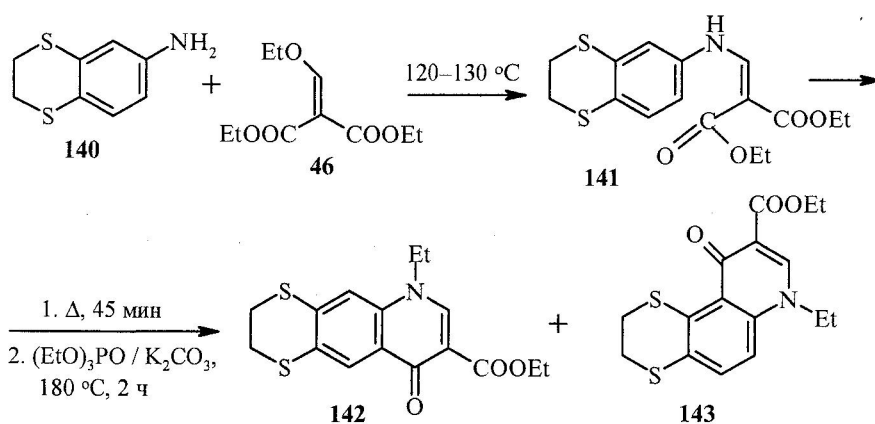
Реакцией 2-метокси-5-(3-пиридил)анилина (**133**) с хлорангидридом **134**, включающей стадию циклизации интермедиата **135** в кислой среде по механизму нуклеофильного замещения, получен хинолин-2(1H)-он **136** [58]:



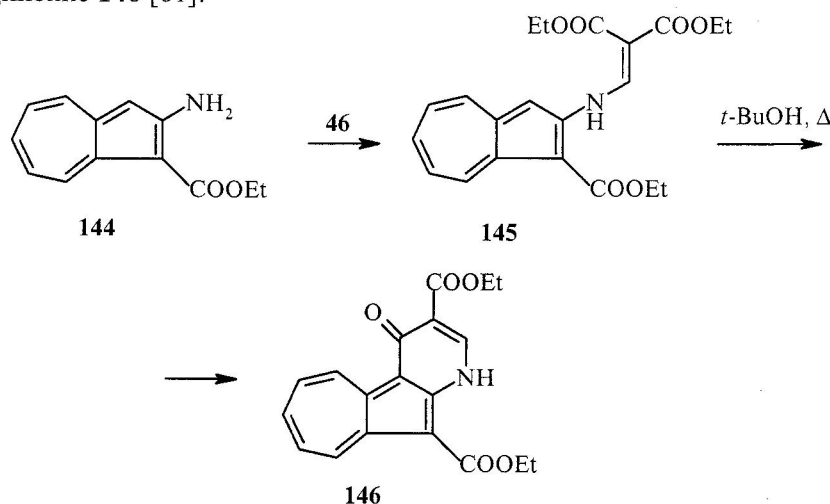
Кипячением в бензоле диметоксианилина **137** с этоксиметиленмалоновым эфиром **46** в течение 4 ч получен продукт замещения **138** с выходом 59%. Кипячение последнего в Ph₂O в атмосфере азота в течение 15 мин сопровождается циклизацией в хинолин **139** с выходом 71% [59]:



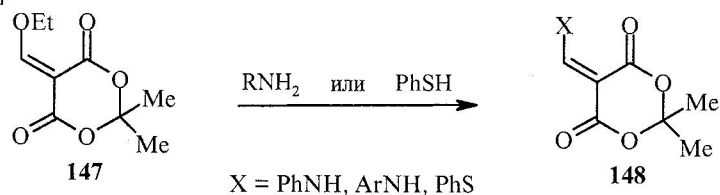
Синтез этилендитиопроизводных хинолина осуществлен нагреванием до 120–130 °С смеси анилина **140** и этоксиэтилена **46**. При этом с выходом 70–75% образуется устойчивый интермедиат **141**, который при нагревании до 253–258 °С с последующим алкилированием под действием (EtO)₃PO (K₂CO₃, 180 °С, 2 ч)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



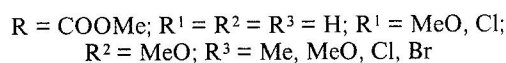
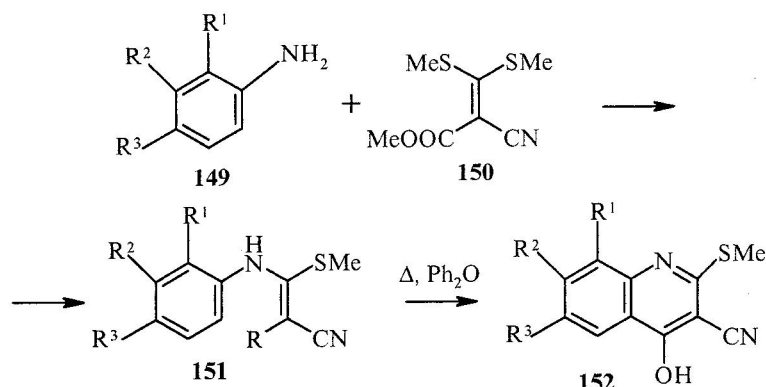
Реакция пятичленного аннелированного ароматического амина **144** с этоксиметиленмалоновым эфиром **46** в спирте в течение 64 ч приводит к продукту нуклеофильного замещения **145** с выходом 95%. Кипячением последнего в *t*-BuOH в течение 5 дней получено с высоким выходом соединение **146** [61]:



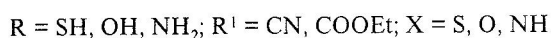
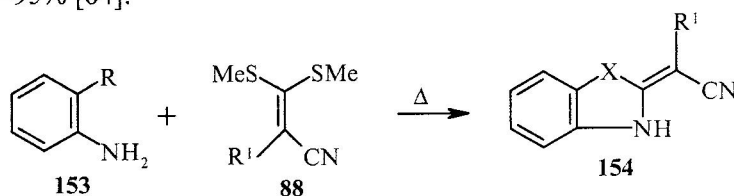
При микроволновом облучении реакциями нуклеофильного замещения этоксиметиленпроизводного кислоты Мельдрума **147** с анилинами или тиофенолом получены соответствующие соединения **148** с выходами 80–97% [62]:



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]:

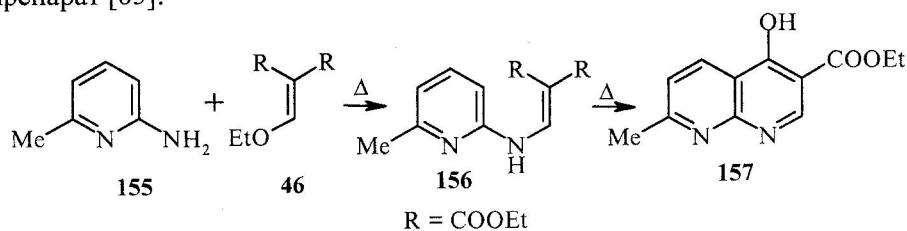


Кипячение *орто*-замещенных анилинов **153** с метилтиоэтиленами **88** дает частично гидрированные конденсированные соединения **154** с выходами 90–95% [64]:

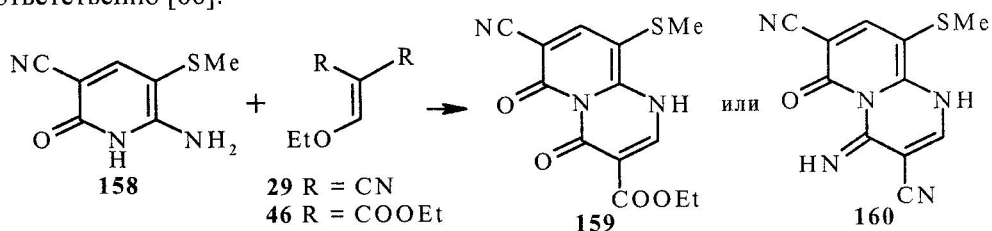


6. РЕАКЦИИ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ

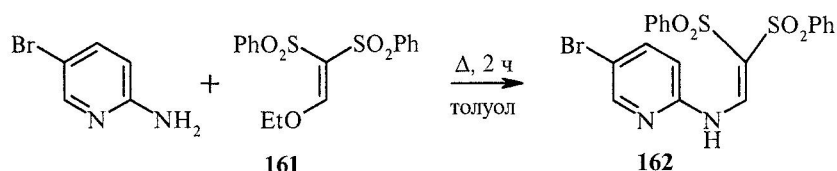
Взаимодействием 2-амино-6-метилпиридина **155** с этоксиметиленмалоновым эфиром **46** получен линейный продукт замещения **156**, который при дальнейшем кипячении в Ph_2O циклизуется в 1,8-нафтиридин **157**, представляющий интерес как потенциальный антималярийный препарат [65]:



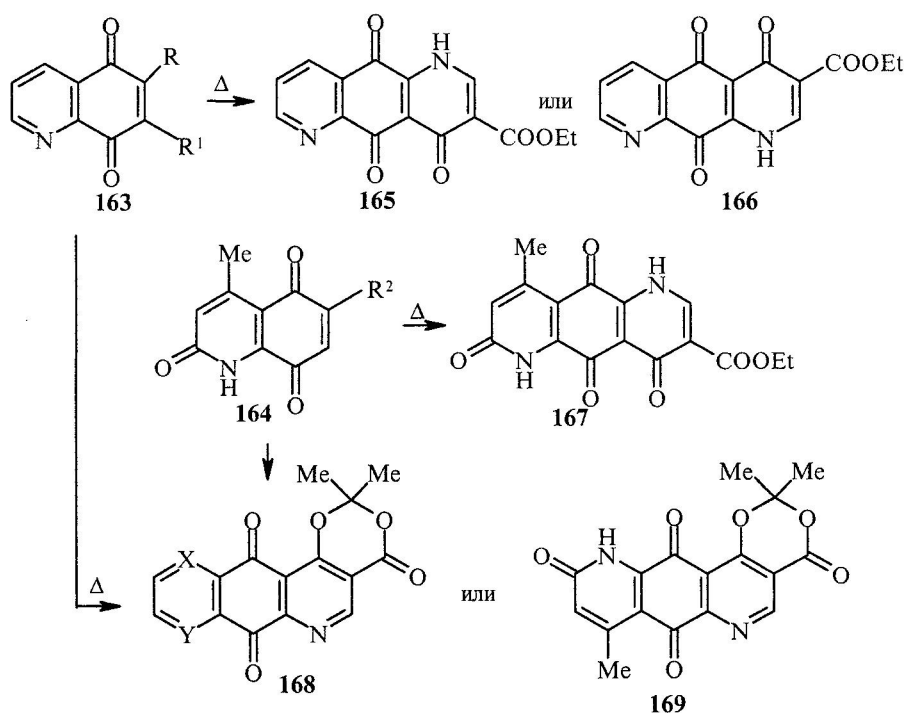
В случае полизамещенного 2-аминопиридина **158** циклизация в положение 3 пиридинового ядра невозможна. Его взаимодействие с этоксиметиленмалоновым эфиром **46** или этоксиметиленмалоннитрилом **29** приводит к образованию пиrido[1,2-*b*]пиридинов **159** или **160** соответственно [66]:



