

Реакции гетероциклизации с участием димера малононитрила (2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрила)

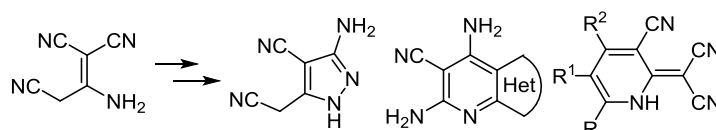
Виктор В. Доценко^{1,2*}, Сергей Г. Кривоколыско¹, Аминат М. Семенова^{1,3}

¹ Кубанский государственный университет,
ул. Ставропольская, 149, Краснодар 350040, Россия; e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

² Северо-Кавказский федеральный университет,
ул. Пушкина, 1А, Ставрополь 355009, Россия

³ Северо-Кавказская государственная гуманитарно-технологическая академия,
ул. Ставропольская, 36, Черкесск 369000, Карачаево-Черкесская Республика, Россия

Поступило 13.08.2018
Принято 29.09.2018



В настоящей работе впервые обобщены и критически проанализированы данные по химии димера малононитрила (2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрила) – многофункционального реагента, который широко используется для получения разнообразнейших гетероциклических систем. Основное внимание уделяется работам последних 20–25 лет.

Ключевые слова: димер малононитрила, нафтиридины, пиразолы, пиридины, пиримидины, каскадные реакции, циклоконденсации.

Производные малононитрила, известные как высоко-реакционноспособные соединения с богатыми синтетическими возможностями, активно используются для получения разнообразных карбо- и гетероциклических продуктов. Особое место среди производных малононитрила занимает его димер (2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрил), впервые полученный^{1,2} в середине 50-х гг. XX в. и являющийся важным исходным реагентом в синтезе красителей, биологически активных производных пиридина и др. Отдельные вопросы химии димера малононитрила были затронуты в ряде обзорных работ,^{3–5} преимущественно в контексте химии других соединений. К настоящему времени наиболее обстоятельно химия димера малононитрила освещена (по состоянию на 1991 г.) в отдельной главе монографии Шаранина, Промоненкова и Литвинова,⁶ посвященной реакциям производных малононитрила. В 1998 г. вышла обзорная работа⁷ по химии кротононитрила, кратко затрагивающая частные аспекты реакционной способности 2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрила. За последующие два десятилетия в химии димера малононитрила был достигнут суще-

ственный прогресс, что побудило нас обобщить разрозненные сведения по данному вопросу в настоящей работе.

Целью данного обзора является демонстрация синтетического потенциала димера малононитрила как удобного и многофункционального реагента для построения самых различных гетероциклических систем. Материал систематизирован по типу/размеру конструируемого гетероцикла.

1. Синтез, строение и свойства димера малононитрила

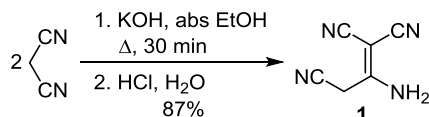
Димер малононитрила (**1**) представляет собой кристаллическое вещество бежевого цвета, растворимое в EtOH или воде при нагревании, стабильное при хранении, безопасное в обращении, коммерчески доступное. Наиболее распространенный способ получения димера **1** заключается в димеризации малононитрила под действием катализаторов различной природы; некоторые из ранних методик его синтеза рассмотрены в обзорных работах.^{4,6} В настоящее время наиболее удобной с препаративной точки зрения считается методика, предложенная Миттельбахом.⁸

Синтез 2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрила (1) (схема 1).⁸ К охлажденному раствору 0.25 моль КОН в

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

100 мл абсолютного EtOH добавляют 33 г (0.5 моль) малонитрила. Температуру смеси при перемешивании медленно повышают до кипения. Через 5–10 мин выпадает калиевая соль димера **1**. После 30 мин нагревания смесь охлаждают, калиевую соль отфильтровывают, промывают холодным спиртом и высушивают. После растворения соли в небольшом количестве воды и подкисления концентрированной HCl до pH 4 отделившийся продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды, получают димер **1** в виде бесцветных игл, т. пл. 172 °С, выход 87%. При замене абсолютного спирта на 96% выход снижается до 83%.

Схема 1

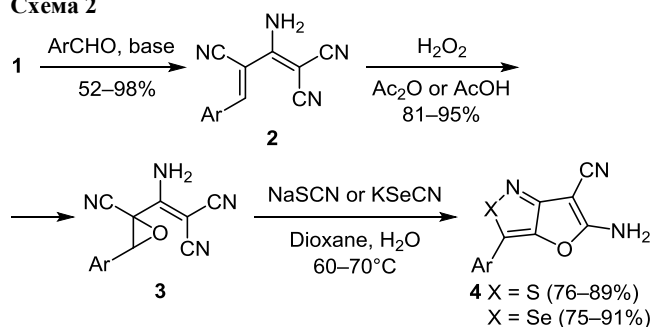


Предложенные недавно методики получения димера **1**, предполагающие димеризацию малонитрила под действием натриевой пыли в смеси ТГФ–эфир (выход 61%)⁹ или EtONa в абсолютном спирте (выход натриевой соли **1** 87%)¹⁰ де-факто основаны на описанных ранее протоколах.^{2,11} Спектральные данные димера **1** приведены в нескольких оригинальных работах,^{11–15} а также обсуждаются в обзорах.^{4,6} Особенности кристаллической структуры соединения **1** исследованы методом РСА.¹⁶ Вопросы таутомерии димера **1**, особенности процесса димеризации и строение интермедиатов изучены квантово-химически (метод MNDO).¹⁷

2. Синтез трех–пятичленных гетероциклов

Будучи метиленактивным соединением, димер **1** в условиях основного катализа (пиперидин,^{18,19} ацетат пиперидиния^{20–22}) легко реагирует с ароматическими альдегидами с образованием 4-арилбута-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрилов **2** (схема 2). Последние при обработке надуксусной кислотой с выходами 81–95% превращаются в оксираны **3**,^{23–25} которые легко рециклизуются под действием тио(селено)цианатов щелочных металлов в производные фуро[3,2-*c*]изотиазола²⁶ и -селеназола **4**.²⁷

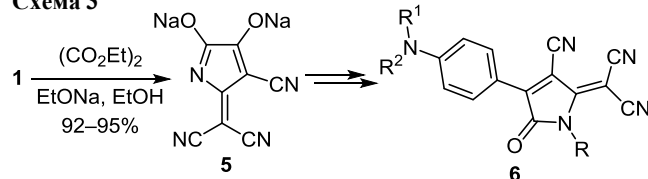
Схема 2



Будучи активным 1,3-С,N-динуклеофилом, димер малонитрила (**1**) в присутствии оснований реагирует с 1,2-дикарбонильными соединениями и аналогичными диэлектрофильными субстратами с замыканием пяти-

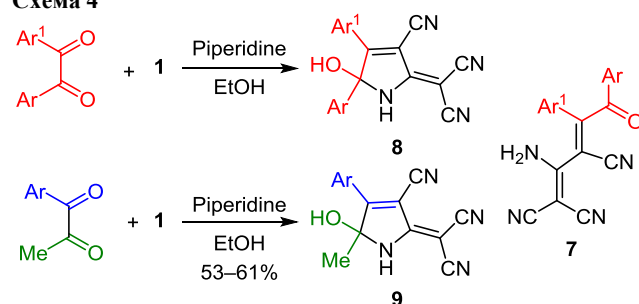
членного пиррольного цикла. Впервые возможность синтеза замещенных пирролов по данной схеме была показана на примере взаимодействия димера **1** с диэтилоксалатом.² Получаемое таким образом динатриевое производное **5** нашло применение в синтезе пушпульных хромофоров пирролинового ряда **6**^{10,28} (схема 3).

Схема 3



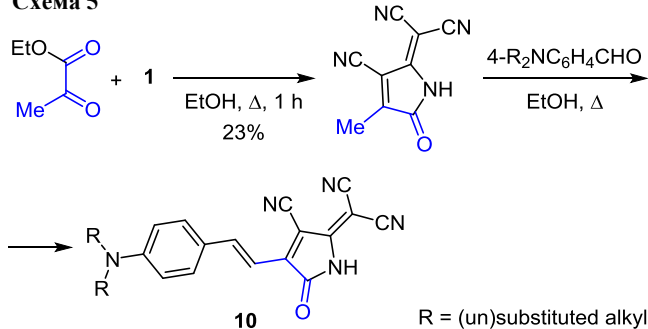
Достаточно подробно изучено взаимодействие димера **1** с 1,2-дикетонами.^{29,30} При этом следует отметить, что представленные ранее в литературе^{31,32} ациклические структуры продуктов конденсации **7** являются некорректными, и продукты реакции димера **1** с дикетонами на самом деле имеют строение пирролинов **8**^{30,33} (схема 4). Недавно было показано, что реакция 1-арилпропан-1,2-дионон с димером **1** носит региоселективный характер и приводит к пирролам **9** с выходами 53–61%.³⁴ Селективное образование региоизомеров **9** объяснено дезактивацией ацетильной группы вследствие енолизации в основной среде.

Схема 4



В литературе описано получение новых хромофорных пирролинов **10** последовательным взаимодействием этилпирувата с димером **1** и дальнейшей конденсацией полученного циклического продукта с 4-(диалкиламино)бензальдегидами (схема 5).^{9,35,36}

Схема 5

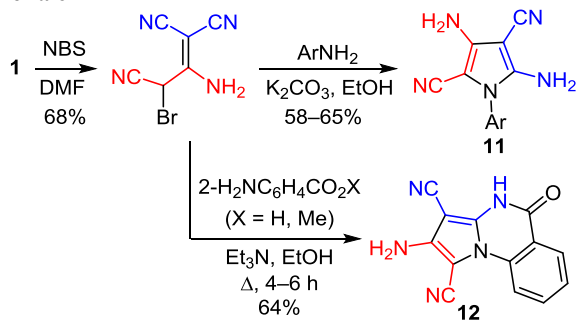


R = (un)substituted alkyl

Функциональные производные пиррола **11** были выделены с умеренными выходами при обработке продукта монобромирования димера **1** анилинами

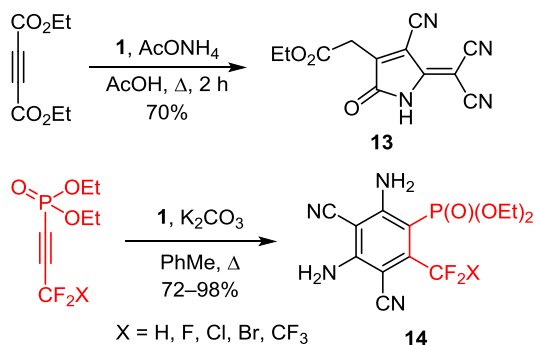
(схема 6).³⁷ С производными антралиновой кислоты в данных условиях происходит каскадная реакция, приводящая к образованию пирроло[1,2-*a*]хиназолинов, например соединения **12**.

Схема 6



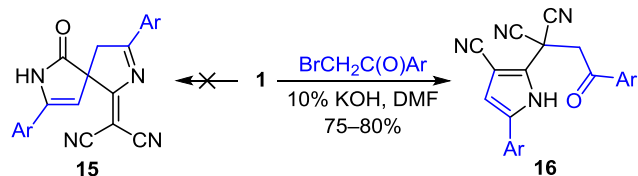
Производное пирролина **13** было получено при взаимодействии димера **1** с диэтилацетилендикарбоксилатом в присутствии основания (схема 7).³⁸ Реакция, очевидно, не носит общего характера: так, при взаимодействии димера **1** с другими высокоэлектрофильными ацетиленами были получены продукты карбоциклизации **14**.³⁹

Схема 7



В 2011 г. появилась работа, в которой продуктам алкилирования димера малонитрила (**1**) α-бромкетонами было приписано строение спироидипирролинов **15** (схема 8).⁴⁰ Однако позже с привлечением метода РСА было установлено, что в действительности продукты реакции имеют строение пирролов **16**.⁴¹

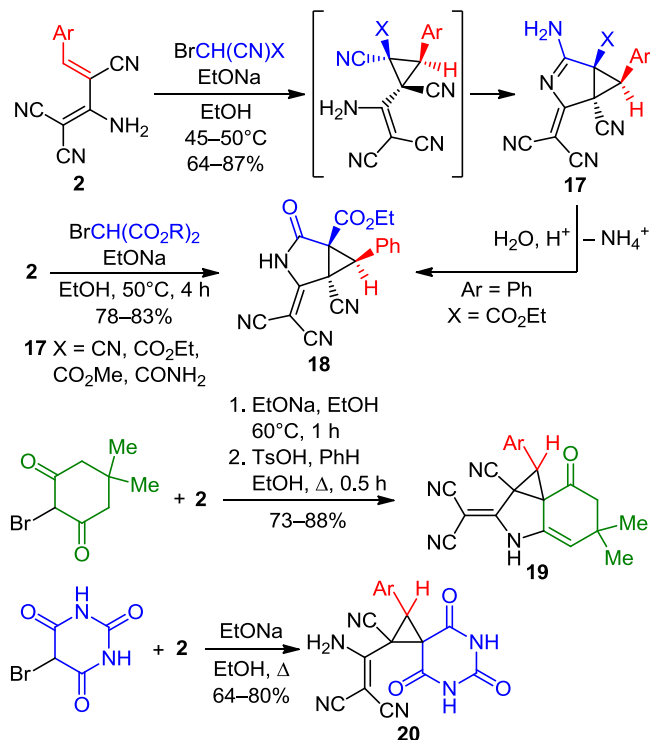
Схема 8



Бугадиентрикарбонитрилы **2** оказались удобными реагентами для построения пятичленных гетероциклических систем. Так, диены **2** вступают в реакцию с α-бромнитрилами с замыканием циклопропанового цикла и дальнейшей внутримолекулярной 5-*экзо-диг*-циклизацией, приводящей к бициклическим продуктам **17** (схема 9).^{22,24,25,42,43} Отмечается, что реакция протекает регио- и стереоселективно с образованием диа-

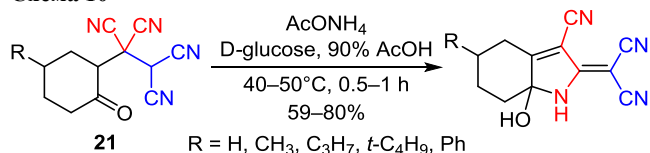
стереомеров с *транс*-расположением пирролинового фрагмента и арильного заместителя. В результате аналогичного взаимодействия диенов **2** с 2-бром-1,3-дикарбонильными соединениями^{22,44} образуются производные пирролидина **18** и **19**. При этом установлено, что в случае 5-бромбарбитуровой кислоты реакция останавливается на стадии образования спироциклопропанов **20**.²²

Схема 9



Альтернативой использованию димера малонитрила (**1**) в синтезе замещенных пирролинов (например, из 1,2-дикетон²⁹) является перегруппировка соединений **21** – аддуктов Михаэля тетрацианоэтилена с циклогексанонами, катализируемая D-глюкозой (схема 10).⁴⁵ Роль D-глюкозы, согласно предложенному механизму, заключается в переносе малонитрильного фрагмента посредством образования продукта присоединения по альдегидной группе. В отсутствие глюкозы выход продукта снижается до 19–28%.

Схема 10



Соединения **2**, а также получаемые конденсацией Эрлиха–Закса 1-азабугадиены **22** достаточно легко реагируют по аминогруппе с ангидридами янтарной, цитраконовой и фталевой кислот с образованием пушпильных красителей **23** (схема 11).^{46–49} Отмечено, что такая модификация приводит к батохромному сдвигу максимума поглощения.

Схема 11

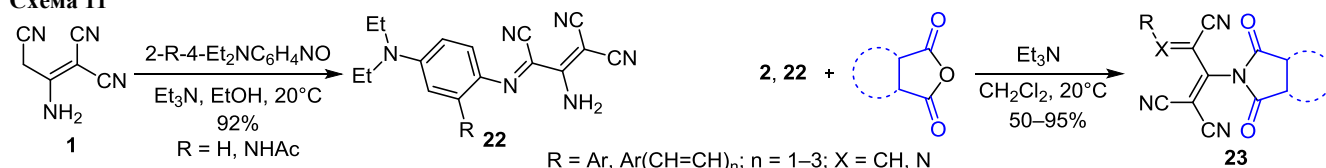
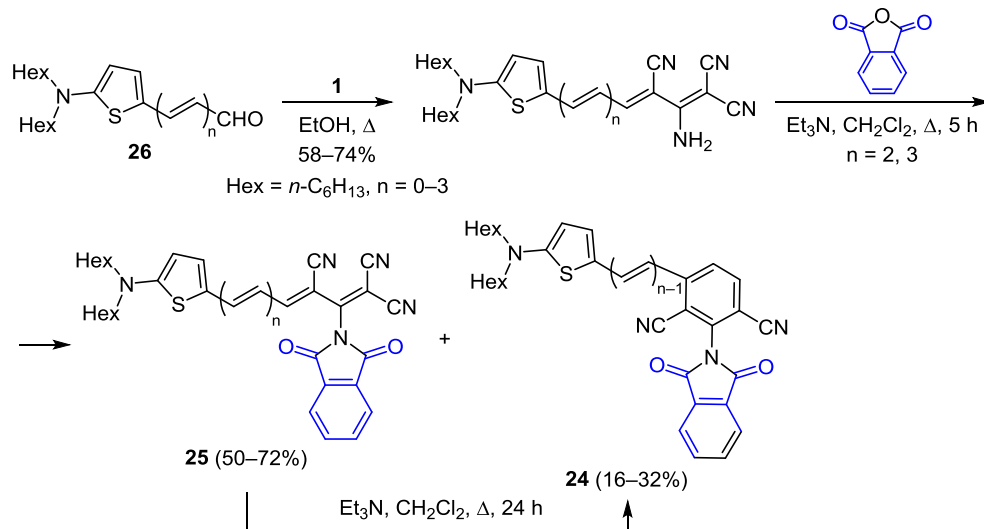


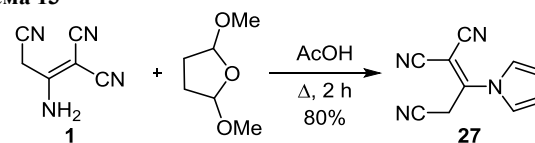
Схема 12



Полиметиновые красители пурпурного цвета **24** были получены в ходе необычной реакции карбоциклизации, которая протекает параллельно образованию цианинов **25** при последовательной конденсации димера малонитрила (**1**) с ω-(2-тиенил)полиеналями **26** и дальнейшей реакции с фталевым ангидридом (схема 12).⁵⁰ Более продолжительное кипячение смеси способствует полной конверсии соединения **25** в соединение **24**. Отмечается, что циклизации способствует аномально высокий дипольный момент (>20 Д) молекул **25**, обусловленный внутримолекулярным переносом заряда. Циклизация стимулируется основаниями; в реакцию вступают полиметины **25** с *n* > 1, что объясняется увеличением гибкости полиенового фрагмента с ростом цепи.

В работе⁵¹ сообщается, что 2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрил (**1**) вступает в реакцию Клаусон–Кааса с образованием пиррола **27** (схема 13), однако эти сведения, на наш взгляд, нуждаются в экспериментальной проверке.

Схема 13



Производные индолизина **28** образуются в результате взаимодействия солей Крёнке–Мукаймы **29** с димером **1** в мягких условиях (схема 14).⁵² Индолизины **28** демонстрируют интересную двойственную реакционную способность: при кратковременном нагревании в спиртах теряют молекулу малонитрила, превращаясь в индолизины **30**, тогда как в ДМФА в присутствии KOH превращаются в трициклические структуры **31**. Соли *N*-аллил-2-галогенпиридиния в реакции с димером **1** в аналогичных условиях дают только линейный продукт, который при нагревании циклизуется в индолизин **32**.

В недавней работе⁵³ был описан пример получения производных фурана с использованием димера **1**. Так,

Схема 14

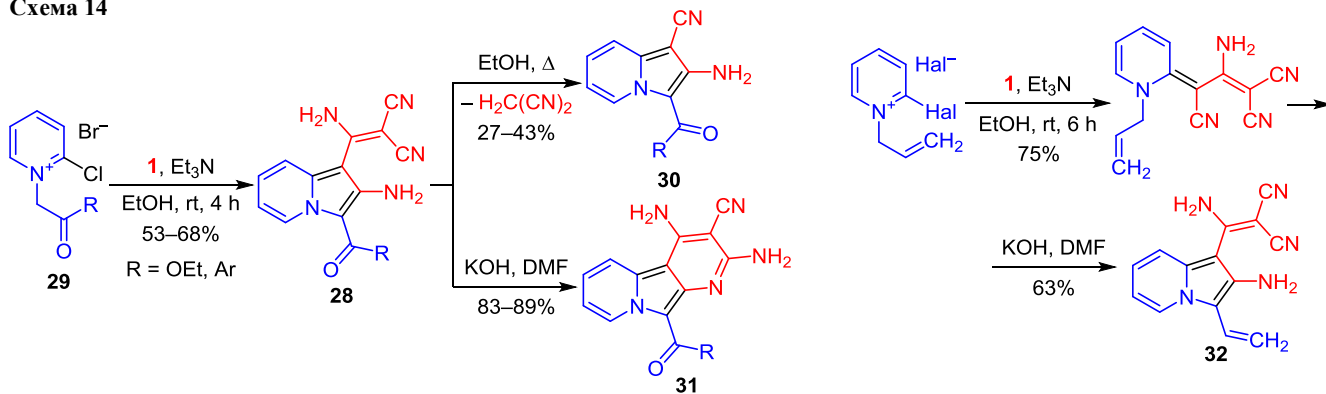
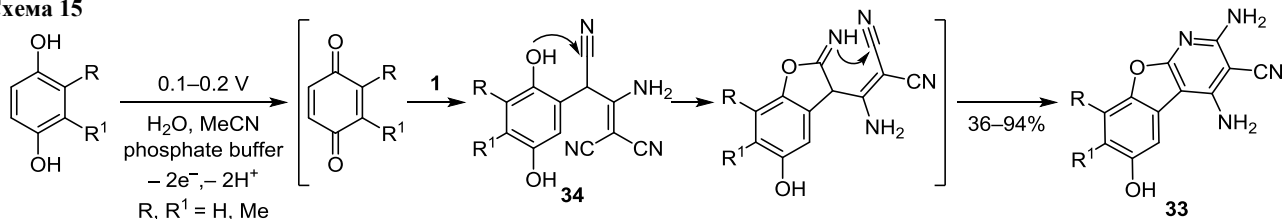


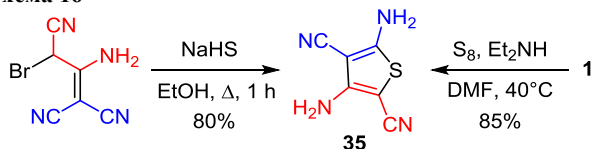
Схема 15



электрохимическое окисление гидрохинонов в присутствии димера малонитрила (**1**) приводит к образованию бензофуоро[2,3-*b*]пиридинов **33**. Предполагается, что реакция протекает путем каскадной циклизации аддуктов Михаэля **34** через образование неизолируемых производных бензофурана (схема 15).

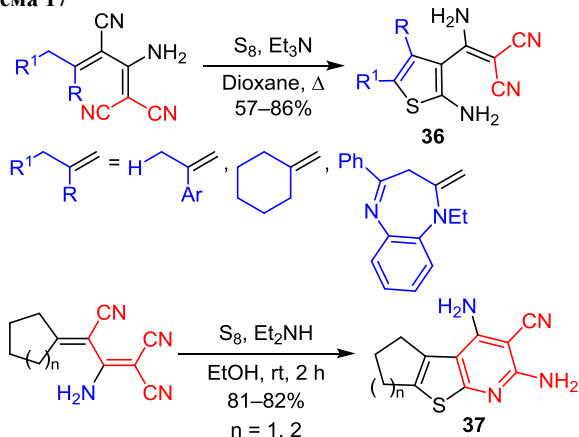
Продукт бромирования димера малонитрила реагирует с NaHS с образованием функционально замещенного производного тиофена **35**.⁵⁴ Следует отметить, что тиофен **35** был ранее получен⁵⁵ с более высоким выходом прямым тиолированием димера **1** серой в присутствии диэтиламина (схема 16).

Схема 16



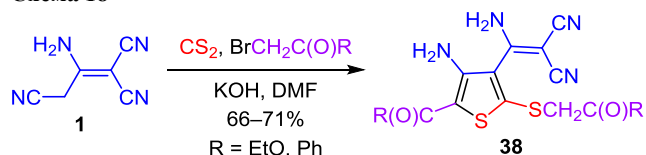
В ряде работ^{56–59} описан синтез производных тиофена из димера малонитрила (**1**) по реакции Гевальда. Как правило, продукт конденсации димера **1** с карбонильными соединениями вводится в реакцию с элементарной серой в присутствии аминов при нагревании (схема 17). При этом продуктам приписано строение 2-аминотиофенов **36**. В то же время ранее на ряде аналогичных примеров Юнеком и сотр. было показано,⁶⁰ что реакция даже в мягких условиях протекает более глубоко и ведет к образованию тиено[2,3-*b*]пиридинов **37**. Очевидно, в данном направлении необходимы дополнительные исследования.

