

Взаимодействие карбонильных соединений с α,β -непредельными нитрилами — удобный путь синтеза карбо- и гетероциклов

Ю.А.Шаранин, М.П.Гончаренко, В.П.Литвинов

Луганский государственный педагогический институт им. Т.Г.Шевченко

348011 Луганск, ул. Оборонная, 2, Украина, факс (064)255–3368

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук

117913 Москва, Ленинский просп., 47, факс (095)135–5328

Обобщены данные по методам синтеза карбо- и гетероциклических соединений, основанным на взаимодействии α,β -ненасыщенных нитрилов с карбонильными соединениями и активированными фенолами. Показано, что эти реакции протекают путем нуклеофильного присоединения карбаниона, генерированного из карбонильного соединения, к двойной связи непредельного нитрила (реакция Михаэля). Рассмотрены основные пути превращений аддуктов в карбо- и гетероциклические соединения. Обсуждены способы региоселективного получения конденсированных 4H-пиранов или 1,4-дигидропиридинов путем варьирования условий циклизации аддуктов Михаэля.

Библиография — 249 ссылок.

Оглавление

I. Введение	442
II. Общие закономерности и классификация реакций	442
III. Синтез аддуктов Михаэля	443
IV. Синтез карбоциклических соединений	449
V. Синтез пятичленных гетероциклов	450
VI. Синтез пиранов	451
VII. Синтез пиридинов	459

I. Введение

Взаимодействие карбонильных соединений с α,β -непредельными нитрилами происходит с образованием карбо- и гетероциклов, труднодоступных другими методами. Непредельные нитрилы, активированные электроноакцепторными заместителями, реагируют с карбонильными соединениями в мягких условиях, что позволяет в ряде случаев выделить промежуточные продукты, достичь высокой регио- и стереоселективности реакций и обеспечить простое аппаратное оформление процессов. Возможность введения разнообразных заместителей в молекулы исходных соединений позволяет синтезировать широкий набор гетероциклов, в том числе замещенные 4H-пираны, пиридины, 2-пиридоны,

2-пиридинтионы. Следует отметить, что в результате этих реакций образуются продукты, которые содержат легко модифицируемые функциональные группы и представляют интерес для тонкого органического синтеза, химии пестицидов и производства лекарственных препаратов. В обзорах^{1–6} и монографиях^{7–9} частично рассмотрено взаимодействие карбонильных соединений с илденпроизводными малонитрила, цианоацетамида и циануксусного эфира. Однако в связи с быстрым развитием этой области органической химии имеющаяся информация нуждается в дополнении. В настоящем обзоре обобщены и систематизированы данные по методам синтеза карбо- и гетероциклов, основанным на взаимодействии карбонильных соединений с непредельными нитрилами.

II. Общие закономерности и классификация реакций

Взаимодействие карбонильных соединений **1** с α,β -непредельными нитрилами **2** включает в большинстве случаев нуклеофильное присоединение метиленовой группы карбонильного соединения к активированной двойной связи нитрила по реакции Михаэля. Реакция протекает с участием основания, под действием которого генерируется соответствующий карбанион. Основание стабилизирует также образующийся аддукт в виде соли **3**. В общем виде процесс иллюстрируется схемой 1.¹⁰

Образовавшаяся соль **3** или **4** в дальнейшем может претерпевать ряд превращений. Их направление зависит от строения исходных реагентов и конкретных условий. Таким образом, исследуемая реакция включает в себе большие

Ю.А.Шаранин. Доктор химических наук, профессор. До 1995 г. возглавлял кафедру химии ЛГПИ, был проректором по научно-исследовательской работе этого института.

М.П.Гончаренко. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник ЛГПИ. Телефон: (064)253–8394

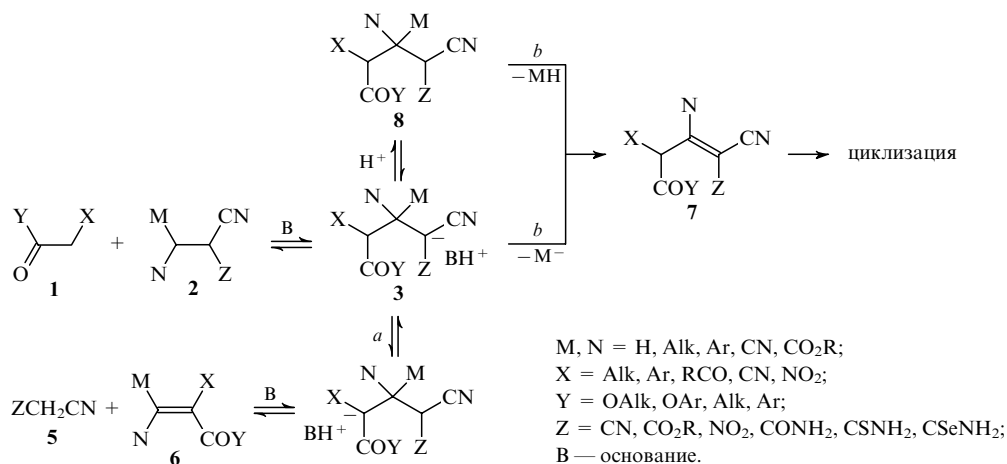
Область научных интересов: синтез азот-, кислород- и серосодержащих гетероциклических соединений на основе взаимодействия α,β -непредельных нитрилов с СН-кислотами.

В.П.Литвинов. Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией химии гетерофункциональных соединений ИОХ РАН. Телефон: (095)135–8837

Область научных интересов: химия гетероциклов и биологическиактивных соединений.

Дата поступления 17 марта 1997 г.

Схема 1

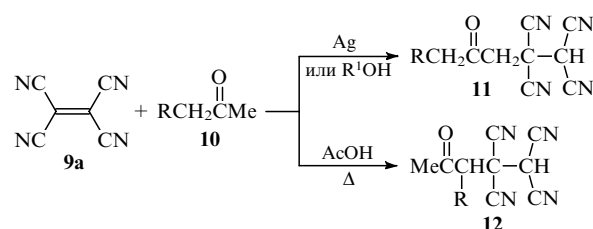


синтетические возможности, так как при варьировании заместителей и условий реакции может изменяться региоселективность процесса. В некоторых случаях реализуется путь *a* с элиминированием нитрильного производного **5** и образованием α,β -непредельных дикарбонильных соединений **6**, т. е. происходит обмен метиленовыми компонентами **1** и **5**. Эта реакция обратима, и для синтеза гетероциклических соединений может использоваться взаимодействие как соединений **1** и **2**, так и соединений **5** и **6**. Если один из заместителей (например, *M*) является легко уходящей группой, происходит его элиминирование с образованием кратной связи (путь *b*). Возникающий при этом олефин **7** в зависимости от строения либо выделяется из сферы реакции, либо претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием карбо- или гетероциклических соединений. Подкисление соли **3** приводит к аддукту **8**, который может превращаться в нитрил **7** в результате элиминирования *MH*.

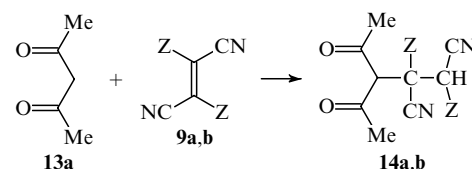
Наиболее распространенным вариантом дальнейших превращений соединений **3**, **7** или **8** является их внутримолекулярная циклизация.¹¹ В зависимости от характера заместителей *X*, *Y* и *Z* возможно получение разнообразных, как правило шестичленных, карбо- и гетероциклов. В некоторых случаях аддукты **3**, **7** или **8** удастся выделить, особенно аддукты циклических дикарбонильных соединений или тетрацианоэтилена, которые циклизуются в более жестких условиях. Эти аддукты также могут элиминировать нуклеофугный фрагмент.

III. Синтез аддуктов Михаэля

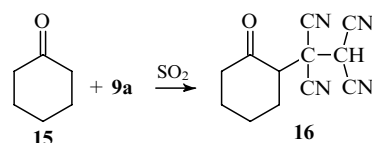
В этом разделе рассмотрено образование стабильных аддуктов Михаэля в реакциях между карбонильными соединениями и непредельными нитрилами, обобщены условия и стереохимические аспекты этих реакций, а также распад аддуктов с элиминированием нуклеофугных групп. Наибольшей стабильностью обладают аддукты Михаэля, образующиеся при взаимодействии карбонильных соединений с тетрацианоэтиленом (ТЦЭ).^{3,4} Показано, что взаимодействие ТЦЭ (**9a**) с кетонами **10** при катализе «молекулярным серебром» или спиртами происходит с участием метильной группы и селективным образованием нециклических аддуктов **11**.¹² Для активации метиленовой группы и образования изомерного продукта **12** необходим катализ уксусной или трихлоруксусной кислотой при нагревании.¹² Строение аддуктов **11** и **12** было подтверждено их циклизацией под действием кислот в пиридины и пираны.¹³



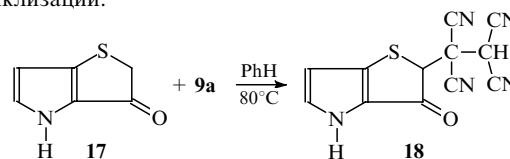
Ацетилацетон (**13a**) в присутствии серебра в бензоле при комнатной температуре образует с ТЦЭ легко циклизующийся аддукт **14a** с выходом 70%.¹⁴ При взаимодействии реагентов в этаноле без катализатора выход **14a** — 88%.¹⁰ Дидианофумарат (**9b**) дает аналогичные аддукты **14b**.¹⁰



Имеются сведения о выделении стабильных продуктов присоединения циклогексанона (**15**) к ТЦЭ в присутствии SO_2 ; выход аддукта **16** при этом достигает 95%.³

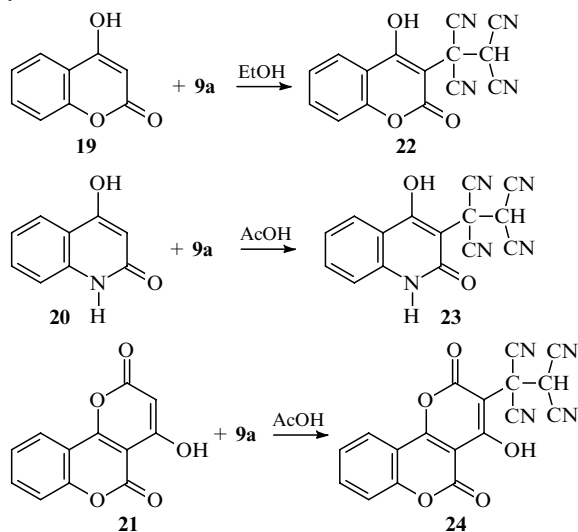


4*H*-Тиено[3,2-*b*]пиррол-3-он (**17**) реагирует с ТЦЭ в кипящем бензоле с образованием стабильного аддукта **18**, который, по данным работы¹⁵, не претерпевает последующей циклизации.

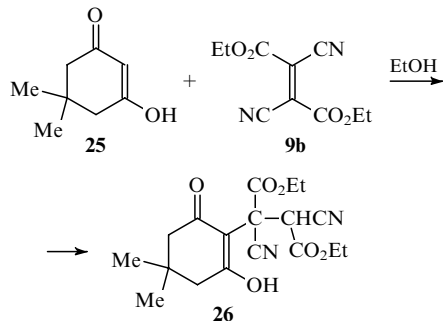


Таутомерные формы циклических 1,3-дикарбонильных соединений, такие как 4-гидроксикумарин (**19**), 4-гидроксикинолон-2 (**20**) и (4-гидрокси-2,5-диоксо-2*H*,5*H*-пирано)[3,2-*c*][1]бензопиран (**21**) в реакциях с ТЦЭ также образуют стабильные аддукты Михаэля. Синтез аддукта **22** осу-

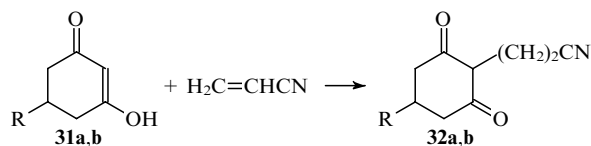
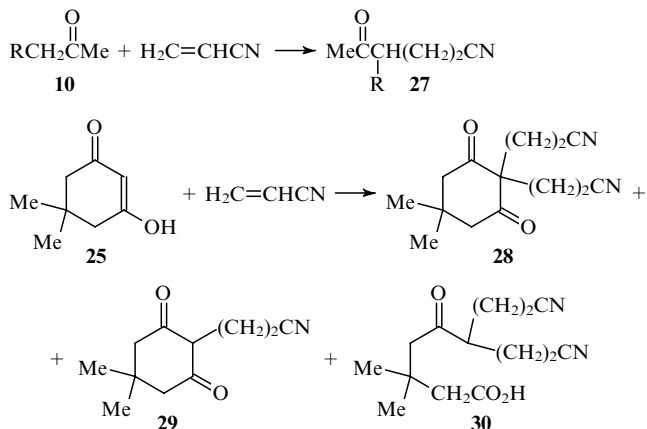
ществен в этаноле, а соединений **23** и **24** — в ледяной уксусной кислоте.¹⁶



Дицианомумарат (**9b**) при взаимодействии с димедоном **25** образует аддукт **26**, существующий в енольной форме.¹⁰

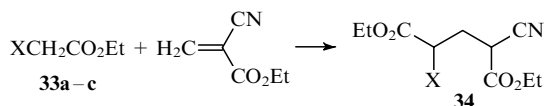


Акрилонитрил в условиях реакции Михаэля цианэтилирует кетоны **10** по метиленовой группе с образованием стабильных соединений **27**, являющихся полупродуктами в синтезе циклических дикетонов (см. раздел IV).¹⁷ Присоединение димедона **25** к акрилонитрилу в кипящем диоксане приводит к смеси устойчивых аддуктов Михаэля **28**, **29** и кислоты **30** с преобладанием последней. Однако при варьировании условий реакции, можно получить аддукт **28** с выходом 85%. Щелочной гидролиз последнего при кипячении в 10%-ном растворе поташа приводит к кислоте **30** с выходом 74%.¹⁸ При взаимодействии циклогексантиона **31a** и его метильного гомолога **31b** с акрилонитрилом образуются аддукты **32** с выходом свыше 60%. Изучено их строение и химические свойства, в частности, циклизация с образованием пиридинов.^{19, 20}



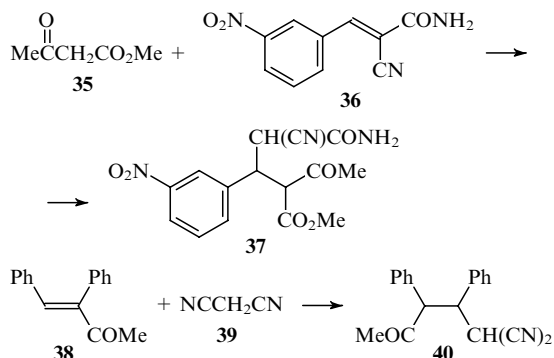
R = H (**a**), Me (**b**).

Ацетоуксусный эфир (**33a**) в присутствии сильноосновных вторичных аминов присоединяется к этил-1-цианоакрилату с образованием аддукта **34**.²¹ Аналогично ведут себя этилцианоацетат (**33b**) и этилнитроацетат (**33c**).

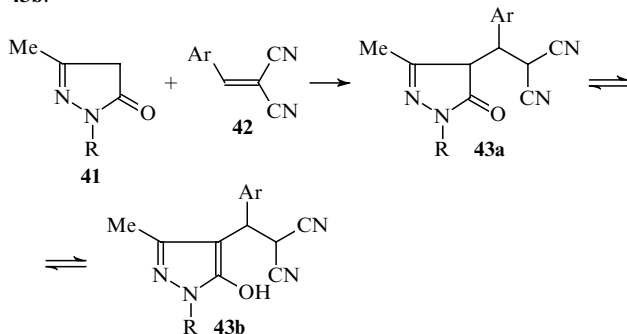


X = AcO (**a**), CN (**b**), NO₂ (**c**).

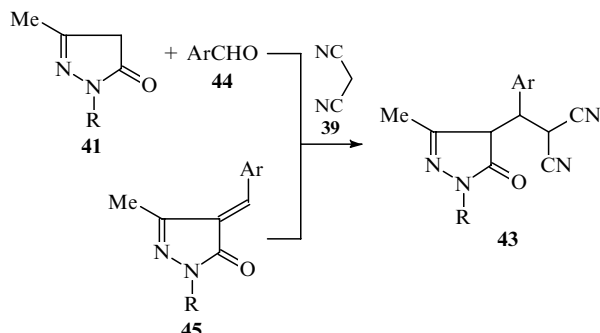
В реакциях с карбонильными соединениями широко используются арилиденные производные малонитрила и его аналогов. Как правило, образующиеся в этих случаях промежуточные аддукты Михаэля нестабильны и легко претерпевают внутримолекулярную циклизацию. Однако взаимодействие метилового эфира ацетоуксусной кислоты (**35**) и 2-циано-3-(3-нитрофенил)акриламида (**36**) в метаноле в присутствии пиперидина приводит к стабильному аддукту Михаэля **37** с выходом 88%.²² Аналогичные продукты с открытой цепью образуются в результате реакции непредельного кетона **38** с малонитрилом (**39**), причем аддукт **40** не циклизуется даже в растворе алкоголята натрия.²³



Гетероциклические карбонильные соединения, вероятно, вследствие стерической жесткости, более склонны к образованию аддуктов Михаэля, чем ациклические 1,3-дикарбонильные соединения. Примером хорошо изученной реакции такого типа может служить взаимодействие замещенных по азоту 3-метилпиразолонов-5 **41** с арилиденмалонитрилами **42**. Таким способом было получено большое количество аддуктов **43** с различными арильными заместителями.^{11, 24–27} Установлено, что эти соединения в растворах ДМСО существуют преимущественно в енольной форме **43b**.²⁵

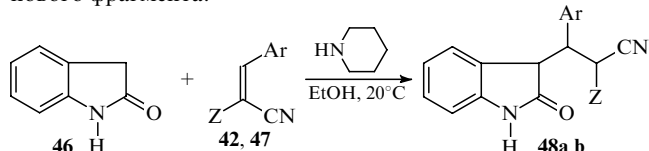


Аддукты **43** получены также конденсацией ароматических альдегидов **44**, малонитрила **39** и пиразолонов **41**²⁷ или путем присоединения малонитрила **39** к 4-арилен-3-метил-5-пиразолонам **45**.^{25, 27}



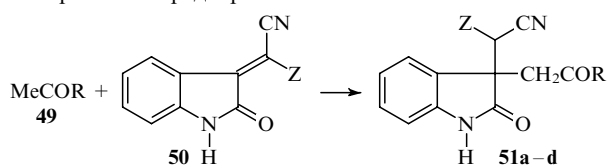
Кроме того, аддукты типа **43** образуются при взаимодействии бензилиденмалонитрила **42** с 3-гетарилзамещенными 5-пиразолонами.²⁸

Образование стабильных аддуктов Михаэля наблюдается при взаимодействии оксиндола (**46**) с арилиденными производными малонитрила **42** и цианоацетамида **47**.²⁹ Аддукты **48** не циклизуются в соответствующие пираны даже под действием сильных оснований, что, по мнению авторов работы²⁹, связано со слабой енолизацией индолинового фрагмента.



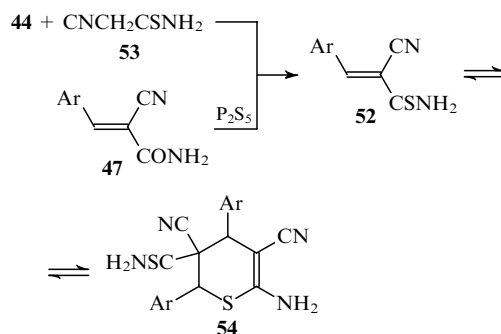
Z = CN (**42**, **48a**); Z = CONH₂ (**47**, **48b**).

Вероятно, по этой же причине кетоны **49** и 3-цианометилиденные производные оксиндола **50** образуют весьма стабильные аддукты **51a–d**, которые не способны к циклизации в пираны без предварительного восстановления.³⁰

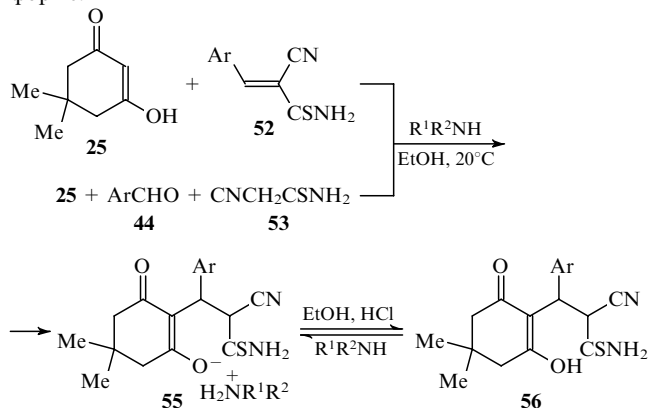


Z = CO₂Et, R = Ph (**a**); Z = CN, R = Me (**b**);
Z = CO₂Et, R = Me (**c**); Z = CN, R = Ph (**d**).

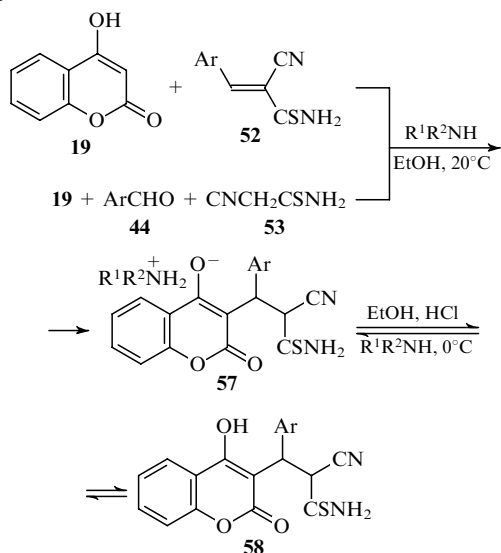
Большим синтетическим потенциалом обладает также реакция дикарбонильных соединений с арилиденными производными цианоацетамида. В этом случае наличие нескольких реакционных центров обуславливает возможность циклизации промежуточно образующихся аддуктов Михаэля по различным направлениям, и, как следствие, возможность региоуправляемого синтеза различных кислород-, азот- и серосодержащих гетероциклов. Арилиденцианоацетамиды **52** получают взаимодействием ароматических альдегидов **44** с цианоацетамидом (**53**)^{31, 32} или соответствующих амидов **47** с пентасульфидом фосфора в пиридине.³³ Они склонны к димеризации по типу реакции Дильса–Альдера в 2*H*-тиопираны **54**, причем в растворах наблюдается кольчато-цепное равновесие между соединениями **52** и **54**, смещающееся влево при повышении температуры.³² В работе³³ приводятся данные о туберкуло-статической активности некоторых тиаминов **52**.



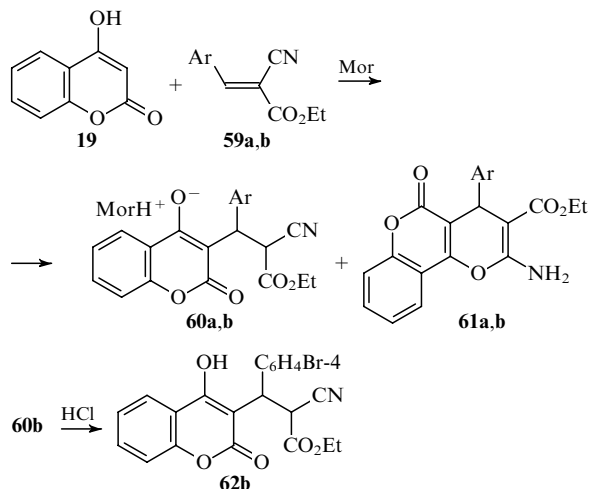
Взаимодействие димедона **25** с арилиденцианоацетамидами **52** в присутствии эквимольных количеств вторичных аминов в абсолютном этаноле при 20–25°C приводит к аддуктам Михаэля, выделяемым из реакционной смеси в виде слаборастворимых солей енолов **55**.^{34–36} Вместо соединений **52** в этой реакции можно использовать соответствующие ароматические альдегиды **44** и цианоацетамида **53** в тех же условиях.³⁶ При действии хлористого водорода в этаноле при 0°C эти соли обратимо превращаются в свободные аддукты **56**, существующие исключительно в енольной форме.³⁶



4-Оксикумарин **19** реагирует с арилиденцианоацетамидами **52** аналогично. При этом в присутствии эквимольного количества вторичных аминов в этаноле при 20–25°C образуются соли **57**, которые получают также при взаимодействии 4-оксикумарина **19**, ароматических альдегидов **44** и цианоацетамида **53**.³⁷ Соли **57** при пропускании газообразного хлороводорода в этанольный раствор обратимо переводятся в соединения **58**.³⁷

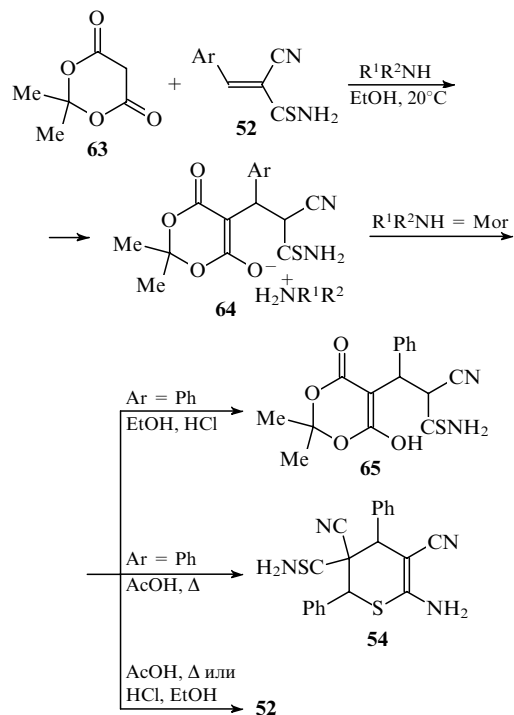


При взаимодействии 4-оксикумарина (**19**) с арилиденциануксусными эфирами **59** в присутствии эквимольного количества морфолина образуется смесь енолятов **60** и продуктов их последующей циклизации — 4*H*-пиранов **61**; причем по данным спектроскопии ЯМР соли **60** в этой смеси преобладают. Действием хлористого водорода на соединения **60b** получен свободный енол **62b**.³⁷



Mor — морфолин; Ar = C₆H₅ (a); 4-BrC₆H₄ (b).

