

# ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 3,3-БИС(МЕТИЛТИО)АКРИЛОНИТРИЛОВ И СИНТЕЗ НА ИХ ОСНОВЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В.Д.Дяченко, О.С.Битюкова

Луганский национальный университет им. Тараса Шевченко  
91011, г. Луганск, ул. Оборонная, 2. E-mail: dvd\_lug@online.lg.ua

*Ключевые слова:* 3,3-бис(метилтио)акрилонитрилы; кетендитиоацеталы; кетен-S,S-ацеталы; кетенмеркапталь

*В обзоре систематизированы и обобщены литературные данные последних 10 лет по использованию 3,3-бис(метилтио)акрилонитрилов в органическом синтезе и показана биологическая активность полученных на их основе соединений.*

## CHEMICAL PROPERTIES OF 3,3-BIS(METHYLTHIO)ACRYLONITRILES AND THE SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES BASED ON THEM

V.D.Dyachenko, O.S.Bityukova

*The review compiles and systematizes the published data of the last 10 years on application of 3,3-bis(methylthio)acrylonitriles in the organic synthesis, and the biological activity of compounds obtained on the basis of 3,3-bis(methylthio)acrylonitriles has been shown.*

## ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 3,3-БІС(МЕТИЛТІО)АКРИЛОНІТРИЛІВ ТА СИНТЕЗ НА ЇХ ОСНОВІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

В.Д.Дяченко, О.С.Бітюкова

*У літературному огляді систематизовані та узагальнені літературні дані останніх 10 років з використання 3,3-біс(метилтіо)акрилонітрilів в органічному синтезі та показано біологічну активність одержаних на їх основі сполук.*

3,3-Бис(метилтио)акрилонитрилы обладают высокой реакционной способностью по отношению к нуклеофильным реагентам. Образующиеся на первой стадии соединения подвергаются внутримолекулярной гетероциклизации и, как правило, выделить промежуточные продукты реакции не удастся. Поэтому на основе этих активированных алкенов хорошо разработаны методы получения различных функционализированных гетеро- и карбоциклов с широким спектром биологической активности, успешно используемых в медицинской и сельскохозяйственной практике. Литературные обзоры [1-6], посвященные химии этих олефинов, несколько устарели, и накопившийся за последние 10 лет материал нуждается в систематизации и обобщении.

### 1. Получение 3,3-бис(метилтио)акрилонитрилов и некоторые свойства солей 1,1-бис(тиолат)-2-цианоэтенов

Кетендитиоацеталы **1** синтезируют взаимодействием метиленактивных соединений **2** с сероуглеродом в присутствии оснований, промежуточный продукт – соли щелочных металлов 1,1-бис(тиолат)-2-цианоэтенов **3**. Затем соли **3** алкилируют [7, 8] с образованием соединений **1** или **4**. В качестве нестандартного основания для алкилирования тиолатов **3** может быть исполь-

зован литий бис(триметилсилил)азанид [9] или  $KF/Al_2O_3$  [10]. Применение двухфазного синтеза в воде с использованием межфазного катализа позволяет увеличить выход реакции до количественного [11].

Как альтернативный способ получения кетендитиоацеталей может быть использована конденсация 1,1-дихлорэтен производных **5** с тиолами (схема 1) [12, 13].

Обработка натрий 2-(алкилфосфорил)-1,1-бис(тиолат)-2-цианоэтена **3a** хлорангидридом уксусной кислоты приводит к 1,3-дитиенанам **6** (схема 2) [14].

Алкилируя соли тиолатов **4** функционализированными соединениями удается одnoreакторно получать различные гетероциклические системы. Так, синтез 1,4-оксатиафульвален производных **7** был осуществлен взаимодействием натрий 1-(алкилтио)-2,2-дицианоэтентиолата **4** с 2-хлоро-1,2-дифенилэтаноном (схема 3) [15].

Натрий 2,2-дицианоэтен-1,1-бис(тиолат) **3b** взаимодействует с 2-хлорозетиламином в течение часа при комнатной температуре с последующим кипячением с образованием функционализированного тетрагидро-1,4-тиазепина **8** (схема 4) [16].

Введением серы в реакцию с натриевыми солями этен-1,1-бис(тиолат)ов **3b,c** в присутствии пиперидин ацетата получены изотиазолы **9**. Ал-

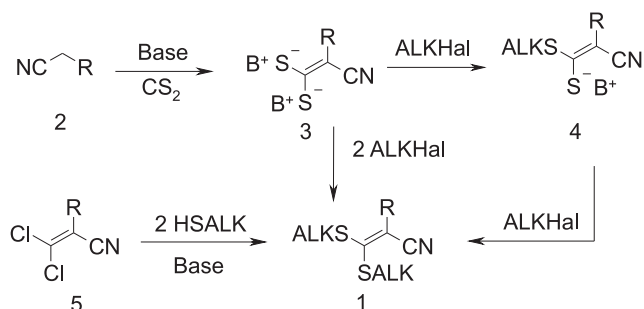


Схема 1

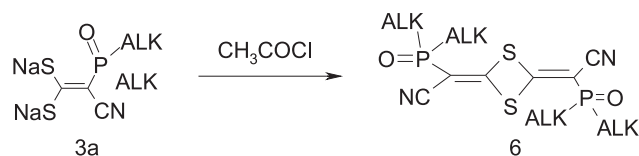


Схема 2

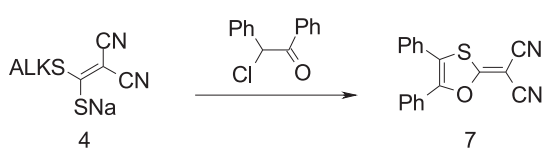


Схема 3

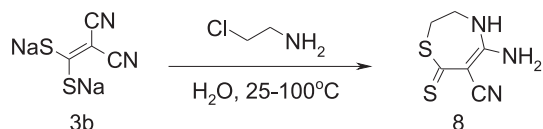


Схема 4

килирование солей **3b,c** алкилирующими реагентами [15, 17-19], содержащими метиленактивную компоненту, приводит к линейным соединениям **10**, циклизующимся по Торпу-Циглеру в тиофены **11** (схема 5).

Описан синтез тиено[3,2-*b*]пиридинов **12** мультикомпонентной конденсацией 2-(1-арил-2-бромоэтилен)малонитрила **13**, натрий 1,1-бис

(тиолат)-2-цианоэтенон **3d** и метилйодида в основной среде [20]. Как промежуточный продукт образуется соединение **14**, подвергающееся последовательно двум внутримолекулярным гетероциклизациям (схема 6).

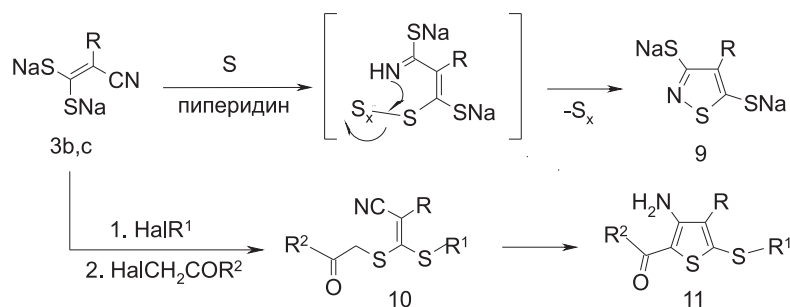
## 2. Химические свойства кетендитиоацеталей

### 2.1. Реакции с аминами, тиолами, спиртами и гидразинами

Длительным кипячением кетендитиоацеталей **1** с эквимолярным количеством аминов [21-33] получают *N,S*-акрилонитрилпроизводные **15**. Взаимодействие с низко-нуклеофильными анилинами проводят, используя в качестве катализатора ионообменную смолу *D261* (*Amberlite IRA-900*) или гидрид натрия [34]. Показано, что смесь растворителей ДМФА/ТГФ ускоряет реакцию аминирования [35], а очень высокая температура приводит к образованию побочных продуктов [36]. Реакции также проводят под ультразвуковым [37] и микроволновым воздействием [35, 38, 39], что увеличивает выход целевых продуктов.

Большинство синтезированных соединений **15** имеют высокую активность ингибирования фотосинтетического электронного транспорта в фотосинтетической системе II, обладая, таким образом, гербицидной активностью. Сила акрилатов в блокировке фотосинтетического электронного транспорта чувствительна к минимальным структурным изменениям [36, 40, 41]. Некоторые *N,S*-ацетали **15** обладают умеренными противораковыми свойствами при действии на линии клеток *PC3* и *A431* [35, 37].

Соединения **15** могут существовать в виде (*E*)- и (*Z*)-изомеров. Экспериментально доказано, что они находятся преимущественно в (*E*)-конфигурации (схема 7) [27, 38].



**3**: R = CN (b), CONHAr (c); **10, 11**: R<sup>1</sup> = Me, CH<sub>2</sub>COAlk, CH<sub>2</sub>COPh; R<sup>2</sup> = Alk, Ph.

Схема 5

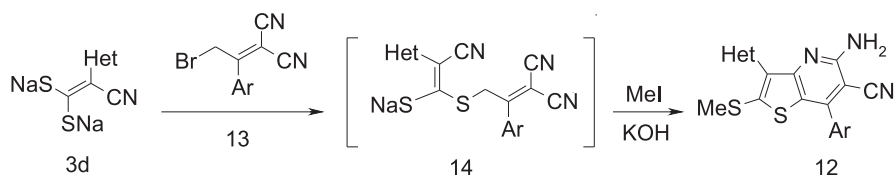
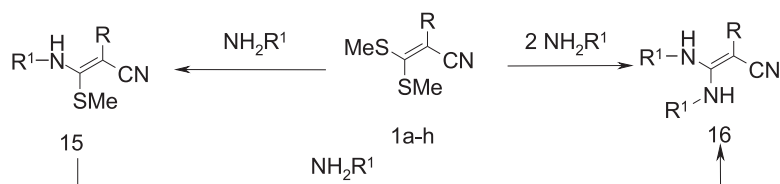


Схема 6



**1:** R = COOAlk (a), CN (b), CONH<sub>2</sub> (c), CONHAr (d), Het (e), CONAlk<sub>2</sub> (f), CONHAlk (g), COOAr (h);  
**15, 16:** R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>, Alk, NHAr, NHCOAr, Ar, Het.

Схема 7

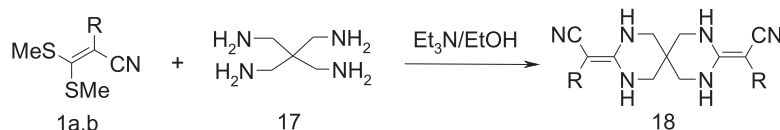


Схема 8

Ступенчатое замещение двух MeS-групп дает возможность получать *N,N*-ацетали **16** с различными заместителями нагреванием с аминами [27, 42] или использованием микроволнового излучения [38, 39]. Замещённые *N,N*-ацетали **16** проявляют разнообразную биологическую активность – подавляют вирус табачной мозаики *in vivo* [38, 39], способствуют торможению пролиферации клеточных линий PC3 и A431 [27, 39], ингибируют *Xa* фактор свертывания крови (*FXa*) [43].

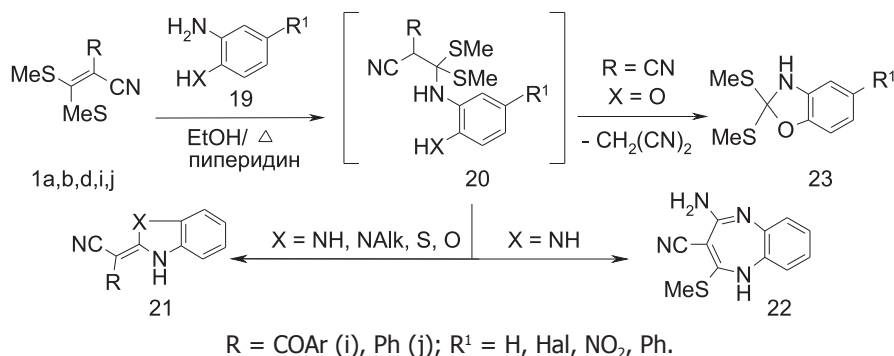
Конденсация активированных алкенов **1a,b** с тетракис(аминометил)метаном **17** ведет к симметричным спирогетероциклическим кетенаминам **18** с высоким выходом (схема 8) [44].

Нагревание в абсолютном спирте кетен-*S,S*-ацеталей **1a,b,d,i,j** с 2-аминотиофеном, 1,2-фенилендиамином или 2-аминофенолами **19** [22, 24, 45-50] ведет к аддуктам **20**, которые в случае фенилендиаминов могут подвергаться гетероциклизации по двум конкурирующим направлениям – с образованием бензимидазолов **21** и бензодиазепинов **22** [50]. Элиминирование молекулы

малононитрила от аддукта **20** ( $X=O$ ) приводит к 2,2-бис(метилтио)-2,3-дигидробенз[*d*]оксазолу **23** (схема 9) [50].

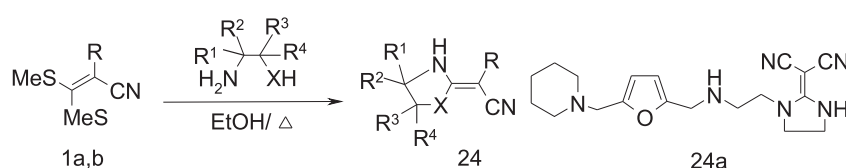
Кипячением кетендитиоацеталей **1a,b** с замещенными 2-аминоэтантолом [7, 51], 1,2-диаминэтаном [45, 46, 51, 52] или 2-аминоэтанолом [51, 53] получают тиазолидины, имидазолидины или оксазолидины **24** соответственно с высоким выходом. Незначительное смещение сигналов NH-групп в спектрах ПМР в сильное поле в соединениях **24** показывает наличие внутримолекулярных водородных связей N-H...O=C ( $R=COOAlk$ ), свидетельствующие о преимущественной (*E*)-конфигурации тиазолов и оксазолов [7, 51]. Так, было синтезировано производное ранитидина **24a**, которое в 20 раз более активный ингибитор ацетилхолинэстеразы (*AChE*), чем сам ранитидин (схема 10) [46].