Схема 17



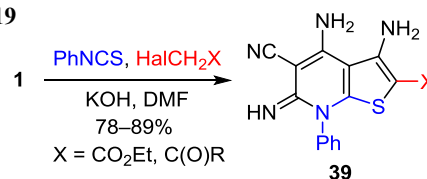
Описано также получение функциональных производных тиофена **38** с хорошими выходами при обработке димера малонитрила **1** алкилирующими агентами и сероуглеродом в присутствии щелочи (схема 18).⁶¹

Схема 18



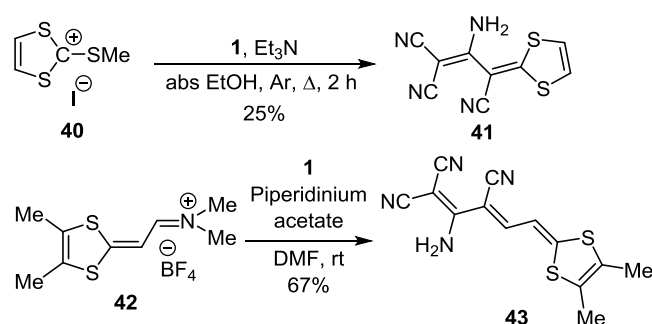
В случае аналогичной реакции с изотиоцианатами вместо CS₂ наблюдалась дальнейшая циклизация тиофеновых интермедиатов, приводящая к образованию тиено[2,3-*b*]пиридинов **39** (схема 19).⁶²

Схема 19



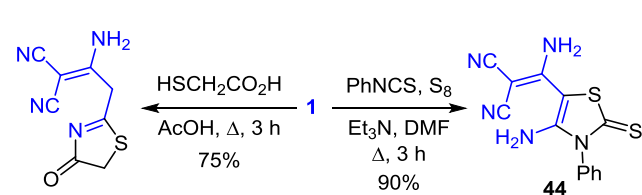
К настоящему времени описаны лишь единичные примеры синтеза производных 1,3-дитиола исходя из димера малонитрила (**1**) (схема 20). Так, иодид дитиола **40** при обработке димером малонитрила (**1**) с низким выходом превращается в производное 1,4-дитиафульвена **41**.⁶³ Реакцией полиеналей, несущих дитиольный фрагмент, либо соответствующих солей иминия **42** с димером **1** были получены новые мероцианиновые красители **43**.⁶⁴

Схема 20



Реакция димера **1** с изотиоцианатами в присутствии элементарной серы является доступным способом получения замещенных тиазолов **44** (схема 21).⁶⁵ Другой

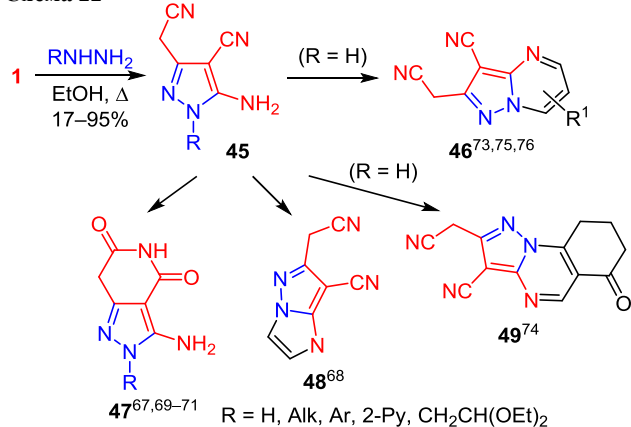
Схема 21



подход к построению тиазольного цикла с использованием димера малонитрила (**1**) заключается во взаимодействии с тиогликолевой кислотой при нагревании; показано, что трансформации подвергается не сопряженная нитрильная группа (схема 21).⁶⁶

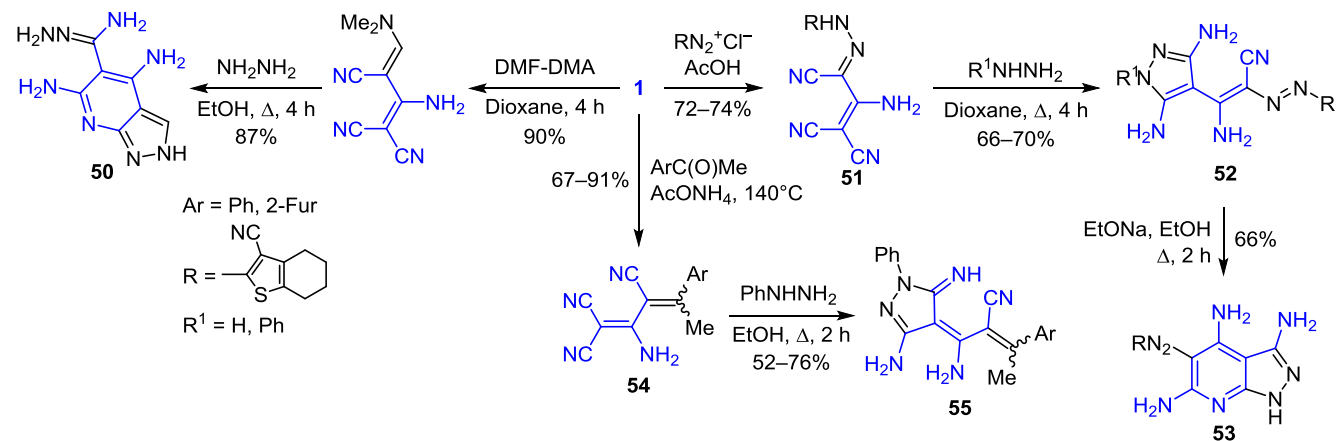
Наиболее общим способом получения производных пиразола из димера малонитрила (**1**) является взаимодействие с гидразинами RNHNH₂, при этом димер **1** выступает в качестве β-енаминитрильного субстрата. Возможность получения 3-амино-5-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов данным способом была впервые продемонстрирована в конце 50-х гг. XX в.^{2,11,67} С того времени подход без существенных изменений был использован для получения *N*-замещенных 3-аминопиразолов **45**,^{68–72} которые нашли применение в синтезе различных полигетероциклических соединений^{67–79} – например, азагетероциклов **46–49** (схема 22).

Схема 22



3-Аминометиленовое производное димера **1** реагирует с гидразинами по иному пути – с последовательным замыканием пиразольного и пиридинового циклов и образованием соединения **50** (схема 23).⁸⁰ Показано, что гидразоны **51** под действием гидразинов превращаются в пиразолы **52**,^{81,82} при этом дальнейшая циклизация в пиразоло[3,4-*b*]пиридин **53** происходит при обработке сильным основанием (EtONa).⁸¹ Про-

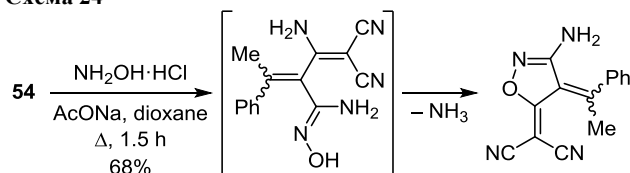
Схема 23



дукты конденсации димера малонитрила (**1**) с кетонами также взаимодействуют с гидразинами с образованием производных пиразола: так, соединения **54** при нагревании с PhNHNH₂ дают пиразолины **55**.^{57,58} Однако необходимо отметить, что приведенные в работах^{57,58,81,82} доказательства строения полученных продуктов недостаточно убедительны: спектральные данные неоднозначны и не исключают альтернативных (как таутомерных, так и региоизомерных) структур для продуктов гидразинолиза. По этой причине полагаем, что описанные результаты нуждаются в дополнительных экспериментальных подтверждениях.

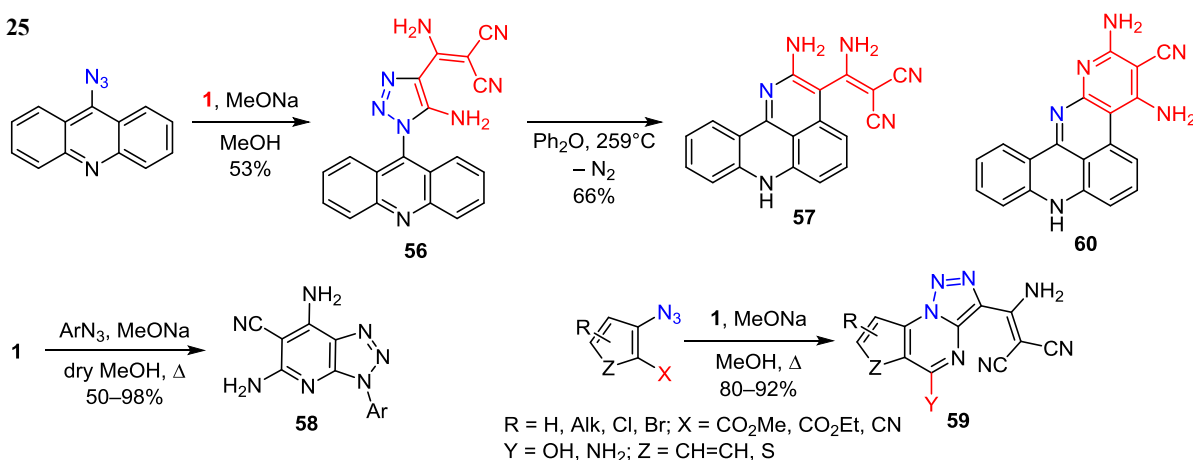
Производное изоксазола получено реакцией соединения **54** с гидросиламином (схема 24).⁵⁸

Схема 24



Димер малонитрила (**1**) легко вступает в реакцию Димрота с азидами с образованием 1,2,3-триазолов. Так, 9-азидоакридин при взаимодействии с димером **1** в темноте при комнатной температуре в присутствии MeONa с умеренным выходом дает триазол **56** (схема 25), термоллизом последнего по Греббе–Ульману получен замещенный пиrido[4,3,2-*kl*]акридин **57**.⁸³ Недавно было показано,^{84a} что реакция димера **1** с ариламидами в кипящем метаноле не останавливается на стадии образования 4-амино-1,2,3-триазолов и в ходе каскадного процесса приводит либо к триазоло[4,5-*b*]пиридинам **58** с выходами до 98%, либо, в случае эфиров или нитрилов *o*-азидоарилкарбоновых кислот, – к производным [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидина **59**.^{84b} В свете этих результатов нужно отметить, что приведенный в работе⁸³ набор спектральных данных для пиридоакридина **57** в принципе не исключает возможности образования изомерной нафтиридино[4,3,2-*kl*]акридиновой структуры **60** в процессе термоллиза.

Схема 25

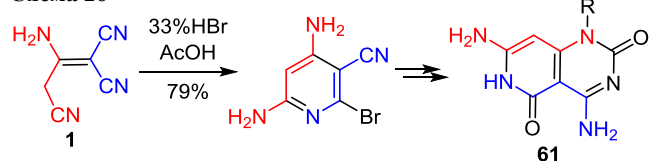


3. Синтез производных пиридина, хинолина и нафтиридина

3.1. Димер малонитрила как C₅-N-синтон в синтезе пиридинов

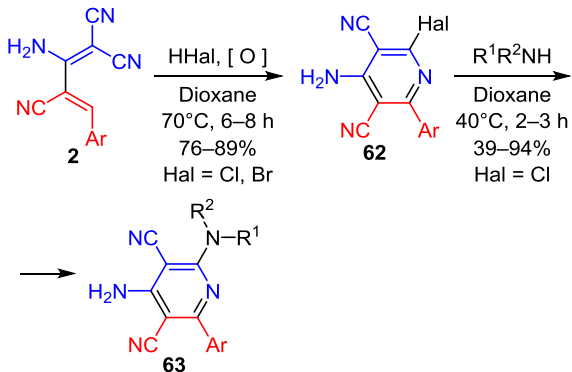
В конце 50-х гг. XX в. было установлено,^{2,85} что димер малонитрила (**1**) легко подвергается внутримолекулярной 6-экзо-диг-циклизации под действием галогенводородов в сухом ТГФ. Позже было доказано, что изначально предложенная в упомянутых работах^{2,85} структура продуктов циклизации как 2,4-диамино-6-галогенпиридин-3-карбонитрилов некорректна, и в действительности образуются изомерные им 4,6-диамино-2-галогенпиридин-3-карбонитрилы.⁸⁶ Модифицированный вариант данного подхода был недавно предложен для синтеза 4,6-диамино-2-бромпиридин-3-карбонитрила, который оказался удобным предшественником для получения гибридных нуклеиновых оснований **61** (схема 26).⁸⁷

Схема 26



Бутадиены **2** реагируют с HCl или HBr в присутствии окислителей (Br₂, SeO₂, O₂ и др.) с образованием 2-галогенпиридинов **62** (схема 27).⁸⁸ Продукты

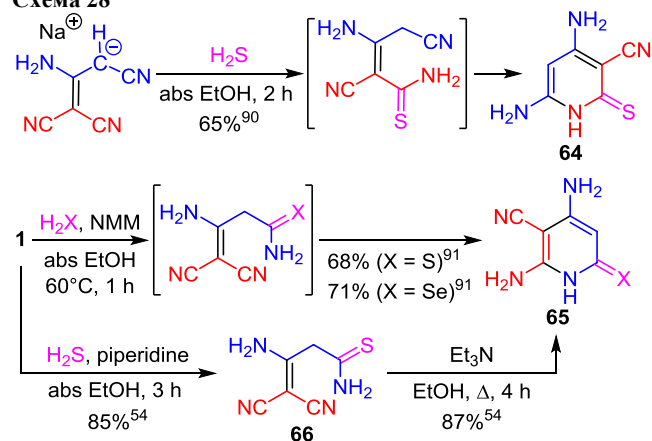
Схема 27



аммонолиза – пиридины **63** – обладают флуоресценцией с максимумом эмиссии в диапазоне λ 400–460 нм.⁸⁹

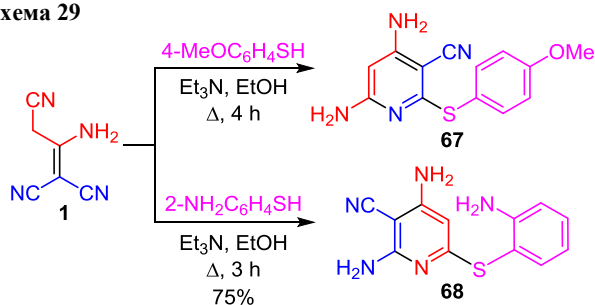
По вопросу циклизации димера малонитрила (**1**) под действием сероводорода в литературе имеются немногочисленные и противоречивые сведения, и в этом направлении необходимы дополнительные исследования. Так, согласно сообщению,⁹⁰ пропуская H₂S через раствор натриевой соли димера **1** в абсолютном EtOH был получен продукт, которому приписано строение пиридин-2(1H)-тиона **64** (схема 28). По другим данным,⁹¹ продуктами реакции димера **1** с H₂S или H₂Se в присутствии *N*-метилморфолина (NMM) являются пиридины **65**. Последние результаты подтверждаются недавними данными:⁵⁴ в мягких условиях удалось выделить и охарактеризовать интермедиат процесса – ациклический тиоамид **66**, который при нагревании циклизуется в пиридин **65** (X = S).

Схема 28



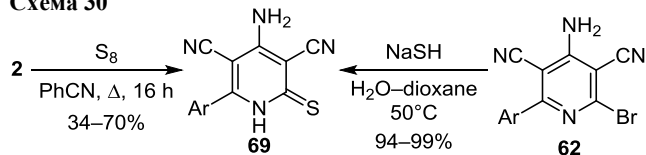
Неоднозначно реагируют с димером **1** меркаптаны. Так, описано (без приведения спектральных данных и деталей эксперимента) образование пиридина **67** из 4-метокситиофенола (схема 29).⁹² С другой стороны, по данным другой работы,⁹³ 2-аминотиофенол реагирует с димером **1** по несопряженной цианогруппе с образованием соединения **68**. Следует добавить, что производные тиогликолевой кислоты дают в реакции с димером **1** производные тиазола,⁶⁶ а не пиридина (схема 21).

Схема 29



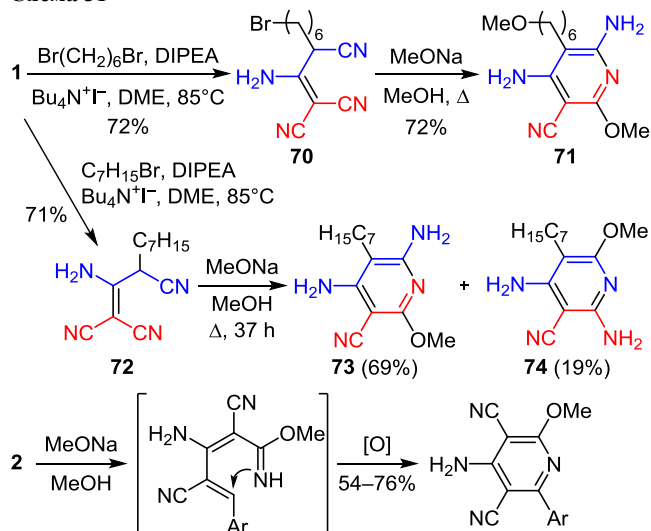
Недавно была описана новая реакция бутадиентрикарбонитрилов **2** с серой в бензонитриле, приводящая к образованию пиридин-2(1*H*)-тионов **69** с различающимися в широких пределах (34–70%) выходами.⁹⁴ Альтернативный путь к тионам **69** заключается в нуклеофильном замещении атома брома в 2-бромпиридинах **62** (схема 30).⁹⁴

Схема 30



С-Алкильное производное димера малонитрила **70** реагирует с метоксид-ионом по сопряженной нитрильной группе с образованием 2-метоксипиридина **71** (схема 31).⁹⁵ Нужно отметить, что, по данным того же авторского коллектива,^{96,97} аналогичные реакции с 2-гептилпроизводным **72** протекают неселективно с образованием смеси региоизомерных пиридинов **73** и **74** вследствие протекания конкурирующих атак по сопряженной и несопряженной группам CN, что согласуется с результатами, ранее полученными группой Юнека.⁹⁸ 4-Арилбута-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрилы **2**, содержащие донорные заместители в цикле, в результате атаки метоксид-ионом по атому С-1, последующей циклизации и окисления интермедиата образуют соответствующие 2-метоксипиридины.^{21,22}

Схема 31

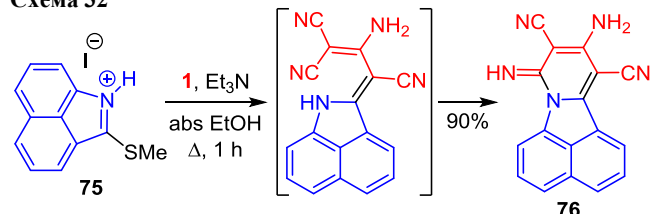


3.2. Димер малонитрила как C₄-синтон в синтезе пиридинов

Будучи метиленактивным соединением, димер **1** может реагировать с различными C=N- или C≡N-электрофилами с последующей циклизацией в производные пиридина. Описанные в ранних (до 1990 г.) источниках примеры взаимодействия димера **1** с амидами, цианатами, иминоэфирами и другими классами соединений детально рассмотрены в обзоре.⁶

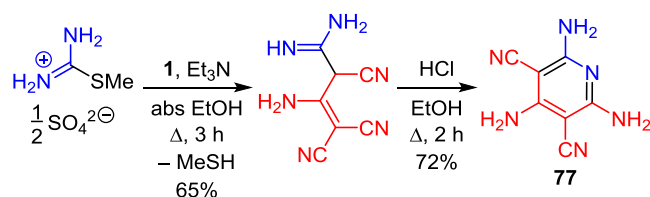
Нуклеофильное замещение метилсульфанилгруппы в соединении **75** анионом димера **1** сопровождается спонтанной циклизацией с образованием производной новой гетероциклической системы – бензо[*cd*]пиридо[1,2-*a*]индола **76** (схема 32).⁹⁹

Схема 32



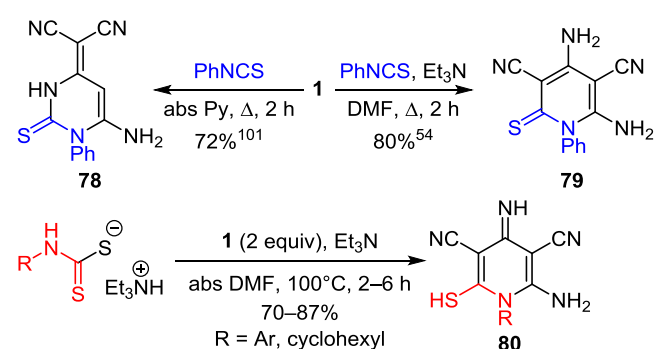
В реакции димера **1** с солью изотиурония удается выделить интермедиат линейного строения, который циклизуется в кислой среде с образованием триаминопиридин-3,5-дикарбонитрила **77** (схема 33).¹⁰⁰

Схема 33



В литературе последних лет содержатся противоречивые сведения о взаимодействии димера малонитрила (**1**) с изотиоцианатами. По данным работы,¹⁰¹ реакция с PhNCS в кипящем пиридине завершается образованием замещенного пиримидина **78** (схема 34). В то же время результаты других работ^{54,62a,102} позволяют утверждать, что циклизация приводит к формированию пиридинового цикла. Так, описано получение тиюпиридина **79** с высоким выходом в результате

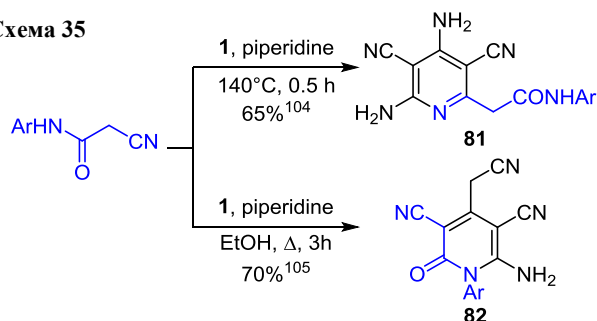
Схема 34



взаимодействия димера **1** с PhNCS в кипящем ДМФА в присутствии основания.⁵⁴ Интересно отметить, что дитиокарбаматы триэтиламмония реагируют¹⁰³ с димером малононитрила не как S-нуклеофилы, а подобно изотиоцианатам; продукты реакции, аналогичные соединениям **79**, описаны в 4-имино-2-меркаптотаутомерной форме **80**.

Из литературных источников известно, что димер малононитрила (**1**) в присутствии оснований легко вступает в реакцию Торпа с активированными нитрилами с последующей циклизацией линейных интермедиатов и образованием замещенных пиридинов.⁶ Еще одним примером подобного превращения может служить описанный в недавней работе¹⁰⁴ синтез α -(2-пиридил)ацетамидов **81** (схема 35). Однако, по другим данным,¹⁰⁵ димер **1** реагирует с цианоацетамидами в присутствии основания как енаминодинитрил с образованием пиридилацетонитрилов **82**.

Схема 35



3.3. Димер малононитрила как C₃-N-синтон в синтезе пиридинов

Известно незначительное число примеров построения пиридинового цикла с использованием димера **1** как источника C₃-N-фрагмента. Показано,¹⁰⁶ что димер **1** реагирует с N-сульфонилкетениминами (генерируемые *in situ* из терминальных ацетиленов и сульфонилазидов) с образованием замещенных пиридинов **83** с хорошими выходами (схема 36). Вопреки ожиданиям, этилбензоилацетат реагирует с димером **1** не как 1,3-дieleктрофильный реагент, а как метиленактивное соединение с образованием пиридина **84** (схема 37).¹⁰⁷ Аналогично реагирует и (изоксазол-5-ил)ацетонитрил **85**.¹⁰⁸ Однако в свете других данных о реакционной способности β -дикарбонильных соединений и метиленактивных нитрилов в реакциях с димером **1** (разделы 3.2., 3.4.1.) полученные результаты нуждаются в уточнении.