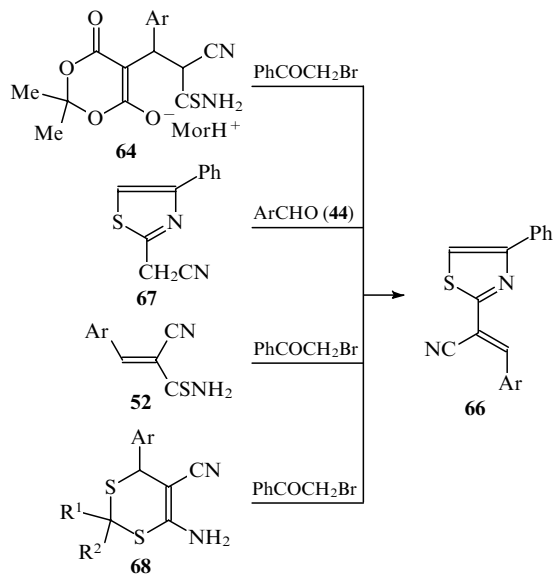
Кислота Мелдрума (изопропилиденмалонат, **63**), формально являющаяся циклическим 1,3-дилактоном, представляет собой структурный аналог димедона и широко применяется в органическом синтезе.³⁸ Являясь относительно сильной СН-кислотой (р*K*_a = 4.97),³⁹ кислота Мелдрума не енолизована ни в твердом состоянии, ни в растворах.^{40, 41} Она, как и димедон, взаимодействует с арилиденцианотиоацетамидами **52** с образованием енолятов **64**.⁴²



В отличие от солей **55** и **57**, образующих при подкислении свободные енолы **56** и **58**, соединения **64** при взаимодействии с хлористым водородом в этаноле при 0°C или при нагревании в уксусной кислоте разлагаются с образованием исходных тиоамидов **52**. Однако в случае соли морфолина **64** (Ar = Ph) удалось получить свободный аддукт Михаэля **65**.⁴²

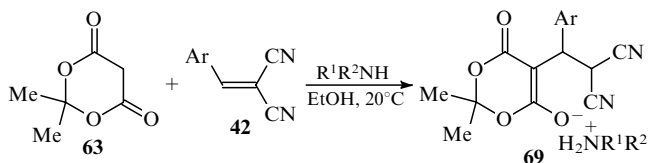
Нагревание этой же соли в уксусной кислоте приводит к тиопирану **54** — продукту димеризации бензилиденцианотиоацетамида.³²

С фенацилбромидом соединения **64** вступают в реакцию Ганча с элиминированием кислоты Мелдрума и образованием производных тиазола **66**. Эти же соединения получены действием фенацилбромида на тиоамиды **52**.⁴²



Арилтиазолилцианоэтилены **66** ранее были получены при взаимодействии 2-цианометилтиазолов **67** с ароматическими альдегидами **44**⁴³ или фенацилбромида с 4-амино-6-арил-5-циано-1,3-дитиациклогексенами **68**.⁴⁴ Последняя реакция послужила одним из доказательств промежуточного образования тиоамидов **52** при термическом разложении дитиациклогексенов **68** (см. раздел VII).^{45, 46}

Взаимодействие кислоты Мелдрума **63** с арилиденмалонитрилами **42** в этаноле в присутствии вторичных аминов также приводит к аддуктам Михаэля в виде солей **69**.⁴² В случае димедона и 4-оксикумарина в аналогичной реакции образуются конденсированные 4*H*-пираны (см. раздел VI).

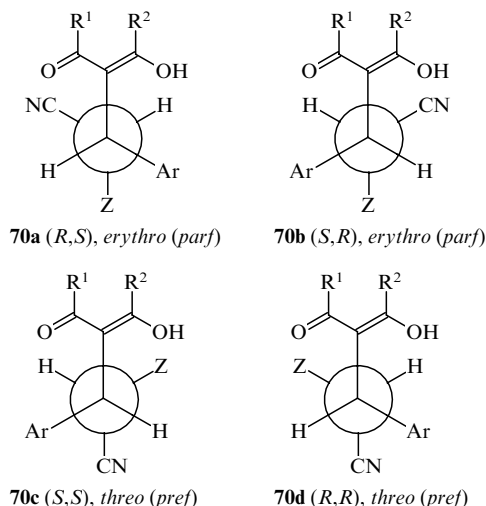


При взаимодействии циклических 1,3-дикарбонильных соединений с арилиденцианотиоацетамидами выделение аддуктов Михаэля обычно происходит в виде енольных солей вторичных аминов. В случае ациклических 1,3-дикарбонильных соединений промежуточные аддукты без выделения циклизуются в соответствующие пиридины (см. раздел VII).

На основании величин КССВ метиновых протонов ³*J* = 11.5–12.5 Гц соединений **55–58**, **60**, **62**, **64**, **65** и **69** установлено, что двугранный угол φ между этими протонами имеет значения в интервале 158–168°, что соответствует антиперипланарной конформации.^{36, 37, 42}

Известно, что селективность любой реакции определяется симметрией переходного состояния, поэтому в случае образования диастереомерных активированных комплексов их реакции будут протекать с разными скоростями.⁴⁷ В результате присоединения по Михаэлю дикарбонильных соединений к непредельным нитрилам типа **42**, **47**, **52** или **59** возникают два асимметрических центра, следовательно, реакционная система диастереотопна. Поскольку атака диастереотопных сторон молекулы может привести к неравным соотношениям диастереомеров вследствие различия свобод-

ных энергий их переходных состояний, реакция, в принципе, диастереоселективна и может приводить к двум парам диастереомерных аддуктов — **70a,b** и **70c,d**. Обычно в качестве заместителя *Z* выступают сложноэфирные, амидные, тиокарбамоильные и т.п. группы, которые в соответствии с правилом последовательности старше цианогруппы. В этом случае стереоизомеры **70a** и **70b** представляют собой энантиомерную пару, относящуюся к диастереомерам *эритро*-типа (*parf*), а стереоизомеры **70c** и **70d** — соответственно к *трео*-типу (*pref*).^{48, 49} Преимущественное образование тех или иных стереоизомеров зависит от конкретных заместителей.



Присоединение дикарбонильного фрагмента к двойной связи соединений **52**, существующих в виде *E*-изомеров,^{32, 50} приводит к промежуточным карбанионам **71** и **72**. Известно, что для карбанионов инверсия конфигурации является относительно легким процессом⁵¹ и *E/Z*-изомеризация арилиденцианкусовых эфиров происходит именно на этой стадии.⁵² По-видимому, карбанионы **71** и **72** также способны к взаимной изомеризации. Протонирование карбанионов **71** и **72** дает изомеры, представленные проекциями **73** и **74** соответственно. Очевидно, что на регионаправленность циклизации помимо термодинамических факторов оказывает влияние пространственное строение аддуктов. Поэтому внутримолекулярная циклизация *эритро*- и *трео*-диастереомеров приводит к различным соединениям: пиранам или пиридинам (см. разделы VI и VII соответственно, схема 2).

Известно, что илidy пиридиния являются хорошими переносчиками метиленкарбонильных функций к активированной C=C-связи.⁵³ Взаимодействие илidy пиридиния **75** с непредельными нитрилами **59**, равно как и нитрилов **5** с непредельными кетонами **76**, проходит с образованием аддуктов Михаэля **77**.^{53–55}

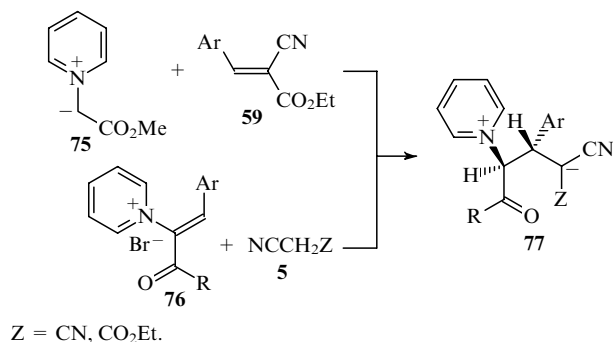
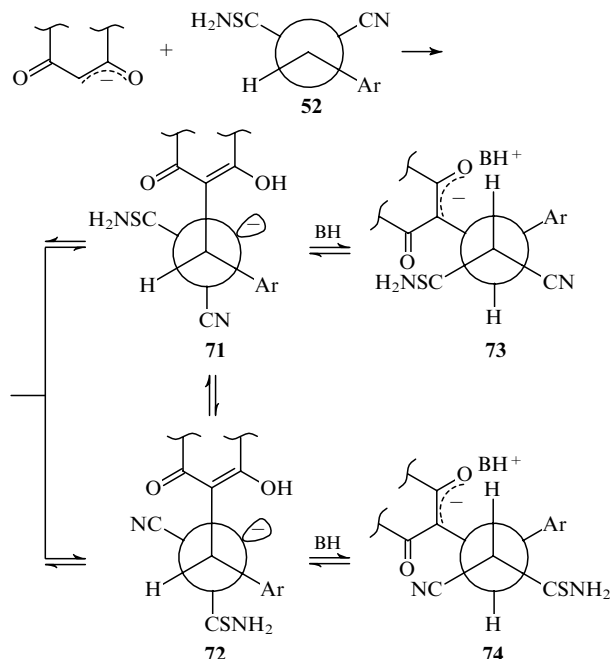


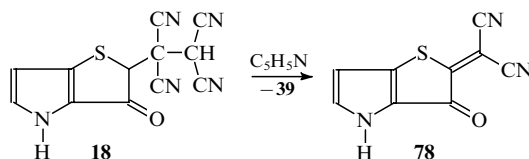
Схема 2



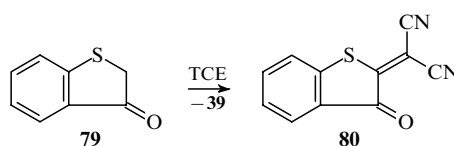
На основании конформационного анализа с использованием значений КССВ метиновых протонов $^3J = 11.2–11.8$ Гц показано, что аддукты **77** также находятся исключительно в антиперипланарной конформации. Более подробно реакции непредельных нитрилов с илidy пиридиния рассмотрены в обзоре⁵⁶.

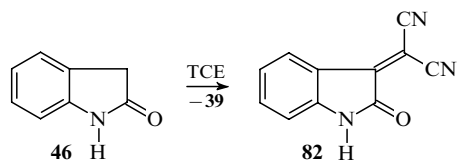
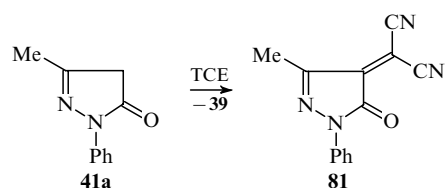
Одним из путей дальнейших превращений, свойственных аддуктам реакции Михаэля, является их распад с элиминированием легко уходящей группы⁵⁷ (схема 1, путь *a*), в результате которого происходят различные перегруппировки и обмен метиленовыми компонентами.^{57–59} Аддукты Михаэля из непредельных нитрилов также склонны к ретро-реакциям, вследствие чего для взаимодействия илidenпроизводных цианкусовых кислот с нуклеофилами характерно наличие динамических равновесий типа $1 + 2 \rightleftharpoons 3 \rightleftharpoons 4 \rightleftharpoons 6 + 5$ (см. схему 1).⁶⁰ Подобные превращения подробно рассмотрены в работе⁶¹.

Аддукты циклических карбонильных соединений с ТЦЭ склонны к элиминированию малонитрила **39**. Так, аддукт **18** расщепляется под действием пиридина с образованием соединения **78**.¹⁵



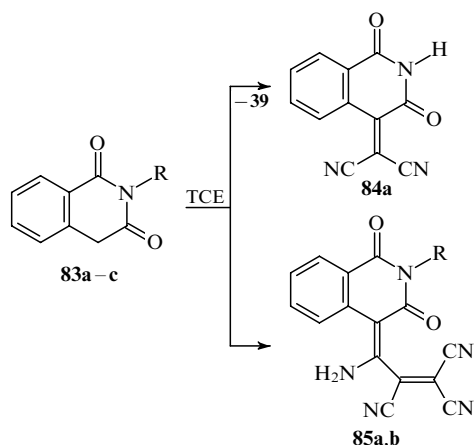
Бензо[*b*]тиофен-3-он (**79**) при взаимодействии с ТЦЭ дает непредельный нитрил **80** без промежуточного выделения аддукта Михаэля.¹⁵ Пиразолон **41a** при взаимодействии с ТЦЭ также образует соответствующее дицианометилденное производное **81**.⁶² Аналогично происходит взаимодействие с ТЦЭ 2-индолинона (**46**), приводящее к дицианометилдениндолину **82**.⁶³





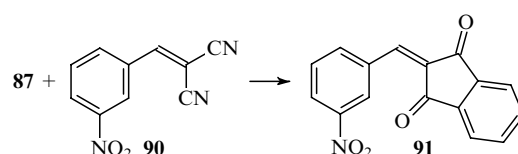
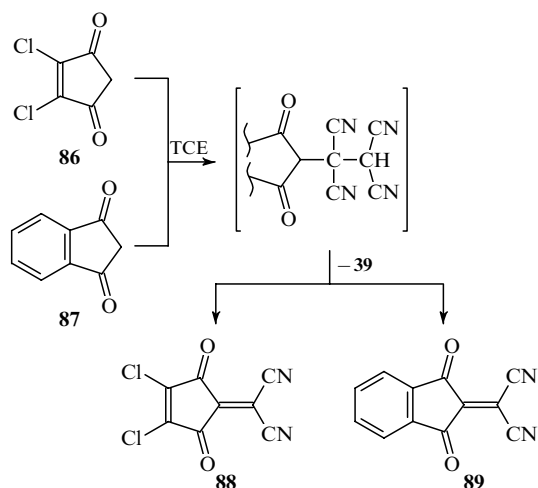
TCE — тетрацианоэтилен.

Поведение имидов **83** в реакции с ТЦЭ зависит от природы заместителя при атоме азота. При R = H реакция протекает по Михаэлю с последующим отщеплением малонитрила **39** и образованием соединения **84a**. Однако при наличии алкильного заместителя имеет место нуклеофильная атака метиленовой группы соединения **83** по электрофильному атому углерода цианогруппы ТЦЭ, в результате чего образуются продукты реакции Торпа **85a,b**.⁶⁴

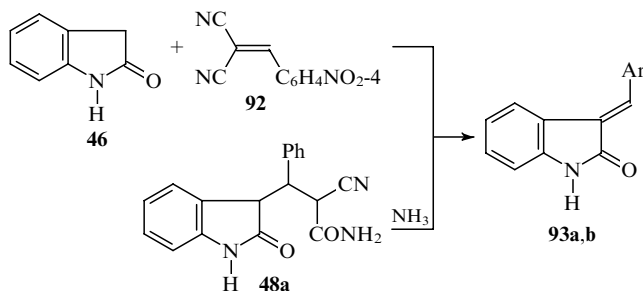


R = H (**83a**), Me (**83b**, **85a**), Et (**83c**, **85b**).

Циклические дикетоны, такие как 4,5-дихлор-4-циклопентен-1,3-дион (**86**)⁶⁵ и 1,3-индандион (**87**)⁶⁶ также реагируют с ТЦЭ по реакции Михаэля. В образовавшихся при этом продуктах **88** и **89** имеется электронодефицитная двойная связь. Так, соединение **88** использовано для получения комплексов с переносом заряда.⁶⁵ В результате реакции индандиона **87** с 3-нитробензилиденмалонитрилом **90** образуется непредельный дикетон **91**.¹¹

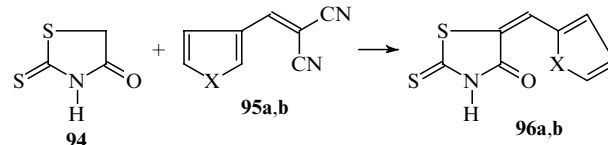


Взаимодействие 4-нитробензилиденмалонитрила **92** с индолином **46** происходит с образованием соединения **93a**.²⁹ Применение в этой реакции других арилметиленмалонитрилов приводит к стабильным аддуктам Михаэля **48**,²⁹ один из которых (**48a**) при действии аммиака трансформируется в незамещенный непредельный кетон **93b**.²⁹



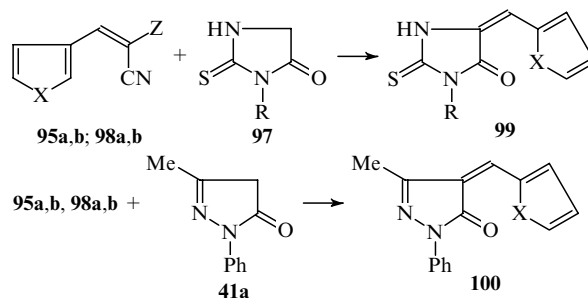
Ar = 4-NO₂C₆H₄ (**a**), Ph (**b**).

Опубликованы данные⁶⁷ о взаимодействии производного тиазолидина **94** с фурилиден- и тиенилиденмалонитрилами **95a,b**, которое происходит с образованием непредельных кетонов **96a,b** с выходами 90%.



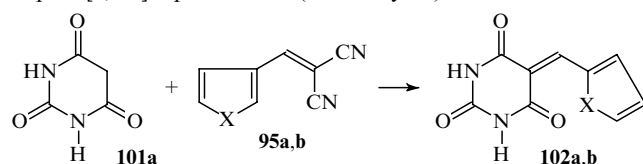
X = O (**a**), S (**b**).

Аналогично построенные 3-R-2-тиогидантоины **97**, а также 3-метил-1-фенилпиразолон (**41a**) реагируют с соединениями **95a,b** и **98a,b** давая продукты **99** и **100**. По мнению авторов работы⁶⁸, в ходе реакции происходит обмен метиленовыми компонентами.



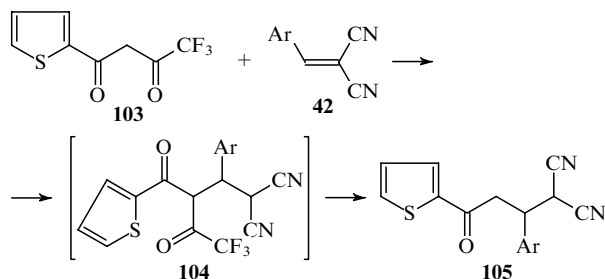
X = O, Z = CN (**95a**); X = S, Z = CN (**95b**);
X = O, Z = CO₂Et (**98a**); X = S, Z = CO₂Et (**98b**).

Показано, что замещенные фурилиденмалонитрилы **95a,b** при кипячении в этаноле с барбитуровой кислотой **101a** и триэтиламинообразуют соединения **102**.⁶⁹ При изменении условий реакции возможно получение 2-аминопирано[2,3-*d*]пиримидинов (см. главу VI).

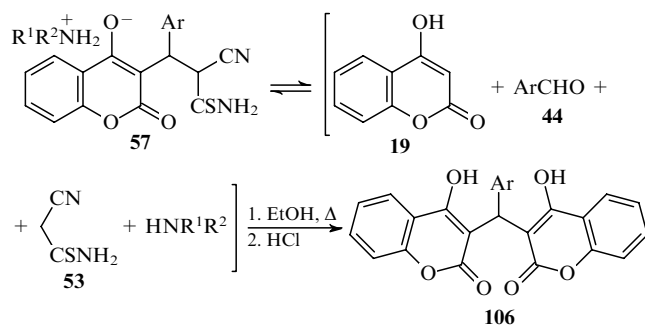


X = O (**a**), S (**b**).

Интересно протекает взаимодействие арилиденмалонитрилов **42** с 1,1,1-трифтор-3-(2-теноил)ацетоном **103**. Промежуточно образующиеся аддукты Михаэля **104** в ходе реакции подвергаются кислотному расщеплению с элиминированием трифторуксусной кислоты и образованием замещенных дицианопропанов **105**,^{11, 70} которые могут быть использованы для синтеза замещенных пиридинов.⁷⁰

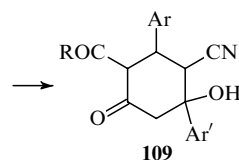
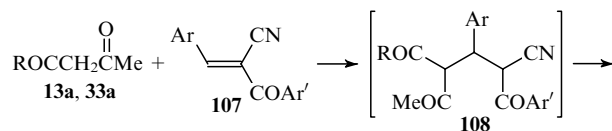


Выше упоминалось о ретрореакции солей аддуктов кислоты Мелдрума и арилиденцианоацетамидов **64**, которая происходит под действием кислот с регенерированием тиоамидов **52**. Это согласуется с известными данными о стабилизации аддуктов Михаэля основаниями.⁶⁰ При нагревании в этаноле производные димедона и кислоты Мелдрума в итоге превращаются в производные гидрированного пиридина (раздел VII). В случае солей **57**, полученных из 4-оксикумарина, циклизация затруднена, в силу чего преобладают ретрореакции. При длительном кипячении солей **57** в этаноле с последующим подкислением получены арилзамещенные дикумарины **106**,³⁷ синтезированные также взаимодействием 4-оксикумарина **19** с ароматическими альдегидами **44**.^{71, 72} Изучены химические свойства соединений **106** и их аналогов.^{73, 74} Установлено, что они обладают умеренной антикоагулянтной активностью и ингибируют окислительное фосфорилирование в митохондриях печени.⁷⁵ Структура одного из таких дикумаринов **106** (Ar = Ph) изучена с помощью рентгеноструктурного анализа.⁷⁶



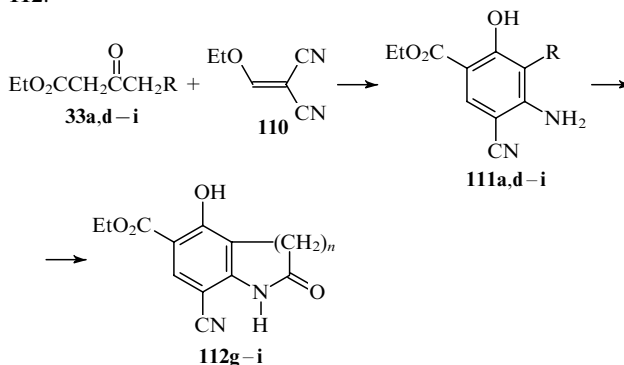
IV. Синтез карбоциклических соединений

Карбоциклические соединения образуются в тех случаях, когда на стадии циклизации аддуктов **7** или **8** (см. схему 1) в качестве нуклеофильного центра выступает атом углерода метильной, метиленовой или метиновой группы, активированной электроноакцепторными заместителями, а в качестве электрофильного центра — атом углерода карбонильной или нитрильной группы.⁷ Взаимодействие 1,3-дикарбонильных соединений **13a** и **33a** с замещенными нитрилами **107** происходит через стадию циклизации промежуточных аддуктов Михаэля **108** по арильной группе и приводит к соединениям **109**.^{23, 77}



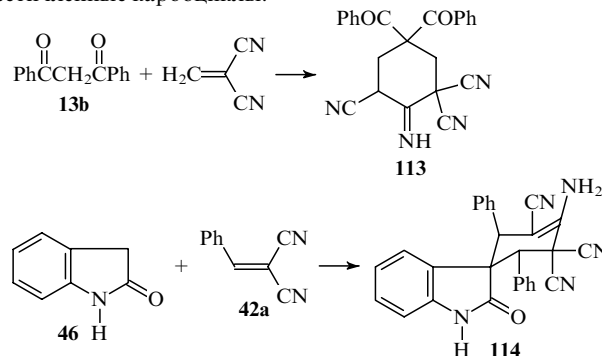
R = Me (**13a**), OEt (**33a**).

Дикарбонильные соединения **33a, d–f** взаимодействуют с этоксиметилденмалонитрилом (**110**) с образованием замещенных анилинов **111**.^{78–80} В случае соединений **33g–i**, при R = (CH₂)_nCO₂Et (n = 1, 2, 3) возможна дальнейшая реакция, приводящая к конденсированным гетероциклам **112**.⁸⁰

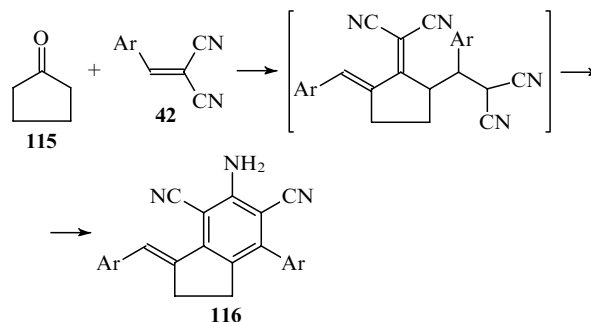


R = H (**a**), Me (**d**), Et (**e**), Ph (**f**), EtO₂CCH₂ (**g**), EtO₂C(CH₂)₂ (**h**), EtO₂C(CH₂)₃ (**i**).

В ряде случаев промежуточные аддукты Михаэля способны присоединяться ко второй молекуле исходного непредельного нитрила, а образующийся бисаддукт может далее циклизироваться по Торпу. Так реагируют дибензоилметан **13b** с 1,1-дицианоэтиленом,¹ и оксиндол **46** — с бензилиденмалонитрилом **42a**.²⁹ Полученные продукты **113**, **114** содержат шестичленные карбоциклы.

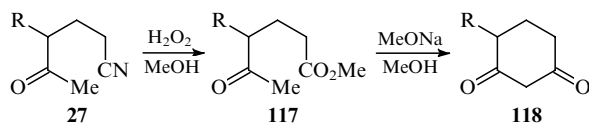


Циклопентанон **115** также присоединяет две молекулы непредельного нитрила с образованием конденсированных анилинов **116**.⁸¹

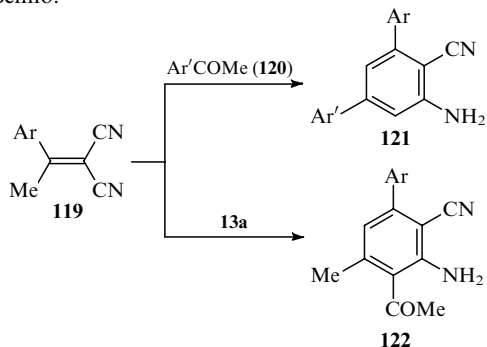


Аддукты **27** под действием пероксида водорода в метаноле превращаются в эфиры **117**, которые при кипячении в

присутствии метилата натрия подвергаются последующей циклизации в замещенные циклогександионы **118**.¹⁷



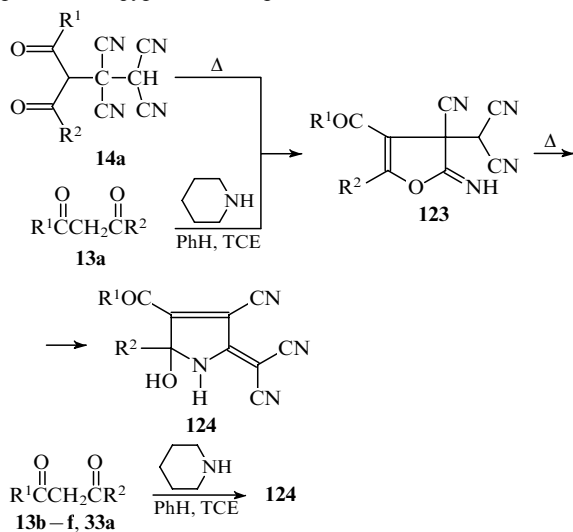
Непредельные нитрилы **119** реагируют с замещенными ацетофенонами **120** или ацетилацетоном **13a** с образованием арилированных 2-аминобензонитрилов **121** и **122** соответственно.⁸²



V. Синтез пятичленных гетероциклов

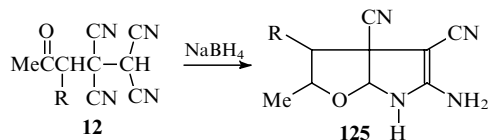
При соответствующем расположении реакционных центров аддукты Михаэля типа 1,4-кетонитрилов циклизуются в пятичленные гетероциклы — фураны и пирролы. Так, аддукт **14a** уже при перекристаллизации из смеси ацетона и петролейного эфира превращается в замещенный 2-иминофуран **123**. Взаимодействие ацетилацетона **13a** и ТЦЭ (**9a**) в бензоле в присутствии пиперидина сразу приводит к имину **123**.¹⁴

При нагревании 2-иминофурана **123** происходит его рециклизация в дигидропирролы **124**, сопровождающаяся миграцией дицианометильной группировки. Пирролы **124** образуются также при взаимодействии ацетоуксусного эфира **33a** или различных ациклических 1,3-дикетонов **13b–f** (исключая ацетилацетон) с ТЦЭ в присутствии пиперидина. Образования фуранов **123** при этом не наблюдалось.¹⁴

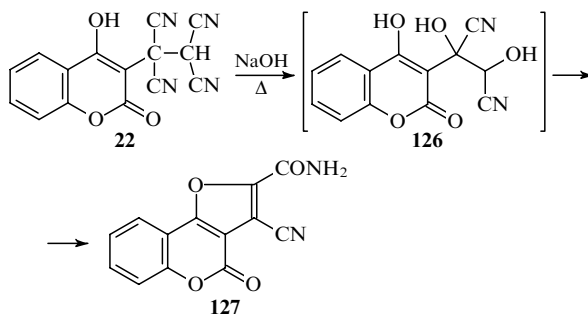


$R^1 = R^2 = \text{Me}$ (**13a**, **14a**); $R^1 = R^2 = \text{Ph}$ (**13b**);
 $R^1 = R^2 = \text{Et}$ (**13c**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$ (**13d**);
 $R^1 = \text{CHMe}_2$; $R^2 = \text{Me}$ (**13e**), CHMe_2 (**13f**); $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{Me}$ (**33a**).