При длительном кипячении соединения **25-27** за счет свободных аминогрупп взаимодействуют с [бис(метилсульфанил)метилен]малонитрилом **1b**. При этом формируются новые свя-



R = COAr (i), Ph (j); R<sup>1</sup> = H, Hal, NO<sub>2</sub>, Ph.

Схема 9



X = S, NH, NAlk, O; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = H, Alk, COOAlk, Ph.

Схема 10

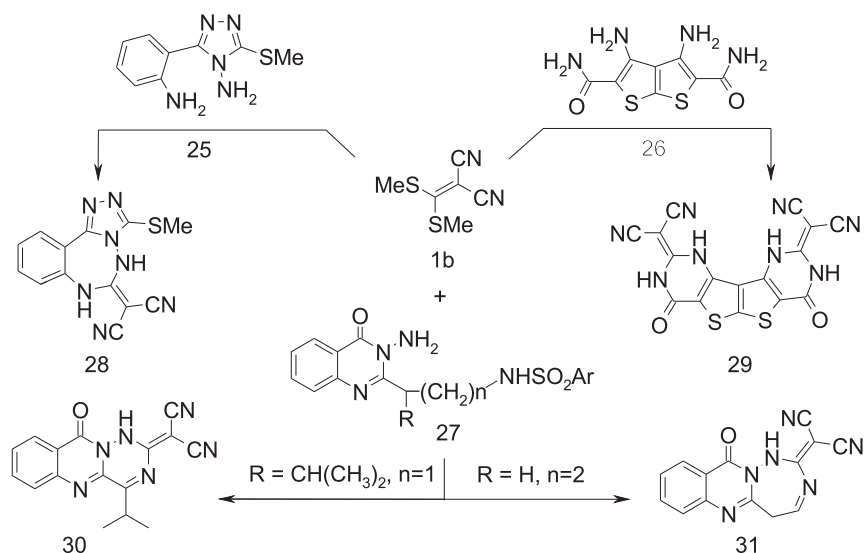


Схема 11

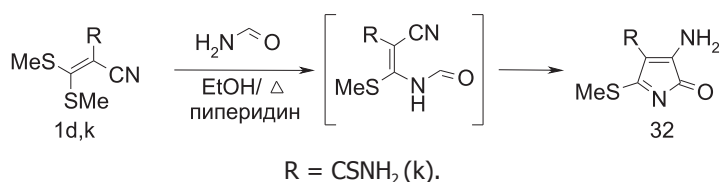


Схема 12

зи N-C-N, что приводит к образованию соответствующих гетероциклических систем **28-31** (схема 11) [54-56].

Активированные алкены **1d,k** реагируют с формамидом с образованием соответствующих 4-карбамоил- или 4-тиокарбамоилпиррол-2-он производных **32** (схема 12) [57].

Описано взаимодействие кетен-*S,S*-ацеталей **1a,b,i** с 2-амино-, 2-меркапто- и 2-гидроксиацетатами **33** [58-61]. В основной среде образуется аддукт **34**, элиминирующий молекулу метилмеркаптана, и внутримолекулярно гетероциклизуется по Торпу-Циглеру в соединения **35a-d**. Тиофены **35a,b** активны *in vitro* против *L. donovani promastigotes* и пяти видов патогенных грибов: *A. fumigatus*, *C. albicans*, *C. neoformans*, *T. mentagrophytes*, *S. schenckii* [61], на их основе синтезирова-

ны 4-(тиофен-3-ил)тиазолы **36** – высокоактивные ингибиторы урокиназы [60]. Взаимодействие этил 3,3-бис(метилтио)-2-цианоакрилата **1a** с 2-аминоацетатом **33** [58] приводит к пирролам **37** и **35c** практически в равном соотношении (схема 13).

Образующийся при конденсации 2-ароил-3,3-бис(метилтио)акрилонитрила **1i** с соединениями **33**, интермедиат **38** подвергается внутримолекулярной конденсации по Кневенагелю. Полученные соединения **39** – новые высоко активные аллостерические модуляторы АМРА рецепторов (схема 14) [62].

Кипячением аминов с этил 3,3-бис(метилтио)-2-цианоакрилоилкарбаматом **1i** получены *N*-замещенные-1,2,3,4-тетрагидропиримидины **40**, реагирующие с гуанидином с образованием соответствующих пиримидо[4,5-*d*]пиримидин-2,4-дионов

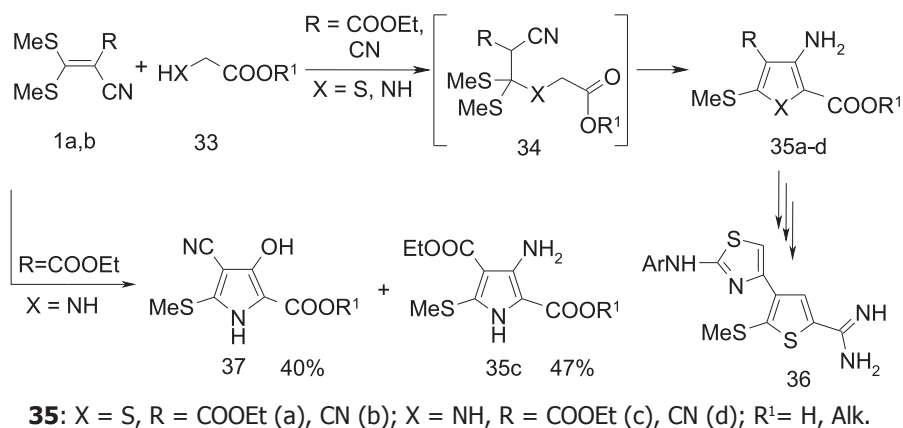


Схема 13

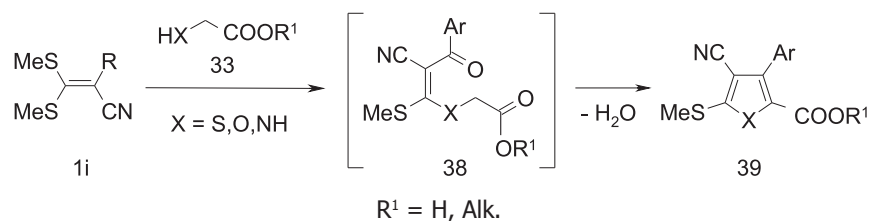


Схема 14

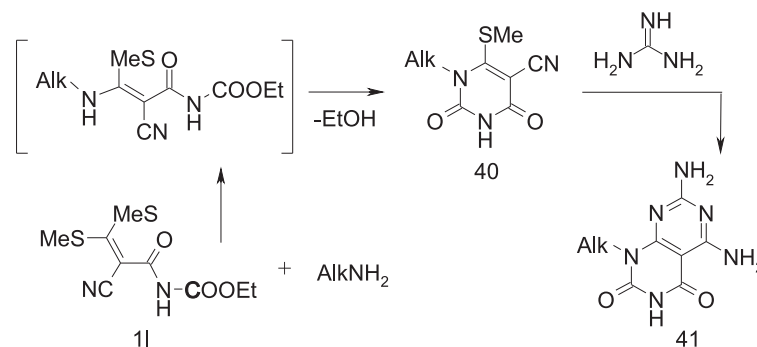


Схема 15

**41** с хорошим выходом [63]. Структура трех самокомплементарных урацил/тимин производных **41** такова, что каждый имеет поверхность, комплементарную аденину. Потенциальное применение этих соединений – расшифровка ДНК и РНК. Синтетические молекулы, способные к образованию водородных связей и взаимодействий, дают возможность создания искусственных самособирающихся структур (схема 15) [63].

Новые 1,5-диэлектрофилы **1n** синтезированы конденсацией кетендитиоацеталей **1m** с аддуктом Бэйлиса-Хиллмана-Морита **42**. Обработкой активированных олефинов **1n** ацетатом аммония получены продукты **43** и **44** с высокими выходами [64]. Авторы статьи полагают, что ключевой стадией реакции является формирование линейных интермедиатов **45**. Нагревание последних до 120°C приводит к внутримолекулярной гетероциклизации с последующей ароматизацией системы **46** и образованию пиридинов **44**. При нагревании интермедиатов **45** до 65°C происходит присоединение тиолат-аниона по одной из двойных связей и образование интермедиата **47**, который

гетероциклизуется в соединения **43** (схема 16).

Реакцией кетен-*S,S*-ацеталей **1a-c,k** с 4-амино-2,3-диметил-1-фенилпиразолин-5-оном **48** получено *N,S*-ацетальпроизводное **49**. Внутримолекулярная циклизация этого соединения под действием HCl приводит к 6-замещенным-7,7а-дигидро-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3(2*H*)-омам **50** (схема 17) [65].

Кипячением 2-[бис(метилтио)метил]малонитрила **1b** с 4-амино-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тионами **51** получены 2-[[1,2,4]триазоло[3,4-*b*] [1,3,4]тиадиазол-6(5*H*)-илиден]малонитрилы **52** [66-68], проявляющие значительную противогрибковую активность, сравнимую с активностью микостатина. Соединения **52** обладают радиорезистентностью к  $\gamma$ -лучам и сохраняют свою структуру до облучения в 40 кГу (схема 18) [68].

Конденсация 6-амино-1,2,3,4-тетрагидропиридина **53** в ДМФА в присутствии Et<sub>3</sub>N с этил 3,3-бис(метилтио)-2-цианоакрилатом **1a** приводит к пиридопиримидину **54** (схема 19) [69].

Взаимодействие 3,3-бис(метилтио)акрилонитрилов **1a,b** с 5-аминопиразолами **55** при кипяче-

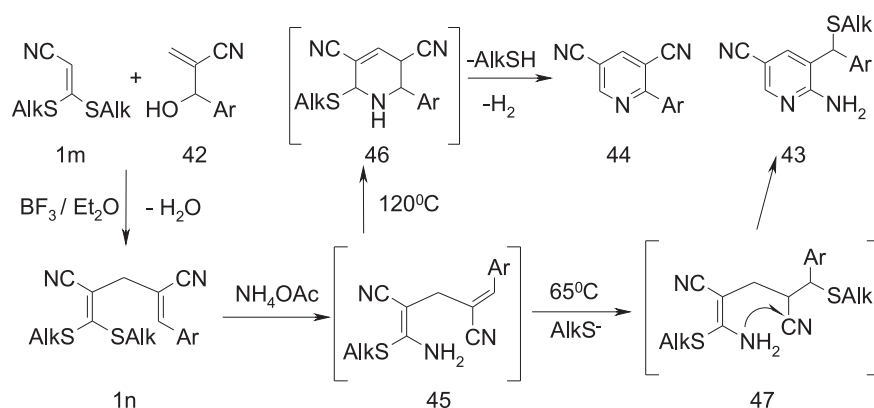


Схема 16

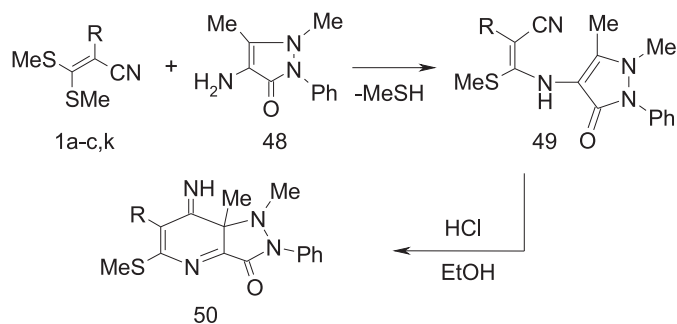


Схема 17

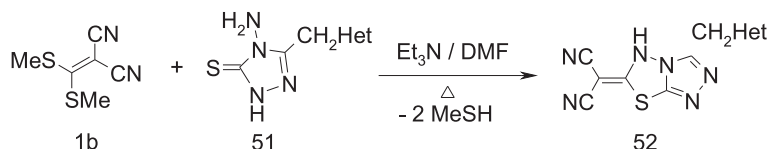


Схема 18

нии в присутствии основания проходит по эндциклическому атому азота с образованием интермедиата **56**. Его гетероциклизация приводит к образованию пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **57**, обладающих противомикробной активностью в отношении *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* [22, 70-73]. В то же время авторы [74] сообщают, что кипячением 3-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридина **55** с активированным алкеном **1a** в ДМФА получен пиразоло[1,5-*a*]пиримидин **58**. В этом случае гетероциклизация идет с участием нитрильной группы, а не сложноэфирной, как в случае продукта **57** (схема 20).

2-Гетарил-3,3-бис(метилтио)акрилонитрил **1o** реагирует с производными 5-аминопиразол производными **55** при кипячении в абсолютном спирте с образованием пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **59** – изоструктурных аналогов пиразоло[1,5-*a*

пиримидина **57**. Авторы предполагают, что на первой стадии подвергается атаке экзоциклический атом азота аминопиразола с образованием интермедиата **60** (схема 21) [75].

Кипячением кетен-*S,S*-ацеталей **1a,b,p** с производными 2-аминопиразина **61** получены пиридо[1,2-*a*]пиримидины **62** [76-78]. В то же время кипячение в присутствии этилата натрия приводит к продукту **63**. Вероятно, алкоголиз меркаптогруппы идет на стадии образования аддукта **64**. 4*H*-Пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-имин **62** ( $\text{R}^1 + \text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{X} = \text{NH}$ ) является активным селективным 5-*HT*<sub>6</sub> антагонистом и представляет собой новый хемотип 5-*HT*<sub>6</sub> лиганд. Ожидается, что эти соединения будут использоваться в фармакологических исследованиях и в оценках работы 5-*HT*<sub>6</sub> рецепторов (схема 22) [76].