Схема 36

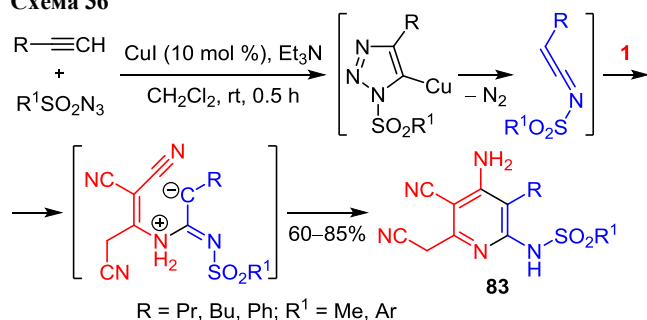
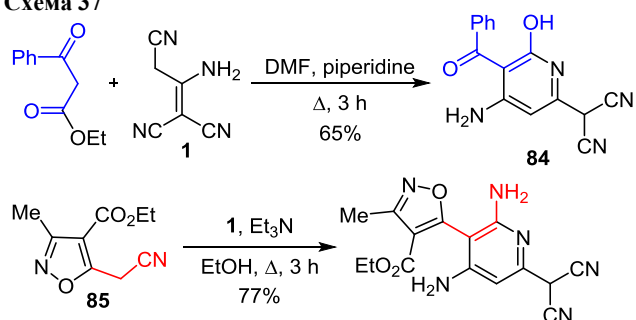
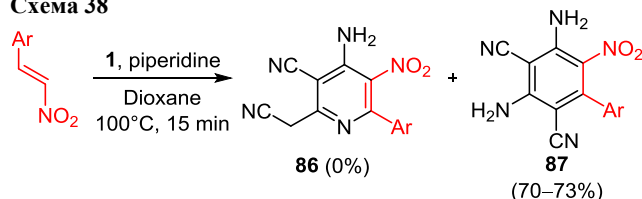


Схема 37



При попытке получения пиридинов **86** реакцией димера **1** с β -нитростиролами были выделены только продукты карбоциклизации **87** (схема 38).¹⁰⁹

Схема 38

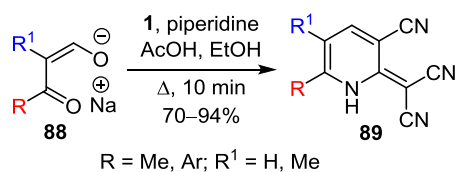


3.4. Димер малононитрила как C-C-N-синтон в синтезе пиридинов

Димер малононитрила (**1**) вступает в реакции с разными 1,3-дieleктрофильными реагентами – β -дикетонами и кетоэфирами, активированными алкенами – с образованием функционально замещенных производных пиридина. Представленный далее материал сгруппирован по типу используемого реагента.

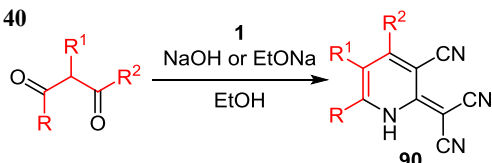
3.4.1. Взаимодействие димера малононитрила с 1,3-дикарбонильными соединениями. Натриевые соли енолятов α -формилкетонов **88** легко реагируют с димером малононитрила (**1**), образуя после подкисления (3-циано-2(1H)-илиден)малононитрилы **89** с высокими выходами (схема 39).¹¹⁰ Как было показано с использованием метода PCA,¹¹¹ реакция протекает селективно с образованием только одного региоизомера – продукта первоначальной конденсации по более активной альдегидной группе.

Схема 39



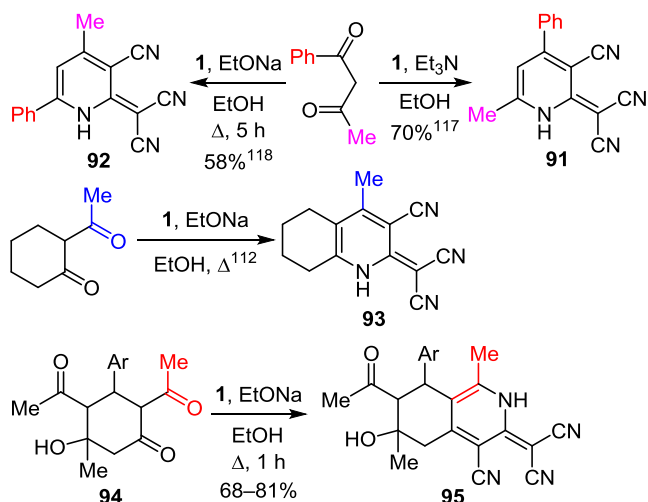
Взаимодействие 1,3-дикетонов с димером **1** впервые было описано в 1964 г. Юнеком¹¹² и с тех пор неоднократно изучалось другими исследователями.¹¹³⁻¹¹⁸ В качестве катализатора в данном варианте синтеза Гуарески–Торпа использовались 10% водный NaOH,^{112,116} пиперидин,^{112,114,115} Et₃N,¹¹⁷ EtONa,^{112,118} наиболее высокие выходы пиридинов **90** (схема 40) – вплоть до количественных – получены при проведении реакции в водной щелочи.

Схема 40



Следует указать, что в большинстве работ, касающихся реакций димера **1** с несимметричными β -дикетонами, постулируется образование единственного региоизомера с наименее пространственно затрудненным заместителем в положении 4 пиридинового цикла. Тем не менее в литературе по этому вопросу все же встречаются противоречивые сведения. Так, по данным работы,¹¹⁷ продуктом конденсации димера **1** с бензоил-ацетоном является пиридин **91**, а по данным других авторов,¹¹⁸ – изомерный продукт **92** (схема 41). Известно,¹¹² что реакция димера **1** с 2-ацетилциклогексаном приводит к хинолину **93**, однако в недавней работе¹¹⁹ показано, что β -циклокетолы **94** первоначально реагируют по эндоциклической группе C=O и далее циклизуются в изохинолины **95**. На примере ряда аналогичных циклизаций по Гуарески–Торпу было доказано,¹²⁰ что в случае 2-ацетилциклоалканонов реакция может протекать неселективно и приводить к образованию смесей региоизомерных продуктов с очень близкими спектральными характеристиками. С учетом недостаточно строгих (на наш взгляд) доказательств селективности описываемых^{112,117–119} процессов полученные результаты следует рассматривать с осторожностью.

Схема 41



3.4.2. Реакции димера малонитрила с α,β -непределными карбонильными соединениями. Согласно работам,^{49,50,121} димер малонитрила (**1**) конденсируется по Кнёвенагелю с α,β -непределными альдегидами в кипящем EtOH с образованием гексатриен-1,1,3-трикарбонитрилов **96** (схема 42).

Однако имеются данные, что реакция димера **1** с коричным альдегидом в пиридине дает продукт циклизации, для которого на основании данных спектро-

Схема 42

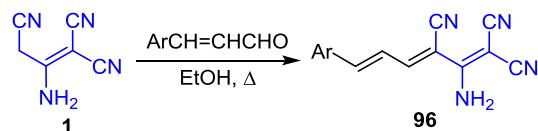
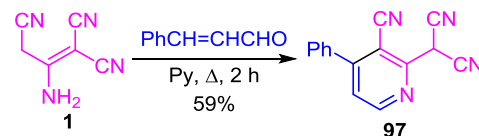


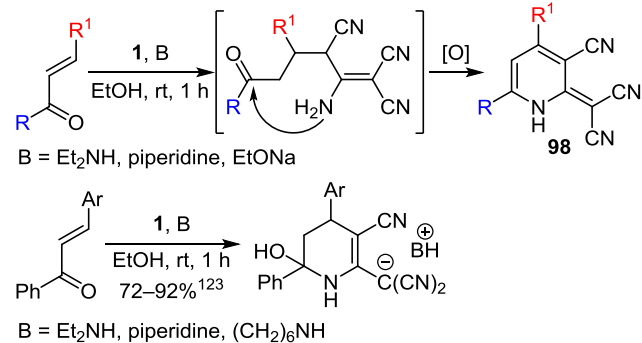
Схема 43



скопии ЯМР ^1H предложено строение 4-фенилпиридина **97** (схема 43).¹²²

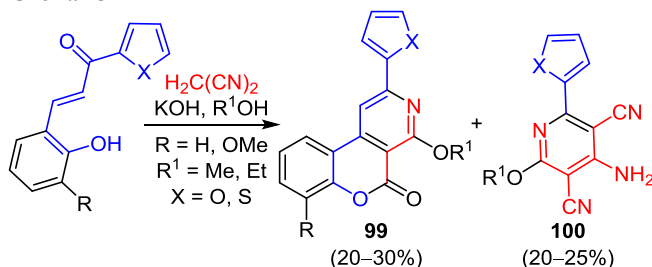
В отличие от альдегидов, взаимодействие α,β -непределных кетонов с димером малонитрила (**1**) в большинстве случаев протекает как присоединение по Михаэлю с последующей циклизацией в (пиридин-2(1*H*)-илиден)малонитрилы **98** (схема 44).^{116,118,123} Имеются также единичные сообщения о выделении стабильных аддуктов Михаэля¹²⁴ и частично гидрированных аналогов пиридинов **98** в этой реакции.^{116,123,125}

Схема 44



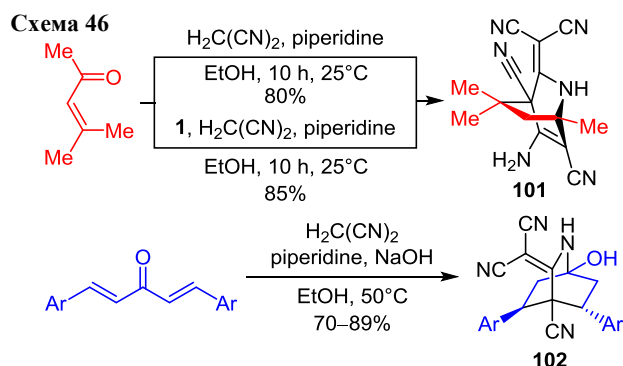
Малонитрил реагирует с 1-(гетарил)-3-(2-гидрокси-фенил)-2-пропен-1-онами в присутствии спиртовой щелочи с образованием смеси бензопирано[3,4-*c*]пиридинов **99** и пиридинов **100** (схема 45).¹²⁶ Образование продуктов **100** авторами цитированной работы объяснялось алкоголизмом исходных халконов и димеризацией малонитрила в условиях синтеза.

Схема 45

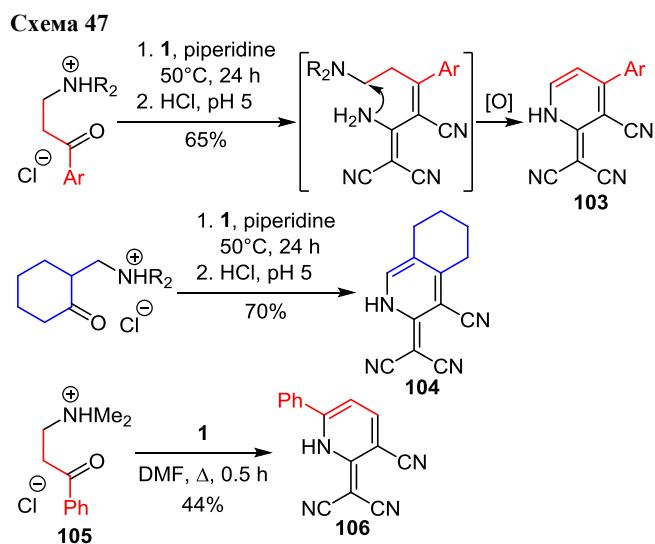


Окись мезитила вступает в реакцию с малонитрилом в присутствии пиперидина¹²⁷ или In(OTf₃)–Et₃N¹²⁸ с образованием азабицикло[2.2.2]октена **101**. Согласно предложенному механизму,¹²⁷ H₂C(CN)₂ на начальном

этапе димеризуется, что подтверждено синтезом продукта **101** с более высоким выходом из димера **1** (схема 46). Изохиноклидины **102** получены реакцией дибензальацетонов с натриевой солью димера **1** (образуется *in situ* из $\text{H}_2\text{C}(\text{CN})_2$ и NaOH).¹²⁹



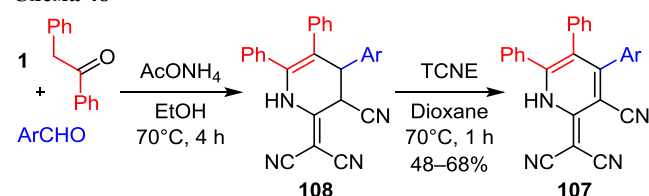
Основания Манниха, полученные аминотилированием кетонов, могут использоваться как предшественники непредельных кетонов в реакции с димером малонитрила (**1**). Однако в литературе содержатся противоречивые сведения о регионаправленности реакции и строении продуктов. Так, сообщается,¹³⁰ что реакция гидрохлоридов β -аминокетонов с димером **1** протекает как тандемный процесс конденсации по Кнёвенагелю – циклизации, приводящий к пиридинам **103** или изохинолинам **104** (схема 47). Противоположная региоселективность представлена в более ранней работе¹²² – продукту взаимодействия соли основания Манниха **105** с димером **1** приписано строение пиридина **106**.



Альтернативным методом синтеза (пиридин-2(1*H*)-илиден)малонитрилов является взаимодействие димера **1** с метиленактивным соединением и альдегидом. В этом случае α,β -непредельный кетон генерируется в ходе реакции; в качестве метиленактивных компонентов в реакцию могут быть введены α -цианокетоны,¹³¹ соли *N*-(фенил)пиридиния^{123,132} и др. В недавнем примере,¹³³ демонстрирующем реализацию такого подхода, димер **1** вводился в реакцию с ArCHO

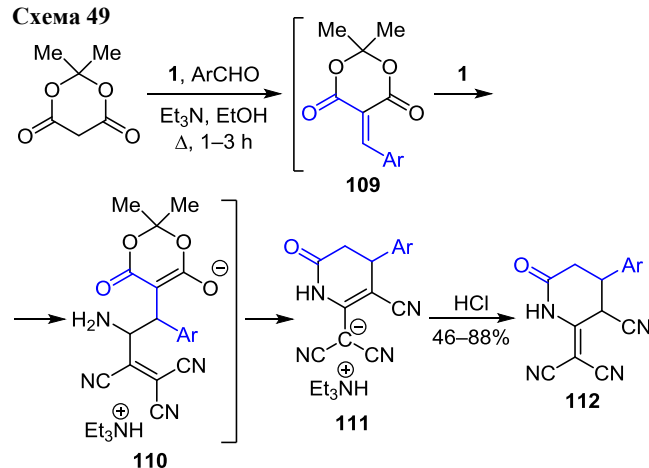
и дезоксибензоином. Целевые пиридины **107** получены после обработки сырого продукта окислителем тетрацианэтиленом (TCNE). В отсутствие окислителя можно выделить тетрагидропиридины **108** (схема 48).

Схема 48



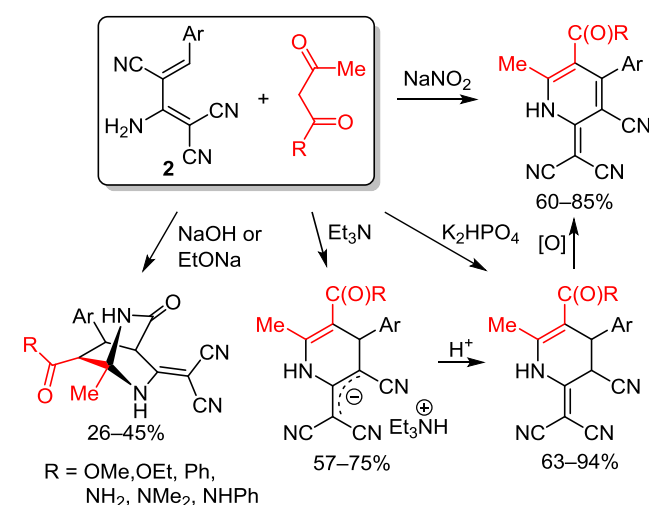
Конденсация димера малонитрила (**1**) с альдегидами и кислотой Мельдрума в присутствии Et_3N протекает через стадии образования ариленпроизводных **109** и аддуктов Михаэля **110**; продуктами являются соли **111** либо, после подкисления, – лактамы **112** (схема 49).¹³⁴

Схема 49



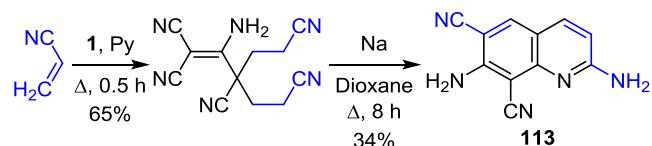
Успешным также оказался обратный подход, основанный на предварительной конденсации димера **1** с альдегидами и введении полученных бутадиенов **2** в реакцию с различными карбонильными соединениями (схема 50).¹³⁵ Варьируя исходные реагенты и условия, удалось осуществить синтез целого ряда производных пиридина.

Схема 50



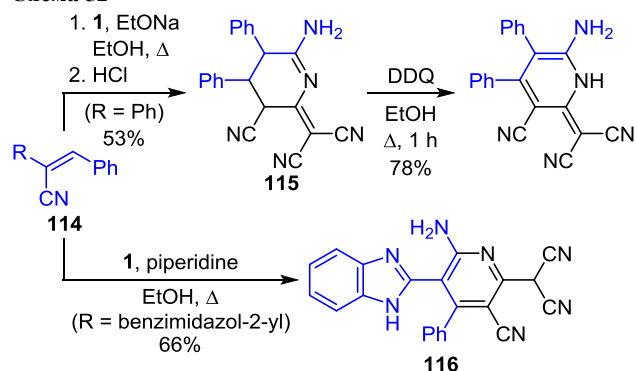
3.4.3. Реакции димера малонитрила с α,β -непределными нитрилами. Акрилонитрил реагирует с димером **1** с образованием продукта C,C-дицианэтилирования, который под действием натрия с низким выходом циклизуется в хиолин **113** (схема 51).¹²²

Схема 51



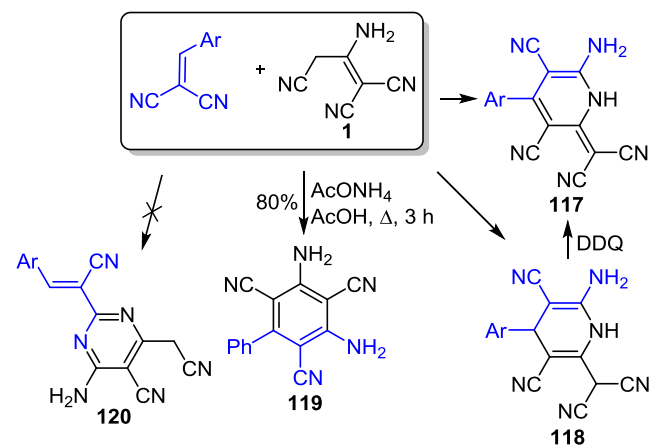
Непределный нитрил **114** (R = Ph) под действием димера **1** превращается в тетрагидропиридин **115**, который может быть окислен с помощью дихлордицианхинона (DDQ) (схема 52).¹³⁶ В то же время из гетероаналога **114** (R = бензимидазол-2-ил) сразу был получен ароматический продукт **116**.¹³⁷

Схема 52



Детально изучено катализируемое основаниями взаимодействие димера **1** с арилметиленмалонитрилами. В общем случае продуктами реакции являются 2-(дицианметил)пиридины **117**, 1,4-дигидропиридины **118** либо их смеси (схема 53).^{80,138,139} Направление реакции существенным образом зависит от строения ароматического заместителя Ar, а также от условий синтеза. Сохранению частичной насыщенности способствуют гетероциклические заместители Ar, а также *орто*-заместители в фенильном цикле (причем даже в относительно жестких условиях), в то

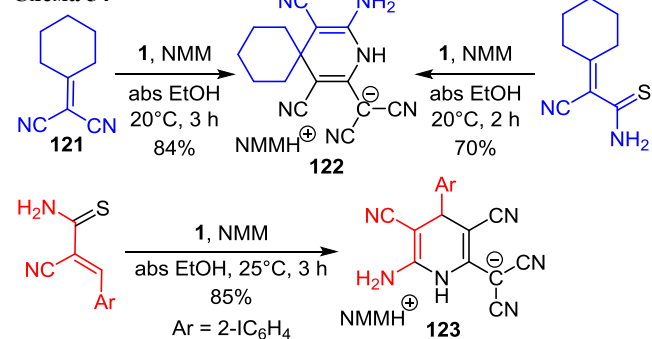
Схема 53



время как в случае Ar = Ph, 4-RC₆H₄ ароматизация протекает весьма легко. Реализация процесса в мягких условиях (0 °C) также способствует сохранению 1,4-дигидропиридиновой системы.^{138a,b} 1,4-Дигидропиридины **118** могут быть легко окислены до пиридинов **117** с помощью DDQ.^{138b} Описано⁸⁰ образование карбоциклического продукта **119** с высоким выходом при проведении реакции в AcOH в присутствии AcONH₄. Приведенные ранее в работе¹⁴⁰ сведения о выделении пиримидинов **120** в ходе взаимодействия димера **1** с арилметиленмалонитрилами не подтверждаются и очевидно являются некорректными.

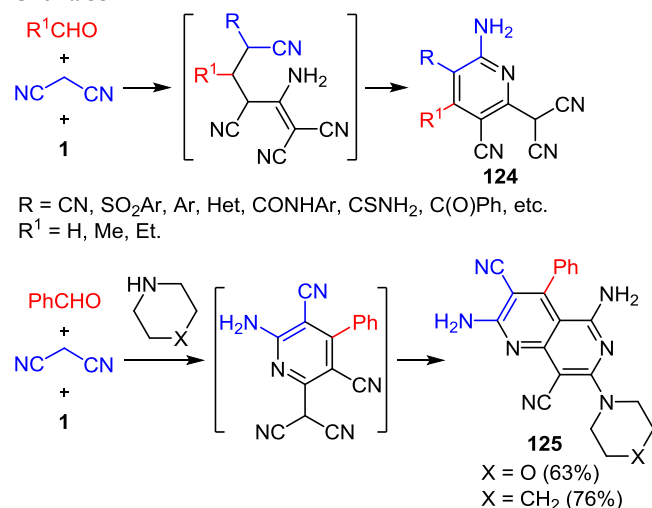
Непределный динитрил **121** реагирует с димером малонитрила (**1**) с образованием ожидаемого продукта **122** (схема 54).¹⁴¹ Установлено, что 2-циано-тиоакралиды в аналогичных условиях циклизируются с участием тиоамидной группы, а не нитрильной, и в итоге дают пиридины **122** или **123**.^{141,142}

Схема 54



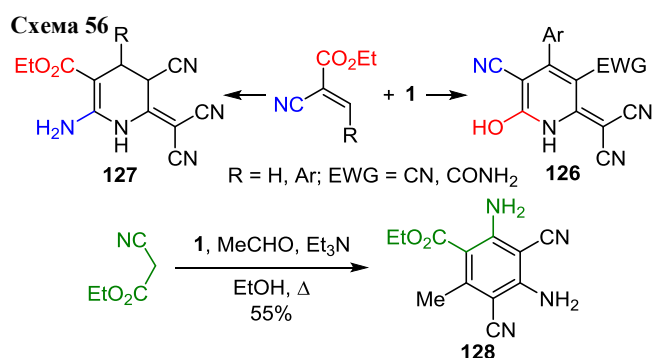
Удобной модификацией рассмотренных выше подходов является трехкомпонентная циклоконденсация альдегидов с метиленактивными нитрилами и димером малонитрила (**1**). В этом случае непределный нитрил генерируется *in situ*, продуктами являются пиридины **124** (схема 55). В реакцию могут быть введены формальдегид^{143,144} или алифатические^{131,145} альдегиды. Интересно отметить, что в аналогичной реакции между бензальдегидом, малонитрилом и его димером в присутствии вторичных

Схема 55

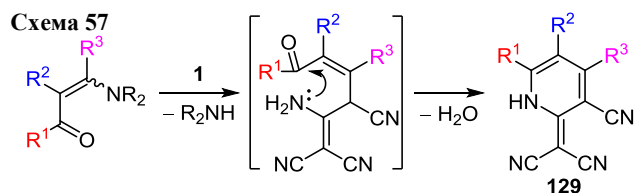


циклических аминов образуются¹⁴⁶ нафтиридины **125**, очевидно, в результате каскадной трансформации группы =C(CN)₂ под действием аминов.

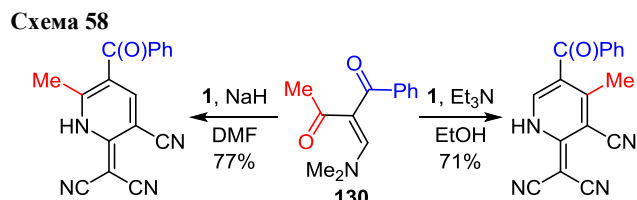
Литературные данные о реакции 2-цианоакрилатов с димером малонитрила (**1**) противоречивы. Так, по данным работ,¹⁴⁷ цианоакрилаты взаимодействуют с димером **1** с образованием продуктов **126**, структурно близких к имидам Гуарески. Однако ранее в качестве продуктов реакции димера **1** с 2-цианоакрилатами (или цианоуксусным эфиром и формальдегидом) в аналогичных условиях (основный катализ, нагревание) были предложены 2-аминонитраты **127** (схема 56).^{138b,148} Помимо этого, описано получение эфира **128** взаимодействием ацетальдегида с димером **1** и цианоуксусным эфиром.¹³¹ Таким образом, для решения вопроса о регио-направленности реакции димера **1** с 2-цианоакрилатами нужны дополнительные детальные исследования.



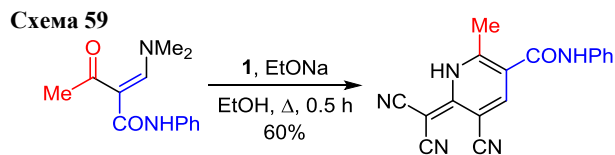
3.4.4. Реакции димера малонитрила с пуш-пульными алкенами. Взаимодействие димера малонитрила (**1**) с β-енаминокетонами можно в общем представить следующей схемой (схема 57).