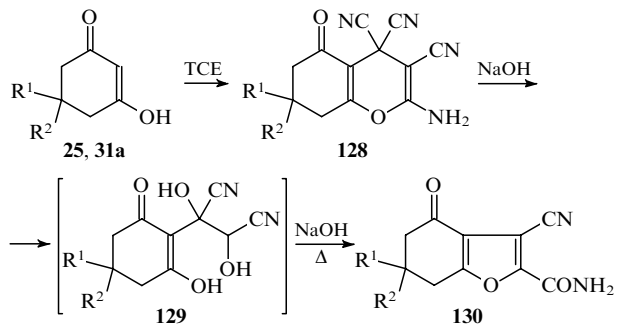
Согласно сообщению⁸³, ациклические аддукты типа **12** циклизуются в замещенные тетрагидрофурано[2,3-*b*]пирролы **125** при восстановлении их боргидридом натрия.



При кипячении щелочного раствора аддукта **22** происходит замещение двух цианогрупп с образованием интермедиата **126**, который циклизуется в фуранбензопиранон **127**, с одновременным гидролизом еще одной цианогруппы.¹⁶

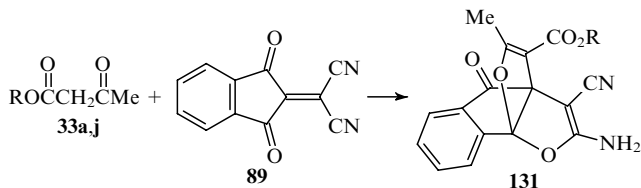


Пираны **128**, полученные в результате взаимодействия димедона **25** или циклогександиона **31a** с ТЦЭ, под действием щелочи размыкают пирановый цикл давая интермедиаты **129**, которые аналогичным образом превращаются в конденсированные фураны **130**.⁸⁴



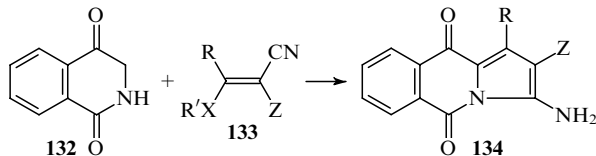
$R^1 = R^2 = \text{Me}$ (**25**), H (**31a**).

2-(Дицианометилден)-1,3-индандион **89** при кипячении в этаноле реагирует с эфирами ацетоуксусной кислоты **33a,j**. При этом образуются пропелланы **131** с умеренными выходами.⁸⁵

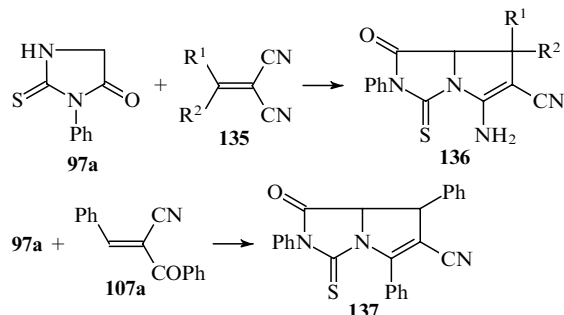


$R = \text{Et}$ (**33a**), Bu^t (**33j**).

В реакциях изохинолиндиона **132** с непредельными нитрилами **133**, содержащими легко уходящую группу R^1X ($X = \text{O}, \text{S}$), образуются замещенные пирроло[1,2-*b*]изохинолиндионы **134**. Циклизация протекает в мягких условиях без выделения промежуточных аддуктов. Обнаружено, что соединения **134** обладают противовоспалительной активностью.⁸⁶



3-Фенил-2-тиогидантоин (**97a**) при взаимодействии с широким набором илиденмалонитрилов **135** образует замещенные пирроло[1,2-с]имидазолы **136**.⁸⁷ Однако если непредельный нитрил содержит бензоильную группу, как в случае соединения **107a**, то, по утверждению авторов работы⁸⁷, циклизация происходит именно по CO-, а не по CN-группе и образуется пирроло[1,2-с]имидазол **137**.

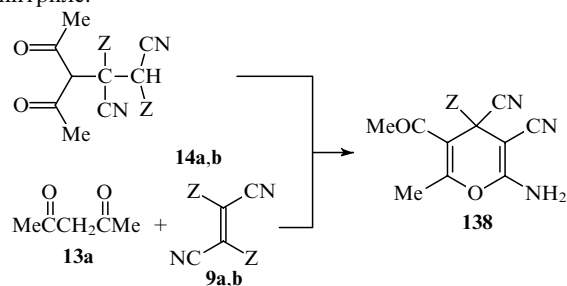


VI. Синтез пиранов

Циклизация аддуктов Михаэля типа **7** или **8** (см. схему 1) с образованием пиранового цикла происходит в тех случаях, когда в качестве нуклеофильного центра выступает атом кислорода δ-окси- или δ-оксонитрилов.⁷ Как правило, при этом образуются 4*H*-пираны. В качестве электрофильного центра вместо нитрильной группы может выступать карбонильный фрагмент. В зависимости от особенностей строения исходных реагентов, образование пиранов в изучаемых реакциях может происходить и без промежуточного взаимодействия реагентов по Михаэлю. Мягкие условия проведения реакции, высокие выходы, а также потенциальная биологическая активность 4*H*-пиранов обусловили повышенное внимание к этим объектам и большое число публикаций, обобщенных в монографиях и обзорах.^{1, 7, 88}

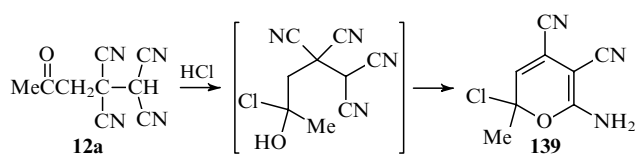
Существует два основных подхода к синтезу рассматриваемых соединений: взаимодействие нитрилов с α,β-непредельными кетонами^{23,88} и взаимодействие карбонильных соединений с α,β-непредельными нитрилами. Эта глава посвящена рассмотрению последнего способа. Однако для получения пиранов в каждом конкретном случае можно выбрать наиболее оптимальный препаративный способ, поскольку указанные системы могут находиться во взаимном равновесии (**5** + **6** ⇌ **3** ⇌ **1** + **2** в схеме 1)^{10, 60, 61} и эти реакции имеют общие интермедиаты.

Ациклические аддукты **14a,b**, полученные присоединением ацетилацетона к ТЦЭ и дицианофумарату, легко циклизуются в соответствующие 4*H*-пираны **138** при кипячении в петролейном эфире.¹⁰ Последние образуются также при взаимодействии ацетилацетона **13a** с нитрилами **9a,b** в ацетонитриле.

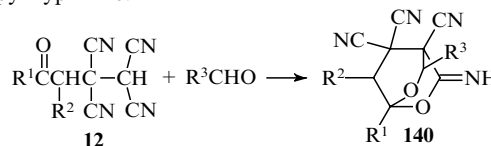


Z = CN (a), CO₂Et (b).

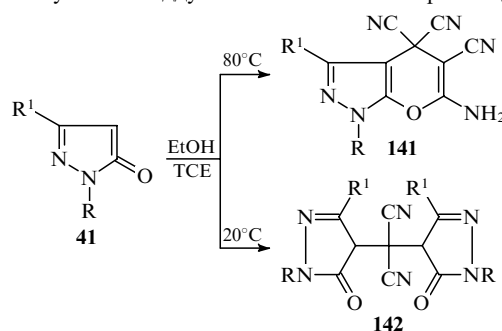
Аддукт **12a**, синтезированный из ацетона и ТЦЭ, циклизуется в 2*H*-пиран **139** под действием хлористого водорода.¹³



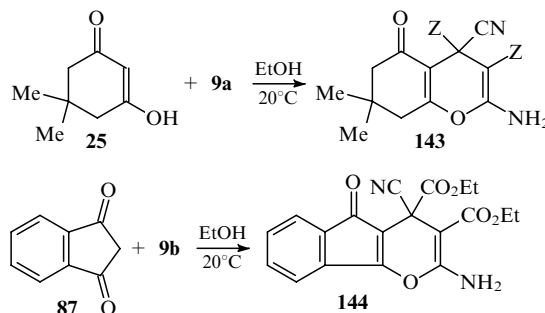
Соединения **12**, получающиеся в результате присоединения кетонов к ТЦЭ (см. раздел III), могут реагировать с альдегидами по терминальной дицианометильной группе; при этом образуются бициклические соединения пирановой структуры **140**.⁸³



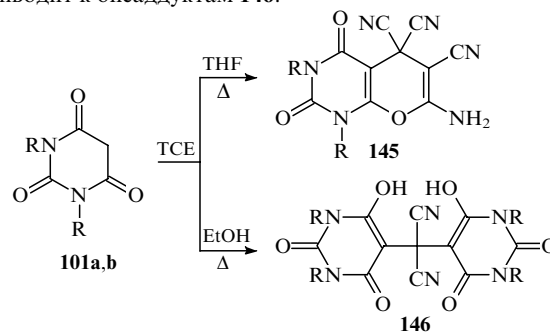
Взаимодействие пиразолонов **41** с ТЦЭ при кипячении в этаноле приводит к пирано[2,3-с]пиразолам **141**. Проведение реакции без нагревания дает бисаддукты **142**.⁸⁹ Вероятно, в этом случае скорость элиминирования малонитрила из промежуточного аддукта Михаэля выше скорости циклизации.



При взаимодействии димедона **25**^{10, 84} с ТЦЭ (**9a**) или индандиона **87**¹⁰ с дицианофумаратом (**9b**) образуются конденсированные пираны **143** и **144**.

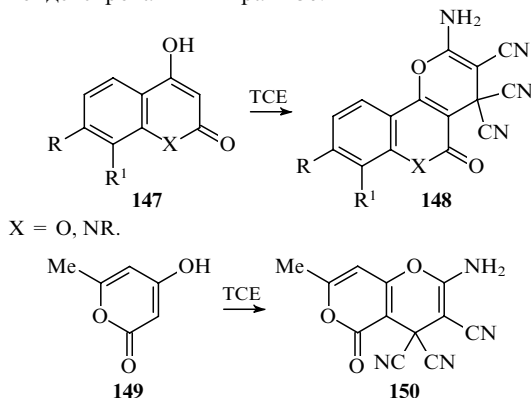


Барбитуровые кислоты **101a,b** при взаимодействии с ТЦЭ в кипящем ТГФ образуют конденсированные 4*H*-пираны **145**.⁸⁹ Интересно, что осуществление реакции в этаноле приводит к бисаддуктам **146**.⁸⁹



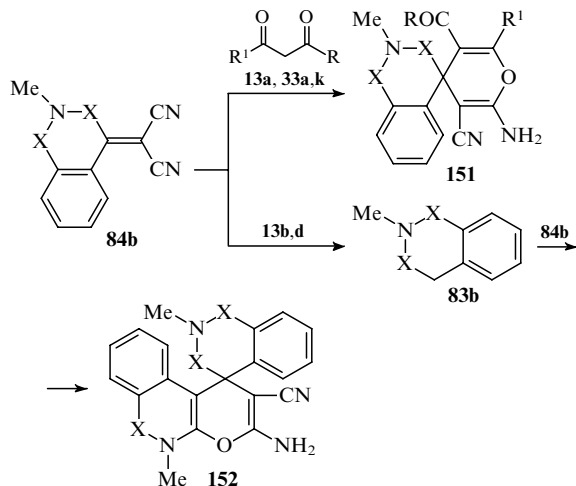
R = H (a), Me (b).

4-Оксикумарин (**19**) и 4-оксихинолон-2 (**20**) можно рассматривать как полностью енолизированные циклические 1,3-дикарбонильные соединения. Выше упоминалось об образовании ими аддуктов Михаэля **22** и **23** в реакциях с ТЦЭ.¹⁶ В дальнейшем было показано, что взаимодействием замещенных кумаринов **147** ($X = O$) и хинолонов **147** ($X = NR$) с ТЦЭ можно осуществлять синтез конденсированных пиранов **148** в одну стадию без промежуточного выделения аддуктов типа **22** и **23**.⁶³ Подобно 4-оксикумарину, лактон триацетовой кислоты **149** также образует с ТЦЭ конденсированный пиран **150**.⁸⁹



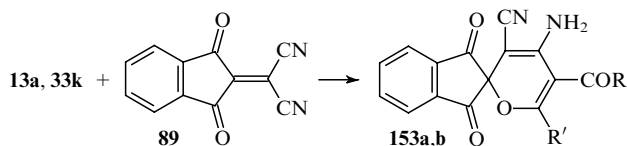
$X = O, NR$.

Реакция карбонильных соединений с дицианометилденновыми производными карбо- и гетероциклических соединений дает возможность получать труднодоступные спиропроизводные пиранов. Так, при взаимодействии 3-дицианометилден-1-метилизохинолин-2,8-диона (**84b**) с ацетилацетоном (**13a**), ацетоуксусным (**33a**) или бензоилуксусным (**33k**) эфиром получены спиропираны **151**.⁹⁰ При использовании в качестве дикарбонильных реагентов дибензоилметана (**13b**) или бензоилацетона (**13d**) вначале происходит элиминирование малонитрила из соединения **84b** с образованием гомофталимида **83b**. Взаимодействие последнего с избытком реагента **84b** приводит к спиропирану **152**.⁹⁰



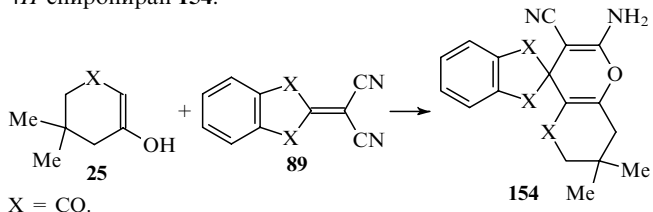
$X = CO$; $R = R^1 = Me$; $R = OEt$; $R^1 = Me, Ph$.

2-Дицианометилден-1,3-индандион **89** с ацетилацетоном **13a** и бензоилуксусным эфиром **33k** образует замещенные 2H-пираны **153a,b**.⁸⁵



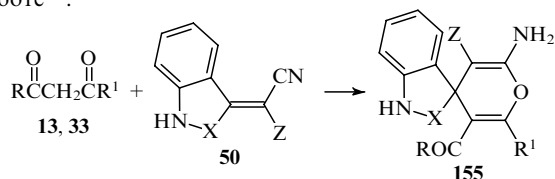
$R = R^1 = Me$ (**13a**, **153a**); $R = Et$, $R^1 = Ph$ (**33k**, **153b**).

В отличие от ациклических дикарбонильных соединений, димедон присоединяется к непредельному нитрилу **89** по Михаэлю с последующей циклизацией в конденсированный 4H-спиропиран **154**.⁸⁵



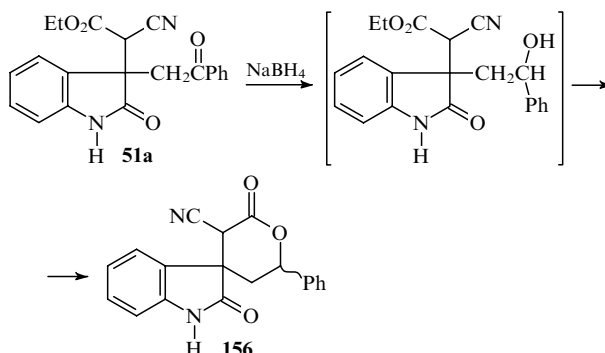
$X = CO$.

Реакция производных 3-цианометилденоксииндола **50** с широким рядом различных дикарбонильных соединений типа **13** и **33** дает возможность получать замещенные спиропираны **155** без выделения промежуточных аддуктов Михаэля.⁹¹ Аналогичные результаты опубликованы в работе.⁸⁵

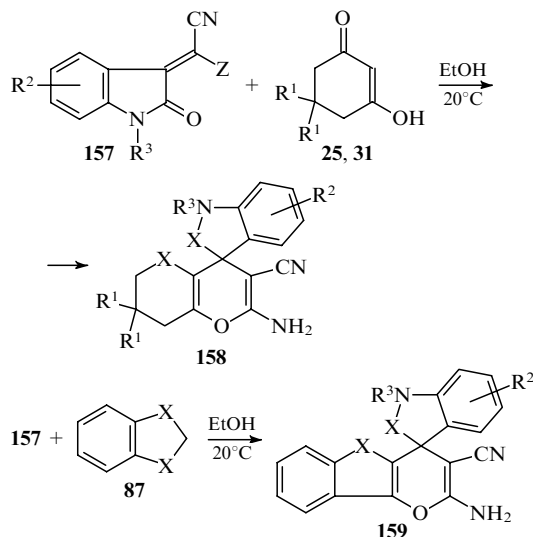


$R = Alk, Ar$; $R^1 = Alk, Ar, OAlk$; $X = CO$; $Z = CN, CO_2Et$.

Аддукт **51a** при восстановлении боргидридом натрия циклизуется в замещенный гидрированный спиропиран **156**, который был выделен в виде смеси двух диастереомеров, находящихся в соотношении 3 : 1.³⁰

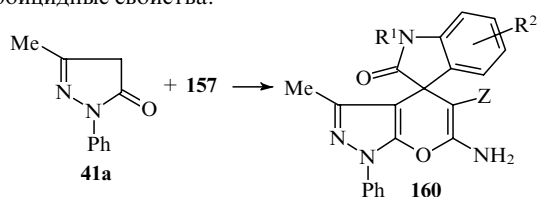


Циклические 1,3-дикарбонильные соединения — замещенные 1,3-циклогександионы **25**, **32** и индандион (**87**)⁹² — реагируют с 3-дицианометилден-2-оксииндолами **157** с образованием спиропиранов **158** и **159** соответственно.



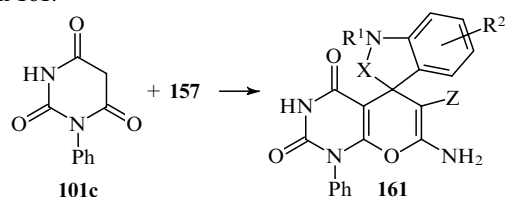
$R^1 = Me$ (**25**), H (**31**); $Z = CN$; $X = CO$.

Присоединение пиразолона **41a** к замещенным 3-циано-метилиден-2-оксидолам **157** приводит к спиропиранам **160**.^{91,93} У некоторых фторзамещенных аналогов соединений **160**, например, при $R^2 = 5\text{-F}$ или 4-CF_3 обнаружены гербицидные свойства.⁹³



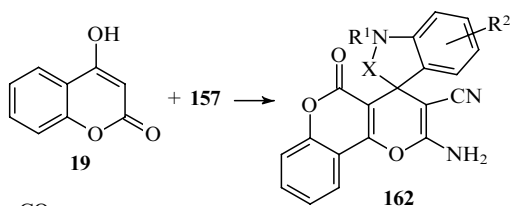
$Z = \text{CN}, \text{CO}_2\text{Et}$.

Барбитуровые кислоты также образуют спиропираны с 3-цианометилиденидолинонами **157**.^{91,94} В случае 1-фенил-барбитуровой кислоты **101c** реакция с фторзамещенными соединениями **157** протекает с образованием спиро соединения **161**.⁹⁵



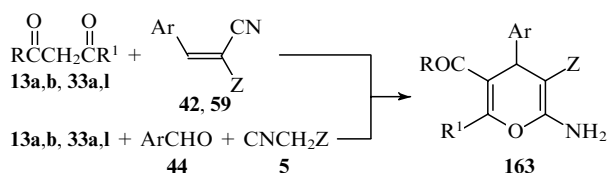
$Z = \text{CN}, \text{CO}_2\text{Et}$; $X = \text{CO}$.

3-Дицианометилиден-2-оксидолы **157** с 4-оксикумарином (**19**) дают соответствующие спиропираны **162**.⁹²



$X = \text{CO}$.

Арилиденпроизводные малонитрила и циануксусного эфира гладко реагируют с 1,3-дикарбонильными соединениями, содержащими высокоактивную метиленовую группу с образованием 2-амино-4H-пиранов. В этом случае в промежуточных аддуктах Михаэля сразу происходит внутримолекулярная циклизация. Обычно реакцию проводят в этаноле при комнатной температуре с использованием каталитических количеств органических оснований. Простота и удобство такого способа получения замещенных 2-амино-4-арил-4H-пиранов **163** были продемонстрированы на примере взаимодействия ацетоуксусного эфира **33a** с непредельными нитрилами **42**.⁹⁶ Впоследствии в реакцию с непредельными нитрилами **42** и **59** были введены щавелевоуксусный эфир (**33l**),⁹⁷ а также другие ациклические дикарбонильные соединения, такие как ацетилацетон **13a** и дибензоилметан **13b**.¹¹ Вместо непредельных нитрилов **42** и **59** можно использовать ароматические альдегиды **44** и функциональные производные малоновой кислоты **5** ($Z = \text{CN}, \text{CO}_2\text{Et}$), что во многих случаях упрощает препаративное оформление синтеза.⁹⁶

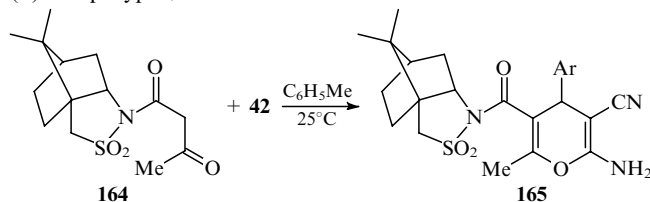


$R = R^1 = \text{Me}$ (**13a**); $R = R^1 = \text{Ph}$ (**13b**); $R = \text{OEt}$; $R^1 = \text{Me}$ (**33a**), $R^1 = \text{CO}_2\text{Et}$ (**13l**); $Z = \text{CN}$ (**42**), CO_2Et (**59**).

Эта реакция распространена на гетарилзамещенные непредельных нитрилов **42** и **59**. В частности, изучено взаимодействие 1,3-дикарбонильных соединений с производными тиафена,⁹⁸ пиридина,⁹⁹ кватернизованными пиридинами.¹⁰⁰ Строение одного из синтезированных пиранов, а именно, иодида 3-(2-амино-3,5-дикарбэтокси-6-метил-4(4H)-пиранил)-1-метилпиридиния изучено методом PCA.¹⁰⁰ Установлено, что пирановый цикл имеет конформацию ванны, в которой атомы O и C выходят из плоскости «дна» ванны.

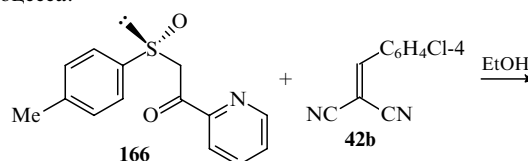
Описано образование фурилзамещенных пиранов **163** при взаимодействии 2-фуриденмалонитрилов с этиловым эфиром 3-оксо-4-хлормасляной кислоты¹⁰¹ или ацетилацетоном.^{102,103} В ряде работ^{104–108} были воспроизведены синтезы пиранов, основанные на взаимодействии непредельных нитрилов **42** и **59** с ацетоуксусным эфиром или ацетилацетоном.

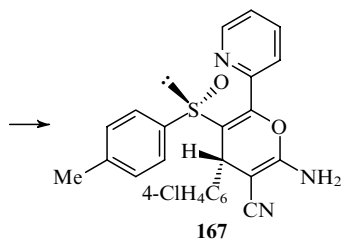
Применение оптически активных эфиров ацетоуксусной кислоты в реакции с арилиденмалонитрилами позволило сделать шаг к синтезу хиральных 4H-пиранов. Так, взаимодействие эфиров ацетоуксусной кислоты и (1*R*,2*S*,5*R*)-(–)-ментола, (1*S*)-эндо-(–)-борнеола или этил-(*S*)-(–)-лактата с бензилиден- и *m*-нитробензилиденмалонитрилами **42a** и **90** приводит к пиранам **163**, содержащим оптически активный заместитель. Выходы смеси диастереомеров достигали 73–98%,¹⁰⁹ однако диастереомерный избыток составлял не более 10% и смесь разделить не удалось. В реакции арилиденмалонитрилов **42** с хиральным ацетоацетилсульфамидом **164** стереоселективность значительно повышается. Так, пираны **165** образуются в виде смеси диастереомеров с диастереомерным избытком 60–70%. В некоторых случаях эта смесь была разделена на индивидуальные изомеры, причем оказалось, что в пирановом фрагменте всех основных изомеров конфигурация при новом хиральном центре C(4) одна и та же. Методом PCA было установлено, что в минорном изомере **165** ($\text{Ar} = \text{Ph}$) он имеет абсолютную (*S*)-конфигурацию.



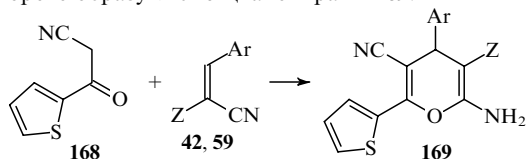
Значительно большая степень асимметрической индукции характерна для реакций непредельных нитрилов **42** и **59** с β -кетосульфонидами и сульфоксидами, в результате которых образуются 5-*R*-сульфинил- и 5-*R*-сульфонилзамещенные пираны.¹¹⁰ Взаимодействие оптически активного β -кетосульфоксида **166** с 4-хлорбензилиденмалонитрилом **42b** дает единственный энантиомер **167** с выходом 86%. Методом PCA установлена абсолютная (*R,R*)-конфигурация для атомов C(4) и S этого соединения. Во всех случаях в 5-сульфинилзамещенных пиранах — аналогах пирана **167** — атомы кислорода и протон в структурном фрагменте $\text{RSOC}(5)\text{-C}(4)\text{HAr}$ имеют *син*-расположение.

Авторы¹¹⁰ считают, что высокая степень асимметрической индукции обусловлена подходом электроакцепторного реакционного центра со стороны, противоположной *n*-толилсульфинильному заместителю. Однако не исключается и термодинамический контроль стереоселективности процесса.



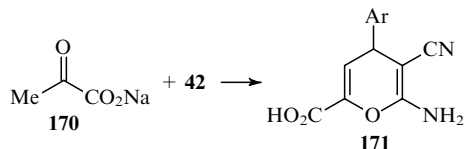


Удобными синтонами для получения пиранов, кроме 1,3-дикарбонильных соединений, могут быть α -цианокетоны. В качестве примера можно привести взаимодействие 2-теноил-ацетонитрила **168** с нитрилами **42** и **59**, в результате которого образуются 5-цианопираны **169**.¹¹¹

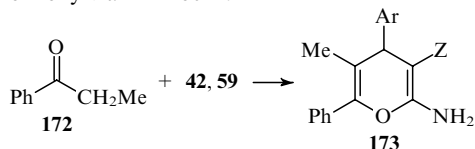


Z = CN (**42**), CO₂Et (**59**).

