

Химия 3-цианопиридин-2(1H)-халькогенонов

В.П.Литвинов

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук
119911 Москва, Ленинский просп., 47, факс (495) 135 – 5328

Систематизированы и проанализированы опубликованные за последние 20 лет данные по методам синтеза и химическим свойствам 3-цианопиридин-2(1H)-халькогенонов. Особое внимание уделено использованию таких соединений в качестве строительных блоков для синтеза конденсированных *O,N,S*-гетероциклов.

Библиография — 277 ссылок.

Оглавление

I. Введение	645
II. Методы синтеза	646
III. Реакционная способность и химические превращения	657
IV. Области применения	664
V. Заключение	664

I. Введение

Производные пиридина и его конденсированных аналогов уже в течение многих лет находятся в центре внимания исследователей, что обусловлено практической полезностью таких соединений, прежде всего необычайно широким спектром биологической активности. В статье профессора Э.Лукевича,¹ посвященной 150-летию химии пиридина, отмечалось, что в конце 1990-х годов из 1500 наиболее популярных медицинских препаратов > 10% содержат в структуре активного компонента пиридиновый цикл. Среди них — витамины (*B*₃, *B*₆, PP), анальгетики, аналептики, антиаритмики, антисептики, антидепрессанты, спазмолитики, нейролептики, транквилизаторы и другие препараты самого разнообразного фармакологического действия. По этой причине не вызывает сомнений необходимость усовершенствования известных и поиска новых методов синтеза пиридинсодержащих субстратов, которые могут быть использованы в органическом синтезе в качестве «строительных блоков». Выявление синтетического потенциала таких соединений путем изучения их строения и реакционной способности позволит разработать удобные, экономичные и экологически безопасные способы получения новых производных пиридина, обладающих полезной биологической активностью.

В последнее время в химии гетероциклических соединений интенсивно исследуются функциональнозамещенные пиридинхалькогеноны. Этот своеобразный класс веществ представляет как теоретический интерес, так и практический. В частности, производные пиридинхалькогенонов являются субстратами для получения антидепрессантного и обезболи-

вающего препарата «буспирон», предотвращающего привыкание к наркотическим средствам, а также новых типов антагонистов кальция и антиоксидантов. Кроме того, эти соединения могут служить моделями окислительно-восстановительных коферментов НАД и НАДФ и субстратами для получения аналогов фолиевой кислоты, витамина *B*₆ и других биологически активных соединений. Производные 3-цианопиридин-2(1H)-тионов используются при получении красителей, пигментов, присадок к топливам и смазочным материалам, стабилизаторов для полимеров и лаков, кислотно-основных индикаторов в титриметрическом анализе и других практически важных веществ.

Наблюдающийся в последние 20 лет устойчивый интерес к химии пиридинхалькогенонов нашел отражение в появлении множества патентов, в публикации большого числа статей, частично систематизированных в обзорах^{2–14}, а также в многочисленных диссертационных исследованиях по этой тематике (см., например, работы^{15–19} последних двух лет).

Актуальность этого направления гетероциклической химии и отсутствие в мировой литературе обобщающего анализа его современного состояния и перспектив дальнейшего развития обусловили целесообразность написания настоящего обзора. В нем предпринята попытка систематизации и анализа современных (в основном полученных за последние 20 лет) данных по химии 3-цианопиридин-2(1H)-онов(тионов, селенонов).[†] Эти соединения содержат наряду с нитрильной функцией амидную, тиаамидную или селеноамидную группу с эндоциклическим атомом азота в вицинальном положении. Они являются удобными синтонами для синтеза разнообразных (в том числе труднодоступных другими путями) аннелированных гетероциклических систем. Основное внимание в обзоре уделено методам син-

В.П.Литвинов. Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией химии гетерофункциональных соединений ИОХ РАН. Телефон: (495)135–8837, e-mail: vpl@ioc.ac.ru
Область научных интересов: химия гетероциклических и биологически активных соединений.

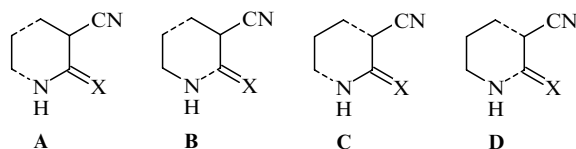
Дата поступления 28 ноября 2005 г.

[†] По современной номенклатуре ИЮПАК эти соединения следует называть 2-оксо(тиоксо,селеноксо)-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилами, однако в данной работе мы будем придерживаться исторически сложившегося названия.

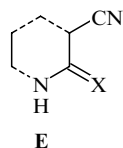
теза 3-цианопиридин-2(1*H*)-халькогенонов и их использованию в качестве строительных блоков в синтезе биологически активных соединений. Представлены различные формы таких соединений — ароматические, ди- и тетрагидрированные, гидратированные, а также енольные таутомеры. Физико-химические свойства и общие закономерности реакционной способности этого класса веществ были обсуждены ранее (см., например, обзор⁸) и нами не рассматриваются.

II. Методы синтеза

В основу систематизации методов получения гетероциклических соединений могут быть положены различные принципы — тип реагентов, механизм реакции и др. В настоящее время широко используется формально-логическая ретросинтетическая классификация, основанная на топологии образующихся связей. Формирование любой гетероциклической системы представляют с точки зрения замыкания конкретных связей исходя из предварительно подготовленных структурных блоков, что позволяет сравнить и оценить перспективность каждого способа, а также предложить новые, еще не исследованные направления. В рамках такого подхода весь материал по методам получения 3-цианопиридин-2(1*H*)-халькогенонов может быть сгруппирован в 6 разделов. Единичными примерами представлены способы введения или модификации заместителя в уже готовом пиридиновом субстрате и циклизации пятиуглеродного фрагмента с замыканием связи N—C. Основной массив данных относится к различным методам синтеза пиридинового цикла из двух частей, среди которых по количеству цитируемых работ можно выделить циклизации трех- и двухуглеродных фрагментов (3+2). В этих случаях наряду с замыканием связи N—C образуется новая углерод-углеродная связь: C(5)—C(4) (структуры **A**, **B**) или C(3)—C(4) (**C**, **D**).



Наряду с небольшой главой, посвященной синтезу пиридинового цикла из трех фрагментов (1+2+2) — структура **E**, рассмотрены примеры формирования пиридиновой системы с использованием реакций рециклизации.



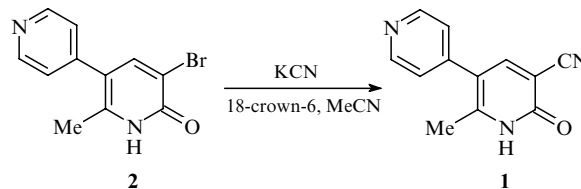
Следует отметить, что наиболее перспективные методы синтеза пиридинхалькогенонов, основанные на циклизации нескольких фрагментов, обычно осуществляются в условиях однократного (one-pot) синтеза. Эта цепь последовательных превращений функциональных групп, наращивания углеродной цепи и ее циклизация, в процессе осуществления которых не добавляется другой реагент, катализатор и не изменяется температура реакции, получила название каскадной гетероциклизации. Такая методология синтеза 3-цианопиридин-2(1*H*)-халькогенонов подробно обсуждена в обзоре².

1. Введение или модификация заместителя в готовом пиридиновом субстрате

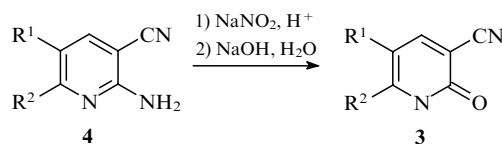
Самый прямой путь получения 3-цианопиридин-2-халькогенонов — введение или модификация заместителя в уже готовом пиридиновом субстрате. Однако поскольку исход-

ные соединения для таких синтезов труднодоступны, известно лишь несколько примеров такого подхода.

Так, замещение атома брома на цианогруппу использовано в простом методе получения препарата «милринон» (**1**). Реакция 3-бромпиридин-2(1*H*)-она **2** с цианидом калия в ацетонитриле гладко протекает в присутствии 18-краун-6-эфира.²⁰

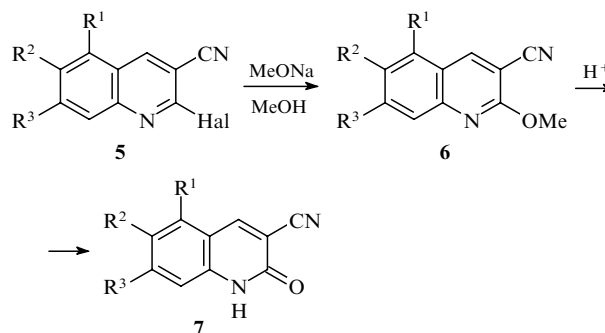


В ряде случаев исходные субстраты уже содержат нитрильную функцию в пиридиновом (хинолиновом) цикле. Например, для синтеза 3-цианопиридин-2(1*H*)-онов **3** были использованы различные замещенные 2-амино-3-цианопиридины **4**, превращение которых в пиридиноны включает реакцию диазотирования и последующее гидролитическое элиминирование молекулы азота.^{21, 22}



R¹ = Ar, Het; R² = Alk, OAlk, SAlk, OPh.

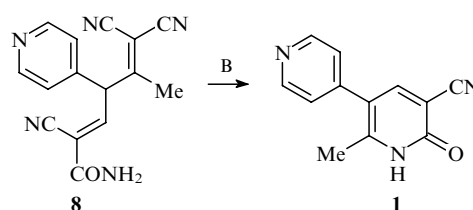
Метоксилированием 2-галоген-3-цианохинолинов **5** получен большой ряд 2-метоксипроизводных **6**, кислотный гидролиз которых приводит к 3-цианохинолинонам **7**.^{23–27}



R¹ = H, Alk, CN, NO₂, Hal; R² = H, Alk, Het, Hal, SO₃H; R³ = Het.

2. Циклизация пятиуглеродного фрагмента по связи N—C(6)

В литературе удалось найти единственный пример превращения ациклического предшественника — полифункционального олефина — в 3-цианопиридин-2-он. Это патентные данные о получении уже упомянутого выше препарата «милринон» (**1**) циклизацией амида трициано-1,4-диенкарбоновой кислоты **8**, сопровождаемой элиминированием малонитрила. Реакция протекает в EtOH в присутствии основания (**B**) — NaOH, Na₂CO₃ или EtONa, — выход продукта не указан.²⁸

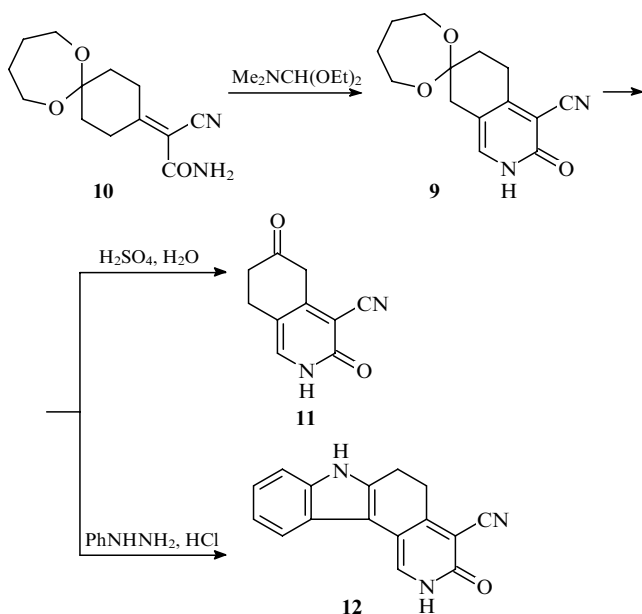


3. Синтез пиридинового цикла из двух фрагментов

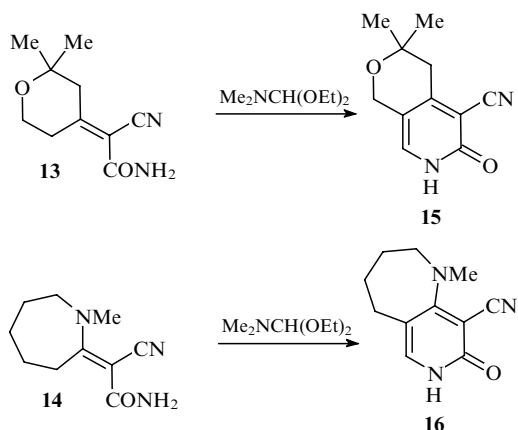
а. Циклизация четырех- и одноуглеродного фрагментов с замыканием связей N—C(6) и C(5)—C(6)

Первый в предложенной классификации вариант «сборки» молекулы 3-цианопиридин-2-халькогенона из двух частей — это циклизация фрагментов, содержащих 4 и 1 атомов углерода. В результате таких реакций замыкаются связи C(5)—C(6) и N—C(6) пиридинового кольца. Данный подход представлен одним типом примеров — взаимодействием неперделенных нитриламидов с ацеталем диметилформамида.

В работе²⁹ описан нетривиальный подход к синтезу тетрагидроизохинолинона **9** из нитриламида **10** и диэтилацетала диметилформамида. Этот подход позволил получить как изохинолиндион **11**, так и пиридо[3,4-с]карбазол **12**.



Аналогичная реакция нитриламидов **13** и **14** с диэтилацеталем ДМФА применена в синтезе пирано[3,4-с]пиридин-3-она **15**³⁰ и пиридо[4,3-а]азепин-3-она **16**³¹ соответственно:

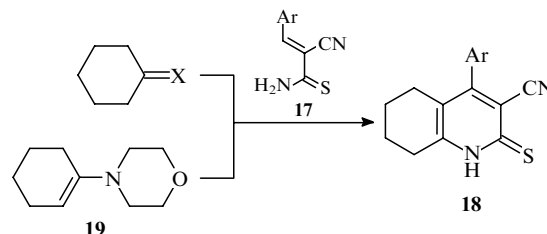


б. Циклизация трех- и двухуглеродных фрагментов с замыканием связей C(5)—C(4) и N—C

Формирование молекулы пиридина из двух- и трехуглеродных фрагментов с одновременным (или последовательным) замыканием связей C(4)—C(5) и N—C(6) достаточно часто применяется при синтезе 3-цианопиридин-2-халькогенонов. Обычно в качестве основного реагента используют арил-

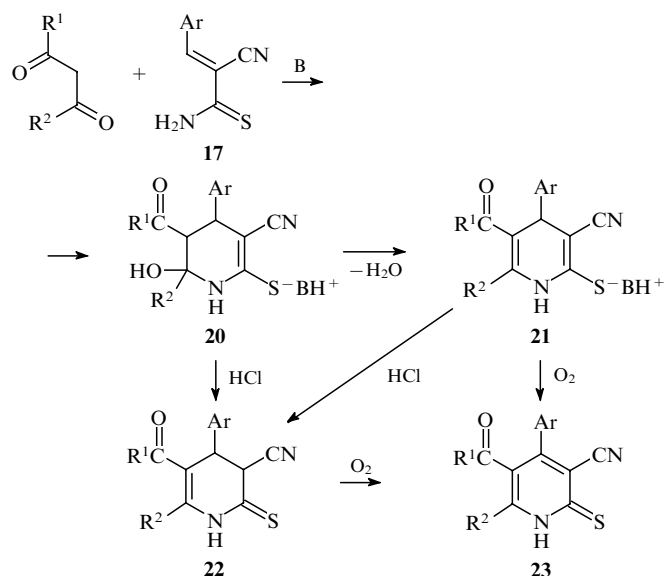
метиленцианотиоацетамида **17**, к которым «достраивают» двухуглеродный фрагмент.

Самым простым примером такого взаимодействия является синтез тетрагидрохинолинтионов **18** из (тио)циклогексанона или енамина **19**.³² Реакция протекает в метаноле при комнатной температуре, выходы составляют 78–86 %.



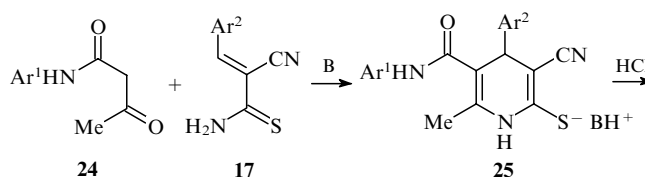
X = O, S; Ar = RC₆H₄ (R = H, 2-F, 4-F, 4-Cl, 4-Br, 4-MeO), 3-Py.

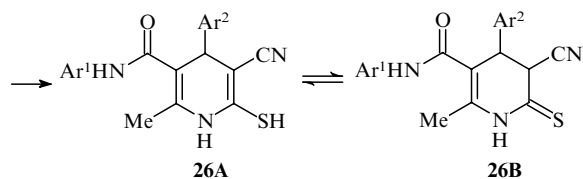
Аналогично реагируют с арилметиленцианотиоацетамидами **17** дикетоны и соответствующие енамины. В результате таких реакций получаются частично гидрированные 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы или их соли.^{11, 33–51} Промежуточно образующиеся тиолаты **20** могут быть выделены; последующая деградация приводит к 3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолатам **21**. При подкислении соли **20** и **21** превращаются в 3-циано-3,4-дигидропиридин-2-тиолаты **22**, которые в растворе дегидрируются с образованием 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов **23**. Енаминопроизводные дикетонов реагируют с амидами **17** в отсутствие основных катализаторов, при этом соответствующие 1,4-дигидропиридин-2-тиолаты получают с высокими выходами.



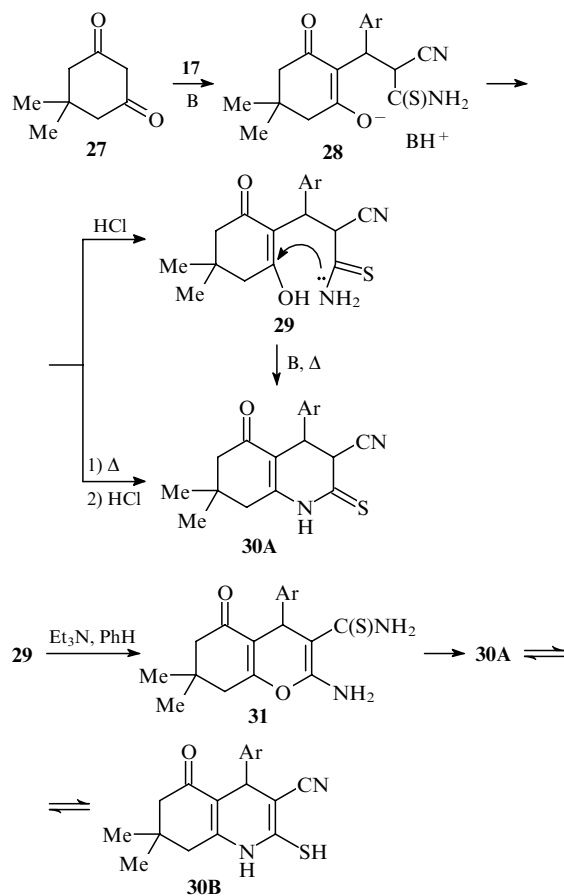
R¹ = R² = Alk.

К подобному типу реакций относится и взаимодействие (гет)арилметиленцианотиоацетамида **17** с аниламидами ацетоуксусной кислоты.^{52, 53} Благодаря наличию активированной двойной связи амида **17** легко вступают в реакцию Михаэля с аниламидами **24**, образуя после циклизации 1,4-дигидропиридин-2-тиолаты **25**. Последние при обработке HCl превращаются в тиолы, которые в ДМСО существуют в виде смеси таутомеров **26А** и **26В**.