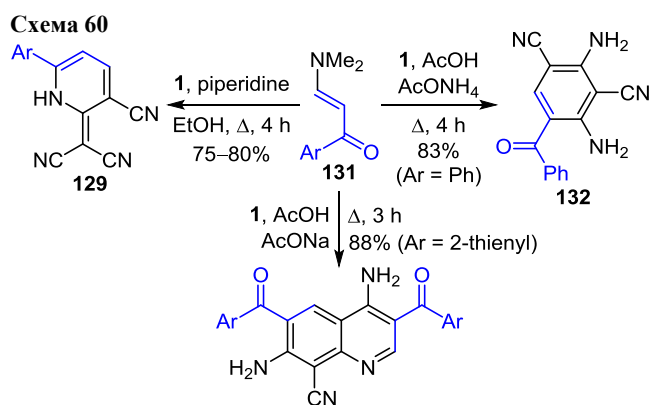
Реакция протекает как винильное замещение при активированной кратной связи и селективно приводит к пиридинам **129**, что подтверждается большим числом синтезов.^{38,149–157} Тем не менее в работах Юнека¹⁵⁷ и в более поздних исследованиях¹⁵⁸ встречаются примеры реализации альтернативного направления, связанного с обратной последовательностью стадий (конденсация по группе C=O → S_NVin) и приводящего к изомерным продуктам. Так, из енаминдикетона **130** могут образовываться¹⁵⁸ региоизомерные продукты конденсации с димером **1** в зависимости от условий (схема 58).



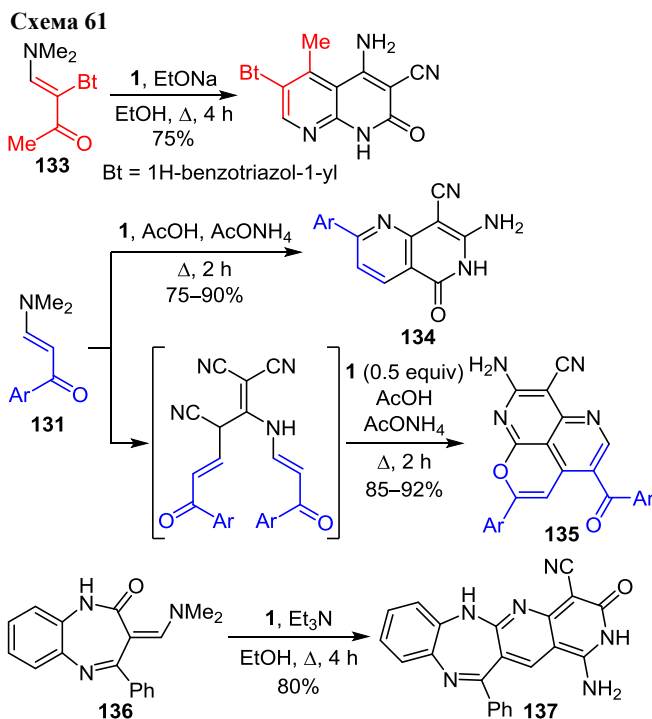
При введении в реакцию 2-аминометилиденовых производных несимметричных 1,3-дикарбонильных соединений или их аналогов циклизация, как правило, протекает по более реакционноспособной группе (схема 59).¹⁵⁹



В случае простейших енаминкетонов **131** выходы продуктов **129** зачастую невысоки. Это связано с тем, что параллельно замыканию пиридинового цикла может протекать также и конкурирующий процесс образования замещенных кетонов **132**.^{80,160,161} Подбор условий реакции позволяет направлять процесс по пути как гетеро-, так и карбоциклизации (схема 60).⁸⁰



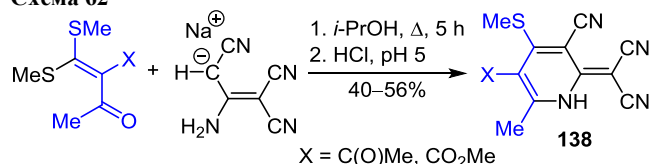
В ряде случаев отмечалось более глубокое протекание реакции. Так, взаимодействие енаминкетона **133** с димером малонитрила (**1**) неожиданно привело к образованию производного 1,8-нафтридина (схема 61).¹⁶² По



данным другой работы,³⁸ енаминокетоны **131** в условиях, близких к предложенным для получения бензофенонов **132**, превращались в 1,6-нафтиридины **134**, а при соотношении реагентов 2:1 – в пирано[4,3,2-*de*][1,6]-нафтиридины **135**.³⁸ В реакции аминотилиденового производного бензодиазепинона **136** с димером **1** образовался полициклический продукт **137** (схема 61).¹⁶³

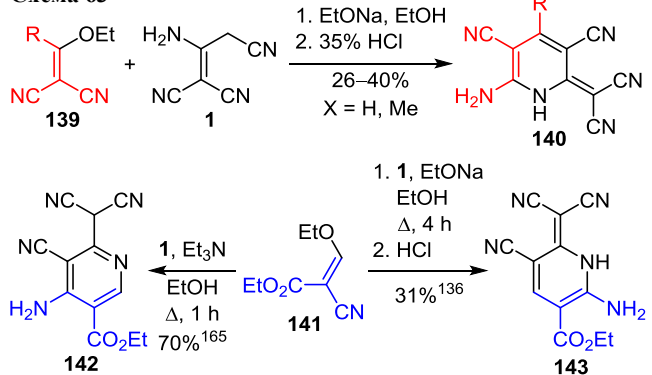
Дитиоацетали α -оксокетенов реагируют с натриевой солью димера малонитрила по схеме $S_NVin \rightarrow$ циклизация, образуя 4-(алкилсульфанил)пиридины **138** (схема 62).¹⁶⁴

Схема 62



Взаимодействие димера малонитрила (**1**) с пушпальными алкенами **139** приводит к ожидаемым пиридинам **140** (схема 63).¹³⁶ В свою очередь, продукту реакции димера **1** с эфиром **141** приписано строение 4-аминопиридина **142**,¹⁶⁵ однако позже с привлечением результатов РСА было установлено, что продукту соответствует изомерная структура **143**.¹³⁶

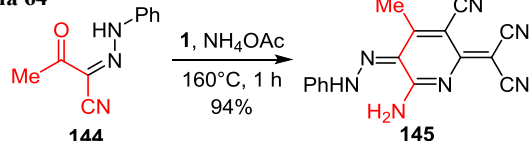
Схема 63



3.4.5. Синтез пиридинов из димера малонитрила и прочих 1,3-диэлектрофильных реагентов.

Показано, что сплавление димера малонитрила (**1**) с α -кетогидазоном **144** в присутствии основания приводит к образованию дигидропиридина **145** с практически количественным выходом (схема 64).¹⁶⁶

Схема 64



3.5. Некоторые реакции

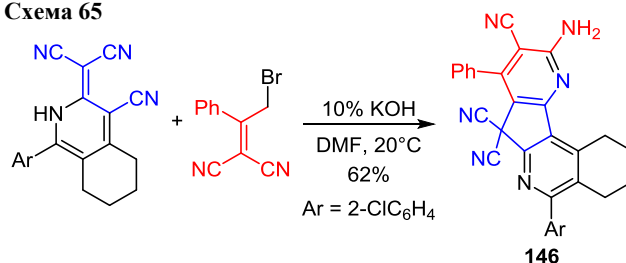
(3-цианопиридин-2(1*H*)-илиден)малонитрилов

(3-Цианопиридин-2(1*H*)-илиден)малонитрилы легко доступны по реакции димера **1** с 1,3-диэлектрофильными реагентами либо иными способами, предполагающими построение 2-амино-1,1,3-трициано-

пропенового фрагмента в молекуле (см. обзорные работы^{6,167}). Благодаря наличию близкорасположенных цианогрупп, эти соединения обладают богатыми возможностями для реализации разнообразнейших реакций гетероциклизации. Ниже представлены наиболее важные подходы к трансформациям данных производных димера малонитрила (**1**).

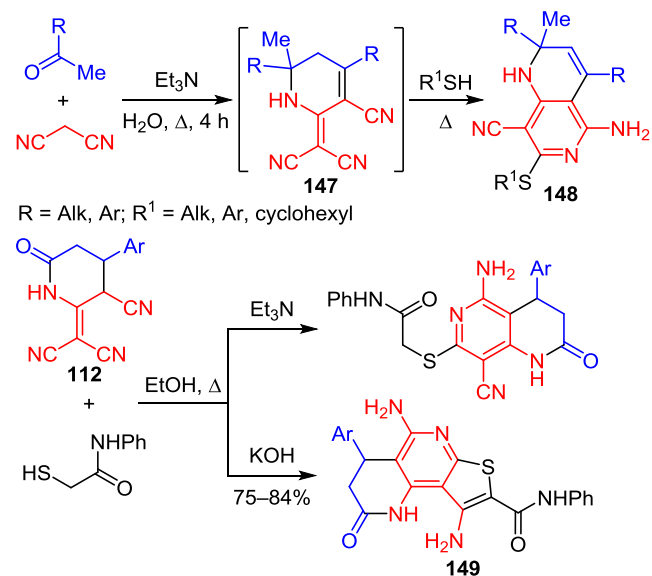
В работах^{149,150} было показано, что в щелочной среде (3-цианопиридин-2(1*H*)-илиден)малонитрилы алкилируются селективно по центральному атому углерода малонитрильного фрагмента. При этом, в зависимости от строения алкилирующего агента и условий реакции, могут быть выделены либо исключительно продукты *C*-алкилирования, либо продукты дальнейшей спонтанной циклизации – полициклические структуры **146** (схема 65).

Схема 65



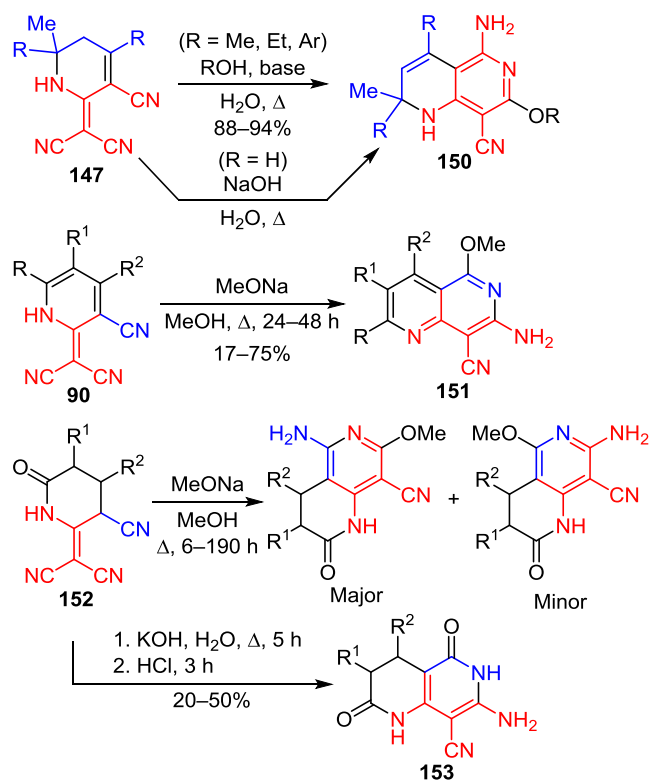
Тиолиз тетрагидропиридинов **147** под действием меркаптанов протекает селективно по одной из цианогрупп дицианометилденового фрагмента и в результате спонтанной циклизации приводит к 1,6-нафтиридинам **148** с выходами 38–95%.^{168,169} Отмечается, что в реакцию одинаково успешно вступают как алифатические меркаптаны, так и тиофенолы. В случае взаимодействия 2-(дицианометилден)пиперидинов **112** с α -меркаптоацетанилидом в зависимости от условий могут быть получены как [1,6]нафтиридины, так и продукты дальнейшей циклизации по Торпу–Циглеру – тиено[2,3-*h*][1,6]нафтиридины **149**¹³⁴ (схема 66).

Схема 66



Относительно взаимодействия (3-цианопиридин-2(1*H*)-илиден)малононитрилов с *O*-нуклеофилами имеются неоднозначные литературные данные. Так, пиридины **147** в присутствии оснований селективно реагируют с фенолами¹⁶⁸ или спиртами¹⁶⁹ с образованием 7-(алк/арилокси)-1,6-нафтиридинов **150**, в присутствии сильной щелочи (NaOH) также выделены 7-гидрокси-замещенные аналоги.¹⁶⁸ В то же время при взаимодействии соединений **90** с метилатом натрия в метаноле наблюдается иная регионаправленность начальной атаки метилат-иона, что в итоге приводит к образованию 5-метокси-нафтиридинов **151** (схема 67).¹¹⁶ Однако в случае соединений **152** обработка MeONa дает смеси региоизомерных продуктов сольволиза.¹⁷⁰ Напротив, гидролиз с водной щелочью¹⁷⁰ или в кислой среде³⁸ приводит к 6-оксонафтиридинам (например, к образованию структур **153**).

Схема 67

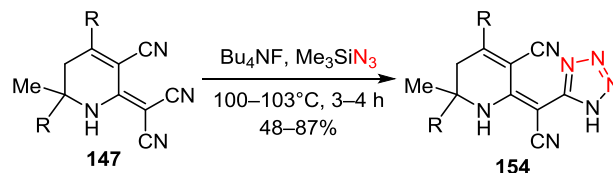


Таким образом, регионаправленность реакции (3-циано-пиридин-2(1*H*)-илиден)малононитрилов с *O*-нуклеофилами существенным образом зависит как от строения субстрата, так и от активности реагента.

Весьма детально изучено взаимодействие (3-циано-пиридин-2(1*H*)-илиден)малононитрилов с *N*-нуклеофилами. Взаимодействие пиридинов **147** с триметилсилилазидом приводит к образованию тетразолов **154** с умеренными или высокими выходами (схема 68).¹⁷¹

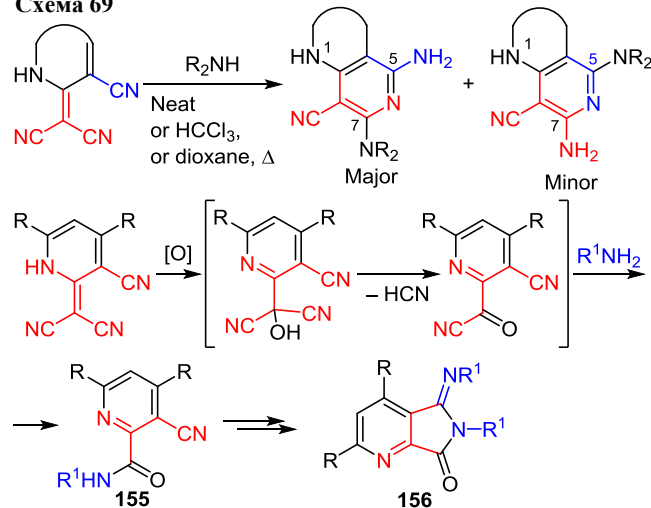
Реакции (3-цианопиридин-2(1*H*)-илиден)малононитрилов с первичными и вторичными аминами протекают по большей части региоселективно как нуклеофильное присоединение к одной из нитрильных групп фрагмента =C(CN)₂ и в результате спонтанной

Схема 68



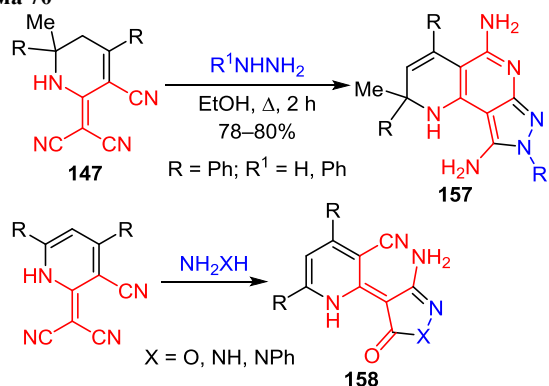
циклизации приводят к 7-амино-1,6-нафтиридинам (схема 69).^{172–174} Детальные исследования механизма циклизации¹⁷⁴ показали, что решающее влияние на селективность реакции и содержание минорного 5-амино-1,6-нафтиридинового изомера оказывают полярность растворителя (менее полярная среда способствует образованию исключительно 7-аминоизомера), природа амина и пространственная затрудненность пиридинового субстрата. Другим побочным процессом в ходе данной реакции является окислительное децианирование,¹⁷⁴ приводящее к образованию с заметными выходами (до 35%) пиколинамидов **155** или пирроло-[3,4-*b*]пиридинов **156**. Это направление можно полностью подавить, проводя реакцию в атмосфере аргона.

Схема 69



Как было показано,^{158,175,176} гидролиз (3-циано-пиридин-2(1*H*)-илиден)малононитрилов ожидается приводит к производным пирроло[3,4-*b*][1,6]нафтиридина. Например, при кипячении соединений **147** с гидразинами в спирте образуются продукты **157** с хорошими выходами¹⁷⁶ (схема 70). Результаты более

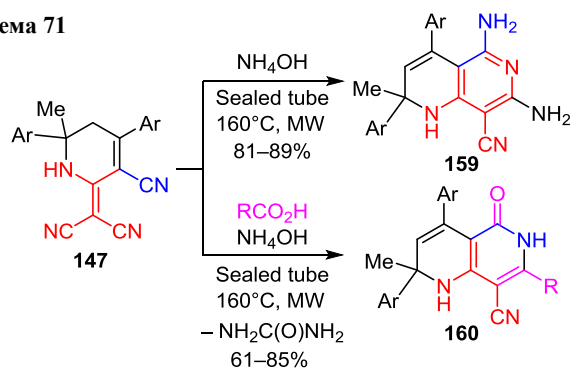
Схема 70



ранних работ,^{114,115} указывающие на образование азолов **158** в результате реакции (3-цианопиридин-2(1*H*)-илиден)малонитрилов с гидразинами или гидроксиламином в сходных условиях, по нашему мнению, нуждаются в более тщательной экспериментальной проверке.

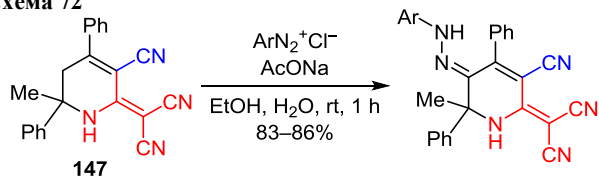
Взаимодействие (3-цианопиридин-2(1*H*)-илиден)малонитрилов с аммиаком приводит к различным продуктам в зависимости от условий и строения субстрата. Так, соединения **147** в водном растворе аммиака под действием микроволнового излучения с хорошими выходами превращаются в 5,7-диамино-1,6-нафтиридины **159**, однако в присутствии карбоновых кислот в аналогичных условиях были получены нафтиридины **160** (схема 71).¹⁷⁷ Следует также отметить, что ранее при обработке сходных субстратов водным аммиаком¹¹⁴ или NH₄OAc в AcOH³⁸ были получены только продукты гидролиза или дальнейшей их трансформации.

Схема 71



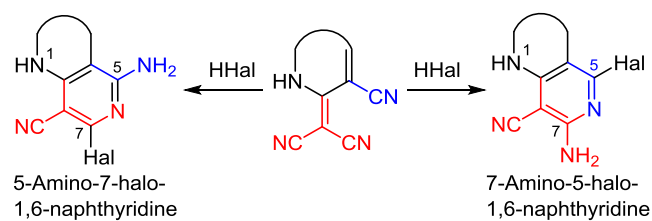
Будучи винилогами димера малонитрила, пиридины **147** вступают в реакцию азосочетания с солями диазония (схема 72).¹⁷⁶

Схема 72



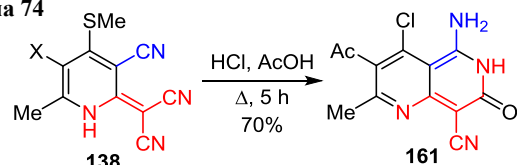
По данным разных авторов, продуктами циклизации (3-цианопиридин-2(1*H*)-илиден)малонитрилов под действием HNg или HCl могут быть 7-амино-5-галоген-1,6-нафтиридины^{113,170,178} либо же изомерные им 5-аминона-7-галогенфтиридины¹¹⁶ (схема 73). Данный вопрос был детально изучен. Установлено, что на регионаправленность реакции существенно влияет ряд факторов, а именно: полярность растворителя, влияющая на таутомерное равновесие между дицианометиленовой и дицианометильной формами субстрата, планарность реакционного центра, температура реакции, относительная основность цианогрупп и наличие заместителя в положении 4 пиридинового цикла.¹¹⁸ Тщательный подбор условий и субстратов позволяет в большинстве случаев добиться высокой региоселективности или даже региоспецифичности в данной реакции.

Схема 73



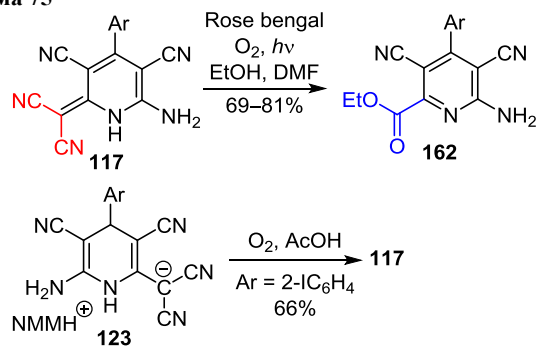
По данным работы,¹⁶⁴ кипячение 4-(метилсульфанил)пиридина **138** (X = Ac) в растворе HCl в AcOH приводит к нуклеофильному замещению метилтиогруппы на атом хлора и циклизации в нафтиридин **161** (схема 74).

Схема 74



Окисление дицианометиленового фрагмента представляется перспективным, но пока еще малоизученным направлением химии (3-цианопиридин-2(1*H*)-илиден)малонитрилов. Так, фотоокисление дицианометиленпиридинов **117** кислородом воздуха в присутствии бенгальского розового как сенсibilизатора приводит к пиколинатам **162** с хорошими выходами (схема 75).¹⁷⁹ Однако следует отметить, что для частично гидрированных аналогов соединений **117** основным направлением окисления является лишь ароматизация ди- или тетрагидропиридинового цикла.^{136,138b,142} Так, обработка дицианометилда **123** уксусной кислотой на воздухе приводит к образованию продукта окисления **117** с выходом 66%.¹⁴²

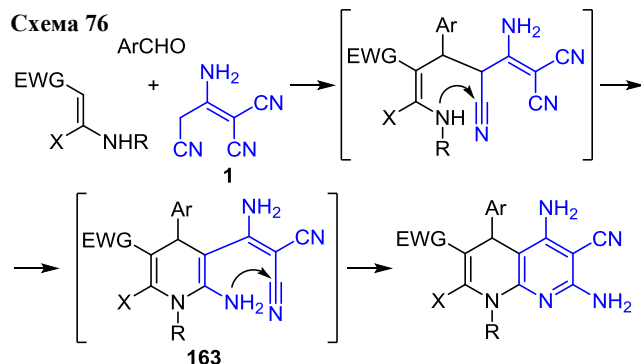
Схема 75



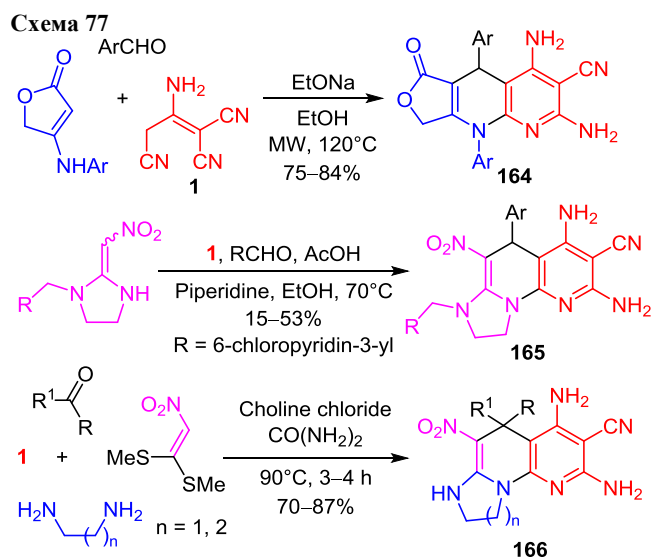
3.6. Синтез производных 1,8-нафтиридина из димера малонитрила

Помимо рассмотренных в разделе 3.5. способов получения производных 1,6-нафтиридина циклизацией 1,5-динитрилов пиридинового ряда, известен ряд примеров построения 1,8-нафтиридинового системы исходя из димера малонитрила (**1**). Подход носит общий характер и заключается в каскадном взаимодействии енаминокарбонильного соединения (или родственного пуш-пульного алкена) с карбонильным соединением и

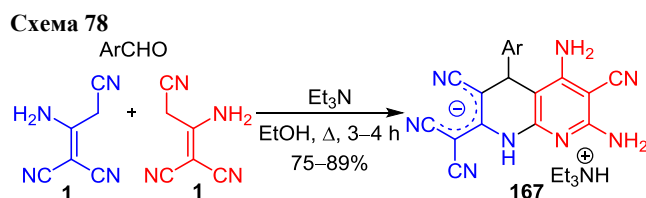
димером **1** (или продуктом их конденсации). Первоначально образующийся по типу реакции Ганча 1,4-дигидропиридиновый интермедиат **163** содержит δ -аминопентадиенонитрильный фрагмент, из которого в ходе самопроизвольной циклизации формируется второй пиридиновый цикл (схема 76). Реакция протекает в основной среде при нагревании и, как правило, дает высокие выходы 1,8-нафтиридинов.