Пируват натрия (**170**) имеет достаточную СН-кислотность для вступления в реакцию Михаэля с ариленмалонитрилами **42**. В присутствии этилата натрия при трехчасовом кипячении в этаноле образуются производные 4H-пиран-2-карбоновых кислот **171**.¹¹²

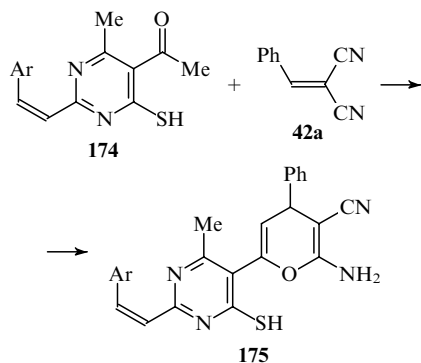


На примере реакции пропиофенона **172** с нитрилами **42** и **59** продемонстрирована возможность синтеза 6-фенилзамещенных 4H-пиранов **173** на основе жирноароматических кетонов.¹¹³ Имеются сведения, что некоторые из соединений **173** проявляют антибактериальную, в том числе антистафилококковую активность.¹¹³

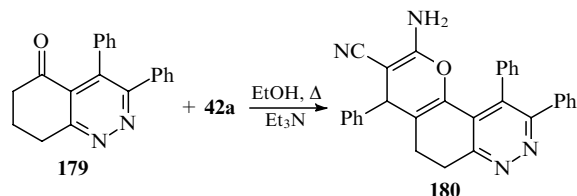
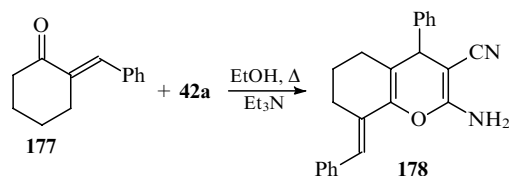
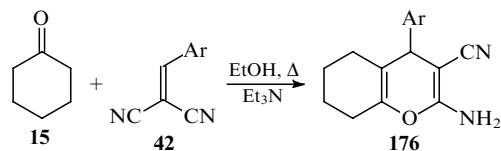


Z = CN (**42**), CO₂Et (**59**).

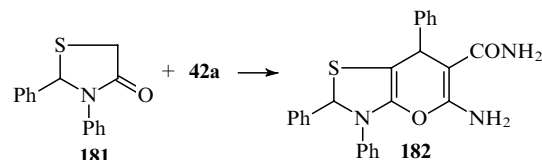
Ацетильные производные гетероциклических соединений могут участвовать в реакции Михаэля в качестве СН-кислот. На примере взаимодействия 5-ацетилзамещенных пиримидинов **174** с бензилиденмалонитрилом **42a**, авторы¹¹⁴ показывают, что несмотря на полифункциональный характер соединений **174**, реакция проходит с высокой хемоселективностью: пираны **175** образуются с выходами 50–55%.



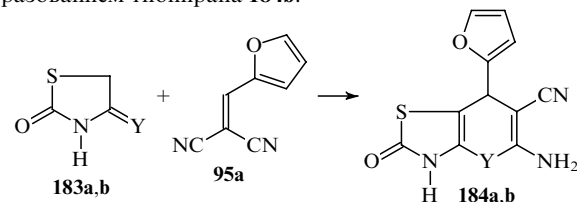
Циклические кетоны являются исходными реагентами для синтеза конденсированных пиранов. Для образования замещенных тетрагидробензо[*b*]пиранов **176** из циклогексана и нитрилов **42** достаточно десятиминутного кипячения в этаноле с триэтиламин.¹¹⁵ В аналогичных условиях реагирует и 2-бензилиденциклогексанон **177**, образуя пираны **178**.¹¹² В случае реакции замещенного тетрагидроцинолин-5-она **179** с бензилиденмалонитрилом **42a** наблюдается образование поликонденсированного пирана **180**.¹¹⁶



Пятичленные гетероциклические карбонильные соединения в реакциях с непредельными нитрилами также образуют конденсированные 4H-пираны. Тиазолон **181** взаимодействует с бензилиденмалонитрилом **42a** при шестичасовом кипячении в этаноле в присутствии триэтиламина. При этом, как отмечают авторы¹¹⁷, происходит гидролиз цианогруппы с образованием 3-карбамоилзамещенного пирана **182**.

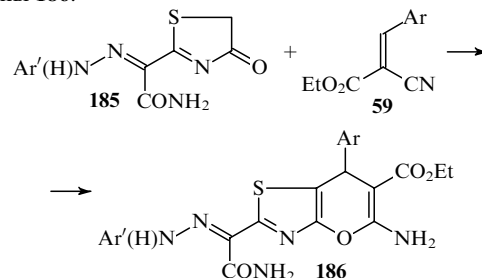


Соединение **183a** с фуриленмалонитрилом **95a** образует пиран **184a**.¹¹⁸ Соединение **183b** реагирует аналогично с образованием тиопирана **184b**.¹¹⁸

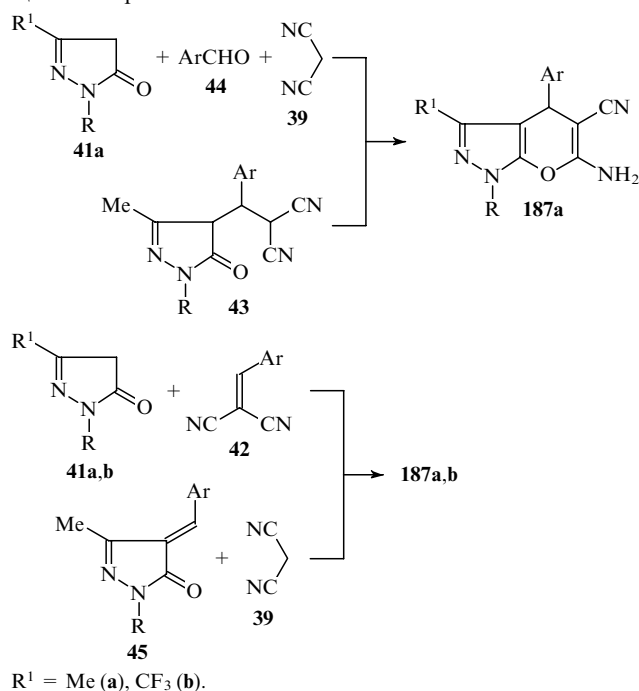


Y = O (a), S (b).

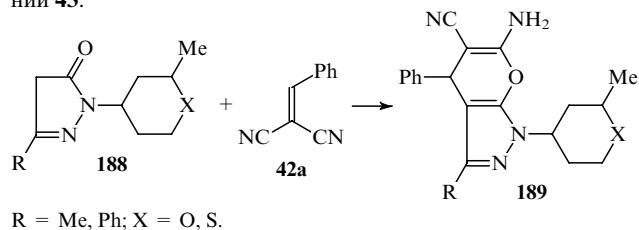
Производные тиазолонов **185** при взаимодействии с арилендицианусными эфирами **59** образуют 2-аминопираны **186**.^{119, 120}



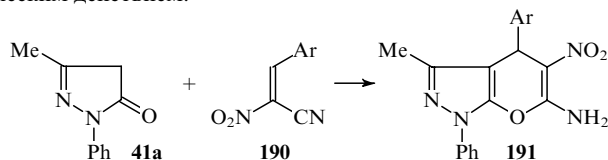
Среди реакций карбонильных соединений с непредельными нитрилами следует особо отметить реакции 3-метилпиразолонов-5 **41**, которые приводят к пиранопиразолам **187**. Простота эксперимента, высокие выходы и потенциальная биологическая активность образующихся продуктов^{28, 121} обусловили большое количество публикаций на эту тему. В разделе III показаны синтетические возможности реакции пиразолонов **41** с арилиденмалонитрилами **42**, приводящие к стабильным аддуктам Михаэля **43**. Под действием оснований полученные аддукты циклизуются в пираны **187**. Последние выделены также при взаимодействии реагентов **41** и **42** в присутствии морфолина при нагревании.^{11, 24–27} Ароматические альдегиды **44** и непредельные кетоны **45** с малонитрилом **39** или пиразолонами **41** в условиях работ^{24, 27} образуют аминопираны **187**. 3-Трифторметилпиразолоны-5 реагируют с нитрилами **42** подобным же образом и образуют при кипячении в спирте с пиперидином 5-трифторметилзамещенные пираны **187b**.¹²²



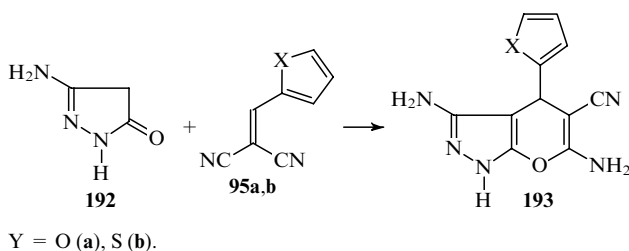
Применение в реакции с бензилиденмалонитрилом **42a** 1-гетерилзамещенных пиразолонов **188** позволяет получать 1-гетерилпирано[2,3-*c*]пиразолы **189**, проявляющие антимутагенное действие.²⁸ В отсутствие оснований возможно выделение промежуточных аддуктов Михаэля типа соединений **43**.



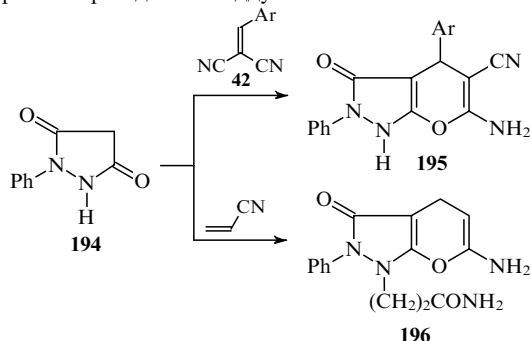
Арилиденнитроацетонитрилы **190** в реакции с пиразолоном **41a** образуют труднодоступные 4-арил(гетарил)-3-нитропирано[2,3-*c*]пиразолы **191**, обладающие противоаллергическим действием.¹²³



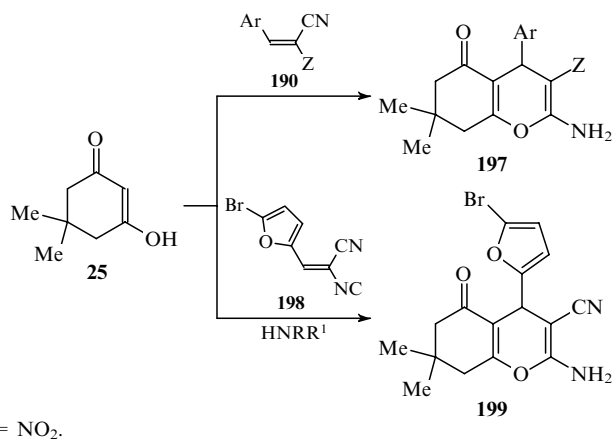
По данным работы⁶⁸ взаимодействие 3-аминопиразолон-5 **192** с 2-фурил- и 2-тиенилзамещенными **95a,b** происходит с образованием 5-аминопиразоло[2,3-*c*]пиранов **193**.



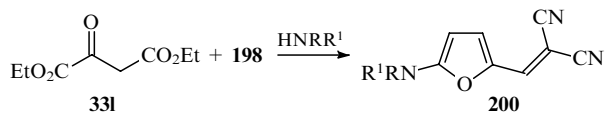
3,5-Пиразолиндион **194** реагирует с арилзамещенными непредельными нитрилами **42** аналогично пиразолону **41**, образуя конденсированные 2-амино-4*H*-пираны **195**.^{68, 124} Акрлонитрил дает бисаддукт **196**.¹²⁴



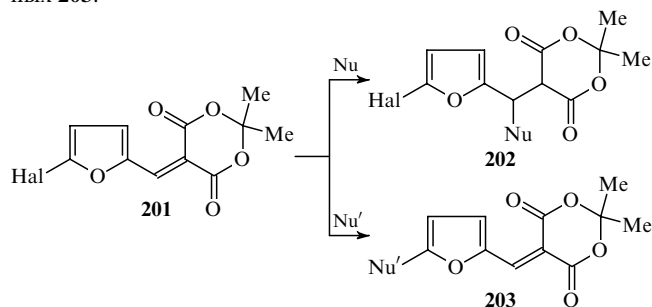
Циклические 1,3-дикетоны являются сильными СН-кислотами и сильно енолизovanными соединениями.¹²⁵ Енолизация является существенным фактором для образования пиранового кольца⁷ и циклические 1,3-дикарбонильные соединения широко известны как удобные реагенты для синтеза конденсированных 4*H*-пиранов. Так, реакцией димедона **25** с арил(гетарил)производными нитроацетонитрила **190** получен ряд конденсированных 4*H*-пиранов **197**, содержащих нитрогруппу.^{123, 126–128} Обнаружено, что некоторые из них обладают противоаллергическим действием.¹²³ При взаимодействии димедона **25** с 5-бромфуриленмалонитрилом **198** в присутствии вторичных аминов образуется замещенный пиран **199** с выходом 95%.⁹⁷



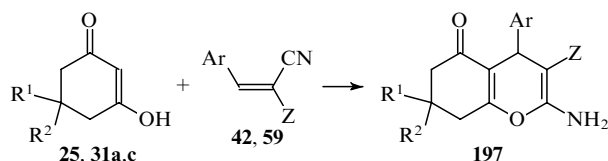
Щавелевоуксусный эфир **331** в этих условиях не реагирует с нитрилом **198**; в этом случае происходит только обмен атома брома на остаток вторичного амина. Скорость реакции нуклеофильного замещения в фурановом ядре в данной системе оказывается выше скорости присоединения по Михаэлю и образуются нитрилы **200**.



Эти экспериментальные факты согласуются с имеющимися данными о нуклеофильных реакциях в ряду фуриленовых производных **201**.¹²⁹ Доказано, что жесткие нуклеофилы (Nu) вступают в реакцию присоединения с образованием аддуктов **202**. В случае мягких нуклеофилов (Nu') происходит нуклеофильное замещение галогена в фурановом ядре с образованием фуриленовых производных **203**.

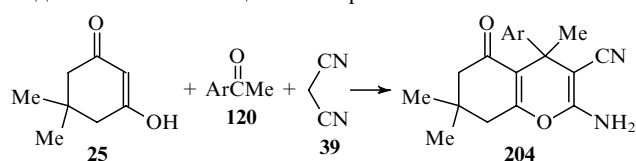


Многочисленные представители замещенных тетрагидро-4*H*-бензо[*b*]пиранов **197**^{11, 26, 130–132} были синтезированы путем взаимодействия 1,3-циклогександионов с арил(гетарил)замещенными α,β-непредельными нитрилами **42** и **59**. Показано, что отдельные соединения типа **197** обладают фунгицидной активностью.¹³⁰

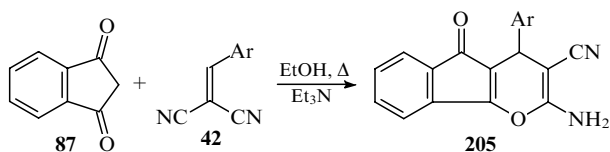


R¹ = R² = Me (**25**); R¹ = R² = H (**31a**); R¹ = Ph, R² = H (**31c**); Z = CN (**42**), CO₂Et (**59**).

Конденсированные пираны типа **197** можно получать также при взаимодействии димедона с ароматическими альдегидами и малононитрилом.¹³³ Реакция димедона с замещенными ацетофенонами **120** и малононитрилом приводит к 4-метилзамещенным пиранам **204**.¹³³

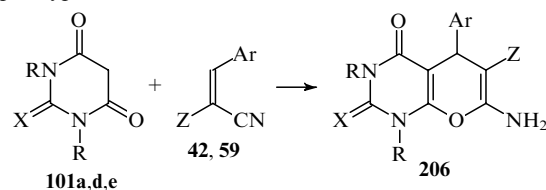


1,3-Индандион **87** образует с арилиденмалононитрилами **42** конденсированные пираны **205**. Реакция требует 20-минутного кипячения в этаноле в присутствии триэтиламина.¹¹²



Выше упоминалось, что при взаимодействии барбитуровой кислоты и арилиденмалононитрилов в кипящем этаноле в результате элиминирования малононитрила образуются соединения **102**. Однако в диоксане при комнатной температуре барбитуровая кислота **101a** с нитрилами **42** или **59** образует замещенные 2-аминопирано[2,3-*d*]пиримидины **206**.^{134, 135} Соединения **206** получают также в реакциях с

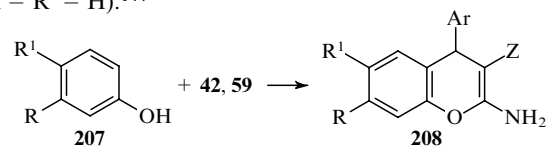
2-тиобарбитуровой кислотой **101d**¹¹⁹ и 1,3-дифенил-2-тиобарбитуровой кислотой **101e**.¹³⁶



R = H: X = O (**a**), S (**d**); R = Ph, X = S (**e**); Z = CN (**42**), CO₂Et (**59**).

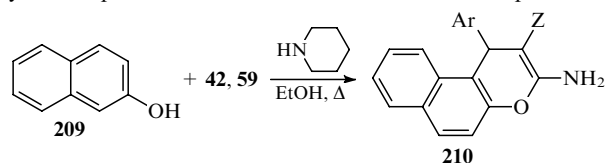
В этом разделе мы приведем также многочисленные примеры взаимодействия непредельных нитрилов с фенолами, которые можно рассматривать как полностью енолизованные кетоны.¹²⁵

Известно, что активированные фенолы (резорцин, *m*-аминофенол, флороглucin) в условиях реакции Геша¹³⁷ реагируют с α,β-непредельными нитрилами не по цианогруппе. Они присоединяются к двойной связи с образованием β-арилпропионитрилов или продуктов их последующей циклизации («аномальная реакция Геша»¹³⁸). Так, в присутствии кислотных катализаторов, цианэтилирование замещенных резорцина приводит к 3,4-дигидрокумаринам.^{138–141} Арилиденные производные малононитрила **42** и циануксусного эфира **59** реагируют с фенолами **207** в условиях основного катализа при кратковременном нагревании в этаноле. При этом получают замещенные 4*H*-бензо[*b*]пираны **208** с выходами 65–90%.^{142, 143} Незамещенный фенол при 15-минутном кипячении в этаноле в присутствии пиперидина также образует пираны **208** (R = R' = H).¹⁴⁴



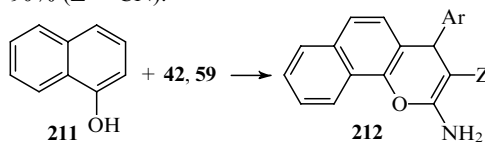
R = OH, NH₂; R¹ = H, Alk; Z = CN (**42**), CO₂Et (**59**).

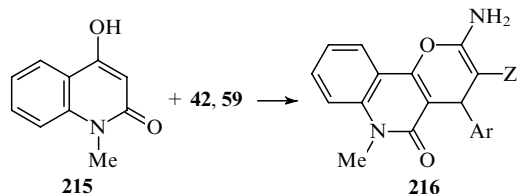
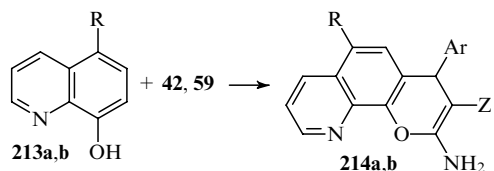
В аналогичных условиях происходит взаимодействие 2-нафтола **209** с нитрилами **42** и **59** с образованием замещенных 4*H*-нафто[2,1-*b*]пиранов **210**.^{143, 145} В этой реакции арилиденмалононитрилы **42** можно заменить на смесь соответствующих ароматических альдегидов и малононитрила.¹⁴⁶



Z = CN (**42**), CO₂Et (**59**).

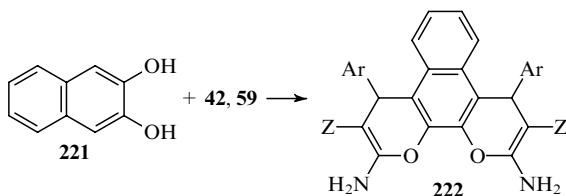
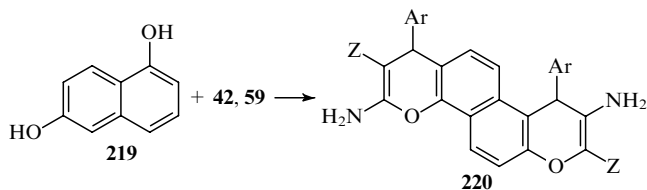
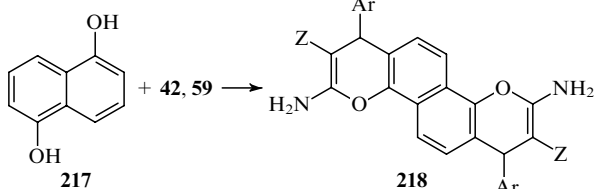
1-Нафтол **211** реагирует с нитрилами **42** и **59** при кратковременном нагревании в этаноле в присутствии основания, образуя соответствующие конденсированные пираны **212** с выходами 65–85%.^{144, 147, 148} 8-Оксихинолин **213** ведет себя аналогично и дает с нитрилами **42** пираны **214** с выходами до 80%.¹⁴⁴ При взаимодействии 5-аминсульфопроизводных 8-оксихинолина **213b** с нитрилами **42** и **59** получают соответствующие аминсульфонилпроизводные **214b**.¹⁴⁹ 1-Метил-4-гидрокси-2-хинолинон **215** в аналогичных условиях реагирует с нитрилами **42** и **59** с образованием конденсированных пиранов **216** с выходами от 80 (Z = CO₂Et) до 90% (Z = CN).¹⁴⁴





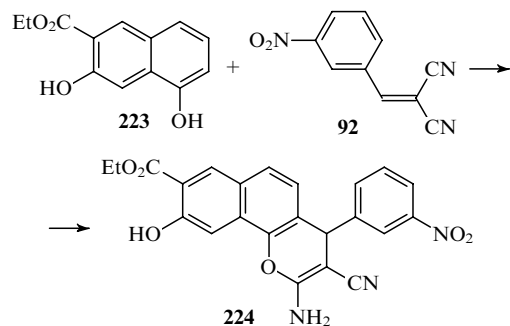
R = H (a), R₂¹NSO₂ (b); Z = CN (42), CO₂Et (59).

Диоксинафталины способны конденсироваться с двумя молекулами нитрилов **42** и **59** с образованием нафтодипиранов. Так, из 1,5-диоксинафталина **217** получены нафто[1,2-*b*:5,6-*b'*]дипираны **218**;^{147, 150} из 1,6-диоксинафталина **219** образуются нафто[1,2-*b*:6,5-*b'*]дипираны **220**,¹⁵⁰ а из 2,3-диоксинафталина **221** и нитрилов **42** и **59** — нафто[2,1-*b*:3,4-*b'*]дипираны **222**.^{150, 151}



Z = CN (42), CO₂Et (59).

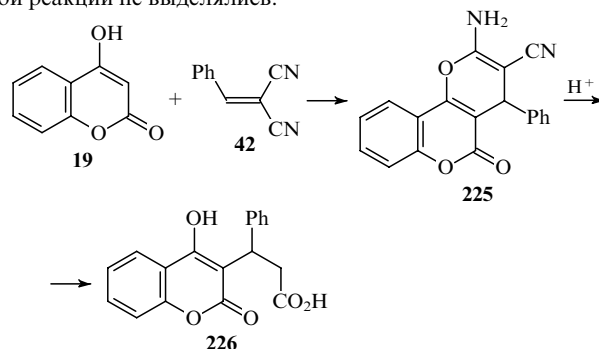
При взаимодействии этилового эфира 3,5-дигидрокси-нафталин-2-карбоновой кислоты **223** с 3-нитрофенилметилденмалонитрилом **92** селективно образуется нафто[1,2-*b*]пиран **224**.¹⁵²



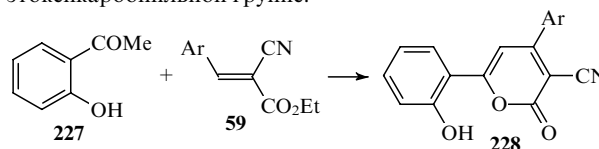
Среди конденсированных пиранов — производных 2-нафтола: диоксинафталинов, оксихинолинов и оксизохинолинов — найдены соединения с высокой антипролиферативной активностью.¹⁵³ Некоторые из них рекомендованы при лечении иммунных расстройств, а также таких заболева-

ний, как ревматоидный артрит, атеросклероз, цирроз, рак и другие.^{152, 153}

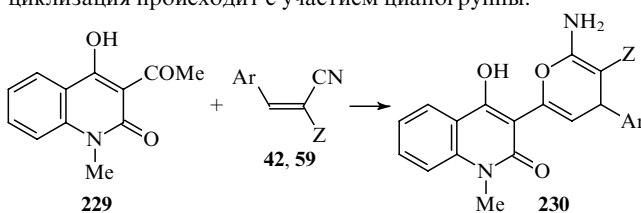
4-Оксикумарин (**19**) при кипячении с бензилиденмалонитрилом **42a** в пиридине¹⁵⁴ или воде¹⁵⁵ образует 4*H*-пиран **225**, который в результате кислотного расщепления превращается в соединение **226** — полупродукт для синтеза зооцида варфарина. Пиран **225** образуется также при взаимодействии бензилиденмалонитрила **42a** с 4-оксикумарином (**19**) в этаноле при комнатной температуре при добавлении эквивалентных количеств основания, причем аддукты Михаэля в этой реакции не выделялись.³⁷



С-Ацетилпроизводные фенолов реагируют с непредельными нитрилами с участием метильной группы ацетильного фрагмента. Например, взаимодействие 2-гидроксиацетофенона **227** с нитрилами **59** происходит с образованием 2*H*-пиран-2-онов **228**, которые получают в результате внутримолекулярной циклизации промежуточного аддукта Михаэля по этоксикарбонильной группе.



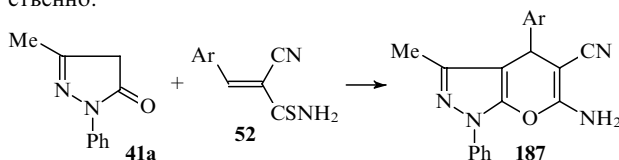
В противоположность этому, взаимодействие 3-ацетил-1-метил-4-гидрокси-2-хинолона **229** с нитрилами **42** и **59** приводит исключительно к 2-амино-4*H*-пиранам **230**,¹⁴⁹ т.е. циклизация происходит с участием цианогруппы.

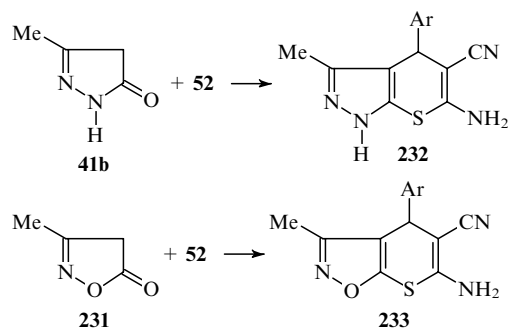


Z = CN (42), CO₂Et (59).