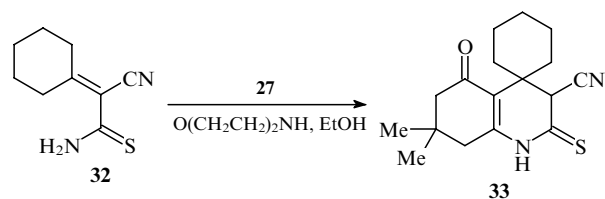




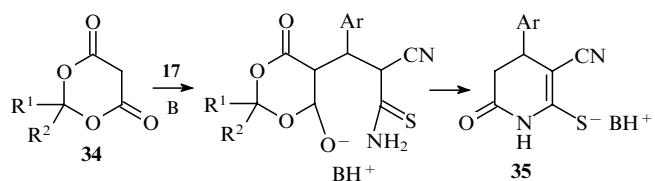
В синтезе различных 3-цианопиридин-2-халькогенонов довольно широко и успешно применяют и циклические 1,3-дикарбонильные соединения, в частности димедон (**27**). Использование димедона позволило выявить некоторые аспекты механизма его взаимодействия с арилметилендицианотиоацетамидами **17** (см., например, работы ^{7, 52, 54, 55}). В ряде случаев были выделены промежуточные аддукты Михаэля **28**, которые представляют собой достаточно стабильные соли, что позволило изучить их свойства. Так, при подкислении солей **28** образуются соединения **29**, нагревание которых в присутствии органического основания (либо непосредственное нагревание солей **28** с последующим подкислением) приводит к дигидропиридин-2-тионам **30A**. Следует отметить, что соединения **29** в неполярном растворителе (например, бензоле) в присутствии триэтиламина превращаются в замещенные тетрагидро-4*H*-бензо[*b*]пираны **31**. Последние являются кинетически контролируемые продуктами, способными в полярном растворителе (этанол) переходить в термодинамически контролируемые дигидропиридин-2-тионы **30A**, которые находятся в таутомерном равновесии с тиольной формой **30B**.



Димедон (**27**) был успешно использован в синтезе спиро-соединенного 3-цианопиридин-2(1*H*)-тиона из циклогексилидендицианотиоацетамида **32**. При проведении реакции в этаноле в присутствии морфолина был получен 3,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-4-спиро-1'-циклогексан-2(1*H*)-тион (**33**) с высоким выходом.^{52, 56}

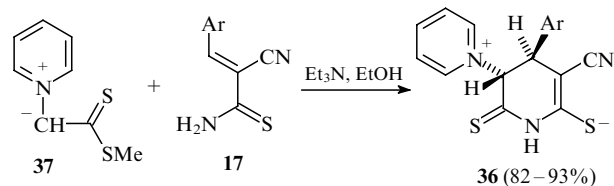


Примером использования других циклических 1,3-дикетонов в синтезе пиридинхалькогенонов данным способом является реакция арилметилендицианотиоацетамидов **17** (с кислотами Мельдрума **34**). Их взаимодействие осуществляется в этаноле в присутствии основания (пиперидина, *N*-метилморфолина), в этих условиях 4-арил-6-оксо-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолаты **35** образуются с выходами 85%; при проведении реакции в бензоле выходы продуктов снижаются до 30%.⁵⁷



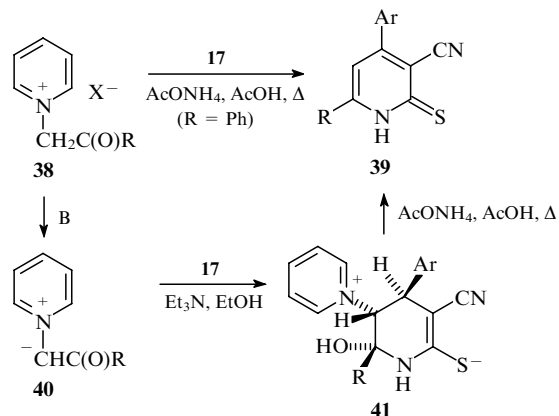
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}, \text{R}^1-\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5; \text{Ar} = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$.

В качестве двухуглеродного фрагмента могут выступать разнообразные илidy пиридиния.^{58–66} Например, осуществлен синтез *транс*-6-тиоксо-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатов **36** реакцией илidy пиридиния **37** с арилметилендицианотиоацетамидами **17**.^{51, 58, 59, 61}



$\text{Ar} = 4\text{-XC}_6\text{H}_4$ (X = HO, MeO, F, Cl, Br), 3-Py.

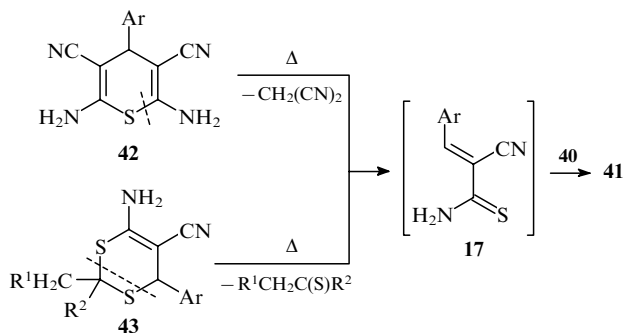
В процессе исследования этой реакции отмечено влияние условий на природу образующихся продуктов. Так, при нагревании амидов **17** с *N*-фенацилпиридиниевыми солями **38** в присутствии ацетата аммония в уксусной кислоте образуются 4,6-диарил-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы **39**.⁵⁸ Однако реакция илidy пиридиния **40**, генерированных из солей **38**, с теми же амидами **17** в этаноле в присутствии триэтиламина протекает высоко регио- и стереоселективно и приводит к *транс,транс*-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатам **41**.^{62–64} Последние при нагревании в уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония превращаются в тионы **39**.



$\text{R} = \text{Me}, \text{Ph}, \text{cyclo-C}_3\text{H}_5; \text{Ar} = \text{XC}_6\text{H}_4$ (X = H, 4-MeO, 4-NO₂, 2-F, 4-F, 4-Br), 3-Py.

В синтезе тиолатов **41** применены и илиды изохинолиния.⁶³

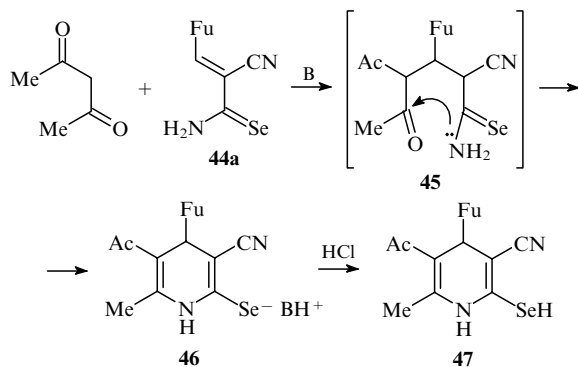
Следует отметить, что входящий в состав целевого пиридинхалькогена двухуглеродный фрагмент (непредельный тиаомид) достаточно часто «вычлняется» при рециклизации шестичленных циклических енаминонитрилов — 4*H*-пирана, 4*H*-тиопирана, 4*H*-селенопирана и 1,3-дитиациклогексена (см. работы 7, 8, 32, 35, 54, 67–81). В частности, обнаружено,¹¹ что при нагревании смеси 4*H*-тиопирана **42** и пиридиниевой соли **38** происходит распад тиопиранового цикла. Последующее взаимодействие образующихся при этом тиаоацетида **17** и илида пиридиния **40** (формально — кросс-рециклизация) приводит к стабильным 1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиола-там **41**.



$R^1, R^2 = \text{Alk}, (\text{CH}_2)_n$; Ar = Ph, 3-FC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄.

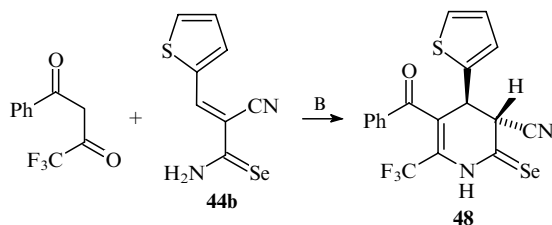
По аналогичной схеме протекает и реакция 1,3-дитиациклогекс-4-енов **43** с солью **38**. После отщепления тиокетона происходит¹¹ взаимодействие илидов пиридиния **40** с образующимися *in situ* тиаоидами **17**, стереоселективно приводящее к тиолатам **41**.

Описаны примеры использования и селенового аналога тиаоида **17**. Реакция ацетилацетона с 2-фурурилендицианоселеноацетамидом **44a** приводит (через промежуточные аддукт Михаэля **45** и стабильную соль **46**) к 5-ацетил-6-метил-4-(2-фурил)-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-селенолу (**47**) с выходом 80%.^{52, 82}

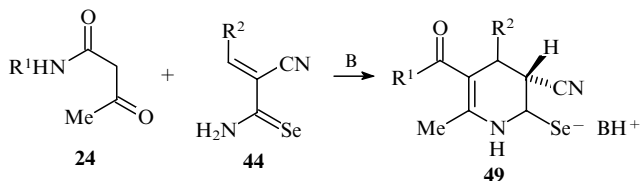


Fu = 2-фурил.

Разработан⁴⁰ метод синтеза *транс*-5-бензоил-4-(2-тиенил)-6-трифторметил-3-циано-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-селенона (**48**), заключающийся в обработке бензоилтрифторацетона 2-тиенилметилдицианоселеноацетамидом (**44b**) в присутствии *N*-метилморфолина (выход 78%).

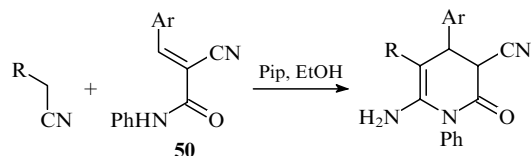


Региоселективно протекает также конденсация гетарилметилденцианоселеноацетамидов **44** с ацетоацетанилидом (**24**, $R^1 = \text{Ph}$) или ацетоацетамидом (**24**, $R^1 = \text{H}$) с образованием 1,4-дигидропиридин-2-селенолатов **49**.^{83, 84}



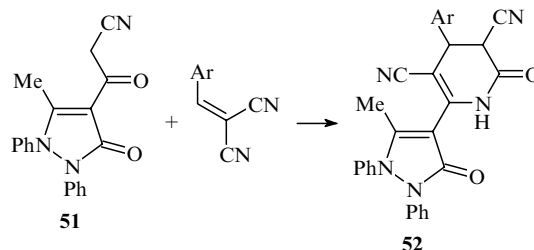
$R^1 = \text{H}, \text{Ph}$; $R^2 = \text{Het}$, B — морфолин.

Помимо представленного выше фрагмента $\text{CH}-\text{C}(\text{O})$, в качестве двухуглеродной компоненты может выступать группа CH_2CN . Так, в синтезе 3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-онов успешно использовано взаимодействие анилидов коричной и других 3-арил-2-цианоакриловых кислот **50** с CH -кислотами. Реакции протекают при кипячении в этаноле в присутствии пиперидина (Pip).⁸⁵

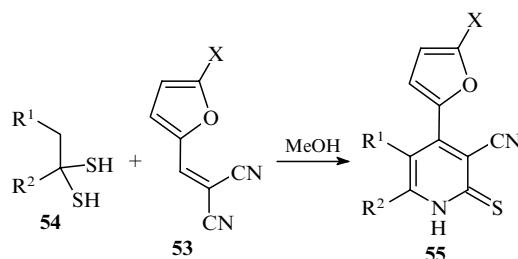


$R = \text{NC}, \text{EtO}_2\text{C}, \text{PhHNC}(\text{O}), 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})$.

В заключение этого раздела приведем интересные примеры использования непредельных динитрилов как «поставщиков» трех атомов углерода и атома азота в пиридиновый цикл. Динитрилы стирольного типа в реакции с 4-цианоацетилпиразолином **51** образуют замещенные 3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-тионы **52** (выходы до 75%).⁸⁶

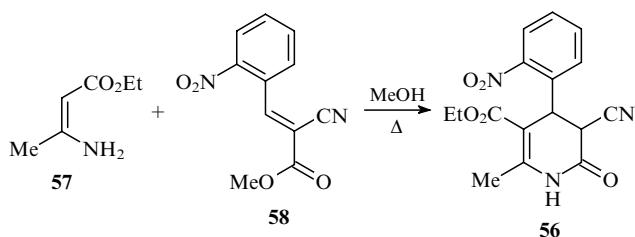


Осуществлено^{68, 70} также взаимодействия замещенных фурурилендицианомалонитрилов **53** с алициклическими и алифатическими *гем*-дитиолами **54**. В отличие от реакций с бензилиденмалонитрилами, в этом случае сразу образуются замещенные тетрагидрохинолинтионы **55**, а не соответствующие 1,3-дитиациклогексены (см. раздел II.5).



$R^1 = \text{H}, \text{Me}$; $R^2 = \text{Me}, \text{Et}$; $R^1-R^2 = (\text{CH}_2)_n$ ($n = 3-5$); $X = \text{H}, 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$; B — морфолин,⁶⁸ Et₂NH (см. ⁷⁰).

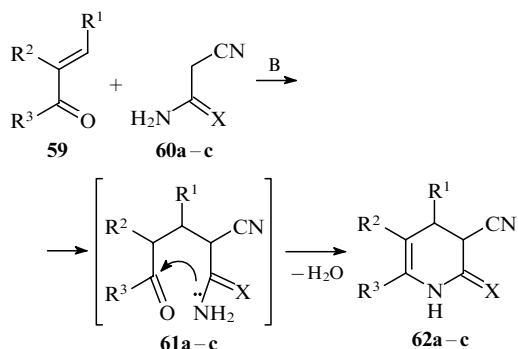
Единственным примером формирования молекулы 3-цианопиридин-2-халькогена из двух- и трехуглеродных фрагментов, при котором замыкаются связи C(4)–C(5) и N–C(2), является получение замещенного пиридола **56**. Продукт образуется из енамина **57** и непредельного нитрила **58** в результате реакции нуклеофильного присоединения.⁸⁷



в. Циклизация двух- и трехглеродных фрагментов с замыканием связей C(3)–C(4) и N–C

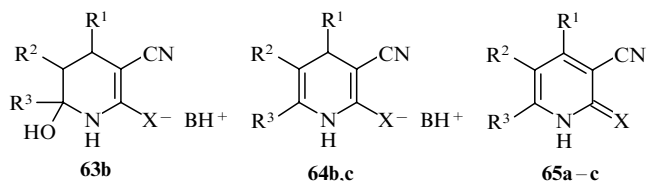
Самый распространенный подход к синтезу 3-цианопиридин-2(1*H*)-халькогенонов представляет собой формирование пиридиновой системы из двух фрагментов с замыканием связей C(3)–C(4) и N–C(6). Такие превращения осуществляются по механизму каскадной гетероциклизации и начинаются с присоединения 1,3-биснуклеофила — цианоацетамида, его тимо- или селеноаналога — к трехглеродному фрагменту. В качестве последнего могут выступать 1,3-бис-электрофилы — α,β -непредельные карбонильные и 1,3-дикарбонильные соединения в различных формах: альдегиды, кетоны и их енолы (в виде эфиров и солей); енамины; производные карбоновых кислот (эфиры, амиды и нитрилы).

Наибольшее число публикаций посвящено синтезу 3-цианопиридин-2(1*H*)-халькогенонов взаимодействием α,β -непредельных карбонильных соединений **59** с циано(тио,селоно)ацетамидами **60a–c**. Этот процесс протекает в присутствии катализаторов — органических оснований; промежуточно образующиеся аддукты Михаэля **61a–c** циклизуются в 3-цианодигидропиридин-2(1*H*)-халькогеноны **62a–c** с достаточно высокими выходами.



$R^1 - R^3 = H, \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}; X = O (a), S (b), Se (c); B$ — основание.

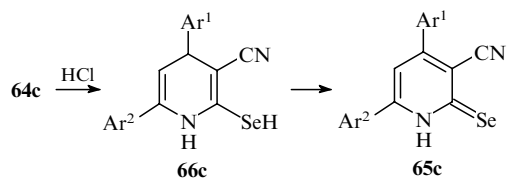
Впервые этим способом были получены 4,6-диарил- (см.^{88,89}) и 4-арил-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы.⁹⁰ В зависимости от условий реакции и природы реагентов могут быть выделены либо стабильные интермедиаты — соли **63** (для $X = S$) или солевые формы соединений **62** — дигидропиридины **64** (для $X = S, Se$), либо дегидрированные продукты **65**. При выделении соединений **61** (или **63**) происходит их окисление (дегидрирование) в соли **64** под действием кислорода воздуха.



В случае реакции цианоацетамида (**60a**) с непредельными (гетеро)ароматическими кетонами **59** ($R^1, R^3 = \text{Ar}, \text{Het}; R^2 = H$) аддукты Михаэля — амиды **61a** — удается выделить в чистом виде.^{91,92} При нагревании в уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония они циклизуются в пиридоны **62a**, которые при окислении дегидрируются в пиридоны **65a**.

При получении производных 3-цианопиридин-2(1*H*)-тиона (см., например, работы^{93–98}) авторы варьировали как условия реакций, так и природу основания (катализатора). Так, применение алкоксидов натрия в кипящем спирте привело к пиридинтионам **65b**,^{89,99–101} а использование эквивалентного количества органического основания, играющего роль не только катализатора, но и стабилизирующего агента, в этаноле при 20°C — к солям **63b** и **64b**,^{90,93,95–98,102} При подкислении солей **64b** соляной кислотой образуются 3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-тионы **62b**, окисляющиеся атмосферным кислородом в тионы **65b**.

В аналогичных условиях из халконов **59** ($R^1, R^3 = \text{Ar}, R^2 = H$) и цианоселеноацетамида **60c** в присутствии избытка *N*-метилморфолина получают только 1,4-дигидропиридин-2-селенолаты **64c** (выходы до 90%).^{52,103,104} Обработка последних HCl приводит к 1,4-дигидропиридин-2-селенолам **66c** — таутомерам дигидропиридин-2(1*H*)-селенонов **62c**, легко окисляющимся на воздухе в соответствующие пиридинселеноны **65c**.



Следовательно, в каждом конкретном случае необходимо учитывать специфику используемых субстрата и реагента.

В табл. 1 представлены примеры получения различных производных 3-цианопиридин-2-халькогенонов. Во всех случаях реагентом выступает циано(тио,селоно)ацетамид **60**, а широкий набор исходных 1,3-бисэлектрофилов демонстрирует перспективность использования данного подхода. Ниже рассмотрены приведенные в табл. 1 варианты этой реакции.

К α,β -непредельным карбонильным фрагментам могут быть аннелированы различные гетеро- и карбоциклы, в том числе стероиды. При взаимодействии циклического непредельного кетона **67** с цианотиоацетамидом (**60b**) в метаноле в присутствии метилата натрия не удается выделить промежуточно образующихся 3,4-дигидропиридинов (см. табл. 1, пример 1).^{105–108} Однако из аналогичного по структуре изохроман-4-она **68** и амида **60a** получены 3,4-дигидро-3-цианоизохромано[3,4-*b*]пиридин-2(1*H*)-оны **69**, превращенные затем в их дегидрированные аналоги **70** (пример 2).¹⁰⁹

Описан^{110,111} синтез нафтиридинтионов **71** из 2-арил-метилиденхинуклидин-3-онов **72** и цианотиоацетамида (**60b**) (пример 3 в табл. 1). Первоначальные продукты реакции — 4-арил-3-циано-5,8-этан-1,4,5,6,7,8-гексагидро-1,5-нафтиридин-2-тиолаты пиперидиния **73** при обработке соляной кислотой превращаются в 4-арил-3-циано-5,8-этан-1,4,5,6,7,8-гексагидро-1,5-нафтиридин-2(1*H*)-тионы (**74**), находящиеся в таутомерном равновесии с бетаинами **75**. При нагревании солей **73** или бетаинов **75** в этаноле в присутствии HCl происходит их дегидрирование с образованием соединений **71**.