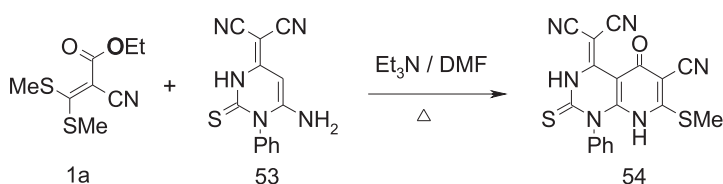
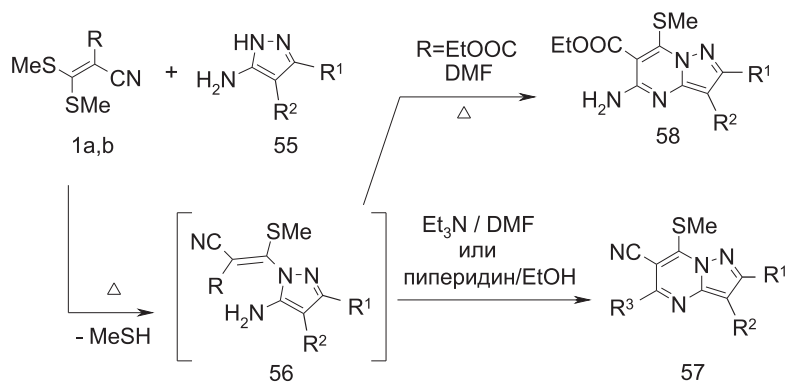


Схема 19



**55, 57:**  $\text{R}^1 = \text{OH}, \text{NH}_2, \text{NHAr}$ ;  $\text{R}^2 = \text{N}=\text{N}-\text{Ar}, \text{CN}, \text{Het}$ ;  $\text{R}^3 = \text{NH}_2, \text{OH}$ ;  
**58:**  $\text{R}^1 + \text{R}^2 = -\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ .

Схема 20

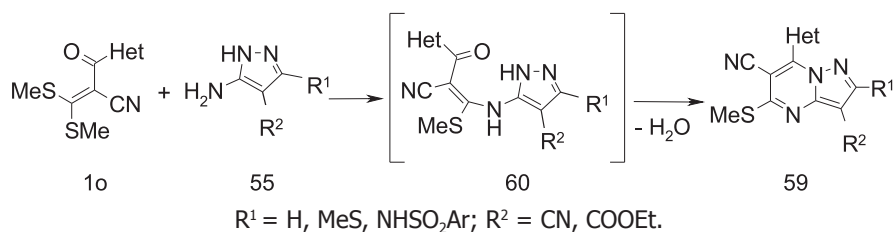


Схема 21

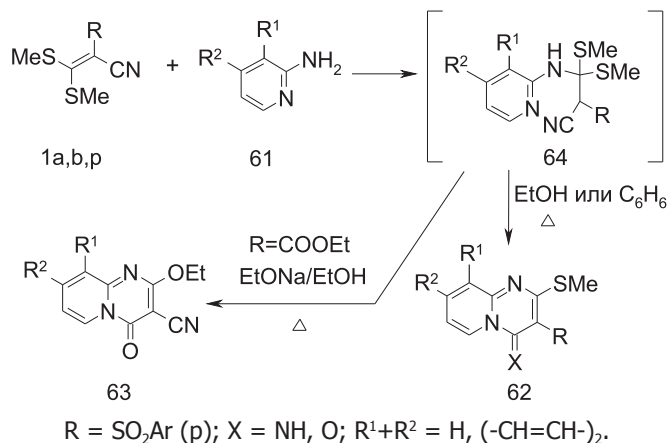


Схема 22

Взаимодействие кетендитиоацеталей **1a,c** с 5-амино-2H-тетразолом **65** приводит к тетразола[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрилам **66** (схема 23) [79].

Активированные алкены **1a,c** взаимодействуют с 2-аминотиазолом **67** или 2-аминоимидазолом **67** с образованием конденсированных систем **68** (схема 24) [79, 80].

Кипячением этил 3,3-бис(метилтио)-2-цианоакрилата **1a** с тиолом **69** получен бензо[*h*]тиопирано[3,2-*c*]хинолин **70**, являющийся сильным

усилителем энзимной активности  $\alpha$ -амилазы в гидролизе крахмала (схема 25) [81].

Спироструктура бензо[*d*][1,3]диоксинпроизводного **71** получена замыканием одноуглеродного мостика между двумя атомами кислорода в молекуле 3-гидрокси-3-(2-оксоциклогексил)индолин-2-она **72** (схема 26) [82].

Кипячение 3,3-бис(метилтио)акрилонитрилов **1a-e,k** с производными гидразина **73** в различных условиях [21, 23, 24, 39, 42, 57, 83-99] приводит к 4-аминопиразолам **74**, обладающим различ-

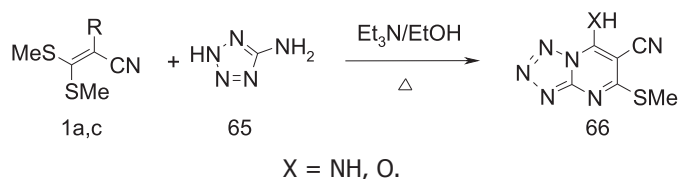


Схема 23

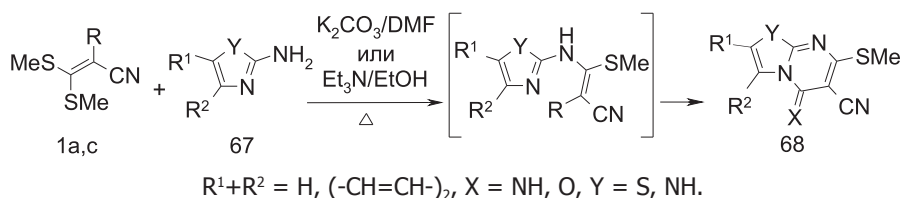


Схема 24

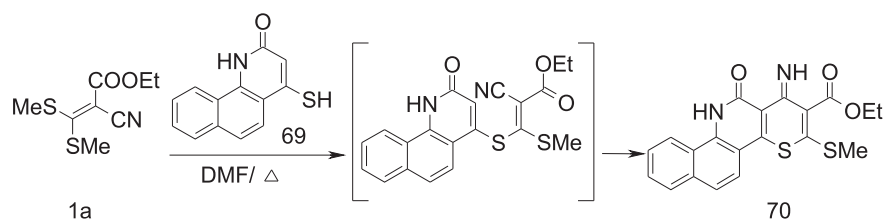


Схема 25

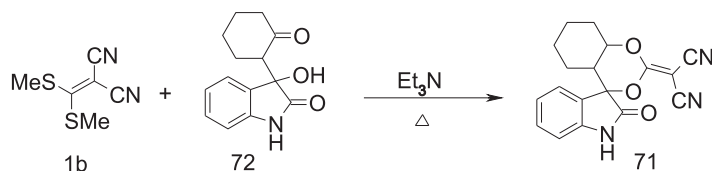


Схема 26

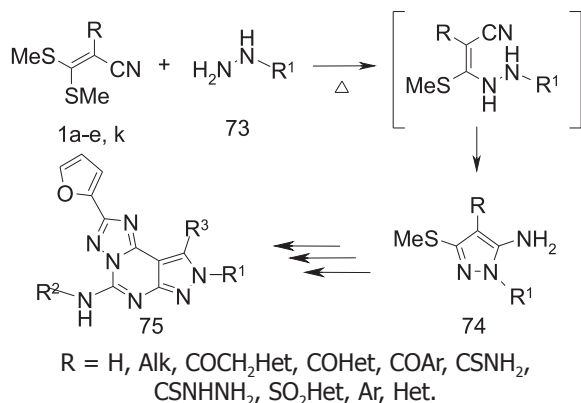


Схема 27

ной активностью: блокируют *GABA* каналы насекомых [90], подавляют рост простого вируса герпеса (*HSV-1*) [99], обладают гербицидной активностью в отношении рапса и ежовника обыкновенного [98]. Аминоцианопиразолы **74** являются удобным субстратом для получения антагонистов аденозиновых рецепторов **75** (схема 27) [23].

Взаимодействие 2-[бис(метилтио)метилден]малононитрила **1b** с 3-гидразинилхромен[2,3-с]пиразолом **76** протекает с элиминированием двух молекул метилмеркаптана и образованием конденсированной системы **77** (схема 28) [100].

Авторы предполагают, что взаимодействие этил 3,3-бис(метилтио)-2-цианоакрилата **1a** с *N,N'*-дифенилпиперидин-1-карбоксимидгидразидом **78** идет через образование интермедиата

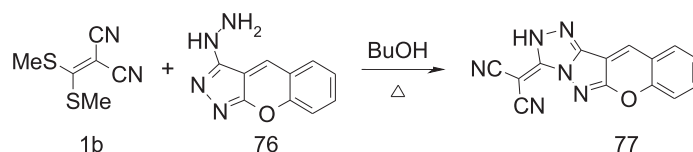


Схема 28

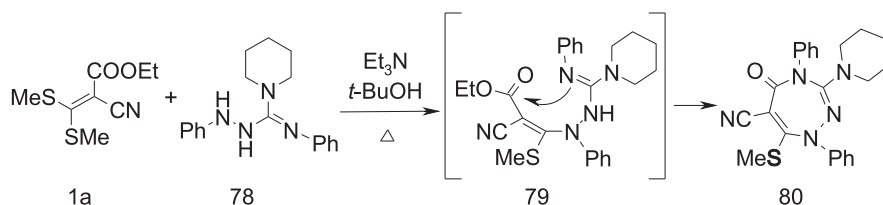


Схема 29

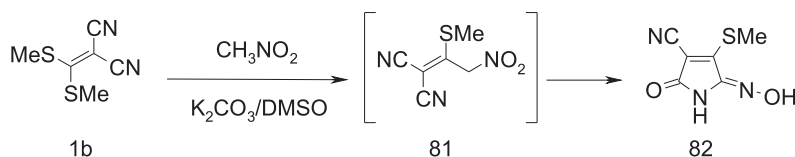


Схема 30

**79**, который внутримолекулярно гетероциклизуется в триазепин **80** (схема 29) [101].

## 2.2. Взаимодействие с метиленактивными соединениями

Реакция нитрометана с 2-[бис(метилтио)метилден]малононитрилом **1b** не останавливается на стадии образования 2-(1-метилтио-2-нитроэтилен)малононитрила **81**, а происходит внутримолекулярная гетероциклизация последнего в 1*H*-пиррол-3-карбонитрил **82** (схема 30) [102].

Взаимодействие этил 3,3-бис(метилтио)-2-цианоакрилата **1a** с метиленактивными изонитрилами **83** проводили в различных условиях с использованием сильных оснований. Авторами предложен механизм реакции через образование в качестве промежуточных соединений этил 3*H*-пиррол-3-циано-3-карбоксилатов **84**, которые в процессе реакции трансформируются в пирролы **85** (схема 31) [103].

Этил 3,3-бис(метилтио)-2-цианоакрилат **1a** реагирует с кетонами **86** в присутствии щелочей в сухом ДМФА или ДМСО с образованием 2*H*-пиран-2-онов **87** с высокими выходами [61, 104-133]. Соединения **87** являются удобным субстратом для получения различных карбо-, гетеро- и полициклических соединений путем рециклизации пиранового кольца под действием нуклеофильных реагентов без использования органометаллических реагентов или катализаторов.

Синтезированные 3-цианопиран-2-оны **87** обладают активностью по ингибированию инициа-



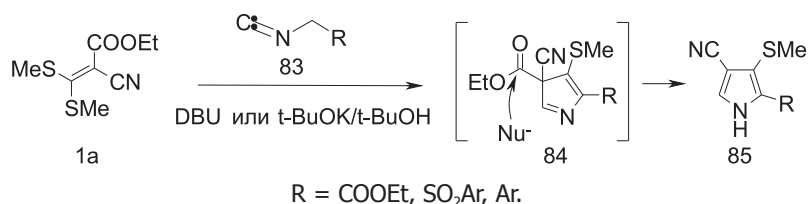


Схема 31

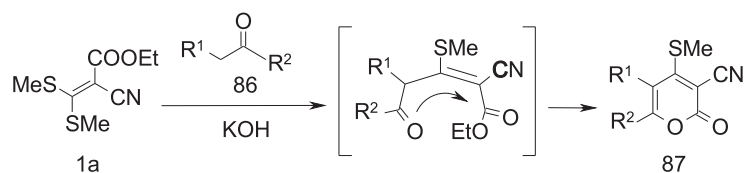


Схема 32

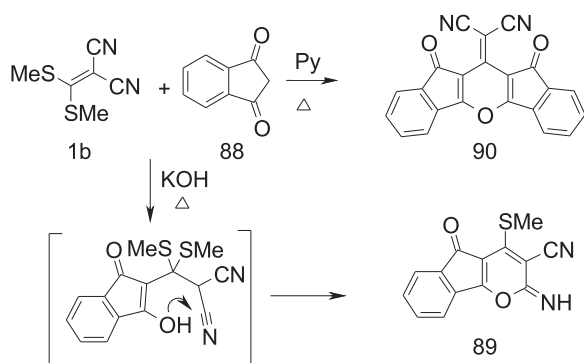


Схема 33

Взаимодействие кетендитиоацетата **1b** с 1,3-индандионом **88** в 1,4-диоксане в присутствии KOH приводит к 2,5-дигидро-2-иминоиндено[1,2-*b*]пирану **89**. А кипячением реакционной смеси в пиридине получают дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пирано-4-илиденмалононитрил **90** (схема 33) [134].

Реакцией кетендитиоацетата **1b** с пирозолидин-3,5-дионом **91** получен 6-имино-1,2,3,6-тетрагидропирано[2,3-*c*]пиразол **92**, кипячение которого с HCl<sub>aq</sub> приводит к гидролизу иминогруппы и образованию 3,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропирано[2,3-*c*]пиразола **93** (схема 34) [135].

ции *NADPH*-катализируемого перекисного окисления липидов в печеночных микросомах крыс [105] и являются новым классом гепатопротекторов [106], проявляют антигипергликемическую активность [107, 108]. Кроме того, они являются потенциальными электролюминесцентными материалами, их светоизлучающая область находится в пределах 447-630 нм [109, 117] и 607-705 нм [110, 132] в твердом состоянии (схема 32).

Кипячением 2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-она **94** или 2,3-дигидро-[1,2,4]-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепин-6,8(5*H*,7*H*)-диола **95** с 2-[бис(метилтио)метилен]-малононитрилом **1b** получены соответствующие конденсированные иминопираны **96** [136] и **97** (схема 35) [137].