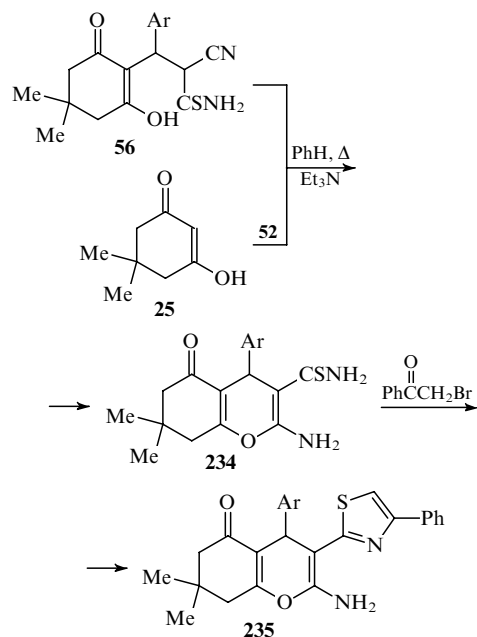
Образование пиранов **61a,b** при взаимодействии 4-оксикумарина с арилиденцианоацетамидами **59** было рассмотрено ранее (см. раздел III).

Арилиденцианоацетамиды **52** также могут быть удобными полупродуктами для синтеза 4*H*-пиранов и их производных. По данным работы¹⁵⁶, взаимодействие 1-фенилзамещенного пиразолона **41a** с тиоацетамидами **52**, так же как и при реакции с нитрилами **42**, приводит к пиранам **187**. Однако в реакции с пиразолоном **41b** или с изоксазолоном **231** тиоамиды **52** образуют тиапираны **232** и **233** соответственно.¹⁵⁶



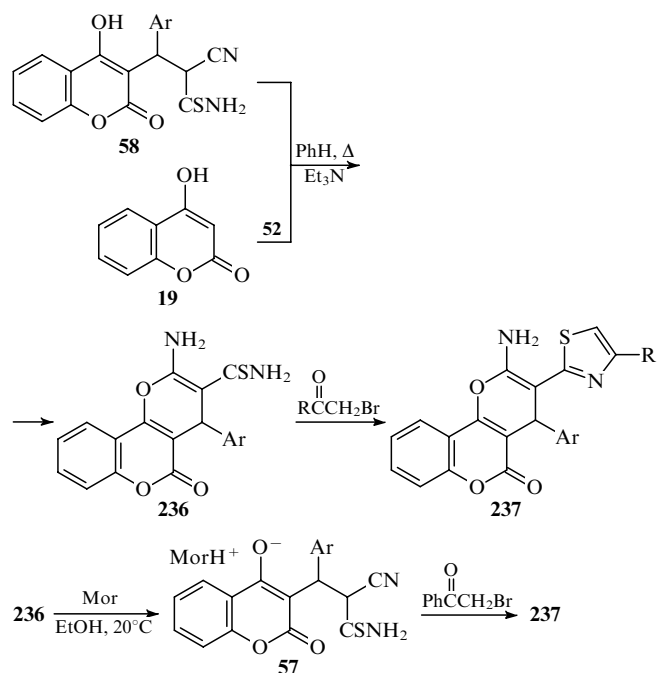


Как было отмечено в разделе III, взаимодействие циклических 1,3-дикарбонильных соединений (димедона, 4-оксикумарина и кислоты Мелдрума) с арилендицианотиоацетамидами происходит с образованием аддуктов Михаэля, которые могут циклизироваться по разным направлениям в зависимости от условий реакции. Так, при кипячении аддуктов в бензоле с каталитическим количеством триэтиламина образуются конденсированные 3-тиокарбамоил-4*H*-пираны **234**. Однако более удобным способом синтеза пиранов **234** является взаимодействие арилендицианотиоацетамидов **52** с димедоном **25** в тех же условиях.^{36, 157} Тиокарбамоильная группа пиранов **234** способна модифицироваться по реакции Ганча при обработке фенацилбромидом в ДМФА. Таким образом получены замещенные 3-(4-фенилтиазолил-2)-4*H*-пираны **235**.



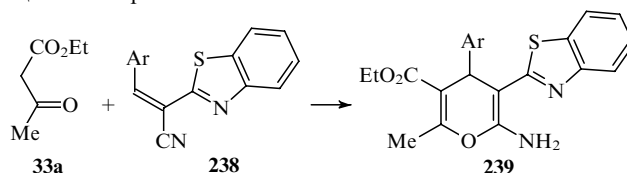
Очевидно, что одним из условий внутримолекулярной циклизации является сближенность реакционных центров — групп OH и CN. Рассмотрение проекций, представленных в разделе III (**71** – **74**) показывает, что в интермедиате, находящемся в конформации **74**, реализуются условия, благоприятствующие циклизации в пираны. Поскольку выходы пиранов **234** в этой реакции достигают 90%,³⁶ предполагается, что образовавшиеся конформеры **73** в этих условиях претерпевают обратную реакцию с регенерацией реагентов **25** и **52**.

Аддукты **58**, полученные из 4-оксикумарина, циклизуются в конденсированные 2-амино-3-тиокарбамоил-4*H*-пираны **236** при кипячении в бензоле с триэтиламином. Более высокие выходы пиранов **236** (до 73%) достигаются в тех же условиях при непосредственном взаимодействии реагентов **19** и **52**.³⁷

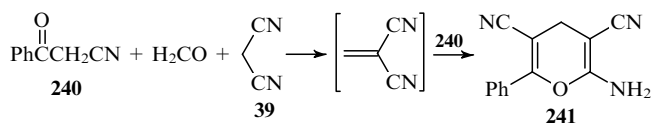


Действием α -галогенкетонатов на пираны **236** были синтезированы соответствующие 3-(4-фенилтиазолил-2)-4*H*-пираны **237**.³⁷ Пирановый цикл соединений **236** способен раскрываться при действии вторичных аминов с образованием ациклических солей **57**, которые при обработке фенацилбромидом дают пираны **237**.³⁷

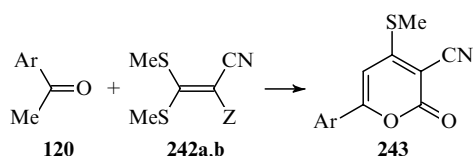
Взаимодействие арилбензотиазолилцианоэтиленов **238** с ацетоуксусным эфиром (**33a**) приводит к бензотиазолилзамещенным пиранам **239**.¹⁵⁸



Синтез пиранов с использованием алкилиденовых производных малоновых кислот разработан пока недостаточно. Следует отметить трехкомпонентную реакцию между бензоилацетонитрилом (**240**), формальдегидом и малононитрилом (**39**) в этаноле в присутствии триэтиламина.¹⁵⁹ Вероятно, реакция протекает через промежуточное образование 1,1-дицианоэтилена, дальнейшее взаимодействие которого с кетоном **240** приводит к пирану **241**, не имеющему заместителей в положении 4.¹⁵⁹

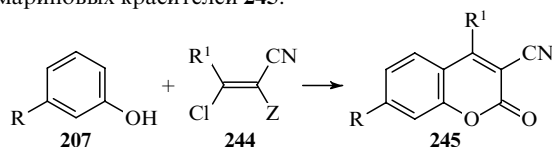


В ряде случаев непредельные нитрилы содержат легко уходящие группы, такие как метилтио-, галоген- или трихлорметильную. Как уже отмечалось в разделе II, продукты присоединения карбонильных соединений к таким нитрилам могут элиминировать легко уходящий фрагмент с последующей циклизацией. Известен ряд синтезов пиранов с использованием такого подхода. Так, 2,2-ди(метилтио)метилиденовые производные малононитрила или циануксусного эфира **242a, b** при взаимодействии с ацетофенонами **120** элиминируют метилтиогруппу и образуют 2-пираноны **243**.^{160–162}

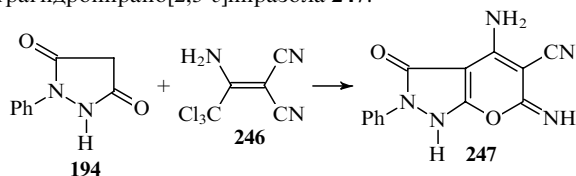


Z = CN (**a**), CO₂Et (**b**).

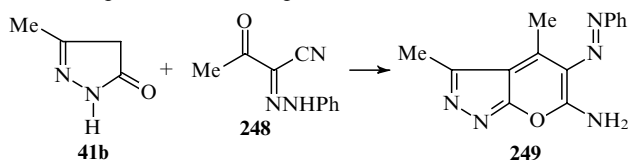
Замещенные *m*-аминофенолы (или резорцин) **207** взаимодействуют с β -хлорзамещенными непредельными нитрилами **244** ($Z = \text{CN}^{163}$ или $Z = \text{CO}_2\text{Et}^{164}$) с образованием кумариновых красителей **245**.


$$R = \text{OH, Me}_2\text{N, Et}_2\text{N}; Z = \text{CN, CO}_2\text{Et.}$$

В результате реакции 3,5-пиразолиндиона **194** с трихлорметилзамещенным нитрилом **246** происходит элиминирование хлороформа и образование замещенного 6-имино-тетрагидропирано[2,3-*c*]пиразола **247**.¹²⁴



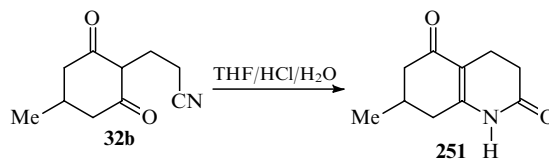
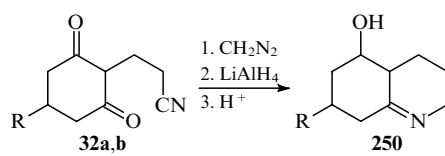
Хотя фенилазозамещенный ацетилацетонитрил **248** формально также является α,β -непредельным нитрилом, он не может взаимодействовать с карбонильными соединениями по реакции Михаэля. Присоединение пиразолона **41b** происходит по карбонильной группе соединения **248** и приводит к конденсированному *2H*-пиразам **249**.¹⁶⁵



VII. Синтез пиридинов

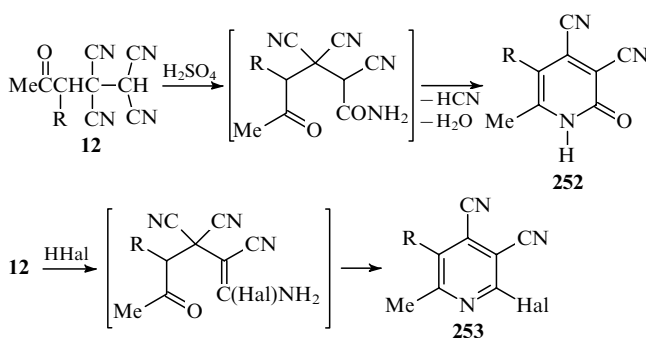
Взаимодействие карбонильных соединений с α,β -непредельными нитрилами открывает путь к синтезу пиридинов, получение которых другими методами затруднительно. Очевидно, что образование пиридинов возможно в случае циклизации промежуточных аддуктов с участием нуклеофильного атома азота, в частности, азота нитрильной группы. Чаще происходит включение атома азота из ацетата аммония или енамина. Перспективным представляется метод синтеза пиридонов и пиридинтионов с использованием амидов и тиамидов. Реакции, приводящие к синтезу 2-аминопиридинов, подробно рассмотрены и систематизированы в монографии⁸. Литературные данные по синтезу 3-циано-2(1*H*)-пиридонов, -пиридинтионов и -пиридинселенонов обобщены в обзоре¹⁶⁶. В настоящей главе мы рассмотрим особенности синтеза пиридинов на основе взаимодействия карбонильных соединений с непредельными нитрилами.

Восстановление нитрильной группы аддуктов **32** действием литийалюминийгидрида приводит к генерированию амина и, как следствие, к образованию гидрированных хинолинов **250**.¹⁹ Цианогруппа аддукта **32b** гидролизуетсся с последующей циклизацией в гидрированный хинолин **251**, который был использован как исходное соединение в 14-стадийном синтезе 12-эпилюкоподина.²⁰

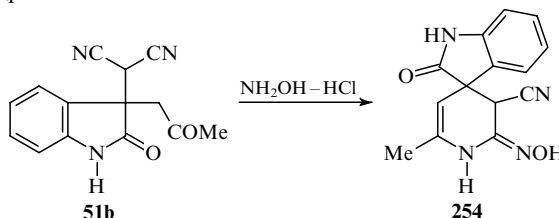


R = H (**a**), Me (**b**).

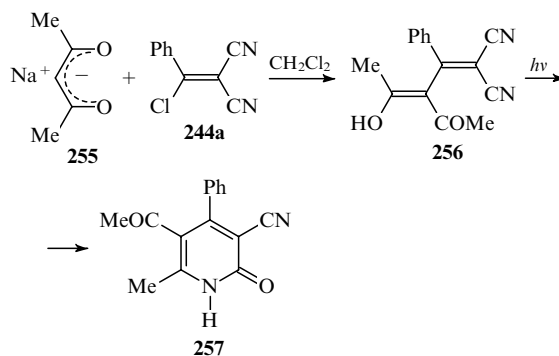
Аддукты **12** под действием кислот циклизуются в замещенные 3,4-дициано-2(1*H*)-пиридоны **252**. Реакция протекает через гидролиз цианогруппы с последующей циклизацией образовавшегося амида.¹³ Действие галогеноводородов на соединения **12** приводит к 2-галогенопиридинам **253** по известному механизму динитрильной циклизации.^{13, 83}



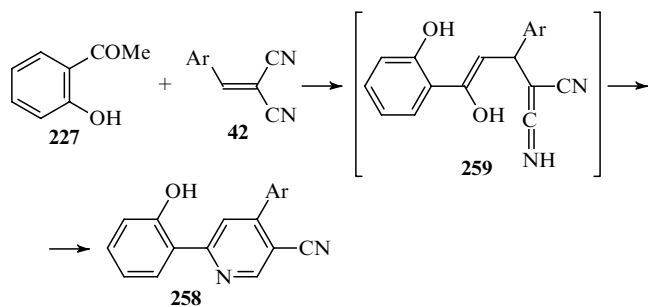
Аддукт **51b** превращен в спиросоединение **254** действием гидроксилamina.³⁰



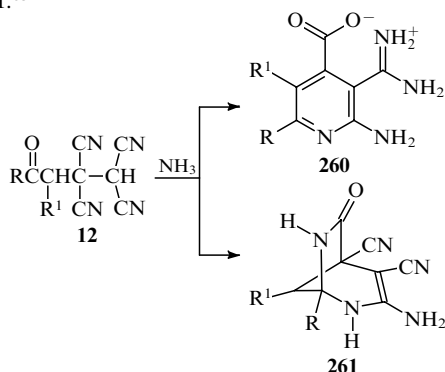
Ацетилацетонат натрия **255** реагирует с хлорзамещенным производным малононитрила **244a** с образованием *цис*-изомера продукта замещения **256**, который при УФ-облучении в метаноле переходит в *транс*-изомер, циклизующийся *in situ* в 3-циано-2(1*H*)-пиридон **257**.¹⁶⁷



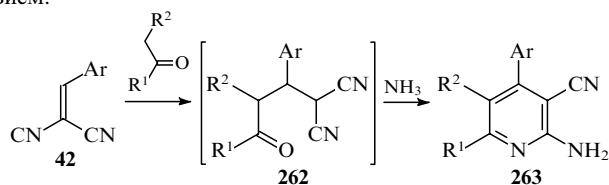
Описано образование пиридинов **258** в результате циклизации интермедиатов **259**, полученных при взаимодействии 2-гидроксиацетофенона **227** с нитрилами **42**.¹⁴⁹



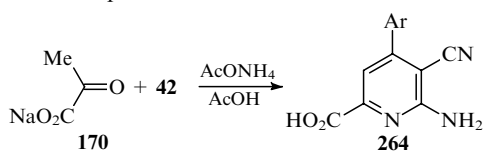
В качестве источника азота для замыкания пиридинового цикла может использоваться аммиак. Так, при действии аммиака на аддукты **12** получают в зависимости от природы заместителей R либо 2-аминопиридины в виде бетаионов **260**, либо бициклические пиридиновые производные **261**.⁸³



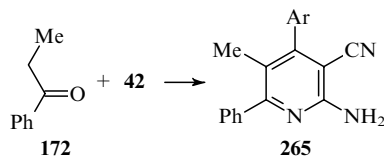
Из многочисленных методов синтеза 2-аминопиридонов⁸ следует выделить взаимодействие неперелых нитрилов **42** с карбонильными соединениями в присутствии ацетата аммония. Вместо нитрилов **42** могут быть использованы ароматические альдегиды **44** и малонитрил **39**.¹⁶⁸ Согласно данным работы¹⁶⁹, при их взаимодействии образуются нитрилы **42**, к которым затем присоединяются карбонильные реагенты. Аддукты Михаэля **262** под действием аммиака циклизуются в пиридины **263**. В этом ряду изучено взаимодействие нитрилов **42** и алифатических кетонов, приводящее к алкилзамещенным пиридинам **263** ($\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{Alk}$).¹⁷⁰ Использовались также замещенные ацетофеноны ($\text{R}^1 = \text{Ar}'$, $\text{R}^2 = \text{H}$);¹⁶⁹ при этом были применены гетероциклические производные малонитрила, такие как 5-метокси-2,3-дифенилбензо[*b*]фуран-6-илиденмалонитрил¹⁷¹ и 5-нитробензо[*b*]тиофен-2-илиденмалонитрил.¹⁷² Взаимодействием пиридинкарбальдегида, соответствующего кетона, малонитрила и ацетата аммония,¹⁷³ синтезированы соединения **263**, содержащие фрагмент бипиридила ($\text{Ar} = \text{пиридил}$) и обладающие кардиотоническим действием.



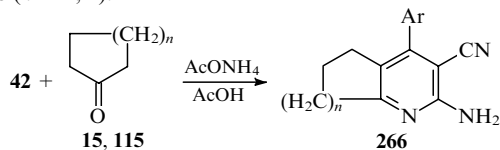
Взаимодействие пирувата натрия (**170**) с нитрилами **42** при кипячении их с ацетатом аммония в уксусной кислоте приводит к производным α -пиколиновых кислот **264**.¹¹²



На примере пропиофенона **172**, показано, что жирноароматические кетоны при взаимодействии с нитрилами **42** могут образовывать как пираны **173** (раздел VI), так и 2-аминопиридины **265**. Последние получают при кипячении реагентов в уксусной кислоте с ацетатом аммония.¹¹³

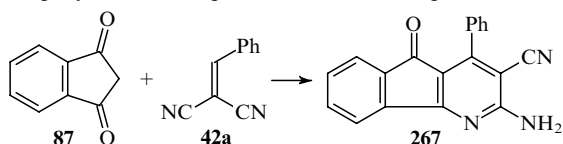


Циклопентанон **15** и циклогексанон **115** реагируют с нитрилами **42** с образованием соответствующих пиридонов **266** ($n = 1, 2$).¹⁶⁹

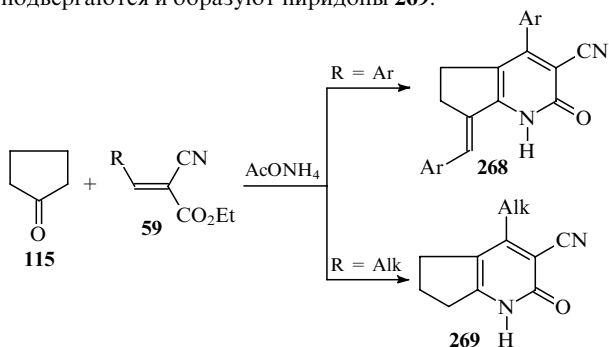


$n = 1$ (**115**), 2 (**15**).

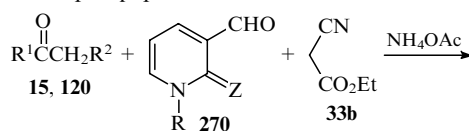
1,3-Индандион **87** при трехчасовом кипячении в уксусной кислоте с бензиденмалонитрилом **42a** и ацетатом аммония образует конденсированные 2-аминопиридины **267**.¹¹²

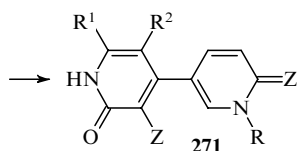


Использование арил(алкил)илиденовых производных циануксусного эфира в реакции с карбонильными соединениями и ацетатом аммония дает возможность получать замещенные 3-циано-2(1*H*)-пиридоны. С арилиденовыми производными циануксусного эфира **59** циклопентанон **115** в присутствии ацетата аммония образует 7-арилиден-2-пиридоны **268**. Очевидно, что в этом случае вторая молекула циануксусного эфира в условиях реакции расщепляется⁶⁰ и образующийся *in situ* ароматический альдегид вступает в конденсацию. Алкилпроизводные **59** такому расщеплению не подвергаются и образуют пиридоны **269**.¹⁷⁴



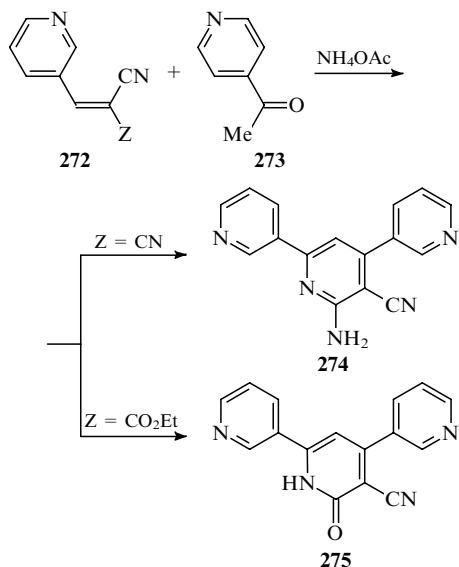
Конденсация циануксусного эфира **33b** и соединений **270** — 3-формил-2(1*H*)-пиридонов ($\text{Z} = \text{O}$), -пиридинтионов ($\text{Z} = \text{S}$) или -пиридинселенонов ($\text{Z} = \text{Se}$) — с циклогексаном (**15**) или замещенными ацетофенонами **120** в присутствии ацетата аммония приводит к производным бипиридила **271**.¹⁷⁵ В качестве альдегидной составляющей для синтеза гетарилпиридинов типа **271** использованы также замещенные 2-хлор-3-формилхинолины.¹⁷⁶



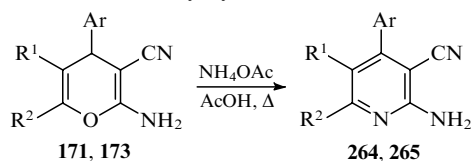


$R^1 - R^2 = (CH_2)_4$ (**15**); $R^1 = Ar$, $R^2 = H$ (**120**); $Z = O, S, Se$.

Кипячение в этаноле 3-пиридилиденмалононитрила **272** ($Z = CN$) или 3-пиридилиденциануксусного эфира ($Z = CO_2Et$) с 3-ацетилпиридином **273** и ацетатом аммония приводит к производным алкалоида никотина **274** или **275** соответственно.¹⁷⁷

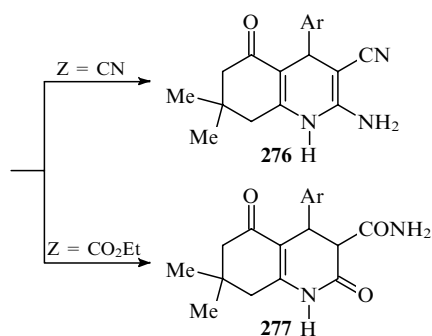
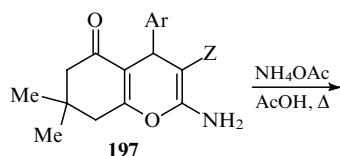


Образование пиранового цикла при внутримолекулярном взаимодействии гидроксид- и цианогрупп является обратимым процессом.⁷ Поэтому при определенных условиях пирановый цикл может раскрываться, например, под действием нуклеофилов. Так, 2-аминопиридины **264**¹¹² и **265**¹¹³ образуются при действии на пираны **171** и **173** ацетата аммония в кипящей уксусной кислоте.

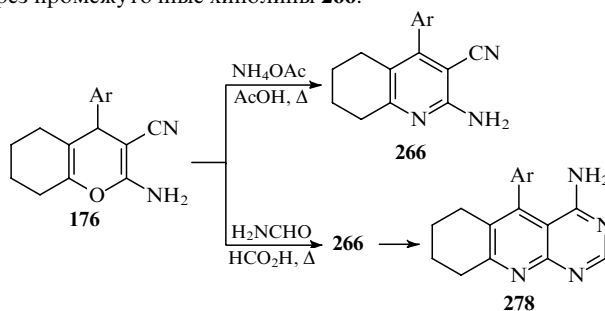


$R^1 = H$, $R^2 = CO_2H$ (**171**, **264**); $R^1 = Me$, $R^2 = Ph$ (**173**, **265**).

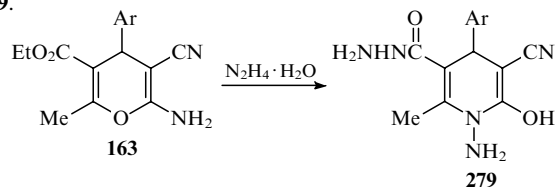
Согласно сообщению¹³², подобным же образом, с образованием 2-амино-3-цианогексагидрохинолинов **276**, рециклируются конденсированные пираны **197** ($Z = CN$), полученные из димедона и арилиденмалононитрилов. Согласно сообщению¹³², из 3-этоксикарбонилзамещенных пиранов **197** ($Z = CO_2Et$) в этих условиях формируются производные 3-карбамоилгексагидро-2(1*H*)-хинолинонов **277**.



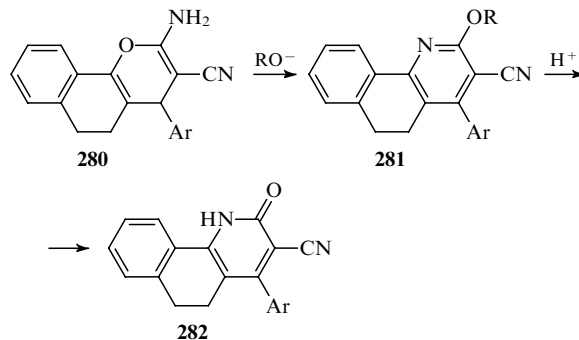
Конденсированные пираны **176** при обработке ацетатом аммония рециклируются в тетрагидрохинолины **266**. В качестве нуклеофила может выступать и формамид. При нагревании в формамиде в присутствии муравьиной кислоты образуются производные пиридо[2,3-*d*]пиримидинов **278** через промежуточные хинолины **266**.¹¹⁵

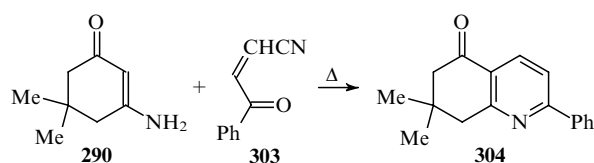
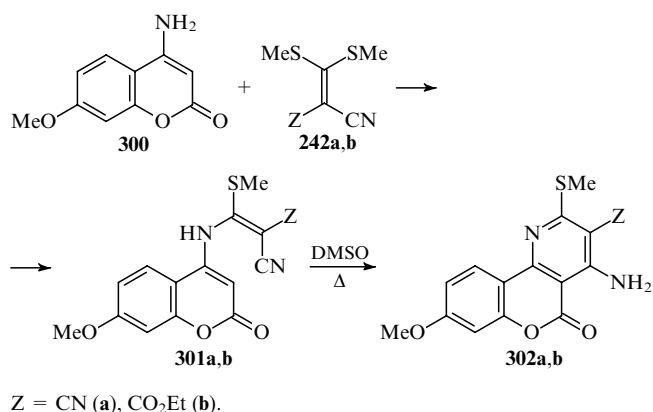


Как указывают авторы работы¹¹⁰, действие гидразингидрата на 5-этоксикарбонильные производные пирана **163** приводит к их рециклизации в 1-амино-1,4-дигидропиридины **279**.