Таблица 1. Синтез производных 3-цианопиридин-2-халькогенонов с участием цианоацетамидов $\text{NCCH}_2\text{C}(=\text{X})\text{NH}_2$ (**60a–c**).

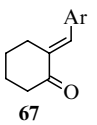
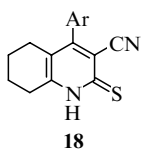
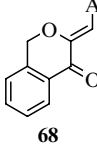
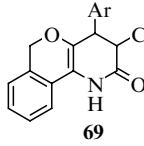
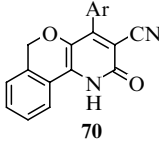
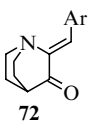
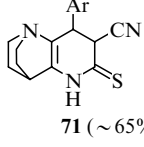
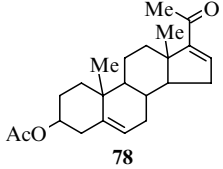
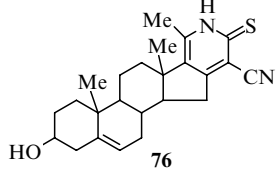
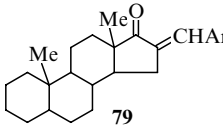
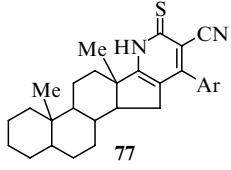
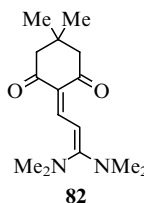
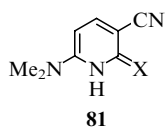
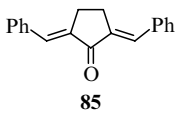
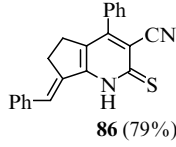
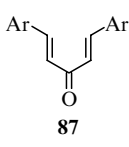
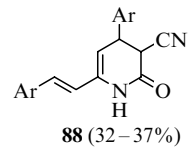
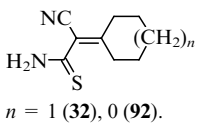
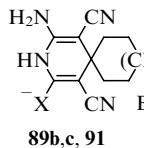
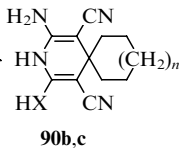
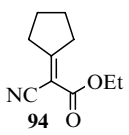
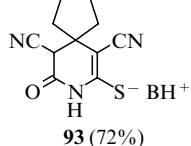
При- мер	1,3-Бисэлектрофил	X	Условия реакции	Интермедиаты и продукты (выходы)	Ссылки
1		S	MeONa, MeOH		105–108
2		O	Pip, EtOH, Δ	 $\xrightarrow[\Delta]{\text{Se}}$ 	109
3		S	Pip	 71 (~65%)	110, 111
4		S	EtONa, EtOH		112, 113
5	 Ar = Ph, 3-FC ₆ H ₄ , 2-Fu, 3-Py.	S	EtONa, EtOH		112, 113
6		S, Se	EtOH	 X = S (76%), Se (43%).	114
7		S	EtONa, EtOH, Δ	 86 (79%)	83, 115
8		O	170°C в запаянной ампуле	 88 (32–37%)	116
9	 $n = 1$ (32), 0 (92).	S ($n = 0, 1$), Se ($n = 1$)	<i>N</i> -Метилморфолин (В), EtOH	 $\xrightarrow[n=1]{\text{HCl}}$  $n = 1$ (89b,c , 90b,c), 0 (91).	52, 117–120
10		S	<i>N</i> -Метилморфолин (В), EtOH	 93 (72%)	121

Таблица 1 (продолжение).

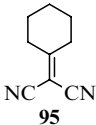
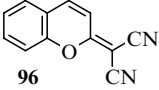
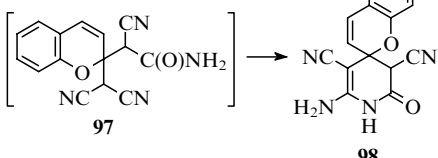
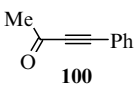
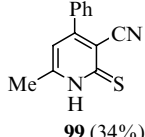
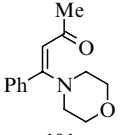
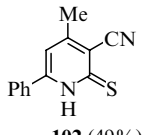
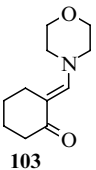
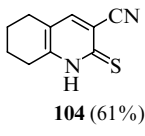
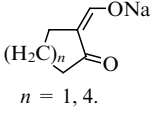
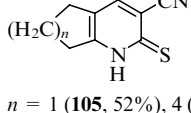
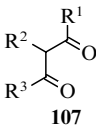
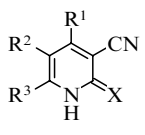
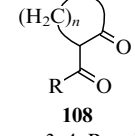
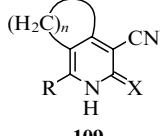
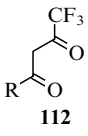
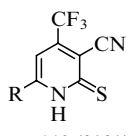
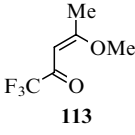
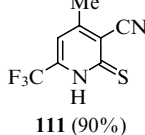
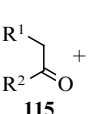
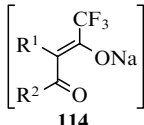
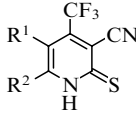
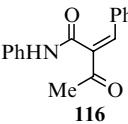
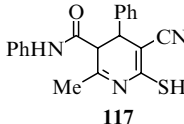
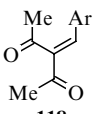
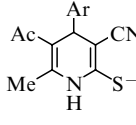
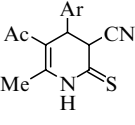
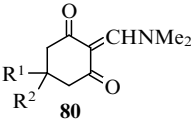
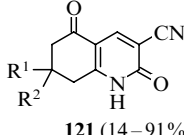
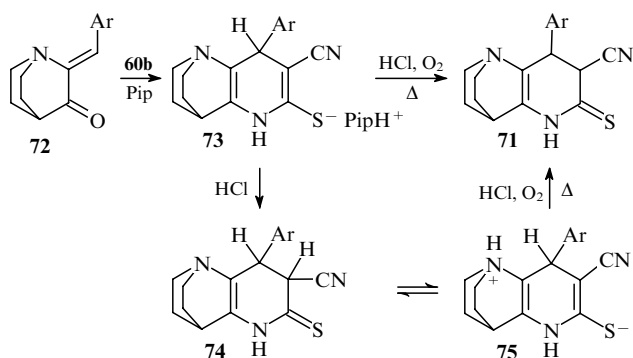
При- мер	1,3-Бисэлектрофил	X	Условия реакции	Интермедиаты и продукты (выходы)	Ссылки
11	 95	Se	<i>N</i> -Метилморфолин, EtOH	89c → 90c	52, 117 – 120
12	 96	O	Pip, Δ	 97 → 98	86
13	 100	S	Et ₃ N	 99 (34%)	122
14	 101	S	Морфолин	 102 (49%)	123
15	 103	S	AcOH, EtOH	 104 (61%)	83
16	 $n = 1, 4.$	S	AcOH, EtOH, Δ	 $n = 1$ (105 , 52%), 4 (106 , 61%).	124
17	 107 $R^1, R^3 = \text{Me, Ph}; R^2 = \text{H, Me}.$	S, Se	Et ₃ N, EtOH	 65b,c	34, 89, 125 – 127
18	 108 $n = 3, 4; R = \text{Me, Et, Pr, Ph, Bn}.$	S, Se	Et ₃ N, EtOH	 109	93, 128, 129
19	 112 $R = \text{Me, Ph, 2-тиенил}.$	S	Et ₃ N, EtOH, Δ	 110 (90%)	53, 83, 130 – 134
20	 113	S	1) EtONa, EtOH 2) 60b , HCl	 111 (90%)	53, 83, 130 – 134

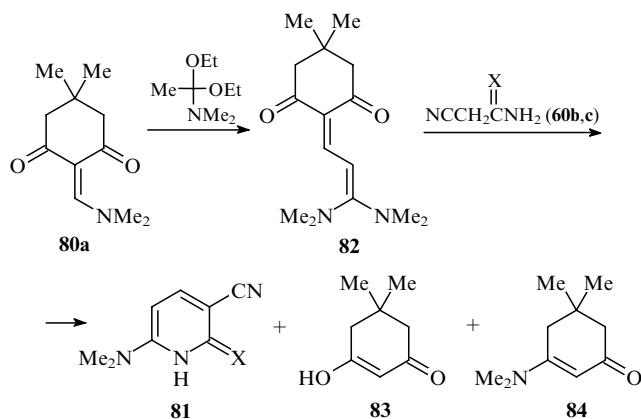
Таблица 1 (окончание).

При- мер	1,3-Бисэлектрофил	X	Условия реакции	Интерmediаты и продукты (выходы)	Ссылки
21	 $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H, Alk, Ar, Het.}$		$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et} \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O}]{\text{EtONa}}$	 $\text{S} \quad \text{AcOH, EtOH, } \Delta$  110 (< 98%)	30
22	 116	S	Pip, EtOH	 117	45
23	 118 $\text{Ar} = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$	S	Pip (B), EtOH	 119 $\xrightarrow{\text{HCl}} \text{BH}^+$  120 (60–61%)	97
24	 80 $\text{R}^1 = \text{H, Me; R}^2 = \text{H, Me, Ph.}$	O	NaOH, ТГФ	 121 (14–91%)	135



Известны^{112, 113} примеры получения стероидных производных **76** и **77** путем аналогичного взаимодействия кетон **78**, **79** с цианоацетамидом **60b**, причем в первом случае процесс сопровождается гидролизом ацетоксигруппы (примеры 4, 5).

Трехуглеродный фрагмент, используемый в синтезе пиридинхалькогена по схеме 3 + 2, может являться частью более сложной сопряженной системы. В таких случаях образуются продукты, содержащие различные функциональные группы. Один из вариантов — использование диметиламинотетраметилена **80a** в синтезе 6-диметиламино-3-циано-2-пиридин-2(1H)-халькогена (**81**) — обсужден в работе¹¹⁴. Так, взаимодействие сенамина **80a** с диэтилацеталем *N,N*-диметилацетамида приводит к образованию диаминодиенкетона **82** с высоким выходом. Последний в реакции с циано(селено)ацетамидами **60b, c** превращается в смесь пиридина **81** (пример 6) и производных димедона **83** и **84**.



Взаимодействием цианоацетамидов с циклическими и ациклическими пентадиен-3-онами также получены производные циано-пиридинхалькогенонов (см. табл. 1, примеры 7, 8). Например, реакция диметиламинциклопентанона **85** с тиоамидом **60b** в присутствии этилата натрия при комнатной температуре приводит к пиридин-2(1H)-тионам **86**, аннелированным с циклопентановым кольцом.^{83, 115} В более жестких условиях протекает реакция ациклического симметричного пентадиенона **87**: замещенные 3-циано-3,4-дигидропиридин-2(1H)-оны **88** получены нагреванием смеси исходных реагентов при 170°C в запаянной ампуле без растворителя.¹¹⁶

В качестве 1,3-бисэлектрофилов в реакции с амидами **60** могут быть использованы амиды и сложные эфиры циклоалкилиденциано(тио)уксусной кислоты. Так, циклогексилен-

цианотиоацетамид **32** при взаимодействии с цианотио-(селено)ацетамидами **60b,c** в этаноле в присутствии *N*-метилморфолина образует соли **89**, которые при обработке HCl превращаются соответственно в 6-амино-3,5-дициано-1,4-дигидропиридин-4-спиро-1'-циклогексан-2-тион (**90b**) или -селенон (**90c**) (пример 9).^{52, 117–119} Аналогичные спиросочлененные 6-аминотиолаты **91** образуются из циклопентилиденцианотиоацетамида (**92**),¹²⁰ а 6-оксотиолаты **93** — из циклопентилиденциануксусного эфира (**94**).¹²¹

Среди других реагентов следует отметить α,β -непредельные нитрилы, которые благодаря своей доступности и высокой реакционной способности широко используются в синтезе пиридинхалькогенонов, например их спиросочлененных производных. Так, соединения **89c** и **90c** получены из циклогексиденмалононитрила (**95**) и ацетамида **60c** (табл. 1, пример 11).^{52, 117–119} При кипячении цианоацетамида (**60a**) и дицианометилденкумарина **96** в этаноле в присутствии пиперидина образуется аддукт **97**, внутримолекулярно циклизующийся *in situ* в спиропиридинхалькогенон **98** (табл. 1, пример 12).⁸⁶

В работах^{122, 123} представлены примеры региоселективных синтезов изомерных 4(6)-метил-6(4)-фенил-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов. К изомеру с фенильной группой в положении 4 (соединению **99**) приводит взаимодействие цианотиоацетамида (**60b**) с ацетиленовым кетоном **100** (пример 13). Однако если в эту реакцию вводить полученный из алкина **100** енаминокетон **101**, то образуется 6-фенилпиридинтион **102** (пример 14). Подобным образом из енаминокетона **103** синтезирован тетрагидрохинолинттион **104** (пример 15).³⁵

1,3-Дикарбонильные соединения и их производные (например, упомянутые выше енаминокетоны **101** и **104**) успешно применяют в синтезе 3-цианопиридин-2(1*H*)-халькогенонов. Известны также реакции цианотиоацетамида (**60b**) с натриевыми солями 2-формилциклоалканонных, в которых получены пиридин-2(1*H*)-тионы **105** и **106** (табл. 1, пример 16).¹²⁴ При взаимодействии 1,3-дикетонов **107** с цианотио(селено)ацетамидами (**60b,c**) с высокими выходами образуются замещенные 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы (**65b**) и -селеноны (**65c**) (пример 17).^{34, 89, 125–127} Аналогичная реакция циклических дикетонов **108** в присутствии оснований протекает высокорегииоселективно, приводя к 4,5-полиметилен-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионам(селенонам) **109** (табл. 1, пример 18).^{93, 128, 129}

Для получения замещенных изомерных трифторметилпиридин-2(1*H*)-тионов **110** (табл. 1, пример 19) и **111** (пример 20) были разработаны^{53, 83, 130–134} различные подходы: взаимодействие трифторметильных производных **112** с цианотиоацетамидом (**60b**) и последовательная реакция 4-метокси-1,1,1-трифторпент-3-енона (**113**) с EtONa и затем с амидом **60b**. Выходы в обоих случаях достигают 90%.

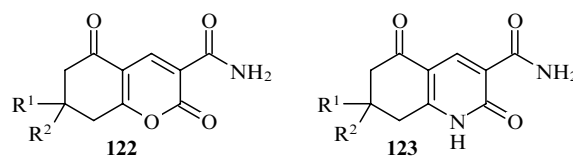
Следует отметить, что набор заместителей в фармакологически перспективных 4-трифторметил-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионах ограничен доступностью исходных 1,3-дикарбонильных соединений, содержащих трифторметильную группу. Для преодоления этого ограничения недавно предложено получать замещенные 4-трифторметил-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы **110** из натриевых солей трифторметил-1,3-дикетонов **114** (табл. 1, пример 21).³⁰ Последние синтезируют конденсацией метиленкетонных **115** с этилтрифторацетатом. Минув стадию выделения свободного 1,3-дикетона, его вводят в реакцию с цианотиоацетамидом (**60b**). В качестве исходных метиленкетонных можно использовать диалкил-, алкиларил-, гетарилкетонные и пяти-восьмичленные

циклоалканоны, причем в ряде случаев выходы пиридинтионов **110** достигают 98%.¹⁷

Изучено⁴⁵ взаимодействие цианотиоацетамида (**60b**) с 3-бензилиденацетоацетанилидом (**116**). Обнаружено, что продуктом конденсации является тиол **117** (табл. 1, пример 22), хотя для других подобных соединений такой прототропный таутомер неизвестен.⁸

Реакция 3-арилиденацетилацетона **118** с амидом **60b** в этаноле в присутствии пиперидина приводит к тиолатам **119**, которые при обработке HCl превращаются в тионы **120**, показавшие нейротропную активность (пример 23).⁹⁷

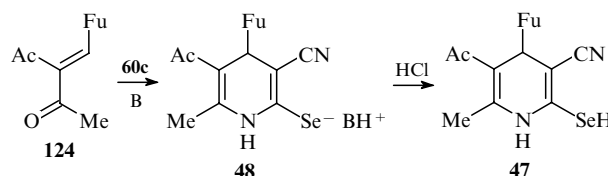
Реакция 2-диметиламинометилденциклогексан-1,3-дионов **80** с цианоацетамидом (**60a**) в ТГФ в присутствии NaOH приводит к смеси хинолинкарбонитрилов **121** (пример 24) и бензопиранкарбоксамидов **122**.¹³⁵ При смене растворителя (кипячение реакционной смеси в абс. этаноле) были выделены с высокими выходами только хинолин-3-карбоксамиды **123**.



$R^1 = \text{H, Me}; R^2 = \text{H, Me, Ph}$.

Таким образом, представленные в табл. 1 многочисленные примеры использования циано(тио,селено)ацетамидов в синтезе 3-цианопиридинхалькогенонов демонстрируют универсальность данного метода.

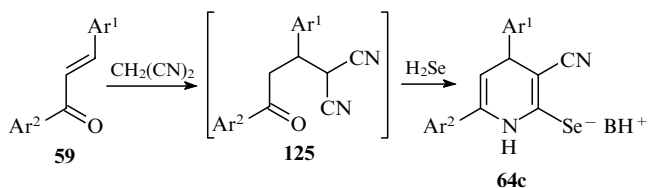
В ряде случаев одни и те же соединения можно получить, варьируя реагенты. Например, рассмотренные выше (см. раздел П.3.6) продукты взаимодействия ацетилацетона с 2-фурфурилиденцианоселеноацетамидом **44a** были синтезированы также в мягких условиях (абс. EtOH, 20°C) из 2-фурфурилиденацетилацетона (**124**) и цианоселеноацетамида (**60c**) в присутствии *N*-метилморфолина.^{52, 82} Аналогичным образом реагируют с амидом **60c** бензилиден- и 2-фурфурилиденацетоуксусные эфиры.^{52, 136–138}



6-Оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-4-спиро-1'-циклопентан-2-тиолат (**93**) образуется при взаимодействии циклопентилиденцианотиоацетамида **92** либо с амидом **69b** (см. табл. 1), либо с циануксусным эфиром.¹²¹

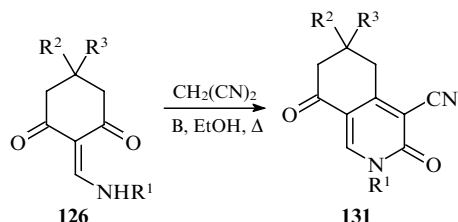
Выше были приведены реакции биснуклеофилов с бис-электрофилами, однако каждый из циклизующихся в пиридиновую систему реагентов может одновременно содержать электрофильный и нуклеофильный центры. В качестве двухуглеродного фрагмента в этом случае выступают СН-кислоты — малонитрил, циануксусный эфир, анид ацетоуксусной кислоты и др.

Описано несколько примеров использования малонитрила при формировании пиридинового цикла. В результате реакции халконов **59** с малонитрилом образуются δ -кетодинитрилы **125**, которые при взаимодействии с селеноводородом дают селенолаты **64c**. Из последних в дальнейшем могут быть получены соединения **65c** и **66c** (см. выше).