Авторы [138] сообщают, что 2-[бис(метилтио)метилен]малононитрил **1b** взаимодействует с кетонами **86**, **88** с образованием двух продуктов – пиридинов **98** и **99**. Образующийся на первой

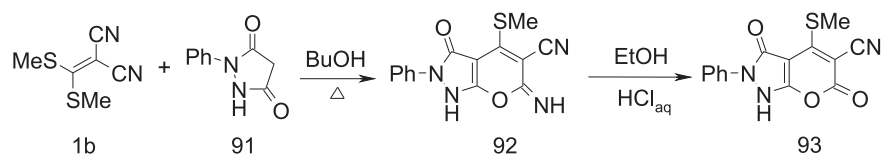


Схема 34

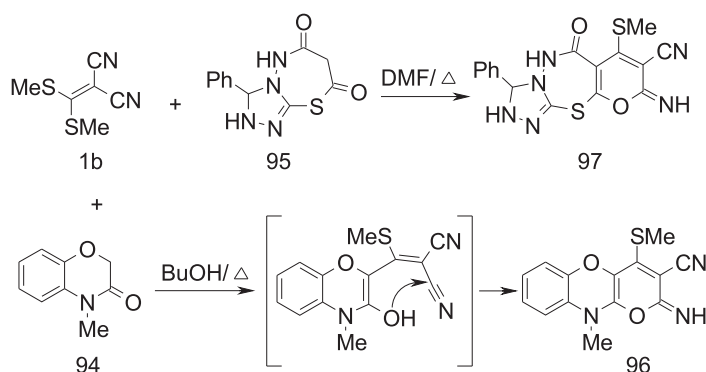


Схема 35

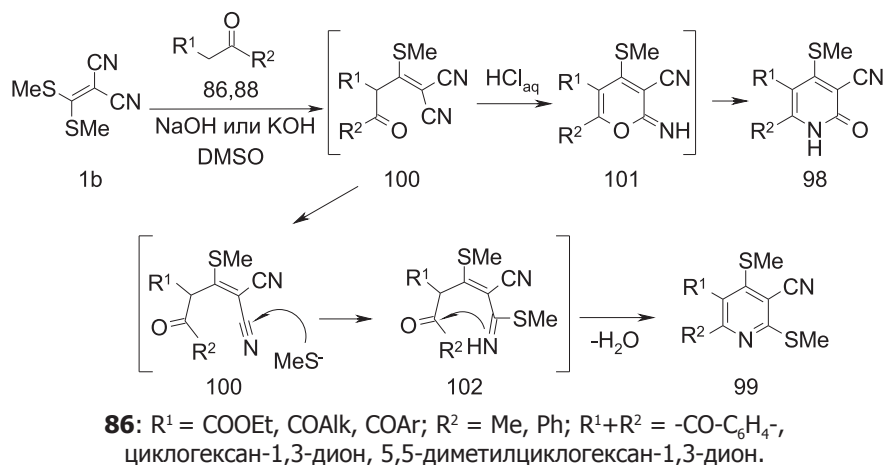


Схема 36

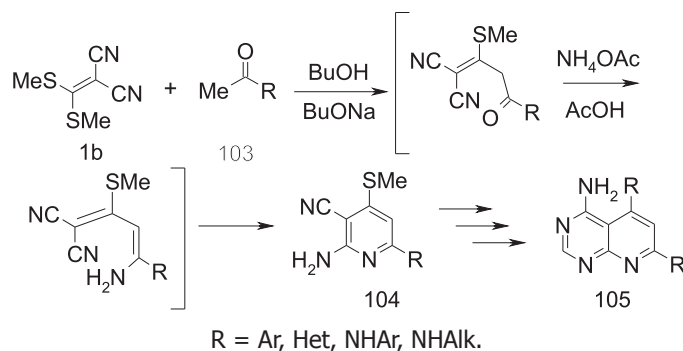


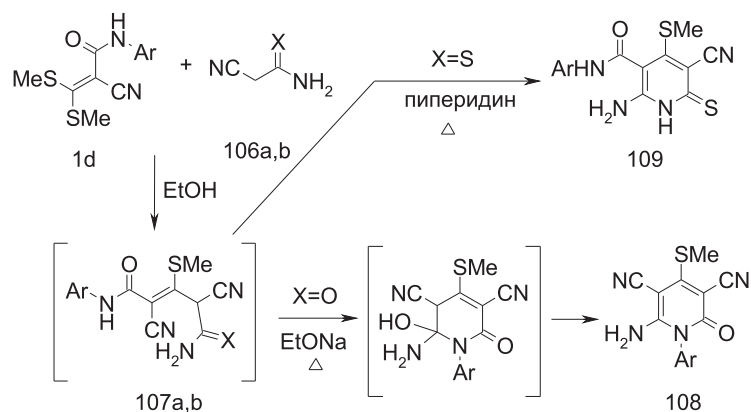
Схема 37

стадии аддукт **100** при обработке водным раствором HCl внутримолекулярно гетероциклизуется в 2-имино-2*H*-пиран **101**, подвергающийся перегруппировке Димрота в соединение **98**. В водном растворе щелочи происходит нуклеофильная атака метантиолата по нитрильной группе интермедиата **100**. Образующийся при этом имидотиоат **102** конденсируется в пиридин **99** (схема 36).

Взаимодействие 2-[бис(метилтио)метиле]малононитрила **1b** с соединениями **103** и ацетатом аммония в основной среде приводит к пиридинам **104** [30, 139]. Последние оказались удобным субстратом для получения пиридопиримидинов

**105** – эффективных ингибиторов аденозинкиназы (АК) (схема 37) [30, 139].

Взаимодействие 2-*N*-арилкарбамоил-3,3-бис(метилтио)акрилонитрила **1d** с цианоацетамидом **106a** или цианотиоацетамидом **106b** протекает с образованием интермедиатов **107a,b**. Авторы считают, что кипячение аддукта **107a** в EtOH в присутствии NaOEt приводит к внутримолекулярной гетероциклизации с последующим элиминированием H<sub>2</sub>O с образованием пиридина **108** [24]. Реакцией активированного алкена **1d** с тиоацетамидом **106b** в кипящем этаноле с каталитическим количеством пиперидина получают пиридин-2(1*H*)-тионпроизводные **109** (схема 38) [57].



**106:** X = O (a), S (b).

Схема 38

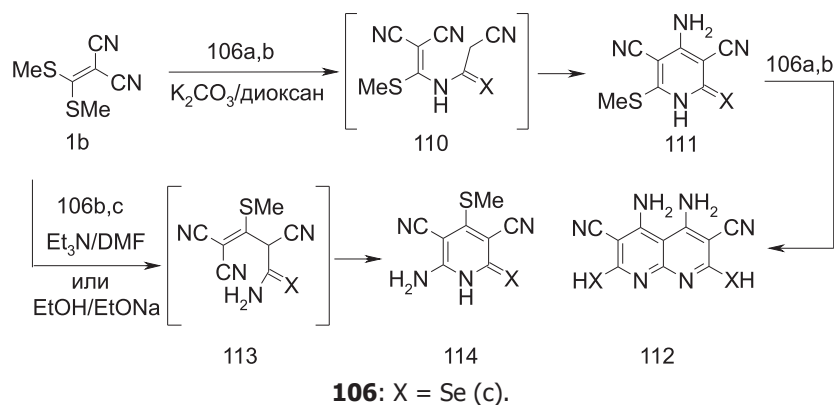


Схема 39

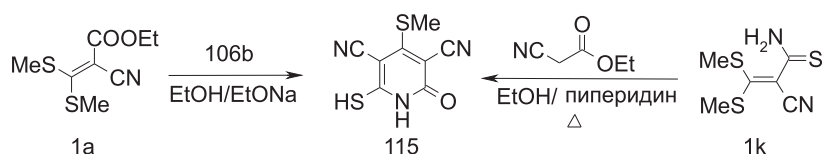


Схема 40

Авторы работы [140] предполагают, что конденсация активированного алкена **1b** с соединениями **106a,b** в основных условиях первоначально протекает по амидной группе, а не по СН-кислотному центру с образованием интермедиата **110**, который циклизуется в пиридин **111**. Использование двукратного количества СН-кислоты **106a,b** в реакции с кетендитиоацеталем **1b** приводит к 1,8-нафтиридинам **112** [140]. Такое течение реакции вызывает определенные сомнения, т.к. атака метиленактивного центра проходит легко, без нагревания, а взаимодействие с аминами, напротив, проводят длительным кипячением. Авторы [141-144] также сообщают о конденсации, протекающей именно по СН-кислотному центру через образование интермедиата **113**, гетероцикли-

зующегося в пиридин **114** – структурный изомер соединения **111** (схема 39).

Этил 3,3-бис(метилтио)-2-цианоакрилат **1a** реагирует с тиоацетамидом **106b** с образованием 6-меркаптопиридин-2-она **115** [145], полученного встречным синтезом с использованием циануксусного эфира и 3,3-бис(метилтио)-2-цианопрор-2-ентииоамида **1k** (схема 40) [57].

Конденсацией кетендитиоацеталей **1a,b** с СН-кислотами **116**, содержащими тиоамидную группу, получены пиридин-2-тионы **117** (схема 41) [146].

Активированные алкены **1a,b** взаимодействуют с производными ацетанилидов **118** в разных условиях с образованием соответствующих 1-арил-1,2-дигидропиридин-2-онов **119** [147, 148]. Встречный синтез – конденсация 2-[бис(метилтио)ме-

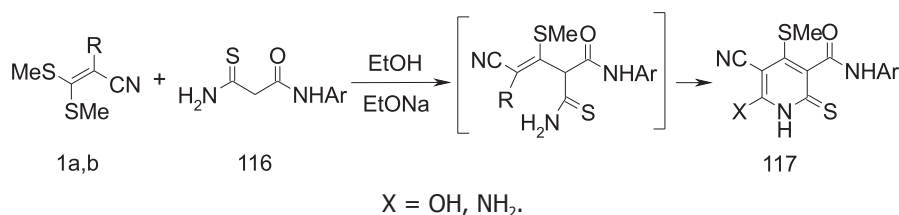


Схема 41

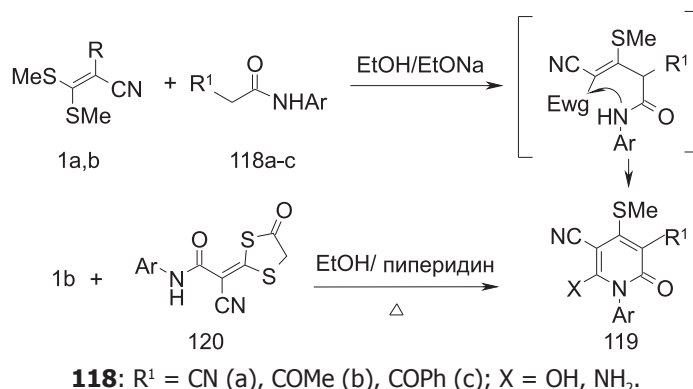


Схема 42

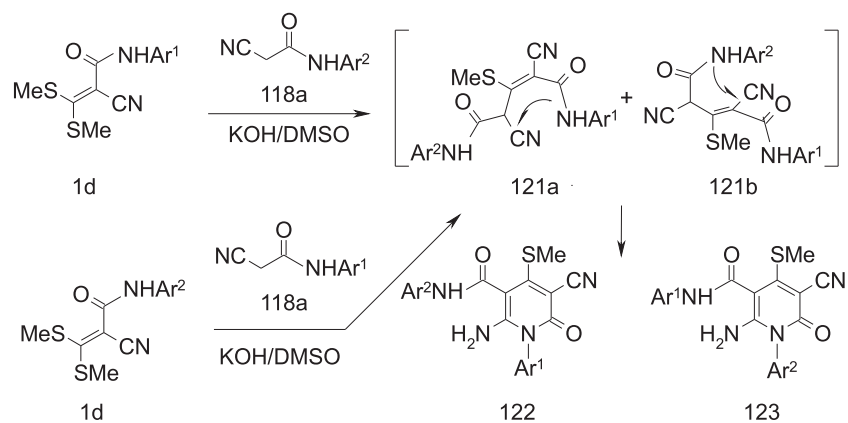
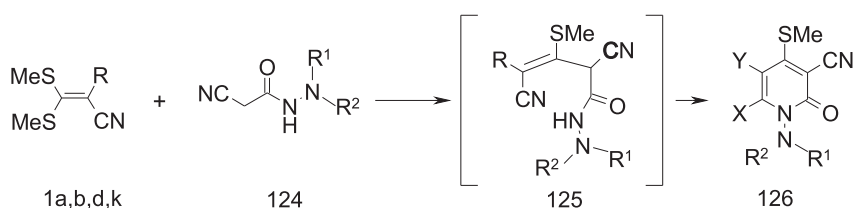


Схема 43



**124:** R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup> = H (a), R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup> = H, SO<sub>2</sub>Ar (b), R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup> = H (c), COAr (d), R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup> = (=CH-Ar) (e);  
X = NH<sub>2</sub>, OH; Y = CN, CONHAr, CSNH<sub>2</sub>.

Схема 44

тилен]малононитрила **1b** с *N*-арил-2-(4-оксо-1,3-дитиолан-2-илиден)-2-цианоацетамидом **120** включает стадию обмена метиленовыми компонентами и приводит к пиридонам **119** (R=CN, X=NH<sub>2</sub>) (схема 42) [149].

Взаимодействие *N*-арил-3,3-бис(метилтио)-2-цианоакриламидов **1d** с цианоацетанилидами **118a** протекает с образованием интермедиатов **121a,b**, которые внутримолекулярно гетероциклизуются в пиридин-2-оны **122** и **123**. Образование структурных изомеров доказано методом PCA (схема 43) [150].

Взаимодействие кетен-*S,S*-ацеталей **1a,b,d,k** с производными цианоацетгидразина **124** в различных условиях [57, 151-153] приводит к интермедиатам **125**, которые гетероциклизуются в 1-амино-1,2-дигидропиридин-2-оны **126** (схема 44).

Авторы [140] сообщают о взаимодействии 2-[бис(метилтио)метилен]малононитрила **1b** с цианоацетгидразидом **124a** в основных условиях с образованием интермедиата **127**, гетероцикли-

зующегося по Торпу-Циглеру в 1*H*-1,2-дiazепин **128**. Последующим взаимодействием со второй молекулой цианоацетгидразида **124a** получен diaзепино[3,4-*c*][1,2]diazепин **129**. Однако предполагаемые авторами продукты реакции в данных условиях вызывают сомнения. Гораздо логичнее предположить атаку по *S*-нуклеофильному центру на первой стадии с образованием пиридин-2-онов **126**, как у авторов (схема 45) [151-153].