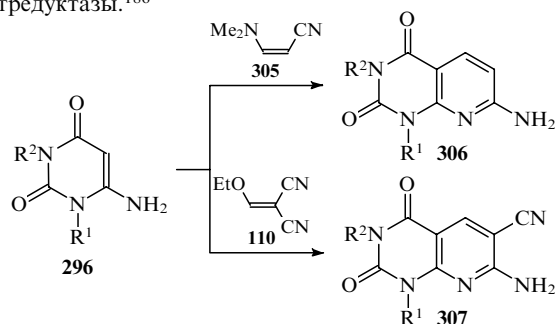


Воздействие на 2-аминопираны нуклеофильных реагентов, например, алкоголятов, может приводить к раскрытию пиранового кольца с последующей циклизацией в пиридин за счет атома азота аминогруппы. Таким путем из конденсированных пиранов **280** образуются производные пиридинов **281**,¹⁷⁸ которые в кислой среде превращаются в пиридоны **282**.¹⁷⁹

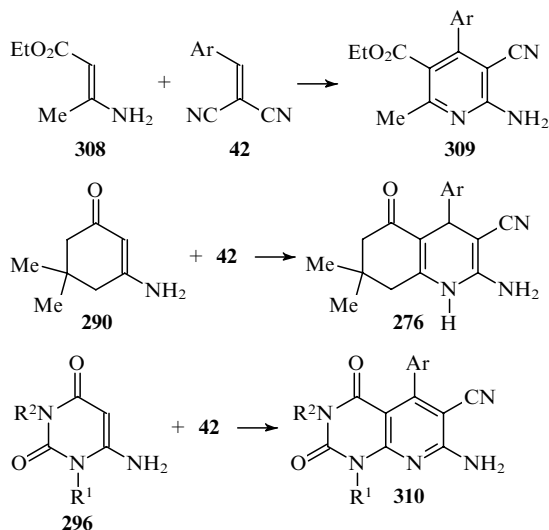




Непредельные нитрилы **305** и **110** имеют в своем составе легко обмениваемые на нуклеофилы группы. Их взаимодействие с замещенными 6-аминоурацила **296** происходит за счет обмена диметиламино- или этоксигруппы на гетероцикл с последующей циклизацией в конденсированные пиридины **306**¹⁸⁶ и **307**¹⁸⁷ соответственно. Соединения типа **306** представляют интерес как возможные ингибиторы дигидрофолатредуктазы.¹⁸⁶

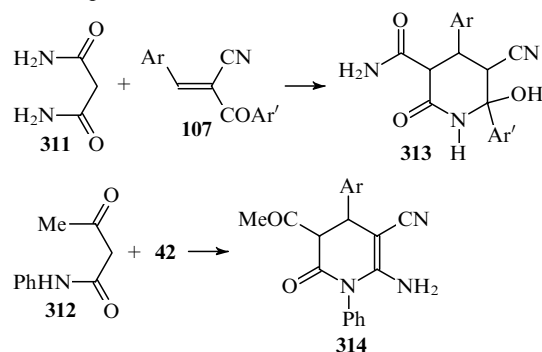


Арилиденмалононитрилы **42** вступают в реакцию Михаэля с енаминами **308** и **290**, полученными из ацетоуксусного эфира и димедона, а также с соединениями **296** с последующей циклизацией в пиридины **309**,¹⁸⁸ 1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолины **276**¹³² и замещенные пиридо[2,3-*d*]пиримидины **310**.¹⁸⁹

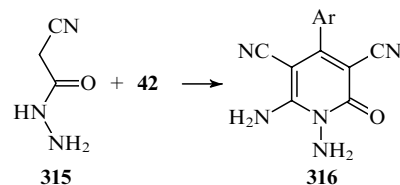


Широко распространены методы синтеза пиридинов на основе амидов. В этом случае атом азота из амидной группы

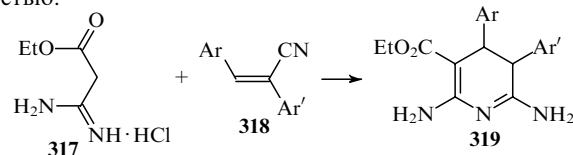
одного из реагентов участвует в создании пиридинового цикла. Этот метод позволяет получать производные 2(1*H*)-пиридонов. Амидная группа может находиться как в карбонильной, так и в нитрильной компоненте. К первому типу реакций относится присоединение к непредельным нитрилам **107** и **42** диамида малоновой кислоты **311** или анилида ацетоуксусной кислоты **312**. Внутримолекулярная циклизация промежуточных аддуктов приводит к гидрированным пиридонам **313**¹⁹⁰ и **314**.¹⁹¹



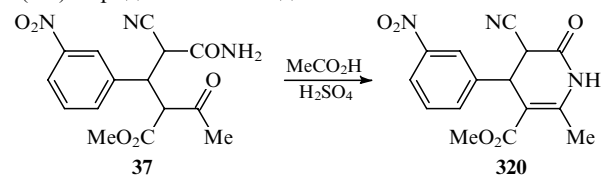
Как показано в работе¹⁹², взаимодействие цианоацетилгидразина **315** с арилиденмалононитрилами **42** происходит с образованием 1-амино-2(1*H*)-пиридонов **316**.



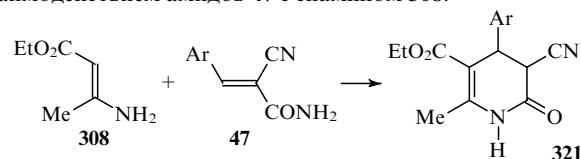
Амидин **317** при взаимодействии с нитрилами **318**, подобно амидам, образует гидрированные 2,6-диаминопиридины **319**, обладающие диуретической и кардиотонической активностью.¹⁹³



Второй тип реакций осуществляется в случае непредельных нитрилов, содержащих амидную группу. В разделе III упоминалось, что при присоединении метилацетоацетата **35** или оксиндола **46** к арилиденцианоацетамидам образуются стабильные аддукты Михаэля. В некоторых случаях можно затем провести их циклизацию. Так, аддукт **37** при действии серной кислоты в уксусной кислоте превращен в 3,4-дигидро-2(1*H*)-пиридон **320** с выходом 95%.²²

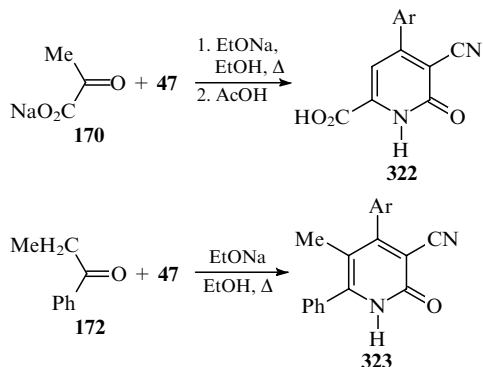


Аналогичные *цис*-3,4-дигидро-2-пиридоны **321** получены взаимодействием амидов **47** с енамином **308**.¹⁸⁹

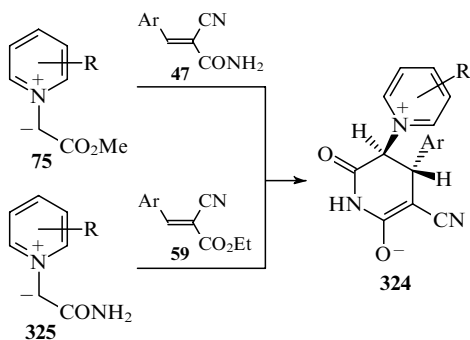


Арилиденцианоацетамиды **47** образуют кислоты **322** при взаимодействии с пируватом натрия (**170**). Для завершения

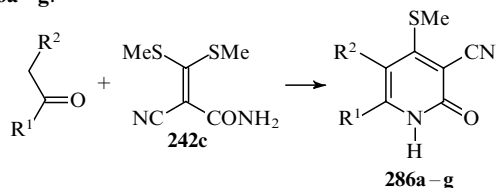
реакции требуется трехчасовое кипячение в спирте в присутствии этилата натрия.¹¹² Реакция амидов **47** с пропиофеноном **172** в аналогичных условиях приводит к соответствующим 5-метил-6-фенилзамещенным 2(1*H*)-пиридонам **323**.¹¹³



Илиды пиридиния **75** взаимодействуют с арилиденцаноацетидами **47** с образованием бетаиновых пиридиниолов **324**.¹⁹⁴ Такие же пиридиниолаты получены при реакции арилиденцианкусовых эфиров **59** с илидами **325**, содержащими амидную группу.^{194–196} Во всех случаях выделены исключительно *транс*-изомеры бетаинов **324**.



Амидонитрилы **242c** реагируют с широким набором карбонильных и 1,3-дикарбонильных соединений в системе ДМСО–KOH при комнатной температуре. Реакция протекает путем нуклеофильного винильного замещения метилтиогруппы с последующей циклизацией в 2(1*H*)-пиридоны **286a–g**.¹⁶⁰

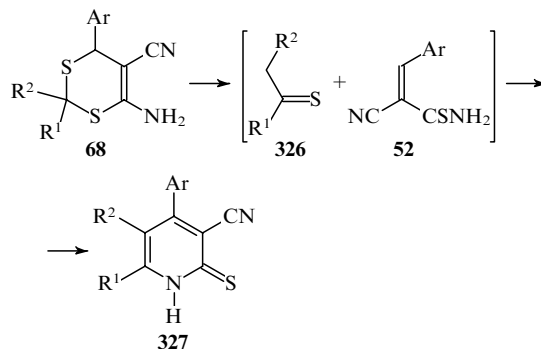


$\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (a); $\text{R}^1 - \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_4$ (b); $\text{R}^1 = \text{Ar}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (c); $\text{R}^1 = \text{Ph}$; $\text{R}^2 = \text{Me}$ (d), CO_2Et (e); $\text{R}^1 = \text{Me}$; $\text{R}^2 = \text{Ac}$ (f), CO_2Et (g).

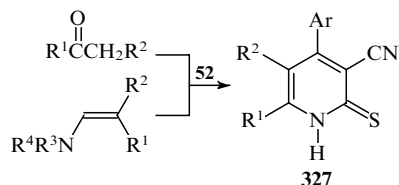
Взаимодействие арилиденцианотиоацетамидов с карбонильными соединениями приводит к соответствующим пиридин-2(1*H*)-тионам, методы синтеза которых (а также их кислородных и селеновых аналогов) описаны в обзоре¹⁶⁶. Здесь мы рассмотрим более подробно особенности этой реакции. Интерес к ней возник после открытия рециклизации 2,2-диалкил-4-амино-6-арил-5-циано-1,3-дитиан-4-циклогексенов **68** в 4-арил-3-циано-2(1*H*)-пиридинтионы.

Ранее было известно, что 1,3-дитианы, аналогичные соединениям **68**, претерпевают термический распад на тиокетоны и илиденпроизводные цианотиоацетамидов.¹⁹⁹ В молекулах дитианов **68** существует внутримолекулярное конформационно-жесткое сопряжение, что было установлено методом PCA для соединения с $\text{Ar} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 - \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$.²⁰⁰ В связи с этим при термическом воздей-

ствии на дитианы **68** происходит размыкание цикла по наименее прочным связям C–S. Образовавшиеся продукты **52** и **326** реагируют по Михаэлю с последующей циклизацией в 4-арил-3-циано-2(1*H*)-пиридинтионы **327**.



Изучение закономерностей рециклизации позволило предложить удобный метод синтеза замещенных пиридинтионов **327**.^{46, 200, 201} Он заключается во взаимодействии арилиденцианотиоацетамидов **52** с широким рядом карбонильных соединений, таких как алифатические кетоны,^{35, 46, 201, 202} замещенные ацетофеноны,^{202, 203} циклические кетоны,^{35, 46, 200, 201} а также енамины. Вследствие высокой реакционной способности енаминов их применение в данной реакции более предпочтительно.



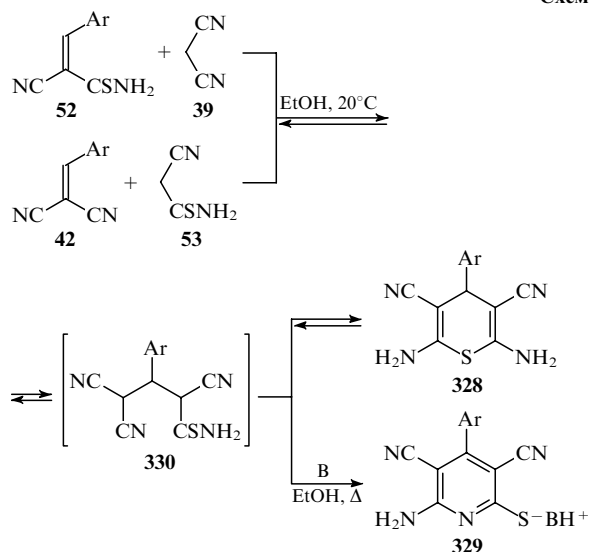
Впоследствии пиридинтионы **327** были получены также при взаимодействии арилиденных производных **52** с ацетоном и ацетофеноном при кипячении в этаноле.²⁰⁴ Синтез конденсированных пиридинтионов **327**, в которых $\text{R}^1 - \text{R}^2$ являются полиметиленовыми цепочками, был осуществлен путем взаимодействия арилиденцианотиоацетамидов **52** с циклическими кетонами в кипящем диоксане.^{205–207} Кроме того, реакцией 2-тиенил- и 2-фурилпроизводных **52** с циклическими кетонами были получены 4-гетарилзамещенные конденсированные пиридинтионы типа **327**.²⁰⁸

Арилиденцианотиоацетамиды **52** при взаимодействии с малононитрилом **39** образуют 6-амино-4-арил-3,5-дициано-4*H*-тиопираны **328** (схема 3). Эти же соединения могут быть получены из арилиденмалононитрилов **42** и цианотиоацетамида **53**.²⁰⁹ Реакция обратима, и образование тиопиранов **328** происходит при взаимодействии реагентов при комнатной температуре.

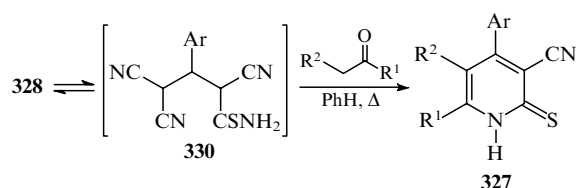
При кипячении соединений **328** в этаноле в присутствии оснований происходит их рециклизация в пиридинтиолаты **329**.^{209, 210} При кипячении в этаноле в присутствии оснований исходных соединений **42** и **53**, **52** и **39** также образуются пиридинтиолаты **329**. Предполагают, что промежуточный аддукт Михаэля **330** в мягких условиях циклизуется в тиопиран **328**, а в присутствии оснований происходит внутримолекулярное взаимодействие тиоамидной и нитрильной групп и необратимое образование пиридинтиолатов **329** (см. схему 3). Аналогичная рециклизация обнаружена у селеновых аналогов соединений **328** и **329**.^{211–213}

При кипячении тиопиранов **328** в бензоле с различными кетонами (ацетоном, ацетофеноном, циклогексаном, циклопентаном) образуются пиридинтионы **327** с выходами 64–85%.²¹⁴ Вероятно, в связи с термодинамической нестабильностью как тиопиранов **328**, так и промежуточных аддуктов Михаэля **330**, в условиях реакции происходит раскрытие цикла тиопирана **328** и обратимый распад аддукта **330**

Схема 3



на исходные соединения **52** и **39**. При добавлении карбонильного соединения, его присоединение к нитрилу **52** становится доминирующим процессом, так как в результате необратимо образуется пиридинтион **327**, который, как предполагается,²¹⁴ является наиболее термодинамически стабильным соединением в этой системе.



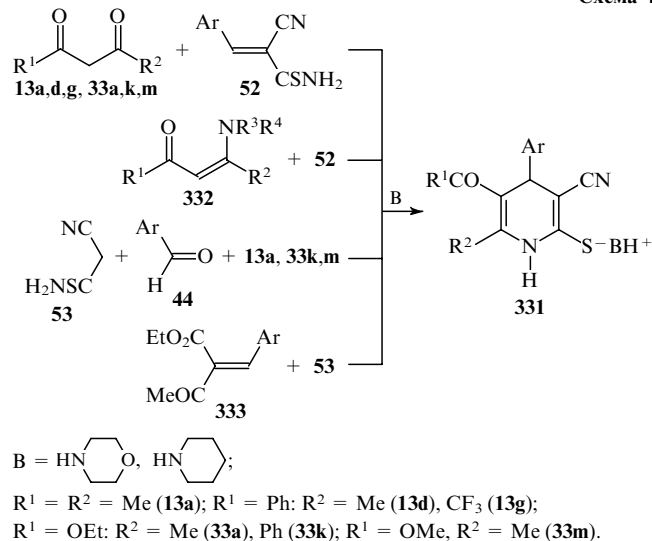
Суммарно процесс можно представить как обмен метиленовыми компонентами с элиминированием малонитрила и включением вместо него углеродного остова кетона.²¹⁴ Таким образом, взаимодействие кетонов с тиопиранами **328** происходит аналогично их взаимодействию с арилиденцианотиоацетамидами **52**.

Реакция арилиденцианотиоацетамидов **52** с ациклическими 1,3-дикарбонильными соединениями, такими как ацетилацетон **13a**^{202, 215, 216} или ацетоуксусный эфир **33a**,^{202, 217, 218} имеет некоторые отличия. Электроноакцепторная карбонильная группа в положении 5 стабилизирует промежуточно образующийся дигидропиридин за счет сопряжения с π -системой пиридинового цикла.²¹⁹ В присутствии органических оснований, таких как пиперидин, морфолин и т.п. получены замещенные 3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолаты **331**. Те же продукты получены при использовании в реакции с нитрилами **52** соответствующих енаминов **332**^{202, 215, 217, 220} или многокомпонентной конденсацией ароматических альдегидов **44**, цианотиоацетамида **53** и дикарбонильного соединения в присутствии избытка пиперидина (схема 4).^{221–223}

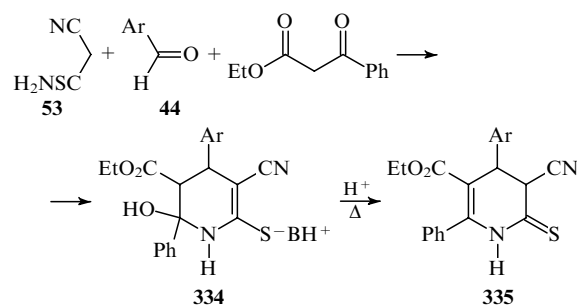
Пиридинтиолаты **331** получены также взаимодействием непрелельных дикарбонильных соединений **333** и цианотиоацетамида **53**.^{217, 224}

В случае несимметричных дикарбонильных соединений, таких как бензоилацетон **13d** или 3-бензоил-1,1,1-трифторацетон **13g** реакция проходит региоселективно с образованием бензоилированных пиридинтиолатов **331** ($R^1 = Ph$).²¹⁸ Аналогично реагируют и енамины **332**, полученные из несимметричных дикетонов **13d.g**.²¹⁸ 2-Фурилен-,²¹⁸ 3- и 4-пиридилденцианотиоацетамиды,^{35, 218, 225} а также смеси соответствующих альдегидов **44** и тиоамида **53**^{35, 218} в реакциях с дикарбонильными соединениями **13a** и **33k.m** также образуют соответствующие производные 4-гетарил-1,4-дигидропиридин-2-тиолатов **331** (см. схему 4).

Схема 4

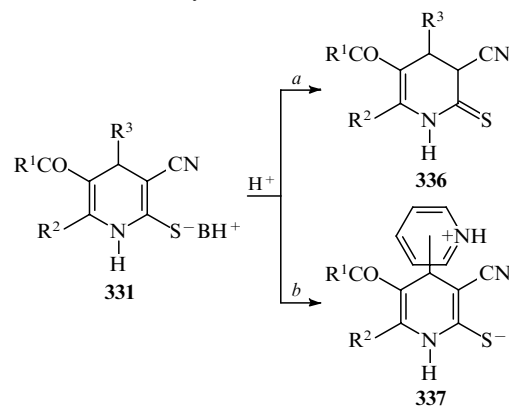


При наличии электроноакцепторной группы в арильном заместителе²²² или при взаимодействии с бензоилуксусным эфиром²²³ возможно выделение 6-гидроксизамещенных пиридинтиолатов **334**, которые дегидратируются при нагревании в кислой среде с образованием соединений **335**.^{222, 223}



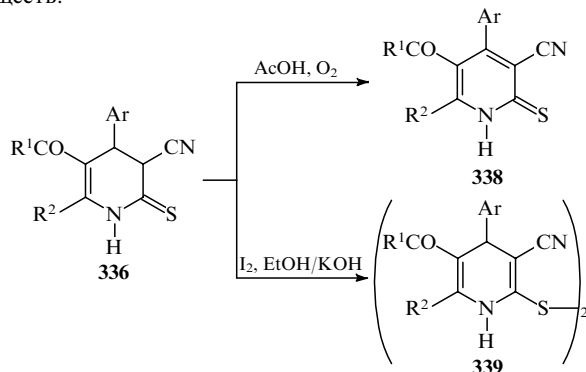
Строение пиридинтиолатов **331** изучено методом РСА.²²⁶ Установлено, что в 5-ацетил-1,4-дигидро-6-метил-4-(2-нитрофенил)-3-циано-2-пиридинтиолате морфолина дигидропиридиноый цикл имеет конформацию уплощенной ванны. Отрицательный заряд локализован преимущественно на атоме серы. Последнее является причиной высокой региоселективности реакций алкилирования тиолатов **331**. Их взаимодействие с галогеналканами или диметилсульфатом протекает исключительно по атому серы с образованием соответствующих 2-алкилтиопроизводных.^{35, 202, 218, 223, 225, 227, 228}

Протонирование 4-арил(фурил)замещенных **331** дает 3,4-дигидро-2(1H)-пиридинтионы **336**.^{202, 215–218, 220–223, 228} 4-(3- и 4-Пиридил)-пиридинтиолаты **331** образуют при подкислении соответствующие бетаины **337**.^{35, 218, 225, 227}

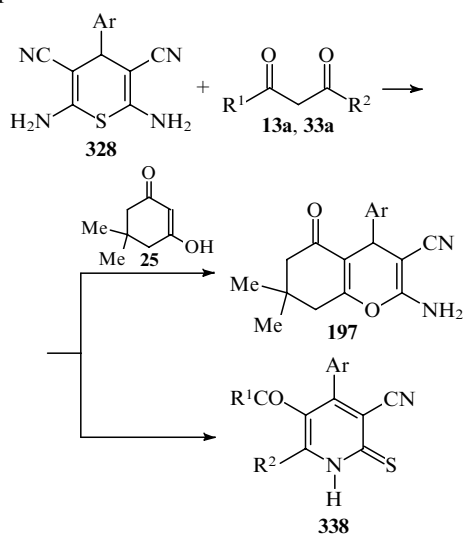


a) $R^3 = Ar, O$; b) $R^2 = N$.

Поскольку 3,4-дигидропиридины характеризуются значительно меньшей устойчивостью по сравнению со своими 1,4-дигидроаналогами,²¹⁹ следовало ожидать их легкого дегидрирования. Действительно, выдерживание при комнатной температуре либо нагревание в спирте или уксусной кислоте тионов **336** сопровождается их дегидрированием с образованием пиридинтионов **338**, дисульфидов 1,4-дигидропиридин-2-тиолов **339**, либо смесей этих соединений в зависимости от условий реакции и строения исходных веществ.^{35, 202, 215, 217, 218, 223}

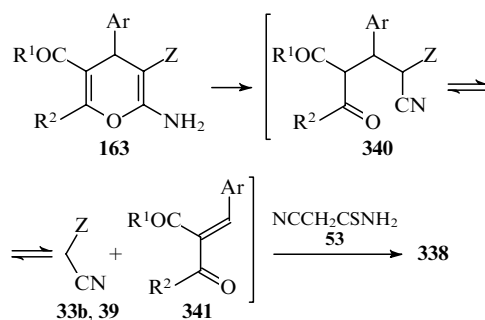


Пиридинтионы **338** получены при взаимодействии тиопиранов **328** с ациклическими дикарбонильными соединениями **13a** и **33a**.²¹⁴ При введении в систему димедона **25** происходит обмен метиленовыми компонентами с элиминированием цианотиоацетамида и образованием конденсированных пиранов **197**.²¹⁴



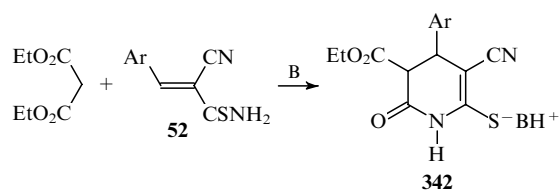
$R^1 = R^2 = \text{Me}$ (**13a**); $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{Me}$ (**33a**);
 $Z = \text{CN}$ (**39**), CO_2Et (**33b**).

Неконденсированные 4-гетарилзамещенные пираны **163** под действием цианотиоацетамида **53** рециклизуются в пиридины **338**.⁹⁹ Образование пиранового цикла является обратимым процессом, поэтому он способен к раскрытию под действием нуклеофилов. Получившийся при этом ациклический интермедиат **340** подвергается ретрораспаду^{10, 60} на исходные составляющие **33b** (или **39**) и **341**. Присоединение к неопределенному кетону **341** цианотиоацетамида **53**, добавленного в реакционную среду, смещает равновесие в сторону стабильного тиона **338**. Описано также получение пиридинов **338** в результате непосредственного взаимодействия арилиденцианотиоацетамидов **52** с дикарбонильными соединениями **13a** и **33a** при трехчасовом кипячении в этаноле с каталитическим количеством пиперидина.²²⁹



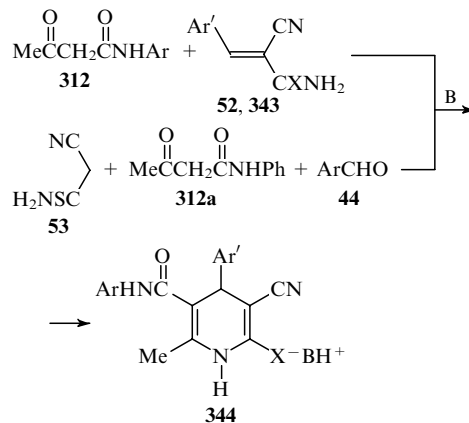
$R^1 = R^2 = \text{Me}$ (**13a**); $R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{Me}$ (**33a**);
 $Z = \text{CN}$ (**39**), CO_2Et (**33b**).

Реакция малонового эфира с *орто*-замещенными арилиденцианотиоацетамидами **52** приводит к соответствующим 2(1*H*)-оксо-3,4-дигидропиридин-6-тиолатам **342**.²³⁰



$\text{Ar} = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $2\text{-IC}_6\text{H}_4$, $2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$; $\text{B} = \text{O} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{N-Me} \end{array}$.

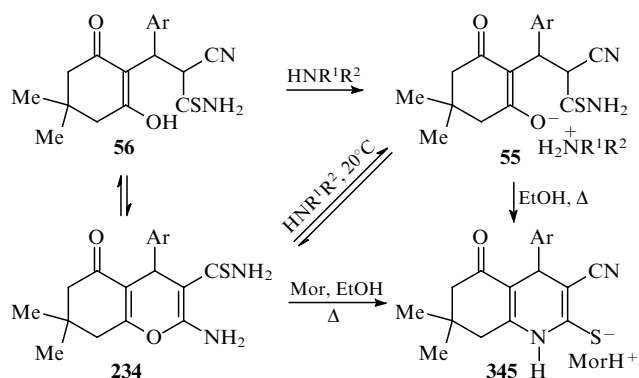
Анилиды ацетоуксусной кислоты **312** взаимодействуют с арил(гетарил)иденцианотиоацетамидами **52** или с недавно полученными арилиденцианоселеноацетамидами **343** с образованием соответствующих 1,4-дигидропиридин-2-тиолатов и -2-селенолатов **344**.²³¹ Разработан также метод получения тиолатов **344** ($\text{X} = \text{S}$) исходя из альдегидов **44**, цианотиоацетамида **53** и *N*-ацетоацетиланилина **312a**.²³²



$\text{X} = \text{S}$ (**52**), Se (**343**).