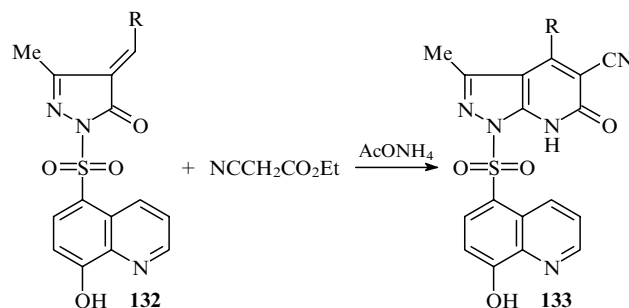
Довольно подробно исследовано получение гидрированных 3-цианохинолин-2-онов взаимодействием малонитрила с 2-аминометилиденциклогексан-1,3-дионами. Следует отметить, что направление этой реакции сильно зависит от соотношения реагентов, природы используемого катализатора и растворителя. Так, кипячение 5,5-диметил-2-фениламинометилиденциклогексан-1,3-диона (**126a**) с эквимольным количеством малонитрила в этаноле в присутствии КОН приводит к 7,7-диметил-3-циано-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-2,5-диону (**121a**),^{139, 140} а при использовании двойного количества малонитрила в аналогичных условиях получен 3-имино-6,6-диметил-4-циано-2-фенил-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-8-он (**127**).^{139, 141} При введении в реакцию двукратного количества малонитрила и пиперидина как катализатора в этаноле образуется 5-дицианометилиден-3-карбамоилхинолин-2-он (**128**),¹³⁹ а проведение реакции в ДМФА в присутствии КОН приводит к *N*-фенилзамещенному 3-цианохинолин-2-ону **129**.¹⁴² При использовании эквимольных количеств реагентов в присутствии избытка морфолина наряду с соединением **121a** получают производные **130** и **131a** (выходы 46, 25 и 17% соответственно).¹¹⁴ В отсутствие катализатора в этой реакции образуется только хинолинон **121a** (схема 1).

Соединения **126** с другими заместителями при часовом кипячении с небольшим избытком малонитрила в этаноле в присутствии каталитических количеств морфолина образуют исключительно изохинолиноны **131**.¹¹⁴



$R^1 = \text{Me, Ph}; R^2, R^3 = \text{H, Me, Ph}; B = \text{морфолин}.$

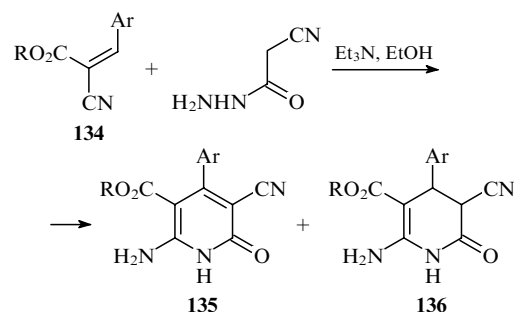
Приведем также нетривиальный пример взаимодействия 5-гетарилсульфонил-8-гидроксихинолинов **132** с циануксусным эфиром в присутствии ацетата аммония, приводящий к новой гетероциклической системе **133**.¹⁴³



$R = \text{Alk}.$

Описан^{52, 144} метод синтеза 3,4-дигидропиридин-4-спиро-1'-циклогексан-2-(1*H*)-тиона реакцией амида **32** с анилидом ацетоксусной кислоты в этаноле в присутствии *N*-метилморфолина (выход 87%).

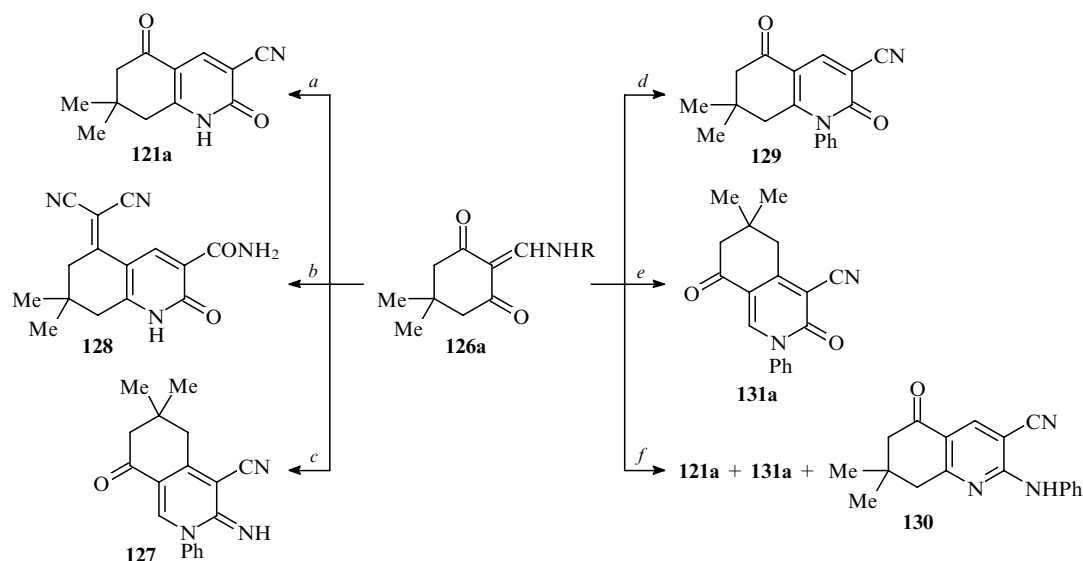
Эфиры арилендициануксусных кислот **134** реагируют с цианоацетгидразидом при кипячении в этаноле в присутствии триэтиламина или пиперидина с образованием пиридонов **135** с выходами >80%.¹⁴⁵ Однако при комнатной температуре в этой реакции наряду с пиридоном **135** выделены 3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-оны **136**.^{146–148}



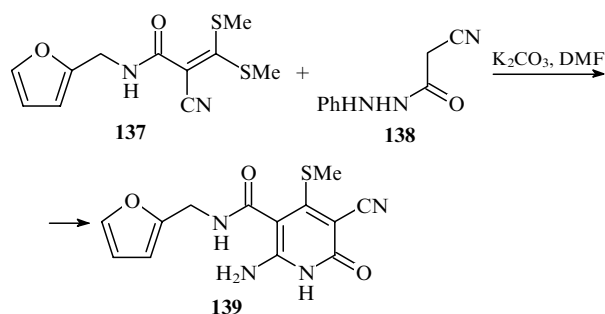
$\text{Ar} = 4\text{-XC}_6\text{H}_4 \text{ (X = H, Me, Cl, NO}_2\text{)}.$

Взаимодействием *N*-фурфурилакриламида **137** с *N'*-фенилдицианоацетгидразидом **138** получен функциональнозамещенный 3-цианопиридон **139**.¹⁴⁹

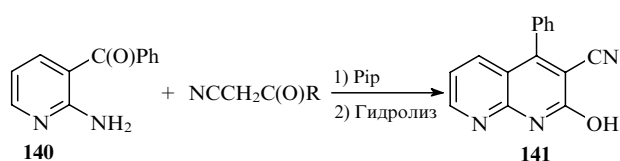
Схема 1



$a - \text{CH}_2(\text{CN})_2 \text{ (1 экв.)}, \text{KOH, EtOH, } \Delta; b - \text{CH}_2(\text{CN})_2 \text{ (2 экв.)}, \text{KOH, EtOH, } \Delta; c - \text{CH}_2(\text{CN})_2 \text{ (2 экв.)}, \text{Pip, EtOH}; d - \text{CH}_2(\text{CN})_2 \text{ (2 экв.)}, \text{KOH, DMF}; e - \text{CH}_2(\text{CN})_2 \text{ (изб.)}, \text{морфолин (кат.)}, \text{EtOH, } \Delta, 1 \text{ ч}; f - \text{CH}_2(\text{CN})_2 \text{ (1 экв.)}, \text{морфолин (изб.)}, \text{EtOH, } \Delta, 1 \text{ ч}.$



Во всех приведенных выше примерах формирования пиридинового цикла кроме связи C(3)–C(4) образовывалась связь N–C(6). Однако имеется один пример замыкания связи N–C(2) — конденсация 2-амино-3-бензоилпиридина (**140**) с производными циануксусной кислоты. В результате последующего гидролиза образуется 2-гидрокси-3-циано-1,8-нафтирин **141**.¹⁵⁰



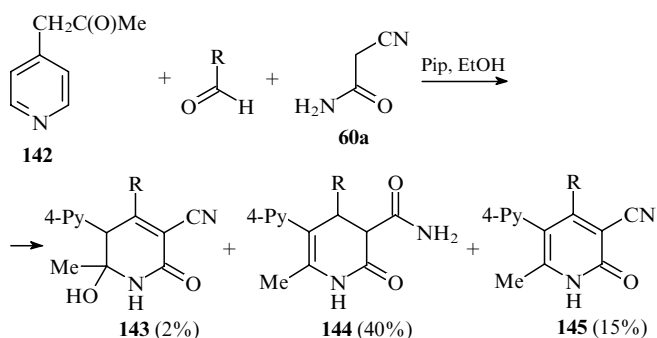
R = NH₂, OMe, OEt.

Таким образом, данный способ образования 3-циано-пиридин-2-халькогенонов представлен наибольшим количеством примеров. По-видимому, это самый успешный подход к получению этого класса соединений.

4. Синтез пиридинового цикла из трех фрагментов

Среди других подходов к синтезу пиридинхалькогенонов в последнее время успешно применяются многокомпонентные конденсации, протекающие по схеме каскадной гетероциклизации. Например, метод трехкомпонентной конденсации (1+2+2), заключающийся во взаимодействии алифатических, ароматических и гетероароматических альдегидов с 1,3-дикарбонильными соединениями и циано(тио,селено)-ацетамидами **60a–c**, часто используют в синтезе замещенных 3-цианопиридин-2(1H)-тионов.^{7, 8, 17, 22, 125, 151–154} В данном разделе в качестве примеров одноуглеродного фрагмента рассмотрены альдегиды и изатины, а фрагментов, образующих связь C(5)–C(6) в пиридиновом цикле, — замещенный ацетон, малонитрил и пиридиновые илidy. Источником атома азота и атомов C(2), C(3) во всех случаях служат цианоацетамиды **60a, b**.

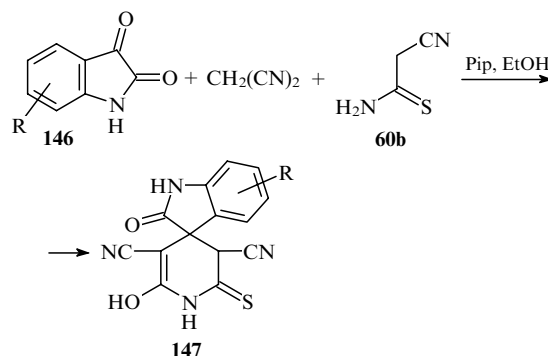
Так, конденсация 4-пиридацетона (**142**) с альдегидами и цианоацетамидом (**60a**) приводит к смеси пиридинов **143–145**, которые были разделены кристаллизацией.¹⁵⁵



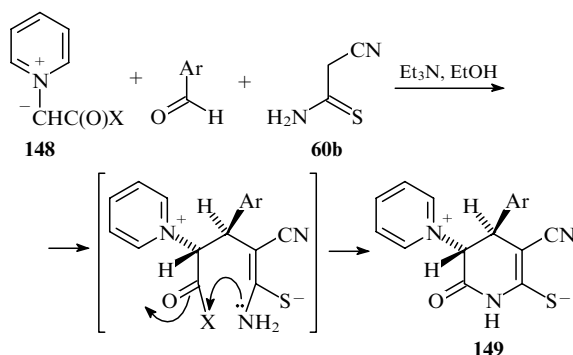
R = Ar, Het.

Замещенные изатины **146** реагируют с малонитрилом и цианоацетамидом **60b** в этаноле в присутствии пипери-

дина. При этом образуются труднодоступные другими способами спиропроизводные **147** — продукты гидролиза промежуточного 6-иминопиридин-2-тиона.¹⁵⁶

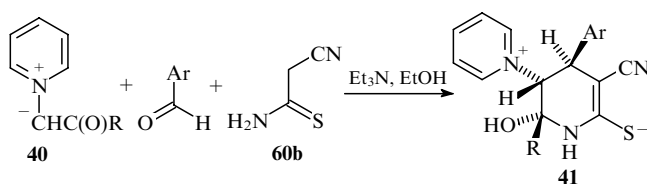


Как известно, илidy пиридиния, генерируемые *in situ* из кватернизованных пиридинов, довольно широко и успешно применяются в тонком органическом синтезе,^{155–158} в том числе для получения замещенных 3-цианопиридин-2(1H)-тионов. Разработаны простые способы синтеза таких систем с использованием методологии трехкомпонентной конденсации.^{17, 51, 58–62, 64–66, 159–163} Так, взаимодействие илidy пиридиния **148** с ароматическими альдегидами и цианоацетамидом (**60b**) в этаноле в присутствии триэтиламина протекает регио- и стереоселективно. В результате с высокими выходами образуются гидрированные *транс*-4-арил-5-пиридинио-3-цианопиридин-2-тиолаты **149**.^{51, 58–61}



X = NH₂, OAlk; Ar = 4-YC₆H₄ (Y = HO, MeO, F, Cl, Br), 3-Py.

Синтез описанных выше (см. раздел II.3.6) тиолатов **41** осуществлен также трехкомпонентной конденсацией илidy пиридиния **40**, цианоацетамида (**60b**) и ароматических альдегидов.^{58, 64, 160}

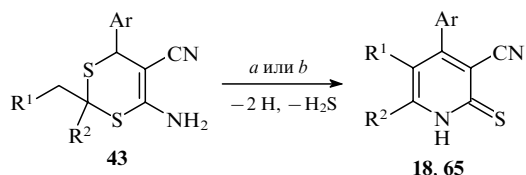


R = Me, Ph, cyclo-C₃H₅; Ar = XC₆H₄ (X = H, 4-MeO, 4-NO₂, 2-F, 4-F, 4-Br), 3-Py.

5. Реакции рециклизации

Реакция образования пиридинового кольца из других гетероциклов является нетривиальным подходом к синтезу 3-цианопиридин-2(1H)-тионов. Первоначально этот метод был использован для получения пиридинов, аннелированных с пяти- или шестичленным кольцом по положениям 5 и 6.^{67, 69} Так, из спиросочлененных с циклоалканами (R¹–R² = (CH₂)_n, n = 3, 4) 4-амино-6-арил-5-циано-1,3-дитиацикло-

гекс-4-енов **43** были получены соответствующие 5,6-полиметилен-3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы **18**. В этом случае превращение осуществляется при непродолжительном нагревании реагентов в пиридине или ДМФА (условия *a*). Реакция носит сложный характер и сопровождается потерей двух атомов водорода и молекулы H_2S . В работе⁷¹ был детально изучен механизм этого взаимодействия. Впоследствии данная реакция была распространена⁷² и на нециклические 1,3-дитиациклогекс-4-ены **43** ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}$; $\text{R}^2 = \text{Me}$), которые рециклизуются в пиридинтионы **65** при нагревании в метаноле или ДМФА в присутствии основания — диэтиламина или морфолина (условия *b*). Выходы во всех случаях умеренные.

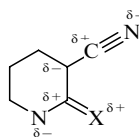


$\text{R}^2 = \text{Me}$; $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}$ (**65**); $\text{R}^1 - \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_n$ ($n = 3, 4$) (**18**);
 $\text{Ar} = \text{RC}_6\text{H}_4$ ($\text{R} = \text{H}, 2\text{-F}, 4\text{-F}, 4\text{-Cl}, 4\text{-Br}, 4\text{-MeO}$), 3-Py.

Таким образом, приведенные выше примеры получения производных 3-цианопиридин-2-халькогенонов с учетом результатов более ранних работ демонстрируют, с одной стороны, перспективность развития путей их синтеза, а с другой — позволяют предсказать новые направления исследований в этой области гетероциклической химии.

III. Реакционная способность и химические превращения

В последние 15–20 лет интенсивно изучаются химические свойства 3-цианопиридин-2-халькогенонов. Основной фрагмент этих соединений ($\text{NC}-\text{C}=\text{C}(\text{X})\text{N}-$) содержит 4 нуклеофильных и 2 электрофильных центра.

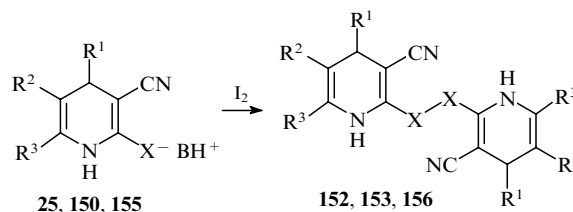


Две вицинально расположенные высокореакционноспособные функциональные группы (нитрильная и тимо(селено)амидная, включающая эндоциклический атом азота) обладают разными свойствами: для первой характерны реакции присоединения, а для второй — реакции с электрофильными реагентами. Интерес к таким системам обусловлен двумя основными причинами: возможностью превращать их в различные функциональнозамещенные пиридины, обладающие практически важными свойствами, и использованием в качестве «строительных блоков» для синтеза поликонденсированных гетероциклов. 3-Цианопиридин-2-халькогеноны являются перспективными синтонами для получения сложных гетероциклических систем, содержащих пиридиновый фрагмент — фуру(пиразоло, тиено, селенофено)пиридинов, пиридопиридинов, пиридопиридино-пиримидинов и других аннелированных гетероциклов, обладающих широким спектром биологической активности. Ниже представлены химические превращения некоторых 3-цианопиридин-2-халькогенонов. Наибольшее внимание уделено реакциям частично гидрированных производных с галогенами и алкилирующими агентами, а также различным гетероциклизациям. Реакции дегидрирования были рассмот-

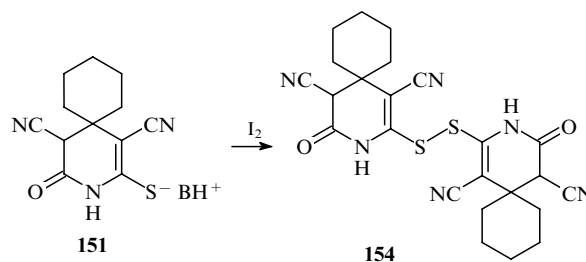
рены в предыдущем разделе при обсуждении методов синтеза этих соединений.

1. Взаимодействие с галогенами

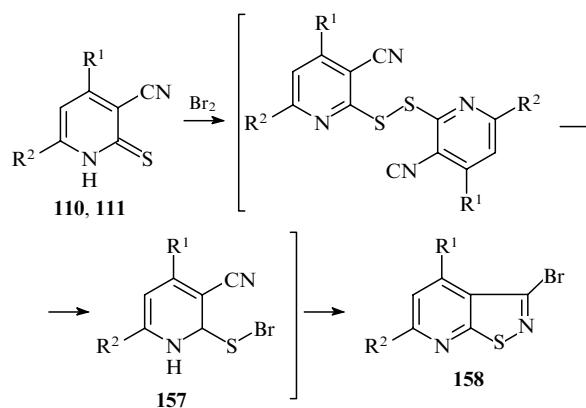
В работах^{52, 72, 151} были исследованы реакции некоторых тиолатов с элементарным йодом. Оказалось, что соли **25**, **150**, а также спироочлененный 6-оксотиолат **151** при обработке йодом в этаноле в присутствии щелочи с высоким выходом превращаются в соответствующие дисульфиды **152–154** с небольшой примесью продуктов их дегидрирования. Такие дисульфиды образуются при окислении соответствующих тионов кислородом воздуха. Аналогично из селенолата **155** был получен диселенид **156**.