Однореакторный синтез карбоциклов **130** из нитроалканов и 2-арилиден-4-[бис(алкилтио)метилен]пентадинитрилов **1n** проводят в ДМФА в присутствии DBU (схема 46) [154].

*N*-Замещенные 2-тиоксоимидазолидин-4-оны **131** вступают в реакцию с кетен-*S,S*-ацеталем **1b** с образованием 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-6-карбонитрилов **132**, строение структуры было подтверждено встречным синтезом с использованием малондинитрила и 5-[бис(метилтио)метилен]-2-тиоксоимидазолидин-4-она **133** (схема 47) [155].

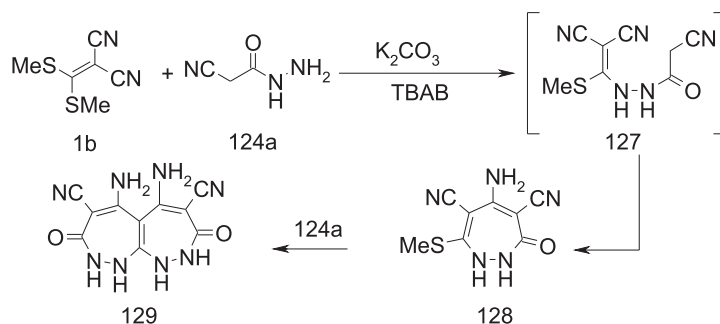


Схема 45

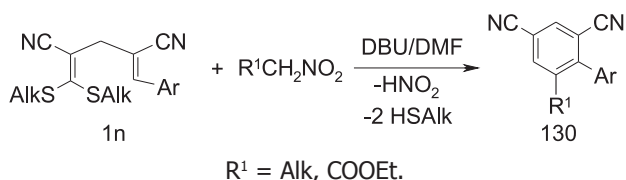


Схема 46

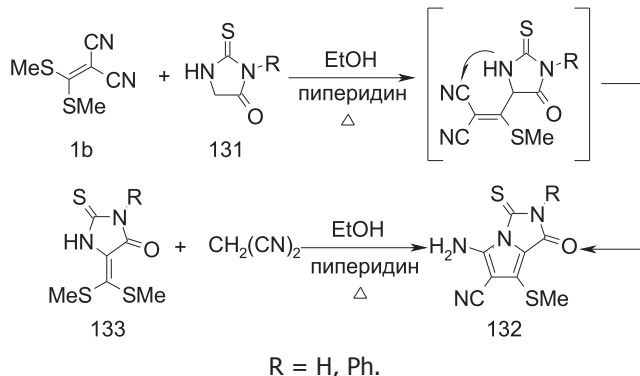


Схема 47

Реакция циклоалкилиденмалонитрилов **134** с 2-[бис(метилтио)метилен]малонитрилом **1b** идет с образованием смеси таутомеров пентадиенов **135a,b**. Две двойные углерод-углеродные связи могут быть в 1,3- (*Endo-I*) или 1,4-положении (*Exo-I*) положении. Соотношение таутомеров зависит от размера кольца пентадиенов. В нескольких случаях были получены бициклы **136** (схема 48) [156].

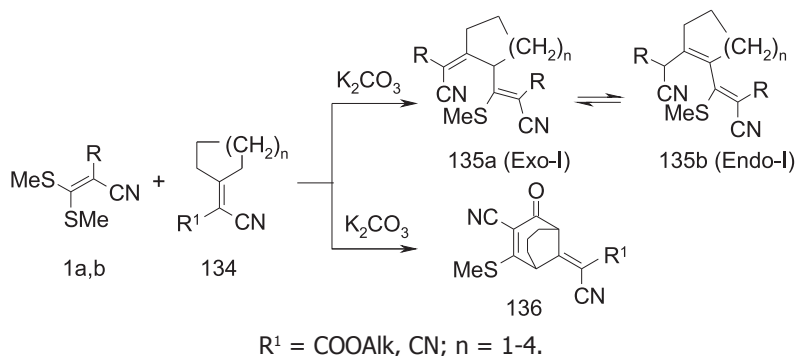


Схема 48

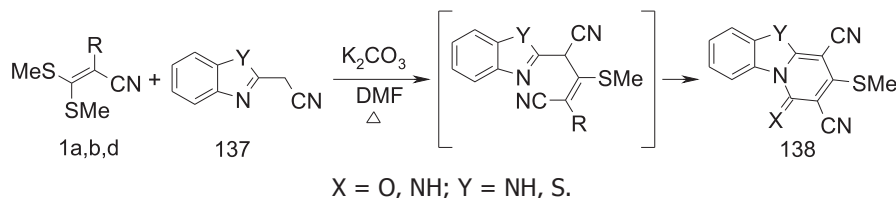


Схема 49

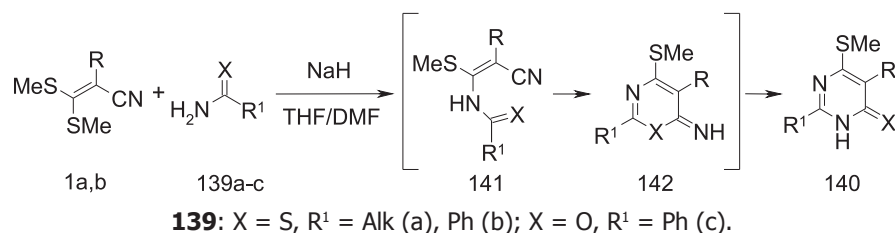


Схема 50

3,3-Бис(метилтио)акрилонитрилы **1a,b,d** реагируют с СН-кислотами **137** с образованием конденсированных систем **138** (схема 49) [157, 158].

### 2.3. Взаимодействие с амидами, тиоамидами, производными мочевины и гуанидина

Взаимодействие амидов (тиоамидов) **139a-c** с кетендитиоацеталами **1a,b** приводит к 3,4-дигидропиримидинам **140**. Вероятно, механизм реакции включает образование интермедиата **141**, который циклизуется *in situ* путем селективной атаки серы или кислорода по цианогруппе. Дальнейшая перегруппировка Димрота 6-имино-1,3-тиазина или 6-имино-1,3-оксазина **142** приводит к продукту **140** [159, 160]. В некоторых случаях продукт **141** был выделен и кипячением в спирте циклизован в пиримидин **140** (схема 50).

Реакция 3,3-бис(метилтио)-2-цианакриламида **1c** с тиоамидами **139a,b** приводит к интермедиатам **143** и **144**, элиминирующим молекулу сероводорода с образованием пиримидина **140** (схема 51) [159].

Конденсация 2-[бис(метилтио)метилен]малонитрила **1b** с производным тиомочевинны **145a,b** приводит к замещенным пиримидинам **146** [161, 162]. Взаимодействие проводили в различных условиях. Установлено, что гетерогенный катализ с использованием  $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$  позволяет увеличить выход реакции до количественного (схема 52) [162].

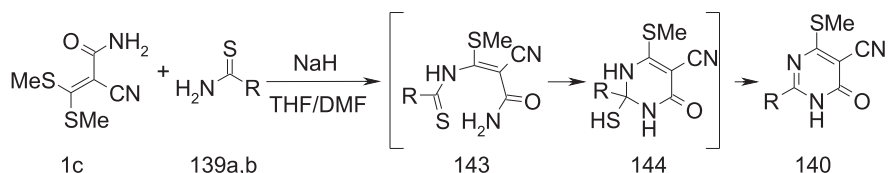


Схема 51

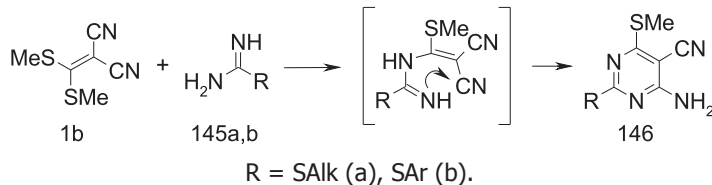


Схема 52

Реакция этил 3,3-бис(метилтио)-2-цианоакрилата **1a** с соединениями **145a,c-e** протекает через интермедиат **147**, конденсация которого приводит к пиримидинам **140** [75, 163-165]. Галогенированием последних  $\text{POCl}_3$  получены хлоропиримидины **148**, обладающие большей активностью против *M. tuberculosis*, *Aspergillus fumigatus* и *T. mentagrophytes*, чем стандартный препарат *Clotrimazole* [163, 165]. Модификацией соединений **140** получен новый класс ингибиторов *p38R MAP* киназы – пиримидины **149** с селективностью действия более чем на 20 киназ и 100% оральной биодоступностью у мышей (схема 53) [165].

В случае взаимодействия этил 3,3-бис(метилтио)-2-цианоакрилата **1a** с бензимидамидом **145e** на стадии образования интермедиата **147** может происходить алкоголиз меркаптогруппы с образованием интермедиата **150**, конденсирующегося в продукты **151** (схема 54) [160].

Конденсацией кетендитиоацетала **1i** с соединениями **145a,d,f** получены пиримидины **152** [75]. В этом случае в гетероциклизации участвует карбонильная группа акрилонитрила (схема 55).

Известно, что пиримидины, содержащие MeS-группу, обладают меньшей биологической активностью, чем их аналоги с аминогруппами, а замещение тиометильной группы в пиримидине на нуклеофил – сложная задача [166]. Разработана методика получения 6-аминозамещенных 2,4-диаминопиримидин производных **153** трехкомпонентной конденсацией 2-[бис(метилтио)метил]малонитрила **1b**, аминов и гуанидина **145f** [166]. Продукты **153** могут быть получены встречным синтезом – конденсацией кетен-S,N-ацеталей **15** с гуанидином при кипячении. Пиримидины **153** флуоресцируют в твердом состоянии (схема 56).

Конденсация этил 3,3-бис(метилтио)-2-цианоакрилата **1a** в присутствии двукратного избытка NaH с ароматическими производными мочевины **154** протекает с образованием интермедиата **155**, подвергающегося внутримолекулярной гетероциклизации в производное урацила **156** [167, 168]. Строение продуктов подтверждено методом РСА.

В условиях кислотного катализа этил 3,3-бис(метилтио)-2-цианоакрилат **1a** вступает в реакцию

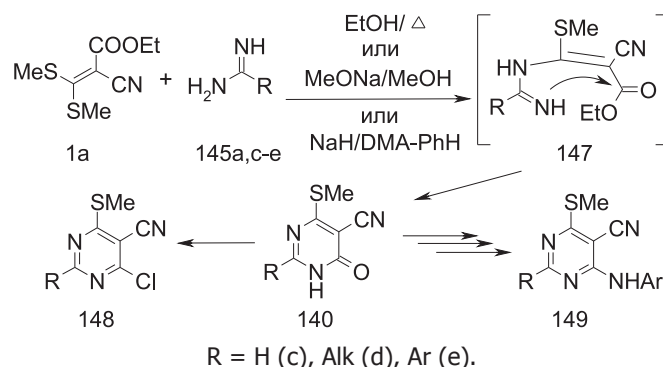


Схема 53

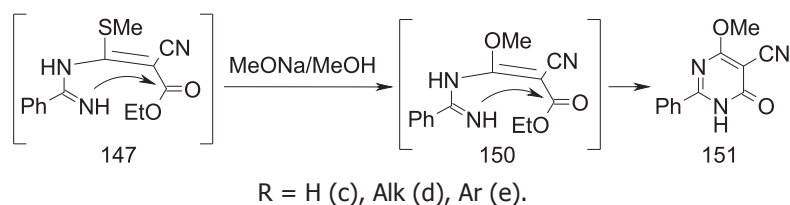


Схема 54

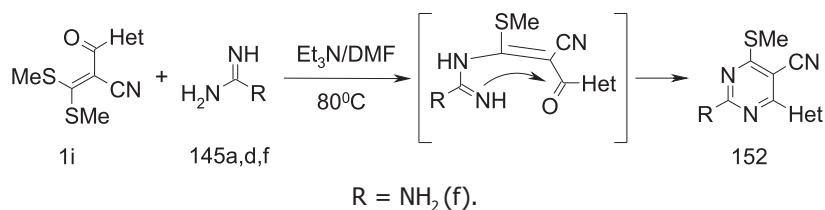


Схема 55

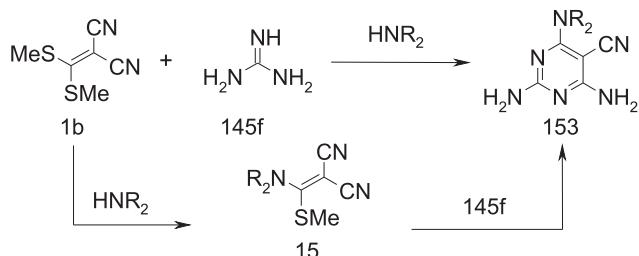


Схема 56

с ароматическими тиамидами **139b** с образованием солей 6-имино-6H-1,3-тиазинов **157** [169, 170], стабилизированных ионами хлорной кислоты. Без основного катализа перегруппировка Димрота, как описано выше [159], не происходит (схема 57).

#### 2.4. Другие реакции с участием 3,3-бис(метилтио)акрилонитрилов

Атака отрицательно заряженным атомом углерода енаминов **158** и **159** активированной двой-

ной связи 3,3-бис(метилтио)акрилонитрила **1b** приводит к линейным интермедиатам, гетероциклизирующимся в производные пиридинов **160** [171] и **161** [172]. Реакцию проводят в присутствии двукратного избытка NaH [171] или длительным кипячением в ксилоле (схема 58) [172].

Трехкомпонентная конденсация активированного алкена **1p**, этилбромацетата и 2-фенилпиридина, по мнению авторов, идет через образованные соли **162**, из которой был получен индолизин **163** (схема 59) [173].

Кипячение этил 3,3-бис(метилтио)-2-цианоакрилата **1a** с солями **164** в этаноле в присутствии Et<sub>3</sub>N дает линейные соединения **165** (схема 60) [174].