Данный подход позволил, используя различные енаминокетоны, енаминоэфир^{180–184} или кетенаминали,^{185–187} получить большое количество конденсированных производных 1,8-нафтиридина. В качестве примеров, иллюстрирующих возможности метода, можно привести синтез фууро[3,4-*b*]нафтиридинов **164**¹⁸¹ или получение обладающих инсектицидной активностью по отношению к люцерновой тле (*Aphis craccivora* Koch) имидазо[1,2-*a*][1,8]нафтиридинов **165**¹⁸⁷ (схема 77). Следует отметить, что синтез конденсированных 1,8-нафтиридинов **166** можно реализовать в рамках четырехкомпонентного домино-процесса, генерируя кетенаминали *in situ*.¹⁸⁶

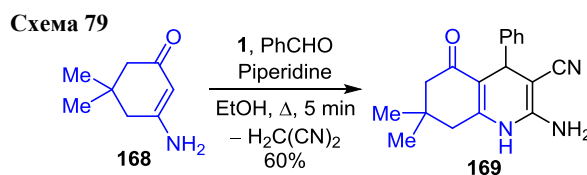


По сходному сценарию протекает взаимодействие альдегидов с 2 экв. димера малононитрила (**1**) в присутствии основания.¹⁸⁸ В качестве интермедиатов выступают, очевидно, 4-арилбута-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрилы **2**, которые присоединяют по Михаэлю второй моль димера **1** и после цепи каскадных превра-

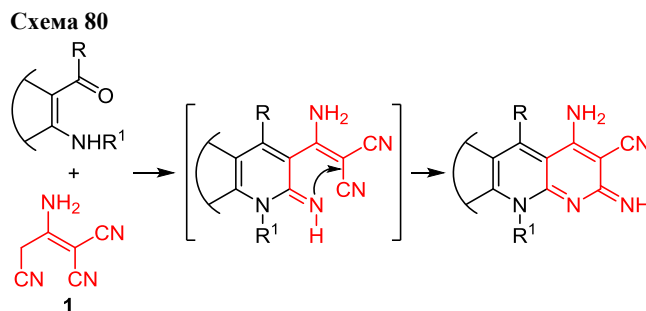


щений образуют дидианометилиды **167** с хорошими выходами (схема 78).

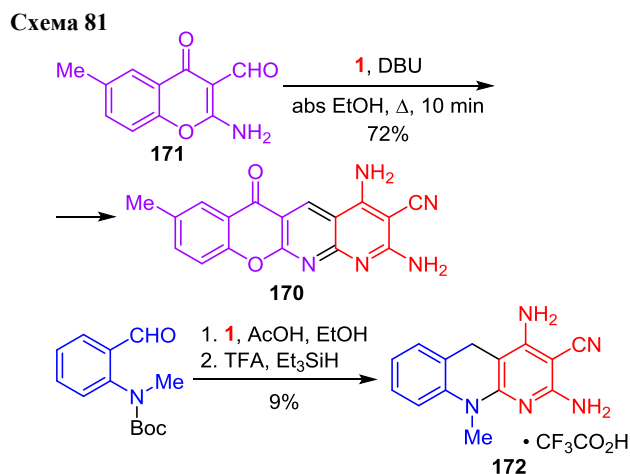
Из немногочисленных ограничений представленной выше стратегии стоит отметить неудачную попытку получения нафтиридинов из *N*-незамещенного енамина димедона **168**: в этом случае доминировал конкурирующий процесс с элиминированием малонитрила и образованием хинолина **169** (схема 79).¹⁸²



Другой стратегически важный подход к конструированию 1,8-нафтиридиновой системы основывается на взаимодействии 1,4-аминокарбонильных соединений с димером **1** по реакции Фридлиндера с последующей 6-экзо-дициклизацией δ -иминонитрильного фрагмента (схема 80).



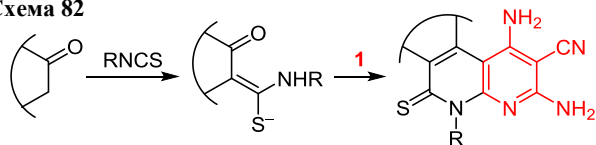
Первый пример превращений такого рода был описан Юнеком еще в 1963 г.¹⁸ Недавно был описан однореакторный способ получения хромено[2,3-*b*][1,8]-нафтиридина **170** из 2-амино-4-оксохромен-3-карбальдегида **171** (схема 81).¹⁸⁹ Другим примером



тандемного процесса, основанного на реакции Фридлендера и дальнейшей циклизации, является получение бензоафтиридина **172**.¹⁹⁰

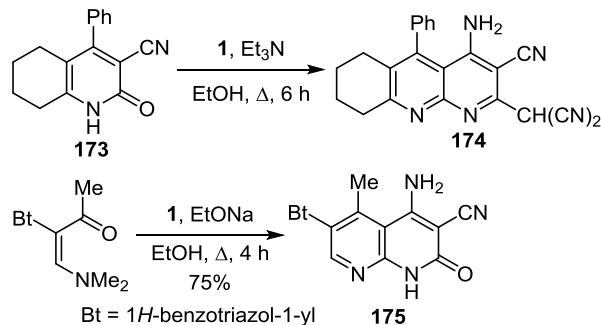
Известен способ получения 1,8-нафтиридинов, основанный на реакции димера **1** с анионами β -оксоанилидов, генерируемых *in situ* из метиленактивных соединений и изотиоцианата (схема 82).^{191,192}

Схема 82



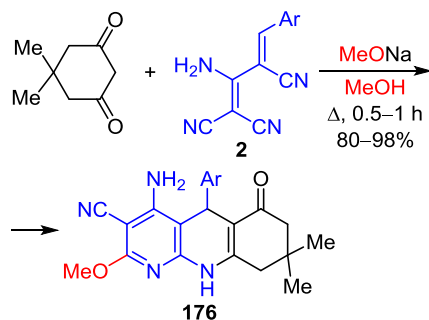
Описана необычная конденсация 3-цианохинолин-2-она **173** и димера **1**, протекающая в относительно мягких условиях и ведущая к образованию нафтиридина **174** (схема 83).¹⁹³ Однако, принимая во внимание условия синтеза, отсутствие необходимых аналитических данных для продукта **174** и известный характер реакционной способности исходных соединений, полагаем, что приведенные результаты в высшей степени сомнительны *a priori*. Также представляются спорными сведения о синтезе нафтиридина **175**, приведенные в более давней работе.¹⁹⁴

Схема 83



Предложен оригинальный способ получения функционально замещенных нафтиридинов **176**, основанный на реакции 4-арилбута-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрилов **2** с димедоном в присутствии метилата натрия (схема 84).²¹

Схема 84

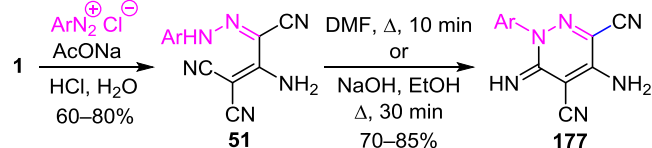


4. Синтез производных диазинов

4.1. Синтез производных пиридазина

В начале 1980-х гг. было обнаружено, что реакция азосочетания в случае димера малонитрила (**1**) приводит к гидразонам **51**, которые легко циклизуются

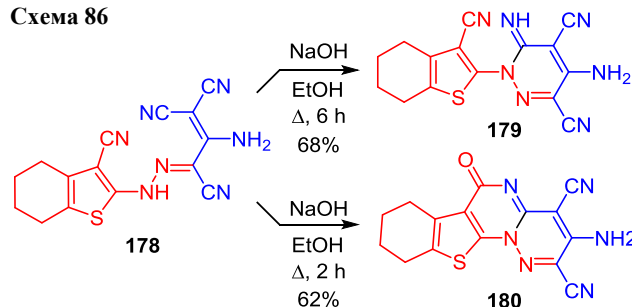
Схема 85



при нагревании или обработке спиртовой щелочью с образованием пиридазинов **177** (схема 85).^{138e,194}

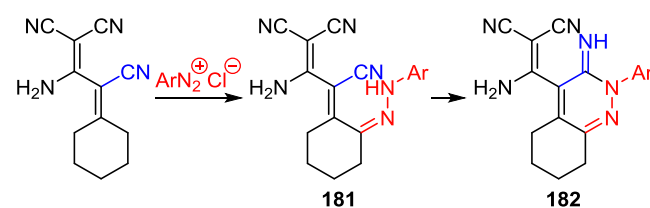
В последние годы данный подход успешно использовался для получения функционально замещенных пиридазинов.^{195–198} При наличии в структуре диазокомпонента функциональных групп становятся возможными процессы дальнейшей каскадной гетероциклизации. Так, гидразон **178** при кипячении в спиртовой щелочи превращается в пиридазин **179**,⁸² однако, по другим данным,⁸¹ в тех же условиях реакция протекает дальше с образованием тетрациклического продукта **180** (схема 86).

Схема 86



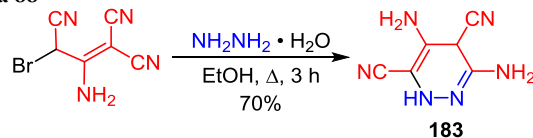
Продукты конденсации димера малонитрила с кетонами вступают в реакцию с солями диазония по активной метиленовой группе,^{58,199} полученный при этом продукт азосочетания в присутствии сильного основания претерпевает циклизацию. Так, кипячение соединения **181** в спиртовом растворе EtONa дает циннолин **182** (схема 87), отмечено, что попытка дальнейшей циклизации приводит только к гидролизу по иминогруппе.¹⁹⁹

Схема 87

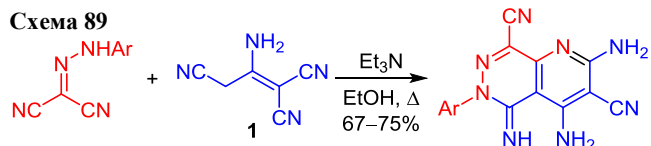


Продукт бромирования димера малонитрила реагирует с гидразином с образованием продукта, которому было приписано строение пиридазина **183** (схема 88).³⁷

Схема 88

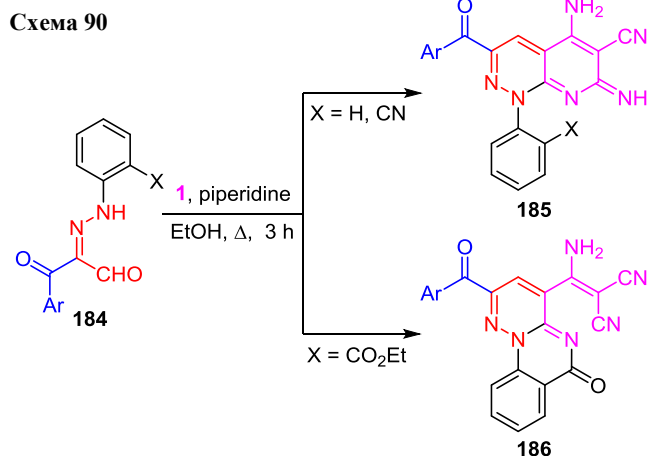


Другой важный подход к получению производных пиридазина основывается на взаимодействии димера **1** с продуктами азосочетания метиленактивных соединений. Впервые возможность реализации подобного подхода была продемонстрирована еще в 1986 г. на примере реакции димера **1** с арилазомалононитрилами (схема 89).²⁰⁰

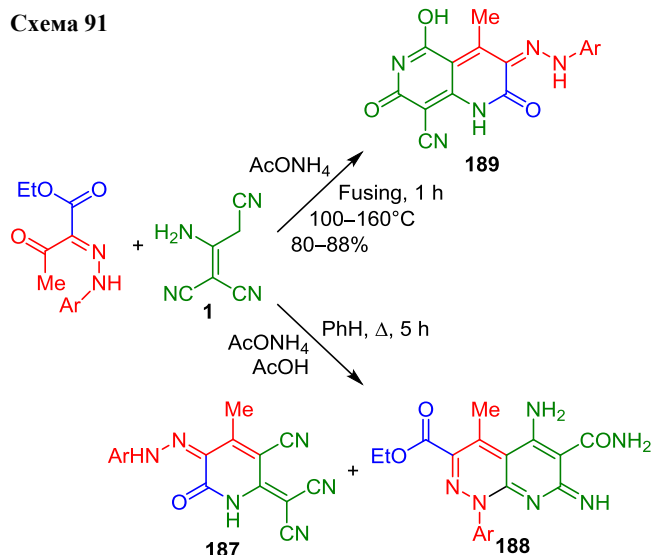


Как правило, реакция не останавливается на стадии образования только пиридинового цикла и вследствие дальнейших каскадных процессов приводит к конденсированному производному. В случае несимметрично замещенных арилгидразонов $\text{ArNHN}=\text{C}(\text{X})\text{Y}$ нуклеофильная атака аниона димера **1** в большинстве случаев носит селективный характер и направлена лишь на один из заместителей X или Y. На основании анализа массива данных по реакциям димера малонитрила (**1**) с арилазопроизводными ацетилацетона и ацетоуксусного эфира,^{166,201} α -формилкетонов,^{202–204} цианоуксусного эфира,²⁰⁵ α -цианокетонов,^{166,205,206} цианогидроацетамида^{207,208} можно вывести следующий ряд заместителей, расположенный в порядке уменьшения предпочтительности нуклеофильной атаки: $\text{CHO} > \text{RC}(\text{O}) > \text{C}\equiv\text{N} > \text{CO}_2\text{Et} / \text{C}(\text{S})\text{NH}_2$.

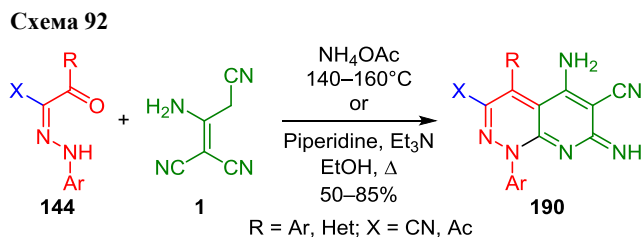
Так, в реакции гидразонов **184** с димером **1** образуются пиридо[2,3-*c*]пиридазины **185**, присутствие сложноэфирной группы в *орто*-положении арильного заместителя позволяет повернуть направление реакции в сторону образования трициклических продуктов **186** (схема 90).^{202–204}



В ряде случаев наблюдался аномальный ход реакции. Так, взаимодействие димера **1** с арилазоацетоуксусным эфиром дает смеси пиридинов **187** с ожидаемыми пиридопиридазинами **188** в примерно равных соотношениях (схема 91).²⁰¹ Изменение условий циклоконденсации приводит к кардинальному изменению регионарности процесса и образованию 1,6-нафтиридина **189**.

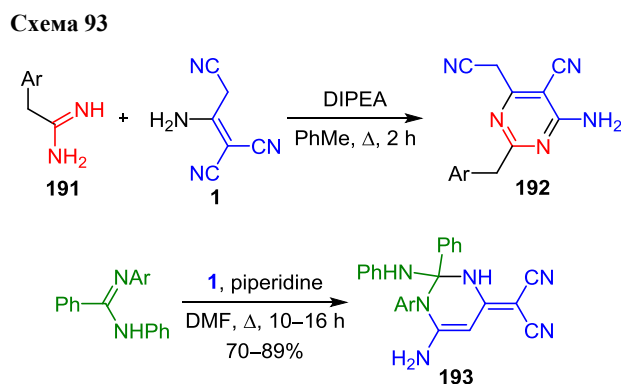


2-Арилгидразонилиден-3-оксобутиронитрилы **144** также реагируют аномально с образованием 2-(дицианометилиден)пиридинов **145** (схема 64),¹⁶⁶ хотя другие α -кетогидразоны в тех же условиях образуют ожидаемые пиридопиридазины **190** (схема 92).^{166,201,205,206}



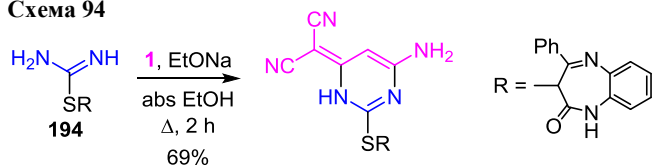
4.2. Синтез производных пиридина

В реакциях с амидами **191** димер малонитрила (**1**) может выступать как енаминонитрил и в результате винильного замещения аминогруппы с последующей циклизацией превращаться в пиридины **192**.²⁰⁹ Стоит отметить, что реакция не носит общего характера. Так, ранее Юнеком и сотр. было показано, что в реакциях димера **1** с формамидином и ацетамидином образуются производные пиридина.²¹⁰ В случае N,N' -дизамещенных амидинов, как продемонстрировано в недавней работе,²¹¹ образуются производные пиридина **193** (схема 93).



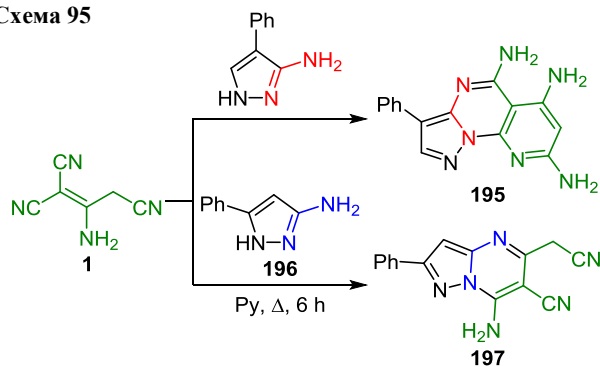
По данным работы,²¹² *S*-замещенный тиаомидин **194** в условиях основного катализа вступает в реакцию с димером **1** с образованием производного дигидропиримидина с выходом 69% (схема 94). Однако следует указать, что с солями изотиурурия в присутствии оснований димер **1** реагирует иначе¹⁰⁰ (схема 33).

Схема 94



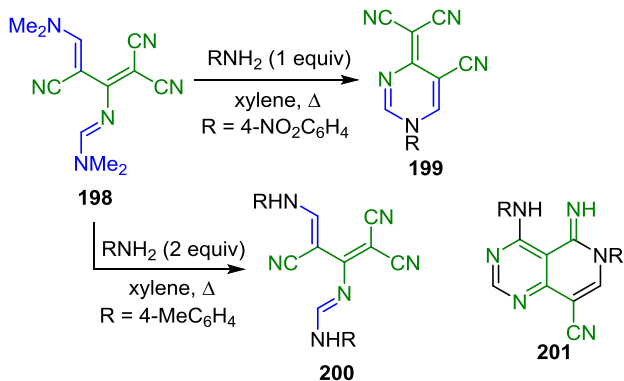
Описан синтез трициклического продукта **195** в результате каскадной реакции 3-амино-4-фенил-1*H*-пиразола с димером **1** (схема 95).²¹³ В то же время, по литературным данным, изомерный 5-фенилпиразол **196** реагирует иначе – с образованием пиразоло[1,5-*a*]-пиримидина **197**.²¹⁴ Очевидно, что вопрос взаимодействия аминоазолов с димером малонитрила (**1**) подлежит дальнейшему изучению и уточнению.

Схема 95



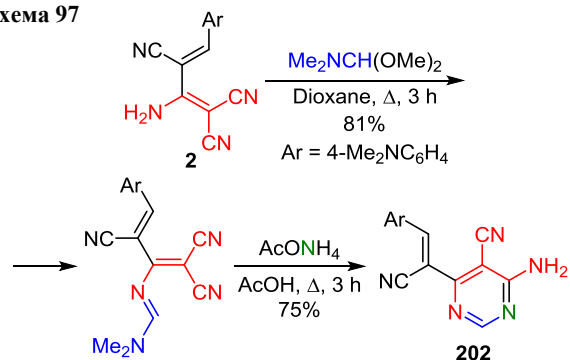
Сообщалось, что продукт обработки димера малонитрила (**1**) 2 экв. диметилацетала ДМФА – соединение **198** – вступает в реакцию с первичными аминами, при этом, в зависимости от соотношения исходных реагентов, образуется либо пиримидин **199**, либо продукт конденсации **200** (схема 96).¹⁹⁵ Здесь стоит отметить, что данная реакция ранее детально была изучена Миттельбахом и Юнеком,²¹⁵ которые показали, что взаимодействие соединения **198** с аминами в действительности приводит к образованию пиридопиримидинов **201**.

Схема 96



2-Аминобутadiен-1,1,3-трикарбонитрил (**2**) реагирует с диметилацеталем ДМФА по аминогруппе,⁷⁸ продукт конденсации при обработке ацетатом аммония в кипящей уксусной кислоте с хорошим выходом превращается в пиримидин **202** (схема 97).

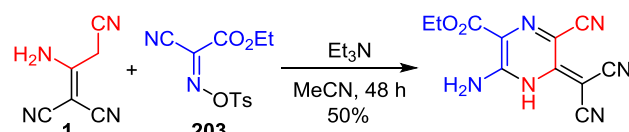
Схема 97



4.3. Синтез производных пиразина

Единственный обнаруженный пример получения производных пиразина основывается на обработке димера **1** тозилатом **203** в присутствии основания (схема 98).²¹⁶

Схема 98

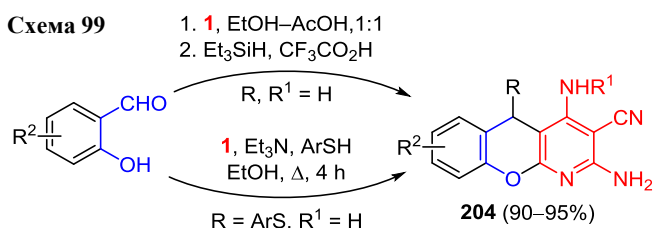


5. Синтез кислород- и серосодержащих гетероциклов

5.1. Синтез производных хроменопиридина

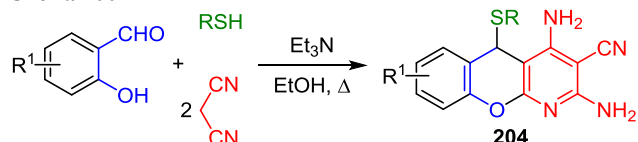
В последнее время появилось заметное число работ, посвященных химии хромено[2,3-*b*]пиридина. Интерес к данной гетероциклической системе обусловлен недавно обнаруженным у нее широким спектром биологической активности, позволяющей отнести данные структуры к числу так называемых привилегированных скаффолдов. Так, соединения **204** (R = ArS, R¹ = H) показали хорошую активность в отношении вируса гепатита С и фиброза печени,^{217,218} а также умеренную противораковую активность.⁹² Хромено[2,3-*b*]пиридины **204** (R = H, HC(CN)₂, R¹ = H, алкил) являются ингибиторами митогенактивируемых протеинкиназ МК-2.^{190,219} Стандартным синтетическим приемом для построения трициклической системы **204** является взаимодействие салициловых альдегидов с димером **1** в присутствии восстановителя (Et₃SiH)^{190,219} или меркаптанов⁹² (схема 99).

Схема 99



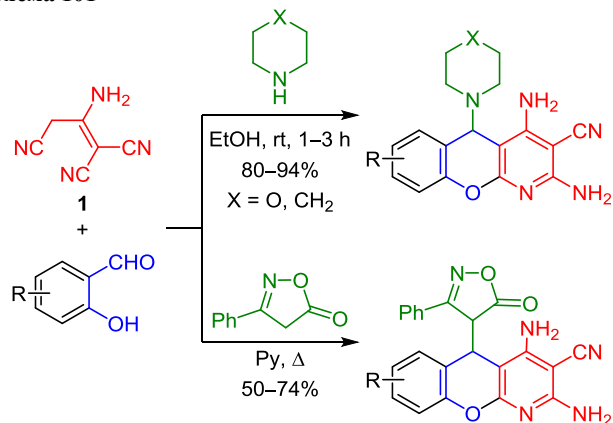
Удачной модификацией данного синтеза оказалось предложенное решение использовать 2 экв. малонитрила вместо димера **1** (схема 100).²²⁰ Реакция между 2-гидроксibenзальдегидами, малонитрилом и меркаптанами протекает в присутствии Et₃N, поэтому логично предположить, что в этом случае димер малонитрила (**1**) генерируется *in situ*, хотя нельзя полностью исключать и альтернативные маршруты синтеза. Несмотря на то, что выходы продуктов **204** в предложенном варианте высокие и в ряде случаев достигают 85–90%,^{92,220,221} в последнее время был опубликован ряд усовершенствованных методов, обещающих практически количественные выходы и предполагающих использование таких экзотических катализаторов, как наноккомпозит Fe₃O₄@SiO₂-NH₂,²²² наночастицы ZrP₂O₇,²²³ хитозан, функционализированный лимонной кислотой,²²⁴ наночастицы SnO₂²²⁵ и др. По нашему мнению, обоснованность таких модификаций для решения реальных синтетических задач сомнительна. Также установлено,⁹² что использование микроволнового излучения позволяет получить целевые продукты **204** с выходами не выше 45%.