$\text{X} = \text{S}$; $\text{R}^1 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{NC}$, $\text{R}^3 = \text{H}_2\text{N}$ (**150**, **153**);
 $\text{R}^1 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, 2-Fu; $\text{R}^2 = \text{PhNHC(O)}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$ (**25**, **152**);
 $\text{X} = \text{Se}$, $\text{R}^1 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{EtO}_2\text{C}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$ (**155**, **156**).



Бромирование трифторметилзамещенных 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов **110**, **111** также протекает через промежуточное образование соответствующих дисульфидов. Однако последние в условиях реакции превращаются в бромиды **157**, циклизуящиеся в изотиазолы **158**.¹⁶⁴



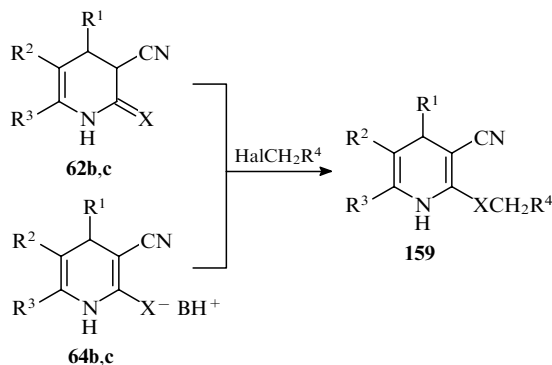
$\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**110**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{CF}_3$ (**111**).

2. Алкилирование

Большое число работ по реакционной способности 3-цианопиридин-2(1*H*)-халькогенонов, опубликованных в последнее время, связано с различными аспектами изучения реакции алкилирования серо- и селенсодержащих производных.

Поскольку входящая в состав этих гетероциклов группировка $\text{HN}-\text{C}(\text{X})$ ($\text{X} = \text{S}, \text{Se}$) имеет амбидентный характер, реакции с алкилирующими агентами могут осуществляться по двум нуклеофильным центрам. Как правило, реакции с алкилгалогенидами, а также с активированными галогенидами (α -галогенкарбонильными соединениями) в присутствии оснований протекают по атому халькогена.

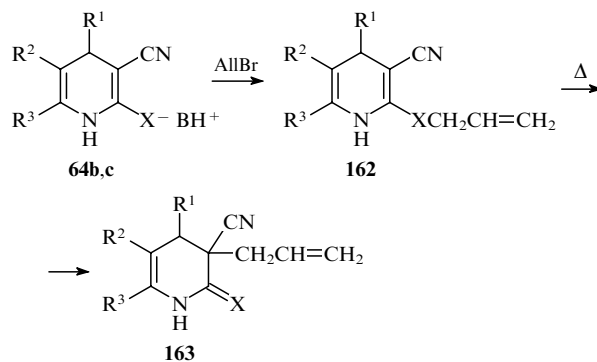
Во многих исследованиях показано (см., например, работы 7, 15, 43, 48, 50–52, 103–106, 165–176), что алкилирование 3,4-дигидропиридинхалькогенонов **62b,c** или их солей **64b,c** алкилгалогенидами протекает региоселективно с образованием 2-алкилтио(селено)-1,4-дигидропиридинов **159**.



$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}$; $\text{R}^4 = \text{Alk}$; $\text{X} = \text{S}, \text{Se}$;
 B^- — *N*-метилморфолин.

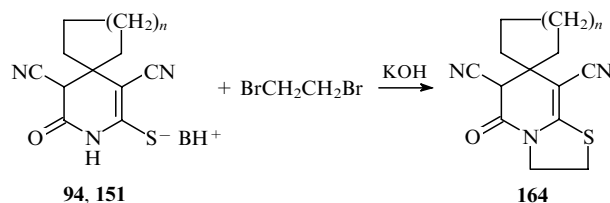
Взаимодействием бетаинов **41** с алкилгалогенидами в спирте или ДМФА (в отсутствие оснований) получены соли 6-алкилтиотетрагидропиридинов **160**.^{47, 51} Однако если реакцию бетаинов **41** с бромистым аллилом проводить при нагревании в этаноле, а затем выдерживать реакционную смесь в течение длительного времени при комнатной температуре, образуется продукт [3,3]-сигматропной перегруппировки — соединение **161**, существующее в виде двух эписомов (схема 2).

При алкилировании солей **64b,c** бромистым аллилом также обнаружена [3,3]-сигматропная перегруппировка 2-аллилтио(селено)-1,4-дигидропиридинов **162** в 3-аллил-3,4-дигидропиридинхалькогеноны **163**.^{7, 52, 57, 120, 136, 177–179} В отличие от аналогичного превращения ароматических аллилокси(тио)пиридинов и хинолинов,^{180–182} в данном случае реакция протекает региоспецифично — выход соединений **163** достигает 98%.



$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}$; $\text{X} = \text{S}, \text{Se}$.

Разработан^{52, 118, 121, 183} удобный метод получения неизвестных ранее спироочлененных гетероциклических систем — 5-оксо-6,8-дициано-2,3,6,7-тетрагидро-5*H*-тиазоло-[2,3-*a*]пиридин-7-спиро-1'-циклоалканов **164**. Он заключается в алкилировании тиолатов **94** и **151** 1,2-дибромэтаном в ДМФА при комнатной температуре.



$n = 1$ (**94**), 2 (**151**).

В работе¹⁸⁴ из сульфида **22a** реакцией с эпихлоргидрином получен тион **165**, который при обработке спиртовым раствором KOH или MeONa циклизуется в пиродотиазин **166**.

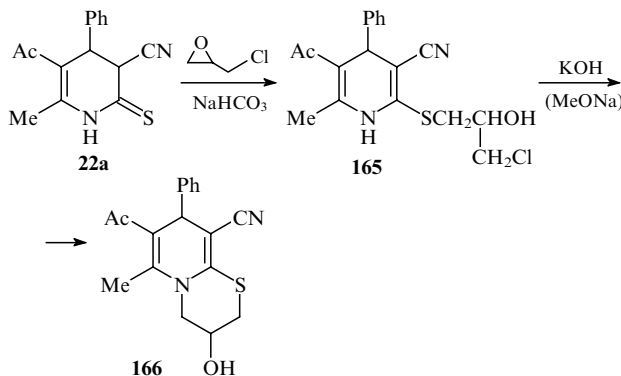
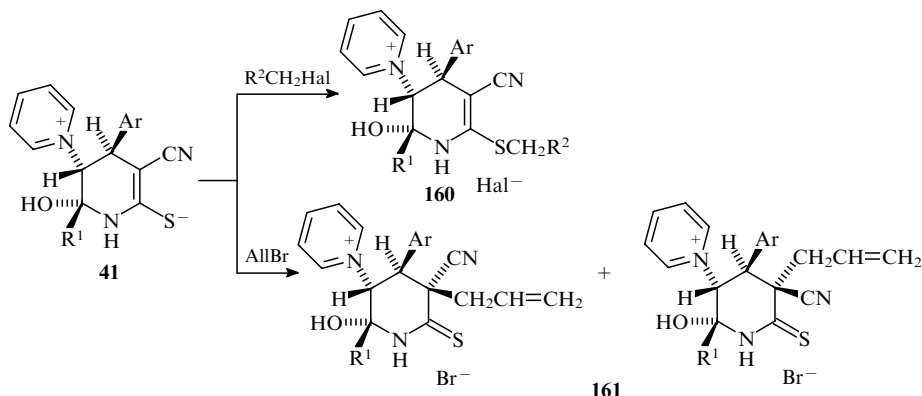
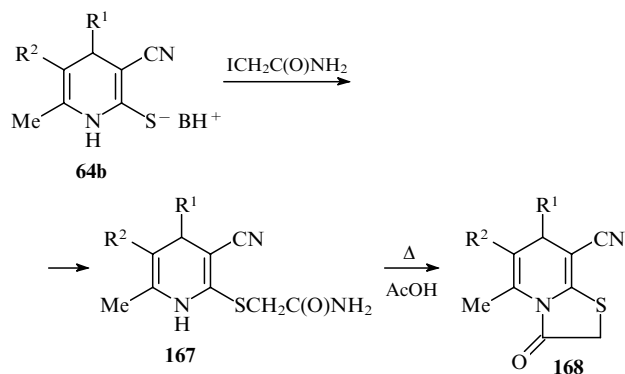


Схема 2

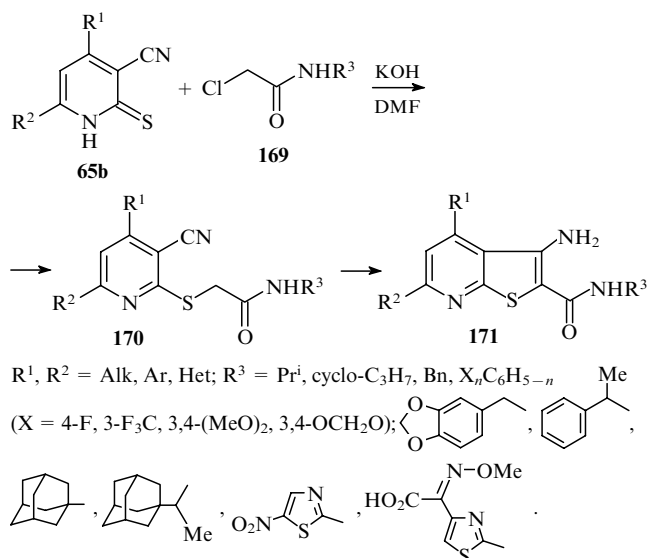


$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alk}$; $\text{Ar} = \text{Ph}, 2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$.

В качестве алкилирующих агентов изучены также производные галогенуксусной кислоты (амиды и хлорангидриды). Например, соли **64b** ($R^3 = \text{Me}$) реагируют с иодацетамидом в этаноле с образованием сульфидов **167**. Последние при кипячении в уксусной кислоте претерпевают внутримолекулярную циклизацию в 3-оксо-2,3-дигидро-7H-тиазоло[3,2-*a*]пиридины **168**, выход которых зависит от природы заместителя в положении 4 пиридинового кольца: при $R^1 = 4\text{-Py}$ выходы составляют 70–85%, а замена на арильный заместитель ($R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$) приводит к значительному снижению выхода (до 25%).¹⁸⁵

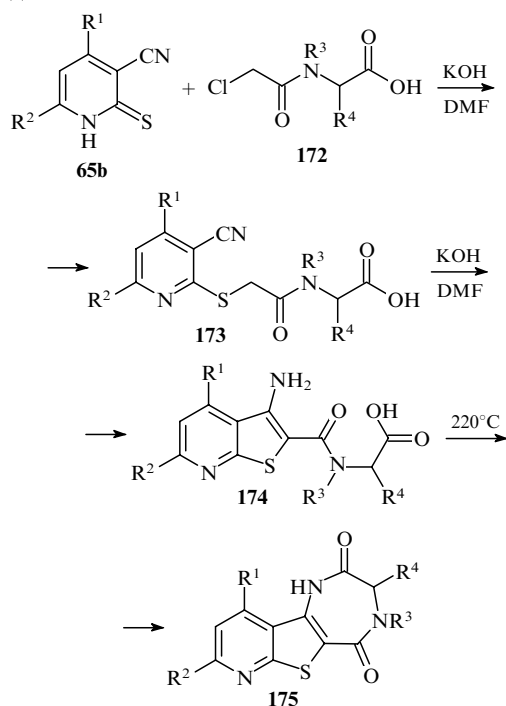


Для получения новых 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов в последнее время в качестве алкилирующих агентов успешно используются *N*-замещенные хлорацетамиды **169**.¹⁶⁴ Большой ряд таких производных был получен конденсацией хлорацетилхлорида с различными аминами, обладающими фармакологической активностью (например, α -фенилэтиламин, ремантадином и др.). Хлорацетамиды **169** реагируют с пиридинтионами **65b** в ДМФА или EtOH в присутствии KOH. С высокими выходами образуются как соединения **170**, так и продукты их последующей внутримолекулярной циклизации — замещенные тиенопиридины **171**.



Реакция алкилирования была использована для введения в 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы фрагментов α -аминокислот.¹⁶ Так, хлорацетамиды **172**, полученные конденсацией хлорацетилхлорида с аминокислотами, реагируют с пиридинтионами **65b** с образованием продуктов алкилирования **173**. Последние в условиях реакции циклизуются в тиенопиридины **174**, аналогичные рассмотренным выше продуктам **171**. Однако тиенопиридины **174** содержат в положении 2 не карбамидную группу, а ω -кислотный фрагмент, позволяющий им при нагревании внутримолекулярно циклизироваться в

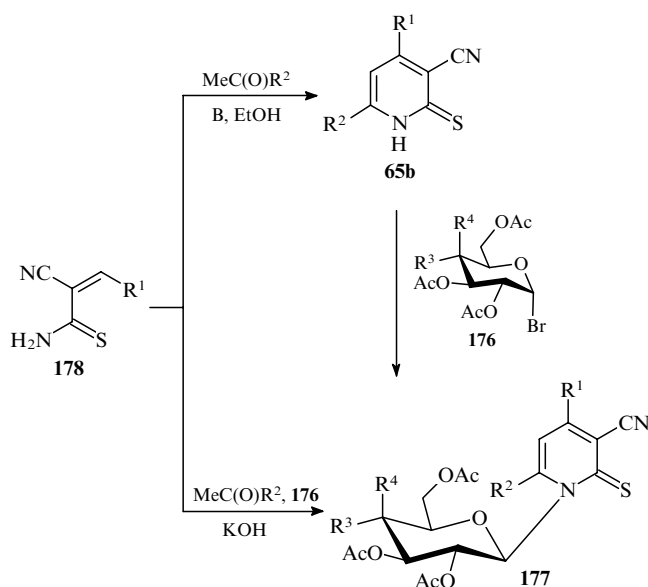
4-дигидро-1*H*-пиридо[3',2':4,5]тиено[2,3-*e*][1,4]дiazепин-2,5-дионы **175**.



$R^1, R^2 = \text{Alk, Ar, Het}; R^3 = \text{H}; R^4 = \text{H, Me, Pr}^i, \text{Bn}; R^3-R^4 = (\text{CH}_2)_3.$

В качестве алкилирующего реагента можно использовать 1-бромметилкарборан.^{186, 187}

Все рассмотренные выше реакции 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов с электрофильными агентами протекают по атому халькогена (серы или селена), и лишь в нескольких работах (см.^{188–190}) приведены примеры алкилирования по атому азота пиридинового цикла. Этот результат можно объяснить с позиций теории жестких и мягких кислот и оснований. В то время как мягкие электрофилы реагируют по атому серы, реакция с более жесткими реагентами протекает по атому азота. Так, 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- α -D-глюко- и -галактопиранозилбромиды **176** и цианопиридинхалькогеноны **65b** в присутствии водного раствора KOH образуют *N*-гликозиды **177**. Последние могут быть получены в одну стадию исходя



$R^1, R^2 = \text{Me, Et, Ph}; R^3 = \text{H}, R^4 = \text{OAc}; R^3 = \text{OAc}, R^4 = \text{H}.$

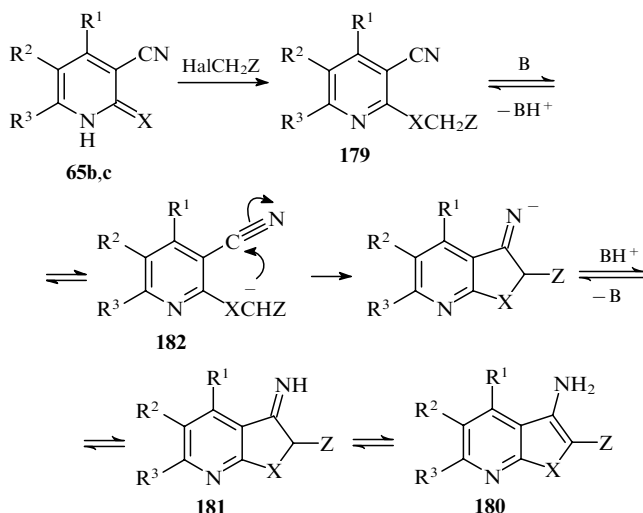
из цианотиоацетамидов **178**, гликозилбромидов **176** и кетонов.¹⁹⁰

Другие аспекты реакций алкилирования пиридинхалькогенонов см. в обзорах^{3, 5, 7, 8}.

3. Гетероциклизации

Наряду с описанными выше направлениями изучения химических свойств пиридинхалькогенонов наибольший интерес представляют гетероциклизации их функциональных производных. Это один из наиболее перспективных подходов к синтезу разнообразных конденсированных гетероциклических систем, содержащих пиридиновый фрагмент (см., например, работы^{7, 20–22, 52, 83, 105, 108, 167, 173, 176, 178, 191–200}).

Так, циклизация 3-циано-2-алкилтио(селено)пиридинов **179**, полученных алкилированием 3-цианопиридин-2-халькогенонов (**65**), по Торпу–Циглеру в ДМФА или спирте в присутствии основания приводит к тиено(селенофено)-[2,3-*b*]пиридинам **180**. Механизм реакции можно представить следующей последовательностью превращений:^{11, 201}



$R^1, R^2, R^3 = \text{Alk, Ar, Het; X = S, Se;}$
 Z — электроноакцепторная группа.

Обнаружено, что равновесие таутомерных форм **180** $\rightleftharpoons$ **181** практически полностью смещено в сторону амина **180**. Основным фактором, влияющим на скорость циклизации, является электроноакцепторный эффект заместителя Z , который определяет стабильность и концентрацию карбаниона **182**. Эмпирически установлен^{8, 11} следующий ряд активностей заместителей Z : $\text{NO}_2 > \text{ArC(O)} > \text{CN} > \text{CO}_2\text{Alk} > \text{C(O)NH}_2 > \text{H}$.

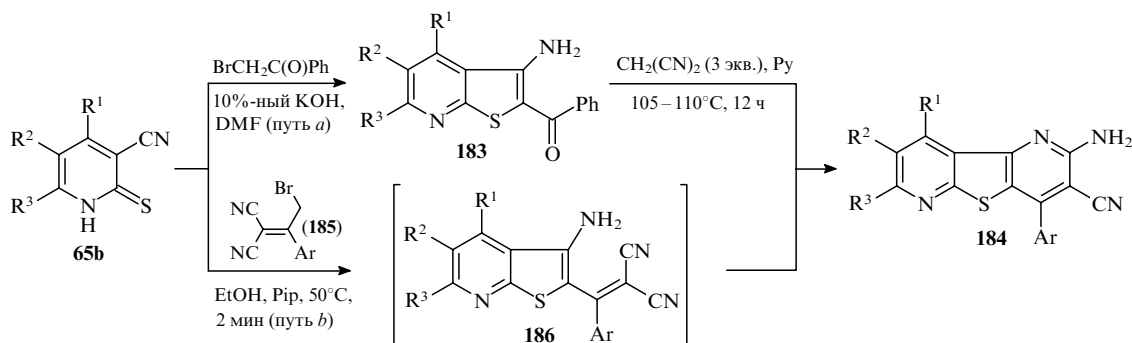
Заместитель Z , обеспечивающий достаточную СН-кислотность фрагмента SCH_2Z молекулы **179** и стабилизирующий анион **182**, обычно представляет собой π -акцептор; единственный известный пример реакции с участием σ -акцепторной группы (фрагмент карборана) описан в работе¹⁸⁷.