Взаимодействием активированных олефинов **1a,b,p** с солями **166** получены 1,2,4-триазол-4-иум бромиды и 1H-имидазол-3-иум бромиды **167**, трансформирующиеся термоллизом в ксилоле или псев-

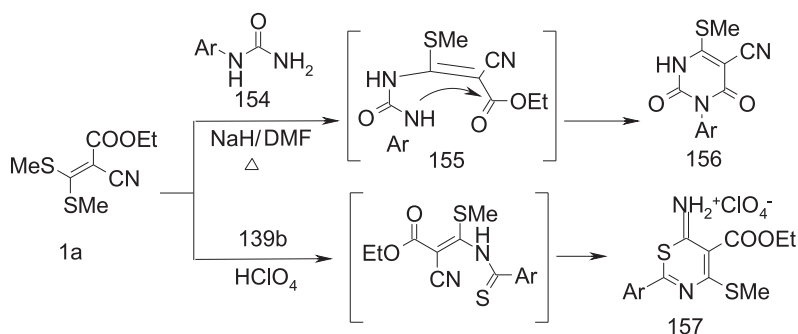


Схема 57

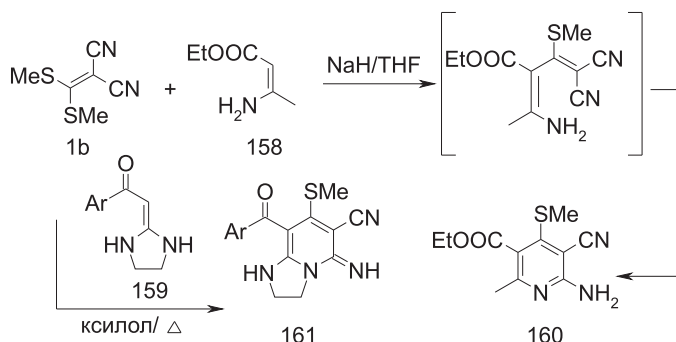


Схема 58

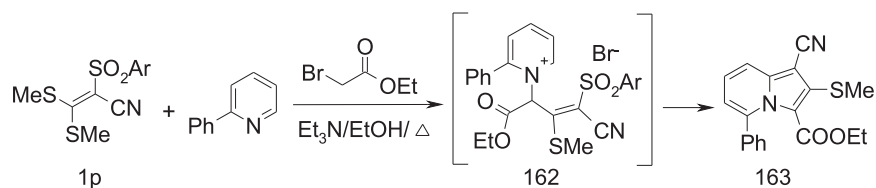


Схема 59

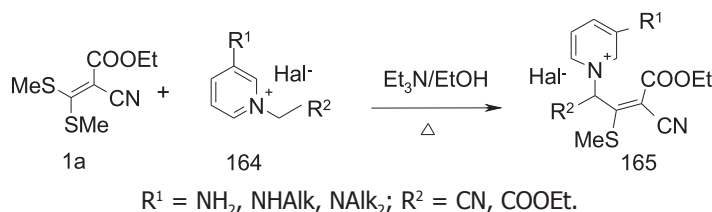


Схема 60

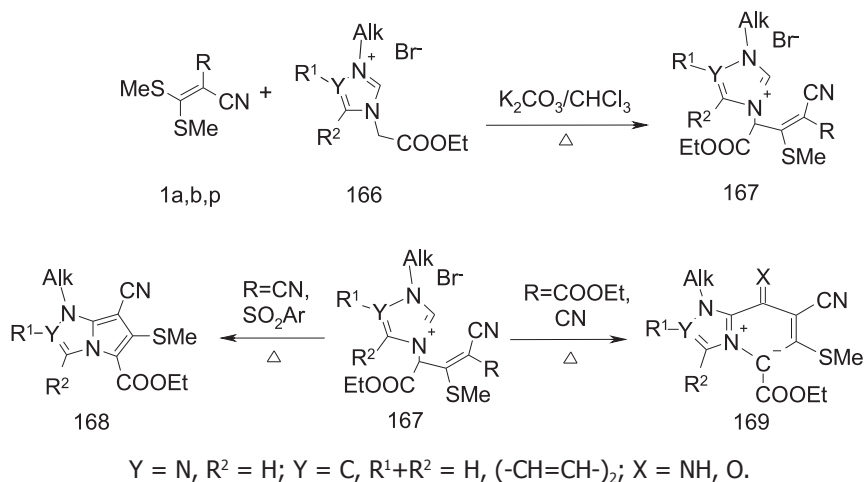


Схема 61

докумоле в конденсованні системи **168** і **169** (схема 61) [175-178].

Соли **170** реагують з поляризованими олефінами **1a,b,p** з утворенням 1*H*-імідазол-3-іум-3-іл-амідів або 1*H*-1,2,4-триазол-4-іум-4-іл-амідів **171**, які при кип'ятінні перетворюються в 1*H*-піразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазолу **172** і бетаїни **173** (схема 62) [179, 180].

Взаємодія 3,3-бис(метилтіо)-2-(піридин-2-іл)акрилонітрилу **1e** з солю піридинія **164** призводить до утворення індолізинохінолізинів **174** [181]. Утворюючий на першій стадії лінійний інтермедіат **175a** не піддається 1,5-дипольній циклізації як в разі утворення сполучення **171**, а з граничної структури **175b** гетероциклізується в оксохінолізин **176**. Далі відбувається заміщення метилтіогрупи другою молекулою солі піридинія **164** з утворенням бетаїна **177**, який елімінуванням молекули піридину транс-

формується в індолізинохінолізин **174** (схема 63).

Обробка кетендитіоацеталей (*Z*-форма) **178a** DBU в  $CHCl_3$  при низькій температурі призводить до нестійким піридо[2,1-*c*][1,4]тиазинам **179**, які внутрішньомолекулярно перегрупуюються в індолізини **180** [182]. Термічна цис-транс-ізомеризація сполучення **178a** в **178b** призводить до того, що утворений (*E*)-ізомер в основній середі циклізується за Торпу-Циглеру в тіофен **181** з наступним замиканням циклу в тієно[3',4':4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин **182** (схема 64).

Послідовне окислення 3,3-бис(метилтіо)акрилонітрилів **1e** 30% розчином  $H_2O_2$  в різних температурних умовах дає суміш продуктів **183-186** (схема 65) [183].

Стереоселективним відновленням активованих алкенів **1e,q,r** двократним кількістю  $Me_2Cu(CN)Li_2$  отримані (*E*)-вінілмедні

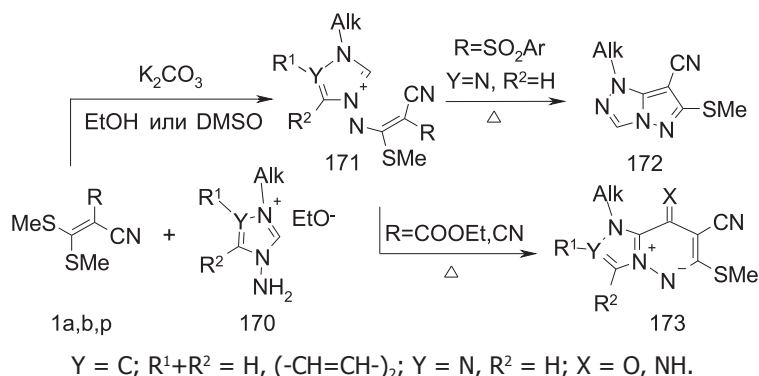


Схема 62



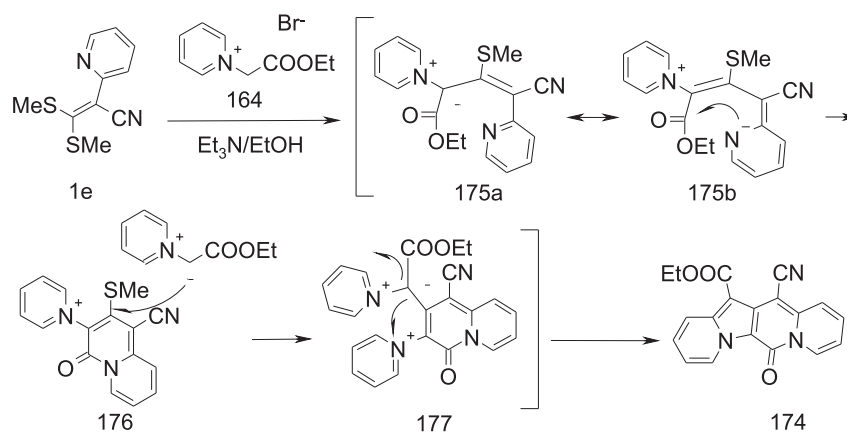


Схема 63

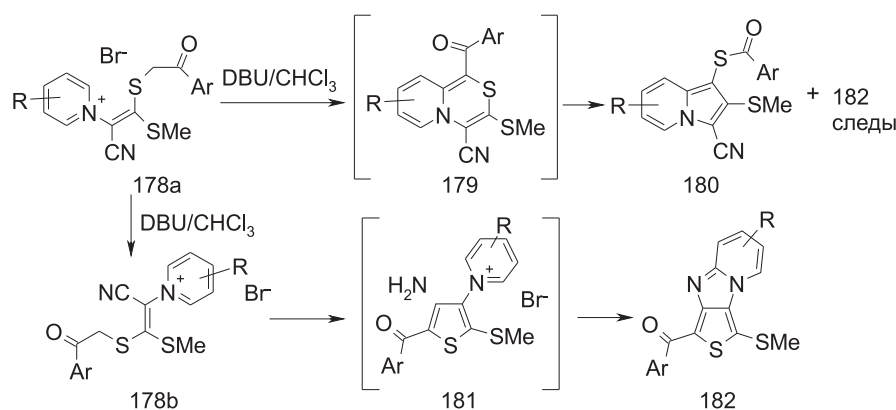


Схема 64

соединения **187**, способные стереоселективно реагировать с электрофилами, такими как вода, аллил бромид и  $\text{HCl}$  с образованием продуктов **188** с хорошим выходом (схема 66) [184].

Восстановлением 3,3-бис(метилтио)-2-фторакрилонитрила **1s** с помощью DIBAL получен труднодоступный другим методом 3,3-бис(метилтио)-2-фторпропеналь **189** (схема 67) [9].

Кетен-*S,S*-ацетали **1d,k** реагируют с тиосемикарбазидом **190** с образованием пиримидин-2-тиона **191** (схема 68) [57].

Кипячением 2-*N*-арилкарбамоил-3,3-бис(метилтио)-2-цианоакрилата **1d** с тиокарбонгидразидом **192** в этаноле получено производное тетразина **193** (схема 69) [24].

Взаимодействие 3,3-бис(алкилтио)акрилонитрила **1m** с 2-пиридин(2-хиолин)-карбальдегида-

ми **194** в ацетонитриле в присутствии кислоты Льюиса приводит к аддуктам Бэйлиса-Хиллмана-Морита **195**. Кипячением соединений **195** в уксусном ангидриде получены индолизины **196** (схема 70) [185].

Введением в реакцию с активированными алкенами **1a,b** фосфорорганических эфиров **197** получены алкил 1-(метилтио)-2-циановинилфосфонаты **198a** и **198b** [186, 187], проявляющие хорошие *in vivo* лечебные, защитные и инактивирующие свойства против вируса табачной мозаики и патогенных грибов *Fusarium graminearum*, *Cytospora mandshurica* и *Fusarium oxysporum* [186]. Винилфосфонаты **198** являются важными трехуглеродными фрагментами для получения фосфонилсодержащих гетероциклов (схема 71) [186, 187].

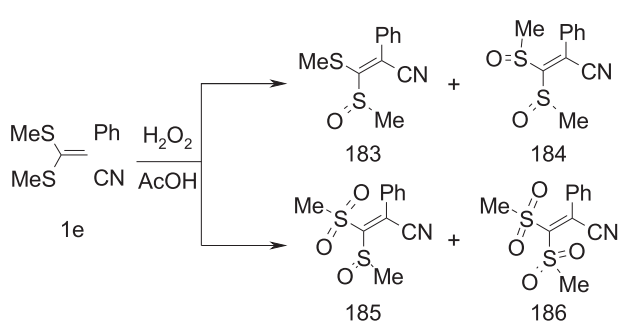


Схема 65

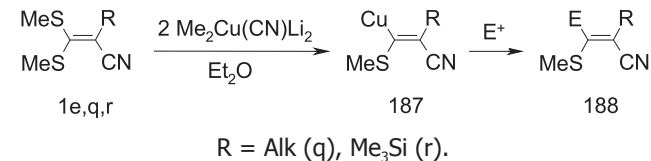


Схема 66

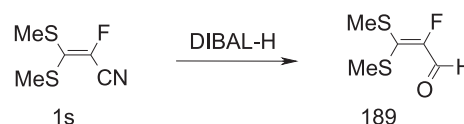


Схема 67

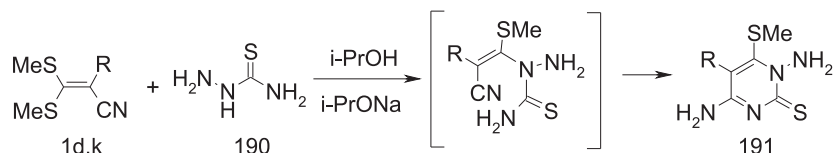


Схема 68

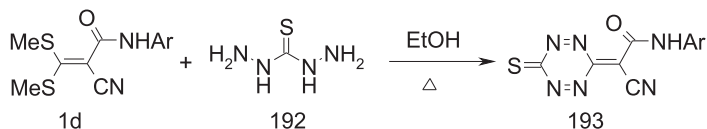


Схема 69

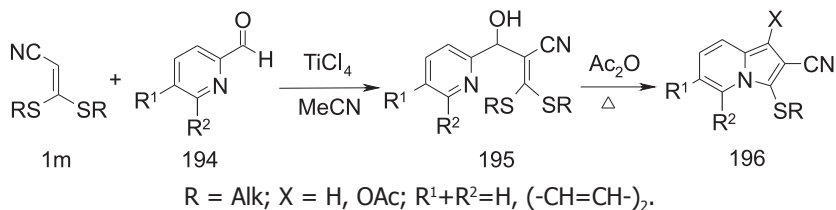


Схема 70

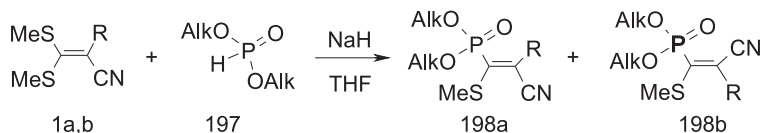


Схема 71

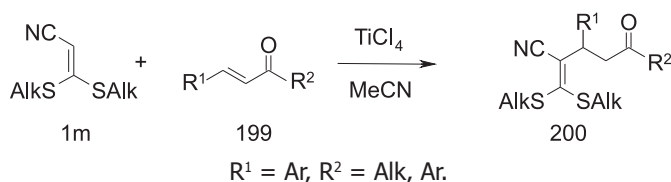


Схема 72

Введением в реакцию с активированными алкенами **1m** енонов **199** как электрофилов получены аддукты Михаэля **200**. Реакцию проводили в присутствии  $\text{TiCl}_4$  в ацетонитриле. Таким способом возможно получение функционализированных молекул, труднодоступных другим путем (схема 72) [188].