Схема 100



Вместо меркаптанов в реакцию с димером **1** и 2-гидроксibenзальдегидами с успехом были введены другие нуклеофилы (схема 101): вторичные амины,²²⁶ 3-фенилизоксазол-5(4*H*)-он.²²⁷

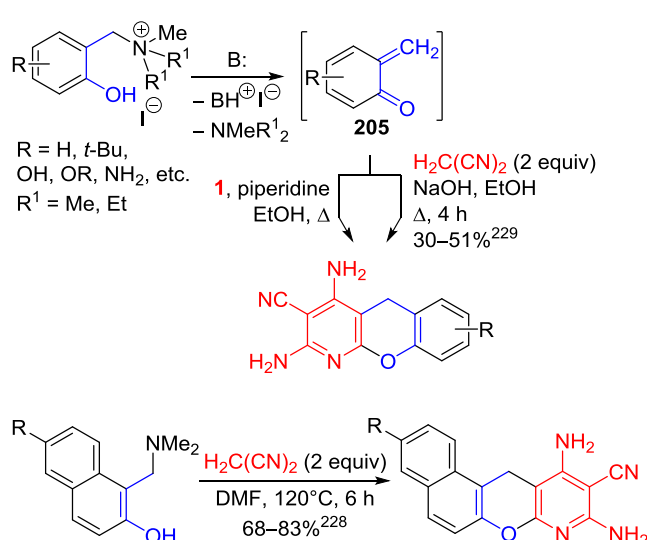
Схема 101



Альтернативный подход к синтезу структур **204** основан на взаимодействии *o*-хинонметидов **205** с димером **1**^{190a} или 2 экв. малонитрила^{228,229} (схема 102). В последнем случае димер малонитрила (**1**), вероятно, образуется в ходе реакции под действием основания.

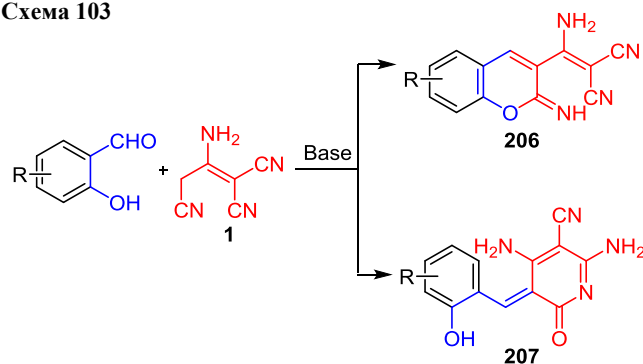
Вопрос строения продуктов взаимодействия димера малонитрила (**1**) с салициловым альдегидом и его

Схема 102



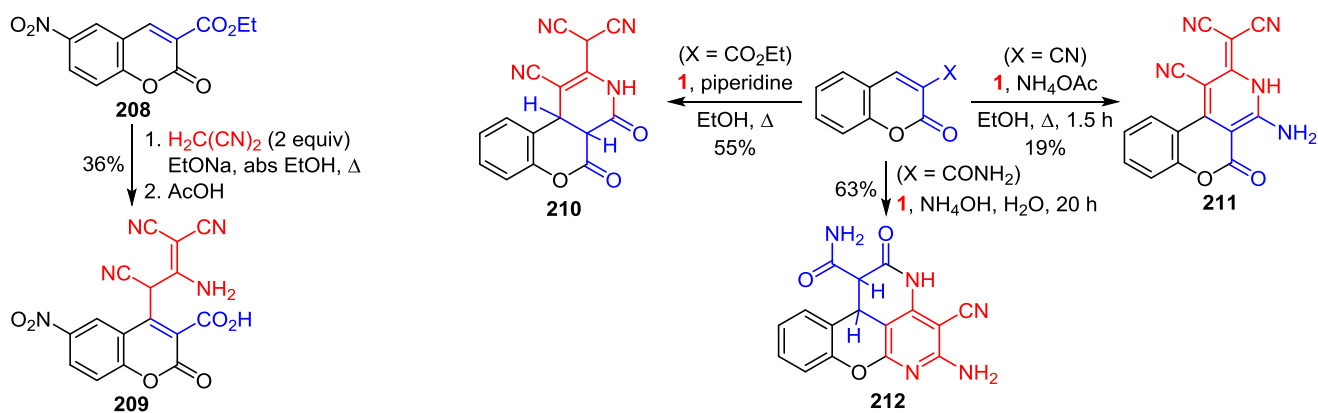
аналогами в отсутствие нуклеофильных агентов (меркаптанов, аминов и т. д.) длительное время являлся предметом обсуждения. В работе Юнека²³⁰ и ряде более поздних публикаций²³¹ было показано, что в общем случае конденсация останавливается на стадии образования 2-иминохроменов **206** (схема 103) и, вопреки ожиданиям, не приводит к образованию производных хроменопиридина. В то же время имеются данные, указывающие на образование дигидропиридина **207** в условиях данной реакции.^{115,232}

Схема 103



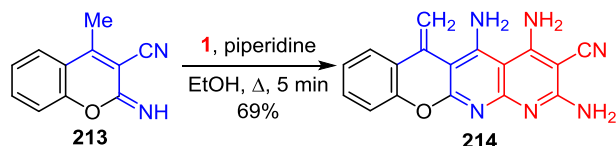
Димер малонитрила (**1**) способен присоединяться к кумаринам по атому С-4 с образованием как аддуктов Михаэля, так и производных хроменопиридина. Так, описано взаимодействие нитрозамещенного 3-этоксикарбонилкумарина **208** с генерируемым *in situ* димером **1**, приводящее к образованию соединения **209** (схема 104).²³³ В то же время из литературных данных известен способ получения хроменопиридина **210** из димера **1** и незамещенного аналога кумарина **208** (схема 104).²³⁴ 3-Цианокумарин взаимодействует с димером **1** ожидаемым образом²³⁵ через присоединение по Михаэлю с последующей циклизацией в хроменопиридин **211**, однако 3-карбамоилкумарин реагирует по иному механизму – с образованием вследствие рециклизации хромено[4,3,2-*de*][1,6]нафтиридина **212**.²³⁶

Схема 104



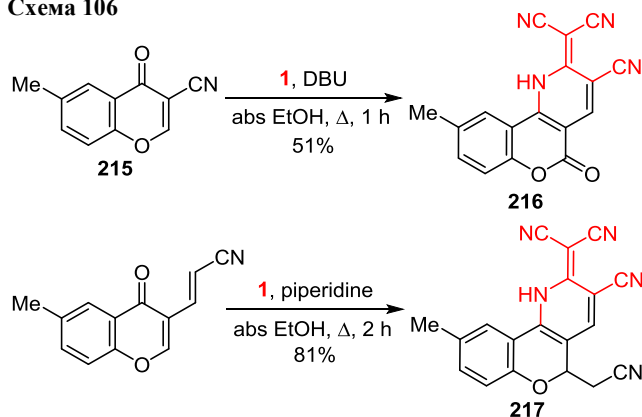
При обработке димером малонитрила (**1**) иминохромон **213** превращается в хроменоаптиридин **214** (схема 105).²³⁷ В этом случае нуклеофильная атака аниона димера **1** направлена на цианогруппу хрома, а не в положение С-4, вероятно, вследствие пространственных затруднений.

Схема 105



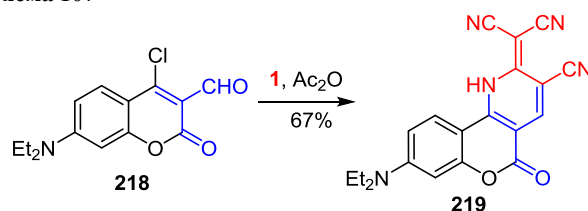
3-Цианохромон **215** под действием димера малонитрила (**1**) в присутствии диазабициклоундецена (DBU) подвергается рециклизации с образованием хромено[4,3-*b*]пиридина **216** с умеренным выходом (схема 106).¹⁸⁹ Другим примером рециклизации подобного типа является описанный недавно синтез хроменопиридина **217** из винилога нитрила **215**.²³⁸

Схема 106



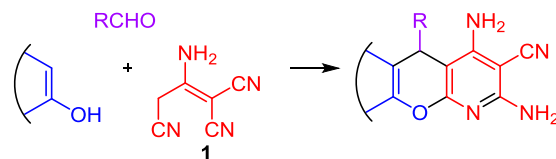
Взаимодействие 3-формил-4-хлоркумарина **218** с димером **1** протекает как тандемный процесс конденсации по Кнёвенагелю – нуклеофильного замещения и приводит к образованию хроменопиридина **219**, который обладает свойствами флуоресцентного красителя (схема 107).²³⁹

Схема 107



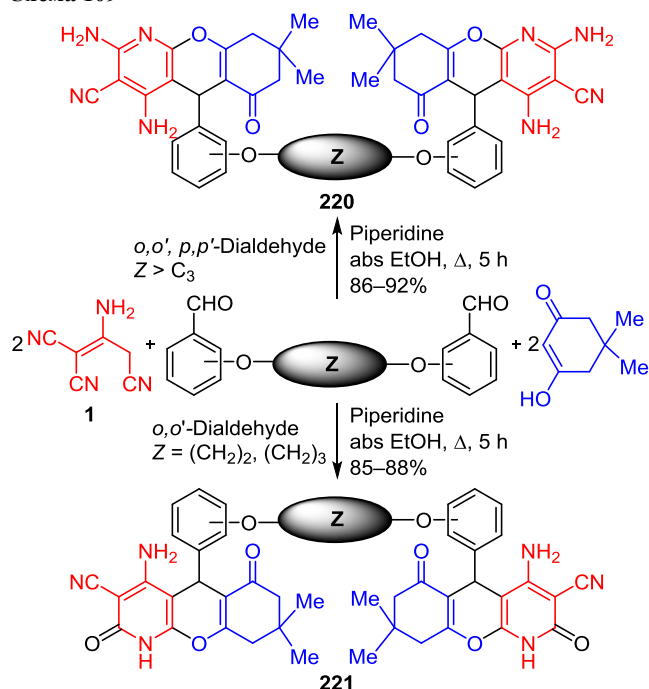
Важным способом получения хромено[2,3-*b*]пиридинов является взаимодействие альдегидов, димера малонитрила (**1**) (либо продуктов их конденсации) с реагентами – источниками фрагмента С–С–О: активными фенолами, енолами карбонильных соединений и др. Реакция катализируется основаниями: алколятами щелочных металлов, аминами (схема 108). В качестве источников фрагмента С–С–О используются димедон,^{21,240–243} активированные фенолы^{92,244–246} и α -нафтол,²⁴⁷ 1,3-циклогександион,²⁴⁰ 4-гидроксихинолин-2(1*H*)-он,²⁴⁰ койевая кислота,²⁴⁰ 3-метил-1*H*-пирозол-5(4*H*)-он.²⁴⁸

Схема 108



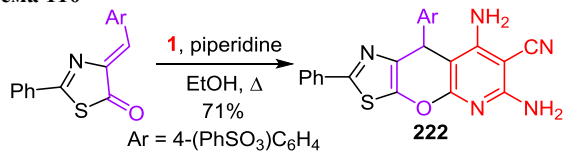
Как правило, синтез хромено[2,3-*b*]пиридинов по данной схеме протекает без осложнений и с высокими выходами. В одном из сообщений отмечено необычное изменение хода реакции при взаимодействии димера малонитрила (**1**) с димедоном и ароматическими диальдегидами: в зависимости от длины и расположения мостика *Z* в исходных диальдегидах селективно образуются либо соединения **220**, либо продукты частичного гидролиза **221** (схема 109).²⁴¹ Образование последних происходит в том случае, если мостик достаточно короткий (не более 2-3 метиленовых звеньев) и связывает *орто*-положения ароматических циклов в диальдегидах.

Схема 109



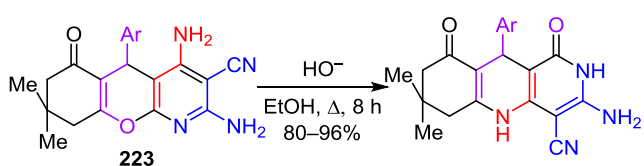
Обладающее высокой фунгицидной активностью в отношении патогенов *Helminthosporium oryzae* и *Pyricularia oryzae* соединение **222** было синтезировано с выходом 71% из димера **1** и 4-арилден-2-фенилтиазолин-5-она (схема 110).²⁴⁹

Схема 110



Из числа интересных превращений хромено[2,3-*b*]пиридинов стоит отметить обнаруженную недавно рециклизацию соединений **223** в производные 1,6-нафтридина под действием спиртовой щелочи (схема 111).²⁵⁰ Реакция предположительно протекает по механизму ANRORC с высокими выходами продуктов.

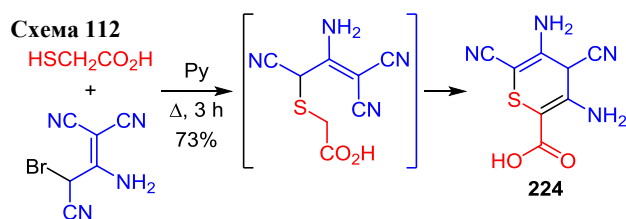
Схема 111



5.2. Синтез производных тиопирана и тиохромена

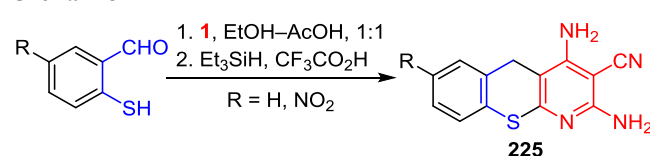
Продукт бромирования димера малононитрила реагирует с тиогликолевой кислотой по механизму, включающему стадии алкилирования и циклизации по Торпу–Циглеру, с образованием 4*H*-тиопирана **224** (схема 112).⁵⁴

Схема 112



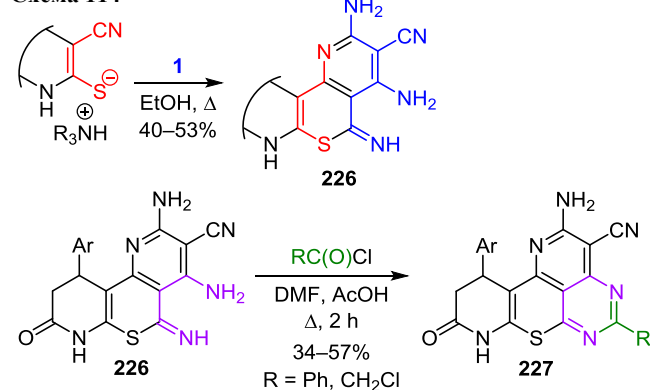
2-Меркаптобензальдегиды реагируют с димером **1** аналогично салициловому альдегиду, образуя тиоаналоги соединений **204**, тиохромено[2,3-*b*]пиридины **225** (схема 113).¹⁹⁰

Схема 113



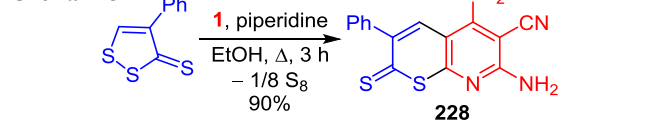
Длительное (10–25 ч) кипячение 3-цианопиридин-2-тиолатов с димером малононитрила (**1**) в спирте приводит к образованию продуктов каскадной гетероциклизации – пиrido[2',3':2,3]тиопирано[4,5-*b*]пиридинов **226** с умеренными выходами (схема 114).^{251–253} Соединения **226** оказались удобными предшественниками для синтеза полициклических систем **227**.²⁵³

Схема 114



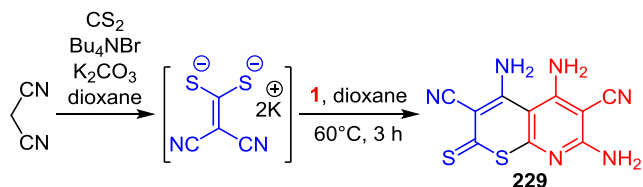
Возможность эффективного синтеза производных тиопирано[2,3-*b*]пиридина рециклизацией 1,2-дитиол-3-тионов в присутствии димера **1** показана на примере получения соединения **228** (схема 115).²⁵⁴

Схема 115



Альтернативный подход к построению тиопирано[2,3-*b*]пиридиновой системы основан на взаимодействии метиленактивных соединений с сероуглеродом и последующем взаимодействии полученных этен-1,1-дитиолатов с димером **1**.^{59,191} Так, последовательным взаимодействием малононитрила с сероуглеродом и далее с димером малононитрила (**1**) было получено гетероциклическое соединение **229** с выходом 77% (схема 116).¹⁹¹

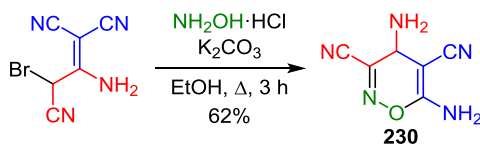
Схема 116



5.3. Синтез производных оксазина и тиазина

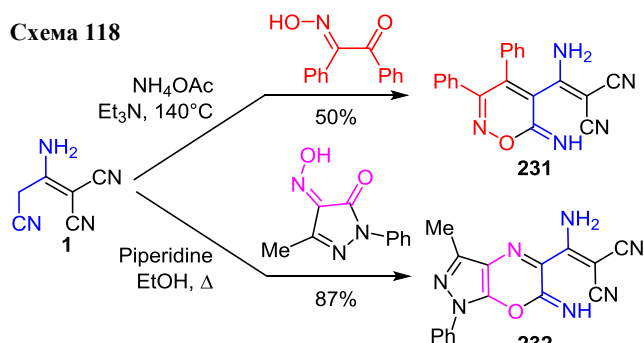
Производное 1,2-оксазина **230** образуется с выходом 62% при обработке 2-амино-3-бром-1,1,3-трициано-пропена гидроксиламином (схема 117).³⁷

Схема 117



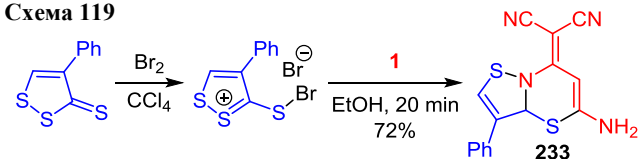
1,2-Оксазины могут быть получены конденсацией димера малонитрила с α -(изонитрозо)кетонами. Например, сплавление монооксима бензила с димером **1** дает оксазин **231** (схема 118).²⁵⁵ Следует отметить, что данный подход не универсален, и реакция, по-видимому, чувствительна к строению нитрозо-/изонитрозокомпонента. Так, с 4-изонитрозопирозол-5-оном димер малонитрила (**1**) вступает в реакцию Эрлиха–Закса и в результате дальнейшей внутримолекулярной циклизации образуются производные относительно редкой гетероциклической системы – пирозоло[3,4-*b*][1,4]-оксазины **232**.²⁵⁶

Схема 118



Возможность построения 1,3-тиазинового цикла может быть проиллюстрирована представленным в работе Барси²⁵⁷ синтезом соединения **233** через рециклизацию бромида 1,2-дителиоля под действием димера **1** (схема 119).

Схема 119

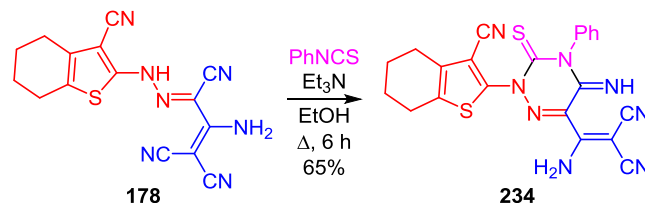


6. Прочие синтезы

В настоящем разделе представлены синтезы гетероциклов, содержащих три и более гетероатомов, а также синтезы полициклических систем.

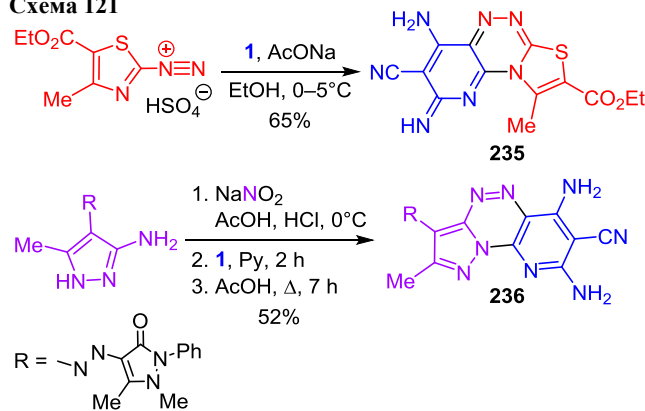
В работах Вардахана^{81,82} описан ряд превращений гидразона **178**, ведущих к образованию полиазазациклических систем. В качестве примера можно привести получение 1,2,4-триазина **234** (схема 120).

Схема 120



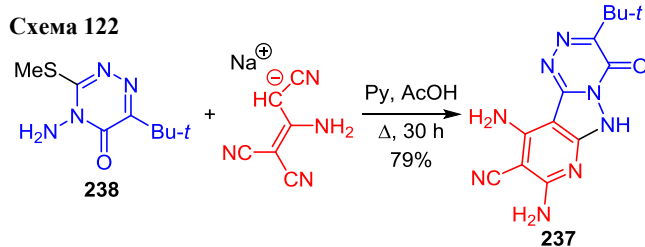
Ряд примеров получения полициклических ансамблей на основе продуктов азосочетания рассмотрен в нескольких работах.^{166,206,258,259} Так, например, реакции азосочетания димера малонитрила (**1**) с солями азолилдiazония приводят к трициклическим продуктам **235**²⁵⁸ и **236**²⁵⁹ (схема 121).

Схема 121



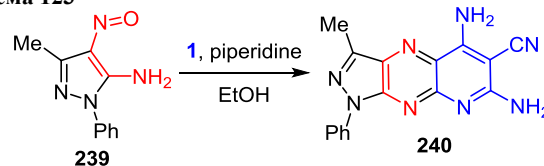
Синтез полиазагетероцикла **237** был осуществлен в ходе каскадного процесса, включающего стадии нуклеофильного замещения $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ и двух циклизаций по Торпу, из натриевой соли димера **1** и 4-амино-1,2,4-триазина **238** (схема 122).²⁶⁰

Схема 122



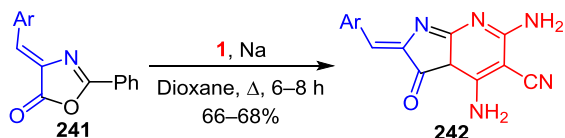
5-Амино-4-нитропиразол **239** конденсируется с димером **1** по Эрлиху–Заксу с образованием в результате дальнейших каскадных процессов трициклического продукта **240** (схема 123).²⁶¹

Схема 123



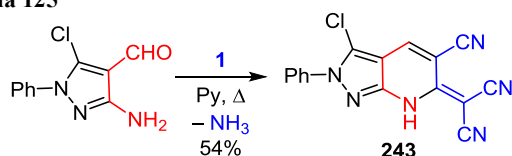
Вопреки ожиданиям, димер малононитрила (**1**) не дает продуктов присоединения по Михаэлю с азалактонами **241**: реакция протекает по схеме рециклизации и приводит к образованию пирроло[2,3-*b*]-пиридинов **242** (схема 124).²⁶²

Схема 124



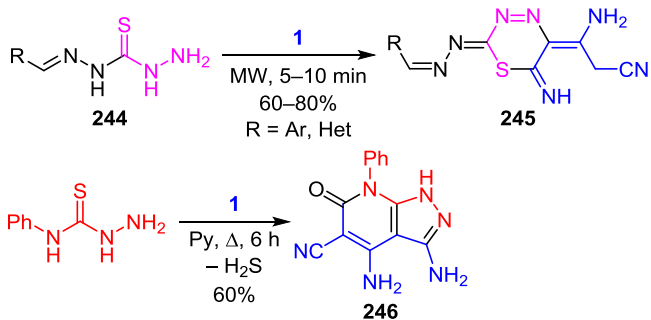
Производное пиразоло[3,4-*b*]пиридина **243** может быть получено по реакции Фридлендера из 3-аминопиразол-4-карбальдегида (схема 125).²⁶³ Реакция протекает с элиминированием аммиака.

Схема 125



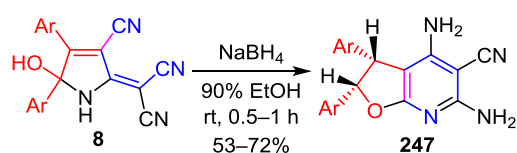
Согласно Али и сотр.,²⁶⁴ тиокарбогидразоны **244** реагируют с димером малононитрила (**1**) с образованием 1,3,4-тиадиазинов **245** при кипячении в ДМФА в присутствии пиперидина (выходы 10–25%) или в условиях микроволнового облучения (выходы 60–80%) (схема 126). Стоит отметить, что, по другим данным,²⁶⁵ реакция 4-фенилтиосемикарбазида с димером **1** протекает по иному пути и приводит к пиразолопиридину **246**. Очевидно, что механизм и направление взаимодействия димера **1** с карботиогидразидами требуют более тщательного изучения.