Аддукты Михаэля **56**, полученные из димедона и арилиденцианотиоацетамидов, или их соли **55** могут циклизироваться в как производные пиранов **234** (см. раздел III) так и в замещенные хинолины **345** в зависимости от условий реакции.^{36, 158} Взаимопревращение аддуктов **56**, солей **55** и производных пиранов **234** представлены на схеме 5. Соли аддуктов Михаэля **55**, получающиеся при взаимодействии арилиденцианотиоацетамидов с циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями в этаноле при комнатной температуре, при нагревании циклизуются с образованием хинолинтиолатов **345**. Аддукты **56** при кипячении в бензоле образуют 3-тиокарбамоил-4*H*-пираны **234**, которые под действием морфолина и последующем кипячении реакционной смеси также дают хинолинтиолаты **345**. Однако если действовать

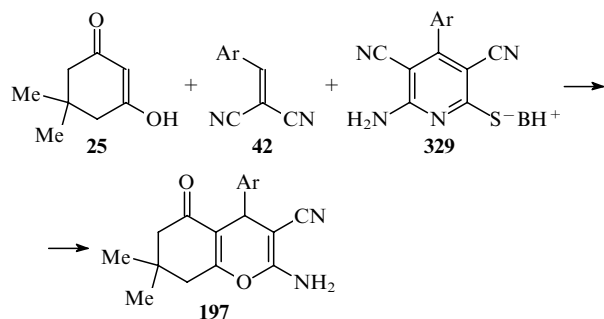
Схема 5



на пираны **234** вторичными аминами при комнатной температуре, удастся выделить интермедиаты **55**.^{36, 157, 158} Таким образом, рециклизация пиранов **234** в хинолин-2-тиолаты **345** протекает через стадию образования ациклических солей **55**, причем образование пиранов **234** из соединений **56** является обратимым процессом.

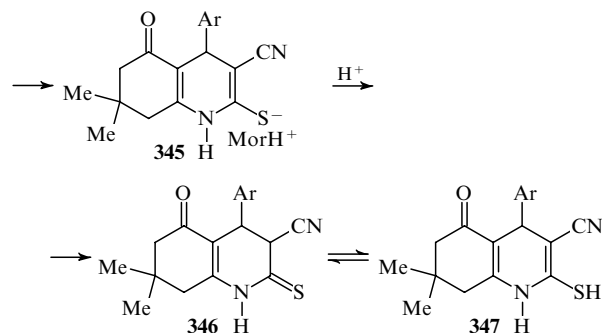
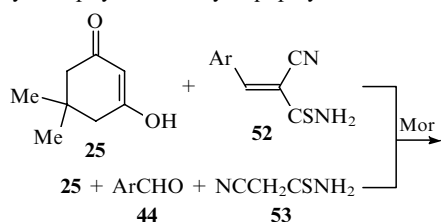
Установлено, что взаимодействие соединений **56** с морфолином в этаноле с последующим кипячением образующихся *in situ* солей **55** также дает хинолинтиолаты **345**.^{34, 36, 158} При этом циклизации в хинолины **345** должны подвергаться *трео*-изомеры интермедиатов **55**, представленные проекцией **73** (раздел III).

Еще одним направлением рециклизации 3-тиокарбамоил-4H-пиранов **234** является их превращение в 3-циано-4H-пираны **197** при кипячении в бензоле в присутствии малононитрила и триэтиламина.¹⁵⁸ Соединения **197** образуются также в результате взаимодействия димедона **25** с арилиденмалонитрилами **42**¹³¹ и тиопиранами **329**.²¹⁴



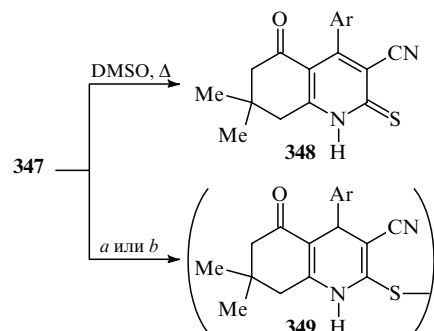
Как было показано в разделе VI, раскрытие 4H-пиранового цикла под действием вторичных аминов характерно и для аналогичных производных 4-оксикумарина **236** и, таким образом, является общим свойством 3-тиокарбамоилпроизводных пиранов.

Разработаны удобные препаративные способы синтеза хинолинтиолатов **345**, заключающиеся во взаимодействии димедона **25** с арилиденцианотиоацетамидами **52** или непосредственно с ароматическими альдегидами **44** и цианотиоацетамидом **53**.²³³ При действии кислот тиолаты **345** превращаются в соединения, которые в твердом состоянии существуют в форме тионов **346**, а в растворах (ДМСО, трифторуксусная кислота или ацетон) полностью переходят в таутомерную тиольную форму **347**.^{36, 233}



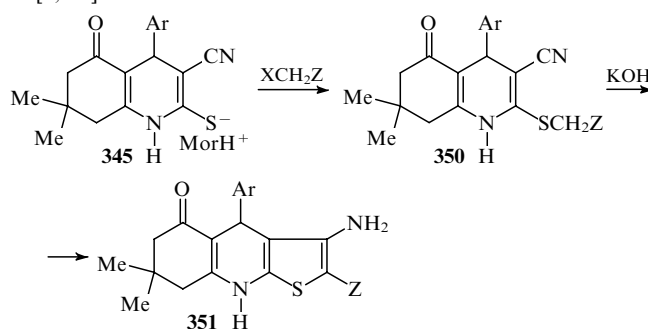
Следует отметить, что все образующиеся тиолы **347** существуют в виде смеси двух стереоизомеров, хотя в исходных тиолатах **345** обнаружен лишь один изомер.

Хинолинтионы **346** более устойчивы к дегидрированию, чем их неконденсированные аналоги **335**. Региоселективное дегидрирование соединений **346**, **347** в 3,4-дегидропроизводные **348** осуществлено при нагревании их в ДМСО при 80–100°C.²³³ Окисление соединений **346**, **347** кислородом воздуха или нитробензолом приводит к смеси дегидрированных хинолинтионов **348** и дисульфидов **349**. Последние получены с препаративными выходами из соединений **347** действием иода в щелочном спиртовом растворе.²³³



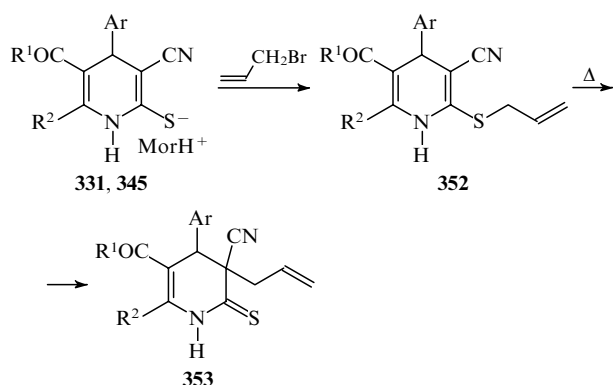
a) $\text{I}_2, \text{KOH}, \text{EtOH}$; b) $\text{O}_2, \text{PhNO}_2$.

Взаимодействие хинолинтиолатов **345** с алкилгалогенидами происходит региоселективно с образованием 2-алкилтиопроизводных хинолинов **350**, которые при наличии электроноакцепторных заместителей циклизуются под действием избытка основания в 4,5,6,7,8,9-гексагидротиено[2,3-b]хинолины **351**.^{34, 35, 158, 234}



$\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}; \text{Z} = \text{COPh}, \text{CN}, \text{CO}_2\text{Et}$.

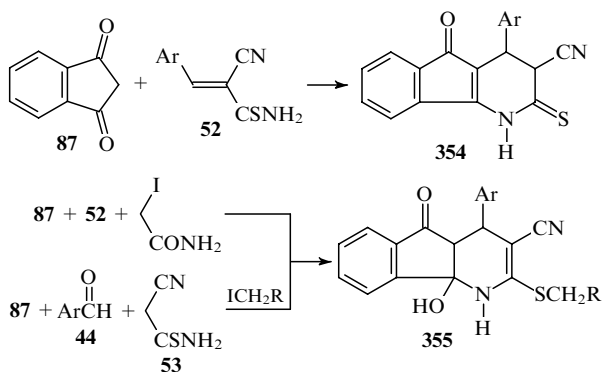
Взаимодействие 1,4-дигидропиридин-2-тиолатов **331** и гексагидрохинолинтиолатов **345** с бромистым аллилом происходит, как и с прочими алкилгалогенидами, по атому серы. Однако образующиеся производные 2-аллилтио-1,4-дигидропиридинов **352** при нагревании без растворителя или в растворах (в этаноле, ДМСО) претерпевают региоселективную [3,3]-сигматропную перегруппировку с образованием замещенных 3-аллил-3-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-тионов **353** с высоким выходом.²³⁵



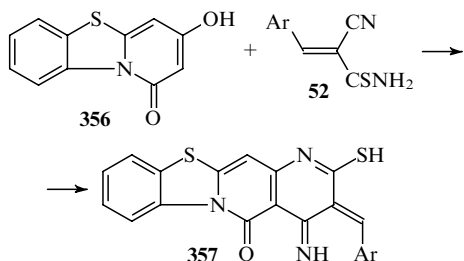
$R^1 = \text{Me, EtO}$; $R^2 = \text{Me}$ (337); $R^1 - R^2 = \text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2$ (345).

Строение исходных соединений и продуктов было изучено и доказано с применением ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C ,^{236, 237} а также рентгеноструктурного анализа.²³⁸ Такая термическая перегруппировка характерна и для замещенных 2-аллилселено-3-циано-1,4-дигидропиридинов^{237, 238} и, по-видимому, является общим свойством соединений ряда 2-аллилтио(селено)-1,4-дигидропиридинов.

Реакции арилиденцианотиоацетамидов **52** с циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями изучены также на примере 1,3-индандиона **87**. Установлено, что в этой реакции образуются конденсированные 3,4-дигидропиридин-2-тионы **354**.²³⁹ Трехкомпонентная конденсация цианотиоацетамида **53**, альдегидов **44** и индандиона **87** с последующим действием иодалканов приводит к конденсированному 2-алкилтио-9*b*-гидрокси-1,4-дигидроиндано[1,2-*b*]пиридином **355**.^{239, 240} Соединения **52** и **87** в присутствии иодацетамида дают аналогичные продукты.²³⁹

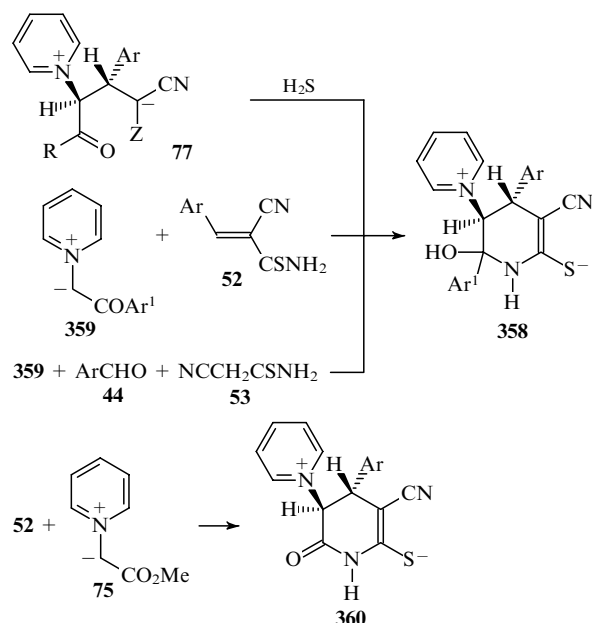


Описано взаимодействие пиридобензотиазола **356** с арилиденцианотиоацетамидами **52** при кипячении в этаноле или пиридине. Продукту реакции приписана структура **357**.²⁴¹



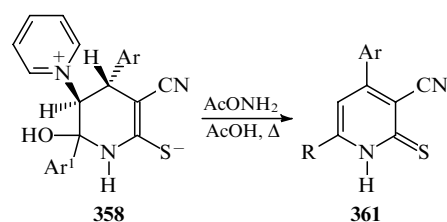
Илиды пиридиния, как упоминалось в разделе III, взаимодействуют с непредельными нитрилами с образованием бетаинов **77**, которые при действии сероводорода циклизуются в соответствующие пиридинтиолаты **358** с сохранением *транс*-псевдоаксиального расположения протонов C(3)H и C(4)H.⁵⁴ Эти же тиолаты получены взаимодействием

илидов пиридиния **359** с арилиденцианотиоацетамидами **52** или в результате трехкомпонентной реакции илидов **359** с альдегидами **44** и тиоамидом **53**.^{54, 242} Илид **75** с соединениями **52** образует бетаины **360**.^{194, 196}



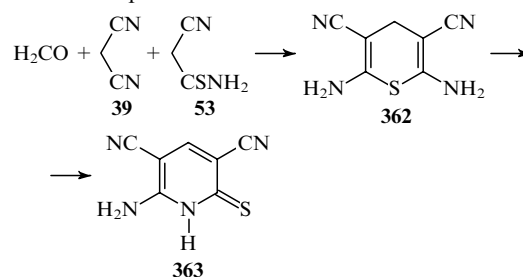
Частично стереохимические аспекты синтеза пиридиновых бетаинов обобщены в обзоре⁹; атропо- и стереоселективность образования таких соединений обсуждалась в работе²⁴³. Более подробно нуклеофильные реакции илидов пиридина рассмотрены в обзоре⁵⁶.

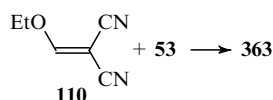
Все гидрированные пиридинтиолаты **358** при нагревании в уксусной кислоте с ацетатом аммония претерпевают элиминирование пиридина и дают соответствующие пиридинтионы **361**.^{54, 242, 244, 245}



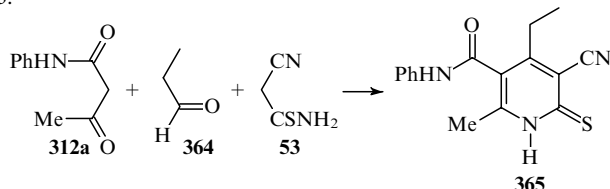
На основе взаимодействия илида пиридиния **359** ($\text{Ar}' = 3$ -пиридил) с 3-пиридилметиленидианотиоацетамидом разработан синтез алкалоида табака никотиллина и его аналогов.²⁴⁶

Для синтеза пиридинтионов, незамещенных в положении 4, можно использовать реакции с формальдегидом. Например, в результате трехкомпонентной конденсации формальдегида, малонитрила **39** и цианотиоацетамида **53**, получен¹⁵⁹ 2(1*H*)-пиридинтион **363** через стадию рециклизации 4*H*-тиопирана **362**. Соединение **363** было описано ранее как продукт реакции цианотиоацетамида **53** с этоксиметилденмалонитрилом **110**.²⁴⁷

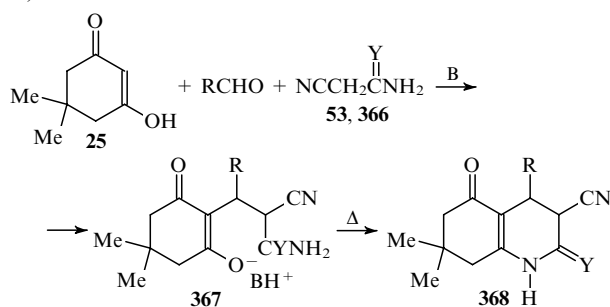




Трехкомпонентная конденсация алифатических альдегидов с карбонильными соединениями и циантио(селено)ацетамидами открыла путь к синтезу труднодоступных ранее 4-алкилзамещенных 2(1*H*)-пиридинтионов и -селенонов. Взаимодействие анилада ацетоуксусной кислоты **312a** с пропионовым альдегидом **364** и циантиоацетамидом **53** приводит к 4-этилзамещенному пиридину **365**.²⁴⁸

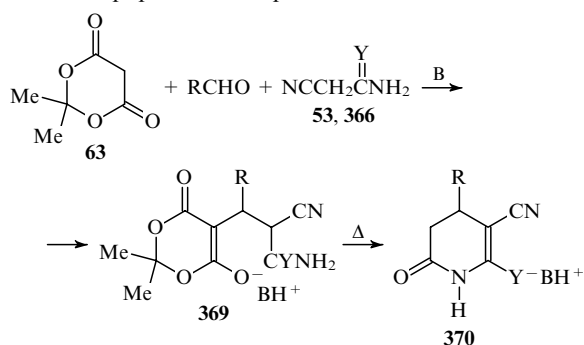


Димедон **25** взаимодействует с алифатическими альдегидами и цианоадами **53** или **366** с образованием соединений **367**, аналогичных описанному ранее арильным производным **55**. Соединения **367** можно рассматривать как аддукты димедона и алкилиденциантио(селено)ацетамидов, которые в данной реакции, по-видимому, образуются *in situ*. При повышении температуры соединения **367** циклизируются в 4-алкилзамещенные гексагидро-2(1*H*)-хинолинтонионы (селеноны) **368**.²⁴⁹



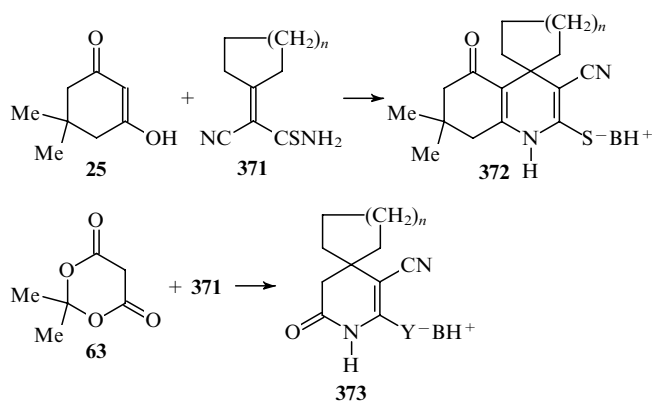
Y = S (**53**), Se (**366**).

Кислота Мелдрума **63** в этих условиях также образует аналогичные соли **369**, которые при повышении температуры циклизируются с деструкцией 1,3-диоксанового цикла и образованием гидрированных пиридонов **370**.²⁴⁹



Y = S (**53**), Se (**366**).

Использование соединений **371** — продуктов конденсации циклических кетонов с циантиоацетамидом — в реакции с дикарбонильными соединениями **25** и **63** дало возможность синтезировать интересные в стереохимическом отношении спиропроизводные гидрированных хинолинов **372** и пиридонов **373**.²⁴⁹



Анализ литературных данных показывает, что взаимодействие карбонильных соединений с α,β -непредельными нитрилами является весьма перспективным направлением исследований. Развитие этого направления позволяет синтезировать большое число разнообразных органических соединений, представляющих практический интерес, а также вносит существенный вклад в разработку теоретических вопросов органической химии.

Литература

1. F.Freeman. *Chem. Rev.*, **80**, 329 (1980)
2. F.Freeman. *Synthesis*, 925 (1981)
3. A.J.Fatiadi. *Synthesis*, 249 (1986)
4. A.J.Fatiadi. *Synthesis*, 749 (1987)
5. И.И.Грандберг, Л.К.Денисов, О.А.Попова. *Химия гетероцикл. соединений*, 147 (1987)
6. А.Я.Страков, Э.Ю.Гудринице, И.А.Стракова. *Химия гетероцикл. соединений*, 723 (1988)
7. Ф.С.Бабичев, Ю.А.Шаранин, В.П.Литвинов, В.К.Промоненков, Ю.М.Воловенко. *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и C—H-, O—H- и S—H-групп*. Наукова думка, Киев, 1985
8. Ф.С.Бабичев, Ю.А.Шаранин, В.К.Промоненков, В.П.Литвинов, Ю.М.Воловенко. *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и аминогрупп*. Наукова думка, Киев, 1987
9. В.П.Литвинов, В.К.Промоненков, Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов. В кн. *Органическая химия. Т.17. (Итоги науки и техники)*. Изд-во ВИНТИ, Москва, 1989. С.72
10. Z.Rapport, D.Ladkani. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2595 (1974)
11. Ю.А.Шаранин, В.К.Промоненков, Л.Г.Шаранина. *Журн. орг. химии*, **18**, 625 (1982)
12. Е.Г.Николаев, О.Е.Насакин, П.Б.Терентьев, Б.А.Хаскин, В.Г.Петров. *Журн. орг. химии*, **20**, 205 (1984)
13. О.Е.Насакин, Е.Г.Николаев, П.Б.Терентьев, А.Х.Булай, И.В.Лаврентьева. *Химия гетероцикл. соединений*, 653 (1987)
14. J.M.Ducker, M.J.Gunter. *Aust. J. Chem.*, **26**, 1551 (1973)
15. J.W.Van Dyke, H.R.Snyder. *J. Org. Chem.*, **27**, 3888 (1962)
16. H.Junek. *Monatsh. Chem.*, **96**, 1421 (1965)
17. A.A.Fadda, M.S.El-Houssini. *J. Indian Chem. Soc.*, **67**, 915 (1990)
18. И.Н.Назаров, С.И.Завьялов. *Журн. общ. химии*, **24**, 469 (1954)
19. H.Reinshagen. *Liebigs Ann. Chem.*, **681**, 84 (1965)
20. H.Dugas, M.E.Hazenber, Z.Valenta, K.Wiesner. *Tetrahedron Lett.*, 4931 (1967)
21. И.И.Кандрор, М.А.Галкина, И.О.Брагина, Б.Д.Лаврухин, Ю.Н.Белоконь, Ю.Г.Гололобов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2449 (1992)
22. P.M.Carabateas, R.P.Brundage, K.O.Gelotte, M.D.Gruett, R.P.Lorenz, C.J.Opalka, B.Singh, W.H.Thielking, G.L.Williams, G.Y.Lesher. *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 1849 (1984)
23. J.L.Soto, C.Seoane, N.Martin, M.Quinteiro. *Heterocycles*, **22**, 1 (1984)
24. Л.Г.Шаранина, В.П.Марштупа, Ю.А.Шаранин. *Химия гетероцикл. соединений*, 1420 (1980)