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]:

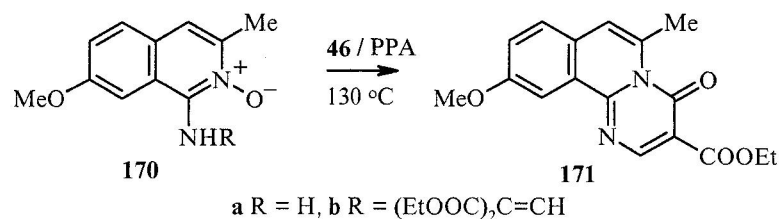


При конденсации 6-R-7-R'-хинолин-5,8-хинонов **163a,b** или 6-R-4-метил-(1H)-2,5,8-хинолинтриона **164a** с этоксиметиленмалонатом **46** в присутствии CF_3COOH образуются соответствующие продукты нуклеофильного замещения **163c,d**, **164b**, термическая циклизация которых приводит к диазаантраценам **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]:

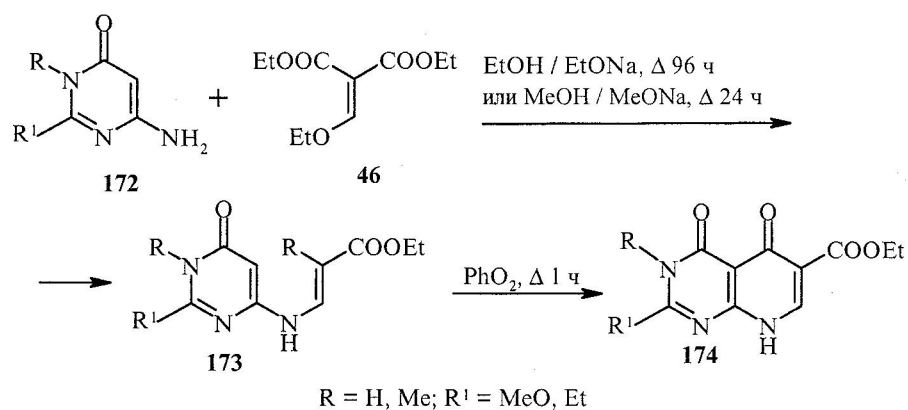


163 a $R = \text{NH}_2$, $R^1 = \text{H}$; **b** $R^1 = \text{NH}_2$, $R = \text{H}$; **c** $R = (\text{EtOOC})_2\text{C}=\text{CHNH}$, $R^1 = \text{H}$;
d $R^1 = (\text{EtOOC})_2\text{C}=\text{CHNH}$; **164 a** $R^2 = \text{NH}_2$, **b** $R = (\text{EtOOC})_2\text{C}=\text{CHNH}$; $X = \text{N}, \text{CH}$; $Y = \text{CH}, \text{N}$

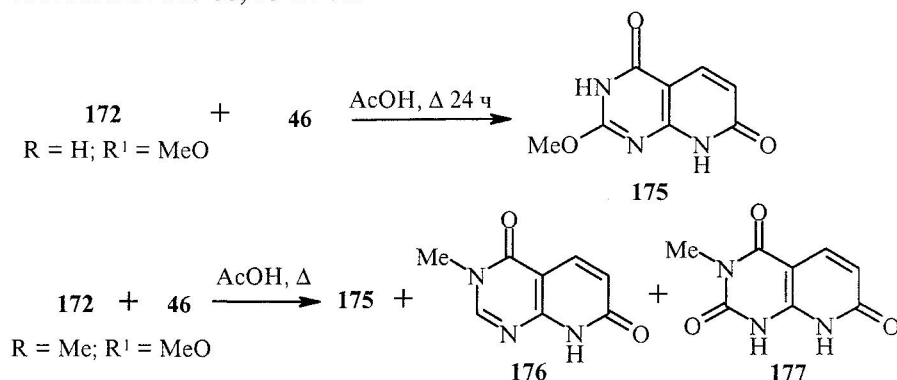
Кипячение N-оксида изохинолина **170a** с этоксиметиленмалоновым эфиром **46** приводит к соединению **170b**, обработка которого ПФК при 130°C приводит к потенциально биоактивному пиримидо[2,1-*a*]изохинолин-4-ону **171** [69]:



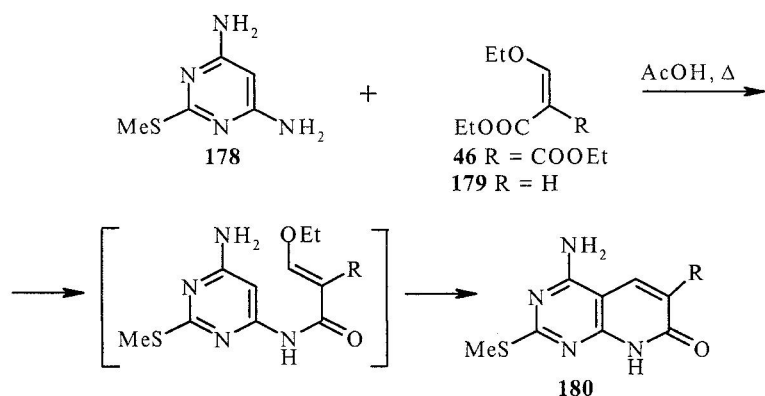
Взаимодействием 6-аминопириимидинов **172** с этоксиэтиленом **46** при кипячении в различных средах получены продукты замещения **173**, которые циклизуются в соответствующие конденсированные системы **174** с выходами 25–38% [70]:



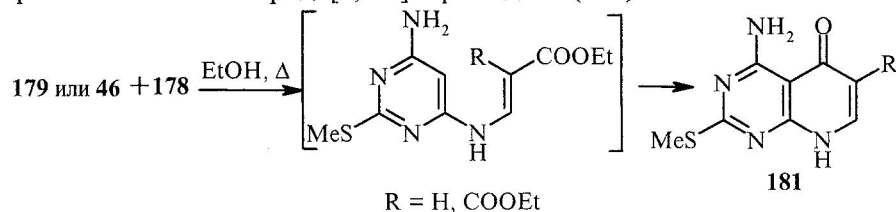
При использовании в качестве растворителя в этой реакции уксусной кислоты образуется смесь продуктов **175–177** как результат циклоконденсации, гидролиза и декарбоксилирования с выходами соответственно 68, 13 и 5%:



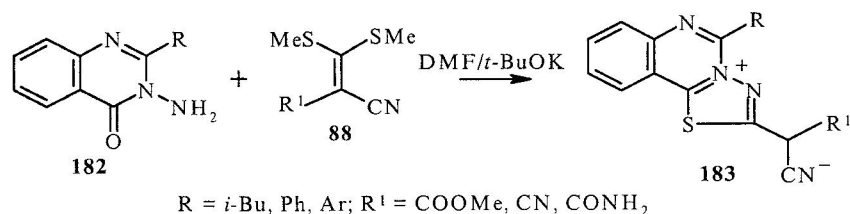
В литературе имеются и другие сведения о циклоконденсации производных аминопириимидина с функционально замещенными этоксиэтиленами, когда ключевой стадией является образование N-алкилированного продукта, а замещение происходит на стадии циклизации. Так, кипячением в уксусной кислоте 4,6-диамино-2-метилтиопириимидина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



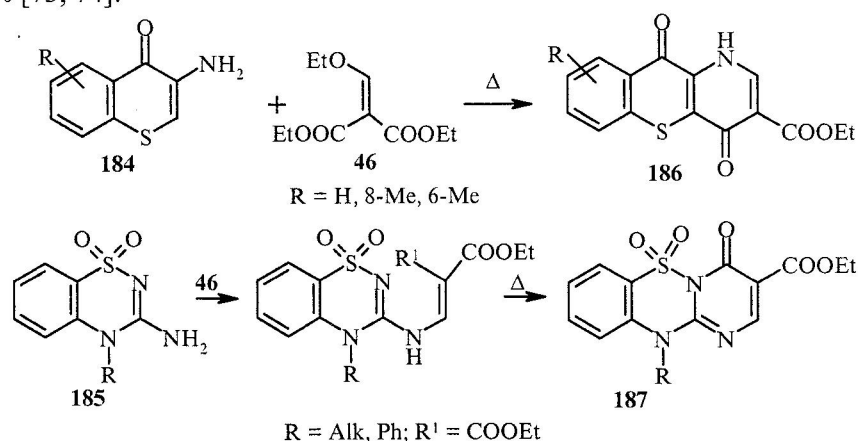
Кипячение тех же исходных реагентов в этаноле приводит к образованию 5-оксопиродо[2,3-*d*]пиримидина (**181**) с выходом 85%:



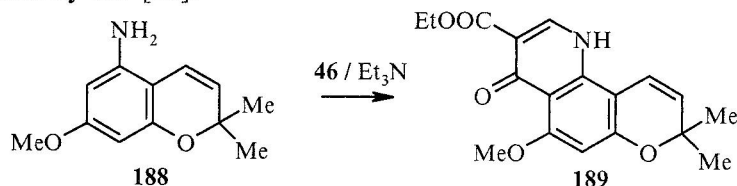
Взаимодействием 3-аминобензопиримидин-4-тиона (**182**) с диметилтиоэтиленами **88** в абс. ДМФА в присутствии *t*-BuOK получен биполярный ион **183**, который можно отнести к классу поликонденсированных триадиазолов [72]:



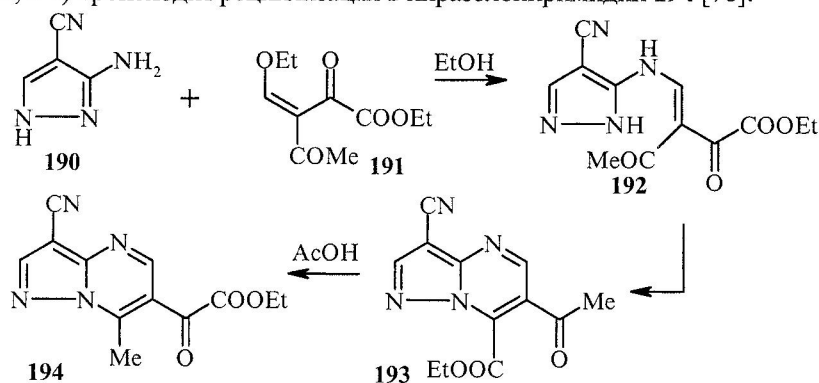
Ниже приведены схемы реакций конденсированных шестичленных серосодержащих гетероциклических аминов **184** (170 °C) и **185** (200 °C) с эфирами **46**. В обоих случаях происходит циклизация в соответствующие конденсированные структуры **186**, **187** с выходами соответственно 89 и 75% [73, 74]:



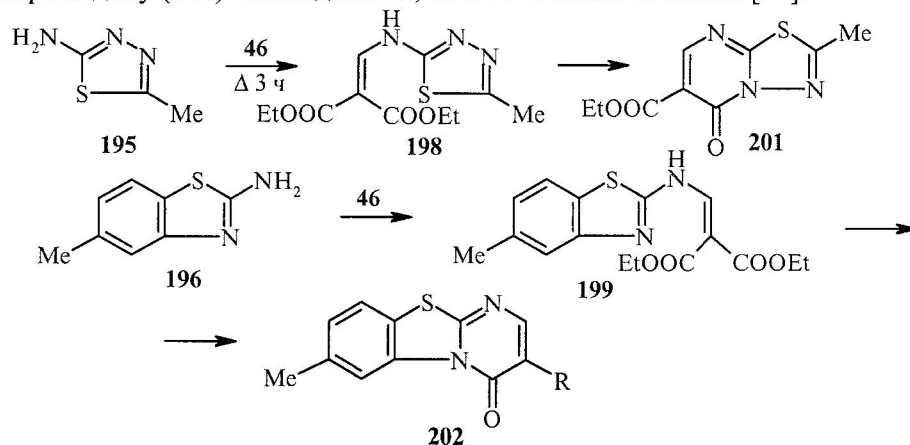
Синтезированы также производные пирано[2,3-*h*]хинолина. Так, конденсация 5-аминохромена **188** с этоксиметиленмалонатом **46** в присутствии Et₃N с последующей термической циклизацией приводит к производному **189** [75]:

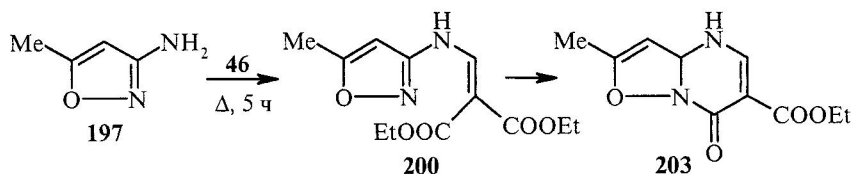


Повторно изучена реакция 3-амино-4-цианопиразола (**190**) с этоксиэтиленом **191**. Установлено, что при их взаимодействии в спирте образуется интермедиат **192** с выходом 98%, который подвергается регио-селективной атаке NH-группой на этоксиметиленовый фрагмент с дальнейшей циклизацией в пиразоло[1,5-*a*]пиримидин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

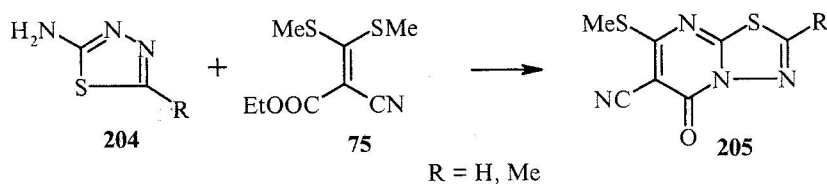


Кроме того, при кипячении в спирте или пиридине аминопроизводных тиадиазола **195**, бензотиазола **196** и изоксазола **197** с этоксиметиленмалоновым эфиром **46** образуются продукты замещения **198–200** с выходами до 90%. Дальнейшая обработка последних ПФК (90–100 °C) в течение 3 ч приводит к 2-метил-7-оксо-6-этоксикарбонил-7Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]пири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

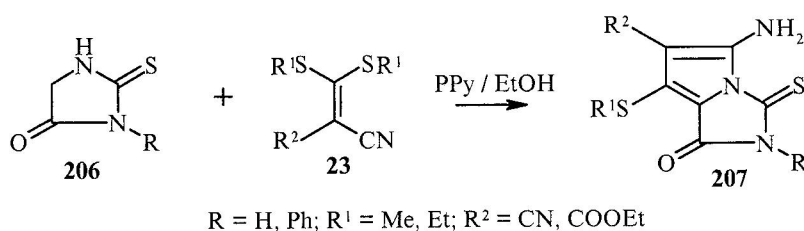




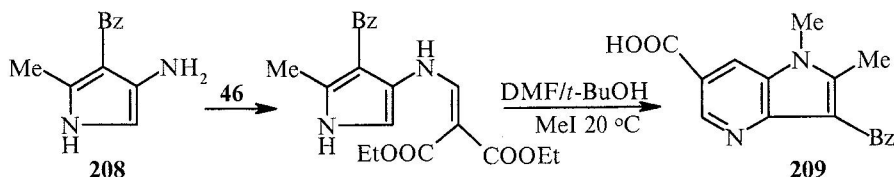
Взаимодействие пятичленных гетероциклических аминов **204** с диметилтиоэтиленом **75** завершается образованием продуктов циклоконденсации **205** [78]:



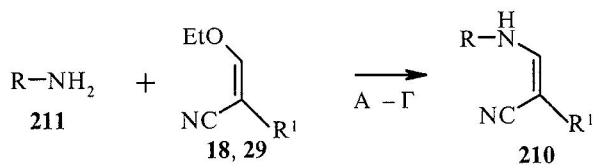
Реакцией 3-R-2-тиоксогидантоинов **206** с этиленами **23** в присутствии пиперидина в спирте получены пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-оны **207** [79]:



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]:

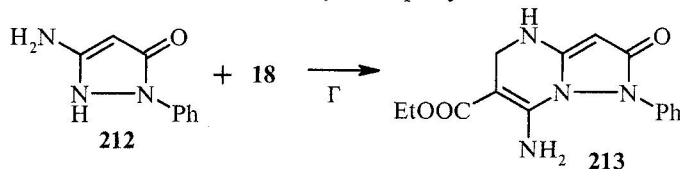


Описаны получение и спектральные свойства производных 3-N-арил-амино-2-цианоакриловой кислоты **210** [81], основанное на взаимодействии аминов **211** с этоксиэтиленами **18** или **29** четырьмя методами: А – кипячение в сухом бензоле; Б – кипячение в абсолютном спирте 15–20 ч; В – кипячение в ГМФА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

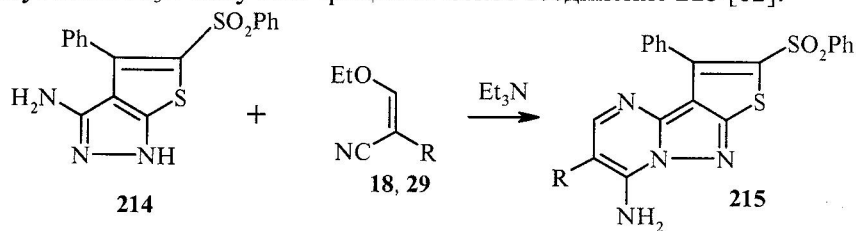


R = 2-фенилбензоксазол-2-ил, бензотиазол-2-ил, тиазол-2-ил, 4-(бензоксазол-2-ил)фенил, 3-оксо-2-фенил-2,3-дигидропиразол-5-ил, 1-арилбензимидазол-5-ил; R¹ = CN, COOEt

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

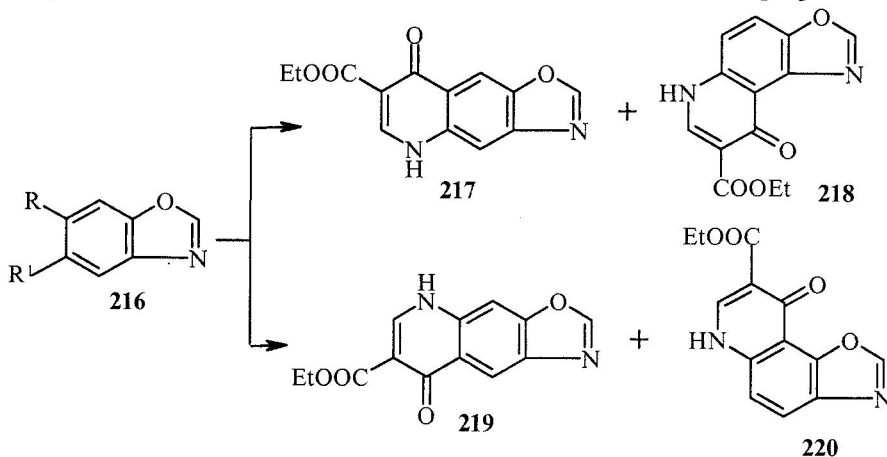


Реакцией тиено[2,3-с]пиразола (**214**) с этоксиэтиленами **18** или **29** в присутствии Et_3N получено трициклическое соединение **215** [82]:



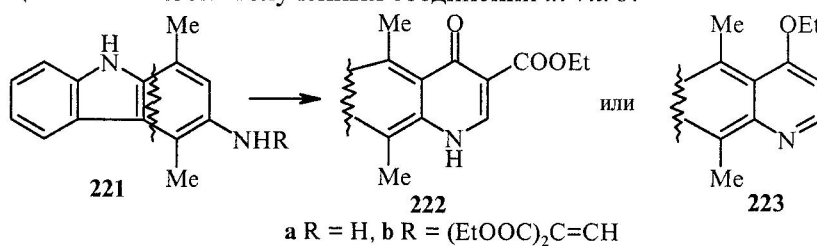
$\text{R} = \text{CN}, \text{COOEt}$

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]:



$\text{a R} = \text{NH}_2, \text{R}^1 = \text{H}; \text{b R} = \text{H}, \text{R}^1 = \text{NH}_2; \text{c R} = (\text{EtOOC})_2\text{C}=\text{CHNH}, \text{R}^1 = \text{H};$
 $\text{d R} = \text{H}, \text{R}^1 = (\text{EtOOC})_2\text{C}=\text{CHNH}$

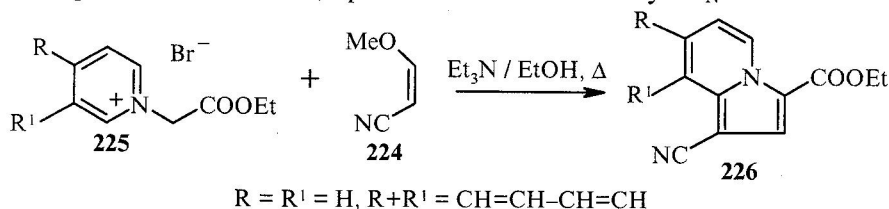
Реакцией 3-амино-1,4-диметил-9H-карбазола **221a** с этоксиэтиленом **46** в спирте при 80°C в течение 1 ч получен продукт замещения **221b**, который циклизуется в зависимости от условий либо в конденсированный пиридин-4-он **222** (Ph_2O , 240°C , 20 мин), либо в 4-этоксипиридин **223** (200°C , сублимация) с выходами 44 и 26% соответственно [84]. Обсуждена цитотоксичность полученных соединений *in vitro*:



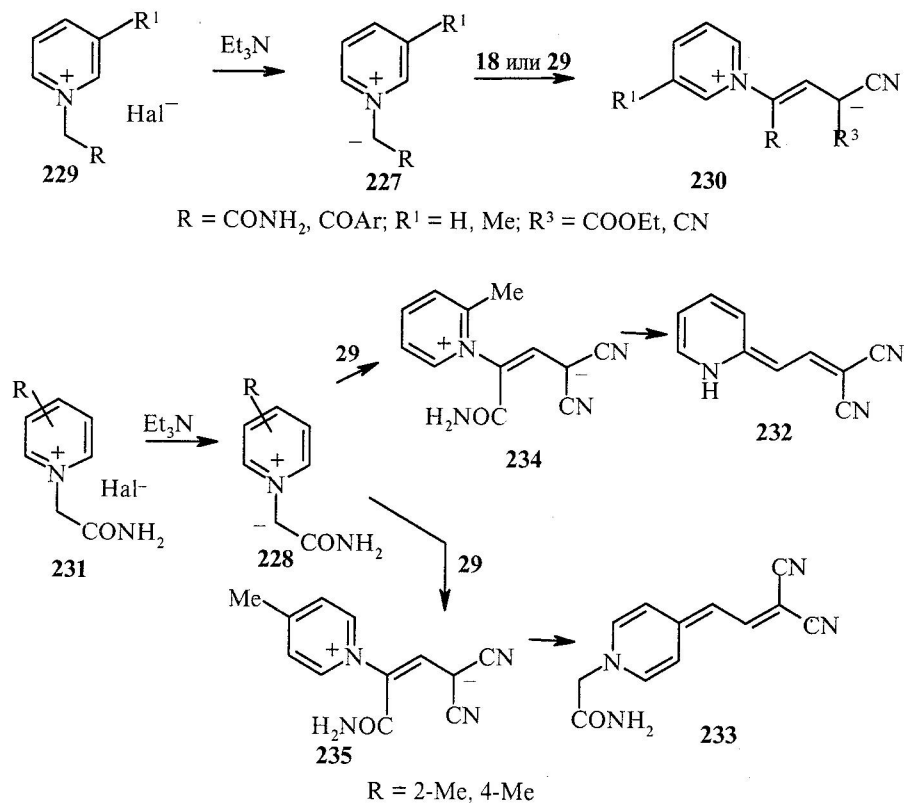
$\text{a R} = \text{H}, \text{b R} = (\text{EtOOC})_2\text{C}=\text{CH}$

7. РЕАКЦИИ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ АЗИНИЯ И АЗОЛИЯ

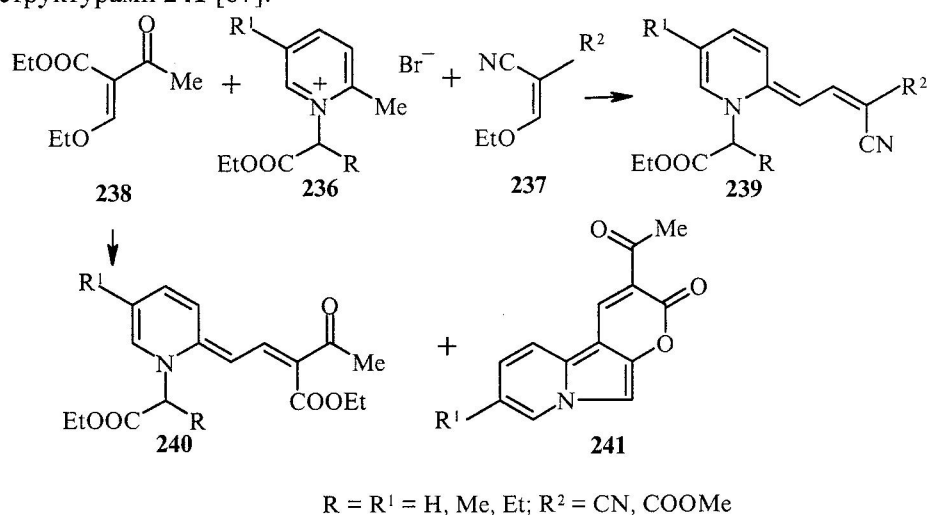
Взаимодействие 3-метоксиакрилонитрила (**224**) с солями 1-(этоксикарбонилметил)пиридиния **225** приводит к образованию продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения – производных индолизина **226** с выходами 42–63% [85]. Однако эту реакцию можно рассматривать и как нуклеофильное замещение, проходящее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



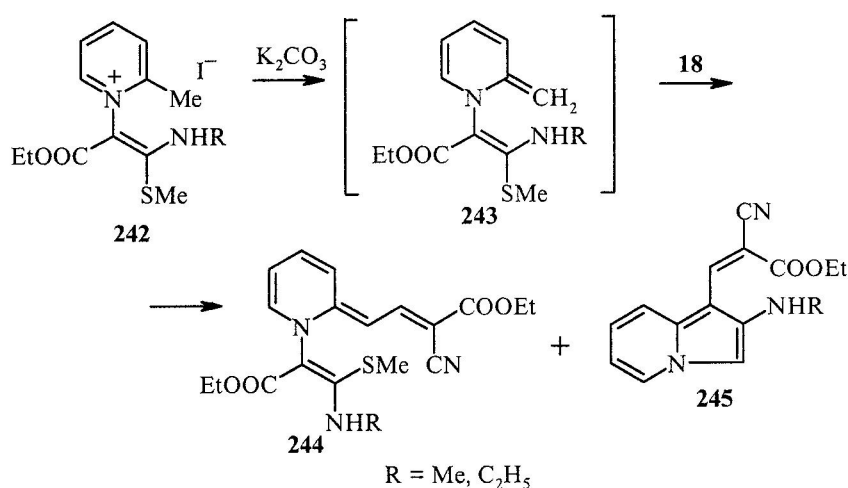
Показано, что направленность реакций илидов пиридиния **227**, **228**, образующихся при действии триэтиламина на соли метилпиридиния, с этоксиэтиленами **18** или **29** зависит от положения метильной группы в пиридиновом кольце. Так, соли 3-метилпиридиния **229** в указанной реакции образуют цвиттер-ионы **230**. В отличие от этого взаимодействие хлоридов 2- или 4-метилпиридиния **231** с этоксиметиленмалонитрилом **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]:



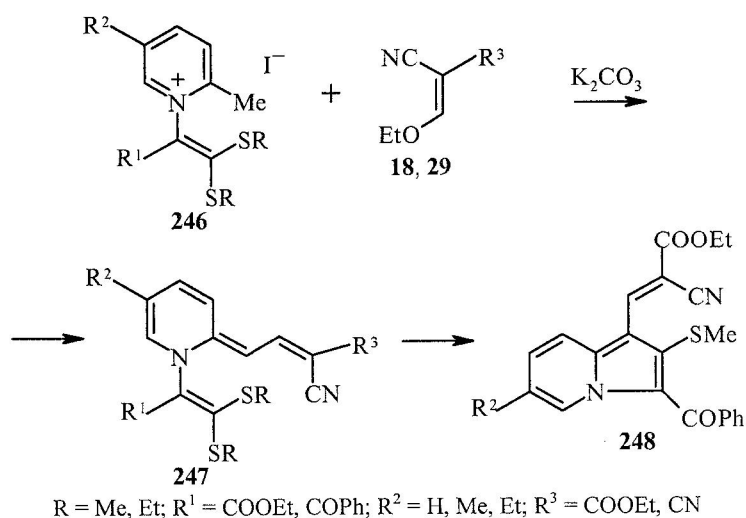
При конденсации бромидов 1-(α -R-этоксикарбонилметил)-2-метил-5-R¹-пиридиния **236** с нитрильными **237** и карбонильными **238** производными этоксиэтилена в присутствии K₂CO₃ или *t*-BuOK получают продукты винильного замещения **239**, **240**. В случае карбонильных производных они получены в смеси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