Схема 126



В недавней работе описан оригинальный диастереоселективный синтез 2,3-дигидрофуро[2,3-*b*]пиридинов **247**, основанный на рециклизации пирролов **8** в условиях восстановления (схема 127).²⁶⁶

Схема 127

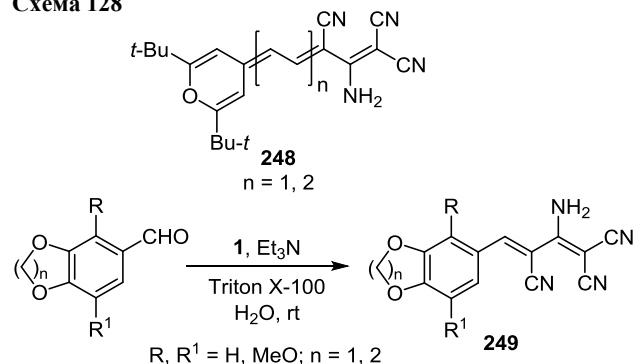


7. Практическое использование димера малононитрила и его производных

Биологическая активность димера малононитрила (**1**) была установлена еще в начале 1960-х гг., когда было обнаружено, что именно димер **1** отвечает за присущий водным растворам малононитрила эффект увеличения концентрации нуклеопротеинов в клетках.²⁶⁷ Тогда же был обнаружен анти tireоидный эффект димера **1** в опытах *in vivo* на крысах и человеке.²⁶⁸ Дальнейшие исследования показали, что димер малононитрила (**1**) в целом обладает выраженными ноотропными свойствами – является миметиком фактора роста нервов и способствует регенерации нервных тканей,²⁶⁹ способствует синтезу РНК в нейронах в тканях,²⁷⁰ усиливает выработку нейромедиатора ацетилхолина,²⁷¹ уменьшает последствия амнезии после электрошока,²⁷² стимулирует процессы обучения и запоминания.²⁷³ Однако последующее изучение ноотропного действия *in vivo* дало неоднозначные результаты;²⁷⁴ в работе^{274b} отмечается, что ноотропные свойства димера малононитрила нивелируются анти tireоидным эффектом.

Димер **1** был предложен в качестве специфического реагента для флуориметрического определения меди в микроколичествах.²⁷⁵ Как было недавно обнаружено,²⁷⁶ соединения **51** являются эффективными ингибиторами коррозии меди в присутствии HNO_3 . Пуш-пульные полиены (например, соединение **248**, схема 128), получаемые конденсацией различных полиеналей^{50,63,64,277–280} или нитрозоаренов^{46–49} с димером **1**, представляют интерес как красители и хромофоры для систем с нелинейно-оптическими свойствами. Недавно был предложен способ получения обладающих свойствами флуоресцентных красителей 4-арилбута-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрилов (например, соединения **249**), основанный на реакции димера **1** с альдегидами в воде в присутствии неионного ПАВ в качестве катализатора (выходы 62–92%).²⁸¹

Схема 128



На основе димера малононитрила (**1**) и азкараунэфиров, содержащих фрагмент с нитрозильной или альдегидной группой, осуществлен синтез оригинальных хромоионофоров, пригодных для аналитических целей и в медицинской диагностике.²⁸² Эффективность как хромофорной, так и ионофорной частей молекулы **250** (рис. 1) достигается за счет разделения их мостиком из нескольких метиленовых звеньев.

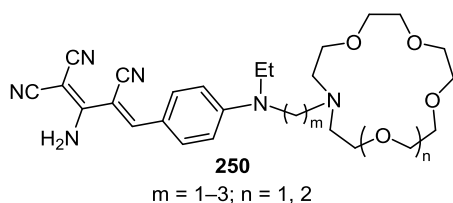


Рисунок 1. Хромоионофоры на основе димера малонитрила.

Димер малонитрила показал себя активным и многофункциональным реагентом с далеко не исчерпанным синтетическим потенциалом, пригодным для решения самых разнообразных синтетических задач гетероциклической химии. Представленный выше анализ литературных данных, а также опубликованный во время написания настоящей работы краткий обзор²⁸³ по химии димера малонитрила раскрывают богатейший спектр возможных путей использования реагента. В сравнении с ближайшими структурными аналогами – малонитрилом,^{3–6} цианоацетамидом,²⁸⁴ цианотиоацетамидом²⁸⁵ и цианоселеноацетамидом,²⁸⁶ – молекула 2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрила обладает рядом уникальных особенностей, позволяющих осуществлять направленный синтез структур оригинального строения с запрограммированной функциональностью. Вместе с тем некоторые ранние экспериментальные данные и выявленные противоречивые результаты требуют тщательной проверки и уточнений, что также представляет собой важное направление изысканий в этой области химии. В целом, опираясь на проделанный анализ, можно прогнозировать дальнейший плодотворный рост исследований, посвященных химии димера малонитрила.

В. В. Доценко благодарит Министерство образования и науки Российской Федерации за финансовую поддержку (проект № 4.5547.2017/БЧ)

Список литературы

- Carboni, R. A. US Patent 2719861.
- Carboni, R. A.; Coffman, D. D.; Howard, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2838.
- Freeman, F. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 591.
- Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1978**, 165.
- Erian, A. W. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1991.
- Шаранин, Ю. А.; Промоненков, В. К.; Литвинов, В. П. В кн. *Итоги науки и техники. Серия "Органическая химия"*; ВИНТИ: Москва, 1991, т. 20, ч. 2, с. 59.
- Elassar, A. Z. A.; Elkholy, Y. M.; Elnagdi, M. H. *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 491.
- Mittelbach, M. *Monatsh. Chem.* **1985**, *116*, 689.
- Liu, J.; Liu, X.; Zhen, Zh. *Electron. Mater. Lett.* **2012**, *8*, 451.
- Yoon, C.; Choi, J.-h. *Dyes Pigment.* **2014**, *101*, 344.
- Taylor, E. C.; Hartke, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2452.
- Inoue, H.; Hara, K.; Osugi, J. *Rev. Phys. Chem. Jpn.* **1976**, *46*, 64.
- Schroll, P.; König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 309.
- López-Pastor, M.; Domínguez-Vidal, A.; Ayora-Cañada, M. J.; Valcárcel, M.; Lendl, B. *J. Mol. Struct.* **2006**, *799*, 146.

- Mittelbach, M.; Sterk, H.; Junek, H.; Wagner, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1131.
- Klewe, B. *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 1999.
- Mirek, J.; Buda, A. *Z. Naturforsch.* **1983**, *38a*, 774.
- Junek, H. *Monatsh. Chem.* **1963**, *94*, 890.
- Gazit, A.; Yaish, P.; Gilon, C.; Levitzki, A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2344.
- Junek, H.; Wolny, B. *Monatsh. Chem.* **1976**, *107*, 999.
- Alekseeva, A. Yu.; Mikhailov, D. L.; Bardasov, I. N.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E.; Lyshchikov, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 244. [*Журн. орган. химии* **2014**, *50*, 251.]
- Алексеева, А. Ю. Дис. канд. хим. наук; Казань, 2015.
- Golubev, R. V.; Belikov, M. Yu.; Bardasov, I. N.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1883. [*Журн. орган. химии* **2010**, *46*, 1868.]
- Бардасов, И. Н.; Голубев, Р. В.; Алексеева, А. Ю.; Беликов, М. Ю.; Саггарова, Л. Ф.; Струнин, Б. П.; Антипов, В. А.; Гуревич, П. А. *Вестн. Казан. техн. ун-та* **2010**, (9), 116.
- Гуревич, П. А.; Бардасов, И. Н.; Михайлов, Д. Л.; Лышчиков, А. Н.; Саггарова, Л. Ф.; Могильный, Н. Г.; Струнин, Б. П. *Вестн. Казан. техн. ун-та* **2012**, (6), 133.
- Bardasov, I. N.; Golubev, R. V.; Ershov, O. V.; Kayukov, Y. S.; Nasakin, O. E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4724.
- Bardasov, I. N.; Mikhailov, D. L.; Alekseeva, A. U.; Ershov, O. V.; Tafeenko, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2772.
- (a) Enjalbert, Q.; Racaud, A.; Lemoine, J.; Redon, S.; Ayhan, M. M.; Andraud, C.; Chambert, S.; Bretonnière, Y.; Loison, C.; Antoine, R.; Dugourd, P. *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116*, 841. (b) Bürckstümmer, H.; Kronenberg, N. M.; Meerholz, K.; Würthner, F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3666. (c) Choi, D. H.; Cho, M. J.; Jung, K. M. US Patent 2009223627. (d) Choi, D. H.; Cho, M. J.; Jung, K. M. US Patent 7915428.
- Howard, G. E. US Patent 3178448; *Chem. Abstr.* **1965**, *63*, 3741.
- Ducker, J. W.; Gunter, M. J. *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 2229.
- Junek, H.; Hornischer, B.; Hamböck, H. *Monatsh. Chem.* **1969**, *100*, 503.
- Junek, H.; Hambock, H.; Hornischer, B. *Monatsh. Chem.* **1967**, *98*, 315.
- Thierrichter, V.; Junek, H. *Monatsh. Chem.* **1979**, *110*, 729.
- Fedoseev, S. V.; Belikov, M. Yu.; Ershov, O. V.; Bardasov, I. N.; Tafeenko, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1440. [*Журн. орган. химии* **2016**, *52*, 1450.]
- Chen, H.; Ma, M.; Lu, Q. *Polycyclic Aromat. Compd.* **2013**, *33*, 289.
- Jen, K.-Y.; Jang, S.-H.; Kahr, B. US Patent 7307173.
- Eldin, A. M. S. *Heteroat. Chem.* **2003**, *14*, 612.
- Moustafa, M. S.; Al-Mousawi, S. M.; Hilmy, N. M.; Ibrahim, Y. A.; Liermann, J. C.; Meier, H.; Elnagdi, M. H. *Molecules* **2013**, *18*, 276.
- (a) Duda, B.; Tverdomed, S. N.; Ionin, B. I.; Rösenthaler, G.-V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3757. (b) Rösenthaler, G.-V.; Duda, B.; Tverdomed, S. N. US Patent 2015322100.
- Dyachenko, V. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 776. [*Химия гетероцикл. соединений* **2011**, 939.]
- Dyachenko, V. D.; Toropov, A. N.; Rusanov, E. B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 31. [*Химия гетероцикл. соединений* **2015**, *51*, 31.]
- Golubev, R. V.; Alekseeva, A. Yu.; Bardasov, I. N.; Kayukov, Ya. S.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 363. [*Журн. орган. химии* **2011**, *47*, 370.]
- Bardasov, I. N.; Mikhailov, D. L.; Alekseeva, A. Yu.; Ershov, O. V.; Kayukov, Ya. S.; Nasakin, O. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 849. [*Журн. орган. химии* **2015**, *51*, 866.]

44. Bardasov, I. N.; Alekseeva, A. Y.; Mikhailov, D. L.; Ershov, O. V.; Kayukov, Y. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 1365. [*Журн. орган. химии* **2016**, 52, 1374.]
45. Belikov, M. Y.; Fedoseev, S. V.; Ershov, O. V.; Ievlev, M. Y.; Tafeenko, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 4101.
46. Vanmaele, L. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 961.
47. Reidlinger, C.; Dworzak, R.; Junek, H. *Dyes Pigm.* **2000**, 44, 219.
48. Zerner, M. C.; Reidlinger, C.; Fabian, W. M. F.; Junek, H. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2001**, 543, 129.
49. Parthasarathy, V.; Pandey, R.; Stolte, M.; Ghosh, S.; Castet, F.; Würthner, F.; Das, P. K.; Blanchard-Desce, M. *Chem.–Eur. J.* **2015**, 21, 14211.
50. Parthasarathy, V.; Castet, F.; Pandey, R.; Mongin, O.; Das, P. K.; Blanchard-Desce, M. *Dyes Pigm.* **2016**, 130, 70.
51. Abd Allah, O. A.; Abdel-Ghany, H. *Chem. Pap.* **2003**, 57, 259.
52. Tverdokhle, N. M.; Khoroshilov, G. E.; Dotsenko, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6593.
53. Behbahani, M.; Mofakham, H.; Ahmar, H.; Bagheri, A.; Fakhari, A. R.; Shaabani, A. *J. Electroanal. Chem.* **2012**, 676, 48.
54. Salah Eldin, A. M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, 178, 2215.
55. Gewald, K.; Kleinert, M.; Thiele, B.; Hentschel, M. *J. Prakt. Chem.* **1972**, 314, 303.
56. Sherif, S. M.; Wardakhan, W. W.; Mohareb, R. M. *J. Chem. Res., Synop.* **1996**, 356; *J. Chem. Res., Miniprint* **1996**, 1970.
57. Mohareb, R. M.; Fleita, D. H.; Sakka, O. K. *Heterocycl. Commun.* **2011**, 17, 25.
58. Mohareb, R. M.; El-Sharkawi, K. A.; Sherif, S. M. *Acta Pharm.* **2008**, 58, 429.
59. Khodairy, A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, 180, 1893.
60. Junek, H.; Thierrichter, B.; Wibmer, P. *Monatsh. Chem.* **1979**, 110, 483.
61. Mohareb, R. M.; Sherif, S. M. *J. Chem. Res., Synop.* **1994**, 484.
62. (a) Mohareb, R. M. *Monatsh. Chem.* **1992**, 123, 341. (b) Mohareb, R. M. *Gazz. Chim. Ital.* **1992**, 122, 147. (c) Mohareb, R. M.; Shams, H. Z.; Aziz, S. I. *J. Chem. Res., Synop.* **1992**, 154; *J. Chem. Res., Miniprint* **1992**, 1132. (d) Mohareb, R. M.; Aziz, S. I.; El-Saka, I. *Sulfur Lett.* **1991**, 13, 229.
63. Andreu, R.; Cerdán, M. A.; Garín, J.; Orduna, J. *ARKIVOC* **2004**, (ix), 32.
64. Alías, S.; Andreu, R.; Cerdán, M. A.; Franco, S.; Garín, J.; Orduna, J.; Romero, P.; Villacampa, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6539.
65. Mohareb, R. M.; Shams, H. Z.; Elkholy, Y. M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, 70, 317.
66. Attaby, F. A.; Eldin, S. M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, 56, 59.
67. Taylor, E. C.; Hartke, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 2456.
68. Seneci, P.; Nicola, M.; Inglesi, M.; Vanotti, E.; Resnati, G. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 311.
69. Leach, A. G.; McCoull, W.; Bailey, A.; Barton, P.; Mee, C.; Rosevere, E. *Chem. Res. Toxicol.* **2013**, 26, 703.
70. Smyth, L. A.; Matthews, T. P.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; Collins, I. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9627.
71. Kankanala, J.; Marchand, C.; Abdelmalak, M.; Aihara, H.; Pommier, Y.; Wang, Zh. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 2734.
72. (a) Tao, C.; Wang, Q.; Nallan, L.; Polat, T.; Koroniak, L.; Desai, N. WO Patent 2010144338. (b) Tanaka, Y.; Fujita, K.; Chujoh, Y.; Fukuda, S.; Ikenoue, Y.; Tagami, T.; Chiba, A.; Kodaira, A.; Matsumoto, H.; Nakagawa, T.; Yamada, T.; Suzuki, M.; Murata, M. EP Patent 1396493.
73. Metwally, N. H.; Abdallah, M. A.; Almagbrook, S. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 347.
74. Ragab, E. A.; Metwally, N. H.; Mohamed, M. S. *Synth. Commun.* **2017**, 47, 148.
75. Danagulyan, G. G.; Mkrtchyan, A. D.; Panosyan, G. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, 41, 485. [*Химия гетероцикл. соединений* **2005**, 569.]
76. Ahmed, S. A.; Elgendy, H. S. *Int. J. Adv. Res.* **2014**, 2, 865.
77. Elkholy, A.; Al-Qalaf, F.; Elnagdi, M. H. *ARKIVOC* **2008**, (xiv), 124.
78. Hassan, M. I.; Mousa, A. S. S.; Nasr, H. M. D. *J. Chem. Pharm. Res.* **2017**, 9(5), 164.
79. Bertrand, S. M.; Ancellin, N.; Beaufile, B.; Bingham, R. P.; Borthwick, J. A.; Boullay, A. B.; Boursier, E.; Carter, P. S.; Chung, C. W.; Churcher, I.; Dodic, N.; Fouchet, M. H.; Fournier, C.; Francis, P. L.; Gummer, L. A.; Herry, K.; Hobbs, A.; Hobbs, C. I.; Homes, P.; Jamieson, C.; Nicodeme, E.; Pickett, S. D.; Reid, I. H.; Simpson, G. L.; Sloan, L. A.; Smith, S. E.; Somers, D. O.; Spitzfaden, C.; Suckling, C. J.; Valko, K.; Washio, Y.; Young, R. J. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 7140.
80. Helmy, N. M.; El-Baih, F. E. M.; Al-Alshaikh, M. A.; Moustafa, M. S. *Molecules* **2011**, 16, 298.
81. Wardakhan, W. W.; Fleita, D. H. *Heteroat. Chem.* **2002**, 13, 108.
82. Wardakhan, W. W.; El-Sayed, N. N. E. *Egypt. J. Chem.* **2010**, 53, 515.
83. Julino, M.; Stevens, M. F. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1677.
84. (a) Pokhodylo, N. T.; Shyyka, O. Y. *Synth. Commun.* **2017**, 47, 1096. (b) Pokhodylo, N. T.; Shyyka, O. Ya.; Tupyshak, M. A.; Obushak, M. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 209. [*Химия гетероцикл. соединений* **2018**, 54, 209.]
85. Middleton, W. J. US Patent 2790806.
86. de Haën, C.; Nist, B. J.; Hansen, R. S.; Johnson, D. G.; Thompson, W. J. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 2109.
87. Durmus, A.; Gunbas, G.; Farmer, S. C.; Olmstead, M. M.; Mascal, M.; Legese, B.; Cho, J.-Y.; Beingsner, R. L.; Yamazaki, T.; Fenniri, H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11421.
88. Bardasov, I. N.; Mikhailov, D. L.; Alekseeva, A. U.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 21.
89. Ershov, O. V.; Mikhailov, D. L.; Bardasov, I. N.; Ievlev, M. Yu.; Belikov, M. Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 886. [*Журн. орган. химии* **2017**, 53, 869.]
90. Abu-Shanab, F. A. *J. Chem. Res., Synop.* **1999**, 430.
91. Дяченко, В. Д.; Кривоколыско, С. Г. *Укр. хім. журн.* **1996**, 62(9–10), 113.
92. Banerjee, S.; Wang, J.; Pfeffer, S.; Ma, D.; Pfeffer, L. M.; Patil, S. A.; Li, W.; Miller, D. D. *Molecules* **2015**, 20, 17152.
93. Elgemeie, G. E. H.; Elghandour, A. H. H. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1990**, 48, 281.
94. Bardasov, I. N.; Mikhailov, D. L.; Belikov, M. Yu.; Alekseeva, A. Yu.; Ershov, O. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 1600. [*Журн. орган. химии* **2016**, 52, 1607.]
95. Mascal, M.; Farmer, S. C.; Arnall-Culliford, J. R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8146.
96. Mascal, M.; Hecht, N. M.; Warmuth, R.; Moore, M. H.; Turkenburg, J. P. *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2348.
97. Mascal, M.; Hext, N. M.; Warmuth, R.; Arnall-Culliford, J. R.; Moore, M. H.; Turkenburg, J. P. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8479.
98. Junek, H.; Uray, G.; Kotzent, A. *Monatsh. Chem.* **1983**, 114, 973.

99. Dyachenko, V. D.; Kashner, A. Yu.; Samusenko, Yu. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, 84, 259. [Журн. общ. химии **2014**, 84, 266.]
100. Attaby, F. A.; Eldin, S. M. *Arch. Pharm. Res.* **1990**, 13, 274.
101. Abdel-Latif, E.; Mustafa, H. M.; Etman, H. A.; Fadda, A. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 43, 443. [Журн. орган. химии **2007**, 43, 443.]
102. (a) El-Taweel, F. M. A.; Elagamey, A. A.; El-Kenawy, A. A.; Waly, M. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2001**, 176, 215. (b) Mohareb, R. M.; Sherif, S. M.; Samy, A. M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1995**, 101, 57.
103. Aly, A. A.; El Malah, T.; Ishak, E. A.; Bräse, S. J. *Sulfur Chem.* **2016**, 37, 141.
104. Fadda, A. A.; Rabie, R.; Etman, H. A.; Fouda, A. S. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, 41, 7883.
105. Ammar, Y. A.; El-Sharief, A. M. Sh.; Mohamed, Y. A.; Salem, M. A.; Al-Sehemi, A. G.; El-Gaby, M. S. A. *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, 51, 975.
106. Yavari, I.; Taheri, Z.; Nematpour, M.; Sheikhi, A. *Synlett* **2014**, 2036.
107. Abdelrazek, F. M.; Fathy, A. E. M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2005**, 338, 329.
108. El Kholy, Y. M. *Egypt. J. Chem.* **1996**, 39, 249.
109. Sadek, K. U.; Shaker, R. M.; Elrady, M. A.; Elnagdi, M. H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6319.
110. Elgemeie, G. H.; Metwally, N. H. *J. Chem. Res., Synop.* **1999**, No 3, 208.
111. Elgemeie, G. E. H.; Hanfy, N.; Hopf, H.; Jones, P. G. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1998**, 54, 820.
112. Junek, H. *Monatsh. Chem.* **1964**, 95, 1201
113. Koitz, G.; Thierriechter, B.; Junek, H. *Heterocycles* **1983**, 20, 2405.
114. Daboun, H. A.; Abdou, S. E.; Khader, M. M. *Heterocycles* **1982**, 19, 1925.
115. Daboun, H. A.; Abdou, S. E.; Khader, M. M. *Arch. Pharm.* **1983**, 316, 564.
116. Victory, P.; Busquets, N.; Borrell, J. I.; Teixidó, J.; Serra, B.; Matallana, J. L.; Junek, H.; Sterk, H. *Heterocycles* **1995**, 41, 1013.
117. Ghabrial, S. S. *Egypt. J. Pharm. Sci.* **1993**, 34, 279.
118. Teixidó, J.; Borrell, J. I.; Serra, B.; Matallana, J. L.; Colominas, C.; Carrión, F.; Pascual, R.; Falcó, J. L.; Batllori, X. *Heterocycles* **1999**, 50, 739.
119. Dyachenko, V. D.; Sukach, S. M.; Dyachenko, A. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 51. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 51.]
120. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Polovinko, V. V.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 309. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 328.]
121. (a) Roifman, C. M.; Demin, P.; Freywald, A.; Grunberger, T.; Rounova, O.; Sharfe, N. WO Patent 2005092904. (b) Roifman, C. M.; Grunberger, T.; Rounova, O.; Demin, P.; Sharfe, N. US Patent 2003109502. (c) Roifman, C. M.; Grunberger, T.; Rounova, O.; Demin, P.; Sharfe, N. US Patent 2004072803.
122. Elnagdi, M. H.; Erian, A. W. W. *Arch. Pharm.* **1991**, 324, 853.
123. Sharanin, Yu. A.; Khoroshilov, G. E.; Nefedov, O. M.; Litvinov, V. P.; Shestopalov, A. M. *J. Org. Chem. USSR* **1989**, 25, 1182. [Журн. орган. химии **1989**, 25, 1315.]
124. Miky, J. A. A.; Farrag, A. A. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1997**, 36, 357.
125. El-Azab, I. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, 50(S1), E178.
126. Hosni, H. M.; Abdulla, M. M. *Acta Pharm.* **2008**, 58, 175.
127. Nesterov, V. N.; Dyachenko, V. D.; Sharanin, Yu. A.; Struchkov, Yu. T. *Russ. Chem. Bull.* **1996**, 45, 160. [Изв. АН, Сер. хим. **1996**, 169.]
128. Mahajan, N.; Gupta, V. K.; Kotwal, P.; Pannu, A. P. S.; Razdan, T. K. *J. Chem. Crystallogr.* **2011**, 41, 552.
129. Alizadeh, A.; Sadeghi, V.; Bayat, F.; Zhu, L.-G. *Synlett* **2014**, 2609.
130. Hammouda, M.; El-Ahl, A. S.; El-Toukhee, Y. M.; Metwally, M. A. *J. Chem. Res., Synop.* **2002**, 89.
131. Sadek, K. U.; Selim, M. A.; Elmaghaby, M. A.; Elnagdi, M. H. *Pharmazie* **1993**, 48, 419.
132. Shestopalov, A. M.; Rodinovskaya, L. A.; Litvinov, V. P.; Sharanin, Yu. A. *Dokl. Chem.* **1990**, 314, 271. [Докл. АН СССР **1990**, 314, 870.]
133. Bardasov, I. N.; Alekseeva, A. U.; Chunikhin, S. S.; Tafeenko, V. A.; Ershov, O. V. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 3919.
134. Dotsenko, V. V.; Ismiev, A. I.; Khrustaleva, A. N.; Frolov, K. A.; Krivokolysko, S. G.; Chigorina, E. A.; Snizhko, A. P.; Gromenko, V. M.; Bushmarinov, I. S.; Askerov, R. K.; Pekhtereva, T. M.; Suykov, S. Yu.; Papayanina, E. S.; Mazepa, A. V.; Magerramov, A. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 473. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 473.]
135. Bardasov, I. N.; Alekseeva, A. U.; Mihailov, D. L.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E.; Tafeenko, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2730.
136. Fuentes, L.; Márquez, C.; Contreras, M. C.; Lorenzo, J. M.; Fonseca, I.; Sanz-Aparicio, J.; Balcazar, J. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 29.
137. Raslan, M. A. *J. Chin. Chem. Soc.* **2000**, 47, 961.
138. (a) Fuentes, L.; Vaquero, J. J.; Soto, J. L. *Synthesis* **1982**, 320. (b) Fahmy, S. M.; Abd Allah, S. O.; Mohareb, R. M. *Synthesis* **1984**, 976. (c) Hafiz, I. S. A.; Rashad, M. E. E.; Mahfouz, M. A. E.; Elnagdi, M. H. *J. Chem. Res., Minireprint* **1998**, 2946; *J. Chem. Res., Synop.* **1998**, 690. (d) Abdelrazek, F. M.; Michael, F. A.; Mohamed, A. E. *Arch. Pharm.* **2006**, 339, 305. (e) Abed, N. M.; Ibrahim, N. S.; Fahmy, S. M.; Elnagdi, M. H. *Org. Prep. Proced. Int.* **1985**, 17, 107.
139. Al-Matar, H. M.; Khalil, K. D.; Meier, H.; Kolshorn, H.; Elnagdi, M. H. *ARKIVOC* **2008**, (xvi), 288.
140. Ibrahim, N. S.; Shams, H. Z.; Abd El-Maksoud Abd El-Aal, F.; Elnagdi, M. H. *J. Prakt. Chem.* **1987**, 329, 552.
141. Dyachenko, V. D.; Litvinov, V. P. *Dokl. Chem.* **1997**, 355, 153. [Докл. АН **1997**, 355, 62].
142. Sharanin, Yu. A.; Krivokolysko, S. G.; Dyachenko, V. D. *Russ. J. Org. Chem.* **1994**, 30, 620. [Журн. орган. химии **1994**, 30, 581.]
143. (a) Fadda, A. A.; Refat, H. M. *Monatsh. Chem.* **1999**, 130, 1487. (b) Zaki, M. E. A.; Fadda, A. A.; Samir, K.; Amer, F. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, 39, 1242. [Химия гетероцикл. соединений **2003**, 1413.] (c) Elagamey, A. A., El-Taweel, F. M. A., Abu El-Enein, R. A. N. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, 181, 2155.
144. Fadda, A. A.; Berghot, M. A.; Amer, F. A.; Badawy, D. S.; Bayoumy, N. M. *Arch. Pharm.* **2012**, 345, 378.
145. Elghandour, A. H. H.; Ibrahim, M. K. A.; Ali, F. M. M.; Elshikh, S. M. M. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1997**, 36B, 79.
146. Roman, S. V.; Dyachenko, V. D.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, 35, 1253. [Химия гетероцикл. соединений **1999**, 1435.]
147. (a) Abd El Latif, F. M.; El Rady, E. A.; Döpp, D. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, 40, 57. (b) Hishmat, O. H.; Abdel Galil, F. M.; Farrag, D. S. *Pharmazie* **1990**, 45, 793.
148. Elnagdi, M. H.; Harb, A. F. A.; Elghandour, A. H. H.; Hussien, A. H. M.; Metwally, S. A. M. *Gazz. Chim. Ital.* **1992**, 122, 299.