Циклизация протекает в присутствии оснований, значительно реже применяется кислотный катализ. Обычно используют системы KOH-EtOH , $\text{K}_2\text{CO}_3\text{-EtOH}$, EtONa-EtOH , $\text{K}_2\text{CO}_3\text{-DMF}$, реже $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-EtOH}$, MeONa-EtOH , $\text{KOH-EtOH-H}_2\text{O}$, AcONa-EtOH (абс.), $\text{Et}_3\text{N-EtOH}$, $\text{K}_2\text{CO}_3\text{-Me}_2\text{CO}$, $\text{Et}_3\text{N-диоксан}$, $\text{Et}_3\text{N-DMSO}$. Применяют как стехиометрические, так и каталитические количества оснований. В некоторых работах отмечено спонтанное образование тиенопиридинов при алкилировании тионов **65b** в присутствии эквимольных количеств основания, при этом интермедиаты не всегда могут быть выделены. Как правило, реакцию проводят при комнатной температуре, хотя в некоторых случаях требуется нагревание. Известны примеры циклизации цианопиридинов в кипящем этаноле^{202, 203} или в условиях межфазного катализа с использованием катализатора межфазного переноса (Bu_4NBr).^{204, 205}

Следует отметить, что наиболее часто в синтезе тиенопиридинов используют циклизацию 2-алкилтио-3-цианопиридинов, традиционно получаемых исходя из 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов **65b** (или соответствующих им тиолатов) и алкилирующего агента, содержащего электроноакцепторный заместитель в α -положении относительно атома галогена. Для этой цели успешно используют также методологию многокомпонентной каскадной гетероциклизации, позволяющей в одну технологическую операцию осуществлять синтез разнообразных пиридинхалькогенонов из простых и доступных ациклических предшественников.² Эта стратегия послужила основой для получения тиенопиридинов и родственных систем — производных хинолина, изохинолина, бензо[*b*]хинолина, пирано- и тиопиранопиридинов, бензотиопиранопиридина, пиридопиридинов (нафтиридинов) и других конденсированных гетероциклов; библиография работ по этой тематике составляет свыше 170 ссылок в монографии¹⁹⁹.

Среди многочисленных примеров такого синтеза можно упомянуть удачное решение проблемы получения замещенных пиридо-тиенопиридинов, основанное на каскадных превращениях ряда производных 3-цианопиридин-2(1*H*)-тиона.^{206, 207} В целом данный тип гетероциклизации имеет ряд преимуществ перед классическим методом аннелирования по Фридлендеру: каскадный процесс протекает быстрее, в более мягких условиях и позволяет получать целевые продукты в одну стадию с высокими выходами. Так, алкилирование тионов **65b** сопровождается замыканием цикла по Торпу с образованием тиенопиридинов **183**, длительное кипячение которых в пиридине в присутствии избытка мало-

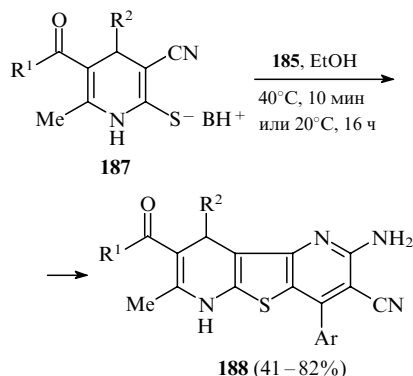
Схема 3



$\text{Ar} = \text{Ph, 4-BrC}_6\text{H}_4$; $R^1 = \text{H, Me, Ph}$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{Me, Ph}$; $R^2\text{-}R^3 = (\text{CH}_2)_n$ ($n = 3, 4$).

нонитрила приводит к трициклическим продуктам циклоконденсации по Фридлиндеру — соединениям **184** (путь *a*, выходы 67–75%). Соединения **184** могут быть получены в течение двух минут из тех же субстратов **65b** и 2-арил-3-бром-1,1-дицианопропен **185** (путь *b*, выходы 57–95%), при этом интермедиат — тиенопиридин **186** — не выделяют из реакционной смеси, а подвергают циклизации *in situ* (схема 3).

Позже подход, основанный на использовании бромидов **185**, был применен в синтезе других дипиридо-тиофенов.^{208, 209} В частности, из тиолатов **187** впервые были получены 6,9-дигидропиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиридин **188**. Следует особо подчеркнуть, что каскадная гетероциклизация в этом случае протекает самопроизвольно в отсутствие основного катализатора.²⁰⁸

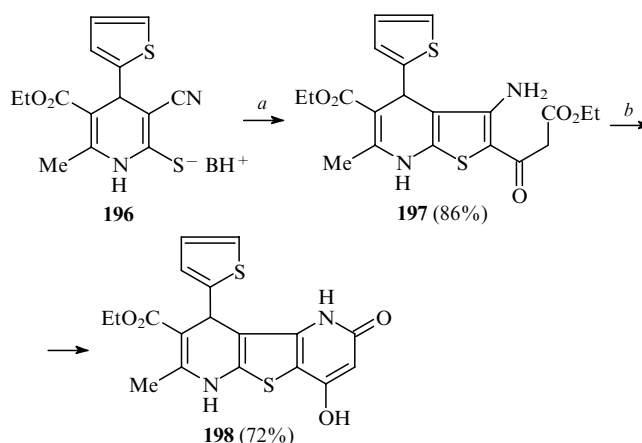


$R^1 = \text{EtO}, \text{Me}; R^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-тиенил};$
 $\text{Ar} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4.$

Из других алкилирующих агентов, используемых в реакциях гетероциклизации с образованием конденсированных производных тиенопиридино, можно упомянуть эфиры γ -хлорацетокислоты **189**^{17, 210–213} и этиловый эфир 4-бромкротоновой кислоты (**190**).^{177, 208} Аспекты применения реагентов **189** и **190** в синтезе гетероциклов довольно подробно освещены в обзоре²¹⁴. Оптимальным методом получения дипиридо-тиофенов **191** является каскадная гетероциклизация замещенных пиридин-2(1*H*)-тионов **65b** и

γ -хлор- β -кетозэфиров **189** в кипящем этаноле в присутствии KOH или EtONa. Проведение реакции в мягких условиях позволяет выделить в свободном виде интермедиаты — пиридин **192** и тиено[2,3-*b*]пиридин **193**, — которые под действием оснований легко циклизуются в целевые продукты **191**.²¹¹ Аналогичным путем тиенопиридин **194**, полученный в результате взаимодействия тиона **65b** ($R^1 = R^3 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$) с кротоном **190**, был превращен в дипиридо-тиофен **195** (схема 4).¹⁷⁷

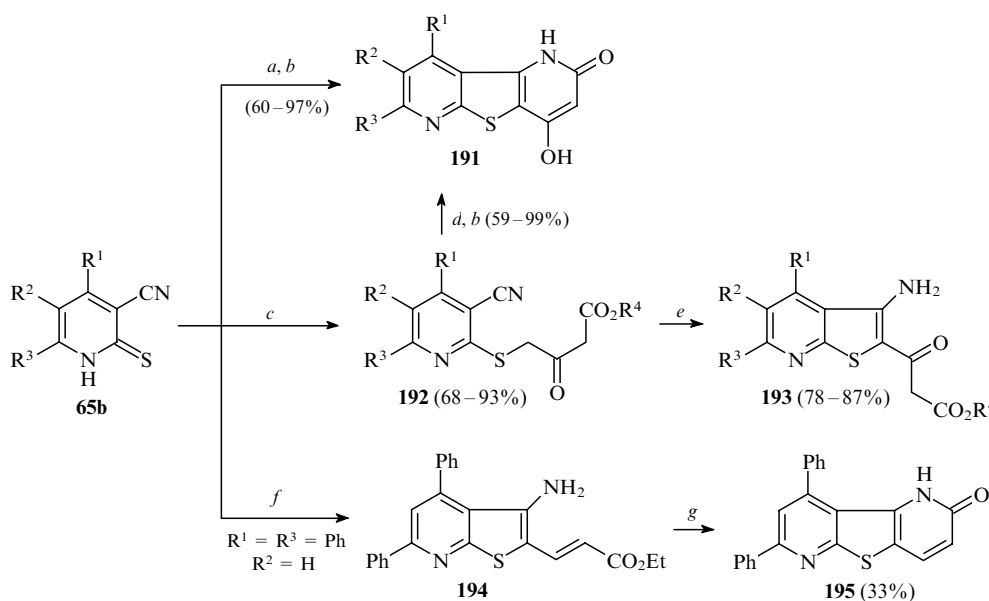
1,4-Дигидропиридин-2-тиолат пиперидиния **196** в реакции с эфиром **189** ($\text{Alk} = \text{Et}$) образует производное тиенопиридина **197**, из которого в более жестких условиях с хорошим выходом получен соответствующий дипиридо-тиофен **198**.²¹¹



a — **189**, KOH, EtOH, 40°C; *b* — 1) KOH, EtOH, Δ , 5 мин;
 2) 10%-ная HCl; В — пиперидин.

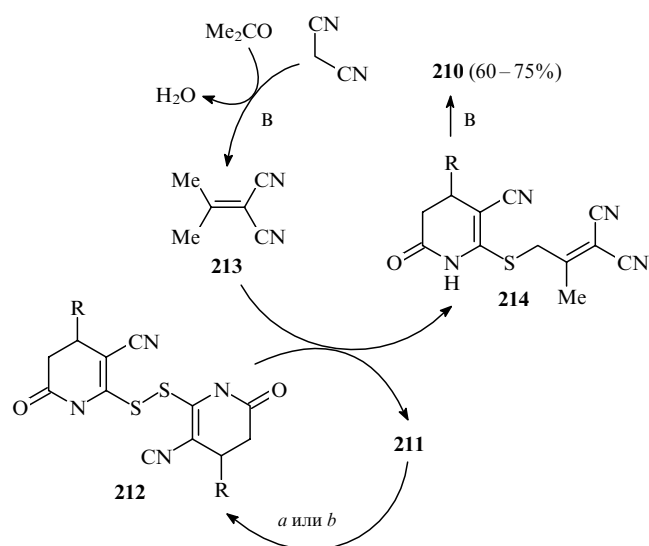
Удобными предшественниками для каскадного синтеза пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*c*]изохинолинов **199** и **200**^{215, 216} оказались функциональные производные *o*-бромметилбензойной кислоты **201**. Реакцию проводят двумя способами: одnoreакторно или с выделением промежуточных бензилтиопиридино **202**.

Схема 4



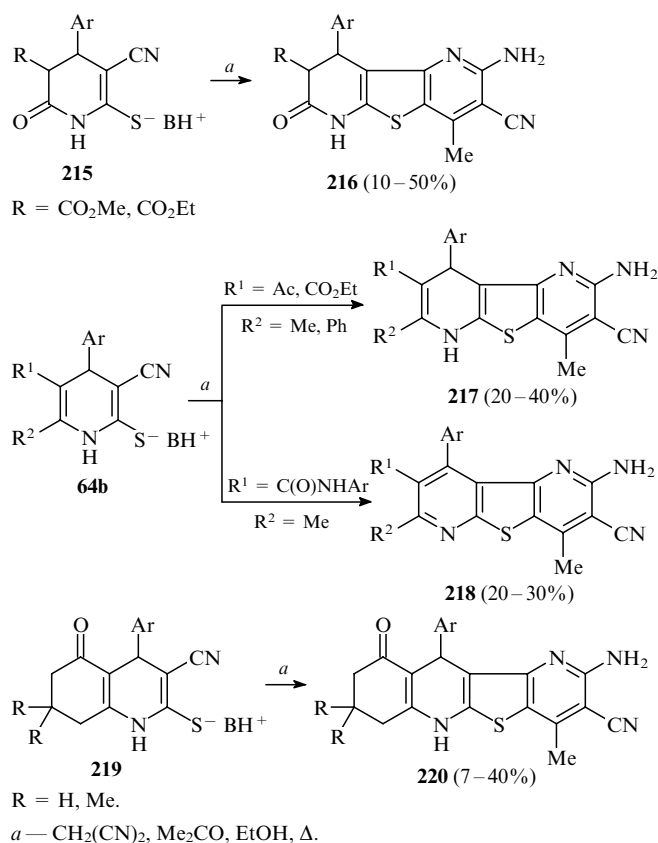
a — $\text{ClCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Alk}$ (**189**) ($R^4 = \text{Et}, \text{Pr}^i$), KOH или EtONa, EtOH, Δ ; *b* — 10%-ная HCl; *c* — **189**, 10%-ный KOH, DMF;
d — KOH или EtONa, EtOH, Δ ; *e* — Et_3N , EtOH, Δ ; *f* — $\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ (**190**), KOH или EtONa, EtOH; *g* — HCl, MeOH, Δ , 8 ч;
 $R^1, R^2, R^3 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}.$

и ацетона, с расщеплением связи S—S и образованием дицианоаллилсульфида **214** и тиолата **211**. Последний снова окисляется до дисульфида, а соединение **214** циклизуется в дипиридитиофен **210**. Возможность такого протекания реакции подтверждена встречным синтезом соединений **210** из дисульфидов **212** — продуктов мягкого окисления тиолатов **211**. В последнем случае целевые соединения получены с максимальными выходами (60–75%).

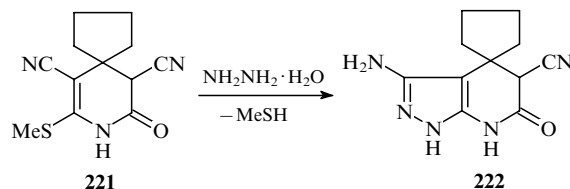


B — *N*-метилморфолин; R = Ar, Het;
a — O_2 , EtOH, *b* — I_2 , EtOH— H_2O , 24 ч (90–100%).

При использовании аналогичной реакции с участием малонитрила и ацетона из тиолатов **215** и **64b** (кипячение в EtOH) получены частично гидрированные пиридитиенопиридины **216** и **217** или их дегидрированные аналоги **218**.²²² Гексагидрохинолин-2-тиолаты **219** в аналогичных условиях образуют гексагидропиридитиенохинолины **220**.

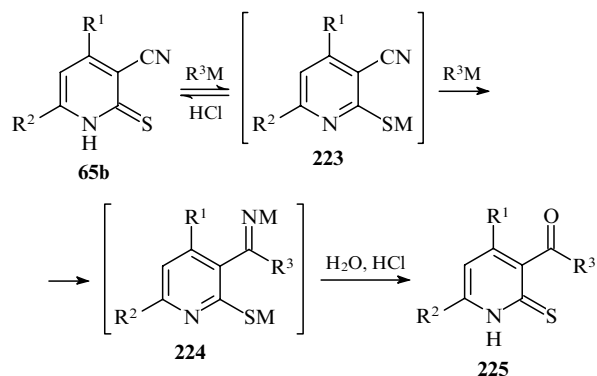


Осуществлена гетероциклизация пиридинхалькогенонов под действием 1,2-биснуклеофилов. Так, реакция спиро-сочлененного 2-(метилтио)тетрагидропиридоны **221** с гидразингидратом в спирте приводит к 3-амино-6-оксо-5-циано-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-спиро-1'-циклопентану (**222**).^{52, 88, 120, 121}



4. Другие превращения 3-цианопиридин-2(1*H*)-халькогенонов

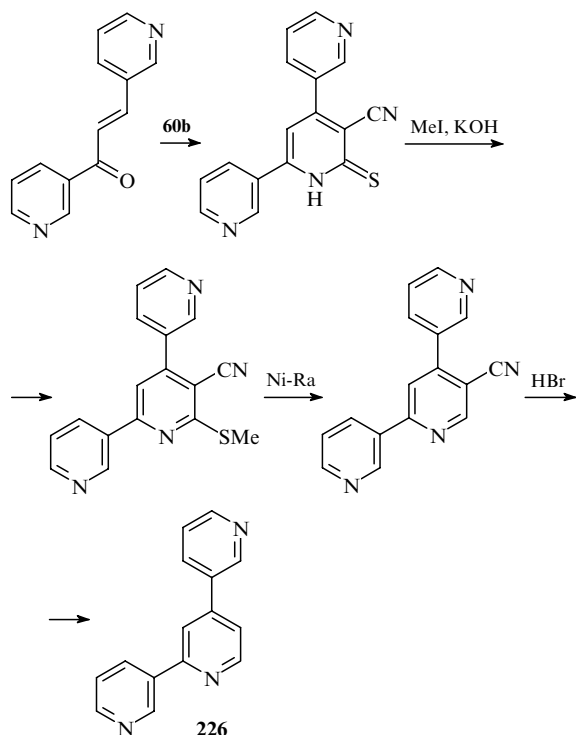
Известны и другие химические превращения 3-цианопиридин-2(1*H*)-халькогенонов, например гидролиз нитрильной группы, взаимодействие с металлоорганическими соединениями и т.п. Поскольку такие исследования опубликованы ранее, в данном обзоре они не обсуждаются. Упомянем лишь изученную недавно реакцию 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов **65b** с *n*-бутиллитием и метилмагниййодидом в эфире, в которой через интермедиаты **223** и **224** образуются кетоны **225**.^{225, 226}



$\text{R}^1 = \text{H}$, Me ; $\text{R}^2 = \text{Me}$, Pr^n , Bu^n , Bu^i , $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$; $\text{R}^3 = \text{Me}$, Bu^n ;
M = Li, MgI.

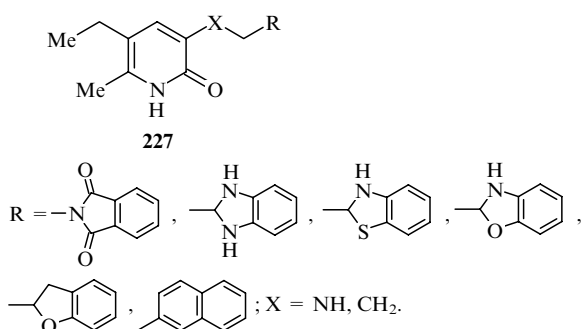
В последнее время внимание исследователей привлекло восстановление нитрильной группы в 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионах и их 2-метилтиопроизводных. Такая реакция может быть использована для получения аминотил- и формилзамещенных пиридинов — перспективных строительных блоков для синтеза новых конденсированных гетероциклов. При этом изучено каталитическое гидрирование под действием как скелетного никеля, так и комплексных гидридов металлов (литийалюминийгидрида, триэтоксилитийалюминийгидрида, бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрида натрия). Показано, что в зависимости от условий реакции и природы применяемого катализатора происходит либо восстановление нитрильной группы, либо расщепление связи C—S.^{19, 227–230}

Описан^{64, 83, 231} также пример использования скелетного никеля в синтезе никотилина **226** — минорного алкалоида табака.



IV. Области применения

Имеются данные^{8, 232–238} об использовании 3-цианопиридин-2(1H)-тионов при получении красителей, пигментов, присадок к топливам и смазочным материалам, кислотно-основных индикаторов для титриметрического анализа²³³ и других практически важных веществ. Значительно большее внимание исследователи уделяют биологической активности производных пиридинхалькогенонов. В первую очередь следует отметить кардиотоническое действие значительного числа соединений этого ряда.^{34, 169, 181, 184, 239–260} Обнаружены вещества, обладающие кардиоваскулярной, коронарной³⁰ и ярко выраженной сосудорасширяющей активностью.^{261, 262} Из других типов биологической активности данного класса веществ можно назвать анальгетическую и антигипертензивную,^{117, 170, 247} антианафилактическую,^{108, 192, 193} ионотропную,²⁴⁹ антидиабетическую,²⁶³ диуретическую и натрий-диуретическую,¹⁵⁰ антиоксидантную,^{169, 170, 264, 265} антивирусную,^{20, 105, 196, 266} противовоспалительную^{109, 167} и антимикробную.^{105–108, 143, 267, 268} Среди таких производных найдены эффективные транквилизаторы,^{269–273} антиаллергены для лечения бронхиальной астмы,²⁶⁹ соединения, перспективные для лечения гепатита,⁵⁰ и др. Особое внимание уделяется выявлению среди пиридонов **227** ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1.^{194, 245, 270–277}



Пиридинхалькогеноны послужили основой для создания биологически разлагаемых агрохимических препаратов,¹⁷² регуляторов роста растений, пестицидов и гербицидов.^{23, 52, 91, 103, 104, 150} Известны и другие примеры применения цианопроизводных пиридинхалькогенонов (см. обзоры^{3, 5, 8} и библиографию в них).