25. Л.Г.Шаранина, В.К.Промоненков, В.П.Марштупа, А.В.Пашенко, В.В.Пузанова, Ю.А.Шаранин, Н.А.Клюев, Л.Ф.Гусев, А.П.Гнатусина. *Химия гетероцикл. соединений*, 801 (1982)
26. Ю.А.Шаранин, Л.Н.Щербина, Л.Г.Шаранина, В.В.Пузанова. *Журн. орг. химии*, **19**, 163 (1983)
27. Ю.А.Шаранин, Л.Г.Шаранина, В.В.Пузанова. *Журн. орг. химии*, **19**, 2609 (1983)
28. Р.С.Вартанян, С.А.Карамян, Л.О.Аветян, Р.А.Акопян. *Арм. хим. журн.*, **39**, 608 (1986)
29. N.Martin-Leon, M.Quinteiro, C.Seoane, J.L.Soto. *Liebigs Ann. Chem.*, 101 (1990)
30. K.Higashiyama, H.Otomasu. *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1540 (1980)
31. В.Я.Гринштейн, Л.А.Шеринь. *Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим.*, 469 (1963)
32. J.S.A.Brunskill, A.De, D.F.Ewing. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 629 (1978)
33. V.Tornetta, G.Scipini, F.Guerrera, A.Bernardini. *Boll. Sedute Accad. Gioenia Sci. Natur. Catania*, **10**, 353 (1970); *Chem. Abstr.*, **78**, 620 (1973)
34. Ю.А.Шаранин, М.П.Гончаренко, А.М.Шестопапов. *Журн. орг. химии*, **21**, 2470 (1985)
35. Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов, В.Ю.Мортиков, Л.А.Родиновская, М.П.Гончаренко, В.К.Промоненков. *Журн. орг. химии*, **22**, 1962 (1986)
36. М.П.Гончаренко, Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов, А.В.Туров. *Журн. орг. химии*, **26**, 1578 (1990)
37. М.П.Гончаренко, Ю.А.Шаранин. *Журн. орг. химии*, **29**, 1465 (1993)
38. В.С.Chen. *Heterocycles*, **32**, 529 (1991)
39. J.D.Scribner, D.L.Smith, J.A.McCloskey. *J. Org. Chem.*, **43**, 2087 (1978)
40. R.A.Abramovitch. *Can. J. Chem.*, **37**, 361 (1959)
41. М.И.Кабачник, С.Т.Иоффе, Е.М.Попов, К.В.Вацуро. *Журн. общ. химии*, **31**, 2122 (1961)
42. М.П.Гончаренко, Ю.А.Шаранин, А.В.Туров. *Журн. орг. химии*, **29**, 1610 (1993)
43. H.Schafer, K.Gewald. *J. Prakt. Chem.*, **316**, 684 (1974)
44. Ю.А.Шаранин, В.К.Промоненков, А.М.Шестопапов, Ю.Т.Абраменко. В кн. *Новые химические средства защиты растений*. НИИТЭХИМ, Москва, 1979. С.4
45. Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов, В.К.Промоненков, Л.А.Родиновская. *Журн. орг. химии*, **20**, 1539 (1984)
46. V.P.Litvinov, Yu.A.Sharanin, A.M.Shestopalov. *Sulfur Lett.*, **3**, 99 (1985)
47. М.Ногради. *Стереохимия. Основные понятия и приложения*. Мир, Москва, 1984
48. F.A.Carey, M.E.Kuehne. *J. Org. Chem.*, **47**, 3811 (1982)
49. В.М.Потапов. *Стереохимия*. Химия, Москва, 1988
50. S.E.Abdou, H.A.Daboun. *Heterocycles*, **26**, 205 (1987)
51. J.E.Leffler. *The Reactive Intermediates of Organic Chemistry*. Interscience, New York, 1956. P.196; *Chem. Abstr.*, **51**, 4411 (1957)
52. S.Patai, Z.Rappoport. *J. Chem. Soc.*, 396 (1962)
53. А.М.Шестопапов, Ю.А.Шаранин, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 363 (1990)
54. А.М.Шестопапов, Ю.А.Шаранин, В.К.Промоненков. *Химия гетероцикл. соединений*, 370 (1990)
55. А.М.Шестопапов, Ю.А.Шаранин, Л.А.Родиновская, В.П.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **26**, 1571 (1990)
56. В.П.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **30**, 1572 (1994)
57. A.Michael, A.Ross. *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 4598 (1930)
58. R.Connor, D.B.Andrews. *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 2713 (1934)
59. S.Patai, Z.Rappoport. *J. Chem. Soc.*, 377 (1962)
60. В.Н.Борисов. В кн. *Современные проблемы органической химии*. (Под ред. К.А.Оглоблина). Изд-во ЛГУ, Ленинград, 1975. С.98
61. С.Патай, Ц.Раппопорт. В кн. *Химия алкенов*. Химия, Ленинград, 1969. С.260
62. H.Junek, M.Klade, W.Fabian. *Monatsh. Chem.*, **119**, 993 (1988)
63. H.Junek, H.Aigner. *Monatsh. Chem.*, **102**, 622 (1971)
64. R.Dworczak, H.Sterk, H.Junek. *Monatsh. Chem.*, **121**, 189 (1990)
65. H.Junek, G.Zuschnig, G.G.Thierrichter, H.Sterk. *Monatsh. Chem.*, **113**, 1045 (1982)
66. H.Junek, H.Sterk. *Tetrahedron Lett.*, 4309 (1968)
67. N.S.Girgis, G.E.H.Elgemie, G.A.M.Nawwar, M.H.Elnagdi. *Liebigs Ann. Chem.*, 1468 (1983)
68. G.E.H.Elgemie, Y.R.Bahia, G.A.Nawwar, S.Elgamal. *Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed.*, **320**, 223 (1987)
69. F.F.Abdel-Latif. *Indian J. Chem.*, **B30**, 363 (1991)
70. Ю.А.Шаранин, В.К.Промоненков, А.М.Шестопапов. *Журн. орг. химии*, **18**, 630 (1982)
71. J.Klosa. *Apoth.-Ztg.*, **4**, 55 (1952); *Chem. Abstr.*, **47**, 3853 (1953)
72. J.Klosa. *Arch. Pharm.*, **285**, 327 (1952); *Chem. Abstr.*, **48**, 2054 (1954)
73. Пат. 86635 ЧССР; *Chem. Abstr.*, **53**, 1383 (1959)
74. F.Litvan, W.G.Stoff. *Helv. Chim. Acta*, **42**, 878 (1959)
75. C.Martius, D.Nitz-Litzow. *Biochim. Biophys. Acta*, **12**, 134 (1953)
76. E.J.Valente, D.S.Eggleson. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **45**, 785 (1989)
77. N.Martin, C.Pascual, C.Seoane, J.L.Soto. *Heterocycles*, **26**, 2811 (1987)
78. H.W.Schmidt, H.Junek. *Liebigs Ann. Chem.*, 2005 (1979)
79. H.W.Schmidt, M.Kores. *Monatsh. Chem.*, **119**, 91 (1988)
80. H.W.Schmidt, M.Klade. *Liebigs Ann. Chem.*, 257 (1988)
81. M.A.Sofan, F.M.El-Taweel, A.G.Elagamey, M.H.Elnagdi. *Liebigs Ann. Chem.*, 935 (1989)
82. S.E.Zayed, A.-F.A.Harb, M.H.Elnagdi. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **57**, 1193 (1992)
83. О.Е.Насакин, Н.А.Любомирова, А.Н.Лыпчиков, В.П.Шевурдов, И.В.Моисеева. В кн. *Карбоциклические соединения в синтезе гетероциклов*. (Тез. докл. VI Всерос. конф.). Саратов, 1996. С.37
84. H.Junek, H.Aigner. *Z. Naturforsch. B, Chem. Sci.*, **25**, 1423 (1970)
85. R.Dworczak, H.Sterk, C.Kratky, H.Junek. *Chem. Ber.*, **122**, 1323 (1989)
86. Пат. 57-6432 Япония; *РЖХим.*, 16 О 112П (1983)
87. H.A.F.Daboun, S.E.Abdou, M.M.Hussein, M.H.Elnagdi. *Synthesis*, 502 (1982)
88. C.Seoane, J.L.Soto. *Heterocycles*, **14**, 337 (1980)
89. H.Junek, H.Aigner. *Chem. Ber.*, **106**, 914 (1973)
90. T.Fujimaki, H.Otomasu. *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1215 (1982)
91. K.Higashiyama, H.Otomasu. *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 648 (1980)
92. K.C.Joshi, F.Dandia, S.Baweja, A.Joshi. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1097 (1989)
93. K.C.Joshi, R.Jain, S.Arora. *J. Indian Chem. Soc.*, **65**, 277 (1988)
94. K.C.Joshi, R.Jain, K.Sharma, S.K.Bhattacharya, R.K.Goel. *J. Indian Chem. Soc.*, **65**, 202 (1988)
95. K.C.Joshi, R.Jain, S.Nishith. *Heterocycles*, **32**, 31 (1990)
96. Ю.Т.Абраменко, Н.А.Борщев, Н.Б.Всеволожская, А.В.Пашенко, В.К.Промоненков, Ю.А.Шаранин. В кн. *Новые химические средства защиты растений*. Изд-во НИИТЭХИМ, Москва, 1979. С.7
97. Ю.А.Шаранин. *Журн. орг. химии*, **16**, 2188 (1980)
98. В.К.Промоненков, С.В.Отчеванная, В.К.Завьялова, В.П.Литвинов, Ю.А.Шаранин. В кн. *Химия и технология пиридинсодержащих пестицидов*. (Тез. докл. Всесоюз. конф.). Черногловка, 1988. С.102
99. В.К.Промоненков, М.Р.Хикуба, Ю.А.Шаранин. В кн. *Химия и технология пиридинсодержащих пестицидов*. (Тез. докл. Всесоюз. конф.). Черногловка, 1988. С.126
100. А.М.Шестопапов, Ю.А.Шаранин, М.Р.Хикуба, В.Н.Нестеров, В.Е.Шкловер, Ю.Т.Стручков, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 205 (1991)
101. S.Marchalin, F.Pavlikova, D.Ilavsky. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **54**, 1336 (1989)
102. S.Marchalin, D.Ilavsky, M.Bruncko. *Monatsh. Chem.*, **120**, 1101 (1989)
103. S.Marchalin, D.Ilavsky, J.Kovac, M.Bruncko. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **55**, 718 (1990)
104. N.M.Abed, E.A.A.Hafez, I.Elsakka, M.H.Elnagdi. *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 1261 (1984)
105. N.S.Ibrahim. *Heterocycles*, **24**, 935 (1986)
106. N.M.Abed, N.S.Ibrahim, M.N.Elnagdi. *Z. Naturforsch. B, Chem. Sci.*, **41**, 925 (1986)
107. M.H.Elnagdi, R.M.Abdel-Motaleb, M.Mustafa, M.F.Zayed, E.M.Kamel. *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1677 (1987)
108. G.E.H.Elgemie, A.E.-K.Gohar, H.A.Regaila, H.A.Elfahhad. *Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed.*, **312**, 131 (1988)

109. J.L.Marco, N.Martin, A.Martinez-Grau, C.Seoane, A.Albert, F.H.Cano. *Tetrahedron*, **50**, 3509 (1994)
110. J.L.Marco, I.Fernandez, N.Khiar, P.Fernandez, A.Romero. *J. Org. Chem.*, **60**, 6678 (1995)
111. A.K.El-Shafei, A.A.Sultan, A.M.Soliman. *Sohag Pure Appl. Sci. Bull.*, **9**, 11 (1993); *Chem. Abstr.*, **122**, 213993 (1995)
112. M.G.Assy, S.A.Youssif, N.H.Ouf. *Pol. J. Chem.*, **69**, 896 (1995)
113. A.A.Hataba. *Pol. J. Chem.*, **70**, 41 (1996)
114. M.G.Assy, N.H.Ouf, R.M.Fikry. *Pol. J. Chem.*, **69**, 892 (1995)
115. M.G.Assy, M.M.Hassanien, S.A.Zaki. *Pol. J. Chem.*, **69**, 371 (1995)
116. M.G.Assy, E.Abdel-Ghani. *Pol. J. Chem.*, **69**, 685 (1995)
117. A.A.A.Elbannany, A.A.H.Ibrahim. *Pharmazie*, **41**, 144 (1986)
118. F.M.Abdelrazek, Z.E.-S.Kandeel, Z.M.H.Hilmy, M.H.Elnagdi. *Synthesis*, 432 (1985)
119. M.K.A.Ibrahim, M.R.H.El-Moghayar, M.A.F.Sharaf. *Indian J. Chem.*, **B26**, 216 (1987)
120. M.K.A.Ibrahim. *J. Indian Chem. Soc.*, **66**, 395 (1989)
121. G.Tacconi, G.Gatti, G.Desimoni, V.Messori. *J. Prakt. Chem.*, **322**, 831 (1980)
122. H.F.Zohdi, A.H.H.Elghandour, N.M.Rateb, M.M.M.Saltam. *J. Chem. Res. (S)*, 396 (1992)
123. А.С.Полянская, Р.И.Бодина, В.Ю.Щадрин, Н.И.Абоскалова. *Журн. орг. химии*, **20**, 2481 (1984)
124. K.Z.El-Shahat, K.M.H.Hilmy, F.M.A.Razek, M.H.Elnagdi. *Chem. Ind.*, 33 (1984)
125. B.Eistert, W.Reiss. *Chem. Ber.*, **87**, 92 (1954)
126. Л.Н.Соколова, А.С.Полянская, Н.И.Абоскалова. В кн. *XXVII Герценовские чтения: химия*. ЛПИ, Ленинград, 1975. С.25
127. Л.Н.Соколова, А.С.Полянская, Н.И.Абоскалова, З.И.Демирева, З.А.Абдулкина, И.А.Пятницкая. В кн. *XXX Герценовские чтения: химия*. ЛПИ, Ленинград, 1977. С.59
128. T.D.Metchkov, Z.I.Demireva, T.V.Panayotova. *C. R. Acad. Bulg. Sci.*, **39**, 51 (1986)
129. Н.И.Вальтер, Г.Д.Крапивин, В.Е.Заводник, Т.Я.Каклюгина, В.Г.Кульневич. В кн. *Ароматическое нуклеофильное замещение. (Тез. докл.)*. Новосибирск, 1989. С.173; *РЖХим.*, 23 Ж 324 (1989)
130. Г.В.Клокол, Л.Г.Шаранина, В.К.Промоненков, Т.Ф.Пономарева, Ю.А.Шаранин. В кн. *Химия и технология гетерокумуленов (нитрилы, изоцианаты и др.) для производства химических средств защиты растений. (Тез. докл. Всесоюз. совещ.)*. ВДНХ СССР, Москва, 1985. С.50
131. Л.Г.Шаранина, В.Н.Нестеров, Г.В.Клокол, Л.А.Родиновская, В.Е.Шкловер, Ю.А.Шаранин, Ю.Т.Стручков, В.К.Промоненков. *Журн. орг. химии*, **22**, 1315 (1986)
132. M.H.Elnagdi, A.M.A.A.Fatma, M.Y.Youssef. *J. Prakt. Chem.*, **331**, 971 (1989)
133. F.F.Abdel-Latif, M.M.Masahaly, E.H.El-Gawish. *J. Chem. Res. (S)*, 178 (1995)
134. Ю.А.Шаранин, Г.В.Клокол. *Химия гетероцикл. соединений*, 277 (1983)
135. Ю.А.Шаранин, Г.В.Клокол. *Журн. орг. химии*, **20**, 2448 (1984)
136. В.А.Топчий, Г.В.Клокол, Ю.А.Шаранин. В кн. *XVII Украинская конф. по органической химии. Ч.1. (Тез. докл.)*. Харьков, 1995. С.160
137. K.Hoesch. *Berichte*, **48**, 1122 (1915)
138. П.Е.Сперри, А.С.Дюбуа. В кн. *Органические реакции. Т. 5*. Изд-во иностр. лит., Москва, 1951. С.284
139. W.D.Langley, R.Adams. *J. Am. Chem. Soc.*, **44**, 2320 (1922)
140. А.Н.Кост, Б.М.Шейман, А.П.Терентьев. *Журн. общ. химии*, **29**, 2310 (1959)
141. K.Sato, T.Amakasu, S.Abe. *J. Org. Chem.*, **29**, 2971 (1964)
142. Ю.А.Шаранин, Г.В.Клокол. *Журн. орг. химии*, **19**, 1782 (1983)
143. Г.В.Клокол, Л.Г.Шаранина, В.Н.Нестеров, В.Е.Шкловер, Ю.А.Шаранин, Ю.Т.Стручков. *Журн. орг. химии*, **23**, 412 (1987)
144. A.G.A.Elagamey, S.Z.A.Sowellim, F.M.A.El-Taweel, M.H.Elnagdi. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **53**, 1534 (1988)
145. Ю.А.Шаранин, Г.В.Клокол. *Журн. орг. химии*, **18**, 2005 (1982)
146. F.F.Abdel-Latif. *Indian J. Chem.*, **B29**, 664 (1990)
147. A.G.A.Elagamey, F.M.A.El-Taweel. *Indian J. Chem.*, **B29**, 885 (1990)
148. J.Bloxham, C.P.Dell, C.W.Smith. *Heterocycles*, **38**, 399 (1994)
149. H.A.A.Abdel. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **55**, 95 (1992); *РЖХим.*, 14 Ж 251 (1993)
150. A.G.A.Elagamey, F.M.A.El-Taweel, S.Z.A.Sowellim, M.A.Sofan, M.H.Elnagdi. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **55**, 524 (1990)
151. A.M.El-Agrody. *J. Chem. Res. (S)*, 280 (1994)
152. Пат. 618206 Европа; *Chem. Abstr.*, **122**, 9869 (1995)
153. Пат. 619314 Европа; *Chem. Abstr.*, **122**, 31327 (1995)
154. Пат. 3097213 США; *РЖХим.*, 12 Н 257П (1965)
155. Пат. 12901 Япония; *РЖХим.*, 12 Н 568П (1968)
156. A.M.El-Torgoman, S.M.El-Kousy, Z.El-Shahat Kandeel. *Z. Naturforsch. B. Chem. Sci.*, **42**, 107 (1987)
157. Ю.А.Шаранин, М.П.Гончаренко. *Журн. орг. химии*, **24**, 460 (1988)
158. N.M.Fathy, M.F.M.Abdel, G.E.H.Elgeimeie. *Arch. Pharm. Chemi. Sci. Ed.*, **321**, 509 (1988)
159. M.Elnagdi, A.F.A.Harb, A.H.H.Elghandour, A.H.M.Hussein, S.A.M.Metwally. *Gazz. Chim. Ital.*, **122**, 299 (1992)
160. Y.Tominaga, M.Kawabe, A.Hosomi. *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1325 (1987)
161. V.Ram, M.Verma. *Indian J. Chem.*, **B29**, 624 (1990)
162. V.J.Ram, N.Haque, S.S.Kumar, F.A.Hussaini, F.Shoeib. *Indian J. Chem.*, **B32**, 924 (1993)
163. А.Я.Ильченко, Р.Е.Ковальчук, В.И.Крохтяк, Л.М.Ягупольский. *Журн. орг. химии*, **17**, 2630 (1981)
164. А.В.Кропачев, А.Я.Ильченко, В.И.Попов. *Укр. хим. журн.*, **55**, 69 (1989)
165. S.A.S.Ghozlan, M.H.Mohamed, A.Y.Soliman, H.Bakeer. *Gazz. Chim. Ital.*, **119**, 95 (1989)
166. V.P.Litvinov, L.A.Rodinovskaya, Yu.A.Sharanin, A.M.Shestopalov, A.Sening. *Sulfur Rep.*, **13**, 1 (1992)
167. K.Hartke, W.F.Richter, T.Kampchen. *Chem. Ber.*, **122**, 669 (1989)
168. A.Sakurai, Y.Motomura, H.Midorikawa. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 973 (1973)
169. S.Kambe, K.Saito, A.Sakurai. *Synthesis*, 366 (1980)
170. N.Latif, F.M.Asaad, N.S.Girgis. *Indian J. Chem.*, **B20**, 463 (1981)
171. O.H.Hishamat, F.M.Abdel Galil, D.S.Farrad. *Arch. Pharm. Chemi. Sci. Ed.*, **320**, 562 (1987)
172. S.M.Zayed, A.Attia. *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 129 (1983)
173. Заявка 58-15914 Япония; *РЖХим.*, 12 О 117П (1984)
174. K.Saito, S.Kambe, A.Sakurai, H.Midorikawa. *Synthesis*, 211 (1981)
175. M.A.Michael, J.Becher, I.Winckelmann. *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 1651 (1983)
176. N.M.Fathy, G.H.Elgeimeie. *J. Chem. Eng. Data*, **33**, 218 (1988)
177. A.Attia, M.Michael. *Pharmazie*, **37**, 551 (1982)
178. H.H.Otto, O.Rinus, H.Schmelz. *Monatsh. Chem.*, **110**, 115 (1979)
179. H.H.Otto, O.Rinus, H.Schmelz. *Arch. Pharm. Chemi. Sci. Ed.*, **312**, 548 (1979)
180. B.Singh. *Heterocycles*, **23**, 1479 (1985)
181. Я.Ф.Фрейманис. В кн. *Химия енаминокетонров, енаминоиминов, енаминоитионов*. Зинатне, Рига, 1974. С.172
182. H.Mohrle, H.J.Novak. *Arch. Pharm. Chemi. Sci. Ed.*, **315**, 1042 (1982)
183. Y.Tominaga, S.Kohra, H.Okuda, A.Ushirogouchi, Y.Matsuda, G.Kobayashi. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 122 (1984)
184. H.Brauniger, R.Plagemann, H.-D.Schälicke, K.Peseke. *Wiss. Z. Wilhelm Pieck Univ., Rostok, Naturwiss. R.*, **35**, 34 (1986); *РЖХим.*, 7 Ж 294 (1988)
185. Y.Akiyama, J.Abe, T.Takano, T.Kawasaki, M.Sakamoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2821 (1984)
186. E.E.Garcia. *Synth. Commun.*, **3**, 397 (1973)
187. K.Nagahara, A.Takada. *Heterocycles*, **9**, 197 (1978)
188. M.Gogoi, P.Bhuyan, J.S.Sandhu, J.Baruah. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1549 (1984)
189. А.А.Краузе, Э.Э.Лиепиньш, З.А.Калме, Ю.Э.Пелчер, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 1504 (1984)
190. J.L.Soto, C.Seoane, P.Zamorano, M.J.Rubio, A.Monforte, M.Quinteiro. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1681 (1985)
191. H.A.Hammouda, A.M.El-Reedy, S.M.Hussain. *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 1203 (1986)
192. N.Martin, C.Seoane, J.L.Soto. *Heterocycles*, **23**, 2013 (1985)
193. Заявка 3015219 ФРГ; *РЖХим.*, 18 О 131 (1982)
194. А.М.Шестопапов, О.П.Богомолова, В.П.Литвинов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1630 (1991)
195. А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов, Л.А.Родиновская, Ю.А.Шаранин. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 146 (1991)

196. В.П.Литвинов, А.М.Шестопапов, Л.А.Родиновская, В.Ю.Мортиков. В кн. *Тез. докл. IV Всесоюз. конф. по химии азотсодержащих гетероциклических соединений*. Новосибирск, 1987. С.224
197. Ю.А.Шаранин, В.К.Промоненков, А.М.Шестопапов. *Журн. орг. химии*, **18**, 1782 (1982)
198. Ю.А.Шаранин, В.К.Промоненков, А.М.Шестопапов. *Журн. орг. химии*, **18**, 2003 (1982)
199. R.Mayer, J.Jentzsch. *Angew. Chem.*, **74**, 292 (1962)
200. Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов, В.Н.Нестеров, Ю.Т.Стручков, В.Е.Шкловер, В.К.Промоненков, В.Ю.Мортиков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1768 (1985)
201. Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов, В.К.Промоненков. *Журн. орг. химии*, **20**, 2012 (1984)
202. В.П.Литвинов, В.К.Промоненков, Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов, Л.А.Родиновская, В.Ю.Мортиков, В.С.Богданов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2101 (1985)
203. 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. *Журн. орг. химии*, **21**, 1963 (1985)
204. G.E.H.Elgemeie, H.A.Elfahham, H.A.Nabey. *Sulfur Lett.*, **9**, 47 (1989)
205. M.H.Elnagdi, F.M.Abdelrazek, N.S.Ibrahim, A.W.Erian. *Tetrahedron*, **45**, 3597 (1989)
206. H.Vieweg, S.Leistner, G.Wagner. *Pharmazie*, **43**, 358 (1988)
207. I.M.A.Awad, A.E.Abdel-Rahman, E.A.Bakhite. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **57**, 293 (1991)
208. G.E.H.Elgemeie, H.A.Regaila, N.Shehata. *Sulfur Lett.*, **9**, 253 (1989)
209. Ю.А.Шаранин, В.К.Промоненков, А.М.Шестопапов, В.Н.Нестеров, С.Н.Меленчук, В.Е.Шкловер, Ю.Т.Стручков. *Журн. орг. химии*, **25**, 622 (1989)
210. Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов, В.Н.Нестеров, С.Н.Меленчук, В.К.Промоненков, В.Е.Шкловер, Ю.Т.Стручков, В.П.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **25**, 1323 (1989)
211. Ю.А.Шаранин, В.Д.Дяченко, А.В.Туров, В.П.Литвинов. *Укр. хим. журн.*, **54**, 615 (1988)
212. В.Д.Дяченко, В.Н.Нестеров, Ю.Т.Стручков, Ю.А.Шаранин, В.Е.Шкловер. *Журн. общ. химии*, **59**, 881 (1989)
213. Ю.А.Шаранин, В.Д.Дяченко. *Укр. хим. журн.*, **56**, 287 (1990)
214. Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов. *Журн. орг. химии*, **25**, 1331 (1989)
215. Ю.А.Шаранин, Л.А.Родиновская, В.П.Литвинов, В.К.Промоненков, В.Ю.Мортиков, А.М.Шестопапов. *Журн. орг. химии*, **21**, 683 (1985)
216. A.A.Krauze. In *The 3th Conference of Young Scientists on Organic and Bioorganic Chemistry. (Book of Abstracts)*. Prague, 1984. P.83; *РЖХим.*, 6 Ж 211 (1985)
217. А.А.Краузе, Э.Э.Лиепиньш, Ю.Э.Пелчер, З.А.Калме, И.В.Дипан, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 95 (1985)
218. Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов, Л.А.Родиновская, В.Н.Нестеров, В.Е.Шкловер, Ю.Т.Стручков, В.К.Промоненков, В.П.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **22**, 2600 (1986)
219. U.Eisner, J.Kuthan. *Chem. Rev.*, **72**, 1 (1972)
220. Л.А.Родиновская, В.К.Промоненков, Ю.А.Шаранин, В.П.Литвинов. В кн. *Химия и технология гетерокумленов (нитрилы, изоцианаты и др.) для производства химических средств защиты растений. (Тез. докл. Всесоюз. совещ.)*. ВДНХ СССР, Москва, 1985. С.51
221. А.А.Краузе, Ю.Э.Пелчер, З.А.Калме, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 1694 (1984)
222. А.А.Краузе, Г.Я.Дубур. В кн. *Синтез и реакционная способность органических соединений серы. (Тез. докл. 17-й Всесоюз. конф.)*. Тбилиси, 1989. С.149
223. А.А.Краузе, Э.Э.Лиепиньш, Ю.Э.Пелчер, З.А.Калме, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 75 (1987)
224. И.Г.Штурм. В кн. *3-я Конф. молодых ученых химико-технологического факультета РПИ. (Тез. докл.)*. Рига, 1989. С.45
225. А.А.Краузе, Э.Э.Лиепиньш, Ю.Э.Пелчер, З.А.Калме, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 630 (1986)
226. V.N.Nesterov, V.E.Shklover, Yu.T.Struchkov, Yu.A.Sharanin, A.M.Shestopalov, L.A.Rodinovskaya. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **41**, 1191 (1985)
227. А.А.Краузе, Ю.Э.Пелчер, Э.Э.Лиепиньш, Г.Я.Дубур. В кн. *16-я Конф. по химии и технологии органических соединений серы и сернистых нефтей. (Тез. докл.)*. Рига, 1984. С.180
228. А.А.Краузе, Э.Э.Лиепиньш, Ю.Э.Пелчер, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 124 (1987)
229. G.E.H.Elgemeie, H.A.Elfahham, H.A.Nabey. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 4431 (1988)
230. В.Д.Дяченко, Ю.А.Шаранин, С.Г.Кривоколыско. *Журн. орг. химии*, **31**, 149 (1995)
231. В.В.Доценко, С.Г.Кривоколыско, В.Д.Дяченко, Ю.А.Шаранин. В кн. *XVII Украинская конф. по органической химии. Ч.1. (Тез. докл.)*. Харьков, 1995. С.155
232. В.Д.Дяченко, С.Г.Кривоколыско, В.Н.Нестеров, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1243 (1996)
233. Ю.А.Шаранин, М.П.Гончаренко, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов, А.В.Туров. *Журн. орг. химии*, **27**, 1996 (1991)
234. Г.В.Клокол, М.П.Гончаренко. В кн. *Тез. докл. IV Всесоюз. конф. по химии азотсодержащих гетероциклических соединений*. Новосибирск, 1987. С.222
235. М.П.Гончаренко, В.К.Промоненков, Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов. В кн. *Химия и технология пиридинсодержащих пестицидов. (Тез. докл. Всесоюз. конф.)*. Черноголовка, 1988. С.124
236. А.М.Шестопапов, М.П.Гончаренко, В.П.Литвинов, Ю.А.Шаранин. *Докл. АН СССР*, **314**, 1427 (1990)
237. В.П.Литвинов, Ю.А.Шаранин, М.П.Гончаренко, В.Д.Дяченко, А.М.Шестопапов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1888 (1991)
238. В.Н.Нестеров, В.Е.Шкловер, Ю.Т.Стручков, Ю.А.Шаранин, М.П.Гончаренко, В.Д.Дяченко. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 521 (1991)
239. А.А.Краузе. В кн. *Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов. Ч.2. (Межвуз. науч. сб.)*. Саратов, 1989. С.47
240. А.А.Краузе, Э.Э.Лиепиньш, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 115 (1990)
241. S.M.Hussain, A.M.El-Reedy, T.M.Adbin. *Gazz. Chim. Ital.*, **118**, 623 (1988)
242. А.М.Шестопапов, Ю.А.Шаранин, Л.А.Родиновская, В.П.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **26**, 1588 (1990)
243. А.М.Шестопапов, Л.А.Родиновская, В.П.Литвинов, Б.Буйницкий, М.Миколайчик. *Докл. РАН*, **323**, 1116 (1992)
244. А.М.Шестопапов, Л.А.Родиновская, Ю.А.Шаранин, В.П.Литвинов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2593 (1990)
245. А.М.Шестопапов, Ю.А.Шаранин, В.П.Литвинов, В.К.Промоненков. *Журн. общ. химии*, **59**, 2395 (1989)
246. Л.А.Родиновская, О.П.Богомолова, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов. *Докл. РАН*, **324**, 585 (1992)
247. Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов, Г.В.Клокол, В.Ю.Мортиков, А.С.Демерков. *Журн. орг. химии*, **24**, 854 (1988)
248. В.Д.Дяченко, С.Г.Кривоколыско, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1232 (1996)
249. В.Д.Дяченко. В кн. *Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов. (Тез. докл. VI Всерос. конф.)*. Саратов, 1996. С.8

REACTIONS OF CARBONYL COMPOUNDS WITH α,β -UNSATURATED COMPOUNDS AS A CONVENIENT ROUTE TO CARBO- AND HETEROCYCLES**Yu.A.Sharanin, M.P.Goncharenko, V.P.Litvinov***N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences**47, Leninsky Prosp., 117913 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)135–5328**T.G.Shevchenko Lugansk State Pedagogical Institute**2, Ul. Oboronnaya, 348011 Lugansk, Ukraine, Fax +38(064–2)55–3368*

The data on synthesis of carbo- and hetero-cyclic compounds by reactions of α,β -unsaturated nitriles with carbonyl compounds and activated phenols are reviewed. These reactions are shown generally to proceed as nucleophilic addition of the intermediate carbanion formed from carbonyl compound to double bond of unsaturated nitriles (Michael reaction) with subsequent transformation of intermediate Michael adduct. The basic pathways of transformation of these adducts to give target carbo- and heterocycles were discussed. The methods of regioselective control of cyclisation of Michael adducts giving 4H-pyrans or 1,4-dihydropyridines by changing reaction conditions are shown.

Bibliography — 249 references.

Received 17th March 1997