149. Dyachenko, I. V.; Rusanov, E. B.; Gutov, A. V.; Vovk, M. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, 83, 1383. [Журн. общ. химии **2013**, 83, 1132.]
150. Dyachenko, I. V.; Vovk, M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 48, 1574. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 1685.]
151. Abdel-Sayed, N. I. *Egypt. J. Chem.* **2009**, 52, 289.
152. Abu-Shanab, F. A.; Redhouse, A. D.; Thompson, J. R.; Wakefield, B. J. *Synthesis* **1995**, 557.
153. Keshk, E. M. *Heteroat. Chem.* **2004**, 15, 85.
154. Abu Elmaati, T. M.; Said, S. B.; Abu Elenein, N. S.; Khodeir, N. M.; Sofan, M. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, 40, 481.
155. Carrión, F.; Pettersson, S. H.; Rifá, J.; Farran, J.; Batllori, X.; Borrell, J. I.; Teixidó, J. *Mol. Diversity* **2010**, 14, 755.
156. Abu Elmaati, T. M. *Acta Chim. Slov.* **2002**, 49, 721.
157. (a) Junek, H.; Wolfbeis, O. S.; Sprintschnik, H.; Wolny, H. *Monatsh. Chem.* **1977**, 108, 689. (b) Junek, H. *Monatsh. Chem.* **1965**, 96, 2046. (c) Junek, H. *Monatsh. Chem.* **1964**, 95, 1473. (d) Junek, H.; Schmidt, A. R. O. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 2439.
158. Abu-Shanab, F. A.; Hessen, A. M.; Mousa, S. A. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, 44, 787.
159. Elmaati, T. A.; Said, S. B.; Elenein, N. A.; Sofan, M. A.; Khodeir, M. *Pol. J. Chem.* **2002**, 76, 945.
160. Abdelal, M. M. *Orient. J. Chem.* **2014**, 30, 1099.
161. Hassanien, A. Z. A.; Ghozlan, S. A. S.; Elnagdi, M. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, 40, 225.
162. Al-Omran, F.; Mohareb, R. M.; El-Khair, A. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 877.
163. Khodairy, A. *Synth. Commun.* **2011**, 41, 612.
164. Abu-Shanab, F. A.; Elnagdi, M. H.; Ali, F. M.; Wakefield, B. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1449.
165. Fahmy, S. M.; Abd Allah, S. O.; Mohareb, R. M. *Synthesis* **1984**, 976.
166. (a) El-Sakka, I. A. *J. Chem. Res., Synop.* **1996**, No 9, 434. (b) El-Kousy, S. M.; Mohareb, R. M.; Riad, M.; Elnagdi, M. *Pak. J. Sci. Ind. Res.* **1998**, 41, 81.
167. Ershov, O. B.; Bardasov, I. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 1178. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 1178.]
168. Das, P.; Chaudhuri, T.; Mukhopadhyay, C. *ACS Comb. Sci.* **2014**, 16, 606.
169. Sarkar, S.; Das, D. K.; Khan, A. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 6823.
170. Victory, P. J.; Teixidó, J.; Borrell, J. I. *Heterocycles* **1992**, 34, 1905.
171. Hameed, A.; Zehra, S. T.; Abbas, S.; Un Nisa, R.; Mahmood, T.; Ayub, K.; al-Rashida, M.; Bajorath, J.; Khan, K. M.; Iqbal, J. *Bioorg. Chem.* **2016**, 65, 38.
172. Lavanya, M.; Thirumalai, D.; Asharani, I. V.; Aravindan, P. G. *RSC Adv.* **2015**, 5, 86330.
173. Mukhopadhyay, C.; Das, P.; Butcher, R. J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4664.
174. Carrión, F.; Mont, N.; Batllori, X.; Borrell, J. I.; Teixidó, J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 215.
175. Abdelrazek, F. M.; Kassab, N. A. L.; Metwally, N. H.; Sobhy, N. A. *Eur. J. Chem.* **2010**, 1, 368.
176. Abdelrazek, F. M.; Metwally, N. H.; Kassab, N. A.; Sobhy, N. A.; Metz, P.; Jaeger, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47, 384.
177. Tu, M. S.; Li, Y.; Wang, X.; Jiang, B.; Wang, S. L.; Tu, S. J. *RSC Adv.* **2013**, 3, 3877.
178. Gómez de Andérez, D.; Helliwell, J. R.; Dodson, E. J.; Piniella, J. F.; Germain, G.; Alvarez-Larena, A.; Teixidó, J.; Victory, P. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1992**, 48, 104.
179. Fuentes, L.; Bonilla, L. A.; Contreras, M. C.; Lorenzo, M. J. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 2053.
180. Bardasov, I. N.; Alekseeva, A. U.; Yaschenko, N. N.; Zhitars, S. V.; Lyschchikov, A. N. *Heterocycl. Commun.* **2017**, 23, 269.
181. Li, J.; Yu, Y.; Tu, M. S.; Jiang, B.; Wang, S. L.; Tu, S. J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5361.
182. Alekseeva, A. Yu.; Mikhailov, D. L.; Bardasov, I. N.; Timrukova, D. V.; Ershov, O. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 1463. [Журн. орган. химии **2016**, 52, 1471.]
183. Alekseeva, A. Yu.; Bardasov, I. N.; Mikhailov, D. L.; Ershov, O. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 1243. [Журн. орган. химии **2017**, 53, 1227.]
184. Alekseeva, A. Yu.; Mikhailov, D. L.; Bardasov, I. N.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49, 1715. [Журн. орган. химии **2013**, 49, 1731.]
185. Sun, F.; Zhu, F.; Shao, X.; Li, Z. *Synlett* **2015**, 2306.
186. Shaabani, A.; Hooshmand, S. E.; Tabatabaei, A. T. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 351.
187. Hou, Q. Q.; Jing, Y. F.; Shao, X. S. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, 28, 1723.
188. Bardasov, I. N.; Alekseeva, A. U.; Ershov, O. V.; Belikov, M. Y. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5434.
189. Ibrahim, M. A.; El-Gohary, N. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, 53, 859.
190. (a) Anderson, D. R.; Hegde, S.; Reinhard, E.; Gomez, L.; Vernier, W. F.; Lee, L.; Liu, S.; Sambandam, A.; Snider, P. A.; Masih, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1587. (b) Anderson, D. R.; Vernier, W. F.; Lee, L. F.; Reinhard, E. J.; Hegde, S. G. US Patent 20040127511. (c) Anderson, D. R.; Hegde, S. G.; Kolodziej, S. A.; Vernier, W. F.; Reinhard, E. J. US Patent 6909001. (d) Reinhard, E. J.; Kolodziej, S. A.; Anderson, D. R.; Stehle, N. W.; Vernier, W. F.; Lee, L. F.; Hegde, S. G. US Patent 2004127519. (e) Anderson, D. R.; Reinhard, E. J.; Kolodziej, S. A.; Vernier, W. F.; Hegde, S. G. WO Patent 2004055019. (f) Anderson, D. R.; Vernier, W. F.; Lee, L. F.; Reinhard, E.; Hegde, S. G. WO Patent 2004054504.
191. El-Saghier, A. M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, 177, 1213.
192. Khodairy, A.; Hassan, N. S.; El-Wassimy, M. T. *Egypt. J. Chem.* **2011**, 54, 349.
193. Elkholy, Y. M. *Molecules* **2007**, 12, 361.
194. Hafez, E. A. A.; Khalifa, M. A. E.; Guda, S. K. A.; Elnagdi, M. H. *Z. Naturforsch. B* **1980**, 35, 485.
195. Abu-Shanab, F. A.; Mousa, S. A.; Eshak, E. A.; Sayed, A. Z.; Al-Harrasi, A. *Int. J. Org. Chem.* **2011**, 1, 207.
196. Abbas, H. A.-S.; Abd El-Karim, S. S.; Ahmed, E. M.; Eweas, A. F.; El-Awdan, S. A. *Acta Pol. Pharm.* **2016**, 73, 1163.
197. El-Shafei, A.; Fadda, A. A.; Khalil, A. M.; Ameen, T. A. E.; Badria, F. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 5096.
198. Wardakhan, W. W.; Louca, N. A. *J. Chil. Chem. Soc.* **2007**, 52, 1145.
199. Mohareb, R. M.; Moustafa, H. E. *Acta Pharm.* **2011**, 61, 51.
200. Kandeel, Z. E.; Abdelrazek, F. M.; Elnagdi, M. H.; El-Torgoman, A. M. *Heterocycles* **1986**, 24, 2455.
201. Elnagdi, M. H.; Barsy, M. A. A.; Abdel-Latif, F. M.; Sadek, K. U. *J. Chem. Res., Synop.* **1998**, N1, 26; *J. Chem. Res., Miniprint* **1996**, 188.
202. Al-Zaydi, K. M.; Elnagdi, M. H. *Z. Naturforsch. B* **2004**, 59, 721.
203. Hassanien, A. Z. A. *Afinidad* **2003**, 60, 468.
204. Al-Zaydi, K. M.; Borik, R. M.; Elnagdi, M. H. *Molecules* **2003**, 8, 910.
205. Elghandour, A. H. H.; Ibrahim, M. K. A.; Hafiz, I. S. A.; Elnagdi, M. H. *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, 25, 293.

206. Mohareb, R. M.; Mohamed, M. H.; Wardakhan, W. W. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, 167, 29.
207. Negm, A. M.; Abdelrazek, F. M.; Elnagdi, M. H.; Shaaban, L. H. *Egypt. J. Chem.* **1994**, 37, 509.
208. Negm, A. M.; Abdelrazek, F. M.; Elnagdi, M. H.; Shaaban, L. H. *Arch. Pharm. Res.* **1994**, 17, 411.
209. Yamada, T.; Nakagawa, T.; Tanaka, Y.; Fujita, K.; Tagami, T.; Ikenoue, Y.; Fukuda, S.; Chujo, Y.; Suzuki, M.; Murata, M. US Patent 2005250796.
210. Junek, H.; Mittelbach, M.; Thierrichter, B. *Monatsh. Chem.* **1979**, 110, 1279.
211. Elkanzi, N. A. A.; Aly, A. A.; Shawky, A. M.; El-Sheref, E. M.; Morsy, N. M.; El-Reedy, A. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, 53, 1941.
212. Khodairy, A.; Ahmed, E. A.; Abdel Ghany, H. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 242.
213. Salaheldin, A. M.; Alphy, M. K. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 307.
214. Elagamey, A. G. A.; El-Taweel, F. M. A. *J. Prakt. Chem.* **1991**, 333, 333.
215. Mittelbach, M.; Junek, H.; Kratky, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1107.
216. Khalifa, M. A. E.; Zayed, E. M.; Mohamed, M. H.; Elnagdi, M. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 1571.
217. Patil, R.; Ghosh, A.; Cao, P. S.; Sommer, R. D.; Grice, K. A.; Waris, G.; Patil, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 1129.
218. Grice, K. A.; Patil, R.; Ghosh, A.; Paner, J. D.; Guerrero, M. A.; Camacho, E. J. M.; Cao, P. S.; Niyazi, A. H.; Zainab, S.; Sommer, R. D.; Waris, G.; Patil, S. *New J. Chem.* **2018**, 42, 1151.
219. Davis, T.; Bagley, M. C.; Dix, M. C.; Murziani, P. G. S.; Rokicki, M. J.; Widdowson, C. S.; Zayed, J. M.; Bachler, M. A.; Kipling, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6832.
220. (a) Evdokimov, N. M.; Kireev, A. S.; Yakovenko, A. A.; Antipin, M. Y.; Magedov, I. V.; Kornienko, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9309. (b) Evdokimov, N. M.; Kireev, A. S.; Yakovenko, A. A.; Antipin, M. Y.; Magedov, I. V.; Kornienko, A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3443.
221. Verma, C.; Olasunkanmi, L. O.; Obot, I. B.; Ebenso, E. E.; Quraishi, M. A. *RSC Adv.* **2016**, 6, 53933.
222. Ghasemzadeh, M. A.; Abdollahi-Basir, M. H.; Babaei, M. *Green Chem. Lett. Rev.* **2015**, 8(3–4), 40.
223. Safaei-Ghomi, J.; Kiani, M.; Ziarati, A.; Shahbazi-Alavi, H. *J. Sulfur Chem.* **2014**, 35, 450.
224. Safaei-Ghomi, J.; Tavazo, M.; Vakili, M. R.; Shahbazi-Alavi, H. *J. Sulfur Chem.* **2017**, 38, 236.
225. Safaei-Ghomi, J.; Shahbazi-Alavi, H.; Heidari-Baghbahadorani, E. *RSC Adv.* **2014**, 4, 50668.
226. Shaabani, A.; Hajishaabanha, F.; Mofakham, H.; Maleki, A. *Mol. Diversity* **2010**, 14, 179.
227. Vereshchagin, A. N.; Elinson, M. N.; Anisina, Y. E.; Ryzhkov, F. V.; Goloveshkin, A. S.; Bushmarinov, I. S.; Zlotin, S. G.; Egorov, M. P. *Mendeleev Commun.* **2015**, 25, 424.
228. Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Y. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 47, 1460. [Химия гетероцикл. соединений **2011**, 1750.]
229. Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Y. N. *Tetrahedron* **2012**, 68, 5612.
230. Junek, H. *Monatsh. Chem.* **1963**, 94, 192.
231. (a) Hishmat, O. H.; Khalil, K. H. M.; Abdel Galil, F. M.; El-Naem, S. I.; Magd-El-Din, A. A. *Pharmazie* **1989**, 44, 793. (b) Gohar, A.-K. M. N.; Abdel-Latif, F. F.; El-Ktatny, M. S. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1987**, 26B, 274.
232. Abdou, S.; Fahmy, S. M.; Khader, M. M.; Elnagdi, M. H. *Monatsh. Chem.* **1982**, 113, 985.
233. Mahmoud, M. R.; El-Azm, F. S. M. *J. Chem. Res.* **2013**, 535.
234. Gohar, A. K. M. N.; Abdel-Latif, F. F.; El-Ktatny, M. S. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1986**, 25B, 404.
235. O'Callaghan, C. N.; McMurry, T. B. H.; O'Brien, J. E.; Draper, S. M. *J. Chem. Res., Synop.* **1997**, 312; *J. Chem. Res., Miniprint* **1997**, 2101.
236. O'Callaghan, C. N.; McMurry, T. B. H.; O'Brien, J. E. *J. Chem. Res., Synop.* **1995**, 490; *J. Chem. Res., Miniprint* **1995**, 3001.
237. O'Callaghan, C. N.; McMurry, T. B. H.; O'Brien, J. E.; Draper, S. M.; Wilcock, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1067.
238. Ibrahim, M. A.; El-Gohary, N. M. *Tetrahedron* **2018**, 74, 512.
239. Zhao, D.; Li, Z.; Xiu, J. *Chin. J. Chem. Eng.* **2000**, 8, 366.
240. Tu, X. J.; Fan, W.; Hao, W. J.; Jiang, B.; Tu, S. J. *ACS Comb. Sci.* **2014**, 16, 647.
241. Abdelmoniem, A. M.; Ghozlan, S. A. S.; Abdelmoniem, D. M.; Elwahy, A. H. M.; Abdelhamid, I. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 2844.
242. Elinson, M. N.; Vereshchagin, A. N.; Anisina, Y. E.; Egorov, M. P. *Polycyclic Aromat. Compd.* **2017**, DOI: 10.1080/10406638.2017.1363062.
243. Ershov, O. V.; Melekhin, E. A.; Bardasov, I. N.; Kayukov, Y. S.; Eremkin, A. V.; Nasakin, O. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 1380. [Журн. орган. химии **2006**, 42, 1395.]
244. Bardasov, I. N.; Alekseeva, A. Y.; Malyskhina, N. L.; Ershov, O. V.; Grishanov, D. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 830. [Журн. орган. химии **2016**, 52, 844.]
245. Melekhin, E. A.; Bardasov, I. N.; Ershov, O. V.; Eremkin, A. V.; Kayukov, Y. S.; Nasakin, O. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 622. [Журн. орган. химии **2006**, 42, 639.]
246. Zhang, W.; Wang, J.; Mao, J.; Hu, L.; Wu, X.; Guo, C. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1985.
247. Bardasov, I. N.; Alekseeva, A. U.; Mihailov, D. L.; Ershov, O. V.; Grishanov, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1830.
248. Kamel, M. M. *Acta Chim. Slov.* **2015**, 62, 136.
249. Hanna, M. A.; Khodeir, M. N.; Mashaly, M. A.; El-Shafei, H. M. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1994**, 60, 257.
250. Alekseeva, A. Y.; Bardasov, I. N.; Malyskhina, N. L.; Ershov, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 1050. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 1050.]
251. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Chernega, A. N.; Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, 52, 969. [Изв. АН, Сер. хим. **2003**, 918.]
252. Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P.; Chernega, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, 43, 599. [Химия гетероцикл. соединений **2007**, 716.]
253. Dotsenko, V. V.; Chigorina, E. A.; Krivokolysko, S. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 626. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 626.]
254. Barsy, M. A.; Abd El Latif, F. M.; Ahmed, S. M.; El-Maghraby, M. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, 165, 1.
255. Radwan, A. M.; Eslam, E. E.; Kassab, R.; Elnagdi, M. H. *J. Chem. Soc. Pak.* **1996**, 18, 166.
256. (a) Raslan, M. A.; Abd El-Latif, F. M.; Otto, H. H.; Sadek, K. U. *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, 32, 276. (b) Raslan, M. A.; Abd El-Latif, F. M.; Otto, H. H.; Sadek, K. U. *J. Chin. Chem. Soc.* **2000**, 47, 947.

257. Barsy, M. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, 178, 2255.
258. Kamal, M.; Ibrahim, A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1990**, 47, 61.
259. Metwally, M. A.; Gouda, M. A.; Harmal, A. N.; Khalil, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 56, 254.
260. Ivanov, S. M.; Mironovich, L. M.; Rodinovskaya, L. A.; Shestopalov, A. M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2017**, 66, 1126. [Изв. АН, Сер. хим. **2017**, 1126.]
261. Al-Mousawi, S. M.; Kaul, K.; Mohammad, M. A.; Elnagdi, M. H. *J. Chem. Res., Synop.* **1997**, No 9, 318; *J. Chem. Res., Miniprint* **1997**, No 9, 2026.
262. Kandeel, Z. E.; Hafez, E. A.; Sleim, M. A.; Abdelatif, F. M.; Elnagdi, M. H. *Heteroat. Chem.* **1995**, 6, 305.
263. Khalil, M. A. *J. Chin. Chem. Soc.* **2002**, 49, 1069.
264. Elkanzi, N. A. A.; Morsy, N. M.; Aly, A. A.; El Malah, T.; Shawky, A. M. *J. Sulfur Chem.* **2016**, 37, 114.
265. Mohareb, R. M.; Shams, H. Z.; Aziz, S. I. *Sulfur Lett.* **1991**, 13, 101.
266. Belikov, M. Yu.; Fedoseev, S. V.; Ievlev, M. Yu.; Ershov, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 447 [Химия гетероцикл. соединений **2018**, 54, 447.]
267. (a) Eberts, F. S., Jr. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1960**, 3, 107. (b) Eberts, F. S., Jr.; Slomp, G.; Johnson, J. L. *Arch. Biochem. Biophys.* **1961**, 95, 305.
268. (a) Ingbar, S. H. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1961**, 21, 128. (b) Dhindsa, K. S. *Acta Anat.* **1980**, 106, 468.
269. (a) Paul, J. W.; Quach, T. T.; Duchemin, A. M.; Schrier, B. K.; DaVanzo, J. P. *Dev. Brain Res.* **1990**, 55, 21. (b) Houlihan, R. T.; DaVanzo, J. P. *Exp. Neurol.* **1964**, 10, 183.
270. (a) Dhindsa, K. S.; Enesco, H. E. *Acta Anat.* **1976**, 95, 58. (b) Dhindsa, K. S.; Enesco, H. E. *Acta Anat.* **1978**, 100, 44.
271. Paul, J. W.; DaVanzo, J. P. *Dev. Brain Res.* **1992**, 67, 113.
272. Essman, W. B. *Psychopharmacologia* **1966**, 9, 426.
273. (a) Chamberlain, T. J.; Rothschild, G. H.; Gerard, R. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1963**, 49, 918. (b) Banfi, S.; Cornelli, U.; Fonio, W.; Doricotti, L. *J. Pharmacol. Methods* **1982**, 8, 255.
274. (a) Panzer, J. D.; Atkinson, W. H. *Psychosomatics* **1969**, 10, 136. (b) Davenport, J. W. *Science* **1970**, 167, 1007.
275. Ritchie, K.; Harris, J. *Anal. Chem.* **1969**, 41, 163.
276. Fouda, A. S.; Fouad, R. R. *Cogent Chem.* **2016**, 2, 1221174.
277. Andreu, R.; Carrasquer, L.; Franco, S.; Garín, J.; Orduna, J.; Martínez de Baroja, N.; Alicante, R.; Villacampa, B.; Allain, M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6647.
278. Davis, M. C.; Groshens, T. J.; Parrish, D. A. *Synth. Commun.* **2010**, 40, 3008.
279. Farat, O. K.; Farat, S. A.; Ananyev, I. V.; Okovytyy, S. I.; Tatarets, A. L.; Markov, V. I. *Tetrahedron* **2017**, 73, 7159.
280. Dworzak, R.; Fabian, W. M. F.; Kieslinger, D.; Junek, H. *Dyes Pigm.* **1997**, 34, 13.
281. Ershov, O. V.; Bardasov, I. N.; Alekseeva, A. Y.; Ievlev, M. Y.; Belikov, M. Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 1025. [Журн. орган. химии **2017**, 53, 1014.]
282. Boila-Göckel, A.; Junek, H. *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341, 20.
283. Shaabani, A.; Hooshmand, S. E. *Mol. Diversity* **2018**, 22, 207.
284. (a) Fadda, A. A.; Bondock, S.; Rabie, R.; Etman, H. A. *Turk. J. Chem.* **2008**, 32, 259. (b) Fadda, A. A.; Rabie, R. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, 42, 771.
285. (a) Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, 68, 737. [Успехи химии **1999**, 68, 817.] (b) Dyachenko, V. D.; Dyachenko, I. V.; Nenajdenko, V. G. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, 87, 1. [Успехи химии **2018**, 87, 1.]
286. Dotsenko, V. V.; Frolov, K. A.; Krivokolysko, S. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49, 657. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 705.]