V. Заключение

Важнейшей фундаментальной проблемой синтетической органической химии XXI века остается создание новых хемо-, регио-, стерео- и энантиоселективных методов синтеза полифункциональных карбо- и гетероциклов, обладающих практически полезными свойствами, среди которых особое место занимают производные пиридина. В связи с этим актуальное значение приобретает разработка методов получения и изучение реакционной способности универсальных строительных блоков — 3-цианопиридин-2(1H)-халькогенонов. Такие соединения нашли применение в синтезе разнообразных гетероциклических систем, включающих аннелированный пиридиновый цикл.

Рассмотренные в обзоре данные о методах получения, химическом поведении и синтетическом потенциале 3-цианопиридин-2(1H)-халькогенонов позволяют в определенной степени очертить горизонты современного развития данного раздела гетероциклической химии, а также акцентировать внимание на наиболее перспективных путях научных изысканий в этой области. На основании анализа изложенных выше данных можно ожидать дальнейшего плодотворного роста исследований, посвященных разработке новых подходов к синтезу конденсированных O,N,S-гетероциклов, обладающих широким спектром практически полезных свойств, на основе пиридинхалькогенонов.

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 05-03-32031).

Литература

1. Э.Лукевиц. *Химия гетероцикл. соединений*, 723 (1995)
2. В.П.Литвинов. *Успехи химии*, **72**, 75 (2003)
3. В.П.Литвинов, С.Г.Кривоколыско, В.Д.Дяченко. *Химия гетероцикл. соединений*, 579 (1999)
4. В.П.Литвинов. *Успехи химии*, **68**, 817 (1999)
5. В.П.Литвинов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2123 (1998)
6. Ю.А.Шаранин, М.П.Гончаренко, В.П.Литвинов. *Успехи химии*, **67**, 442 (1998)
7. V.P.Litvinov. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **74**, 139 (1993)
8. V.P.Litvinov, L.A.Rodinovskaya, Yu.A.Sharanin, A.M.Shestopalov, A.Senning. *Sulfur Reports*, **13**, 1 (1992)
9. Ю.А.Шаранин, В.К.Промоненков, В.П.Литвинов. В кн. *Органическая химия. Т. 20. (Итоги науки и техники). Ч. 1, 2*. Изд-во ВИНТИ, Москва, 1991
10. Л.А.Родиновская, В.К.Промоненков, Ю.А.Шаранин, В.П.Литвинов, А.М.Шестопапов. В кн. *Органическая химия. Т. 17. (Итоги науки и техники)*. Изд-во ВИНТИ, Москва, 1989. С. 3
11. 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
12. B.Y.Riad, A.M.Negm, S.E.Abdou, H.A.Daboun. *Heterocycles*, **26**, 205 (1987)
13. M.H.Elnagdi, S.M.Sherif, R.M.Mohareb. *Heterocycles*, **26**, 497 (1987)
14. F.M.Abel-Galil, S.M.Sherif, M.H.Elnagdi. *Heterocycles*, **24**, 2023 (1986)
15. А.Е.Федоров. Дис. канд. хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 2004
16. В.В.Доценко. Дис. канд. хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 2004

17. А.В.Громова. Дис. канд. хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 2004
18. А.М.Шестопапов. Дис. канд. хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 2004
19. А.А.Зубарев. Дис. канд. хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 2006
20. M.-J. Shiae, L.-M. Shyu, C.-F. Chen. *Heterocycles*, **31**, 523 (1990)
21. Пат. 287259 ГДР; *РЖХим.*, 19056П (1991)
22. Пат. 275047 ГДР; *РЖХим.*, 21045П (1990)
23. C.T. Alabaster, A.S. Bell, S.F. Campbell, P. Ellis, C.G. Henderson, D.A. Roberts, K.S. Ruddock, G.M.R. Samuels, M.H. Stefaniak. *J. Med. Chem.*, **31**, 2048 (1988)
24. Пат. 4878941 США; *РЖХим.*, 30441П (1991)
25. Пат. 4909829 США; *РЖХим.*, 80415П (1991)
26. Пат. 4894084 США; *РЖХим.*, 190440П (1991)
27. Пат. 3540917 ФРГ; *РЖХим.*, 3099П (1988)
28. Пат. 274620 ГДР; *РЖХим.*, 22051П (1990)
29. Э.С.Кричевский, Л.М.Алексеева, Е.Ф.Кулешова, В.Г.Граник. *Хим.-фарм. журн.*, **29** (2), 50 (1995)
30. Е.Г.Пароникян, С.Н.Сиракян, Г.Х.Григорян, А.С.Норавян. *Арм. хим. журн.*, **42**, 505 (1989)
31. В.Г.Клименко, А.М.Жидкова, Ф.М.Стоянович, В.Г.Граник. *Химия гетероцикл. соединений*, 364 (1986)
32. Ю.А.Шаранин, В.П.Литвинов, А.М.Шестопапов, В.Н.Нестеров, Ю.Т.Стручков, В.Е.Шкловер, В.К.Промоненков, В.Ю.Мортиков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1768 (1985)
33. Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов, В.Ю.Мортиков, Л.А.Родиновская. *Журн. орг. химии*, **20**, 1962 (1984)
34. А.А.Краузе, Э.Э.Лиепиньш, Ю.Э.Пелчер, З.А.Калме, И.В.Дипан, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 95 (1985)
35. V.P. Litvinov, Yu.A. Sharanin, L.A. Rodinovskaya, A.M. Shestopalov, V. Yu. Mortikov. In *The 11th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur. (Abstracts of Reports)*. Lindau, 1984. В 3.23.
36. A. Krause. In *Abstracts of 3th Conference of Young Scientists on Organic and Bioorganic Chemistry*. Prague, 1984. P. 83
37. А.А.Краузе, Ю.Э.Пелчер, З.Н.Калме, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 1694 (1984)
38. J.L. Soto, C. Seoane, M.J. Rubio, J.M. Botoija. *Org. Prep. Proced. Int.*, **16**, 11 (1984)
39. Ю.А.Шаранин, М.П.Гончаренко, А.М.Шестопапов. *Журн. орг. химии*, **21**, 2470 (1985)
40. 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)
41. Ю.А.Шаранин, Л.А.Родиновская, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов, В.К.Промоненков, В.Ю.Мортиков. *Журн. орг. химии*, **21**, 683 (1985)
42. 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)
43. Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов, Л.А.Родиновская, В.Н.Нестеров, В.Е.Шкловер, В.К.Промоненков, В.П.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **22**, 2600 (1986)
44. А.А.Краузе, Э.Э.Лиепиньш, Ю.Э.Пелчер, З.А.Калме, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 630 (1986)
45. H.A. Hommouda, A.M. El-Reedy, S.M. Hussian. *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 1203 (1986)
46. M.H. Elnagdi, F.M. Abdelrazek, N.S. Ibrahim, A.V. Erian. *Tetrahedron*, **45**, 3597 (1989)
47. G.E.H. Elgemeie, H.A. Regaila, N. Shehata. *Sulfur Lett.*, **9**, 253 (1989)
48. А.А.Краузе, А.Г.Одынец, А.А.Веррева, С.К.Германе, А.Н.Кожухов, Г.Я.Дубур. *Хим.-фарм. журн.*, **25**, 40 (1991)
49. L.A. Rodinovskaya, A.M. Shestopalov, V.P. Litvinov. In *Abstracts of 15th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur*. Caen, 1992. P. 168
50. А.А.Краузе, В.Н.Гаралене, Г.Я.Дубур. *Хим.-фарм. журн.*, **26**, 40 (1992)
51. Л.А.Родиновская, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов. *Докл. АН*, **330**, 597 (1993)
52. В.Д.Дяченко. Дис. д-ра хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 1998
53. В.Д.Дяченко, С.Г.Кривоколыско, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 560 (1997)
54. 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)
55. М.П.Гончаренко, Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов, А.В.Туров. *Журн. орг. химии*, **26**, 1578 (1990)
56. В.Д.Дяченко, С.Г.Кривоколыско, В.Н.Нестеров, В.П.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **33**, 1580 (1997)
57. В.Н.Нестеров, С.Г.Кривоколыско, В.Д.Дяченко, В.В.Доценко, В.П.Литвинов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1029 (1997)
58. А.М.Шестопапов, Л.А.Родиновская, В.П.Литвинов, Ю.А.Шаранин. *Докл. АН СССР*, **314**, 870 (1990)
59. A.M. Shestopalov, O.P. Bogomolova, L.A. Rodinovskaya, V.P. Litvinov, B. Bujnicki, M. Mikolajczyk, V.N. Nesterov, Yu.T. Struchkov. *Heteroat. Chem.*, **4**, 593 (1993)
60. Л.А.Родиновская, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов. *Докл. АН*, **339**, 214 (1994)
61. A.M. Shestopalov, V.P. Litvinov, L.A. Rodinovskaya, Yu.A. Sharanin. *Synthesis*, 402 (1991)
62. В.П.Литвинов, А.М.Шестопапов. *Журн. орг. химии*, **33**, 975 (1997)
63. А.М.Шестопапов, Л.А.Родиновская, Ю.А.Шаранин, В.П.Литвинов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2593 (1990)
64. Л.А.Родиновская, О.П.Богомолова, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов. *Докл. АН*, **324**, 585 (1992)
65. А.М.Шестопапов, Ю.А.Шаранин, Л.А.Родиновская, В.П.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **26**, 1571 (1990)
66. А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов, Л.А.Родиновская, Ю.А.Шаранин. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 146 (1991)
67. Ю.А.Шаранин, В.К.Промоненков, А.М.Шестопапов. *Журн. орг. химии*, **18**, 1782 (1982)
68. Ю.А.Шаранин, В.К.Промоненков, А.М.Шестопапов. *Журн. орг. химии*, **18**, 2003 (1982)
69. Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов, В.К.Промоненков, Л.А.Родиновская. *Журн. орг. химии*, **20**, 1539 (1984)
70. Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов, В.К.Промоненков. *Журн. орг. химии*, **20**, 2002 (1984)
71. Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов, В.К.Промоненков. *Журн. орг. химии*, **20**, 2012 (1984)
72. V.P. Litvinov, Yu.A. Sharanin, A.M. Shestopalov. *Sulfur Lett.*, **3**, 99 (1985)
73. Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов, В.Ю.Мортиков, С.Н.Меленчук, В.К.Промоненков, Б.М.Золотарев, В.П.Литвинов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 153 (1986)
74. 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)
75. 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)
76. Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов. *Журн. орг. химии*, **25**, 1331 (1989)
77. А.М.Шестопапов, Ю.А.Шаранин, В.П.Литвинов, В.К.Промоненков. *Журн. общ. химии*, **59**, 2395 (1989)
78. V.P. Litvinov, A.M. Shestopalov, Yu.A. Sharanin. In *Abstracts of 14th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur*. Lodz, 1990. C-P-18
79. А.М.Шестопапов, Ю.А.Шаранин, В.П.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **27**, 1349 (1991)
80. В.Д.Дяченко, С.Г.Кривоколыско, Ю.А.Шаранин, В.П.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **33**, 1084 (1997)
81. В.Д.Дяченко, С.Г.Кривоколыско, Ю.А.Шаранин, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 909 (1997)
82. В.П.Литвинов, В.Д.Дяченко. *Докл. АН*, **352**, 636 (1997)
83. Л.А.Родиновская. Дис. д-ра хим. наук. ИОХ АН СССР, Москва, 1994
84. С.Г.Кривоколыско, В.Д.Дяченко, В.П.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **33**, 1088 (1997)
85. M.A.E. Khalifa, G.H. Tammam, A.A.A. Elbanany. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **316**, 822 (1983)

86. A.G.-A.Elageimey, E.A.Chalif, A.F.A.Harb, M.H.Elnagdi. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **320**, 140 (1987)
87. Пат. 286582 Германия; *РЖХим.*, 6039П (1992)
88. J.Pelc'er, A.Krause, Z.Bomika, G.Duburs. *Abstracts of 9th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulphur*. Riga, 1980. P. 136
89. А.А.Краузе, З.А.Бомика, А.М.Шестопапов, Л.А.Родиновская, Ю.Э.Пелчер, Г.Я.Дубур, Ю.А.Шаранин, В.К.Промоненков. *Химия гетероцикл. соединений*, 377 (1981)
90. А.А.Краузе, З.А.Калме, Ю.Э.Пелчер, И.В.Дипан, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 1515 (1983)
91. K.M.Ghoneim, M.M.Badran, M.A.Shaaban, S.El-Meligie. *Egypt. J. Pharm. Sci.*, **29**, 553 (1988)
92. P.Coudert, J.Conqulelet, P.Tronche, F.Leal. *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 1093 (1993)
93. А.А.Краузе, Р.О.Витолина, Г.В.Зариньш, Ю.Э.Пелчер, А.А.Кименис, Г.Я.Дубур. *Хим.-фарм. журн.*, **19**, 540 (1985)
94. M.J.Rubio, C.Seoane, J.L.Soto. *Heterocycles*, **20**, 783 (1983)
95. M.J.Rubio, C.Seoane, A.Susacta. *Liebigs Ann. Chem.*, 210 (1986)
96. А.А.Краузе, Э.Э.Лиепиньш, Ю.Э.Пелчер, З.Н.Калме, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 124 (1987)
97. А.А.Краузе, Р.О.Витолина, М.Р.Романова, Г.Я.Дубур. *Хим.-фарм. журн.*, **22**, 548 (1988)
98. А.А.Краузе, Р.О.Витолина, М.Р.Романова, Г.Я.Дубур. *Хим.-фарм. журн.*, **22**, 855 (1988)
99. E.Paniagua, M.J.Rubio, C.Seoane, J.L.Soto. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.*, **106**, 554 (1987)
100. M.J.Rubio Encinas, C.Seoane, J.L.Soto. *Liebigs Ann. Chem.*, 213 (1984)
101. H.Vieweg, V.Hanfeld, S.Leistner, G.Wagner. *Pharmazie*, **44**, 639 (1989)
102. А.А.Краузе, Э.Э.Лиепиньш, Ю.Э.Пелчер, З.А.Калме, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 75 (1987)
103. Ю.А.Шаранин, В.Д.Дяченко, В.П.Литвинов, А.В.Туров. *Журн. общ. химии*, **61**, 942 (1991)
104. V.P.Litvinov, Yu.A.Sharanin, A.M.Shestopalov, V.D.Dyachenko. *Synlett*, 87 (1992)
105. I.M.A.Awad, A.E.Abdel-Rahman, E.A.Bakhite. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **57**, 293 (1991)
106. I.M.A.Awad, A.E.Abdel-Rahman, E.A.Bakhite. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **56**, 1749 (1991)
107. G.Wagner, S.Leistner. *Pharmazie*, **48**, 63 (1993)
108. G.Wagner, H.Vieweg, S.Leistner. *Pharmazie*, **48**, 576 (1993)
109. M.A.I.Wang, G.Han, G.Jiang. *Chin. J. Appl. Chem.*, **8**, 38 (1991)
110. А.М.Шестопапов, В.Ю.Мортиков, Ю.А.Шаранин, А.В.Туров, В.П.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **25**, 1980 (1989)
111. А.М.Шестопапов, В.Н.Нестеров, Ю.А.Шаранин, В.П.Литвинов, В.Ю.Мортиков, В.Е.Шкловер, Ю.Т.Стручков. *Химия гетероцикл. соединений*, 557 (1989)
112. Г.В.Клокол. Дис. канд. хим. наук. ИОХ АН СССР, Москва, 1988
113. Г.В.Клокол, Ю.А.Шаранин, В.К.Промоненков, В.П.Литвинов, В.С.Богданов, В.Н.Нестеров, В.Е.Шкловер, Ю.Т.Стручков, А.В.Камерницкий. *Журн. орг. химии*, **25**, 1788 (1989)
114. А.К.Шаназаров, В.Г.Граник. *Химия гетероцикл. соединений*, 423 (1987)
115. А.М.Шестопапов, Ю.А.Шаранин. *Журн. орг. химии*, **22**, 1291 (1986)
116. M.Richter, A.Vogt, M.Augustin, K.Strauss. *Z. Chem.*, **29**, 443 (1989)
117. F.F.Abdel-Latif. *Pharmazie*, **45**, 283 (1990)
118. В.Д.Дяченко, С.Г.Кривоколыско, В.Н.Нестеров, Ю.Т.Стручков, В.П.Литвинов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2535 (1996)
119. В.Д.Дяченко, В.П.Литвинов. *Докл. АН*, **355**, 62 (1997)
120. В.Д.Дяченко, С.Г.Кривоколыско, В.П.Литвинов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1849 (1997)
121. В.Д.Дяченко, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 208 (1998)
122. В.П.Литвинов, Ю.А.Шаранин, Л.А.Родиновская, А.М.Шестопапов, В.Ю.Мортиков, В.К.Промоненков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2760 (1984)
123. Ю.А.Шаранин, Л.А.Родиновская, А.М.Шестопапов, В.К.Промоненков, В.П.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **22**, 223 (1986)
124. Л.А.Родиновская, Е.В.Белухина, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 489 (1994)
125. V.P.Litvinov, V.Yu.Mortikov, Yu.A.Sharanin, A.M.Shestopalov. *Synthesis*, 98 (1985)
126. 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)
127. Е.В.Нарумявичус, В.Н.Гаралене, А.А.Краузе, Г.Я.Дубур. *Хим.-фарм. журн.*, **23**, 1459 (1989)
128. А.М.Шестопапов, Ю.А.Шаранин, В.К.Промоненков, Л.А.Родиновская. *Журн. орг. химии*, **20**, 2432 (1984)
129. Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов, Л.А.Родиновская, В.К.Промоненков, В.П.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **20**, 2442 (1984)
130. Л.А.Родиновская, Ю.А.Шаранин, В.П.Литвинов, А.М.Шестопапов, В.К.Промоненков, Б.М.Золотарев, В.Ю.Мортиков. *Журн. орг. химии*, **21**, 2439 (1985)
131. V.P.Kislyi, K.G.Nikishin, E.Ya.Kruglova, A.M.Shestopalov, V.V.Semenov, A.A.Gakh, A.C.Buchanan. *Tetrahedron*, **52**, 10841 (1996)
132. К.Г.Никишин, В.П.Кислый, В.Н.Нестеров, А.М.Шестопапов, К.Т.Стручков, В.В.Семенов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 482 (1998)
133. К.Г.Никишин, В.Н.Нестеров, В.П.Кислый, А.М.Шестопапов, В.В.Семенов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 701 (1998)
134. A.M.Shestopalov, V.P.Kislyi, E.Ya.Kruglova, K.G.Nikishin, V.V.Semenov, A.C.Buchanan, A.A.Gakh. *J. Comb. Chem.*, **2**, 24 (2000)
135. L.Mosti, P.Schenone, G.Menozi. *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1503 (1985)
136. В.П.Литвинов, Ю.А.Шаранин, М.П.Гончаренко, В.Д.Дяченко, А.М.Шестопапов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1888 (1991)
137. В.Д.Дяченко, Ю.А.Шаранин. *Журн. общ. химии*, **62**, 948 (1991)
138. В.Н.Нестеров, В.Д.Дяченко, Ю.А.Шаранин, Ю.Т.Стручков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 437 (1996)
139. G.Zacharias, O.S.Wolfbeis, H.Junek. *Monatsh. Chem.*, **105**, 1283 (1974)
140. H.Junek, O.S.Wolfbeis, H.Sprintschnik, H.Wolny. *Monatsh. Chem.*, **108**, 689 (1977)
141. P.Pastors. In *Biol. Aktiv. Savienojumu Kim. Technol. (1964–1973)*. Rigas Politech. Inst., Riga, 1974. P. 75
142. O.S.Wolfbeis, E.Ziegler. *Z. Naturforsch. B*, **31**, 1519 (1976)
143. A.A.Abdel-Hafez, I.M.A.Awad, M.F.El-Zohry. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **54**, 369 (1992)
144. В.Д.Дяченко, С.Г.Кривоколыско, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1533 (1997)
145. M.R.H.El-moghayar, A.G.-A.El-Agamey, N.M.Abed, M.K.A.Ibrahim. *An. Quim., Ser. C*, **81**, 236 (1985)
146. C.Seoane, J.L.Soto, P.Zamorano. *Org. Prep. Proced. Int.*, **16**, 393 (1984)
147. N.M.Fathy, G.H.Elgemeie. *J. Chem. Eng. Data*, **33**, 218 (1988)
148. A.Hadi, N.Martin, C.Mendez, M.Quinteiro, C.Seoane, J.L.Soto, A.Albert, F.H.Cano. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1743 (1993)
149. Пат. 269849 ГДР; *РЖХим.*, 7070П (1990)
150. D.H.Lorne, R.G.Gedir, E.M.Hawes, D.G.Wibberley. *Eur. J. Med. Chem.*, **20**, 381 (1985)
151. В.Д.Дяченко, С.Г.Кривоколыско, В.Н.Нестеров, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1243 (1996)
152. В.Д.Дяченко, С.Г.Кривоколыско, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 666 (1997)
153. С.Г.Кривоколыско, В.Д.Дяченко, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 672 (1997)
154. В.Д.Дяченко, В.Н.Нестеров, С.Г.Кривоколыско, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 785 (1997)
155. А.А.Краузе, Х.-И.Аншь, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 1674 (1991)
156. F.F.Abdel-Latif. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **53**, 145 (1990)
157. В.П.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **29**, 2070 (1993)
158. В.П.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **30**, 1572 (1994)