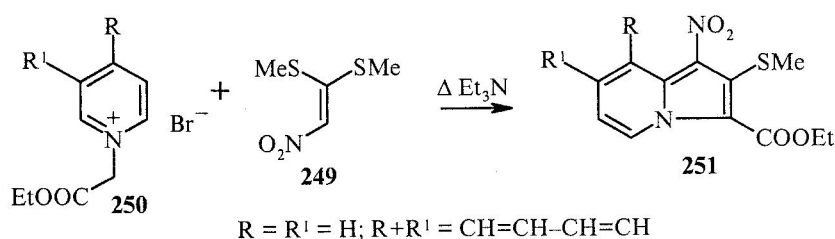
Действием K₂CO₃ на иодиды 2-метилпиридиния **242** генерируются ангидрооснования **243**, которые реагируют с этоксиметиленцианоксусным эфиром **18** с образованием 1,2-дигидропиридинов **244** с выходами 93–94%. Среди продуктов реакции обнаружены также следы индолизинов **245** [88]:



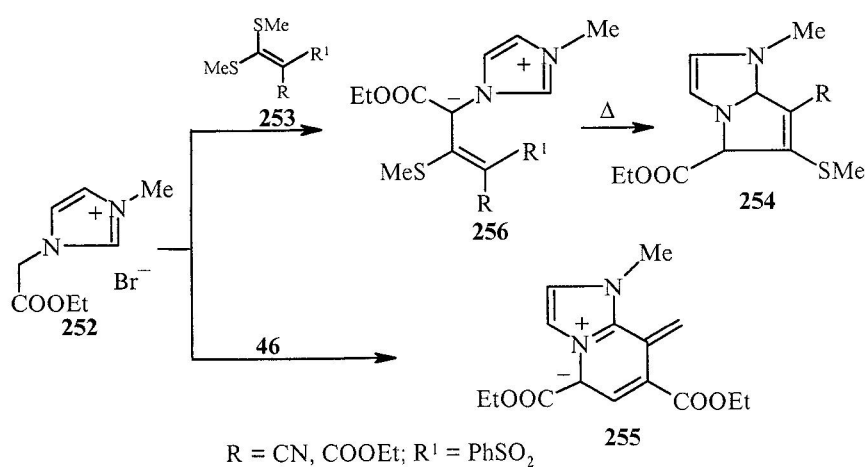
Аналогичным образом реагируют соли 2-метилпиридиния **246** с этоксиэтиленами **19**, **31**. При этом выделены 2-(3-R-3-цианоаллилиден)-1,2-дигидропиридины **247** с выходами 40–56%. В случае соединения **246** (R¹ = C₆H₅, R² = H, R³ = COOEt) для выделения чистого продукта реакции его переводили пиролизом в индолизин **248** [89]:



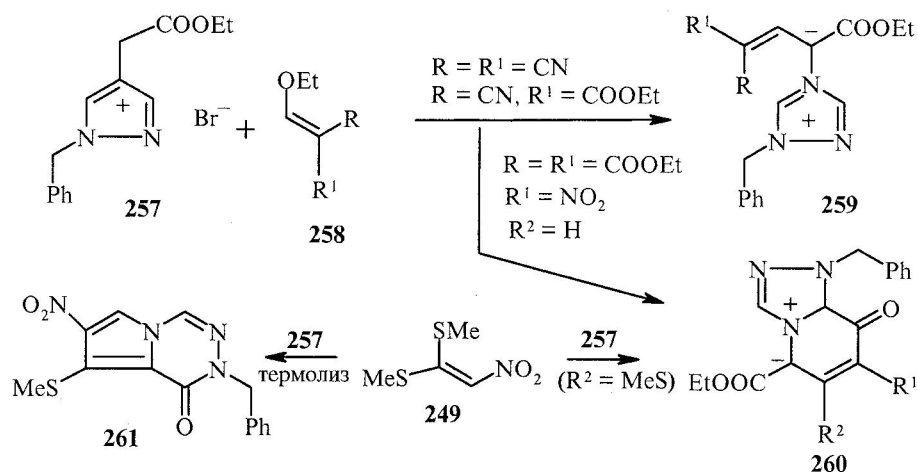
Кипячение диметилтиозилена **249** с бромидом N-(этоксикарбонилметил)производных пиридиния **250** в спирте в присутствии Et_3N приводит к образованию индолизинов **251** с выходами 80–93% [90]. Аналогично реагируют соответствующие бромиды изохинолина.



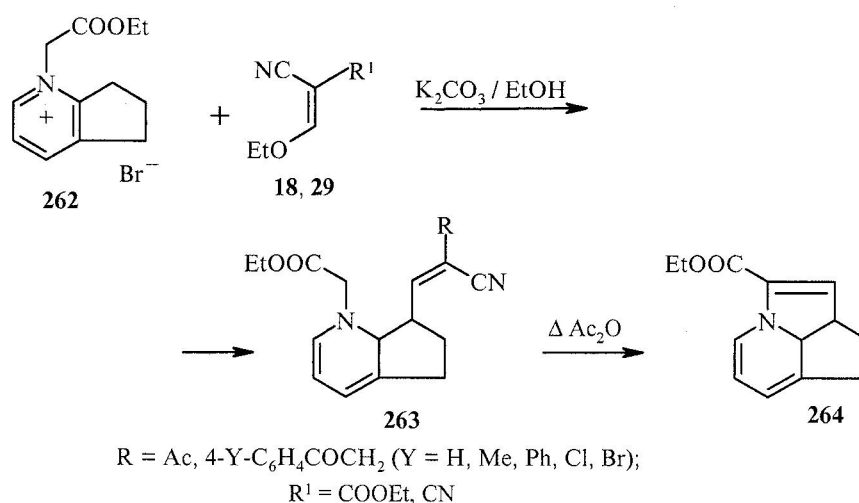
Бромиды имидазолия **252** с диметилтиозиленами **253** и этокси-метилмалонатом **46** в хлороформе в присутствии K_2CO_3 при 25°C в течение 168 ч образуют соответствующие конденсированные системы **254** и **255** с выходами порядка 60% [91]. Циклизация продуктов нуклеофильного замещения **256** инициируется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



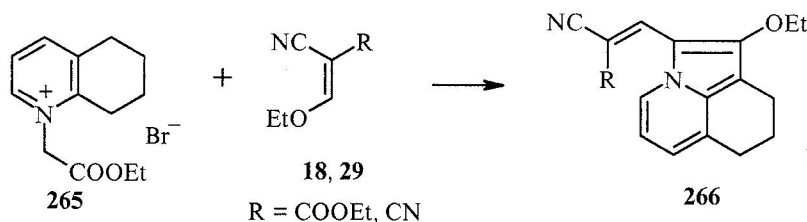
Бромид триазолия **257** с этоксиэтиленами **258** и ди(метилтио)этиленом **249** в системе хлороформ–спирт в присутствии K_2CO_3 образует продукты **259** и **260** с выходами 20–80% и 10–43% соответственно. В условиях термоллиза реакция протекает с рециклизацией в триазин **261** [92]:



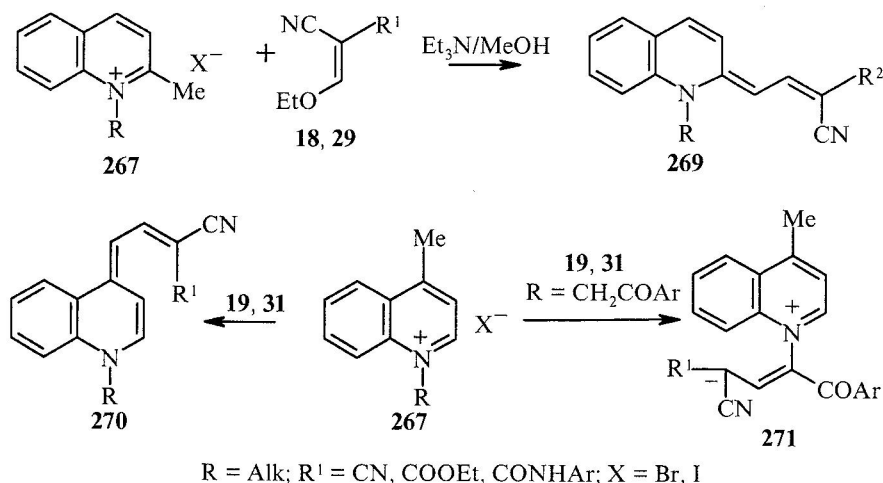
Реакция бромида 1-этоксикарбонилметил-2,3-триметиленпиридиния **262** с непредельными нитрилами **18** и **29** под действием K_2CO_3 через стадию генерирования ангидрооснования приводит к образованию продуктов замещения **263** с выходами 41–63%. Циклизация последних при кипячении в уксусном ангидриде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



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



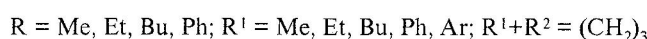
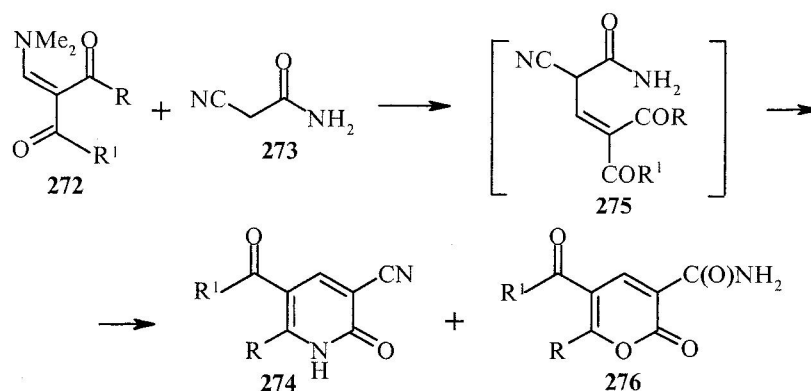
В литературе описаны мероцианины, полученные взаимодействием солей 2- и 4-метилхинолиния **267**, **268** с этоксиметиленциано-производными **18**, **29**. При этом в случае 2- и 4-метилхинолиния (через стадию ангидрооснования) в качестве продуктов замещения с хорошими выходами образуются только мероцианины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



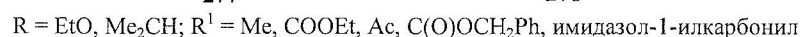
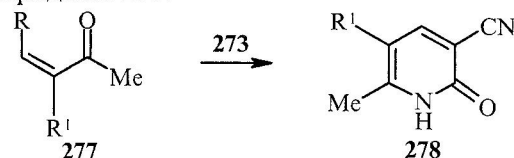
8. РЕАКЦИИ ЦИАНО(ТИО, СЕЛЕНО)АЦЕТАМИДОВ

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.