## Выводы

1. Химия кетендитиоацеталей стремительно развивается, что легко объясняется их высокой реакционной способностью по отношению к нуклеофильным реагентам. На их основе получают функционализированные линейные производные – *N,S*- и *N,N*-ацетали; гетероциклические соедине-

ния – пираны, пирролы, тиофены, пиразолы, пиридины и пиримидины, индолизины, пиразолопиримидины, пиридопиримидины, пиридопиридины и прочее с широким спектром биологической активности.

2. 3,3-Бис(метилтио)акрилонитрилы наиболее часто выступают как поставщики трехуглеродных фрагментов, иногда одноуглеродных при образовании карбо- и гетероциклов.

3. Использование 2-замещенных 3,3-бис(метилтио)акрилонитрилов позволяет вводить разнообразные функциональные группы, дальнейшая функционализация и модификация которых является весьма перспективной.

## Литература

1. Dieter R.K. // *Tetrahedron*. – 1986. – Vol. 42, №12. – P. 3029-3096.
2. Tominaga Y. // *J. Heterocycl. Chem.* – 1989. – Vol. 26, №5. – P. 1167-1204.
3. Junjappa H., Ila H., Asokan C.V. // *Tetrahedron*. – 1990. – Vol. 46, №16. – P. 5423-5506.
4. Portella C., Muzard M., Bouillon J.-P. et al. // *Heteroatom Chem.* – 2007. – Vol. 18, №5. – P. 500-508.
5. Litvinov V.P., Yakunin Ya.Yu., Dyachenko V.D. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2001. – №1. – P. 37-76.
6. Tominaga Y., Kohra S., Honkawa H., Hosomi A. // *Heterocycles*. – 1989. – Vol. 29, №7. – P. 1409-1429.

7. Huang Z.-T., Shi X. // *Synthesis*. – 1990. – Vol. 2. – P. 162-167.
8. Беккер X., Беккерт P, Бергер В. и др. *Органикум*. – М.: Мир, 2008. – 1002 с.
9. Pirrung M.C., Rowley E.G., Holmes C.P. // *J. Org. Chem.* – 1993. – Vol. 58, №21. – P. 5683-5689.
10. Villemain D., Alloum A.B. // *Synthesis*. – 1991. – Vol. 4. – P. 301-303.
11. Henriksen L. // *Acta Chem. Scand.* – 1996. – Vol. 50. – P. 432-437.
12. Schaumann E., Wriede U., Adiwidjaja G. // *Chem. Ber.* – 1984. – Vol. 117, №6. – P. 2205-2225.
13. Matsumura K., Saraie T., Hashimoto N. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1976. – Vol. 24, №5. – P. 924-940.
14. Neidlein R., Jochheim M., Krieger C., Kramer W. // *Heterocycles*. – 1994. – Vol. 39, №1. – P. 185-203.
15. Rehwald M., Gewalt K., Böttcher G. // *Heterocycles*. – 1997. – Vol. 45, №3. – P. 493-500.
16. Bakavoli M., Rahimizadeh M., Raissi H. et al. // *Monatsh. Chem.* – 2008. – Vol. 139, №10. – P. 1211-1215.
17. Elgemeie G.H., Elzanaty A.M., Elghandour A.H., Ahmed S.A. // *Synth. Commun.* – 2006. – Vol. 36, №6. – P. 825-834.
18. Elgemeie G.H., Mohamed M.A. // *Synth. Commun.* – 2006. – Vol. 36, №8. – P. 1025-1038.
19. Федоров А.Е., Шестопалов А.М., Беляков П.А. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2003. – №9. – С. 1953-1959.
20. Хорошилов Г.Е., Яротский Ю.В. Тез. докл. III Intern. Conf. Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles «CNCH-2003», 30 сент.-3 окт. 2003. – Х., 2003. – С. 82.
21. Tominaga Y., Honkawa Y., Hara M., Hosomi A. // *J. Heterocycl. Chem.* – 1990. – Vol. 27, №3. – P. 775-783.
22. Zaharan M.A., El-Sharief A.M.Sh., El-Gaby M.S.A. et al. // *Farmaco*. – 2001. – Vol. 56, №4. – P. 277-283.
23. Baraldi P.G., Fruttarolo F., Tabrizi M.A. et al. // *J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 46, №7. – P. 1229-1241.
24. Ammar Y.A., El-Sharief A.M.Sh., Al-Sehemi A.G. et al. // *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)*. – 2005. – Vol. 52, №3. – P. 553-558.
25. Mukaiyama H., Nishimura T., Shiohara H. et al. // *Chem. and Pharm. Bull.* – 2007. – Vol. 55, №6. – P. 881-889.
26. Fadda A.A., Amer F.A., Zaki M.E.A., Samir K.H. // *Phosph., Sulfur and Silicon Relat. Elem.* – 1999. – Vol. 155, №1. – P. 59-66.
27. Song B., Yang S., Zhong H. et al. // *J. Fluor. Chem.* – 2005. – Vol. 126, №1. – P. 87-92.
28. Chakrabarti S., Panda K., Ila H., Junjappa H. // *Synlett*. – 2005. – №2. – P. 309-313.
29. Chhabria M.T., Bhatt H.G., Raval H.G., Oza P.M. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17, №4. – P. 1022-1024.
30. Gfesser G.A., Bayburt E.K., Cowart M. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 38, №3. – P. 245-252.
31. Fadda A.A., Zaki M.E.A., Samir K., Amer F.A. // *Phosph., Sulfur and Silicon Relat. Elements*. – 2007. – Vol. 182, №8. – P. 1845-1856.
32. Tominaga Y., Michioka T., Moriyama K., Hosomi A. // *J. Heterocycl. Chem.* – 1990. – Vol. 27, №5. – P. 1217-1225.
33. Hosomi A., Miyashiro Y., Yoshida R. et al. // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 55, №19. – P. 5308-5310.
34. Liu H., Lu R., Yang H. // *Synth. Commun.* – 1998. – Vol. 28, №21. – P. 3965-3971.
35. Ouyang G., Song B., Zhang H. et al. // *Molecules*. – 2005. – Vol. 10, №10. – P. 1351-1357.
36. Liu H., Sha Y., Dai G. et al. // *Phosph., Sulfur and Silicon Relat. Elements*. – 1999. – Vol. 148, №1. – P. 235-241.
37. Zhang H., Song B., Zhong H. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* – 2005. – Vol. 42, №6. – P. 1211-1214.
38. Chen Z., Wang X., Song B. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16, №6. – P. 3076-3083.
39. Song B., Zhang H., Wang H. et al. // *J. Agr. and Food Chem.* – 2005. – Vol. 53, №20. – P. 7886-7891.
40. Wang Q., Sun H., Cao H. et al. // *J. Agr. and Food Chem.* – 2003. – Vol. 51, №17. – P. 5030-5035.
41. Wang Q., Li H., Li Y., Huang R. // *J. Agr. and Food Chem.* – 2004. – Vol. 52, №7. – P. 1918-1922.
42. Elgemeie G.H., Elghandour A.H., Elaziz A.G.W. // *Synth. Commun.* – 2004. – Vol. 34, №18. – P. 3281-3291.
43. Shi Y., Zhang J., Stein P.D. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15, №24. – P. 5453-5458.
44. Yu C.-Y., Wang L.-B., Huang Z.-T. // *Synth. Commun.* – 1996. – Vol. 26, №12. – P. 2297-2304.
45. Huang Z.-T., Wang M.-X. // *Synthesis*. – 1992. – №12. – P. 1273-1276.
46. Sasho S., Obase H., Ichikawa S. et al. // *J. Med. Chem.* – 1993. – Vol. 36, №5. – P. 572-579.
47. Huang Z.T., Shi X. // *Chem. Ber.* – 1990. – Vol. 123. – P. 541-547.
48. Dawood K.M., Farag A.M., Abdel-Aziz H.A. // *J. Chem. Res. (S)*. – 2005. – №6. – P. 378-381.
49. Elgemeie G.H., Elghandour A.H., Elaziz A.G.W. // *Synth. Commun.* – 2003. – Vol. 33, №10. – P. 1659-1664.
50. El-Rady E.A., Khalil M.A., Abd Latif F.M. // *Heteroatom Chem.* – 2004. – Vol. 15, №5. – P. 407-412.

51. Huang Z.-T., Wang M.-X. // *Synth. Commun.* – 1991. – Vol. 21, №10-11. – P. 1177-1187.
52. Wang L.-B., Huang Z.-T. // *Synth. Commun.* – 1996. – Vol. 26, №3. – P. 459-473.
53. Huang Z.-T., Zhang P.-C. // *Synth. Commun.* – 1990. – Vol. 20, №9. – P. 1399-1407.
54. Moustafa H.M. // *Synth. Commun.* – 2001. – Vol. 31, №1. – P. 97-109.
55. El-Sharief A.M.Sh., Ammar Y.A., Zahran M.A. et al. // *Molecules.* – 2001. – Vol. 6, №3. – P. 267-278.
56. Moustafa H.M., Khodairy A., El-Saghier A.M.M. // *Phosph., Sulfur and Silicon Relat. Elements.* – 2003. – Vol. 178, №6. – P. 1211-1224.
57. Elgemeie G.H., Elghandour A.H., Elzanate A.M., Ahmed S.A. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1997. – №21. – P. 3285-3289.
58. Sommen G.L., Comel A., Kirsch G. // *Synth. Commun.* – 2005. – Vol. 35, №5. – P. 693-699.
59. Tominaga Y., Luo J.-K., Castle R.N. // *J. Heterocyc. Chem.* – 1994. – Vol. 31, №4. – P. 771-773.
60. Wilson K.J., Illig C.R., Subasinghe N. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2001. – Vol. 11, №7. – P. 915-918.
61. Ram V.J., Goel A., Shukla P.K., Kapil A. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1997. – Vol. 7, №24. – P. 3101-3106.
62. Fernandez M.-C., Castano A., Dominguez E. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16, №19. – P. 5057-5061.
63. Asadi A., Patrick B.O., Perrin D.M. // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72, №2. – P. 466-475.
64. Hu J., Zhang Q., Yuan H., Liu Q. // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, №7. – P. 2442-2445.
65. Elgemeie G.H., Elzanate A.M., Elghandour A.H., Ahmed S.A. // *Synth. Commun.* – 2002. – Vol. 32, №22. – P. 3509-3517.
66. El-Sharief A.M.Sh., Ghorab M.M., El-Gaby M.S.A. et al. // *Heteroatom Chem.* – 2002. – Vol. 13, №4. – P. 316-323.
67. Abd El-Baset H.A.Z. // *Phosph., Sulfur and Silicon Relat. Elements.* – 2003. – Vol. 178, №9. – P. 1987-1997.
68. Ammar Y.A., Ghorab M.M., El-Sharief A.M.Sh., Mohamed Sh.I. // *Heteroatom Chem.* – 2002. – Vol. 13, №3. – P. 199-206.
69. Abdel-Latif R., Mustafa H.M., Etman H.A., Fadda A.A. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 43, №3. – P. 443-448.
70. El-Gaby M.S.A., Sayed A.Z., Abu-Shanab F.A., Hussein A.M. // *Phosph., Sulfur and Silicon Relat. Elements.* – 2000. – Vol. 164, №1. – P. 1-10.
71. El-Gaby M.S.A., Atalla A.A., Gaber A.M., Al-Wahab A.K.A. // *Farmaco.* – 2000. – Vol. 55, №9-10. – P. 596-602.
72. El-Gaby M.S.A., Taha N.M., Micky J.A., El-Sharief M.A.M. // *Acta Chim. Slov.* – 2002. – Vol. 49, №1. – P. 159-171.
73. Elgemeie G.E.H., El-Ezbawy S.E., Ali H.A., Mansour A.-K. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1994. – Vol. 67, №3. – P. 738-741.
74. Metwally M.A., Etman H.A., Gafer H.E., Khalil A.M. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2008. – №6. – P. 891-898.
75. Hashmi I.A., Ali F.I., Feist H. et al. // *Synthesis.* – 2007. – №18. – P. 2819-2822.
76. Wu Y.-J., He H., Hu S. et al. // *J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 46, №23. – P. 4834-4837.
77. Singh O.M., Ahmed M.F. // *Ind. J. Chem., B.* – 2004. – Vol. 43B, №7. – P. 1561-1564.
78. Charris J., Domínguez J., Cordero M. et al. // *Heterocyclic Commun.* – 2000. – Vol. 6, №6. – P. 571-578.
79. Metwally M.A., Desoky E.I., Fawzy R., Etman H.A. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2007. – Vol. 43, №3. – P. 469-473.
80. Baheti K.G., Kapratwar S.B., Kuberkar S.V. // *Synth. Commun.* – 2002. – Vol. 32, №14. – P. 2237-2243.
81. Abass M. // *Phosph., Sulfur and Silicon Relat. Elements.* – 2007. – Vol. 182, №4. – P. 735-748.
82. Abdel-Ghany H., Khodairy A., Moustafa H.M. // *Synth. Commun.* – 2000. – Vol. 30, №7. – P. 1257-1268.
83. Raslan M.A., El-Aal A.R.M., Hassan M.E. et al. // *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei).* – 2001. – Vol. 48, №1. – P. 91-99.
84. Larsen J.S., Zahran M.A., Pedersen E.B., Nielsen C. // *Monatsh. Chem.* – 1999. – Vol. 130, №9. – P. 1167-1173.
85. Tominaga Y., Yoshioka N., Kataoka S. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36, №47. – P. 8641-8644.
86. Katiyar S.B., Kumar A., Chauhan P.M.S. // *Synth. Commun.* – 2006. – Vol. 36, №20. – P. 2963-2973.
87. Ho Y.-W. // *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei).* – 1999. – Vol. 46, №6. – P. 947-953.
88. Hassan S.M., Emam H.A., Abdelall M.M. // *J. Chem. Res. (M).* – 2000. – Vol. 12. – P. 1301-1315.
89. Chen C., Wilcoxon K.M., Huang C.Q. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14, №14. – P. 3669-3673.
90. Meegalla S.K., Doller D., Sha D.Y. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14, №19. – P. 4949-4953.
91. Markwalder J.A., Arnone M.R., Benfield P.A. et al. // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47, №24. – P. 5894-5911.
92. El-Emary T.I., Khodairy A. // *Phosph., Sulfur and Silicon Relat. Elements.* – 2006. – Vol. 181, №5. – P. 1073-1085.
93. Jochheim M., Krug H.G., Neidlein R., Krieger C. // *Heterocycles.* – 1995. – Vol. 41, №6. – P. 1235-1250.