159. Ю.А.Шаранин, Г.Е.Хорошилов, О.М.Нефедов, В.П.Литвинов, А.М.Шестопапов. *Журн. орг. химии*, **25**, 1315 (1989)
160. А.М.Шестопапов, Ю.А.Шаранин, Л.А.Родиновская, В.П.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **26**, 1588 (1990)
161. A.M.Shestopalov, O.P.Bogomolova, L.A.Rodinovskaya, V.P.Litvinov. In *Abstracts of 14th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur*. Lodz, 1990. C-P-17
162. А.М.Шестопапов, О.П.Богомолова, Л.А.Родиновская, В.П.Литвинов, Ю.А.Шаранин. *Докл. АН*, **317**, 112 (1991)
163. А.М.Шестопапов, Л.А.Родиновская, В.П.Литвинов, Б.Буйницкий, М.Миколайчик. *Докл. АН*, **323**, 1116 (1992)
164. С.Г.Кривоколыско. Дис. канд. хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 1997
165. V.A.Artyomov, V.L.Ivanov, A.M.Shestopalov, V.P.Litvinov. In *Proceedings of the 12th Symposium on Heterocyclic Compounds and 6th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*. Brno, 1996. P. 5
166. В.Д.Дяченко, С.Г.Кривоколыско, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 81 (1998)
167. В.Ю.Мортиков, В.П.Литвинов, А.М.Шестопапов, Ю.А.Шаранин, Е.Э.Апенюва, Г.А.Галегов, И.И.Абдуллаев, Т.Б.Асадуллаев, Ф.И.Абдуллаев. *Хим.-фарм. журн.*, **25** (5), 41 (1991)
168. H.Vieweg, U.Krasselt, N.Boehm, J.Prantz, G.Wagner. *Pharmazie*, **45**, 731 (1990)
169. Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов, Г.В.Клокол, В.Ю.Мортиков, А.С.Демерков. *Журн. орг. химии*, **24**, 854 (1988)
170. А.В.Кадушкин, И.Ф.Фаермарк, Г.Я.Шварц, В.Г.Граник. *Хим.-фарм. журн.*, **26** (11–12), 62 (1992)
171. И.Э.Кируле, А.А.Краузе, А.Х.Велена, Д.Ю.Антипова, Г.Я.Арницане, И.А.Вуцина, Г.Я.Дубур. *Хим.-фарм. журн.*, **26** (11–12), 59 (1992)
172. S.A.S.Ghozlan. *Sulfur Lett.*, **13**, 27 (1991)
173. V.A.Artyomov, L.A.Rodinovskaya, A.M.Shestopalov, V.P.Litvinov. *Mendeleev Commun.*, 149 (1993)
174. В.Н.Нестеров, Л.А.Родиновская, А.М.Шестопапов, Ю.А.Стручков. *Химия гетероцикл. соединений*, 643 (1997)
175. В.Л.Иванов, В.А.Артемюв, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 837 (1997)
176. В.Л.Иванов, В.А.Артемюв, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 263 (1998)
177. А.М.Шестопапов, М.П.Гончаренко, В.П.Литвинов, Ю.А.Шаранин. *Докл. АН СССР*, **314**, 1427 (1990)
178. 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)
179. T.P.E.Auf der Heyde, H.-B.Burgi, V.E.Shklover. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **47**, 566 (1991)
180. Y.Tamaru, M.Kagotani, Z.Yoshida. *J. Org. Chem.*, **45**, 5221 (1980)
181. В.В.Литвинова, В.Е.Солодовников, А.В.Анисимов, Е.А.Викторова. *Химия гетероцикл. соединений*, 851 (1989)
182. А.В.Анисимов, Е.А.Викторова, Т.А.Данилова. В кн. *Молекулярные перегруппировки сероорганических соединений*. Изд-во МГУ, Москва, 1989
183. В.Д.Дяченко, А.Е.Митрошин, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1235 (1996)
184. А.А.Краузе, Р.Верхе, Г.Дубурс. *Химия гетероцикл. соединений*, 139 (1994)
185. А.А.Краузе, Г.Дубурс. *Химия гетероцикл. соединений*, 1134 (1996)
186. А.А.Семюшкин, Г.М.Пташиц, В.Л.Иванов, В.А.Артемюв, А.М.Шестопапов, В.И.Брегадзе, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 790 (1998)
188. G.E.H.Elgameie, A.M.E.Attia, A.M.Elzanate, A.K.Mansour. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 1627 (1994)
189. G.E.H.Elgameie, A.M.E.Attia, N.M.Fathy. *Liebigs Ann. Chem.*, 955 (1994)
190. G.E.H.Elgameie, A.M.E.Attia, H.A.Ali, A.K.Mansour. *J. Chem. Res. (S)*, 78 (1994)
191. G.Wagner, S.Leistner, H.Vieweg, U.Krasselt, J.Prantz. *Pharmazie*, **48**, 342 (1993)
192. G.Wagner, S.Leistner, H.Vieweg, U.Krasselt, J.Prantz. *Pharmazie*, **48**, 514 (1993)
193. G.Wagner, H.Vieweg, S.Leistner, N.Boehm, U.Krasselt, V.Hanfeld, J.Prantz, R.Gruppe. *Pharmazie*, **45**, 102 (1990)
194. J.M.Hoffman, J.S.Wai, C.M.Thomas, R.B.Levin, J.A.O'Brien, M.E.Goldman. *J. Med. Chem.*, **35**, 3784 (1992)
195. Ю.А.Шаранин, М.П.Гончаренко. *Журн. орг. химии*, **24**, 460 (1988)
196. Ю.Н.Портнов, С.Н.Булага, В.Г.Забродняя. *Химия гетероцикл. соединений*, 899 (1992)
197. В.А.Артемюв, В.Л.Иванов, А.В.Кошкарюв, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 104 (1998)
198. С.Г.Кривоколыско, Ю.А.Шаранин, В.Д.Дяченко. *Журн. общ. химии*, **65**, 878 (1995)
199. В.П.Литвинов, В.В.Доценко, С.Г.Кривоколыско. *Химия тиенопиридинов и родственных структур*. Наука, Москва, 2006
200. В.А.Артемюв. Дисс. канд. хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 1995
201. Ф.С.Бабичев, Ю.А.Шаранин, В.П.Литвинов, В.К.Промоненков, Ю.М.Воловенко. *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и СН-, ОН- и SH-групп*. Наукова думка, Киев, 1985
202. A.H.N.Elghandour, M.K.A.Ibrahim, F.M.M.Ali, S.M.H.Elshikh. *Indian J. Chem., Sect. B*, **36**, 79 (1997)
203. F.A.Attaby, L.I.Ibrahim, S.M.Eldin, A.K.K.El-Louh. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **73**, 127 (1992)
204. A.M.El-Sayed. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **163**, 29 (2000)
205. S.A.Shiba, M.M.Mohamed, M.A.Hassan, A.M.El-Sayed. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **163**, 91 (2000)
206. В.Л.Иванов, В.А.Артемюв, Л.А.Родиновская, А.М.Шестопапов, В.Н.Нестеров, Ю.Т.Стручков, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 115 (1996)
207. В.Л.Иванов. Дис. канд. хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 1997
208. В.А.Артемюв, В.Л.Иванов, Л.А.Родиновская, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 553 (1996)
209. V.A.Artyomov, V.L.Ivanov, A.M.Shestopalov, V.P.Litvinov. *Tetrahedron*, **53**, 13351 (1997)
210. С.И.Моряшова, Л.К.Саламандра, А.Е.Федоров, Л.А.Родиновская, А.М.Шестопапов, В.В.Семенов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 365 (1998)
211. Л.А.Родиновская, А.М.Шестопапов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 347 (2000)
212. Л.А.Родиновская, А.М.Шестопапов, А.В.Громова. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2069 (2003)
213. А.М.Шестопапов, К.Г.Никишин, А.В.Громова, Л.А.Родиновская. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2087 (2003)
214. В.А.Артемюв, В.Л.Иванов, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 435 (2000)
215. Г.М.Пташиц, В.А.Артемюв, В.П.Литвинов. В кн. *XX Всероссийская конференция по химии и технологии органических соединений серы. (Тез. докл.)*. Казань, 1999. С. 82
216. Г.М.Пташиц, В.А.Артемюв, В.П.Литвинов. В кн. *XX Всероссийская конференция по химии и технологии органических соединений серы. (Тез. докл.)*. Казань, 1999. С. 83
217. В.А.Артемюв, Л.А.Родиновская, А.М.Шестопапов, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 122 (1994)
218. V.A.Artyomov, V.L.Ivanov, A.M.Shestopalov, V.P.Litvinov. In *Abstracts of 12th Symposium on Heterocyclic Compounds and 6th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*. Brno, 1996. P. 6
219. A.W.Erian, S.M.Sherif. *Heterocycles*, **41**, 2195 (1995)
220. В.В.Доценко, С.Г.Кривоколыско, В.П.Литвинов, А.Н.Чернега. *Изв. АН. Сер. хим.*, 339 (2002)
221. В.В.Доценко, С.Г.Кривоколыско, А.Н.Чернега, В.П.Литвинов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1432 (2002)
222. V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko, V.P.Litvinov. *Mendeleev Commun.*, 267 (2003)
223. V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko, V.P.Litvinov. In *International Conference on the Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles. (Abstracts of Papers)*. Kharkov, 2003. P. 176

224. V.V.Dotsenko, S.G.Krivokolysko, V.P.Litvinov. *Mendeleev Commun.*, 30 (2004)
225. Н.Г.Фролова. Дис. канд. хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 1997
226. Н.Г.Фролова, В.К.Завьялова, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 231 (1996)
227. А.А.Зубарев, В.К.Завьялова, В.П.Литвинов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 926 (2003)
228. А.А.Зубарев, В.К.Завьялова, В.П.Литвинов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 597 (2004)
229. А.А.Зубарев, В.К.Завьялова, В.П.Литвинов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1195 (2005)
230. А.А.Зубарев, В.К.Завьялова, В.П.Литвинов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2497 (2005)
231. L.A.Rodinovskaya, A.M.Shestopalov, V.P.Litvinov. In *Abstracts of 15th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur*. Caen, 1992. P. 132
232. H.Mustroph. *Z. Chem.*, 29, 422 (1989)
233. N.R.Ayyangar, K.V.Spinivasan. *Colourage*, 37, 78 (1990)
234. С.А.О.Мамедов. Дис. д-ра хим. наук. ИХП АН Азербайджана, Баку, 1991
235. D.W.Rangnekar, P.Y.Kamar. *Indian J. Fibre Text. Res.*, 16, 223 (1991)
236. D.W.Rangnekar, P.Y.Kamar. *Indian J. Fibre Text. Res.*, 17, 92 (1992)
237. Е.К.Микитенко, Н.Н.Романов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1280 (1992)
238. Пат. 580554 Европа; *Chem. Abstr.*, 120, 247369 (1994)
239. V.V.Michaylova, J.T.Anghelova. *Докл. Болг. АН*, 44, 65 (1991)
240. L.Mosti, G.Menozzi, P.Schenone, P.Dorigo, R.M.Gaion, F.Benetollo, G.Bombieri. *Eur. J. Med. Chem.*, 24, 517 (1989)
241. H.Fukatsu, Y.Kato, S.Murase, S.Nakagawa. *Heterocycles*, 29, 1517 (1989)
242. V.Hanfeld, S.Leistner, G.Wagner, D.Lohmann, H.Hoppe, S.Heer. *Pharmazie*, 44, 12 (1989)
243. D.Z.Mijin, D.G.Antonovic, M.M.Misicvukovic. *Indian J. Chem., Sect. B*, 33, 309 (1994)
244. С.И.Гризик, Н.П.Соловьева, В.Г.Граник, С.Д.Южаков, О.В.Долгун, С.Ф.Дугин, О.С.Медведев, М.Д.Машковский. *Хим.-фарм. журн.*, 29 (9), 29 (1995)
245. I.N.Houpis, A.Molina, J.Linch, R.A.Reamer, R.P.Volante, P.J.Reider. *J. Org. Chem.*, 58, 3176 (1993)
246. Н.Г.Фролова, В.К.Завьялова, В.П.Литвинов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 727 (1995)
247. Л.Д.Ершов, А.В.Кадушкин, В.Г.Граник, О.В.Долгун, А.В.Денисов, С.Д.Южаков, М.Д.Машковский. *Хим.-фарм. журн.*, 26 (9–10), 51 (1992)
248. V.Hagen, E.Keauschenz, A.Rumler, A.Hagen, S.Heer, R.Mitzner, H.Niedrich, D.Lohmann. *Pharmazie*, 45, 189 (1990)
249. M.Yamanaka, K.Miyake, S.Suda, H.Ohhara, T.Ogawa. *Chem. Pharm. Bull.*, 39, 1556 (1991)
250. T.Kubota, R.Itaya, K.Todaka, M.Suginachi, K.Sanagawa, A.Takeshita. *Arz. Forsch.*, 41, 1211 (1991)
251. H.Tanio. *Jpn. Circ. J.*, 55, 1068 (1991); *Chem. Abstr.*, 116, 120655 (1994)
252. B.Singh, G.Y.Lesher. *J. Heterocycl. Chem.*, 27, 2085 (1990)
253. P.Dorigo, R.M.Gaion, P.Belluco, P.A.Borea, L.Guerra, L.Mosti, M.Floreni, F.Capenedo. *Ger. Pharmacol.*, 23, 535 (1992)
254. M.Yamanaka, S.Suda, N.Yoneda, H.Ohhara. *Chem. Pharm. Bull.*, 40, 666 (1992)
255. P.V.Gomer, G.G.M.Del, F.Sanchez, V.Stefani. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, 325, 483 (1992)
256. Пат. 5141931 США; *Chem. Abstr.*, 118, 38773 (1993)
257. Пат. 03261765 Япония; *Chem. Abstr.*, 116, 151584 (1992)
258. L.Mosti, G.Menozzi, P.Schenone, P.Dorigo, R.M.Gaion, P.Belluco. *Farmaco*, 47, 427 (1992)
259. P.Dorigo, R.M.Gaion, P.Belluco, D.Fraccarollo, I.Margano, G.Bombieri, F.Benetollo, L.Mosti, F.Orsini. *J. Med. Chem.*, 36, 2475 (1993)
260. B.Singh, E.R.Bacon, S.Robinson, R.K.Fritz, G.Y.Lesher, V.Kumar, J.A.Dority, M.Reuman, G.-H.Kuo, M.A.Eissenstat, E.D.Pagani, D.C.Bode, R.G.Bentley, M.J.Connell, L.T.Hame, P.J.Silver. *J. Med. Chem.*, 37, 248 (1994)
261. N.Haider, G.Heinisch, S.Offenberger. *Pharmazie*, 44, 598 (1989)
262. M.Yamanaka, S.Suda, K.Odano. *J. Label. Compd. Radiopharm.*, 31, 125 (1992)
263. PCT 9422875; *Chem. Abstr.*, 122, 21408 (1995)
264. G.D.Tirzitis, I.E.Kirule, G.Ya.Duburs. *Fat. Sci. Technol.*, 90, 411 (1988)
265. И.Э.Кируле, А.А.Краузе, А.Х.Велена, Д.Ю.Антипова, Г.Я.Арницане, И.А.Вуцина, Г.Я.Дубур. *Хим.-фарм. журн.*, 26 (11–12), 859 (1992)
266. G.Wagner, U.Krasselt. *Pharmazie*, 47, 943 (1992)
267. S.S.El-Morsy, A.A.Fadda, M.S.El-Hossini. *J. Indian Chem. Soc.*, 65, 699 (1988)
268. G.E.H.Elgemeie, M.M.M.Sallam, S.M.Sherif, M.H.Elnagdi. *Heterocycles*, 23, 3107 (1985)
269. Пат. 2027169 Канада; *Chem. Abstr.*, 115, 135931 (1991)
270. Пат. 481802 Европа; *Chem. Abstr.*, 117, 131074 (1992)
271. Пат. 5185251 США; *Chem. Abstr.*, 119, 7307 (1993)
272. Пат. 5202243 США; *Chem. Abstr.*, 119, 70543 (1993)
273. Пат. 2273928 Англия; *Chem. Abstr.*, 121, 255655 (1994)
274. W.S.Saari, J.M.Hoffman, J.S.Wai, T.E.Fisher, C.S.Rooney, A.M.Smith, C.M.Thomas, M.E.Goldman, J.A.O'Brien, J.H.Nunberg, J.C.Quintero, W.A.Schleif, E.A.Emini, A.M.Stern, P.S.Anderson. *J. Med. Chem.*, 34, 2922 (1991)
275. J.M.Hoffman, A.M.Smith, C.S.Rooney, T.E.Fisher, E.Thorsten, J.S.Wai, C.M.Thomas, D.L.Bamberger, J.L.Barnes, T.M.Williams, J.H.Jones, B.D.Olson, J.A.O'Brien, M.E.Goldman, J.H.Nunberg, J.C.Quintero, W.A.Schleif, E.A.Emini, P.S.Anderson. *J. Med. Chem.*, 36, 953 (1993)
276. E.De Clercq, J.Balzarini. *Farmaco*, 50, 735 (1995)
277. Пат. 5364776 США; *Chem. Abstr.*, 122, 79224 (1995)

THE CHEMISTRY OF 3-CYANOPYRIDINE-2(1H)-CHALCOGENONES

V.P.Litvinov

*N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences
47, Leninsky prosp., 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(495)135–5328*

The data on the methods of synthesis and chemical properties of 3-cyanopyridine-2(1H)-chalcogenones reported during the last 20 years are described systematically and analysed. The attention is focused on the use of these compounds as building blocks in the synthesis of O,N,S-fused heterocycles.
Bibliography — 277 references.

Received 28th November 2005