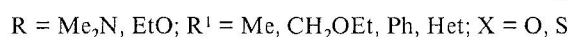
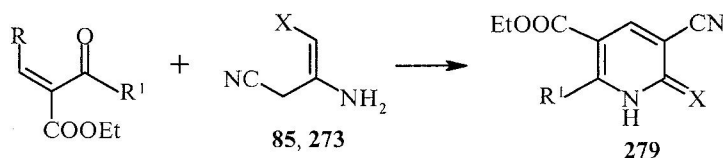
Взаимодействием диметиламинометиленпроизводных **272** с цианоацетамидом **273** в системе MeOH/MeONa или NaN/TGF при 20°C получены соответствующие 3-цианопиридин-2(1H)-оны **274**, являющиеся полупродуктами синтеза кардиотонических препаратов [98–104]. При проведении данной реакции в EtOH с металлическим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



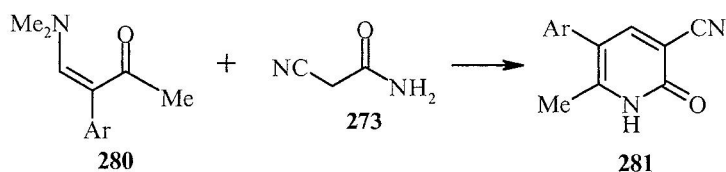
В аналогичных условиях с использованием этокси- [106–108] или изопропилэтиленов **277** [109] и цианоацетамида **273** с выходами порядка 72% получены пиридины **278**:



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]:

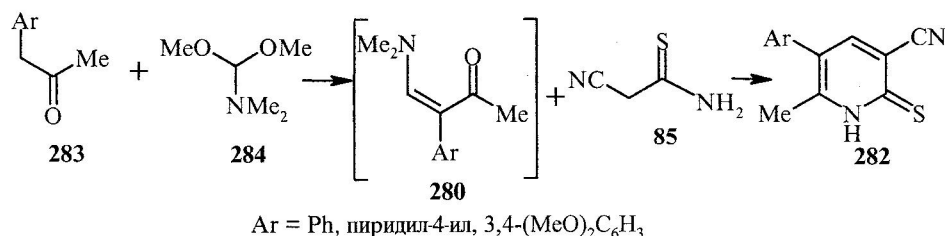


Реакцией замещенных 1-ацетил-2-диметиламиноэтиленов **280** с цианоацетамидом **273** в метаноле в присутствии MeONa (или в системах NaN/ДМФА, или MeOH/ДМФА) синтезированы пиридоны **281**, обладающие биологической активностью. Они могут служить синтонами для получения кардиотонических препаратов [112–119]. 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]:

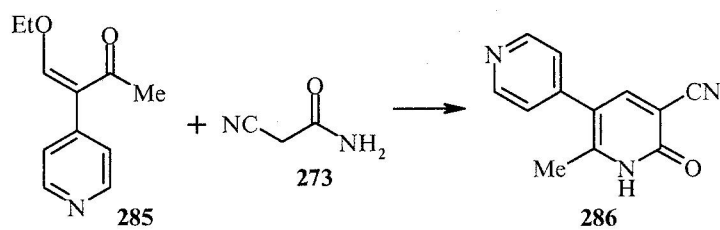


Ar = 4-(имидазол-1-ил)фенил, 4-пиридил, 1H-имидазолил-1-фенил, 1H-бензимидазолил-1-фенил, 4-NO₂C₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 3-HOC₆H₄, тиазол-5-ил, 2-Ме-тиазол-5-ил, 4-Ме-тиазол-5-ил, 4-Ме-тиазол-2-ил, 2-(имидазол-1-ил)пирид-5-ил, C₆H₄OCH₂CH(OH)CH₂NNC₆H₄OMe-2

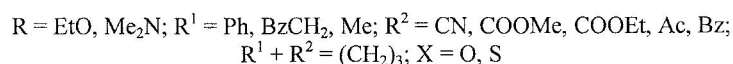
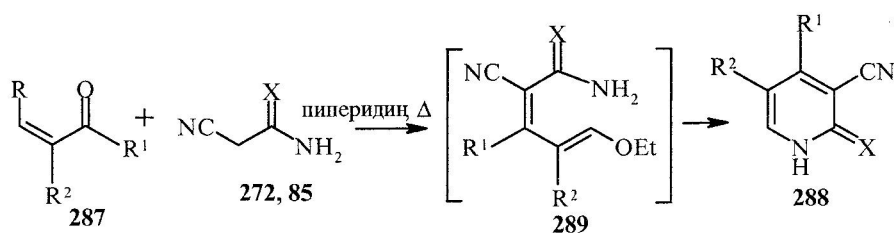
При использовании в данной реакции цианотиоацетамида **85** получены пиридинтионы **282** с выходами 57–81%, обладающие кардиотоническим и сосудорасширяющим действием [121]. При этом диметиламиноэтилен **280** получали *in situ* из арилацетона **283** и диметиламинодиметоксиметана **284**:



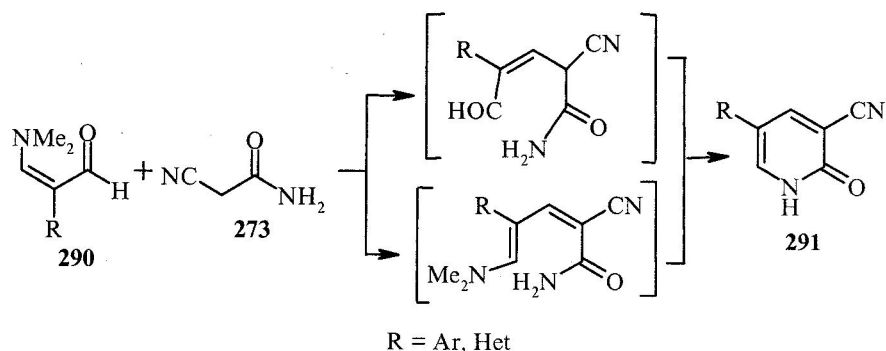
В аналогичных условиях, используя этоксиэтилен **285**, с выходом 91% получен пиридон **286** – предшественник кардиотонических препаратов [122]:



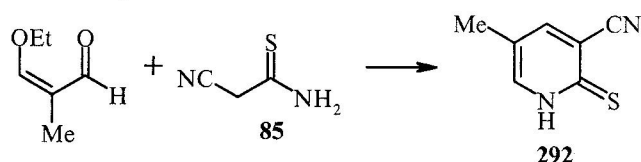
Описано взаимодействие этоксиэтилена **287** с циано(тио)ацетамидами **273**, **85**, протекающее по ключевой стадии как конденсация Кневенагеля. Кипячением в абс. этаноле в присутствии пиперидина в течение 3 ч с выходом 40–55% получены 4-замещенные пиридины(тионы) **288** [123, 124]. При этом циклизация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



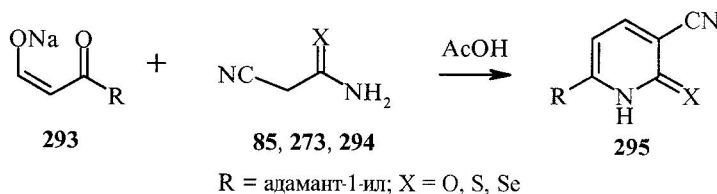
Взаимодействием арил- и гетерилзамещенных 2-диметиламино-1-формилэтиленов **290** с цианоацетамидом **273** в системе MeOH/MeONa получены 3-цианопиридин-2(1H)-оны **291**, проявляющие кардиотоническую активность или используемые в синтезе соответствующих препаратов [125–130]. Стоит отметить, что в данной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



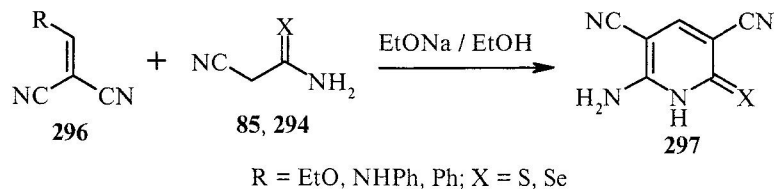
Используя в подобной реакции цианотиоацетамид **85**, получают пиридинтион **292** – полупродукт в синтезе препарата, показавшего при испытаниях на мышах активность против широкого ряда опухолей [131]:



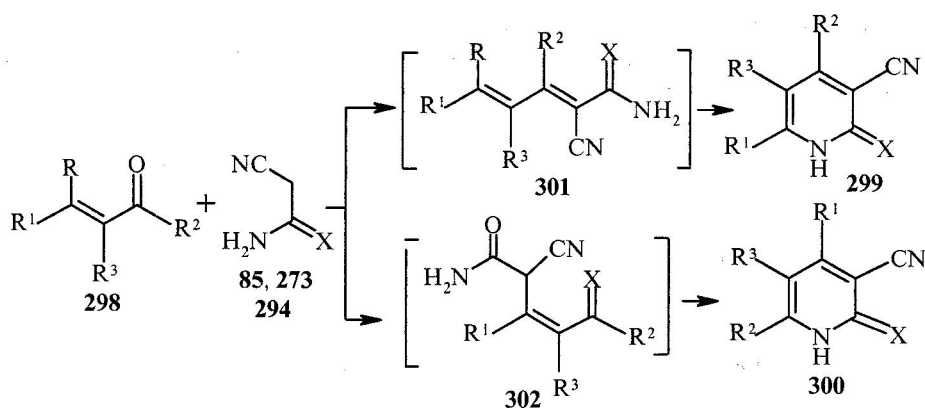
При обработке натриевой соли 3-(адамант-1-ил)-1-гидроксипроп-1-ен-3-она **293** циано(тио)- или селеноацетамидами **294** в спирте в присутствии AcOH получают 6-(адамант-1-ил)-3-циано-2(1H)-пиридин(тио,селен)оны **295** с выходами 33–52% [132–136]:



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]:



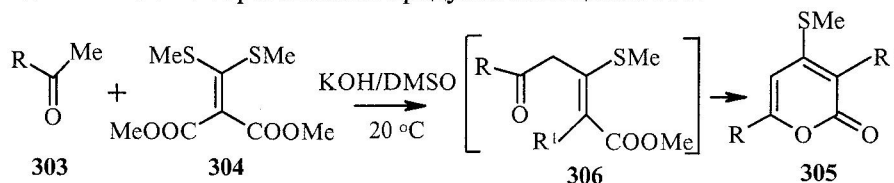
Описано взаимодействие функционально замещенных этиленов **298** с циано(тио,селено)ацетамидами, приводящее к образованию продуктов **299** [139, 140] и **300** [141–147]. Среди последних найдены вещества с кардиотонической активностью [148]. Образование указанных продуктов протекает, вероятно, через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



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

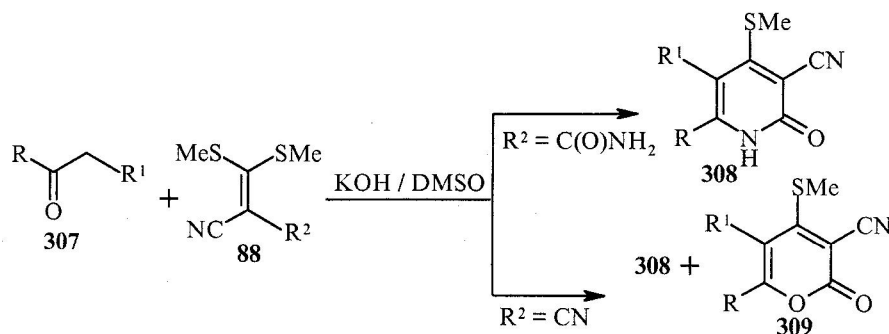
9. РЕАКЦИИ ДРУГИХ АЛИФАТИЧЕСКИХ, АРОМАТИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СН-КИСЛОТ

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**:



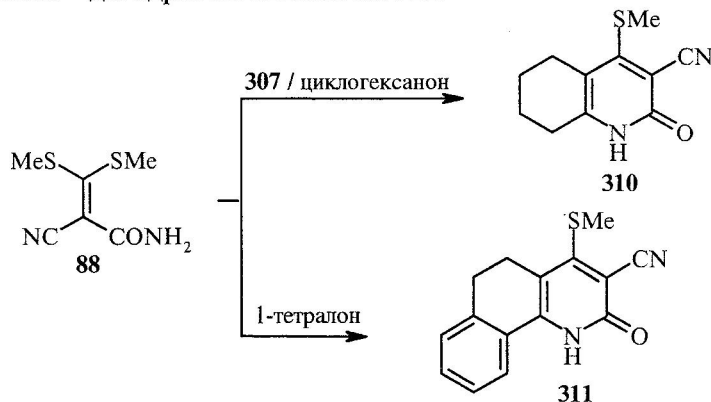
R = Ph, Ar; R¹ = COOMe, H

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]:

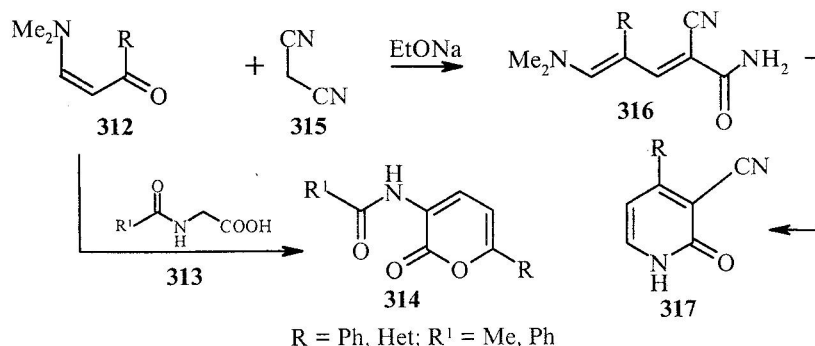


R = Me, (CH₂)₂COOH, Ph, Ar; R¹ = Me, COOEt; R² = C(O)NH₂, CN

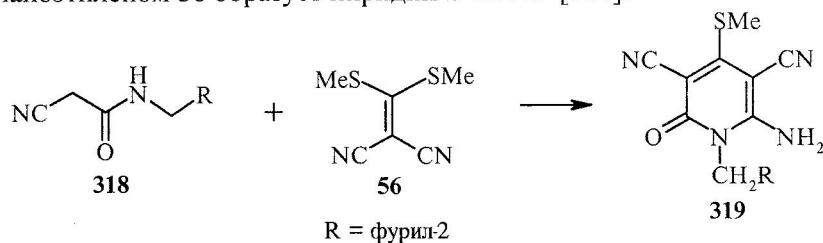
При взаимодействии соединений **88** ($R^2=C(O)NH_2$) с кетонами **307** в циклогексаноне получены тетрагидрохинолин-2(1H)-оны **310**, а с 1-тетралоном – дигидробензохинолоны **311**:



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:

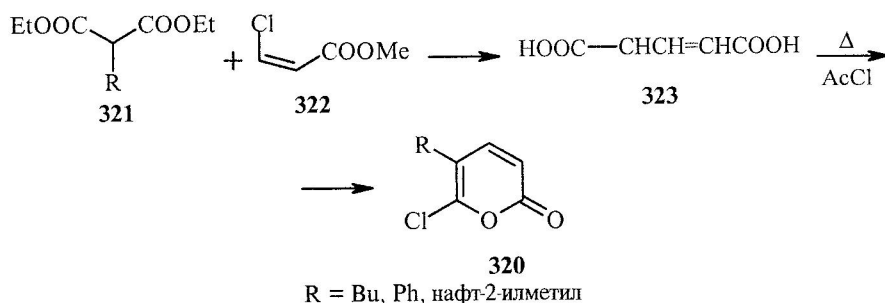


N-Фурурилзамещенный цианоацетамид **318** в реакции с диметилтио-дицианоэтиленом **56** образует пиридин-2-он **319** [152]:

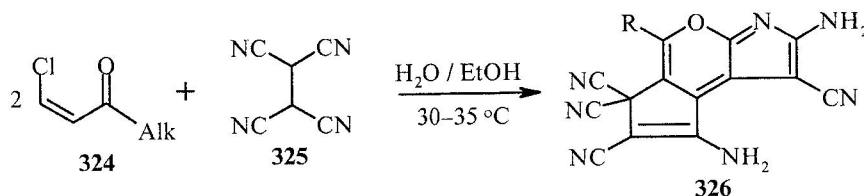


Для исследования взаимосвязи структура–активность в ряду 6-замещенных пиран-2-онов **320** как ингибиторов α -химотрипсина их получали на основе α -замещенных производных малонного эфира **321** и метилового эфира β -хлоракриловой кислоты **322**. Реакцию проводили в ТГФ при

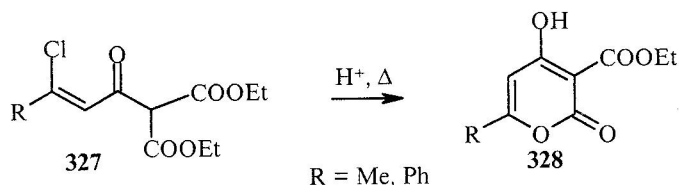
80 °С в присутствии NaH, затем кипятили с NaOH в течение 8 ч и выделяли продукт замещения **323**, который циклизуется в ацетилхлориде при нагревании в запаянной ампуле до 100 °С в течение 12 ч [153]:



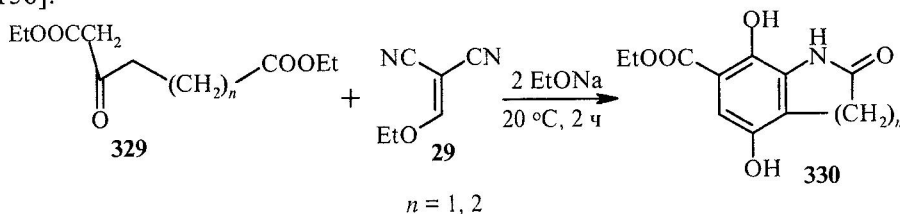
Описано нуклеофильное замещение в β-хлорвинилкетонах **324** под действием тетрацианозтана **325** (водный спирт, 30 °С, 3 ч). При этом получены конденсированные пираны **326** с выходами порядка 60% [154]:



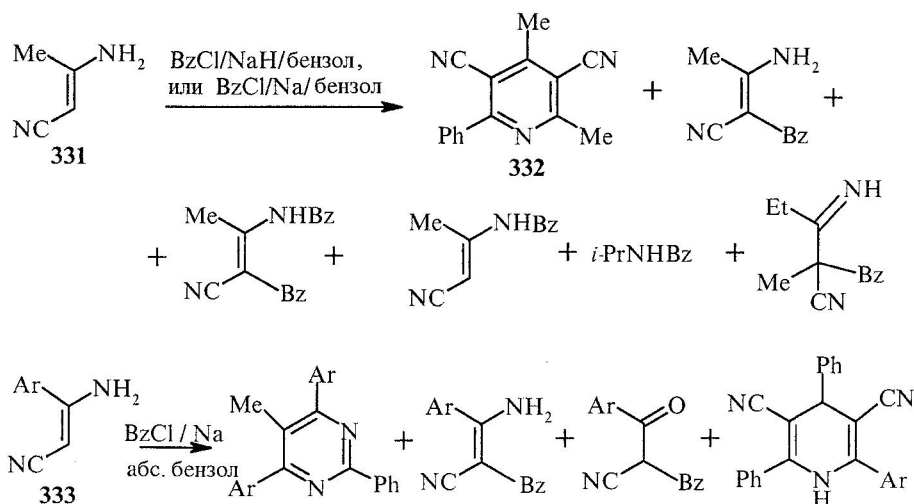
Известна внутримолекулярная циклизация по механизму нуклеофильного замещения эфиров **327**, приводящая к производным фульвиновой кислоты **328**. Она протекает при кипячении в кислой среде [155]:



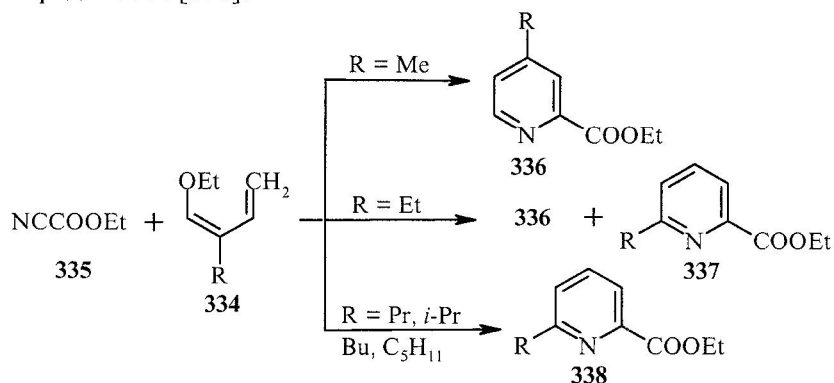
Взаимодействие этоксиметиленмалонитрила **29** с диэтиловыми эфирами 3-оксоалкандикарбоновых кислот **329** в присутствии EtONa при 20 °С в течение 2 ч приводит к конденсированным гетероциклам **330** [156]:



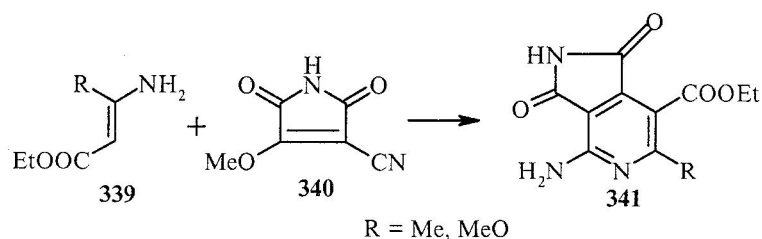
Бензоилирование β-енаминитрила **331** в присутствии NaH в бензоле приводит в основном к пиридину **332**. Та же реакция, катализируемая порошком Na, приводит к смеси шести различных продуктов, разделяемых хроматографически. Аналогично, непердельный нитрил **333** в результате последовательной обработки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



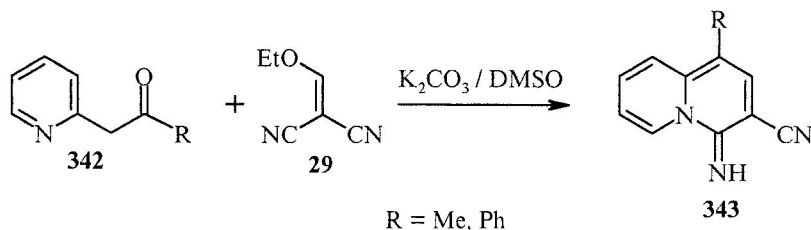
Одним из путей синтеза пиридинов является метод [4+2]-циклоприсоединения с участием группы CN в качестве диенофила. Так, реакцией этоксидивинила **334** с нитрилом **335** в присутствии циклопентадиенил-кобальтциклоокта-1,5-диена в качестве катализатора получают 4- и 6-замещенные производные 2-этоксикарбонилпиридинов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



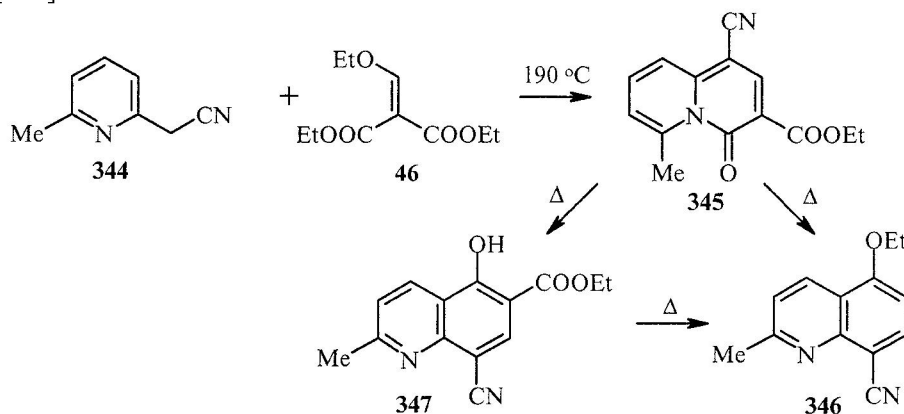
Реакцией эфиров замещенных β -аминоакриловых кислот **339** с 2-циано-3-метоксималеинимидом **340** получены имиды 6-R-2-амино-5-этоксикарбонилпиридин-3,4-дикарбоновой кислоты **341** [159]:



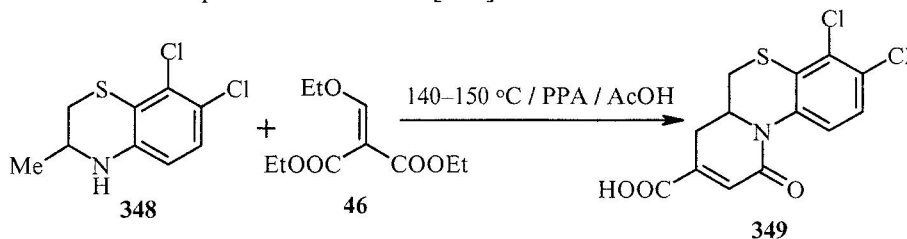
Взаимодействием ацетил- и бензоилметилпиридинов **342** с этоксииметиленмалононитрилом **29** в ДМСО в присутствии K_2CO_3 получают хинолизины **343** с выходами 70 и 96% соответственно [160]:



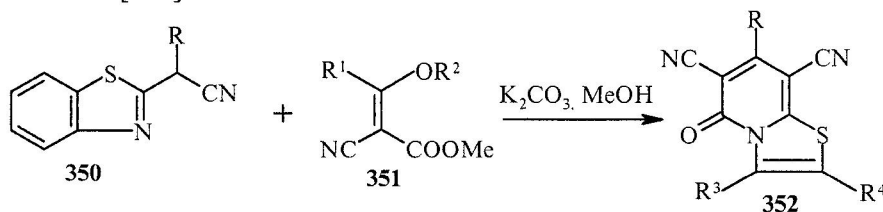
При нагревании 6-метил-2-цианометилпиридина **344** с этоксиметиленмалоновым эфиром **46** до 190 °С образуется хинолизин **345**, который при дальнейшем нагревании до 250 °С превращается в хинолины **346** и **347** [161]:



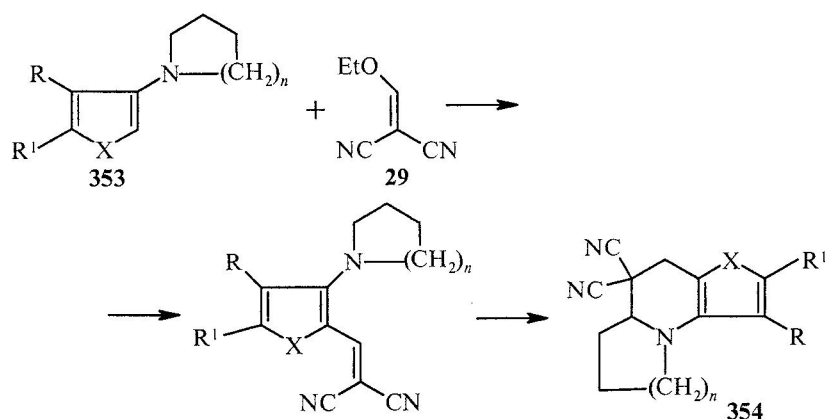
Реакция 2,3-дигидро-4Н-бензотиазина **348** с этоксиметиленмалонатом **46** при температуре 140–150 °С в течение 2 ч приводит к пиридо[1,2,3-*d,e*]-[1,4]бензотиазин-6-карбоновой кислоте **349**, являющейся предшественником антибактериальных агентов [162]:



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]:



R = Alk, Ph; R' = Alk, Ph; R+R' = бензо; X = S, O; n = 1, 2

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. Пагаи, 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. Ивалзава, 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. Guarnneri, *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. Dominiguez, 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. В. 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. Hayakawa, 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. Holzgrave, *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. B. Nichols, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1509 (1987).
55. С. Симидзу, Ф. Ягбиси, 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. Jpn.*, **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. Concepcion, 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. Murthy, 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. Ilavsky, 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. Chiyomaru, 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, Й. Каго, 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, Й. Каго, 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, Й. Каго, С. Мурасэ, Н. Харада, С. Накагава, 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. Jansch, B. Gentsch, H. Anderle, Пат. ГДР 252372; *РЖХим.*, 15 О 69 П (1988).
122. К. О. 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. Апенюва, Ю. А. Шаранин, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 386 (1987).
136. В. П. Литвинов, Е. Э. Апенюва, 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. Харата, 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., Rostock. 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. Breitmainer, *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. Hermecz, 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