94. Li M., Wen L.-R., Zhao G.-L. et al. // *Chin. J. Struct. Chem.* – 2005. – Vol. 24, №1. – P. 74-78.
95. Abass M. // *Phosph., Sulfur and Silicon Relat. Elements.* – 2003. – Vol. 178, №7. – P. 1413-1432.
96. Khodairy A. // *Phosph., Sulfur and Silicon Relat. Elements.* – 2003. – Vol. 178, №4. – P. 893-901.
97. Al-Afaleq E.I., Abubshait S.A. // *Molecules.* – 2001. – Vol. 6, №7. – P. 621-638.
98. Li J.-F., Zhu Y.-Q., Wang X., Yang H.-Z. // *J. Heterocycl. Chem.* – 2007. – Vol. 44, №7-8. – P. 749-757.
99. Shamroukh A.H., Zaki M.E.A., Morsy E.M.H. et al. // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2007. – Vol. 340, №5. – P. 236-243.
100. Abd Allah O.A. // *Farmaco.* – 2000. – Vol. 55, №9-10. – P. 641-649.
101. Omran O.A., Amer A.A., Khodairy A. // *Synth. Commun.* – 2006. – Vol. 36, №24. – P. 3647-3653.
102. Tominaga Y., Yoshioka N., Kataoka S. // *Heterocycles.* – 1996. – Vol. 43, №8. – P. 1597-1600.
103. Misra N.C., Panda K., Ila H., Junjappa H. // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72, №4. – P. 1246-1251.
104. Singh F.V., Kumar V., Goel A. // *Synlett.* – 2007. – №13. – P. 2086-2090.
105. Parmar V.S., Kumar A., Prasad A.K. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 7, №7. – P. 1425-1436.
106. Ram V.J., Haque N., Nath M. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1997. – Vol. 7, №24. – P. 3149-3360.
107. Sharon A., Pratap R., Vatsyayan R. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15, №14. – P. 3356-3360.
108. Singh F.V., Chaurasia S., Joshi M.D. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17, №9. – P. 2425-2429.
109. Mizuyama N., Kohra S., Ueda K. et al. // *Heterocycles.* – 2007. – Vol. 71, №2. – P. 399-409.
110. Mizuyama N., Murakami Y., Nagaoka J. et al. // *Heterocycles.* – 2006. – Vol. 68, №6. – P. 1105-1108.
111. Singh F.V., Kumar A., Goel A. // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, №44. – P. 7767-7770.
112. Pratap R., Kumar B., Ram V.J. // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63, №41. – P. 10300-10308.
113. Pratap R., Kushwaha S.P., Goel A., Ram V.J. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, №3. – P. 549-553.
114. Pratap R., Roy A.D., Roy R., Ram V.J. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, №7. – P. 1281-1285.
115. Goel A., Singh F.V. // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, №33. – P. 5585-5587.
116. Singh F.V., Vatsyayan R., Roy U., Goel A. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16, №10. – P. 2734-2737.
117. Mizuyama N., Murakami Y., Kohra S. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* – 2007. – Vol. 44, №1. – P. 115-132.
118. Mizuyama N., Murakami Y., Nakatani T. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* – 2008. – Vol. 45, №1. – P. 265-277.
119. Singh F.V., Kumar V., Kumar B., Goel A. // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63, №45. – P. 10971-10978.
120. Goel A., Verma D., Singh F.V. // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46, №49. – P. 8487-8491.
121. Pratap R., Ram V.J. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, №10. – P. 1715-1719.
122. Pratap R., Ram V.J. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, №15. – P. 2755-2759.
123. Pratap R., Kumar R., Maulik P.R., Ram V.J. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, №18. – P. 3311-3314.
124. Pratap R., Ram V.J. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, №25. – P. 4379-4382.
125. Pratap R., Ram V.J. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, №27. – P. 4715-4718.
126. Pratap R., Ram V.J. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, №29. – P. 5039-5042.
127. Pratap R., Ram V.J. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, №36. – P. 6318-6320.
128. Pratap R., Raghunandan R., Maulik P.R., Ram V.J. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, №45. – P. 7982-7985.
129. Pratap R., Ram V.J. // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, №48. – P. 8547-8549.
130. Pratap R., Ram V.J. // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72, №19. – P. 7402-7405.
131. Pratap R., Ram V.J. // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, №2. – P. 394-396.
132. Hagimori M., Mizuyama N., Shigemitsu Y. et al. // *Heterocycles.* – 2009. – Vol. 78, №3. – P. 555-570.
133. Sharon A., Maulik P.R., Vithana C. et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2004. – №4. – P. 886-893.
134. Abd El-Baset H.A.Z. // *Synth. Commun.* – 2000. – Vol. 30, №21. – P. 3883-3895.
135. Khodairy A. // *Phosph., Sulfur and Silicon Relat. Elements.* – 2000. – Vol. 160, №1. – P. 159-180.
136. Moustafa H.M. // *Phosph., Sulfur and Silicon Relat. Elements.* – 2005. – Vol. 180, №1. – P. 205-216.
137. Abd Allah O.A. // *Phosph., Sulfur and Silicon Relat. Elements.* – 2002. – Vol. 177. – P. 2871-2881.
138. Hagimori M., Mizuyama N., Hisadome Y. et al. // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63, №11. – P. 2511-2518.
139. Hajduk P.J., Gomtsyan A., Didomenico S. et al. // *J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 43, №25. – P. 4781-4786.
140. El-Sayed A.M. // *Phosph., Sulfur and Silicon Relat. Elements.* – 2000. – Vol. 163, №1. – P. 29-40.

141. Briel D., Dumke S., Wagner G., Olk B. // *J. Chem. Res. (M)*. – 1991. – №7. – P.1841-1859.
142. Briel D., Dumke S., Olk B. // *J. Chem. Res. (S)*. – 1992. – №5. – P. 144-145.
143. Пат. 275688 ГДР // *РЖХим. Сер. хим.* – 1990. – 22060П.
144. Шаранин Ю.А., Дяченко В.Д., Туров А.В. // *ЖОХ*. – 1990. – Т. 60, №12. – С. 2750-2755.
145. Dyachenko V.D. // *Rus. J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 42, №7. – P. 1085-1086.
146. Бітюкова О.С., Дяченко В.Д. Тез. докл. Міжнар. науково-практ. конф. «Координаційні сполуки: синтез і властивості», 13-15 травня 2010 р. – м. Ніжин, 2010. – 23 с.
147. Elgemeie G.H., Ali H.A., Elghandour A.H., Elaziz A.G.W. // *Phosph., Sulfur and Silicon Relat. Elements*. – 2000. – Vol. 164, №1. – P. 189-197.
148. Hussein A.M., Abu-Shanab F.A., Aboleb R.M.A.M., El-Gaby M.S.A. // *Phosph., Sulfur and Silicon Relat. Elements*. – 2008. – Vol. 183, №7. – P. 1722-1734.
149. Elgemeie G.H., Elghandour A.H., Elzanaty A.M., Ahmed S.A. // *Synth. Commun.* – 2006. – Vol. 36, №6. – P. 755-764.
150. Бітюкова О.С., Дяченко В.Д. Тез. докл. IV Укр. конф. «Домбровські хімічні читання 2010», 17-20 травня 2010 р. – м. Львів, 2010. – 47 с.
151. Elgemeie G.H., Ali H.A., Elghandour A.H., Abdel-Aziz H.M. // *Phosph., Sulfur and Silicon Relat. Elements*. – 2001. – Vol. 170, №1. – P. 171-179.
152. Elgemeie G.H., Elghandour A.H., Elzanate A.M., Elaziz A.G.W. // *Synth. Commun.* – 2003. – Vol. 33, №2. – P. 253-258.
153. El-Gaby M.S.A. // *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)*. – 2004. – Vol. 51, №1. – P. 125-134.
154. Zhang Q., Sun S., Hu J. et al. // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72, №1. – P. 139-143.
155. Elgemeie G.H., Elghandour A.H., Ali H.A., Hussein A.M. // *Synth. Commun.* – 2002. – Vol. 32, №14. – P. 2245-2253.
156. Kleinpeter E., Heydenreich M., Woller J. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. – 1998. – №9. – P. 1877-1888.
157. Ram V.J., Srivastava P., Agarwal N. // *J. Chem. Res. (S)*. – 2001. – Vol. 10. – P. 421-423.
158. Бітюкова О.С., Дяченко В.Д., Дяченко А.Д. Тез. докл. V International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles «CHCN-2009», 5-9 окт. 2009 з. – Х., 2009, – P. 30.
159. Lorente A., Garcia M.L., Fernandez M., Soto J.L. // *Heterocycles*. – 1992. – Vol. 34, №8. – P. 1573-1582.
160. Lorente A., Vaquerizo L., Martín A., Gómez-Sal P. // *Heterocycles*. – 1995. – Vol. 41, №1. – P. 71-86.
161. Masquelin T., Sprenger D., Baer R. et al. // *Helv. Chim. Acta*. – 1998. – Vol. 81, №3-4. – P. 646-660.
162. Yu S.-Y., Cai Y.-X. // *Synth. Commun.* – 2003. – Vol. 33, №22. – P. 3989-3995.
163. Agarwal N., Srivastava P., Raghuvanshi S.K. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 10, №4. – P. 869-874.
164. Agarwal N., Raghuvanshi S.K., Upadhyay D.N. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2000. – Vol. 10, №8. – P. 703-706.
165. Liu C., Wroblewski S.T., Lin J. et al. // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48, №20. – P. 6261-6270.
166. Hirose M., Hagimori M., Shigemitsu Y. et al. // *Heterocycles*. – 2009. – Vol. 78, №4. – P. 899-903.
167. Liu H., Yang G., Chen K., Yang H. // *Synth. Commun.* – 1999. – Vol. 29, №18. – P. 3143-3247.
168. Liu H.Y., Yang G.F., Yang H.Z. // *Chin. Chem. Lett.* – 1999. – Vol. 10, №3. – P. 191-192.
169. Briel D. // *Heterocycles*. – 2003. – Vol. 60, №10. – P. 2273-2286.
170. Briel D. // *Heterocycles*. – 2004. – Vol. 63, №10. – P. 2319-2328.
171. Zhao W.-G., Liu Z.-X., Li Z.-M., Wang B.-L. // *Synth. Commun.* – 2003. – Vol. 33, №24. – P. 4229-4234.
172. Liao J.-P., Zhang T., Yu C.-Y., Huang Z.-T. // *Synlett*. – 2007. – №5. – P. 761-764.
173. Matsuda Y., Kohra S., Katou K. et al. // *Heterocycles*. – 2003. – Vol. 60, №2. – P. 405-411.
174. Matsuda Y., Katou K., Nishiyori T. et al. // *Heterocycles*. – 1997. – Vol. 45, №11. – P. 2197-2208.
175. Matsuda Y., Chiyomaru Y., Motokawa C., Nishiyori T. // *Heterocycles*. – 1995. – Vol. 41, №2. – P. 329-336.
176. Matsuda Y., Gotou H., Katou K. et al. // *Heterocycles*. – 1991. – Vol. 32, №11. – P. 2217-2224.
177. Matsuda Y., Katou K., Motokawa C., Uemura T. // *Heterocycles*. – 2000. – Vol. 53, №1. – P. 213-218.
178. Matsuda Y., Yamashita M., Takahashi K. et al. // *Heterocycles*. – 1992. – Vol. 33, №1. – P. 295-302.
179. Matsuda Y., Chiyomaru Y., Furuno K., Nishiyori T. // *Heterocycles*. – 1995. – Vol. 41, №12. – P. 2777-2784.
180. Matsuda Y., Yamashita M., Takahashi K. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1994. – Vol. 42, №3. – P. 454-458.

181. Matsuda Y., Yamashita M., Takahashi K. et al. // *Heterocycles*. – 1992. – Vol. 34, №5. – P. 899-902.
182. Kakehi A., Suga H., Izumita A., Abe T. // *Heterocycles*. – 2008. – Vol. 76, №1. – P. 391-399.
183. Chen K., Yang H.Z. // *Chin. Chem. Lett.* – 2001. – Vol. 12, №10. – P. 865-868.
184. Hojo M., Harada H., Watanabe C., Hosomi A. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1994. – Vol. 67, №5. – P. 1495-1498.
185. Sun S., Wang M., Deng H., Liu Q. // *Synthesis*. – 2008. – №4. – P. 573-583.
186. Lv Y.-P., Wang X.-Y., Song B.-A. et al. // *Molecules*. – 2007. – Vol. 12, №5. – P. 965-978.
187. Lu R., Yang H. // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38, №29. – P. 5201-5204.
188. Yin Y., Zhang Q., Li J. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47, №34. – P. 6071-6074.

Надійшла до редакції 08.11.2010 р.